

• 论 著 •

早期妊娠单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响*

余 青, 谭汝宏, 韦僖雯, 陈珮琪, 林汉杰, 李相新[△]

南方医科大学附属佛山市妇幼保健院检验科, 广东佛山 528000

摘 要:目的 探讨早期妊娠单纯甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性对早期先兆流产、早期流产等妊娠并发症及不良妊娠结局的影响。方法 回顾性选择 2017—2019 年在该院行 TPOAb、促甲状腺激素、血清游离四碘甲状腺原氨酸筛查,且甲状腺功能正常的早期妊娠孕妇 25 453 例,根据 TPOAb 检测结果将孕妇分为 TPOAb 阴性组(23 478 例)及 TPOAb 阳性组(1 975 例),比较 2 组孕妇早期先兆流产及早期流产的发生率。追踪 2 组孕妇孕期情况,选取在该院规律产检,整个孕期甲状腺功能正常,未使用甲状腺激素等药物,并于该院分娩的孕妇,比较 2 组孕妇的妊娠并发症及不良妊娠结局发生情况。结果 TPOAb 阳性组早期先兆流产、早期流产及胎膜早破发生率均高于 TPOAb 阴性组($P < 0.05$),而 2 组妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠期胆汁淤积、胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、羊水异常的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 早期妊娠单纯 TPOAb 阳性可增加早期先兆流产、早期流产及胎膜早破的发生率,应注重早期妊娠甲状腺功能及 TPOAb 的筛查,对甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的孕妇应密切关注其甲状腺功能,以减少不良妊娠结局的发生。

关键词:抗甲状腺过氧化物酶抗体; 妊娠结局; 妊娠并发症; 先兆流产; 流产

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.015

中图法分类号:R714.2

文章编号:1673-4130(2021)11-1346-04

文献标志码:A

Effect of thyroid peroxidase antibody positive in early pregnancy on pregnancy*

YU Qing, TAN Ruhong, WEI Xiwen, CHEN Peiqi, LIN Hanjie, LI Xiangxin[△]

Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Foshan Women and Children
Hospital of Southern Medical University, Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of positive thyroid peroxidase antibodies(TPOAb) in early pregnancy on early threatened abortion, early abortion and other pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes. **Methods** A retrospective selection of 25 453 pregnant women in early pregnancy with TPOAb, thyroid stimulating hormone and serum free tetraiodothyronine in the hospital from 2017 to 2019 and normal thyroid function were selected. According to the results of the TPOAb test, the pregnant women were divided into the TPOAb negative group (23 478 cases) and the TPOAb positive group (1 975 cases), the incidence of early threatened abortion and early abortion was compared between the two groups. The two groups of pregnant women were followed up during pregnancy, The pregnant women who had regular prenatal examination in their hospital and had normal thyroid function during the whole pregnancy without using thyroid hormone and other drugs and delivered in our hospital were selected. The pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes of two groups of pregnant women were compared. **Results** The incidences of early threatened abortion, early abortion and premature rupture of membranes in the TPOAb positive group were higher than those in the TPOAb negative group ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference in the incidence of gestational diabetes, gestational hypertension, gestational cholestasis, fetal growth restriction, fetal distress, premature birth and abnormal amniotic fluid between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Simple TPOAb positive in early pregnancy can increase the incidence of early threatened abortion, early abortion and premature rupture of membranes. Early pregnancy thyroid function and TPOAb screening should be paid attention to. Pregnant women with normal thyroid function but TPOAb positive should be paid close attention to their thyroid function, so as to reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes.

* 基金项目: 佛山市科技局医学类科技攻关项目(1920001000245); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2019A1515110044)。

作者简介: 余青, 女, 技师, 主要从事免疫学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: gdfsylxx@outlook.com。

本文引用格式: 余青, 谭汝宏, 韦僖雯, 等. 早期妊娠单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11):

Key words: thyroid peroxidase antibody; pregnancy outcomes; pregnancy complications; threatened abortion; abortion

妊娠期甲状腺功能异常是导致妊娠期并发症及不良妊娠结局的重要原因,据报道,自然流产、子痫、胎盘早剥、早产、胎儿发育异常、先天畸形等均与甲状腺功能异常有关^[1-3]。10%~15%孕妇存在不同程度的甲状腺功能异常,其中以妊娠期甲状腺功能减退(简称甲减)及亚临床甲状腺功能减退(简称亚临床甲减)最为常见。甲减以游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)水平下降、促甲状腺激素(TSH)合成增多,并常伴随抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性。早期对甲减进行临床干预则能有效减少妊娠期并发症及不良妊娠结局的发生^[1,4-6]。因此,妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南推荐,对于早期妊娠 TSH 高于参考值范围,或 TSH>2.5 mIU/L、TPOAb 阳性,则可进行左甲状腺素干预治疗^[2,7]。TPOAb 是甲减的危险因素,而 TPOAb 阳性、甲状腺功能正常是否会引起妊娠期并发症及不良妊娠结局目前仍存在争议^[8-11]。本研究通过分析不同妊娠并发症及妊娠结局孕妇的 TPOAb 水平,比较 TPOAb 阳性与阴性对甲状腺功能正常孕妇的早期先兆流产、早期流产等妊娠并发症及妊娠结局的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2017—2019 年在本院产检及分娩孕妇的资料进行回顾性分析。入选标准:(1)早期妊娠(妊娠确认至妊娠 12 周)产检筛查甲状腺功能(TSH、FT4、TPOAb)的孕妇;(2)于本院规律产检并分娩的孕妇;(3)妊娠全程未使用甲状腺激素等药物治疗的孕妇。排除标准:(1)既往有甲状腺疾病、甲状腺功能异常史,或甲状腺外科手术史的孕妇;(2)既往有糖尿病、高血压病、自身免疫性疾病病史的孕妇;(3)双胞胎或多胎妊娠的孕妇。本研究经过佛山市妇幼保健院伦理委员会审批通过。2017—2019 年本院共有 32 013 例早期妊娠孕妇,其中甲状腺功能正常的早期妊娠孕妇 25 453 例,将其按血清 TPOAb 水平分为 TPOAb 阴性组、TPOAb 阳性组。TPOAb 阴性组孕妇 23 478 例(92.24%),平均年龄(28.7±4.9)岁,孕 2(1~3)次,产 0(0~1)次;TPOAb 阳性组孕妇 1 975 例(7.76%),平均年龄(29.4±5.1)岁,孕 2(1~3)次,产 0(0~1)次。2 组孕妇的年龄、孕次、产次差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 (1)甲状腺功能正常:参照妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南推荐^[2],早期妊娠血清 TSH 水平 0.1~2.5 mIU/L,FT4 水平为 12.91~22.35 pmol/L。(2)甲状腺自身抗体阳性:指血清 TPOAb 滴度大于试剂盒参考上限,本实验室使用的参考范围为 TPOAb≤34 mIU/L,即 TPOAb>34 mIU/L 为 TPOAb 阳性。

1.3 检测方法 采集孕妇静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清。采用德国罗氏化学发光分析仪 Roche Cobas e601 及配套试剂检测血清 FT4、TSH 及 TPOAb 水平。各指标批间及批内变异均小于 5%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数秩和检验;计数资料以频数、率表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇早期先兆流产情况比较 TPOAb 阳性组早期先兆流产的发生率为 12.51%,高于 TPOAb 阴性组的 8.04%($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组孕妇早期先兆流产情况比较			
组别	<i>n</i>	先兆流产例数(<i>n</i>)	先兆流产发生率(%)
TPOAb 阴性组	23 478	1 888	8.04
TPOAb 阳性组	1 975	247	12.51
χ^2			47.26
<i>P</i>			<0.01

2.2 2 组孕妇早期流产情况比较 TPOAb 阳性组早期流产的发生率为 1.22%,高于 TPOAb 阴性组的 0.36%($P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组孕妇早期流产情况比较			
组别	<i>n</i>	流产例数(<i>n</i>)	流产发生率(%)
TPOAb 阴性组	23 478	85	0.36
TPOAb 阳性组	1 975	24	1.22
χ^2			31.10
<i>P</i>			<0.01

2.3 2 组孕妇妊娠并发症及妊娠结局比较 25 453 例甲状腺功能正常早期妊娠孕妇中,在本院规律产检,整个孕期甲状腺功能正常,未使用甲状腺激素等药物,并于本院终止妊娠的孕妇共 6 398 例,其中 TPOAb 阴性孕妇 6 017 例,TPOAb 阳性孕妇共 381 例。TPOAb 阴性孕妇中正常妊娠率为 55.14%,高于 TPOAb 阳性孕妇的 46.98%($P<0.05$);TPOAb 阳性孕妇中胎膜早破发生率为 20.73%,高于 TPOAb 阴性孕妇的 14.96%($P<0.05$);TPOAb 阳性孕妇与 TPOAb 阴性孕妇的妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠期胆汁淤积、胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、羊水异常的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 2 组孕妇妊娠并发症及妊娠结局比较[n(%)]						
组别	n	正常妊娠	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压	妊娠期胆汁淤积	胎儿生长受限
TPOAb 阴性组	6 017	3 318(55. 14)	831(13. 81)	77(1. 28)	22(0. 37)	35(0. 58)
TPOAb 阳性组	381	179(46. 98)	61(16. 01)	6(1. 57)	2(0. 52)	3(0. 79)
χ^2		9. 31	1. 26	0. 07	0. 00	0. 03
P		<0. 01	>0. 05	>0. 05	>0. 05	>0. 05

TPOAb 水平	n	胎儿窘迫	早产	胎膜早破	羊水异常
TPOAb 阴性组	6 017	532(8. 84)	172(2. 86)	900(14. 96)	570(9. 47)
TPOAb 阳性组	381	29(7. 61)	10(2. 62)	79(20. 73)	34(8. 92)
χ^2		0. 53	0. 01	8. 79	0. 07
P		>0. 05	>0. 05	<0. 05	>0. 05

3 讨 论

妊娠期甲状腺功能异常可影响孕妇多种妊娠并发症的发生,并可导致不良妊娠结局。TPOAb 阳性、甲状腺功能减低是妊娠并发症及不良妊娠结局的危险因素,单纯 TPOAb 阳性而甲状腺功能正常是否会影响妊娠结局目前并没有明确的结论。本研究回顾性选择 2017—2019 年 3 年间早期妊娠单纯 TPOAb 阳性而甲状腺功能正常的孕妇作为研究对象,分析 TPOAb 阳性对早期先兆流产、早期流产等妊娠并发症及不良妊娠结局的影响。结果显示,TPOAb 阳性组孕妇早期先兆流产、早期流产及胎膜早破的发生率明显高于 TPOAb 阴性组($P<0.05$),而其他常见妊娠并发症及不良妊娠结局比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。提示早期妊娠甲状腺功能检测及 TPOAb 筛查至关重要,对甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的孕妇,应加强孕期监测,以减少妊娠并发症及不良妊娠结局的发生。妊娠期由于孕妇自身对甲状腺组织免疫反应性增强,导致 TPOAb 阳性率明显升高,TPO 是甲状腺激素合成的关键酶,TPOAb 的产生通过抑制 TPO 活性减少甲状腺激素的合成,并通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用引起甲状腺细胞的破坏,从而导致甲状腺功能异常。因此,TPOAb 是妊娠期甲状腺功能监测的重要指标。

妊娠期甲状腺功能异常可导致腺垂体等分泌腺体的功能异常,引起先兆流产甚至导致流产等不良妊娠结局^[12-14],而单纯 TPOAb 阳性是否具有相同的作用,至今仍没有明确的结论。文献中报道,单纯 TPOAb 阳性的孕妇发生流产的风险高于 TPOAb 阴性孕妇^[15],这与本研究结果一致。而甲状腺功能正常的情况下,TPOAb 是如何导致先兆流产及流产的仍未研究清楚。有文献报道,TPOAb 可能直接作用于胎盘,从而导致不良妊娠结局^[13],但是 TPOAb 阳性孕妇抗体滴度的高低却与流产的发生率没有明显关系^[16]。因此,单纯 TPOAb 阳性导致先兆流产及流产的机制是下一步需要研究的问题。

单纯 TPOAb 阳性但甲状腺功能正常对妊娠并发症及不良妊娠结局的影响目前仍存在争议。有文

献报道,TPOAb 阳性对妊娠期高血压等的发病存在促进作用^[15,17],但也有学者认为,单纯 TPOAb 阳性对妊娠并发症及妊娠结局没有影响^[8,11]。早期妊娠 TPOAb 阳性孕妇在孕中晚期发展为甲减或亚临床甲减的概率远高于 TPOAb 阴性孕妇。本研究为了排除甲减对妊娠的影响,仅回顾分析了规律产检,孕期甲状腺功能正常,且未使用甲状腺激素治疗孕妇的妊娠并发症及妊娠结局。结果显示,单纯 TPOAb 阳性对常见的妊娠并发症及妊娠结局没有明显影响,仅提高了胎膜早破的发生率。本研究中,由于观察病例较少,妊娠期高血压、妊娠期胆汁淤积等发病率较低,尚不能明确回答单纯 TPOAb 阳性是否影响其发病率,需继续扩大样本量进一步研究。

综上所述,早期妊娠单纯 TPOAb 阳性与早期先兆流产及早期流产相关,应注重 TPOAb 及甲状腺功能的早期筛查。对甲状腺功能正常但 TPOAb 阳性的孕妇应密切关注其甲状腺功能,以减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

[1] 单忠艳,滕卫平. 甲状腺疾病与妊娠[J]. 国际内分泌代谢杂志,2006,26(5):295-302.

[2] 中华医学会内分泌学分会. 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.

[3] VAN DEN BOOGAARD E, VISSENBERG R, LAND J A, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011,17(5):605-619.

[4] 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.

[5] NAZARPOUR S, TEHRANI F R, SIMBAR M A, et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies [J]. J Clin Endocrinol Metab,2018,103(3):926-935.

[6] KOREVAAR T M, MEDICI M, VISSER T J, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in (下转第 1352 页)

- [2] 王俊,孙阳,张燕燕,等. CT 纹理分析鉴别诊断胰腺导管腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤及实体假乳头状肿瘤[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(4): 554-558.
- [3] LV Y, HAN X, ZHANG C, et al. Combined test of serum CgA and NSE improved the power of prognosis prediction of NF-pNETs[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(1): 169-178.
- [4] FANG J M, SHI J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the new World Health Organization classification[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2019, 143(11): 1317-1326.
- [5] BATUKBHAI B D O, JESUS-ACOSTA J A. The molecular and clinical landscape of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Pancreas*, 2019, 48(1): 9-21.
- [6] YANG G, JI M, CHEN J, et al. Surgery management for sporadic small(≤ 2 cm), non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: a consensus statement by the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors(CSNET)[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2): 567-574.
- [7] ZHAO Z M, JIANG N, GAO Y X, et al. Clinical diagnosis and management of pancreatic mucinous cystadenoma and cystadenocarcinoma: single-center experience with 82 patients[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2020, 12(6): 642-650.
- [8] ARGÜELLO L, SÁNCHEZ-MONTES C, MANSILLA-VIVAR R, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in pancreatic cystic lesions[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2020, 43(1): 1-8.
- [9] 段晓峰,董娜娜,张侗,等. 胰腺囊性肿瘤的外科治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(10): 873-874.
- [10] BROSENS L A, HACKENG W M, OFFERHAUS G J, et al. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape"[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2015, 6(4): 358-374.
- [11] 蔡云龙,戎龙,马永蔚,等. 胰腺导管内乳头状黏液瘤临床特征与手术指征及恶性危险因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(10): 996-1004.
- [12] XU C M, LUO Y L, LI S, et al. Multifunctional neuron-specific enolase: its role in lung diseases[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(11): BSR20192732.
- [13] HAIMOTO H, TAKAHASHI Y, KOSHIKAWA T, et al. Immunohistochemical localization of gamma-enolase in normal human-tissues other than nervous and neuroendocrine tissues[J]. *Laboratory Investigation*, 1985, 52(3): 257-263.
- [14] 胡强. 标本溶血对神经元特异性烯醇化酶测定结果的影响[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2020, 9(3): 182.
- [15] 王强,卢小岚,汪光蓉,等. 新生儿血液样本溶血对血清NSE检测结果的影响及其校正公式的建立[J]. 检验医学, 2019, 34(1): 42-46.
- [16] THELIN E, AL N F, FROSTELL A, et al. A serum protein biomarker panel improves outcome prediction in human traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(20): 2850-2862.
- [17] LINDBLAD C, NELSON D W, ZEILER F A, et al. Influence of blood-brain barrier integrity on brain protein biomarker clearance in severe traumatic brain injury: a longitudinal prospective study[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(12): 1381-1391.

(收稿日期: 2020-10-20 修回日期: 2021-04-11)

(上接第 1348 页)

- diagnosis and clinical management[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 610-622.
- [7] STAGNARO-G A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. *Thyroid*, 2011, 21(10): 1081-1125.
- [8] MEENA A, NAGAR P. Pregnancy outcome in euthyroid women with anti-thyroid peroxidase antibodies[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(3): 160-165.
- [9] DEBIÈVE F, DULIÈRE S, BERNARD P, et al. To treat or not to treat euthyroid autoimmune disorder during pregnancy[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2009, 67(3): 178-182.
- [10] 叶文慧,何柳瑜,吕小飞,等. 妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退妇女自身抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(1): 34-37.
- [11] 周娟,侯雯雯,朱烨,等. 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[J]. 安徽医药, 2018, 22(11): 2180-2184.
- [12] 谭燕玲,杨保珍,李慧敏,等. 早孕先兆流产与甲状腺功能异常关系[J]. 中医临床研究, 2018, 10(15): 57-59.
- [13] THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. *BMJ*, 2011, 342: 2616-2623.
- [14] KUTTEH W H, YETMAN D L, CARR A C, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction[J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(5): 843-848.
- [15] 刘艳丽,初晓丽,郭海香. 甲状腺过氧化物酶抗体对孕妇甲状腺功能和不良妊娠结局的影响[J]. 海南医学, 2018, 29(12): 1672-1674.
- [16] STAGNARO-G A, ROMAN S H, COBIN R H, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies[J]. *JAMA*, 1990, 264(11): 1422-1425.
- [17] 岳欣欣,付洋. 妊娠早期单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠晚期甲状腺功能及不良妊娠结局影响的 meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(12): 1147-1154, 1159.

(收稿日期: 2020-10-19 修回日期: 2021-04-15)