

# 昆明地区不同妊娠期妇女甲状腺功能指标 参考区间的调查及变化分析

马 润, 沈秀芬, 陈孝红, 周 涛, 赵伟丽, 陶 淑

(昆明医科大学第二附属医院检验科, 昆明 650101)

**摘要:**目的 调查昆明地区不同妊娠期妇女甲状腺功能指标的参考区间, 探讨其临床意义, 为妊娠期妇女甲状腺疾病的筛查和诊断提供依据。方法 选择昆明医科大学第二附属医院2017年1月~2018年4月到产科门诊产检的731例妊娠妇女作为观察组, 同期选择健康非妊娠期女性271例作为对照组, 使用美国雅培i-2000SR化学发光免疫分析仪检测各组人群甲状腺激素水平, 对其进行统计学分析, 得出变化规律, 并建立相应参考区间。结果 昆明地区妊娠期妇女的甲状腺激素水平不同, 妊娠早、中、晚三期的促甲状腺激素(TSH)分别为0.04~5.53, 0.08~4.10和0.20~6.02 mIU/L; 总三碘甲状腺原氨酸(TT3)分别为1.16~2.90, 1.29~2.77和1.11~2.65 nmol/L; 游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)分别为3.40~5.85, 2.98~5.01和2.31~4.63 pmol/L; 总甲状腺素(TT4)分别为65.30~169.81, 77.41~170.71和62.34~150.80 pmol/L; 游离甲状腺素(FT4)分别为11.44~18.67, 9.09~16.32和7.94~14.24 nmol/L。昆明地区妊娠期妇女甲状腺激素水平与非妊娠期妇女相比差异均具有统计学意义, TSH( $H=44.317, P<0.01$ ), TT3( $H=157.480, P<0.01$ ), FT3( $H=238.164, P<0.01$ ), TT4( $H=209.011, P<0.01$ ), FT4( $H=398.192, P<0.01$ )。在妊娠期随着孕周的增加, TT3, TT4先升高后下降, FT3, FT4呈下降趋势, TSH先下降后升高。结论 妊娠期妇女甲状腺激素水平与非妊娠期妇女不同, 因此建立当地实验室甲状腺功能指标的参考区间非常必要。

**关键词:**妊娠; 甲状腺激素; 参考区间; 调查

中图分类号: R714.147 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)01-097-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.026

## Investigation and Change Analysis of Reference Intervals of Thyroid Function Indicators for Women at Different Stages of Pregnancy in Kunming

MA Run, SHEN Xiu-fen, CHEN Xiao-hong, ZHOU Tao, ZHAO Wei-li, TAO Shu

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

**Abstract: Objective** To study the change analysis of reference intervals of thyroid function indicators for women at different stages of pregnancy in Kunming, and explore the clinical significance of it in order to provide a basis for screening and diagnosis of thyroid disease for pregnant women. **Methods** Selected 731 pregnant women who went to the obstetric clinic for prenatal examination at the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 2017 to April 2018 as observation group, and 271 healthy non-pregnant women who went to the medical center for a medical examination at the same hospital and same time as control group. Detected the level of thyroid hormones indicators of the study subjects by using Abbott i-2000SR chemiluminescence immunoassay analyzer, carried out the statistical analysis to obtain the change rule, and established the corresponding reference intervals. **Results** The thyroid hormone levels of pregnant women in Kunming were different. The TSH in the early, middle and late stages of pregnancy were 0.04~5.53, 0.08~4.10 and 0.20~6.02 mIU/L, respectively. The TT3 were 1.16~2.90, 1.29~2.77 and 1.11~2.65 nmol/L, respectively. The FT3 were 3.40~5.85, 2.98~5.01 and 2.31~4.63 pmol/L, respectively. The TT4 were 65.30~169.81, 77.41~170.71 and 62.34~150.80 pmol/L, respectively and the FT4 were 11.44~18.67, 9.09~16.32 and 7.94~14.24 nmol/L, respectively. Compared with non-pregnant women, the levels of thyroid hormones indicators of pregnant women in Kunming were different, and the differences were statistically significant TSH( $H=44.317, P<0.01$ ), TT3( $H=157.48, P<0.01$ ), FT3( $H=238.164, P<0.01$ ), TT4( $H=209.011, P<0.01$ ) and FT4( $H=398.192, P<0.01$ ). With the increase of pregnancy, the TT3 and TT4 increased first and then decreased, the FT3 and FT4 showed a downward trend, and the TSH decreased first and then in-

基金项目: 云南省科技厅项目(项目编号: 2017FE467-179)。

作者简介: 马润(1980-), 女, 硕士, 副主任技师, 主要从事内分泌疾病的实验室诊断研究, E-mail: 467161115@qq.com。

通讯作者: 沈秀芬(1969-), 女, 本科, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断学的研究, E-mail: zcsnet@sina.com。

creased. **Conclusion** The thyroid hormone level of pregnant women was different from that of non-pregnant women, therefore it has very important clinical significance to establish the reference intervals for regional laboratories.

**Keywords:** pregnancy; thyroid hormone; reference intervals; investigation

在妊娠过程中,由于妊娠妇女下丘脑-垂体-甲状腺轴处于一种特殊的应激状态,使得妊娠期妇女甲状腺激素水平与非妊娠妇女相比有明显不同。而目前,国内医院所使用检测甲状腺激素水平的仪器来自不同厂家,各厂家仪器所采用的方法学、试剂各不相同,如果采用统一的参考区间进行诊疗,将会对妊娠期甲状腺疾病的筛查和诊断带来极大的漏诊或(和)误诊,从而给孕妇及其胎儿造成严重危害<sup>[1-2]</sup>。2012年,中华医学会内分泌学会与围产医学分会在《妊娠期和产后甲状腺疾病诊疗指南》(简称《指南》)<sup>[3]</sup>中着重推荐了各地区、各单位应建立自己的妊娠期妇女甲状腺激素参考区间,国内许多医疗机构根据指南的建议,开展了一些研究并取得了一系列成果<sup>[4-9]</sup>。本研究旨在通过研究,初步建立昆明地区不同妊娠期妇女甲状腺功能指标的参考区间,为妊娠并发甲状腺疾病的早期诊断及治疗提供参考依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选择昆明医科大学第二附属医院2017年1月~2018年4月到产科门诊产检的731例妊娠妇女作为观察组,同时选择在该院进行体检的非妊娠期健康女性271例作为对照组,年龄 $30.6 \pm 4.5$ 岁。并根据妊娠期不同分为妊娠早期组197例,孕1~12周,年龄 $30.0 \pm 5.0$ 岁;妊娠中期组212例,孕13~28周,年龄 $29.5 \pm 4.0$ 岁;妊娠晚期组322例,孕29~41周,年龄 $29.7 \pm 4.8$ 岁。各组年龄间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入及排除标准(NACB标准)<sup>[10]</sup>:①妊娠妇女样本量至少120例;②排除甲状腺过氧化物酶抗体、甲状腺球蛋白抗体阳性者;③排除有甲状腺疾病个人史和家族史者;④排除可见或者可以触及的甲状腺肿;⑤排除服用药物者(雌激素类除外)。

**1.2 仪器和试剂** 采用美国雅培i-2000SR化学发

光免疫分析仪及仪器原装配套试剂和校准品,质控品为美国伯乐免疫多项质控血清。

**1.3 方法** 所有受检者采集清晨空腹静脉非抗凝血3ml,静置1h后,3 000 r/min离心15min,分离血清,6h内采用化学发光免疫分析法对促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、总甲状腺素(TT4)和游离甲状腺素(FT4)进行检测。

**1.4 统计学分析** 采用SPSS 24.0软件进行描述性分析和统计分析。各甲状腺功能指标的参考区间制定方法采用美国临床生化学会(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)的推荐方法<sup>[10]</sup>,计算双侧95%可信区间, $P_{2.5}$ 为下限, $P_{97.5}$ 为上限,即用中位数及双侧限值 $[M(P_{2.5}, P_{97.5})]$ 表示。健康对照组与妊娠组不同孕期间的多组间比较采用非参数检验中的Kruskal-Wallis  $H$  检验,健康对照组与妊娠各期间的两两组间比较采用Mann-Whitney  $U$  检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 妊娠期各组和非妊娠组血清甲状腺功能指标参考区间的建立** 见表1。各血清甲状腺功能指标以 $M(P_{2.5}, P_{97.5})$ 为参考区间。

**2.2 妊娠期各组和非妊娠组结果比较** 见表1。经统计学分析,妊娠期妇女甲状腺激素水平与非妊娠妇女相比,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。妊娠早期妇女甲状腺功能指标TT3, FT3, TT4和FT4均高于非妊娠妇女, TSH低于非妊娠妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠中期妇女甲状腺功能指标TT3, TT4高于非妊娠妇女, TSH, FT4低于非妊娠妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠晚期妇女甲状腺功能指标TT3, TT4高于非妊娠妇女, FT3, FT4低于非妊娠妇女,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 孕期各组及非妊娠组血清各项甲状腺功能指标的比较及其分布特征 $[M(P_{2.5}, P_{97.5})]$

项目	非妊娠组( $n=271$ )	妊娠早期( $n=197$ )	妊娠中期( $n=212$ )	妊娠晚期( $n=322$ )	$H$	$P$
TSH(mIU/L)	2.13(0.63, 5.48)	1.64(0.04, 5.53)	1.50(0.08, 4.10)	2.35(0.20, 6.02)	44.317	<0.01
TT3(nmol/L)	1.55(1.18, 2.10)	1.86(1.16, 2.90)	2.05(1.29, 2.77)	1.77(1.11, 2.65)	157.480	<0.01
FT3(pmol/L)	4.16(3.35, 5.17)	4.38(3.40, 5.85)	4.10(2.98, 5.01)	3.52(2.31, 4.63)	238.164	<0.01
TT4(nmol/L)	82.96(62.72, 119.15)	104.34(65.30, 169.81)	115.97(77.41, 170.71)	102.44(62.34, 150.80)	209.011	<0.01
FT4(pmol/L)	13.42(10.92, 16.55)	13.61(11.44, 18.67)	11.90(9.09, 16.32)	10.58(7.94, 14.24)	398.192	<0.01

**2.3 妊娠各期血清甲状腺功能指标的变化情况** 见图1~图5。不同孕期的妇女,其甲状腺激素水平随孕周而变化。TT3, TT4随孕周的增加先升高后下降,且在整个妊娠周期显著高于非妊娠组水平;FT3, FT4随孕周的增加呈下降趋势,在妊娠早期高于非妊娠组水平,在妊娠中、晚期逐渐下降并低于非妊娠组水平;TSH随孕

周的增加先下降后升高,在妊娠早、中期低于非妊娠组水平,但在妊娠晚期又显著高于非妊娠组水平。

## 3 讨论

甲状腺激素是一种内分泌激素,对人体的生长发育、代谢等有重要的作用,对胎儿的脑部发育具有重要的影响。妊娠期甲状腺功能异常可能导致一系列产科

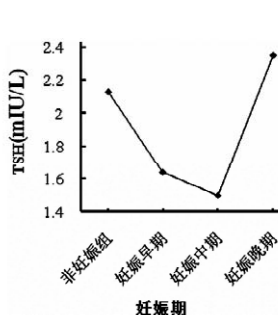


图1 不同妊娠期 TSH 的变化情况

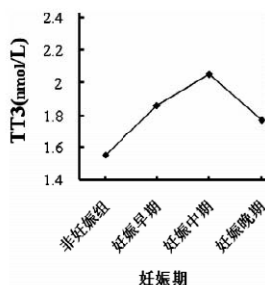


图2 不同妊娠期 TT3 的变化情况

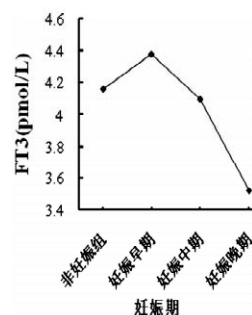


图3 不同妊娠期 FT3 的变化情况

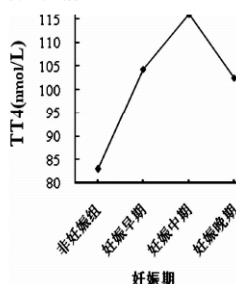


图4 不同妊娠期 TT4 的变化情况

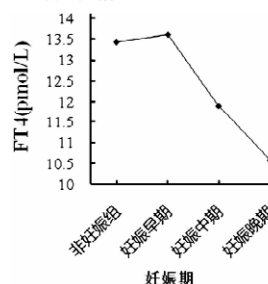


图5 不同妊娠期 FT4 的变化趋势

并发症,甚至直接影响子代生理和智能的发育<sup>[11]</sup>。在妊娠过程中,由于甲状腺生理性肿大,甲状腺激素发生生理性改变,且伴随妊娠期生理性高代谢症状,单纯依靠临床表现很难对妊娠期的妇女甲状腺疾病做出早期诊断。因此,研究妊娠期妇女的甲状腺激素水平变化规律,建立适合当地妊娠期妇女的甲状腺功能指标参考区间,对准确诊断妊娠不同时期妇女的甲状腺功能状态具有重要的临床意义。

本研究发现,TSH在妊娠早期下降23.00%,妊娠中期下降29.58% ( $P < 0.05$ ,差异有统计学意义),妊娠后期升高10.33%。总体呈现早期开始降低,中期降至最低点,晚期升至略高于妊娠早期的水平。造成该结果的原因可能是由于妊娠早期HCG升高,HCG与TSH具有相同的 $\alpha$ 亚基和相似的 $\beta$ 亚基因而具有轻微的TSH效应,HCG水平的升高将会刺激甲状腺产生更多的甲状腺激素,从而刺激下丘脑和垂体启动反馈式调节,抑制TSH的分泌。而妊娠晚期TSH升高,这可能是由于妊娠期母体肾小球滤过率增加,重吸收降低以及胎儿对碘的需求导致母体相对缺碘。而这一机理在妊娠晚期表现更显著,甲状腺可利用的碘减少,引起甲状腺素相对不足,通过负反馈机制使血清TSH升高<sup>[12]</sup>。

本研究发现,TT3和TT4呈现妊娠早期升高,妊娠中期升高至最高点,妊娠晚期下降,整个妊娠期均显著高于非妊娠期的特点( $P < 0.05$ ,差异有统计学意义)。这可能是由于妊娠期雌激素升高,使得母体合成甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)明显升高,同时雌激素引起的TBG糖基化也使TBG半衰期延长,从而导致母体的血清TT4升高。另一方面由于胎盘脱碘酶活性随着妊娠进程而增加,使得TT4转变为TT3的速度加快,从而导致妊娠晚期TT4浓度相对早、中期有所下降<sup>[5]</sup>。TT3产生这种变化的原因和TT4产生变化的原因相似。

本研究发现,妊娠期FT4的高峰出现在8~12周,较妊娠中期增加15%左右,然后下降,在20周回到非妊娠水平,造成这种结果的原因可能与妊娠期母体肾小球滤过率升高有关。此外在本研究中FT3在妊娠早期升高,中、晚期呈下降趋势,与梅佩玉等<sup>[4]</sup>人的研究结果一致,该研究认为HCG与FT3呈正相关,故其变化特点与妊娠期HCG的变化规律一致,妊娠早期甲状腺细胞受到较高的血清HCG刺激,导致血清FT3轻度升高,然后随着HCG回落逐渐下降。

本文的研究结果,与目前国内最新公开的一些研究结果<sup>[4,6]</sup>相比具有相似之处,也存在一些明显的区别,这可能是由于不同地区妊娠期妇女人群的饮食习惯、区域人群种群特性的不同,以及使用的仪器、试剂等区别,造成结果存在明显差异<sup>[13]</sup>。因此,各地区、各单位应根据当地的实际情况,如:人群特点、使用的仪器、试剂等条件,建立适用于当地的妊娠期妇女甲状腺功能指标的参考区间。

#### 参考文献:

- [1] YALAMANCHI S, COOPER D S. Thyroid disorders in pregnancy[J]. Current Opinion Obstetrics & Gynecology, 2015, 27(6): 406-415.
- [2] NATHAN N, SULLIVAN S D. Thyroid disorders during pregnancy [J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2014, 43(2): 573-597.
- [3] 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]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7): 385-403. Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of Perinatal Medicine. Guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum [J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2012, 15(7): 385-403.
- [4] 梅佩玉,潘辉,鲍舟君,等. 舟山海岛地区妇女妊娠

- 期甲状腺激素参考区间及变化分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(17): 2924-2927.
- MEI Peiyu, PAN Hui, BAO Zhoujun, et al. Reference interval and variation trends analysis of specific thyroid hormones during pregnancy in Zhoushan island area [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2015, 25(17): 2924-2927.
- [5] 张洁, 寇莹, 马丽, 等. 正常孕妇不同孕期甲状腺功能参考范围的分析研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 144-145, 148.
- ZHANG Jie, KOU Ying, MA Li, et al. Reserch on the thyroid function reference range of different pregnancy period of normal pregnant women [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 144-145, 148.
- [6] 桑国耀, 秦文沛, 戴江红. 乌鲁木齐地区妊娠期女性甲状腺激素指标的参考值研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(11): 1608-1610.
- SANG Guoyao, QIN Wenpei, DAI Jianghong. Study on reference range of female thyroid hormones during pregnant period in Urumqi area [J]. Laboratory Medicine Clinic, 2017, 14(11): 1608-1610.
- [7] 蔡文倩, 胡晞江, 姚婷, 等. 武汉地区不同妊娠期女性血清甲状腺激素参考范围的建立[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(24): 4082-4086.
- CAI Wenqian, HU Xijiang, YAO Ting, et al. Establishment of reference range of serum thyroid hormone in women with different gestational age in Wuhan area [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(24): 4082-4086.
- [8] 李迎, 孙建珍, 李全亭. 不同妊娠期孕妇甲状腺激素水平的变化分析[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(12): 31-32.
- LI Ying, SUN Jianzhen, LI Quanting. Changes analysis of thyroid hormone levels for pregnant women in different pregnancy stages [J]. Capital Food Medicine, 2016, 23(12): 31-32.
- [9] 梁坤铃, 叶景联, 林城. 不同妊娠阶段女性甲状腺功能检测的指导意义[J]. 中国实用医药, 2018, 13(19): 63-65.
- LIANG Kunling, YE Jinglian, LIN Cheng, et al. Guiding significance of thyroid function test for women in different stages of pregnancy [J]. China Practical Medical, 2018, 13(19): 63-65.
- [10] 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.
- [11] ENDENDIJK J J, WIJNEN H A A, POP V J M. Maternal thyroid hormone trajectories during pregnancy and child behavioral problems [J]. Hormones and Behavior, 2017, 94: 84-92.
- [12] 谭婷婷, 陈雨欣, 程莉, 等. 不同妊娠期妇女碘营养状况与甲状腺功能检测研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 115-118.
- TAN Tingting, CHEN Yuxin, CHENG Li, et al. Investigation of iodine nutritional status and thyroid function in pregnant women during different periods [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 115-118.
- [13] 高海锋, 葛珺琰, 朱薇. 宝鸡地区甲状腺功能五项指标生物参考区间的调查[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 121-123.
- GAO Haifeng, GE Junli, ZHU Wei, et al. Investigation on biology reference intervals for five parameters of thyroid gland function in Baoji area [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(6): 121-123.

收稿日期: 2019-04-16

修回日期: 2019-07-16

(上接 96 页)

- Single and combined use of red cell distribution width, mean platelet volume, and cancer antigen 125 for differential diagnosis of ovarian cancer and benign ovarian tumors [J]. J Ovarian Res, 2018, 11(1): 10.
- [12] 曹英. 颅脑创伤救护能力的质性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(z2): 139-142.
- CAO Ying. Qualitative research for craniocerebral trauma rescue worker's competency model [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(z2): 139-142.
- [13] 林丽云, 杜宇, 罗奇智, 等. LHD 和 RDW 在缺铁性贫血患儿诊疗中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4): 113-115, 118.
- LIN Liyun, DU Yu, LUO Qizhi, et al. Apply value of LHD and RDW in diagnosis and treatment of children with iron deficiency anemia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(4): 113-115, 118.
- [14] 张伟, 丁大朋. 网织红细胞及红细胞相关参数在贫血鉴别诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(1): 65-66.
- ZHANG Wei, DING Dapeng. Application of reticulocyte and red blood cell related parameters in differentiation diagnosis of anemia [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(1): 65-66.
- [15] QIN Yuanyuan, WANG Peng, HUANG Zhibi, et al. The value of red cell distribution width in patients with ovarian cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(17): e6752.
- [16] 井丰军, 倪勇. 结直肠癌患者外周血 NLR 与 RDW 的变化及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(3): 99-102.
- JING Fengjun, NI Yong. Change and significance of neutrophil/lymphocyte ratio and red blood cell distribution width of peripheral blood in the colorectal cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 99-102.

收稿日期: 2019-07-12

修回日期: 2019-07-28