

• 论 著 •

潮汕地区妊娠妇女甲状腺功能指标参考范围探讨*

黄 华¹, 谭梦霞², 陈林兴¹, 陈式仪³, 陈慎仁^{3△}

(汕头大学医学院第二附属医院: 1. 检验科; 2. 神经内科; 3. 内分泌科, 广东汕头 515041)

摘 要:目的 探讨建立潮汕地区妇女妊娠 3 期血清甲状腺功能指标: 促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)的参考范围。方法 以在该院接受产前检查的 863 例孕妇为研究对象, 通过实验室检测血清 TSH、FT4、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平, 应用美国临床生化研究院(NACB)推荐的方法, 初步测出潮汕地区妇女妊娠 3 期血清 TSH、FT4 的范围。结果 妊娠各期血清 TSH、FT4 水平不同, 妊娠 3 期血清 TSH 范围分别为: 0.13~3.93 mIU/L、0.42~3.85 mIU/L、0.40~5.68 mIU/L, 基本与中国指南推荐参考范围相近, 与美国甲状腺学会(ATA)指南推荐值差异较大; 血清 FT4 范围分别为: 12.00~23.34 pmol/L、6.27~12.65 pmol/L、9.80~18.20 pmol/L。结论 孕妇血清 TSH、FT4 水平随孕期的进展呈动态变化, 具有妊娠特异性, 本地区健康妊娠妇女血清甲状腺功能范围与非妊娠人群参考值、不同地区的妊娠妇女参考值在甲状腺功能的评估上会有较大的差异性, 针对潮汕地区人群生活饮食、碘摄入、经济文化等不同于其他地区, 应建立本地区妊娠期特异的甲状腺功能指标参考范围。

关键词:妊娠; 促甲状腺激素; 游离甲状腺素; 正常参考值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)16-2309-03

The investigation of thyroid function reference range during pregnancy in Chaoshan area*

Huang Hua¹, Tang Mengxia², Chen Linxin¹, Chen Shiyi³, Chen Shenren^{3△}

(1. Department of Clinical Laborator; 2. Department of Neurology; 3. Department of Endocrinology,

The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shan tou, Guangdong 515041, China)

Abstract: **Objective** To investigate and establish thyroid function reference range during 3 pregnant stages in Chaoshan area; thyrotropin (TSH), free thyroxine (FT4). **Methods** 863 healthy pregnant women visited antenatal clinic in the Second Affiliated Hospital were included in this study. By detecting serum levels of TSH, FT4, thyroglobulin antibody (TgAb), and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in these women, the euthyroid reference ranges of serum TSH and FT4 in different pregnant stages were established based on the standards of the United States National Institute of Clinical Biochemical (NACB) guidelines. **Results** The ranges of serum TSH in the first, second and third trimester of pregnancy were 0.13–3.93 mIU/L, 0.42–3.85 mIU/L, and 0.40–5.68 mIU/L, respectively. The ranges of serum FT4 levels in these 3 stages were 12.00–23.34 pmol/L, 6.27–12.65 pmol/L, and 9.80–18.20 pmol/L, respectively. The range of serum TSH levels in our study were similar with the reference range recommended by the guidelines in China, but were different compared with the American Thyroid Association (ATA) guidelines. **Conclusion** TSH, FT4 levels show dynamic changes during different stages of pregnancy. The thyroid function ranges of healthy pregnant women in Chaoshan area are quite different compared with non-pregnant population and pregnant women in distinct area. Due to the differences of diet, iodine intake, economy and culture in Chaoshan area, regional thyroid function reference ranges specific for different stages of pregnant women should be established.

Key words: pregnancy; thyroid stimulating hormone; free thyroxine; reference range

近年来, 孕妇甲状腺疾病患病率增加, 成为育龄妇女妊娠常见疾病之一。中国妊娠早期妇女甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退(简称甲减)、亚临床甲减的患病率分别为 1.6%、0.6%、5.27%^[1-2]。可见, 妊娠甲状腺疾病中, 亚临床甲减最常见。至目前为止, 妊娠甲状腺功能异常对母体和后代的不良影响已基本明确^[3-4], 尤其是母体甲减在早期对胎儿大脑发育的潜在危害。因妊娠期特殊性, 妊娠期亚临床甲减的临床表现不典型, 医生主要依赖实验室血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)检验指标来评估孕妇甲状腺功能。研究表明, 妊娠期甲状腺功能各项指标的参考值受妊娠本身, 以及种族、伦理、经济文化、饮食营养和所在地区的碘营养状态、医院检测试剂不同等因素影响^[5-6], 而对于同一人群, 使用不同的参考范围, 在甲状腺功能的评估上会出现明显差异^[7]。潮汕地处沿海, 海产品丰富, 人群碘的摄入不同于其他地区, 同时有着自己

特别的饮食习惯和经济文化, 为了使妊娠期甲状腺功能异常疾病得到正确诊断和正确干预, 以确保母婴围妊娠期安全及胎儿的健康发育, 本研究以本院产检孕妇为研究对象, 应用美国临床生化研究院(NACB)推荐的方法, 建立本院潮汕地区妊娠妇女甲状腺功能参考范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究对象来自 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在汕头大学医学院第二附属医院妇产科门诊产检的健康单胎妊娠妇女 863 例。排除标准: (1) 有甲状腺疾病个人史和家族史者; (2) 可见或者可以触及的甲状腺肿者; (3) 排除服用药物者(雌激素类除外)。

1.2 检测指标 纳入的对象留取空腹肘静脉血各 3 mL, 用 DXI800 化学发光仪(美国贝克曼公司)测定血清 TSH、FT4、抗

* 基金项目: 2014 年汕头市重点科技计划项目(汕府科[2014] 62 号)。 作者简介: 黄华, 女, 副主任检验师, 主要从事临床医学检验研究。

△ 通信作者, E-mail: chen-shenren@163.com。

甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 水平。TPOAb>60 IU/mL、TgAb>60 IU/mL 为阳性。各血清指标批内变异系数均小于 5%, 批间变异系数均小于 10%。

1.3 方法 纳入对象中 TPOAb、TgAb 阴性者 (排除桥本甲状腺炎、妊娠期甲状腺炎及其引起的一过性甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退) 651 例 (研究组), 根据临床分期, 分为早期妊娠 (1~<12 周) T1 组 200 例, 中期妊娠 (12~<27 周) T2 组 200 例, 晚期妊娠 (27~40 周) T3 组 251 例。应用 NACB 推荐的方法, 选择妊娠各期血清 TSH、FT4 的 95% 可信区间作为参考范围, 即 $P_{2.5}$ 为下限和 $P_{97.5}$ 为上限。另外, 根据本研究建立的妊娠参考范围, 对 863 例孕妇进行亚临床甲减、血清 TSH 升高患病率统计, 并参照其他甲状腺疾病诊断标准结果进行分析比较。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析, 符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈非正态分布的资料采用中位数 (M) 表示, 正态分布资料的多组比较采用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 非正态分布资料的两两比较和多组比较采用秩和检验 (Mann-Whitney 和 Kruskal Wallis H)。率的比较采用 χ^2 检验、McNemar 法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料分析 研究组的对象均为汉族潮汕居民, 在年龄、种族上差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 一般资料分析 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	孕周 (周)
T1 组	200	29.28±5.25	5.64±2.03
T2 组	200	28.87±4.71	18.34±3.69
T3 组	251	28.28±4.18	36.93±3.45

		表 4	妊娠 3 期血清 TSH	
参考值	试剂公司	TSH(mIU)		
		T1	T2	
普通人群	Beckman	0.11~4.18	0.34~5.60	
本研究建立	Beckman	0.13~3.93	0.14~4.55	
中国指南推荐	DPC	0.03~3.60	0.26~3.50	
	Abbott	0.05~5.17	0.27~3.80	
	Roche	0.03~4.51	0.39~5.22	
	Bayer	0.10~2.50	0.05~4.50	

注:—无数据。

2.5 根据不同妊娠期参考值指标获得亚临床甲减、血清 TSH 水平升高的患病率比较 按中国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南和美国甲状腺学会 (ATA) 指南标准对本组孕妇进行亚临床甲减等疾病诊断, 并与本研究得出的参考值诊断结果进行比较, 由于 ATA 指南标准中只有 TSH, 没有 FT4 值, 因此, 只比较 TSH 升高的患病率 (亚临床甲减的可能) [8-9]。采用普通人群的参考值, 本组妊娠 3 期孕妇亚临床甲减的患病率明显低于采用本研究建立参考值所得患病率, 漏诊率分别为 50%、100%、62.5%。采用本研究建立参考值, 本组妊娠 3 期血清 TSH 升高的患病率均低于采用 ATA 指南推荐的参考值所得患病率, 两者患病率差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。提示采用后者的阳性检出率较高, 即参考 ATA 指南推荐的妊娠 TSH 参考值, 有导致甲状腺功能正常的妊娠妇女被诊断为亚临床甲减的可能。结果见表 5。

2.2 妊娠 3 期血清 TSH、FT4 水平比较 妊娠早期与晚期, 妊娠中期与晚期血清 TSH 水平差异有统计学意义 ($P<0.05$), 妊娠 3 期血清 FT4 水平两两比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 且血清 TSH 水平在妊娠晚期呈逐渐升高趋势, 血清 FT4 水平在妊娠中期和晚期呈逐渐下降趋势, 见表 2。

2.3 本研究得出的妊娠 3 期血清 TSH、FT4 范围值 见表 3。

2.4 本研究结果与其他甲状腺功能指标参考值比较 不同种族妊娠 3 期妇女的甲状腺功能指标不同, 同一国家不同地区 (族群), 检测采用的试剂不同, 妊娠 3 期妇女的甲状腺功能指标也有差别, 见表 4。

表 2 妊娠 3 期血清 TSH 及 FT4 水平比较			
组别	<i>n</i>	TSH (M, mIU/L)	FT4 ($\bar{x} \pm s$, pmol/L)
T1 组	200	1.38	11.94±1.81
T2 组	200	1.34	9.09±1.64*
T3 组	251	1.65*▲	8.56±1.69*▲

*: $P<0.05$, 与 T1 组相比; ▲: $P<0.05$, 与 T2 组相比。

表 3 妊娠 3 期血清 TSH、FT4 范围值			
孕期	样本量 (<i>n</i>)	百分位数	
		<i>P</i> _{2.5}	<i>P</i> _{97.5}
TSH(mIU/L)			
妊娠早期	200	0.11	4.18
妊娠中期	200	0.14	4.55
妊娠晚期	251	0.40	5.68
FT4(μmol/L)			
妊娠早期	200	8.78	15.63
妊娠中期	200	6.27	12.65
妊娠晚期	251	5.58	11.92

表 5 不同妊娠期参考值诊断妊娠期妇女甲状腺功能异常的患病率比较 [$n(\%)$]					
孕期	样本量 (<i>n</i>)	亚临床甲减		TSH 升高的患病率 (亚临床甲减可能)	
		P_1	P_2	P_1	P_3
妊娠早期	245	6(2.45)	3(1.22) #	8(3.27)	39(15.92)*
妊娠中期	236	3(1.27)	0(0.00)	4(1.69)	18(7.63)*
妊娠晚期	306	8(2.61)	3(0.98) #	11(3.59)	58(18.95)*
合计	863	17(1.97)	6(0.70) #	23(2.67)	115(13.33)*

#: $P<0.05$, P_2 与 P_1 的结果比较; *: $P<0.05$, P_3 与 P_1 的结果比较。 P_1 : 根据本研所得的妊娠 3 期甲状腺功能参考范围计算的患病率; P_2 : 根据本研究所用试剂盒说明书一般成人甲状腺功能参考范围计算的患病率; P_3 : 根据 ATA 指南推荐的妊娠 3 期 TSH 参考值计算的患病率。

3 讨 论

育龄妇女在妊娠后,体内激素水平和代谢发生的变化影响着甲状腺相关激素水平,同时,甲状腺为了适应妊娠生理需求会作出相应的正常生理功能调整,妊娠妇女体内甲状腺激素水平会随着孕期的进展呈动态变化。本研究结果表明,妊娠晚期血清 TSH 水平分别较妊娠早期、妊娠中期升高 19.57%、23.13% ($P < 0.05$),提示随着妊娠的进展,孕妇体内血清 TSH 水平在妊娠晚期呈逐渐升高,与相关研究报道一致^[10]。妊娠中期血清 FT4 水平低于妊娠早期,妊娠晚期血清 FT4 水平分别低于妊娠早期和妊娠中期,差别均有统计学意义 ($P < 0.05$),提示孕妇在妊娠中期和妊娠晚期血清 FT4 水平呈逐渐下降趋势。以上结果进一步验证了妊娠各期血清 TSH、FT4 水平具有特异性的事实。这种特异性使妊娠期甲状腺功能指标参考范围明显不同于非妊娠女性参考值^[11],采用普通人群的参考值诊断妊娠甲减会发生不同的漏诊率^[12]。近期研究报道中国妊娠妇女妊娠早期血清 TSH 水平远高于 2.5 mIU/L,因此,采用 2011 年 ATA 指南推荐的妊娠 TSH 参考值,甲状腺功能正常的妊娠妇女有被诊断为亚临床甲减的可能^[13]。由于国内各个地区的碘营养状态、医院检测试剂等不同,采用 2012 指南推荐的国内 4 个参考范围也有导致甲状腺疾病诊断例数的丢失或增多可能。Bliddal 等^[7]研究报道,不同实验室建立的妊娠参考范围会导致来自同一地区的孕妇甲状腺功能评估出现明显差异。本研究根据 NACB 的标准,初步得出妊娠早期、中期及晚期血清 TSH 的范围分别为 0.13~3.93 mIU/L, 0.14~4.55 mIU/L, 0.42~3.85 mIU/L;血清 FT4 的范围分别为 12.00~23.34 pmol/L, 6.27~12.65 pmol/L, 9.80~18.20 pmol/L。本研究结果与 2011 年 ATA 指南推荐的妊娠三个期 TSH 参考范围分别比较,所得妊娠早期血清 TSH 上限比 ATA 推荐上限高 67.2%,与 Li 等^[13]报道中国孕妇妊娠早期血清 TSH 水平普遍高于 2.5 mIU/L 的结论相符;妊娠中期和晚期血清 TSH 上限比 ATA 推荐上限分别高 51.67%、89.33%。结果与中国指南推荐的 4 组妊娠参考值相比,也均有一定差异^[8]。其中,中国指南提出的妊娠早期 TSH 参考值上限 ($P_{97.5}$) 分别为 3.60 mIU/L (DPC 试剂)、5.17 mIU/L (Abbott 试剂)、4.51 mIU/L (Roche 试剂)、2.50 mIU/L (Bayer 试剂),前两者比本研究所得 TSH 上限低 5.98% 和 13.88%,后两者比本研究高 23.68% 和 7.89%^[8]。中国指南提出的妊娠中期 TSH 参考值上限 ($P_{97.5}$) 分别为 3.50 mIU/L (DPD 试剂)、3.80 mIU/L (Abbott 试剂)、5.22 mIU/L (Roche 试剂)、4.50 mIU/L (Bayer 试剂),前两者与最后者比本研究所得 TSH 参考上限低 23.08%、16.48% 和 1.10%,第三者比本研究高 14.73%^[8]。中国指南提出的妊娠晚期 TSH 参考值上限 ($P_{97.5}$) 分别为 5.07 mIU/L (DPC 试剂)、6.84 mIU/L (Abbott 试剂)、4.54 mIU/L (Roche 试剂)、3.00 mIU/L (Bayer 试剂),前两者与最后者比本研究所得 TSH 参考上限低 32.22%、10.74% 和 20.07%,第三者比本实验高 20.43%^[8]。以上结果的差异性提示与族群、经济文化、饮食习惯、所在地区的碘营养状态、医院检测试剂等不同有关。

综上所述,针对潮汕地区属海滨城市,人群生活饮食、碘摄入、经济文化等不同于其他地区,建立本地区妊娠各期血清 TSH、FT4 正常参考值有助于对本院产检孕妇的妊娠甲状腺

疾病作出早期诊断和及时的有效干预,是母婴安全及妇女儿童保健的必要措施。

参考文献

- [1] Wang WW, Teng WP, Shan ZY, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China; the benefits of Universal screening in the first trimester of pregnancy[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(2): 263-268.
- [2] 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.
- [3] Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery; the Generation R study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4382-4390.
- [4] Lata K, Dutta P, Sridhar S, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage; a case-control study[J]. Endocr Connect, 2013, 2(2): 118-124.
- [5] Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(5): 697.
- [6] Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB, et al. Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy; the Generation R study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3678-3686.
- [7] Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M, et al. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status; comparison of two longitudinal prospective cohort studies[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(2): 329-339.
- [8] 中华医学会内分泌学会, 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(1): 354-371.
- [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] 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.
- [11] 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.
- [12] 于晓会, 陈彦彦, 滕卫平, 等. 妊娠特异性甲状腺功能参数在评价妊娠中期甲状腺功能中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(6): 459-461.
- [13] Li C, Shan Z, Mao J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy; what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1): 73-79.

(收稿日期: 2015-01-08)