

甲状腺过氧化物酶抗体阳性对促排卵妊娠女性妊娠结局的影响

冯永贤 庄燕燕 周莹 顾欣贤 夏飞

摘要 **目的** 分析在促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退女性中,甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局的影响。**方法** 收集 2014 年 3 月 1 日~2015 年 1 月 1 日在苏州大学附属第一医院生殖中心经促排卵治疗后妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的 185 例女性的相关资料,分为 TPO - Ab 阳性治疗组 38 例,TPO - Ab 阴性治疗组 101 例,TPO - Ab 阳性未治疗组 46 例,并记录妊娠结局。**结果** TPO - Ab 阳性未治疗组与 TPO - Ab 阳性治疗组比较,妊娠合并糖尿病发生率高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退女性,伴 TPO - Ab 阳性者进行治疗可改善妊娠结局,降低了妊娠期糖尿病的发生率。

关键词 促排卵 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退 甲状腺过氧化物酶抗体 妊娠结局

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.015

Effect of Positive Thyroid Peroxidase Antibodies on the Outcome of the Pregnant Women with Ovulation Induction Therapy. Feng Yongxian, Zhuang Yanyan, Zhou Ying, et al. Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu 215006, China

Abstract **Objective** To explore the effect of positive thyroid peroxidase antibody (TPO - Ab) in the promote ovulation pregnancy complicated with subclinical hypothyroidism. **Methods** We selected 185 cases who were treated in The First Affiliated Hospital of Soochow University reproductive medicine center from March 1st, 2014 to January 1st, 2015, cases of the promote ovulation pregnancy complicated with subclinical hypothyroidism. We divided into 38 cases of TPO - Ab positive group with treatment, 101 cases of TPO - Ab negative group with treatment, 46 cases TPO - Ab positive group without treatment. And record the pregnancy outcome. **Results** The incidence of gestational diabetes mellitus in TPO - Ab positive untreated group was higher than that in TPO - Ab positive treated group ($P < 0.05$). **Conclusion** The treatment of positive TPO - Ab can improve the pregnancy outcome and reduce the incidence of gestational diabetes mellitus, promote ovulation pregnancy for these complicated with subclinical hypothyroidism.

Key words Promote ovulation; Pregnancy complicated with subclinical hypothyroidism; Thyroid peroxidase antibody; Pregnancy outcome

甲状腺功能异常与排卵障碍以及妊娠结局的关系近年来得到生殖内分泌领域的高度关注。大量研究认为,亚临床甲状腺功能减退症(以下简称亚甲减)是最常见的甲状腺异常疾病之一,与排卵障碍关系密切,对妊娠结局同样造成一系列不良影响。甲状腺过氧化物酶抗体是甲状腺自身的主要抗体之一,可造成甲状腺功能异常,与女性生殖密切相关。对早孕期合并亚甲减者给予治疗可改善妊娠结局。目前对于妊娠女性进行 TPO - Ab 筛查已经得到普遍认可,

但是对于 TPO - Ab 阳性的意义及是否进行治疗存在较多的争议,而对于促排卵女性早孕期合并亚甲减或 TPO - Ab 阳性进行治疗是否会影响妊娠结局国内尚无确切的流行病学数据。有研究发现甲状腺功能正常但甲状腺抗体阳性对其妊娠结局有不利的影响,并提出对此类患者在接受辅助生殖技术治疗前调节甲状腺自身免疫功能可改善妊娠结局。本研究对 185 例促排卵妊娠的女性进行甲状腺功能检测、治疗和记录,进一步分析对促排卵女性早孕期进行甲状腺功能和 TPO - Ab 筛查及治疗的临床意义。

资料与方法

1. 研究对象:收集 2014 年 3 月 1 日~2015 年 1 月 1 日于苏州大学附属第一医院生殖中心经促排卵治疗妊娠,在早孕期进行血清甲状腺功能检测为合并

基金项目:苏州市科技局基金资助项目(SYSD2013075);江苏省卫生厅基金资助项目(H201311);苏州市卫生局科技项目(LCZX201302)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院生殖中心

通讯作者:夏飞,主任医师,博士生导师,电子邮箱:Feix0513@126.com

亚临床甲状腺功能减退的女性 185 例。分为 TPO - Ab 阳性治疗组 38 例,患者年龄 26.6 ± 3.1 岁;TPO - Ab 阴性治疗组 101 例,患者年龄 27.7 ± 3.7 岁;TPO - Ab 阳性未治疗组 46 例,年龄 27.9 ± 4.0 岁。所有研究对象均知情同意。

2. 诊断标准:妊娠合并亚临床甲状腺功能减退的标准:采用 2011 年美国甲状腺协会 (American Thyroid Association, ATA) 推荐的早孕期 TSH 水平为 $0.1 \sim 2.5$ mIU/L,以血清 TSH 水平 >2.5 mIU/L,血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 水平在非妊娠期正常范围内。甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO - Ab) 正常范围为 <34 IU/ml。

3. 研究方法:对排卵障碍女性进行促排卵治疗,当其尿或者血妊娠试验阳性后立即完成血清 TSH、FT4、TPO - Ab 的检测 (均采用化学发光法测定,试剂盒购自 Roche 公司。FT₄ 正常范围为 $12.0 \sim 22.0$ pmol/L;TSH 的正常范围为 $0.27 \sim 4.20$ mIU/L;TPOAb 正常范围为 $0 \sim 34$ IU/ml,最高检测上限为 1300 IU/ml);合并亚甲减者共 185 例。对 38 例妊娠合并亚临床甲状腺功能减退伴 TPO - Ab 阳性者和 101 例妊娠合并亚甲减伴 TPO - Ab 阴性者,予以口服左旋甲状腺素片 (左旋甲状腺素片,德国默克公司, $100\mu\text{g} \times 100$ 片,口服) 治疗,对 46 例妊娠合并亚甲减伴 TPO - Ab 阳性者未进行治疗,并记录妊娠结局,全部孕妇最晚于孕 28 周前均进行了 75g 口服葡萄糖耐量试验,以明确是否存在妊娠期糖代谢异常,即妊娠期糖耐量异常、妊娠期糖尿病;由专门产科医师完成产科并发症的诊断。

4. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 促排卵妊娠合并亚甲减女性治疗组与未治疗组病因比较:经促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退者的病因比较中,因系 LH/FSH ≥ 2 的 TPO - Ab 阳性治疗组大于 TPO - Ab 阴性治疗组和 TPO - Ab 阳性未治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 1。

2. 促排卵妊娠合并亚甲减女性治疗组与未治疗组妊娠结局比较:经促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退者中,TPO - Ab 阳性未治疗组的妊娠期糖尿病发生率显著高于 TPO - Ab 阳性治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2。

表 1 促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退女性治疗组与未治疗组病因比较 [$n (\%)$]

项目	治疗组		TPO - Ab 阳性
	TPO - Ab 阳性	TPO - Ab 阴性	未治疗组
<i>n</i>	38	101	46
雄激素升高	1 (0.03)	4 (0.04)	2 (0.04)
胰岛素升高	1 (0.03)	1 (0.01)	0 (0)
LH/FSH ≥ 2	19 (0.50)	27 (0.27) *	8 (0.17) *
卵巢早衰	0 (0)	4 (0.04)	3 (0.07)
伴甲状腺疾病	0 (0)	5 (0.05)	2 (0.04)
泌乳素升高	0 (0)	5 (0.05)	4 (0.09)
子宫内膜异位症	0 (0)	4 (0.04)	0 (0)

与 TPO - Ab 阳性治疗组比较, * $P < 0.05$

表 2 促排卵妊娠合并亚临床甲状腺功能减退女性治疗组与未治疗组妊娠结局比较 [$n (\%)$]

项目	治疗组		TPO - Ab 阳性
	TPO - Ab 阳性	TPO - Ab 阴性	未治疗组
<i>n</i>	38	101	46
流产	5 (13.1)	13 (12.9)	8 (17.4)
早产	2 (5.3)	5 (5.0)	3 (6.5)
妊娠期糖尿病	2 (5.3) *	11 (10.9)	10 (21.8)
妊娠期高血压	3 (7.9)	8 (8.0)	6 (13.0)
妊娠合并贫血	0 (0)	3 (3.0)	1 (2.2)

与 TPO - Ab 阳性未治疗组比较, * $P < 0.05$

讨 论

甲状腺功能异常是女性不良妊娠结局的高危因素之一,妊娠期如果不能调整至满足妊娠带来的甲状腺激素增加需求,易导致不良妊娠结局的发生,如及时纠正甲状腺功能可以降低各种妊娠期合并症。有研究证实,甲状腺自身免疫性疾病的多种自身抗体发生交叉免疫,通过影响 HCG 对卵巢上黄体受体的作用进而引起雌孕激素的降低致流产^[1]。Kim 等^[2]研究发现,甲状腺自身抗体阳性的女性往往会伴有其他非特异性的自身抗体出现并升高,直接作用于胚胎滋养层、胎盘引起流产,还引起血 TSH、TNK - α 和 NK 细胞增高,而 NK 细胞可以导致并加重子宫内膜的炎症和免疫反应。另外有研究证实,自身甲状腺抗体阳性者子宫内膜出现活化的 T 细胞,而辅助 T 细胞 1 (T helper cells 1, TH1) 和 TH2 影响 γ - 干扰素、IL - 4、IL - 5、IL - 10 等细胞因子的分泌变化,以上这些因子共同参与子宫内膜局部炎症、免疫或激素效应,最终产生不利妊娠的作用^[3]。

近年来的多项研究成果证实,TPO - Ab 阳性是甲状腺功能异常发生的危险因素,关系复杂,且在排卵障碍人群中的发生率更高^[4-6]。另外 Abdel 等^[7]

和钱如云等^[8]证实,由于 COH 可能会提高亚甲减的发生,认为促排卵治疗前应先行甲状腺功能筛查及治疗,可以提高妊娠率,对妊娠结局有深远的影响。此次研究在促排卵女性早孕期合并亚甲减者中,伴 TPO - Ab 阳性治疗组的流产率、早产率、妊娠期高血压和妊娠合并贫血发生率均低于未治疗组,妊娠期糖尿病的发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。近期有报道,在对 624 例孕妇的随访后发现,无论甲状腺功能如何,只要自身抗体阳性,同样增加流产率和妊娠期高血压等不良妊娠结局^[9]。与本研究成果不符除了系本次研究样本量不足以外,还可能与本次研究对象为促排卵女性有关,且其病因比较中,系 LH/FSH ≥ 2 的 TPO - Ab 阳性治疗组大于 TPO - Ab 阴性治疗组和 TPO - Ab 阳性未治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而系胰岛素抵抗病因方面差异无统计学意义,但是甲状腺激素对胰岛功能有双重作用,一方面加快胰岛素的降解,另一方面增加机体对胰岛素的敏感度。有研究得出甲状腺激素通过受体间的相互作用而破坏葡萄糖代谢的稳态和胰腺的内分泌功能,此外还使葡萄糖转运、葡萄糖激酶活性、糖酵解及葡萄糖氧化中的感受器受损进而影响胰腺 β 细胞功能^[10]。

在国外开展的一项 24883 例大样本研究也支持亚临床甲状腺功能减退和妊娠期糖尿病之间存在密切的关系^[11]。也有研究证实 TPO - Ab 阳性对预测妊娠期糖尿病发病风险具有重要的临床意义^[6]。而有研究发现 TPO - Ab 阳性增加了孕妇甲状腺功能紊乱的发生率^[12],向亚临床甲状腺功能减退发展的趋势。最近的一项研究成果得出妊娠早期合并亚临床甲状腺功能减退增加了流产、早产、妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病等的发生率,而及时治疗可有效改善此类孕妇及其中 TPO - Ab 阳性孕妇的妊娠结局^[13]。以上所选研究对象为妊娠 12 周前检测 TSH 水平,而本研究当其尿或者血妊娠试验阳性后立即完成血清 TSH、FT4、TPO - Ab 的检测及分组记录,因为 TSH 水平在妊娠 6 ~ 8 周开始出现变化,妊娠 10 ~ 12 周时下降到最低点,这是此次研究的细化之处。故对于经促排卵妊娠合并亚甲减的女性,进行 TPO - Ab 早期的筛查是极其重要的,对妊娠期糖尿病的影响有一定的临床意义,同时提示 TPO - Ab 阳性与妊娠期糖尿病的发生有相关性,与国内外研究结论相符。

有研究通过对 490 例接受辅助生殖技术治疗的患者进行分析,发现亚临床甲状腺功能减退患者的低

出生体重儿发生率、生化妊娠率明显上升,卵巢过度刺激综合征发生率、流产率也增高,从而提出对亚临床甲状腺功能减退患者,在行辅助生殖技术治疗过程和孕期要做好严密的监测,降低促排卵并发症和其他不良妊娠结局的发生^[14]。最近有研究证实,妊娠期 TPO - Ab 阳性可增加孕妇孕期胎膜早破、羊水异常及胎儿窘迫等的发生率,而给予左甲状腺素钠片治疗后没有改善妊娠的不良结局^[15]。本研究对象主要是各种排卵障碍的不孕患者,且 LH/FSH ≥ 2 的 TPO - Ab 阳性治疗组大于 TPO - Ab 阴性治疗组和 TPO - Ab 阳性未治疗组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步证实此研究中妊娠期糖尿病的发生与甲状腺过氧化物酶抗体阳性存在必然的关系。由于本研究所选研究对象妊娠结局的记录是根据患者自述,考虑到患者本身存在对妊娠疾病的认识不足和防备心理,无法做到精准记录,再加上本项研究样本量不足,所得结论与多数既往报道不一,也成为本研究的不足之处。

综上所述,对于促排卵妊娠女性,特别是合并多囊卵巢综合征者,尤其要重视 TSH 和 TPO - Ab 的筛查,对异常者及时进行治疗,从而降低妊娠期的各种合并症和并发症。

参考文献

- 1 Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, *et al.* Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis [J]. *Med Hypotheses*, 2009, 73(6): 1060 - 1062
- 2 Kim NY, Cho HJ, Kim HY, *et al.* Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(1): 78 - 87
- 3 Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease associated pregnancy loss [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 39(3): 176 - 184
- 4 董丽,孙丽芳. 甲状腺自身抗体和促甲状腺激素预测流产的价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2011, 12(3): 191 - 193
- 5 龙燕,时娟娟,张晓璐,等. 早孕期甲状腺过氧化物酶抗体阳性对甲状腺功能的影响 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(12): 924 - 927
- 6 贺译平,贺同强,王艳霞,等. 不同标准诊断的亚临床甲状腺功能减退症及甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠的影响 [J]. *中华妇产科杂志*, 2014, 49(11): 823 - 828
- 7 Abdel RA, Aly AH, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(5): 792 - 797
- 8 钱如云,万贵平,汤伟伟,等. 甲状腺功能减退对促排卵妊娠结局的影响 [J]. *江苏医药*, 2014(7): 836 - 838
- 9 刘利华,徐勇. 甲状腺过氧化物酶抗体与球蛋白抗体与妊娠不良结局的关系 [J]. *广东医学*, 2015, 36(7): 1053 - 1055

(下转第 65 页)

各剂量组优效于 RBV 各组;②SJM + RBV 各剂量组的疗效显著优于 SJM 和 RBV 单用各相应剂量组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

讨 论

HFMD 每年春夏季节高发并流行,严重危害儿童身心健康,且至今临床尚无特效治疗药物^[11-13]。RBV 虽然是临床最常使用的广谱抗病毒药物,但大剂量单独、较长时间使用,常发生较明显的毒性不良反应,如引起皮疹和白血病减少^[3]。另外,RBV 因具有很强的病毒腺苷激酶依赖性,故极易产生耐药性影响治疗效果^[14]。临床寻求降低 RBV 用量和缩短治疗周期的方法,对于克服其不良反应、避免产生耐药性、高效低毒治疗 HFMD 具有重大意义。

SJM 临床主要适应证是呼吸道感染伴发热、急性上呼吸道感染、小儿上呼吸道感染药物^[15-23]。但近年来临床将其用于治疗 HFMD 获得满意疗效^[2-5]。尤其报道其疗效优于 RBV,但尚未见 SJM 与 RBV 联合使用治疗 HFMD 的报道^[3,7]。笔者采用 Vero 细胞和 5 日龄 BALB/c 乳鼠作为体外和体内药效评价模型,比较探讨了 SJM、RBV、SJM + RBV 不同剂量抑制 CoxA16 病毒作用强度,证实 SJM 和 RBV 单独使用均具有明显抑制 CoxA16 病毒作用($P < 0.01$),发现 SJM + RBV 抑制 CoxA16 病毒作用不仅显著增强($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而且显著提高感染 CoxA16 病毒 BALB/c 乳鼠的存活率、显著延长存活时间,尤其二药合用下移了有效剂量(相对二药单用有效剂量而言)的特征对于临床推广和应用、降低 RBV 用量和降低毒性作用及提高治疗效果具有重要指导意义。

参考文献

- WHO. Report on the hand, foot and mouth disease outbreak in fuyang city, Anhui Province and the prevention and control in China [R]. Geneva: WHO, 2008
- 程洲全,夏维珍.手足口病 56 例临床疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2010,31(2):238-239
- 薛玉,刘水章,毛文艺.手足口病 88 例临床观察[J]. 医学信息,2011,2(2):4330-4331

- 许东升,张宏.喜炎平联合四季抗病毒合剂治疗手足口病疗效观察[J]. 中国医学工程,2012,20(11):91
- 张霞,赵梁育,单秋歌,等.四季抗病毒合剂治疗手足口病 35 例临床观察[J]. 中医临床 研究,2014,6(20):49-50
- 夏文江,陈桂英,石维维,等.不同剂型利巴韦林治疗小儿手足口病疗效比较[J]. 药物流行病学杂志,2015,24(1):12-13
- 王孟清.60 例手足口病患儿的中西医疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2009,29(8):47-48
- 薛玉,刘水章,毛文艺.手足口病 88 例临床观察[J]. 医学信息,2011,2(2):4330-4331
- 李仲,任庆杰,门丽. EV71 型手足口病乳鼠动物模型的建立及免疫、内分泌及病理特征研究[J]. 免疫学杂志,2012,28(10):867-871
- 曹泽璇,常秀娟,赵忠鹏,等.热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究[J]. 中草药,2014,45(10):1450-1455
- 张建军.小儿手足口病 1181 例流行病学分析[J]. 陕西医学杂志,2015,44(1):23-26
- 王晓英.手足口病流行病学和病原学特征分析[J]. 吉林医学,2015,36(2):306
- 杨珊珊.北京市广外地区 2006-2013 年手足口病流行特征及季节性分析[J]. 中国处方药,2015,13(1):78-79
- 渠桂英.口服阿昔洛韦片治疗手足口病疗效观察[J]. 临床合理用药,2015,8(1):54-55
- 张曼琳,起珏.四季抗病毒合剂治疗小儿上呼吸道感染 30 例疗效观察[J]. 云南中医药杂志,2009,30(2):41
- 彭文,陈竹,袁戈,等.四季抗病毒合剂佐治小儿肺炎 20 例[J]. 陕西中医,2008,29(7):813
- 张碧涛.四季抗病毒合剂治疗小儿呼吸道感染临床分析[J]. 医学信息,2011,30(7):1103
- 胡华燕,许亚红,黎娟娟,等.四季抗病毒合剂治疗小儿上呼吸道感染伴发热的疗效观察[J]. 医学信息,2008,21(12):2344
- 周辉煌.四季抗病毒合剂治疗幼儿急疹的疗效观察[J]. 医学信息,2011,7(12):3423
- 卫小茜,叶金凤,赵娟.四季抗病毒合剂治疗小儿急性呼吸道感染 308 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(20):63
- 胡晓忠.四季抗病毒合剂治疗小儿急性上呼吸道感染 150 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(21):119-120
- 吴尔光,沈才杰.喜炎平联合四季抗病毒合剂治疗上呼吸道感染伴发热临床观察[J]. 新中医,2015,47(3):62-63
- 潘晓果.四季抗病毒合剂治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J]. 中国处方药,2014,12(4):116-117

(收稿日期:2016-03-15)

(修回日期:2016-06-22)

(上接第 56 页)

- Yusuke T, Yoshie T, Kiyoshi T, *et al.* Impaired insulin secretion from the pancreatic islets of hypothyroidal growth-retarded mice[J]. J Endocrinol, 2010, 206(2):195-204
- Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, *et al.* Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(5):983-988
- 陆燕婷,赵晋华,汪太松,等.393 例孕妇促甲状腺激素及甲状腺过氧化物酶抗体筛查结果分析[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(1):19-22

- 杨俊娟,郭华峰,丁书贵,等.孕早期合并亚甲减及其中 TPOAb 阳性孕妇治疗与否对围产结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(9):652-657
- 巴林林,刘冬娥,李玉梅,等.亚临床甲状腺功能减退对辅助生殖妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志,2013,22(12):905-909
- 刘正云,张克勤.甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局及临床干预意义分析[J]. 中国医药,2015,10(9):1361-1364

(收稿日期:2015-12-16)

(修回日期:2016-02-20)