

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.036>

妊娠期甲状腺生理及特异性参考值范围建立的现状

彭晶晶, 陶峰, 陈红波, 任俊娇 综述

(安徽医科大学附属妇幼保健院妇产科, 合肥 230000)

[摘要] 妊娠期甲状腺激素水平随人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)、甲状腺球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)以及碘代谢的改变而发生一系列合成、循环、代谢等变化并建立新的平衡, 使得孕期的甲状腺素水平不同于非孕期。一旦平衡无法建立或打破, 会导致多种甲状腺功能异常并继发一系列母儿并发症, 严重威胁母婴健康。因此国内外指南均建议各地区建立妊娠各期甲状腺激素特异性参考值范围。由于种族、碘状态、研究方法等方面的差异, 各国各地区相继建立的参考值范围均存在一定差异。

[关键词] 妊娠; 促甲状腺素; 甲状腺素; 参考值范围

Thyroid physiology and situation of establishment of specific reference range in pregnancy

PENG Jingjing, TAO Feng, CHEN Hongbo, REN Junjiao

(Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

Abstract During pregnancy, thyroid hormones undergo significant changes including production, circulation and metabolism, coming to a new balance with the vary of human chorionic gonadotropin (hCG), thyroid binding globulin (TBG) and iodine metabolism, which makes the thyroid hormones different from those of non-pregnant women. Once the balance cannot be established or broken, it can lead to a variety of thyroid diseases which result in lots of adverse obstetric and fetal outcomes threatened to maternal and child health. Consinderring that, the domestic and foreign guidelines all recommend that regions should establish trimester-specific thyroid function reference intervals. Due to the differences in race, iodine status, research methods, etc., the reference intervals have been established differently in various countries and regions.

Keywords pregnancy; thyrotropin; thyroxine; reference range

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-06

通信作者 (Corresponding author): 陈红波, Email: chb12@sina.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省科技创新项目示范类项目 (201707d08050003)。This work was supported by the Science and Technology Innovation Project Foundation of Anhui Province, China (201707d08050003).

由于妊娠期母体内特定的内环境改变, 甲状腺激素水平会发生一系列相应的改变^[1-2]。2011年美国内分泌学会(American Thyroid Association, ATA)推出妊娠期甲状腺功能参考值范围: TSH在孕早期为0.1~2.5 mIU/L, 孕中期为0.2~3.0 mIU/L, 孕晚期为0.3~3.0 mIU/L^[3]。而2017年ATA指南^[4]基于更多的研究数据指出: 相关实验室或地区应制定本区域人群妊娠期特异的甲状腺指标正常参考范围。若无本地区或无可借用妊娠期特异性参考区间, 可用正常非妊娠人群(通常为4.0 mIU/L)作为界定妊娠期甲状腺功能减退的切点值。中华医学会内分泌学会与围产医学分会于2012年颁布了《妊娠及产后甲状腺诊治指南》^[5], 该指南建议孕期筛查促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体, 支持在有条件的医院和妇幼保健部门对妊娠早期妇女开展妊娠期甲状腺疾病筛查并建立妊娠期特异性甲状腺参考值范围。

1 妊娠期甲状腺生理

1.1 妊娠对甲状腺功能的影响

妊娠初期胎盘分泌的人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)与TSH有相似的亚基, 从而刺激三碘甲腺原氨酸(triiodothyronine, T3)和甲状腺素(thyroxine, T4)释放^[6], T3, T4可负反馈作用于垂体抑制TSH的分泌。妊娠早期随着HCG水平的升高, 血清TSH有所下降, 在妊娠8~10周HCG逐渐达到高峰, 此时TSH也跌至最低谷。孕期的高雌激素水平会刺激肝脏合成甲状腺结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG), 同时由于雌激素对TBG的糖基化修饰作用使TBG的血浆清除率降低, 到妊娠20~24周时, TBG浓度可增至非妊娠期的1.5~2.0倍^[6]。TBG浓度的增加使血清总甲状腺素水平增高, 但血清游离甲状腺素浓度仍可以维持在正常范围。另外, 碘是甲状腺素合成的基础, 孕妇甲状腺分泌量生理性增加、胎盘降解率加快、肾碘排泄量增加及胎儿用于甲状腺素合成的碘需要量增加使孕妇的碘摄入量比非妊娠期妇女增加50%^[7]。此外, 母体外周循环的甲状腺素水平也受机体代谢变化的影响: 人体外周组织中存在3种脱碘化酶, 在孕期发挥作用的主要是脱碘酶2与脱碘酶3, 这些酶通过调节孕期甲状腺素降解转化以影响母胎甲状腺素的代谢、分布和利用。甲状腺素水平随妊娠发生变化并达到新的平衡, 一旦平衡失调将

会导致一系列甲状腺疾病。

1.2 甲状腺功能变化对妊娠的影响

妊娠期甲状腺疾病是临床上常见的一种激素分泌异常的内分泌疾病, 多发生于育龄期中青年女性群体。大量研究^[8-11]显示: 妊娠期甲状腺疾病与一系列严重的母胎和新生儿并发症相关, 如子痫前期、前置胎盘、妊娠期糖尿病、自发性流产、早产、胎盘早剥、低出生体重儿、新生儿呼吸窘迫综合征及后代的低智商(Intelligence Quotient, IQ)评分等, 并能使孕妇引产率、中转剖宫产率及新生儿病死率增加。妊娠期最常见的甲状腺疾病为亚临床甲状腺功能减低, 基于不同的切点值, 国外文献^[1]报道其发生率为4%~17%, 国内报道其发生率为5.32%^[12]。目前大部分报道^[13-14]认为亚甲减与多种不良妊娠结局相关, 但仍存在一定争议。部分原因可能是不同的研究采用不同的甲状腺参考值标准, 以致对于疾病的诊断与分组也存在一定差异, 因此各地应当建立妊娠期甲状腺素特异性参考值范围。

2 妊娠期甲状腺特异性参考值范围建立

妊娠期甲状腺疾病是近年来内分泌学界和围产医学界研究的热点领域之一, 研究重点更多投向了妊娠各期甲状腺素参考值范围界定。目前各国各实验室多采用美国国家生化研究院(National of Clinical Biochemistry, NACB)^[15]推荐的筛选标准, 包括1)妊娠妇女样本量至少120例; 2)无甲状腺疾病既往史、家族史及其他自身免疫性疾病; 3)无甲状腺肿大; 4)无服用影响甲状腺功能的药物(雌激素除外); 5)TPOAb(-)及TgAb(-)。然后用P2.5~P97.5百分位数建立各地区妊娠期甲状腺素特异性参考值范围。国内外相继涌现了不少优秀研究成果, 但由于人种、研究方法及对正常妊娠人群的界定标准不同等, 也使得一些细节问题值得商榷。

2.1 国内的研究现状

2012年中华医学会内分泌学会与围产医学分会颁布的指南建议建立妊娠特异的甲状腺激素水平的参考值范围, 各地区也相继报道了妊娠各期特异的血清甲状腺指标参考值, 但报道的孕期血清甲状腺激素水平多显著高于ATA推荐的参考值标准^[16-20]。如Han等^[16]用西门子(Siemens)分析仪及其试剂检测北京地区477位单胎妊娠健康妊娠妇女

血清, 并采取中位数和P2.5~P97.5百分位法建立妊娠各期甲状腺参考值范围, TSH在妊娠早、中、晚期的参考值范围分别为0.59~3.54 mIU/L, 0.80~4.46 mIU/L及0.72~4.19 mIU/L, FT4的参考值范围分别为11.8~18.4 pmol/L, 11.6~17.4 pmol/L, 9.7~15.1 pmol/L, 这种差别可能正是来自于种族差异及研究方法不一致。

当前的参考范围值建立大部分基于不同人群的横断面调查, 较序贯研究存在更大的抽样误差。Yu等^[18]序贯收集常州地区301名正常妊娠妇女孕早期、中期、晚期及产前和产后血清样本, 建立特异性参考值范围, 得到的范围区间小于国内其他横断面研究^[13,17]的结果, 作者认为这种结果可能是基于相同的人群获得的, 减少由不同个体造成的抽样误差, 更能真实地反映孕妇甲状腺功能的变化, 由此提示序贯研究更值得采纳与推广。

Li等^[17]研究显示妊娠第7~12周血清TSH中位数水平明显低于4~6周(1.47 mIU/L vs 2.15 mIU/L, $P < 0.05$), 后者与未怀孕的女性相比差异无统计学意义(2.07 mIU/L), 因此建议TSH参考区间在早孕期应分为4~6周和7~12周两组, 可用非怀孕妇女的参考范围评估妊娠4~6周的孕妇。另外此研究还分析了TSH和FT4之间的关系, 当TSH为0.8~4.8 mIU/L时, FT4保持相对稳定, 中位数波动于15~16 pmol/L; 当TSH水平 > 4.8 mIU/L时, FT4值开始明显下降。可见采用恰当的孕周分组更能精确体现甲状腺素的整个变化过程。

2.2 国外的研究现状

各国相继建立的妊娠期甲状腺素参考区间多基于NACB推荐的人群筛选方法, 但部分研究的筛选标准似乎更加严格。韩国的学者Moon等^[21]在建立韩国妊娠期女性正常甲状腺素范围时, 进一步排除了一些合并妊娠期并发症的孕妇, 包括妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、早产及其他母儿不良结局。一项伊朗的研究^[22]排除了TSH > 10 mIU/L(诊断为甲状腺功能减低)、低尿碘浓度($< 150 \mu\text{g/dL}$)及超声示甲状腺低回声或甲状腺体积增大(体积 $> 30 \text{ mL}$)的孕妇; 而一项印度的研究^[23]则进一步证实在抗TPO抗体阳性和甲状腺低回声的患者中TSH值显著增高, 甲状腺低回声不仅与甲状腺功能障碍有关, 还与甲状腺自身免疫相关, 因此将超声诊断纳入了排除标准。近期来自波兰的一项前瞻性、多中心研究^[24]不仅排除了TSH大于普通人群上

限的孕妇, 而且回顾性地排除了新生儿TSH > 15 mIU/L的孕妇。诸多因素均会影响甲状腺功能, 基于健康孕妇群体的界定建立标准化的参考值范围, 因此人群筛选显得尤为重要。

如前所述, 大多数研究中妊娠期甲状腺激素水平的参考值范围都是根据中位数和P2.5~P97.5百分位数法建立的, 但Bestwick等^[25]在建立孕期TSH和FT4参考值范围时参照唐氏综合征的研究方法, 使用了中位数倍数(multiples of the median, MoMs), 该研究指出在妊娠早期建立TSH和FT4的MoMs可以允许实验室和其他因素之间的系统性差异, 它们的使用以定量方式表示参考值水平的高低, 同时提高了孕期甲状腺激素参考值范围的可信度。如果能对这种方法加以运用, 将在一定范围减少实验室间的系统性偏差, 并可以对孕龄进行标准化处理。

TSH是诊断妊娠期甲状腺疾病的首选指标, 但在某些情况下, 以准确可靠的方法测定FT4也很必要。目前临床多采用商业购买的试剂盒, 用免疫分析法测定血清FT4浓度。这种方法所测出的FT4是与蛋白结合的推测值, 而不是直接测定的FT4。孕期的甲状腺素结合球蛋白增加及白蛋白减少均给这种对于结合蛋白异常敏感的检测方法带来巨大挑战, 不少专家学者对这种测定方式提出了质疑^[26]。Lee等^[26]将2种不同的FT4免疫测定法与传统的以TT4和FT4I($\text{FT4I} = \text{TT4} \times \text{T3Ru}$; free thyroxine index, FT4I)估算FT4的方法进行比较, 结果发现在TPO抗体阴性人群中, FT4免疫测定法产生的结果既不能与孕期相关甲状腺轴变化相对应, 也与以直接平衡透析和串联质谱法(目前公认的一种检测金标准)所得的结果不尽一致; 相反, FT4I及校正的TT4水平则会提供更加可靠的FT4的估测水平。2017年ATA指南中等质量证据强推荐可测定TT4水平和FT4I替代FT4, 但目前关于FT4I的相关研究并不多。在一项序贯性研究中, 伊朗学者^[22]收集了152名单胎健康妊娠孕妇的血清标本并以此建立相关参考值区间, 得到的TSH在妊娠各期参考标准分别为0.2~3.9 mIU/L, 0.5~4.1 mIU/L, 0.6~4.1 mIU/L; TT4分别为8.2~18.5 ng/dL, 10.1~20.6 ng/dL, 9~19.4 ng/dL; FT4I分别为8.5~19, 9.7~21, 8.7~20.4。因此各国以及各实验室可以加强关于FT4I的研究与推广, 并以此建立相关的妊娠期甲状腺素参考标准, 减少甲状腺疾病的误诊及漏诊率。

3 结语

甲状腺功能会发生与妊娠期相关的一系列改变,从而使甲状腺激素水平的参考标准也不同于普通人群。妊娠期甲状腺功能障碍会造成一系列母胎及新生儿并发症。开展孕期甲状腺功能筛查,能了解甲状腺的功能变化,并较早识别甲状腺功能异常状态,从而进行相应治疗,有效改善母儿不良妊娠结局。目前不少地区已建立各自的孕期特异性参考值范围,但国内仍有不少地区参考非孕期正常人群甲状腺激素的参考值范围,这样会增加孕期甲状腺疾病的漏诊与误诊率。在各国的甲状腺相关研究中,由于种族、碘状态、研究方法、正常人群的筛选标准不一,所得的结果也各有差异,造成不同人群之间关于参考值的比较更加困难。随着研究的日益进展,各国实验室必将以更加严格的标准模式来建立妊娠各期甲状腺激素的特异性参考值范围并将其应用于临床实践工作。

参考文献

- 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.
- Medici M, Korevaar TI, Visser WE, et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal?[J]. *Clin Chem*, 2015, 61(5): 704-713.
- 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.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, 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.
- 张淼, 时立新. 2012年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(10): 761-763.
ZHANG Miao, SHI Lixin. A clinical interpretation of 2012 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2012, 32(10): 761-763.
- 单忠艳, 滕卫平. 甲状腺疾病与妊娠[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(5): 295-302.
SHAN Zhongyan, TENG Weiping. Thyroid disease and pregnancy[J]. *International Journal of Endocrine and Metabolism*, 2006, 26(5): 295-302.
- Stagnaro-Green A, Sullivan S. Iodine supplementation during pregnancy and lactation[J]. *JAMA*, 2012, 308(23): 2463-2464.
- Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(1): 35-43.
- Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, et al. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(6): 697.e1-697.e7.
- Taylor PN. Hypothyroidism in pregnancy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2019, 48(3): 547-556.
- Casey BM. Subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 701.
- 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*, 2012, 15(7): 385-403.
Chinese Medical Association Endocrinology Branch, Chinese Medical Association Perinatal Medicine Branch. Guidelines for the prevention and treatment of pregnancy and postpartum thyroid diseases[J]. *Chinese Journal of Perinatal Medicine*, 2012, 15(7): 385-403.
- Furukawa S, Miyakawa K, Shibata J. Women with subclinical hypothyroidism are at low risk of poor pregnancy outcome in Japan[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(3): 167-172.
- Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2358-2365.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1): 3-126.
- Han L, Zheng W, Zhai Y, et al. Reference intervals of trimester-specific thyroid stimulating hormone and free thyroxine in Chinese women established by experimental and statistical methods[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(4): e22344.
- 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.
- Yu B, Wang QW, Huang RP, et al. Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(10): 1212-1215.
- 张杨, 刘芳, 孙伟杰, 等. 妊娠期特异性甲状腺相关指标的参考范围[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(5): 339-343.
ZHANG Yang, LIU Fang, SUN Weijie, et al. Establishment of reference ranges for thyroid-related indicators in normal pregnant women[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(5): 339-343.

20. Xing J, Yuan E, Li J, et al. Trimester- and assay-specific thyroid reference intervals for pregnant women in China[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 3754213.
21. Moon HW, Chung HJ, Park CM, et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women[J]. *Ann Lab Med*, 2015, 35(2): 198-204.
22. Azizi F, Fereidoun A, Mehran L, et al. Establishment of the trimester-specific reference range for free thyroxine index[J]. *Thyroid*, 2013, 23(3): 354-359.
23. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women[J]. *BJOG*, 2008, 115(5): 602-606.
24. 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]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(2): 82-88.
25. Bestwick JP, John R, Maina A, et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs)[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 430: 33-37.
26. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(3): 260.e1-260.e6.

本文引用: 彭晶晶, 陶峰, 陈红波, 任俊娇. 妊娠期甲状腺生理及特异性参考值范围建立现状[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4): 1023-1027. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.036

Cite this article as: PENG Jingjing, TAO Feng, CHEN Hongbo, REN Junjiao. Thyroid physiology and situation of establishment of specific reference range in pregnancy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(4): 1023-1027. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.04.036