

妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退 孕妇凝血功能指标的变化研究*

乔国昱¹, 何亚萍², 周洁¹

(1. 唐山市协和医院检验科, 河北唐山 063000; 2. 唐山市妇幼保健院检验科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退孕妇凝血功能指标的变化及意义。方法 选取2014年9月~2016年3月在唐山市协和医院妇产科检查的妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退孕妇76例为观察组, 根据FT3, FT4, TSH水平将观察组分为A组36例(妊娠期糖尿病并发甲减), B组40例(妊娠期糖尿病并发亚临床甲减), 另选同期妊娠期糖尿病孕妇40例为对照组。采用化学发光分析仪测定各组促甲状腺素(TSH), 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4); 贝克曼ACL-TOP全自动血凝仪检测凝血酶原时间(PT), 活化部分凝血活酶时间(APTT), 凝血酶时间(TT), 纤维蛋白原(FIB)和抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ); Sysmex2000i全自动血细胞分析仪检测血小板计数(PLT), 血小板平均体积(MPV)和血小板分布宽度(PDW)。单因素方差分析和LSD检验进行分析。结果 A组FIB(3.98 ± 1.74 g/L), MPV(10.18 ± 1.53 fl), PDW($15.03\% \pm 1.54\%$)高于B组(3.91 ± 1.62 g/L, 9.37 ± 1.48 fl, $14.41\% \pm 1.35\%$)和对照组(3.47 ± 1.43 g/L, 8.96 ± 1.42 fl, $13.67\% \pm 1.26\%$), B组FIB, MPV, PDW高于对照组; A组和B组PT(12.26 ± 1.41 s, 12.21 ± 1.39 s), APTT(31.80 ± 8.72 s, 30.43 ± 8.54 s)高于对照组(12.13 ± 1.32 s, 29.24 ± 8.37 s), 而ATⅢ($78.47\% \pm 10.36\%$, $79.58\% \pm 10.22\%$)低于对照组($86.56\% \pm 8.86\%$), 差异均有统计学意义($t=3.072 \sim 6.153$, P 值均 <0.05)。结论 妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退孕妇存在凝血功能紊乱, 对其进行早期诊断与干预, 可降低血栓性疾病和心血管疾病的发生。

关键词: 甲状腺功能减退; 亚临床甲状腺功能减退; 妊娠期糖尿病; 凝血; 血小板

中图分类号: R714.256; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)03-109-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.029

Study on the Alteration of Blood Coagulation Function of Pregnant Women with Pothyroidism Companied with Gestational Diabetes Mellitus

QIAO Guo-yu¹, HE Ya-ping², ZHOU Jie¹ (1. Department of Clinical Laboratory,

Xiehe Hospital of Tangshan City, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of

Clinical Laboratory, Tangshan Female and Child Health Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and the significances of pregnant women with hypothyroidism companied with gestational diabetes mellitus. **Methods** 76 cases of hypothyroidism and subclinical hypothyroidism companied with gestational diabetes mellitus pregnant women admitted to our department from Sept 2014 to Mar 2016 were selected as the observation group. According to the levels of FT3, FT4 and TSH, the observation group were divided into two group (A group and B group). Cobas e601 was used to examine TSH and PT, APTT, TT, FIB and ATⅢ were determined with ACL-TOP. PLT, MPV and PDW were determined by Sysmex2000i. **Results** FIB (3.98 ± 1.74 g/L), MPV (10.18 ± 1.53 fl) and PDW ($15.03\% \pm 1.54\%$) in A group were significant higher than those in B group (3.91 ± 1.62 g/L, 9.37 ± 1.48 fl, $14.41\% \pm 1.35\%$) and the control group (3.47 ± 1.43 g/L, 8.96 ± 1.42 fl, $13.67\% \pm 1.26\%$). FIB, MPV and PDW in B group was higher than those in the control group. PT (12.26 ± 1.41 s, 12.21 ± 1.39 s) and APTT (31.80 ± 8.72 s, 30.43 ± 8.54 s) in A group and B group were higher than those in the control group (12.13 ± 1.32 s, 29.24 ± 8.37 s). Otherwise, ATⅢ ($78.47\% \pm 10.36\%$, $79.58\% \pm 10.22\%$) in A group and B group was significant lower than that in the control group ($86.56\% \pm 8.86\%$). There were distinct difference ($t=3.072 \sim 6.153$, $P<0.05$). **Conclusion** The disorder of blood coagulation existed in pregnant women with hypothyroidism companied with gestational diabetes mellitus. Early diagnosis and intervention can reduce the occurrence of thrombotic disease and cardiovascular disease.

Keywords: hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; gestational diabetes mellitus; coagulation; platelet

甲状腺功能异常和妊娠期糖尿病(GDM)是妊娠期间较为常见的两种疾病, 妊娠妇女为甲状腺功能减退的高发人群。有研究表明^[1], 甲状腺功能减退是心肌梗死和动脉粥样硬化的独立危险因素。也有报道认为亚临床甲状腺功能减退是心血管疾

病的诱发因素。本研究对妊娠期糖尿病孕妇并发甲减、亚临床甲减的凝血指标、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、血小板计数及相关参数的变化进行研究, 旨在阐明甲减、亚临床甲减对孕妇凝血功能造成的影响, 及对心血管疾病发病机制的影响。

* 作者简介: 乔国昱(1973—), 男, 硕士研究生, 主任技师, 研究方向: 临床免疫学、分子生物学, Tel: 18032552212, E-mail: qiaoguoyu1973@sina.com.

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年9月~2016年3月在唐山市协和医院产科体检的妊娠期糖尿病并发甲状腺功能减退孕妇76例为研究对象,分为A组36例(GDM并发甲减),B组40例(GDM并发SCH)。除外既往甲状腺疾病、糖尿病、心血管疾病及凝血功能障碍的疾病。A组年龄23~38岁,平均年龄 30.3 ± 5.1 岁,B组年龄22~37岁,平均年龄 29.1 ± 4.8 岁。孕周均为24~28周。另选择同期妊娠期糖尿病孕妇40例作为对照组,年龄23~36岁,平均年龄 29.6 ± 4.9 。三组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。均签署知情同意书。甲状腺功能减退诊断标准:TSH升高,FT4,FT3降低及相应临床表现;或TSH升高,FT4降低、FT3正常及轻微甲减症状^[2];妊娠期亚临床甲状腺功能减退的诊断:根据中华医学会内分泌学分会和中华医学会围产医学分会联合编撰的妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南^[3]进行诊断:TSH > 2.5 mIU/L,FT4在正常范围;妊娠期糖尿病的诊断:参考2011年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病临床实践指南诊断标准。孕24~28周口服葡萄糖耐量(OGTT)试验,试验当天早晨空腹抽取静脉血,测定空腹血糖。然后将75 g葡萄糖溶于200 ml水中10 min内服完。分别在服后1,2 h抽血检测血糖。空腹血糖 ≥ 5.1 mmol/L,1 h血糖 ≥ 10.0

mmol/L,2 h血糖 ≥ 8.5 mmol/L,其中一项符合即诊断为妊娠期糖尿病^[4]。

1.2 试剂和仪器 罗氏Cobas e601全自动化学发光分析仪及配套试剂;贝克曼ACL-TOP全自动血凝分析仪及配套试剂;西森美康Sysmex2000i全自动血细胞分析仪及配套试剂。

1.3 检测方法 真空管采集空腹静脉血3 ml,采集2.7 ml枸橼酸钠抗凝静脉血,均3 000 r/min离心10 min,分离血清。另采集EDTA-K₂抗凝血2 ml。化学发光法测定TSH,FT3,FT4;流式细胞计数法测定PLT,MPV,PDW;凝固法测定PT,APTT,TT,FIB,ATⅢ。于检测前、中期放置质控品,以保证检测结果的准确性。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0软件进行分析,计量资料数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血小板计数及相关参数检测结果比较 见表1。GDM并发甲减组和GDM并发SCH组的MPV和PDW明显高于对照组,差异有统计学意义($t_{MPV} = 4.378, 4.014, t_{PDW} = 5.317, 4.742$,均 $P < 0.05$);同时,GDM并发甲减组的MPV和PDW也高于GDM并发SCH组,差异有统计学意义($t_{MPV} = 3.845, t_{PDW} = 3.931$,均 $P < 0.05$)。

表1 三组血小板计数及相关参数检测结果($\bar{x} \pm s$)

项 目	A组(n=36)	B组(n=40)	对照组(n=40)	F	P
PLT($\times 10^9/L$)	204.3 ± 47.1	196.7 ± 46.7	191.4 ± 45.5	1.765	> 0.05
MPV(fl)	10.18 ± 1.53	9.37 ± 1.48	8.96 ± 1.42	3.812	< 0.05
PDW(%)	15.03 ± 1.54	14.41 ± 1.35	13.67 ± 1.26	3.727	< 0.05

2.2 三组凝血指标检测结果比较 见表2。GDM并发甲减组和GDM并发SCH组PT,APTT,FIB明显升高,而ATⅢ活性则低于对照组,差异有统计学意义($t_{PT} = 3.531, 3.215, t_{APTT} =$

$3.837, 3.326, t_{FIB} = 5.325, 5.074, t_{ATⅢ} = 6.153, 5.976$,均 $P < 0.05$);GDM并发甲减组的FIB含量高于GDM并发SCH组,差异有统计学意义($t_{FIB} = 3.072, P < 0.05$)。

表2 三组凝血指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

项 目	A组(n=36)	B组(n=40)	对照组(n=40)	F	P
PT(s)	$12.26 \pm 1.41^*$	12.21 ± 1.39	12.13 ± 1.32	3.724	< 0.05
APTT(s)	31.80 ± 8.72	30.43 ± 8.54	29.24 ± 8.37	3.563	< 0.05
TT(s)	11.94 ± 1.30	11.92 ± 1.31	11.86 ± 1.28	1.171	> 0.05
FIB(g/L)	3.98 ± 1.74	3.91 ± 1.62	3.47 ± 1.43	5.547	< 0.05
ATⅢ(%)	78.47 ± 10.36	79.58 ± 10.22	86.56 ± 8.86	6.483	< 0.05

3 讨论 甲状腺功能减退是一种由于甲状腺激素合成分泌不足引起的临床综合征。但有部分患者

体内已存在甲状腺激素合成分泌不足,由于TSH代偿性分泌增多,使FT4,FT3保持正常水平,无

明显临床症状,称为亚临床甲减^[5]。研究发现甲状腺功能减退、亚临床甲减在孕妇中的发病率逐年上升,并且与妊娠糖尿病的发生存在密切联系^[6]。

甲状腺激素作用的主要靶器官之一是心血管系统。甲状腺功能减退、亚临床甲减可通过多种途径增加心血管疾病的危险因素。甲状腺功能减退、亚临床甲减引起的甲状腺激素水平异常可直接或间接导致内皮细胞功能的紊乱,引起内皮、抗凝血和纤溶系统功能异常,使患者存在潜在风险^[7]。有研究显示^[8],甲状腺功能减退、亚临床甲减患者凝血功能存在异常,Ⅶ因子激活并存在高凝状态,FIB,纤溶酶原活化因子活化抑制抗原及FⅦ因子增加,而Ⅷ因子、抗凝血酶Ⅲ和血管性血友病因子(vWF)活性、总体溶解纤维蛋白能力减弱。也有研究者认为,凝血因子Ⅷ,Ⅸ,Ⅺ,Ⅻ水平下降可导致甲状腺功能减退患者出血时间异常。我们的结果显示,GDM 并发甲减和 SCH 组孕妇的 PT, APTT 时间延长,抗凝血酶Ⅲ活性降低。这与钟善传等^[9]的研究结果相吻合,分析原因甲状腺功能减退、亚临床甲减可导致全身系统性蛋白,包括凝血因子Ⅴ,Ⅷ,Ⅸ,Ⅺ等合成减少,导致 PT, APTT 时间延长。血小板平均体积是血小板被激活的指标,甲状腺功能减退患者血小板黏附性下降。Coban 等^[10]报道亚临床甲减病人 MPV 明显增高,且与甲状腺过氧化物酶抗体阳性相关。本研究结果显示,MPV 和 PDW 升高的同时,FIB 也相应升高,提示血液进入低凝状态时,机体代偿性增加血液的凝血功能。当 MPV 和 PDW 升高不能代偿这种低凝状态时,通过血小板个数增加来补偿^[11]。增高的 FIB 可沉积于血管壁,加速血栓形成的风险。同时,甲状腺功能减退、亚临床甲减并发妊娠期糖尿病孕妇机体也存在 Hcy 升高,可激活血小板黏附和聚集,使血液呈现高凝状态,增加形成血栓疾病的风险。

综上所述,甲状腺功能减退并发妊娠期糖尿病孕妇存在凝血功能、抗凝血酶Ⅲ、血小板参数等的异常变化,这可能是导致心血管系统疾病发病率升高的危险因素,及时监测、诊治可降低孕妇心血管疾病和血栓疾病的发病风险。

参考文献:

- [1] Weiss IA, Bloomgarden N, Frishman WH. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: recommendations for treatment[J]. *Cardiol Rev*, 2011, 19(6): 291-299.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 722.
- [3] 中华医学会内分泌分会, 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[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(7): 385-403.
- [4] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(Suppl 1): S11-61.
- [5] 吴雪芸, 张健倩, 胡雪玲, 等. 甲状腺激素及自身抗体在亚临床甲状腺功能减退症患者诊疗中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(23): 2876-2877.
- [6] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4464-4472.
- [7] 门剑龙, 高 硕. 甲状腺功能紊乱患者止血功能异常的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(4): 309-314.
- [8] Muller B, Tsakiris DA, Roth CB, et al. Haemostatic profile in hypothyroidism as potential risk factor for vascular or thrombotic disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2001, 31(2): 131-137.
- [9] 钟善传, 安江宏, 陈金超, 等. 亚临床甲状腺功能减退症患者血小板参数与凝血 4 项水平及其临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(19): 2690-2691, 2695.
- [10] Conban E, Yazicioglu G, Ozdogan M. Platelet activation in subjects with subclinical hypothyroidism[J]. *Med Sci Monit*, 2007, 13(4): CR211-CR214.
- [11] Erem C, Kavgaci H, Ersöz HO, et al. Blood coagulation and fibrinolytic activity in hypothyroidism[J]. *Int J Clin Pract*, 2003, 57(2): 78-81.

收稿日期: 2017-01-09
修回日期: 2017-03-13