

某医院妊娠期女性甲状腺激素特异性参考区间的建立

李燕 李伟 吴文礼 黄艳英 马富兵 辛皖潮 黄茜北

作者单位: 835000 新疆维吾尔自治区伊宁, 新疆生产建设兵团第四师医院检验科(李燕、李伟、吴文礼、辛皖潮、黄茜北), 产科(黄艳英), 内分泌科(马富兵)

通信作者: 吴文礼, Email: wenli199@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.021

【摘要】 目的 建立某医院健康汉族妊娠女性孕早、中、晚期血清甲状腺激素的特异性参考区间, 为该医院妊娠期甲状腺疾病的筛查、诊断及治疗提供参考。**方法** 选择 2021 年 3 月—2022 年 11 月在新疆生产建设兵团第四师医院产科门诊产检的 150 名健康妊娠女性作为研究对象, 采用针对同一人群的自身调查研究方法, 检测同一孕妇的妊娠早、中、晚期甲状腺功能指标。采用化学发光免疫分析法检测妊娠早期游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平, 符合标准的孕妇继续检测妊娠中期及晚期的 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平。另外选择该院体检中心 150 名健康非妊娠女性作为对照组。采用中位数及 95% 可信区间(95%CI)建立妊娠早、中、晚期血清 FT_3 、 FT_4 、TSH 特异性参考区间, 分析各指标在不同孕期的变化并与对照组进行比较。**结果** 妊娠早、中、晚期 FT_3 的参考区间分别为 2.12 ~ 4.40、1.25 ~ 3.24、1.38 ~ 3.32 ng/L; FT_4 的参考区间分别为 1.01 ~ 1.98、0.70 ~ 1.23、0.63 ~ 1.06 ng/dL; TSH 的参考区间分别为 0.39 ~ 1.92、0.44 ~ 2.87、0.61 ~ 3.41 mU/L。与对照组比较, 妊娠早期 FT_3 、 FT_4 升高, TSH 降低, 但随着孕周增加, FT_3 、 FT_4 水平逐渐降低, TSH 水平逐渐增高。对照组 TSH 水平明显高于妊娠早、中期, 但与妊娠晚期比较差异无统计学意义。对照组 FT_3 、 FT_4 水平明显低于妊娠早期, 但高于妊娠中、晚期。**结论** 妊娠女性与非妊娠女性的甲状腺激素水平不同, 因此有必要建立不同妊娠期女性的甲状腺激素参考值区间, 以便于临床妊娠期甲状腺疾病的管理。

【关键词】 妊娠期; 参考区间; 游离三碘甲状腺原氨酸; 游离甲状腺素; 促甲状腺激素

基金项目: 第四师可克达拉市科技计划项目(2021SF05)

Establishment of reference interval of thyroid hormones in pregnant women in a hospital

Li Yan, Li Wei, Wu Wenli, Huang Yanying, Ma Fubing, Xin Wanchao, Huang Xibei. Department of Clinical Laboratory, the Forth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Li Y, Li W, Wu WL, Xin WC, Huang XB); Department of Obstetrics, the Forth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Huang YY); Department of Endocrinology, the Forth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Yining 835000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China (Ma FB)

Corresponding author: Wu Wenli, Email: wenli199@126.com

【Abstract】 Objective To establish the specific reference interval of serum thyroid hormones in the early, middle and late pregnancy of healthy Han pregnant women in a hospital, so as to provide reference for screening, diagnosis and treatment of thyroid diseases during pregnancy in the hospital. **Methods** The 150 healthy pregnant women who were examined in the obstetric clinic of the Fourth Division Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps from March 2021 to November 2022 were selected as research objects. The thyroid function indexes of the same pregnant woman in the early, middle and late pregnancy were detected by self survey method for the same population. The levels of free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyroid-stimulating hormone (TSH), anti thyroglobulin antibody (TGAb) and anti thyroid peroxidase antibody (TPOAb) in early stage of pregnancy were detected, and the pregnant women who met the standards continued to detect the levels of FT_3 , FT_4 , and TSH in the second and third trimesters of pregnancy. In addition, 150 healthy non pregnant women from the physical examination center of the hospital were selected as control group. The specific reference intervals for serum FT_3 , FT_4 and TSH in the early, middle, and late stages of pregnancy were established using median and 95% confidence interval (95%CI),

and the changes of each indicator at different gestational stages were analyzed and compared with the control group. **Results** The reference intervals for FT_3 in early, middle, and late pregnancy were 2.12–4.40, 1.25–3.24 and 1.38–3.32 ng/L, respectively. The reference ranges for FT_4 were 1.01–1.98, 0.70–1.23 and 0.63–1.06 ng/dL, respectively. The reference intervals for TSH were 0.39–1.92, 0.44–2.87 and 0.61–3.41 mU/L. Compared with the control group, the levels of FT_3 and FT_4 increased in early pregnancy, while the level of TSH decreased. However, as the gestational age increased, the levels of FT_3 and FT_4 gradually decreased, while the level of TSH gradually increased. The level of TSH in control group was significantly higher than those in the early and middle stages of pregnancy, but there was no statistically significant difference compared to that in late pregnancy. The levels of FT_3 and FT_4 in control group were significantly lower than those in early pregnancy, but higher than those in middle and late pregnancy. **Conclusion** The levels of thyroid hormones in pregnant women are different from those in non pregnant women, so it is necessary to establish reference value intervals of thyroid hormones for women in different pregnancy periods to facilitate the management of thyroid disease in clinical pregnancy.

[Key words] Pregnancy; Reference interval; Free triiodothyronine; Free thyroxine; Thyroid stimulating hormone

Fund Program: Kokdala Science and Technology Plan Project of the Fourth Division (2021SF05)

在过去几十年中,临床研究了妊娠期孕妇甲状腺功能紊乱、甲状腺抗体水平与妊娠不良反应的关系,明显的甲状腺功能紊乱与不良妊娠结局有关,需要进行治疗。尽管如此,妊娠期亚临床甲状腺功能减退的产科问题风险和左旋甲状腺素治疗的预防作用均证据不足。最近开展的一项大型前瞻性队列研究表明,左旋甲状腺素对亚临床甲状腺功能减退孕妇的治疗对出生后的儿童神经发育结局有潜在的有害影响^[1]。亚临床甲状腺疾病的诊断由于缺乏临床表现而依赖于甲状腺功能检查,确定甲状腺激素和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的妊娠期特异性参考区间对于避免妊娠期亚临床甲状腺功能减退的过度诊断或漏诊至关重要。甲状腺激素参考区间在不同人群中有所不同,可能是由种族、碘摄入量、体型以及测定方法差异导致^[2]。

美国国家临床生物化学研究院(National Academy of Clinical Biochemistry, NACB)建议,血清 TSH 的参考区间应使用甲状腺功能正常受试者的标本,排除具有特定特征的个体,如甲状腺肿大和已知甲状腺疾病患者。当 TSH 的妊娠期特异性参考区间无法根据地区和碘摄入量确定时,美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)对妊娠期甲状腺疾病的管理指南建议使用他们的 TSH 参考值^[3]: 妊娠早期 0.1~2.5 mU/L,妊娠中期 0.2~3.0 mU/L,妊娠晚期 0.3~3.0 mU/L。

妊娠期孕妇的甲状腺会产生生理适应和激素水平的变化,可识别的甲状腺变化包括形态学和生理学变化。甲状腺激素对正常妊娠过程和宫内胎儿发育至关重要,特别是胎儿大脑的发育。甲状腺激素

能调节胎儿神经元细胞的迁移、增殖、分化以及突触发生和髓鞘形成,最早在妊娠 8 周就可以在胎儿大脑中检测到甲状腺激素受体的存在。胎儿在宫内脑发育的早期阶段很大程度上依赖于母体甲状腺激素的供应,因为胎儿甲状腺在妊娠 14 周后才开始合成甲状腺激素。妊娠期间未经治疗的妊娠甲状腺功能减退症与不良妊娠风险增加以及胎儿出生结果有关。胎盘 3 型脱碘酶(type III deiodinase, D3)能降解甲状腺激素,在母体高雌激素影响下,甲状腺结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)水平升高,碘清除率增加,以及母体向胎儿供应甲状腺激素,都导致孕妇对甲状腺激素的需求增加。为确保母亲和胎儿有足够甲状腺激素可用,妊娠激素人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, hCG)是 TSH 受体的弱激动剂,能刺激甲状腺,增加孕妇体内甲状腺激素产生。甲状腺激素产生增加导致游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)水平暂时上升和血清 TSH 水平下降。对于先前存在轻度甲状腺功能障碍的女性,这种增加的需求可能会推动甲状腺功能障碍更为明显。甲状腺功能障碍可对妊娠进程和胎儿发育产生不利影响。鉴于甲状腺激素对儿童正常发育的重要性以及母体甲状腺状态与妊娠结局的关系,评估选定孕妇甲状腺功能的相关性毋庸置疑^[4-6]。

甲状腺激素主要负责调节基础代谢率,但也对生殖功能和胎儿发育具有重要作用。妊娠期甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退症都与包括先兆子痫和低出生体质量等并发症的风险增加有关。此外,发育中的胎儿缺乏甲状腺激素会导致神经功能发育迟缓。由于胎儿在前 3 个月的大部分时间都完全依赖

母体供给甲状腺激素,并且在出生前需要持续的母体供应,因此确定母体甲状腺功能水平至关重要。然而,由于多种影响甲状腺相关分析物浓度的生理变化,评估妊娠期甲状腺功能具有挑战性。在妊娠早期的后半段,血浆 hCG 水平升高会导致 TSH 的短暂下降,而整个妊娠期雌二醇浓度的持续增加会导致 TBG 和总甲状腺素(total thyroxine, TT_4)较非妊娠期明显增加^[7]。最后,随着胎龄的增加, FT_4 浓度逐渐降低^[8]。考虑到怀孕期间巨大的生理变化影响甲状腺功能测试,正确解释女性甲状腺功能水平变化对于妊娠期甲状腺功能管理至关重要。由于妊娠早、中、晚期 3 个时期的甲状腺生理变化,临床医生需要 3 个特定时期的甲状腺激素参考区间。为此,在不同国家、地区和医院进行了一些临床研究,并提出了相应的妊娠指南。但由于不同人群的甲状腺激素参考区间存在一定程度的差异,因此并未达成共识。ATA、欧洲甲状腺协会(European Thyroid Association, ETA)和美国内分泌学会(Endocrine Society, ES)指南建议使用当地人群特有的妊娠甲状腺激素参考区间^[3, 9-10]。

本研究使用雅培 i2000SR 全自动化学发光免疫分析仪为新疆生产建设兵团第四师医院健康女性不同妊娠期建立游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、 FT_4 和 TSH 的特定参考区间,为该院妊娠期女性的甲状腺功能检测提供更可靠的依据,为甲状腺疾病的临床诊疗提供更有利的参考,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及一般资料 依据 NACB 提出的建立妊娠期甲状腺功能指标参考区间标准和本院妊娠期女性的实际情况,对参加本研究的目标对象进行了严格的筛选。选择 2021 年 5 月—2022 年 5 月在本院产检的 150 例妊娠女性作为研究对象,年龄(30.00 ± 4.00)岁;另外选择同期于本院健康体检中心进行体检的 150 名健康非妊娠女性作为对照组,年龄(30.81 ± 4.36)岁。两组入选者年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。

1.1.1 纳入标准 妊娠期女性:① 自愿了解和参加本研究,并签署知情同意书;② 长期居住在兵团第四师辖区内(居住时间 1 年以上);③ 正常食用加碘盐;④ 自然受孕,健康,单胎;⑤ 无甲状腺疾病个人史及家族史;⑥ 血清甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TGAAb)和甲状腺过氧化物酶

抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)均为阴性;⑦ 无可见或可触及甲状腺肿;⑧ 未服用相关药物。

非妊娠期女性:① 长期居住在兵团第四师辖区内;② 汉族,平素食用加碘盐;③ 无月经紊乱。

1.1.2 排除标准 ① 服用影响甲状腺功能药物者;② 存在可见或可触及的甲状腺肿大;③ 有甲状腺疾病家族史及个人史;④ TGAAb、TPOAb 为阳性者;⑤ 无不孕史及流产史。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,已通过本院医学伦理委员会审批(审批号:M2021-001),所有受检者均签署知情同意书,并建立筛查档案。

1.2 仪器与试剂 Architect i2000SR 全自动免疫分析仪购自美国雅培公司,配套试剂由美国雅培爱尔兰诊断公司生产;各试剂盒所用检测方法为化学发光微粒子免疫检测法(chemiluminescence immune assay, CMIA),包括 FT_3 试剂盒(批号:39294UD00), FT_4 试剂盒(批号:40045UD00), TSH 试剂盒(批号:36360UD00),抗-促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)试剂盒(批号:91703UN22),人抗谷氨酰胺转氨酶抗体(anti-glutamine transaminase antibody, Anti-TG)试剂盒(批号:74889UN22)。各指标检测范围:血清 FT_3 为 $1.71 \sim 3.71$ ng/L, FT_4 为 $0.70 \sim 1.48$ ng/dL, TSH 为 $0.35 \sim 4.94$ mU/L。质控品由伯乐生命医学产品(上海)有限公司提供,分别为 Lyphechek 免疫测定加对照,2 级(批号:40412)、3 级(批号:40413);Liquichek 专业免疫分析对照,2 级(批号:64932);Liquichek 专业免疫测定控制,3 级(批号:64963)。

1.3 研究方法 将孕妇根据妊娠期分组:妊娠早期:1~12 周,妊娠中期:13~24 周,妊娠晚期: > 24 周。所有入选对象采集空腹静脉血 $3 \sim 5$ mL,以 $3\,500$ r/min 离心 5 min,分离血清,密封后于 $-20\,^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存。检测同一孕妇妊娠早、中、晚期及非妊娠期女性甲状腺功能指标水平并记录。

1.4 统计学处理 采用 Med Calc 20.1 统计软件进行数据分析。计量资料先进行 Shapiro-Wilk 正态性分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]描述,采用非参数检验 Kruskal-Wallis 检验进行组间比较,选择 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)在 2.5~97.5 百分位数建立妊娠期特异性甲状腺功能参考区间。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

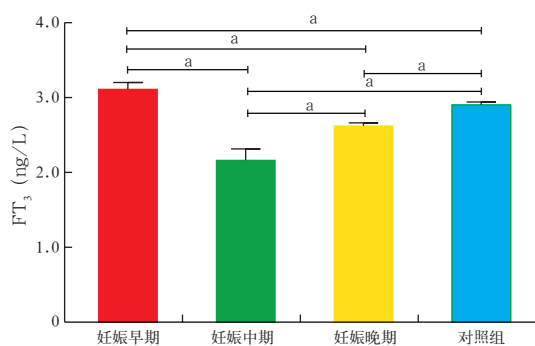
2 结果

2.1 妊娠不同时期和对照组 FT₃ 参考区间分析 经过正态性分布检验,数据不符合正态分布,使用非参数检验,以中位数(百分位数)表示。FT₃ 的参考区间妊娠早期为 3.12(2.12, 4.40)ng/L,妊娠中期为 2.17(1.25, 3.24)ng/L,妊娠晚期为 2.63(1.38, 3.32)ng/L。随着孕周的增加, FT₃ 水平逐渐降低,中期最低,晚期高于中期,但仍低于对照组。妊娠早、中、晚期与对照组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。妊娠早、中、晚期两两比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1,图 1。

表 1 妊娠不同时期和对照组的 FT₃ 参考区间

组别	例数(例)	M(95%CI)	P _{2.5} (95%CI)	P _{97.5} (95%CI)
对照组	150	2.91(2.87~2.96)	2.23(2.18~2.34)	3.62(3.55~3.70)
妊娠早期	150	3.12(2.95~3.21)	2.12(1.82~2.22)	4.40(4.22~5.69)
妊娠中期	150	2.17(2.12~2.31)	1.25(1.11~1.35)	3.24(3.13~4.36)
妊娠晚期	150	2.63(2.55~2.67)	1.38(1.08~1.53)	3.32(3.22~3.51)
H 值		232.485		
P 值		0.000		

注: FT₃ 为游离三碘甲状腺原氨酸, 95%CI 为 95% 可信区间



注: FT₃ 为游离三碘甲状腺原氨酸; $aP < 0.05$

图 1 妊娠不同时期与对照组受检者血清 FT₃ 水平比较

2.2 妊娠不同时期和对照组 FT₄ 参考区间分析 FT₄ 的参考区间妊娠早期为 1.49(1.01, 1.98)ng/dL,妊娠中期为 0.90(0.70, 1.23)ng/dL,妊娠晚期为 0.80(0.63, 1.06)ng/dL。随着孕周增加, FT₄ 水平逐渐降低,晚期最低,但仍低于对照组。妊娠早、中、晚期与对照组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。妊娠早、中、晚期两两比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2,图 2。

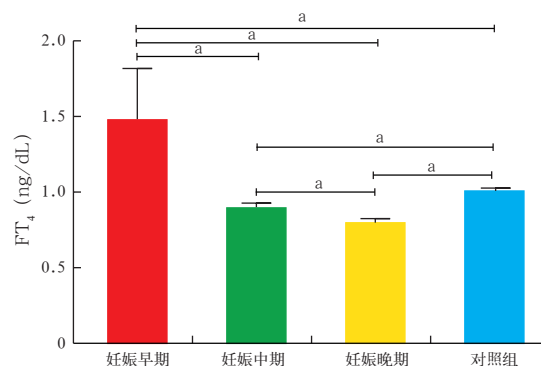
2.3 妊娠不同时期和对照组 TSH 参考区间分析 TSH 的参考区间妊娠早期为 0.86(0.39, 1.92)mU/L,妊娠中期为 1.54(0.44, 2.87)mU/L,妊娠晚期为 1.75(0.61, 3.41)mU/L。妊娠早期 TSH 水平低于非妊娠期,随着孕周增加, TSH 水平逐渐增高,晚期增至最

高,但仍低于对照组,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。妊娠早期与妊娠中、晚期和对照组比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。妊娠中期与晚期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。妊娠晚期和对照组比较差异亦无统计学意义。见表 3,图 3。

表 2 妊娠不同时期和对照组的 FT₄ 参考区间

组别	例数(例)	M(95%CI)	P _{2.5} (95%CI)	P _{97.5} (95%CI)
对照组	150	1.00(0.99~1.02)	0.80(0.78~0.83)	1.28(1.25~1.29)
妊娠早期	150	1.49(1.24~1.81)	1.01(1.01~1.02)	1.98(1.96~1.99)
妊娠中期	150	0.90(0.88~0.92)	0.70(0.61~0.71)	1.23(1.18~1.35)
妊娠晚期	150	0.80(0.77~0.81)	0.63(0.58~0.65)	1.06(1.03~1.27)
H 值		422.581		
P 值		0.000		

注: FT₄ 为游离甲状腺素, 95%CI 为 95% 可信区间



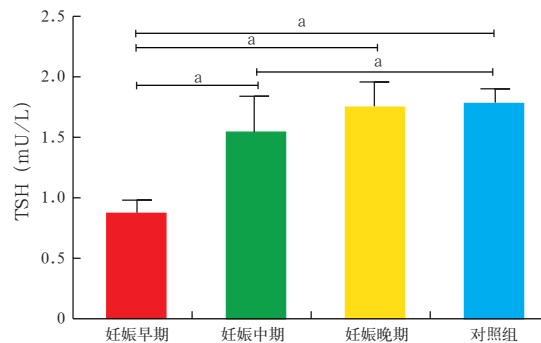
注: FT₄ 为游离甲状腺素; $aP < 0.05$

图 2 妊娠不同时期与对照组受检者血清 FT₄ 水平比较

表 3 妊娠不同时期和对照组的 TSH 参考区间

组别	例数(例)	M(95%CI)	P _{2.5} (95%CI)	P _{97.5} (95%CI)
对照组	150	1.79(1.67~1.89)	0.64(0.51~0.79)	4.20(3.65~4.74)
妊娠早期	150	0.86(0.78~0.98)	0.39(0.36~0.42)	1.92(1.83~2.13)
妊娠中期	150	1.54(1.41~1.81)	0.44(0.39~0.59)	2.87(2.78~3.25)
妊娠晚期	150	1.75(1.64~1.95)	0.61(0.41~0.77)	3.41(3.32~3.96)
H 值		185.926		
P 值		0.000		

注: TSH 为促甲状腺激素, 95%CI 为 95% 可信区间



注: TSH 为促甲状腺激素; $aP < 0.05$

图 3 妊娠不同时期与对照组受检者血清 TSH 水平比较

3 讨论

本研究结果显示, FT_3 参考区间在妊娠早、中、晚期分别为 2.12 ~ 4.40、1.25 ~ 3.24、1.38 ~ 3.32 ng/L; FT_4 参考区间在妊娠早、中、晚期分别为 1.01 ~ 1.98、0.70 ~ 1.23、0.63 ~ 1.06 ng/dL; TSH 参考区间在妊娠早、中、晚期分别为 0.39 ~ 1.92、0.44 ~ 2.87、0.61 ~ 3.41 mU/L; 上述数值与 ATA 指南中的建议不同。美国和欧洲各国对妊娠期女性甲状腺激素的研究提出建议, 在妊娠早期, TSH 参考上限为 2.5 mU/L, 在妊娠中、晚期为 3.0 mU/L。然而, 有研究报告了比世界范围内常用值更高的上限值^[11]。

为适应妊娠状态, 甲状腺的生理功能发生了改变, 因此在妊娠期甲状腺激素水平逐渐变化直到分娩。已知 TBG 和 hCG 的增加与妊娠孕妇的甲状腺功能有关。TBG 水平升高可使 T_4 和三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T_3) 水平升高多达 50%, 从而导致每日碘需求量增加多达 50%。hCG 水平升高与妊娠期 (尤其是妊娠早期) 血清 TSH 水平降低有关。据报道, FT_4 和 FT_3 水平在妊娠早期达到峰值, 之后在妊娠中期和晚期下降至比正常水平低 20% ~ 40%。胎盘分泌 β -hCG 可触发甲状腺功能性 FT_3 和 FT_4 的增加^[11-13]。在非妊娠女性中, TSH 水平是检测甲状腺功能障碍的有效指标。然而, 在妊娠期间, 由于 β -hCG 和 TBG 水平的变化, 仅测量血清 TSH 或总 T_3 和 TT_4 是不够可靠的。因此, 除了 TSH, 本研究还评估了 FT_3 和 FT_4 水平。不同孕妇群体的甲状腺功能参考区间存在较大差异。因此, 国际指南和一些研究建议计算不同人群的妊娠期特异性和检测方法特异性的特定参考区间。

在本研究中, 与非妊娠期对照组比较, 妊娠期女性的 TSH 和 FT_4 水平在妊娠早、中、晚 3 个时期有明显差异。目前的报告证实了先前的结果, 即从妊娠早期到妊娠晚期, TSH 水平明显升高, FT_4 水平下降, 尽管 TSH 的变化趋势有所不同。TSH 的上限在不同研究中也不同。ATA 指南建议, 不同人群都应使用妊娠期 TSH 的特定参考区间。当没有妊娠期特定参考区间时, 可使用以下参考区间: 妊娠早期, 0.1 ~ 2.5 mU/L; 妊娠中期, 0.2 ~ 3.0 mU/L; 妊娠晚期, 0.3 ~ 3.0 mU/L。

在本研究中, TSH 的参考区间比其他研究和 ATA 指南推荐的参考区间要小。在以往研究中, 妊娠早期和中期 TSH 的下限 (2.5 百分位) 非常低 (0.01 mU/L)。因此, 使用非妊娠期参考区间可导致

对 TSH 水平低的正常孕妇的错误分类。此外, 本研究中 TSH 的上限 (97.5 百分位) 低于其他研究报道。已知非裔美国人的血清 TSH 水平低于白种人^[14]。美国健康和营养调查 III 报告还显示, 与白种人相比, 非洲裔美国人的 TSH 中位数水平显著下降^[15]。

亚洲人群的甲状腺激素数据相对较少, 现有数据显示出不同的结果。总体而言, 亚洲人群 TSH 的上限高于非洲裔人群^[16]。Kalra 等^[17]的一项研究报告了 TSH 的最高参考区间上限。此外, 我国研究报道的数值高于高加索地区研究。然而, 另一项我国研究报告了 TSH 的下限^[18]。因此, 不同方法可能产生相互矛盾的结果。拜耳 ACS: 180 系列全自动化学发光免疫分析仪和西门子 ADVIA Centaur 全自动化学发光免疫分析仪的研究中使用了与最初相似的系统, 在保证程序和实验的前提下产生了接近的结果。此外, 上述研究甚至显示了在妊娠期间 TSH 的不同变化趋势。因此, 其他因素如研究人群的特征、选择标准、参考区间估计方法以及碘营养状况等因素都可能是导致存在差异的原因。

种族背景对甲状腺疾病的发病率和 FT_4 、TSH 正常值参考区间的建立都有一定影响。Xing 等^[19]和 Osinga 等^[20]报道了 FT_4 和 TSH 参考区间受种族和年龄的显著影响, 并建议使用年龄和种族特定的 TSH 参考区间来为特定人群提供准确的区间。这将最大限度地减少甲状腺疾病患者的错误分类^[21]。

一项针对我国孕妇的横断面研究表明, 与未怀孕相比, 妊娠早期 TSH 浓度中值明显下降, 而妊娠中期 TSH 浓度升高。 FT_3 和 FT_4 的平均浓度在整个妊娠期间逐渐降低, 在妊娠晚期出现最低水平 (分别比未怀孕时低 21.2% 和 14.4%)。即使采用相同的制造商方法, FT_3 、 FT_4 和 TSH 的参考区间也因不同计算方法和受试者的选择不同而不同。妊娠期特定参考区间的差异还取决于所使用的计算方法 (即第 2.5 和 97.5 百分位之间的 95% 可信区间, 或第 5 和 95 百分位之间的 90% 可信区间)。

尽管使用了相同的测试方法, 但选择正常受试者时所采用方法的严格性可能会导致不同作者参考区间的差异。参考人群应尽可能具有排他性, NACB 建议在报告孕妇甲状腺功能测试值时, 应使用妊娠期特定的参考区间。另外, 甲状腺激素指标水平检测在多种疾病的诊断和鉴别中具有应用价值^[22-23]。

在引入妊娠早期甲状腺功能异常筛查之前, 有必要根据种族背景、分析方法、碘摄入情况、正常受

试者的选择标准和计算方法,确定 FT₃、FT₄ 和 TSH 的妊娠期特定参考区间。本研究中确定的每个妊娠期特异性参考区间建议用于评估本院汉族孕妇,上述研究结果是建立本院汉族孕妇甲状腺功能测试的妊娠期特定标准数据的一步。本研究的局限性主要为:① 未进行甲状腺超声检查,因为本研究主要关注生化参数;② 由于缺乏随访设施,本研究没有这些受试者在怀孕前和怀孕后的可用数据。

综上所述,本研究建立了本院健康女性妊娠期特异性 FT₃、FT₄、TSH 参考区间。FT₃、FT₄ 和 TSH 水平在妊娠与非妊娠女性以及妊娠不同时期均不同。此外,涉及不同种族和分析方法的研究之间存在较大差异。为准确评估甲状腺功能,确定不同人群的妊娠期特定参考区间至关重要。这些人群特异性和方法特异性参考区间有助于筛查甲状腺疾病。另外甲状腺功能指标测定的协调和标准化也是一个重要问题。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- BELMAHI N, BOUJRAF S, EL OUAHABI H. Thyroid and pregnancy [J]. *Reprod Dev Med*, 2018, 2 (3): 162–170. DOI: 10.4103/2096–2924.248487.
- FAN J X, ZHANG Y, ZHANG C, et al. Persistency of thyroid dysfunction from early to late pregnancy [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (10): 1475–1484.
- 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. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- 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. DOI: 10.1080/10408363.2016.1269309
- TURUNEN S, VAARASMAKI M, LEINONEN M, et al. The increased trend of medical treatment for thyroid diseases during pregnancy: a 13-year national study [J]. *Eur Thyroid J*, 2021, 10 (3): 230–236. DOI: 10.1159/000515125.
- LEE S Y, PEARCE E N. Testing, Monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (3): 883–892. DOI: 10.1210/clinem/dgaa945.
- TOLOZA F J K, ABEDZADEH-ANARAKI S, MARAKA S. Subclinical hypothyroidism in pregnancy [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2019, 26 (5): 225–231. DOI: 10.1097/MED.0000000000000491.
- ZHU P, CHU R F, PAN S L, et al. Impact of TPOAb-negative maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy on adverse pregnancy outcomes [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12: 20420188211054690. DOI: 10.1177/20420188211054690.
- De GROOT L, ABALOVICH M, ALEXANDER E K, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (8): 2543–2565. DOI: 10.1210/jc.2011–2803.
- 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. DOI: 10.1159/000362597.
- MORETTI C, LAZZARIN N, VAQUERO E, et al. A practical approach to the management of thyroid dysfunction during pregnancy [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38 (12): 1028–1034. DOI: 10.1080/09513590.2022.2154337.
- ILIAS I, MILIONIS C, KOUKKOU E. Further understanding of thyroid function in pregnant women [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2022, 17 (4): 365–374. DOI: 10.1080/17446651.2022.2099372.
- GENO K A, NERENZ R D. Evaluating thyroid function in pregnant women [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2022, 59 (7): 460–479. DOI: 10.1080/10408363.2022.2050182.
- BUNCH D R, FIRMENDER K, HARB R, et al. First- and second-trimester reference intervals for thyroid function testing in a US population [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 155 (6): 776–780. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa165.
- QIU Y X, HU Y Y, XING Z C, et al. Birth control pills and risk of hypothyroidism: a cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2012 [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (6): e046607. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-046607.
- AHMAD H M, ALABDALY M A, SULAIMAN K M. The significance of trimester-specific thyroid hormones reference intervals in Iraqi pregnant women [J]. *Kesmas*, 2022, 17 (1): 81–88.
- KALRA S, AGARWAL S, AGGARWAL R, et al. Trimester-specific thyroid-stimulating hormone: an Indian perspective [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22 (1): 1–4. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_107_17.
- MA C, LI X, LIU L, et al. Establishment of early pregnancy related thyroid hormone models and reference intervals for pregnant women in China based on real world data [J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53 (4): 272–279. DOI: 10.1055/a-1402-0290.
- XING D Y, LIU D L, LI R, et al. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95 (3): 378–389. DOI: 10.1111/cen.14454.
- OSINGA J A J, DERAKHSHAN A, PALOMAKI G E, et al. TSH and FT₄ reference intervals in pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (10): 2925–2933. DOI: 10.1210/clinem/dgac425.
- JOHANSEN M E, MARCINEK J P, YUN J D Y. Thyroid hormone use in the United States, 1997–2016 [J]. *J Am Board Fam Med*, 2020, 33 (2): 284–288. DOI: 10.3122/jabfm.2020.02.190159.
- 周杰敏, 何安平, 周国亮. 甲状腺激素和抗缪勒管激素及 FSH/LH 比值与女性不孕不育的相关性 [J]. *实用检验医师杂志*, 2023, 15 (1): 1–4. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2023.01.001.
- 马海梅, 涂秀. 游离甲状腺素 / 游离三碘甲状腺原氨酸比值与甲状腺激素抗体联合检测对亚急性甲状腺炎和 Graves' 病的诊断价值 [J]. *实用检验医师杂志*, 2023, 15 (1): 60–63. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2023.01.016.

(收稿日期: 2023-03-27)

(本文编辑: 邵文)