

# 正常孕妇不同孕期甲状腺功能参考范围的分析研究\*

张洁,寇莹,马丽,刘少华,张学敏,陈正福

(陕西省汉中市中航工业 3201 医院核医学科,陕西汉中 723000)

**摘要:**目的 建立并探讨汉中地区正常孕妇不同孕期的甲状腺功能测量结果正常参考值范围。方法 收集 2012 年 7 月~2015 年 12 月汉中地区常住妊娠妇女 4 031 例,按 NACB 纳入标准,采用随机、分层、整群抽样相结合的方法,使用全自动化学发光分析仪及其配套试剂进行甲状腺激素水平检测,并据不同孕期分为:早孕(T1)998 例,中孕(T2)1 543 例,晚孕(T3)1 490 例,同时选取年龄相仿的未妊娠育龄期妇女(T0)105 例作为对照组。结果 ①妊娠三期甲状腺激素水平不同,TSH 于早、中、晚三期分别为 0.25~5.32,0.42~6.26 和 0.61~7.68 mIU/L;FT3 分别为 3.54~6.04,3.57~5.94 和 2.93~5.40 pmol/L;FT4 分别为 7.11~16.88,6.78~16.94 和 6.03~16.87 pmol/L,妊娠期妇女的甲状腺激素水平与未孕妇女相比较,TSH( $\chi^2=233.183, P<0.05$ ),FT4( $\chi^2=388.12, P<0.05$ ),FT3( $\chi^2=558.795, P<0.05$ )。②TSH 在孕早期相对于未孕妇女减低,孕中晚期相对增高;FT3 和 FT4 的变化是一致的,与非孕妇女相比均是减低的,且随孕期延长下降越明显。结论 妊娠妇女甲状腺功能水平不同于非孕妇女,需建立当地妊娠特异性甲状腺激素正常参考范围。

**关键词:**妊娠;甲状腺激素;正常参考范围

中图分类号:R714.1;R446.6 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)03-144-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.040

## Reserch on the Tlyroid Function Reference Range of Different Pregnancy Period of Normal Pregnant Women

ZHANG Jie, KOU Ying, MA Li, LIU Shao-hua, ZHANG Xue-min, CHEN Zheng-fu (Department of Nuclear Medicine, Hanzhong AVIC 3201 Hospital, Shaanxi Hanzhong 723000, China)

**Abstract:** Objective To establish the reference range of thyroid function from the normal pregnant women in different pregnancy period in Hanzhong region. **Methods** According to the NACB inclusion criteria, collected local resident pregnant women 4 031 cases, from July 2012 to December 2015. With the combination of random sampling, stratified sampling and cluster sampling, thyroid hormone levels were measured by a fully automated chemiluminescence analyzer and its accompanying reagents. All patients were divided into three groups: 998 cases in early pregnancy (T1), 1 543 cases in mid-pregnancy (T2), 1 490 cases in late pregnancy (T3), and 105 cases of non-pregnant women in childbearing age (T0) were selected as control group. **Results** The levels of thyroid hormones were different among three periods of pregnant women. TSH were 0.25~5.32, 0.42~6.26 and 0.61~7.68 mIU/L respectively in the early, middle and late stages. FT3 were 3.54~6.04, 3.57~5.94 and 2.93~5.40 pmol/L, respectively. FT4 was 7.11~16.88, 6.78~16.94 and 6.03~16.87 pmol/L. Thyroid hormone levels in pregnant women compared with non-pregnant women, there were significant differences (TSH:  $\chi^2=233.183, P<0.05$ , FT4:  $\chi^2=388.12, P<0.05$  and FT3:  $\chi^2=558.795, P<0.05$ ). TSH were lower in early pregnant women comparing to non-pregnancy women, and higher in middle-late pregnant women. The change of FT3 and FT4 were consistent, and reduced with the extension of pregnancy comparing to non-pregnancy women. **Conclusion** The level of thyroid function in pregnant women were different from non-pregnant women, and the normal reference range of local pregnant specific thyroid hormone should be established.

**Keywords:** pregnancy; thyroid hormone; the normal reference range

许多研究表明妊娠妇女的甲状腺激素水平不同于普通人群,2011 年美国甲状腺学会(American thyroid association, ATA)指南确定了妊娠各期甲状腺功能正常参考值范围<sup>[1]</sup>。通过三年多的资料收集及数据统计分析发现以 ATA 为标准,存在过度诊断趋势,根据数据统计建立了汉中地区妊娠妇女的甲状腺功能(以下简称甲功)正常参考值范围,同时为使用 Beckman 试剂进行甲功测定的其它单

位提供一定依据。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2012 年 7 月~2015 年 12 月期间汉中地区的妊娠妇女,采用随机、分层、整群抽样相结合的方法抽取本地正常怀孕后孕早、孕中、孕晚期常住妇女。符合本次筛查所有对象为整群,每个县的区、街道/村随机,孕前、孕早、孕中、孕晚分层,对其中常住孕期妇女进行调查,并按照一

\* 作者简介:张洁(1972—),女,大学本科,副主任技师,从事核医学体外检测工作,主要研究内分泌激素及肿瘤标志物检测, Tel: 18992695209, E-mail: 609037148@qq.com.

定标准最终纳入孕妇 4 031 例,其中,早孕(T1)998 例,年龄 19~40 岁;中孕(T2)1 543 例,年龄 20~42 岁;晚孕(T3)1 490 例,年龄 20~42 岁。并选取年龄相仿(19~41 岁)的未妊娠育龄期妇女(T0) 105 例作为对照。纳入标准(NACB 标准)<sup>[2]</sup>:①妊娠妇女样本量至少 120 例;②接受筛查者均为本地常住妇女(在本地出生并长期居住者);③T1 期妊娠 1~12 周,T2 期妊娠 13~27 周,T3 期妊娠 28~40 周。排除标准(NACB 标准)<sup>[2]</sup>:①排除 TPOAb 阳性者;②排除有甲状腺疾病个人史和家族史者;③排除可见或可触及的甲状腺肿;④排除服用药物者(雌激素类除外)。

1.2 试剂与仪器 所有样本均采用美国贝克曼库尔特(Beckman Coulter)UniCel DxI 800 公司生产的 DXI-800 全自动化学发光分析仪及其配套试剂进行检测,质控品为美国伯乐内分泌专用质控血清,并制定我实验室室内质控靶值与标准差,所有筛查标本检测时室内质控均在控。

1.3 方法 所有筛查对象空腹 8~12 h 留取静脉血 3 ml,立即分离血清,严格按照仪器及试剂规范操作检测游离 T3(FT3)、游离 T4(FT4)、促甲状腺

表 1

未孕妇女与妊娠妇女甲功参考值范围

分期 (例数)	TSH(mIU/L)		FT4(pmol/L)		FT3(pmol/L)	
	中位数	参考范围	中位数	参考范围	中位数	参考范围
T0(105)	1.94	0.60~4.99	10.82	7.14~14.62	5.13	3.69~9.19
T1(998)	1.71	0.25~5.32	10.24	7.11~16.88	4.51	3.54~6.04
T2(1 543)	2.04	0.42~6.26	9.81	6.78~16.94	4.33	3.57~5.94
T3(1 490)	2.51	0.61~7.68	8.78	6.03~16.87	3.91	2.93~5.40

2.2 各期 TSH 变化 T1,T2,T3 期 TSH 中位数呈上升趋势,FT4 与 FT3 呈下降趋势,三期相比较差异均有统计学意义( $\chi^2 = 5\ 001.867, 3\ 394.626, 7\ 316.841$ ,均  $P < 0.05$ )。

2.3 非孕组的 FT4 检测结果 非孕组的 FT4 测量值符合正态分布,正态性检验数据  $P = 0.505 > 0.05$ , $\bar{x} \pm s$  为  $10.88 \pm 1.91$ 。

2.4 未妊娠妇女组及妊娠各期妇女组结果比较 未妊娠妇女组及妊娠各期妇女组 TSH,FT4,FT3 结果比较,差异均有统计学意义( $\chi^2 = 233.183, 388.12, 558.795, P < 0.05$ ),四期甲功测量值存在一定规律:TSH 在 T1 期开始相比 T0 期降低,随着孕期的延长逐渐上升;而 FT4,FT3 则相反,即在 T1 期增高,以后随时间延长逐渐降低。

3 讨论 甲状腺激素是人体生长、发育不可缺少的激素,对胎儿智力发育意义重大,其中 TSH 由腺垂体分泌,其生理功能是刺激甲状腺的发育合成和分泌甲状腺激素,是反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能较为敏感的指标。有研究发现,持续性甲状腺

素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和 TgAb 甲状腺球蛋白抗体水平。其中 TSH 试剂的敏感度为  $0.001\text{ mIU/L}$ ,批内和批间 CV 分别为  $3.63\% \sim 6.27\%$ 。FT4 试剂的批内和批间 CV 分别为  $5.22\% \sim 7.51\%$ 。FT3 试剂的批内和批间 CV 分别为  $4.87\% \sim 6.69\%$ 。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理及统计分析,甲状腺激素正常值范围用双侧限值的 95% 参考值范围,符合正态分布的计量资料用正态分析法( $\bar{x} - 1.96s, \bar{x} + 1.96s$ ),不符合者用百分位数  $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 。不符合正态分布的多组计量资料比较用非参数检验(Kruskal Wallis 秩和检验)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

本研究数据中仅非孕组的 FT4 测量值符合正态分布,以( $\bar{x} - 1.96s$ )作为正常低值,以( $\bar{x} + 1.96s$ )作为正常高值。而其余各期甲功测量值均不符合正态分布,以  $P_{2.5}$  作为正常低值,以  $P_{97.5}$  作为正常高值。

## 2 结果

### 2.1 未孕妇女与妊娠妇女甲状腺功能参考范围见表 1。

功能减退会增加流产的危险性,并存在影响后代神经智力发育的潜在隐患<sup>[3]</sup>;因此,正常的甲状腺功能对母体及胎儿至关重要,在妊娠期需要定期观察血清 TSH 水平。

汉中地区属秦岭以南的盆地,曾是地方性克汀病的高发地,陕西省关于妊娠期甲状腺功能特异参考值范围的研究较少,仅 2015 年有 1 篇关于西安市不同孕期甲状腺功能正常范围的研究,且采用的是 Maglumi 化学发光仪及配套试剂<sup>[4]</sup>。进行此项研究,旨在建立汉中地区妊娠妇女不同孕期甲状腺功能正常参考范围的同时,为本省研究不多的妊娠期特异性甲状腺功能正常参考范围提供一个依据,同时为日后指南中出现 Beckman 试剂妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值作数据支持。为使结果可信度更高,进行了为期三年多的病例收集、严格按照纳入标准执行,最终纳入妊娠妇女 4 000 多例,这是以往的研究较少见的。

通过筛查数据分析显示,汉中地区孕妇 TSH 在早孕、中孕、晚孕的正常值 (下转 148 页)

- TpP in TIA and IS patient[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2013, 22(19): 2145-2146.
- [7] Saposnik B, Reny JL, Gaussem P, et al. A haplotype of the EPCR gene is associated with increased plasma levels of sEPCR and is a candidate risk factor for thrombosis[J]. Blood, 2004, 103(4): 1311-1318.
- [8] Mosnier LO, Griffin JH. Protein C anticoagulant activity in relation to anti-inflammatory and anti-apoptotic activities[J]. Front Biosci, 2006, 11(1): 2381-2399.
- [9] Simioni P, Morboeuf O, Tognin G, et al. Soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels and venous thromboembolism in carriers of two dysfunctional protein C variants[J]. Thrombosis Research, 2006, 117(5): 523-528.
- [10] Güvener M, Korun O, Demirtürk OS. Risk factors for systemic inflammatory response after congenital cardiac surgery[J]. J Card Surg, 2015, 30(1): 92-96.
- [11] Stearns-Kuwoowa DJ, Swindle K, D' Angelo A, et al. Plasma levels of endothelial protein C receptor respond to anticoagulant treatment[J]. Blood, 2002, 99(2): 526-530.

收稿日期: 2016-06-21

修回日期: 2017-01-04

(上接 145 页)范围相比武敏等<sup>[4]</sup>孕三期 TSH 测量值略高,初步推测可能与不同试剂有关。曾有研究对同一血清样本通过不同厂家的试剂进行甲状腺功能测定,最终得到不同的正常值范围<sup>[5]</sup>;对比同样使用 Beckman 试剂的单位,发现结果仍较黄华等<sup>[6,7]</sup>高,可能与汉中地区地理环境、饮食习惯、气候以及人群分布相关。FT3 和 FT4 的变化一致,与非孕妇女相比均减低,且随孕期延长下降越明显,这与胎儿的生长对甲状腺激素需求量增加有关。因此进一步证实,各地区或者各医院需建立试剂特异性的妊娠期甲状腺功能正常值范围。

汉中地区妊娠期妇女 TSH 正常值参考范围有所增高,但总体趋势与许多专家报道一致<sup>[8]</sup>,均为 TSH 在孕早期相对于未孕妇女减低,孕中晚期相对增高。这也与孕期的生理特点一致。在孕早期,由于孕妇体内人绒毛促性腺激素(HCG)的影响,使 TSH 降低,而后期,孕妇对甲状腺激素的需求增加,使 TSH 增高。这一方面证明以普通人群所确定的甲状腺功能正常值范围来评估孕妇欠妥,另一方面也说明以 ATA 指南提出的妊娠三期甲状腺功能正常值参考范围,来评估汉中地区孕妇甲状腺功能存在过度诊断亚临床甲减的可能性。

在妊娠期甚至妊娠前进行甲状腺激素水平筛查能够早期提示风险,帮助医生尽早干预治疗,可以减少妊娠不良结局的发生。为了后代的健康,倡导育龄妇女在孕前、孕期常规进行甲状腺功能筛查是很有必要的,提前预防对孕妇本人、妊娠结局及后代均有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 李建新,王 森,单忠艳,等.妊娠早期母体甲状腺功能及其抗体异常对妊娠结局的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(11):916-919.
- Li JX, Wang S, Shan ZY, et al. The impact of maternal thyroid diseases on the pregnant outcome in the first trimester of pregnancy[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2011, 27(11): 916-919.
- [4] 武 敏,吴桂清,李 静.西安地区妊娠期妇女甲状腺功能测定及其临床意义[J].陕西医学杂志,2015,44(5):610-611.
- Wu M, Wu GQ, Li J. Detection of thyroid function during pregnancy in Xi'an and its clinical significance [J]. Shaanxi Medical Journal, 2015, 44(5): 610-611.
- [5] 罗 军,韩 密,宋梦帆,等.两种免疫试剂检测妊娠期甲状腺功能结果的比较[J].中华围产医学杂志,2012,15(7):404-410.
- Luo J, Han M, Song MF, et al. Comparison of thyroid function tests results determined by two kinds of immunoassay in uncomplicated pregnant women [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2012, 15(7): 404-410.
- [6] 黄 华,谭梦霞,陈林兴,等.潮汕地区妊娠妇女甲状腺功能指标参考范围探讨[J].国际检验医学杂志,2015,36(16):2309-2311.
- Huang H, Tan MX, Chen LX, et al. The investigation of thyroid function reference range during pregnancy in Chaoshan area[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2015, 36(16): 2309-2311.
- [7] 舒小雨,漆洪波,蒋利华,等. BECKMAN 试剂检测妊娠各期特异性甲状腺功能指标正常值范围研究[J].中国实用内科杂志,2014,33(11):881-884.
- Shu XY, Qi HB, Jiang LH, et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid tests detected by BECKMAN assay[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2014, 33(11): 881-884.
- [8] 王群仙,陈友好,何俊英,等.正常孕妇不同孕期甲状腺激素水平研究[J].浙江预防医学,2015,27(2):187-188,203.
- Wang QX, Chen YH, He JY, et al. Study on thyroid hormone levels in normal pregnant women during different periods of pregnancy[J]. Zhejiang Journal of Preventive Medicine, 2015, 27(2): 187-188, 203.

收稿日期: 2016-08-09

修回日期: 2017-03-03