

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.08.030

❖ 临床研究 ❖

巴中地区妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围的建立

李黎¹, 马昌军¹, 冯潇宇¹, 张兰², 王华³

(巴中市中心医院, 1. 内分泌科; 2. 产科; 3. 检验科, 四川 巴中 636000)

【摘要】目的: 建立本地区各妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围。**方法:** 选取 850 例妊娠期女性为试验组, 同期 129 名备孕的育龄期正常女性为对照组; 再根据孕周不同将试验组分为妊娠早期组 (孕周 $\leq 12^{+6}$ 周, $n = 277$)、妊娠中期组 (13 ~ 27⁺⁶ 周, $n = 283$)、妊娠晚期组 (28 ~ 40 周, $n = 290$)。化学发光法检测研究对象血清促甲状腺素 (TSH)、游离四碘甲腺原氨酸 (FT4)、游离三碘甲腺原氨酸 (FT3) 水平, 根据各检测指标 95% $CI (P_{2.5} \sim P_{97.5})$, 建立妊娠各期甲状腺功能正常参考值范围, 并与试剂厂家提供的参考值范围运用于实验组诊断, 比较两种参考值范围内例数占比。**结果:** 对照组及妊娠早、中、晚期组 TSH 的参考范围为 0.65 ~ 4.30 uIU/mL、0.02 ~ 3.47 uIU/mL、0.03 ~ 3.52 uIU/mL、0.08 ~ 3.37 uIU/mL; FT4 的参考范围分别为 12.82 ~ 21.39 pmol/L、10.43 ~ 19.46 pmol/L、10.00 ~ 18.53 pmol/L、9.08 ~ 16.68 pmol/L; FT3 的参考范围分别为 3.91 ~ 6.34 pmol/L、3.51 ~ 5.69 pmol/L、3.40 ~ 5.53 pmol/L、3.12 ~ 5.14 pmol/L。试验组孕妇血清 TSH 水平低于对照组 ($P < 0.05$), 且随妊娠时间延长, TSH 水平逐渐上升 ($P < 0.05$); FT4、FT3 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 且随妊娠时间延长, FT4、FT3 水平逐渐下降 ($P < 0.05$)。本研究建立的参考值范围与试剂厂家提供的比较, 妊娠早期组血清 TSH 及 FT3 水平、妊娠中期组血清 FT4 及 FT3 水平、妊娠晚期组血清 TSH 及 FT4 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 甲状腺激素参考值范围随孕周变化, 且有地区差异, 有必要针对各地区建立妊娠期特异性甲状腺功能参考值范围, 以减少临床误诊或漏诊。

【关键词】 甲状腺激素; 妊娠期; 参考范围; 测定方法

【中图分类号】 R714.14; R335.2 **【文献标志码】** A

Establishment of the reference ranges for thyroid-related indicators during pregnancy in Bazhong

LI Li¹, MA Chang-jun¹, FENG Xiao-yu¹, ZHANG Lan², WANG Hua³

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Obstetrical; 3. Department of Clinical Laboratory, Bazhong Central Hospital, Bazhong 636000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To establish normal reference ranges for specific thyroid function markers during each gestational period in the region. **Methods:** 850 pregnant women were selected as the experimental group, while 129 normal women of childbearing age who were preparing for pregnancy during the same period were selected as the control group. According to different gestational weeks, the experimental group was divided into early pregnancy group (gestational weeks $\leq 12^{+6}$ weeks, $n = 277$), mid pregnancy group (13 ~ 27⁺⁶ weeks, $n = 283$), and late pregnancy group (28 ~ 40 weeks, $n = 290$). The levels of serum thyroxine (TSH), free tetraiodothyronine (FT4) and free triiodothyronine (FT3) in all subjects were detected by chemiluminescence method, The 95% $CI (P_{2.5} \sim P_{97.5})$ of the collected data was used to establish the reference value ranges for each gestation period, and the above reference value range and the manufacturer's reference value range were applied to the same clinical population and the percentage of cases within the two reference value ranges were compared. **Results:** The reference ranges for TSH in the control group and in early, middle, and late pregnancy were 0.65 ~ 4.30 uIU/mL, 0.02 ~ 3.47 uIU/mL, 0.03 ~ 3.52 uIU/mL, and 0.08 ~ 3.37 uIU/mL, respectively. The reference ranges for FT4 were 12.82 ~ 21.39 pmol/L, 10.43 ~ 19.46 pmol/L, 10.00 ~ 18.53 pmol/L, and 9.08 ~ 16.68 pmol/L, respectively. The reference ranges for FT3 were 3.91 ~ 6.34 pmol/L, 3.51 ~ 5.69 pmol/L, 3.40 ~ 5.53 pmol/L, and 3.12 ~ 5.14 pmol/L, respectively. Pregnant women during pregnancy exhibited lower serum TSH levels compared with the control group, and the TSH levels gradually increased with the prolongation of pregnancy ($P < 0.05$). Serum FT4 and FT3 levels in pregnant women were also lower than those of the control group, and these levels gradually decreased with the prolongation of pregnancy ($P < 0.05$). The reference value ranges established in this study were compared with those provided by the reagent manufacturer, serum TSH and FT3 levels in the early pregnancy group, serum FT4 and FT3 levels in the mid-pregnancy group, and serum TSH and FT4 levels in the late pregnancy group all exhibited

作者简介: 李黎 (1986 -), 女, 硕士, 主治医师。E-mail: 576980684@qq.com

通讯作者: 马昌军。E-mail: 1076469005@qq.com

statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The range of thyroid hormone reference values varies with gestational weeks, and regional differences exist. It is necessary to establish pregnancy-specific thyroid function reference ranges in each region to reduce clinical misdiagnosis or underdiagnosis.

【Key words】 Thyroid hormone; Pregnancy; Reference interval; Methodology

甲状腺疾病作为妊娠期女性常见疾病,包含甲状腺功能减退症(甲减)、亚临床甲减、低甲状腺素血症、甲状腺功能亢进症(甲亢)及亚临床甲亢等,不仅会增加妊娠期并发症危及母体健康,还会影响胎儿的生长发育,造成诸多不良妊娠结局^[1]。据统计,我国妊娠期甲状腺疾病的患病率约为15%^[2],妊娠早期的患病率更是高达约17.6%^[3]。妊娠期女性作为特殊群体,甲状腺功能相关激素水平变异很大。纳入11项研究的Meta分析^[4]提示,妊娠早期促甲状腺素(TSH)与不同试剂厂家制定的非妊娠人群参考值范围比较,下限下降约85%,上限下降约22%。目前多项研究^[5-6]显示,各地区妊娠期女性甲状腺功能正常参考值范围均有所不同,与2017年美国ATA推荐的正常参考值范围也有较大差异。若采用ATA参考值范围,可能会导致妊娠期女性甲状腺功能异常的误诊或漏诊,本研究旨在建立巴中地区各妊娠期特异性甲状腺功能正常参考值范围。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月巴中市中心医院进行常规产检的850例妊娠期女性为试验组;129名孕前检查的正常育龄期女性为对照组。试验组再根据孕周不同分为妊娠早期组(孕周 $\leq 12^{+6}$ 周, $n = 277$)、妊娠中期组(13~27⁺⁶周, $n = 283$)、妊娠晚期组(28~40周, $n = 290$)。其中试验组年龄(27.45 ± 5.03)岁;妊娠早期组年龄(27.55 ± 4.14)岁;妊娠中期组年龄(27.64 ± 4.30)岁;妊娠晚期组年龄(27.70 ± 4.35)岁。本研究医院伦理委员会审核批准,研究对象及家属知情同意。各组对象年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)自然单胎妊娠;(2)超声检查可见宫内胚胎;(3)甲状腺自身抗体[甲状腺球蛋白抗体(TgAb) < 60.0 U/mL、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb) < 60.0 U/mL]阴性;(4)长期居住于巴中地区:指在本地居住时间5年以上。排除标准:(1)分娩过患有先天性甲状腺疾病新生儿者;(2)个人或家族中患有甲状腺肿、自身免疫性甲状腺炎等相关疾病者;(3)服用影响甲状腺功能药物者;(4)伴有严重急、慢性疾病或妊娠并发症(高血压、糖尿病、肝脏疾病、肾脏疾病和精神障碍)者;(5)多胎妊娠者或人工受孕者;(6)有烟酒不良嗜好及数据丢失者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 包括姓名、年龄、孕周、本地居住

时间、既往史、月经史、孕产史、异常分娩史、家族史、服药史、有无烟酒不良嗜好等,同时进行详细体格检查,重点触诊甲状腺有无肿大或结节,若无法确定者,进一步行甲状腺超声检查以明确诊断。

1.2.2 指标检测 所有受试者22:00后禁食禁水,于次日8:00~10:00抽取空腹血,采用德国Siemens ADVIA Cencaur XP全自动化学发光免疫分析仪测定血清TSH、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、TPOAb及TgAb水平。

1.2.3 观察指标 (1)各组研究对象TSH、FT4、FT3正常参考值范围;(2)检测试剂厂家与本研究建立的正常参考值在试验组中的运用。

1.3 统计学分析

采用SPSS26.0软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析;非正态分布的计量资料以中位数及百分位数表示,参考值范围取95%CI($P_{2.5} \sim P_{97.5}$),两组间比较行Mann-Whitey U 检验,多组间比较行Kruskal-Wallis H 秩和检验;计数资料以[n (%)]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象TSH正常参考值范围比较

各组研究对象血清TSH水平均低于对照组($P < 0.05$),且随妊娠周期上升而逐渐上升($P < 0.05$)。见表1。

表1 各组研究对象TSH正常参考值范围比较($\mu\text{IU/mL}$)

组别	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$	中位数
对照组($n = 129$)	0.65	4.30	2.30
妊娠早期组($n = 277$)	0.02	3.47	1.02*
妊娠中期组($n = 283$)	0.03	3.73	1.21*#
妊娠晚期组($n = 290$)	0.08	3.52	1.66*# Δ
F 值			137.252
P 值			< 0.001

* $P < 0.05$,与对照组相比;# $P < 0.05$,与妊娠早期组相比; $\Delta P < 0.05$,与妊娠中期组相比。

2.2 各组研究对象FT4正常参考值范围比较

试验组各期血清FT4水平均低于对照组($P < 0.05$),且随妊娠周期上升而逐渐下降($P < 0.05$)。见表2。

2.3 各组研究对象 FT3 正常参考值范围比较

试验组各期血清 FT3 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 且随妊娠周期上升而逐渐下降 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组研究对象 FT4 正常参考值范围比较 (pmol/L)

组别	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$	中位数
对照组 ($n = 129$)	12.82	21.39	17.19
妊娠早期组 ($n = 277$)	10.43	19.46	14.25*
妊娠中期组 ($n = 283$)	10.00	18.53	14.00*#
妊娠晚期组 ($n = 290$)	9.08	16.68	12.83*##
χ^2 值			275.014
P 值			<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组相比; # $P < 0.05$, 与妊娠早期组相比; $\Delta P < 0.05$, 与妊娠中期组相比。

表 3 对照组与试验组各期 FT3 正常参考值范围 (pmol/L)

组别	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$	中位数
对照组 ($n = 129$)	3.91	6.34	5.19
妊娠早期组 ($n = 277$)	3.51	5.69	4.54*
妊娠中期组 ($n = 283$)	3.40	5.53	4.40*#
妊娠晚期组 ($n = 290$)	3.12	5.14	4.01*##
χ^2 值			236.164
P 值			<0.001

* $P < 0.05$, 与对照组相比; # $P < 0.05$, 与妊娠早期组相比; $\Delta P < 0.05$, 与妊娠中期组相比。

2.4 检测试剂厂家与本研究建立的正常参考值在试验组中的运用比较

采用试剂厂家和本研究建立的不同妊娠期血清 TSH、FT4、FT3 参考值范围比较, 诊断 417 例妊娠早期女性 TSH、FT3 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 诊断 339 例妊娠中期女性 FT4、FT3 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 诊断 312 例妊娠晚期女性 TSH、FT4 值差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 检测试剂厂家与本研究建立的正常参考值在试验组中的运用比较 [n (%)]

组别	TSH	FT4	FT3
妊娠早期 ($n = 417$)			
厂家提供	330 (79.14)	390 (93.53)	411 (98.56)
本研究建立	369 (88.49)	381 (91.37)	382 (91.61)
χ^2 值	13.443	1.391	21.573
P 值	<0.001	0.238	<0.001
妊娠中期 ($n = 339$)			
厂家提供	324 (95.58)	276 (81.42)	322 (94.99)
本研究建立	318 (93.81)	327 (96.46)	333 (98.23)
χ^2 值	1.056	38.993	5.446
P 值	0.304	<0.001	0.020
妊娠晚期 ($n = 312$)			
厂家提供	294 (94.23)	245 (78.53)	297 (95.19)
本研究建立	261 (83.65)	291 (93.27)	295 (94.55)
χ^2 值	17.745	27.993	0.278
P 值	<0.001	<0.001	0.598

3 讨论

研究^[7]发现, 甲减的妊娠期女性发生妊娠期高血压、胎膜早破、胎儿畸形、胎儿宫内生长受限的风险明显高于甲状腺功能正常组, 且 TSH 升高是并发症发生的独立危险因素。国外一项研究^[8]显示, 妊娠期甲减与子代智力发育缺陷有密切联系。亚临床甲减妇女若不给予治疗, 不良妊娠结局风险提高 2~3 倍^[9], 患有单纯低甲状腺素血症的妊娠女性, 后代运动功能减退、运动障碍、语言迟缓及智商降低等发病率增高^[10]。还有研究^[11-12]发现, 单纯甲状腺激素水平 (FT4) 的降低在妊娠早期不仅可增加妊娠糖尿病的患病率, 妊娠中期的降低可增加妊娠期高血压的患病率, 因此需重视妊娠期甲状腺疾病。

人体内甲状腺激素的合成需要碘元素的参与, 由于不同地区人群的碘营养差异、妊娠期肾脏对碘的清除率增加、种族差异、妊娠期人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、甲状腺激素结合球蛋白 (TBG)、雌激素等的影响, 妊娠期甲状腺功能正常参考值范围存在较大差异^[13-14]。测定甲状腺激素的方法很多, 化学发光法由于所用标记物相对稳定, 具有比放射免疫法及酶联免疫法更高的分析性能, 同时自动检测运行快、用时短, 且检测过程简便等, 是目前超微量检测方法中较好的一种方法^[15], 现已普遍用于临床甲状腺激素的测定。

TSH 作为妊娠期甲状腺疾病最早的观察指标。本研究中, 妊娠早期 TSH 降低 ($P < 0.05$), 此后孕中期、孕晚期逐渐上升 ($P < 0.05$), 与相关研究^[16]结果一致, 考虑系妊娠后胎盘分泌 HCG 增加, 其 α 亚单位与 TSH 相似, HCG 同时可结合 TSH 受体, 刺激甲状腺分泌甲状腺激素, 增多的甲状腺激素负反馈抑制 TSH 分泌, 导致 TSH 分泌下降^[17]; 此外, 妊娠 7 周后体内的 TBG 增加, 大约在妊娠 16 周左右达到高峰, 一直维持到分娩, 升高的总甲状腺激素 (TT4) 抑制了 TSH 的释放。与中国其他西部地区妊娠期女性 TSH 参考值下限 (妊娠早期 0.05 mIU/L、妊娠中期 0.61 mIU/L 和妊娠晚期 0.65 mIU/L)^[18]相比, 本地区各妊娠期 TSH 的下限均较低, 考虑可能是由于样本量、碘摄入状况及种族等原因所致。本研究显示, 本地区妊娠女性 TSH 参考范围均低于制造商提供的非妊娠女性 TSH 参考范围 0.65~4.30 μ IU/mL, 同时 TSH 上限值与中国上海的大样本量研究^[19]一致, 均低于 2017 年 ATA 指南推荐的 4.0 μ IU/mL, 故此有必要建立本地区妊娠女性 TSH 参考值范围。

本研究发现, FT4、FT3 的中位数在妊娠早期均

高于妊娠中期、妊娠晚期($P < 0.05$),随着孕期的推移,FT4、FT3 的中位数均呈逐渐下降趋势($P < 0.05$),与国外的研究结果^[20]一致。妊娠早期、中期及晚期 FT4 的参考区间,与四川省成都地区各妊娠期的参考值范围(11.87 ~ 18.83 pmol/L、11.22 ~ 18.19 pmol/L、10.19 ~ 17.42 pmol/L)^[16]较接近; FT3 参考值范围与国外研究^[21]采用同一种检测方法测定的参考值范围(3.6 ~ 6.5 pmol/L、3.3 ~ 5.5 pmol/L、3.1 ~ 5.4 pmol/L),本研究妊娠早期参考值范围上、下限均低于国外,妊娠中、晚期参考值范围均接近国外,造成各地区 FT4、FT3 参考值范围不同的原因,考虑系由于碘摄入量、测量技术、种族、样本量、选择标准、样本处理及人群特异性特征等导致。此外,本研究与我国壮族少数民族地区^[14]采用同样的检测手段制定的妊娠期特异性甲状腺功能参考范围一致;与试剂厂家提供的比较,妊娠早期组血清 TSH 及 FT3 水平、妊娠中期组血清 FT4 及 FT3 水平、妊娠晚期组血清 TSH 及 FT4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),建议各地区均需建立特异性妊娠期甲状腺功能的参考范围。

综上,甲状腺激素参考值范围随孕周变化,且有地区差异,有必要针对各地区建立妊娠期特异性甲状腺功能参考值范围,以减少临床误诊或漏诊。

参考文献

- [1] Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, *et al.* Thyroid disease in pregnancy: a descriptive review of guidelines [J]. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2022, 77(1): 45 - 62.
- [2] Zhang Y, Dai X, Yang S, *et al.* Maternal low thyroxin levels are associated with adverse pregnancy outcomes in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0178100.
- [3] 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.
- [4] Gao X, Li Y, Li J, *et al.* Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2018, 9: 432.
- [5] 周意园, 邓东阳. 贵阳地区正常妊娠妇女甲状腺激素水平参考值范围的探讨 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(19): 2549 - 2551, 2555.
- [6] 王学成, 许晓红. 合肥地区妊娠期妇女促甲状腺素及游离甲状腺素参考值范围研究 [J]. *临床输血与检验*, 2018, 20(2): 147 - 149.
- [7] 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.
- [8] Thompson W, Russell G, Baragwanath G, *et al.* Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical Endocrinology*, 2018, 88(4): 575 - 584.
- [9] Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, *et al.* Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children [J]. *JAMA Pediatrics*, 2015, 169(9): 838 - 845.
- [10] Moog NK, Entringer S, Heim C, *et al.* Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development [J]. *Neuroscience*, 2017, 342: 68 - 100.
- [11] Yang S, Shi FT, Leung PC, *et al.* Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2016, 101(11): 4237 - 4243.
- [12] Gong X, Liu A, Li Y, *et al.* The impact of isolated maternal hypothyroxinemia during the first and second trimester of gestation on pregnancy outcomes: an intervention and prospective cohort study in China [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, 42(5): 599 - 607.
- [13] Castillo C, Lustig N, Margozzini P, *et al.* Thyroid-stimulating hormone reference ranges in the first trimester of pregnancy in an iodine-sufficient country [J]. *Endocrinology and Metabolism*, 2018, 33(4): 466 - 472.
- [14] Sheng Y, Huang D, Liu S, *et al.* Reference intervals of thyroid hormones and correlation of BMI with thyroid function in healthy Zhuang ethnic pregnant women [J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018: 2032413.
- [15] 据二科. 化学发光免疫法在临床甲状腺激素及其抗体检测中的应用以及临床效果评价 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(75): 159.
- [16] Huang C, Wu Y, Chen L, *et al.* Establishment of assay method- and trimester-specific reference intervals for thyroid hormones during pregnancy in Chengdu, China [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2021, 35(5): e23763.
- [17] Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations [J]. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 2009, 19(8): 863 - 868.
- [18] Duan Y, Peng L, Cui Y, *et al.* Reference intervals for thyroid function and the negative correlation between FT4 and HbA1c in pregnant women of West China [J]. *Clinical Laboratory*, 2015, 61(7): 777 - 783.
- [19] Yang X, Meng Y, Zhang Y, *et al.* Thyroid function reference ranges during pregnancy in a large Chinese population and comparison with current guidelines [J]. *Chinese Medical Journal*, 2019, 132(5): 505 - 511.
- [20] Khalid AS, Marchocki Z, Hayes K, *et al.* Establishing trimester-specific maternal thyroid function reference intervals [J]. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2014, 51(Pt 2): 277 - 283.
- [21] Kostecka-Matyja M, Fedorowicz A, Bar-Andziak E, *et al.* Reference values for TSH and free thyroid hormones in healthy pregnant women in Poland: a prospective, multicenter study [J]. *European Thyroid Journal*, 2017, 6(2): 82 - 88.

(收稿日期: 2022 - 10 - 11

修回日期: 2023 - 05 - 01)