

• 论 著 •

运用实验室数据建立中山地区孕妇 TSH 的参考区间

赵立悦, 叶贵诚, 袁春雷, 彭建明
(中山市博爱医院检验科, 广东中山 528403)

摘要:**目的** 运用实验室信息管理系统中存储的数据建立符合中山地区孕妇促甲状腺激素(TSH)的参考区间。**方法** 收集 2013 年 1 月至 2018 年 12 月就诊于中山市博爱医院产科门诊, 常规产检孕妇的基本信息及 TSH 项目的检测结果, 共纳入 14 866 例孕妇。所有结果均由 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪检测。将所收集的数据按照孕周不同分为孕早期(1~12 周)、孕中期(13~27 周)、孕晚期(28~40 周), 并运用 Hoffmann 法建立符合该地区孕妇 TSH 指标的参考区间。**结果** 本研究运用 Hoffmann 法建立了孕妇 TSH 检测项目的参考区间, 孕早期为 0.134~2.233 mIU/L, 孕中期为 0.278~2.283 mIU/L, 孕晚期为 0.307~3.329 mIU/L, 与目前所运用的美国甲状腺协会(ATA)指南所提供的参考区间存在一定的差异。**结论** 通过运用 Hoffmann 法, 依据该地区的孕妇人群建立了 TSH 的参考区间, 对未来其他实验室依据各地区人群建立符合各地区实验室的不同检测项目的参考区间提供了一定的价值。

关键词: 孕妇; 促甲状腺激素; 参考区间
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.014 **中图法分类号:**R446.1;R71
文章编号:1673-4130(2020)02-0184-05 **文献标识码:**A

Establishing reference intervals of TSH in pregnant women by analysis of
laboratory-stored data in Zhongshan area
ZHAO Liyue, YE Guicheng, YUAN Chunlei, PENG Jianming
(Department of Clinical Laboratory, Bo'ai Hospital of Zhongshan City,
Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract:**Objective** To establish reference intervals for thyrotropin (TSH) consistent with pregnant women in the region using data stored in the laboratory information management system. **Methods** From January 2013 to December 2018, 14 866 pregnant women were enrolled in the obstetric clinic of Bo'ai Hospital of Zhongshan City. The basic information and TSH test results of pregnant women were collected. All the results were detected by DXI800. According to the different gestational weeks, the data collected were divided into three groups: early pregnancy (1—12 weeks), mid pregnancy (13—27 weeks) and late pregnancy (28—40 weeks). The reference interval of TSH index was established by Hoffmann method. **Results** In this study, Hoffmann method was used to establish the reference interval of TSH test items for pregnant women, which was 0.134—2.233 mIU/L in the early pregnancy, 0.278—2.283 mIU/L in the middle pregnancy, 0.307—3.329 mIU/L in the late pregnancy, which was different from the reference interval provided by the current ATA guidelines. **Conclusion** By using Hoffmann method, the reference range of TSH was established according to the pregnant women in this area, which will provide certain value for other laboratories to establish the reference range of different testing items according to the people in each area in the future.

Key words: pregnant women; thyrotropin; reference interval

甲状腺激素对于维持机体正常代谢和促进生长发育有着重要的作用, 其中促甲状腺激素(TSH)是公认的评估甲状腺功能的关键指标^[1], 其参考区间的设定对于评估甲状腺的功能, 尤其是亚临床甲状腺功能异常尤为重要, 并且 TSH 参考区间的上限一直存在较大争议^[2]。目前, 我国各个实验室所运用的 TSH 的参考区间均由试剂厂家推荐使用, 大多只设定了成人 TSH 的参考区间, 本院设定的参考区间为 0.34~5.60 mIU/L, 这样的参考区间的设定并不能够满足就诊人群, 尤其是孕妇这一特殊的群体。虽然美国甲状腺协会(ATA)指南也推荐依据孕妇的孕周分别设定 TSH 的参考区间, 但由于地区、人群、饮食习惯等的分布差异, 依据各地区孕妇人群建立符合各实验室的 TSH 的参考区间显得尤为重要^[3]。

作者简介: 赵立悦, 女, 技师, 主要从事肿瘤免疫研究。
本文引用格式: 赵立悦, 叶贵诚, 袁春雷, 等. 运用实验室数据建立中山地区孕妇 TSH 的参考区[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 184-188.

目前,建立参考区间有 2 种方法,国际推荐使用 EP28-A3 文件直接建立;但此方法操作复杂,消耗大量人力物力,耗时长。因此,间接法被推广应用,即利用本地区实验室所储存的大量数据,运用 Hoffmann 法建立参考区间,此方法对技术要求不高,省时省力^[4-6]。笔者曾利用大数据建立了胃泌素释放肽前体的参考区间,以增加本研究的可信度^[7]。

1 材料与方法

1.1 TSH 数据来源 TSH 数据来自本院检验科实验室信息管理系统,调取 2013 年 1 月至 2018 年 12 月于本院产科门诊正常产检孕妇的基本信息及 TSH 等的相关检测指标,纳入标准及排除标准参考 ATA 在 2011 年发布的《妊娠期和产后甲状腺疾病诊断和处理指南》^[8]及中华医学会内分泌学分会和中华医学会围产医学分会在 2012 年编撰的中国《妊娠期和产后甲状腺疾病诊断指南》^[9]。纳入标准:(1)长期居住在广东省中山市;(2)日常食用加碘盐;(3)妊娠期妇女为自然受孕、健康、无妊娠期并发症、单胎;(4)要求血清抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)阴性,血清甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)阴性;(6)否认孕前有内外科疾病,如慢性高血压、糖尿病、内分泌疾病、血栓及胃肠道、肝肾疾病;(7)否认自身免疫性疾病^[10]。排除标准:排除孕前有甲状腺、内分泌疾病、甲状腺疾病家族史、服用甲状腺药物和含碘药物的孕妇、甲状腺肿大的孕妇。本研究最初共纳入 15 028 例孕妇,其中孕早期(1~12 周)4 667 例,孕中期(13~27 周)6 837 例,孕晚期(28~40 周)3 524 例。

1.2 仪器与试剂 使用美国贝克曼 Beckman 公司 UniCel DXI800 全自动化学发光免疫分析仪及配套的甲状腺激素的检测试剂及校准品。室内质控品使用 Bio-Rad 公司的甲状腺激素质控品,采用 Westgard 质控规则为室内质控,本实验室累积变异系数分布为 8.0%。

1.3 方法 运用偏度-峰度值检验其正态性^[11]。若为非正态分布,将数据进行对数转换,转换为正态分布,并绘制频数分布直方图。依据 EP28-A3,运用狄克逊(Dixon)法剔除离群值^[12]。具体的步骤如下:首先,计算测量值的极差 R,即最大值与最小值之差,再随机选取 3 个测量值,分别记录为 A1、A2、A3,并按照公式做如下计算: $X1 = |(A2 - A1)|/R$; $X2 = |(A3 - A2)|/R$,如果出现有 $X1/R > 1/3$ 或者 $X2/R > 1/3$ 时,该测量值就可以作为异常值而被剔除。如此计算循环筛查下去,直至去除本研究中的所有异常值。Hoffmann 法是 1963 年由 HOFFMANN 等提出的通过绘制数据的累积频数概率分布图^[13],选择线性部分的标准是设定 10%的线性偏离作为可接受误差^[14]。依据 TSH 值,拟合线性回归方程: $Yi = \alpha + \beta Xi + ei$;分别计算 $X = 2.5\%$ 、 $X = 97.5\%$ 的值为 95%置信区间的上下限^[15-16]。

1.4 统计学处理 运用 Excel 2007 及 SPSS19.0 软件分析,通过 Hoffmann 法,得出参考区间的上下限,并依据 $RCV = 2^{1/2} \times Z \times [CVA^2 + CVI^2]^{1/2}$ 计算本研 究所得到的结果是否可以被接受,分别比较不同孕周 TSH 检测项目的上下限水平,建立符合本实验室的 TSH 参考区间,并与当前所运用的参考区间进行比较。

2 结 果

2.1 数据的分布 经过数据的分析整理,最初纳入 15 028 例孕妇,绘制频数分布直方图,发现孕早期、孕中期、孕晚期 3 个时期显示均为偏态分布,见图 1~3。经过数据转换,剔除异常值,最终纳入的数据为 14 866 例,其中孕早期 4 619 例,孕中期 6 772 例,孕晚期 3 475 例;平均年龄分别为孕早期(30.06±5.03)岁,孕中期(29.45±4.78)岁,孕晚期(29.21±4.90)岁,再次依据孕周分别绘制频数分布直方图观察数据的分布情况,可见呈近似正态分布曲线,见图 4~6。

2.2 Hoffmann 法建立参考区间 通过绘制不同孕周 TSH 数据的累积频数概率分布图^[17],拟合线性回归方程,分别计算出不同孕周的参考区间的上下限,见表 1。

表 1 建立不同孕周的参考区间的上下限			
孕期	拟合线性回归方程	R ²	参考区间(mIU/L)
孕早期	Y = 0.022 1X + 0.078 3	0.993 8	0.134~2.233
孕中期	Y = 0.021 1X + 0.226 1	0.993 6	0.278~2.283
孕晚期	Y = 0.031 8X + 0.228 1	0.990 3	0.307~3.329

2.3 运用 RCV 公式,判断不同孕期参考区间之间的差异 通过查阅并运用相关文献,得到 TSH 的生物变异度为 19.3%^[18],在实验研究中实验室的 TSH 检测项目的累积变异系数为 8.0%。依据 RCV 的计算公式, $RCV = 2^{1/2} \times Z \times [CVA^2 + CVI^2]^{1/2}$ 分别计算本研 究所得到的不同参考区间之间的差异是否有统计学意义,Z 是 95%的置信区间,在本实验研究中取 1.96 数值,CVA 为实验室累积变异系数,CVI 为生物个体间的生物变异度,将各个数值带入公式中,计算得出 RCV 的具体结果并且与目前所用的实验室参考区间进行比较分析。经过计算可以得出 $RCV = 2^{1/2} \times 1.96 \times [0.08^2 + 0.193^2]^{1/2} = 57.90\%$ 。

目前实验室所运用的参考区间为 0.34~5.60 mIU/L,运用以下公式比较不同孕期所建立的参考区间差异是否有统计学意义(包括 RCV_{min} 和 RCV_{max})。

$RCV_{min} = (RI_{min} - RI'_{min})/RI'_{min}$,RI'_{min} 为两者之间的较小者

$RCV_{max} = (RI_{max} - RI'_{max})/RI'_{max}$,RI'_{max} 为两者之间的较大者

$RCV_{min} = (0.34 - 0.307)/0.307 \times 100\% = 10.75\%$

$RCV_{\max} = (5.6 - 3.329) / 5.6 \times 100\% = 40.55\%$

比较 $RCV(57.90\%)$ 与 RCV_{\min} 和 RCV_{\max} 之间的大小关系,如果 RCV_{\min} 和 RCV_{\max} 均小于 RCV 的,那么这 2 个相比较的参考区间之间的差异无统计学意义,如果 RCV_{\min} 和 RCV_{\max} 计算值均大于 RCV ,那么就认为相互比较的这 2 个参考区间之间差异有统计学意义,见表 2。

表 2 不同孕周 RCV_{\min} 和 RCV_{\max} 的比较		
孕期	$RCV_{\min}(\%)$	$RCV_{\max}(\%)$
孕早期	153.70 ^a	60.12 ^a
孕中期	22.30	59.23
孕晚期	10.75	40.55

注: ^a 表示差异有统计学意义。

通过 RCV 计算公式分析比较,运用 Hoffmann 法所建立的孕早期参考区间与目前 ATA 指南所运用的参考区间有显著的差异,孕中期与孕晚期所建立的参考区间之间差异无统计学意义。

表 3 不同孕周参考区间的比较 (mIU/L)					
孕期	<i>n</i>	厂家提供	本研究 建参考区间	ATA 所提供 的参考区	参考 区间的验证
孕早期	20	0.34~5.60	0.134~2.233	0.1~2.5	0.139~2.098
孕中期	20	0.34~5.60	0.278~2.283	0.2~3.0	0.281~2.276
孕晚期	20	0.34~5.60	0.307~3.329	0.3~3.0	0.311~2.997

2.4 运用标准文件 EP28-A3 来验证不同孕周所建立的参考区间是否可行 运用美国临床标准化委员会 (CLSI) 提供的 EP28-A3 建立实验室参考区间的文件,遵循相关规则及步骤,在本研究中,将不同孕期的孕妇分组运用 Hoffmann 法计算并且验证不同孕期所建立的参考区间。分别按照 3 个孕期检测 20 例健康产检孕妇的 TSH 检测值,并进行参考区间的验证。经过验证,结果显示本研究所建立的参考区间能够适用于本实验室,见表 3。

表 4 本研究所建立的参考区间的运用及比较			
孕期	运用当前 参考区间异常	运用 ATA 的 参考区间异常	运用本研究 参考区间异常
孕早期(<i>n</i>)	682	742	1016
孕中期(<i>n</i>)	751	805	1 524
孕晚期(<i>n</i>)	383	1 006	810
合计(<i>n</i>)	1 816	2 553	3 350
异常率(%)	12.22	17.17	22.53

2.5 本研究所建立的参考区间与目前所运用的参考区间比较 目前,本实验室设定的孕妇 TSH 的参考区间并没有依据孕周进行划分,而是与未孕成年女性一样均使用 0.34~5.60 mIU/L 这一参考区间,显然这并不能很好地评估孕妇 TSH 的水平,存在一定的漏诊率。假定以此研究所建立的参考区间为本实验室的正常参考区间,再次重新审视笔者所纳入的研究数据,当所测得的 TSH 的测量值小于或大于参考区

间的下限或者上限时,才考虑为异常测量值,以此为思路,再次对所纳入的数据进行统计分析,可以发现考虑为异常的检测数值的个数较之前有所增加,异常率较之前有所增加,见表 4。

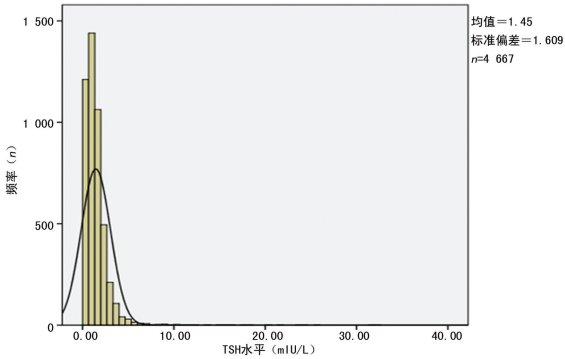


图 1 最初纳入数据时孕早期频数分布直方图

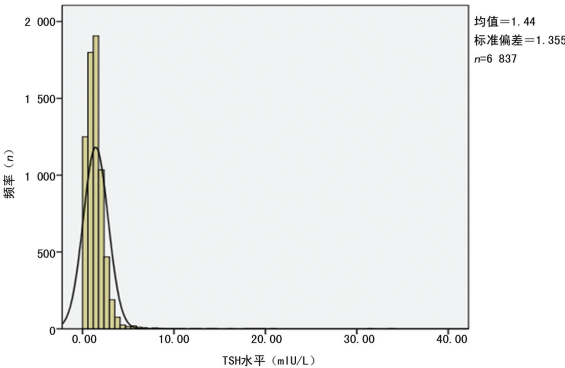


图 2 最初纳入数据时孕中期频数分布直方图

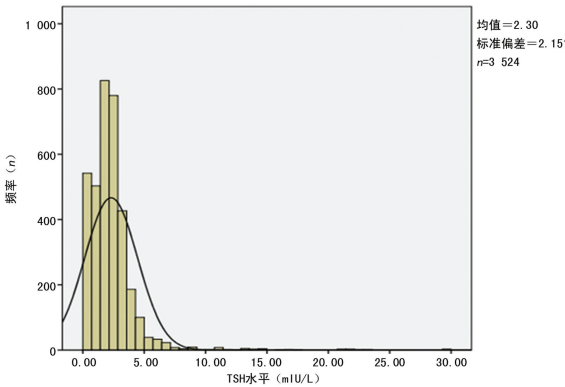


图 3 最初纳入数据时孕晚期频数分布直方图

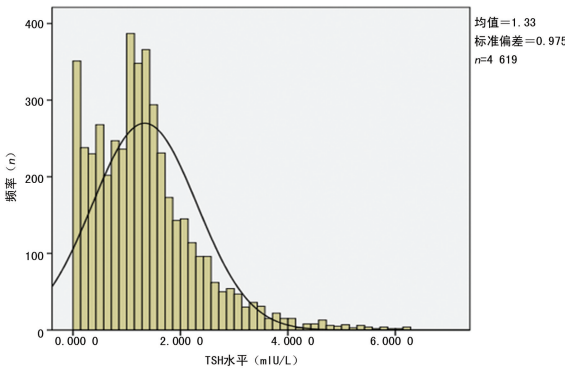


图 4 经过数据转换、剔除异常值后最终纳入数据时孕早期频数分布直方图

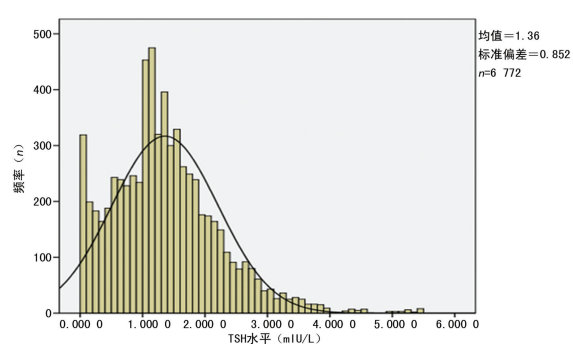


图 5 经过数据转换、剔除异常值后最终纳入数据时孕中期频数分布直方图

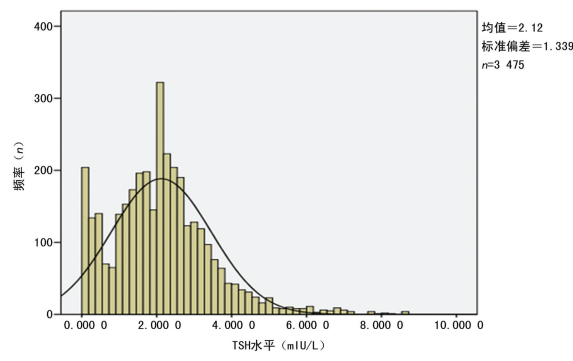


图 6 经过数据转换、剔除异常值后最终纳入数据时孕晚期频数分布直方图

3 讨 论

目前,CLSI 提出的 EP28-A3 指南指出,各实验室应依据实际情况运用直接法建立实验室指标的参考区间,但在实际操作中要满足指南中的检测标准却非常有难度,所以,直接法的使用并不多见。国内许多实验室参考区间的设定大多是直接使用试剂厂家所提供的,或是使用指南推荐的,并没有很好地结合本地区、人群、生活习惯等流行病学特征。国内外许多学者为了解决这一问题,考虑基于大量样本的统计分析计算实验室指标的参考区间,提出了如 Robust 法、Bhattacharya 法等^[19]。各个医院的实验室信息管理系统已飞速发展并趋于完善,调取大量实验室数据已并非难事,这也为运用间接法建立参考区间奠定了很好的基础。本研究运用 Hoffmann 法对不同孕期孕妇的 TSH 指标的参考区间进行建立。

本研究中所运用的 Hoffmann 法,是由 KATAYEV 等^[20]依据 1963 年 HOFFMANN 发表的文章,运用大量的实验室数据统计分析后进行参考区间设定。有学者重复 HOFFMANN 的分析方法并成功建立了 TSH 的参考区间,实验结果与 KATAYEV 等学者的结果具有一致性,所以这种运用大数据建立参考区间的方法被国内外的众多学者所推荐使用^[21-22]。Hoffmann 法最基本的要求是研究数据要服从正态分布,以减少结果的偏差。首先用偏度-峰度值验证其正态性,若非正态,需进行数据转换,如 Log 转换、Box-Cox 转换等方式,经数据的转换后,绘制出相

关的频数分布直方图,并绘制出频数分布曲线,可以看出本研究中经过转换后不同孕周的数据近似符合正态分布。

运用 Hoffmann 法建立参考区间的核心步骤是进行异常值的剔除,本研究选用 Dixon 法,然后绘制累积概率分布图,选择线性的部分作为健康人群的分布范围。但在选择线性部分时是具有一定的主观性的,相关文献建议目测或主观设定的偏离值为 5%、10%、15% 等不同的范围,但是究竟如何选择恰当的偏离值目前尚无科学的定论。

在本实验研究中,通过 Hoffmann 法建立的不同孕期 TSH 的参考区间与目前所运用的参考区间相比,下限、上限均有所下降,若一直运用目前的参考区间,将会有 1 534 例孕妇的 TSH 被认为是正常范围,得不到足够的重视。与 ATA 指南所推荐的参考区间相比,3 个孕期下限均较指南有所偏高,孕晚期的上限也较指南偏高,考虑与不同地区、不同人群有关,但总体来说,本研究所建立的参考区间还是与 ATA 指南所推荐的更为接近。众所周知,孕妇的甲状腺功能不仅影响孕妇自身的生长发育和基础代谢,若合并甲状腺疾病还可引起流产、死胎、新生儿窒息、婴幼儿神经系统等疾病,所以,建立较为合适且严格的参考区间对于孕妇及胎儿来说尤为重要。

通过运用 RCV 生物变异的计算公式,比较目前本实验室所运用的参考区间与本研究所建立的参考区间的差异是否有统计学意义,经过统计分析,发现孕早期的参考区间较目前使用的明显降低,差异有统计学意义,考虑可能与统计方法及所纳入的研究数据有关。虽然本实验的研究数据比较多,但是也不能够排除在纳入研究数据的时候存在有异常数据未被剔除或纳入的病例存在异常等情况。在平时的工作中,如果接诊了一位孕妇,这位孕妇的 TSH 检测结果稍低于本实验室所设定的参考区间的下限,那么是否考虑该就诊者有甲状腺功能亢进,是否需要干预,有关这一问题还有待商议。孕妇是特殊的一类人群,有许多文献报道其 TSH 的参考区间是有别于正常未孕女性的^[23-24],若用同一标准进行诊治,会提高误诊率。与此同时,也存在一些孕妇,既往体健,无甲状腺疾病病史,但其 TSH 的检测结果确实低于参考区间的下限,当临床中遇到这种情况时,应该仔细分析,再做决断,以减少对就诊者不必要的检查,但同时还要引起足够的重视。

笔者在最后的研究部分,换一个思路考虑,若以本研究中所建立参考区间为诊断标准,再次对所纳入的数据进行统计分析,可以看出考虑为异常的检测值的个体数量较之前有所上升,这将引起孕妇的重视。那么,通过这样一个思路,调整符合各个地区不同生活环境的检测项目的参考区间是不是对本地区的居民更好,也更加符合国家提倡的不过度医疗的准则,

尚不能得到一致的定论,但是由此可见,依据各地区实验室建立符合该地区生活习惯、人群分布特点的各项指标的参考区间还是非常有必要性的。

4 结 论

目前,各个医院的信息管理系统已趋于完善,使用间接法建立参考区间更加方便有效,特别适用于各个实验室依据不同地区、不同人群建立符合该实验室的参考区间。希望通过大数据建立实验室指标这种间接法能更多地运用到日常工作中。

参考文献

- [1] NAZARPOUR S, RAMEZANI TEHRANI F, SIMBAR M, et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes [J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(7): 387-396.
- [2] SURKS M I, ORTIZ E, DANIELS G H, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management [J]. JAMA, 2004, 291(2): 228-238.
- [3] JULIAN H B, JENNIFER D S, Stephen R goodall and Ahai luvai. reference intervals for thyroid hormones on advia centaur derived from three reference populations and a review of the literature [J]. Ann Clin Biochem, 2016, 53(3): 385-389.
- [4] ZHANG G M, GUO X X, ZHU B L, et al. Establishing reference intervals of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for apparently healthy elderly [J]. Clin Lab, 2016, 62(1): 135-140.
- [5] ARAL H, USTA M, CILINGIRTURK A M, et al. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored data [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2011, 71(8): 647-652.
- [6] SHAW J L, COHEN A, KONFORTE D, et al. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children [J]. Clin Biochem, 2014, 47(1): 166-172.
- [7] ZHAO L Y, FENG Y C, ZHANG Z X, et al. Establishing reference intervals of gastrin-releasing peptide precursor by analysis of laboratory-stored data [J]. Int J Clin Exp Med, 2018, 11(4): 3665-3671.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会内分泌学分会,《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺疾病的实验室及辅助检查 [J]. 中华内科杂志, 2007, 46(8): 697-702.
- [10] 林明, 靳平燕, 刘丽芳, 等. 云南玉溪地区成人甲状腺功能 5 项指标的参考区间调查 [J]. 检验医学, 2017, 32(2): 114-117.
- [11] 方积乾. 卫生统计学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 17-18.
- [12] AITKENHEAD H, HEALES S J. Establishment of paediatric age-related reference intervals for serum prolactin to aid in the diagnosis of neurometabolic conditions affecting dopamine metabolism [J]. Ann Clin Biochem, 2013, 50(2): 156-158.
- [13] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way [J]. Am J Clin Pathol Zolo, 2010, 133(2): 180-186.
- [14] KATAYEV A, FLEMING J K, LUO D, Fisher AH and Sharp TM. Reference intervals data mining: no longer a probability paper method [J]. Am J Clin Pathol 2015, 143(1): 134-142.
- [15] HOFFMANN R G. Statistics in the practice of medicine [J]. JAMA, 1963, 185(11): 864-873.
- [16] HAN L C, ZHENG W, ZHAI Y H, et al. Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(4): 1-6.
- [17] FENG Y C, BIAN W A, MU C D, et al. Establish and verify TSH reference intervals using optimized statistical method by analyzing laboratory-stored data [J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(2): 277-284.
- [18] RICOS C, ALVAREZ V, CAVA F, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation [J]. Westgard QC Web page, 2018, (5): 492-500.
- [19] 朱玉, 王静, 何倩. 广义估计方程在 SPSS 统计软件中的实现 [J]. 中国卫生统计, 2011, 28(2): 199-201.
- [20] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way [J]. Am J Clin Pathol Zolo, 2010, 133(2): 180-186.
- [21] SHENG Y H, HUANG D P, LIU S, et al. Reference intervals of thyroid hormones and correlation of BMI with thyroid function in healthy zhuang ethnic pregnant women [J]. Biomed Res Int, 2018, 14(3): 1-8.
- [22] REN F, ZHOU H, CHEN M, et al. Comparative analysis of thyroid function parameters in pregnant women [J]. Biomed Rep, 2017, 7(5): 455-459.
- [23] 李海林, 张默然, 林素珍, 等. 汉族孕妇甲状腺功能指标参考区间的建立 [J]. 中外女性健康研究, 2018, 3(6): 194-195.
- [24] 刘伟玲, 刘伟旗, 胡河, 等. 孕妇及新生儿游离甲状腺素和促甲状腺激素参考区间的探讨 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(11): 1554-1556.