

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.20.008

湖北省十堰市不同孕期血清甲状腺功能指标参考值建立^{*}

陈永梅¹, 范荣梅¹, 龚兴瑞^{2△}

1. 湖北医药学院生物医学工程学院, 湖北十堰 442000;

2. 湖北省十堰市太和医院/湖北医药学院附属医院麻醉科, 湖北十堰 442000

摘 要:目的 建立南水北调水源区中心城市十堰市不同孕期孕妇血清甲状腺功能指标参考值。方法 以 597 例健康单胎孕妇作为观察组, 595 例非妊娠期健康妇女作为对照组。采用化学发光法检测观察组孕早、中、晚期及对照组血清甲状腺激素水平, 以中位数和 95% 可信区间表示生物参考区间(参考值), 并绘制不同孕期甲状腺激素变化趋势图。结果 观察组孕早、中、晚期血清促甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、总三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素和总甲状腺素水平变化较大, 不同孕期组内比较及与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且与美国甲状腺学会指南制定的参考值存在差异。结论 该参考值可作为十堰市孕妇筛查和诊治甲状腺疾病的重要参考依据。

关键词: 孕期; 血清甲状腺功能; 参考值; 甲状腺激素; 变化趋势

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)20-2939-04

Establishment of serum thyroid function reference value in Shiyan city, Hubei province during different pregnancy periods^{*}

CHEN Yongmei¹, FAN Rongmei¹, GONG Xingrui^{2△}

1. School of Biomedical Engineering, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China;

2. Department of Anesthesiology, Taihe Hospital/Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Abstract: **Objective** To establish the reference value of serum thyroid functions of pregnant women in Shiyan city, the central city of the water source area of The South-to-North Water Transfer Project. **Methods** A total of 597 healthy single tire pregnant women were taken as observation group and 595 non-pregnant healthy women were selected as control group. The thyroid hormone levels in the early, middle and late pregnancy and the control group were detected by chemiluminescence. The median and 95% confidence interval were used to represent the biological reference interval (reference value) and trend chart of thyroid hormone changes in different stages of pregnancy were plotted. **Results** Serum total thyroxine, free triiodothyronine, total triiodothyronine, free thyroxine and total thyroxine varied greatly. And the levels of the indicators in different stages of pregnancy had statistical significances with the control group ($P < 0.05$). And there were differences in reference values developed by the American thyroid Association (ATA) guidelines. **Conclusion** The above reference value can be used as an important reference for screening and diagnosis of thyroid diseases in pregnant women in this area.

Key words: gestational stages; serum thyroid function; reference range; thyroid hormone; change trend chart

甲状腺功能异常是一类碘摄入异常引起的以甲状腺功能减退(简称甲减)和甲状腺功能亢进(简称甲亢)为主的内分泌疾病, 临床表现为甲状腺不同程度肿大, 且以妊娠妇女为高发人群^[1]。孕妇甲状腺功能不足, 容易增加早产、流产、胎儿智力低下等妊娠不良结局^[2]。通过孕期定期检查甲状腺功能状态, 及时发现和治疗孕妇甲亢、甲减, 对保护妇女健康和提高出

生人口素质具有十分重要的意义^[3]。目前, 报道不同孕期甲状腺激素参考值的数据较多, 各研究之间差异较大, 且均为区域性标准。十堰市地处鄂西北秦巴山区, 是我国南水北调水源区核心城市, 因外环境缺碘严重, 水源及食物含碘量低, 是甲状腺功能紊乱及妊娠期甲状腺疾病的高发区, 也是新生儿甲状腺功能异常的多发区^[4]。十堰市目前尚未建立适合本区域的

^{*} 基金项目: 湖北医药学院人才启动金资助计划项目(2016QDJZR27)。

作者简介: 陈永梅, 女, 副主任技师, 主要从事生物化学检验与流行病学调查方面的研究。△ 通信作者, E-mail: chendohongjob@163.com。

甲状腺激素参考值,妇产科及内分泌科医生在诊治甲状腺功能异常时,没有科学、有效及可靠的正常值作为参考依据,仅参照 2011 年美国甲状腺学会(ATA)制定的指南中的标准作为正常参考值^[5]。目前我国临床诊断、治疗、检测孕妇甲状腺疾病主要参考 ATA 制定的指南,但这一标准并不完全适合我国不同地区,以这一标准确定的甲状腺功能指标正常值来评估我国不同地区孕妇甲状腺功能欠妥,可能存在过度诊断亚临床甲状腺功能异常的可能性,因此,建立各地区标准或参考值意义重大。鉴于这一现状,本项目通过研究十堰市不同年龄段健康孕妇不同孕期血清甲状腺激素水平,试图建立南水北调水源区中心城市十堰市不同孕期血清甲状腺功能指标参考值,以期减少过度诊断现象,并及时发现和治疗孕妇甲亢、甲减,保护妇女健康和提高出生人口素质,为拟订孕妇合理碘摄入量及临床妊娠期甲状腺疾病的诊断和治疗标准提供科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用美国国家临床与生物化学学院指南关于甲状腺功能筛查的建议方法进行研究,筛选 2017 年 1 月至 2018 年 9 月在十堰市太和医院门诊建卡就诊的健康单胎孕妇 597 例作为观察组,并以 595 例非妊娠期健康妇女作为对照组。观察组年龄 21~43 岁,平均(29.02±3.64)岁,均为单胎健康孕妇。对照组年龄 20~41 岁,平均(30.78±2.97)岁,均为未婚未孕、已婚未孕、已婚经产妇及未婚流产等自愿参与本研究的非妊娠期健康妇女。两组研究对象在例数、年龄等一般基线资料方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过湖北医药学院人才启动金资助计划项目立项,并获得十堰市太和医院伦理委员会批准,所有参与研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究观察组纳入标准:(1)均为汉族、年龄 20~43 岁的单胎妊娠健康妇女;(2)有加碘盐的生活史 10 年以上;(3)甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)均为阴性;(4)均无甲减或甲亢症状及体征,无甲状腺

肿大;(5)妊娠期间未服用抗甲状腺或含碘药物,排除甲状腺疾病家族史、甲状腺手术史、甲状腺功能异常史、1 型糖尿病及其他自身免疫性疾病史,且无妊娠剧吐、流产史^[6]。排除标准:(1)非十堰市或非长期在十堰市居住、生活及非单胎妊娠健康妇女;(2)TGAb 和 TPOAb 阳性,或甲状腺受体抗体阳性;(3)既往有甲状腺疾病家族史或个人史者;(4)既往有服用甲状腺激素或抗甲状腺药物者;(5)排除甲状腺肿大者;(6)排除可能影响检测结果的中重度贫血、消化道出血及严重心脑血管疾病者。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为西门子全自动化学发光免疫分析仪(德国,ADVIA Centaur XP),血清促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)检测试剂盒购自 Siemens Healthcare Diagnostics inc 公司(批号:96123304、0049221、23229201、03816087、35513183)。

1.3 方法 检测时取观察组孕早期(孕周<12 周)、孕中期(孕周 12~<26 周)、孕晚期(孕周 26~36 周)及对照组对象晨间空腹肘正中静脉血 3 mL 于肝素抗凝管内待检,室温下静置 2 h,检测时将静脉血标本以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,-20℃保存备检,采用化学发光法检测血清 TSH、FT3、TT3、FT4、TT4 水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料以中位数(M)和 95%可信区间(CI)表示,根据资料类型选择 t 检验或方差分析或秩和检验进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组各孕期及对照组 TSH、FT3、TT3、FT4、TT4 参考区间比较 见表 1。观察组孕早、中、晚期 TSH、FT3、TT3、FT4 和 TT4 水平变化较大,不同孕期组内比较及与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 观察组各孕期及对照组甲状腺激素参考区间比较[$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$]

组别	<i>n</i>	时间	TSH(mIU/L)	FT4(pmol/L)	FT3(pmol/L)	TT4(nmol/L)	TT3(nmol/L)
对照组	595	非妊娠期	1.900(0.364~5.601)	15.93(10.29~25.72)	3.96(2.76~7.65)	97.25(58.06~161.23)	1.52(0.95~2.62)
观察组	597	孕早期	1.260(0.019~4.551) ^a	17.21(12.74~25.67) ^a	4.39(3.61~7.13) ^a	146.24(78.60~233.50) ^a	1.81(1.24~5.81) ^a
		孕中期	1.690(0.134~4.814) ^{ab}	14.27(11.05~23.98) ^{ab}	3.54(2.51~5.98) ^{ab}	173.98(98.98~243.91) ^{ab}	2.17(1.55~5.25) ^{ab}
		孕晚期	1.920(0.254~6.987) ^{bc}	12.59(10.43~22.34) ^{abc}	3.07(2.21~5.56) ^{abc}	190.25(102.54~251.98) ^{abc}	2.63(1.59~5.42) ^{abc}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与孕早期比较,^b $P<0.05$;与孕中期比较,^c $P<0.05$

2.2 孕早、中、晚期 TSH、FT3 和 TT3 生物指标随孕周变化趋势 见图 1。本研究以对照组非妊娠期及观察组孕早、中、晚期作为横坐标,以所测 TSH、FT3、

FT4、TT3 和 TT4 水平中位数作为纵坐标绘制不同孕期甲状腺激素变化趋势图。观察组孕早期 TSH 水平明显低于非妊娠期及孕中、晚期,差异均有统计学

意义($P<0.05$),之后随着孕期增加而升高,但孕中期仍然低于非妊娠期,差异均有统计学意义($P<0.05$),孕晚期恢复至非妊娠期水平。FT3 与 TSH 变化相反,孕早期高于非妊娠期,随着孕期增加,FT3 水平逐渐降低,孕中期低于非妊娠期和孕早期,孕晚期低于孕中期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而 TT3 水平则随着孕期增加而升高,孕早期高于非妊娠期,孕中期高于孕早期,孕晚期高于孕中期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

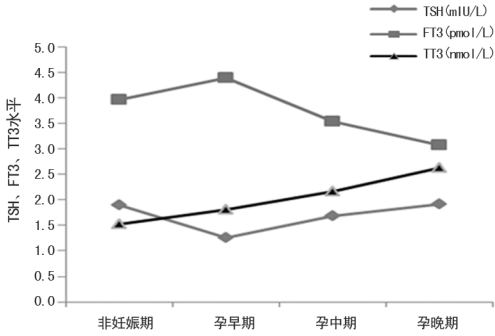


图 1 孕早、中、晚期 TSH、FT3 和 TT3 生物指标随不同孕期变化趋势

2.3 孕早、中、晚期 TT4、FT4 生物指标随孕周变化趋势 TT4 水平随孕期增加而升高,孕早期高于非妊娠期,孕中期高于孕早期,孕晚期高于孕中期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 2。FT4 变化与 TSH 相似,孕早期高于非妊娠期,随着孕期增加而逐渐降低,孕中期低于非妊娠期和孕早期,孕晚期低于孕中期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

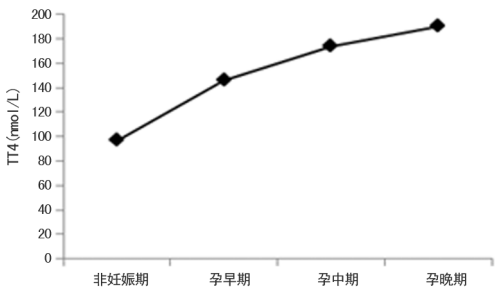


图 2 孕早、中、晚期 TT4 生物指标随不同孕期变化趋势

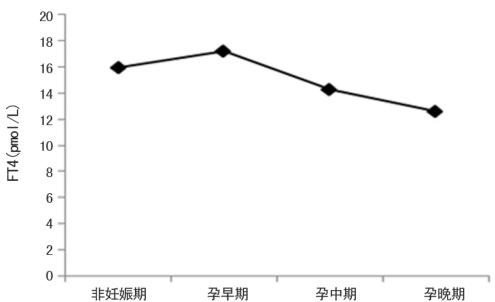


图 3 孕早、中、晚期 FT4 生物指标随孕周变化趋势

3 讨论

甲状腺激素参考值对于筛查、临床诊断和治疗甲状腺疾病具有重要意义,随着国家二孩政策的实施,

高龄产妇数量不断增加,提高出生人口素质关系到中国社会未来的发展^[7]。由于妊娠会对甲状腺产生压力刺激,造成的生理变化包括血浆容量增加、甲状腺结合球蛋白增多等,孕妇甲状腺激素水平较非妊娠时发生了变化,因甲状腺功能异常对母体和胎儿产生较大危害,严重者可能导致妊娠不良事件发生^[8]。如果沿用健康成人的甲状腺激素参考值作为诊断和治疗妊娠甲状腺功能紊乱的依据,会增加妊娠期甲状腺功能误诊和漏诊的概率,不利于优生优育的基本国策,并且妊娠期甲状腺激素变化和参考范围存在种族和地区差异,建立适合本地区孕妇甲状腺激素参考范围非常重要。目前,世界上多个地区已建立了孕期甲状腺激素参考值,而在我国仅有天津、浙江等沿海地区有建立区域性妊娠期甲状腺激素参考范围的报道。我国目前大多数地区还延用 2011 年 ATA 指南推荐的参考范围,因国内外临床研究均发现妊娠期妇女 TSH 水平与该参考范围有明显差异,因此,ATA 于 2017 年发布了《2017 年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》,建议各地区应建立符合地方碘摄入现状的不同妊娠期特异性 TSH 参考范围,以期及时发现和治疗孕妇甲亢、甲减,保护妇女健康,提高出生人口素质,为本地区准确诊断妊娠期甲状腺功能异常提供依据^[9]。

十堰市地处秦巴山区,土壤中含碘量较平原地区低,甲状腺疾病发病率明显高于平原地区,低碘摄入对妊娠期孕妇特殊的生理代谢和甲状腺疾病的发病率均可造成严重影响,关注碘缺乏对孕妇及新生儿甲状腺功能的影响均有重要意义。因此,本研究旨在建立本地区自己的妊娠期特异的血清甲状腺功能指标参考范围^[10]。根据美国国家临床与生物化学学院指南的推荐方法,本研究严格筛选十堰市健康单胎孕妇案例,集中对孕妇孕早、中、晚期甲状腺功能进行观察,探讨适合本地区各孕期甲状腺激素水平的参考值范围。

本研究结果显示,观察组孕早期 TSH 水平明显低于非妊娠期及孕中、晚期,之后随着孕期增加而升高,但孕中期仍然低于非妊娠期,孕晚期恢复至非妊娠期水平。这一结果可能是因为在妊娠 1 周左右时体内人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平升高,至孕早期结束时达高峰而导致孕早期 TSH 水平明显降低,然后随 HCG 水平下降而逐渐升高^[11]。另外,HCG 不仅与 TSH 有相同的 α 亚单位和相似的 β 亚单位,而且有相同的受体亚单位,因此也能部分发挥类似 TSH 的生理学作用,由于高水平的 HCG 可刺激 TSH 分泌,进而可反馈性抑制 TSH 分泌^[12-13]。至孕中、晚期由于 HCG 分泌逐渐下降,TSH 水平随之升高。本研究结果显示,TSH 水平变化规律与不同孕

期 HCG 的变化规律一致。本研究确立的十堰市孕早、中、晚期 TSH 参考值分别为 0.019~4.551、0.134~4.814 和 0.254~6.987 mIU/L。孕早、中、晚期 TSH 参考值上限分别为 4.551、4.814、6.987 mIU/L,与国内多项研究报告的 TSH 参考值($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)上限相近,均较 2011 年 ATA 指南推荐的参考值上限(2.5 mIU/L)高^[14]。另外,孕早、中、晚期 TSH、FT3、FT4、TT3 和 TT4 生物指标随孕周变化趋势显示,FT3 和 FT4 水平孕早期高于非妊娠期,孕中期低于非妊娠期和孕早期,孕晚期低于孕中期。而孕早期 TT3 和 TT4 高于非妊娠期,并且随孕期推进而逐渐升高,各孕期组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。通过对 TT3 和 TT4 参考值中位数比较发现,孕早、中、晚期 TT3 中位数是非妊娠期的 1.190 倍、1.427 倍和 1.731 倍,TT4 中位数是非妊娠期的 1.503 倍、1.788 倍和 1.956 倍,这一变化规律与国内多项报道相似,只是不同妊娠阶段存在一定的差异^[15]。造成不同地区间的差异可能与检测仪器、检测方法 & 检测试剂不同,以及不同地区人群碘的摄入量存在差异等因素有关。因此,各实验室根据本单位所用检测仪器和方法建立本地区妊娠特异性甲状腺激素参考区间是非常必要的。本研究结果显示,南水北调水源区中心城市十堰市健康孕妇不同孕期甲状腺激素水平变化较大,且与 2011 年 ATA 指南制定的正常参考值有一定差异。

本研究通过对十堰市健康非妊娠期妇女及孕妇不同孕期甲状腺激素的观察,在成功建立南水北调水源区核心城市十堰市单胎健康孕妇不同孕期甲状腺激素参考值范围的基础上,发现 TSH 参考值较 2011 年 ATA 指南推荐的参考值上限高,这一研究结果一方面揭示了十堰市甲状腺功能的变化规律。本研究所制订的参考值范围为制订孕妇合理碘摄入量及临床诊断、治疗、检测和预防孕妇甲状腺疾病、保障优生优育提供了重要参考依据。

参考文献

- [1] 王茹. 3 项指标检测在甲状腺疾病诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1268-1270.
- [2] 张洁, 寇莹, 马丽, 等. 正常孕妇不同孕期甲状腺功能参考范围的分析研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3):

144-145.

- [3] MARIA M, LISBETH D, VIBEKE M, et al. Maternal Iodine status is associated with offspring language skills in infancy and toddlerhood[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1270-1275.
- [4] 叶章宇, 纪宏先, 党洪霞, 等. 十堰市 2009 年县乡级医疗机构新生儿甲状腺筛查分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(8): 1428-1429.
- [5] STAGNAROGREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2012, 8(1): 1081-1125.
- [6] 陈刚, 杨悦, 沈艳, 等. 北京地区妇女妊娠期甲状腺功能参考范围序贯研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(8): 789-792.
- [7] 徐梅, 韦懿. 自贡地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(4): 469-471.
- [8] 代琳, 安红歌. 亚临床甲状腺功能减退症对孕妇母婴结局的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1793-1795.
- [9] 丁榕, 范建霞. 美国甲状腺学会《2017 年妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》解读[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(3): 165-167.
- [10] 张广清, 葛晶晶, 苏景霞, 等. 清远地区孕妇碘营养状况调查及对新生儿甲状腺功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(15): 90-92.
- [11] 毛艳玲, 杨进, 何芳, 等. 不同妊娠期亚临床甲状腺功能减退症孕妇血红蛋白水平与促甲状腺激素的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 13(6): 505-508.
- [12] ALEMU A, TEREFE B, ABEBE M, et al. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: a review[J]. Int J Reprod Biomed, 2016, 14(11): 677-686.
- [13] TAYLOR P N, RAZVI S, PEARCE S H, et al. Clinical review: a review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3562-3571.
- [14] MOLETI M, TRIMARCHI F, VERMIGLIO F. Thyroid physiology in pregnancy[J]. Endocr Pract, 2014, 20(6): 589-596.
- [15] 陈伯尼, 陈志辉, 兰莺, 等. 福建省不同孕期孕妇甲状腺功能指标参考值的建立和运用[J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(5): 357-360.

(收稿日期: 2019-04-17 修回日期: 2019-06-26)