

陕西省铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平 参考范围的建立及临床应用

周莉莉, 刘 栋, 宋宏庆 (铜川市人民医院检验科, 陕西铜川 727000)

摘要: **目的** 建立陕西省铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围, 为铜川地区临床诊治妊娠妇女甲状腺疾病提供参考依据。 **方法** ①回顾性分析2017年6月1日~2020年10月31日在铜川市人民医院进行甲状腺激素水平检查的健康妇女样本, 按照标准筛选后纳入9 442例, 其中对照组(T_0) 3 169例, 早孕组(T_1) 2 642例, 中孕组(T_2) 1 895例和晚孕组(T_3) 1 736例。使用西门子 ADVIA centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪检测受试者血清中的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、甲状腺素(total thyroxine hormone, TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine hormone, FT4)水平。②使用该研究建立的参考范围和《妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》第二版提供的参考范围, 对纳入人群进行筛查, 比较不同孕期甲状腺疾病的检出率。 **结果** ①妊娠三期血清甲状腺激素水平不同, 早、中、晚期和对照组TSH参考范围分别为1.64(0.06~6.74) mIU/L, 1.94(0.06~5.80) mIU/L, 2.35(0.74~4.71) mIU/L和2.42(0.55~7.59) mIU/L; TT3分别为2.01(1.30~3.24) nmol/L, 2.51(1.62~3.71) nmol/L, 2.44(1.48~3.53) nmol/L和1.69(1.16~2.39) nmol/L; TT4分别为131.30(77.83~230.80) nmol/L, 159.40(96.60~246.20) nmol/L, 155.30(92.10~247.00) nmol/L和104.40(65.10~152.70) nmol/L; FT3分别为4.89(4.00~6.12) pmol/L, 4.59(3.65~5.79) pmol/L, 4.02(3.22~4.96) pmol/L和5.04(3.97~6.19) pmol/L; FT4分别为14.33(11.16~19.23) pmol/L, 13.64(10.22~18.55) pmol/L, 12.84(10.05~20.09) pmol/L和14.81(11.54~17.20) pmol/L。TSH在妊娠期低于非妊娠期, 早孕期最低, 中晚孕期有逐渐回升趋势; TT3和TT4在整个妊娠期高于未妊娠期; FT3和FT4在整个妊娠期低于未妊娠期。四组间TSH, TT3, TT4, FT3和FT4比较, 差异均有统计学意义($Z=457.225 \sim 2\,927.436$, 均 $P < 0.05$)。②相较于《指南》中的通用参考范围, 使用新建的参考范围时, 妊娠期单纯低甲状腺素血症、妊娠期亚临床甲减和妊娠期临床甲减的检出率低于应用《指南》中通用参考范围的检出率($\chi^2=9.218 \sim 60.437$, 均 $P < 0.01$), 而妊娠期甲状腺毒症的检出率高于应用《指南》中通用参考范围的检出率($\chi^2=7.559 \sim 8.199$, 均 $P < 0.01$), 差异均有统计学意义。 **结论** 使用非本地区参考范围可能导致甲状腺疾病的误诊和漏诊, 建立区域和方法特异的妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围很有必要。

关键词: 妊娠; 甲状腺激素

中图分类号: R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)05-164-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.032

Establishment and Clinical Application of Reference Intervals of Serum Thyroid Hormone Level of Pregnant Women in Tongchuan

ZHOU Li-li, LIU Dong, SONG Hong-qing

(Department of Clinical Laboratory, Tongchuan People's Hospital, Shaanxi Tongchuan 727000, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of serum thyroid hormone level of pregnant women in Tongchuan, so as to provide reference basis for clinical diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy. **Methods** ① A retrospective analysis was made on the samples of healthy women who underwent thyroid hormone level examination in Tongchuan People's Hospital from June 1, 2017 to October 31, 2020. 9 442 cases were included after screening according to the standard, of which the control group (T_0) 3 169 cases, 2 642 cases in early pregnancy group (T_1), 1 895 cases in middle pregnancy group (T_2) and 1 736 cases in late pregnancy group (T_3). The serum thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine hormone (TT4), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine hormone (FT4) were detected by ADVIA centaur XP automatic luminescence immune analyzer. ② Using the reference intervals established by this study and the reference intervals provided by the guide (Chinese Medical Association Guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during

作者简介: 周莉莉(1995-), 女, 硕士研究生, 主管检验师, 主要从事肿瘤与分子生物学实验室检测, E-mail: zhoulili199409@163.com。

通讯作者: 宋宏庆(1980-), 男, 主管检验师, 从事临床化学实验室检测, E-mail: songhq135@163.com。

pregnancy and postpartum (2nd edition) to screen and compare the detection rates of thyroid diseases in different pregnancy periods for the included population. **Results** ① The levels of serum thyroid hormones were different among three periods of pregnancy women. Reference interval of TSH were 1.64 (0.06 ~ 6.74) mIU/L, 1.94 (0.06 ~ 5.80) mIU/L, 2.35 (0.74 ~ 4.71) mIU/L and 2.42 (0.55 ~ 7.59) mIU/L respectively in the early pregnancy, middle pregnancy, late pregnancy and control group. TT3 were 2.01 (1.30 ~ 3.24) nmol/L, 2.51 (1.62 ~ 3.71) nmol/L, 2.44 (1.48 ~ 3.53) nmol/L and 1.69 (1.16 ~ 2.39) nmol/L, respectively. TT4 were 131.30 (77.83 ~ 230.80) nmol/L, 159.40 (96.60 ~ 246.20) nmol/L, 155.30 (92.10 ~ 247.00) nmol/L and 104.40 (65.10 ~ 152.70) nmol/L, respectively. FT3 were 4.89 (4.00 ~ 6.12) pmol/L, 4.59 (3.65 ~ 5.79) pmol/L, 4.02 (3.22 ~ 4.96) pmol/L and 5.04 (3.97 ~ 6.19) pmol/L, respectively. FT4 were 14.33 (11.16 ~ 19.23) pmol/L, 13.64 (10.22 ~ 18.55) pmol/L, 12.84 (10.05 ~ 20.09) pmol/L and 14.81 (11.54 ~ 17.20) pmol/L, respectively. TSH in pregnancy was lower than that in non-pregnancy, the lowest in early pregnancy, and the trend of gradual recovery in middle and late pregnancy. TT3 and TT4 were higher during the whole pregnancy than before pregnancy. FT3 and FT4 were lower in the whole pregnancy than before pregnancy. Comparison of TSH, TT3, TT4, FT3 and FT4 among the four groups showed statistically significant differences ($Z=457.225 \sim 2\,927.436$, all $P < 0.05$). ② Compared with the general reference intervals in the guide, when using the reference intervals of this region, simple hypothyroxemia, subclinical hypothyroidism, the detection rate of clinical hypothyroidism was lower than that of the general reference intervals in the application of the guide ($\chi^2=9.218 \sim 60.437$, all $P < 0.01$), while the detection rate of thyroid toxin during pregnancy was higher than that of the general reference intervals in the application of the guide ($\chi^2=7.559 \sim 8.199$, all $P < 0.01$), the differences were statistically significant, respectively. **Conclusion** The use of non-local reference intervals may lead to misdiagnosis and missed diagnosis of thyroid diseases. It is necessary to establish regional and method-specific reference intervals for serum thyroid hormone levels in pregnant women.

Keywords: pregnancy; thyroid hormone

美国甲状腺学会 (American Thyroid Association, ATA) 发布的《妊娠期及产后甲状腺疾病诊治指南》修订版^[1]和中国2017年制定的《妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》第二版^[2] (以下简称《指南》) 中建议, 各地区需要建立适合本地区孕期甲状腺激素的参考区间。截至目前为止, 铜川地区还未建立相应参考范围。因此, 通过对铜川市人民医院健康孕妇血清中甲状腺激素的检测结果进行回顾性统计分析, 以期建立铜川地区特定方法的妊娠各期血清甲状腺激素水平参考范围, 并比较应用新建立的参考范围和《指南》^[2] 中的参考范围对各孕期甲状腺疾病的检出率, 为铜川地区妊娠妇女甲状腺疾病的临床诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年6月1日~2020年10月31日在铜川市人民医院体检科、妇科和产科进行血清甲状腺激素水平检查的18~35岁女性14219例, 排除甲状腺疾病个人史和家族史者330例, 排除可见或可触及的甲状腺肿瘤患者1112例, 排除服用药物者雌激素类除外252例, 排除过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 和甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb) 抗体阳性样本3006例, 排除非单胎样本77例, 最终纳入9442例。根据孕周分为对照组 (T_0) 3169例、早孕组 (T_1 , 0~11⁺6周) 2642例、中孕组 (T_2 , 12~27⁺6周) 1895例和晚孕组 (T_3 , 28~40周)

1736例。

1.2 仪器与试剂 所有样本均采用西门子 ADVIA centaur XP 全自动发光免疫分析仪及原装试剂进行检测, 检测时室内质控均在控, 室内质控品购自美国伯乐公司, 检测期间每年按时进行仪器校准。

1.3 方法

1.3.1 早晨空腹采集静脉血4 ml, 垂直静置30 min后, 3000 r/min离心15 min后上机检测促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、总三碘甲状腺原氨酸 (total triiodothyronine, TT3)、总甲状腺素 (total thyroxine hormone, TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3) 和游离甲状腺素 (free thyroxine hormone, FT4) 水平, 4 h内完成。

1.3.2 根据《WS/T402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定》^[3] 建立铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围。

1.3.3 按照《指南》^[2] 中妊娠期各种甲状腺疾病诊断标准, 分别采用其通用参考范围和本研究新建立的参考范围, 比较妊娠各组甲状腺疾病 (妊娠期单纯低甲状腺素血症、妊娠期亚临床甲减、妊娠期临床甲减和妊娠期甲状腺素毒症) 的检出率。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0进行统计学分析。选择95%可信区间建立妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围, 即第2.5百分位数为下限和第97.5百分位数为上限。组间比较采用非参数检验

(Kruskal-Wallis秩和检验),检出率比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各孕期血清甲状腺激素水平参考区间比较 见表1。血清甲状腺激素水平中位数及参考区间以

表1 各孕期血清甲状腺激素水平参考区间[M(P_{2.5} ~ P_{97.5})]比较

项目	T ₀ 组 (n=3 169)	T ₁ 组 (n=2 642)	T ₂ 组 (n=1 895)	T ₃ 组 (n=1 736)	Z	P
TSH(mIU/L)	2.42 (0.55 ~ 7.59)	1.64 (0.06 ~ 6.74)	1.94 (0.06 ~ 5.80)	2.35 (0.74 ~ 4.71)	2 441.267	0.000
TT3(nmol/L)	1.69 (1.16 ~ 2.39)	2.01 (1.30 ~ 3.24)	2.51 (1.62 ~ 3.71)	2.44 (1.48 ~ 3.53)	4 57.225	0.000
TT4(nmol/L)	104.40 (65.10 ~ 152.70)	131.30 (77.83 ~ 230.80)	159.40 (96.60 ~ 246.20)	155.30(92.10 ~ 247.00)	1 171.053	0.000
FT3(pmol/L)	5.04 (3.97 ~ 6.19)	4.89 (4.00 ~ 6.12)	4.59(3.65 ~ 5.79)	4.02(3.22 ~ 4.96)	2 927.436	0.000
FT4(pmol/L)	14.81 (11.54 ~ 17.20)	14.33 (11.16 ~ 19.23)	13.64(10.22 ~ 18.55)	12.84(10.05 ~ 20.09)	2 182.557	0.000

2.2 应用不同参考范围时四种甲状腺疾病检出率结果比较 见表2。应用本地参考范围时,妊娠期单纯低甲状腺素血症(T₁期)、妊娠期亚临床甲减(T₁和T₂期)和妊娠期临床甲减(T₁和T₂期)的检出率低于应用《指南》中通用参考范围的检出率,差

M(P_{2.5} ~ P_{97.5})表示。妊娠各期血清甲状腺激素(TSH, TT3, TT4, FT3和FT4)水平与未妊娠比较,差异均具有统计学意义(Z=457.225 ~ 2 927.436,均 $P < 0.01$)。

异有统计学意义($\chi^2=9.218 \sim 60.437$,均 $P < 0.01$);而妊娠期甲状腺毒症(T₁和T₃期)的检出率高于《指南》中通用参考范围的检出率,差异有统计学意义($\chi^2=7.559 \sim 8.199$,均 $P < 0.01$)。

表2 应用不同参考范围时四种甲状腺疾病检出率结果比较[n(%)]

疾病	T ₁ (n=2 642)				T ₂ (n=1 895)				T ₃ (n=1 736)			
	指南	新建立	χ^2	P	指南	新建立	χ^2	P	指南	新建立	χ^2	P
妊娠期单纯低甲状腺素血症	507 (19.19)	398 (15.06)	15.841	0.000	566 (29.87)	544 (28.71)	0.605	0.440	282 (16.24)	289 (16.65)	0.103	0.749
妊娠期亚临床甲减	131 (4.96)	33 (1.25)	60.437	0.000	76 (4.01)	36 (1.90)	14.700	0.000	101 (5.82)	87 (5.01)	1.102	0.294
妊娠期临床甲减	48 (1.82)	21 (0.79)	10.705	0.001	47 (2.48)	22 (1.16)	9.218	0.000	43 (2.48)	39 (2.25)	0.200	0.655
妊娠期甲状腺毒症	19 (0.72)	40 (1.51)	7.559	0.006	22 (1.16)	25 (1.32)	0.194	0.660	65 (3.74)	101 (5.82)	8.199	0.004

3 讨论

由于孕期激素和免疫生理变化,母体甲状腺功能会发生一系列代偿性变化,导致孕期血清甲状腺激素水平与非孕期有较大差异。此外,如地域、人群遗传背景、人口构成及检测方法也会影响血清甲状腺激素水平的参考区间。研究表明,铜川地区妊娠妇女在孕晚期存在碘营养不足的表现^[4],且铜川地处鄂尔多斯台地与渭河断陷盆地的过渡地带,属黄土高原的残原区,横跨两个地质构造单元,其少数民族比例也较低^[5]。因此,铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围的建立很有必要。

本研究结果显示,妊娠妇女血清TSH浓度低于怀孕前,这是由于人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG) α 亚单位与TSH相似,具有刺激甲状腺的作用。TT3和TT4在妊娠期高于未妊娠妇女,而FT3和FT4在整个孕期下降,这些与妊娠6~8周后甲状腺素结合球蛋白产生增多有关^[1],其总体趋势与《指南》^[2]及马润等^[6]报道一致。

本研究结果也显示,自建的TSH参考范围上限高于ATA推荐的标准^[1],也高于《指南》中建议的参考上限^[2]。应用本地参考范围和《指南》中的通用参考范围对常见的四种甲状腺疾病检出率进行比较,结果显示,后者会造成妊娠妇女组甲状腺疾病的误诊和漏诊,尤其是在孕早期。这说明《指南》中的通用参考范围不适用于铜川地区妊娠妇女甲状腺疾病的诊断。这与国内众多研究结果一致^[7-8]。这也是ATA和《指南》建议各地建立当地参考范围的原因所在。

本研究为来自真实世界数据的回顾性研究,根据第七次全国人口普查数据,铜川地区人口基数不足70万^[5],根据人口性别构成和年龄构成计算,育龄期妇女人数最多不会超过20万。而根据陕西省统计局陕西统计年鉴2020年数据[陕西统计年鉴-2020 (shaanxi.gov.cn)],2017年~2019年铜川地区的出生人口(估算)分别为8 000人、7 300人、6 600人。我们选取2017年6月1日~2020

年10月31日在我院进行甲状腺功能检查的育龄期妇女样本9442例,占我市育龄期妇女的比例已超过4.5%;其中孕产妇女6273例,占铜川地区这三年总孕产妇女的百分比为26.92% $[6\ 273/(8\ 000+7\ 300+6\ 000)]$,这远高于目前大多数同类研究的纳入比例。因此本研究所建立的参考范围更能反映铜川地区的真实情况。

但是,也有研究表明,孕早期不同孕周(4~7周与8~12周)血清甲状腺激素水平的参考范围也有所不同^[9],也应分别建立相应的参考范围。本研究未将早孕组再次分组是因为本研究为回顾性分析,许多孕8周以前的人群临床诊断中未明确指出具体的孕周,这可能与多数女性在自觉考虑妊娠而到医院就诊检查多在妊娠8周以后有关。因此,本研究构建起的参考区间可能更适合孕8周以后的妊娠妇女。另外,也有报道显示,孕妇年龄^[10]、检测季节^[11]等也会影响血清甲状腺激素水平的参考范围,本研究中还未对这些因素进行评价。

综上所述,本研究建立的铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考范围,对于铜川地区采用西门子ADVIA centaur XP全自动化学发光免疫分析仪的医疗机构具有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会,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(第2版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 636-665. Ad Hoc Writing Committee for *Guidelines on Diagnosis and Management of Thyroid Diseases During Pregnancy and Postpartum*, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of Perinatology, Chinese Medical Association. Guideline on diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum (2nd edition) [J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2019, 35(8): 636-665.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/402-2012: 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012. Ministry of Health of the People's Republic of China. WS/T 402-2012: Define and determine the reference intervals in clinical laboratory[S]. Beijing: China Standards Press, 2012.
- [4] 时洁, 马龙, 胡改霞, 等. 2019年陕西省铜川市居民碘营养监测结果分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2021, 40(1): 45-49.
- [5] SHI Jie, MA Long, HU Gaixia, et al. Analysis of iodine nutrition monitoring results of residents in Tongchuan city, Shaanxi province in 2019[J]. *Chinese Journal of Endemiology*, 2021, 40(1): 45-49.
- [6] 陕西省统计局, 陕西省第七次全国人口普查领导小组办公室. 陕西省第七次全国人口普查主要数据公报[B]. 陕西日报, 2021-5-20(06版: 经济). Shaanxi Provincial Bureau of Statistics, the Office of the Leading Group for the Seventh National Census of Shaanxi Province. Communique on Major Data of the Seventh National Census of Shaanxi Province[B]. *Shaanxi Daily*, 2021-5-20(Edition 06: Economy).
- [7] 马润, 沈秀芬, 陈孝红, 等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 97-100. MA Run, SHEN Xiufen, CHEN Xiaohong, et al. Investigation and change analysis of reference intervals of thyroid function indicators for women at different stages of pregnancy in Kunming [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 97-100.
- [8] 余成强, 李步荣, 何家花, 等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(2): 139-141, 156. YU Chengqiang, LI Burong, HE Jiahua, et al. Preliminary study on thyroid function reference ranges of pregnant women during early pregnancy in Shangluo [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(2): 139-141, 156.
- [9] 吴正林, 黄英, 范菲楠, 等. 深圳市社区人群甲状腺功能紊乱情况调查[J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(4): 138-139, 143. WU Zhengling, HUANG Ying, FAN Feinan, et al. Investigation of the thyroid dysfunction prevalence in community population in Shenzhen [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2011, 26(4): 138-139, 143.
- [10] LIU Jianhua, YU Xiaojun, MENG Xia, et al. Development of gestation-specific reference intervals for thyroid hormones in normal pregnant Northeast Chinese women: What is the rational division of gestation stages for establishing reference intervals for pregnancy women[J]. *Clinical Biochemistry*, 2017, 50(6): 309-317.
- [11] ZHOU Qi, ZHANG Yanli, ZHOU Jianhua, et al. Analysis of detection results of thyroid function-related indexes in pregnant women and establishment of the reference interval[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(3): 1749-1755.
- [12] MA Chaochao, LI Dandan, YIN Yicong, et al. Establishing thresholds and effects of gender, age, and season for thyroglobulin and thyroid peroxidase antibodies by mining real-world big data [J]. *Clinical Biochemistry*, 2019, 74: 36-41.

收稿日期: 2019-09-03

修回日期: 2021-11-28