

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.24.011

惠州地区各妊娠期孕妇甲状腺功能指标参考区间建立及妊娠早期不同 TPOAb 滴度对甲状腺功能的影响

梁 艳¹, 邱海山^{1△}, 彭林平², 罗浩元³

1. 广东省惠州市第二人民医院检验科, 广东惠州 516000; 广东省惠州市第一人民医院:
2. 内分泌科; 3. 检验科, 广东惠州 516000

摘要:目的 建立惠州地区各妊娠期孕妇甲状腺功能指标的参考区间, 并探讨妊娠早期不同甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)滴度对甲状腺功能的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月于惠州市第一人民医院产检的 450 例健康单胎妊娠孕妇用于建立血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)的参考区间。另随机抽取 1 073 例妊娠早期孕妇来调查不同年龄段孕妇甲状腺功能指标的变化, 以及不同 TPOAb 滴度(高滴度组、中滴度组、正常滴度组)下甲状腺功能指标的变化情况。结果 惠州地区妊娠早、中、晚期孕妇 TSH 的参考区间分别为 0.01~3.01、0.64~4.60、0.81~4.68 mIU/L, FT4 的参考区间分别为 10.86~22.34、9.87~20.76、7.68~19.07 pmol/L, FT3 的参考区间分别为 3.51~6.40、3.68~6.28、3.67~6.09 pmol/L。FT4 水平随孕妇年龄增高呈降低趋势, 年龄 <25 岁、25~<35 岁的孕妇 FT4 水平与年龄 ≥35 岁的孕妇比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。高滴度组的 TSH 水平高于正常滴度组, FT3 水平低于正常滴度组, FT4 水平低于中滴度组和正常滴度组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。根据《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》推荐的参考区间与该研究建立的参考区间所诊断的亚临床性甲状腺功能减退症(简称亚甲减)发生率分别为 3.65%、10.95%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 妊娠早期 TPOAb 滴度与甲状腺功能异常相关, 建立惠州地区不同妊娠期孕妇甲状腺功能指标参考区间可提高亚甲减的检出率, 对妊娠期甲状腺功能异常的早期诊治有指导意义。

关键词:妊娠期; 甲状腺功能; 参考区间; 甲状腺过氧化物酶抗体

中图法分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)24-3593-05

Establishment of reference interval of thyroid function indexes of pregnant women in each pregnancy periods and the influence of different TPOAb titers in early pregnancy on thyroid function in Huizhou area

LIANG Yan¹, QIU Haishan^{1△}, PENG Linping², LUO Haoyuan³

1. Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong 516000, China; 2. Department of Endocrinology; 3. Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Huizhou, Huizhou, Guangdong 516000, China

Abstract: Objective To establish the reference interval of thyroid function indexes of pregnant women in each pregnancy periods in Huizhou area, and to explore the influence of different thyroid peroxidase antibody (TPOAb) titers in early pregnancy on thyroid function. **Methods** A total of 450 healthy singleton pregnant women undergoing birth check from January 2017 to December 2018 in First People's Hospital of Huizhou were selected to establish reference intervals of serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4) and free triiodothyronine (FT3). In addition, 1 073 pregnant women in early pregnancy were randomly selected to investigate the changes of thyroid function indexes in different age groups, and the changes of thyroid function indexes in different TPOAb titers (high titer group, medium titer group and normal titer group). **Results** The reference intervals of TSH for pregnant women in the early, middle and late stages of pregnancy in Huizhou area were 0.01–3.01, 0.64–4.60, 0.81–4.68 mIU/L, and the reference intervals of FT4 were 10.86–22.34, 9.87–20.76, 7.68–19.07 pmol/L, the reference intervals of FT3 were 3.51–6.40, 3.68–6.28, 3.67–6.09 pmol/L respectively. The level of FT4 decreased with the increase of pregnant women's age. The FT4 level of pregnant women aged <25, 25–<35 years old was significantly different from that of pregnant women aged ≥35 years old ($P < 0.05$). TSH level in high titer group was higher than that in normal titer group, FT3 level was lower than that in normal titer group, FT4 level was lower than that in me-

dium titer group and normal titer group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of subclinical hypothyroidism was 3.65% and 10.95% according to the reference interval recommended by "guidelines for diagnosis and treatment of thyroid diseases in pregnancy and postpartum (second edition)" and the reference interval established in this study, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** TPOAb titers in early pregnancy are related to abnormal thyroid function. Establishing reference interval for thyroid function indexes of pregnant women in different pregnancy periods in Huizhou area can improve the detection rate of subclinical hypothyroidism, and has guiding significance for early diagnosis and treatment of abnormal thyroid function in pregnancy.

Key words: pregnancy periods; thyroid function; reference interval; thyroid peroxidase antibody

在妊娠期间,甲状腺将同时出现形态学和生理学上的一系列适应性变化来满足孕妇和胎儿的需求,如甲状腺体积增大、甲状腺相关激素水平改变等,容易引起甲状腺功能紊乱,导致甲状腺相关疾病,如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退(以下简称甲减)及自身免疫性甲状腺炎等的发生,对孕妇及胎儿产生不良影响^[1]。然而,孕妇出现甲状腺功能紊乱时并不总是表现出明显的症状,即使有症状,往往也会被认为是妊娠相关的生理现象^[2]。因此,准确评估甲状腺功能对妊娠期甲状腺疾病的诊治具有十分重要的意义。由于实验室甲状腺功能指标的参考区间来源于正常非妊娠期女性,使用该区间在妊娠期评估孕妇的甲状腺功能欠准确,还有可能造成妊娠期甲状腺疾病的误诊和漏诊。我国 2019 年发布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》^[3](以下简称指南)推荐各单位或地区建立妊娠期特异性的血清甲状腺功能指标参考区间。甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)是自身免疫性甲状腺疾病的特异性抗体,研究表明,在妊娠早期 TPOAb 阳性与妊娠期甲减、流产和产后甲状腺炎等疾病的发生有密切联系,在自身免疫性甲状腺疾病的诊断、治疗和疗效预测中具有重要价值^[4]。本研究不仅建立了惠州地区妊娠早、中、晚期孕妇的甲状腺功能指标参考区间,还调查了在 TPOAb 异常情况下孕妇甲状腺功能指标的变化情况,进一步探讨了甲状腺功能指标联合自身抗体检测在妊娠期甲状腺疾病筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月于惠州市第一人民医院产检的 450 例健康单胎妊娠孕妇作为研究对象,用于建立血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)的参考区间。根据美国甲状腺学会推荐的妊娠分期标准,450 例孕妇中,妊娠早期 150 例,年龄(29.09 ± 4.71)岁;妊娠中期 150 例,年龄(27.85 ± 4.48)岁;妊娠晚期 150 例,年龄(28.63 ± 5.15)岁。另选取妊娠早、中、晚期健康孕妇各 20 例用于验证建立的参考区间。随机抽取 1 073 例妊娠早期孕妇来调查不同年龄段孕妇甲状腺功能指标的变化及不同 TPOAb 滴度下甲状腺功能指标的变化情况,其中 <

25 岁的有 246 例,25~<35 岁的有 689 例,≥35 岁的有 138 例。分组依据:以 TPOAb 水平 <34.0 IU/mL 为正常滴度,≥124.8 IU/mL(124.8 IU/mL 为 $P_{97.5}$ 对应的 TPOAb 水平)为高滴度,34.0~<124.8 IU/mL 为中滴度,将 1 073 例孕妇分为高滴度组、中滴度组和正常滴度组,但按上述标准分组后发现正常滴度组样本量很大,为提高检验效能,缩小正常滴度组与高滴度组、中滴度组间的样本量差距,故从 936 例 TPOAb 水平 <34.0 IU/mL 的孕妇中随机抽取 88 例作为正常滴度组。最终高滴度组纳入 53 例,中滴度组纳入 84 例,正常滴度组纳入 88 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者自愿参与并签订知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 根据美国临床生化研究院参考区间建立的相关标准纳入健康孕妇。纳入标准:(1)孕妇样本量至少为 120 例;(2)TPOAb 和抗甲状腺球蛋白抗体阴性者。排除标准:(1)有甲状腺疾病个人史和家族史者;(2)有可见或可触及的甲状腺肿大者;(3)服用影响甲状腺功能的药物(雌激素除外)者。

1.3 方法 采用西门子 ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪检测 TSH、FT4、FT3 和 TPOAb 水平,试剂均由西门子公司提供;检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。TSH、FT3、FT4 的 95% 参考区间采用 $P_{2.5}$ 为下限, $P_{97.5}$ 为上限;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 离群值的处理 按照美国临床和实验室标准协会(CLSI) C28-A3 相关标准,观察 450 例不同妊娠期孕妇所有数据有无离群值,对所有数据的分布范围进行计算,发现妊娠早期的 1 份标本中血清 FT3 检测结果为 11.7 pmol/L,将其与邻近点的差值(D)与全距(R)相除,D/R 为 0.618, >1/3,该值为离群值,剔除

此例数据。最后 449 个数据纳入统计分析,其中妊娠早期 149 例,妊娠中期 150 例,妊娠晚期 150 例。

2.2 不同妊娠期 FT3、FT4、TSH 的参考区间及水平变化 各妊娠期 FT3、FT4、TSH 的参考区间见表 1。TSH 水平在妊娠早期最低,随着妊娠进展而逐渐升高;FT4、FT3 水平在妊娠早期最高,随着妊娠进展而逐渐降低,见表 1。

2.3 不同妊娠期 FT3、FT4、TSH 参考区间验证 根据 CLSI C28-A3 相关标准,将选取的妊娠早、中、晚期健康孕妇各 20 例用相同的检测系统和操作程序检

测其血清 FT3、FT4、TSH 水平。结果显示,检测结果无离群值和极端值,且均在本研究建立的参考区间内。

2.4 各年龄段孕妇甲状腺功能指标水平比较 FT4 水平随孕妇年龄增高呈降低趋势,年龄 < 25 岁、25~<35 岁的孕妇 FT4 水平与年龄 ≥ 35 岁的孕妇比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。各年龄段 TSH、FT3 和 TPOAb 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 不同妊娠期 FT3、FT4、TSH 的参考区间及水平变化

妊娠分期	n	水平($\bar{x} \pm s$)			参考区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)		
		TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
妊娠早期	149	1.23±0.85	15.44±3.45	4.96±0.66	0.01~3.01	10.86~22.34	3.51~6.40
妊娠中期	150	1.86±1.01	14.38±3.23	4.86±0.63	0.64~4.60	9.87~20.76	3.68~6.28
妊娠晚期	150	2.02±1.00	11.92±3.31	4.83±0.66	0.81~4.68	7.68~19.07	3.67~6.09

表 2 各年龄段孕妇甲状腺功能指标水平比较

年龄	n	TSH($\bar{x} \pm s$, mIU/L)	FT4($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	FT3($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	TPOAb[M(P_{25}, P_{75}), IU/mL]
<25 岁	246	1.27±0.94	15.16±3.50*	5.10±0.81	14.00(5.00, 23.25)
25~<35 岁	689	1.10±0.89	14.10±3.96*	5.03±1.10	13.00(5.00, 21.00)
≥35 岁	138	1.14±0.90	13.84±4.50	5.01±1.11	12.50(5.00, 20.52)
F/H		5.24	8.12	1.16	1.08
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与年龄 ≥ 35 岁比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 不同 TPOAb 滴度的妊娠早期孕妇甲状腺功能指标水平比较 在 1 073 例妊娠早期孕妇中,发现 TPOAb 阳性 137 例,TPOAb 阳性率为 12.77%。高滴度组的 TSH 水平高于正常滴度组,FT3 水平低于正常滴度组,FT4 水平低于中滴度组和正常滴度组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);正常滴度组的 FT4 水平高于中滴度组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 TPOAb 滴度的妊娠早期孕妇甲状腺功能指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
高滴度组	53	1.48±1.03	11.71±4.84	4.65±1.76
中滴度组	84	1.09±0.86	14.60±2.84*	4.80±0.83
正常滴度组	88	0.81±0.65*	16.24±2.80*#	5.18±0.65*
F		9.85	62.25	12.59
P		<0.05	<0.05	<0.05

注:与高滴度组比较, * $P < 0.05$;与中滴度组比较, # $P < 0.05$ 。

2.6 不同标准诊断妊娠早期 TPOAb 阳性孕妇甲状腺功能异常发生率 采用本研究建立的参考区间和指南推荐的参考区间分别对 137 例妊娠早期 TPOAb

阳性孕妇的甲状腺功能进行判断。结果显示,根据指南推荐的参考区间与本研究建立的参考区间所诊断的亚临床性甲状腺功能减退症(简称亚甲减)发生率分别为 3.65%、10.95%,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);诊断的甲减发生率分别为 4.38%和 9.49%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同标准诊断妊娠早期 TPOAb 阳性孕妇甲状腺功能异常发生率[n(%)]

参考标准	n	亚甲减	甲减
指南推荐的参考区间	137	5(3.65)	6(4.38)
本研究建立的参考区间	137	15(10.95)	13(9.49)
χ^2		5.39	2.77
P		0.03	0.15

3 讨 论

在妊娠期间,甲状腺功能对胎儿生长发育的影响很大,特别是在妊娠早期胎儿完全依赖母体提供甲状腺激素(TH)来维持大脑和神经系统的发育。在妊娠早期的第 8~10 周,胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素(HCG)达到高峰,由于 HCG 的 α 亚单位与 TSH 结构相似,高水平的 HCG 对甲状腺产生类似 TSH 样刺

激作用,使血清 FT4、FT3 等分泌增加,同时负反馈抑制 TSH 的分泌,使血清 TSH 水平降低 20%~30%^[3]。此外,妊娠早期孕妇体内升高的雌激素水平会刺激肝脏分泌唾液酸化和糖基化的甲状腺激素结合球蛋白(TBG),导致外周血 TBG 水平升高,而 TBG 水平升高会导致 FT4、FT3 水平下降^[5]。在妊娠中、晚期,孕妇的血容量增高使肾小球滤过率增加,从而增加了碘的清除率,同时,胎儿自身甲状腺功能逐渐完善,可以利用通过胎盘的碘合成自身的 TH,造成孕妇处于相对碘缺乏状态,这些均可影响妊娠中、晚期的 TH 水平^[6]。因此,只有建立各地区特异性的妊娠期甲状腺功能指标参考区间,才能更准确地评价孕妇的甲状腺功能状态。本研究初步建立了惠州地区不同妊娠期孕妇 TSH、FT4、FT3 的参考区间,并对其进行了验证。此外,本研究还发现,TSH 水平在妊娠早期最低,随着妊娠进展而逐渐升高;FT4、FT3 水平在妊娠早期最高,随着妊娠进展而逐渐降低,这种变化规律与指南及国内外相关研究提出的变化趋势基本一致^[2,4-5],但具体水平存在一定差别,可能与不同地区、生活习惯、碘营养状态,以及所用的检测仪器、试剂和样本量有关。

随着孕妇年龄的增加,其身体功能逐渐降低,高龄孕妇更容易出现内分泌紊乱^[7]。本研究观察了各年龄段孕妇甲状腺功能指标的变化情况,发现 FT4 水平随着年龄的增长呈降低趋势,年龄 ≥ 35 岁的高龄孕妇 FT4 水平最低。徐海耿等^[8]研究发现,年龄 > 30 岁的孕妇妊娠早期 FT4 水平低于 ≤ 30 岁的孕妇,提示年龄可能是妊娠期甲减的危险因素之一。因此,重视对高龄孕妇妊娠期,特别是妊娠早期甲状腺功能的筛查,对甲状腺疾病早期诊治有重要意义。

TPOAb 是诊断自身免疫性甲状腺疾病的敏感指标。TPOAb 可通过细胞介导和抗体依赖的细胞毒作用使 TH 分泌减少。妊娠期 TPOAb 阳性预示着孕妇存在潜在的甲状腺功能损害,尤其是妊娠早期 TPOAb 阳性与复发性流产、妊娠期甲减、亚甲减及产后甲状腺炎等的发生率增加密切相关^[9]。本研究发现,妊娠早期孕妇 TPOAb 阳性率为 12.77%,与国内部分研究报道的 12.00%和 10.77%基本一致^[10-11]。此外,血清 TPOAb 滴度还与多种自身免疫性甲状腺疾病的患病风险密切相关,并对其治疗有指导意义。指南建议所有 TSH 水平升高的孕妇应检测 TPOAb,且是否给予左甲状腺素钠治疗应根据 TSH 水平升高程度和 TPOAb 滴度决定。因此,在妊娠期除了需要关注 TPOAb 阳性孕妇的甲状腺功能外,还应重视 TPOAb 滴度的变化对甲状腺功能指标的影响。国外有学者报道,在妊娠早期 TSH 水平与 TPOAb 滴度呈剂量依赖性正相关,而 FT4 水平则与 TPOAb 滴度呈剂量依赖性负相关^[12]。国内也有研究报道,在妊娠早期 TSH 水平与 TPOAb 滴度呈正相关,但 FT4、

FT3 水平与 TPOAb 滴度则无明显相关性^[13]。本研究发现,TPOAb 高滴度组的 TSH 水平高于正常滴度组,FT3 水平低于正常滴度组,FT4 水平低于中滴度组和正常滴度组,说明 TPOAb 高滴度孕妇出现甲减的风险更高。在妊娠早期的甲状腺功能筛查中,仅筛查 TSH、FT3、FT4 不足以完全反映孕妇的甲状腺功能变化情况,需联合 TPOAb 检测来帮助评估孕妇是否为甲状腺功能异常。

指南推荐的妊娠期甲状腺功能参考区间具有一般适用性,对指导惠州地区妊娠期甲状腺功能评价,建立妊娠期甲状腺功能参考区间具有非常重要的意义。根据指南推荐的参考区间与本研究建立的参考区间所诊断的亚甲减发生率分别为 3.65%、10.95%,差异有统计学意义($P < 0.05$);诊断的甲减发生率分别为 4.38%和 9.49%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示采用本研究建立的参考区间来进行诊断时,明显提高了 TPOAb 阳性孕妇亚甲减的检出率,也表明应用指南推荐的参考区间可能导致部分亚甲减患者被漏诊。由于缺乏妊娠结局的随访数据,目前暂无妊娠结局证据说明这部分漏诊患者的妊娠不良结局风险高于健康孕妇,这也是本研究的不足之处。

综上所述,孕妇妊娠早期 TPOAb 滴度的高低与其发生妊娠期甲状腺功能异常的风险密切相关;建立惠州地区妊娠期甲状腺功能指标的参考区间可提高亚甲减的检出率,对妊娠期甲状腺功能异常的早期诊治有指导意义。

参考文献

- [1] MEDICI M, KOREVAAR T I M, VISSER W E, et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal[J]. Clin Chem, 2015, 61(5): 704-713.
- [2] LEBEAU S O, MANDEL S J. Thyroid disorders during pregnancy[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006, 35(1): 117-136.
- [3] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665.
- [4] BALUCAN F S, MORSHED S A, DAVIES T F. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance[J]. J Thyroid Res, 2013, 2013: 182415-182472.
- [5] LEUNG A M. Thyroid function in pregnancy[J]. J Trace Elem Med Biol, 2012, 26(2/3): 137-140.
- [6] 冯燕, 胡继芬. 福州地区妊娠期妇女甲状腺激素水平分析[J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(3): 176-180.
- [7] 车亚玲, 惠彩玲, 陈芳. 妊娠妇女甲状腺功能减退症的发病情况及影响因素分析[J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2387-2389.
- [8] 徐海耿, 毛亚飞, 王晔恺, 等. 舟山海岛地区不同孕期妇女甲状腺激素变化趋势分析[J]. 浙江医学, 2013, 35(24): 2180-2181.

噁唑耐药的菌株,与吴丽娟等^[14]的研究结果一致,因此,临床医师应避免将红霉素、克林霉素、四环素作为备选药物,而对青霉素过敏患者应根据药敏结果选择合适的抗菌药物。2015 年《胎膜早破诊断与处理指南》中提出除针对 B 族溶血链球菌治疗外,推荐用于 PROM 孕妇胎膜感染的有效抗菌药物治疗方案主要为氨苄西林联合红霉素静脉滴注 48 h,然后改为口服阿莫西林联合肠溶红霉素连续治疗 5 d^[15]。而本研究耐药性分析结果显示,氨苄西林和红霉素耐药率均较高,因此,上述方案对本地区 PROM 孕妇可能不适用,也提示临床医师应根据各地区的耐药分析结果选择用药方案。

PROM 是诱发早产的主要原因,其常见并发症为孕妇感染和新生儿感染。预防性使用抗菌药物可有效降低孕妇和新生儿感染率。根据本研究结果,在对 PROM 孕妇进行感染诊断时,应积极留取胎膜标本进行微生物培养鉴定和药敏分析,根据药敏结果合理使用抗菌药物。此外,由于我国抗菌药物耐药较为严重,经验性用药时不能盲目照搬指南,应根据各地区的耐药监测分析结果调整方案。

参考文献

- [1] American College of Obstetricians, Gynecologists. Practice Bulletin no. 139: premature rupture of membranes[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(4): 918-930.
- [2] THOMSON A J. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24⁺⁰ weeks of gestation: green-top guideline No. 73[J]. BJOG, 2019, 126(9): e152-e166.
- [3] DI RENZO G C, ROURA L C, FACCHINETTI F, et al. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(5): 659-667.
- [4] KENYON S L, TAYLOR D J, TARNOW-MORDI W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group[J]. Lancet, 2001, 357(9261): 979-988.
- [5] KENYON S, BOULVAIN M, NEILSON J P. Antibiotics for preterm rupture of membranes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 8(12): CD001058.
- [6] 谢辛, 孔北华, 段涛, 等. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 154-156.
- [7] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 618-673.
- [8] 杨坤祥, 钟泽艳, 黄雪霞. 胎膜早破生殖道感染病原菌构成及耐药分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(15): 2206-2208.
- [9] 刘文森, 李刚, 贾伟, 等. 中国西部地区脑脊液细菌分布及耐药性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(9): 1117-1122.
- [10] 王梁敏, 季坤, 史利卿, 等. 2015—2017 年医院临床分离菌分布特征及耐药情况动态分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(24): 3738-3741.
- [11] 张小江, 谢秀丽, 孙宏莉, 等. 北京协和医院 1990—2009 年女性生殖道细菌感染常见病原菌及其耐药性监测[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(8): 621-624.
- [12] 区雪婷, 潘兴飞, 周力阳. 孕产妇血流感染 111 例的临床特征及病原菌分布[J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(1): 18-22.
- [13] VERANI J R, MCGEE L, SCHRAG S J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(10): 1-31.
- [14] 吴丽娟, 王飞玲, 邹建话, 等. 妊娠晚期 B 族链球菌筛查对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 154-159.
- [15] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(1): 3-8.

(收稿日期: 2020-03-26 修回日期: 2020-10-19)

(上接第 3596 页)

- [9] VAN DEN BOOGAARD E, VISSENBERG R, LAND J A, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(5): 605-619.
- [10] 王小菊, 龙燕, 蔺莉. 甲状腺自身抗体与妊娠期甲状腺功能异常的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(8): 870-874.
- [11] 王丽霞, 赵文娟, 彭伟, 等. 妊娠早期妇女碘营养及甲状腺自身抗体与甲状腺功能减退症的关系[J]. 青岛大学医学
- 院学报, 2015, 51(6): 697-700.
- [12] KOREVAAR T I M, POP V J, CHAKER L, et al. Dose dependency and a functional cutoff for TPO-antibody positivity during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(2): 778-789.
- [13] 郭艾, 刘纯. 从 TPOAb 阳性值探讨妊娠期甲状腺功能正常取值范围[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(12): 1740-1744.

(收稿日期: 2020-03-19 修回日期: 2020-09-22)