

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.04.012

自贡地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间*

徐梅, 韦懿[△]

(四川省自贡市妇幼保健院检验科 643000)

摘要:目的 建立自贡地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间。方法 依据美国临床生化研究院(NACB)标准,结合妊娠结局筛选出正常妊娠女性 568 例及非妊娠女性 186 例,分别进行甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺素(TSH)及游离甲状腺素(FT4)检测。结果 妊娠组各期 TSH 和 FT4 总体不服从正态分布。TSH 于 T1 期降低,8—12 周为最低点,然后逐渐上升。FT4 于 T1 期升高,之后下降,18—26 周下降明显。该地区 TSH 生物参考区间:T1 期 0.06~4.37 mIU/L, T2 期 0.27~4.20 mIU/L, T3 期 0.65~5.73 mIU/L。FT4 生物参考区间:T1 期 6.51~13.06 pmol/L, T2 期 4.25~10.54 pmol/L, T3 期 3.86~9.13 pmol/L。结论 该地区参考区间与国内其他地区参考区间相比,存在一定差异。建立妊娠期相应检测体系的甲状腺功能生物参考区间有助于提高妊娠期甲状腺疾病的诊治能力。

关键词:妊娠; 甲状腺功能; 生物参考区间

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)04-0469-03

Biological reference interval of serum thyroid function during pregnancy in Zigong area*WEI Yi, XU Mei[△]

(Department of Clinical Laboratory, Zigong Hospital of Women and Children Health Care, Zigong, Sichuan 643000, China)

Abstract: Objective To establish the biological reference interval of serum thyroid function during pregnancy in Zigong area. **Methods** Based on the standard of NACB, combined with the pregnancy result, 568 cases of normal pregnant women and 186 cases of non pregnant women were selected. Thyroid peroxidase antibody(TPOAb), thyrotropin(TSH) and free thyroxine(FT4) were detected respectively. **Results** The pregnancy data didn't match normal distribution. TSH decreased in the T1 phase, got the rock bottom in 8—12 weeks and then gradually increased. FT4 increased in the T1 phase and then decreased, significantly in 18—26 weeks. **Conclusion:** In Zigong area, the TSH biological reference interval as follows: 0.06—4.37 mIU/L in T1 stage, 0.27—4.20 mIU/L in T2 stage, 0.65—5.73 mIU/L in T3 stage; the FT4 biological reference interval as follows: 6.51—13.06 pmol/L in T1 stage, 4.25—10.54 pmol/L in T2 stage, 3.86—9.13 pmol/L in T3 stage. **Conclusion** There are certain differences in TSH and FT4 biological reference interval during pregnancy in Zigong area compared with other areas in China. To establish corresponding detection system of biological reference interval of thyroid function during pregnancy helps to improve the ability of treatment of thyroid disease during pregnancy.

Key words: pregnancy; thyroid function; biological reference interval

甲状腺疾病是妊娠期常见的内分泌疾病之一,主要包括甲状腺毒症、甲状腺功能减退(临床甲减及亚临床甲减)、低甲状腺素血症和甲状腺自身抗体阳性等。有研究显示,10%~15%的孕妇妊娠期出现甲状腺功能异常^[1]。原发疾病或妊娠期并发疾病,均有可能对妊娠结局造成不良后果,甚至影响胎儿的神经智力发育。由于妊娠期女性免疫、内分泌和代谢方面发生较大变化,若采用非孕期女性甲状腺功能参考区间评估孕妇甲状腺功能状态,容易造成临床漏诊或误诊,影响母婴健康。2012 年《妊娠和产后甲状腺疾病

诊治指南》^[2]建议各地区建立妊娠特异性甲状腺功能指标参考值,正确评估妊娠期甲状腺功能。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 4 月至 2017 年 1 月在自贡市妇幼保健院产检的孕妇分孕期进行血清甲状腺功能检测,包括促甲状腺素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),并随访其妊娠结局。依据美国临床生化研究院(NACB)标准,结合妊娠结局筛选出符合条件的正常妊娠女性 568 例,其中 T1 期(1—12 周)221 例;T2 期(>12—27

* 基金项目:四川省自贡市重点科技计划任务项目(2016ZC51)。

作者简介:徐梅,女,技师,主要从事临床生化免疫研究。△ 通信作者,E-mail:164081456@qq.com。

周)187例;T3期(>27—40周)160例。妊娠组纳入标准为:(1)单胎妊娠。(2)本地居住时间大于1年。(3)TPOAb和/或甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阴性者。(4)排除有甲状腺疾病个人史、家族史或其他自身免疫性疾病史者。(5)排除可见或可触及的甲状腺肿及服用药物者(雌激素除外)。(6)无妊娠剧吐、滋养层细胞病、先兆子痫。对照组选用该院同期对应年龄段的育龄期非妊娠女性186例,符合上述(2)~(5)标准者均可纳入。

1.2 仪器与试剂 TSH及FT4检测采用深圳迈瑞CLI-2000i型全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂,测定结果总不精密度均小于10%,TSH最低检测限小于或等于0.005 mIU/mL,功能灵敏度小于或等于0.02 mIU/mL,FT4最低检测限小于或等于0.3 ng/dL。室内质控均采用迈瑞配套低值和高值质控品,每年参加原卫生部室间质评,成绩合格。TPOAb检测采用意大利索灵公司Diasorin LIAISON XL化学发光免疫分析仪及配套试剂,日间质量控制采用伯乐第三方质量控制品。

1.3 方法 2组研究对象进行体格检查并填写问卷调查表,留取空腹静脉血清。严格按照实验操作规程检测各组空腹血清TSH、FT4、TPOAb水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS21.0统计软件进行数据分析,计量资料进行正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布计量资料以 $M(P_{2.5}, P_{97.5})$ 表示。采用Kruskal Wallis检验进行多组间的比较, $\alpha=0.05$;两组之间的比较采用Wilcoxon秩和检验, $\alpha=0.05/6=0.0083$ 。

2 结 果

2.1 2组研究对象计量资料数据分布及参考区间 对照组和妊娠组各期年龄、孕周均不服从正态分布,各组年龄中位数均为27岁,对照组和妊娠组各期年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。TSH和FT4总体不服从正态分布,采用中位数(M)及百分位数($P_{2.5}, P_{97.5}$)建立95%CI生物参考区间。见表1。

表1 2组研究对象甲状腺功能血清指标生物参考区间 $[M(P_{2.5}, P_{97.5})]$

组别	时间	例数(n)	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)
对照组	非孕期	186	1.92(0.67~4.08)	7.96(6.24~13.32)
妊娠组	T1期	221	1.45(0.06~4.37) [#]	9.14(6.51~13.06) [#]
	T2期	187	1.86(0.27~4.20) ^{**}	7.72(4.25~10.54) ^{**}
	T3期	160	2.34(0.65~5.73) ^{**}	5.92(3.86~9.13) ^{**}

注:与对照组比较,[#] $P<0.05$;与前一妊娠期比较,^{*} $P<0.05$

2.2 TSH、FT4指标随孕周变化趋势 以孕周为横轴,每2周的TSH、FT4水平中位数为纵轴,获得TSH、FT4随孕周变化的趋势。TSH水平于T1期降低,8—12周为最低点,然后逐渐上升。对照组和妊娠组不同孕期的TSH分布,差异有统计学意义($\chi^2=70.128, P<0.01$),妊娠组T1期TSH水平中位数比

对照组降低24.48%,T2期下降3.13%,T3期升高21.88%。FT4于T1期升高,之后下降,18—26周下降明显。不同孕期的FT4分布差异有统计学意义($F=273.187, P<0.01$)。与对照组中位数比较,FT4 T1期中位数升高14.82%($P<0.05$);T2期开始下降,约3.01%,T3期下降25.63%,T3期水平较平稳。见图1、2。

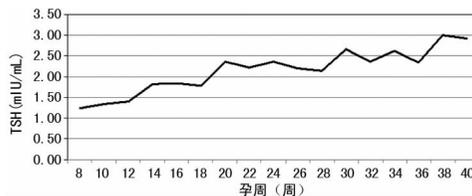


图1 TSH中位数随孕周变化趋势图

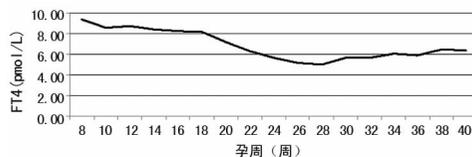


图2 FT4中位数随孕周变化趋势图

3 讨 论

妊娠期甲状腺功能异常会导致流产、早产、胎盘早剥、胎儿窘迫和低出生体质量,甚至引起子代甲状腺功能紊乱,影响胎儿神经智力发育^[3-4]。由于妊娠期特殊生理变化、高代谢状态等容易掩盖甲状腺疾病症状,对孕期甲状腺疾病的诊断,很大程度上要依赖实验室提供的甲状腺功能血清指标,因此对孕期女性血清甲状腺功能的监测十分重要。妊娠期内分泌和代谢发生巨大变化,如T1期甲状腺素结合球蛋白(TBG)增加,造成TT4、TT3水平增加;T1期HCG与TSH受体(TSHR)结合,刺激甲状腺产生甲状腺激素,负反馈抑制TSH,使TSH降低、FT4升高等,导致不能使用非妊娠期女性甲状腺功能正常参考值评价妊娠期女性的甲状腺功能。

受经济因素、人群认知度等影响,本研究选用TSH、FT4 2个指标进行统计分析,人群筛选方面,依据NACB标准,对孕期按美国甲状腺协会(ATA)推荐的标准分期,筛选出本地居住至少1年(碘营养状态一致)的妊娠女性568例及非妊娠女性186例进行分析比较。本研究结果显示,自贡地区TSH生物参考区间:T1期0.06~4.37 mIU/L,T2期0.27~4.20 mIU/L,T3期0.65~5.73 mIU/L。FT4生物参考区间:T1期6.51~13.06 pmol/L,T2期4.25~10.54 pmol/L,T3期3.86~9.13 pmol/L。与对照组比较,T1期TSH呈降低趋势而FT4升高,与上述妊娠期生理变化一致,TSH于8—12周下降至最低点,可能与HCG水平达到峰值有关^[5]。本研究结果表明,自贡地区T1期TSH的生物参考区间为0.06~4.37 mIU/L,与李晨嫣等^[6]报道的辽宁省3市4800例孕妇妊娠早期TSH激素水平(0.14~4.87 mIU/L)有所差异,也与国内其他地区建立的参考范围有一定差

异^[7-11]。出现这种差异的原因可能是地理环境、碘摄入、检测体系等。目前国内甲状腺激素常规检测方法为化学发光法,但因方法学、细节及结合部位不同等原因,不同试剂之间的检测结果常无可比性,建立的参考值范围有明显差异^[12-13]。因此,在形成完善的标准化甲状腺激素检测程序之前,应建立地区相应检测体系的妊娠各期参考区间。

2011 年美国甲状腺协会(ATA)指南提出 TSH T1 期参考范围为 0.1~2.5 mIU/L^[14]。但近几年较多国内研究文献^[7-11]报道的汉族女性妊娠期甲状腺激素参考值范围 TSH 上限值几乎都高于 ATA 推荐参考值的上限,表明 ATA 标准并不适用于中国汉族孕妇。相比之下,0.06~4.37 mIU/L 这个水平更能代表自贡地区妊娠期女性的早期甲状腺功能。在亚临床甲状腺功能减退(SCH)的诊断方面,若以本研究的 4.37 mIU/L 作为上限,T1 期 SCH 的发病率为 2.71%(6/221),明显低于以 2.5 mIU/L 为上限的 18.55%(41/221),与李春睿等^[15]发表的《2014 年欧洲甲状腺学会关于孕妇与儿童亚临床甲状腺功能减退指南的解读》的中国孕妇孕期 SCH 发病率为 4% 的统计较相符。目前我市各级医疗单位尚未建立妊娠期特异性甲状腺功能血清学指标生物学区间,多数临床医师仍将 ATA 的 2.5 mIU/L 标准作为 SCH 的诊断依据,造成一定的误诊率。根据本研究建立的参考区间能降低亚临床甲状腺功能减退的过度诊断,辅助临床提高妊娠期甲状腺疾病的诊治能力,较大程度上避免医疗资源浪费,减少医源性甲状腺功能紊乱发生,有利于母婴健康。

参考文献

[1] CHANG D L, PEARCE E N. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy; a review of the clinical evidence and current guidelines [J]. J Thyroid Res, 2013 (20): 851-855.
 [2] 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(5): 354-371.
 [3] 杨昱, 王晓东, 王昆, 等. 妊娠与甲状腺疾病的重新审视 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(12): 1135-1139.
 [4] 樊向维. 妊娠期母体甲状腺功能变化及其对胎儿的影响 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(3): 330-334.
 [5] 威廉姆斯, 著, 向红丁, 译. 内分泌学[M]. 11 版. 北京: 人民军医出版社, 2011: 323-325.
 [6] 李晨梅, 单忠艳, 毛金媛, 等. 评估妊娠早期甲状腺功能: 中国妊娠妇女妊娠早期 TSH 参考上限的合理制定[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(12): 1047-1052.
 [7] 杨建波, 甘西伦, 王明霜, 等. 川南地区各孕期甲状腺激素变化及参考范围[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(5): 498-500.
 [8] 王慧慧, 张培, 赵会丹, 等. 妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(6): 996-1000.
 [9] 黄璐, 罗丹, 王利明, 等. 成都地区妊娠期特异性甲状腺激素水平参考值范围的探讨及临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(4): 269-272.
 [10] 武春梅, 李玲, 杜叶平, 等. 不同孕期不同年龄段孕妇甲状腺激素水平的研究分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1324-1326.
 [11] 张宁, 闫素文, 徐斌, 等. 建立地区、孕龄和方法特异性甲状腺激素参考值范围在妊娠期甲状腺功能评价中的作用 [J]. 发育医学电子杂志, 2013, 1(1): 23-27.
 [12] 王建琼, 牛华, 陈玲, 等. 两套不同检测系统甲状腺激素测定结果的可比性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 34(21): 2953-2954.
 [13] 许诗珺, 范建霞, 杨帅, 等. 不同促甲状腺激素和游离甲状腺素检测试剂对妊娠期甲状腺功能检测结果的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(2): 81-86.
 [14] 沈莺, 李梅芳, 李连喜. 美国甲状腺协会 2011 年妊娠期及产后甲状腺疾病诊治指南解读[J]. 世界临床药物, 2011, 32(10): 634-639.
 [15] 李春睿, 徐书杭, 刘超. 2014 年欧洲甲状腺学会关于孕妇与儿童亚临床甲状腺功能减退指南的解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3): 201-204.

(收稿日期: 2017-07-27 修回日期: 2017-10-19)

(上接第 468 页)

[8] NESTLE U, WALTER K, SCHMIDT S, et al. 18F-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer; high impact in patients with atelectasis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 44(3): 593-597.
 [9] BASU S, ABHYANKAR A. The added clinical value of 18F-FDG PET/CT in evaluating intratracheal recurrence of differentiated thyroid carcinoma; implications for planning surgery, assessing its completeness, and planning radioiodine therapy[J]. J Nucl Med Technol, 2013, 41(4): 302-305.
 [10] TIMMERS H J, CHEN C C, CARRASQUILLO J A, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by 18F-fluorodeoxyglucose

(18F-FDG) positron emission tomography [J]. J Natl Cancer Inst, 2012, 104(9): 700-708.
 [11] BLEEKER G, TYTGAT G A, ADAM J A, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG-PET imaging for diagnosing neuroblastoma[J]. Cell, 2015, 51(20): 263-269.
 [12] BOREN E L, JR A, DELBEKE D, et al. Comparison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI[J]. Eur J Nucl Med, 2009, 26(4): 379-387.
 [13] ISRAEL O, MOR M, GAITINI D, et al. Combined functional and structural evaluation of cancer patients with a hybrid camera-based PET/CT system using (18) F-FDG [J]. J Nucl Med, 2002, 43(9): 1129-1136.

(收稿日期: 2017-07-10 修回日期: 2017-09-14)