

文章编号:1000-8020(2022)02-0222-05

· 调查研究 ·

低碘地区孕妇甲状腺激素水平的前瞻性研究



邢新新¹ 段一凡¹ 杨振宇¹ 姜珊¹ 毕烨¹ 陈艳婷^{2,3}
张万起² 赵永丽⁴ 谷旭阳⁵ 赖建强¹

1 中国疾病预防控制中心营养与健康所,北京 100050;

2 天津医科大学公共卫生学院,天津 300070;3 广东医科大学公共卫生学院,广州 523000;

4 河北省疾病预防控制中心,石家庄 050021;5 武强县疾病预防控制中心,衡水 053300

摘要:目的 分析低碘地区孕妇妊娠期血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)的变化特点。方法 2016年2月至2017年5月于河北省武强县医院随机选取产前检查的健康单胎孕妇151例,通过问卷调查收集孕妇年龄、身高、体重等信息,采用化学发光免疫法检测孕妇孕早期、孕中期、孕晚期的TSH、FT3、FT4水平,采用电感耦合等离子体质谱检测孕妇各妊娠期的尿碘水平,根据尿碘水平对孕妇分组,并进行统计学分析。结果 孕妇TSH[M(P25, P75)]在孕早、中、晚期分别为0.91(0.45, 1.36)、1.24(0.85, 1.66)和1.26(0.81, 1.76)mIU/L,孕中、晚期高于孕早期($P < 0.05$),孕中期与孕晚期差异无统计学意义;FT3在孕早、中、晚期分别为4.21(3.93, 4.51)、3.76(3.55, 3.94)和3.68(3.44, 3.93)pmol/L,孕中、晚期低于孕早期($P < 0.05$),孕中期与孕晚期差异无统计学意义;FT4在孕早、中、晚期分别为16.34(15.18, 17.80)、14.38(12.85, 15.75)和14.03(12.55, 15.86)pmol/L,孕中、晚期低于孕早期($P < 0.05$),孕中期与孕晚期差异无统计学意义。孕妇尿碘水平对TSH的水平及变化无影响,对FT3、FT4的水平及变化有影响。结论 低碘地区孕妇TSH在孕早期至孕中期呈上升趋势,FT3、FT4在孕早期至孕中期呈下降趋势,3种激素在孕中期与孕晚期无差异,尿碘对甲状腺激素的变化有影响。

关键词:甲状腺激素 尿碘 妊娠期 前瞻性研究

中图分类号:R151 R173

文献标志码:A

DOI:10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2022.02.008

Prospective study of thyroid hormone levels in pregnant women in iodine-deficient areas

Xing Xinxin¹, Duan Yifan¹, Yang Zhenyu¹, Jiang Shan¹, Bi Ye¹, Chen Yanting^{2,3},
Zhang Wanqi², Zhao Yongli⁴, Gu Xuyang⁵, Lai Jianqiang¹

1 National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China;
2 School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3 School of Public Health, Guangdong Medical University, Guangzhou 523000, China; 4 Hebei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Shijiazhuang 050021, China; 5 Wuqiang County Center for Disease Control and Prevention, Hengshui 053300, China

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the changes of serum thyroid stimulating

基金项目:国家部门预算财政项目《中国母婴营养与健康队列研究》;河北省医学科学研究科题计划(No. 20200699);国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(No. 81920108031)

作者简介:邢新新,女,硕士研究生,研究方向:妇幼营养,E-mail: 2804415059@qq.com

通信作者:赖建强,男,博士,研究员,研究方向:妇幼营养,E-mail: jq_lai@126.com

hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) in pregnant women in low iodine area during pregnancy. **METHODS** A total of 151 healthy singleton pregnant women who underwent prenatal examination in Wuqiang County Hospital of Hebei Province from February 2016 to May 2017 were randomly selected. Through the questionnaire survey to collect the information such as age, height, weight, pregnant women, using chemiluminescence immunoassay detection of early pregnant women pregnant, mid pregnancy and late pregnancy TSH, FT3, FT4 level, using inductively coupled plasma mass spectrometry to detect the urine iodine level of each pregnancy, pregnant women, according to the urine iodine level grouping of pregnant women, and carry on statistical analysis. **RESULTS** The TSH levels [$M(P25, P75)$] were 0.91 (0.45, 1.36) mIU/L, 1.24 (0.85, 1.66) mIU/L and 1.26 (0.81, 1.76) mIU/L in the early, middle and late stages of pregnancy, respectively. The TSH levels in the middle and late stages of pregnancy were higher than those in the early stages of pregnancy ($P < 0.05$). There was no difference between the middle and late stages of pregnancy ($P > 0.05$). FT3 was 4.21 (3.93, 4.51) pmol/L, 3.76 (3.55, 3.94) pmol/L and 3.68 (3.44, 3.93) pmol/L in early, middle and late pregnancy, respectively, lower than in early and late pregnancy ($P < 0.05$), and there was no difference between middle and late pregnancy ($P > 0.05$). FT4 was 16.34 (15.18, 17.80) pmol/L, 14.38 (12.85, 15.75) pmol/L, 14.03 (12.55, 15.86) pmol/L in the early, middle and late stages of pregnancy, which was lower than that in the early and late stages of pregnancy ($P < 0.05$). There was no difference between the second and third trimester of pregnancy ($P > 0.05$). The level of urinary iodine in pregnant women had no influence on the level and change of TSH, but had influence on the level and change of FT3 and FT4. **CONCLUSION** TSH of pregnant women increased from the early to the second trimester, WHILE FT3 and FT4 decreased from the early to the second trimester. There was no difference in the three hormones between the second and third trimester. Urinary iodine had influence on the changes of thyroid hormone. The monitoring of thyroid hormone and iodine nutritional status of pregnant women should be strengthened in low-water iodine areas to promote maternal and child health.

KEY WORDS: thyroid hormone, urinary iodine, pregnancy, prospective study

甲状腺激素调节人体组织的新陈代谢,对胎儿的正常生长发育,尤其是神经发育至关重要。孕妇甲状腺功能受到孕期碘营养状况和妊娠相关的生理、代谢和激素变化的影响,其功能异常与许多不良出生结局有关,并影响婴儿对宫外生活的适应^[1]。近些年我国妊娠期妇女甲状腺功能异常的患病率逐渐增加^[2],对母婴双方的健康产生的影响需评估。本研究前瞻性的调查低水碘地区的孕妇在妊娠期间血清甲状腺激素水平,分析其变化趋势及尿碘对其影响,为妊娠期甲状腺激素的监测以及改善母婴健康提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象来自中国母婴营养与健康队列,对

河北武强县低碘地区孕妇开展营养现况研究。纳入单胎妊娠的孕妇,排除甲状腺疾病史、服用甲状腺药物、存在恶性肿瘤、无出生结局(失访、流产等)、数据缺失的孕妇,最终纳入 151 例孕妇。入院时收集基础信息(年龄、身高、体重等)。该项目通过中国疾病预防控制中心营养与健康所伦理委员会审查(No. 2016-014),参与研究的孕妇都签署了书面的知情同意书。

1.2 研究方法

采用前瞻性研究,对孕妇在妊娠早期、中期、晚期各采一次空腹肘静脉血,时间是上午 8:00—11:00;孕早期、中期、晚期采集孕妇的随机尿。血液在 3500 r/min 条件下离心 15 min,分离的血清样本和尿样密封并储存在实验室-80℃条件下直至分析。采用化学发光免疫分析法测定血清促甲

甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4), 试剂均购自拜耳公司 (Bayer Healthcare, Siemens, Germany), 操作过程严格参照说明书进行; 尿碘采用电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS, Thermo Fisher Scientific iCAP™ Q, Germany) 测定。

1.3 观察指标

孕妇孕早、中、晚期的 TSH、FT3、FT4、尿碘水平。妊娠期血清 TSH 的参考范围为早期 0.03~4.51 mIU/L、中期为 0.05~4.50 mIU/L、晚期为 0.47~4.54 mIU/L; FT4 的参考范围为早期 11.80~21.00 pmol/L、中期 10.60~17.60 pmol/L、晚期 9.20~16.70 pmol/L^[3]。考虑到分组的样本量, 妊娠期妇女尿碘水平分类标准: <150 g/L 为低尿碘, ≥150 g/L 为正常尿碘。

1.4 统计学分析

采用 SAS 9.4 进行统计学分析, 采用 Shapiro-

Wilk 检验分析定量资料的正态性, 正态分布的数据以均值±标准差表示, 非正态的以中位数和四分位数表示。由于研究数据为重复测量数据, 采用多水平模型及其 PROC MIXED 过程分析 3 种激素随时间的变化, 其中水平 1 为妊娠期, 水平 2 为个体, 固定效应为妊娠期、妊娠期妇女的尿碘水平及妊娠期和尿碘的交互项, 随机效应为妊娠期和个体。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇基本情况

151 例孕妇的年龄为 28.0 (26.0~31.0) 岁, 初产妇 35 例, 经产妇 116 例。孕前的体质指数为 23.4 (21.1~26.0)。孕早、中、晚期 TSH 低于参考值下限分别为 9 例、1 例、10 例, 无高于上限者; FT4 低于参考值下限分别为 2 例、6 例、2 例, 高于参考值上限分别为 11 例、15 例、27 例。TSH、FT3、FT4、尿碘在孕早、中、晚期的值见表 1。

表 1 不同妊娠期甲状腺激素和尿碘的水平 [M (P25, P75)]

妊娠期	样本量	TSH/ (mIU/L)	FT3/ (pmol/L)	FT4/ (pmol/L)	尿碘/ (μg/L)	低尿碘 [n (r/%)]	正常尿碘 [n (r/%)]
孕早期	151	0.91 (0.45~1.36)	4.21 (3.93~4.51)	16.34 (15.18~17.80)	126.45 (81.91~176.65)	95 (62.91)	56 (37.09)
孕中期	151	1.24 (0.85~1.66)	3.76 (3.55~3.94)	14.38 (12.85~15.75)	111.74 (65.46~163.25)	105 (69.54)	46 (30.46)
孕晚期	151	1.26 (0.81~1.76)	3.68 (3.44~3.93)	14.03 (12.55~15.86)	81.06 (47.11~124.26)	122 (80.79)	29 (19.21)

注: TSH: 促甲状腺激素; FT3: 游离三碘甲腺原氨酸; FT4: 游离甲状腺素

2.2 TSH 在不同妊娠期的水平

随机系数模型结果显示与孕早期相比, 孕中期 TSH 增加 0.310 mIU/L, 孕晚期 TSH 增加 0.322 mIU/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与孕中期相比, 孕晚期 TSH 增加 0.012 mIU/L, 差异无

统计学意义 ($P > 0.05$)。在分析 TSH 的时间变化趋势时, 在多水平模型中将尿碘、尿碘与妊娠期的交互项作为协变量加入固定效应, 结果显示孕期尿碘水平及交互项不会改变 TSH 在孕期的变化 (表 2)。

表 2 促甲状腺激素在妊娠期变化的多水平模型分析结果

协变量	估计值	标准误	t 值或 z 值	P 值
固定部分				
妊娠期 (中期 vs. 早期)	0.235	0.176	1.34	<0.001
妊娠期 (晚期 vs. 早期)	0.348	0.190	1.84	<0.001
妊娠期 (中期 vs. 晚期)	-0.032	0.061	-0.52	0.606
尿碘				
正常 vs. 低碘	-0.064	0.094	-0.68	0.499
正常 vs. 中期	0.057	0.126	0.45	0.651

2.3 FT3 在不同妊娠期的水平

随机系数模型显示与孕早期相比, 孕中期 FT3 降低 0.511 pmol/L, 孕晚期降低 0.548 pmol/L, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与孕中期相比, 孕晚期降低 0.037 pmol/L, 差异无统计学意义 ($P >$

0.05)。在分析 FT3 的时间变化趋势时, 在多水平模型中将尿碘、尿碘与妊娠期的交互项作为协变量, 结果显示孕早期不同尿碘水平的 FT3 值不同, 而且交互项的结果显示尿碘会影响 FT3 在孕期的变化 (表 3)。

表3 游离三碘甲腺原氨酸在妊娠期变化的多水平模型分析结果

协变量	估计值	标准误	t 值或 z 值	P 值
固定部分				
妊娠期(中期 vs. 早期)	-0.384	0.060	-6.40	<0.001
妊娠期(晚期 vs. 早期)	-0.473	0.069	-6.82	<0.001
妊娠期(中期 vs. 晚期)	0.090	0.054	1.66	0.100
尿碘				
正常 vs. 低碘	0.250	0.087	2.87	0.005
正常 vs. 中期	-0.374	0.110	-3.40	<0.001

2.4 FT4 在不同妊娠期的水平

随机系数模型结果显示与孕早期相比,孕中期 FT4 降低 2.397 pmol/L,孕晚期降低 2.375 pmol/L,差异有统计学意义($P<0.05$);与孕中期相比,孕晚期增加 0.022 pmol/L,差异无统计学意

义($P>0.05$)。在分析 FT4 的时间变化趋势时,在多水平模型中将尿碘、尿碘与妊娠期的交互项作为协变量,结果显示孕早期不同尿碘水平孕妇的 FT4 值不同,而且交互项结果显示尿碘会影响 FT4 在孕期的变化(表4)。

表4 游离甲状腺素在妊娠期变化的多水平模型分析结果

协变量	估计值	标准误	t 值或 z 值	P 值
固定部分				
妊娠期(中期 vs. 早期)	-1.915	0.356	-5.38	<0.001
妊娠期(晚期 vs. 早期)	-1.950	0.407	-4.79	<0.001
妊娠期(中期 vs. 晚期)	0.034	0.318	0.11	0.914
尿碘				
正常 vs. 低碘	1.375	0.531	2.59	0.011
正常 vs. 中期	-1.371	0.660	-2.08	0.039

3 讨论

本研究采用前瞻性的研究方法分析河北武强县这一低碘地区^[4]的妊娠期妇女甲状腺激素的变化趋势,结果发现孕早期 TSH 水平明显低于中晚期,而 FT3、FT4 在孕中、晚期低于孕早期,三种激素在中期和晚期无差别。此外孕妇尿碘水平在孕早、中、晚期存在显著差异,孕早期高于孕中晚期,孕中晚期无差异。孕妇的尿碘水平会影响 FT3、FT4 水平及其在孕期的变化。生理上可能是因为随着胎儿发育对碘的需求量增加,而且母亲妊娠中期血容量增加明显,改变了甲状腺激素的分布,增加了其代谢,加上孕期肾小球滤过碘的增加,血液中碘浓度降低,致 FT3、FT4 下降,刺激 TSH 的合成增加^[5]。此外因为血清中大部分 T4、甲腺原氨酸(T3)与甲状腺素结合球蛋白(TBG)结合,孕期雌激素的增加会促进 TBG 合成增加和清除减少,TBG 在妊娠中期达到高峰,使得总甲状腺素(TT4)、总三碘甲腺原氨酸(TT3)水平增加^[6-7],而 FT4、FT3 水平平均减少,甲状腺素受体表达的减少也证实了妊娠晚期甲状腺功能的下降^[8]。既往研究发现绒毛膜促性腺激素(hCG)在妊娠第3个月分泌最高峰,其在结构和功能上与 TSH 相似,会暂时抑制 TSH 的分泌,所以前3个月会出现降低,之后出现上升^[9-10]。由于我们没有孕前的甲状腺激素数据,所以无法给予验证。

而部分研究报道妊娠早期至晚期 TSH 水平逐渐上升,FT3、FT4 水平逐渐下降^[11]。这些不同的结果可能是由于不同的人群,不同的地区碘水平和研究的样本量差异,未来可研究不同水碘水平地区之间孕妇的甲状腺功能差异,为完善食盐加碘政策提供依据。

在妊娠期间,甲状腺激素刺激胎儿生长分化和影响神经认知发育。在胎儿甲状腺功能成熟之前,甲状腺激素从母亲获得的^[12]。胎儿甲状腺在妊娠 18~20 周左右开始产生甲状腺激素,此时仍依赖于母体甲状腺激素^[13]。孕妇甲状腺激素水平对母婴健康有重要意义。甲状腺功能障碍的孕妇发生妊娠期糖尿病、胎盘早剥、胎膜早破、早产、流产、子痫、低出生体重等不良妊娠结局风险较高^[14];而 NISHIOKA 等的研究发现孕晚期与孕早期的 TSH 浓度差值 Δ TSH 与胎儿出生体重负相关^[14];此外,孕期母亲的 FT4 与孩子的智商和灰质体积呈倒 U 形关联^[15],而且孕期母亲的 TSH 和 FT4 与后代的 TSH 和 FT4 分别呈强正相关^[16],会影响儿童的甲状腺功能。

目前绝大多数关于妊娠期甲状腺激素水平变化的研究多是横断面的方法,我们采用前瞻性的研究方法,从孕早期开始随访至分娩后,不存在不同妊娠期孕妇不同质的影响,而且我们采用了多水平模型来分析甲状腺激素的变化趋势,多水平

模型可以减少假阳性错误,改善模型拟合效果^[17]。此外,我们纳入了孕妇的尿碘指标,因为碘是甲状腺激素合成的基底物质,现在多用尿碘来反映机体的碘营养状态,既往的研究已经表明其对甲状腺激素水平有直接的影响^[18]。该地区低尿碘孕妇的比例较高,但低甲状腺素的比较低,所以李敏等人提出不能简单的将孕妇尿碘中位数稍低于 150 $\mu\text{g/L}$ 判定为碘营养缺乏,需探讨适宜于我国孕妇人群的判定标准^[19]。除碘营养状况外,对甲状腺激素影响较大的为母亲年龄,而我们纳入的研究对象大多数(91.4%)小于 35 岁,所以未纳入模型中。本研究的局限主要是一未调查孕妇的食物碘摄入,而是随机尿碘代替,由于个体间单点尿碘的高差异性,对碘营养状况的评价可能存在偏差;二是样本量较小,鉴于妊娠中期和晚期的甲状腺激素无差异,更大的样本量可能会达到统计学意义。

本研究不同妊娠期孕妇尿碘和甲状腺激素的结果提示应监测和关注孕妇整个孕期的甲状腺激素水平和碘营养状况,而未来可以扩大样本量调查该地区碘盐的食用率、孕妇碘的摄入量,纳入婴儿的出生结局为碘缺乏病的防控策略和甲状腺功能的检测提供依据。从而改善妊娠结局,促进母婴健康。

参考文献

- [1] SFERRUZZI-PERRI A N, VAUGHAN O R, FORHEAD A J, et al. Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(3) : 298-309.
- [2] SU X, LI M, LIU L, et al. Assessment of thyroid function in children, adults and pregnant and lactating women after long-term salt iodisation measurements [J]. *Br J Nutr*, 2018, 119 (11) : 1245-1253.
- [3] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版) 编撰委员会,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(第 2 版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35 (8) : 636-665.
- [4] 王玉春,王冲,夏晴,等. 衡水市居民生活饮用水水碘分布调查结果分析 [J]. *医学动物防制*, 2014 (7) : 773-775.
- [5] 周德梅,李晓松,姚仲英,等. 不同孕期妊娠妇女尿碘水平调查 [J]. *环境与健康杂志*, 2010 (5) : 441-442.
- [6] DANIEL G. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology [J]. *Endocr Rev*, 1997, 18 (3) : 404-433.
- [7] KENNEDY R L, MALABU U H, JARROD G, et al. Thyroid function and pregnancy: before, during and beyond [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2010, 30 (8) : 774-783.
- [8] SWEENEY T R, MOSER A H, SHIGENAGA J K, et al. Decreased nuclear hormone receptor expression in the livers of mice in late pregnancy [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290 (6) : E1313-1320.
- [9] ABALOVICH M S. Aspectos maternos, placentarios y fetales [J]. *Rev Argent Endocrinol Metab*, 2003, 40 (1) : 23-31.
- [10] CASEY B M, DASHE J S, SPONG C Y, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109 (5) : 1129-1135.
- [11] NISHIOKA E, HIRAYAMA S, UENO T, et al. Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth weight: a longitudinal study of apparently healthy urban Japanese women at very low risk [J]. *Early Hum Dev*, 2015, 91(3) : 181-185.
- [12] 宋诗平,李静. 妊娠期甲状腺疾病的研究进展 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(8) : 505-507.
- [13] BURROW G N, FISHER D A, LARSEN P R. Maternal and fetal thyroid function [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(16) : 1072-1078.
- [14] ABALOVICH M, GUTIERREZ S, ALCARAZ G, et al. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy [J]. *Thyroid*, 2002, 12(1) : 63-68.
- [15] KOREVAAR T I, 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 Endo*, 2016, 4 (1) : 35-43.
- [16] KOREVAAR T I, CHAKER L, JADDOE V W, et al. Maternal and birth characteristics are determinants of offspring thyroid function [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1) : 206-213.
- [17] 冯国双. 重复测量数据的常用统计分析方法 [J]. *中华预防医学杂志*, 2020, 54(7) : 804-812.
- [18] 简玉辉. 妊娠早期妇女尿碘和促甲状腺激素水平与甲状腺功能减退的相关性研究 [J]. *中国现代医药杂志*, 2020, 22(5) : 34-37.
- [19] 李敏,李裕倩,赵丽云,等. 我国孕妇尿碘状况及分布 [J]. *营养学报*, 2020, 42(6) : 547-551.

收稿日期:2021-11-12