

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.007

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190923.1029.002.html(2019-09-23)

成都地区妊娠妇女特异性甲状腺激素参考范围的建立及 甲状腺功能异常的筛查*

夏伟,张春艳,向腾霄,李蓬秋[△],包明晶,张学军,杨艳,杨毅

(四川省医学科学院·四川省人民医院内分泌科,成都 610072)

[摘要] **目的** 建立成都地区妊娠妇女妊娠各期特异性的甲状腺激素正常参考范围,并以此参考范围筛查妊娠妇女甲状腺功能异常的患病情况。**方法** 纳入 2013 年 1—7 月在该院妇产科建卡的 1 312 例妊娠妇女。采用化学发光免疫分析法测定血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)的水平。对其中符合美国临床生化研究院(NACB)推荐标准的 1 038 例妊娠妇女,采用双侧限值($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)建立妊娠各期特异性的 TSH、FT4 和 FT3 的正常参考范围。**结果** (1)TSH 参考范围在妊娠早期为 0.01~4.94 mIU/L,妊娠中期为 0.10~4.61 mIU/L,妊娠晚期为 0.38~4.47 mIU/L;FT3 参考范围在妊娠早期为 3.86~6.47 pmol/L,妊娠中期为 3.62~6.34 pmol/L,妊娠晚期为 3.39~5.84 pmol/L;FT4 参考范围在妊娠早期为 11.42~20.87 pmol/L,妊娠中期为 10.80~17.53 pmol/L,妊娠晚期为 8.83~14.72 pmol/L。(2)以此参考范围筛查的妊娠期妇女甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的患病率分别为 0.46%、2.36%和 0.91%。**结论** 建立成都地区妊娠妇女特异性的甲状腺功能参考范围,有利于减少本地区妊娠女性甲状腺功能异常的漏诊和误诊。

[关键词] 成都地区;妊娠妇女;参考范围;甲状腺功能异常**[中图分类号]** R573.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3807-04

Establishment of specific thyroid hormones reference ranges for pregnant women in Chengdu area and screening for thyroid function abnormality*

XIA Wei,ZHANG Chunyan,XIANG Tengxiao,LI Pengqiu[△],BAO Mingjing,
ZHANG Xuejun,YANG Yan,YANG Yi(Department of Endocrinology,Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences ·
Sichuan Provincial People's Hospital,Chengdu,Sichuan 610072,China)

[Abstract] **Objective** To establish the normal reference ranges of specific thyroid hormones during various periods for pregnant women in Chengdu area and to screen the prevalence situation of thyroid function abnormality in pregnant women according to these reference ranges. **Methods** A total of 1 312 pregnant women establishing the cards in the department of gynecology and obstetrics in this hospital from January to July 2013 were included in the study. Serum thyrotrophin (TSH),free thyroxine (FT4),free triiodothyronine (FT3),thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroglobulin antibody (TGAb) levels were measured by using the chemiluminescent immunoassay. Among them,for 1 038 pregnant women meeting the standard recommended by the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB),the bilateral limiting values ($P_{2.5} - P_{97.5}$) were used to establish the normal reference ranges of TSH,FT4 and FT3 in each pregnancy stage. **Results** (1)The reference ranges of TSH were 0.01—4.94 mIU/L for the early pregnancy,0.10—4.61 mIU/L for middle pregnancy and 0.38—4.47 mIU/L for late pregnancy respectively;the FT3 reference ranges for the early,middle and late pregnancy were 3.86—6.47 pmol/L,3.62—6.34 pmol/L and 3.39—5.84 pmol/L respectively;And the reference ranges of FT4 were 11.42—20.87 pmol/L,10.80—17.53 pmol/L and 8.83—14.72 pmol/L respectively. (2)The prevalence rates of hypothyroidism,subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism for screening pregnant women according to these reference ranges were 0.46%,2.36% and 0.91%

* 基金项目:四川省卫生厅科研课题资助项目(130164)。 作者简介:夏伟(1985—),主治医师,硕士,主要从事糖尿病、甲状腺的研究。

[△] 通信作者,E-mail:lpq4471@163.com。

respectively. **Conclusion** The reference ranges of specific thyroid hormones for pregnant women in Chengdu area are established, which is conducive to reduce the missed diagnosis and misdiagnosis of thyroid function abnormality among pregnant women in local place.

[Key words] Chengdu area; pregnancy women; reference range; thyroid function abnormality

甲状腺功能异常如甲状腺功能减退(甲减)、亚临床甲减、甲状腺功能亢进(甲亢)是妊娠期常见的合并症,可增加妊娠不良结局如流产、早产、死产的发生风险,影响胎儿神经系统的发育^[1-5],因而需对妊娠妇女甲状腺功能状态进行正确的评估,并给予及时、合理的治疗。由于妊娠期体内激素的变化,妊娠妇女的甲状腺激素水平完全不同于非妊娠妇女,不同孕期之间也存在很大的差异。同时,甲状腺激素受地区、种族、碘营养状态、检测方法与试剂等因素的影响,因而国内外指南均建议建立适合本地区的妊娠期特异性的甲状腺激素参考范围^[6-8]。目前成都地区尚无大样本基础上的妊娠妇女甲状腺激素的参考范围。本研究利用本院地处区域中心的优势,拟建立成都地区妊娠妇女特异性的甲状腺激素正常参考范围,并以此参考范围对妊娠妇女甲状腺功能异常的患病情况进行筛查。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1—7 月在本院妇产科建卡进行甲状腺功能筛查的妊娠妇女 1 312 例,年龄(28.41±4.26)岁。将研究对象根据美国甲状腺学会(ATA)推荐^[9],分为妊娠早期 T1 期(≤12 周)、妊娠中期 T2 期(13~27 周)、妊娠晚期 T3 期(28 周至分娩)。其中 T1 期有 425 例, T2 期有 729 例, T3 期有 158 例。各妊娠分期间年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

按美国临床生化研究院(NACB)推荐的甲状腺激素正常参考范围的建立标准^[10]。排除标准:(1)甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)阳性者;(2)有甲状腺疾病个人史和家族史者;(3)可见或者可以触及的甲状腺肿;(4)服用药物者(雌激素类除外)。1 312 例妊娠妇女中共筛选出 1 038 例进行参考范围的建立。其中 T1 期 317 例、T2 期 574 例、T3 期 147 例。各妊娠分期人数均在 120 例以上,符合 NACB 标准。本研究经本院伦理委员会批准,并取得所有研究对象的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 所有入选对象在妇产科建卡时,收集年龄、孕周、孕产次、甲状腺疾病史和家族史等资料,并留取空腹静脉非抗凝血 3 mL,室温 1 h 后 3 000 r/min 离心 5 min,分离血清后待检。

1.2.2 生化指标测定 采用化学发光免疫分析法测定血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、

游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、TPOAb 及 TGAb 水平。TSH、FT3、FT4 的 IMMULITE 试剂盒由雅培(美国)提供,TPOAb、TGAb 的 IMMULITE 试剂盒由安图生物(中国)提供。TPOAb 的检测范围为 0.2~340 IU/mL, TPOAb > 40 IU/mL 为阳性;血清 TGAb 的检测范围为 5~2 000 IU/mL, TGAb > 110 IU/mL 为阳性。本实验室非妊娠人群甲状腺激素正常参考范围为 TSH 0.35~4.94 mIU/L、FT3 2.63~5.70 pmol/L、FT4 9.01~19.05 pmol/L。

1.2.3 妊娠期常见甲功异常的诊断标准^[6] 临床甲减:血清 TSH 高于妊娠期特异参考范围的上限,血清 FT4 低于妊娠期特异参考范围的下限。亚临床甲减:血清 TSH 高于妊娠期特异参考范围的上限,血清 FT4 在妊娠期特异参考范围内。甲亢:血清 TSH 低于妊娠期特异参考范围的下限,血清 FT4 高于妊娠期特异参考范围的上限。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。利用中位数(M)及 95%可信区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)的统计方法,分别建立 T1 期、T2 期、T3 期妇女血清 TSH、FT3、FT4 的正常参考值范围。组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析。率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠期特异性血清甲状腺激素的正常参考范围 TSH 的正常参考范围在 T1 期为 0.01~4.94 mIU/L, T2 期为 0.10~4.61 mIU/L、T3 期为 0.38~4.47 mIU/L; FT3 的正常参考范围在 T1 期为 3.86~6.47 pmol/L, T2 期为 3.62~6.34 pmol/L, T3 期为 3.39~5.84 pmol/L; FT4 的正常参考范围在 T1 期为 11.42~20.87 pmol/L, T2 期为 10.80~17.53 pmol/L, T3 期为 8.83~14.72 pmol/L。TSH 随孕周增加而升高($P < 0.05$), FT3、FT4 随孕周的增加而降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 妊娠妇女甲状腺功能异常的患病情况 以本研究所建立的特异性甲状腺激素参考范围(标准 1)和本院实验室非妊娠人群的甲状腺激素参考范围(标准 2),分别对 1 312 例妊娠妇女甲减、亚临床甲减和甲亢的患病情况进行调查(表 2)。标准 1 下妊娠妇女甲减的总体患病率为 0.46%(6/1 312),标准 2 下甲减的总体患病率为 0.23%(3/1 312),漏诊率为 50.00%(3/6)。标准 1 下妊娠妇女亚临床甲减的总体患病率

表 1 妊娠妇女三期血清 TSH、FT3、FT4 的参考范围 [$M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$]

妊娠分期	n	TSH(mIU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
T1 期	317	1.39(0.01~4.94)	5.05(3.86~6.47)	14.77(11.42~20.87)
T2 期	574	1.49(0.10~4.61)*	4.98(3.62~6.34)*	13.89(10.80~17.53)*
T3 期	147	1.79(0.38~4.47)*#	4.40(3.39~5.84)*#	11.01(8.83~14.72)*#
F		86.24	122.63	190.51
P		<0.05	<0.05	<0.05

*: $P < 0.05$, 与 T1 期比较; #: $P < 0.05$, 与 T2 期比较

表 2 两种标准下妊娠妇女甲状腺功能异常的患病情况比较 [$n(\%)$]

妊娠分期	n	标准 1			标准 2		
		甲减	亚临床甲减	甲亢	甲减	亚临床甲减	甲亢
T1 期	425	4(0.94)	10(2.35)	2(0.47)	2(0.47)*	12(2.82)*	12(2.82)*
T2 期	729	2(0.27)	17(2.33)	10(1.37)	1(0.14)*	11(1.51)*	6(0.82)*
T3 期	158	0	4(2.53)	0	0	2(1.27)*	0
总计	1 312	6(0.46)	31(2.36)	12(0.91)	3(0.23)*	25(1.91)*	18(1.37)*

*: $P < 0.05$, 与标准 1 比较

为 2.36%(31/1 312), 标准 2 下亚临床甲减的总体患病率为 1.91%(25/1 312), 漏诊率为 19.35%(6/31)。标准 1 下的妊娠妇女甲亢总体患病率为 0.91%(12/1 312), 标准 2 下的甲亢总体患病率为 1.37%(18/1 312), 误诊率为 33.30%(6/18)。以上两种参考范围所筛查的甲减、亚临床甲减和甲亢的患病率之间均差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

妊娠前 3 个月, 胎盘分泌绒毛膜促性腺激素明显增加, 可竞争性结合甲状腺泡上皮细胞的 TSH 受体, 使血清 FT4、FT3 水平升高, 高峰出现在 8~12 周, 之后水平逐渐降低, 而 TSH 水平降低, 在 8~12 周降至最低点, 妊娠中期以后逐渐回升^[11-12]。因此, 甲状腺激素在妊娠期的改变不同于非妊娠人群。国内外的妊娠期甲状腺疾病指南^[6-8]都建议建立正常妊娠妇女不同孕期的血清特异性的甲状腺激素参考范围。

2011 年 ATA 首次提出的妊娠三期特异性的 TSH 参考值范围为 T1 期 0.1~2.5 μ IU/mL、T2 期 0.2~3.0 μ IU/mL、T3 期 0.3~3.0 μ IU/mL^[9]。ATA 推荐的参考值并不适合我国的妊娠妇女^[6,13]。本研究对成都地区 1 038 例符合 NACB 推荐标准的妊娠妇女的甲状腺激素数据进行统计分析, TSH 的参考范围为 T1 期 0.01~4.94 mIU/L、T2 期 0.10~4.61 mIU/L、T3 期 0.38~4.47 mIU/L, 参考值上限明显高于 ATA 标准。国内罗军等^[14]采用罗氏检测试剂盒, 建立的上海地区妊娠妇女 TSH 参考值上限(T1 期 5.17 mIU/L、T2 期 5.22 mIU/L、T3 期 6.84 mIU/L)较本研究高, 而北京地区妊娠妇女 TSH 参考值上限(T1 期 3.59 mIU/L、T2 期 3.70 mIU/L)较本

研究偏低^[15]。以上研究结果的差异, 可能与区域、碘营养状态、检测方法与试剂等因素有关。

与此同时, 妊娠妇女甲状腺功能异常的患病情况也存在地区、人种的差异。美国妊娠妇女甲减的患病率为 0.3%~0.5%, 亚临床甲减的患病率为 2%~5%^[7]; 国内袁文玉等^[16]报道, 昆明地区妊娠妇女甲减患病率为 0.34%, 亚临床甲减患病率为 3.7%; 蔡海瑞等^[17]报道宁波地区妊娠妇女甲减、亚临床甲减和甲亢患病率分别为 1.7%、5.6% 和 0.4%。本研究用所建立的妊娠特异性的甲状腺激素参考范围, 对 1 312 例成都地区妊娠妇女甲减、亚临床甲减和甲亢的患病情况进行调查, 发现其患病率分别为 0.46%、2.36% 和 0.91%。其中甲减、亚临床甲减患病情况与美国和我国昆明地区接近, 但甲减、亚临床甲减患病率低于宁波地区, 甲亢患病率高于宁波地区。

妊娠期特别是妊娠前半期及时发现甲功异常, 对于胎儿及母体的健康十分重要。采用妊娠期特异性甲状腺激素参考范围可准确反映妊娠妇女甲功异常的患病情况, 但目前仍有较多医院采用非妊娠人群的甲状腺激素参考范围。STRICKER 等^[18]的研究表明, 采用非妊娠人群参考范围评价妊娠妇女的甲状腺功能, 会导致 5.6%~18.3% 的妊娠甲状腺疾病被误诊或漏诊。本研究中, TSH 随妊娠分期增加而升高, FT3、FT4 随妊娠分期的增加而降低, 符合妊娠期甲状腺激素的变化规律^[11-12]。采用本院实验室非妊娠人群的甲状腺激素参考范围进行筛查, 有 50.00% 的甲减和 19.35% 的亚临床甲减被漏诊, 33.30% 的甲亢被误诊。较高的漏诊率和误诊率, 也说明成都地区妊娠妇女与非妊娠人群的甲状腺激素水平的存在明显

差异。因此,建立适合本地区、本医院的妊娠期特异性的甲状腺激素参考范围是十分必要的。

碘是合成甲状腺激素重要的原料,碘缺乏或碘过量都会对甲状腺功能造成影响。本研究不足之处在于,未对妊娠妇女尿碘进行检测。但文献[19]对成都各社区人群的抽样调查结果提示,成都属于碘充足地区,因而可在一定程度上可反映妊娠妇女的碘营养状态。

综上所述,建立成都地区妊娠期特异性甲状腺激素参考范围,可准确反映本地区妊娠妇女的甲状腺状态,为妊娠妇女甲状腺疾病的诊断、治疗和监测提供了有力的依据,减少甲功异常的漏诊和误诊,避免其带来的不良妊娠结局。

参考文献

- [1] YAMAMOTO J M, BENHAM J L, NERENBERG K A, et al. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9): e022837.
- [2] PÄKKILÄ F, MÄNNISTÖ T, HARTIKAINEN A L, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and the child's linguistic and sensory development in the northern finland birth cohort 1986 [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9(1): 127.
- [3] KOOISTRA L, CRAWFORD S, VAN BAAR A L, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(1): 161-167.
- [4] GYAMFI C, WAPNER R J, D'ALTON M E. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management [J]. *Obstet Gynecol*, 2009, 113(6): 1372-1373.
- [5] MORREALE G, OBREGÓN M, ESCOBAR F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2000, 85(11): 3975-3987.
- [6] 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): 354-359.
- [7] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3): 315-389.
- [8] NEGRO R, ATTANASIO R, PAPINI E, et al. A 2018 italian and romanian survey on subclinical hypothyroidism in pregnancy [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(6): 294-301.
- [9] STAGNARO-GREEN 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*, 2011, 21(10): 1081-1125.
- [10] DEMERS L M, SPENCER C A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [J]. *Clin Endocrinol*, 2003, 58(2): 138-140.
- [11] LORENA M, ALEJANDRA M, MARÍA 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.
- [12] LAUREN E, JOHNS, KELLY K, 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.
- [13] 周意园, 邓东阳. 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 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(19): 2549-2551, 2555.
- [14] 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, (7): 404-410.
- [15] 张明会, 吕玲玲. 北京市平谷区正常孕妇妊娠早中晚期甲状腺功能变化研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2014, 15(5): 454-455.
- [16] 袁文玉. 正常妊娠妇女甲状腺功能正常值探讨 [D]. 昆明医科大学, 2013.
- [17] 蔡海瑞, 舒立波, 李冬梅, 等. 宁波正常孕妇妊娠期甲状腺功能参考值范围探讨与应用 [J]. *中国现代医生*, 2018, 56(9): 56-61.
- [18] STRICKER R, ECHENARD M, EBERHART R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals [J]. *Eur J Endocrinol*, 2007, 57(4): 509-514.
- [19] YAN Y R, LIU Y, TONG N W, et al. Iodine nutrition and thyroid diseases in Chengdu, China: an epidemiological study [J]. *QJM*, 2015, 108(5): 379-385.

(收稿日期: 2019-03-18 修回日期: 2019-08-10)