

陕西省商洛地区孕早期妇女甲状腺功能参考范围的初步建立和应用研究

余成强^{1,2}, 李步荣¹, 何家花², 刘晓良², 赵芳²

(1. 西安交通大学第二附属医院医学检验科, 西安 710004; 2. 商洛市中心医院医学检验科, 陕西商洛 726000)

摘要: 目的 调查商洛地区健康妇女孕早期甲状腺功能各指标的水平, 探究方法学特异性的参考范围, 并对比该调查获得的参考范围和成人参考范围在检出孕早期甲状腺功能异常的差异。方法 选取2018年7月~2019年3月在商洛市中心医院产科例行产检的386例健康的孕早期单胎孕妇作为实验组, 另选取146例同期体检的非妊娠的健康女性作为对照组, 采用国际推荐的电化学发光法测定受试者血清中TSH, FT4, FT3, TT3, TT4, TPOAb及TG水平。结果 孕早期甲状腺功能各指标中位数及95%参考范围: TSH为1.90(0.05~4.09) uIU/ml, FT4为16.99(13.43~22.64) pmol/L, FT3为4.55(3.47~5.71) pmol/L, TT4为133.70(86.62~194.06) nmol/L, TT3为2.38(1.58~3.48) nmol/L, TPOAb为10.03(0~21.89) IU/ml, TG为8.37(0.32~28.09) ng/ml。与对照组相比, TSH, TT3, TT4, TPOAb及TG[2.35(0.86~4.16) uIU/ml, 1.81(1.31~2.40) nmol/L, 104.75(76.33~142.64) nmol/L, 11.02(0~30.30) IU/ml和6.86(0.29~31.79) ng/ml]差异均有统计学意义($U=7\ 917.5\sim23\ 950$, 均 $P<0.05$), FT4, FT3[4.50(3.38~5.61) pmol/L, 17.20(13.37~22.21) pmol/L]差异无统计学意义($U=26\ 688\sim27\ 337.5$, $P>0.05$)。使用本研究建立的参考范围和正常成人的参考范围, 对458例孕早期产检的孕妇进行筛查, 甲状腺功能异常检出率[n(%)]分别为: 甲状腺功能亢进症9(1.97%)&14(3.06%), 亚临床甲状腺功能亢进症3(0.66%)&15(3.28%), 甲状腺功能减退症4(0.87%)&1(0.22%), 亚临床甲状腺功能减退症40(8.73%)&44(9.61%), 低甲状腺素血症13(2.84%)&3(0.66%)。结论 商洛市健康女性孕早期甲状腺功能各指标参考范围不同于非妊娠女性, 建立该地区孕早期特异性的参考范围具有重要的临床意义。

关键词: 孕早期; 甲状腺功能; 参考范围; 电化学发光法

中图分类号: R446.11; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)02-139-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.02.038

Preliminary Study on Thyroid Function Reference Ranges of Pregnant Women During Early Pregnancy in Shangluo

YU Cheng-qiang^{1,2}, LI Bu-rong¹, HE Jia-hua², LIU Xiao-liang², ZHAO Fang²

(1. Department of Medical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 2. Department of Medical Laboratory, Shangluo Central Hospital, Shaanxi Shangluo 726000, China)

Abstract: Objective To investigate the thyroid function level of healthy women in early pregnancy in Shangluo, explore the method-specific reference range, and compare the difference between the reference range obtained by the survey and the reference range of adults for detecting thyroid dysfunction in early pregnancy. **Methods** A total of 386 healthy pregnant women with single birth who underwent routine antenatal examination in obstetrics in Shangluo Central Hospital from July 2018 to March 2019 were selected as the experimental group. 146 healthy non-pregnant women who underwent physical examinations at the same time were selected as the control group, and the levels of serum TSH, FT4, FT3, TT3, TT4, TPOAb and TG were measured by electrochemiluminescence, this method recommended by internationally. **Results** Median and 95% reference range of thyroid function in early pregnancy: TSH was 1.90 (0.05~4.09) uIU/ml, FT4 was 16.99 (13.43~22.64) pmol/L, FT3 was 4.55 (3.47~5.71) pmol/L, TT4 was 133.70 (86.62~194.06) nmol/L, TT3 was 2.38 (1.58~3.48) nmol/L, TPOAb was 10.03 (0~21.89) IU/ml, and TG was 8.37 (0.32~28.09) ng/ml, respectively. Compared with the control group, TSH, TT3, TT4, TPOAb and TG [2.35 (0.86~4.16) uIU/ml, 1.81 (1.31~2.40) nmol/L, 104.75 (76.33~142.64) nmol/L, 11.02 (0~30.30) IU/ml and 6.86 (0.29~31.79) ng/ml], the difference was statistically significant ($U=7\ 915.5\sim23\ 950$, all $P<0.05$), while FT4 and FT3 were 4.50 (3.38~5.61) pmol/L, 17.20 (13.37~22.21) pmol/L, the difference was not statistically significant (26 688~27 337.5, all $P>0.05$). 458 pregnant women undergoing prenatal examination in early pregnancy were diagnosed by using the reference range established in this

作者简介: 余成强(1985-), 男, 大学本科, 在读硕士, 主管检验师, 从事临床免疫与分子生物学检测工作, E-mail: 79395028@qq.com。

通讯作者: 李步荣(1972-), 男, 医学博士, 主任检验师, 硕士生导师, 主要从事病毒分子生物学诊断工作, E-mail: liburong@163.com。

study and the reference range of normal adults. The number of cases with abnormal thyroid function and the detection rate were as follows: hyperthyrea 9(1.97%) & 14(3.06%), subclinical hyperthyroidism 3(0.66%) & 15(3.28%), hypothyrea 4(0.87%) & 1(0.22%), subclinical hypothyroidism 40(8.73%) & 44(9.61%) and hypothyroxinemia 13(2.84%) & 3(0.66%). **Conclusion** The reference range of thyroid function indexes of healthy women in Shangluo City in early pregnancy was different from that of non-pregnant women. It is of great clinical significance to establish a specific reference range for early pregnancy in this region.

Keywords: early pregnancy; thyroid function; reference range; electrochemi luminescence

妊娠期相关甲状腺疾病依然是全球性的学术焦点与热点。根据我国著名内分泌专家滕卫平教授课题组的研究,妊娠早期妇女甲状腺疾病患病率高达17.6%^[1],所以妊娠期监测甲状腺功能十分必要。但要检出孕早期甲状腺疾病,需要建立具有方法学特异性的孕早期甲状腺功能各指标的参考范围,但国内外目前没有明确的孕早期甲状腺功能的参考范围可供使用。2017年美国甲状腺协会(ATA)指南推荐:如果没有条件设立妊娠特异的参考值范围,可考虑采用4.0mIU/L^[2],即在非妊娠女性促甲状腺激素(TSH)参考值上限基础上降低0.5mIU/L。中国《妊娠期和产后甲状腺疾病诊治指南(2018修订版)》对妊娠早期TSH上限的切点值更新为非妊娠人群TSH参考值上限降低22%^[3],或采取4.0mIU/L。该研究调查了商洛地区健康孕妇孕早期甲状腺功能的水平,初步获得了本地区方法特异性的孕早期甲状腺功能参考范围,并对比该调查获得的参考范围和成人参考范围,在检出孕早期甲状腺功能异常的差异,能够为商洛地区孕早期甲状腺疾病的筛查和治疗提供数据支持。现将研究结果展示如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2018年7月~2019年7月间在我院产科及妇科门诊例行孕检的386例单胎孕早期(孕周4~13周)孕妇作为研究组,选取同期进行体检的非妊娠健康女性146例作为对照组。研究组年龄18~44岁,平均年龄 28.48 ± 3.95 岁,对照组年龄19~40岁,平均年龄 29.00 ± 5.07 岁,两组间年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组研究对象入选标准:①无甲状腺疾病史,也无家族甲状腺疾病病史;②无服用影响甲状腺功能的药物史;③甲状腺触诊及B超检查无甲状腺肿大;④仅限于单胎妊娠;⑤甲状腺相关抗体[过氧化物酶抗体(TPOAb)]阴性。

1.2 试剂和仪器 使用罗氏诊断产品有限公司提供的原装检测试剂(包含校准品),质控品使用美国伯乐公司提供的中值质控品。仪器使用罗氏诊断产品有限公司Cobas6000-e601电化学发光分析仪,仪器每年校准一次,性能可靠。

1.3 方法 空腹采集研究对象静脉血3ml,室温放置30 min,3 000r/min离心10 min,分离血清备用。

方法为电化学发光法,严格按照仪器SOP文件进行操作。

1.4 统计学分析 使用SPSS22.0统计软件进行数据分析,甲状腺功能各指标的参考值范围采用双侧限值的95%参考值,使用百分位数计算方法,其结果以中位数(M)及双侧限值($P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$)表示,组间比较采用Mann-whitney U检验,率的比较采用 χ^2 检验,所有统计分析采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组的TSH, TT3, TT4, FT3, FT4, TPOAb, TG指标比较 见表1。TSH中位数、下限及上限均低于对照组,差异均具有统计学意义($U=20\ 234$, $P=0.000$); TT4, TT3中位数、下限及上限均高于对照组,差异具有统计学意义($U=8\ 631.5$, $7\ 917.5$, 均 $P=0.000$); FT3, FT4与对照组相比,差异无统计学意义($U=27\ 337.5$, $P=0.595$, $26\ 688$, 0.346); TPOAb, TG与对照组相比,差异具有统计学意义($U=23\ 620.5$, $23\ 950$, $P=0.004$, 0.008)。

表1 孕早期甲状腺功能各指标参考范围比较 [M($P_{2.5}$ ~ $P_{97.5}$)]

项目	对照组 (n=146)	实验组 (n=386)	U	P
TSH(uIU/ml)	2.35 (0.86 ~ 4.16)	1.90 (0.05 ~ 4.09)	20 234	0.000
TT4(nmol/L)	104.75 (76.33 ~ 142.64)	133.70 (86.62 ~ 194.06)	8 631.5	0.000
TT3(nmol/L)	1.81 (1.31 ~ 2.40)	2.38 (1.58 ~ 3.48)	7 917.5	0.000
FT3(pmol/L)	4.50 (3.38 ~ 5.61)	4.55 (3.47 ~ 5.71)	27 337.5	0.595
FT4(pmol/L)	17.20 (13.37 ~ 21.21)	16.99 (13.43 ~ 22.64)	26 688	0.346
TPOAb(IU/ml)	11.02 (0 ~ 30.30)	10.03 (0 ~ 21.89)	23 620.5	0.004
TG(ng/ml)	6.86 (0.29 ~ 31.79)	8.37 (0.32 ~ 28.09)	23 950	0.008

2.2 两种诊断标准在诊断孕早期甲状腺功能异常时的结果比较 见表2。对比成人参考范围(TSH为0.27~4.20uIU/ml, FT4为12~22pmol/L),该研究建立的诊断标准对亚临床甲状腺功能亢进及低甲状腺素血症的检出率差异具有统计学意义($\chi^2=8.160$, 6.361 , $P=0.004$, 0.012);对甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退的检出率差异无统计学意义($\chi^2=1.12$, 1.76 , 0.21 , $P=0.291$, 0.185 , 0.647)。

表2 两种参考范围在诊断孕早期甲状腺功能异常时的结果比较 [$n=458, n(\%)$]

类别	成人参考值	本研究参考值	χ^2	P
甲亢	14 (3.06)	9 (1.97)	1.12	0.291
亚甲亢	15 (3.28)	3 (0.66)	8.16	0.004
甲减	1 (0.22)	4 (0.87)	1.76	0.185
亚甲减	44 (9.61)	40 (8.73)	0.21	0.647
低 FT4 血症	3 (0.66)	13 (2.84)	6.361	0.012

3 讨论

甲状腺激素具有促进组织分化、生长与发育成熟的重要作用，特别是对骨和脑的发育尤为重要。胚胎时期甲状腺激素的缺乏，将严重影响胎儿脑的发育，在妊娠前20周，胎儿的甲状腺尚未发育成熟，机体代谢所需的甲状腺激素完全或主要来源于母体^[4]，所以母体在妊娠早期出现甲状腺功能的异常，将直接影响到胎儿的生长发育^[5-6]。因此，检出孕早期甲状腺功能异常变得尤为重要。但诊断的标准依赖于指标的参考范围，国内报道的不同地区，不同方法检测时建立的孕妇甲状腺功能的参考范围也各有差异^[7-9]，商洛地区处于秦巴山区，经济水平相对落后，所以建立本地区，方法特异性的参考范围具有重要的临床意义。

商洛地区妊娠妇女孕早期 TSH 水平降低，TT3、TT4 水平增高，这与国内报道的情况相一致^[10]。这主要和妊娠期生理特点有关，妊娠早期，人绒毛膜促性腺激素（HCG）的升高，导致血清 TSH 水平下降；雌二醇（E2）的升高，刺激肝脏合成甲状腺素结合球蛋白（TBG）增加，导致血清 TT3、TT4 水平升高。理论上讲，FT3、FT4 与非妊娠时期比较，应该会有所升高，但本研究表明，血清变化不明显，这与查金顺等^[11]发现 FT3 在孕早期与非妊娠时期相当一致，这可能与孕妇和胎儿对甲状腺素的用量增加及 TT3、TT4 水平升高有关。TPOAb、TG 水平的变化与非妊娠时期相比差异有统计学意义，因国外报道甲状腺自身抗体阳性的孕妇，其早产的风险是呈阴性孕妇的2倍^[12]，所以后期需要加大样本量，继续作进一步的研究分析。

对比两种诊断标准发现，使用正常成人的参考范围去评价孕早期孕妇甲状腺功能，会造成部分健康孕妇被误诊为亚甲亢病人，也会造成部分甲状腺激素不足的病人漏诊，因此应该使用该研究建立的孕早期甲状腺功能各指标的参考范围，方便临床判断。另外，从几种甲状腺功能异常的构成比可以发现，亚临床甲减远远高于其他几种类型，在临床诊断中需要重点关注。

本研究初步建立的孕早期参考范围虽能对临床

提供诊断依据，但依然有很多不足之处。笔者认为，孕妇甲状腺功能参考范围的建立，需要纳入一批健康的备孕妇女，进行动态随访研究，即在备孕期就测定其甲状腺功能各指标的基础水平，进入孕期后按照孕期分成组，定期测定各指标水平，这样建立的参考范围才具有较强的现实指导意义。由于这样获取数据费时费力，目前国内没有报道从备孕时期开始研究的文献，有文献在动态研究孕期的甲状腺激素水平变化^[13]，是从妊娠6周后定期随访的，所以严格意义上讲，国内没有使用这样的方式建立孕期甲状腺功能各指标的参考范围，因此，这有待于下一步的深入研究，为临床提供更可靠的诊断依据。

参考文献：

- [1] 史晓光, 韩成, 李晨嫣, 等. 妊娠早期甲状腺功能低下原因分析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(6): 498-500.
- [2] SHI Xiaoguang, HAN Cheng, LI Chenyan, et al. Analysis of the causes of maternal thyroid dysfunction during early pregnancy [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36(6): 498-500.
- [3] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-389.
- [4] 滕卫平. 甲状腺疾病诊治现代进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(4): 311-315.
- [5] TENG Weiping. A collection of update in the thyroid diseases[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2019, 39(4): 311-315.
- [6] BERBEL P, MESTRE J L, SANTAMARIA A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early Iodine supplementation[J]. Thyroid, 2009, 19(5): 511-519.
- [7] 韩俊霞, 李丽娜. 甲状腺功能减低和妊娠结局相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(6): 83.
- [8] HAN Junxia, LI Li'na. Study on the correlation between hypothyroidism and pregnancy outcome[J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2014, 22(6): 83.
- [9] DAL LAGO A, VAQUERO E, PASQUALETTI P, et al. Prediction of early pregnancy maternal thyroid impairment in women affected with unexplained recurrent miscarriage[J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2011, 26(6): 1324-1330.

(下转 156 页)