

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.008

❖ 临床研究 ❖

妊娠合并甲状腺功能减退患者孕早期血清 TSH 水平对妊娠不良结局的影响

胡金伟, 桑国耀, 牛瑶

(新疆医科大学第一附属医院医学检验中心, 新疆 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的: 探讨妊娠合并甲状腺功能减退(甲减)患者孕早期血清促甲状腺素(TSH)水平对妊娠不良结局的影响。**方法:** 回顾性分析获得妊娠结局的 236 例甲减孕妇临床资料,按首次产检时 TSH 是否达标将患者分为 TSH 达标组($n = 155, < 2.5 \text{ mU/L}$)与 TSH 未达标组($n = 81, \geq 2.5 \text{ mU/L}$)。比较两组临床资料和妊娠不良结局发生情况,应用 Logistic 回归模型分析相关影响因素。**结果:** 相比 TSH 达标组,TSH 未达标组妊娠糖尿病(GDM)发生率和低出生体重儿发生率均增高($P < 0.05$);两组妊娠期高血压、巨大儿、早产等不良妊娠结局发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Logistic 回归分析得出年龄、孕前体质量指数(BMI)及 TPOAb 阳性是 GDM 的独立危险因素($P < 0.05$);且孕前 BMI、TSH 未达标与低出生体重儿独立相关($P < 0.05$)。**结论:** 妊娠合并甲减患者孕早期 TSH 水平未达标患者有较高的低出生体重儿风险;患者均存在较高的 GDM 风险,尤其需对 TPOAb 阳性甲减患者加强孕期监护。

【关键词】 甲状腺功能减退;妊娠;孕早期;甲状腺素;妊娠结局

【中图分类号】 R714.256

【文献标志码】 A

Effect of serum TSH level on adverse pregnancy outcomes in patients with hypothyroidism during early pregnancy

HU Jin-wei, SANG Guo-yao, NIU Yao

(Department of Laboratory, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of serum thyroid stimulating hormone (TSH) level on adverse pregnancy outcomes in patients with hypothyroidism during early pregnancy. **MMethods:** The clinical data of 236 pregnant women with hypothyroidism diagnosed and obtained pregnancy outcomes were retrospectively analyzed. According to whether TSH reached the standard at the first prenatal examination, the patients were divided into TSH standard group ($n = 155, < 2.5 \text{ mU/L}$) and TSH non-standard group ($n = 81, \geq 2.5 \text{ mU/L}$). The clinical data and adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups. Logistic regression model was used to analyze the related influencing factors. **Results:** Compared with the TSH standard group, the incidence of GDM and the incidence of low birth weight infants in the TSH non-standard group were increased ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse pregnancy outcomes such as gestational hypertension, macrosomia and premature delivery between the two groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, pre-pregnancy BMI and TPOAb positive were independent risk factors for GDM ($P < 0.05$). And pre-pregnancy BMI and TSH did not reach the standard were independently associated with low birth weight infants ($P < 0.05$). **Conclusion:** The level of TSH in early pregnancy is related to the occurrence of low birth weight infants. Patients with TSH not reaching the standard have higher risk of low birth weight infants. In addition, even if the TSH level in the early pregnancy reaches the standard, the GDM risk should still be paid attention to, especially for TPOAb positive hypothyroidism patients.

【Key words】 Hypothyroidism; Pregnancy; Early pregnancy; Thyroid hormone; Pregnancy outcome

甲状腺功能减退(甲减)是由于甲状腺激素分泌不足所致的一种全身低代谢综合征,在妊娠女性中较为常见,可对妊娠结局产生不良影响^[1]。指南^[2]指出,甲减在育龄女性中的患病率为 2% ~ 3%。相关文献^[3-4]表明,甲减不但与妊娠并发症如

妊娠糖尿病(GDM)、子痫前期的发生有关,还会导致低出生体重儿、流产、早产等多种不良妊娠结局风险增高。研究^[5]显示,妊娠期合并甲减与妊娠期糖尿病、早产、巨大儿等多种不良妊娠结局相关。予以临床干预调节甲状腺功能指标,可有效减少妊娠并

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C184)

作者简介:胡金伟(1983-),女,副主任医师。E-mail:hujinweidoctor@163.com

通讯作者:桑国耀。E-mail:34182726@qq.com

发病的发生,改善妊娠结局^[6]。但目前,关于孕早期促甲状腺素(TSH)是否达标与不良妊娠结局发生的关系尚鲜有报道。为此,本研究通过回顾性分析,探讨妊娠合并甲减患者孕早期 TSH 达标情况与妊娠不良结局的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院诊断并获得妊娠结局的 236 例甲减孕产妇临床资料。纳入标准:(1)妊娠合并甲减患者;(2)单胎妊娠;(3)年龄 18~45 岁;(4)病例资料完整。排除标准:(1)合并严重器官功能障碍者;(2)合并其他自身免疫性疾病者;(3)孕期有糖尿病病史者;(4)妊娠前贫血者;(5)长期服用糖皮质激素类药物者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括年龄、孕期体重、身高、孕次、产次、既往史等,根据孕前体重、身高,计算孕前体质量指数(BMI)。

1.2.2 实验室指标及其测定方法 甲状腺功能筛查指标[TSH、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、空腹血糖(FPG);甲状腺功能指标采用自动化发光法进行测定(仪器为 Abbott Diagnostics ARCHITECT 分析仪);血脂的测定采用日立 7600-020 型全自动生化分析仪进行;血糖的测定利用葡萄糖氧化酶法。

1.2.3 妊娠结局 记录患者不良妊娠结局情况,包括妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压、妊娠期贫血(血红蛋白 < 110 g/L)、新生儿畸形、巨大儿(>4 000 g)、早产(<37 周)、产后出血、低出生体重儿(<2 500 g)等。

1.2.4 诊断标准及分组 参照 2011 年美国甲状腺学会推荐的标准^[7],孕早期 TSH 正常值范围为(0.1~2.5 mU/L);按首次产检时 TSH 是否达标,将患者分为 TSH 达标组($n=155$, <2.5 mU/L)与 TSH 未达标组($n=81$, ≥ 2.5 mU/L)。

1.3 统计学分析

应用统计学软件 SPSS 22.6 对数据进行分析。满足正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$) 进行描述,两组之间差异分析用成组 t 检验;不满足正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 进行描述,两组之间差异分析用秩和检验;计数资料用 [$n(\%)$] 进行描述,两组之间差异分析用 χ^2 检验;GDM 及低体重初生儿的危险因素采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

与 TSH 达标组比较,TSH 未达标组 TSH 水平增高($P < 0.05$),FT4 水平降低($P < 0.05$),TPOAb 阳性比例增高($P < 0.05$);两组年龄、孕前 BMI、孕次、产次及血糖、血脂指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	TSH 达标组($n=155$)	TSH 未达标组($n=81$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	30.39 ± 3.98	30.64 ± 4.12	0.453	0.651
孕前 BMI(kg/m ²)	20.78 ± 2.56	20.62 ± 2.81	0.441	0.660
孕次			2.868	0.238
1 次	45(29.03)	31(38.27)		
2 次	62(40.00)	32(39.51)		
≥3 次	48(30.97)	18(22.22)		
产次			2.878	0.090
初产	70(45.16)	46(56.79)		
经产	85(54.84)	35(43.21)		
FPG(mmol/L)	4.64 ± 0.41	4.58 ± 0.39		
TG(mmol/L)	1.12 ± 0.35	1.17 ± 0.38	1.012	0.313
TC(mmol/L)	4.62 ± 0.76	4.68 ± 0.79	0.568	0.571
LDL-C(mmol/L)	2.26 ± 0.51	2.36 ± 0.42	1.516	0.131
HDL-C(mmol/L)	1.65 ± 0.34	1.69 ± 0.41	0.798	0.426
TSH[mU/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.21(0.53, 1.68)	3.56(2.89, 5.11)	9.586	0.001
FT4(pmol/L)	13.38 ± 2.06	12.53 ± 2.11	2.985	0.003
TPOAb 阳性	60(38.71)	45(55.56)	6.113	0.013

2.2 两组不良妊娠结局比较

与 TSH 达标组比较,TSH 未达标组 GDM 发生率和低出生体重儿发生率均增高($P < 0.05$);两组妊娠期高血压、巨大儿、早产等不良妊娠结局发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组不良妊娠结局发生率比较 [$n(\%)$]

组别	GDM	妊娠期高血压	妊娠期贫血	新生儿畸形	巨大儿	早产	产后出血	胎儿宫内发育迟缓	低出生体重儿
TSH 达标组($n=155$)	10(6.45)	3(1.94)	34(21.94)	0(0.00)	13(8.39)	4(2.58)	12(7.74)	3(1.94)	8(5.16)
TSH 未达标组($n=81$)	12(14.81)	3(3.70)	26(32.10)	2(2.47)	12(14.81)	3(3.70)	8(9.88)	1(1.23)	10(12.35)
χ^2 值	4.402	-	2.898	-	2.321	-	-	-	3.897
P 值	0.036	0.416	0.089	0.117	0.128	0.694	0.625	1.000	0.048

2.3 GDM 及低出生体重儿相关因素的 Logistic 回归分析

以年龄、孕前 BMI 及 TSH 水平等作为自变量,以 GDM 为因变量行 Logistic 回归分析,最终得出年龄、孕前 BMI 及 TPOAb 阳性是 GDM 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。同样以年龄、孕前 BMI 及 TSH 水平等作为自变量,以低出生体重儿为因变量行 Logistic 回归分析,结果显示,TSH 未达标与低出生体重儿独立相关 ($P < 0.05$)。见表 3 及表 4。

表 3 GDM 相关因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
年龄	0.065	0.032	4.126	1.067	0.043	1.002 ~ 1.136
孕前 BMI	0.087	0.035	6.179	1.091	0.013	1.019 ~ 1.168
TPOAb 阳性	0.312	0.125	6.230	1.366	0.013	1.069 ~ 1.745

表 4 低出生体重儿相关因素的 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
孕前 BMI	0.347	0.168	4.266	1.415	0.039	1.017 ~ 1.967
TSH 未达标	0.561	0.186	9.097	1.752	0.003	1.217 ~ 2.523

3 讨论

有研究^[8]认为,妊娠合并甲减可诱发妊娠不良结局,特别在孕早期,可使得 GDM、流产、胎儿生长受限等不良母婴结局风险增高。TSH 是反映甲状腺功能的重要指标,在甲减患者中升高^[9]。对于合并甲减患者,孕前应积极进行甲状腺功能监测,尽可能促使 TSH 达标。目前,关于妊娠合并甲减患者孕早期 TSH 达标与否与妊娠不良结局的相关性仍不清楚。本研究结果显示,相比 TSH 达标组,TSH 未达标组 GDM 发生率和低出生体重儿发生率均增高,这个结果与既往报道类似。

研究^[10]证实,TSH 水平与胰岛素抵抗 (IR) 及糖耐量异常密切相关。GDM 的发生与 IR 增加和 (或) 胰岛 β 细胞功能减退相关^[11]。但关于甲减与 GDM 的关系目前相关研究报道仍有争议。Stohl 等^[12]认为,甲减可导致 GDM 风险增高,而 Shahbazian 等^[13]报道并未显示二者之间存在关系,研究结果的差异可能与 TSH 增高水平及 TPOAb 表达情况有关。Karakosta 等^[14]指出,TSH 增高同时伴随 TPOAb 阳性可增大 GDM 发生风险。Li 等^[15]研究也报道,TSH 轻微增高 (2.5 ~ 4.0 mU/L) 不会导致 GDM 风险增高,即便 TSH 增高明显 (≥ 4.0 mU/L),也需同时存在着 TPOAb 阳性方可得出 GDM 风险增高的结果。本研究结果显示,年龄、孕前 BMI 及 TPOAb 阳性是 GDM 的独立危险因素,而 TSH 是否

达标未进入回归模型,提示即便 TSH 治疗达标,妊娠合并甲减患者的 GDM 风险仍不容忽视。TPOAb 阳性作为甲状腺自身免疫异常的重要病理改变,被证实 GDM 发生中有着重要作用。李倩等^[16]研究表明,孕早期 TPOAb 阳性与 GDM 存在关联,而与 TSH 无关,这也与本研究相符。Haddow 等^[17]报道,妊娠合并甲减可对婴儿后代神经、智力产生影响。低出生体重儿作为神经认知、和智力发育障碍的危险因素,其发病率为 10% 左右^[18]。Ohashi 等^[19]报道,妊娠期甲减与低出生体重儿相关,TSH 水平变化是其决定因素。但也有研究^[20]报道,甲减与妊娠不良结局的关系并不显著,只有 TSH 处于较高水平 (5 ~ 10 mU/L) 时二者才会呈现相关性。本研究结果显示,TSH 达标组低出生体重儿发生率高于未达标组,并经多因素分析,TSH 未达标是低出生体重儿的独立影响因素。唐萍等^[21]研究表明,妊娠期 TSH 水平与低出生体重儿具有相关性,其增高会增加低出生体重儿风险,这与本研究结果相符。分析原因:甲状腺激素对人体生长发育有着重要作用,妊娠期胎儿生长发育所需甲状腺素主要源于母体,母体甲状腺素缺乏即可影响胎儿生长发育;TSH 水平越高,母体甲状腺激素水平越低,从而使得胎儿生长发育不良,造成低出生体重儿。本研究中,TSH 未达标组与达标组妊娠期高血压、巨大儿、早产、产后出血等其他不良妊娠结局发生率差异无统计学意义,可以认为 TSH 达标与否可能与这些不良妊娠结局无直接相关性。本研究探讨了孕早期 TSH 水平与与妊娠不良结局的关系,得出孕早期 TSH 水平与低出生体重儿存在独立关联,对临床有指导意义。

综上,本研究发现,孕早期 TSH 水平与低出生体重儿的发生相关,故对于妊娠合并甲减患者应尽早积极干预尽可能使 TSH 水平达标;同时孕早期 TSH 水平即便达标,其 GDM 风险仍应重视,尤其是对伴 TPOAb 阳性甲减患者,应加强孕期监护。

参考文献

- [1] 何子凝,迟洪滨. 甲状腺自身免疫与女性生殖及辅助生育研究进展[J]. 中华医学杂志,2021,101(20):1541-1544.
- [2] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版) 编撰委员会,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(第 2 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):636-665.
- [3] Zhang Y, Sun WJ, Zhu SN, et al. The impact of thyroid function and TPOAb in the first trimester on pregnancy outcomes: a retrospective study in peking[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020, 105(3):E368-E380.
- [4] 赵一芳,顾颖. 妊娠期甲状腺功能减退对母婴妊娠结局的影响[J]. 临床与病理杂志,2021,41(3):566-570.

- [5] 汤小忠,刘荃,吴德云. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的危险因素及对妊娠结局的影响[J]. 川北医学院学报,2021,36(3):370-373.
- [6] 郑懿,任跃忠,蒋飞,等. 左甲状腺素强化治疗对妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的效果[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(6):483-486.
- [7] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, *et al.* 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. *Thyroid: Official Journal of The American Thyroid Association*, 2017, 27(3):315-389.
- [8] 郑平,张建伟. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清甲状腺激素水平对妊娠结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健,2020,35(10):1773-1776.
- [9] 王秀丽,颜珊,方建红. 妊娠合并甲状腺功能减退患者血清 TSH、叶酸、Hcy 表达水平及其临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(3):240-242.
- [10] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, *et al.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(11):3342.
- [11] Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review[J]. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 2019, 14(1):63-74.
- [12] Stohl HE, Ouzounian J, Rick AM, *et al.* Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection[J]. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 26(11):1139-1142.
- [13] Shahbazian H, Shahbazian N, Baniani MR, *et al.* Evaluation of thyroid dysfunction in pregnant women with gestational and pre-gestational diabetes[J]. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 2013, 29(2):638-641.
- [14] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, *et al.* Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(12):4464-4472.
- [15] Li P, Lin S, Cui JH, *et al.* Impact of early pregnancy subclinical hypothyroidism on gestational diabetes mellitus: a retrospective study of 7,536 Cases[J]. *Journal of Women's Health*, 2022, 31(2):293-298.
- [16] 李倩,代明甫,钟家妮,等. 血清 FT4、TSH、TPOAb 联合筛查对妊娠合并甲状腺功能减退症孕产妇母婴结局的影响[J]. 川北医学院学报,2019,34(5):586-588.
- [17] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2000, 5(1):3.
- [18] Mannisto T, Mendola P, Reddy U, *et al.* Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease[J]. *American Journal of Epidemiology*, 2013, 178(5):731-740.
- [19] Ohashi M, Furukawa S, Michikata K, *et al.* Risk-based screening for thyroid dysfunction during pregnancy[J]. *Journal of Pregnancy*, 2013, 27(3):619-627.
- [20] Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, De Rijke YB, *et al.* Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(11):4382-4290.
- [21] 唐萍,王其美. 妊娠期亚临床甲减孕妇不同孕期 TSH 水平变化及对低出生体重儿的预测价值研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(3):246-248.

(收稿日期:2022-06-29)

修回日期:2022-08-24)