

## 南京地区中晚期妊娠妇女甲状腺激素参考值范围的初步调查及甲状腺功能分析\*

张晓洁, 张立涛<sup>△</sup>, 黎青, 江家红, 张美娟, 成祥君  
(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

**摘要:**目的 建立南京地区碘适量的中晚期妊娠妇女甲状腺激素的正常参考范围,并以此为依据来评价妊娠期间母体的甲状腺功能。方法 经过严格筛选得到 505 例碘适量的妊娠 14~40 周妇女和 160 例非妊娠期健康妇女,检测血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)以及尿碘水平,建立甲状腺激素参考值范围,分析孕妇甲状腺功能。结果 与健康非妊娠对照组比较,妊娠中、晚期孕妇血清 TSH 水平显著增高,以妊娠晚期最为明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠中、晚期孕妇的血清 FT3 和 FT4 水平显著下降,以妊娠晚期最为明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。妊娠中、晚期妇女 TPOAb 的水平高于非妊娠健康妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 妊娠妇女的甲状腺激素水平不同于非妊娠健康妇女,中、晚孕期间差异也有统计学意义。因此,建立妊娠月份特异性的血清甲状腺激素参考值范围对于诊断妊娠亚临床甲状腺功能减退症和低 FT4 血症是必要的。

**关键词:**妊娠; 甲状腺激素; 尿碘; 甲状腺过氧化物酶抗体; 参考值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.010 中图法分类号:R714.256

文章编号:1673-4130(2018)23-2884-05 文献标识码:A

### An initial investigation of the serum thyroid hormone reference ranges and analysis of the maternal thyroid function during pregnancy in the 2nd and 3rd trimester in Nanjing area of China\*

ZHANG Xiaojie, ZHANG Litao<sup>△</sup>, LI Qing, JIANG Jiahong, ZHANG Meijuan, CHENG Xiangjun  
(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**Abstract: Objective** To establish the trimesters-specific reference ranges of thyroid hormones for healthy pregnant women in 2nd and 3rd trimester with sufficient iodine in Nanjing area of China and to provide evidence to evaluate the maternal thyroid function during pregnancy. **Methods** 160 non-pregnant healthy women (as the control group) and 505 pregnant women at gestational ages from 14 to 40 weeks with sufficient iodine were collected according to the strict criteria. The levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and urinary iodine were measured. The reference range of thyroid hormone was established and the thyroid function of pregnant women was analyzed. **Results** Compared with healthy non-pregnant women, serum TSH levels elevated markedly in 2nd and 3rd trimester, especially in the 3rd trimester, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum FT3 and FT4 levels gradually decreased in 2nd and 3rd trimester, especially in the 3rd trimester, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of TPOAb in pregnant women was higher than that of non-pregnant women, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The thyroid hormone levels during pregnancy differ completely from those of the non-pregnant individuals, and also differ during different gestation periods. Therefore, the gestational month-specific reference intervals of thyroid hormones are necessary for diagnosis of subclinical hypothyroidism and low FT4 syndrome in pregnancy.

**Key words:** pregnancy; thyroid hormones; urine iodine; anti-thyroid peroxidase antibody; refer-

\* 基金项目:江苏省自然科学基金青年基金资助项目(SBK201504300)。

作者简介:张晓洁,女,副主任技师,主要从事临床免疫学检验的研究。△ 通信作者,E-mail:18205085713@163.com。

本文引用格式:张晓洁,张立涛,黎青,等.南京地区中晚期妊娠妇女甲状腺激素参考值范围的初步调查及甲状腺功能分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(23):2884-2888.

ence values

育龄阶段是甲状腺疾病发病的一个高峰期。国外研究证明,妊娠期发生亚临床甲状腺功能减退或游离甲状腺素(FT4)偏低可使胎儿的神经系统发育受到损害<sup>[1-4]</sup>。妊娠期间胎盘分泌大量的激素使得下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于一种十分特殊的环境以应对来自胎盘激素的刺激。母体本身所发生的变化,对甲状腺激素的维持水平产生一定的影响<sup>[5-6]</sup>。妊娠期的诸多生理性改变导致甲状腺激素水平在妊娠妇女体内与非妊娠妇女体内有较大的差异。因此,对妊娠妇女的甲状腺功能评估不能使用一般成人的参考值标准。针对本地区建立妊娠期甲状腺功能相关指标的参考值范围,更具有人群特异性。笔者在进口电化学发光法检测试剂盒所提供的参考区间中发现这些参考区间并没有涵盖所有的妊娠妇女,因此,只有针对妊娠妇女的甲状腺激素水平建立特殊的参考区间,才能对妊娠期间母体的甲状腺激素水平及其功能有正确的评估。甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性被认为是导致妊娠妇女在妊娠早期流产的主要原因之一。TPOAb 阳性发展为临床甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能减退症的可能性很大。妊娠早期血清 TPOAb 呈阳性的妊娠妇女,虽然有些甲状腺功能表现出正常状态,但其潜在的危险性应引起临床医生的重视,主要表现在以下几个方面:流产、早产、婴儿体质量过低以及智力发育不健全等。因此,美国国家生物化学学会(NACB)在其检验法则中明确指出,建立妊娠妇女甲状腺激素的参考值范围时一定要将 TPOAb 阳性的干扰排除在外<sup>[7]</sup>。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 1 月至 2017 年 6 月期间在本院就诊进行妊娠常规检查直至分娩的妇女共 799 例,通过对这些样本病例特征的总结和探讨,参考 NACB 的纳入标准<sup>[7]</sup>,并根据本地区人群的特点,确立了纳入标准:(1)无甲状腺疾病家族史、既往史或其他自身免疫性疾病史;(2)无服用影响甲状腺功能的药物(雌激素除外)史;(3)无甲状腺肿大;(4)尿碘水平正常( $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ );(5)无妊娠剧吐、滋养层细胞病、先兆子痫;(6)初产妇;(7)单胎妊娠;(8)TPOAb 阴性( $<50 \text{ IU/mL}$ )<sup>[8]</sup>;(9)孕期规定:妊娠 14~27 周末为妊娠中期,妊娠 28~40 周为妊娠晚期。按上述标准筛选后,共有 505 例妊娠妇女入选。其中妊娠中期 251 例,妊娠晚期 254 例,各孕期人数相当。从整体来看,妊娠妇女的年龄为 24~35 岁,平均( $29.8 \pm 4.89$ )岁,在这一年龄区间中选择相对健康的非妊娠妇女 242 例作为对照,并按标准(1)~(4)和(8)进行随机抽样,共有 160 例妇女入选,平均年龄为

( $28.4 \pm 5.11$ )岁。各组妊娠妇女以及非妊娠组的年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。统计 TPOAb 阳性率时,排除第(8)条纳入标准,共有 575 例妊娠妇女和 171 例非妊娠妇女入选。

**1.2 仪器与试剂** 采用 COBAS 601 全自动电化学发光免疫分析仪(德国罗氏公司)及其配套试剂盒测定游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、FT4、促甲状腺激素(TSH)以及 TPOAb 的水平,尿碘检测试剂盒(化学比色法)由北京中生金域诊断技术有限公司提供。

**1.3 方法** 所有入选对象空腹 8~10 h,清晨抽取静脉血 3 mL 置于分离胶促凝管中,静置 0.5 h 后低速离心机 3 500 r/min 离心 5 min,采用 COBAS 601 全自动电化学发光免疫分析仪检测血清中 FT3、FT4、TSH 和 TPOAb 的水平,所有标本 4 h 内完成检测。COBAS 601 电化学发光仪的检测范围为 TSH:  $0.005 \sim 100.000 \text{ mIU/L}$ ; FT3:  $0.400 \sim 50.000 \text{ pmol/L}$ ; FT4:  $0.3 \sim 100.0 \text{ pmol/L}$ ; TPOAb:  $5 \sim 600 \text{ IU/mL}$ 。各血清指标的批内差异系数(CV)、批间 CV 均控制在 10%以内。同时收集空腹晨尿 5 mL,采用化学比色法进行尿碘的测定。尿碘水平参考范围<sup>[9]</sup>:妊娠妇女尿碘正常值为  $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ ;  $>300 \mu\text{g/L}$  为碘过量; $<100 \mu\text{g/L}$  为碘缺乏。根据检测结果建立甲状腺激素参考值范围,分析孕妇甲状腺功能。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件并借助 Excel 对数据进行统计分析。正态分布的变量用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。甲状腺激素的取值范围设定为双侧检验的限定性参考范围,取 95% 作为范围取值,使用百分位数计算方法,其结果以中位数( $M$ )及双侧限值( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )表示,组间比较采用非参数检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 尿碘分布情况** 本次调查对 799 例妊娠妇女和 242 例非妊娠妇女同时开展了尿碘检测,由表 1 可见,非妊娠组低尿碘比率低于妊娠中期组及妊娠晚期组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 21.27, 28.27, P < 0.05$ );非妊娠组正常尿碘比率高于妊娠中期组及妊娠晚期组,差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.82, 18.66, P < 0.05$ );非妊娠组高尿碘比率与妊娠中期组及妊娠晚期组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。妊娠中期组和妊娠晚期组低尿碘、正常尿碘及高尿碘比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 健康妊娠妇女不同孕期的甲状腺激素参考值范围确立** 表 2 显示的各种激素参考值范围以中位数( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )表示。与非妊娠组妇女比较,妊娠中、晚

期孕妇血清 TSH 水平显著增高,以妊娠晚期最为明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与非妊娠组相比, TSH 中位数分别升高了 36.71%、66.67%。妊娠期 FT4 水平随着妊娠时间逐渐降低,孕中期和孕晚期均明显低于非妊娠妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),并趋向于低水平的稳定状态,妊娠中期、妊娠晚期组分别较非妊娠组的水平降低 15.49%、34.88%,各期之间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。妊娠期 FT3 水平随着妊娠时间也逐渐下降,孕中期和孕晚期均明显低于非妊娠妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),妊娠中期、妊娠晚期组分别较非妊娠组的水平降

低 14.44%、28.45%,各期之间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 育龄妇女尿碘分布情况[n(%)]

组别	n	低尿碘 ( $< 100 \mu\text{g/L}$ )	正常尿碘 ( $100 \sim 300 \mu\text{g/L}$ )	高尿碘 ( $> 300 \mu\text{g/L}$ )
非妊娠组	242	17(7.02)	207(85.54)	18(7.44)
妊娠中期组	387	80(20.67)*	280(72.35)*	27(6.98)
妊娠晚期组	412	96(23.30)*	291(70.63)*	25(6.07)

注:与健康非妊娠组比较,\*  $P < 0.05$

表 2 健康孕妇甲状腺功能的参考值范围[M( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )]

组别	n	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	TPOAb(IU/mL)
非妊娠组	160	5.48(3.96~6.75)	17.69(12.56~23.17)	2.07(0.41~3.98)	21.81(7.76~29.28)
妊娠中期组	251	4.59(3.47~6.36)*	14.95(11.09~21.36)*	2.83(0.56~4.86)*	26.86(10.06~41.62)*
妊娠晚期组	254	3.82(3.01~5.25)*#	11.52(9.54~18.68)*#	3.45(0.76~5.80)*#	33.79(12.23~47.39)*#
厂商提供	—	3.10~6.80	12.00~22.00	0.27~4.20	$< 34.00$

注:与非妊娠组比较,\*  $P < 0.05$ ,与妊娠中期组比较,#  $P < 0.05$ ;—表示无数据

**2.3 健康妊娠期 TPOAb 动态变化** 与非妊娠组相比,妊娠妇女孕中期和孕晚期血清 TPOAb 含量明显增高,中位数分别较非妊娠组增加 23.15%、54.93%,各期之间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

**2.4 TPOAb 阳性检出率及与 TSH 的关系** 799 例妊娠妇女按入选标准(1)~(7)和(9)筛选后,共有 575 例入选,242 例非妊娠妇女按入选标准(1)~(4)筛选后,共有 171 例入选。对入选的 575 例孕妇和 171 例非妊娠妇女检测了血清 TPOAb,有 70 例孕妇和 11 例非妊娠妇女显示阳性,其抗体阳性率分别为 12.17%和 6.43%,差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.49$ ,  $P < 0.05$ ),总体阳性检出率为 10.86%,其结果与以往报告相似。对 575 例孕妇的 TPOAb 和 TSH 检测结果进行分析发现,70 例 TPOAb 阳性孕妇其中期和晚期的 TSH 中位数分别为 4.96 mIU/L 和 5.28 mIU/L,505 例 TPOAb 阴性孕妇其中期和晚期的 TSH 中位数分别为 2.83 mIU/L 和 3.45 mIU/L,均低于 TPOAb 阳性孕妇,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 TPOAb 阳性组和 TPOAb 阴性组孕妇 TSH 比较

组别	妊娠分期	n	TPOAb(IU/mL)	TSH(mIU/L)
TPOAb 阳性孕妇	中期	36	63.42(51.26~89.67)	4.96(2.67~8.01)
	晚期	34	76.78(58.69~106.4)	5.28(3.04~8.59)
TPOAb 阴性孕妇	中期	125	26.86(10.06~41.62)*	2.83(0.56~4.86)*
	晚期	254	33.79(12.23~47.39)*	3.45(0.76~5.80)*

注:与 TPOAb 阳性孕妇同期比较,\*  $P < 0.05$

### 3 讨论

甲状腺激素与胎儿的神经系统、正常生长发育等密切相关。碘是合成甲状腺激素的主要原料,孕妇碘摄入过量或不足均可引起甲状腺功能异常,影响正常妊娠和胎儿的生长发育,进而导致流产、早产、胎儿宫内发育迟缓、畸形等不良妊娠结局<sup>[10-11]</sup>。妊娠期妇女基础代谢率增高,导致体内的碘流失增加,因此缺碘情况较为普遍。评估妊娠妇女碘营养状况的最佳指标是尿碘浓度<sup>[12]</sup>。本研究通过对 799 例妊娠中晚期妇女和 242 例非妊娠妇女进行尿碘浓度测定后发现,非妊娠组低尿碘比例分别低于妊娠中期组及妊娠晚期组,非妊娠组正常尿碘比例分别高于妊娠中期组及妊娠晚期组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。非妊娠组高尿碘比率与妊娠中期组及妊娠晚期组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。妊娠中期组和妊娠晚期组低尿碘、正常尿碘及高尿碘比例差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。究其原因可能与妊娠中、晚期孕妇不仅需要供给自身甲状腺激素的合成,还要供给胎儿以合成甲状腺激素,因而缺碘情况更为严重有关。故产科医生应在孕检时加强对尿碘的检查,预防不良妊娠结局的发生。

在妊娠初期,血清人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平大幅上升,因此会促使更多甲状腺激素分泌,这些激素会在一定程度上阻碍 TSH 的分泌,使 TSH 水平在妊娠的初期有所降低<sup>[13]</sup>。在妊娠中级阶段,母体新陈代谢负担加重,消耗掉的甲状腺激素也会变多。再加上肾小球的对外排泄更加频繁,尿碘更多从体内排出<sup>[14]</sup>,更主要的是胎儿在发育过程中对碘元素的需求

量上升,导致甲状腺激素“供不应求”。在这种状态下,妊娠妇女血清中的甲状腺激素含量出现减少,这一减少会引起垂体分泌的 TSH 上升,并一直延续到妊娠晚期,再加上雌激素的作用,妊娠期妇女体内的甲状腺激素结合球蛋白的水平可以达到非妊娠期的 1.5 倍<sup>[15-16]</sup>,使得血浆中结合状态的甲状腺激素(T3 和 T4)明显增加,表现为总 T4(TT4)和总 T3(TT3)水平升高,从而使游离激素(FT3 和 FT4)浓度降低<sup>[16]</sup>;而妊娠中、晚期妇女体液较健康非妊娠期妇女明显增加也是造成 FT3、FT4 水平降低的重要原因。

本研究应用 NACB 指南推荐的建立 TSH 正常参考范围的方法<sup>[7]</sup>,对南京地区 505 例碘适量妊娠 14~40 周的妇女检测血清 FT3、FT4、TSH 及 TPOAb 水平,以各指标的第 2.5~97.5 百分位数作为其妊娠特异性参考范围。结果显示,与非妊娠组比较,妊娠中、晚期妇女血清 TSH 水平显著增高,以妊娠晚期最为明显;妊娠中、晚期妇女的血清 FT3 和 FT4 水平显著下降,以妊娠晚期最为明显,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。现阶段医生判断甲状腺激素水平是否异常主要参考的区间,是医疗单位所提供的试剂盒上所标注的或以非黄种人群体为试验对象所得出的参考区间值,这些原有的参考标准虽然被广泛运用,但其准确程度存在一定偏差。这是因为,妊娠期特有的生理变化(激素水平、代谢率等)使妊娠妇女与非妊娠妇女的正常参考值不完全相同,正常参考范围中将会存在 5.6%~18.3%的误诊与漏诊<sup>[17]</sup>。本调查结果显示南京地区中期妊娠妇女的甲状腺激素参考区间为 FT3: 4.59 (3.47~6.36) pmol/L; FT4: 14.95 (11.09~21.36) pmol/L; TSH: 2.83 (0.56~4.86) mIU/L。晚期妊娠妇女甲状腺激素参考区间为 FT3: 3.82 (3.01~5.25) pmol/L; FT4: 11.52 (9.54~18.68) pmol/L; TSH: 3.45 (0.76~5.80) mIU/L。

TPOAb 是存在于自身免疫性甲状腺疾病患者血清中的一种自身抗体,这种抗体对甲状腺疾病的诊疗具有重要的医学价值,能够对产后甲状腺炎等疾病的预测起到重要的参考作用<sup>[18]</sup>。刘正云等<sup>[19]</sup>经过研究证实,TPOAb 阳性的妊娠期妇女发生胎膜早破、羊水异常的风险较健康妊娠期妇女显著增加。这说明以往的研究如果忽略了甲状腺自身抗体的影响因素,而仅仅对母体所表现出来的明显症状进行诊断,这样的研究结果将存在较大误差和风险。本研究按照 NACB 检验医学应用准则中关于甲状腺疾病诊断与监测的实验室原则,剔除了自身抗体阳性的妊娠妇女。本研究发现,妊娠期妇女 TPOAb 阳性率为 12.17%,且阳性率的变化与 TSH 的变化有很大相关性,是造成妊娠期甲状腺功能不足的重要影响因素。国外学者在这一领域早已认识到二者之间的密切联系,

并认为自身免疫性甲状腺疾病患者血清 TPOAb 水平的升高早在 TSH 和 FT4 变化之前就已经存在<sup>[7]</sup>,因此,本研究认为在妊娠期甲状腺功能筛查应加入 TPOAb 的检测,阳性者应定期随访并监测甲状腺功能。

通过与非妊娠妇女期的正常参考区间及本室原有的参考区间比较,本研究发现,妊娠妇女正常参考区间与健康非妊娠期妇女及本室原有的参考区间存在一定差异,妊娠妇女 FT3 和 FT4 参考区间的低参考限和高参考限较健康非妊娠期妇女及本室原有的参考限明显下移,而妊娠妇女的 TSH 参考区间的低参考限和高参考限较健康非孕妇女及本室原有的参考限有上移的趋势。随机抽取先前在本实验室进行孕期检查的 500 例妊娠妇女,将获得的 FT3 新参考区间应用于筛查,发现新参考区间与原本的参考区间相比,可以多排除 84 例(16.80%)亚临床甲状腺功能减退患者。将获得的 FT4 新参考区间应用于这 500 例妊娠妇女的检测结果,发现新参考区间较原有参考区间可多排除 94 例(18.80%)亚临床甲状腺功能减退患者,笔者同样发现 TSH 的新参考区间较原有参考区间可多排除 62 例(12.40%)亚临床甲状腺功能减退患者,这些都提示临床医生如果用非妊娠妇女和本室原有的 FT3、FT4 及 TSH 正常值范围评价孕妇的甲状腺功能容易造成误诊。

#### 4 结 论

妊娠期妇女的甲状腺激素水平与非妊娠妇女有明显差异,不同妊娠时期甲状腺激素水平表现也有很大不同。因此,将妊娠月份的特异性作为血清甲状腺激素的主要影响因素之一,并建立具有代表性、精确的参考值范围对于诊断妊娠亚临床甲状腺功能减退症和低 FT4 血症是十分关键的。本文采用大样本健康妊娠人群,建立了南京地区中晚期妊娠妇女的甲状腺相关激素正常参考区间,为本地区妊娠妇女甲状腺相关激素水平提供了行之有效的参考数据,有利于临床正确诊断本地区孕妇甲状腺疾病和亚临床甲状腺功能异常,避免不必要的干预治疗,具有推广价值。

#### 参考文献

- [1] VAN MIL N H, STEEGERS -THEUNISSEN R P, BONGERS-SCHOKKING J J, et al. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and growth of the fetal and infant head[J]. *Reprod Sci*, 2012, 19(12): 1315-1322.
- [2] WILLOUGHBY K A, MCANDREWS M P, ROVET J F. Effects of maternal hypothyroidism on offspring hippocampus and memory[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3): 576-584.
- [3] KOREVAAR T I, MUETZEL R, MEDICI M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a

- population-based prospective cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(1): 35-43.
- [4] CARMICHAEL S L, MA C, RASMUSSEN S A, et al. Craniosynostosis and risk factors related to thyroid dysfunction[J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A(4): 701-707.
- [5] NEGRO R, STAGNARO-GREEN A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. *BMJ*, 2014, 349(349): g4929.
- [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): 354-371.
- [7] BALOCH Z, CARAVON 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.
- [8] TENG W P, SHAN Z Y, TENG X C, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2783-2793.
- [9] 何岚, 高显兰, 张永红, 等. 孕妇甲状腺功能减退症与 TPOAb 的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 44(24): 3823-3825.
- [10] 王燕玲, 孙玮, 朱小南, 等. 甘肃省碘适量地区农村孕妇碘营养及甲状腺功能变化研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(1): 49-52.
- [11] 田翠翠, 王华东, 李卫东, 等. 安徽省孕妇碘营养及甲状腺功能调查结果分析[J]. *安徽预防医学杂志*, 2017, 23(4): 227-230.
- [12] 李晨嫣, 单忠艳. 妊娠期碘营养与甲状腺功能[J]. *中华地方病学杂志*, 2016, 35(3): 161-165.
- [13] FORBES S. Pregnancy sickness and parent-offspring conflict over thyroid function[J]. *J Theor Biol*, 2014, 355: 61-67.
- [14] 邓黎, 王少波, 黄文彩, 等. 育龄妇女甲状腺功能与抗甲状腺过氧化物酶抗体及尿碘的相关性研究[J]. *中国医刊*, 2016, 51(4): 98-101.
- [15] GILBERT M E, ROVER J, CHEN Z, et al. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences[J]. *Neurotoxicology*, 2012, 33(4): 842-852.
- [16] PARKES I L, SCHENKER J G, SHUFARO Y. Thyroid disorders during pregnancy [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12): 993-998.
- [17] STRIEKER 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: 509-514.
- [18] 平龙玉, 杜立树, 张曼俐. 甲状腺疾病诊治中血清 TpoAb、TGAb 的变化及其价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 13(13): 1278-1281.
- [19] 刘正云, 张克勤. 妊娠合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性状态对妊娠结局及后代的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2014, 34(4): 253-256.

(收稿日期: 2018-05-22 修回日期: 2018-07-27)

(上接第 2875 页)

- [2] DOBSON R, RAMAGOPALAN S, DAVIS A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 909-914.
- [3] 任娜娜, 李国忠. 脑脊液标志物在多发硬化临床工作中的应用价值[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5): 526-529.
- [4] 罗晶晶, 高枫. 多发硬化患者的脑脊液检测[J]. *中国医师杂志*, 2016, 18(9): 1432-1435.
- [5] 邵春青, 李兆伦. 血脑屏障完整性及鞘内 IgG 合成率在中枢神经系统疾病诊断中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(2): 164-166.
- [6] YAN J, WINTERFORD C M, CATTS V S, et al. Increased constitutive activation of NF- $\kappa$ B p65 (RelA) in peripheral blood cells of patients with progressive multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 320(3): 111-116.
- [7] ROSATI G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update[J]. *Neurol Sci*, 2001, 22(2): 117-139.
- [8] KARAMPOOR S, ZAHEDNASAB H, ETEMADIFAR M, et al. The levels of soluble forms of CD21 and CD83 in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 320(3): 11-14.
- [9] 周文斌, 崔玉真. 多发性硬化的流行病学研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12(6): 373-375.
- [10] 张华, 许贤豪. 多发性硬化脑内磁共振病灶分布及特征[J]. *中国神经免疫学和神经病学*, 2002, 9(2): 117-119.
- [11] POLMAN C H, REINGOLD S C, BANWELL B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 292-302.
- [12] LIN M W, SUAN D, LENTON K, et al. Differentiating patterns of oligoclonal banding in the cerebrospinal fluid improves diagnostic utility for multiple sclerosis[J]. *Pathology*, 2012, 44(3): 248-250.
- [13] LECHNER-SCOTT J, SPENCER B, DE MALMANCHE T, et al. The frequency of CSF oligoclonal banding in multiple sclerosis increases with latitude [J]. *Mult Scler*, 2012, 18(7): 974-982.
- [14] 张绪伟, 王友培, 马艳平. 寡克隆区带与免疫球蛋白 G 指数监测中枢神经系统感染性疾病的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(13): 2886-2888.
- [15] 江丽霞, 刘春棋. 脑脊液寡克隆区带及 IgG 鞘内合成率检测在神经系统炎性疾病诊断中的应用[J]. *山东医药*, 2009, 49(31): 48-49.

(收稿日期: 2018-04-28 修回日期: 2018-07-28)