

· 论 著 ·

子痫前期患者甲状腺功能减退对血流动力学影响的临床分析

柳宇, 孟虢, 尹志敏, 丁虹娟

【摘要】目的:探讨甲状腺激素水平与子痫前期患者血流动力学指标间的相关性。**方法:**选取 2015 年 6 月—2016 年 1 月南京医科大学附属南京妇幼保健院待产分娩的 141 例单胎妊娠的孕妇,分为正常妊娠组(NP, 39 例)、子痫前期组(PE, 79 例)、妊娠期高血压组(NIH, 23 例)。检测 3 组孕妇的促甲状腺激素(TSH)、血清游离甲状腺素(FT4)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)的水平。采用无创血流动力学监测系统检测 3 组孕妇的血流动力学指标,包括心率(HR)、平均动脉压(MAP)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心脏指数(CI)、心输出量(CO)、每搏量(SV)、周围血管阻力(SVR)、周围血管阻力指数(SVRI)、净射血时间百分率(ET%)的变化。**结果:**①PE 组 TSH 水平较 NP、NIH 组明显增高 ($P < 0.05$); PE 组 FT4 水平与 NP、NIH 组无明显差异 ($P > 0.05$); ②PE 组与 NP、NIH 组相比 TP、ALB 明显降低 ($P < 0.05$); PE 组与 NP、NIH 组相比 TC 明显增高 ($P < 0.05$); PE 组与 NP、NIH 组相比 TG 无明显改变 ($P > 0.05$); ③PE 组与 NP、NIH 组相比: HR 明显降低 ($P < 0.05$), SBP、MAP、SVR、DBP、SVRI 明显增高 ($P < 0.05$)。PE 组与 NP 组相比: ET%、CO、CI 明显下降 ($P < 0.05$)。④TSH 与 TC 呈弱正相关 ($r = 0.2597, R^2 = 0.002, P < 0.05$)。TSH 与 TP 和 ALB 呈弱负相关 (r 分别为 -0.2225 和 $-0.3672, R^2$ 分别为 0.011 和 $0.134, P < 0.05$)。FT4 与 TP 和 ALB 呈弱正相关 (r 分别为 0.1713 和 $0.2338, R^2$ 分别为 0.029 和 $0.054, P < 0.05$)。⑤TSH 与 MAP 和 SBP 呈弱正相关 (r 分别为 0.1954 和 $0.1982, R^2$ 均为 $0.030, P < 0.05$), FT4 与 ET% 和 HR 呈弱正相关 (r 分别为 0.1662 和 $0.1757, R^2$ 分别为 0.027 和 $0.030, P < 0.05$)。**结论:**子痫前期孕妇常合并甲状腺功能减退,故有必要在妊娠期进行甲状腺激素水平的检查; TSH 升高与子痫前期的发生具有一定相关性, TSH 的变化可为子痫前期早期诊断和治疗提供依据。

【关键词】 先兆子痫; 甲状腺功能减退症; 血流动力学; 代谢

The Relationship between Hypothyroidism and Hemodynamic Indexes in Pre-eclampsia LIU Yu, MENG Xiao, YIN Zhi-min, DING Hong-juan. Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital, Nanjing 210004, China

Corresponding author: MENG Xiao, E-mail: liuyuwow512@163.com

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between hypothyroidism and hemodynamic parameters in pre-eclampsia (PE). **Methods:** 141 singleton pregnant women from June 2015 to January 2016 in Nanjing Maternity and Child Health Care Hospital were selected and classified into following groups: normal pregnancy group (39 cases), PE group (79 cases) and pregnancy-induced hypertension group (23 cases). Each woman's thyroid stimulating hormone (TSH), serum free thyroxine (FT4), total protein (TP), albumin (ALB), total cholesterol (TC), triglyceride (TG) levels were tested and compared. Noninvasive hemodynamic monitoring was performed for all patients testing the heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), cardiac index (CI), cardiac output (CO), stroke volume (SV), systemic vascular resistance (SVR), systemic vascular resistance index (SVRI) and ET% changes. **Results:** ①The TSH of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was significantly increased ($P < 0.05$); The FT4 of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was not significantly different ($P > 0.05$); ②The TP and ALB of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was significantly decreased ($P < 0.05$); The TC of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was significantly increased ($P < 0.05$); The TG of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was not significantly different ($P > 0.05$); ③The HR of the participants in PE group, compared with those of the other groups, was significantly decreased ($P < 0.05$); the SBP, MAP, SVR, DBP and SVRI of the participants in PE group, compared with those of the other groups, were significantly increased ($P < 0.05$); The ET%, CO and CI of the participants in PE group, compared with those of the other groups, were significantly decreased ($P < 0.05$); ④TSH was weakly positively correlated with TC ($r = 0.2597, R^2 = 0.002, P < 0.05$). TSH was weakly negatively correlated with TP and ALB ($r = -0.2225$ and $-0.3672, R^2 = 0.011$ and $0.134, P < 0.05$). FT4 was weakly positively correlated

基金项目: 国家自然科学基金一般项目(81571444); 南京市医学科技发展一般性课题(YKK15163)

作者单位: 210004 南京市妇幼保健院

通信作者: 孟虢, E-mail: liuyuwow512@163.com

with TP and ALB ($r=0.171\ 3$ and $0.233\ 8$, $R^2=0.029$ and 0.054 , $P<0.05$). ⑤TSH and MAP and SBP were weakly positively correlated ($r=0.195\ 4$ and $0.198\ 2$, R^2 both were 0.030 , $P<0.05$), FT4 and ET% and HR were weakly positively correlated ($r=0.166\ 2$ and $0.175\ 7$, $R^2=0.027$ and 0.030 , $P<0.05$). **Conclusions:** PE is often associated with hypothyroidism, so it is necessary to check the level of thyroid hormone; And there was a certain correlation between the increase of TSH and the occurrence of PE. TSH fluctuation could provide evidence for early diagnosis and treatment in PE.

【Keywords】 Pre-eclampsia; Hypothyroidism; Hemodynamics; Metabolism

(J Int Obstet Gynecol, 2017, 44;84-87)

子痫前期(pre-eclampsia)是一种妊娠期特有的疾病,严重威胁母儿生命^[1]。甲状腺功能减退[血清促甲状腺激素(TSH)升高、游离甲状腺素(FT4)降低]对血流动力学的改变有很大影响,已被公认是子痫前期的重要病理生理机制之一^[2-3]。因此本研究采用超声心排出量检测仪(USCOM)检测血流变化,分析甲状腺功能减退与子痫前期患者血流动力学指标之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月—2016 年 1 月在南京医科大学附属南京妇幼保健院待产分娩的 141 例单胎妊娠孕妇,分为正常妊娠组(39 例)、子痫前期组(79 例)和妊娠期高血压组(23 例)。根据末次月经计算孕龄,并根据早孕期的超声测量值核对孕龄。根据超声检测胎儿发育正常。排除标准:有心脏病史、慢性高血压、其他慢性疾病或长期口服药物、多胎妊娠的孕妇,并排除染色体异常、有遗传综合征和感染胎儿的病例。妊娠期高血压、子痫前期的诊断标准参考人民卫生出版社出版的《妇产科学》第 8 版^[4]。妊娠期甲状腺功能的诊断标准参见《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》即妊娠期特异的血清 TSH 参考值,妊娠早期 $0.1\sim 2.5$ mIU/L,妊娠中期 $0.2\sim 3.0$ mIU/L,妊娠晚期 $0.3\sim 3.0$ mIU/L^[5]。

1.2 研究方法

1.2.1 血流动力学检测 对所有入选的孕妇进行采用 USCOM 数字化无创血流动力学监测系统检测血流变化。检测于分娩前 10 日内进行,同时测量 3 组孕妇的体质量、身高,根据 DuBois 公式计算体表面积[BSA(m^2)= $0.202\ 47\times$ 身高(m)^{0.725} \times 体质量(kg)^{0.425}]。检测严格按照 USCOM 监测仪操作说明进行,测定记录 20 项血流动力学数据,包括心率(HR)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、心脏指数(CI)、心输出量(CO)、每搏量(SV)、周围血管阻力(SVR)、周围血管阻力指数(SVRI)、净射血时间百分率(ET%)10 项。

1.2.2 甲状腺功能检测 所有研究对象于清晨采肘正中静脉血 3 mL,分离血清,采用电化学发光技术(ECL)检测血清 TSH、FT4 水平。采用 Unicel Dxl 800 免疫分析系统仪器和试剂盒(美国 Beckman 公司)。操作严格按照试剂盒说明进行。

1.2.3 代谢指标检测 各组孕妇于分娩前 1 周内采血检测代谢指标,使用全自动生化分析仪(HD-F2600,汉方医疗器械有限公司)对 3 组患者体内的总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、

总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平进行检测。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据统计分析。定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本均数的 t 检验或单因素方差分析。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组分娩时的一般情况比较 3 组孕妇的年龄、身高、体质量及体表面积比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。子痫前期组分娩孕周和新生儿体质量均低于妊娠期高血压组和正常妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$),妊娠期高血压组分娩孕周和新生儿体质量与正常妊娠组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组甲状腺功能与代谢指标检测结果比较 3 组 FT4、TG 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);子痫前期组 TSH、TC 水平较正常妊娠组、妊娠期高血压组明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$);子痫前期组 TP、ALB 水平较正常妊娠组、妊娠期高血压组明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 无创血流动力学指标的检测结果的比较 子痫前期组与正常妊娠组、妊娠期高血压组比较,HR 明显降低,SBP、MAP、SVR 明显增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。子痫前期组与正常妊娠组比较,DBP、SVRI 明显增高,ET%、CO、CI 明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$)。3 组 SV 相比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 TSH 和 FT4 与代谢指标、血流动力学指标的相关性分析结果 TSH 与 TC 呈弱正相关($r=0.259\ 7$, $R^2=0.002$, $P<0.05$)。TSH 与 TP 和 ALB 呈弱负相关(r 分别为 $-0.222\ 5$ 和 $-0.367\ 2$, R^2 分别为 0.011 和 0.134 , $P<0.05$)。FT4 与 TP 和 ALB 呈弱正相关(r 分别为 $0.171\ 3$ 和 $0.233\ 8$, R^2 分别为 0.029 和 0.054 , $P<0.05$)。TSH 与 MAP 和 SBP 呈弱正相关(r 分别为 $0.195\ 4$ 和 $0.198\ 2$, R^2 均为 0.030 , $P<0.05$)。FT4 与 ET% 和 HR 呈弱正相关(r 分别为 $0.166\ 2$ 和 $0.175\ 7$, R^2 分别为 0.027 和 0.030 , $P<0.05$)。

表 1 3 组孕妇分娩时一般情况比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	体表面积(m ²)	分娩孕周(周)	新生儿体质量(g)
子痫前期组	79	30.97±5.34	161.25±4.43	75.41±14.08	3.38±13.29	36.56±3.31 ^{ab}	2 588.71±812.42 ^{ab}
妊娠期高血压组	23	32.10±4.58	162.52±5.51	78.50±13.22	1.97±0.18	39.56±1.19	3 519.05±422.93
正常妊娠组	39	29.84±5.01	160.92±4.89	72.79±9.74	1.84±0.15	38.72±2.24	3 400.53±658.07
F		1.367	0.819	1.446	0.370	13.389	23.572
P		0.258	0.443	1.239	0.691	0.000	0.000

注:^a与正常妊娠组比较 $P < 0.05$; ^b与妊娠期高血压组比较 $P < 0.05$ 。

表 2 3 组孕妇甲状腺功能与代谢指标检测结果比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
子痫前期组	79	11.06±2.31	3.95±2.43 ^{ab}	53.16±7.15 ^{ab}	30.73±6.39 ^{ab}	6.72±1.78 ^{ab}	4.88±2.32
妊娠期高血压组	23	10.86±1.22	2.83±1.37	58.86±4.99	33.68±3.59	5.91±1.35	4.72±1.18
正常妊娠组	39	11.77±1.90	2.63±1.32	56.89±6.33	33.45±4.62	6.06±1.13	4.83±2.61
F		1.90	6.42	8.10	4.24	3.62	0.04
P		0.15	0.00	0.00	0.01	0.02	0.96

注:^a与正常妊娠组比较 $P < 0.05$; ^b与妊娠期高血压组比较 $P < 0.05$ 。

表 3 3 组孕妇无创血流动力学指标检测结果比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HR(次/min)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	MAP(mmHg)	ET%
子痫前期组	79	82.25±11.77 ^{ab}	152.42±20.03 ^{ab}	94.84±17.03 ^a	115.32±14.2 ^{ab}	46.43±5.76 ^a
妊娠期高血压组	23	88.57±12.40 ^a	142.29±20.10 ^a	89.19±13.03 ^a	107.29±12.13 ^a	47.76±6.90
正常妊娠组	39	98.34±13.73	116.74±13.20	75.97±9.74	89.47±4.27	50.32±5.55
F		21.57	48.18	20.88	49.84	5.59
P		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

组别	n	SV(mL/kg)	CO(L/min)	CI	SVR	SVRI
子痫前期组	79	0.94±0.26	5.65±1.40 ^a	3.28±1.21 ^a	1734.67±442.42 ^{ab}	3279.80±873.36 ^a
妊娠期高血压组	23	0.88±0.23	5.84±0.78	3.13±0.73 ^a	1515.62±298.71 ^a	2964.24±584.58 ^a
正常妊娠组	39	0.94±0.25	6.52±1.50	3.92±1.20	1174.02±304.19	2110.55±550.32
F		0.54	5.35	4.80	26.67	30.62
P		0.58	0.00	0.01	0.00	0.00

注:^a与正常妊娠组比较 $P < 0.05$; ^b与妊娠期高血压组比较 $P < 0.05$; 1 mmHg=0.133 kPa。

3 讨论

子痫前期是导致孕产妇死亡的重要原因之一,病因不明,全身小动脉痉挛、血管内皮细胞损伤导致的血流动力学情况异常是其发病的基本病理生理改变^[6]。有创漂浮导管法是血流动力学监测的金标准,虽然精确度较高,但是具有一定的风险和并发症^[7]。而 USCOM 检测血流变化与传统有创漂浮导管法相比,具有无创伤、低风险、费用小和精确度高的优势,可根据临床需要连续观测孕妇的血流动力学情况。而子痫前期的患者常合并甲状腺功能减退,因此在产检过程中,TSH 可作为早期监测指标,一旦发现 TSH 改变,应动态检测全身血流动力学的变化。

3.1 子痫前期孕妇甲状腺激素水平的变化 国外研究显示随着妊娠期高血压病情的加重,TSH 水平升高,FT4 水平降低,TSH 水平越高,妊娠期高血压

的发生率越高^[8-9]。本研究中,子痫前期组 TSH 水平高于妊娠期高血压组和正常妊娠组($P < 0.05$),与上述研究结果一致。因此 TSH 水平的变化可作为预测子痫前期发病的危险因素之一。

3.2 子痫前期孕妇代谢指标的变化 正常妊娠孕妇体内呈氮平衡状态,而子痫前期患者的肝脏不能完全代偿随着尿丢失的 ALB 造成的血清 ALB 降低,呈负氮平衡。本研究中子痫前期组 TP、ALB 较正常妊娠组、妊娠期高血压组明显降低,并且与 TSH 呈负相关。Ng 等^[10]的研究发现,TSH 每增加 4.61 mIU/L,血清 ALB 对应下降 10 g/L,与本研究结果一致。由此说明 TSH 水平与 ALB 密切相关。子痫前期孕妇均有不同程度的脂代谢异常,已有研究证实甲状腺功能减退患者较正常人群具更易发生动脉粥样硬化,具体表现为 TC 水平明显升高^[11],本研究中,子痫前期

组 TC 水平显著高于妊娠期高血压组和正常对照组,且 TSH 水平与 TC 水平具有一定的正相关性。因此, TSH 可通过影响 TC 的水平,进一步对血流动力学的改变产生作用。

3.3 子痫前期孕妇血流动力学改变 正常妊娠时,孕妇循环系统的表现为心排出量增加,血管外周阻力下降。子痫前期时,其低排高阻(心输出量降低、外周血管阻力升高)的病理状态会在血流动力学上相应出现^[12]。这与本研究结果一致,子痫前期患者 ET%、CO、CI 明显下降,SBP、DBP、MAP、SVR、SVRI 明显增高,这些血流动力学指标的变化反应了子痫前期心脏收缩功能、心排出量的下降,外周阻力升高的病理生理改变。

3.4 甲状腺功能减退与子痫前期血流动力学指标的相关性 甲状腺功能减退导致血压升高,一方面是由于 TSH 增高时血管舒张物质一氧化氮减少,血管舒张功能减退;另一方面甲状腺功能减退可以使脂质代谢紊乱,脂质聚集,血液黏滞度增加,血管弹性减弱,收缩压升高,从而导致全身血管阻力增加^[13]。蔡云飞等^[14]进行的一项 Meta 分析研究表明亚临床甲状腺功能减退症与收缩压升高显著相关,与此同时 TSH 的增高导致血清 ALB 的降低进一步加剧了血压的恶化,而主动脉 MAP 的高低是与血管的外周阻力大小成正比的,这与本研究结论一致。本研究中,随着 TSH 的增高,SBP 与 MAP 增高,MAP 的增高反映了外周血管阻力增高这一子痫前期特征性的病理变化。FT4 对血流动力学的影响主要是直接影响了 HR 和心肌收缩力,本研究结果也显示了这一点,随着 FT4 的下降,心排出量与 HR 也随之下落,然而 3 组孕妇的 FT4 水平差异无统计学意义,这可能是由于甲状腺功能改变时 TSH 的反应比 FT4 敏感^[15]。

综上所述,子痫前期孕妇脂质的改变、血管舒张功能的减退、蛋白质代谢的紊乱使血流动力学发生改变,而这些改变都与 TSH 的变化息息相关。因此 TSH 作为子痫前期发生的危险因素之一,通过及时的检测及调控 TSH 水平,可能对子痫前期的发生、发展具有一定的预防及治疗作用。

参 考 文 献

[1] Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease [J]. Am J

Obstet Gynecol, 2013, 209(6):544.e1-544.e12.

- [2] 周佳任,杜鹃,马冰,等. 重度子痫前期孕妇甲状腺功能变化及其与重度子痫前期发病的关系 [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(2): 109-113.
- [3] Khadem N, Ayatollahi H, Vahid Roodsari F, et al. Comparison of serum levels of Tri-iodothyronine (T3), Thyroxine (T4), and Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) in preeclampsia and normal pregnancy [J]. Iran J Reprod Med, 2012, 10(1):47-52.
- [4] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 人民卫生出版社, 2013.
- [5] 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.
- [6] Wallace AE, Fraser R, Gurung S, et al. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function [J]. Hum Reprod, 2014, 29(4):652-660.
- [7] Proulx F, Lemson J, Choker G, et al. Hemodynamic monitoring by transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis in critically ill children [J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(4):459-466.
- [8] Rhee CM, Brent GA, Kovesdy CP, et al. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(5):724-737.
- [9] Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Associations of TSH levels within the reference range with future blood pressure and lipid concentrations: 11-year follow-up of the HUNT study [J]. Eur J Endocrinol, 2013, 169(1):73-82.
- [10] Ng YY, Wu SC, Lin HD, et al. Prevalence of clinical and subclinical thyroid disease in a peritoneal dialysis population [J]. Perit Dial Int, 2012, 32(1):86-93.
- [11] Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 64(3):323-329.
- [12] Trunov A, Obukhova O, Gorbenko O, et al. Cytokines and endothelial adhesion molecules (sVCAM-1) in preeclampsia [J]. Adv Biosci Biotechnol, 2014, 4(3):352-355.
- [13] Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-Peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism [J]. N Am J Med Sci, 2013, 5(3):195-201.
- [14] 蔡云飞, 时景璞. 亚临床甲状腺功能减退与收缩压水平的关系 [J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(1):55-59.
- [15] Stockigt JR. Case finding and screening strategies for thyroid dysfunction [J]. Clin Chim Acta, 2002, 315(1/2):111-124.

(收稿日期:2016-09-01)

[本文编辑 王昕]