

孕早期血清 FT₃/FT₄ 对妊娠合并甲状腺功能减退患者母婴结局的影响

丁永霞, 金晶

南京市妇幼保健院妇产科, 江苏南京 210000

[摘要] 目的 探讨孕早期血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)/FT₄ 对妊娠合并甲状腺功能减退(甲减)患者母婴结局的影响。方法 选择 122 例妊娠合并甲减患者为甲减组, 同期产检健康孕妇 150 例为健康组, 甲减组根据母婴结局分为结局良好组和结局不良组, 比较各组血清 FT₃、FT₄、FT₃/FT₄。Logistic 多因素回归分析母婴结局的影响因素; ROC 评估 FT₃、FT₄ 及 FT₃/FT₄ 对母婴结局的预测价值。结果 血清 FT₃、FT₄ 及 FT₃/FT₄ 甲减组低于健康组, 结局不良组低于结局良好组($P<0.05$)。体质指数、流产史、FT₃、FT₄、FT₃/FT₄ 是妊娠合并甲减患者母婴不良结局的危险因素($P<0.05$)。FT₃/FT₄ 预测妊娠合并甲减患者母婴结局的效能高于 FT₃、FT₄($P<0.05$)。结论 FT₃/FT₄ 对妊娠合并甲减患者母婴结局有良好的预测价值, 对临床诊疗具有指导作用。

[关键词] 孕早期; FT₃/FT₄; 甲状腺功能减退; 母婴结局

[中图分类号] R714.25

[文献标识码] A

Effect of serum FT₃/FT₄ in early pregnancy on maternal and infant outcomes of pregnancy with hypothyroidism

DING Yongxia, JIN Jing

Obstetrics and Gynecology, Nanjing Maternal and Child Health Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of serum free triiodothyronine (FT₃)/FT₄ in early pregnancy on maternal and infant outcomes in patients with gestational hypothyroidism (hypothyroidism). **Methods** 122 pregnant women with hypothyroidism were selected as the hypothyroidism group, and 150 healthy pregnant women who underwent prenatal examinations during the same period were selected as the healthy group. The hypothyroidism group was divided into a good outcome group and a poor outcome group based on maternal and infant outcomes. The serum FT₃, FT₄, and FT₃/FT₄ levels in each group were compared. Logistic multiple regression analysis was used to analyze the influencing factors on maternal and infant outcomes. ROC was used to evaluate the predictive value of FT₃, FT₄, and FT₃/FT₄ on maternal and infant outcomes. **Results** The serum levels of FT₃, FT₄, and FT₃/FT₄ in the hypothyroidism group were lower than those in the healthy group, while those in the poor outcome group were lower than those in the good outcome group ($P<0.05$). BMI, history of miscarriage, FT₃, FT₄, and FT₃/FT₄ are risk factors for adverse maternal and infant outcomes in pregnant women with hypothyroidism ($P<0.05$). The efficacy of FT₃/FT₄ in predicting maternal and infant outcomes in pregnant women with hypothyroidism was higher than that of FT₃ and FT₄ ($P<0.05$). **Conclusion** FT₃/FT₄ have good predictive value for maternal and infant outcomes in pregnant women with hypothyroidism, and have guiding significance for clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] first trimester; FT₃/FT₄; hypothyroidism; maternal and infant outcome

妊娠合并甲状腺功能减退(甲减)是妊娠期妇女常见合并症之一,发病率为 2%~3%,控制不及时会增加不良妊娠结局的发生风险,严重威胁母婴

的生命安全^[1]。因此,早期预测妊娠合并甲减患者母婴结局情况,并及时进行干预至关重要。血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)与游

[收稿日期] 2023-06-19

[修回日期] 2023-12-10

[基金项目] 江苏省卫健委科研项目(K2019014)

[作者简介] 丁永霞, 硕士, 主治医师, 研究方向为围产医学, E-mail 为 13776656494@163.com。通信作者金晶, 主治医师, 研究方向为围产医学, E-mail 为 jdorothy@163.com。

离四碘甲状腺原氨酸 (free tetraiodothyronine, FT₄) 是鉴别甲状腺功能紊乱的敏感参数^[2], FT₃、FT₄ 水平异常与妊娠合并甲减患者母婴不良结局存在关联^[3-4], 但是尚未见单独检测 FT₃、FT₄ 及 FT₃/FT₄ 水平与妊娠合并甲减患者母婴结局关系的报道, 本研究对此进行了探讨, 以期预警母婴不良结局提供参考。

1 资料和方法

1.1 病例选择

选择本院 2019 年 8 月—2022 年 7 月收治的 122 例妊娠合并甲减患者为甲减组, 年龄 (29.46±4.15) 岁, 孕周 (8.64±1.52) 周, 初产妇 82 例, 经产妇 40 例; 甲减组据母婴结局分为结局良好组 ($n=97$) 和结局不良组 ($n=25$)。纳入标准: ①符合《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南 (第 2 版)》^[5] 相关诊断标准; ②自然受孕, 孕周 4~13 周; ③患者或家属签署知情同意书; ④接受左甲状腺素钠片 (江苏默克制药公司) 治疗。排除标准: ①多胎妊娠; ②胎盘前置、妊娠糖尿病等其他妊娠并发症; ③器官功能不全、传染性疾病、免疫防御功能异常; ④精神状态不佳, 无法配合本研究; ⑤中途失访及退出。另选择同期产检健康的 150 例孕妇为健康组, 年龄 (29.36±4.11) 岁, 孕周 (8.54±1.48) 周, 初产妇 102 例, 经产妇 48 例。两组以上资料比较差异无显著性 ($P>0.05$)。本研究已获本院医学伦理委员会批准。

1.2 血清 FT₃、FT₄ 水平检测

孕早期 (4~13 周) 孕妇采集 5 mL 血样, 3 000 r/min 离心 15 min 后, 保留上层清液, 储存于冰箱内待检。采用免疫化学发光法检测血清 FT₃、FT₄ 水平, 并计算 FT₃/FT₄ 比值。试剂盒购于武汉菲恩生物科技有限公司, 使用方法参考说明书。

1.3 其他观察指标

收集患者临床资料, 包括年龄、孕前体质指数 (body mass index, BMI)、孕周、产次、分娩方式、流产史、甲状腺疾病家族史、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)、促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 等。母婴结局随访截止时间为孕妇分娩, 记录母婴不良结局的发生情况, 包括产后出血、流产、早产、胎盘早剥、胎儿窘迫等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 采用两独立样本 t 检验; 计数资料以

例 (%) 描述, 采用 χ^2 检验。ROC 评估 FT₃、FT₄、FT₃/FT₄ 对母婴结局预测价值; 多因素 Logistic 回归分析母婴结局的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组 FT₃、FT₄、FT₃/FT₄ 的比较

血清 FT₃、FT₄ 及 FT₃/FT₄ 甲减组低于健康组, 结局不良组低于结局良好组 ($P<0.05$; 表 1)。

表 1 各组 FT₃、FT₄、FT₃/FT₄ 的比较

分组	FT ₃ /(pmol/L)	FT ₄ /(pmol/L)	FT ₃ /FT ₄
健康组	7.42±1.48	14.15±2.53	0.54±0.13
甲减组	3.15±0.56 ^a	9.33±2.04 ^a	0.32±0.06 ^a
结局良好组	3.82±0.62	10.36±2.14	0.38±0.09
结局不良组	0.55±0.14 ^b	5.33±1.15 ^b	0.12±0.03 ^b

注: a 为 $P<0.05$, 与健康组比较; b 为 $P<0.05$, 与结局良好组比较。

2.2 不同母婴结局甲减患者临床资料的比较

结局不良组年龄 ≥ 30 岁、BMI 异常、流产史、TPO-Ab 阳性比例, 以及甘油三酯、TSH 水平高于结局良好组 ($P<0.05$; 表 2)。

表 2 不同母婴结局甲减患者临床资料的比较

指标	结局良好组 ($n=97$)	结局不良组 ($n=25$)
年龄/[例(%)]		
<30 岁	56(57.73)	8(32.00)
≥ 30 岁	41(42.27)	17(68.00) ^a
孕前体质指数异常/[例(%)]	19(19.59)	10(40.00) ^a
孕周/周	8.72±1.54	8.33±1.51
产次/[例(%)]		
初产妇	65(67.01)	17(68.00)
经产妇	32(32.99)	8(32.00)
分娩方式/[例(%)]		
自然分娩	73(75.26)	21(84.00)
剖宫产	24(24.74)	4(16.00)
流产史/[例(%)]	9(9.28)	8(32.00) ^a
甲状腺疾病家族史/[例(%)]	15(15.46)	5(20.00)
空腹血糖/(mmol/L)	4.62±1.35	4.58±1.31
糖化血红蛋白/%	5.06±1.64	5.08±1.66
总胆固醇/(mmol/L)	5.13±1.62	5.18±1.64
甘油三酯/(mmol/L)	2.04±0.35	3.72±0.67 ^a
TPO-Ab 阳性/[例(%)]	37(38.14)	16(64.00) ^a
TSH/(mIU/L)	6.72±1.46	9.28±2.43 ^a

注: a 为 $P<0.05$, 与结局良好组比较。

2.3 妊娠合并甲减患者母婴结局的多因素 Logistic 回归分析

以母婴结局为因变量,以上述有差异的指标为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示,BMI、流产史、 FT_3 、 FT_4 、 FT_3/FT_4 是妊娠合并甲减患者母婴不良结局的危险因素($P<0.05$;表 3)。

表 3 妊娠合并甲减患者母婴结局的多因素 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
BMI	0.729	0.182	16.044	<0.001	2.073(1.451~2.962)
流产史	0.804	0.187	18.484	<0.001	2.234(1.549~3.224)
FT_3	0.753	0.178	17.896	<0.001	2.123(1.498~3.010)
FT_4	0.962	0.218	19.473	<0.001	2.617(1.707~4.012)
FT_3/FT_4	1.107	0.236	22.022	<0.001	3.025(1.905~4.805)

2.4 FT_3 、 FT_4 、 FT_3/FT_4 对母婴结局的预测价值

ROC 分析显示, FT_3/FT_4 预测妊娠合并甲减患者母婴结局的效能高于 FT_3 、 FT_4 ($P<0.05$;表 4 和图 1)。

表 4 FT_3 、 FT_4 、 FT_3/FT_4 对母婴结局的预测价值

指标	AUC	95% CI	截点值	特异度	灵敏度
FT_3	0.773	0.721~0.825	2.19	0.57	0.91
FT_4	0.851	0.799~0.903	7.85	0.66	0.91
FT_3/FT_4	0.904	0.852~0.956	0.25	0.88	0.86

注: FT_3 、 FT_4 截点值单位为 pmol/L。

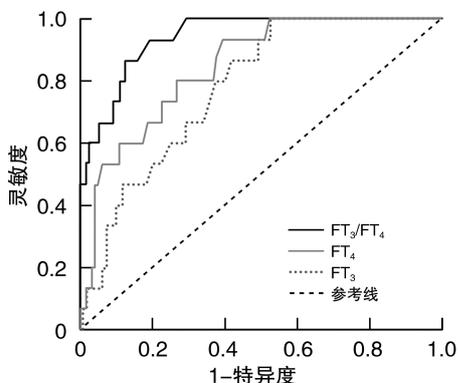


图 1 FT_3 、 FT_4 及 FT_3/FT_4 对母婴结局预测的 ROC

3 讨论

妊娠合并甲减是指妊娠期间受到多种因素的干扰致使甲状腺激素分泌减少而引起的内分泌疾

病,早期症状隐匿,不易被察觉,病情发展后可出现全身低代谢症状。近几十年,随着人们对妊娠合并甲减的关注度不断提升,临床日益重视对孕早期妇女的甲状腺功能筛查,发现其发病率不断升高^[6]。目前临床主要通过药物来治疗妊娠合并甲减,疗效确切,治疗后孕妇的日常活动不受干扰,然而部分孕妇存在用药不规律现象,可影响孕妇和胎儿的健康,导致致残和致死风险增加^[7]。因此,寻求新型指标用于早期预警妊娠合并甲减患者母婴结局是当下临床研究的热点。

甲状腺激素在机体生长发育、能量代谢等过程中发挥重要的作用,正常状态下,血液中甲状腺激素含量维持动态平衡,但是当机体存在甲状腺功能紊乱时,甲状腺激素合成与分泌出现增多或不足。 FT_3 与 FT_4 可反映甲状腺激素在体内的活性,两项指标不受结合球蛋白的干扰,稳定性较好,在鉴别甲状腺功能方面具有较高的灵敏度^[8]。 FT_3/FT_4 可反映甲状腺激素在体内的转化和利用情况, FT_3/FT_4 下降说明 T_4 脱碘转化为 T_3 减少^[9]。Štěpánek 等^[10]探讨了 FT_3/FT_4 与甲减患者胰岛素抵抗之间的关系,发现 FT_3/FT_4 降低与患者胰岛素抵抗加重显著相关。另一项研究发现,亚临床甲减患者 FT_3/FT_4 变化是导致慢性肾脏疾病发生的危险因素^[11]。

本研究发现,血清 FT_3 、 FT_4 及 FT_3/FT_4 甲减组低于健康组,结局不良组低于结局良好组,说明 FT_3/FT_4 变化可为妊娠合并甲减患者母婴结局的判断提供参考。分析其原因可能是孕早期胎儿的甲状腺功能尚未发育完善,不具备合成与分泌甲状腺激素的功能,其生长发育所消耗的甲状腺激素主要来源于母体。当母体存在甲减时,血液中的甲状腺激素含量降低,血清 FT_3 、 FT_4 水平下调,可引起机体的代谢功能紊乱,增加胎膜早破、流产等不良妊娠结局的发生风险。对胎儿而言,无法从母体获取足够的甲状腺激素来满足正常的生长发育,容易引起脑发育和身体发育延迟,进而导致低体重儿、早产等不良妊娠结局^[12]。因此认为, FT_3/FT_4 降低与妊娠合并甲减患者母婴不良结局风险升高有关。本研究 ROC 分析发现, FT_3 、 FT_4 、 FT_3/FT_4 预测妊娠合并甲减患者母婴结局的 AUC 分别为 0.773、0.851、0.904,说明与 FT_3 、 FT_4 相比, FT_3/FT_4 预测妊娠合并甲减患者母婴结局的效能更高,可提高诊断准确率。本研究影响因素分析发现,孕前体质指数、流产史、 FT_3 、 FT_4 、 FT_3/FT_4 是妊娠合并甲减患者母婴不良结局的危险因素,提示 FT_3/FT_4 越低妊娠合并

甲减患者母婴不良结局的发生风险越高。因此,临床可通过监测 FT₃/FT₄ 变化来预测妊娠合并甲减患者母婴结局情况,及时调整治疗策略,降低医疗成本,促进优生优育,具有较高的临床实用性。

综上所述,孕早期 FT₃/FT₄ 降低与妊娠合并甲减患者母婴不良结局之间存在关联,可作为预测患者母婴结局的新型指标,对临床诊疗工作的开展具有指导作用。

[参考文献]

- [1] 刘晓莺,黄兰芳,谢榕纬. 不同剂量左甲状腺素治疗妊娠合并甲状腺功能减退疗效及妊娠结局分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(12): 2688-2691.
- [2] 王艳芳,尤丽,马俊莲,等. 妊娠期合并亚临床甲减患者的 TSH、FT₃、FT₄ 水平与血压变异性及妊娠结局相关性分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(2): 226-229.
- [3] 张斌忠,何春华. 联合检测甲状腺功能与血压变异性对妊娠期甲状腺功能减退母婴结局的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(14): 2566-2569.
- [4] AZIZI F, AMOUZEGAR A, MEHRAN L, et al. LT4 and slow release T3 combination: optimum therapy for hypothyroidism? [J]. Int J Endocrinol Metab, 2020, 18(2): e100870.
- [5] 《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.

- [6] 马丽丽,刚君,吕静. 妊娠并发甲减患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与母婴预后的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 183-187.
- [7] WILES K. Management for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. Drug Ther Bull, 2019, 57(2): 22-26.
- [8] 朱莉,祝国华,张斌,等. 血清 T₃、T₄、H-TSH、FT₃、FT₄ 在甲亢和甲减诊断中的评价探讨[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(5): 49-50.
- [9] 张沥文,吴雨潇,聂宇昕,等. 血清 FT₃/FT₄ 比值对伴新月体形成慢性肾脏病患者的预后价值[J]. 中国临床医学, 2022, 29(3): 354-359.
- [10] ŠTĚPÁNEK L, HORÁKOVÁ D, ŠTĚPÁNEK L, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine (FT₃/FT₄) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults; a cross-sectional study[J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(1): 8-13.
- [11] SHIMIZU Y, KAWASHIRI S Y, NOGUCHI Y, et al. Associations among ratio of free triiodothyronine to free thyroxine, chronic kidney disease, and subclinical hypothyroidism[J]. J Clin Med, 2022, 11(5): 1269.
- [12] 胡金伟,桑国耀,牛瑶. 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[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(11): 1410-1413.

(此文编辑 朱雯霞)

(上接第 59 页)

- [10] WANG X Y, YANG P, ZHANG D S, et al. LncRNA SNHG14 promotes cell proliferation and invasion in colorectal cancer through modulating miR-519b-3p/DDX5 axis[J]. J Cancer, 2021, 12(16): 4958-4970.
- [11] LIANG H L, WANG J, ZHANG P, et al. Long non-coding RNA Duxap8 facilitates cell proliferation and induces apoptosis in colorectal cancer via miR-519b/ZNF277 axis[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 4693-4703.
- [12] LUO J L, LIU L Y, ZHOU N, et al. miR-519b-3p promotes responsiveness to preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer patients by targeting ARID4B[J]. Gene, 2018, 655: 84-90.
- [13] 沈志森,詹国文,邓红霞,等. 微小 RNA-519b-3p 对人喉癌 Hep-2 细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 49(2): 151-156.
- [14] 姜焯,杨茹,陈杰,等. 氧化槐果碱通过调控 lncRNA DUXAP8/miR-519b-3p 轴影响宫颈癌细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭的实验研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(4): 736-746.
- [15] 陈敏,张楠,周政. 长链非编码 RNACCAT1 通过促进上皮间

充质转化对口腔鳞状细胞癌细胞侵袭和迁移能力的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(15): 1845-1851.

- [16] 王健,徐杰,安雪青,等. 雌激素活化 GPER 介导的 IL-6/STAT3 通路促进乳腺癌细胞 SKBR-3 增殖作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(4): 340-345.
- [17] YANG Y, DING L L, HU Q, et al. microRNA-218 functions as a tumor suppressor in lung cancer by targeting IL-6/STAT3 and negatively correlates with poor prognosis[J]. Mol Cancer, 2017, 16(1): 141.
- [18] LI Y, CHEN G, HAN Z J, et al. IL-6/STAT3 signaling contributes to sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma through targeting cancer stem cells[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 9721-9730.
- [19] GE J, HAN T, SHAN L L, et al. Long non-coding RNA THOR promotes ovarian cancer cells progression via IL-6/STAT3 pathway[J]. J Ovarian Res, 2020, 13(1): 72.
- [20] SU K, ZHAO Q, BIAN A P, et al. A novel positive feedback regulation between long noncoding RNA UICC and IL-6/STAT3 signaling promotes cervical cancer progression[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(7): 1176-1189.

(此文编辑 朱雯霞)