

• 论 著 •

妊娠期妇女血清甲状腺功能指标参考值的建立

张素真

(邢台市人民医院检验科,河北邢台 054031)

摘要:目的 建立该地区血清特异的甲状腺指标参考值,提高该地区出生人口质量。方法 收集符合《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》提出的建立该单位或地区的妊娠期特异的血清甲状腺指标参考值的正常孕妇的血清标本共 167 例,其中妊娠早期 47 例,妊娠中期 86 例,妊娠晚期 34 例。用电化学发光的方法在罗氏 cobas e601 上测定各标本的促甲状腺素(TSH)和游离甲状腺素(FT4)的值,然后采用 SPSS14.0 软件对所得数据进行统计学分析,分别求出妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期 TSH 和 FT4 的中位数,建立妊娠期 TSH 和 FT4 参考值的 95%可信区间,即得出该地区妊娠期妇女血清 TSH 和 FT4 的参考范围。结果 首先在 cobas e601 上用电化学发光进行测定,然后再进行统计学分析得出该地区孕妇妊娠早期 TSH 的参考范围为 0.05~2.90 mIU/L,FT4 的参考范围为 12.5~18.3 pmol/L;妊娠中期 TSH 的参考范围为 0.2~3.63 mIU/L,FT4 的参考范围为 9.99~16.2 pmol/L;妊娠晚期 TSH 的参考范围为 0.17~4.90 mIU/L,FT4 的参考范围为 9.34~13.9 pmol/L。结论 罗氏电化学发光测定邢台地区妊娠期正常孕妇血清特异的甲状腺指标参考值的建立,可以提高该地区妊娠期甲状腺功能异常的检出率,为优生优育和提高人口质量打下坚实的基础。

关键词:妊娠; 甲状腺功能; 促甲状腺激素; 游离甲状腺素; 电化学发光

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.15.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)15-2164-03

Establish the reference value about index of serum thyroid specific during pregnancy women

Zhang Suzhen

(Department of Clinical Laboratory, Xingtai People's Hospital, Xingtai, Hebei 054031, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference value about index of serum thyroid specific during pregnancy. Improve the birth population quality in this district. **Methods** Collect the blood serum sample of normal pregnant women according to "Diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy and postpartum Guide", to establish the reference value about index of serum thyroid specific during pregnancy. Total 167 cases were collect, the first trimester were 47 cases, the second trimester were 86 cases, and the third trimester were 34 cases. The TSH and FT4 were detected in the cobas e 601. The mean and standard deviation of TSH and FT4 in the three period of pregnancy were performed with SPSS14.0 then established the the 95% confidence interval of TSH and FT4 of the three period of pregnancy. That was the the reference value about index of serum thyroid specific during pregnancy. **Results** The reference value of the TSH was 0.05—2.90 mIU/L in the first trimester, FT4 was 12.5—18.3 pmol/L in the first trimester; The reference value of TSH was 0.2—3.63 mIU/L in the second trimester, FT4 was 9.99—16.2 pmol/L in the second trimester; The reference value of TSH was 0.17—4.90 mIU/L in the third trimester, FT4 was 9.34—13.9 pmol/L in the third trimester. **Conclusion** Electrochemiluminescence detect the reference value about index of serum thyroid specific during pregnancy on Cobas e 601, could improve the detection rate of local gestational thyroid dysfunction, and lay a solid foundation for the prenatal and postnatal care and improve the quality of the population.

Key words: pregnancy; thyroid function; thyroid stimulating hormone; free thyroxine 4; electrochemiluminescence

妊娠期是机体的一个特殊时期,此时由于体内雌激素和人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平的升高,会使甲状腺激素的合成和代谢发生变化。首先在雌激素的刺激下,肝脏甲状腺素结合球蛋白(TBG)产生增加,清除减少。TBG 从妊娠 6~8 周开始增加。妊娠第 20 周达到顶峰,一直持续到分娩。一般较基础值增加 2~3 倍。TBG 增加必然带来总甲状腺素(TT4)浓度增加。所以应该使用游离甲状腺素(FT4)而非 TT4 作为反映妊娠期甲状腺激素水平的指标;其次妊娠初期胎盘分泌 hCG 增加。通常在 8~10 周达到高峰,浓度为 30 000~100 000 IU/L。hCG 因其 α 亚单位与促甲状腺素(TSH)相似,具有刺激甲状腺的作用。使甲状腺激素水平增加,妊娠早期血清 FT4

水平较非妊娠时升高 10%~15%,同时增多的甲状腺激素部分抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20%~30%^[1]。同时由于不同地区碘营养状态和检测试剂的不同也会影响甲状腺激素的检测。还鉴于就目前我国各个地区和医院建立的参考值来说上限差别很大,显著高于 ATA 指南推荐的 2.5 mIU/L 的上限^[2]。所以《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》建议各个地区和医院建立自己的妊娠妇女 TSH 和 FT4 的参考值。本着实现本地区人口优生优育的原则,本研究决定建立邢台地区的妊娠期甲状腺指标参考值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 10 月至 2014 年 2 月在邢台市人民医

院产科门诊进行孕检的孕妇共 167 例,其中妊娠早期 47 例,妊娠中期 86 例,妊娠晚期 34 例。排除标准如下:(1)排除有甲状腺疾病个人史和家族史者;(2)排除可见或者可以触及的甲状腺肿;(3)排除服用药物者(雌激素类除外)。

1.2 方法 样本处理空腹采集肝素抗凝血 2.5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,备用。罗氏 Cobas e601 电化学发光分析仪及其公司提供的配套甲状腺球蛋白抗体测定试剂盒、TPO 测定试剂盒、FT4 测定试剂盒、TSH 测定试剂盒及校准品和质控品。由专业人员在仪器稳定状态下严格遵守实验室仪器与项目操作规程进行操作,定标完成后,将所有项目高、低两个水平的质控品与所有标本进行上机检测,实验结束后首先分析质控是否在控,如质控在控则检测结果可用,如质控不在控则查找原因,排除不在控的原因后对所有标本重新进行检测。

1.3 统计学处理 首先排除 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体阳性者,然后根据孕周将所有正常孕妇标本分为 3 组:即 T1 期妊娠

1~12 周(妊娠早期),T2 期妊娠 13~27 周(妊娠中期),T3 期妊娠 28~40 周(妊娠晚期)。采用 SPSS 14.0 软件分别对各组数据进行统计学分析,分别求出妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期 TSH 和 FT4 的中位数,使用频数分布表建立妊娠期 TSH 和 FT4 参考值的 95%可信区间。

2 结 果

2.1 邢台地区正常妊娠妇女血清 TSH 和 FT4 水平 根据妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期 TSH 和 FT4 的中位数绘制邢台地区正常孕妇妊娠期血清 TSH 和 FT 水平图见图 1、2(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

2.2 邢台地区妊娠妇女血清 TSH 和 FT4 参考范围 根据妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期 TSH 和 FT4 的中位数与频数分布表,建立妊娠期 TSH 和 FT4 参考值的 95%可信区间,即得出本地区妊娠期妇女血清 TSH 和 FT4 的参考范围。见表 1。

表 1 本地区妊娠期妇女血清 TSH 和 FT4 的参考范围

项目	TSH(mIU/L)			FT4(pmol/L)		
	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期	妊娠早期	妊娠中期	妊娠晚期
中位数	1.47	1.92	2.53	15.4	13.1	11.6
参考范围	0.05~2.90	0.20~3.63	0.17~4.90	12.5~18.3	9.99~16.2	9.34~13.90

3 讨 论

妊娠期甲状腺疾病是近十年来内分泌学界和围产医学界研究的热点领域之一。其起因是 20 世纪 80 年代末期荷兰学者 Vulsma 等^[3]首次发现甲状腺激素合成障碍和无甲状腺新生儿的脐带血中存在甲状腺激素,从而推翻了母体甲状腺激素不能通过胎盘的传统观点。西班牙学者系统地证实了母体甲状腺激素在胎儿脑发育第一期(妊娠 1~20 周)的重要作用,进而引发了多个学科对母体甲状腺激素与胎儿脑发育关系的强烈兴趣。特别是美国学者 Haddow 等^[4]于 20 世纪 90 年代末期关于母体亚临床甲状腺激素缺乏与后代神经智力发育的临床研究结果发表在《新英格兰医学杂志》,使这个领域的研究迅速成为多个学科瞩目的热点。

妊娠时母体的变化可通过胎盘影响胎儿。妊娠时胎盘Ⅱ型、Ⅲ型脱碘酶活性增加,前者可使 T4 转化成 T3,而后者可使 T4 转化成无生物活性的反 T3,此二者水平的变化参与保持胎儿甲状腺激素水平的动态平衡。另外,妊娠时母体碘、T4、TPOAb、TRAb 及抗甲状腺药物(ATD)等均可通过胎盘,进而影响胎儿的甲状腺或脑发育^[5]。

在妊娠期,人体最显著的变化是雌激素分泌增加,引起甲状腺素结合球蛋白(TBG)合成及糖基化增加而代谢清除率下降,血清 TBG 水平显著升高,进而引起血清总甲状腺素(TT4)水平增加,达到非妊娠基值的 1.5 倍。上述变化从妊娠 6~10 周开始,持续妊娠全过程。妊娠期 hCG 浓度的增加主要发生于妊娠早期(1~3 个月,T1 期)。hCG 与 TSH 结构相似,可作用于 TSH 受体,刺激甲状腺激素分泌增加,从而抑制垂体 TSH 分泌,导致在妊娠 8~14 周时血清 TSH 水平降低^[6]。

研究发现,甲减可显著影响母体和胎儿产科并发症的发生,增加妊高征、自然流产、早产、围产期死亡及低体质量儿等

风险。尽管对于亚临床甲减,上述风险是否增加尚无一致结论,但已有研究发现其可增加胚胎期流产、胎儿窘迫、早产及胎盘早剥的发生率。此外,甲状腺激素对胎儿脑发育的整个过程均有重要影响。在孕早期,胎儿所需的甲状腺激素全部由母体提供,到了孕中期,胎儿甲状腺逐渐发育成熟,但甲状腺激素仍大部分由母体提供,而孕晚期甲状腺激素则主要靠自身合成,母体提供仅占 10%。妊娠期甲减已被公认可引起后代神经智力损害,目前许多研究也显示,母体亚临床甲减可使后代的智力和运动评分降低^[7]。

妊娠期临床甲亢对母亲及胎儿亦可产生显著不良影响,先兆子痫、心力衰竭、甲状腺危象、流产、胎盘早剥及早产、死产及先天畸形等风险增加。此外,Graves 病女性的后代有 1%~2%发生新生儿甲亢。目前尚未发现妊娠期亚临床甲亢与妊娠和胎儿的不良结局相关,且亦无证据显示 ATD 治疗可改善妊娠结局^[8]。

因此作出妊娠期甲亢异常的正确诊断,应采用妊娠期特异性甲亢指标参考范围为了满足临床和妇幼保健工作的需要。中华医学会内分泌学会和中华医学会围产医学分会决定联合编撰中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》。其中指出诊断妊娠期甲状腺功能异常,本单位或者本地区需要建立妊娠期(T1、T2、T3)特异的血清甲状腺功能指标参考值。血清甲状腺功能指标参考值制定方法采取美国临床生化研究院(NACB)推荐的方法。参考值范围是 95%可信区间^[2]

本研究基于《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》提出的关于建立妊娠期特异的血清甲状腺指标参考值的条件与方法。即依据美国临床生化研究院(NACB)的标准:(1)妊娠妇女样本量至少 120 例;(2)排除 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体阳性者(免疫化学发光等敏感测定方法);(3)排除有甲状腺疾病个人

史和家族史者；(4)排除可见或者可以触及的甲状腺肿；(5)排除服用药物者(雌激素类除外)^[9]。对在本院产科门诊进行孕检的正常孕妇在排除有甲状腺疾病个人史和家族史者；排除可见或者可以触及的甲状腺肿；排除服用药物者(雌激素类除外)的前提下进行 TPO 抗体、甲状腺球蛋白抗体、TSH 和 FT4 的检测，并对所得数据进行分析，在排除 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体阳性者的前提下对妊娠早期、妊娠中期和妊娠晚期的 TSH 和 FT4 数据进行统计学分析得出适合本地区的妊娠期甲状腺指标参考值。

本研究得出的中国妊娠妇女 TSH 和 FT4 的参考值与《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》提供的由上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院范建霞课题组提供的罗氏电化学发光中国妊娠妇女 TSH 和 FT4 的参考值比较，TSH 的参考值上限在妊娠三期均比范建霞课题组给出的要低，更接近于 ATA 指南推荐的 2.5 mIU/L 的参考值上限，而 TSH 的参考值下限除妊娠早期 0.05 mIU/L 与范建霞课题组的相同外，妊娠中期与妊娠晚期均比范建霞课题组提供的要低，可能与本地区的碘营养状态有关，留待以后进行进一步的探讨。FT4 的参考值上限均比范建霞课题组的要低，而参考值下限除妊娠早期比范建霞课题组的稍低外，妊娠中期和妊娠晚期均比范建霞课题组的要高。

本研究建立了邢台地区的妊娠妇女血清 TSH 和 FT4 的参考范围，提高了本地区妊娠期甲状腺功能异常的检出率，为优生优育和提高人口质量打下了坚实的基础。

参考文献

[1] GlinoeD. The regulation of thyroid function in pregnancy; pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology[J]. Endocr Rev,1997,18(1):404-433.

(上接第 2163 页)

目前,多数基层医院检验科已具备了血清 NT-proBNP、cTnI 水平检测的快速检测方法并可在短时间内出具检测结果,有利于 HF 的尽快诊断和治疗,因此上述两项指标的检测对于基层医院提高急危重症的诊治水平、减少医患纠纷具有重要意义。

参考文献

[1] Balta S, Demirkol S, Kucuk U, et al. Renal failure in patients with acute heart failure[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(5):131.

[2] Labrunée M, Despas F, Marque P, et al. Acute electromyostimulation decreases muscle sympathetic nerve activity in patients with advanced chronic heart failure (EMSICA Study) [J]. PLOS One, 2013, 8(11):79438.

[3] 伍树芝, 邓胜, 秦伟国, 等. 联合检测 NT-proBNP、H-FABP 和 cTnI 对老年重症心力衰竭患者的临床价值[J]. 检验医学, 2014, 29(4):312-318.

[4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.

[2] 滕卫平, 段涛, 宁光, 等. 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):354-371.

[3] Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis[J]. N Engl J Med, 1989, 321(1):13-16.

[4] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. N Engl J Med, 1999, 341(1):549-555.

[5] Kuppens SM. Neonatal thyroid screening results are related to gestational maternal thyroid function[J]. Clin Endocrinol, 2011, 75(1):382-387.

[6] Negro R. Significance and management of low TSH in pregnancy. In: Lazarus J, Pirags V, Butz S (eds) The Thyroid and Reproduction[M]. New York: Georg Thieme Verlag, 2009:84-95.

[7] Shan ZY, Chen YY, Teng WP, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(1):37-42.

[8] Weetman AP. Thyroid disease in pregnancy in 2011: Thyroid function—effects on mother and baby unraveled[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 8(2):69-70.

[9] Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2011, 74(2):262-269.

(收稿日期:2015-04-25)



[5] 杜月菊, 吕翠环, 高艳军, 等. CTGF 和 NT-proBNP 联合检测在心衰诊断中的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(6):1047-1049.

[6] Vanveldehuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(14):1498-1506.

[7] Buja LM. Acute pump failure of the transplanted heart diagnostic and therapeutic challenges[J]. Tex Heart Inst J, 2013, 40(5):600-601.

[8] Chong CP, Lim WK, Velkoska E, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and angiotensin converting enzyme-2 levels and their association with postoperative cardiac complications after emergency orthopedic surgery[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(9):1365-1373.

[9] 朱笑频, 王成刚. NT-proBNP 和 cTnI 联合检测在急诊心力衰竭患者诊治中的应用[J]. 检验医学, 2013, 28(1):30-32.

(收稿日期:2015-04-22)