

大庆地区 469 例妊娠期妇女甲状腺功能参考区间的建立

王立秋, 张凤侠, 刘方鹤, 郑英泽, 徐明辉

基金项目: 大庆市指导性科技计划项目(编号:zdy-2016-077)

作者单位: 163316 大庆, 哈尔滨医科大学附属第五医院检验科(王立秋, 张凤侠, 刘方鹤), 妇产科(郑英泽); 163319 大庆, 哈尔滨医科大学大庆校区(徐明辉)

作者简介: 王立秋(1981-), 男, 大学本科, 学士学位, 主管技师, 研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: wangliqiu@163.com

通讯作者: 徐明辉(1983-), 女, 硕士研究生, 讲师, 研究方向: 临床检验诊断学。E-mail: 66097299@qq.com

[摘要] 目的 建立不同妊娠期妇女甲状腺功能的参考区间。方法 收集 469 例不同妊娠期妇女的血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺素(TSH)数据, 采用中位数(M)及百分位数(P_{2.5}~P_{97.5})建立 95% 参考区间。结果 孕早期 1 组: FT₃ 3.98~7.49 pmol/L、FT₄ 8.04~20.32 pmol/L、TSH 0.14~3.65 mIU/L; 孕早期 2 组: FT₃ 3.91~6.43 pmol/L、FT₄ 8.1~15.42 pmol/L、TSH 0.06~5.12 mIU/L; 孕中期: FT₃ 4.03~5.96 pmol/L、FT₄ 6.71~14.12 pmol/L、TSH 0.18~4.72 mIU/L; 孕晚期: FT₃ 3.96~6.08 pmol/L、FT₄ 6.74~14.26 pmol/L、TSH 0.84~4.98 mIU/L。采用本标准和美国甲状腺协会指南标准筛查临床甲减的检出率分别是 0%(0/469)和 1.1%(5/469), 指南标准检出率高于本标准的检出率($P=0.025$)。本标准和指南标准筛查亚临床甲减的检出率分别是 1.7%(8/469)和 10.0%(47/469), 指南标准检出率高于本标准的检出率($P=0.000$)。结论 建立妊娠期特异性参考值区间, 可准确、及时诊断妊娠期甲状腺功能异常。

[关键词] 妊娠; 甲状腺功能; 参考区间

[中图分类号] R 446 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1216-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.11

Establishment of reference interval for thyroid function in 469 pregnant women in Daqing area WANG Li-qiu, ZHANG Feng-xia, LIU Fang-he, et al. Department of Laboratory, the Fifth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Daqing 163316, China

[Abstract] **Objective** To establish the reference intervals of thyroid function for pregnant women during different periods of pregnancy in Daqing area. **Methods** The data of serum free triiodothyronine(FT₃), free thyroxine(FT₄) and thyrotropin(TSH) were collected from 469 pregnant women during different periods of pregnancy, and 95% reference interval was established with median(M) and percentile(P_{2.5}~P_{97.5}). **Results** The reference intervals: Early pregnancy group 1: FT₃ 3.98~7.49 pmol/L, FT₄ 8.04~20.32 pmol/L, TSH 0.14~3.65 mIU/L; Early pregnancy group 2: FT₃ 3.91~6.43 pmol/L, FT₄ 8.1~15.42 pmol/L, TSH 0.06~5.12 mIU/L; Mid-pregnancy: FT₃ 4.03~5.96 pmol/L, FT₄ 6.71~14.12 pmol/L, TSH 0.18~4.72 mIU/L; Late pregnancy: FT₃ 3.96~6.08 pmol/L, FT₄ 6.74~14.26 pmol/L, TSH 0.84~4.98 mIU/L. The detection rates of hypothyroidism screened by this standard and the Guidelines of Thyroid Disease Standard were 0%(0/469) and 1.1%(5/469) respectively. The detection rate of this standard was lower than that of the standard($P=0.025$). The detection rates of subclinical hypothyroidism by this standard and the Guidelines of Thyroid Disease Standard were 1.7%(8/469) and 10.0%(47/469) respectively. The detection rate of the standard was higher than that of this standard($P=0.000$). **Conclusion** Establishment of the specific reference intervals of gestation can diagnose thyroid dysfunction accurately and timely during pregnancy.

[Key words] Pregnancy; Thyroid function; Reference interval

甲状腺疾病是妊娠期最常见的内分泌疾病之一。妊娠合并甲状腺功能异常可引起流产、早产、死胎、胎儿宫内生长迟缓、先天性畸形及婴儿甲状腺功能异常。临床上及时诊治孕妇甲状腺疾病能有效防止危害的发生。妊娠期诸多生理性改变,对母体甲状腺功能影响很大,导致妊娠期甲状腺功能检验指标的参考区间与非孕期存在差异。因此,建立早、中、晚孕期相应的妊娠期甲状腺功能指标的参考值范围,对于临床正确诊断和评估孕产妇的甲状腺功能至关重要。本研究调查 469 例不同妊娠期孕妇的甲状腺功能情况,为妊娠期妇女甲状腺功能参考区间的建立提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017-01 ~ 2018-02 在哈尔滨医科大学第五附属医院进行常规产检的单胎正常孕妇 469 例,孕妇年龄 20 ~ 39 岁,平均年龄 27 岁。分为孕早期 1 组(孕 6 ~ 9⁺周)、孕早期 2 组(孕 10 ~ 12⁺周)、孕中期(孕 13 ~ 27⁺周)和孕晚期(孕 28 ~ 40⁺周)。选取标准根据 2012 年国内《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[1]:单胎妊娠;常住地为大庆地区,日常生活中碘摄入相近;甲状腺过氧化物酶抗体(TPO Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG Ab)阴性;排除有甲状腺疾病个人史或家族史;排除可见或可触到的甲状腺肿;排除 3 个月内服用药物者(雌激素类除外);排除有其他严重疾病或代谢性疾病者。

1.2 检测方法 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺激素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)检测具体步骤:抽取空腹静脉血 5 ml,置无抗凝剂真空采血管,静置 30 min,待完全凝集后,2 390 g 离心 10 min,分离血清,当天检测血清 FT₃、FT₄、TSH 水平。采用 UniCelDXI800 全自动化学发光分析仪,试剂和相应校准品均由美国贝克曼库尔特公司提供,质控品为 BIORAD 公司提供的低、中、高值 3 个不同水平质控血清。实验室普通人群的参考值范围分别为 FT₃ 3.8 ~ 6 pmol/L、FT₄ 7.9 ~ 14.4 pmol/L, TSH 0.34 ~ 5.6 mIU/L。

1.3 统计学方法 根据美国临床生化研究院的标准对数据进行筛选,符合要求的数据以 SPSS17.0 进行统计学分析,通过正态性检验,非正态分布的计量资料以中位数表示,根据国内指南^[1]采用中位数(M)及百分位数(P_{2.5} ~ P_{97.5})建立 95% 参考区间。多组间比较采用 Kruskal Wallis 检验,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,α = 0.05/6 = 0.008。疾病检出率的比较采用 χ² 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠不同时期 FT₃、FT₄、TSH 参考区间范围的确定 孕期甲状腺功能变化趋势如下,FT₃ 在孕早期 1 组最高,孕中晚期下降;FT₄ 在孕早期 1 组最高,随后下降,在孕晚期又有所升高;TSH 在孕早期 1 组最低,随后升高。见表 1。

表 1 469 例不同妊娠期孕妇 FT₃、FT₄、TSH 的 95% 参考区间 M(P_{2.5} ~ P_{97.5})

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TSH(mIU/L)
孕早期 1 组	112	5.12 (3.98 ~ 7.49)	11.58 (8.04 ~ 20.32)	1.08 (0.14 ~ 3.65)
孕早期 2 组	127	4.95 (3.91 ~ 6.43)	10.87 (8.1 ~ 15.42) *	1.39 (0.06 ~ 5.12)
孕中期组	126	4.82 (4.03 ~ 5.96) *	9.4 (6.71 ~ 14.12) **	1.43 (0.18 ~ 4.72) *
孕晚期组	104	4.87 (3.96 ~ 6.08) *	9.91 (6.74 ~ 14.26) **△	2.07 (0.84 ~ 4.98) **△

注:与孕早期 1 组比较, * P < 0.008;与孕早期 2 组比较, # P < 0.008;与孕中期比较, △ P < 0.008

2.2 两种 95% 不同参考区间标准的比较 纳入的 469 例病例数据,采用本研究建立的标准和美国甲状腺协会指南^[2]标准筛查不同妊娠期临床甲状腺功能减退、亚临床甲状腺功能减退检出率见表 2。采用本研究建立标准和指南标准筛查临床甲减的检出率分别是 0% (0/469) 和 1.1% (5/469),指南标准检出率高于本研究标准的检出率(χ² = 5.027, P = 0.025)。本标准 and 指南标准筛查亚临床甲减的检出率分别是 1.7% (8/469) 和 10.0% (47/469),指南标准检出率高于本研究标准的检出率(χ² = 29.377, P = 0.000)。

表 2 采用不同参考值标准诊断妊娠甲状腺功能异常的检出率[n(%)]

组别	本研究建立的标准		指南标准	
	临床甲状腺 功能减退	亚临床甲状腺 功能减退	临床甲状腺 功能减退	亚临床甲状腺 功能减退
孕早期 1 组	0(0.00)	1(0.89)	0(0.00)	5(4.46)
孕早期 2 组	0(0.00)	2(1.57)	2(1.57)	19(14.96)
孕中期组	0(0.00)	3(2.38)	3(2.38)	10(0.32)
孕晚期组	0(0.00)	2(1.92)	0(0.00)	13(12.5)

3 讨论

3.1 妊娠期母体会发生一系列的变化,如妊娠激素的改变、血液的生理性稀释等,导致妊娠期甲状腺功能指标的参考区间与非孕期存在差异。特别是妊娠早期,胎盘分泌人绒毛膜促性腺激素(hCG)增加,通常在 8 ~ 10 周达到高峰。hCG 因其 α 亚单位与 TSH

相似,具有刺激甲状腺作用,导致血清 FT_4 水平较非妊娠时升高 10.0% ~ 15.0%。增多的甲状腺激素部分抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20.0% ~ 30.0%。TSH 水平降低发生在妊娠 8 ~ 14 周,妊娠 10 ~ 12 周是下降的最低点^[3]。由于以上因素,导致妊娠早期的甲状腺功能改变更为明显。

3.2 为了更好地评价妊娠期女性的甲状腺功能,本研究调查了 469 例不同妊娠期孕妇的甲状腺功能情况,并将甲状腺功能改变比较显著、对早期诊断尤为重要孕早期细分为(孕 6 ~ 9⁺⁶周和孕 10 ~ 12⁺⁶周)两个阶段^[4],这种分段方式非常符合孕期 TSH 的动态变化规律,能更准确地反映甲状腺激素水平的变化,更有利于孕早期甲状腺疾病的诊断。国内外的研究^[4~8]均表明,TSH 在妊娠期有别于非妊娠期,且在妊娠的不同孕周是有变化的。指南^[1,2]中同样强调 TSH 在妊娠期是有别于非妊娠期,因此本研究未做正常育龄期组,而是着重研究妊娠各期甲状腺水平的相对变化。本研究显示, FT_3 在孕早期 1 组最高,孕中晚期下降; FT_4 在孕早期 1 组最高,随后下降,在孕晚期又有所升高;TSH 在孕早期 1 组最低,随后升高。 FT_4 和 TSH 的变化,与前面所述的妊娠生理变化一致。孕早期 1 组(孕 6 ~ 9⁺⁶周)与孕早期 2 组(孕 10 ~ 12⁺⁶周)比较,只有 FT_4 差异有统计学意义,与陈黎等^[4]报道有不同,其他指标与文献^[4~6]所报道的部分地区和医院建立的参考区间也有一定差别,但总体变化趋势一致,其原因除了与检测试剂密切相关外,还受地域差别、人种差别、检测方式、样本例数、所在地区的碘营养状态的影响。因此,非常有必要建立不同地区妊娠期特异性参考值区间。我校附属医院一直采用的是《妊娠和产后甲状腺疾病的诊治指南》推荐的参考区间,在临床应

用过程中发现该参考区间存在误诊的问题。运用本研究建立标准和指南标准筛查临床甲状腺功能减退和亚临床甲状腺功能减退,指南标准检出率高于本研究标准的检出率,表明存在过度诊断风险。因此,应建立本实验室的生物参考区间,从而准确、及时诊断妊娠期甲状腺功能异常。本研究得到的结论为妊娠期妇女甲状腺功能参考区间的建立提供参考,为妇产科医生更好地评价妊娠期妇女甲状腺功能提供依据。

参考文献

- 1 中华医学会内分泌学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-367.
- 2 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.
- 3 Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology[J]. Endocr Rev, 1997,18(3):404-433.
- 4 陈黎,唱凯,普小芸,等. 重庆地区不同孕龄甲状腺功能参考区间的建立及重复筛查的临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(7):511-515.
- 5 李燕斌. 闽南地区 1141 例不同妊娠期孕妇甲状腺功能分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(15):2266-2267.
- 6 徐梅,韦懿. 自贡地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间[J]. 检验医学与临床,2018,15(4):469-471.
- 7 Stricker R, Echenard M, Eberhart R, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals[J]. Eur J Endocrinol,2007,157(4):509-514.
- 8 Cotzias C, Wong SJ, Taylor E, et al. A study to establish gestation-specific reference intervals for thyroid function tests in normal singleton pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2008,137(1):61-66.

[收稿日期 2018-04-22][本文编辑 杨光和]