

四川地区部分健康人群血清甲状腺激素参考区间的调查

杨佳良¹, 唐振林² (电子科技大学附属四川省人民医院: 1. 分子遗传中心; 2. 核医学科, 成都 610072)

【摘要】 目的 初步调查四川地区部分健康人群血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)的参考区间。方法 按照美国国家临床生化学院检验医学应用准则中关于甲状腺疾病诊断与监测的实验室支持中的筛选要求,在四川地区筛选体格检查和相关实验室检查均正常的表面健康人群 716 例,其中男 421 例,女 295 例,年龄 18~65 岁。采集受检者空腹血清,使用美国雅培 i2000 全自动化学发光分析仪进行 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 的检测,比较不同性别、不同年龄间上述各种甲状腺激素水平。结果 男性组 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 水平分别为(1.92±0.28)nmol/L、(87.65±15.89)nmol/L、(5.21±0.58)pmol/L、(13.73±1.70)pmol/L、(2.49±1.45)mU/L,女性组分别为(1.87±0.38)nmol/L、(92.36±16.38)nmol/L、(5.07±1.12)pmol/L、(13.97±2.10)pmol/L、(3.02±2.05)mU/L,TT4、TSH 性别间差异有统计学意义($t_1=3.42$ 、 $t_2=2.72$,均 $P<0.05$);相关分析结果表明,TT3、FT3 与年龄呈负相关($r_1=-0.12$ 、 $r_2=-0.24$,均 $P<0.05$)。TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 参考区间分别为(1.26~2.54)nmol/L、(50.38~119.63)nmol/L、(3.73~6.63)pmol/L、(10.41~17.33)pmol/L、(0.38~5.34)mU/L。结论 四川地区人群血清甲状腺激素水平与进口试剂盒给定的参考区间有差异,建立四川地区甲状腺激素参考区间具有重要意义。

【关键词】 甲状腺激素; 参考区间; 化学发光法

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0760-03

An initial investigation of serum thyroid hormone reference range among partial healthy population in Sichuan area

YANG Jia-liang¹, TANG Zhen-lin² (1. Center for Molecular Genetics; 2. Department of Nuclear Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

【Abstract】 **Objective** To preliminarily investigate the reference intervals of serum triiodothyronine (TT3), thyroxine (TT4), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) among partial healthy population in Sichuan area. **Methods** According to the screening requirements for laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid diseases in the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) laboratory medicine practice guidelines, 716 apparently healthy individuals with normal physical examination and related laboratory detections were screened out from Sichuan area, including 421 males and 295 females, aged 18–65 years old. Fasting serum was collected for detecting TT3, TT4, FT3, FT4 and TSH by using the American Abbott i2000 automatic chemiluminescent analyzer. The levels of above indicators were compared between different genders and among different age groups. **Results** The levels of TT3, TT4, FT3, FT4 and TSH in the male group were (1.92±0.28)nmol/L, (87.65±15.89)nmol/L, (5.21±0.58)pmol/L, (13.73±1.70)pmol/L, (2.49±1.45)mU/L, respectively, while which in the female group were (1.87±0.38)nmol/L, (92.36±16.38)nmol/L, (5.07±1.12)pmol/L, (13.97±2.10)pmol/L, (3.02±2.05)mU/L, respectively, the TT4 and TSH levels had statistically significant difference between different genders ($t_1=3.42$, $t_2=2.72$, $P<0.05$). The correlation analysis results showed that TT3 and FT3 were negatively correlated with age ($r_1=-0.12$, $r_2=-0.24$, all $P<0.05$). TT3, TT4, FT3, FT4 and TSH reference intervals were (1.26–2.54)nmol/L, (50.38–119.63)nmol/L, (3.73–6.63)pmol/L, (10.41–17.33)pmol/L and (0.38–5.34)mU/L respectively. **Conclusion** Serum thyroid hormone levels in Sichuan area have differences with the reference intervals provide by the imported reagent kits, therefore establishing the thyroid hormones reference intervals in Sichuan area has an important significance.

【Key words】 thyroid hormones; reference values; chemiluminescent method

目前我国临床实验室测定血清中甲状腺激素指标主要包括血清三碘甲状腺原氨酸(TT3)、甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH),它们是反映甲状腺功能的重要指标,但在应用进口化学发光法试剂盒所提供的参考区间的过程中发现,这些参考区间不完全适合本地区人群。关于中国人群血清中甲状腺激素水平的参考区间调查的文献很少,且文献中入选者均未排除甲

状腺过氧化酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性个体,所采用的甲状腺激素水平检测方法也未见化学发光法。美国国家临床生化学院(NACB)检验医学应用准则中明确提出,建立 TSH 等甲状腺激素的参考区间时一定要排除 TPOAb 阳性个体。本研究按照 NACB 检验医学应用准则中的原则,在四川地区筛选符合要求的表面健康成人 716 例,对其进行了血清 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 的检测,并分别比较

了各激素水平在性别、年龄间的变化,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四川地区健康体检者 716 例,其中男 421 例,女 295 例;年龄 18~65 岁,平均(43.41±2.40)岁。经体检和实验室检查,排除内分泌系统疾病及严重心、肺、肝、肾、胃、肠疾病,均无严重的非甲状腺疾病,无甲状腺功能紊乱的个人或家族史、没有可见或触及可见的甲状腺肿,未应用影响甲状腺功能的药物,甲状腺自身抗体 TPOAb 和 TgAb 检测阴性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 美国雅培 i2000 全自动化学发光分析仪及 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 试剂和校准品均为雅培公司原装进口。质控品购自美国伯乐公司,批号为 40250、95370 和 40270。

1.2.2 标本采集 受检者空腹 8~10 h,每日上午 6:00~10:00 采集静脉血 3 mL,无需抗凝。静置 30 min 后离心,检测血清甲状腺激素水平。

1.2.3 甲状腺激素的检测及质控 均采用化学发光法进行测定,所有标本于 8 h 内检测完毕。采用英国朗道公司的室间质控物,每天测 2 次,连续 5 d,计算均值、标准差以检验准确度。混合血清 15 份,每天测 3 份,连续 5 d。精密度的验证分析按美国临床和实验室标准协会文件(CLSI-EP15)执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理及统计学分析,采用单样小 Kolmogorov-Smirnov 方法对 TT3、TT4、FT3、FT4 和 TSH 数据进行正态性检验,符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布数据采用对数进行转换。不同年龄组间甲状腺激素水平比较采用方差分析,两两比较采用 LSD 法;不同性别间各种甲状腺激素的比较采用两独立样本 *t* 检验;两变量间相关分析采用 Person 相关分析方法;参考区间以 P2.5~P97.5 表示。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各甲状腺激素正确度验证结果 TT3、TT4、FT3、FT4 和 TSH 测量范围在 95%可信区间(CI)内,实验室间的均值来

自参加英国朗道公司甲状腺激素室间质控的 20 个实验室数据。见表 1。

表 1 TT3、TT4、FT3、FT4 和 TSH 的正确度验证结果($\bar{x} \pm s$)

指标	检测次数	本实验室结果	实验室间结果	95%CI
TT3(nmol/L)	10	5.74±0.22	6.29±0.27	5.04~6.43
TT4(nmol/L)	10	185.95±4.40	183.73±11.49	165.31~206.71
FT3(pmol/L)	10	19.74±1.24	19.27±1.88	16.09~23.39
FT4(pmol/L)	10	51.89±1.22	51.73±2.01	48.54~55.26
TSH(mU/L)	10	20.41±1.13	20.24±1.67	17.31~23.03

2.2 各甲状腺激素精密度检验结果 批内变异系数(CV)及实验室内 CV 比较,精确度检验结果符合本实验室的认可标准。见表 2。

2.3 不同性别间甲状腺激素水平比较 不同性别间甲状腺激素水平均为正态分布,对各种激素水平进行性别间比较,TT4、TSH 在不同性别间差异有统计学意义(*P*<0.05),其余指标比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

2.4 不同年龄组间甲状腺激素水平比较 不同年龄组间比较的结果见表 4。相关性分析结果表明,TT3 与年龄呈负相关(*r*=-0.124,*P*<0.05);FT3 与年龄呈负相关(*r*=-0.24,*P*<0.05)。

2.5 甲状腺激素水平参考区间的建立 本研究获得的参考区间与试剂盒厂商提供的参考区间有一定差异,见表 5。

表 2 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 的精密度检验结果(%)

指标	批内 CV	实验室内 CV	本实验室标准 CV
TT3	3.37	4.9	6.25
TT4	3.84	5.72	6.25
FT3	4.29	4.89	6.25
FT4	3.76	5.84	6.25
TSH	3.77	5.22	6.25

表 3 不同性别间甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

性别	<i>n</i>	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)
男	351	1.92±0.28	87.65±15.89	5.21±0.58	13.73±1.70	2.49±1.45
女	223	1.87±0.38	92.36±16.38	5.07±1.12	13.97±2.1	3.02±2.05
<i>t</i>		1.47	3.42	1.85	1.44	2.74
<i>P</i>		0.14	0.001	0.065	0.15	0.001

表 4 不同年龄组间甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)
<25 岁	18	2.11±0.61	90.37±13.35	5.62±1.40	14.33±1.17	2.62±1.19
25~35 岁	101	1.97±0.42	91.04±13.72	5.36±0.96	13.98±1.89	2.36±1.41
36~45 岁	235	1.8±0.27	88.53±13.94	5.14±0.53	13.81±1.77	2.56±1.59
>45 岁	238	1.88±0.29	89.5±17.29	5.12±0.67	13.79±1.73	2.48±1.35
<i>F</i>		4.67	0.66	5.48	0.64	0.49
<i>P</i>		0.003	0.58	0.001	0.59	0.68

表 5 甲状腺激素水平参考区间的建立 (P2.5~P97.5)

数据来源	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)
本研究	1.26~2.54	50.38~119.63	3.73~6.63	10.41~17.33	0.38~5.34
厂商提供	0.88~2.44	62.68~150.80	2.63~5.7	9.01~19.05	0.35~4.94

3 讨 论

全球有 5%~10% 的人口患有临床甲状腺疾病,而亚临床甲状腺疾病患病率更高,60 岁以上妇女达 20%,这就要求实验室不仅要提高甲状腺激素检验的灵敏性和特异性,还应有适合本地区人群的参考区间。国内研究报道,无明显甲状腺疾病的健康人群中,TPOA 阳性率为 4.35%^[1]。TPOA 为一种自身抗体。IgG 型抗 TPO 抗体常见于慢性淋巴细胞性甲状腺炎,其水平与疾病活动期相关。这说明在以往甲状腺激素参考区间建立时仅靠排除临床症状,未进行甲状腺自身抗体检测,有很大的风险和不足。

本研究严格按照 NACB 检验医学应用准则中关于甲状腺疾病诊断与监测的实验室支持中的原则,特别排除甲状腺自身抗体 TPOAb 和 TgAb 检测阳性的志愿者。在性别间的比较中发现,TT4、TSH 性别间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而 TT3、FT3、FT4 性别间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这与李君等^[2]、宋新等^[3] 的研究有差异。本研究结果显示,TT3 和 FT3 在不同年龄组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但 FT4、TT4 和 TSH 在不同年龄组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),这与刘春燕等^[4] 研究结果有差异,结果有待增加样本量和扩大地域范围来进一步证实。目前,从临床角度出发,没有必要按年龄进行分组,但既往研究表明,甲状腺疾病在中老年人及女性中发病率较高,且 50 岁以上老年患者不具有典型症状,反而表现为表情淡漠、抑郁、迟钝、嗜睡,同时伴有体质量下降、食欲减退、腹泻等消化系统症状,而且甲状腺肿大不明显,眼突也少,所以要求临床医生在诊疗活动中对这两类人群重点关注^[5-6]。有文献报道,健康孕妇在早、中、晚孕早期以及产前和产后的 FT3 明显低于非妊娠妇女^[7]。因此,除建立本地区健康人群参考区间外,还应建立本地区妊娠妇女不同孕期的参考区间。在临床工作中,目前只有成人的甲状腺激素参考值而没有儿童的参考值,这也给儿科医生对甲状腺疾病患儿的诊断带来不便,而甲状腺激素在儿童期对儿童的神经和机体的发育都有很大的意义,因此,能联合多中心建立中国健康儿童的甲状腺参考值非常必要。目前已经公布的 TSH 研究数据多来自西方人群,还没有中国人群 TSH 参考区间的资料见诸报道,基本上是沿用生产厂商提供的主要来自于欧美人群的资料。本研究显示,TSH 在不同性别间结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$),这与国内报道不一致。有研究表明,老年人和青年人的激素水平有差异,甲状腺功能正常的老年人 TSH 水平略高于年轻人^[8-9]。Juergen 等^[10] 测定了 453 例经严格筛选的年龄 18~60 岁健康人群 TSH 的 95% 参考区间是 0.40~3.77 U/L。Hoogendoorn 等^[11] 调查了 6 434 名荷兰北部年龄 18~85 岁人群 TSH 的 95% 参考区间是 0.34~4.66 mU/L。NACB 检验医学应用准则中提到甲状腺功能正常的志愿者 TSH 值为 0.40~2.50 mU/L,而本研究得到本地区甲状腺功能正常的健康志愿者 TSH 值在 0.38~5.34 mU/L,与上述西方人群的调查结果有一定的差异,更说明了建立本地区健康成年人甲状腺激素参考区间的必要性。

限四川地区,还应扩大区域范围,增加样本量;(2)入选者年龄在 18~65 岁,存在一定的局限性,缺少年龄在 65 岁以上的人群,且 25 岁以下人数较少;(3)TSH 是不稳定的激素,易受糖皮质激素类、生长抑素、多巴胺的影响,本研究未涉及该类数据;(4)目前高灵敏度 TPOAb 的免疫分析实验也可能识别不出部分隐性甲状腺功能紊乱者,因此,正常的人选人群中不排除 TPOAb 假阴性及隐性甲状腺功能紊乱的人员。

综上所述,建立本地区健康成年人甲状腺激素参考区间具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 张敏,申明凤,马增凤. SEROZYME 磁性分离酶联免疫检测测定甲状腺功能指标的参考值[J]. 中国厂矿医学, 2007,20(5):531-532.
- [2] 李君,盖志红,高硕,等. 天津市成人垂体-甲状腺轴激素参考范围调查[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2004,24(4):249.
- [3] 宋新,刘向祯,文江平,等. 北京和上海地区部分健康人群血清甲状腺激素参考区间的初步调查[J]. 中华检验医学杂志, 2012,35(2):156-157.
- [4] 刘春燕,徐裔婷,瞿卫. 体检人群甲状腺激素水平调查[J]. 标记免疫分析与临床, 2014,21(6):642-644.
- [5] 钟宁,王海琴,高雨红,等. 华泾镇老年人亚临床甲减流行病学调查[J]. 上海医药, 2014,35(6):51-53.
- [6] 路万虹,滕伟平,施秉银,等. 中老年人甲状腺结节发病状况调查[J]. 老年医学与保健, 2005,11(3):150-152.
- [7] 阎玉芹,董作亮,董玲,等. 正常孕妇早中晚孕期的甲状腺激素参考值范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008,24(6):609-612.
- [8] Yun S, Min S, Wang Z, et al. Association between calcaneus quantitative ultrasound (QUS) parameters and thyroid status in middle-aged and elderly Chinese men with euthyroidism: a population-based cross-sectional study[J]. Endocrine, 2014,47(1):1-7.
- [9] Fraser CG. Biological Variation: From Principles to Practice[J]. Clin Chim Acta, 2001,331(1):173-174.
- [10] Juergen K, Georg MF, Alexander L, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid[J]. Clin Chem, 2005,51(8):1480-1486.
- [11] Hoogendoorn EH, Hermus AR, Femmie DV, et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex[J]. Clin Chem, 2006, 52(1):104-111.