

## 妊娠期糖尿病合并单纯低甲状腺素血症的围产结局分析

田 静,徐宜清

(南京医科大学附属妇幼保健院妇产科,江苏 南京 210004)

**[摘要]** 目的:探讨妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇孕中期合并单纯低甲状腺素血症对孕晚期相关不良围产结局的影响。方法:选取 400 例 GDM 妇女和 400 例正常妊娠妇女,在妊娠 25 周左右检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的浓度,比较 GDM 妇女和正常妊娠妇女孕中期甲状腺激素各项指标以及甲状腺功能减退发生率,再挑选出 GDM 合并孕中期单纯低甲状腺素血症的孕妇作为 A 组;甲状腺功能正常的 GDM 孕妇为 B 组;所有纳入组的研究对象均跟踪随访至分娩,统计孕晚期子痫前期、早产、胎儿窘迫、低出生体重儿的发病情况,比较 A 组和 B 组的差别。结果:GDM 组孕中期 TSH 水平高于正常孕妇组,FT4 水平低于正常孕妇组,且单纯低甲状腺素血症发生率明显高于正常孕妇组 ( $P$  均  $< 0.05$ );TPOAb 阳性的孕妇孕中期 TSH 水平明显高于 TPOAb 阴性的孕妇 ( $P < 0.05$ );A 组孕晚期子痫前期和低出生体重儿的发生率明显高于 B 组( $P$  均  $< 0.05$ )。结论:GDM 孕妇孕中期易合并单纯低甲状腺素血症,并可使孕晚期发生相关不良围产结局的风险增加,故建议及时治疗。

**[关键词]** 妊娠期糖尿病;低甲状腺素血症;围产结局

**[中图分类号]** R714.25

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2016)04-505-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160428

近年来,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和妊娠期甲状腺功能减退(简称甲减)的高发病率及其导致的不良围产结局引起围生医学界的关注<sup>[1]</sup>。已发现孕期 GDM 孕妇比正常孕妇更易发生甲减<sup>[2]</sup>,单纯低甲状腺素血症是妊娠期甲减中最多见的一种类型,关于妊娠期单纯低甲状腺素血症是否对胎儿生长发育有不良影响,以及是否需要治疗仍存在争议。本研究通过探讨 GDM 孕妇孕中期合并单纯低甲状腺素血症对孕晚期发生不良围产结局的影响,以期明确对于 GDM 孕中期合并单纯低甲状腺素血症的孕妇是否需要治疗。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取 2013 年 1—12 月在南京市妇幼保健院建围产期保健卡,定期产前检查,并决定在此医院分娩的 400 例 GDM 妇女和 400 例正常妊娠妇女。所有纳入对象均为单胎妊娠、年龄 20~34 岁、孕期行饮食控制血糖平稳。排除孕前体重指数  $< 18 \text{ kg/m}^2$  或  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 、具有吸烟史、采用辅助生殖技术受孕、孕前或孕早期服用了影响甲状腺功能的药物、孕期接受胰岛素治疗和具有其他相关妊娠合并症或并发症患者。

GDM 的诊断:按照美国糖尿病协会诊断标准<sup>[3]</sup>,

孕妇在妊娠 24~28 周行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),具体方法:OGTT 试验前 3 d 正常体力活动,每日进食碳水化合物不少于 150 g,检查期间静坐、禁烟。OGTT 前 1 d 晚餐后禁食至少 8 h 至次日晨(最迟不超过上午 9 时),检查时,5 min 内口服含 75 g 葡萄糖的液体 300 mL,分别抽取服糖前、服糖后 1、2 h 的静脉血(从开始饮用葡萄糖水计算时间)。诊断标准:空腹及服糖后 1、2 h 的血糖值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L。任何一点血糖值达到或超过上述标准即诊断为 GDM。纳入本研究的 GDM 妇女一经确诊为 GDM,要求尽快经医院营养科会诊,进行适当的饮食控制,监测血糖,将血糖控制在正常范围,即空腹血糖  $< 5.1 \text{ mol/L}$ ,餐后 2 h 血糖  $< 6.7 \text{ mol/L}$ 。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 妊娠期甲状腺功能检测

所有符合条件的 400 例 GDM 妇女和 400 例正常妊娠妇女,均在妊娠 25 周左右抽血进行建卡常规检查的同时,留取部分血清标本离心后 1 h 内以电化学发光法检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的浓度。

##### 1.2.2 妊娠期甲状腺功能减退的诊断

妊娠期甲减包括 3 种类型:临床甲减(TSH 升高,FT4 降低)、亚临床甲减(仅 TSH 升高)、单纯低

甲状腺素血症(仅 FT4 降低)。甲状腺激素的正常参考值范围参照美国甲状腺协会(ATA)的标准<sup>[4]</sup>:TSH(妊娠早期 0.1~2.5 mU/L;妊娠中期 0.2~3.0 mU/L;妊娠晚期 0.3~3.0 mU/L);FT3(3.1~6.8 pmol/L);FT4(12~22 pmol/L);TPOAb (0~34 U/mL),TPOAb 在正常范围为阴性,TPOAb>34 U/mL 为阳性。

根据所测得的孕中期甲状腺功能,分别挑选出妊娠期单纯低甲状腺素血症的 GDM 孕妇作为 A 组;甲状腺功能正常的 GDM 孕妇为 B 组;所有入组的研究对象均跟踪随访至分娩,统计孕晚期子痫前期、早产、胎儿窘迫、低出生体重儿的发病情况,比较 A 组和 B 组的差别。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件对数据进行统计学处理,计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比

较采用 *t* 检验;计数资料用百分比(%)表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GDM 组和正常孕妇组孕中期甲状腺激素各项指标的比较

GDM 组 TSH 水平高于正常孕妇组,且 FT4 水平明显低于正常孕妇组( $P$  均  $< 0.05$ );但两组 FT3 水平和 TPOAb 阳性率均无统计学差异(表 1)。而 TPOAb 阳性的孕妇孕中期 TSH 水平明显高于 TPOAb 阴性的孕妇( $P < 0.05$ ,表 2)。

### 2.2 GDM 组和正常孕妇组孕中期甲状腺功能减退发生率比较

GDM 组孕中期单纯低甲状腺素血症发生率明

表 1 GDM 组和正常孕妇组孕中期甲状腺激素各项指标

组别	例数	TSH(mU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TPOAb[n(%)]
GDM 组	400	3.16 ± 1.58	3.84 ± 1.14	12.08 ± 1.93	21(5.25)
正常孕妇组	400	2.88 ± 1.37	3.86 ± 1.02	12.34 ± 1.98	20(5.00)
<i>P</i> 值		<0.05	0.902	<0.05	0.875

表 2 TPOAb 阳性组和阴性组孕中期甲状腺激素各项指标

组别	例数	TSH(mU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
TPOAb(+)	41	3.64 ± 1.55	3.58 ± 1.29	11.64 ± 2.66
TPOAb(-)	759	2.47 ± 1.24	3.67 ± 1.02	11.82 ± 1.82
<i>P</i> 值		<0.05	0.564	0.379

显高于正常孕妇组( $P < 0.05$ );临床甲减和亚临床甲减的发生率两组间比较均无统计学差异。GDM 组总的甲减发生率高于正常孕妇组( $P < 0.05$ ,表 3)。

### 2.3 妊娠期单纯低甲状腺素血症的 GDM 孕妇(A 组)和甲状腺功能正常的 GDM 孕妇(B 组)孕晚期围产结局的比较

A 组孕晚期子痫前期和低出生体重儿的发生率明显高于 B 组( $P < 0.05$ );但早产的发生率两组无明显差异;A 组无 1 例胎儿窘迫发生,可能与发生率低、例数少有关,间接说明 A 组胎儿窘迫的发生率并未增加(表 4)。

## 3 讨论

近年来,我国 GDM 与妊娠期甲状腺功能减退的发病率均逐年提升,对母婴的近远期危害亦逐渐增加。尤其是孕期若持续出现甲状腺激素分泌不足,不仅会导致孕期母婴的不良妊娠结局,而且对子代将来的认知功能发育有着明显影响<sup>[5-7]</sup>。故重视妊娠妇女孕期血糖和甲状腺激素水平,减少相关不

表 3 GDM 组和正常孕妇组孕中期甲状腺功能减退发生率 [n(%)]

组别	例数	临床甲减	亚临床甲减	单纯低甲状腺素血症	合计
GDM 组	400	8(2.00)	20(5.00)	31(7.75)	59(14.75)
正常孕妇组	400	6(1.50)	17(4.25)	16(4.00)	39(9.75)
<i>P</i> 值		0.787	0.246	<0.05	<0.05

表 4 两组孕妇孕晚期围产结局 [n(%)]

组别	例数	子痫前期	早产	胎儿窘迫	低出生体重儿
A 组	31	2(6.45)	1(3.23)	0(0)	1(3.23)
B 组	341	11(3.23)	9(2.64)	5(1.47)	4(1.17)
<i>P</i> 值		<0.05	0.165	-	<0.05

良围产结局的发生是 GDM 和妊娠期甲减预防和治疗的重点。

本研究在进行 GDM 妇女和正常妊娠妇女孕中期甲状腺激素各项指标和甲状腺功能减退发生率的比较中发现以下 3 个特点:①GDM 孕妇较正常妊娠妇女发生甲状腺功能减退的风险更高。这与以往的研究结论一致。其原因可能与 GDM 孕妇体内存在严重的胰岛素抵抗,产生高血糖等体内代谢紊乱会对体内甲状腺组织产生抗击反应。②GDM 妇女在孕中期出现的甲状腺功能减退主要表现为单纯低甲状腺素血症,这说明妊娠期甲状腺功能减退早期表现为单纯 FT4 降低,FT4 可能是与机体糖代谢密切相

关且较敏感的一个指标。③TPOAb 阳性妇女孕期发生甲减的风险更高,故在临床工作中,可以把 TPOAb 作为妊娠妇女甲状腺功能的筛查指标,对于呈阳性的妊娠妇女更应当注意进行甲状腺功能检查。

现已有大量研究证实妊娠期临床甲减和亚临床甲减均会对母儿造成不良影响。对于妊娠期临床甲减的治疗建议:一经确诊应尽快开始治疗,并尽早达到治疗目标;对于妊娠期亚临床甲减的治疗建议:结合 TPOAb 值,若 TPOAb 阳性,应尽早治疗;若 TPOAb 阴性,可暂时不予治疗,但需严密随访。但是迄今为止,关于妊娠期单纯低甲状腺素血症是否对胎儿生长发育有不良影响,以及是否需要治疗存在争议。本研究结论显示:妊娠期合并单纯低甲状腺素血症的 GDM 孕妇和甲状腺功能正常的 GDM 妇女相比,前者孕晚期子痫前期和低出生体重儿的发生率明显增加。分析其原因可能与 GDM 合并甲减孕妇血脂异常导致了血管内皮损伤加重,进而引发了子痫前期,同时可引发微血管病变,胎盘血管也出现异常,进一步影响了胎儿的生长发育,导致胎儿生长受限,使新生儿出生体重过低。本研究的临床意义是:GDM 妇女在孕中期表现的甲状腺功能减退主要是单纯低甲状腺素血症,若按以往的观点,对于单纯低甲状腺素血症的孕妇可不予治疗,但这将增加孕晚期子痫前期和低出生体重儿的发生风险。通过本研究得出结论,在今后的临床工作中,对

于 GDM 合并单纯低甲状腺素血症的孕妇,可以采取更积极的态度,尽早开始治疗。

#### [参考文献]

- [1] 贺译平,贺同强,徐 钊,等. 妊娠 20 周前甲状腺功能异常对妊娠影响的研究[J]. 中国妇幼健康研究,2013(5): 695-697,700
- [2] 曹泽毅. 中华妇产科[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2014:570-575
- [3] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2012:75-79
- [4] Stagnaro-Green 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
- [5] Dichtel LE, Alexander EK. Preventing and treating maternal hypothyroidism during pregnancy[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(6):389-394
- [6] Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood; the Generation R study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9):4227-4234
- [7] Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(6):825-829

[收稿日期] 2015-08-31

(上接第 482 页)

(10):1674-1680

- [11] Tang F, Hajkova P, Barton SC, et al. MicroRNA expression profiling of single whole embryonic stem cells [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34(2):e9
- [12] Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes [J]. Biochem Soc Trans, 2009, 37(Pt 4):918-925
- [13] Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer [J]. Cancer Res, 2005, 65(16):7065-7070
- [14] Sempere LF, Christensen M, Silahtaroglu A, et al. Altered MicroRNA expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer [J]. Cancer Res, 2007, 67(24):11612-11620

- [15] Zhu W, Qin W, Atasoy U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects [J]. BMC Res Notes, 2009, 2:89
- [16] Wang F, Zheng Z, Guo J, et al. Correlation and quantitation of microRNA aberrant expression in tissues and sera from patients with breast tumor [J]. Gynecol Oncol, 2010, 119(3):586-593
- [17] Lupini L, Bassi C, Ferracin M, et al. miR-221 affects multiple cancer pathways by modulating the level of hundreds messenger RNAs [J]. Front Genet, 2013, 4:64
- [18] 许践刚,黄关立,颜育祥,等. miR-221/miR-222 在乳腺浸润性导管癌中的表达及临床意义 [J]. 温州医学院学报, 2010, 40(1):27-31

[收稿日期] 2015-08-13