

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.24.002

## 不同孕期妇女尿液甲状腺功能相关激素含量变化\*

蔡佳, 张曼<sup>△</sup>, 赵旭宏, 雷婷, 孟倩, 周慧

(首都医科大学附属北京世纪坛医院检验科, 北京 100038)

**摘要:**目的 分析妊娠期妇女尿液甲状腺功能相关激素含量的变化,为进一步研究通过检测尿液监测其甲状腺功能状态奠定基础。方法 随机选择 30 名健康产科门诊志愿者,孕 9~12 周起直至分娩,每 4 周收集 1 次各孕妇的随机尿标本。电化学发光免疫分析法测定尿促甲状腺激素(uTSH)、尿游离三碘甲状腺原氨酸(uFT3)和尿游离甲状腺素(uFT4),酶免疫分析法测定尿视黄醇结合蛋白(uRBP)浓度。经 uRBP 校正后,统计分析孕期 uTSH 与 uRBP 比值(uTSH/uRBP)、uFT3 与 uRBP 比值(uFT3/uRBP)和 uFT4 与 uRBP 比值(uFT4/uRBP)的含量变化。结果 该研究得到各妊娠时段尿液中甲状腺功能相关激素的中值浓度。统计学分析表明,各妊娠时段孕妇 uFT3/uRBP 和 uFT4/uRBP 含量比较差异均有统计学意义( $F=6.222, P<0.05; F=5.078, P<0.05$ ),且呈线性趋势变化( $F=27.480, P<0.05; F=23.959, P<0.05$ )。uTSH/uRBP 的含量在各妊娠时段差异无统计学意义( $F=2.731, P=0.054$ )。结论 经 uRBP 校正后,健康孕妇各妊娠时段 uFT3 和 uFT4 的含量呈线性趋势下降, uTSH 的含量无明显变化趋势。

**关键词:**妊娠;尿液分析;促甲状腺激素;游离三碘甲状腺原氨酸;游离甲状腺素

中图分类号:R817

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)24-3124-03

### Content change of urinary thyroid hormone parameters during pregnancy\*

Cai Jia, Zhang Man<sup>△</sup>, Zhao Xuhong, Lei Ting, Meng Qian, Zhou Hui

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**Abstract:** Objective To further research the urinary monitoring of the maternal thyroid functional status, the levels of urine thyroid hormones were analyzed during pregnancy. Methods This study recruited 30 cases of healthy pregnant women at 9-12 gestational weeks. Their random urine specimens were collected every four weeks until delivery. The concentrations of urine thyrotropin(uTSH), urine free triiodothyronine(uFT3) and urine free tetraiodothyronine(uFT4) were detected by electrochemical luminescence immunoassay(ECLIA). The urine retinol binding protein(uRBP) was detected by enzyme immunoassay(EIA). After corrected by uRBP, the statistical analysis was done to analyze the variation of the ratio of uTSH and uRBP(uTSH/uRBP), the ratio of uFT3 and uRBP(uFT3/uRBP) and the ratio of uFT4 and uRBP(uFT4/uRBP) during pregnancy. Results The median levels of urine thyroid hormone parameters were obtained from the healthy pregnant women every four weeks and were compared among different stages. The difference of uFT3/uRBP and uFT4/uRBP was statistically significant( $F=6.222, P<0.05; F=5.078, P<0.05$ ), and the levels of them varied linearity during pregnancy( $F=27.480, P<0.05; F=23.959, P<0.05$ ). The difference of uTSH/uRBP had no statistical significance( $F=2.731, P=0.054$ ). Conclusion After corrected by uRBP, the levels of uFT3 and uFT4 of healthy pregnant women decreased linearity among different gestational stages, and the levels of uTSH had no noticeable change.

**Key words:** pregnancy; urinalysis; thyrotropin; free triiodothyronine; free tetraiodothyronine

妊娠期母体甲状腺功能紊乱严重影响母体和胎儿的生命健康<sup>[1-2]</sup>,甲状腺功能状态的监测及甲状腺功能紊乱治疗的复查均需定期检测甲状腺功能相关激素水平。但实验室检测需多次采血,有创,患者依从性差;尿液是重要的体液成分之一,可以无创、大量、反复取样,患者配合度高。血液循环中游离甲状腺激素发挥生物学功能后,部分经尿液排出体外<sup>[3]</sup>,二者间可能存在密切相关性<sup>[4]</sup>。经尿视黄醇结合蛋白(uRBP)校正后,本研究分析了孕期母体尿促甲状腺激素(uTSH)、尿游离三碘甲状腺原氨酸(uFT3)和尿游离甲状腺素(uFT4)含量的变化,为进一步通过检测尿液甲状腺功能相关激素含量来监测孕期母体甲状腺功能状态的研究奠定了基础。进而,为监测妊娠期妇女甲状腺功能状态提供新的、简便易行的检测方法,拓展尿液检测的应用领域。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 11 月至 2012 年 3 月北京世纪

坛医院产科门诊的早期妊娠志愿者。筛选标准:(1)早期妊娠,孕周为 9~12 周;(2)年龄 20~35 岁;(3)单胎妊娠;(4)无肝、肾功能异常;(5)孕妇及配偶无家族遗传病史;(6)孕妇及配偶无其他的自身免疫病史;(7)无碘摄入过量史;(8)无在地方性甲状腺肿地区的生活史;(9)无影响甲状腺功能的药物史;(10)孕妇及配偶无其他的代谢性疾病;(11)无吸烟史;(12)血清甲状腺激素功能检测血清 TSH 浓度(sTSH)为 0.270~2.500 mIU/L,其余各项指标均正常。依据以上标准筛选 43 名志愿者,经知情同意后随访至分娩。此项研究遵守赫尔辛基宣言的各项条款,并经过北京世纪坛医院伦理委员会的批准,对所有入选对象进行问卷调查及体格检查。其中,7 名孕妇中途终止了随访,6 名孕妇妊娠中期检查患糖尿病,最终有 30 名符合筛选标准的孕妇在北京世纪坛医院完成产前检查并分娩。其初次产检时的平均年龄为(28.267±0.421)岁,平均体质指数(BMI)为(20.629±0.356) kg/m<sup>2</sup>,平均孕周为(11.000±

0.230)周,平均 sTSH 为(1.511±0.103)mIU/L。

**1.2 仪器与试剂** 人视黄醇结合蛋白酶免疫分析试剂盒(美国 RayBiotech 公司),MDF-382E(N)型-80℃冰箱(三洋电机有限公司),BY-320A 型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司),微量移液器(Eppendorf 公司),THZ-C-1 型恒温振荡器(太仓市实验设备厂),Bio-Rad 680 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司),Roche cobs e601 全自动电化学发光免疫分析及配套试剂、耗材(瑞士罗氏公司)。

**1.3 方法**

**1.3.1 标本采集** 孕 9~12 周起直至分娩,每 4 周收集 1 次各孕妇的清洁中段随机尿标本(9:00~12:00)于 100 mL 无菌瓶中。2 h 内 1 500 r/min 离心 5 min,收集上清液,分装(10 mL/管)、标记,-80℃冰箱冻存备用。

**1.3.2 电化学发光酶免疫分析法测定尿液 TSH、FT3、FT4 浓度** 将尿液标本复融,5 000 r/min 离心 10 min,在 Roche cobs e601 全自动电化学发光酶免疫分析仪上以配套试剂测定其 TSH、FT3 和 FT4 的浓度。TSH 的检测原理为双抗体夹心法,检测范围为 0.005~100.000 mIU/L;FT3 的检测原理为竞争法,检测范围为 0.400~50.000 pmol/L;FT4 的检测原理为竞争法,检测范围为 0.300~100.000 pmol/L。

**1.3.3 酶免疫分析法测定尿液 RBP 浓度** 将尿液标本复融,5 000 r/min 离心 10 min,依照 RBP 酶免疫分析试剂盒说明书进行操作,Bio-Rad 酶标仪测定各孔板的吸光度并计算各标本的浓度。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,计量资料用中位数(M)表示,孕期 uTSH/uRBP、uFT4/uRBP 和 uFT3/uRBP 含量变化的分析均采用一般线性模型-重复测量方差分析。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以双侧  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 孕期 uTSH/uRBP 含量的变化** 测得 uTSH(mIU/L)和 uRBP(ng/mL)水平,计算  $uTSH/uRBP = [(uTSH \times 1\ 000)/uRBP](IU/g)$ 。经正态性检验,各孕龄段的数据呈偏态分布( $P<0.05$ ),计量资料用中位数(M)表示(表 1)。对各孕龄段的 uTSH/uRBP 进行一般线性模型-重复测量方差分析,差异无统计学意义( $F=2.731, P>0.05$ )。

**表 1 正常孕妇孕期 uTSH/uRBP 的含量**

孕龄(周)	n	M	第 5 百分位数 (P5)	第 95 百分位数 (P95)
9~12	30	0.783	0.200	11.142
13~16	30	1.357	0.188	26.309
17~20	30	1.789	0.269	23.871
21~24	30	1.080	0.586	3.588
25~28	30	1.907	0.197	8.165
29~32	30	1.254	0.535	11.422
33~36	30	1.122	0.256	4.333
37~40	30	0.803	0.318	2.392

**2.2 孕期 uFT3/uRBP 含量的变化** 测得 uFT3(pmol/L)和 uRBP(ng/mL)水平,计算  $uFT3/uRBP = [(uFT3 \times 0.651)/uRBP](mg/g)$ 。经正态性检验,各孕龄段的数据呈偏态分布( $P<0.05$ ),计量资料用 M 表示(表 2)。对各孕龄段的 uFT3/uRBP 进行一般线性模型-重复测量方差分析,差异有统计学意义( $F=6.222, P<0.05$ ),孕期 uFT3/uRBP 含量变化呈线性趋势( $F=27.480, P<0.05$ )。

**表 2 正常孕妇孕期 uFT3/uRBP 的含量**

孕龄(周)	n	M	第 5 百分位数 (P5)	第 95 百分位数 (P95)
9~12	30	0.644	0.212	2.050
13~16	30	0.556	0.222	3.292
17~20	30	0.656	0.253	2.116
21~24	30	0.498	0.178	1.458
25~28	30	0.526	0.203	1.338
29~32	30	0.457	0.181	1.221
33~36	30	0.331	0.130	0.765
37~40	30	0.340	0.173	1.107

**2.3 孕期 uFT4/uRBP 含量的变化** 测得 uFT4(pmol/L)和 uRBP(ng/mL)水平,计算  $uFT4/uRBP = [(uFT4 \times 0.77688)/uRBP](mg/g)$ 。经正态性检验,各孕龄段的数据呈偏态分布( $P<0.05$ ),计量资料用 M 表示(表 3)。对各孕龄段的 uFT4/uRBP 进行一般线性模型-重复测量方差分析,差异有统计学意义( $F=5.078, P<0.05$ ),孕期 uFT4/uRBP 含量变化呈线性趋势( $F=23.959, P<0.05$ )。

**表 3 正常孕妇孕期 uFT4/uRBP 的含量**

孕龄(周)	n	M	第 5 百分位数 (P5)	第 95 百分位数 (P95)
9~12	30	0.379	0.093	0.928
13~16	30	0.357	0.087	1.538
17~20	30	0.330	0.084	1.056
21~24	30	0.323	0.085	0.740
25~28	30	0.308	0.107	0.686
29~32	30	0.269	0.077	0.652
33~36	30	0.213	0.758	0.479
37~40	30	0.199	0.103	0.632

**3 讨 论**

母体的甲状腺激素水平始终影响着胎儿的生长发育,特别是中枢神经系统的发育<sup>[5]</sup>。妊娠期甲状腺功能紊乱对母体和胎儿均会造成不同程度的不良影响,其发病率约为 2%~3%<sup>[6]</sup>,是妊娠期妇女常见的内分泌疾病。因此,临床应早期诊断、治疗妊娠期甲状腺功能紊乱,并定期复查、监控疗效。然而,即使在正常妊娠状态下,母体的一些生理变化也会引发复杂的内分泌变化和免疫应答反应<sup>[7]</sup>,导致不同孕期甲状腺功能相关激素的水平发生变化。因此,需要建立针对不同妊娠时段的甲状腺激素参考值范围<sup>[8]</sup>,并经常监测孕妇的甲状腺功能状态。然而,目前实验室甲状腺功能检测常需多次采血,采集方法有创,而尿液可以无创、大量、反复、随时取样,患者配合度高。以尿液代替血液定期监测妊娠期妇女的甲状腺功能状态,将更加方便、安全。

本研究选用 uRBP 可同时校正饮水量和肾功能改变对随机尿 TSH、FT3 和 FT4 浓度的影响。妊娠期妇女的循环血容量增加,肾小球滤过率在整个孕期均比非妊娠状态高 50%;有效肾血浆流量比非妊娠状态增加 80%,直至妊娠后期才明显降低;滤过分数则先降低,直至妊娠后期又恢复至非妊娠水平<sup>[9-11]</sup>。RBP 相对分子质量仅为  $21 \times 10^3$ ,很容易经肾小球滤过并经肾小管重吸收<sup>[12]</sup>,可校正整个妊娠期肾功能改变对母体尿液 TSH、FT3 和 FT4 浓度的影响,更真实准确地反映母体甲状腺功能状态的变化。

以往的研究表明,血液中的 TSH 和 FT4 经肾小球滤过及肾小管重吸收后随尿液排出体外,FT3 则经肾小球滤过及肾小

管分泌后随尿液排出体外<sup>[13-14]</sup>。且尿液与血液中 TSH、FT3 和 FT4 的含量变化基本一致<sup>[4,13]</sup>, 可以通过检测尿液监测其在血液中的含量变化。本研究在此基础上, 分析了妊娠期妇女随机尿中甲状腺功能相关激素的含量及其变化。经 uRBP 校正后, 各妊娠时段母体 uTSH 的含量无明显差异, uFT3 和 uFT4 的含量呈线性趋势下降。本实验室的研究表明, 经 uRBP 校正后, 妊娠期妇女尿液 FT3 和 FT4 的含量与其在血清中的含量呈正相关<sup>[15]</sup>。Glinoe<sup>[16]</sup>报道, 妊娠期妇女血清 FT3 和 FT4 的含量持续下降, 与本研究 uFT3 和 uFT4 含量的变化趋势较为一致, 可能机制如下: (1) 妊娠 1 周起血清  $\beta$ -HCG 的浓度即开始升高, 3 个月内达到高峰并下降。 $\beta$ -HCG 的  $\beta$  链与 TSH 同源而具有促甲状腺活性, 因此, 妊娠早期高水平的  $\beta$ -HCG 可刺激甲状腺分泌甲状腺激素。(2) 妊娠中后期, 胎儿生长发育较快, 对碘的需求量较大, 母体的基础代谢增强, 肾小球滤过率增加等均会导致碘的消耗增加, 导致甲状腺激素水平下降<sup>[17]</sup>。血清 TSH 含量在妊娠早期降低, 16 周后则逐渐升高, 与本研究 uTSH 含量的变化趋势不一致。

由此可见, 经 uRBP 校正后, 健康孕妇各妊娠时段 uFT3 和 uFT4 的含量呈线性趋势下降, 且与其在血清中的变化趋势较为一致, 为进一步研究通过检测尿液监测妊娠期妇女甲状腺功能状态奠定基础, 为临床定期监测妊娠期妇女的甲状腺功能状态提供更加方便、安全的检验方法。

#### 参考文献:

- [1] EI Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy [J]. *Int J Gen Med*, 2012, 5: 227-230.
- [2] Inoue M, Arata N, Koren G, et al. Hyperthyroidism during pregnancy [J]. *Can Fam Physician*, 2009, 55 (7): 701-703.
- [3] Shakespear RA, Burke CW. Triiodothyronine and thyroxine in urine. I. Measurement and application [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42 (3): 494-503.
- [4] Burke CW, Shakespear RA, Fraser TR. Measurement of thyroxine and triiodothyronine in human urine [J]. *Lancet*, 1972, 2 (7788): 1177-1179.
- [5] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening [J]. *J Med Screen*, 2000, 7 (3): 127-130.
- [6] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a

systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17 (5): 605-619.

- [7] Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, et al. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine sufficient republic of slovenia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 145 (1): 45-48.
- [8] Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74 (2): 262-269.
- [9] Larsson A, Palm M, Hansson LO, et al. Cystatin C and modification of diet in renal disease (MDRD) estimated glomerular filtration rate differ during normal pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89 (7): 939-944.
- [10] Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM. Renal reserve during human pregnancy [J]. *Am J Physiol*, 1996, 271 (1 Pt 2): F16-20.
- [11] Dunlop W. Serial changes in renal haemodynamics during normal human pregnancy [J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981, 88 (1): 1-9.
- [12] Fex G, Hansson B. Retinol-binding protein from human urine and its interaction with retinol and prealbumin [J]. *Eur J Biochem*, 1979, 94 (1): 307-313.
- [13] Yoshida K, Sakurada T, Kaise K, et al. Measurement of thyroid stimulating hormone (TSH) in human urine [J]. *Endocrinol Jpn*, 1988, 35 (5): 733-739.
- [14] Burke CW, Shakespear RA. Triiodothyronine and thyroxine in urine. II. Renal handling, and effect of urinary protein [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1976, 42 (3): 504-513.
- [15] Cai J, Zhao XH, Lei T, et al. Urinary thyroid hormone parameters test for evaluating the thyroid function during pregnancy [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2014, 60 (3): 171-176.
- [16] 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.
- [17] 苏会璇, 韦慈, 连冬梅. 妊娠各期孕妇甲状腺激素变化的探讨 [J]. *中国医师杂志*, 2010, 12 (6): 725-726.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-04-09)

(上接第 3123 页)

- of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine [J]. *Headache*, 2006, 46 (Suppl 4): S171-181.
- [22] Saxena PR, de Vlaam-Schluter GM. Role of some biogenic substances in migraine and relevant mechanism in antimigraine action of ergotamine—studies in an experimental model for migraine [J]. *Headache*, 1974, 13 (4): 142-163.
  - [23] 刘一尔, 邓海波, 李文华, 等. 双氢麦角碱治疗椎-基底动脉供血不足 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2003, 22 (3): 170-172.

- [24] Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study [J]. *Brain*, 1996, 119 (Pt 1): 249-256.
- [25] Markowitz S, Saito S, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache [J]. *Cephalalgia*, 1988, 8 (2): 83-91.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-05-22)