

· 妇幼卫生研究 ·

自然流产和甲状腺自身抗体的相关性研究

汪筱谢¹, 黄筱竑¹, 金艳慧²

1. 湖州市中心医院妇产科, 浙江 湖州 313000; 2. 温州医科大学附属第一医院检验科, 浙江 温州 325035

摘要:目的 探讨自然流产和甲状腺自身抗体的相关性。方法 选择浙江省湖州市中心医院妇产科 2012 年 1 月—2016 年 12 月原发性流产患者 70 例作为原发性流产组, 复发性流产组患者 70 例作为复发性流产组, 健康体检者 70 例作为对照组。测定 3 组血清 TSH、FT3、FT4、TPO-Ab、TG-Ab 水平。结果 复发性流产组患者 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率均高于对照组 (均 $P < 0.05$), 复发性流产组患者 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率与原发性流产组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 原发性流产组 TG-Ab 阳性率高于对照组 ($P < 0.05$), TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率与对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。复发性流产组 Ig(TPO-Ab) 高于对照组 ($P < 0.05$), 复发性流产组 Ig(TPO-Ab) 和原发性流产组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 原发性流产组 Ig(TPO-Ab) 和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 3 组 Ig(TG-Ab) 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。复发性流产患者中, 2 次流产组和 >2 次流产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。早期流产组和晚期流产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。原发性流产组和继发性流产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 复发性流产患者血清 TA、TPO-Ab、TG-Ab 阳性率和水平升高, 甲状腺自身抗体和复发性流产的发生有关。

关键词:自然流产; 甲状腺自身抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体

中图分类号: R714.21 R392.69 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)06-0943-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000259

Study on the correlation between spontaneous abortion and thyroid autoantibody

WANG Xiao-xie, HUANG Xiao-hong, JIN Yan-hui

Department of Obstetrics and Gynecology, Central Hospital of Huzhou City, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between spontaneous abortion and thyroid autoantibody. **Methods** Seventy cases of primary abortion were selected as primary abortion group, seventy cases of recurrent miscarriage were selected as recurrent miscarriage group treated in department of Obstetrics and Gynecology of Central Hospital of Huzhou, and seventy cases of healthy subjects were selected as control group from January, 2012 to December, 2016. The serum TSH, FT3, FT4, TPO-Ab, TG-Ab levels were determined. **Results** The positive rate of TA, TPO-Ab and TG-Ab in patients of recurrent spontaneous abortion group were higher than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant difference in the positive rate of TA, TPO-Ab and TG-Ab between recurrent spontaneous abortion group and the primary abortion group ($P > 0.05$). The positive rate of TG-Ab in primary abortion group was higher than that in control group ($P < 0.05$); the positive rate of TA and TPO-Ab showed no significant difference compared with the control group ($P > 0.05$). The Ig(TPO-Ab) in the recurrent abortion group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the Ig(TPO-Ab) between recurrent abortion group and primary abortion group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the Ig(TPO-Ab) between the primary abortion group and the control group ($P > 0.05$). There was no significant difference in Ig(TG-Ab) among three groups ($P > 0.05$). In the recurrent abortion patients, there was no significant difference in TA, TPO-Ab and TG-Ab positive rate between secondary abortion group and secondary abortion group ($P > 0.05$); there was no significant difference in TA, TPO-Ab and TG-Ab positive rate between early abortion group and advanced abortion group ($P > 0.05$). There was no significant difference in TA, TPO-Ab and TG-Ab positive rates between primary abortion group and secondary abortion group ($P > 0.05$). **Conclusion** The positive rate and levels of serum TA, TPO-Ab and TG-Ab in patients with recurrent spontaneous abortion increase. Thyroid autoantibody is related to recurrence abortion.

Key words: Spontaneous abortion; Thyroid autoantibody; Thyroid peroxidase antibody; Thyroglobulin antibody

自然流产是育龄期女性常见疾病之一, 2 次或 2 次以上自然流产为复发性自然流产, 复发性流产不仅给患者带来沉重的经济负担, 还对患者的身心健康造成极大伤害, 影响出生人口素质的提高, 因此对自然流产进行早期诊治具有重要意义^[1-3]。引起复发性自然

流产的原因比较复杂, 包括染色体异常、感染因素、免疫紊乱、子宫解剖结构异常、内分泌异常等, 自身免疫性原因是复发性自然流产的常见原因^[4]。甲状腺自身抗体阳性和多种不良妊娠结局有关^[5-7], 本文对甲状腺自身抗体阳性与自然流产的关系进行研究, 为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择湖州市中心医院妇产科 2012 年

基金项目: 2014 年浙江省医药卫生一般研究计划项目 (2014-KYB154)

通信作者: 汪筱谢, E-mail: 64600058@qq.com

1月—2016年12月第一次发生流产患者70例作为原发性流产组,复发性流产组患者70例作为复发性流产组,健康体检者70例作为对照组。3组患者年龄和甲状腺功能比较差异无统计学意义,见表1。所有研究对象均签署知情同意书,经湖州市中心医院伦理委员会审批。

表1 3组检查者年龄及甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	TSH(mIU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
对照组	70	29.45±4.21	1.87±0.26	5.01±0.45	13.42±2.32
原发性流产组	70	28.94±3.89	2.02±0.31	5.14±0.52	14.25±3.17
复发性流产组	70	30.03±4.37	2.13±0.33	5.26±0.47	14.76±3.42
F值		1.202	2.203	1.907	2.932
P值		0.303	0.113	0.151	0.056

纳入标准:甲状腺功能正常,非妊娠期女性,原发性自然流产有1次自然流产史,复发性自然流产有2次或以上自然流产史,对照组无自然流产史,均资料完整。排除标准:妊娠期或哺乳期女性,患系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病者,患甲状腺疾病者,甲状腺功能异常者,恶性肿瘤者,其他严重疾病者,资料不全者。

1.2 研究方法 血清甲状腺自身抗体(thyroid autoantibodies,TA)、促甲状腺素(thyrotropin,TSH)、游离三碘甲状腺氨酸(free triiodothyronine,FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine,FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid Peroxidase Antibody,TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TG-Ab)测定:抽取患者外周静脉血4 ml,3 000 r/min,离心半径3 cm,离心15 min 留取血清,采用化学发光法测定血清TSH、FT3、FT4、TPO-Ab、TG-Ab。血清TPO-Ab > 12.00 IU/ml为TPO-Ab阳性,血清TG-Ab > 34.00 IU/ml为TG-Ab阳性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析,组内两两比较采用LSD检验;计数资料用%表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者甲状腺自身抗体阳性率比较 复发性流产组患者TA阳性率、TPO-Ab阳性率、TG-Ab阳性率均高于对照组(均 $P < 0.05$),复发性流产组患者TA阳性率、TPO-Ab阳性率、TG-Ab阳性率与原发性流产组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),原发性流产组TG-Ab阳性率高于对照组($P < 0.05$),TA阳性率、TPO-Ab阳性率与对照组比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

2.2 3组患者甲状腺自身抗体水平比较 复发性流产组lg(TPO-Ab)高于对照组($P < 0.05$),复发性流产组lg(TPO-Ab)和原发性流产组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),原发性流产组lg(TPO-Ab)和对照组比

较差异无统计学意义($P > 0.05$),3组lg(TG-Ab)比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表3。

表2 3组检查者甲状腺自身抗体阳性率比较[例(%)]

组别	例数	TA阳性	TPO-Ab阳性	TG-Ab阳性
对照组	70	5(7.1)	4(5.7)	2(2.9)
原发性流产组	70	11(15.7)	9(12.9)	8(11.4) ^a
复发性流产组	70	17(24.3) ^a	16(22.9) ^a	14(20.0) ^a
χ^2 值		7.766	8.722	10.161
P值		0.021	0.013	0.006

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表3 3组检查者甲状腺自身抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	lg(TPO-Ab)	lg(TG-Ab)
对照组	70	0.718±0.243	1.301±0.241
原发性流产组	70	0.832±0.364	1.354±0.231
复发性流产组	70	0.944±0.573 ^a	1.375±0.238
F值		5.158	1.817
P值		0.007	0.165

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 复发性流产不同流产次数患者甲状腺自身抗体阳性率比较 复发性流产患者中,2次流产组和>2次流产组TA阳性率、TPO-Ab阳性率、TG-Ab阳性率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表4。

表4 复发性流产不同流产次数患者甲状腺自身抗体阳性率比较[例(%)]

组别	例数	TA阳性	TPO-Ab阳性	TG-Ab阳性
2次流产组	57	13(22.8)	12(21.1)	11(19.3)
>2次流产组	13	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)
χ^2 值		0.045	0.522	0.353
P值		0.830	0.470	0.552

2.4 复发性流产患者早期流产组和晚期流产组甲状腺自身抗体阳性率比较 复发性流产患者中,早期流产组(孕周<12周流产者)和晚期流产组(孕周≥12周流产者)TA阳性率、TPO-Ab阳性率、TG-Ab阳性率比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表5。

表5 复发性流产患者早期流产组和晚期流产组甲状腺自身抗体阳性率比较[例(%)]

组别	例数	TA阳性	TPO-Ab阳性	TG-Ab阳性
早期流产组	55	11(20.0)	9(16.4)	8(14.5)
晚期流产组	15	5(33.3)	3(20.0)	2(13.3)
χ^2 值		0.552	0.003	0.088
P值		0.457	0.956	0.766

2.5 复发性流产患者原发性流产组和继发性流产组甲状腺自身抗体阳性率比较 根据复发性流产患者是否有妊娠28周及以上分娩史将其分为无分娩史流产组(无妊娠28周及以上分娩史)和有分娩史流产组(有妊娠28周及以上分娩史),复发性流产患者中,原发性流产组和继发性流产组TA阳性率、TPO-Ab阳性率、TG-Ab阳性率比较差异无统计学意义(均 $P >$

0.05),见表6。

表6 复发性流产患者原发性流产组和继发性流产组
甲状腺自身抗体阳性率比较[例(%)]

组别	例数	TA 阳性	TPO-Ab 阳性	TG-Ab 阳性
无分娩史流产组	58	12(20.7)	11(19.0)	10(17.2)
有分娩史流产组	12	3(25.0)	2(16.7)	1(8.3)
χ^2 值		0.003	0.048	0.113
P 值		0.956	0.824	0.737

3 讨论

甲状腺自身抗体主要包括 TPO-Ab 和 TG-Ab,甲状腺合成的主要场所为 Tg,甲状腺微粒体的主要抗原成分为 TPO,是主要的参与甲状腺合成的酶,TPO 和 Tg 均为主要的甲状腺自身抗体,是临床上反映甲状腺自身免疫的常用的特异性指标^[8]。妊娠期母体产生适度的免疫抑制,在妊娠后,甲状腺自身抗体 TPO-Ab 和 TG-Ab 低度下降,分娩后 TPO-Ab 和 TG-Ab 低度反跳性升高。甲状腺自身抗体阳性和早产、死胎、先兆子痫、胎儿智力发育障碍、新生儿低体重等不良妊娠结局有关,甲状腺自身抗体阳性率升高,增加不良妊娠结局的发生风险^[9-10]。

自身免疫因素是自然流产的常见病因之一,自身免疫因素的主要依据为在患者体内检测出抗子宫内抗体、抗精子抗体、抗心磷脂抗体等自身抗体^[11-12]。有研究认为甲状腺自身抗体与自然流产有关。本文对甲状腺自身抗体与自然流产的关系进行研究,结果发现:复发性流产组患者 TA、TPO-Ab、TG-Ab 阳性率和 Ig(TPO-Ab)均高于对照组,原发性流产组和复发性流产组患者 TA、TPO-Ab、TG-Ab 阳性率和 Ig(TPO-Ab)比较差异无统计学意义,原发性流产组 TG-Ab 阳性率高于对照组,原发性流产组 TPO-Ab 阳性率和 TA、TPO-Ab、TG-Ab 水平虽高于对照组,但差异无统计学意义。可见,甲状腺自身抗体和自然流产的关系密切,尤其与复发性自然流产的关系更为密切,甲状腺自身抗体阳性率和水平升高增加复发性自然流产的发生率。甲状腺自身抗体引起自然流产的机制可能为^[13-17]:甲状腺自身抗体升高表明患者可能存在潜在的免疫功能异常,虽甲状腺功能正常,但甲状腺已经受到损害,妊娠期间胎儿细胞转移到母体甲状腺引起抗甲状腺抗体对胎盘的反应性升高,胎盘功能低下,从而增加流产风险;甲状腺抗体影响人绒毛膜促甲状腺激素及人绒毛膜促性腺激素等胎盘激素水平,从而引起流产。

本文对不同分组复发性流产患者 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率进行研究,结果发现:2次流产组和>2次流产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义;早期流产组和晚期流产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义;原发性流产组和继发性流

产组 TA 阳性率、TPO-Ab 阳性率、TG-Ab 阳性率比较差异无统计学意义。可见甲状腺自身抗体阳性率和复发性自然流产的次数、流产时间及是否为原发性流产无关。

参考文献

- [1] Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions [J]. *Obstet Gynecol*, 2015, 125(5):1042-1048.
- [2] McMillan M, Porritt K, Kralik D, et al. Influenza vaccination during pregnancy: a systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes [J]. *Vaccine*, 2015, 33(18):2108-2117.
- [3] Vaiman D. Genetic regulation of recurrent spontaneous abortion in humans [J]. *Biomed J*, 2015, 38(1):11-24.
- [4] Fu JH. Analysis of the use of cyclosporin A to treat refractory immune recurrent spontaneous abortion [J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2015, 42(6):739-742.
- [5] Bliddal S, Boas M, Hilsted L, et al. Thyroid function and autoimmunity in Danish pregnant women after an iodine fortification program and associations with obstetric outcomes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6):709-718.
- [6] Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, et al. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(6):977-987.
- [7] 刘利华,徐勇. 甲状腺过氧化物酶抗体和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.
- [8] Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, et al. Thyroid autoimmunity in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcome in Iran (a prospective study) [J]. *Endocr Res*, 2015, 40(3):139-145.
- [9] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11):4382-4390.
- [10] 周佳任,赵岩,金镇,等. 妊娠早期游离甲状腺素正常妇女甲状腺自身抗体阳性对甲状腺疾病及妊娠结局的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(6):414-418.
- [11] Baril L, Rosillon D, Willame C, et al. Risk of spontaneous abortion and other pregnancy outcomes in 15-25 year old women exposed to human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in the United Kingdom [J]. *Vaccine*, 2015, 33(48):6884-6891.
- [12] Liang X, Qiu T, Qiu L, et al. Female third party lymphocytes are effective for immunotherapy of patients with unexplained primary recurrent spontaneous abortion: A retrospective analysis of outcomes [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2015, 20(6):428-437.
- [13] 张腾飞. 血清甲状腺自身抗体的变化及其在反复自然流产患者中的检测意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(4):672-673.
- [14] Vissenberg R, Fliers E, van der Post JA, et al. Live-birth rate in euthyroid women with recurrent miscarriage and thyroid peroxidase antibodies [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(2):132-135.
- [15] Lukaszuk K, Kunicki M, Kulwickowska P, et al. The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyrotropine levels [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(12):1335-1343.
- [16] Pradhan M, Anand B, Singh N, et al. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: its effect on pregnancy [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013, 26(6):581-583.
- [17] 周美茜,周静,包影,等. 复发性自然流产与甲状腺自身抗体相关性研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(7):540-541.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2017-08-08