

幽门螺旋杆菌感染与自身免疫性甲状腺炎孕妇流产的关系研究

刘爽 李建新 李静

[关键词] 幽门螺旋杆菌; 自身免疫性甲状腺炎; 孕妇; 甲状腺功能; 流产

自身免疫性甲状腺炎(AIT)是以甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗体(TgAb)升高为特征的一类自身免疫性疾病^[1-2]。研究发现,AIT 孕妇的流产率明显高于非 AIT 孕妇^[3]。而近年来有研究结果显示,幽门螺旋杆菌(Hp)不仅是消化系统疾病的一个重要致病因子,同时其感染者中 AIT 的患病率及孕妇发生不良妊娠结局(自然流产、出生缺陷及低出生体重等)的风险增加^[4-5]。我国属于 Hp 感染高发国家,感染率平均为 54.76%^[6],而孕妇更易感染 Hp^[4],因此我们通过回顾性分析 Hp 感染对 AIT 孕妇甲状腺功能、甲状腺自身抗体及流产发生的影响,以期对妊娠前 Hp 的筛查和诊治提供依据,改善 AIT 孕妇的妊娠结局。

对象与方法

1. 对象:纳入 2012 年 6 月~2013 年 9 月我科负责的妊娠早期妇女流行病学调查项目中已获得妊娠结局的青年 AIT 孕妇 55 例。纳入标准:(1)血清铁及甲状腺功能正常、尿碘处于碘适量状态;(2)符合《2012 年中华医学会内分泌学会及围产医学分会颁布的妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[7]对 AIT 的诊断标准:血清 TPOAb > 34 IU/ml 和(或)血清 TgAb > 115 IU/ml;排除标准:既往有糖尿病、严重高血压(血压 ≥ 160/100 mmHg)、子痫和其他自身免疫性疾病病史。根据是否发生过自然流产将其分为非流产组和流产组,其中非流产组 27 例,年龄 24~41 岁,平均年龄(29.81 ± 3.74)岁;流产组 28 例,年龄 23~35 岁,平均年龄(28.89 ± 2.83)岁。两组患者基线资料见表 1。本研究通过我院伦理委员会审批,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:收集受试者的一般资料,包括年龄、妊娠周期(为进入本研究留取血清标本时的妊娠周期)、BMI、吸烟史及高血压病史。抽取受试者空腹静脉血,检测其甲状腺功能[包括促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT₄)]、甲状腺自身抗体(包括 TPOAb、TgAb)及血清铁水平,收集其尿液检测尿碘、尿肌酐浓度,计算尿碘/尿肌酐。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清抗 Hp-IgG 抗体(HpAb)滴度:Anti-Helicobacter pylori IgG Human ELISA Kit 试剂盒购于 Abcam 公司(ab108736)。检测前,将准备好的标准品和样品等试剂恢复至室温,具体步骤按照产品说明书进行操作。分别设标准孔、待测样品孔及空白

孔。依次加 100 μl 标准品、孕妇血清标本及标准品稀释液,37 ℃温育 1 h,充分洗涤后,再加入 100 μl 辣根过氧化物酶(HRP)标记 Hp-IgG,37 ℃温育 30 min,洗板 5 次,最后加入 100 μl 四甲基联苯胺(TMB)底物工作液,37 ℃避光显色 15 min 后终止反应,用酶标仪在 450 nm 波长测量各孔的光密度(OD 值),制作标准曲线,根据 OD 值计算 HpAb 滴度。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 非流产组和流产组 AIT 孕妇的临床资料及 HpAb 滴度比较:尽管均在碘适量范围内,流产组孕妇的尿碘水平仍低于非流产组($P < 0.05$)。两组孕妇的年龄、妊娠周期、吸烟(包括被动吸烟)者比例、BMI、高血压患者比例、TSH、FT₄、TPOAb、TgAb、HpAb、血清铁、尿碘/尿肌酐比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同 HpAb 滴度的 AIT 孕妇中流产者比例及甲状腺功能、甲状腺自身抗体水平比较:根据受试者 HpAb 滴度四分位数将其分为 $P_0 \sim P_{25}$ 组(0 ~ 20.51 IU/ml)、 $P_{25} \sim P_{50}$ 组(20.52 ~ 48.10 IU/ml)、 $P_{50} \sim P_{75}$ 组(48.11 ~ 148.83 IU/ml)和 $P_{75} \sim P_{100}$ 组(148.84 ~ 219.57 IU/ml),对 4 组孕妇的数据进行比较结果显示,随着 HpAb 滴度升高,4 组患者的流产者比例、TSH 水平、FT₄ 水平、TPOAb 滴度、TgAb 滴度均未出现有统计学意义的变化($P > 0.05$)。见表 2。

讨论

近年研究发现,甲状腺自身免疫增强与产科不良结局高度相关^[1]。AIT 的主要特征是 TPOAb 和 TgAb 高表达^[8],TPOAb 水平升高不仅影响孕妇的健康状态,同时对其胎儿的发育也可能产生重要影响,从而导致不良妊娠结局^[9]。另有研究发现,AIT 患者 Hp 感染率较高^[10],而 Hp 感染可能增加流产风险,尤其是表达细胞毒素相关蛋白 A (CagA)的 Hp 菌株。且 Hp 感染可诱导全身促炎细胞因子释放,并且定位于胎盘组织,对人类生殖潜能产生负面影响^[11]。因此,对 AIT 孕妇进行 Hp 检测可能有助于减少妊娠不良结局的发生。一项 Meta 分析研究结果显示,妊娠期间的 Hp 感染可增加不良妊娠结局的风险,因此,筛查和治疗 Hp 感染应考虑在妊娠前进行^[12]。但也有研究有不同观点,认为 Hp 与妊娠早期流产并无相关性^[13],本研究结果显示,血清 Hp 抗体滴度升高对 AIT 孕妇的流产率无明显影

表 1 非流产组和流产组 AIT 孕妇的临床资料及 HpAb 滴度比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	妊娠周期 (周)	BMI (kg/m ²)	吸烟 [例, (%)]	高血压 [例, (%)]	TSH (mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	FT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非流产组	27	29.81 \pm 3.74	6(5,7)	19.50(18.90,20.00)	5(18.52)	2(7.41)	2.01 \pm 1.05	16.12 \pm 1.32
流产组	28	28.89 \pm 2.83	7(5,7)	19.45(18.90,19.80)	2(7.14)	2(7.14)	2.08 \pm 1.02	16.27 \pm 2.15
P 值		0.306	0.287	0.889	0.389	1.000	0.82	0.758

组别	例数	TPOAb (IU/L)	TgAb (IU/ml)	血清铁 (μ g/L)	尿碘 (μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	尿碘/尿肌酐 (μ g/g)	HpAb (IU/ml)
非流产组	27	15.87(7.97,237.80)	27.79(14.02,266.50)	79.12(61.77,97.06)	195.13 \pm 34.90	97(85,117)	41.02(6.47,148.83)
流产组	28	9.14(5.98,92.17)	35.69(15.65,431.10)	78.77(49.31,111.88)	176.63 \pm 29.13	88(69,121)	52.50(26.50,144.10)
P 值		0.136	0.429	0.653	0.037	0.341	0.429

表 2 不同 HpAb 滴度的 AIT 孕妇中流产者比例及甲状腺功能、甲状腺自身抗体水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	流产 ^a [例, (%)]	TSH (mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	FT ₄ (pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TPOAb (IU/ml)	TgAb (IU/ml)
$P_0 \sim P_{25}$ 组	13	4(30.77)	1.931 \pm 1.073	16.39 \pm 1.45	14.78(5.94,261.70)	136.88(23.83,365.65)
$P_{25} \sim P_{50}$ 组	14	8(57.14)	1.733 \pm 1.056	15.84 \pm 1.50	10.93(5.00,70.52)	20.23(12.75,256.38)
$P_{50} \sim P_{75}$ 组	14	9(64.29)	2.279 \pm 0.988	16.70 \pm 2.57	15.46(5.86,363.95)	103.50(16.78,502.23)
$P_{75} \sim P_{100}$ 组	14	7(50.00)	2.231 \pm 0.996	15.82 \pm 1.30	11.45(7.46,124.30)	21.72(12.47,313.18)
P 值		0.343	0.460	0.727	0.697	0.243

注:a:流产指本次或既往发生过自然流产者

响,且 Hp 感染状态对 AIT 孕妇的甲状腺功能、TPOAb、TgAb 的水平也无明显影响。分析原因可能是由于本研究纳入对象为 AIT 孕妇,而其他研究均为未检测甲状腺功能的自然人群孕妇,由于 TPOAb 阳性和 TgAb 阳性本身对孕妇流产的影响可能超过 Hp 感染对流产的影响,因此在 AIT 孕妇的流产发生中, Hp 感染尚不能作为一个独立的危险因素。

综上所述,虽然本研究的样本量偏小,也能在一定程度上提示 Hp 感染可能并不增加 AIT 孕妇流产的发生风险,应对孕妇进行宣传教育,告知其发现 Hp 感染时不必过度恐慌。此外,考虑到人群中的 Hp 感染率较高,未来应扩大样本量进一步研究其与妊娠结局的影响。

参 考 文 献

[1] 高艺洋,卢一寒,李静. 自身免疫性甲状腺炎诊治的研究进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(8):572-574.
[2] 金哲,杨潇,梅兰,等. 补气健脾法改善自身免疫性甲状腺炎免疫失衡状态的研究进展[J]. 中国医药,2018,13(7):1114-1117.
[3] Lin C, Xiang Y, Li J. The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women[J]. Minerva medica, 2016, 107(3): 173-181.
[4] Rossi G, Romagnoli S, Lauretti L, et al. Helicobacter pylori Infection Negatively Influences Pregnancy Outcome in a Mouse Model[J].

Helicobacter, 2004, 9(2):152-157.
[5] 岳春艳,杨彩哲,杨殷,等. 幽门螺杆菌感染与自身免疫性甲状腺病关系的 meta 分析[J]. 中国医科大学学报,2016,45(8):733-738.
[6] 李娜,杨悦. 孕期幽门螺杆菌感染与妊娠合并症的相关性[J]. 热带医学杂志,2017,17(7):970-972.
[7] 中华医学会内分泌学分会,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]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(2):354-371.
[8] 郑建洵. 甲状腺自身抗体在自身免疫性甲状腺疾病诊断中的临床应用[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(12):1427-1429.
[9] 齐改梅,张志平,武学清. 自身免疫性甲状腺疾病对辅助生殖妊娠结局的影响[J]. 中国药物与临床,2014,14(11):1556-1557.
[10] Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, et al. The association of Helicobacter pylori infection with Hashimoto's thyroiditis[J]. Acta Med Iran, 2013, 51(5):293-296.
[11] Moretti E, Figura N, Collodel G, et al. Can Helicobacter pylori infection influence human reproduction[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(19):5567-5574.
[12] Zhan Y, Si M, Li M, et al. The risk of Helicobacter pylori infection for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Helicobacter, 2019, 24:e12562.
[13] Hajishafahi M, Ghasemi-Rad M, Memari A, et al. Effect of Helicobacter pylori infection on pregnancy rates and early pregnancy loss after intracytoplasmic sperm injection[J]. Int J Womens Health, 2011, 3: 329-335.

(收稿日期:2019-07-31)
(本文编辑:张一冰)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于书写论文作者单位名称的要求

作者在投稿时,首先应列出单位名称的全称,如已归属于综合大学的单位,应先列出医学院名称或医院名称、科室名称;单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写;作者在向本刊投稿时,应由所在单位科研部门开具文稿推荐信,加盖单位公章的内容须与文稿中所书写的单位名称一致;由不同单位共同撰写的同一篇文稿,各个单位的名称均须分别列出,由第一作者所在单位开具文稿推荐信;如文稿作者为集体作者,应列出本文稿第一整理者(即第一执笔者)的姓名及工作单位;如文稿第一作者在投稿后工作单位有变动,作者单位项中,应同时列出第一作者的原单位及现在单位。