

妊娠早期甲状腺血清指标 与妊娠期糖尿病的关系

谢 敏¹, 胡 洁¹, 乌日汉², 郭丽芳¹, 康丽霞¹, 赵 宁¹, 张 丽³

¹呼和浩特妇幼保健院内科, 内蒙古 呼和浩特

²呼和浩特妇幼保健院科教科, 内蒙古 呼和浩特

³呼和浩特妇幼保健院妇科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年4月26日; 录用日期: 2025年5月19日; 发布日期: 2025年5月28日

摘 要

目的: 评估妊娠早期甲状腺功能与妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)发生的关系。方法: 本研究为回顾性研究。研究对象为206例GDM患者, 另招募125例糖耐量正常的妊娠孕妇做为对照组。均为在呼和浩特地区居住1年以上且此次妊娠为单胎的妊娠孕妇。两组受试者均在妊娠早期采血检测, 比较空腹血糖、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和FT3:FT4比值。采用ROC曲线分析TSH、FT4和FT3作为GDM指标和诊断预测因素的敏感性和特异性。结果: 与对照组相比, GDM患者TSH和FT3浓度明显较高, FT4的浓度较低, FT3:FT4比值较高(所有 $P < 0.05$)。TSH临界浓度 ≥ 2.532 mIU/L可以预测GDM, 敏感性为43.7%, 特异性为89.4%。FT3的临界浓度 ≥ 4.873 pg/mL可以预测GDM, 敏感性为44.6%, 特异性为86.4%。FT4的临界浓度 ≥ 3.203 ng/dL可以排除GDM, 敏感性为53.4%, 特异性为61.9%。结论: 结果表明, 妊娠早期高TSH浓度和FT3浓度可能表明GDM发生的风险增加。

关键词

妊娠期糖尿病, 孕妇, 促甲状腺激素, 游离甲状腺素, 游离三碘甲状腺原氨酸

The Relationship between Thyroid Serum Indexes in Early Pregnancy and Diabetes in Pregnancy

Min Xie¹, Jie Hu¹, Rihan Wu², Lifang Guo¹, Lixia Kang¹, Ning Zhao¹, Li Zhang³

¹Department of Internal Medicine, Hohhot Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Science and Education, Hohhot Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

³Department of Gynecology, Hohhot Maternal and Child Health Hospital, Hohhot Inner Mongolia

文章引用: 谢敏, 胡洁, 乌日汉, 郭丽芳, 康丽霞, 赵宁, 张丽. 妊娠早期甲状腺血清指标与妊娠期糖尿病的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2119-2124. DOI: 10.12677/acm.2025.1551599

Abstract

Objective: To evaluate the relationship between thyroid function in early pregnancy and Gestational diabetes (GDM). **Methods:** This study was a retrospective study. The research subjects were 206 patients with GDM, and 125 pregnant women with normal glucose tolerance were recruited as the control group. All of them were pregnant women who had lived in Hohhot for more than one year and this pregnancy was a singleton pregnancy. Both groups of subjects were tested for fasting blood glucose, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), and FT3: FT4 ratio during early pregnancy. ROC curve analysis was used to evaluate the sensitivity and specificity of TSH, FT4, and FT3 as GDM indicators and diagnostic predictive factors. **Results:** Compared with the control group, GDM patients had significantly higher TSH and FT3 concentrations, lower FT4 concentrations, and a higher FT3:FT4 ratio (all $P < 0.05$). The critical concentration of TSH ≥ 2.532 mUI/L can predict GDM, with a sensitivity of 43.7% and specificity of 89.4%. The critical concentration of FT3 ≥ 4.873 pg/mL can predict GDM, with a sensitivity of 44.6% and specificity of 86.4%. The critical concentration of FT4 ≥ 3.203 ng/dL could exclude GDM, with a sensitivity of 53.4% and specificity of 61.9%. **Conclusion:** The results indicated that high TSH and FT3 concentrations in early pregnancy might indicate an increased risk of GDM.

Keywords

Gestational Diabetes, Pregnant Woman, Thyroid Stimulating Hormone, Free Thyroxine, Free Triiodothyronine

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺疾病和糖尿病可以在病理生理方面联系起来[1]。这些关系具有与胰岛素需求和胰岛素敏感性相关的意义和各自的后果。未被察觉的甲状腺功能异常可能会损害血糖控制。甲状腺激素与控制食欲和能量消耗的基本机制之间已经建立了联系，最终它与胰岛素敏感性的变化有关。甲状腺功能障碍在糖尿病患者中较为常见[2][3]。糖尿病人群中甲状腺疾病的发病率为13.4%，1型糖尿病女性最高(31%)，2型糖尿病男性最低(6.9%) [1]。根据最新的数据，2019年全球妊娠期糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)的患病率为15.8%，即2040万活产婴儿受到影响[4]。甲状腺功能障碍和GDM都可能与流产、高血压疾病(妊娠期高血压、子痫前期)、胎盘早剥、早产、剖腹产和出生创伤等母体并发症有关[5]。与GDM和甲状腺功能障碍相关的围产期和新生儿疾病包括：巨大儿、肩难产、呼吸窘迫综合征、新生儿低血糖、红细胞增多症、高胆红素血症、儿童神经发育受损和出生体重低[6]。因而，这项研究的目的是确定妊娠早期甲状腺功能的相关指标是否与GDM具有相关性。

2. 材料和方法

2.1. 临床资料

本研究为回顾性研究。研究对象为206例在呼和浩特妇幼保健院进行生产的孕妇。入选标准：(1) 18

至 40 岁的孕妇；(2) 妊娠早期通过 2 小时 75 克口服葡萄糖耐量试验诊断为 GDM；(3) 受孕前甲状腺功能正常；(4) 单胎妊娠。排除标准为：(1) 孕前糖尿病或首次产检确诊为糖尿病者；(2) 孕期患有甲状腺疾病或首次产检时发现甲状腺肿大或结节者；(3) 多囊卵巢综合征患者、行辅助生殖者；(4) 有妊娠相关性疾病者；(5) 其他自身免疫性疾病者；(6) 既往有重度慢性疾病史、高血压、肝病、过敏性疾病、恶性肿瘤、急性感染者；(7) 不能配合本研究者。另外选取 125 例糖耐量正常的妊娠孕妇做为对照组。所有患者或其家属均签署知情同意书。医院伦理委员会审查通过。

2.2. 临床资料收集

收集研究对象血清促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)浓度, 以及甲状腺过氧化物酶(Thyroid peroxidase, TPO)抗体、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb) FT3:FT4 比值、空腹血糖和体重指数。根据公认的体重与身高之比计算研究对象的体重指数。TSH 浓度采用电化学发光法测定, 我院暂无妊娠期特异性 TSH 参考范围, TSH 参考区间为 0.27~4.2 mIU/L, 按照 ATA 关于妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南, TSH > 4.0 mIU/L 可以作为诊断妊娠期甲减的 TSH 值切点。FT4 和 FT3 浓度采用电化学发光法确定, FT4 参考区间为 0.93~1.70 ng/dL, FT3 参考区间为 2~4 pg/mL。通过电化学发光法测定 TPO 抗体/TGAb 抗体。FT3:FT4 比值是通过将 FT3 的血浆浓度除以 FT4 得出的。甲状腺激素和甲状腺抗体的批间变异系数分别小于 5%和 13%。根据 TSH 范围, 两组受试者均包括: 甲状腺功能正常、亚临床甲状腺功能减退症、甲状腺功能减退症和孤立性母体低甲状腺素血症患者。关于甲状腺自身免疫状态, 如果 TPO 抗体浓度 > 35 IU/mL, TGAb 抗体浓度 > 115 IU/mL, 则认为女性抗体阳性。所有患者均接受了甲状腺超声检查, 评估了甲状腺形状、大小、结构、血流和结节的存在。所有亚临床甲状腺功能减退和抗 TPO 阳性的孕妇以及甲状腺功能减退孕妇都开始接受左旋甲状腺素治疗。她们的甲状腺激素一直监测到怀孕结束。

2.3. 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 20.0 对数据进行分析, 计数资料采用百分数表示, 组间比较采用卡方检验; 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 t 检验。采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 给出了敏感性和特异性水平, 以评估 TSH 指标作为 GDM 的预测指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组受试者一般特征

表 1 列出了两组受试者的一般特征。两组受试者年龄和体重指数无统计学差异。关于受孕方法, 两组受试者中自然怀孕均占主导地位, 而且对照组高于 GDM 组($P < 0.05$)。在 TSH 平均浓度的比较分析中, 与对照组相比, GDM 患者 TSH 浓度较高($P < 0.05$)。GDM 组的平均 FT4 浓度较低, 而对照组较高, 有统计学差异。关于 FT3 的平均浓度, GDM 组患者 FT3 平均浓度高于对照组($P < 0.05$)。GDM 患者 FT3:FT4 比值高于对照组($P < 0.05$)。两组受试者 TPOAb 和 TGAb 抗体阳性率无统计学差异。

3.2. ROC 曲线分析

使用 ROC 曲线分析, 评估了 TSH、FT4 和 FT3 作为 GDM 指标和诊断预测因素的敏感性和特异性。用于预测 GDM 的 TSH 曲线下面积(Area under curve, AUC)为 0.714 (AUC = 0.71, SE = 0.023, 95% CI: 0.668~0.795)。TSH 的临界浓度 ≥ 2.532 mIU/L 可以预测 GDM, 敏感性为 43.7%, 特异性为 89.4%。FT4

Table 1. Comparison of general characteristics between two groups of subjects
表 1. 两组受试者一般特征比较

	GDM 组(n = 206)	对照组(n = 125)	P 值
年龄(岁)	33.3 ± 4.4	32.9 ± 3.3	0.258
体重指数(kg/m ²)	23.7 ± 2.5	22.9 ± 2.8	0.435
受孕方法, n (%)			
自然怀孕	116 (56.3%)	96 (76.8%)	<0.001
人类辅助生殖技术	90 (43.7%)	29 (23.2%)	
空腹血糖(mmol/L)	7.4 ± 0.8	4.8 ± 0.5	<0.001
餐后 1 h 血糖(mmol/L)	10.7 ± 1.6	7.1 ± 0.9	<0.001
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	8.4 ± 0.9	6.0 ± 0.7	<0.001
TSH (uIU/mL)	2.6 ± 0.3	1.8 ± 0.3	0.026
FT4 (ng/dL)	2.2 ± 0.3	1.5 ± 0.2	0.031
FT3 (pg/mL)	4.1 ± 0.5	3.2 ± 0.4	0.040
FT3/FT4	0.4 ± 0.0	0.2 ± 0.0	<0.001
TPO 抗体, n (%)			0.372
阳性	29	16	
阴性	128	109	
TGAb 抗体			0.119
阳性	53	35	
阴性	153	90	
采血时的孕龄(w)	11.5 ± 1.6	12.2 ± 2.5	0.118

的 AUC 为 0.620 (SE = 0.021, 95% CI: 0.545~0.675)。FT3 的 AUC 是 0.536 (SE = 0.023, 95% CI: 0.513~0.753)。FT3 的临界浓度 ≥ 4.873 pg/mL 可以预测 GDM, 敏感性为 44.6%, 特异性为 86.4%。FT4 的临界浓度 ≥ 3.203 ng/dL 可以排除 GDM, 敏感性为 53.4%, 特异性为 61.9%。

4. 讨论

本研究将有助于了解甲状腺功能和碳水化合物代谢之间的关系。我们的研究结果证实, 早期平行筛查 GDM 和甲状腺功能紊乱对于避免妊娠过程中的并发症至关重要。

众所周知, 甲状腺激素在葡萄糖代谢中起着重要作用。因此, 甲状腺功能紊乱被认为在 GDM 的病因中起作用。妊娠早期甲状腺功能异常可能会影响母体葡萄糖稳态。这一过程涉及多种机制: 胰岛素半衰期的缩短; 内源性甲状腺激素的产生增加了肝细胞膜上高血糖因子-2 的浓度。在甲状腺功能亢进状态下, 胰岛素的半衰期减半。胰岛素原水平通过降低 C 肽/胰岛素原比率而增加。肠道葡萄糖吸收、内源性葡萄糖产生和脂肪分解也增加, 儿茶酚胺、胰高血糖素和生长激素水平也增加, 导致碳水化合物耐受性受损和胰岛素抵抗[7] [8]。甲状腺功能减退与葡萄糖吸收和外周葡萄糖同化延迟以及肝脏葡萄糖生成减少有关。这导致外周葡萄糖利用率降低和胰岛素抵抗[8]。血清 FT3 与 FT4 比值(FT3/FT4 比值)可能反映了甲状腺外 T4 到 T3 转化活性的程度。健康成年人的 FT3/FT4 比值是恒定的。高或低 FT3/FT4 比值可能会影响甲状腺激素的外周活性[9]。

外周脱碘酶活性已被证明与母体体重有关——母体体重越高，活性越大。这与 FT4 向活性 FT3 的转化增加有关，FT3 诱导内源性葡萄糖的产生。怀孕期间体重增加或肥胖会导致外周脱碘酶活性增加。这改变了游离甲状腺激素 FT3:FT4 的比例，有利于 FT3。甲状腺激素水平的变化是葡萄糖稳态异常的基础，因为它们与内源性葡萄糖产生和胰岛素抵抗有关[10]。目前的病例对照研究表明，患有 GDM 的女性 TSH 较高，FT3 浓度和 FT3:FT4 比值较高。在本研究中，孤立性母体低甲状腺素血症发生率也较高。众所周知，其特点是 TSH 正常，FT4 浓度低。孤立性母体低甲状腺素血症的原因包括碘缺乏、怀孕期间甲状腺激素代谢的变化、肥胖以及环境和血管生成因子。研究表明，孤立性母体低甲状腺素血症可能与早产、胎盘早剥、妊娠期糖尿病和儿童神经认知发育受损的风险增加有关[11]。GDM 组 TPO 抗体阳性患者比例也较高，但无统计学差异。

GDM 组需要甲状腺素替代治疗的女性比例较高。我们的研究结果证实了先前前瞻性研究的结果，这些研究报告了患有显性或亚临床甲状腺功能减退症以及孤立性母体低甲状腺素血症的女性 GDM 发病率的增加[12]-[14]。可以说 TSH、FT4 和 FT3 浓度与碳水化合物代谢之间存在联系，尽管没有一项已进行的研究能够确定甲状腺激素水平变化是否会导致碳水化合物紊乱。

本研究清楚地表明，GDM 患者经常出现甲状腺激素状态异常。这就提出了一个问题，即需要对所有孕妇的 GDM 和甲状腺功能紊乱进行早期普遍筛查。据此在孕早期预测出可能发生 GDM 的高危人群，及时给予早期干预措施如营养疗法、合理运动等来降低 GDM 的发生率，从而降低母婴不良妊娠结局的发生风险。妊娠早期对碳水化合物和甲状腺功能进行早期平行筛查将有助于早期诊断 GDM 和/或甲状腺功能紊乱。需要进一步的研究和分析来确定这两种疾病中哪一种主要的。上述回顾性研究结果表明，高 TSH 和 FT3 浓度可能表明 GDM 发生的风险增加。因此预测 GDM，还需要深入的临床研究，构建一个合理的筛查模型暴露妊娠前的潜在风险，在妊娠前及早期进行干预，从而实现 GDM 的早期筛查、早期诊断、早期干预和早期治疗，减少妊娠不良结局的风险。

基金项目

呼和浩特市卫生健康领域科技项目(2023063)。

参考文献

- [1] Chauhan, A. and Patel, S.S. (2024) Thyroid Hormone and Diabetes Mellitus Interplay: Making Management of Comorbid Disorders Complicated. *Hormone and Metabolic Research*, **56**, 845-858. <https://doi.org/10.1055/a-2374-8756>
- [2] 孙黎明, 马红萍, 夏晓露, 等. 老年 2 型糖尿病合并甲状腺功能异常的研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9): 1605-1610.
- [3] 朱明敏, 王静, 陈亚东. 2 型糖尿病与甲状腺功能异常相关性的研究新进展[J]. 当代医学, 2023, 29(27): 188-191.
- [4] 甘艳琼, 石琪. 全球妊娠期糖尿病的筛查方案[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(2): 84-87.
- [5] Lee, K.W., Ching, S.M., Ramachandran, V., Yee, A., Hoo, F.K., Chia, Y.C., et al. (2018) Prevalence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **18**, Article No. 494. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2131-4>
- [6] Rosario, P.W., Carvalho, M. and Calsolari, M.R. (2016) TSH Reference Values in the First Trimester of Gestation and Correlation between Maternal TSH and Obstetric and Neonatal Outcomes: A Prospective Brazilian Study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **60**, 314-318. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000132>
- [7] Alifu, X., Chen, Z., Zhuang, Y., Chi, P., Cheng, H., Qiu, Y., et al. (2024) Effects of Thyroid Hormones Modify the Association between Pre-Pregnancy Obesity and GDM: Evidence from a Mediation Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1428023. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1428023>
- [8] Rawal, S., Tsai, M.Y., Hinkle, S.N., Zhu, Y., Bao, W., Lin, Y., et al. (2018) A Longitudinal Study of Thyroid Markers across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 2447-2456. <https://doi.org/10.1210/je.2017-02442>

-
- [9] 邵钰帷, 汪亚丽, 罗琼. 早孕期高水平的 FT3, FT3/FT4 比值预测妊娠糖尿病发病风险的前瞻性研究[J]. 中国性科学, 2021, 30(9): 83-86.
- [10] Oguz, A., Tuzun, D., Sahin, M., Usluogullari, A.C., Usluogullari, B., Celik, A., *et al.* (2015) Frequency of Isolated Maternal Hypothyroxinemia in Women with Gestational Diabetes Mellitus in a Moderately Iodine-Deficient Area. *Gynecological Endocrinology*, **31**, 792-795. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1054801>
- [11] Ahn, H.Y. and Yi, K.H. (2023) Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinology and Metabolism*, **38**, 289-294. <https://doi.org/10.3803/enm.2023.1696>
- [12] 周丽丽, 彭东觉, 曹颖诗. 妊娠糖尿病合并甲状腺功能减退症对孕妇凝血功能, 脂代谢指标, 妊娠结局的影响分析[J]. 中国社区医师, 2024, 40(25): 52-54.
- [13] 李可婧, 李丽. 妊娠期甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病的关系研究[J]. 医学诊断, 2023, 13(3): 271-275.
- [14] 车蕾, 项国谦. 妊娠期甲状腺功能异常与妊娠期糖尿病和妊娠期高血压疾病的关系[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(14): 2592-2595.