

文章编号: 1000-8020(2013)04-0581-04

·调查研究·

中国充分补碘地区不同人群血清 甲状腺球蛋白正常值范围的研究



韩云峰 刘守军¹

齐齐哈尔医学院公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室, 齐齐哈尔 161006

摘要: 目的 通过对中国部分充分补碘地区人群血清甲状腺球蛋白的测定,以确定充分补碘地区正常人群的甲状腺球蛋白正常值范围。方法 采用典型调查方法,收集中国6个地区4类目标人群(8~10岁儿童、18~45岁成人、孕妇和哺乳妇女)的晨起空腹血样,测定甲状腺球蛋白及其他甲状腺功能数据,对甲状腺功能正常人群的甲状腺球蛋白测定值进行统计分析。结果 6个地区人群甲状腺球蛋白95%正常值范围分别为:①8~10岁儿童:男(1.40,10.18) $\mu\text{g/L}$,女(1.41,11.44) $\mu\text{g/L}$;②18~45岁成人:男(1.55,39.88) $\mu\text{g/L}$,女(1.44,23.22) $\mu\text{g/L}$;③孕妇:(0.94,11.91) $\mu\text{g/L}$;④哺乳妇女:(0.12,15.05) $\mu\text{g/L}$ 。结论 本研究建立了碘摄入正常情况下不同人群血清Tg含量的正常参考值范围,并建议将Tg纳入碘缺乏病的监测指标。

关键词: 甲状腺球蛋白 参考值范围 甲状腺功能

中图分类号: R591.1 R181.34

文献标志码: A

Study on normal ranges of thyroglobulin of total population in iodine-replete region of China

HAN Yunfeng, LIU Shoujun

Statistics & Epidemiology Section, School of Public Health, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China

Abstract: Objective To deduce normal ranges of thyroglobulin of total population in iodine-replete region by determining the human serum thyroglobulin in normal population of part full iodine region. **Methods** Typical survey was used in this present study. Children aged 8 - 10 years, adults aged 18 - 45 years, pregnant woman and lactating women were chosen as our subjects. Morning fasting blood samples of subjects were collected. Thyroglobulin and thyroid function were determined, and the measured value of those subjects with normal thyroid function was analyzed. **Results** The normal ranges of thyroglobulin of the subjects were as following: Children aged 8 - 10 years: male (1.40, 10.18) $\mu\text{g/L}$, female (1.41, 11.44) $\mu\text{g/L}$, adults aged 18 - 45 years: male (1.55, 39.88) $\mu\text{g/L}$, female (1.44, 23.22) $\mu\text{g/L}$, pregnant woman: (0.94, 11.91) $\mu\text{g/L}$, lactating women: (0.12, 15.05) $\mu\text{g/L}$. **Conclusion** The research confirmed the serum Tg normal reference of different populations under the adequate iodine level, regarding this, Tg was advised to be involved in the IDD survey indicators.

Key words: thyroglobulin, reference values, thyroid function

基金项目 “十一五”国家科技支撑计划项目(No. 2006BAI06B05)

作者简介: 韩云峰,男,硕士,讲师,研究方向:流行病学与卫生统计学

¹通信作者: 刘守军,哈尔滨医科大学中国疾病预防控制中心地方病控制中心碘缺乏病防治研究所, E-mail:

liusj590406@163.com

甲状腺球蛋白(Tg)是甲状腺中的一种碘化糖蛋白,为同源二聚体,分子质量约 660 kDa。由 2767 个氨基酸组成,是机体碘在甲状腺滤泡腔内的贮存形式^[1]。Tg 不仅是构成细胞的滤泡胶体的主要成分,还提供了甲状腺激素合成的基质及储存库。应用敏感测定方法可以在所有正常人血清中检测到 Tg,血清 Tg 没有昼夜节律和季节变化。血清 Tg 浓度主要受 3 个因素影响:(1)甲状腺的大小。(2)甲状腺受损,例如外伤、出血、活检、炎症及放射线损伤等。(3)激素影响,如 TSH(促甲状腺激素)、TRAb(TSH 受体抗体)及 HCG(人绒毛膜促性腺激素)。在生理状态下,甲状腺大小是决定 Tg 水平的主要因素,临床研究中的血清 Tg 正常值为 5~40 $\mu\text{g/L}$ ^[2]。

为了解充分补碘后正常人群的血清 Tg 水平,为进一步评价我国碘缺乏病的防治策略,本课题组于 2009 年 4 月至 2010 年 4 月对不同人群 Tg 含量情况进行了横断面研究,现将结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究地区

采用典型调查方法,根据我国地理区域调查 3 类充分补碘地区:南方、北方和中部,在 3 类地区中各选择 1 个经济发展水平中等的地级城市作为研究地区,在每个地区调查 1~2 个街道及乡镇作为样本采集点。要求这些街道或乡镇碘盐覆盖率在 95% 以上,饮水碘含量低于 10 $\mu\text{g/L}$,饮水氟含量不得高于 1 mg/L 。最后选定吉林省(磐石市宝山镇、明城镇、烟筒山镇)、山东省(淄博市博山区山头、夏家庄街道)、甘肃省(武威市凉州区东关街沿河路街道)、福建省(龙岩市新罗区东城街道)、重庆市(永川区来苏镇)、安徽省(长丰县罗塘、下塘与朱巷镇)作为调查点。

1.2 调查对象及指标

每个调查点对调查对象进行初步严格筛选确定为“正常人”后再进行调查和采样。正常人的筛选条件包括:健康、无甲状腺疾病、自述无个人或家族甲状腺疾病史,无可触及性甲状腺肿;过去 1 年未服用碘剂、含碘药物或保健品;实验室检测甲状腺功能正常及其自身抗体阴性(正常人血清 TgAb、TMAb 参考值: TgAb < 30, TMAb < 20,其中任意一项高于正常值都认定为抗体阳性)。实验室检测指标包括尿碘(UI)、甲状腺球蛋白(Tg 采用 RIA 法测定)、甲状腺功能(TT3, TT4, FT3, FT4, TSH)及自身抗体(TgAb, TMAb)。所有血清样本的各项指标均统一在天津医科大学总医院特

检中心进行检测。

1.3 统计学处理

使用 SAS 9.1.3 统计软件进行数据处理及统计分析,采用中位数和四分位数表达非正态分布数据,应用百分位数法计算双侧 95% 正常值范围。

2 结果

2.1 调查对象的筛选

依据调查表记录和血液检测结果进行筛选,共有 1710 例正常人血清 Tg 测定数据进入本次建立参考值范围的统计分析,并计算了各人群的尿碘中位数(median urinary iodine, MUI)。包含 560 例 8~10 岁儿童(MUI = 206.5 $\mu\text{g/L}$),其中男 298 例(MUI = 208.1 $\mu\text{g/L}$),女 262 例(MUI = 202.4 $\mu\text{g/L}$); 600 例 18~45 岁成人(MUI = 208.7 $\mu\text{g/L}$),其中男 334 例(MUI = 213.5 $\mu\text{g/L}$),女 266 例(MUI = 205.1 $\mu\text{g/L}$); 254 例孕妇(MUI = 162.1 $\mu\text{g/L}$)和 296 例哺乳妇女(MUI = 155.2 $\mu\text{g/L}$)。

2.2 正态性检验结果

各组 Tg 测定值经 Shapiro-Wilk 检验,均 $P < 0.05$,数据不符合正态分布,因此采用百分位数法计算参考值范围,且由于甲状腺球蛋白过低、过高均属于异常,所以采用计算双侧 95% 界值,即 P2.5、P97.5。

2.3 Tg 正常值范围

6 地区人群甲状腺球蛋白 95% 正常值范围分别为:① 8~10 岁儿童:男(1.40, 10.18) $\mu\text{g/L}$,女(1.41, 11.44) $\mu\text{g/L}$,见表 1;② 18~45 岁成人:男(1.55, 39.88) $\mu\text{g/L}$,女(1.44, 23.22) $\mu\text{g/L}$,见表 2;③ 孕妇:(0.94, 11.91) $\mu\text{g/L}$;④ 哺乳妇女:(0.12, 15.05) $\mu\text{g/L}$,见表 3。

3 讨论

血清 Tg 浓度与碘摄入量之间的关系是碘营养学界十分关心的问题。WHO、ICCIDD(International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders, 国际控制碘缺乏病理事会)2001 年提出碘过量的新定义,即 MUI(尿碘中位数)超过 300 $\mu\text{g/L}$ 为碘过量。特别在原来碘缺乏地区,补碘过量可以导致对健康的不良影响,包括碘过量导致甲状腺功能亢进症和自身免疫甲状腺病^[3]。亦有报道碘充足地区人群的血清 Tg 低于碘缺乏地区^[4]。丹麦学者 LAURBERG 等发现,低碘地区甲亢发病多于甲减,经补充适量碘剂后血清 Tg 水平下降^[5]。

表 1 充分补碘地区 8 ~ 10 岁正常儿童血清 Tg 含量⁽¹⁾

Table 1 The content of Tg in serum of normal children aged 8 - 10 years old in iodine-replete region $\mu\text{g/L}$

地区	男			女		
	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5
吉林	59	5. 63(3. 35 7. 27)	1. 20 ,10. 14	48	7. 42(4. 99 ,10. 00)	1. 01 ,11. 49
山东	24	4. 79(4. 09 7. 46)	2. 74 ,10. 21	12	5. 43(4. 77 5. 83)	0. 90 ,10. 04
甘肃	52	4. 37(3. 22 6. 24)	1. 64 ,13. 22	40	5. 67(4. 89 6. 60)	1. 60 ,11. 20
福建	51	5. 08(4. 51 5. 73)	3. 88 8. 44	57	5. 10(4. 53 5. 66)	3. 78 8. 03
重庆	52	6. 44(5. 77 7. 45)	4. 82 8. 91	43	5. 70(5. 23 7. 18)	4. 18 30. 74
安徽	60	4. 02(2. 39 5. 87)	1. 35 7. 90	62	4. 15(2. 62 5. 87)	1. 17 9. 16
合计	298	5. 19(3. 90 6. 50)	1. 40 ,10. 18	262	5. 33(4. 49 6. 58)	1. 41 ,11. 44

注: (1) Wilcoxon Two-Sample Test: $Z_{\text{性别}} = 1. 7205 P = 0. 0853$; 8 ~ 10 岁正常儿童血清 Tg 含量男女之间无差别

表 2 充分补碘地区 18 ~ 45 岁正常成年人血清 Tg 含量⁽¹⁾

Table 2 The content of Tg in serum of normal adults aged 18 - 45 years old in iodine-replete region $\mu\text{g/L}$

地区	男			女		
	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5
吉林	58	8. 38(6. 19 ,11. 02)	2. 49 42. 09	40	6. 17(2. 88 9. 19)	1. 37 54. 65
山东	68	5. 37(4. 12 7. 72)	2. 02 ,14. 39	47	5. 35(4. 66 8. 47)	2. 22 ,10. 52
甘肃	48	4. 16(2. 23 6. 89)	0. 56 ,107. 33	34	3. 04(1. 98 4. 38)	0. 19 7. 99
福建	56	6. 38(5. 84 7. 24)	2. 45 27. 52	47	6. 25(5. 55 6. 82)	2. 18 ,15. 26
重庆	48	8. 27(7. 44 9. 29)	5. 83 ,17. 94	38	7. 81(7. 30 8. 61)	4. 57 23. 45
安徽	56	5. 44(4. 04 7. 80)	1. 62 ,113. 55	60	5. 48(3. 98 6. 58)	2. 29 ,11. 35
合计	334	6. 45(4. 60 8. 74)	1. 55 39. 88	266	5. 89(3. 80 7. 50)	1. 44 23. 22

注: (1) Wilcoxon Two-Sample Test: $Z_{\text{性别}} = 2. 9862 P = 0. 0029$; 18 ~ 45 岁正常成年人血清 Tg 含量男女之间有差别

表 3 充分补碘地区正常孕妇和哺乳妇女血清 Tg 含量

Table 3 The content of Tg in serum of normal pregnant and lactating women in iodine-replete region $\mu\text{g/L}$

地区	孕妇			哺乳妇女		
	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5	n	中位数(P25 ,P75)	P2. 5 ,P97. 5
吉林	49	2. 46(1. 85 3. 11)	1. 23 ,10. 27	51	3. 19(2. 01 4. 91)	1. 24 8. 53
山东	22	4. 30(3. 23 5. 83)	0. 79 ,10. 18	48	5. 74(4. 10 7. 44)	1. 70 ,10. 49
甘肃	48	3. 95(2. 34 6. 08)	0. 02 43. 91	55	1. 45(0. 74 2. 44)	0. 00 4. 55
福建	42	5. 25(4. 29 5. 82)	3. 01 9. 76	39	5. 17(4. 71 5. 89)	2. 22 ,16. 41
重庆	44	3. 67(3. 08 4. 62)	2. 27 6. 38	43	4. 96(3. 41 8. 18)	1. 44 47. 51
安徽	49	5. 56(4. 56 6. 14)	2. 85 7. 57	60	5. 01(4. 04 6. 44)	2. 30 22. 75
合计	254	4. 26(2. 99 5. 69)	0. 94 ,11. 91	296	4. 51(2. 47 6. 03)	0. 12 ,15. 05

近年 WHO 及 ICCIDD 提出测定新生儿脐血 Tg 监测 IDD(iodine deficiency disorders, 碘缺乏病) 可能较 IRMA 测定的 TSH 更敏感。国内外均有学者研究发现儿童 Tg 作为 IDD 监测指标较 TSH 敏感^[6-7]。有学者通过实验研究发现在无甲状腺疾病健康人群中, Tg 对人体碘水平所引起的变化比 TSH 更敏感; 对碘缺乏产生的变化持续时间比 UI、TSH 要长。反过来, 当人体补碘后, UI 立即上升, TSH 也可较快恢复, 但 Tg 恢复较慢^[7]。亦有研究者在研究中发现 Tg 在补碘前后有显著变化, 即防治前升高, 补碘后下降, Tg 较 TSH、FT4 更敏感^[8]。从这一点看, Tg 是指导人体补碘、评估 IDD 的一个灵敏指标, 虽然学者们均观察到补

碘前后 Tg 有明确变化, 但 Tg 下降到多少才为正常, 目前我国尚无自己的判断标准。国外报告正常成人 Tg 的中位数为 5 ~ 10 $\mu\text{g/L}$, 95% 上限在 20 ~ 60 $\mu\text{g/L}$ ^[9]。

有学者提出血清 Tg 可以作为碘缺乏疾病的一个标志, 但国内并没有合适的充分补碘地区正常人群血清 Tg 的正常值可供参考。我国正常人群血清 Tg 含量测定的流行病学研究文献报道亦较少, 并且存在样本量不足, 样本筛选不严格等问题。本次研究分析了 6 个充足碘摄入地区(碘盐覆盖率在 95% 以上, 饮水碘含量低于 10 $\mu\text{g/L}$, 饮水氟含量不得高于 1 $\mu\text{g/L}$) 1710 例居民的血清 Tg 水平, 各类人群均在 200 例以

上^[10],满足计算正常值范围的例数要求;并对所有调查对象都测定了尿碘,各地区 MUI(尿碘中位数)处于 150~210 $\mu\text{g}/\text{L}$ 之间,比较客观地反映被调查地区的居民碘营养状态,亦代表了我国目前大多数地区居民的补碘摄入现状。本研究获得的正常人群是通过询问病史、甲状腺自身免疫指标测定和甲状腺功能检查严格筛选的。测定血清 Tg 方法采用的是 RIA 方法,并排除了 TgAb、TMAb 阳性个体,保证了入选个体满足计算充分补碘地区 Tg 正常值的各项要求。并且血清样品的检测均采用统一的方法和唯一指定的第三方认证机构进行测定,排除了混杂因素,保证了最终数据的客观准确性。

本次研究计算了 95% 正常值范围,根据计算结果和实际情况,推荐采用以下界值作为充分补碘地区人群血清 Tg 含量正常范围:① 8~10 岁儿童:(1.40,11.50) $\mu\text{g}/\text{L}$;② 18~45 岁成人:男(1.50,40.00) $\mu\text{g}/\text{L}$,女(1.40,25.00) $\mu\text{g}/\text{L}$;③ 孕妇:(1.00,12.00) $\mu\text{g}/\text{L}$;④ 哺乳妇女:(0.10,15.00) $\mu\text{g}/\text{L}$ 。但此正常值是否适用于全国其他充分补碘地区,还有待进一步通过调查验证。本次研究获得的我国充分补碘地区人群的血清 Tg 含量中位数在 WHO 的推荐值($<40\mu\text{g}/\text{L}$)^[6]范围内,并未超标。人群血清 Tg 正常参考标准的建立,使血清 Tg 含量作为 IDD 监测指标有了更为科学的依据,说明我国目前的补碘策略是科学合理的。为我国进一步制定碘缺乏病防治策略,科学补碘等提供了理论依据。

(志谢:感谢参与本项目的 6 个省的专业技术人员在问卷调查和样本采集等现场工作方面的大力支持。感谢天津医科大学阎玉芹研究员完成

的全部血清样本检测工作!)

参考文献

- 1 WHITLEY R J, AIN K B. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma [J]. Clin Lab Med 2004, 24(1): 29-47.
- 2 戴为信. 甲状腺球蛋白的测定和临床 [J]. 国外医学内分泌学分册 2002, 22(6): 364-366.
- 3 王琨, 陈祖培. 碘与甲状腺功能及其相关疾病 [J]. 中国地方病学杂志 2006, 25(3): 349-351.
- 4 李晨阳, 关海霞, 滕卫平, 等. 影响血清甲状腺球蛋白水平因素的流行病学研究 [J]. 中华内科杂志 2003, 42(5): 316-319.
- 5 LAURBERG P, PEDERSEN K M, HREIDARSSON A, et al. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in iceland and in Jutland, Denmark [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(3): 765-769.
- 6 WHO/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control programmes [R]. Geneva: WHO, 1993.
- 7 李金炬, 瞿俊山, 韩艳华, 等. Tg 用于小学碘缺乏病监测的探讨 [J]. 中国地方病学杂志, 1997, 16(1): 20-22.
- 8 潘天荣, 汪延华. 8~10 岁儿童血清 Tg 正常值的探讨 [J]. 中国地方病学杂志 2000, 19(3): 186-187.
- 9 REFETTOFF S, LEVER E G. The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice [J]. J Am Med Assoc, 1983, 250(17): 2352-2357.
- 10 田凤调, 张秋萍. 医学正常值研究中所用样本含量的剖析 [J]. 中国卫生统计, 1989, 6(2): 29-33.

收稿日期: 2012-11-24