

子痫前期患者甲状腺功能变化及其与子痫前期发病关系的探讨

刘书华, 李秋茹, 郑晨旻, 卢晓倩, 陈先侠*

基金项目: 安徽省 2018 年重点研究与开发计划(项目编号: 1804h08020295)

作者单位: 230001 安徽 合肥, 安徽省妇幼保健院 安徽医科大学妇幼保健临床学院

作者简介: 刘书华, 毕业于安徽医科大学, 硕士, 主治医师, 主要研究方向为围产医学

* 通信作者, E-mail: Chenxx391@sohu.com

【摘要】目的 探讨子痫前期患者甲状腺激素变化、甲状腺疾病特点及其与子痫前期发病相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在安徽省妇幼保健院门诊产检并住院待产的 190 例子痫前期孕妇为研究组, 年龄及孕周与研究组相匹配的血压正常、无产科合并症的 205 例孕妇为对照组, 对两组患者资料进行回顾性分析。采用免疫分析技术检测两组孕妇血清中促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)水平(并计算阳性率), 并对两组血清甲状腺功能及抗体指标与子痫前期发病的相关性进行分析。**结果** 与对照组比较, 研究组甲状腺激素水平的变化特点是 TSH 水平升高, 而 FT_3 、 FT_4 水平发生降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); TPO-Ab 阳性率在研究组和对照组差异变化无统计学意义($P > 0.05$); 研究组 TSH、 FT_4 、TPO-Ab 与子痫前期收缩压及舒张压以及尿蛋白改变未发现相关性。而低水平 FT_3 与子痫前期孕妇的舒张压存在负相关关系($r = -0.262$, $P = 0.009$), 与尿蛋白定量存在微弱正相关($r = 0.203$, $P = 0.044$)。**结论** 子痫前期患者 TSH 水平升高及 FT_3 、 FT_4 水平降低与子痫前期发生有一定的相关性。

【关键词】 子痫前期(PE); 促甲状腺素(TSH); 甲状腺过氧化物酶(TPO-Ab); 游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3); 游离甲状腺素(FT_4)

【中图分类号】R 714.24⁺⁴ **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)02-044-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.13

Changes of thyroid function in patients with preeclampsia and its relationship with the onset of preeclampsia

LIU Shuhua, LI Qiuru, ZHENG Chenmin, LU Xiaoqian, CHEN Xianxia*

Anhui Women and Child Health Care Hospital, Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: Chenxx391@sohu.com

【Abstract】Objective To explore the changes of thyroid hormone function, the characteristics of thyroid disease in patients with preeclampsia and their correlation with the onset of preeclampsia. **Methods** 190 pregnant women with preeclampsia hospitalized for delivery from January 2018 to December 2019 in Anhui Women and Child Health Care Hospital were selected as the study group in age and gestational week, and 205 pregnant women with normal blood pressure and no obstetric comorbidities matched with the study group in age and gestational week were selected as the control group, and the data of the two groups of patients were retrospectively analyzed. Immunoassay technology was used to detect thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4) and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) levels (and calculated the positive rate), and analyzed the correlation between

serum thyroid function and antibody indicators and the onset of preeclampsia in the two groups. **Results** Compared with the control group, the change of thyroid hormone levels in the study group was characterized by the increase in TSH level, while the decrease in FT₃ and FT₄ levels, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the positive rate of TPO-Ab in the study group and the control group was not statistically different ($P > 0.05$); TSH, FT₄, TPO-Ab in the study group were not correlated with systolic and diastolic blood pressure and urine protein changes in preeclampsia. Low levels of FT₃ had a negative correlation with the diastolic blood pressure of pregnant women with preeclampsia ($r = -0.262, P = 0.009$), and a weak positive correlation with urine protein quantitative ($r = 0.203, P = 0.044$). **Conclusion** There is a certain correlation between the increase of TSH level and the decrease of FT₃ and FT₄ levels in preeclampsia patients with the occurrence of preeclampsia.

【Key words】 preeclampsia (PE); thyroid stimulating hormone (TSH); thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab); free triiodothyronine (FT₃); free thyroxine (FT₄)

子痫前期是妊娠期特有的疾病,病情呈连续性进展,严重影响母婴健康^[1]。在临床工作中发现子痫前期患者常常合并甲状腺相关疾病,已有学者对甲状腺功能减退与子痫前期的发病关系有所报道^[2]。而对于子痫前期患者的甲状腺功能变化、甲状腺罹患疾病特点及其与子痫前期发病关系报道较少。本研究回顾性分析子痫前期患者血清甲状腺激素水平和其罹患的甲状腺疾病特点,探讨子痫前期患者甲状腺激素及抗体水平变化及其与子痫前期发病相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在安徽省妇幼保健院门诊产检并住院分娩的产妇临床资料。选取 190 例子痫前期孕妇为研究组,均为单胎妊娠。排除标准:既往甲状腺疾病史;既往肾病和慢性高血压病史;服用甲状腺药物的健康孕妇。随机选取年龄及孕周与研究组相匹配的血压正常、无产科合并症的 205 例孕妇为对照组,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。

1.2 诊断标准

妊娠期甲状腺功能减退诊断标准:TSH、FT₃ 和 FT₄ 水平选择 95 % 可信区间(推荐级别 A 级)表示^[3],结合本院情况检验报告 TSH、FT₃ 和 FT₄ 单位转换数值一致原则,分别确定孕中、晚期促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)水平参考范围:0.2 ~ 3.0 uIU/mL, FT₄: 0.48 ~ 0.94 ug/dL, FT₃: 3.67 ~ 7 pmol/L。妊娠中晚期甲减:TSH ≥ 3.0 uIU/mL、FT₄ < 0.48 ug/dL;妊娠中晚期亚临床甲减:TSH ≥ 3.0 uIU/mL、FT₄ 水平 0.48 ~ 0.94 ug/dL。TPO-Ab 数值 ≥ 34 IU/mL 计为抗体阳性。

子痫前期诊断标准:符合第 9 版《妇产科学》中有关于子痫前期诊断的标准^[4]。

1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数表示,均数比较采用 t 检验和方差分析,率的比较用 χ^2 检验,相关性分析应用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者甲状腺激素相关指标比较

两组的 TSH、FT₄、FT₃ 水平比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), TPO-Ab 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 2。

2.2 两组甲状腺过氧化物酶抗体阳性率比较

研究组 TPO-Ab 阳性率 21.6%,对照组阳性率 17.1%,两组阳性率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.288, P = 0.307$)。

2.3 研究组不同促甲状腺激素水平的血压关系比较

研究组中不同 TSH 水平收缩压、舒张压比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 3。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕前体重(kg)	孕周(周)
研究组	190	26.4 ± 3.5	20.8 ± 2.8	54.5 ± 3.8	35.6 ± 6.3
对照组	205	26.2 ± 3.4	21.1 ± 2.7	55.1 ± 3.9	34.5 ± 3.5
t 值		0.759	0.039	0.218	0.158
P 值		0.08	0.402	0.762	0.514

表 2 两组甲状腺激素指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (ng/dL)	TPO-Ab (IU/mL)	TSH (uIU/L,中位数)
研究组	190	5.17 ± 1.07	0.80 ± 0.17	28.7 ± 3.18	3.4(0.4-9.5)
对照组	205	6.15 ± 0.76	1.02 ± 0.82	28.4 ± 3.08	2.1(0.2-2.9)
t 值		0.82	1.169	4.973	2.274
P 值		<0.001	0.003	0.403	0.01

表 3 研究组中不同 TSH 水平之间血压关系比较($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
TSH(0.2 ~ 3 uIU/mL)	119	160.4 ± 11.4	106.5 ± 9.6
TSH(> 3 uIU/mL)	71	162.7 ± 11.3	108.4 ± 8.9
t 值		1.423	1.487
P 值		0.156	0.139

2.4 研究组罹患甲状腺疾病特点比较

研究组发生甲状腺功能异常 71 例(亚临床甲减 62 例,甲减 9 例),发生率为 37.4%;对照组甲状腺功能异常 20 例(均为亚甲减),发生率为 9.6%。两组甲状腺功能异常发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=42.403, P<0.001$)。

2.5 研究组甲状腺激素相关指标与血压及尿蛋白相关性

研究组 TSH(0.2~3 uIU/mL)、TSH(>3 uIU/mL)、FT₄、TPO-Ab 与血压及尿蛋白之间无相关性,仅 FT₃ 与舒张压有负相关性、与尿蛋白有微弱正相关。详见表 4。

3 讨论

子痫前期是妊娠期特有的疾病,本病的主要特点为病因的异质性、严重程度的延续性和临床表现的多样性,该病严重威胁母婴健康。报道显示 2.3%~5% 的孕妇合并亚甲减^[5-6]。

3.1 子痫前期患者甲状腺功能的变化

孕期由于甲状腺功能处于相对活跃状态,因此孕期甲状腺功能与非孕期存在很大差异,有其特异性甲状腺激素水平的参考范围。TSH 水平在孕 13~40 周是 0.3~3.0 uIU/L^[7]。孕晚期 FT₄ 水平较正常非妊娠女性降低 20%~30%,FT₃ 水平在孕期保持相对平稳状态^[8]。本研究中研究组与对照组相比,研究组甲状腺激素水平的变化特点是 TSH 水平明显升高,而 FT₃、FT₄ 水平发生降低,而 TPO-Ab 未发现明显变化,与国外学者研究结果基本一致^[9]。由此可知孕期合并甲减或亚甲减,可能促进子痫前期的发病。

3.2 甲状腺功能减退与子痫前期发病的关系

下丘脑-垂体-甲状腺轴对心血管功能有调节作用,Purohit P 等^[10]研究提示,甲状腺功能的变化与血压调节改变有一定相关性,认为甲减或亚甲减导致全身血管阻力增加是血压升高的主要发病机制。其中 T₃、T₄ 可直接作用于血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,使得血管舒张。孕期甲减或亚甲减也可以导致钠的内稳态异常、交感神经敏感性增加、肾小球滤过率下降等改变,这些因素均有可能导致舒张压升高相关的高血压疾病^[11-12]。已有相关研究表明,甲状腺功能异常与血压升高有相关性,使得患高血压风险增加^[13]。而甲状腺功能相关指标中 TSH 水平反映甲状腺功能异常较为敏感,随着 TSH 水平的升高,高血压的发病率增高^[14]。有 Meta 分析研

究表明甲状腺功能减低与收缩压升高相关^[15]。TSH 水平>4.8 mIU/L 的女性,其高血压患病率显著高于甲状腺功能正常者^[16]。大样本前瞻性研究结果显示,TSH 水平可反映子痫前期的严重程度,孕前甲状腺功能正常的孕妇随着 TSH 水平升高,患重度子痫前期的风险增加^[17]。本研究发现,子痫前期孕妇的 TSH 水平高于对照组、FT₃ 及 FT₄ 水平低于对照组,这势必通过上述发病机制使已发生全身小动脉痉挛的重度子痫前期病情进一步加重。Abdi H 等^[18]发现 FT₄ 减低,与血压变化有一定关系,低 FT₄ 水平可增加高血压风险。Gumieniak 等^[19]研究结果显示,FT₄ 水平降低与舒张压升高存在相关性。本研究发现,子痫前期组中 TSH、FT₄、TPO-Ab 与子痫前期收缩压及舒张压以及尿蛋白改变无相关性;而低水平 FT₃ 与子痫前期孕妇的舒张压存在负相关性、与尿蛋白定量存在微弱正相关,为今后临床进一步研究提供依据。

综上所述,妊娠期甲减或亚临床甲减与子痫前期发病存在相关性,孕期合并甲减或亚临床甲减可能增加子痫前期的发病及加重病情的严重程度。本研究中研究组中甲状腺功能减退的发生率接近 40%,以亚临床甲减多见。虽然这一变化的机制尚不明确,可以启发我们在今后的临床工作中高度重视孕期甲状腺功能的筛查,发现甲状腺功能减退应积极进行治疗,以确保良好的妊娠结局。

【参考文献】

[1] Lisonkova S, Joseph K S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease [J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 209 (6): 544. e1-544. e12.

[2] 陈莎,程蔚蔚. 妊娠期甲状腺功能减退症与子痫前期发生风险的相关性 [J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(2): 110-114.

[3] 滕卫平,段涛,宁光等. 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: 354-371.

[4] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 83.

[5] 刘娜,边旭明,高劲松,等. 妊娠合并甲状腺功能减退症或亚临床甲状腺功能减退症 77 例临床分析 [J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(3): 186-189.

表 4 研究组 TSH、FT₄、FT₃、TPO-Ab 与血压及尿蛋白相关性

项目	秩检验 Spearman(相关性)	FT ₃	FT ₄	TSH (0.2~3 uIU/mL)	TSH(>3 uIU/mL)	TPO-Ab
收缩压	<i>r</i>	0.114	-0.035	0.112	-0.052	-0.090
	<i>P</i> (显著性)	0.262	0.725	0.268	0.612	0.378
舒张压	<i>r</i>	-0.262	-0.035	-0.044	-0.024	0.054
	<i>P</i> (显著性)	0.009	0.729	0.667	0.816	0.596
尿蛋白	<i>r</i>	0.203	0.086	-0.045	-0.039	0.052
	<i>P</i> (显著性)	0.044	0.397	0.655	0.704	0.611

【参考文献】

- [1] Bibbinsdomingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. JAMA, 2017, 317(16):1661-1667.
 - [2] Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, et al. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia [J]. Hypertension in Pregnancy, 2012, 31(3):307-315.
 - [3] 张伟,汪宏良,柏晶妹,等. 不明原因复发性自然流产患者 CCL17 和 CCR4 水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(25):69-70.
 - [4] Fülle L, Steiner N, Funke M, et al. RNA aptamers recognizing murine CCL17 inhibit T cell chemotaxis and reduce contact hypersensitivity in vivo [J]. Mol Ther, 2018, 26(1):95-104.
 - [5] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 50(10):721-728.
 - [6] 庄艳艳,刘彩霞. HELLP 综合征和 HUS-TTP 的诊断和鉴别诊断[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(11):807-809.
 - [7] 李炎,张金巧,杨志霞,等. 血液内科疾病诊断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2009:42.
 - [8] Mohseni Z, Spaanderman ME, Oben J, et al. Cardiac remodelling and preeclampsia: an overview of overlapping circulating miRNAs [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 52(3):310-317.
 - [9] Montagnana M, Danese E, Lippi G, et al. Blood laboratory testing for early prediction of preeclampsia: chasing the finish line or at the starting blocks? [J]. Ann Med, 2017, 49(3):240-253.
 - [10] 林楠,陈慧,吴小盈,等. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子的比值用于前瞻性预测子痫前期的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(5):443-447.
 - [11] 郭进京. 孕中期母血 PAPPa 与 PIGF 在预测子痫前期发生的作用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):115-117.
 - [12] Tiberio L, Prete AD, Schioppa T, et al. Chemokine and chemotactic signals in dendritic cell migration [J]. Cell mol immunol, 2018, 15(4):346-352.
 - [13] Mommert S, Gregor K, Rossbach K, et al. Histamine H2 receptor stimulation upregulates TH2 chemokine CCL17 production in human M2a macrophages [J]. J All Clin Immunol, 2017, 141(2):782-785.
 - [14] Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(1 Suppl 64):S23-34.
 - [15] 寇敬,谌天娇,邵红伟. 人趋化因子 CCL17 和 CCL22 对 CD4 及 CD8 T 淋巴细胞亚群的趋化能力比较研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(9):737-742.
 - [16] 万江帆. 趋化因子 CCL17 在绒毛滋养细胞的表达及对外周血 CCR4⁺T 细胞的趋化作用[D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
 - [17] 郭培奋. 人胸腺基质淋巴细胞生成素在母-胎界面的表达及其在母-胎免疫耐受中的调节作用[D]. 上海:复旦大学, 2008.
 - [18] 张伟,汪宏良,柏晶妹,等. 胸腺活化调节趋化因子 17 和 CC 趋化因子受体 4 与不明原因复发性流产的相关性研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4):237-240.
 - [19] 毛艳红. 早发型重度子痫前期血清白蛋白水平对母胎结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(10):31-35.
 - [20] 任艳芳. 早发型子痫前期孕妇出现不良妊娠结局与血清胱抑素 C 水平的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26):4446-4448.
- (收稿日期:2020-04-01 编辑:向晓莉)
-
- (上接第 46 页)
- [6] Andrade LJ, Cruz T, Dahro C, et al. Detection of subclinical hypothyroidism in pregnant women with different gestational ages [J]. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2005, 49(6):923-929.
 - [7] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27(3):315-389.
 - [8] 虞斌,王秋伟,黄瑞萍,等. 妊娠期甲状腺功能检测指标参考区间的初步探讨[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(6):499-501.
 - [9] Larijani B, Marsoosi V, Aghakhani S, et al. Thyroid hormone alteration in pre-eclamptic women [J]. Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2004, 18(2):97-100.
 - [10] Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism [J]. North American Journal of Medical Sciences, 2013, 5(3):195-201.
 - [11] 柳宇,孟斌,尹志敏,等. 子痫前期患者甲状腺功能减退对血流动力学影响的临床分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1):84-87.
 - [12] 崔张霞. 重度子痫前期合并甲状腺功能减退症患者的甲状腺激素水平与肾功能的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4):29-31.
 - [13] Mariani L H, Berns J S. The renal manifestations of thyroid disease [J]. JASN, 2012, 23(1):22-26.
 - [14] Stockigt JR. Case finding and screening strategies for thyroid dysfunction [J]. Clinica Chimica acta: International Journal of Clinical Chemistry, 2002, 315(1/2):111-124.
 - [15] 蔡云飞,时景璞. 亚临床甲状腺功能减退与收缩压水平的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(1):55-59.
 - [16] 姜凤伟,凌彩虹,单忠艳,等. 亚临床甲减患者及正常人群血清促甲状腺激素与血压的相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10):906-909.
 - [17] Wilson K L, Casey B M, Melutire D D, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2012, 119(2 Pt 1):315-320.
 - [18] Abdi H, Gharibzadeh S, Tasdighi E, et al. Associations between thyroid and blood pressure in euthyroid adults: a 9-Year longitudinal study [J]. Hormone and Metabolic Research = Hormon-und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme, 2018, 50(3):236-241.
 - [19] Gumieniak O, Perlstein T S, Hopkins P N, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89(7):3455-3461.
- (收稿日期:2020-07-17 编辑:舒晓)