

妊娠中期单纯性甲状腺自身抗体阳性及单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局的影响

周娟, 侯雯雯, 朱烨, 仲丹, 周雪, 翟永宁

(南京医科大学附属妇产医院妇产科, 江苏 南京 210004)

摘要:目的 分析甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)在妊娠中晚期的患病率及滴度的变化特点,探讨妊娠中期单纯性 TPOAb 阳性和单纯性低甲状腺素(T₄)血症对妊娠结局的影响。方法 选择 2015 年 5 月至 10 月在南京医科大学附属妇产医院产科产前门诊接受孕期检查的孕 20~27 周妊娠妇女 2 300 例,作为 TPOAb 阴性(-)组,用于制定妊娠中期甲状腺功能正常值的参考范围,其中甲状腺功能正常者 2 075 例,作为甲状腺功能正常组;妊娠中期 TPOAb 阳性孕妇 167 例,作为 TPOAb 阳性(+)组;采用化学发光免疫法分别于孕 20~27 周、孕 30~34 周及孕 36~40 周序贯检测孕妇血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT₄)、TPOAb,追踪记录孕期病情变化直至分娩。结果 妊娠中期 FT₄ 的参考值为 9.82~16.77 pmol·L⁻¹、TSH 的参考值为 0.60~4.88 mIU·L⁻¹;TPOAb(+)组亚临床甲减发病率较 TPOAb(-)组高(7.7% vs. 2.48%, $P < 0.05$);与孕 20~27 周组相比较,孕 30~34 周组和孕 36~40 周组 TPOAb 阳性发病率均明显下降($P < 0.01$);以孕 20~27 周组的 111 例 TPOAb 阳性者为观察对象,三个时期 TPOAb 滴度呈进行性下降;单纯性 TPOAb(+)者 149 例,单纯性低甲状腺素(T₄)血症者 111 例,单纯性 TPOAb(+)组与甲状腺功能正常组比较,妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎膜早破、羊水异常、胎位异常、胎盘异常、脐带异常、妊娠丢失、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、胎儿发育异常、胎儿生长受限、巨大儿、有指征剖宫产、产后出血发病率均差异无统计学意义($P > 0.05$),单纯性低 T₄ 组与甲状腺功能正常组比较,妊娠期糖尿病、巨大儿发病率及有指征剖宫产发生率明显升高(分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),余各指标比较均差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TPOAb 阳性率及滴度随孕周增加均呈逐渐下降趋势,妊娠中期单纯性 TPOAb 阳性不增加不良妊娠结局及并发症的发生率,单纯性低 T₄ 血症与妊娠期糖尿病、巨大儿发病率及有指征剖宫产发生率升高有关。

关键词:妊娠中期;甲状腺过氧化物酶抗体;单纯性低甲状腺素血症;妊娠结局;妊娠并发症

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.035

Effect of positive thyroid autoantibodies and simple hypothyroxinemia in the second trimester of pregnancy on pregnancy outcomes

ZHOU Juan, HOU Wenwen, ZHU Ye, ZHONG Dan, ZHOU Xue, ZHAI Yongning

(Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210004, China)

Abstract: **Objective** To analyze the incidence rates and titer changes of thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in the second and third trimester of pregnancy, and to discuss the effect of simple positive TPOAb and simple hypothyroxinemia in the second trimester of pregnancy on pregnancy outcome. **Methods** A total of 2 300 pregnant women who were examined at their 20th to 27th gestation week in Antenatal Clinic of Obstetrics Department, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from May to October 2015 were selected as negative TPOAb group to generate the euthyroid reference range of serum thyroid function in the mid trimester of pregnancy. Among them, 2 075 women with normal thyroid function were named normal thyroid function group. A hundred and sixty-seven women with positive TPOAb in the second trimester of pregnancy were named positive TPOAb group. The serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT₄) and TPOAb of pregnant women were detected by chemiluminescence immunoassay method in three stages, which were 20th to 27th gestational week, 30th to 34th gestational week and 36th to 40th gestational week. Their condition changes during pregnancy until delivery were traced and recorded. **Results** The euthyroid reference ranges of serum FT₄ and TSH in the mid trimester of pregnancy were 9.82 to 16.77 pmol·L⁻¹ and 0.60 to 4.88 mIU·L⁻¹, respectively. The morbidity of subclinical hypothyroidism in positive TPOAb group was higher than that in negative TPOAb group (7.7% vs. 2.48%, $P < 0.05$). The incidence rates of positive TPOAb in 30th to 34th gestational week and 36th to 40th gestational week were significantly low-

er than that in 20th to 27th gestational week ($P < 0.01$). A hundred and eleven cases of pregnant women with positive TPOAb in their 20th to 27th gestational week were observed continuously, the titer of TPOAb decreased progressively in three periods. There were 149 cases of simple positive thyroid autoantibody, and 111 cases of simple hypothyroxinemia. Compared with normal thyroid function group, the differences of the incidence rates of gestational diabetes and hypertension disorders complicating pregnancy, as well as premature rupture of membrane, amniotic fluid abnormality, abnormal fetal position, placenta abnormality, umbilical cord abnormality, pregnancy loss, preterm birth, fetal distress, neonatal asphyxia, fetal dysplasia, fetal growth restriction, macrosomia, cesarean section with indications and postpartum hemorrhage in simple positive TPOAb group were not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with normal thyroid function group, the incidence rates of gestational diabetes and macrosomia as well as cesarean section with indications in simple hypothyroxinemia group were increased significantly ($P < 0.01$, $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively), and the other indexes had no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion** The rate of positive TPOAb and the titer of TPOAb decreased with the increase of gestational week. In the mid trimester of pregnancy simple positive TPOAb did not increase the incidence rates of adverse pregnancy outcomes and complications. The simple hypothyroxinemia was related to the increased incidence rates of gestational diabetes, macrosomia and cesarean section with indications.

Key words: Mid trimester of pregnancy; Thyroid peroxidase antibody; Simple hypothyroxinemia; Pregnancy outcome; Pregnancy complication

妊娠期甲状腺功能异常可导致流产、早产、死胎、妊娠期高血压疾病或胎儿神经系统发育异常等结局^[1], 研究显示妊娠期甲状腺自身抗体阳性也与妊娠不良结局及其后代发育不良有关^[2]。本研究通过对妊娠中晚期甲状腺功能及抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的检测, 分析TPOAb在妊娠中晚期的变化特点, 探讨妊娠中期单纯性TPOAb阳性和单纯性低甲状腺素(T4)血症对妊娠结局的影响, 为今后的临床观察与干预提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年5月至10月于南京医科大学附属妇产医院产科产前门诊行产前检查的孕中期妇女, 年龄范围为19~44岁, 年龄(28.83 ± 3.62)岁, 孕20~27周。入选孕妇均满足以下条件: (1)无甲状腺相关疾病的个人史及家族史; (2)妊娠前及妊娠期间未服用影响甲状腺功能的药物(雌激素类除外); (3)妊娠早期及中期TPOAb均阴性; (4)查体未触及甲状腺肿大; (5)无严重妊娠并发症; (6)单胎妊娠; (7)无其他自身免疫性疾病。共筛出孕妇2300例, 用于制定孕中期甲状腺功能正常值的参考范围。被剔除的妊娠中期TPOAb阳性孕妇有167例。孕妇于孕20~27周、孕30~34周及孕36~40周分别定量检测血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、TPOAb水平, 孕期均定期产检, 最长每4周产前检查一次, 追踪孕期病情变化直至分娩。本研究获南京医科大学附属妇产医院伦理委员会批准, 患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 检测方法 采取受试者清晨空腹肘静脉血

3 mL, 以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、10 min离心标本, 分离血清后, 采用化学发光免疫法测定FT4、TSH、TPOAb水平。所有检测均采用德国罗氏化学发光分析仪Roche Cobas e 602及配套试剂完成, 各指标的批间变异和批内变异均 $<5\%$ 。

1.2.2 诊断标准 妊娠妇女以美国国家临床生化研究院(NACB)^[3]推荐的方法, 以第2.5和第97.5百分位作为TSH和FT4正常值的下限和上限, 确立孕中期甲状腺功能正常值的参考范围, TPOAb以生产厂家提供的参考值 $0 \sim 34\text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为正常值, $\text{TPOAb} > 34\text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 为阳性。根据本研究建立的妊娠中期参考范围, 对妊娠中期甲状腺功能异常患病率进行统计分析, 甲状腺功能异常的诊断标准参照2012年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[4], 其中单纯甲状腺自身抗体阳性是指 $\text{TPOAb} > 34\text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、不伴有血清TSH和FT4异常, 单纯性低甲状腺素(T4)血症以FT4水平低于正常参考值范围的第5百分位数、血清TSH和TPOAb水平正常为标准。

1.2.3 观察终点 以妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎膜早破、羊水异常(包括羊水过多及羊水过少)、胎位异常(包括臀位或横位)、胎盘异常(包括胎盘形态异常、胎盘粘连、前置胎盘、胎盘早剥、胎盘绒毛膜羊膜炎)及脐带异常(包括脐带绕颈、脐带绕体、脐带脱垂、脐带真结、脐带扭转)为妊娠并发症的观察终点, 以妊娠丢失(包括流产及死胎)、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息、胎儿发育异常、胎儿生长受限、巨大儿、有指征剖宫产、产后出血为妊娠结局的观察终点, 对各组发生率或发病率进行统计分析。

表1 妊娠中期甲状腺功能异常患病率比较/例(%)

组别	例数	甲减	亚临床甲减	甲亢	亚临床甲亢	单纯性低 T4 血症	单纯性 TPOAb(+)	甲状腺功能正常
TPOAb(+)组	167	1(0.60)	13(7.78)	2(1.20)	2(1.20)	—	149(89.22)	—
TPOAb(-)组	2 300	0(0.00)	57(2.48)	10(0.43)	47(2.04)	111(4.83)	—	2 075(90.22)
χ^2 值		2.962	14.034	0.627	0.220			
P 值		0.085	0.000	0.428	0.639			

注:“—”表示此项无数据

1.3 统计学方法 全部检测数据均输入 Excel 表,应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。观测资料主要为计数资料,组间比较为 χ^2 检验(常规 χ^2 检验或校正 χ^2 检验),其中 TPOAb 滴度为非正态的计量资料,采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 参考值的确定 2 300 例孕妇作为本研究制定妊娠期甲状腺功能实验室正常值参考范围的对象,经正态性检验,血清 FT4 符合正态分布,TSH、TPOAb 符合非正态分布。妊娠中期 FT4 的参考值为 9.82 ~ 16.77 pmol · L⁻¹、TSH 的参考值为 0.60 ~ 4.88 mIU · L⁻¹。

2.2 甲状腺功能异常患病率比较 2 300 例孕妇 TPOAb 阴性,纳入 TPOAb 阴性(-)组;167 例孕妇 TPOAb 阳性,纳入 TPOAb 阳性(+)组。分别统计两组临床甲状腺功能减低、亚临床甲减、临床甲状腺功能亢进、亚临床甲亢、单纯性甲状腺自身抗体阳性者及甲状腺功能正常者例数(见表 1)。两组比较,TPOAb(+)组亚临床甲减发病率较 TPOAb(-)组高($P < 0.05$),甲减、甲亢、亚临床甲亢发病率之间均差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 1。

2.3 TPOAb 患病率及滴度的变化 805 例孕妇由于拒绝检查甲功、转院、早产或妊娠丢失等原因未行序贯检测,余 1 662 例孕妇分别于孕 20 ~ 27 周、孕 30 ~ 34 周及孕 36 ~ 40 周序贯检测血清 FT4、TSH、TPOAb,三个时期 TPOAb 阳性者分别为 111 例(6.68%)、73 例(4.39%)及 52 例(3.13%)。与孕 20 ~ 27 周组相比较,孕 30 ~ 34 周组及孕 36 ~ 40 周组 TPOAb 阳性发病率均明显下降($\chi^2 = 8.308, P = 0.004$ 和 $\chi^2 = 22.457, P = 0.000$);以孕 20 ~ 27 周组的 111 例 TPOAb 阳性者为跟踪观察对象,三个时期 TPOAb 滴度的均数分别为 78.94(49.65 ~ 161.30)、41.73(29.14 ~ 100.77)、32.67(18.03 ~ 81.99) IU · mL⁻¹,TPOAb 滴度进行性下降,孕 20 ~ 27 周组与孕 30 ~ 34 周组比较差异有统计学意义($Z = -5.666, P = 0.000$),孕 30 ~ 34 周组与孕 36 ~ 40 周组比较差异有统计学意义($Z = -2.173, P = 0.003$)。

2.4 妊娠中期单纯性 TPOAb(+)组及单纯性低 T4 组与甲状腺功能正常组妊娠结局及并发症比较 将接受孕期检查的妊娠妇女 2 300 例中甲状腺功能正常者 2 075 例作为甲状腺功能正常组,妊娠中期单纯性 TPOAb(+)组及单纯性低 T4 血症组与正常对照组进行比较,单纯性 TPOAb(+)组与正常对照组妊娠并发症及妊娠结局各指标比较均差异无统计学意义($P > 0.05$),单纯性低 T4 血症组妊娠期糖尿病、巨大儿及有指征剖宫产明显高于正常对照组,差异有统计学意义(分别为 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),余各指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 2 和表 3。

表2 妊娠中期单纯性 TPOAb(+)组与甲状腺功能正常组妊娠结局及并发症比较/例(%)

项目	甲状腺功能正常组 (n = 2 075)	单纯性 TPOAb(+)组 (n = 149)	χ^2 值	P 值
妊娠期糖尿病	397(19.13)	29(19.46)	0.010	0.921
妊娠期高血压疾病	56(2.70)	6(4.03)	0.460	0.498
胎膜早破	570(27.47)	38(25.50)	0.271	0.603
羊水异常	68(3.28)	6(4.03)	0.066	0.798
胎位异常	85(4.10)	10(6.71)	2.325	0.127
有指征剖宫产	718(34.60)	52(34.90)	0.003	0.958
新生儿窒息	9(0.43)	1(0.67)	0.000	1.000
产后出血	109(5.25)	9(6.04)	0.171	0.679
胎儿窘迫	137(6.60)	8(5.37)	0.347	0.556
妊娠丢失	11(0.53)	1(0.67)	0.000	1.000
早产	68(3.28)	7(4.70)	0.861	0.353
胎儿发育异常	12(0.58)	1(0.67)	0.000	1.000
脐带异常	622(29.98)	38(25.50)	1.333	0.248
胎儿生长受限	9(0.43)	2(1.34)	0.851	0.356
胎盘异常	73(3.52)	7(4.70)	0.558	0.455
巨大儿	174(8.39)	14(9.40)	0.183	0.668

3 讨论

3.1 妊娠期 TPOAb 阳性和低 T4 血症的发生及意义 甲状腺过氧化物酶(TPO)是位于甲状腺滤泡上皮细胞顶端的膜结合糖蛋白,是甲状腺激素合成过程中重要的酶,其抗体称为 TPOAb。TPO 和 TPOAb 结合的免疫反应可引起甲状腺细胞损伤,TPOAb 阳

**表3 妊娠中期单纯性低 T4 血症组与甲状腺功能正常组
妊娠结局及并发症比较/例(%)**

项目	甲状腺功能 正常组 (n=2 075)	单纯性低 T4 血症组 (n=111)	χ^2 值	P 值
妊娠期糖尿病	397(19.13)	36(32.43)	11.733	0.001
妊娠期高血压疾病	56(2.70)	4(3.60)	0.073	0.787
胎膜早破	570(27.47)	38(34.23)	2.401	0.121
羊水异常	68(3.28)	6(5.41)	0.881	0.348
胎位异常	85(4.10)	8(7.21)	1.798	0.180
有指征剖宫产	718(34.60)	50(45.05)	5.042	0.025
新生儿窒息	9(0.43)	1(0.90)	0.000	1.000
产后出血	109(5.25)	6(5.41)	0.005	0.944
胎儿窘迫	137(6.60)	6(5.41)	0.247	0.619
妊娠丢失	11(0.53)	0(0.00)	0.006	0.936
早产	68(3.28)	8(7.21)	3.749	0.053
胎儿发育异常	12(0.58)	0(0.00)	0.021	0.885
脐带异常	622(29.98)	32(28.83)	0.066	0.797
胎儿生长受限	9(0.43)	1(0.90)	0.000	1.000
胎盘异常	73(3.52)	8(7.21)	3.051	0.081
巨大儿	174(8.39)	20(18.02)	12.089	0.001

性是诊断桥本甲状腺炎的重要指标,高滴度的 TPOAb 是甲状腺功能减退症的危险因素。碘缺乏是妊娠期女性发生低 T4 血症的主要原因之一,女性在妊娠后至围生期及哺乳期对甲状腺激素的需求量明显增加,如果存在中重度缺碘的情况下,即可发生血清游离 T4 水平下降,导致低 T4 血症。本研究显示妊娠中期 TPOAb(+)组亚临床甲减的发生率明显高于 TPOAb(-)组,分析原因为妊娠期甲状腺激素需求的增加,部分孕前甲状腺功能正常但已经受到自身免疫损伤的妇女妊娠后由于没有足够的甲状腺储备,在妊娠期逐步出现亚临床甲减或临床甲减。由于母体对胎儿的免疫耐受作用,甲状腺自身抗体在妊娠后滴度逐渐下降,妊娠 20~30 周下降至最低滴度,降低幅度为 50% 左右。分娩后甲状腺抗体滴度回升,产后 6 个月恢复到妊娠前水平^[4]。本研究证实妊娠期随孕周增加,TPOAb 阳性率及滴度均呈逐渐下降趋势。

3.2 妊娠期 TPOAb 阳性及单纯性低 T4 血症与妊娠结局关系的探讨 近年来国内外研究显示 TPOAb 阳性与妊娠妇女流产、早产、胎膜早破及产后甲状腺炎发病风险增加相关^[5-8],TPOAb 阳性母亲的后代智力评分和运动能力评分均低于 TPOAb 阴性母亲的后代^[9],但单纯性甲状腺自身抗体阳性与妊娠不良结局是否相关尚无定论;刘正云和张克勤^[10]

研究表明单纯 TPOAb 阳性孕妇胎膜早破、羊水异常、胎儿窘迫患病风险增高,而妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、早产与健康孕妇差异无统计学意义;Haddow 等^[8]报道妊娠早期甲状腺抗体阳性妇女的胎膜早破明显增加,而早产的发生率没有增加。本研究结果显示单纯性 TPOAb(+)组妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎膜早破、胎儿生长受限、妊娠丢失、早产、胎儿窘迫、新生儿窒息及产后出血等结局与正常对照组相比均差异无统计学意义,与以上研究结果均有差别,笔者分析可能与研究的观察起始点不同、甲状腺功能正常参考值及样本量差别等有关,有待大样本多中心临床研究进一步证实。

本研究统计妊娠中期单纯性低 T4 血症的发病率为 4.82%,与贺译平等^[11]报道的 4.52% 患病率一致。单纯性低甲状腺素血症与妊娠不良结局是否相关亦无定论;Casey 等^[12]对 17 298 例妊娠期女性进行研究,未发现低甲状腺素血症女性存在不良妊娠结局;Cleary-Goldman 等^[13]对 10 990 例女性在孕早期和孕中期进行分析,发现孕早期时低 T4 血症与早产、巨大儿有关,孕中期则与妊娠糖尿病相关。本研究结果显示单纯性低 T4 组妊娠期糖尿病、巨大儿及有指征剖宫产发病率明显升高,与 Cleary-Goldman 等研究结果相似。

3.3 妊娠期 TPOAb 阳性与单纯性低 T4 血症的临床干预策略 诊治指南^[4]推荐,单纯性 TPOAb 阳性妇女妊娠期间需要定期监测血清 TSH,如果 TSH 超过了妊娠特异的参考值范围,应给予左旋甲状腺素(L-T₄)治疗,本研究结果支持该推荐。指南同时指出单纯性低甲状腺素血症增加不良妊娠结局和后代神经智力发育损害的证据不足,不常规推荐 L-T₄ 治疗,本研究结果表明妊娠中期单纯性低 T4 血症与妊娠期糖尿病、巨大儿发病率及有指征剖宫产发生率升高有关,临床是否需要干预及如何干预仍需前瞻性多中心随机对照研究,以进一步探讨低甲状腺素血症的处理原则。

综上所述,妊娠中期单纯性 TPOAb 阳性可能与不良妊娠结局及并发症无关,妊娠中期单纯性低 T4 血症可能与妊娠期糖尿病、巨大儿及有指征剖宫产发生率升高有关,后期研究可继续追踪子代的运动及智力发展水平,以期更全面的评估妊娠中期单纯性 TPOAb 阳性及单纯性低 T4 血症对子代长期的影响。

参考文献

- [1] LAZARUS JH. Thyroid function in pregnancy[J]. Br Med Bull, 2011,97(2):137-148.