

西安地区妊娠期女性甲状腺激素正常参考值范围的建立^{*}

杨文娟^{1,2}, 郝文庆¹, 罗豆豆^{1,2}, 石益萌^{1,2}, 吴佳丽^{1,2}, 陈雅卓^{1,2}, 田竹芳^{1△}

(1. 陕西省西安市中心医院内分泌科 710000; 2. 延安大学医学院, 陕西延安 716000)

[摘要] **目的** 建立西安地区女性妊娠各期甲状腺激素正常参考值范围。**方法** 收集 2017 年 12 月至 2018 年 7 月于陕西西安市中心医院产科进行常规产检的孕妇 536 人,按孕周分为妊娠早期组(T1 期,孕周小于或等于 12⁺6 周)194 人、妊娠中期组(T2 期,孕周 13~27⁺6 周)212 人、妊娠晚期组(T3 期,孕周 28~40 周)130 人,61 例正常非妊娠期育龄期女性作为对照组。研究对象完成一般情况调查并测定游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)、肝肾功能、空腹静脉血糖等指标,参考值范围取 95% 置信区间(95%CI)。**结果** 妊娠后女性 TSH 在整个孕期均低于非妊娠期组,随着孕周递增,TSH 有逐渐回升趋势;妊娠后 FT3、FT4 随孕周的增加呈现逐渐下降的趋势。TSH 参考值范围在 T1、T2、T3 期分别为 0.12~4.15、0.29~4.20、0.76~4.23 uIU/mL; FT4 的参考范围分别是 12.59~21.59、11.09~21.11、10.78~17.58 pmol/L; FT3 的参考范围分别是 4.09~6.66 pmol/L、3.48~6.17 pmol/L、3.51~5.36 pmol/L。**结论** 建立了西安地区妊娠期女性甲状腺激素水平的正常参考值范围,为西安地区妊娠期女性甲状腺疾病的诊断提供依据。

[关键词] 妊娠; 甲状腺功能; 参考值; 促甲状腺素; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离四碘甲状腺原氨酸

[中图分类号] R714.256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)18-3041-03

The establishment of normal reference range of thyroid hormone for pregnant women in Xi'an area^{*}

YANG Wenjuan^{1,2}, HAO Wenqing², LUO Doudou^{1,2}, SHI Yimeng^{1,2},

WU Jiali^{1,2}, CHEN Yazhuo^{1,2}, TIAN Zhufang^{1△}

(1. Department of Endocrinology, Xi'an Central Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China;

2. School of Medicine, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

[Abstract] **Objective** To establish the normal reference value range of thyroid hormones during pregnancy for women in Xi'an. **Methods** A total of 536 pregnant women who underwent routine obstetric check-ups in the Department of Obstetrics of Xi'an Central Hospital from December 2017 to July 2018 were collected. According to the gestational weeks, 194 people were divided into the early pregnancy group (T1 phase, gestational weeks $\leq 12^{+6}$ weeks), 212 people were the second trimester group (T2, 13–27⁺6 weeks), and 130 people were the late pregnancy group (T3, 28–40 weeks), 61 normal non-pregnant healthy women of child-bearing age were chosen as the control group. The subjects completed the general survey and measured FT3, FT4, TSH, TPO-Ab, TgAb, liver and kidney function, fasting venous blood glucose and other indicators. The reference value range was 95% confidence interval (95%CI). **Results** The TSH of pregnant women was lower than that of the non-pregnancy group during the entire pregnancy. As the gestational week increased, TSH gradually increased. After pregnancy, FT3 and FT4 showed a gradual decreasing trend with the increase of gestational week. The reference ranges of TSH in T1, T2, and T3 were 0.12–4.15, 0.29–4.20, 0.76–4.23 uIU/mL, respectively; FT4 were 12.59–21.59, 11.09–21.11, 10.78–17.58 pmol/L, respectively; FT3 were 4.09–6.66 pmol/L, 3.48–6.17 pmol/L, 3.51–5.36 pmol/L, respectively. **Conclusion** The normal reference value range of thyroid hormone levels in pregnant women in Xi'an has been established, which provided a basis for the diagnosis of thyroid diseases during pregnancy in Xi'an area.

[Key words] pregnancy; thyroid function; reference values; thyrotropin; free triiodothyronine; free tetraiodothyronine

^{*} 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2018SF-238)。 作者简介: 杨文娟(1992—), 住院医师, 硕士, 主要从事内分泌疾病的诊断及治疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: tianzf0910@126.com。

甲状腺疾病是育龄期女性较常见的内分泌疾病，在妊娠期呈增长趋势。ZHANG 等^[1]研究发现，我国妊娠期女性甲状腺功能障碍的患病率高达 15%。大量研究发现，亚临床甲减及甲减同早产、流产、胎盘早剥等不良妊娠结局密切相关^[2-5]。受妊娠期母体内多种激素变化的影响，妊娠期甲状腺激素的水平与非妊娠期不同，且受各地人群碘、铁及硒的营养状态、妊娠年龄、是否应用辅助生殖药物及检测方法等影响，因而制订本地区或本单位的妊娠期甲状腺激素水平参考范围是国内外指南共同推荐的^[6-7]。本研究旨在了解西安地区妊娠期女性甲状腺激素水平的变化，建立西安地区妊娠期女性甲状腺激素水平的正常参考值范围，为妊娠期女性甲状腺疾病诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 12 月至 2018 年 7 月于陕西省西安市中心医院产科进行常规产检的孕妇和备孕的正常育龄期女性共 597 人，其中妊娠期女性 536 人作为试验组，按照孕周再划分为 3 组：妊娠早期组（T1 期，孕周小于或等于 12⁺₆ 周）194 人、妊娠中期组（T2 期，13~27⁺₆ 周）212 人、妊娠晚期组（T3 期，28~40 周）130 人，备孕的正常育龄期健康女性 61 人作为对照组，各组平均年龄分别为（29.23±4.45）、（29.09±4.21）、（29.45±4.40）、（28.11±5.95）岁，各组平均年龄差异无统计学意义（*P*>0.05），试验组中 T1 期组、T2 期组、T3 期组各期平均孕周分别为（9.30±2.53）、（18.45±4.16）、（31.00±1.91）周。根据美国国家科学院临床生化研究院（NACB）建议的入选标准，本研究孕妇人群的排除标准：（1）双胞胎或多胎妊娠、非自然受孕、宫外孕、稽留流产，合并滋养细胞疾病、妊娠剧吐等妊娠并发症者；（2）有甲状腺疾病史或正在使用治疗甲状腺药物者；（3）有肉眼可见或可触及的甲状腺肿大者；（4）有糖尿病、高血压、严重肝肾疾病、严重心脏病及其他自身免疫性疾病者；（5）正在或近期使用过影响甲状腺功能的药物（如输卵管造影、胺碘酮等）者；（6）有烟酒不良嗜好者。纳入标准：年龄 20~40 岁，自然受孕、单胎妊娠，超声检查子宫内有胚胎；甲状腺过氧化物酶抗体（TPO-Ab）<34 IU/mL 且抗甲状腺球蛋白抗体（Tg-Ab）<115 IU/mL；久居西安，日常使用加碘盐。本研究经过陕西省西安市中心医院医学伦理委员会同意，所有纳入的研究对象对本研究知情同意，并签署知情同意书。对于存在其他问题未纳入研究的人群建议于相应科室就诊，保证母体及胎儿的健康安全。

1.2 指标检测

空腹 10 h，于次日清晨抽取空腹血，使用瑞士罗

氏 Cobase 601 电化学发光全自动免疫分析仪测定游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离四碘甲状腺原氨酸（FT4）、促甲状腺素（TSH）、TPO-Ab、Tg-Ab 等指标，使用美国 Beckman AU5800 全自动生化分析仪测定肝功能、肾功能、空腹静脉血糖等指标。

1.3 统计学处理

将所收集到的数据输入 Excel 表格，并采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。对统计数据先进行正态性检验，符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间及多组间比较分别采用两独立样本 *t* 检验和单因素方差分析，非正态分布的计量资料用中位数及四分位间距 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 描述，参考值范围取 95% 置信区间 (95% *CI*)，两组间比较和多组间比较采用秩和检验 (Mann-Whitney *U*, Kruskal-Wallis *H*)。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠后 FT3、FT4、TSH 的变化趋势

妊娠后 TSH 明显降低，整个孕期均低于对照组，但随着孕周递增，TSH 逐渐回升，试验组间及其与对照组比较，差异均有统计学意义（*P*<0.05），见图 1。妊娠后 FT4 水平明显低于妊娠前，且在妊娠后随孕周增长逐渐下降，T2 期组、T3 期组 FT4 水平低于对照组，差异有统计学意义（均 *P*<0.01），T1 期组 FT4 同对照组比较差异无统计学意义（*P*>0.05），T1 期组、T2 期组、T3 期组组间比较，差异有统计学意义（均 *P*<0.01），见图 2。妊娠后 FT3 会随着孕周的增加呈现逐渐下降的趋势。T1 期组、T2 期组、T3 期组组间比较，差异均有统计学意义（*P*<0.01），3 组同对照组比较，差异无统计学意义（*P*>0.05）；T2 期组、T3 期组同对照组比较，差异均有统计学意义（*P*<0.01），见图 3。

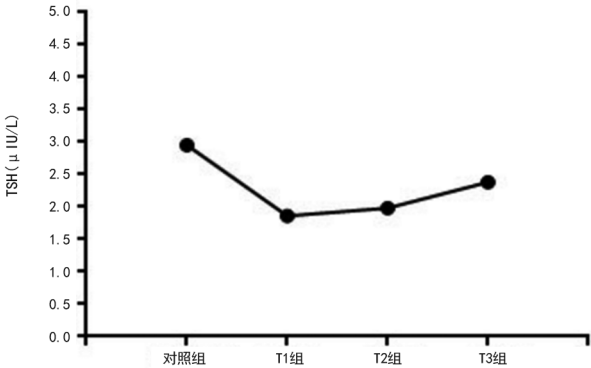


图 1 TSH 的变化趋势

2.2 甲状腺激素水平的正常参考值范围

T1 期、T2 期、T3 期 TSH 参考值范围分别为 0.12~4.15、0.29~4.20、0.76~4.23 uIU/mL。T1 期、T2 期、T3 期 FT4 参考范围分别为 12.59~21.59、11.09~21.11、10.78~17.58 pmol/L。T1

期、T2 期、T3 期 FT3 参考范围分别为 4.09~6.66、3.48~6.17、3.51~5.36 pmol/L。

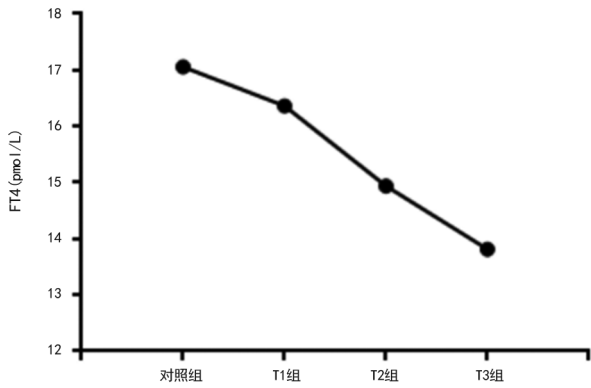


图 2 FT4 的变化趋势

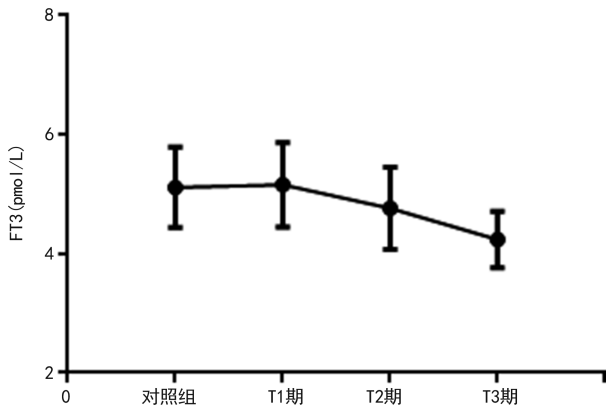


图 3 FT3 的变化趋势

3 讨 论

胚胎发育至 12 周后,胎儿的甲状腺逐渐开始浓缩碘,孕 20 周时,在胎儿体内 TSH 促进作用下,胎儿甲状腺激素的合成与分泌才真正开始。因此,妊娠早期胎儿发育所需的甲状腺激素几乎完全来源于母体^[8],妊娠早期维持母体甲状腺功能正常对胚胎发育至关重要。人绒毛膜促性腺激素(HCG)的 α 亚单位与 TSH 同源,在结构上具有相似性^[9]。妊娠时升高的 HCG 能与甲状腺上皮细胞的 TSH 受体结合,刺激甲状腺腺体,增加甲状腺激素的合成与释放,并刺激甲状腺体积增大。妊娠 1 周后血清 HCG 开始增高,在孕早期的后期血清 HCG 水平达到最高,随后开始下降,因此在孕早期的后期 HCG 对甲状腺的刺激作用最强,这种刺激作用会导致下丘脑-垂体-甲状腺轴受到抑制,血清 TSH 水平降低,孕 8~10 周时 TSH 被抑制达到最大程度^[10],直至妊娠中期,母体基础代谢率增加、肾脏的碘排泄及胎儿的生长发育对碘的需求增加,母体内游离甲状腺激素 FT3、FT4 水平降低,促进负反馈调节,从而增加垂体分泌 TSH,TSH 逐渐回升^[11]。这与本研究观察到的结果是一致的,本研究观察到在妊娠后游离甲状腺激素 FT3、FT4 水平随孕周逐渐下降,而 TSH 水平在孕早期受到抑制低于非妊娠人群,但随着孕周增加与游离甲状腺激素变化成

反向变化,进而逐渐升高。由于妊娠后 HCG 的甲状腺样刺激作用,在部分研究中可观察到在妊娠早期 FT4 水平会较妊娠前升高^[12],这种差异可能与研究人群 HCG 水平有关,对垂体-甲状腺轴的调节程度不同,本研究中人群的 HCG 水平不足以引起 FT4 水平在妊娠早期升高。

美国 ATA 于 2011 年首次发表了妊娠期及产后女性甲状腺疾病相关指南^[13],并建议在缺乏特异的实验室参考值情况下,妊娠各期 TSH 的参考值范围为:妊娠早期组 0.1~2.5 uIU/mL;妊娠中期组 0.2~3.0 uIU/mL;妊娠晚期组 0.3~3.0 uIU/mL。随着循证医学证据的增多,2017 年 ATA 将 TSH 参考值范围的上限调整为 4.0 uIU/mL^[6]。除妊娠期孕妇体内多种激素变化对甲状腺激素水平的影响外,各国家或地区制订妊娠期女性甲状腺激素水平参考值范围还受多种因素影响,因此采用统一的标准对妊娠期甲状腺疾病诊断存在一定的误诊及漏诊。2017 年 ATA 修订的指南强调了各地区或单位制订自己的妊娠期甲状腺激素水平参考值范围的必要性,而我国新指南中也明确指出采用妊娠特异性 TSH 参考值范围诊断妊娠期甲状腺功能减退是最为准确可靠的方法。本研究所得 TSH 的参考值范围分别是:妊娠早期组 0.12~4.15 uIU/mL;妊娠中期组 0.29~4.20 uIU/mL,妊娠晚期组 0.76~4.23 uIU/mL,这一参考范围稍高于 ATA 给出的参考上限,这可能是研究的人种与碘营养状态差异所致。

综上,本研究发现妊娠期女性甲状腺激素水平与非妊娠女性存在差异,且不同孕期亦存在变化。本研究建立了西安地区妊娠期女性甲状腺激素水平正常参考值范围,为西安地区妊娠期甲状腺疾病诊断提供了依据。

参考文献

[1] ZHANG Y, DAI X, YANG S, et al. Maternal low thyroxine levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178100.

[2] 单忠艳, 滕卫平. 妊娠期甲状腺疾病诊治的争议热点[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1): 1-3.

[3] YAMAMOTO J M, BENHAM J L, NERENBERG K A. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ Open, 2018, 8(9): 1-10.

- (1):22-25.
- [7] 吴丽琴. 三亚碘适量地区妊娠期妇女甲状腺功能变化及正常值参考[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(24):5307-5309.
- [8] MOSSO L, MARTÍNEZ A, ROJAS M P, et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women; the influence of body mass index[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(6):942-948.
- [9] SPRINGER D, JISKRA J, LIMANOVA Z, et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(2):102-116.
- [10] 周娟, 侯雯雯, 朱烨, 等. 妊娠中期单纯性甲状腺自身抗体阳性及单纯性低甲状腺素血症对妊娠结局的影响[J]. 安徽医药, 2018, 22(11):2180-2183.
- [11] JAHAN M K, NAHAR K, ISLAM M, et al. Estimation of thyroid hormone in early pregnancy and it's clinical correlation[J]. My-mensingh Med J, 2016, 25(2):205-210.
- [12] 边德志, 刘艳梅, 胥柯, 等. 左甲状腺素钠片对妊娠伴甲状腺功能减退患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4):304-307.
- [13] RAMTAHAL R, DHANOO A. Subclinical hypothyroidism causing hypertension in pregnancy[J]. J Am Soc Hypertens, 2016, 10(9):691-693.
- [14] 钟琳琳, 龙玉. 妊娠期甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局及新生儿并发症的影响[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(12):1628-1630.
- [15] 刘利平, 邹艳芬. 单纯 TPOAb 阳性对孕妇胎膜早破, 羊水异常, 胎儿宫内窘迫, 妊娠期糖尿病及高血压的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(20):67-69.
- [16] 张思辰, 王少为, 赵晓东, 等. 妊娠期单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性妇女的妊娠结局及干预措施对妊娠结局影响的荟萃分析[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(4):250-257.
- [17] 王巧敏, 刘怀昌, 李蕊, 等. 甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病孕妇糖代谢及胰岛素敏感性的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(2):245-246.
- [18] 陈晓娟, 王洁, 杨永刚. 甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病患者心功能、胰岛素抵抗及妊娠结局的影响[J]. 中国临床研究, 2018, 31(1):95-97, 101.

(收稿日期:2020-03-08 修回日期:2020-05-13)

(上接第 3043 页)

- [4] LAZARUS J, BROWN R S, DAUMERIE C, et al. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children[J]. Eur Thyroid J, 2014, 3(2):76-94.
- [5] 佟玉, 孙强. 妊娠期甲状腺功能减退对妊娠期合并症及妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(24):6129-6133.
- [6] 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.
- [7] 中华医学会内分泌学会. 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.
- [8] LEUNG A M. Thyroid function in pregnancy[J]. J Trace Elem Med Biol, 2012, 26(2/3):137-140.
- [9] 欧琴, 杨建军, 蔡勇. 人绒毛膜促性腺激素与妊娠早期甲状腺功能亢进症相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8):1327-1329.
- [10] 李哲, 孙中华, 何晓彤, 等. 妊娠期甲状腺功能减退症的研究新进展[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(7):1560-1562.
- [11] 申英姬. GDM 患者中复查甲减的必要性[J]. 中国保健营养, 2016, 26(31):312-313.
- [12] 牛惠惠, 周蕾. 妊娠期甲状腺功能指标的正常参考值范围[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(18):4327-4329.
- [13] 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.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-05-16)