

·临床研究·

## 藏族高海拔地区妊娠晚期全血细胞计数、糖化血红蛋白及甲状腺功能的相关性研究

崔金晖<sup>1,2</sup>, 李萍<sup>1</sup>, 陈晓宇<sup>2</sup>, 刘强<sup>2</sup>, 梁亚婷<sup>2</sup>, 达瓦卓嘎<sup>2</sup>, 尼玛<sup>2</sup>, 范建辉<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第三医院产科, 广东广州 510630; 2. 西藏自治区昌都市察雅县人民医院妇产科, 西藏 昌都 854300)

**摘要:**【目的】分析高海拔地区藏族孕产妇妊娠晚期全血细胞计数(CBC)、糖化血红蛋白(GHbA1c)及甲状腺功能的相关性。【方法】回顾性分析2021年1月1日至2021年12月31日在西藏自治区昌都市察雅县人民医院住院分娩的妊娠≥28周藏族单胎妊娠孕产妇临床资料,共纳入研究对象374例。研究对象均在入院时分娩前完成CBC、GHbA1c及总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、促甲状腺激素(TSH)的检测。根据研究对象长期居住地的海拔高度将其分为三组:A组海拔高度<3 500 m;B组海拔高度3 500~4 000 m;C组海拔高度>4 000 m。分析高海拔地区藏族孕产妇妊娠晚期经海拔校正前后的贫血率,不同海拔高度妊娠晚期CBC、GHbA1c及甲状腺功能水平及其相关性。【结果】①该地区妊娠晚期实测血红蛋白(HB)水平为120.0(108.0~130.0)g/L,贫血率27.8%(104/374),海拔校正后HB水平为93.0(80.0~104.0)g/L,贫血率为84.3%(315/374);②三组对比,实测HB水平随海拔升高有上升趋势,但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),实测贫血率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );经海拔校正后HB水平随海拔升高呈下降趋势,贫血率随海拔升高呈上升趋势,差异有统计学意义( $P<0.001$ );③三组对比,红细胞计数(RBC)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)随海拔升高呈上升趋势,TSH随海拔升高呈下降趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ );④实测HB、MCHC水平与TT4呈正相关,GHbA1c与TT4呈负相关,与血小板计数(PLT)呈正相关,相关性分析有统计学意义( $P<0.05$ )。【结论】高海拔地区藏族孕产妇妊娠晚期实测HB水平随海拔升高上升趋势不明显,海拔校正后贫血率大增。随海拔升高TSH呈下降趋势,海拔高度可能对妊娠晚期甲状腺相关激素有影响。妊娠晚期实测贫血与低T4水平相关,低T4水平、高PLT与GHbA1c升高有关,妊娠晚期实测HB、PLT及T4水平有望成为GDM的预测因子。

**关键词:**藏族;高海拔地区;妊娠晚期;全血细胞计数;糖化血红蛋白;甲状腺功能

中图分类号:R714

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2022)06-1020-08

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0618

### Correlation between Complete Blood Count, Glycosylated Hemoglobin and Thyroid Function in Late Pregnancy on Tibetan Plateau

CUI Jin-hui<sup>1,2</sup>, LI Ping<sup>1</sup>, CHEN Xiao-yu<sup>2</sup>, LIU Qiang<sup>2</sup>, LIANG Ya-ting<sup>2</sup>, DAWA Zhuoga<sup>2</sup>, NI Ma<sup>2</sup>,  
FAN Jian-hui<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Chaya People's Hospital, Changdu City, Tibet Autonomous Region, Changdu 854300, China)

Correspondence to: FAN Jian-hui; E-mail: fanjianhui1902@163.com

**Abstract:**【Objective】To analyze the correlation between complete blood count (CBC), glycosylated hemoglobin (GHbA1c) and thyroid function in late pregnancy on Tibetan Plateau.【Methods】A retrospective analysis was performed on

收稿日期:2022-08-30

基金项目:广东省医学科研基金(A2021049)

作者简介:崔金晖,硕士,主治医师,研究方向:围产医学,E-mail:cuijinhui1015@163.com;范建辉,通信作者,主任医师,研究方向:围产医学,E-mail:fanjianhui1902@163.com

374 patients of single pregnancies who had delivered in the department of Obstetrics and Gynecology, Chaya People's Hospital, Changdu City, Tibet Autonomous Region, between January 1, 2021 and December 31, 2021. All subjects completed CBC, GHbA1c and total triiodothyronine(TT3), total thyroxine(TT4), thyroid stimulating hormone(TSH) before delivery. According to the altitude of long-term residence, they were divided into three groups: the altitude of group A is < 3500 m; the altitude of group B is 3 500~4 000 m; and the altitude of group C is >4 000 m. The anemia of Tibetan pregnant women in late pregnancy before and after adjustment, the levels of CBC, GHbA1c and thyroid function in different altitudes, and their correlations were analyzed. 【Results】① The mean actual hemoglobin(HB) was 120.0(108.0~130.0)g/L, and the prevalence of anemia was 27.8%(104/374). After adjustment, the mean HB was 93.0(80.0~104.0)g/L, and the prevalence of anemia was 84.3%(315/374); ② Actual HB levels increased with the rise of altitude, but the difference was not statistically significant( $P>0.05$ ), and there was no difference among the three groups in the prevalence of anemia. After adjustment, HB levels showed a downward trends, while the prevalence of anemia increased with the rise altitude, and the difference was statistically significant( $P<0.001$ ). ③ Red blood cell count(RBC) and mean erythrocyte hemoglobin concentration(MCHC) increased, while TSH decreased with the rise of altitude, and the difference was statistically significant( $P<0.05$ ). ④ The actual HB and MCHC were positively correlated with TT4, GHbA1c was negatively correlated with TT4, and positively correlated with Platelet count(PLT); spearman correlation analysis showed statistical significance( $P<0.05$ ). 【Conclusions】 The actual HB of Tibetan Plateau pregnant women in late pregnancy does not increase significantly with the rise of altitude. The prevalence of anemia increases significantly after adjustment according to the altitude. TSH decreases with the rise of altitude, and the altitude may have an effect on thyroid function in late pregnancy. Actual anemia in late pregnancy is associated with low T4, and low T4 and high PLT might be associated with increased GHbA1c. Actual HB, PLT and T4 in late pregnancy are expected to be predictors of thyroid disease and GDM.

**Key words:** Tibetan; Plateau; late pregnancy; complete blood count; glycosylated hemoglobin; thyroid function

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2022, 43(6): 1020-1027]

妊娠期贫血、甲减、糖尿病均增加不良妊娠结局风险如妊高症、早产、胎膜早破、胎儿生长受限、新生儿窒息、死胎死产等<sup>[1-4]</sup>。妊娠期贫血是最常见的并发症, Stevens等<sup>[3]</sup>对1995~2011年全球贫血调查报道孕妇发生贫血率为38%, 60%以上的原因是缺铁性贫血(iron deficiency anemia, IDA)。流行病学调查显示我国妊娠期甲减的发病率达1.0%<sup>[1]</sup>, 妊娠期亚甲减的发病率达5.96%<sup>[2]</sup>。而我国妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)发病率高达9.3%~18.9%<sup>[4]</sup>。近年来, 大量研究证明甲状腺功能不但与缺铁性贫血具有相互作用, 与GDM的发病也有相关。自90年代以来, 儿童和妇女的血红蛋白(hemoglobin, HB)状况有所改善, 导致全球平均HB略有增加, 贫血患病率有所下降<sup>[3]</sup>, 但是在一些地区, 特别是贫穷地区, 还需要进一步改进。国际高山医学协会根据海拔高度对人体的影响进行了区域划分<sup>[5]</sup>, 海拔1 500~3 500 m之间为高海拔地区, >3 500 m为超高或极高海拔地区。西藏地区属于我国西部高海拔地区, 自然经济条件、卫生资源相对落后, 饮食生活习惯不同于平原地区,

关于妊娠期甲状腺功能及GDM的调查研究较少, 本研究通过回顾性分析西藏自治区昌都市察雅县人民医院住院分娩的藏族孕产妇的临床资料, 总结妊娠晚期全血细胞计数(complete blood count, CBC)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHbA1c)及甲状腺功能的相关性, 为高原地区妊娠期贫血、甲减、GDM的预防诊治, 改善围产结局提供思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选择2021年1月1日至2021年12月31日在西藏自治区昌都市察雅县人民医院住院分娩的单胎妊娠孕产妇作为研究对象, 共460例, 排除非藏族人口1例、非察雅县常住人口6例, 双胎妊娠2例, 院外分娩61例, 缺少入院时基础临床信息、甲功、血常规检测16例, 共纳入374例, 所有孕妇均未行规范的产检, 孕期末服用过激素、甲状腺药物等, 其他排除标准: ①既往患有糖尿病、高血压、严重的心

脑血管疾病、血液系统疾病、甲状腺疾病、自身免疫性疾病等;②院外分娩者;③分娩孕周<28周;④新生儿畸形;⑤双胎妊娠、辅助妊娠受孕者。本研究为回顾性研究,仅通过患者临床数据进行分析,未对患者进行额外的检查检验,并通过了察雅县人民医院伦理委员会审核并豁免患者知情同意[察雅医伦(2022001)]。

## 1.2 研究方法

1.2.1 收集临床资料 通过电子病历系统查询记录研究对象的一般临床资料,包括年龄、身高、分娩前体质量、长期居住地、既往病史、孕产次、入院时血压、分娩孕周、分娩方式、新生儿出生体质量、性别、不良围产结局包括早产(preterm birth, PB)、妊娠期高血压(pregnancy-induced hypertension, PIH)、子痫前期(preeclampsia, PE)、GDM、低出生体质量儿(low birth weight, LBW),以上不良围产结局的诊断标准参考全国统编教《妇产科学》第9版,由于所有孕妇均未行75 g口服葡萄糖耐量试验,GDM以GHbA1c $\geq$ 6.5%为诊断标准。计算分娩前体质量指数(pre-delivery body mass index, Pre-BMI):分娩前体质量(kg)/身高的平方(m<sup>2</sup>)。我国西藏自治区昌都市察雅县各乡镇海拔高度为3 170~4 830 m,根据研究对象长期居住地的海拔高度将其分为3组:A组海拔高度<3 500 m;B组海拔高度3 500~4 000 m;C组海拔高度>4 000 m。

1.2.2 收集记录外周血 收集研究对象入院时分娩前的外周血CBC结果,包括:红细胞计数(red blood cell count, RBC)、HB、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)、平均红细胞血红蛋白含量(mean corpuscular hemoglobin, MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(mean erythrocyte hemoglobin concentration, MCHC)、血小板计数(platelet, PLT)、中性粒细胞绝对值(absolute neutrophils, NEUT)、淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte, LYM)、单核细胞绝对值(absolute monocyte, MONO),以及甲状腺功能、GHbA1c结果。并计算中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)和单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte lymphocyte ratio, MLR)。根据WHO制定的参考标准<sup>[6]</sup>,妊娠期贫血定义为HB<110 g/L,按照海拔高度校正HB水平,实测HB水平减去相应的校正值,即海拔>4 500 m校正值为45 g/L,4 000~4 500 m为35 g/L,3 500~4

000 m为27 g/L,<3 500 m为19 g/L。

1.2.3 检测外周血 CBC通过希森美康XN550血液分析仪进行检测。甲状腺功能通过迈瑞生物CL-1200i全自动化学发光免疫分析仪进行检测,包括总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、总甲状腺素(total thyroxine, TT4)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)。GHbA1c通过万孚生物FS-205干式荧光免疫分析仪进行检测。

## 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行数据统计学分析,所有定量数据通过Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验进行正态分析,本研究中新生儿体质量符合正态分布及方差齐性,其余均不符合正态分布及方差齐性,符合正态分布的定量数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析(F检验),非正态分布的定量数据用中位数和四分位数[M(P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>)]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H检验,定性数据用例数(n)及百分比(%),组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法。采用Spearman秩相关系数分析CBC、GHbA1c与甲状腺功能之间的相关性,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的一般临床特征及不良围产结局对比

根据纳入及排除标准共纳入研究对象374例,其年龄为13.0~50.0岁,分娩前BMI为19.1~28.5 kg/m<sup>2</sup>,孕次为1.0~11.0次,胎次为1.0~11.0次,初产妇26.5%(99/374),经产妇73.5%(275/374),入院时收缩压为86.0~181.0 mmHg,舒张压为50.0~118.0 mmHg,阴道分娩率90.9%(340/374),剖宫产率9.1%(34/374),女胎占比47.1%(176/374),男胎占比52.9%(198/374),新生儿出生体质量为1 500.0~4 300.0 g。三组之间的一般临床特征及不良围产结局对比差异均无统计学意义(P<0.05;表1)。

### 2.2 不同海拔高度妊娠晚期外周血CBC、GHbA1c及甲状腺功能对比

妊娠晚期实测HB水平为39.0~162.0 g/L,贫血率27.8%(104/374),根据海拔校正后HB水平为18.0~139.0 g/L,贫血率为84.3%(315/374)。三组比较,实测HB水平随海拔升高有上升趋势(H=4.874, P=0.087),但差异无统计学意义(P>0.05),实

表1 不同海拔高度研究对象一般临床特征及不良围产结局对比

Table 1 Clinical characteristics and adverse perinatal outcomes of subjects in different altitudes

[M (P<sub>25</sub>~P<sub>75</sub>), n(%), ( $\bar{x} \pm s$ )]

Characteristics	Total(n=374)	Group A(n=118)	Group B(n=150)	Group C(n=106)	H/ $\chi^2$ /F	P
Age/years	26.0(23.0~30.0)	26.0(23.0~30.0)	26.0(22.8~30.0)	26.0(22.0~31.0)	0.041	0.980
Gravidity/times	2.0(1.0~3.0)	2.0(1.0~3.0)	2.0(2.0~3.0)	2.0(2.0~3.0)	2.498	0.287
Parity/times	2.0(1.0~3.0)	2.0(1.0~3.0)	2.0(1.8~3.0)	2.0(2.0~3.0)	2.615	0.271
Pre-BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.3(23.6~25.2)	24.5(23.4~25.3)	24.3(23.6~25.2)	24.1(23.6~25.1)	0.513	0.774
SBP/mmHg	120.0(112.0~127.0)	120.0(112.0~127.0)	120.0(113.0~127.0)	119.5(112.0~126.3)	0.514	0.773
DBP/mmHg	74.0(69.0~80.0)	75.0(69.8~80.0)	73.0(67.8~80.0)	74.5(70.0~80.0)	2.608	0.271
PB/%	7(1.9%)	2(1.7%)	2(1.3%)	3(2.8%)	—	0.722 <sup>1)</sup>
PIH/%	26(7.0%)	7(5.9%)	9(6.0%)	10(9.4%)	1.409	0.506
PE/%	9(2.4%)	3(2.5%)	2(1.3%)	4(3.8%)	—	0.440 <sup>1)</sup>
GDM/%	20(5.3%)	5(4.2%)	7(4.7%)	8(7.5%)	—	0.543 <sup>1)</sup>
LBW/%	12(3.2%)	5(4.2%)	4(2.7%)	3(2.8%)	—	0.758 <sup>1)</sup>
Newborn birth weight/g	3 176.1±421.7	3 159.1±37.7	3 197.3±34.7	3 164.9±42.0	0.578	0.749

Pre-BMI: pre-delivery body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; PB: preterm birth; PIH: pregnancy-induced hypertension; PE: preeclampsia; GDM: gestational diabetes mellitus; LBW: low birth weight; <sup>1)</sup> Fisher's Exact Test.

测贫血率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );海拔校正后HB水平随海拔升高呈下降趋势( $H=24.146$ ,  $P<0.001$ ),贫血率随海拔升高呈上升趋势( $\chi^2=21.322$ ,  $P<0.001$ ),差异有统计学意义( $P<0.001$ )。RBC、MCHC随海拔升高呈上升趋势( $H=6.054$ ,  $P=0.048$ ;  $H=6.437$ ,  $P=0.04$ ),TSH随海拔升高呈下降趋势( $H=6.372$ ,  $P=0.041$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。MCV、MCH、PLT、NEUT、LYM、MONO、NLR、PLR、MLR及TT3、TT4、TT4/TT3、GHbA1c比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ;表2)。

### 2.3 妊娠晚期外周血CBC、GHbA1c与甲状腺功能之间的相关性分析

将妊娠晚期外周血HB、RBC、MCV、MCH、MCHC、GHbA1c与TSH、TT4、TT3、TT4/TT3进行相关性分析,发现实测HB、MCHC与TT4呈正相关( $r_s=0.113$ ,  $P=0.029$ ;  $r_s=0.109$ ,  $P=0.035$ ),GHbA1c与TT4呈负相关( $r_s=-0.133$ ,  $P=0.01$ ;表3)。

GHbA1c与PLT、NEUT、LYM、MONO、NLR、PLR、MLR进行相关性分析,发现GHbA1c与PLT呈正相关( $r_s=0.128$ ,  $P=0.014$ ;表4)。

## 3 讨论

### 3.1 藏族高海拔地区贫血患病率

根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)对1993~2005年全球贫血调查报道孕妇发生贫血患病率为41.8%<sup>[6]</sup>。Stevens等<sup>[3]</sup>对1995~2011年全球贫血患病率进行调查发现儿童和妇女的贫血患病率有所下降,孕妇发生贫血患病率为38%,然而在一些贫困地区仍没有改善。WHO根据统计分布的考虑,认为应该根据年龄、性别、海拔高度制定贫血的定义。2018年我国赵思宇等<sup>[7]</sup>对2012~2016年妊娠期贫血进行Meta分析报道妊娠晚期贫血率为28.1%,但纳入的研究无藏族的报道,未进行不同民族之间的亚组分析。何国琳等<sup>[8]</sup>对2016年中国部分城市妊娠期缺铁性贫血患病率进行调查报道妊娠晚期缺铁性贫血患病率为17.8%,但此项调查群体来自市级医疗三级机构,经济条件较好、妊娠期保健意识强的大中城市居民。本研究根据藏族高海拔地区妊娠晚期外周血CBC结果发现根据实测HB水平贫血患病率27.8%(104/374),而根据WHO推荐的海拔校正后贫血患病率高达84.3%(315/374)。2014年拉萨市报道<sup>[9]</sup>

表2 不同海拔高度妊娠晚期外周血CBC、GHbA1c及甲状腺功能对比

Table 2 CBC, GHbA1c and thyroid function in late pregnancy of three groups [ $M(P_{25}\sim P_{75}), n(\%)$ ]

Characteristics	Total(n=374)	Group A(n=118)	Group B(n=150)	Group C(n=106)	$\chi^2/H$	$P$
Actual anemia/%	104(27.8%)	35(33.7%)	48(46.2%)	21(20.2%)	4.891	0.085
Anemia after adjustment/%	315(84.3%)	86(27.3%)	128(40.6%)	101(32.1%)	21.322	0.000 <sup>2)</sup>
Actual HB/(g/L)	120.0(108.0~130.0)	117.5(106.8~129.0)	119.0(104.0~129.0)	123.0(111.0~132.5)	4.874	0.087
HB after adjustment/(g/L)	93.0(80.0~104.0)	99.5(88.0~110.0)	92.0(77.0~102.0)	88.0(77.5~99.0)	24.146	0.000 <sup>2)</sup>
RBC/( $\times 10^{12}/L$ )	4.3(4.0~4.5)	4.2(3.9~4.4)	4.2(4.0~4.6)	4.3(4.1~4.6)	6.054	0.048 <sup>1)</sup>
MCV/fL	84.6(78.3~88.3)	85.0(78.7~88.9)	84.3(77.1~88.0)	84.5(78.4~88.6)	0.981	0.612
MCH/pg	28.6(25.6~30.4)	28.7(26.1~30.5)	28.2(24.9~30.1)	28.8(25.8~30.5)	2.798	0.247
MCHC/(g/L)	337.0(326.0~345.0)	336.0(326.0~344.3)	336.0(321.0~343.0)	339.5(328.0~348.0)	6.437	0.040 <sup>1)</sup>
PLT/( $\times 10^9/L$ )	218.5(186.0~259.3)	207.0(179.0~244.3)	223.0(186.0~272.3)	228.0(196.5~254.8)	5.401	0.067
NEUT/( $\times 10^9/L$ )	7.2(5.4~9.4)	6.8(5.1~9.3)	7.5(5.8~9.9)	7.2(4.9~9.2)	1.993	0.369
LYM/( $\times 10^9/L$ )	1.6(1.2~2.0)	1.6(1.3~1.9)	1.6(1.1~2.0)	1.6(1.2~1.9)	1.157	0.561
MONO/( $\times 10^9/L$ )	0.5(0.4~0.6)	0.5(0.4~0.5)	0.5(0.3~0.6)	0.5(0.3~0.6)	0.223	0.894
NLR	4.3(3.0~6.7)	3.9(2.9~6.5)	4.3(3.2~7.1)	4.7(3.0~6.5)	2.044	0.360
PLR	140.9(104.9~189.7)	129.5(104.2~167.9)	146.1(107.0~197.2)	149.2(105.1~194.8)	5.218	0.074
MLR	0.3(0.2~0.4)	0.3(0.2~0.4)	0.3(0.2~0.4)	0.3(0.2~0.4)	1.014	0.602
TT3/(nmol/L)	3.4(2.0~4.8)	3.1(2.0~4.6)	3.5(2.1~5.0)	3.5(2.1~4.7)	1.157	0.561
TT4/(nmol/L)	153.3(129.2~185.5)	146.8(123.8~187.8)	153.0(130.3~184.8)	156.6(135.9~185.5)	1.000	0.606
TT4/TT3	47.9(34.~68.1)	51.5(37.3~68.9)	46.1(33.3~64.5)	48.0(36.2~70.5)	1.981	0.371
TSH/(mU/L)	3.3(2.1~5.1)	3.8(2.5~5.5)	3.3(2.1~4.9)	3.0(2.0~4.9)	6.372	0.041 <sup>1)</sup>
GHbA1c/%	4.8(4.5~5.4)	4.8(4.5~5.3)	4.8(4.5~5.4)	4.8(4.5~5.5)	0.946	0.623

CBC: complete blood count; HB: hemoglobin; RBC: red blood cell count; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean Erythrocyte Hemoglobin concentration; PLT: platelet; NEUT: neutrophils; LYM: lymphocyte; MONO: monocyte; NLR: neutrophil lymphocyte ratio; PLR: platelet lymphocyte ratio; MLR: monocyte lymphocyte ratio; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone; GHbA1c: glycosylated hemoglobin; <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; <sup>2)</sup>  $P < 0.001$ .

表3 妊娠晚期外周血CBC、GHbA1c与TSH、TT4、TT3、TT4/TT3的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between CBC, GHbA1c and TSH, TT4, TT3, TT4/TT3 in late pregnancy

Items	TSH		TT4		TT3		TT4/TT3	
	$r_s$	$P$	$r_s$	$P$	$r_s$	$P$	$r_s$	$P$
Actual HB	-0.041	0.431	0.113	0.029 <sup>1)</sup>	-0.024	0.640	0.087	0.092
HB after adjustment	0.021	0.691	0.085	0.099	-0.041	0.426	0.092	0.074
RBC	-0.086	0.096	0.084	0.106	-0.048	0.354	0.089	0.086
MCV	0.024	0.645	0.023	0.659	0.003	0.953	0.020	0.699
MCH	0.007	0.891	0.052	0.318	0.013	0.805	0.027	0.601
MCHC	-0.023	0.662	0.109	0.035 <sup>1)</sup>	0.048	0.352	0.017	0.748
GHbA1c	-0.073	0.160	-0.133	0.010 <sup>1)</sup>	-0.004	0.937	-0.052	0.320

CBC: complete blood count; HB: hemoglobin; RBC: red blood cell count; MCV: mean corpuscular volume; MCH: mean corpuscular hemoglobin; MCHC: mean erythrocyte hemoglobin concentration; TT3: total triiodothyronine; TT4: total thyroxine; TSH: thyroid stimulating hormone; GHbA1c: glycosylated hemoglobin; <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ .

表4 妊娠晚期PLT、NEUT、LYM、MONO、NLR、PLR、MLR与GHbA1c的相关性分析

Table 4 Correlation analysis between PLT, NEUT, LYM, MONO, NLR, PLR, MLR and GHbA1c in late pregnancy

Items		PLT	NEUT	LYM	MONO	NLR	PLR	MLR
GHbA1c	$r_s$	0.128	-0.026	0.089	0.007	-0.049	-0.021	-0.059
	$P$	0.014 <sup>1)</sup>	0.612	0.085	0.894	0.347	0.688	0.257

PLT: platelet; NEUT: neutrophil; LYM: lymphocyte; MONO: monocyte; NLR: neutrophil lymphocyte ratio; PLR: platelet lymphocyte ratio; MLR: monocyte lymphocyte ratio; GHbA1c: glycosylated hemoglobin; <sup>1)</sup> $P < 0.05$ .

妊娠晚期贫血率根据实测 HB 水平贫血率为 24.4%, 经美国 CDC 海拔校正后贫血率为 87.3%。

既往研究表明由于大气中的氧气浓度较低, 高海拔地区对生理 HB 的需求更大<sup>[10]</sup>, 因此生活在海拔 1 000 米以上的人的 HB 浓度应向下调整, 以避免低估贫血患病率。作为对低血液氧饱和度的适应性反应, HB 浓度会随海拔升高而增加。然而本研究根据研究对象长期居住地的海拔高度, 将其分为 3 组对比, 实测 HB 水平随海拔升高有上升趋势, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 根据实测 HB 水平贫血率三组比较差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), RBC、MCHC 随海拔升高呈上升趋势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。按照 WHO 推荐<sup>[6]</sup>, 根据海拔高度校正 HB 水平发现校正后 HB 水平随海拔升高呈下降趋势, 贫血率随海拔升高呈上升趋势, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。越来越多的研究<sup>[11-14]</sup>发现, 世界不同地区人群相同海拔高度具有不同 HB 水平, 根据 WHO 和美国 CDC 推荐的经海拔校正 HB 标准可能不适合所有高海拔地区人群, 不同海拔对 HB 的影响与种族、地域明显相关。研究发现缺氧诱导转录因子内皮 PAS 结构域包含蛋白 1 (endothelial PAS domain-containing protein 1, EPAS1) 内含子中 8 个 SNP 的衍生变异与 HB 浓度呈很强的负相关<sup>[15]</sup>, 藏族人群的 EPAS1 基因携带率高于其他种族, 这可能是藏族人群适应高海拔耐受性的自然选择结果, 因此高海拔地区藏族人群 HB 无明显升高。本研究对比不同海拔高度研究对象的不良围产结局发现, 三组之间的不良围产结局、新生儿体质量差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 本单位早期的研究<sup>[16]</sup>并未发现海拔校正前后诊断的妊娠晚期贫血与不良围产结局有关, 亦未发现海拔校正前后的孕妇 HB 水平与新生儿出生体质量相关, 因此不同种族的 HB 水平对于不良围产结局的影响亦可能存在

不同, 以上结果提示应当建立当地海拔校正 HB 标准, 这也是我们下一步的研究方向。

### 3.2 藏族高海拔地区妊娠期甲状腺功能

甲状腺激素对胎儿发育及正常妊娠的维持起到重要作用, 而妊娠期甲状腺功能受饮食生活习惯、地形地貌、气候环境、遗传等多种因素的影响, 因此各地区应制定当地的妊娠相关甲状腺激素的参考标准<sup>[1]</sup>。目前关于藏族高海拔地区尚无制定统一的妊娠相关甲状腺激素的参考标准, 谢正媛等<sup>[17]</sup>对云南省农村地区 30 163 例育龄妇女 (包括 10 402 例少数民族) 进行孕前 TSH 的检测, 发现相比于汉族和其他少数民族, 藏族育龄妇女 TSH 异常比例均较低。周欣颖等<sup>[18]</sup>将国内各地区建立的甲状腺相关激素参考范围进行了总结发现高原和平原地区妊娠相关甲状腺激素参考值无明显差异, 认为海拔高度对妊娠相关甲状腺激素没有明显影响, 但是未纳入不同民族研究。本研究发现藏族高海拔地区 TSH 随海拔升高呈下降趋势 ( $P < 0.05$ ), 三组之间 TT3、TT4、TT4/TT3 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 这提示海拔高度可能对妊娠晚期甲状腺相关激素有影响。

### 3.3 妊娠晚期外周血 CBC、GHbA1c 与甲状腺功能的相关性

甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase, TPO) 属于含铁酶, 是甲状腺激素合成限速酶, 目前的多项临床研究及动物实验均证明了铁缺乏可能通过降低 TPO 活性, 改变脱碘酶活性、加重甲状腺自身免疫损伤、影响补碘效果等增加妊娠期甲减患病率, 同时贫血引起氧气运输障碍可能损害甲状腺。甲减降低机体的基础代谢率, 氧气的需求量减少, 运输减慢, 导致食欲不振、厌食, 从而影响铁的摄入与吸收<sup>[19]</sup>。Hu 等<sup>[20]</sup>研究发现无贫血缺铁和 IDA 大鼠模型结果相似, 均可导致妊娠期间血清 TT4 降低,

TPO活性降低。目前铁缺乏对妊娠期甲状腺功能的影响机制尚未完全明确。轻度碘缺乏地区铁营养状态对妊娠期甲状腺功能影响的研究,发现铁缺乏而非轻度碘缺乏是妊娠期低FT4和低T4的预测因子<sup>[21]</sup>,而HB是孕早、晚期低FT4和孕晚期低T4水平的预测因子。由于客观因素,我们无法进行检测TPO、FT3、FT4检测,考虑到藏族高海拔地区卫生资源相对落后,孕产妇产检意识差,检测成本高的项目难以推广,我们将妊娠晚期外周血CBC各指标与甲状腺功能进行了相关性分析,发现实测HB、MCHC与TT4呈正相关( $P<0.05$ ),说明妊娠晚期实测贫血与低T4水平有关。然而我们发现经海拔校正后的HB水平与TT4并无相关性( $P>0.05$ ),进一步说明根据WHO制定的经海拔校正HB水平的标准并一定适合我国藏族高海拔地区人群。

研究表明<sup>[22]</sup>,妊娠与促炎状态有关,特点是NEUT激活增加。LYM作为白细胞总数的一部分,是先天免疫反应的主要组成部分,在母胎相互作用中起着关键作用。PLT在协调炎症和免疫反应中发挥着重要的作用。NLR、PLR、MLR代表炎症激活和调节之间的动态平衡,作为一种亚临床炎症标志物,稳定性强、易获取、价格低廉,对多种疾病有独特的预测作用,成为近年来的研究热点。近年来,大量研究证明甲状腺功能、外周血PLT与血症指标如NEUT、NLR、PLR、MLR与GDM的发病具

有相关性,但目前研究结论不一致。一项包括44项研究的Meta分析<sup>[23]</sup>显示妊娠早中期低FT4水平与GDM密切相关,甲状腺功能障碍和甲状腺抗体阳性与GDM的风险相关,然而妊娠期甲状腺功能异常与GDM发病的相关机制未见报道。由于藏族高海拔地区绝大部分人未行OGTT筛查,我们将妊娠晚期GHbA1c与PLT、NEUT、LYM、MONO、NLR、PLR、MLR、TSH、TT4、TT3、TT4/TT3进行相关性分析发现,GHbA1c与TT4呈负相关( $P<0.05$ ),与妊娠晚期PLT呈正相关( $P<0.05$ ),与NEUT、LYM、MONO、NLR、PLR、MLR、TSH、TT3、TT4/TT3无相关性( $P>0.05$ )。PLT参与机体的止血和血栓形成,在细胞间通讯中发挥重要作用,在不同的刺激下PLT释放衍生的细胞外小泡(EVs),参与细胞、器官间的通讯,与GDM患者的基础血糖升高有关,PLT计数升高造成胰岛素抵抗。

综上所述,妊娠晚期实测HB水平随海拔升高上升趋势不明显,海拔校正后贫血率大增。随海拔升高TSH呈下降趋势,海拔高度可能对妊娠晚期甲状腺相关激素有影响。妊娠晚期实测贫血与低T4水平相关,低T4、高PLT与GHbA1c升高有关。贫血及PLT指标与甲状腺功能异常、GDM存在相关性,有望成为妊娠期甲状腺疾病、GDM的预测因子。

#### 参考文献

- [1] 《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. Ad Hoc Writing Committee for Guideline on Diagnosis and Management of Thyroid Diseases during Pregnancy and Postpartum (2nd edition), Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Perinatology, Chinese Medical Association. Diagnosis and Management of Thyroid Diseases during Pregnancy and Postpartum (2nd edition)[J]. Chin J Perinat Med, 2019, 22(8): 505-506.
- [2] Shan ZY, Chen YY, Teng WP, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China[J]. Eur J Clin Invest, 2009; 39(1):37-42.
- [3] Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data [J]. Lancet Glob Health, 2013, 1(1): e16-25.
- [4] Gao C, Sun X, Lu L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1): 154-162.
- [5] Woolcott OO, Ader M, Bergman RN. Glucose homeostasis during short-term and prolonged exposure to high altitudes[J]. Endocr Rev, 2015, 36(2): 149-173.
- [6] McLean E, Cogswell M, Egli I, et al. Worldwide preva-

- lence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005 [J]. *Public Health Nutr*, 2009, 12(4): 444–454.
- [7] 赵思宇, 景文展, 刘珏, 等. 中国妇女2012—2016年妊娠期贫血患病状况的Meta分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52(9): 951–957.  
Zhao SY, Jing WZ, Liu J, et al. Prevalence of anemia during pregnancy in China, 2012–2016: a Meta-analysis [J]. *Chin J Prev Med*, 2018, 52(9): 951–957.
- [8] 何国琳, 孙鑫, 谭婧, 等. 中国部分城市妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血患病率的调查[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(11): 761–767.  
He GL, Sun X, Tan J, et al. Survey of prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women in urban areas of China [J]. *Chin J Obstet Gynecol*, 2018, 53(11): 761–767.
- [9] 康轶君, 李芳珍, 党少农, 等. 拉萨市农村藏族孕妇血红蛋白水平调查[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(5): 396–400.  
Kang YJ, Li FZ, Dang SN, et al. Study on the Hemoglobin levels among the Tibetan pregnant women in rural Lhasa [J]. *Chin J Prev Med*, 2014, 48(5): 396–400.
- [10] Storz JF. High-Altitude Adaptation: Mechanistic insights from integrated genomics and physiology [J]. *Mol Biol Evol*, 2021, 38(7): 2677–2691.
- [11] Gonzales GF, Rubín de Celis V, Begazo J, et al. Correcting the cut-off point of hemoglobin at high altitude favors misclassification of anemia, erythrocytosis and excessive erythrocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(1): E12–E16.
- [12] Sarna K, Brittenham GM, Beall CM. Current WHO hemoglobin thresholds for altitude and misdiagnosis of anemia among Tibetan highlanders [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(6): E134–E136.
- [13] Storz JF, Scott GR. Phenotypic plasticity, genetic assimilation, and genetic compensation in hypoxia adaptation of high-altitude vertebrates [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2021, 253: 110865.
- [14] Gassmann M, Mairbäurl H, Livshits L, et al. The increase in hemoglobin concentration with altitude varies among human populations [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1450(1): 204–220.
- [15] Jeong C, Witonsky DB, Basnyat B, et al. Detecting past and ongoing natural selection among ethnically Tibetan women at high altitude in Nepal [J]. *PLoS Genet*, 2018, 14(9): e1007650.
- [16] 韩振艳, 尼玛, 陈晓宇, 等. 高原地区藏族农牧民妊娠晚期血红蛋白水平及其与妊娠结局的相关性 [J]. *中华围产医学杂志*, 2022, 25(3): 161–168.  
Han ZY, NIMA, Chen XY, et al. Maternal hemoglobin levels in the third trimester and its correlation with pregnancy outcomes among rural residents in Tibetan Plateau [J]. *Chin J Perinat Med*, 2022, 25(3): 161–168.
- [17] 谢正媛, 李根瑞, 陈涓涓, 等. 云南省农村地区育龄妇女孕前血清促甲状腺激素筛查及分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019(11): 962–968.  
Xie ZY, Li GR, Chen JJ, et al. Screening and analysis of the serum thyroid stimulating hormone (TSH) of rural pregestational women in Yunnan province [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2019(11): 962–968.
- [18] 周欣颖, 张虎, 朱展鹏, 等. 中国各地区妊娠期妇女甲状腺相关激素参考值范围研究进展 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2021, 32(3): 465–469.  
Zhou XY, Zhang H, Zhu ZP, et al. Research progress on the reference value range of thyroid related hormone during pregnancy in different regions of China [J]. *Chin J Woman and Child Health Res*, 2021, 32(3): 465–469.
- [19] 林娇娇, 蔡星璇, 周竟雄. 铁缺乏对妊娠期甲状腺功能影响的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(1): 24–27.  
Lin JJ, Cai XX, Zhou JX. Research progress of the effect of iron deficiency on thyroid function during pregnancy [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2021, 41(1): 24–27.
- [20] Hu X, Teng X, Zheng H, et al. Iron deficiency without anemia causes maternal hypothyroxinemia in pregnant rats [J]. *Nutr Res*, 2014, 34(7): 604–612.
- [21] Moreno-Reyes R, Corvilain B, Daelemans C, et al. Iron Deficiency is a risk factor for thyroid dysfunction during pregnancy: a population-based study in Belgium [J]. *Thyroid*, 2021, 31(12): 1868–1877.
- [22] De Luccia TPB, Pendeloski KPT, Ono E, et al. Unveiling the pathophysiology of gestational diabetes: Studies on local and peripheral immune cells [J]. *Scand J Immunol*, 2020, 91(4): e12860.
- [23] Luo J, Wang X, Yuan L, et al. Association of thyroid disorders with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2021, 73(3): 550–560.