

• 论 著 •

妊娠期甲状腺筛查项目参考区间制定与分析

孙秋瑾, 闫 伟

(北京市朝阳区妇儿医院检验科, 北京 100021)

摘 要:目的 建立该实验室健康孕妇早、中、晚孕期甲状腺激素水平的参考区间并进行分析。方法 对就诊于该院的孕妇进行严格筛查, 选出符合纳入标准的 420 例妊娠 6~37 周的正常妊娠女性(妊娠组)和 120 例非妊娠女性(对照组), 采用化学发光免疫分析法检测纳入研究者的血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT_4)、总甲状腺素(TT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)水平, 并建立不同妊娠期, 包括早期(0~12 周)、中期(13~27 周)、晚期(28~40 周)的甲状腺激素参考区间, 参考区间采用双侧限值 95% 区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)表示。结果 血清 TSH、 FT_4 、 TT_4 、 TT_3 水平妊娠组与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而 FT_3 的比较差异无统计学意义($P = 0.79$)。TSH 浓度值在妊娠中期与晚期差异无统计学意义($P = 0.933$), 参考区间可合并为 $(0.56 \sim 3.94) \mu IU/mL$ 。结论 建立妊娠不同时期特异性甲状腺激素的正常参考区间, 有利于正确评估妊娠期甲状腺功能异常疾病的临床诊断和治疗。

关键词:妊娠; 甲状腺激素; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.039

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-3013-03

Establishment and analysis of reference intervals for thyroid tests in pregnant women

Sun Qiujin, Yan Wei

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Chanyang Maternal and Child Hospital, Beijing 100021, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of thyroid hormone levels from the women in early, middle and late pregnancy in the local area. **Methods** Through the strict screening for routine diagnosis of pregnant women who went to the hospital, we choose 420 women with 6~37 weeks of pregnancy and 120 non pregnancy women (control group). Chemiluminescence was used to detect thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT_4), total thyroxine (TT_4), free triiodothyronine (FT_3), total triiodothyronine (TT_3) for the pregnant women in early pregnancy (0~12 weeks), mid-pregnancy (13~27 weeks), and late pregnancy (28~40 weeks) and women in control group. Using those data, we established reference intervals of thyroid hormone and use bilateral limits $P_{2.5} - P_{97.5}$ to represent. **Results** The differences of serum TSH, FT_4 , TT_4 , TT_3 concentration between pregnant group and control group were statistically significant ($P < 0.05$); while the difference of serum FT_3 concentration between pregnant group and control group was not statistically significant ($P = 0.79$). The concentration of TSH was not statistically significantly different in the mid-pregnancy compared with late pregnancy ($P = 0.933$), the reference interval can be merged as $0.56 \sim 3.94 \mu IU/mL$. **Conclusion** The establishment of normal reference interval of thyroid hormone concentration in different period of pregnancy respectively is conducive to the diagnosis and treatment of thyroid disease in pregnancy.

Key words: pregnancy; thyroid hormone; reference interval

近年来,发现妊娠期合并甲状腺疾病的患病率呈上升趋势。妊娠合并甲状腺功能异常可引起流产、早产、胎盘早剥等不良妊娠结局,且妊娠早期甲状腺功能减退可影响胎儿神经系统发育,导致子代智力水平下降,所以越来越受到广泛关注。妊娠期甲状腺功能受胎盘分泌各种激素的影响,如采用非妊娠人群的实验室检测标准判断孕妇的甲状腺功能状况,可能导致误诊和漏诊;而且不同地区人群的生活习惯及碘营养状况不同;不同医疗机构采用的仪器、试剂和方法学也不同。因此,依据临床实验室标准化协会(CLSI)发布的《临床检验参考区间制定指南》(CLSI C28-A3 文件)和中华人民共和国卫生行业标准《临床实验室检验项目参考区间的制定》(WS/T 402-2012)的技术要求及操作过程,建立本地区本医院适宜的妊娠期甲状腺激素的参考区间,同时对临床甲状腺功能异常给予综合分析,具有重大的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入研究者 2012 年 2 月 1 日至 2014 年 2 月 1 日于本院产科门诊建档注册的孕妇。所有参加对象均被告知研究方案并获其知情同意,同时通过医院伦理委员会批准

同意。美国国家临床生化研究所(NACB)制定的甲状腺功能检测(TFT)参考区间所需的“正常”人群标准^[1-2]:(1)妊娠女性样本量至少 120 例;(2)排除甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性者(化学发光免疫等测定方法);(3)排除妊娠剧吐、滋养层细胞疾病、多胎妊娠、子痫前期、妊娠前存在甲状腺或其他内分泌疾病及甲状腺疾病家族史者;(4)排除可见或者可以触及的甲状腺肿;(5)排除服用可能改变甲状腺功能的药物者。(6)尿碘为 $150 \sim 249 \text{ ng/L}$ 世界卫生组织(WHO)、联合国儿童基金会(UNICEF)、国际控制碘缺乏病理学会(ICCID)推荐的孕妇碘营养状况适宜标准范围。按此标准筛选纳入对象,考虑到季节对甲状腺功能激素的影响,选择四季分布均等的孕妇共 420 例作为妊娠组。按孕期将其分为几个亚组:早孕组(妊娠 0~12 周)144 例,中孕组(妊娠 13~27 周)156 例,晚孕组(妊娠 28~40 周)120 例,各组研究对象的年龄分别为 (28.9 ± 3.2) 、 (28.3 ± 3.6) 、 (28.5 ± 3.1) 岁,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。再选择和妊娠组年龄相匹配的身体健康且未妊娠的女性 120 例作为对照组(四季分布均等),年龄 (28.2 ± 2.0) 岁。各妊娠组和对照组年龄比

较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组纳入标准:(1)无不孕病史;(2)月经周期正常;(3)无甲状腺疾病家族史、既往史者或其他自身免疫性疾病;(4)无服用影响甲状腺功能的药物史;(5)无甲状腺肿大;(6)TPOAb、TgAb 均为阴性;(7)尿碘为 100~199 ng/L(WHO、UNICEF、ICCIDD 推荐的成人碘营养状况适宜标准范围)。

1.2 实验室分析质量基本要求 (1)免疫分析仪投入使用前应按照 WS/T406-2012 标准对其性能进行验证和校准;(2)使用的所有试剂、校准品和质控品等宜选用配套试剂,保证其系统的溯源性;(3)免疫分析仪的校准应符合 WS/T347-2011 标准的要求;(4)选用至少 2 个浓度水平(正常和异常)的配套室内质控品;每批次至少进行一次室内质控检测(2 个浓度水平),并保证($\pm 2s$)在控,各 CV 值均小于 10%;(5)通过当年的卫生部临床检验中心组织的室间质量评价。

1.3 方法 纳入研究者禁食、禁水 8~12 h 后,空腹抽取静脉血 3~4 mL,2 h 内离心分离出血清,2~8 ℃ 冷藏,在 24 h 内进行促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT_4)、总甲状腺素(TT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)的测定。检测的方法为化学发光免疫分析法(ICMA)。仪器及试剂采用日本东曹化学发光免疫分析仪及其所有配套试剂。

1.4 离群值检查 依据 CLSI C28-A3 文件,按照 DiXon 方法检查并剔除各组离群值。(1)首先将各组检测结果按照大小排序,并计算极差 $R=X_{\max}-X_{\min}$;(2)然后分别计算组中最大值

和最小值与其相邻数值之差 D;(3)若 $D/R\geq 1/3$,则将最大值或最小值视为离群值予以剔除;(4)将余下数据重复前述步骤进行离群值检验,直至剔除所有离群值。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。(1)进行数据正态性判别,若数据呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,若数据呈偏态分布,以中位数(M)表示。(2)依据 CLSI C28-A3 使用非参数方法计算各实际参考样本组参考值的 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$,采用 $P_{2.5}\sim P_{97.5}$ 作为参考区间。(3) FT_3 、 FT_4 、 TT_3 、 TT_4 的检测结果符合正态分布,妊娠组与对照组女性两样本均数比较使用 t 检验;早、中、晚孕组间两两比较使用单因素方差分析(one-way ANOVA);各妊娠组与对照组比较使用 Dunnet t 检验。(4)TSH 呈非正态分布,各组间两两比较采用非参数秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 分组复核与征求意见 分组判断复核:依据以上统计学检验,对妊娠早、中、晚各孕期甲功激素参考值进行分组判断复核,将不需分组的参考值合并,确定实际参考样本组。征求临床意见:将如上得出的数据提供给临床产科医生,征求她们对参考区间的意见与建议,进行适当取位形成参考区间。

2 结 果

2.1 妊娠组与对照组血清甲状腺激素水平的比较 妊娠组与对照组 TSH、 FT_4 、 TT_4 、 TT_3 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$); FT_3 水平妊娠组与对照组比较差异无统计学意义($P=0.79$)。故应该建立孕期的特异参考区间。见表 1。

表 1 妊娠组与对照组女性 TFT 指标水平的比较

分组	<i>n</i>	TSH (μIU/mL,M)	FT_4 (ng/dL, $\bar{x}\pm s$)	TT_4 (μg/dL, $\bar{x}\pm s$)	FT_3 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	TT_3 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)
妊娠组	420	1.54	1.00±0.25	9.99±1.87	2.55±0.04	1.26±0.21
对照组	120	2.08	1.15±0.16	7.51±1.00	2.56±0.30	0.95±0.15
<i>Z</i> 或 <i>t</i>		<i>Z</i> =3.253	<i>t</i> =3.65	<i>t</i> =8.58	<i>t</i> =0.27	<i>t</i> =9.39
<i>P</i>		0.001	0.0003	1.54E-16	0.79	3.15E-19

表 2 妊娠各组及对照组女性血清 TFT 指标水平的比较

分组	<i>n</i>	TSH (μIU/mL,M)	FT_4 (ng/dL, $\bar{x}\pm s$)	TT_4 (μg/dL, $\bar{x}\pm s$)	FT_3 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)	TT_3 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)
早孕组	144	1.32	1.20±0.24	9.53±1.92	2.73±0.41	1.19±0.19
中孕组	156	1.84	0.94±0.20	10.40±1.66	2.49±0.30	1.32±0.19
晚孕组	120	1.87	0.85±0.15	10.05±1.95	2.39±0.34	1.27±0.24
对照组	120	2.08	1.15±0.16	7.51±1.00	2.56±0.30	0.95±0.15
χ^2 或 <i>F</i>		$\chi^2=41.353$	<i>F</i> =88.606	<i>F</i> =31.463	<i>F</i> =21.232	<i>F</i> =41.364
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 各妊娠期 TSH、 FT_4 、 TT_4 、 FT_3 、 TT_3 参考区间[$P_{50}(P_{2.5}\sim P_{97.5})$]

项目	<i>n</i>	TSH(μIU/mL)	FT_4 (ng/dL)	TT_4 (μg/dL)	FT_3 (pg/mL)	TT_3 (ng/mL)
早孕	144	1.32(0.09~3.99)	1.17(0.81~1.69)	9.30(5.83~14.04)	2.74(1.89~3.64)	1.18(0.85~1.61)
中孕	156	1.86(0.56~3.94)	0.93(0.62~1.42)	10.40(7.16~13.57)	2.46(1.96~3.15)	1.32(0.94~1.64)
晚孕	120	同中孕	0.83(0.57~1.18)	10.00(6.66~13.90)	2.38(1.88~3.07)	1.29(0.81~1.69)
对照	120	2.08(0.52~6.06)	1.15(0.85~1.56)	7.40(5.81~10.46)	2.58(1.83~3.64)	0.91(0.65~1.50)
厂家*	—	0.38~5.57	0.78~1.86	5.60~11.29	1.80~3.80	0.79~1.58

—:无数据;* :未采用 $P_{50}(P_{2.5}\sim P_{97.5})$ 表示。

2.2 各妊娠组与对照组间血清甲状腺激素水平比较 (1)TSH:各妊娠组的 TSH 水平均较对照组减少,且随着早、中、晚孕期的进展,TSH 的水平逐渐升高;中孕组与晚孕组比较差异无统计学意义($Z=0.084$, $P=0.933$),可以合并。(2) FT_4 :血清 FT_4 水平随着妊娠进展逐渐降低;早孕组与对照组比较

差异无统计学意义($P=0.211$);中、晚孕组与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。(3) TT_4 :各妊娠组与对照组比较, TT_4 水平均升高,到中孕期达到最高峰,晚孕期又有所回降。早、中、晚孕组与非孕对照组比较差异均有统计学意义($P=0.000$)。(4) FT_3 :血清 FT_3 水平随着妊娠进展逐渐降

低;早、晚孕组与对照组比较差异均有统计学意义(P 分别为 0.018、0.016)。(5)TT₃:各妊娠组与非孕女性比较均升高;早、中、晚孕组与对照组比较差异均有统计学意义($P=0.000$)。见表 2。

2.3 TFT 指标参考区间的比较 各妊娠组与对照组 TFT 指标参考区间与厂家提供的数值进行比较,发现厂家提供的区间较大或有一定的偏差。见表 3。

3 讨论

女性妊娠时,由于激素和母体代谢等的变化可引起甲状腺激素的产生和代谢改变,主要包括:甲状腺结合球蛋白(TBG)增高、绒毛膜促性腺激素(HCG)对甲状腺的刺激作用、胎盘Ⅲ型甲状腺脱碘酶的活性增加、母体甲状腺激素水平发生变化^[2]。

妊娠后 HCG 水平大幅增高,因其含有的 α 亚单位与 TSH 结构类似,其能刺激甲状腺产生甲状腺激素,并负反馈抑制垂体分泌 TSH,其下降与 HCG 呈镜像关系,当 HCG 在孕 8~10 周达高峰时 TSH 也达到最低谷,孕 10~12 周后 HCG 逐渐下降,TSH 也逐渐升高^[3]。HCG 这种刺激作用可表现为早孕期约有 15% 的正常妊娠女性血清出现 TSH 水平低于正常;中孕期 10% 血清 TSH 水平低于正常;TSH 在妊娠中晚期逐渐升高,但始终低于非妊娠女性^[4],FT₄ 多在正常范围之内^[5]。

在妊娠早期,母体甲状腺激素的分泌水平发生变化,经历短时间的过渡阶段后达到一个新的稳定平衡。这个新的平衡有别于非妊娠时期,并且一直持续到妊娠末期^[6]。孕妇的碘适量的甲状腺功能正常,甲状腺可以很好地完成这个过渡,但甲状腺功能减退(如甲状腺自身免疫性疾病,甲状腺功能减退等)和生活在碘缺乏地区的孕妇,这种转变不能完成,导致产妇胎儿一系列的病理变化^[7]。故母体甲状腺需不断调整甲状腺相关激素的输出,以满足母儿生长发育的需要直到妊娠结束。妊娠女性缺碘状态可导致后代甲状腺肿的形成,在妊娠早期即补充母体碘元素的缺乏,可几乎完全阻止妊娠特异性甲状腺功能减退及胎儿智力发育异常的发生^[-8-9]。

NACB 制定的《实验室诊断与监测甲状腺疾病的应用指南》^[1] 和中华医学会内分泌学会及中华医学会围产医学分会制定的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[10] 均指出,应使用不同孕期(早孕、中孕和晚孕期)特异的参考值范围报告孕妇的甲状腺检测结果。目前世界上许多国家和地区已建立了不同孕期甲状腺激素的参考区间,而我国规范研究的仅见少数报道,或仅研究一两项目激素项目^[11-13]。因此,本课题的研究将能为临床筛查孕妇甲状腺功能异常提供准确可靠的实验依据。

妊娠期临床甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退及各种亚临床甲状腺疾病,均可以导致多种妊娠并发症,影响胎儿的正常发育,甚至导致严重的不良预后^[14]。这些疾病状态是妊娠的高危因素,可导致流产、早产、胎儿宫内生长迟缓等不良的妊娠结局。妊娠女性甲亢的发生率是 0.1%~0.4%^[15],未控制的甲状腺功能亢进对妊娠女性的不良影响包括流产、早产、先兆子痫、充血性心力衰竭、甲状腺危象、胎盘早剥和感染等。对胎儿的影响有新生儿甲亢、宫内生长迟缓、早产儿、足月小样儿(SGA)、死胎。

FT₃ 和 FT₄ 是游离状态的、具有生物学活性的甲状腺激素,由于其水平不受 TBG 影响,可以特异性地反映甲状腺的功能状态,因此在甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退的诊断、病情严重程度评估、疗效监测等方面有重要应用价值^[16-17]。本研究结果发现,早孕期 FT₃ 和 FT₄ 水平最高,随着孕期增加,

两者水平均逐渐下降。早孕期升高的 HCG 能刺激 FT₃ 和 FT₄ 的合成,早孕期 FT₃ 和 FT₄ 的升高具有非常重要的意义:此时胎儿尚不能合成甲状腺激素,因此母亲体内的甲状腺激素需满足其自身和胎儿发育的双重需要。至中、晚孕期,随着 HCG 水平逐渐下降和 TSH 水平逐渐升高,FT₃ 和 FT₄ 水平下降趋势也逐渐稳定。

综上所述,由于各个地区人群的生活习惯不同、饮食摄入碘量不同、实验所用检测系统不同等多方面原因,都促使实验室应该建立起自己不同孕期的甲状腺激素水平的参考区间,进而揭示妊娠期甲状腺激素水平的变化规律,为妇产科临床诊断、治疗、监测甲状腺疾病以及相关研究提供有力依据。

参考文献

- [1] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3-126.
- [2] 陈爱群, 邱洁, 方虹, 等. 妊娠前中期甲状腺功能变化的筛查及分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2010, 21(5): 598-600.
- [3] 高劲松, 边旭明. 妊娠合并甲状腺功能减退症的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(9): 697-700.
- [4] 吴红花. 2011 年美国甲状腺学会“妊娠和产后甲状腺疾病诊断与治疗指南”摘编[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(2): 107-110.
- [5] 张晓兰, 段宇. 妊娠与甲状腺功能减退症[J]. *国际妇产科学杂志*, 2009, 36(1): 30-33.
- [6] Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? [J]. *Thyroid*, 1999, 9(7): 631-635.
- [7] Negro R. Re-thinking the definitions of subclinical thyroid disease in pregnancy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(8): 620-622.
- [8] de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy[J]. *Public Health Nutr*, 2007, 10(12A): 1554-1570.
- [9] Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(3): 447-453.
- [10] 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(5): 354-371.
- [11] 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.
- [12] 王秋伟, 黄瑞萍, 朱自强, 等. 不同孕期甲状腺激素水平的纵向序贯研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(1): 36-38.
- [13] 阎玉芹, 董作亮, 董玲, 等. 正常孕妇早中晚孕期的甲状腺激素参考值范围[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(6): 609-612.
- [14] 张洪星, 陈雪梅, 李宁, 等. 甲状腺功能检查在妊娠早期的临床应用价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2012, 35(21): 21-23.
- [15] 邹金海, 李雪, 王艳生, 等. Graves 病孕妇血清促甲状腺受体抗体检测的临床意义[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(5): 506-507.
- [16] 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.
- [17] 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.