

# 妊娠期甲状腺功能及抗体筛查对妊娠结局的影响

李琼华

**【摘要】** 目的 探讨甲状腺功能及抗体筛查对孕妇妊娠结局的影响。方法 2012-10/2013-10 月对 750 例孕妇行产前甲状腺功能筛查,另选取 750 名非妊娠妇女为对照组,分别采用免疫吸附法测定两组甲状腺过氧化酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)、促甲状腺素(thyrotropin,TSH)、总甲状腺素(total thyroxine,TT<sub>4</sub>)、血清游离甲状腺素(serum free thyroxine,FT<sub>4</sub>)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine,FT<sub>3</sub>)以及总三碘甲腺原氨酸(total triiodothyronine,TT<sub>3</sub>)水平。结果 750 例孕妇中共发现甲状腺功能亢进(甲亢)78 例(10.40%),甲状腺功能减退(甲减)62 例(8.27%),TPOAb 阳性 25 例(3.33%),而对照组中甲亢 12 例(1.60%)、甲减 8 例(1.07%),TPOAb 阳性 78 例(10.40%),两组甲亢、甲减及 TPOAb 阳性率具有统计学差异( $P < 0.05$ )。与正常妊娠组相比,甲减组患者早产、妊娠高血压、孕期贫血、孕期低体重、胎儿窘迫、孕期糖代谢异常发生率显著升高( $P < 0.05$ ),而甲亢组患者子痫前期、孕期心脏病、流产、早产、胎儿窘迫、新生儿生长受限发生率显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 与正常妇女相比,妊娠妇女甲状腺功能异常发生率较高,应引起孕妇及医生的重视。妊娠期甲状腺功能异常患者不良妊娠结局发生率较高,因此临床工作者应重视妊娠期甲状腺功能筛查,做到早筛查,早诊治,以改善患者妊娠结局。

**【关键词】** 妊娠期;甲状腺功能;妊娠状况

**【中图分类号】** R 581

**【文献标识码】** A

doi:10.3969/j.issn.1009-2595.2014.04.013

## Affect of Thyroid Function and Antibody Screening during Pregnancy on Pregnancy Outcomes

LI Qiong-hua. Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Hospital of Invalides, Wuhan Hubei 430079, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of thyroid function screening during pregnancy on pregnancy outcome. **Methods** The levels of thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroid-stimulating hormone (TSH), total thyroxine (TT<sub>4</sub>), serum free thyroxine (FT<sub>4</sub>), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) and total triiodothyronine (TT<sub>3</sub>) of 750 cases pregnant women and 750 non-pregnant women were determined. **Results** In 750 pregnant women, 78 cases (10.40%) had hyperthyroidism, 62 cases (8.27%) had hypothyroidism, 25 cases (3.33%) had TPOAb positive. In 750 non-pregnant women, 12 cases (1.60%) had hyperthyroidism, 8 cases (1.07%) had hypothyroidism, 78 cases (10.40%) had TPOAb positive. The hyperthyroidism, hypothyroidism, and TPOAb positive rate of two groups were significantly different ( $P < 0.05$ ). The incidence of premature birth, pregnancy-induced hypertension, anemia during pregnancy, pregnancy low birth weight, fetal distress, abnormal glucose metabolism during pregnancy were significantly higher in hypothyroidism patients than in normal pregnancy ( $P < 0.05$ ). The rates of pre-eclampsia, heart disease, pregnancy, miscarriage, premature birth, fetal distress, neonatal growth restriction in hypothyroidism patients were significantly increased ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The incidence of thyroid dysfunction of pregnant women were higher than normal women, which should be noticed by pregnant women and doctors. Patients with thyroid dysfunction has higher incidence of adverse pregnancy outcomes. So clinicians should pay attention to the screening of thyroid function during pregnancy and achieve to early screening and early diagnosis and treatment to improve the pregnancy outcome.

**【Key words】** Pregnancy; Thyroid function; Pregnancy status

甲状腺疾病是内分泌疾病中常见多发病,育龄妇女是甲状腺功能异常疾病的高危人群。孕妇由于下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于较高的应激状态,从而导致甲状腺激素代谢及分泌发生改变,此外,妊娠可导致母体免疫功能改变,使母体自身抗体及甲状腺功能表现出许多的变化<sup>[1]</sup>。妊娠期甲状腺功能异常不仅增

加产科并发症,同时可影响胎儿体格及智力的发育<sup>[2]</sup>。孕前对孕妇行甲状腺功能筛查能及时发现异常妊娠,对降低孕妇不良妊娠结局具有积极的作用。为此,作者于 2012-10/2013-10 月对 750 例孕妇行产前甲状腺功能筛查,并探讨甲状腺功能异常对孕妇妊娠结局的影响,现报告如下。

**【作者单位】** 430079 湖北武汉 湖北省荣军医院妇产科(李琼华)

### 1 资料及方法

#### 1.1 临床资料

2012-10/2013-10 月对湖北省荣军医院妇产科 750 例孕妇行产前甲状腺功能及自身抗体筛查为妊娠组，纳入标准：均为自愿参与筛查；无个人或家族甲状腺疾病史；近半年内无应用过任何抗甲状腺、雌激素药物；外科检查无可触及甲状腺肿大。孕妇年龄为 22 ~ 45 (28.22 ± 3.12) 岁，孕周为 4 ~ 18 (8.62 ± 1.23) 周，孕产次为 0 ~ 2 (1.21 ± 0.32) 次。另选取 750 例体检正常非妊娠妇女为对照组，均自愿参与甲状腺功能筛查，年龄为 22 ~ 58 (32.62 ± 1.45) 岁，孕产次为 0 ~ 3 (1.36 ± 0.62) 次，两组妇女年龄、孕产次无统计学差异 ( $P > 0.05$ )，具有可比性。

#### 1.2 方法

空腹采集两组静脉血液 3 ml，以 3000 r/min 离心处理后留取上清液保存于 -20 °C 冰箱中待测。采用免疫荧光法测定患者血清中甲状腺过氧化酶抗体 (peroxidase antibody, TPOAb)、促甲状腺素 (thyrotropin, TSH)、总甲状腺素 (total thyroxine,  $TT_4$ )、血清游离甲状腺素 (serum free thyroxine,  $FT_4$ )、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine,  $FT_3$ ) 以及总三碘甲状腺原氨酸 (total triiodothyronine,  $TT_3$ ) 水平。检测仪器为美国拜耳公司提供的 ACS-180SE 免疫荧光分析仪，操作过程严格按照仪器说明书进行。

#### 1.3 诊断标准

$FT_3$  正常水平为 2.3 ~ 6.3 pmol/L,  $FT_4$  正常水平为 10.3 ~ 24.5 pmol/L, TSH 水平为 0.3 ~ 4.8 mU/L, TPO-

Ab > 50 kU/L 为 TPOAb 阳性。 $FT_4$  和  $FT_3$  升高, TSH < 0.3 mU/L 时为甲亢;  $FT_4$  及  $FT_3$  正常, 而 TSH < 0.3 mU/L 时为亚临床甲亢;  $FT_4$  下降, 而 TSH > 4.8 mU/L 时为甲减;  $FT_4$  及  $FT_3$  水平正常, 而 TSH > 4.8 mU/L 时为亚临床甲减。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 进行统计学分析, 计数资料率的比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 妊娠组与非妊娠组甲状腺功能筛查结果分析

750 例孕妇中共发现甲亢 78 例 (10.40%), 甲减 62 例 (8.27%), TPOAb 阳性 25 例 (3.33%), 而对照组中甲亢 12 例 (1.60%)、甲减 8 例 (1.07%), TPOAb 阳性 78 例 (10.40%), 两组甲亢、甲减及 TPOAb 阳性率具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

#### 2.2 正常妊娠组与甲减组妊娠结局分析

750 例孕妇经甲状腺功能筛查, 甲减患者 62 例设为甲减妊娠组, 见表 1。与正常妊娠组相比, 甲减妊娠组患者早产、妊娠高血压、孕期贫血、孕期低体重、胎儿窘迫、孕期糖代谢异常发生率显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

#### 2.3 正常妊娠组与甲亢组妊娠结局分析

750 例孕妇经甲状腺功能筛查, 甲亢患者 78 例设为甲亢妊娠组, 见表 1。甲亢妊娠组患者子痫前期、孕期心脏病、流产、早产、胎儿窘迫、新生儿生长受限发生率显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 妊娠组与对照组妇女甲状腺功能筛查结果分析 [n(%)]

Table 1 Thyroid function screening results of pregnant and non-pregnant women [n(%)]

组别	例数	甲亢			甲减			TPOAb 阳性
		亚临床甲亢	甲亢	合计	亚临床甲减	甲减	合计	
对照组	750	8(1.07)	4(0.53)	12(1.60)	5(0.67)	3(0.40)	8(1.07)	78(10.40)
妊娠组	750	45(6.00)	33(4.40)	78(10.40)	22(2.93)	40(5.33)	62(8.27)	25(3.33)
$\chi^2$ 值	-	9.632			8.965			5.446
P 值	-	0.000			0.000			0.008

表 2 正常妊娠组与甲减组妊娠结局分析 [n(%)]

Table 2 Pregnancy outcome of normal pregnant women and hypothyroidism women [n(%)]

组别	例数	早产	妊娠高血压	孕期贫血	孕期低体重	胎儿窘迫	孕期糖代谢异常	畸胎
正常妊娠组	610	12(1.97)	16(2.62)	18(2.95)	22(3.61)	34(5.57)	9(1.48)	8(1.31)
甲减妊娠组	62	9(14.52)	8(12.90)	7(11.29)	6(9.68)	13(20.97)	5(8.06)	1(1.61)
$\chi^2$ 值	-	12.685	11.023	10.721	5.892	8.362	7.145	0.856
P 值	-	0.000	0.000	0.002	0.026	0.008	0.012	0.117

表 3 正常妊娠组与甲亢妊娠组妊娠结局分析 [n(%)]

Table 3 Pregnancy outcome of normal pregnant women and hyperthyroidism women [n(%)]

组别	例数	子痫前期	孕期心脏病	流产	早产	胎儿窘迫	新生儿生长受限	畸胎
正常妊娠组	610	5(0.82)	2(0.33)	7(1.15)	12(1.97)	34(5.57)	6(0.98)	8(1.31)
甲亢妊娠组	78	12(15.38)	7(8.97)	12(15.38)	10(12.82)	11(14.10)	10(12.82)	2(2.56)
$\chi^2$ 值	-	13.456	10.942	12.116	10.342	13.012	11.223	1.021
P 值	-	0.000	0.002	0.000	0.003	0.000	0.000	0.147

### 3 讨论

妊娠期孕妇机体将发生较大的变化,甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)、母体雌激素及人绒毛促性腺激素(maternal estrogen and human chorionic gonadotropin, hCG)水平的改变均会对母体甲状腺激素水平产生影响,因此通过测定妊娠期母体甲状腺激素水平可有效评价母体甲状腺功能异常情况<sup>[3]</sup>。相关研究指出<sup>[4-5]</sup>,TSH 是评价甲状腺功能变化最敏感的指标,而 TPOAb 则是反映甲状腺自身免疫状态最有效的指标,而影响这两项指标的相关因素包括年龄、甲状腺疾病家族病史及既往病史和碘营养状况等。为排除相关影响因素,本研究对两组均已排除甲状腺疾病史及年龄的方面的差异,研究结果具有可比性。

妊娠期间由于母体存在如下变化,从而对甲状腺功能产生一定的影响:由于雌激素的大量释放从而引起肝脏 TBG 合成增加,导致 TBG 代谢清除率减慢,使得血清 TBG 水平大幅提高,而这种变化水平从妊娠 6~10 周就大幅上升,并持续至妊娠结束<sup>[6]</sup>。此外, TBG 水平可促使血清 TT<sub>4</sub>、TT<sub>3</sub> 水平相应升高,但血清 FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub> 水平则随之下降。hCG 水平在妊娠早期时其水平不断升高,妊娠 3 个月时达到最高峰,且 HCG 与 TSH 具有相同的  $\alpha$  单位及  $\beta$  亚单位受体,因此对甲状腺细胞 TSH 具有刺激作用。因此妊娠早期由于 hCG 的刺激可使得垂体-甲状腺轴受到抑制,导致血清 TSH 水平较正常水平低。妊娠晚期,胎盘组织中 III 型脱碘酶水平增加可使得 T<sub>4</sub> 脱碘为反 T<sub>3</sub>,从而导致胎儿 T<sub>3</sub> 水平下降。碘元素的需求量增加,因此在碘元素缺乏地区妊娠妇女容易由于碘摄入量不足而导致血清 T<sub>4</sub> 下降, TSH 水平增加,从而引起甲状腺肿大。本研究结果显示,妊娠期妇女甲亢发生率及甲减发生率均高于正常非妊娠期妇女,从而提示临床工作者应加强对妊娠期妇女甲状腺功能筛查力度,从而降低妊娠期甲状腺功能异常的发生率。此外,本研究发现妊娠期 TPOAb 阳性率水平显著低于正常妊娠组,由于妊娠属于母体对胎儿免疫排斥的平衡机制,胎儿携带了与父

母双方相同的复合体抗原,导致母体对胎儿存在天然的免疫排斥作用,为了保护胎儿,母体免疫系统将受到抑制,从而使得孕妇 TPOAb 阳性率下降,研究结果与 Qian 等<sup>[7]</sup>一致。

目前普遍认为甲状腺功能异常与妊娠不良结局存在一定的相关性。江琳琳等<sup>[8]</sup>认为妊娠合并甲减患者容易发生胎儿畸形及增加自然流产率。刘小莲等<sup>[9]</sup>对妊娠合并甲减患者进行研究,与正常妊娠妇女相比,甲减患者妊娠高血压、产后出血、早产的发生率显著增加。本研究与正常妊娠组相比,甲减妊娠组患者早产、妊娠高血压、孕期贫血、孕期低体重、胎儿窘迫、孕期糖代谢异常发生率显著升高,研究结果与既往研究一致。值得一提的是甲减孕妇孕期糖代谢异常发生率高于妊娠期正常妇女,结果与李建新等<sup>[10]</sup>一致,但其发病机制还需要进一步研究。甲亢是妊娠甲状腺功能异常的另一表现形式,甲亢患者临床表现为易激动、怕热、心动过速、乏力、失眠等症状。Yuan 等<sup>[11]</sup>研究表明,甲亢可增加子痫前期、流产率、早产率发生风险。徐艳红等<sup>[12]</sup>认为妊娠期甲亢未控制者胎儿围产期死亡风险更高。本研究中甲亢组患者子痫前期、孕期心脏病、流产、早产、胎儿窘迫、新生儿生长受限发生率显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果与以往研究一致。此外,本研究中甲亢孕妇心脏病发生率显著高于正常孕妇,其原因可能与甲状腺激素增加,可导致患者植物神经亢奋,导致患者心脏血流速度加快,从而影响心肌功能,导致心脏受损有关。

综上所述,无论是甲亢还是甲减均会增加不良妊娠结局发生风险,因此临床工作者应重视妊娠期甲状腺功能筛查,做到早筛查,早诊治,以改善患者妊娠结局。

### 参 考 文 献

[1] 刘志军,杨秀蓉,熊青峰,等. 2 型糖尿病甲状腺功能及甲状腺自身抗体的评价[J]. 华南国防医学杂志, 2008, 22(6): 19-21  
 [2] 吕伟标,谢健敏,叶佩玟,等. 孕妇甲状腺自身免疫紊乱和甲状腺功能异常的筛查与干预[J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1381-1382  
 [3] 韩娜,时立新,朱严严,等. 不同孕期孕妇甲状腺功能相关指标分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 480-482

(下转第 348 页)

特点为广大医院所接受<sup>[7]</sup>。由于体内药物作用机制较体外复杂,大多数药物的时序协同作用仍不清楚,随着对联合药物之间作用机制和药动学的研究进展,建立更完善的体外药敏试验,取得更好的疗效将成为可能<sup>[8]</sup>。由于影响化疗疗效的相关因素复杂,随着 NSCLC 研究的逐渐深入,有些问题终将被阐明。因此,对手术切除 NSCLC 标本应常规进行体外药敏试验,以预测肿瘤个体对化疗药物的敏感性,及化疗药物对肿瘤细胞生长抑制情况,如有条件则结合开展有关肺癌多药耐药基因的检测,根据实验结果进行综合分析判断。临床用药应以药敏结果为选择依据,对耐药基因阳性表达者应尽量避免使用与其有关的药物<sup>[9]</sup>。同时实施化疗方案个体化,优化药物种类、剂量及疗程,以期制订出最佳的方案以提高综合治疗效果,为改善患者生活质量,延长生存期带来新的希望。我们认为,以药敏实验结果为依据进行个体化治疗,可望提高疗效,减少无效药物的投入,减少毒副作用的发生,并且有可能提高患者生存率。由于此次研究病例数偏少,确实的结论还需要进一步的观察。此外,多药联合体外培养与多药联合应用化疗对比有无统计学差异,尚需研究。

#### 4 结论

术后肺腺癌的辅助化疗中应首选 PTX、5-FU、DDP、L-OHP、CPT、VP-16、Docetaxel;肺鳞癌的辅助化疗中应首选 PTX、DDP、L-OHP、NVB,值得注意的是在本组中 VCR、THP、ADM 均 100% 耐药,临床应用中应注意避免应用这些药物。作者发现紫杉醇在肺腺癌及肺鳞癌中均表现出优异的抗肿瘤特性,在腺癌中敏感

性为 68%,鳞癌中为 68.75%,总敏感性为 68.3%,这与刘敏<sup>[10]</sup>报道的紫杉醇的敏感性相接近。同时本组病例中发现 5-FU 作为第一代化疗药物,在肺腺癌的治疗中也显现出了相当高的敏感性,达到 52%,仅次于紫杉醇。而且价格较紫杉醇联合铂类化疗明显下降,在基层医院有着实际的临床指导意义。

#### 参 考 文 献

[1] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:356  
 [2] 滚潭明. 非小细胞肺癌的治疗进展[J]. 右江民族医学院学报,2007,29(2):267-269  
 [3] 陈新峰,王菁. 用 MTT 法进行白血体外药物敏感性检测的临床意义[J]. 福建医科大学学报,2009,43(2):169-171  
 [4] Herlevsen M, Oxford G, Owens CR, et al. Depletion of major vault protein increases doxorubicin sensitivity and nuclear accumulation and disrupts sequestration in lysosomes[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6: 1804-1813  
 [5] Ji YB, Zhou JH, Zuo MX, et al. Effects of CPUY013, a novel Topo I inhibitor, on human gastric adenocarcinoma BGC823 cells in vitro and in vivo[J]. Yao Xue Xue Bao, 2008, 43(8): 811-818  
 [6] Iyisoy A, Amasyali B, Kilic A, et al. Relationship between non-invasive reperfusion criteria and pulsed-wave tissue Doppler parameters in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy[J]. Echocardiography, 2003, 20(3): 237-248  
 [7] 杨和平,戴晓天. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗老年晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 西部医学,2007,19(4):535-537  
 [8] 张翠卿. 肿瘤体外药敏试验与临床优化治疗方案的研究进展[J]. 四川肿瘤防治,2006,19(4):281  
 [9] 段国辰,杜锦波,牛占丛. 肿瘤细胞体外药敏试验临床研究进展[J]. 河北医药,2012,34(21):3304-3306  
 [10] 刘敏,王朝晖. 体外肿瘤细胞培养法对非小细胞肺癌化疗药物敏感性的研究[J]. 临床医学,2009,29(12):64-66  
 (2014-01-24 收稿 2014-02-20 修回)

#### (上接第 339 页)

[4] Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in chinese pregnant women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 8(4):146  
 [5] 黎南中,潘素琼,谢纹,等. 甲亢性心脏病心功能不全危险因素分析[J]. 华南国防医学杂志,2006,20(5):13-14  
 [6] 张敦兰. 甲状腺自身抗体对甲状腺功能正常女性生殖与妊娠的影响[J]. 实用妇产科杂志,2012,28(4):259-261  
 [7] Qian W, Zhang L, Han M, et al. Screening for thyroid dysfunction during the second trimester of pregnancy[J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(12):1059-1062  
 [8] 江琳琳,黄佳,杨冬梓,等. 抗甲状腺抗体与妊娠相关疾病关系的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2013,48(3):222-224

[9] 刘小莲,邱文,梁秋波,等. 妊娠早中期妇女亚临床甲状腺功能异常对后代甲状腺功能和智力及身体发育的影响[J]. 中国全科医学,2012,15(15):1698-1700  
 [10] 李建新,王森,单忠艳,等. 妊娠早期母体甲状腺功能及其抗体异常对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(11):916-919  
 [11] Yuan P, Wang Q, Huang R, et al. Clinical evaluation with self-sequential longitudinal reference intervals: pregnancy outcome and neonatal thyroid stimulating hormone level associated with maternal thyroid diseases[J]. West Indian Med J, 2013, 62(1):28-34  
 [12] 徐艳红,吴艺捷,罗越,等. 孕妇血清甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):377-381  
 (2014-01-06 收稿 2014-01-26 修回)