

CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab与亚临床甲状腺功能减退症患者妊娠结局的关系

田鑫圆,史 杨,赵 拓

(南阳市中心医院妇产科,河南 南阳 473009)

摘要: **目的** 分析妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)患者C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9(CTRP9)、胃饥饿素(Ghrelin)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)水平及其与妊娠结局的关系。**方法** 将528例妊娠期SCH患者纳入研究作为病例组;纳入病例时间:2023年1月—2024年8月;医院:南阳市中心医院。另选取同期528名产前检查正常孕妇作为对照组。**结果** 入组2周后、分娩后较入组时,治疗组血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均降低,且低于未治疗组,血清CTRP9水平则升高,且高于未治疗组($P<0.05$)。相较未治疗组,治疗组不良妊娠结局总发生率更低($P<0.05$)。相较对照组,病例组不良妊娠结局总发生率、血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比更高,血清CTRP9水平更低($P<0.05$)。相较良好妊娠结局组,不良妊娠结局组血清CTRP9水平更低,血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均更高($P<0.05$)。绘制ROC曲线分析CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab单独及联合检测对妊娠期SCH患者妊娠结局的预测价值,曲线下面积(AUC)分别为0.732、0.738、0.735、0.709、0.857,联合检测AUC最高($P<0.05$)。**结论** 经过治疗,可稳定妊娠期SCH相关血清学指标水平,改善妊娠结局,此外,妊娠期SCH可增加产妇妊娠不良结局的概率,血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平在妊娠期SCH患者中均呈现异常表达,且联合测定有助于提高妊娠期SCH患者的妊娠结局。

关键词: 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症;C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9;胃饥饿素;促甲状腺激素;甲状腺过氧化物酶抗体;妊娠结局

中图分类号: R714

文献标识码: A

文章编号: 1004-6879(2026)03-0206-05

The relationship between CTRP9, Ghrelin, TSH, TPO-Ab and pregnancy outcome of subclinical hypothyroidism patients

TIAN Xinyuan, SHI Yang, ZHAO Zhe

(Department of obstetrics and Gynecology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan, 473009, China)

Abstract : **Objective** To analyze the levels of C1q tumor necrosis factor-related protein 9 (CTRP9), ghrelin, thyroid stimulating hormone (TSH), and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy and their relationship with pregnancy outcomes. **Methods** 528 pregnant women with SCH were included in the study as a case group. The time of inclusion was from January 2023 to August 2024. The hospital was Nanyang Central Hospital, and another 528 pregnant women with normal prenatal examination were selected as a control group. **Results** After 2 weeks in the group and after delivery, the serum Ghrelin, TSH and TPO-Ab levels in the treatment group were lower than those in the untreated group, while the serum CTRP9 level was higher than that in the untreated group ($P<0.05$). Compared with untreated group, the total incidence of adverse pregnancy outcome in treatment group was lower ($P<0.05$). Compared with the control group, the total incidence of adverse pregnancy outcome, serum Ghrelin, TSH levels, TPO-Ab positive ratio were higher and serum CTRP9 level was lower in the case group ($P<0.05$). Compared with the group with good pregnancy outcome, the level of serum CTRP9 in the group with bad pregnancy outcome was lower, while the levels of serum Ghrelin, TSH and the positive proportion of TPO-Ab were higher($P<0.05$). Draw ROC curves to analyze the predictive value of

CTRP9, Ghrelin, TSH, and TPO Ab detection alone and in combination for pregnancy outcomes in SCH patients during pregnancy. The area under the curve (AUC) is 0.732, 0.738, 0.735, 0.709, and 0.857, with the highest AUC for combined detection ($P<0.05$). **Conclusion** After treatment, it can stabilize the level of serum indicators related to SCH during pregnancy and improve the pregnancy outcome. In addition, SCH during pregnancy can increase the probability of adverse pregnancy outcome, and the serum levels of CTRP9, Ghrelin, TSH and TPO-Ab are all abnormally expressed in patients with SCH during pregnancy, and the combined determination is helpful to improve the pregnancy outcome of patients with SCH during pregnancy.

Key words: subclinical hypothyroidism during pregnancy; C1q tumor necrosis factor related protein 9; ghrelin; thyroid stimulating hormone; thyroid peroxidase antibody; pregnancy outcome

亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是以血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平较高为主要病理表现的一种甲状腺功能异常状态^[1-3]。孕妇在妊娠期间出现SCH可能与怀孕期间产生的抗体导致弥漫性淋巴细胞浸润有关,对母婴均有很大的危害^[4-5]。C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9(C1q tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9)能够和脂联素及相关分子结合,参与患者的多个生理功能过程,且在许多疾病的进展过程中都呈现出异常表达。文献报道^[6],胃饥饿素(growth hormone releasing peptide, Ghrelin)在妊娠期糖尿病中表达降低,且与妊娠期胰岛素抵抗相关。甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)是机体免疫系统针对甲状腺过氧化物酶产生的自身抗体,参与甲状腺的自身免疫反应,从而引起SCH^[7]。但CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab联合在妊娠期SCH患者妊娠结局中的作用及机制尚不清楚。本研究纳入528例妊娠期SCH患者进行研究,旨在进一步分析上述指标对妊娠期SCH患者妊娠结局的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将528例妊娠期SCH患者作为病例组纳入研究,根据患者是否遵医嘱接受药物治疗,分为治疗组(401例)和未治疗组(127例);纳入病例时间:2023年1月—2024年8月;病例选取医院:南阳市中心医院。另选取同期528名产前检查正常孕妇作为对照组。纳入标准:(1)妊娠期SCH符合研究中相关标准^[8];(2)造血和凝血功能均无异常;(3)18周岁或18周岁以上;(4)知情同意并签订知情同意书;(5)单胎妊娠者。排除标准:(1)伴有全身性感染;(2)患有恶性肿瘤;(3)患有心脑血管病;(4)心理不正常,不能

与他人进行正常交流等。本研究已通过南阳市中心医院伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 参照研究^[8],由内分泌科副主任及以上医师根据血清TSH的升高程度制定左甲状腺素钠片的用药方案,TSH水平大于妊娠特异参考值上限时,按照 $50\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的初始剂量,TSH水平大于 $8\text{mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,按照 $75\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$ 的初始剂量,之后以个体化最佳剂量维持治疗直至分娩,若产后甲状腺功能正常即可停药。登录电子病历系统收集所有研究对象既往产次、孕周、既往流产史、年龄、SCH家族史。

1.2.2 血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab 入组时、入组2周后、分娩后,对病例组研究对象空腹静脉血进行采集6 mL,分离血清($3\ 500\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 、10 min、10 cm),检测血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平,检测方法:酶联免疫吸附试验;其中TPO-Ab水平 $\geq 34\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即可评估为阳性。

1.3 统计学方法

数据采用SPSS 26.0软件进行处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,多组间予以 χ^2 趋势检验,2组间比较以 χ^2 检验;计量资料服从正态分布,以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析,以 F 表示,组间比较行 t 检验。采用MedCalc 11.4绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

组间各项临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 临床资料

项目	治疗组 (n=401)	未治疗组 (n=127)	对照组 (n=528)	F/χ^2	P
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	30.26±3.59	29.80±3.62	29.88±3.33	1.647	0.193
孕周 ($\bar{x}\pm s$, 周)	24.35±1.66	24.27±1.72	24.26±1.55	0.372	0.689
既往产次 [n(%), 次]	≥ 3	59(14.71)	20(15.75)	1.042	0.594
	<3	342(85.29)	107(84.25)		
既往流产史 [n(%)]	人工流产	41(10.22)	10(7.87)	0.798	0.671
	自然流产	32(7.98)	12(9.45)		
SCH 家族史 [n(%)]	有	328(81.80)	105(82.68)	3.619	0.164
	无	102(25.44)	33(25.98)		
		299(74.56)	419(79.36)		

2.2 治疗组和未治疗组血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab

水平
TSH水平、TPO-Ab阳性占比均降低,且低于未治疗组;血清CTRP9水平升高,且高于未治疗组($P<0.05$),见表2。

表2 治疗组和未治疗组血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平

项目	时间点	治疗组 (n=401)	未治疗组 (n=127)	t/χ^2	P
CTRP9($\bar{x}\pm s$, ng·mL ⁻¹)	入组时	9.87±1.22	9.75±1.23	0.964	0.335
	入组 2 周后	14.15±1.74 ^a	10.12±1.58	23.240	<0.001
	分娩后	13.59±1.84 ^a	10.04±1.65	19.409	<0.001
Ghrelin($\bar{x}\pm s$, pg·mL ⁻¹)	入组时	1065.03±152.49	1064.78±153.48	0.016	0.987
	入组 2 周后	489.15±52.48 ^a	1058.64±138.49	68.387	<0.001
	分娩后	506.48±55.48 ^a	1059.34±142.77	63.885	<0.001
TSH($\bar{x}\pm s$, mIU·L ⁻¹)	入组时	5.58±0.68	5.46±0.81	1.652	0.099
	入组 2 周后	2.51±0.26 ^a	5.29±0.25	105.971	<0.001
	分娩后	2.69±0.31 ^a	5.32±0.26	86.448	<0.001
TPO-Ab 阳性 [n(%)]	入组时	226(56.36)	65(51.18)	1.045	0.307
	入组 2 周后	129(32.17) ^a	54(42.52)	4.562	0.033
	分娩后	132(32.92) ^a	56(44.09)	5.255	0.022

注:与入组时比,^a $P<0.05$ 。

2.3 治疗组和未治疗组妊娠结局

相较于未治疗组,治疗组不良妊娠结局总发生率更低($P<0.05$),见表3。

表3 治疗组和未治疗组妊娠结局 [n(%)]

项目	治疗组 (n=401)	未治疗组 (n=127)	χ^2	P
妊娠糖尿病	4(1.00)	8(6.30)	107.340	<0.001
妊娠高血压	4(1.00)	11(8.66)		
自发性流产	3(0.75)	6(4.72)		
早产	2(0.50)	4(3.15)		
新生儿窒息	2(0.50)	6(4.72)		
胎儿畸形	3(0.75)	10(7.87)		
胎儿窘迫	8(2.00)	12(9.45)		
总发生	26(6.48)	57(44.88)		

2.4 病例组和对照组妊娠结局

相较于对照组,病例组不良妊娠结局总发生率更高

水平
TSH水平、TPO-Ab阳性占比均降低,且低于未治疗组;血清CTRP9水平升高,且高于未治疗组($P<0.05$),见表2。

表4 病例组和对照组妊娠结局 [n(%)]

项目	病例组 (n=528)	对照组 (n=528)	χ^2	P
妊娠糖尿病	12(2.27)	4(0.76)	40.999	<0.001
妊娠高血压	15(2.84)	4(0.76)		
自发性流产	9(1.70)	3(0.57)		
早产	6(1.14)	1(0.19)		
新生儿窒息	8(1.52)	2(0.38)		
胎儿畸形	13(2.46)	2(0.38)		
胎儿窘迫	20(3.79)	5(0.95)		
总发生	83(15.72)	21(3.98)		

2.5 病例组和对照组血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平

相较于对照组,病例组血清CTRP9水平更低,血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均更高($P<0.05$),见表5。

表5 病例组和对照组血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平

项目	病例组 (n=528)	对照组 (n=528)	t/χ^2	P
CTRP9($\bar{x}\pm s$, ng·mL ⁻¹)	9.84±1.18	13.22±2.26	30.463	<0.001
Ghrelin($\bar{x}\pm s$, pg·mL ⁻¹)	1064.97±150.79	394.14±30.64	100.178	<0.001
TSH($\bar{x}\pm s$, mIU·L ⁻¹)	5.55±0.65	2.16±0.22	113.515	<0.001
TPO-Ab 阳性 [n(%)]	291(55.11)	55(10.42)	239.416	<0.001

2.6 不同妊娠结局妊娠期SCH患者血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平
相较于良好妊娠结局组,不良妊娠结局组血清

CTRP9水平更低,血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均更高($P<0.05$),见表6。

表6 不同妊娠结局妊娠期SCH患者血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平

项目	不良妊娠结局组 (n=83)	良好妊娠结局组 (n=445)	t/χ^2	P
CTRP9($\bar{x}\pm s$, ng·mL ⁻¹)	7.15±1.06	10.34±1.66	37.217	<0.001
Ghrelin($\bar{x}\pm s$, pg·mL ⁻¹)	1198.74±166.74	1040.02±148.11	16.353	<0.001
TSH($\bar{x}\pm s$, mIU·L ⁻¹)	6.03±0.77	5.46±0.69	12.668	<0.001
TPO-Ab 阳性 [n(%)]	75(90.36)	216(48.54)	49.459	<0.001

2.7 预测价值

绘制ROC曲线分析CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab单独及联合检测对妊娠期SCH患者妊娠结局的预测价值,曲线下面积(area under curve,AUC)分别为0.732、0.738、0.735、0.709、0.857,联合检测AUC最高($P<0.05$)。见表7、图1。

表7 预测价值

方法	AUC	P	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
CTRP9	0.732	<0.001	69.88	70.56	0.692~0.769
Ghrelin	0.738	<0.001	62.65	75.73	0.699~0.775
TSH	0.735	<0.001	65.06	72.13	0.695~0.772
TPO-Ab	0.709	<0.001	90.36	51.46	0.668~0.748
联合检测	0.857 ^{cfigh}	<0.001	79.52	79.55	0.824~0.886

注:与CTRP9比较,^b $P<0.05$;与Ghrelin比较,^c $P<0.05$;与TSH比较,^d $P<0.05$;与TPO-Ab比较,^e $P<0.05$ 。

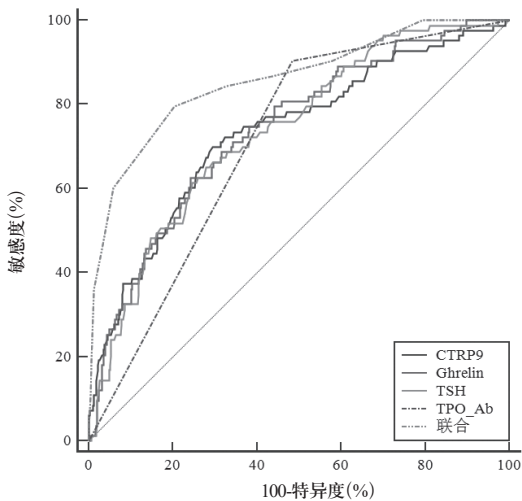


图1 预测价值的ROC曲线

3 讨论

妊娠期SCH若未得到有效治疗,可能导致不良妊娠结局及新生儿神经智能发育异常^[9-11]。本研究中,528例妊娠期SCH患者不良妊娠结局发生率高于对照组,提示妊娠期SCH可增加产妇不良妊娠结局的概率。因此,进一步探究SCH患者发生不良妊娠结局的机制,寻找更有效的预测与防治策略,是当前该领域研究的主流和热点^[12]。

本研究结果显示,相较未治疗组,治疗组血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比、不良妊娠结局总发生率均更低,血清CTRP9水平则更高;相较于对照组,病例组血清CTRP9水平更低,血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均更高。妊娠期SCH起病隐匿,患者多无症状或症状较轻,易被妊娠期生理现象所掩盖,极易被忽视,最终导致不良妊娠结局。左甲状腺素钠片主要通过改善甲状腺功能与调节脂代谢促使甲状腺激素的生物学作用充分发挥,从而减少妊娠并发症。而CTRP9是一种定位在脂肪组织中的与脂联素相似的脂肪因子,它除了调节脂代谢外,还具有抗炎效应,与糖脂代谢、胰岛素抵抗和甲状腺功能紊乱等疾病的发生发展有着密切的关系^[13]。有临床相关研究发现^[14],CTRP9可能通过抑制内质网应激来减少甲状腺功能异常引起的滋养层细胞损伤。因此,CTRP9可能成为治疗妊娠期SCH的潜在治疗靶点。Ghrelin可能通过代谢、免疫和内分泌网络与妊娠期亚临

甲状腺功能减退状态相互作用^[15]。人绒毛膜促性腺激素在妊娠早期(8~12周)达到峰值,其结构与TSH相似,可刺激甲状腺分泌T4,反馈抑制TSH,而妊娠期SCH患者多表现为TSH表达水平升高。TPO-Ab可以与甲状腺过氧化物酶结合,是一种针对甲状腺过氧化物酶的自身免疫性抗体,能够抑制甲状腺过氧化物酶的活性,对患者的甲状腺功能造成一定的影响。

本研究结果显示,不良妊娠结局组血清CTRP9水平低于良好妊娠结局组,血清Ghrelin、TSH水平、TPO-Ab阳性占比均高于良好妊娠结局组。妊娠期SCH患者本身可导致轻度胰岛素抵抗,CTRP9减少进一步加重糖代谢异常,增加患者不良妊娠结局的可能性。Ghrelin促进胎盘血管生成,其缺乏可能加重妊娠期SCH相关的胎盘缺血。TSH升高提示母体甲状腺激素相对不足,影响胎盘血管生成,导致胎儿供氧和营养不足,增加产妇不良妊娠结局的概率。TPO-Ab是自身免疫性甲状腺炎的标志物,其表达水平异常,能够加速甲状腺破坏,增加妊娠期SCH患者不良妊娠结局的风险。进一步绘制ROC曲线分析的预测价值较高,AUC为0.857,提示四项指标联用对SCH孕妇的妊娠结局有很好的预测作用,并可通过两种检查方法的优势互补,改善SCH孕妇的妊娠结局。

综上,经过治疗,可稳定妊娠期SCH相关血清学指标,改善妊娠结局。此外,妊娠期SCH可增加产妇妊娠不良结局的概率,血清CTRP9、Ghrelin、TSH、TPO-Ab水平在妊娠期SCH患者中均呈现异常表达,与患者妊娠结局具有一定关系,四项指标的联合测定有助于提高妊娠期SCH患者的妊娠结局。

参考文献

- [1] Fei M, Shen L, Ding X, et al. Effect of different initiation timing of levothyroxine on pregnancy outcomes and development of offspring in women with gestational subclinical hypothyroidism[J]. Pak J Med Sci, 2024, 40(10): 2400-2404.
- [2] 何昆,刘利红,郑莉霞. 左甲状腺素治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的效果观察及对妊娠结局的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 48-52.
- [3] Li C, Li X. Investigating Associations between Subclinical Hypothyroidism and Pregnancy Outcomes and Effects of Levothyroxine Therapy on Improving Maternal and Infant Prognosis[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2024, 51(10): 227.
- [4] 赵云虹,侯临平,李盛华,等. 血清成纤维细胞生长因子-21、亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的相关性[J]. 中国医药导报, 2024, 21(15): 88-91.
- [5] Wu M, Chi C, Yang Y, et al. Correction: Dynamics of gut microbiota during pregnancy in women with TPOAb-positive subclinical hypothyroidism: a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 622.
- [6] 陈丽,卢国萍,刘芙蓉. 血清Ghrelin、VEGF-A水平对妊娠期糖尿病患者早发型胎儿生长受限的预测价值[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(5): 699-703.
- [7] 杨雨溪,刘瑞霞,阴赅宏. 左旋甲状腺素治疗妊娠期TPO-Ab阴性亚临床甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2020, 47(6): 662-665.
- [8] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会,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(第2版)[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(8): 505-506.
- [9] Narita Y, Tsuda H, Tsugeno E, et al. Association between Subclinical Hypothyroidism and Adverse Pregnancy Outcomes in Assisted Reproduction Technology Singleton Pregnancies: A Retrospective Study[J]. J Clin Med, 2024, 13(17): 5137.
- [10] Priyanka R, Sagili H, Sahoo J, et al. Pregnancy outcome in subclinical hypothyroidism with and without thyroid peroxidase antibodies-a prospective cohort study[J]. Arch Gynecol Obstet, 2024, 310(4): 1-10.
- [11] Chen J, Li Z, Yin F, et al. Effects of initiation time of levothyroxine therapy in women with gestational subclinical hypothyroidism and negative thyroid peroxidase antibodies on the neurological development of offspring[J]. J Evid Based Med, 2024, 17(2): 239-241.
- [12] Das T, Das N, Bhowmick S, et al. Prevalence and fetal-maternal outcomes of subclinical hypothyroidism in pregnancy among mothers attending a tertiary care hospital of Darjeeling District, West Bengal, India[J]. Asian J Med Sci, 2024, 15(4): 123-128.
- [13] 张世芳,马海燕,刘晓静. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清细胞间黏附分子-1、C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9水平及其与妊娠结局的关系[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(22): 3364-3368.
- [14] 黄自琛,王晓明,李晨,等. C1q肿瘤坏死因子相关蛋白9的研究现状与机体保护作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(11): 1221-1223.
- [15] 杨卫华,英晓菲,梁小菊,等. 妊娠期糖尿病患者妊娠中期血清促生长激素释放素、人吻素-1水平与血糖水平的相关性[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 24(3): 234-236.

(收稿日期:2025-06-23)