

• 临床检验研究论著 •

妊娠合并自身免疫性甲状腺疾病患者的甲状腺功能及相关检测

苑 林

(广东省中医院芳村分院检验科, 广东广州 510370)

摘要:目的 探讨 TSH、FT₄、FT₃、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、血清促甲状腺素受体抗体(TRAb)、IL(白细胞介素)-17 检测对妊娠合并自身免疫性甲状腺疾病(AITD)患者的意义。方法 用化学发光法检测 4 组孕妇血 TSH、FT₄、FT₃、TGAb、TPOAb、TRAb 等甲状腺疾病相关指标,同时用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者 IL-17 的水平。结果 在 4 组孕妇中,AITD 患者的甲状腺自身抗体 TGAb、TPOAb、TRAb 和 IL-17 均有不同程度的阳性表达,IL-17 早于上述自身抗体出现异常。结论 妊娠期甲状腺功能相关指标和 IL-17 的水平与妊娠合并 AITD 的发生密切相关,建议采用这些检测指标在孕期全程进行 AITD 的筛查。

关键词: 孕妇; 白细胞介素 17; 自身免疫性甲状腺疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2111-02

Clinical value of thyroid function and relative tests in pregnant women with autoimmune thyroid disease

Yuan Lin

(Department of Clinical Laboratory, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine Fangcun Division, Guangzhou, Guangdong 510370, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of TSH, FT₄, FT₃, TGAb, TPOAb, TRAb, and IL-17 measurements in pregnant women with autoimmune thyroid disease (AITD). **Methods** TSH, FT₄, FT₃, TGAb, TPOAb, TRAb were measured by electrochemiluminescence immunoassay in 4 groups of subjects and the healthy control group, meanwhile IL-17 by ELISA. **Results** Pregnant women with AITD have different levels of TGAb, TPOAb, TRAb and IL-17 compared with other groups. IL-17 rised earlier than the autoantibodies. **Conclusion** The levels of thyroid function indicators and IL-17 are related to the pathogenesis of AITD during pregnancy, and it is recommended AITD screening being carried during pregnancy.

Key words: pregnant women; interleukin-17; autoimmune thyroid disease

有文献报道,育龄妇女自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的患病率大约为 5%~10%^[1],主要包括 graves 病(GD)、桥本甲状腺炎(HT)和产后甲状腺炎(PPT)。孕妇甲状腺功能异常可引起胎儿宫内生长迟缓、早产、甲状腺功能亢进、先天性甲状腺功能低下及婴儿精神运动发育迟缓。为保证母婴健康,对有 AITD 病史的妊娠期妇女及婴儿进行随访、干预,加强这部分人群的健康检查和临床治疗迫在眉睫。本研究旨在探讨孕期甲状腺功能相关指标检测对妊娠合并自身免疫性甲状腺疾病诊断的意义,本研究未能随访至产后 6 个月至 1 年,所以对 PPT 的研究未能进行。

1 资料与方法

1.1 一般资料 共选取妊娠妇女 125 例,为 2011 年 1 月至 2013 年 1 月广东省中医院珠海医院和珠海市妇幼保健院产科门诊及住院的孕妇。其中,妊娠合并 AITD 患者 80 例,年龄 18~38 岁,平均 28.2 岁;既往患有自身免疫性甲状腺疾病妊娠前已治愈者 25 例,年龄 20~38 岁,平均 28.5 岁;健康孕妇 40 例,排除原发性甲状腺、心、肝、肾疾病,年龄 22~35 岁,平均 27.3 岁。将上述妊娠妇女按照甲状腺功能情况分为 4 组: I 组,妊娠合并 GD,41 例; II 组,妊娠合并 HT,39 例; III 组,既往患病组,25 例; IV 组,健康妊娠对照组,30 例。4 组的妊娠妇女的年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免

疫系统及其原配套校准物、质控物和试剂。人白细胞介素(IL)-17 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,购自北京晶美生物工程有限公司。

1.3 方法 上述受试者分别在孕早期(孕 16~20 周)和孕晚期(孕 32~40 周)于清晨抽取空腹静脉血 2 管。第 1 管 3 mL,无抗凝剂抗凝,用于甲状腺相关指标检测;第 2 管 1.8 mL,全血置于 2 mL 枸橼酸钠抗凝管中,分离血浆,分装后置-70℃保存,用于 IL-17 检测,采用人 IL-17 ELISA 试剂盒。严格按照说明书操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计分析,各项检测结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料两样本之间比较用 t 检验,多样本均数比较方差齐时用单因素方差分析,方差不齐时用非多数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

孕晚期检测时发现 III 组受试者中有 6 例转为妊娠合并 GD,5 例转为妊娠合并 HT,IV 组受试者中有 1 例转为妊娠合并 GD,3 例转为妊娠合并 HT,所以分组例数有所改变,见表 1、2。31 例妊娠合并 GD 患者的甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、血清促甲状腺素受体抗体(TRAb)、阳性率分别为 81%、48%和 58%;29 例妊娠合并 HT 患者的 TRAb、TGAb、TPOAb 阳性率为 14%、72%和 97%。25 例既往患者中 11 例复发,复发率达到 44%。健康对照组中

有 4 例孕晚期出现甲状腺功能异常。妊娠妇女合并 AITD 者 IL-17 水平明显升高,与正常妊娠组比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表 1 孕早期各组甲状腺指标

组别	n	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	FT3(pmol/L)	TGAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(IU/mL)	IL-17(pg/mL)
I 组	31	0.1±2.1	31.0±28.2	11.2±10.5	164.0±55.9	74.3±31.2	6.21±3.12	194.5±31.6
II 组	29	19.5±15.3	15.0±22.1	4.6±24.3	213.0±68.2	268.9±103.1	3.29±2.41	243.7±42.8
III 组	25	2.8±1.8	16.3±3.3	4.8±2.1	101.0±21.4	54.2±64.7	1.24±3.05	154.2±61.1
IV 组	30	2.1±1.6	18.1±3.9	4.6±1.9	52.0±31.8	16.8±7.2	0.51±0.38	108.4±24.9

表 2 孕晚期各组甲状腺指标

组别	n	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	FT3(pmol/L)	TGAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(IU/mL)	IL-17(pg/mL)
I 组	38	0.1±2.8	49.0±24.7	12.4±11.1	188.0±42.8	109.8±41.9	6.11±2.88	203.6±48.2
II 组	37	21.4±15.4	18.4±54.3	4.8±27.3	256.0±75.4	357.4±101.7	3.47±1.82	279.5±54.3
III 组	12	2.5±1.9	15.4±2.7	4.5±1.8	98.6±31.5	85.2±79.6	1.54±2.18	156.5±49.8
IV 组	27	1.9±1.4	16.4±2.9	4.1±1.1	59.0±40.2	20.4±9.1	0.66±0.47	121.2±31.3

3 讨 论

AITD 是一种器官特异性的自身免疫性疾病,伴随着免疫调节网络失衡^[2],Th1/Th2 平衡破坏^[3]。Th1/Th2 的细胞因子表达模式并不是一成不变的^[4],Th1/Th2 可以互相转化,因此 AITD 有时表现为 GD,以甲亢为主,有时由表现为 HT,甲亢自发缓解甚至出现甲状腺功能减退症(甲减)的临床表现。育龄期妇女 5%至 15%存在抗甲状腺自身抗体^[5],甲状腺自身抗体与妊娠期甲状腺疾病密切相关,所以妊娠期 AITD 的高发与母体免疫状态的变化密切相关。

随着治疗过程的进展,TSH、FT3、FT4 水平逐渐恢复,但甲状腺自身抗体和 IL-17 仍处于较高水平,表明了现有药物并未使患者的免疫状况好转,反映了免疫治疗的滞后性。这也可能是 AITD 患者经过治疗甲状腺功能恢复后容易复发的原因。动物实验证明,IL-17 在器官特异性自身免疫性疾病的发生中具有重要意义^[6]。IL-17 与 TRAb、TGAb、TPOAb 相关性极高,而且早于自身抗体出现异常。细胞因子治疗的研究发现,有丝分裂原能使细胞因子平衡向 Th1 方向转移,降低自身抗体水平,减轻甲亢症状^[7]。IL-10 局部治疗可使细胞因子平衡向 Th2 方向转变,减少甲状腺组织内的淋巴细胞浸润^[8]。因此,IL-17 等细胞因子可以成为 AITD 辅助诊断和监测免疫治疗的检测指标。

AITD 以患者血液中高滴度的甲状腺自身抗体为特征。本研究选取了诊断甲状腺疾病的多个检测指标,TSH 是用于甲亢和甲减诊断最灵敏的指标,结合 FT3 和 FT4 可以简单评估甲状腺功能,TRAb、TGAb、TPOAb 不仅是甲状腺发生自身免疫反应的重要标志,同时也是 AITD 临床诊断、治疗评估和预后判断的重要依据。IL-17 的检测可以反映 Th1 和 Th2 细胞失衡。AITD 会极大地影响胎儿的生长发育^[9],因此,既往有甲状腺疾病史、甲状腺疾病家族史,有自身免疫性疾病史、家族史,有过不明原因不孕、流产的妇女,发生过胎儿生长受限、胎死宫内的妇女等高危人群应在妊娠前和妊娠期常规检查甲

状腺功能、甲状腺自身抗体和 IL-17,有助于早期发现,早期干预 AITD。

参考文献

- [1] 龚非力. 医学免疫学[M]. 2 版. 北京: 科学出版社, 2004: 316-337.
- [2] Poppe K, Velkeniers B, Glinooert D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2007, 66(3): 309-321.
- [3] Chazenbalk GD, Pichurin P, Chen CR, et al. Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor[J]. J Clin Invest, 2002, 110(2): 209-217.
- [4] Sgarbi JA, Maciel RM. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2009, 53(1): 5-14.
- [5] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8): 2543-2565.
- [6] D'Herbomez M, Wémeau JL. Analysis for the diagnosis of autoimmune thyroid disease: contribution of the laboratory[J]. Ann Biol Clin(Paris), 2001, 59(6): 717-723.
- [7] Guo J, Papoport B, Mclachlan SM. Balance of Th1/Th2 cytokines in thyroid auto antibody synthesis in vivo[J]. Autoimmunity, 1999, 30(1): 1-9.
- [8] Batteux F, Trebeden H, Charreire J, et al. Curative treatment of experimental autoimmune thyroiditis by in vivo administration of plasmid DNA coding for interleukin-10[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(3): 958-963.
- [9] Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, et al. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells[J]. Eur J Immunol, 2005, 35(10): 3054-3063.