

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.020

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210315.1342.004.html\(2021-03-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210315.1342.004.html(2021-03-15))

西宁地区不同妊娠期女性甲状腺功能参考范围的建立及比较^{*}

米娜¹, 俄洛吉², 许海琦¹, 崇显瑾¹, 张长存², 马中岭², 杨历新^{1△}, 何婷¹
(青海省人民医院:1. 内分泌科, 2. 产科, 西宁 810001)

[摘要] **目的** 建立西宁地区妊娠女性甲状腺特异性血清检测指标的正常参考值范围。**方法** 选取西宁地区 905 名妊娠女性,按孕周分为孕早期(T1 期)、孕中期(T2 期)、孕晚期(T3 期),采用回顾性横断面调查方法,以中位数及 95%可信区间统计方法建立妊娠各期特异性血清促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)正常参考值范围,并进行相关性分析。**结果** 西宁地区血清 TSH 95%CI 为 T1 期 2.08(0.01~4.97)mIU/L、T2 期 2.30(0.45~4.97)mIU/L、T3 期 2.35(0.46~4.98)mIU/L。血清 FT3 95%CI 为 T1 期 4.57(3.63~5.70)pmol/L、T2 期 4.43(3.56~5.71)pmol/L、T3 期 4.31(3.55~5.52)pmol/L。血清 FT4 95%CI 为 T1 期 10.65(6.87~12.90)pmol/L、T2 期 10.31(6.97~12.95)pmol/L、T3 期 10.22(6.98~12.88)pmol/L。T1 期血清 TSH 与 FT3 呈负相关。**结论** 该参考范围与美国甲状腺协会(ATA)推荐参考值范围相比,更适用于青海省妊娠期妇女甲状腺功能监测。

[关键词] 妊娠;促甲状腺激素;游离三碘甲状腺原氨酸;游离甲状腺素;甲状腺功能;正常参考值
[中图法分类号] R446.11+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2256-04

Establish and comparison of female thyroid function reference range for different pregnant stages in Xining area^{*}

MI Na¹, E Luoji², XU Haiqi¹, CHONG Xianjin¹, ZHANG Changcun²,
MA Zhongling², YANG Lixin^{1△}, HE Ting¹

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Obstetrics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810001, China)

[Abstract] **Objective** To establish the normal reference value range of thyroid specific serum test indexes among pregnant females in Xining area. **Methods** A total of 905 pregnant females were selected from Xining area and divided into the early pregnancy stage (T1), middle pregnancy stage (T2) and late pregnancy stage (T3) according to the gestational weeks. The retrospective cross-sectional survey method was adopted. The normal reference value ranges of specific serum TSH, FT3 and FT4 in different stages of pregnancy were established by using the median and 95% confidence interval (CI) statistical methods and the correlation analysis was conducted. **Results** The 95%CI of serum TSH in the early, middle and late pregnant stages in Xining area was 2.08 (0.01—4.97) mIU/L in the T1 stage, 2.30 (0.45—4.97) mIU/L in the T2 stage and 2.35 (0.46—4.98) mIU/L in the T3 stage. The 95%CI of serum FT3 in the early, middle and late pregnant stages was 4.57(3.63—5.70)pmol/L in the T1 stage, 4.43 (3.56—5.71)pmol/L in the T2 stage and 4.31 (3.55—5.52)pmol/L in the T3 stage. The 95%CI of serum FT4 in the early, middle and late stages of pregnancy was 10.65(6.87—12.90)pmol/L in the T1 stage, 10.31(6.97—12.95)pmol/L in the T2 stage and 10.22(6.98—12.88)pmol/L in the T3 stage. Serum TSH was negatively correlated with FT3 in the T1 stage. **Conclusion** Compared with the reference value ranges recommended by ATA, the established reference ranges of serum TSH, FT3 and FT4 are more suitable for the thyroid function monitoring among pregnant women in Qinghai Province.

[Key words] pregnancy; TSH; FT3; FT4; thyroid function; normal reference value

妊娠后甲状腺结合球蛋白(TBG)增加,人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平上升^[1],与促甲状腺激素(TSH)同源性的HCG通过结合甲状腺受体而刺激甲状腺,游离甲状腺素(FT4)释放增加而TSH分泌减

^{*} 基金项目:青海省卫生和计划生育委员会项目[青卫科(2018)29号]。 作者简介:米娜(1974—),副主任医师,本科,主要从事甲状腺疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:compass789@163.com。

少,甲状腺功能与非妊娠期不同。美国临床生化科学院(NACB)及国内外众多指南均建议本地区或本单位建立妊娠早、中、晚期特异性的血清甲状腺功能指标参考值。对 2018 年 1—12 月在本院产科建卡的妊娠女性甲状腺功能进行分析,以建立西宁地区妊娠期女性甲状腺功能参考范围,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1—12 月在本院产科建卡的妊娠女性,按照 NACB 的推荐条件选择:(1)无甲状腺疾病家族史、既往史及其他自身免疫性疾病;(2)无服用影响甲状腺功能的药物(雌激素除外)史;(3)无可见或可触及的甲状腺肿大;(4)甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阴性;(5)无妊娠剧吐、滋养细胞疾病、子痫前期;(6)单胎妊娠;(7)抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)阴性者;(8)自然受孕者,人工干预后受孕者排除;(9)年龄 20~35 岁。排除尿碘水平不在 150~249 μ g/L 59 例,TPO、TgAb 及 TRAb 阳性 268 例,无法确定胎龄 12 例,数据缺失 16 例,共 905 例有效数据。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测

入选对象在产科建卡时,留取晨尿 5 mL,以砷-铈催化分光光度法测定尿碘^[2]。尿碘水平在 150~249 μ g/L 的,空腹抽取静脉血约 5 mL,以第三代学发光法检测游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、FT4、TSH、TPOAb、TgAb。

1.2.2 分组

将观察对象分为孕早期(\leq 12 周,T1 期)312 例,年龄 20~34 岁,平均(27.2 \pm 3.0)岁;孕中期(13 周~27 周,T2 期)301 例,年龄 20~34 岁,平均(27.2 \pm 2.9)岁;孕晚期(28 周至分娩,T3 期)292 例,年龄 20~34 岁,平均(27.2 \pm 2.8)岁。

1.2.3 诊断标准

参考我国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》^[3]:(1)妊娠期临床甲状腺功能减退(简称甲减)为 TSH 大于妊娠期特异参考值上限(P97.5),且 FT4 小于妊娠期特异参考值下限(P2.5);(2)妊娠期亚临床甲减为血清 TSH 大于妊娠期参考值上限(P97.5),血清 FT4 在特异参考值范围(P2.5~P97.5)之内;(3)低甲状腺素血症(低 T4 血症)为血清 FT4 小于妊娠期特异参考值的第 10(p10)百分位数,血清 TSH 正常(妊娠期特异参考值 P2.5~P97.5);(4)妊娠期甲状腺功能亢进(简称甲亢)为血清 TSH $<$ 0.1 mIU/L,FT4 $>$ 妊娠期特异参考上限(P97.5)。试剂盒的参考范围:FT3:3.80~6.00 pmol/L,FT4:7.86~14.41 pmol/L,TSH:0.55~5.60 mIU/L,以试剂盒提供的界值 TPOAb $>$ 34 IU/L、TgAb $>$ 4 IU/L 判断阳性。

1.3 统计学处理

使用 SPSS19.0 统计软件对数据进行分析处理。

以 K-S 正态性检验,FT3 呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,其余指标呈非正态分布,以中位数(M)及百分位数(P_{2.5}~P_{97.5})表示,患病率以(%)表示,采用 χ^2 检验。多组间比较采用秩和检验。以 $P<$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 西宁地区妊娠女性 T1、T2、T3 期血清 TSH 水平

西宁地区妊娠女性 T1、T2、T3 期血清 TSH 的中位数及 95%CI 分别为 2.08(0.01~4.97)mIU/L、2.30(0.45~4.97)mIU/L、2.35(0.46~4.98)mIU/L,T3 期 TSH 高于 T1、T2 期水平,中位数依次上升,差异有统计学意义($\chi^2=$ 10.192, $P<$ 0.01)。T1、T2 期 TSH 与正常女性 2.40(0.15~3.87)mIU/L 比较,差异有统计学意义($F=$ 6.440,7.940, $P<$ 0.01)。妊娠女性与正常女性比较,FT3、FT4 差异均有统计学意义($P<$ 0.01),见表 1。

表 1 西宁地区不同孕期妊娠女性与正常女性甲状腺功能比较[M(P_{2.5}~P_{97.5}),mIU/L]

组别	<i>n</i>	FT3	FT4	TSH
T1 期	312	4.57(3.63~5.70)	10.65(6.87~12.90)	2.08(0.01~4.97)
T2 期	301	4.43(3.56~5.71)	10.31(6.97~12.95)	2.30(0.45~4.97)
T3 期	292	4.31(3.55~5.52)	10.22(6.98~12.88)	2.35(0.46~4.98)
正常	300	4.19(3.54~6.34)	10.96(7.44~13.00)	2.40(0.15~3.87)
<i>F</i>		112.966	5.946	10.192
<i>P</i>		$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01

2.2 此次数据建立的参考值范围及美国甲状腺协会(ATA)推荐的参考值范围比较

分别以此次数据建立的参考值范围及 ATA 推荐的参考值范围($<$ 4 mIU/L)对 905 例孕妇,以实验室参考范围对 300 例正常女性进行甲状腺功能评价,甲状腺功能异常检出率分别为 22.9%(207/905)、14.0%(127/905)、9.3%(28/300),以此次数据建立的参考值范围评价,甲状腺功能亢进(简称甲亢)、亚临床甲减、临床甲减和低 T4 血症检出率分别为 0.6%、10.8%、1.1%、10.4%。以 ATA 推荐的参考值范围($<$ 4 mIU/L)评价,甲亢、亚临床甲减、临床甲减和低 T4 血症检出率分别为 0.9%、2.6%、0.2%、6.9%。甲减、低 T4 血症与总检出率与以此次数据建立的参考值范围诊断的检出率比较差异有统计学意义($P<$ 0.05),见表 2。

2.3 以实验室参考范围评价

以实验室参考范围对 300 例正常女性进行甲状腺功能评价,甲状腺功能异常检出率为 9.3%(28/300),甲亢、亚临床甲减、甲减和低 T4 血症检出率分别为 0.2%、0.1%、0.1%、2.0%,检出率与此次数据建立的参考值范围及 ATA 推荐的参考值范围($<$ 4 mIU/L)比较差异有统计学意义(均 $P<$ 0.01),见表 3。

表 2 不同参考范围妊娠女性甲状腺功能异常检出率比较[n(%)]

组别	n	甲亢		亚临床甲减		甲减		低 T4 血症	
		新建立	ATA	新建立	ATA	新建立	ATA	新建立	ATA
妊娠女性	905	5(0.6)	11(0.9)	98(10.8)	31(2.6)	10(1.1)	2(0.2)	94(10.4)	83(6.9)
正常女性	300	2(0.7)	2(0.2)	6(2.0)	4(0.3)	2(0.7)	4(0.3)	1(0.3)	1(0.1)
χ ²		0.050	0.624	19.554	3.334	0.431	5.540	28.136	27.820
P		0.489	0.430	0.626	0.068	0.631	<0.05	0.482	<0.01

表 3 不同参考范围、不同人群发病率比较[n(%)]

组别	妊娠妇女		实验室 (正常女性)
	新建立	ATA	
甲亢	5(0.6)	11(0.9)	2(0.2)
亚临床甲减	98(10.8)	31(2.6)	1(0.1)
甲减	10(1.1)	2(0.2)	1(0.1)
低 T4	94(10.4)	83(6.9)	24(2.0)
χ ²	37.603	59.866	23.584
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 以此次数据建立的参考值范围评价
以此次数据建立的参考值范围评价对 905 例不

同孕期孕妇进行甲状腺功能评价,以此次数据建立的参考值范围对 905 例不同孕期孕妇进行甲状腺功能评价,T1、T2、T3 期甲亢、亚临床甲减、临床甲减和低甲状腺素血症检出率分别为 1.0%、0.3%、0.3%;9.6%、10.6%、12.3%;0.6%、1.3%、1.3%;11.9%、10.6%、8.6%。以 ATA 推荐的参考值范围(<4 mIU/L)评价,甲亢、亚临床甲减、临床甲减和低甲状腺素血症检出率分别为 0.6%、0.4%、0.2%;1.0%、1.0%、1.4%;0、0.1%、0.1%;2.5%、3.2%、3.4%。甲亢、亚临床甲减、甲减、低 T4 血症与总检出率与以此次数据建立的参考值范围诊断的检出率比较差异无统计学意义(均 P>0.05),见表 4。

表 4 不同参考范围、不同妊娠期发病率比较[n(%)]

组别	n	甲亢		亚临床甲减		甲减		低 T4 血症	
		新建立	ATA	新建立	ATA	新建立	ATA	新建立	ATA
T1 期	312	3(1.0)	5(0.6)	30(9.6)	9(1.0)	2(0.6)	0	37(11.9)	23(2.5)
T2 期	301	1(0.3)	4(0.4)	32(10.6)	9(1.0)	4(1.3)	1(0.1)	32(10.6)	29(3.2)
T3 期	292	1(0.3)	2(0.2)	36(12.3)	13(1.4)	4(1.3)	1(0.1)	25(8.6)	31(3.4)
χ ²		1.432	1.082	0.937	1.281	0.922	1.052	1.460	1.691
P		0.489	0.582	0.626	0.527	0.631	0.591	0.482	0.429

3 讨 论

甲状腺功能异常是妊娠期女性常见的内科疾病之一,并可导致不良的妊娠结局。妊娠女性甲状腺功能的改变从受孕开始一直持续到分娩结束^[4]。孕期甲状腺激素水平存在着代谢、免疫学等复杂多样的变化^[5]。
众多研究提示,妊娠女性甲状腺功能的轻度异常(亚临床甲减、低 T4 血症,甲状腺过氧化物酶阳性等)不仅可以引起不良妊娠结局,还可以影响胎儿期的脑发育,导致后代神经智力水平下降^[6-7];妊娠期未纠正的甲状腺功能紊乱也会使不良妊娠结局升高 2~3 倍^[8],及时、准确地诊断妊娠期甲状腺疾病对于胎儿及孕妇十分重要。
本研究结果发现,随着孕期延长,FT3、FT4 逐渐降低,T3 期最低,TSH 逐渐上升,T3 期最高,孕期 TSH 的结果与我国其他地区结果基本相同^[9-13]。FT3、FT4、TSH 水平与正常女性相比差异均有统计学意义,见表 1。

2010 年 REH 等^[14] 分别以 2.5 mIU/L(NACB 推荐的血清 TSH 上限标准)与 4.5 mIU/L[美国临床内分泌医师协会(AACE)和美国内分泌学会(TES)推荐的 TSH 上限标准]进行亚临床甲减孕妇的筛选。发现二者在流产及分娩等方面比较差异无统计学意义,建议为了更多地筛选出妊娠期亚临床甲减女性,应该将 TSH 上限定为 2.5 mIU/L。
一项纳入了国内 11 项研究、5 种不同的试剂制定的 TSH 参考范围的荟萃分析在比较了与每个相应的试剂盒提供的普通人群参考范围发现,妊娠早期 TSH 上限下降约 22%,下限下降约 85%。而试剂盒提供的 TSH 参考范围上限下降 22%的数值和 4.0 mIU/L 相近,认为 4.0 mIU/L 也可以作为中国女性妊娠早期 TSH 上限的切点值^[15]。我国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》提出,如果得不到妊娠期和试剂盒特异的 TSH 参考范围,可以采用 4.0 mIU/L 作为妊娠早期 TSH 上限的切点值^[3]。同时提出,诊断妊娠期甲状腺功能异常,本单位或者本地

区需要建立方法特异和妊娠期特异的血清甲状腺功能指标参考范围。

以本研究建立的参考范围判定不同孕期妊娠女性甲状腺功能,未见有差异。而以 ATA 建议标准^[4]判定妊娠女性甲状腺功能,亚临床甲减及甲减发病率分别为 2.6%、0.2%,与本研究建立的参考范围判定的发病率之间比较差异有统计学意义。如果以 ATA 标准判断西宁地区孕期甲状腺功能会增加亚临床甲减及甲减的概率,增加妊娠女性的心理负担及过度治疗可能。

以实验室参考范围判断正常女性甲状腺功能,甲减、低 T4 发病率分别为 0.1%、2.0%,与本研究建立的参考范围判定的发病率之间比较差异有统计学意义。提示如果以实验室参考范围判断西宁地区妊娠女性甲状腺功能会增加部分妊娠人群误诊。

国内的一项研究发现,妊娠 6 周之前 TSH 没有明显下降,在妊娠 8~12 周下降,故孕早期可以采用普通人群的 TSH 参考范围判定妊娠女性甲状腺功能^[16]。此次观察发现西宁地区正常女性与 T1、T2 期女性 TSH 分别为 2.40(0.15~3.87)mIU/L、2.08(0.01~4.97)、2.30(0.45~4.97)mIU/L,二者相比差异有统计学意义($F=6.440, 7.940, P<0.01$)。提示西宁地区正常女性甲状腺参考范围不适用于妊娠女性。

通过本研究建立西宁地区妊娠期甲状腺功能正常参考范围,判断西宁地区妊娠期女性甲状腺功能,可对妊娠期甲状腺疾病进行早期诊断、早期干预,减少母婴不良妊娠结局。下一步有必要结合碘营养状况分析不同地区、不同民族甲状腺功能之间的差异及原因。

参考文献

- [1] GIACOBBE A M, GRASSO R, TRIOLO O, et al. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years[J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(5): 995-1002.
- [2] 李阳桦, 牡丹, 任海林, 等. 2011 年北京市碘缺乏病病情调查结果分析[J]. 中华地方病学杂志, 2014, 33(2): 187-190.
- [3] 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[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(8): 510-517.
- [4] PEARCE E N. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015, 29(5): 700-706.
- [5] GAO C X, LI T T, LIU J, et al. Endothelial functioning and hemodynamic parameters in rats with subclinical hypothyroid and the effects of thyroxine replacement [J]. PLoS One, 2015, 10(7): 885-902.
- [6] KOOISTRA L, CRAWFORD S, VAN BAAR A L, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy[J]. Pediatrics, 2006, 117(1): 161-167.
- [7] GYAMFI C, WAPNER R J, D'ALTON M E. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(3): 702-707.
- [8] 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.
- [9] 陈伯尼, 陈志辉, 兰莺, 等. 福建省不同孕期孕妇甲状腺功能指标参考值的建立和运用[J]. 中华地方病学杂志, 2017, 36(5): 357-360.
- [10] 王进, 胡晞江, 蔡文倩. 湖北省不同孕期妇女甲状腺功能参考值范围的建立及应用[J]. 中华地方病学杂志, 2019, 38(3): 189-192.
- [11] 隋霜, 宋晓平, 地里胡马尔·吐尔逊, 等. 乌鲁木齐市妊娠期特异性甲状腺激素水平参考范围的建立及应用[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(7): 528-530.
- [12] 厉英, 李子为. 天津市滨海新区妊娠期甲状腺激素水平参考范围和甲状腺功能异常相关探讨[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1824-1826.
- [13] 黄璐, 罗丹, 王利民, 等. 成都地区妊娠期特异性甲状腺激素水平参考值范围的探讨及临床分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(4): 269-272.
- [14] REH A, GRIFO J, DANOFF A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7): 2920-2922.
- [15] GAO X, LI Y, LI J, et al. Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 432.
- [16] LI C, SHAN Z, MAO J, et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(1): 73-79.