



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.012

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.012

· 论著 ·

# 妊娠中期孕妇血清铁蛋白水平与甲状腺功能的相关性研究

柯文才 查兵兵 张雅楠 黄新梅 杨倩 李晓莹

**[摘要]** **目的** 探讨妊娠中期孕妇血清铁蛋白(SF)水平与甲状腺功能的相关性。**方法** 纳入 2016 年 12 月~2017 年 7 月在我院产科门诊常规产检的妊娠中期孕妇 1 484 例,根据是否存在 ID(SF < 20 μg/L)将其分为铁缺乏症(ID)组 348 例和正常组 1 136 例。收集并比较两组的一般资料、常规实验室指标及甲状腺功能和甲状腺自身抗体,分析妊娠中期孕妇 SF 水平与甲状腺功能的相关性。**结果** 与正常组比较, ID 组孕妇的促甲状腺激素(TSH)水平明显升高,游离甲状腺素(FT<sub>4</sub>)水平明显降低( $P < 0.05$ ),而两组间甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。相关性分析结果显示,妊娠中期孕妇 SF 与 TSH 水平呈负相关( $r = -0.120, P < 0.001$ ),与 FT<sub>4</sub>呈正相关( $r = 0.205, P < 0.001$ )。logistic 回归分析结果显示,SF 水平降低是 TSH 水平升高和 FT<sub>4</sub>水平降低的危险因素( $\beta = -0.002, P = 0.022; \beta = 0.005, P = 0.003$ )。**结论** SF 水平降低是妊娠中期孕妇出现甲状腺功能异常的危险因素。

**[关键词]** 妊娠中期; 血清铁蛋白; 铁缺乏症; 甲状腺功能

## Correlation between serum ferritin level and thyroid function in the second trimester of pregnancy

Ke Wencai, Zha Bingbing, Zhang Yanan, Huang Xinmei, Yang Qian, Li Xiaoying. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between serum ferritin(SF) level and thyroid function in the second trimester of pregnancy. **Methods** A total of 1 484 women in the second trimester who received routine check-ups in our hospital's obstetrics clinic from December 2016 to July 2017 were included. They were divided into the iron deficiency(ID) group(348 cases) and the normal group(1 136 cases) according to whether existed ID(SF < 20 μg/L). General data, routine laboratory indicators, thyroid function and thyroid autoantibodies of the two groups were collected and compared, and the correlation between SF levels and thyroid function in pregnant women in the second trimester was analyzed. **Results** Compared with the normal group, thyroid stimulating hormone(TSH) level was significantly higher and the free thyroxine(FT<sub>4</sub>) level was significantly decreased in the ID group( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in thyroid peroxidase antibody(TPOAb) and thyroid globulin antibody(TgAb) between the two groups( $P > 0.05$ ). Correlation analysis showed that SF was negatively correlated with TSH in second trimester women( $r = -0.120, P < 0.001$ ), while positively correlated with FT<sub>4</sub>( $r = 0.205, P < 0.001$ ). Logistic regression analysis showed that SF level reduction was a risk factor for TSH level increase and FT<sub>4</sub> level decrease( $\beta = -0.002, P = 0.022; \beta = 0.005, P = 0.003$ ). **Conclusion** Reduced SF level is a risk factor for thyroid dysfunction in pregnant women in the second trimester.

**[Key words]** Second trimester of pregnancy; Serum ferritin; Iron deficiency; Thyroid function

铁缺乏症(ID)和缺铁性贫血是孕妇最常见的营养缺乏病,中国人群若以血清铁蛋白(SF) < 20 μg/L 且 Hb 水平正常为诊断标准,孕妇 ID 患病率为 42.6%,妊娠中期 ID 患病率为 38.8%<sup>[1]</sup>。2007 年 Zimmermann

等<sup>[2]</sup>发现在瑞士边缘性缺碘地区的女性, ID 是其妊娠期促甲状腺激素(TSH)升高或甲状腺素(T<sub>4</sub>)降低的危险因素;而 2015 年我国单忠艳教授团队则发现, ID 是妊娠早期孕妇低 T<sub>4</sub>血症的独立危险因素<sup>[3]</sup>。孕妇甲状腺功能异常与流产、早产、妊娠期糖尿病、胎儿发育不良等密切相关<sup>[4-6]</sup>。我们的既往研究发现, ID 为孕妇单纯甲状腺球蛋白抗体(TgAb)异常升高的独立危险因素,但不是其甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)异常升高的独立危险因素<sup>[7]</sup>。我们通过对妊娠中期

基金项目:上海市医学重点专科建设计划(ZK2019B15);闵行区自然科学基金资助项目(2018MHZ062)

作者单位:200240 上海,复旦大学附属上海市第五人民医院检验科(柯文才),内分泌科(查兵兵、张雅楠、黄新梅、杨倩、李晓莹)

通讯作者:查兵兵, E-mail:bingbingzha@fudan.edu.cn

孕妇 SF 水平与其甲状腺功能的相关性进行探讨,旨在为临床评估 SF 水平降低是否为妊娠中期孕妇出现甲状腺功能异常的危险因素提供参考。

### 对象与方法

1. 对象:收集 2016 年 12 月~2017 年 7 月于我院产科门诊建档产检的妊娠中期女性 1 670 例。纳入标准:(1)妊娠周期为 13~28 周(根据末次月经计算);(2)国籍为中国;(3)单胎妊娠。排除标准:(1)妊娠前贫血;(2)合并甲状腺肿瘤、桥本甲状腺炎或其他慢性疾病(糖尿病、恶性肿瘤、高血压和感染性疾病病史);(3)多胎妊娠;(4)妊娠前口服避孕药或任何可能影响甲状腺功能的药物(如糖皮质激素、多巴胺、抗癫痫药物);(5)HIV 和(或)HBsAg 检测结果阳性;(6)近期有输血史。根据上述标准,排除 HBsAg 检测结果阳性者 82 例、妊娠前被诊断为甲状腺功能亢进并长期服药者 47 例、双胎妊娠孕妇 27 例、外籍孕妇 6 例、既往接受过不孕症治疗者 15 例、3 个月前接受输血治疗者 1 例,共计 1 484 例孕妇入组。根据是否存在 ID(SF < 20 μg/L)<sup>[1]</sup>将研究对象分为 ID 组 348 例(23.45%)和正常组 1 136 例(76.55%)。本研究经我院伦理委员会审批通过[编号(2016)伦审第(081)号],所有研究对象均知情同意。

### 2. 方法

(1)一般资料收集:记录研究对象的妊娠周期、年龄、BMI、家族史、既往史和用药史等一般资料。

(2)实验室检查:所有研究对象均空腹 8 h 后于早晨 7~9 时抽取肘静脉血,其中 3 ml 血液样本加入抗凝剂 K2EDTA,5 ml 不加入抗凝剂。立即采用光电比色法对 K2EDTA 抗凝血进行 Hb 测定,仪器为日本 SYSMEX 公司的 XE 2100 D 全自动血细胞分析仪。无抗凝剂血液样本采集后静置 1 h,以 4 000 r/min(3 723 g)离心 10 min,分离血清后置于 -80 °C 冰箱内保存待检。采用德国罗氏公司的全自动化学分析仪测定血肌酐(SCr)、ALT 和空腹血糖(FPG)水平。采用德国罗氏公司的全自动免疫发光分析仪测定游离甲状腺素

(FT<sub>4</sub>)、TSH、TgAb、TPOAb 和 SF。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布或近似正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态性分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非参数秩和检验。相关性分析采用 *Pearson* 分析法或 *Spearman* 分析法。危险因素分析采用 *logistic* 回归分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组孕妇的一般资料及实验室检查指标比较:与正常组比较, ID 组孕妇的妊娠周期更大、TSH 水平明显升高,而 Hb、ALT、FPG、FT<sub>4</sub> 水平明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。但两组孕妇的年龄、BMI、SCr、TgAb 和 TPOAb 水平间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. SF 与甲状腺功能的相关性分析结果:SF 与 FT<sub>4</sub> 水平呈正相关( $r = 0.205, P < 0.001$ ),而与 TSH 水平呈负相关( $r = -0.120, P < 0.001$ )。见图 1。

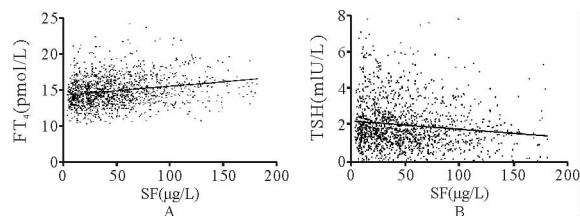


图 1 SF 与甲状腺功能的相关性分析结果(A:FT<sub>4</sub>;B:TSH)

3. 甲状腺功能的影响因素分析结果:*Logistic* 回归分析结果显示,SF 水平降低( $\beta = -0.002, P = 0.022$ )、妊娠周期的增加( $\beta = 0.060, P < 0.001$ )及年龄增大( $\beta = -0.011, P < 0.001$ )是导致 TSH 水平升高的危险因素。SF 水平降低( $\beta = 0.005, P = 0.003$ )、年龄增大( $\beta = -0.054, P < 0.001$ )、妊娠周期增加( $\beta = -0.220, P < 0.001$ )及 ALT 水平升高( $\beta = -0.021, P = 0.001$ )是影响 FT<sub>4</sub>水平降低的危险因素。而妊娠期 BMI、SCr、FPG 水平与 FT<sub>4</sub> 和 TSH 均无明显相关性( $P > 0.05$ )。见表 2、3。

表 1 两组孕妇一般资料及实验室检查指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	妊娠周期(周, $\bar{x} \pm s$ )	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FPG(mmol/L)	Hb(g/L)	ALT(U/L)
正常组	1 136	28.37 ± 4.74	16.35 ± 2.72	22.20(14.86,39.44)	4.10(2.30,14.00)	121(81,153)	14(2,199)
ID 组	348	28.06 ± 5.14	18.73 ± 3.78	22.31(16.00,34.72)	4.04(2.80,5.90)	114(82,137)	11(3,128)
<i>P</i> 值		0.258	<0.001	0.676	0.005	<0.001	<0.001
组别	例数	SCr(μmol/L)	SF(μg/L)	TSH(mIU/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TgAb(IU/ml)	TPOAb(IU/ml)
正常组	1 136	44(25,70)	51.61(20.03,181.70)	1.68(0.01,10.20)	14.64(8.20,47.20)	10.00(10.00,15.09)	9.90(9.78,14.48)
ID 组	348	43(28,65)	11.73(4.06,19.80)	1.84(0.01,7.84)	13.93(8.90,29.80)	10.00(9.20,15.95)	10.30(9.30,14.30)
<i>P</i> 值		0.123	<0.001	0.024	<0.001	0.451	0.473

表 2 TSH 的影响因素分析结果

项目	$\beta$ 值	95% CI	P 值
SF	-0.002	-0.003 ~ -0.001	0.022
妊娠周期	0.062	0.041 ~ 0.074	<0.001
年龄	-0.031	-0.042 ~ -0.015	<0.001
BMI	-0.011	-0.032 ~ 1.07	0.289
ALT	-0.006	-0.009 ~ 1.09	0.103
SCr	-0.002	-0.006 ~ 4.07	0.283
FPG	0.008	0.003 ~ 3.09	0.181

表 3 FT<sub>4</sub> 的影响因素分析结果

项目	$\beta$ 值	95% CI	P 值
SF	0.005	0.001 ~ 0.009	0.003
妊娠周期	-0.221	-0.322 ~ -0.173	<0.001
年龄	-0.054	-0.075 ~ -0.042	<0.001
BMI	-0.025	-0.038 ~ 1.132	0.135
ALT	0.021	0.001 ~ 0.321	0.001
SCr	-0.003	-0.006 ~ 1.987	0.444
FPG	0.003	0.001 ~ 9.642	0.729

## 讨 论

ID 是妊娠期最常见的营养缺乏症之一,本研究重点关注了妊娠中期孕妇的铁营养状况对甲状腺功能的影响。我们发现,以 SF <20  $\mu\text{g/L}$  为诊断依据,在碘充足的上海地区<sup>[8]</sup>妊娠中期孕妇 ID 发病率为 23.45%。我们的前期研究对上海市闵行区 209 例妊娠周期为 13~24 周且甲状腺自身抗体(TPOAb、TgAb)均阴性的孕妇进行统计分析发现,ID(SF <12  $\mu\text{g/L}$ )发病率为 11.4%<sup>[9]</sup>。孕妇出现 ID 的原因可能与其饮食结构、地域和甲状腺自身免疫抗体指标有关。

本研究结果显示,ID 组孕妇 FT<sub>4</sub> 水平低于正常组,而 TSH 高于正常组,与 Veltri 等<sup>[10]</sup>对妊娠早期 ID 组和正常组 FT<sub>4</sub>、TSH 水平进行比较的结果相似。妊娠中期孕妇 SF 与甲状腺功能的相关性分析结果显示,SF 与 FT<sub>4</sub> 呈正相关,与 TSH 水平呈负相关。*Logistic* 回归分析结果显示,SF 水平降低、年龄及孕周增加是影响 FT<sub>4</sub> 水平降低和 TSH 水平升高的危险因素,与 Veltri 等<sup>[10]</sup>研究结果基本一致。多项研究均证实 SF 是 FT<sub>4</sub> 和 TSH 的影响因素。甲状腺过氧化物酶(TPO)是甲状腺激素代谢过程的关键酶,由于其是一种铁依赖性酶,ID 可以通过降低其活性导致 FT<sub>4</sub> 生成减少,进而反馈性引起血清 TSH 水平升高<sup>[11-12]</sup>。2014 年 Hu 等<sup>[13]</sup>进一步发现 ID 组小鼠除了 TPO 活性、TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub> 水平均低于正常组外,在甲状腺组织形态学方面其甲状腺滤泡体积较正常组小。Beard 等<sup>[14]</sup>研究发现,与正常组 SD 大鼠相比,ID 组 SD 大鼠三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)、T<sub>4</sub> 和 TSH 浓度均降低,ID 组大鼠经促甲状腺激素释放激

素(TRH)刺激反应后 TSH 的产生减少。同时 Weetman 等<sup>[15]</sup>发现 ID 组大鼠甲状腺反应迟钝,对寒冷刺激不能及时作出反应,肝脏中 T<sub>3</sub> 及血浆 T<sub>3</sub> 浓度也明显下降,可能机制为 ID 影响了 I 型脱碘酶的活性。值得思考的是,既往研究在 ID 动物中发现 TSH 水平下降,但本研究发现 ID 患者 TSH 水平升高,可能是由于动物和人类的机体甲状腺功能状态不同,我们推测 SF 对人体 TSH 的影响可能不是直接的,SF 下降后可能通过降低 FT<sub>4</sub> 水平,减少 FT<sub>4</sub> 对 TSH 的负反馈调控从而升高 TSH 水平。

综上所述,在碘充足地区,ID 是妊娠中期孕妇出现甲状腺功能异常的危险因素,建议在临床工作中评价孕妇甲状腺功能时,将 SF 水平作为预测孕妇甲状腺功能异常的一项危险因素,同时应尽早纠正孕妇的 SF 缺乏,减轻甲状腺功能损害,进而减少产妇及其后代的不良结局。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(7):451-454.
- [2] Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(9):3436-3440.
- [3] Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of child-bearing age in China [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1594-1601.
- [4] 吴跃跃,马玲,高翠君,等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局及围产儿的影响[J]. 临床内科杂志,2019,36(3):169-172.
- [5] 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, 2017,27(3):315-389.
- [6] 张雅楠,查兵兵,刘军. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):499-500.
- [7] Zhang Y, Huang X, Chen Z, et al. IRON DEFICIENCY, A RISK FACTOR FOR THYROID AUTOIMMUNITY DURING SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN CHINA [J]. Endocr Pract, 2020,26(6):595-603.
- [8] Shan Z, Chen L, Lian X, et al. odine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China: A Cross-Sectional Study in 10 Cities [J]. Thyroid, 2016,26(8):1125-1130.
- [9] He L, Shen C, Zhang Y, et al. Evaluation of serum ferritin and thyroid function in the second trimester of pregnancy [J]. Endocr J, 2018, 65(1):75-82.
- [10] Veltri F, Decaillet S, Kleynen P, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered? [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(3):191-199.
- [11] Beard JL, Brigham DE, Kelley SK, et al. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats [J]. J Nutr, 1998, 128(8):1401-1408.
- [12] Smith SM, Johnson PE, Lukaski HC. In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat [J]. Life Sci, 1993, 53(8):603-609.
- [13] Hu X, Teng X, Zheng H, et al. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats [J]. Nutr Res, 2014, 4(7): 604-612.
- [14] Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats [J]. J Nutr, 1989, 119(5):772-778.
- [15] Weetman AP. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto [J]. Eur Thyroid J, 2013, 1(4):243-250.

(收稿日期:2020-05-25)

(本文编辑:张一冰)