

• 论 著 •

复发性自然流产患者 TgAb 和 TPOAb 水平及其相关性分析

余俊^{1,2}, 彤鸥^{1,2△}

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430065; 2. 湖北省中医院妇产科, 武汉 430061)

摘要:目的 探讨甲状腺自身抗体(ATA)相关指标水平与复发性自然流产发生的相关性。方法 选取湖北省中医院就诊的有自然流产史的非孕期患者 120 例作为观察组,将同期非孕期健康已育女性 120 例作为对照组,检测两组甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平,收集两组一般资料并进行病例对照研究。结果 观察组 ATA、TgAb 及 TPOAb 阳性率分别为 18.33%、13.33%、15.00%;对照组分别为 8.33%、4.17%、5.00%,观察组均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),对两组 TgAb 及 TPOAb 进行定量研究显示,lg(TgAb)均数差异无统计学意义($P > 0.05$),而 lg(TPOAb)均数差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组流产 2 次复发性自然流产(RSA)患者 ATA、TgAb、TOPAb 的阳性率分别为 33.93%、25.00%、28.57%,流产 3 次以上阳性率分别为 5.36%、3.57%、3.57%。2 次流产者 ATA 阳性率均高于 3 次以上流产者,但两组对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。原发性 RSA 患者 ATA、TgAb、TOPAb 的阳性率分别为 20.20%、16.17%、16.17%,继发性 RSA 患者 ATA、TgAb、TOPAb 的阳性率分别为 9.52%、0.00%、9.52%。虽然两组 ATA 阳性率相差较大,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 ATA 是检测 RSA 的独立危险因素,与 RSA 有一定的相关性。

关键词:甲状腺球蛋白抗体; 甲状腺过氧化物酶抗体; 自然流产

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)19-2877-03

Study on detection of TgAb and TPOAb levels and their correlation in patients with recurrent spontaneous abortion

YU Jun^{1,2}, TONG Ou^{1,2△}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the detection levels of thyroid autoantibodies(TAT) related indicators and recurrent spontaneous abortion(RSA). **Methods** One hundred and twenty non-pregnancy women of spontaneous abortion history were selected as the observation group and contemporaneous 120 non-pregnant healthy women of normal delivery served as the control group. The thyroglobulin antibody(TgAb) and thyroid peroxidase antibody(TPOAb) levels were detected in the two groups. Then the data of basic treatment were collected and performed the case-control study. **Results** The positive rate of ATA TgAb and TPOAb in the observation group were 18.33%, 13.33% and 15.00% respectively; which in the control group were 8.33%, 4.17% and 5.00% respectively, the observation group was higher than the control group, the differences were statistically significant($P < 0.05$); the TgAb and TPOAb quantitative study showed that the lg(TgAb) mean had no statistically significant differences($P > 0.05$), while the lg(TPOAb) mean had statistically significant difference between the two groups($P < 0.05$). The positive rates of ATA, TgAb and TOPAb in the patients with twice RSA were 33.93%, 25.00% and 28.57% respectively, and the positive rates of abortion more than 3 times were 5.36%, 3.57% and 3.57% respectively. The ATA positive rate of twice abortion was higher than that of more than 3 times abortion, but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). The positive rates of ATA, TgAb and TOPAb in the patients with primary RSA were 20.20%, 16.17% and 16.17%, respectively, while which in the patients with secondary RSA were 9.52%, 0.00% and 9.52% respectively. Although the ATA positive rate of the two groups had bigger difference, but the relative comparison showed no statistical difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** ATA is an independent risk factor for detecting RSA, and has a certain relation with RSA.

Key words: thyroglobulin antibody; thyroperoxidase antibody; spontaneous abortion

复发性自然流产(RSA)即连续发生 2 次及以上的自然性流产,是妊娠期常见的并发症,5%以上的生育期女性为高发人群。其主要原因以免疫、遗传、解剖结构、感染为主,50%以上是由自身免疫因素引起。其中,甲状腺自身抗体(ATA)阳性、甲状腺功能亢进或低下等因素均与 RSA 具有密切的相关性,其主要由甲状腺结合球蛋白水平增高、绒毛膜促性腺激素及Ⅲ型脱碘酶水平升高等因素导致^[1]。有报道称,因 ATA 导致的 RSA,可能因妊娠期胎儿机体的 T 淋巴细胞与树突状细胞通过胎盘转移,诱发母体抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)作用于胎盘,进而发生 RSA^[2]。临床上对 ATA 如何影响 RSA 的相关研究并不多,本研究旨在

就此展开相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2015 年 2 月于湖北省中医院妇科门诊就诊的有自然流产史的非孕期患者 120 例作为观察组,年龄 22~40 岁,平均(28.95±4.81)岁,流产次数 2~4 次;选取同期妇产科收录有完整资料的非孕期已育女性 120 例作为对照组,年龄 22~39 岁,平均(29.26±4.23)岁。两组研究对象的年龄、孕次等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)观察组病例有 2 次及以上自然流产史,对照组无既往不良孕产史;(2)育龄期的非孕产妇;(3)无甲状腺

系统性疾病、无红斑狼疮等自身免疫性疾病病史；(4)甲状腺功能正常，游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺素(TSH)均正常；(5)患者知情同意。

1.3 排除标准 (1)孕期女性；(2)有自身免疫系统疾病；(3)甲状腺功能异常；(4)哺乳期女性；(5)近期有重大手术患者；(6)基线血压>120/80 mm Hg；(7)治疗期间使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类降压药物患者。

1.4 方法 所有纳入研究标本均进行一般情况、既往病史、配偶健康状况等资料调查，同时进行相应的影像学及实验室检查。均抽取静脉血 3 mL，室温放置凝固后以 3 000 r/min 速度离心 15 min 后分离血清，采用化学发光法检测试剂(德国拜耳)当日检测血清 TPOAb、TgAb、FT3、FT4、TSH 水平。

1.5 效果评价 血清 TPOAb、TgAb、FT3、FT4、TSH 检测基于微粒酶免疫检测原理，血清 TPOAb>12 U/mL，TgAb>34 U/mL，FT3>2.2 pg/mL，FT4>1 pg/mL，TSH>0.816 μU/mL 为检测阳性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对数据进行分析处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验，TPOAb 及 TgAb 阳性率对比采用 R×C 列联表 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组研究对象 TgAb、TPOAb、ATA 阳性率比较 见表 1。

表 1 两组研究对象 TgAb、TPOAb、ATA 阳性率比较[n(%)]

组别	n	TgAb 阳性	TPOAb 阳性	ATA 阳性
观察组	120	16(13.33)	18(15.00)	22(18.33)
对照组	120	5(4.17)	6(5.00)	10(8.33)
χ^2		5.219	5.602	4.363
<i>P</i>		0.022	0.018	0.037
OR		2.283	2.367	2.089
95%CI		1.281~10.302	1.281~10.302	1.132~5.698

2.2 两组研究对象 TgAb、TPOAb 检测值比较 观察组 TgAb 测量值为 4.91~990.00 U/mL，对照组为 5.42~224.33 U/mL；观察组 TPOAb 测量值为 1.30~990.59 U/mL，对照组为 1.69~28.49 U/mL。两组观测值均呈偏态分布，故此转为对数形式进行比较。两组 lg(TPOAb)均值比较，观察组高

于对照组，差异有统计学意义($t=0.25, P<0.05$)；而两组 lg(TgAb)均值比较，差异无统计学意义($t=3.11, P>0.05$)，见表 2。

表 2 两组研究对象 TgAb、TPOAb 检测值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	lg(TPOAb)	lg(TgAb)
观察组	120	0.93±0.65	1.35±0.41
对照组	120	0.73±0.27	1.29±0.26

2.3 两组研究对象 ATA 阳性率对 RSA 病因影响 观察组能够查明 RSA 原因病例 48 例、不明原因 RSA 72 例，原因明确的 RSA ATA 阳性率与对照组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.496, 0.003, 0.096, P>0.05$)；观察组原发性 RSA 与继发性 RSA 的 ATA 阳性率比较差异均无统计学意义($\chi^2=2.642, 0.191, 0.073, P>0.05$)；观察组不明原因 RSA 的 ATA、TgAb 阳性率、TPOAb 阳性率均高于对照组，差异有统计学意义($\chi^2=7.233, 10.013, 8.741, P<0.05$)，见表 3、4。

表 3 两组研究对象不同病因情况下 ATA 阳性率比较[n(%)]

组别	n	TgAb 阳性	TPOAb 阳性	ATA 阳性
观察组				
原因明确 RSA	48	4(8.33)	3(6.25)	4(8.33)
原因不明 RSA	72	12(16.67)	15(20.83)	18(25.00)
对照组	120	5(4.17)	6(5.00)	10(8.33)
OR		2.689	3.164	2.957
95%CI		1.542~13.208	1.867~13.249	1.563~8.270

表 4 两组研究对象不同 RSA 发病原因下 ATA 阳性率比较[n(%)]

组别	n	TgAb 阳性	TPOAb 阳性	ATA 阳性
观察组				
原发性 RSA	99	16(16.17)	16(16.17)	20(20.20)
继发性 RSA	21	0(0.00)	2(9.52)	2(9.52)
对照组	120	5(4.17)	6(5.00)	10(8.33)

2.4 观察组患者 RSA 病因及 ATA 阳性与流产次数关系 自然流产史 2 次的患者 ATA、TgAb、TPOAb 阳性率均高于 3 次及以上者，差异无统计学意义($P>0.05$)；原发性 RSA 及继发性 RSA 在流产次数上比较差异无统计学意义($P>0.05$)，见表 5。

表 5 观察组患者不同流产次数下 ATA 阳性率比较[n(%)]

流产次数	ATA 阳性(n=56)			ATA 阴性(n=64)	原发性 RSA	继发性 RSA
	TgAb 阳性	TPOAb 阳性	TgAb 及 TPOAb 任一阳性或全为阳性			
2 次(n=92)	14(25.00)	16(28.57)	19(33.93)	43(67.19)	80(66.67)	12(10.00)
3 次(n=25)	2(3.57)	2(3.57)	3(5.36)	18(28.12)	17(14.17)	8(6.67)
4 次(n=2)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(3.13)	1(0.83)	1(0.83)
5 次及以上(n=1)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.56)	1(0.83)	0(0.00)
χ^2	0.364	0.708	0.480	3.274		6.582
<i>P</i>	0.546	0.400	0.488	0.351		0.086

3 讨 论

自然流产一般指妊娠期满 28 周即终止且胎儿体质量不

足 1 kg 的流产。一般认为，RSA 的发生率在 1%左右，孕妇体内免疫识别与抗体的产生处于相互抑制的状态，随着孕期的延

长,ATA 水平呈现递减趋势^[3]。若孕妇免疫系统失衡,免疫排斥作用强化,则可能对胎儿造成一定影响。国内外研究表明,ATA 的产生与 RSA 具有一定的联系,是早期进行流产预测的独立判断指标^[4]。

ATA 指的是一类针对自身甲状腺组织的器官特异度抗体,其中主要以 TPOAb 和 TgAb 为检测甲状腺自身免疫性疾病的最主要指标。自上世纪 90 年代起,孕妇 ATA 的检测与 RSA 的关系方面的研究逐步走向深入,目前关于 ATA 对 RSA 的作用机制仍尚不明确。

TPO 是甲状腺微粒的主要抗原成分,一般位于甲状腺滤泡上皮顶端细胞膜,可以通过激活细胞不良反应并直接致敏 T 细胞进一步引起甲状腺滤泡损伤。TPOAb 则包含有 IgG1 及 IgG2 亚类,能够特异性反映机体自身免疫型甲状腺疾病^[5]。从国内外动物模型试验研究到临床病例队列调查研究均显示^[6-7];RSA 与 TPOAb 阳性率升高密切相关,且可能为导致 RSA 的重要影响因素。Tg 为甲状腺激素合成的重要点位,当血液中含有 Tg 时则产生 TgAb,其能够与自然杀伤细胞结合,导致甲状腺细胞破坏进一步降低甲状腺激素水平。临床上对 RSA 的研究主要针对患者自身检测出的抗心磷脂抗体、抗精子抗体等自身免疫因素对其产生的影响进行分析,同时进行了大量的临床病例对照研究,而对 ATA 如何影响 RSA 的报道罕见。

此研究结果显示,观察组 ATA 阳性率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);同时以分组为因变量,ATA 阳性率为自变量,通过统计学分析结果发现,仅 TPOAb 阳性率对因变量有明显意义,表明观察组 TPOAb 阳性率为对照组的 2.367 倍。由此可见,ATA 阳性率的高低与 RSA 关系紧密,结果与国内外最新研究相符^[8-9]。ATA 阳性引起的 RSA,可能是由于 ATA 阳性直接对孕妇胎盘造成影响,而体内 ATA 抗体水平越高则造成的损害越大,引起 RSA 的可能性就越大。与对照组的比较可以看出,同期健康女性体内虽然含有一定量的 ATA,但不会引起 RSA。因此,ATA 水平的确切值与 RSA 的发生率呈正比,但在一定范围内并不引起 RSA 的发生。同时,TPOAb 是导致 RSA 的独立危险因素,比 TgAb 与 RSA 的关系更加密切,可以通过测量 TPOAb 来预测评估 RSA 的发生。这种情况发生的机制可能为 ATA 对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影响较大,在类似的实验室模型研究中,有研究证实了相关结论。

同时,通过对比 RSA 中 ATA 阳性率与流产次数的关系可以看出,观察组流产 2 次的 RSA 患者 ATA、TgAb、TOPAb 的阳性率高于流产 3 次以上患者的阳性率,但两组对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。以上研究结果表明,虽然流产次数与 ATA 水平呈反比,但差异无统计学意义($P > 0.05$),其主要原因是母体免疫系统遭到破坏或者 ATA 影响胎盘激素的正常分泌发生抗原-抗体反应并直接作用于胎盘,导致 ATA 对胎盘的灵敏度增加造成损伤^[10-11],但 ATA 因素与流产次数并无关联。而目前对于 RSA 的原发性还是继发性产生与 ATA 的关系相关研究并不详实,从本研究可以看出,原发性 RSA 患者 ATA、TgAb、TOPAb 的阳性率高于继发性 RSA 患者。虽然两组 ATA 阳性率相差较大,但总体来看,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明 ATA 阳性与 RSA 的发病原因并无显著关系,因此无论有无自然分娩史的孕产妇均应考虑 ATA 导致的 RSA 发生。

在 RSA 干预治疗方面国内外研究并不系统,目前治疗手段主要有免疫球蛋白注射、左旋甲状腺素干预治疗、激素与阿司匹林联合用药、硒元素治疗。同时祖国医学通过中药方剂配合针刺疗法对人体免疫功能进行调节以达到治疗的目的,但相关研究资料并无证实治疗方法的有效性^[12]。本研究在标本量上有不足,但可以为 ATA 阳性患者的治疗方向提供一定的数据参考,对于 ATA 导致的 RSA 具体病理机制尚有待进一步研究证实。

综上所述,RSA 患者 ATA 阳性率(TgAb、TPOAb)升高,证实 ATA 与 RSA 关系密切,且 TPOAb 定量升高为 RSA 定量危险因素。

参考文献

- [1] Cavalcante MB, Costa FD, Araujo Junior E, et al. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(9):1082-1086.
- [2] 纪邦群,杨玉林,郑丽波,等. 甲状腺自身抗体与复发性流产的相关性分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(14):1934-1935.
- [3] 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.
- [4] 鲍时华,林其德. 甲状腺自身抗体与复发性流产[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2):94-98.
- [5] 宋东红,王巧红,陆虹,等. 北京市某三级甲等医院复发性流产患者焦虑抑郁状况及影响因素调查[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 49(8):882-885.
- [6] Kit Y, Starykovich M, Vajrychova M, et al. Detection of novel auto-antigens in patients with recurrent miscarriage: description of an approach and preliminary findings [J]. Croat Med J, 2014, 55(3):259-264.
- [7] Harpham M, Abbott J. Use of a hysteroscopic morcellator to resect miscarriage in a Woman with recurrent asherman's syndrome[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(6):1118-1120.
- [8] Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(5):522-525.
- [9] 王立英,张涛,王洪波. 抗甲状腺球蛋白抗体与抗甲状腺过氧化物酶抗体在甲状腺功能异常诊断中的应用[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(13):1048-1049.
- [10] 尚婧,冯晓玲,陈璐,等. 甲状腺自身抗体与复发性自然流产的关系及治疗方法[J]. 现代中医药, 2014, 34(4):80-82.
- [11] 李丽,丁良臣. 甲状腺自身抗体的检测在复发性自然流产中的应用[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版), 2013, 26(8):557-558.
- [12] 怀莹莹,丁虹娟. 甲状腺自身抗体与复发性自然流产关系的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21):3880-3883.