

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.19.007

贵阳地区正常妊娠妇女甲状腺激素水平参考值范围的探讨*

周意园, 邓东阳

(贵阳中医学院第一附属医院产科, 贵阳 550002)

[摘要] **目的** 建立贵阳地区正常妊娠早、中、晚期妇女甲状腺激素水平参考值范围。**方法** 以 2016 年 1—12 月在该院检查的孕早、中、晚期各 120 例为试验组, 以同期健康体检的 120 例非妊娠健康妇女为对照组, 检测血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及游离甲状腺素(FT4)水平, 建立 TSH、FT3 及 FT4 妊娠特异性参考值范围。**结果** 孕早、中、晚期 FT3、FT4 和 TSH 与对照组比较, 差异均有统计学意义($F=8.856, 8.904, 17.447, P<0.05$)。孕早期的血清 TSH、FT3 和 FT4 的中位数($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)分别为 1.53(0.11~4.26)mIU/L、4.53(3.68~5.74)pmol/L 与 14.85(12.11~19.48)pmol/L, 孕中期 TSH、FT3 和 FT4 的中位数($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)分别为 2.46(0.55~4.67)mIU/L、3.92(3.54~4.65)pmol/L 与 13.35(11.37~17.46)pmol/L, 孕晚期的血清 TSH、FT3 和 FT4 的中位数($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)分别为 2.57(0.58~4.95)mIU/L、3.49(3.17~4.64)pmol/L 与 10.78(9.75~17.27)pmol/L。按美国甲状腺学会(ATA)标准及该研究参考值范围诊断的亚临床甲状腺功能减退症患病率孕早期分别为 20.83%和 6.67%, 孕中期分别为 21.67%和 8.33%, 孕晚期分别为 22.50%和 10.00%, 差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 妊娠期妇女甲状腺激素水平不宜采用非妊娠参考值范围, ATA 推荐的参考值不适合于贵阳地区妊娠妇女。

[关键词] 妊娠; 甲状腺功能; 甲状腺激素类; 参考值**[中图分类号]** TQ467.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)19-2549-03**Exploration on reference value range of thyroid hormone levels among normally pregnant women in Guiyang area***

ZHOU Yiyuan, DENG Dongyang

(Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To establish the reference value range of thyroid hormone levels among the early, middle and late stages of normally pregnant women in Guiyang area. **Methods** A total of each 120 early, middle and late pregnant women in this hospital from Jan. to Dec. 2016 served as the experimental group, and contemporaneous 120 healthy non-pregnancy women as the control group. The levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) were detected. Then the pregnancy-specific reference value ranges of TSH, FT3 and FT4 were established. **Results** The TSH, FT3 and FT4 levels had statistical difference between the early, middle and late stages with the control group ($F=8.856, 8.904, 17.447, all P<0.05$). The medians ($P_{2.5} - P_{97.5}$) of TSH, FT3 and FT4 were 1.53(0.11-4.26)mIU/L, 4.53(3.68-5.74)pmol/L and 14.85(12.11-19.48)pmol/L in the early stage of pregnancy, 2.46(0.55-4.67)mIU/L, 3.92(3.54-4.65)pmol/L and 13.35(11.37-17.46)pmol/L in the middle stage of pregnancy, and 2.57(0.58-4.95)mIU/L, 3.49(3.17-4.64)pmol/L and 10.78(9.75-17.27)pmol/L in the late stage of pregnancy. The morbidity rates of subclinical hypothyroidism according to American ATA standard and reference value range of this study were 20.83% and 6.67% in the early stage of pregnancy, 21.67% and 8.33% in the middle stage of pregnancy, and 22.50% and 10.00% in the late stage of pregnancy, the differences were statistically significant ($P<0.01$). **Conclusion** The thyroid hormone levels in pregnant women is unsuitable to adopt the reference value range of non-pregnancy, and the reference values recommended by American ATA is not suitable to the pregnant women in Guiyang area.

[Key words] pregnancy; thyroid function; thyroid hormones; reference value

* 基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合 LH 字[2016]7510 号); 贵州省卫生和计划生育委员会科学技术基金项目(gzwmkj2016-1-017)。

作者简介: 周意园(1976—), 副主任医师, 本科, 主要从事普通产科的研究。

孕期内分泌系统的变化使人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)、雌激素等分泌增加,导致孕妇甲状腺激素水平变化^[1]。亚临床甲状腺功能减退症(亚临床甲减)是妊娠期常见的甲状腺疾病,占妊娠妇女的 2%~3%^[2-3]。亚临床甲减不仅可造成流产、早产等不良妊娠结局,而且可损伤神经系统发育,导致智力下降。使用非妊娠期甲状腺激素参考值水平可能会出现妊娠期甲状腺功能异常的误诊及漏诊^[4]。且我国不同地区妇女的碘营养状况具有一定差异,采用统一的妊娠妇女甲状腺激素参考值范围显然难以适合所有的妊娠妇女。2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》推荐,各地区应建立本地区特异的妊娠期甲状腺功能参考值^[5]。本研究对贵阳地区妊娠早、中、晚期孕妇的血清甲状腺激素水平进行检测,建立适合贵阳地区的妊娠期甲状腺功能特异性参考值范围,为妊娠期甲状腺疾病的临床诊治提供参考依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1—12 月在本院产检的 360 例单胎孕妇,作为妊娠期甲状腺激素水平参考值范围的标准人群,其中孕早期(孕 1—12 周末)、孕中期(孕 13—27 周末)、孕晚期(孕 28—40 周)妇女各 120 例。孕早期组年龄 21~39 岁,平均(27.63±4.32)岁,平均孕次(1.83±0.32)次;孕中期组年龄 20~37 岁,平均(26.91±4.52)岁,平均孕次(1.75±0.27)次;孕晚期组年龄 22~38 岁,平均(27.26±4.34)岁,平均孕次(1.72±0.24)次。另选取同时间段在本院行健康体检的非妊娠期妇女 120 例为参考人群(对照组),年龄 23~45 岁,平均(27.22±4.59)岁,平均孕次(1.71±0.26)次。4 组对象的年龄、孕次等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 20~40 周岁;(2)贵阳市户籍或在贵阳居住 10 年以上;(3)计划妊娠;(4)未服用影响甲状腺功能药物。排除标准:(1)有甲状腺疾病史、甲状腺疾病家族史者;(2)有糖尿病、高血压等其他慢性疾病者;(3)可触及甲状腺结节者;(4)抗甲状腺抗体阳性者。所有研究对象均签

署知情同意书,研究获医院伦理委员会批准。

1.3 方法 所有研究对象均抽取清晨空腹静脉血 5 mL,以 5 000 r/min 离心 15 min,置于-70 °C 冰箱集中保存待检,采用电化学发光法检测血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)。仪器:Centaur 自动化学发光免疫分析仪(西门子公司),试剂:雅培 Abbott Ax-sym 试剂盒(批号:70588Q100),按说明书操作。TSH、FT3、FT4 试剂盒批内变异系数(CV)分别为 1.13%~2.04%、1.23%~2.06%、2.12%~3.07%,批间变异系数(CV)分别为 2.24%~3.05%、2.46%~4.70%、3.24%~5.02%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料满足正态分布的以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用 LSD 检验。不满足正态分布的采用中位数(Median)及双侧限值($P_{2.5}\sim P_{97.5}$)表示,比较采用 McNemar χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组血清 TSH、FT3 和 FT4 检测结果 孕早、中、晚期 TSH、FT3 和 FT4 均明显低于对照组($P<0.05$),孕晚期与孕中期比较 TSH 差异无统计学意义($P=0.084$),其余各组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 4 组血清 TSH、FT3 和 FT4 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TSH(mIU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
孕早期组	1.95±0.83 ^{ab}	4.55±0.46 ^{ab}	15.12±2.11 ^{ab}
孕中期组	2.51±0.87 ^{ac}	4.12±0.38 ^{ac}	13.38±1.73 ^{ac}
孕晚期组	2.56±0.74 ^{ac}	3.52±0.34 ^{abc}	11.22±1.71 ^{abc}
对照组	2.77±0.72 ^{bc}	4.82±0.35 ^{bc}	16.57±1.72 ^{bc}
F	8.856	8.904	17.447
P	0.028	0.034	0.005

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

表 2 4 组血清 TSH、FT3 和 FT4 的参考区间

组别	TSH(mIU/L)		FT3(pmol/L)		FT4(pmol/L)	
	M	$P_{2.5}\sim P_{97.5}$	M	$P_{2.5}\sim P_{97.5}$	M	$P_{2.5}\sim P_{97.5}$
孕早期组	1.53	0.11~4.26	4.53	3.68~5.74	14.85	12.11~19.48
孕中期组	2.46	0.55~4.67	3.92	3.54~4.65	13.35	11.37~17.46
孕晚期组	2.57	0.58~4.95	3.49	3.17~4.64	10.78	9.75~17.27
对照组	2.72	0.46~4.93	4.75	3.46~5.91	16.27	10.78~20.02

2.2 4 组血清 TSH、FT3 和 FT4 的参考值范围

TSH 在孕早期较低,随妊娠周数的增加而上升,至孕晚期达最高。而 FT3 和 FT4 在孕早期较高,此后均随妊娠周数增加而下降,至孕晚期分别降至最低水平。对照组的参考区间与本实验室原有的参考区间无区别,见表 2。

2.3 妊娠期各参考值范围诊断亚临床甲减结果 参照 ATA 指南与本研究制订的参考值范围进行诊断,本研究参考值范围诊断早期亚临床甲减的患病率明显低于 ATA 标准,2 种诊断标准诊断孕早、中、晚期亚临床甲减,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 2 种诊断标准诊断不同孕期亚临床甲减结果[n(%)]

组别	n	ATA 标准	本实验室参考值标准	χ^2
孕早期组	120	25(20.83)	8(6.67)	10.154
孕中期组	120	26(21.67)	10(8.33)	8.366
孕晚期组	120	27(22.50)	12(10.00)	6.889
合计	360	78(21.67)	30(8.33)	25.098

3 讨 论

妊娠期体内甲状腺激素受下丘脑、垂体和胎盘分泌激素的影响,会出现生理性改变,而产生与非妊娠期不同的变化。孕期甲状腺激素正常参考值因受各地区碘营养状态不同而存在一定的差异,因此建立不同地区妊娠期特异性甲状腺激素参考值对妊娠期甲状腺功能异常的诊治十分必要。孕期胎盘分泌雌激素增多,并刺激肝脏合成球蛋白,血清甲状腺与球蛋白的结合增多;胎盘大量分泌 HCG 可反馈性抑制垂体分泌 TSH,因此 TSH 在孕 8~10 周时降至低水平,孕 12 周后逐步向正常水平恢复^[6]。FT4 通常在正常范围,妊娠早期可轻微上升,到妊娠中、晚期后可稍降低^[7]。本研究对孕早、中、晚期孕妇检测甲状腺激素水平,结果与上述变化特点相符。TSH 水平在孕早期较低,低于非妊娠期妇女,随妊娠的持续而逐渐升高,至孕中、晚期时 TSH 恢复至较高的水平。妊娠期由于血清甲状腺结合球蛋白水平增高,可导致 FT4 降低,而甲状腺结合球蛋白水平主要在孕早、中期增高,至孕中期时达到峰值。本研究 FT4 在孕早期较高,孕中期时水平降低,至孕晚期进一步降低,且差异有统计学意义($P < 0.05$),与其他研究基本一致^[8-9]。本研究结果显示,孕早期 FT3 水平低于对照组,至孕中、晚期呈下降趋势,与柯文才等^[10]研究一致。

美国 ATA 于 2015 年颁布的《妊娠期和产后甲状腺疾病诊断和处理指南》中推荐的 TSH 孕早、中及晚期参考值上限分别为 2.5、3.0、3.0 mIU/L。本研究采用牙培 Abbott Axsym 试剂盒,以电化学发光法检

测本院孕检的本地常住孕妇甲状腺激素水平,孕早、中、晚期的 TSH 参考值分别为 0.11~4.26、0.55~4.67 与 0.58~4.95 mIU/L。罗军等^[11] 在上海采用罗氏试剂检测得到的孕早、中、晚期 TSH 参考值分别为 0.05~5.17、0.39~5.22 与 0.60~6.84 mIU/L。薛海波等^[12] 对孕早期妇女 TSH 上升与幼儿智力发育的关系进行研究,发现 TSH ≥ 3.93 mIU/L 的孕妇女子智力发育指数明显下降,而 TSH 介于 2.50~3.93 mIU/L 的孕妇女子智力发育指数正常。因此,如果采用 ATA 推荐的参考值诊断,可能过度诊断孕期亚临床甲减,导致不必要的焦虑及有限的医疗资源浪费。本研究制订的孕早、中、晚期 TSH、FT3、FT4 参考值范围,与 ATA 指南中的相应参考值范围相比,参考值范围上限高于 ATA 指南,采用本研究的参考值范围诊断孕早、中、晚期亚临床甲减的患病率均较采用 ATA 标准的患病率低,总患病率为 8.33%,与王蕴慧等^[13] 报道 6.78% 的患病率比较接近。导致妊娠期血清 TSH、FT3、FT4 差异的原因可能为我国人群血清甲状腺激素的本底水平普遍偏高。因此,制订本地区妊娠期妇女甲状腺指标参考值范围十分必要,不仅能及时纠正妊娠妇女的甲状腺功能异常,还能克服孕期甲状腺疾病的过度诊断与治疗。

本研究建立了贵阳地区孕早、中、晚期孕妇甲状腺激素水平的正常参考值范围,可以为孕期甲状腺功能监测及临床诊治提供科学依据。需要指出的是,妊娠期妇女甲状腺功能变化比较复杂,不能仅根据单次检查结果就进行诊断,而需进行动态随访。今后,本研究将进一步扩大样本量,得出更为稳定的孕期甲状腺激素水平参考值范围。

参考文献

- [1] JAHAN M K, NAHAR K, ISLAM M, et al. Estimation of thyroid hormone in early pregnancy and it's clinical correlation[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(2): 205-210.
- [2] JASTRZEBSKA H, KOCHMAN M, BARTOSZEWICZ Z, et al. Iodine supplementation during pregnancy of hypothyroid women treated with L-thyroxine neither influences neonatal TSH nor prevents decrease in maternal free thyroid hormone concentrations in second and third trimesters[J]. Endokrynologia Polska, 2016, 67(4): 367-374.
- [3] 李晨嫣, 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.
- [4] 刘和莉. 亚临床甲状腺功能异常在妊娠早期妇女检测的临床意义[J]. 四川医学, 2014, 35(2): 256-257.
- [5] 中华医学会内分泌学会. 中华医学会围产医学学会. 妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(2): 385-403.

- 2015,8(1):128-132.
- [11] ZAKHARY M M, ELSAYES K M, PLATT J F, et al. Magnetic resonance imaging features of renal synovial sarcoma: a case report[J]. *Cancer Imaging*, 2008(8): 45-47.
- [12] 王素英, 李灿, 甘华磊, 等. 肾脏原发性滑膜肉瘤 9 例临床病理分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(3): 288-291.
- [13] DASSI V, DAS K, SINGH B P, et al. Primary synovial sarcoma of kidney: a rare tumor with an atypical presentation[J]. *Indian J Urol*, 2009, 25(2): 269-271.
- [14] KAWAHARA T, SEKIGUCHI Z, MAKIYAMA K, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney[J]. *Case Rep Oncol*, 2009, 2(3): 189-193.
- [15] PERLMUTTER A E, SAUNDERS S E, ZASLAU S, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney[J]. *Int J Urol*, 2005, 12(8): 760-762.
- [16] KOYAMA S, MORIMITSU Y, MOROKUMA F, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney: report of a case confirmed by molecular detection of the SYT-SSX2 fusion transcripts[J]. *Pathol Int*, 2001, 51(5): 385-391.
- [17] SCARPATO K R, MAKARI J H, AGARONOV M, et al. Primary renal synovial sarcoma in a 13-year-old boy [J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(9): 1849-1851.
- [18] NISHIDA T, INAMOTO T, UEHARA H, et al. Monophasic primary renal synovial sarcoma accompanied with a hemorrhagic cyst[J]. *Urol J*, 2011, 8(3): 244-247.
- [19] YANG L, WANG K J, HONG L, et al. The value of immunohistochemistry in diagnosing primary renal synovial sarcoma: a case report and literature review[J]. *Int Surg*, 2012, 97(2): 177-181.
- [20] MAJUMDER A, DEY S, KHANDAKAR B, et al. Primary renal synovial sarcoma: a rare tumor with an atypical presentation[J]. *Arch Iran Med*, 2014, 17(10): 726-728.
- [21] PEREIRA E SILVA R, LEITAO T, CORREIA L, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney with unusual follow up findings[J]. *Can J Urol*, 2013, 20(2): 6734-6736.
- [22] 李炯伯, 杨呈伟, 崔久法, 等. 原发性肾滑膜肉瘤及术后复发、转移的影像学表现[J]. *临床放射学杂志*, 2012, 31(4): 598-601.
- [23] LACOVELLI R, ALTAVILLA A, CIARDI A, et al. Clinical and pathological features of primary renal synovial sarcoma: analysis of 64 cases from 11 years of medical literature[J]. *BJU Int*, 2012, 110(10): 1449-1454.
- [24] ERTURHAN S, SECKINER I, ZINCIRKESER S, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney: use of PET/CT in diagnosis and follow-up[J]. *Ann Nucl Med*, 2008, 22(3): 225-229.
- [25] WANG Z, ZHONG Z, ZHU L, et al. Primary synovial sarcoma of the kidney: a case report [J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6): 3542-3544.
- [26] SCHAAL C H, NAVARRO F C, MORAES NETO F A. Primary renal sarcoma with morphologic and immunohistochemical aspects compatible with synovial sarcoma[J]. *Int Braz J Urol*, 2004, 30(3): 210-213.
- [27] PATHROSE G, JOHN N T, HARIHARAN P. Renal synovial sarcoma in a young pregnant lady: a case report and Clinico-Pathological profile[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): PD13-PD14.

(收稿日期: 2017-11-18 修回日期: 2018-02-21)

(上接第 2551 页)

- [6] MOSSO L, MARTINEZ A, ROJAS M P, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(6): 942-948.
- [7] JOHNS L E, FERGUSON K K, MCEL RATH T F, et al. Associations between repeated measures of maternal urinary phthalate metabolites and thyroid hormone parameters during pregnancy[J]. *Environ Health Perspect*, 2016, 124(11): 1808-1815.
- [8] 王春芳, 徐焕, 李笑天, 等. 亚临床甲状腺功能障碍孕妇妊娠期甲状腺功能的自然变化趋势[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(10): 689-695.
- [9] 查金顺, 明德松, 黄春玲, 等. 碘适宜地区健康女性妊娠期甲状腺激素水平参考范围[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(3): 204-206.
- [10] 柯文才, 顾芸霞. 不同妊娠期孕妇甲状腺激素水平的研究分析[J]. *检验医学*, 2015, 30(3): 224-226.
- [11] 罗军, 韩密, 宋梦帆, 等. 两种免疫试剂检测妊娠期甲状腺功能结果的比较[J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(7): 404-410.
- [12] 薛海波, 李元宾, 滕卫平, 等. 妊娠早期母亲亚临床甲状腺功能减退症对其后代脑发育影响的前瞻性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(11): 916-920.
- [13] 王蕴慧, 张培, 赵会丹, 等. 甲状腺功能异常与妊娠结局的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1058-1062.

(收稿日期: 2017-10-18 修回日期: 2018-01-21)