

• 临床检验研究论著 •

不同妊娠期女性甲状腺激素水平变化分析

叶 青, 赖有行, 周晓莹, 刘 艳

(广东省妇幼保健院检验科, 广东广州 510010)

摘要:目的 探讨不同妊娠期女性甲状腺激素水平的变化特点。方法 收集 1 764 例妊娠期女性的血清, 同时选取 121 例非妊娠健康女性血清作为对照组, 采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)检测血清中促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)水平。结果 妊娠早期组 TSH 水平偏低(中位数为 1.06 mIU/L), 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠中期组与妊娠晚期组 TSH 水平逐渐升高, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠早期组 FT₃、FT₄ 水平偏高, 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠中期组与妊娠晚期组 FT₃、FT₄ 水平逐渐降低, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠期女性甲状腺激素水平随妊娠期不同发生相应改变, 应该采用不同妊娠期甲状腺激素参考值范围对其甲状腺功能筛查结果进行判断。

关键词:妊娠; 促甲状腺素; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.19.011 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2014)19-2599-03

Analysis of thyroid hormones changes in pregnant women of different gestation

Ye Qing, Lai Youxing, Zhou Xiaoying, Liu Yan

(Department of Clinical Laboratory, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of thyroid hormones in pregnant women of different gestation by analyzing the test results from pregnant women. **Methods** Authors collected serum from 1 764 pregnant women and 121 healthy women(not pregnant, control group). And the levels of thyroid stimulating hormone(TSH), free triiodothyronine(FT₃) and free thyroxine(FT₄) in serum were tested by chemiluminescence microparticle immunization analysis(CMIA) method. **Results** The level of TSH (1.06 mIU/L) in early-gestation women was lower than that in control group($P<0.05$), but increased in mid-gestation and late-gestation, there was significant difference among early-gestation, mid-gestation and late-gestation women($P<0.05$). The levels of FT₃ and FT₄ in early-gestation women were higher than those in control group($P<0.05$), but decreased during mid-gestation and late-gestation, there was significant difference among early-gestation, mid-gestation and late-gestation women($P<0.05$). **Conclusion**

Thyroid hormones of pregnant women change in different gestation periods, different reference values have to be adapted to evaluate thyroid gland function.

Key words: pregnancy; thyroid stimulating hormone; free triiodothyronine; free thyroxine

正常妊娠期间, 由于妊娠期女性体内雌激素、人绒毛膜促性腺激素(hCG)分泌增加, 肾脏对碘的清除率加快, 同时由于其他因素的影响, 妊娠期女性甲状腺功能相关激素呈现复杂的变化, 成为甲状腺疾病的高发人群。妊娠合并甲状腺功能异常可引起流产、死胎、早产、先天性畸形及婴儿甲状腺功能异常, 但临床上妊娠期女性并无明显的危险因素, 而且其症状通常是非特异性和隐匿的^[1]。研究显示, 如果采用非妊娠期女性甲状腺激素正常参考值范围, 可能会增加妊娠期女性甲状腺功能异常的漏诊率^[2-3]。目前有关广州地区妊娠期女性甲状腺激素变化水平的研究较少, 本文对 1 764 例妊娠 11~40 周女性的血清促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)进行检测, 分析其变化情况, 为临床提供更多的参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2013 年 9 月在广东省妇幼保健院妇产科门诊进行常规产检以及住院待产的妊娠期女性 1 764 例, 年龄 21~37 岁, 平均(27.26±3.41)岁。均排除有妊娠期高血压、糖尿病等其他系统疾病, 同时需满足以下条

件^[4]: (1)排除甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性者; (2)排除有甲状腺疾病个人和家族史者; (3)排除可见或可以触及的甲状腺肿大者; (4)排除服用药物者(雌激素类药物除外); (5)所有妊娠期女性均为单胎。将研究对象分为 3 组: 妊娠早期(11~12 周)组 75 例, 妊娠中期(>12~28 周)组 1 066 例, 妊娠晚期(>28~40 周)组 623 例。同时选取 121 例非妊娠健康女性作为对照组。各组年龄分布差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 所有研究对象均采集静脉血标本, 离心分离血清, 采用化学发光微粒子免疫分析法(CMIA)检测 FT₃、FT₄、TSH 3 项指标, 质控品购自美国伯乐公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布的计量资料以中位数表示, 利用非参数统计方法进行比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 正态性检验结果 将 1 764 例妊娠期女性的 TSH、FT₃、FT₄ 检测数据分别作频数分布曲线, 同时进行正态性检验。结

果显示 TSH 为非正态分布数据, FT_3 与 FT_4 为正态分布数据, 见图 1。

2.2 各组 TSH、 FT_3 、 FT_4 水平检测结果 妊娠早期组 TSH 水平偏低(中位数为 1.06 mIU/L), 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠中期组与妊娠晚期组 TSH 水平逐渐升高, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠早期组 FT_3 水平偏高[(4.89 ± 0.52) pmol/L], 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);

妊娠中期组与妊娠晚期组 FT_3 水平逐渐降低, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。 FT_4 在不同妊娠期组间的变化规律与 FT_3 类似, 也是在妊娠早期组水平偏高[(14.95 ± 1.60) pmol/L], 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠中期组与妊娠晚期组 FT_4 水平逐渐降低, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 TSH、 FT_3 、 FT_4 水平检测结果

组别	n	TSH(mIU/L)		FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)
		中位数	四分位数间距		
对照组	121	1.63	1.05	4.47 ± 0.72	12.91 ± 1.07
妊娠早期组	75	1.06	0.70	4.89 ± 0.52	14.95 ± 1.00
妊娠中期组	1 066	1.54	1.01	4.51 ± 0.50	13.72 ± 1.05
妊娠晚期组	623	1.65	1.10	4.36 ± 0.53	12.86 ± 1.01

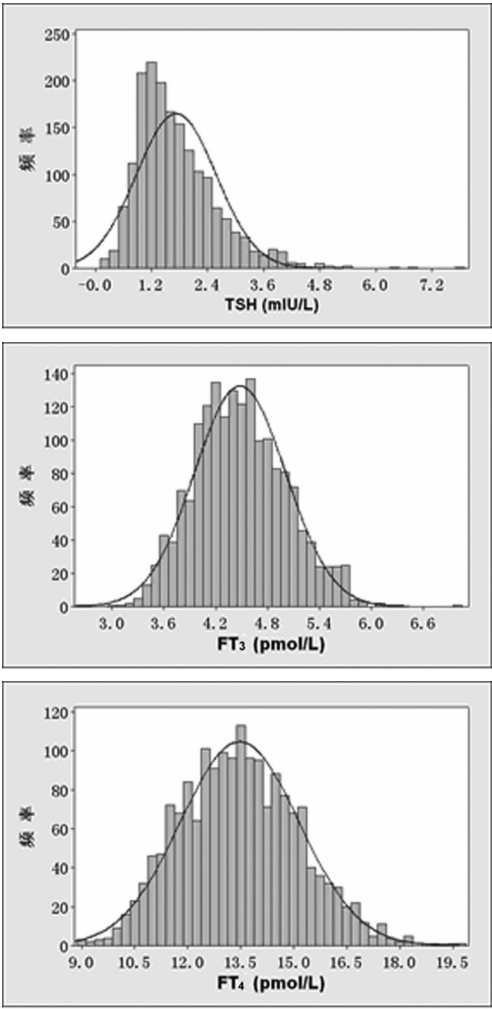


图 1 1 764 例妊娠期女性 TSH、 FT_3 、 FT_4 频数分布曲线

3 讨 论

妊娠期甲状腺激素的改变是近年来临床医生的研究热点。妊娠期母体甲状腺激素合成和代谢发生一系列生理适应性变化, 包括甲状腺素结合球蛋白(TBG)、hCG 水平增加, 胎盘Ⅲ型脱碘酶的活性增强和肾脏对碘的清除率增加等。这些生理

性改变影响了机体甲状腺激素的水平, 导致妊娠期间甲状腺激素随着孕周的改变处于动态变化中。妊娠期甲状腺疾病的发病率不断增加及其所导致的不良妊娠结局, 引起了全世界不同学科的广泛关注^[5-6]。2012 年有研究显示甲状腺功能减退症和甲状腺功能亢进症在妊娠期女性中的发病率分别为 2.5% 和 0.2%。美国甲状腺协会(ATA)与我国 2012 版《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》均建议不同单位或不同地区建立妊娠各期特异的甲状腺激素参考值^[7-8]。由于甲状腺激素测定结果受到所在地区的碘营养状况, 以及测定方法、测定试剂的影响, 目前我国不同地区和医院建立的妊娠期甲状腺激素参考值范围差别较大。了解本地区妊娠期女性甲状腺激素随孕周的变化规律是建立妊娠期特异的甲状腺激素参值范围的重要基础。

关于妊娠期女性 TSH 变化特点, 目前大多临床研究认为在妊娠早期 TSH 水平明显下降, 随妊娠时间的延长 TSH 水平逐渐升高, 但到妊娠晚期尚未完全恢复正常^[9-10]。其原因可能是妊娠早期胎盘分泌大量 hCG, hCG 与 TSH 有相同的 α 亚单位、相似的 β 亚单位和受体亚单位, 对甲状腺细胞 TSH 受体有轻度的刺激作用, 导致垂体-甲状腺轴的抑制, 可使妊娠期女性的 TSH 的分泌水平降低^[11]。本文分析结果显示, 妊娠期女性的 TSH 呈非正态分布, 与张宁等^[3]的研究结果一致, 其水平以中位数来表示更加合理。本文中妊娠早期组 TSH 水平偏低(中位数为 1.06 mIU/L), 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 妊娠中期组与妊娠晚期组 TSH 水平逐渐升高, 妊娠早期组、妊娠中期组、妊娠晚期组 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠早期组 FT_3 、 FT_4 水平均相对较高, 妊娠中期组和妊娠晚期组逐渐降低。该变化与以往类似的研究结果相一致^[12]。其原因可能是妊娠期雌激素增高致 TBG 合成增加, 促使三碘甲腺原氨酸(T_3)、四碘甲状腺原氨酸(T_4)结合容量增大, FT_3 、 FT_4 水平相应减少^[13]。本研究中的妊娠早期组仅包含妊娠 11~12 周的女性, 是由于在本院进行首次产检的妊娠期女性绝大多数妊娠期都大于或等于 11 周。所以有关妊娠期小于 11 周女性的甲状腺激素变化特点仍有待进一步研究。

综上所述,现有的临床资料表明妊娠期女性由于其特殊的生理特点,甲状腺激素水平随妊娠期的变化有所波动。了解妊娠期女性甲状腺激素的变化规律为后续建立妊娠期特异的甲状腺激素参值范围奠定了重要基础。甲状腺功能筛查可作为妊娠期保健的常规项目,保障胎儿正常生长发育,提高人口素质,实现优生优育^[14]。

参考文献

[1] 赵永胜,赵丛雯,申群喜,等. 妊娠妇女自身免疫性甲状腺疾病筛查、监测和干预研究[J]. 中国热带医学,2008,8(8):1312-1314.

[2] 金行一,朱素娟,徐卫民,等. 碘适量地区城市妊娠妇女亚临床甲状腺功能异常的研究[J]. 中国预防医学杂志,2010,11(1):48-50.

[3] 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]. 中国优先与遗传杂志,2013,21(2):57-59.

[4] 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, 157(4):509-514.

[5] 辛虹. 妊娠期甲状腺功能亢进与减退[J]. 医学研究与教育, 2011, 28(4):1-8.

[6] 丁丽萍,伊敏. 妊娠与甲状腺疾病[J]. 中国现代医药杂志, 2008, 10(2):134-137.

[7] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and manage-

ment of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21(10):1081-1125.

[8] 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(2):354-371.

[9] 李佳,滕卫平,单忠艳,等. 中国汉族碘适量地区妊娠月份特异性 TSH 和 T4 的正常参考范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6):605-608.

[10] 朱素娟,金行一,徐卫民,等. 杭州市妊娠妇女尿碘及甲状腺功能分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6):613-615.

[11] Pekonen F, Alfthan H, Stenman UH, et al. Human chorionic gonadotropin(hCG) and thyroid function in early human pregnancy: circadian variation and evidence for intrinsic thyrotropic activity of hCG[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 66(4):853-856.

[12] Wang Y, Zhang Z, Ge P, et al. Iodine status and thyroid function of pregnant, lactating women and infants residing in areas with an effective Universal Salt Iodization program[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2009, 18(1):34-40.

[13] Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? [J]. Thyroid, 2005, 15(1):44-53.

[14] 卢学勉,陈良苗,杨虹,等. 健康孕妇早中晚孕期甲状腺激素参考值及其变化的研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(8):70-73.

(收稿日期:2014-04-10)

p16 在宫颈病变临床诊治中的作用

日前,2014 年中国妇产科学术会议在福州召开。北京大学人民医院妇科赵昀博士在主题发言中,特别强调了生物标志物——p16^{INK4a}在宫颈病变诊断中的作用,呼吁尽早对宫颈上皮内瘤变(CIN)进行准确分级,只有合理管理 CIN,才能真正降低宫颈癌的发病率和病死率。

近年来,p16^{INK4a}逐渐受到广大临床医生的重视。2012 年,美国病理学会(CAP)和美国阴道镜与宫颈病理学会(ASCCP)的指南建议,使用特定克隆号(E6H4)的 p16^{INK4a}抗体作为检测人类乳头瘤病毒(HPV)感染是否影响到细胞周期调控的生物标志物,该克隆号是全球唯一获得体外诊断设备(IVD)CE 认证的 p16^{INK4a}抗体。2014 年,世界卫生组织在《女性生殖器官肿瘤分类》中明确指出宫颈、外阴和阴道鳞状上皮病变的诊断采用 LAST 术语,应用二级分类命名法命名低度鳞状上皮内病变(LSIL)和高度鳞状上皮内病变(HSIL),推荐使用 p16^{INK4a}作为辅助 LSIL 和 HSIL 诊断的分子生物学指标。

目前,常用的宫颈组织诊断方法为苏木精-伊红染色法,但苏木精-伊红染色法受人为主观因素影响较大,诊断术语不一致,导致不同医疗机构间诊断结果可重复性较低。在 CIN2 诊断中,这种不客观的表现尤为突出,目前 CIN2 的苏木精-伊红染色法诊断结果一致性较低,即便在病理医生严格受训的美国,其对同一病例的诊断也存在较大分歧。因此,临床上迫切需要更为客观、准确的诊断标准。

CAP 和 ASCCP 的 LAST 项目研究,对 6 063 篇摘要、1 210 篇全文及 452 组数据进行回顾分析,形成关于 HPV 组织病理学的命名推荐法,参与讨论的专家得出共识,采用二级命名法更具有可重复性。临床医生难以处理的 CIN1、CIN2 样本,当 p16^{INK4a}阳性时,可归为 HSIL,判断为 CIN2;当 p16^{INK4a}阴性时,可归为 LSIL,判断为 CIN1。LAST 项目证实,p16^{INK4a}的应用对提高诊断一致性具很大作用。因此,p16^{INK4a}有助于判断低级别宫颈病变患者预后,为临床医生随访和治疗提供有力依据。

ASCCP 发布的 2013 年《宫颈癌筛查和癌前病变管理指南》指出,对阴道镜下活检明确的 CIN1 病例,建议密切随访;若阴道镜检查发现 CIN2 病例,大多可采用切除性或破坏性治疗(青春期女性和年轻女性除外)。