

# 东莞市东南片区 3~6 岁儿童甲状腺功能指标参考范围的建立

陈佩宣,曹思敏<sup>△</sup>,吴细妹,贺仪松  
(东莞广济医院检验科,广东东莞 523690)

**摘要:**目的 建立东莞市东南片区 3~6 岁儿童甲状腺功能指标的参考范围,为该年龄阶段儿童甲状腺功能异常提供科学诊断依据。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2018 年 7 月到该院进行入幼或入学体检,且出生后一直在该地区生活的 3~6 岁健康儿童 290 例作为研究对象,采集空腹静脉血 3~4 mL 后分离血清,采用电化学发光免疫分析法检测血清总三碘甲腺原氨酸(TT3)、血清总甲状腺素(TT4)、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH),依照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)EP28-A3c 文件的相关要求,以 95%可信区间( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )统计方法确定 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 参考范围。**结果** 经统计分析,3~6 岁儿童 TT3 为 1.60~2.95 nmol/L,TT4 为 78.60~165.50 nmol/L,FT3 为 4.00~7.60 pmol/L,FT4 为 13.30~23.10 pmol/L,TSH 为 0.82~3.53  $\mu$ IU/mL;不同性别儿童甲状腺功能指标参考范围比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );新建立的参考范围与厂家提供的参考范围比较有较大差别。**结论** 利用新建立的儿童甲状腺功能指标参考范围能更准确解释该地区 3~6 岁儿童甲状腺功能的检测结果,有助于该年龄阶段儿童甲状腺疾病的诊断、治疗和监测。

**关键词:**甲状腺功能; 参考范围; 儿童

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0830-04

## Establishment of reference range of thyroid function in 3-6 years old children in southeast district of Dongguan city

CHEN Peixuan, CAO Simin<sup>△</sup>, WU Ximei, HE Yisong

(Department of Clinical Laboratory, Dongguan Guangji Hospital, Dongguan, Guangdong 523690, China)

**Abstract: Objective** To establish a reference range for thyroid function in children aged 3 to 6 years in the southeast of Dongguan city, and to provide a scientific diagnosis basis for thyroid function in children of this age group. **Methods** A total of 290 children aged 3 to 6 years old who had been in kindergarten or physical examination in our hospital from August 2017 to July 2018 were selected, who had been living in the region since birth. A total of 3 to 4 mL of fasting venous blood of these children was collected. The serum levels of total triiodothyronine (TT3), serum total thyroxine (TT4), serum free triiodothyronine (FT3), serum free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) were measured by Roche Cobas E601 electrochemiluminescence immunoassay. The reference ranges of TT3, T4, FT3, FT4 and TSH were determined in accordance with the relevant requirements of the American Society for Clinical and Laboratory Standards (CLSI) EP28-A3c, with 95% CI ( $P_{2.5} - P_{97.5}$ ) confidence interval statistical method. **Results** After statistical analysis, the reference range of thyroid function and function for children 3 to 6 years old in the region was established. TT3 was 1.60-2.95 nmol/L, TT4 was 78.60-165.50 nmol/L, FT3 was 4.00-7.60 pmol/L, FT4 was 13.30-23.10 pmol/L and TSH was 0.82-3.53  $\mu$ IU/mL. Reference range of different gender had no statistically significance ( $P>0.05$ ). The newly established reference range was quite different from the reference range provided by the manufacturer. **Conclusion** Using the newly established reference parameters for children's thyroid function can more accurately explain the detection of thyroid function in children of 3-6 years old in this region, which is helpful for the diagnosis, treatment and monitoring of thyroid disease.

**Key words:** thyroid function; reference range; children

甲状腺激素是人体非常重要的内分泌激素,与受体结合后,主要影响营养物质的代谢过程,同时参与维持骨骼、神经系统的发育及正常功能,此外还可产生类似肾上腺素受体激动样效应,如加快心率、增加

心肌氧耗和扩张周围血管等<sup>[1]</sup>。当甲状腺功能紊乱时,会产生诸多疾病危害人类身体健康,甚至危及生命。临床判断甲状腺功能状况的指标主要有甲状腺激素[总三碘甲腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、

游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]和促甲状腺素(TSH)等指标。这些指标试剂厂家提供的参考范围大多数是基于健康成人(>18岁)的检测结果建立起来的,而根据以上参考范围对儿童甲状腺功能正常与否做出判断,就有可能出现错误诊断。不同民族、地域、年龄、性别、妊娠状态、饮食习惯、检测系统等因素都会对甲状腺功能指标产生影响,因此,各地区的临床实验室应根据年龄、妊娠状态、检测方法等实际情况建立属于自己的甲状腺功能指标参考范围。本实验室旨在建立东莞市东南片区3~6岁儿童甲状腺功能指标参考范围,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2017年8月至2018年7月到本院进行入幼或入学体检,且出生后一直在本地区生活的3~6岁健康儿童作为研究对象,并对有下列情况进行排除:(1)甲状腺肿大、甲状腺病史或家族史;(2)服用过影响甲状腺功能药物;(3)患垂体疾病、生长发育迟缓、肥胖等内分泌疾病,先天性心脏病,神经系统疾病,代谢病,自身免疫系统疾病;(4)甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)或甲状腺球蛋白抗体(TGAb)阳性。所有研究对象由本院内分泌专家进行逐一检查,最终确认合格纳入对象290例,其中男158例,女132例。

**1.2 仪器与试剂** 罗氏Cobas E601电化学发光免疫分析仪及其原装配试剂,所有试剂都在有效期内使用,严格按照仪器及试剂说明书操作。仪器使用前参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)EP9-A2文件<sup>[2]</sup>,对仪器进行各项性能评价,各指标均符合临床使用要求才投入使用。

**1.3 方法** 采集研究对象空腹静脉血3~4 mL,置37℃水浴箱水浴20~30 min,以1 760×g离心力离心10 min分离血清,用罗氏Cobas E601电化学发光免疫分析仪进行TT3、T4、FT3、FT4、TSH、TPOAb、TGAb等项目检测。每批标本检测时均需带有伯乐3个浓度水平的质控品,质控结果均须在靶值10%以内才视为室内质控在控,研究对象的检测数据才能被视

为有效数据纳入统计。计算D值和R值,D值=极大值或极小值与相邻值之间的绝对差值;R值=所有观测值的全距,即极大值与极小值间的差值。当某个观测值的D值≥1/3R值时,该值应当作为离群值剔除。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS19.0软件进行数据处理和统计分析。各指标参考范围按照CLSI EP28-A3c文件的相关规定<sup>[3]</sup>,取95%可信区间。每个指标采用 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 作为参考范围;非正态分布的计量资料的组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 质量保证** 仪器每批次检测室内质量控制都在靶值10%以内;参加2018年4月份广东省临床检验中心的室间质量评价,每个项目5个质控物,成绩全部合格。

**2.2 剔除TPOAb或TGAb阳性样本和离群值** 本研究所有检测数据TPOAb或TGAb全部为阴性,D/R值均小于1/3,故所纳入的290例研究对象的检测数据都符合纳入标准,予以保留。

**2.3 建立参考范围** 采用95%可信区间( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )的统计方法建立本地区3~6岁儿童甲状腺功能指标参考范围,各指标参考范围见表1。

表1 东莞市东南片区3~6岁儿童甲状腺功能指标参考范围(n=290)

指标	中位数(M)	$P_{2.5}$	$P_{97.5}$
TT3(nmol/L)	2.37	1.60	2.95
TT4(nmol/L)	120.00	78.60	165.50
FT3(pmol/L)	5.84	4.00	7.60
FT4(pmol/L)	17.60	13.30	23.10
TSH( $\mu$ IU/mL)	2.13	0.82	3.53

**2.4 不同性别间甲状腺功能指标的比较** 对不同性别儿童甲状腺功能指标进行比较,结果显示,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表2 不同性别儿童甲状腺功能指标比较[M( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )]

性别	n	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)
男	158	2.41(1.75~2.95)	126.00(85.10~165.50)	5.78(4.00~7.60)	17.10(13.30~23.00)	2.05(0.82~3.40)
女	132	2.31(1.60~2.86)	120.00(78.60~162.30)	5.91(4.19~7.60)	18.90(14.15~23.10)	2.20(0.95~3.53)
U		0.355	0.502	1.360	0.881	0.955
P		0.613	0.463	0.267	0.357	0.352

表3 本研究建立的参考范围与厂家提供的参考范围比较( $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ )

项目	TT3(nmol/L)	TT4(nmol/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/mL)
本研究建立	1.60~2.95	78.60~165.50	4.00~7.60	13.30~23.10	0.82~3.53
厂家提供	1.30~3.10	66.00~181.00	3.10~6.80	12.00~22.00	0.27~4.20

2.5 本研究建立的参考范围与厂家提供的参考范围比较 两者比较存在较大差别,尤其是 TSH 的参考范围差别更大,见表 3。

### 3 讨 论

甲状腺疾病是一种常见的内分泌疾病,其类型较多,主要包括甲状腺功能亢进症(俗称甲亢)、甲状腺功能减退症(俗称甲减)、甲状腺炎、甲状腺肿、甲状腺结节、甲状腺癌等疾病。实验室主要通过检测甲状腺激素(FT3、FT4、TT3、TT4)和促甲状腺素(TSH)等指标的检测,来初步诊断甲状腺功能状况,这也是早期诊断甲状腺功能是否异常最有效的方法<sup>[4]</sup>。我国目前大多数实验室检测甲状腺功能指标采用的是进口检测系统,参考范围均参照试剂说明书设定,易导致临床对甲状腺疾病的误诊和漏诊<sup>[5]</sup>。有研究显示,不同地区碘摄入量、激素水平及自身免疫状况不同会导致妊娠期女性甲状腺功能指标测定结果与非妊娠女性的不同<sup>[6-8]</sup>;在《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》<sup>[9]</sup>中也建议各地区实验室都应建立自己的妊娠期女性甲状腺功能指标参考范围。儿童作为人群中的一个特殊群体,其甲状腺功能检测结果解释虽然与成人相似,但甲状腺激素对儿童的生长发育意义重大,尤其是对神经系统和智力的发育最为重要<sup>[10]</sup>。在对儿童甲状腺功能检测结果解释时需注意下丘脑-垂体-甲状腺轴的成熟度,应用时要考虑特定年龄段的参考范围,对参考范围的解释应基于从胎儿到成年甲状腺的生理状态之上<sup>[11]</sup>。加拿大提倡全世界各地区应建立适合儿科学的甲状腺功能指标的参考区间<sup>[12]</sup>;李怀远等<sup>[13]</sup>统计得出在不同年龄段建立的参考范围大多数都具有统计学意义( $P < 0.05$ );王佳等<sup>[14]</sup>指出建立的参考值与试剂厂商提供的参考值有一定差距;林来祥等<sup>[15]</sup>从我国南部、中部和北部共 6 个省份获取 664 例 8~10 岁的学龄儿童进行甲状腺功能各项指标检测,结果显示,儿童的甲状腺功能各项指标参考范围与成人参考范围完全不同,普遍高于成人,尤其 TSH 较为明显。以上研究表明,儿童甲状腺功能各项指标随着不同的年龄阶段参考区间有所不同,不能把成人的参考区间作为判断儿童甲状腺功能状况的参考依据。

本研究采用罗氏 Cobas E601 电化学发光免疫分析仪检测儿童甲状腺功能各项指标(FT3、FT4、TT3、TT4、TSH、TGAb、TPOAb),对检测结果进行分析,按照相关参考文件的统计方法进行统计<sup>[3]</sup>,建立了本地区 3~6 岁儿童甲状腺功能各项指标参考范围。从新建立的参考范围中可以看出,甲状腺功能各项指标参考范围均小于厂家提供的参考范围,并且所有新建指标参考范围下限与 FT3 及 FT4 的参考范围上限比厂家提供的都高,尤其是 TSH 下限更为明显。本研究认为,新建立的参考范围比厂家提供的参考范围小的原因主要与研究对象年龄范围不同有关,厂家提

供的参考范围主要是基于成人全年龄段所建立的,年龄跨度大,尤其是妊娠女性和老年人由于自身免疫功能的改变,甲状腺功能指标波动范围也较大,而本研究只针对 3~6 岁儿童这一年龄跨度较小的特定群体,所以其各项甲状腺功能指标相对稳定;新建立的参考范围下限及 FT3 和 FT4 参考范围上限偏高,原因可能为与研究对象处于生长发育旺盛期,机体需要维持相对较高的甲状腺激素水平有关。本研究还比较了 3~6 岁儿童不同性别间甲状腺功能指标参考范围,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这与相关报导一致<sup>[16-17]</sup>。由于受到研究对象数量限制,本研究没有对其他年龄阶段儿童参考范围加以研究,有待收集足够数量的研究对象后加以完善。

使用本研究建立的参考范围作为本地区评价 3~6 岁儿童甲状腺功能状况的参考依据,有利于对儿童甲状腺功能异常做出准确诊断,也有利于筛查出临床症状不明显或者是亚临床状态的甲状腺功能轻度异常者,对疾病的早发现早治疗有重要意义;但同时也应注意使用新建立的参考范围同样也会出现假阳性结果,这就需要借助其他的检查手段(如 B 超),结合临床表现、病史等加以综合分析。总之,由于儿童处在生长发育期其生物参考范围容易受到外界诸多因素的影响<sup>[18]</sup>,以及甲状腺激素与促甲状腺素之间的相互调节<sup>[19-20]</sup>,不同地区间应建立适合本地区儿童的甲状腺功能指标参考范围,为临床准确诊断儿童甲状腺疾病提供科学理论依据。

### 参考文献

- [1] 丛玉隆,尹一兵,陈瑜,等. 检验医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:734-735.
- [2] Clinic and Laboratory Standard Institute. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline-Second edition:EP9-A2[S]. Wayne,PA, USA:CLSI,2010.
- [3] Clinic and Laboratory Standard Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory:C28-A3 [S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2008.
- [4] OGUNDELE M O,WATERSON M. When should we be conducting thyroid function tests in newborns and young infants? [J]. Arch Dis Child,2010,95(2):151-152.
- [5] STRICKER R,ECHENARD M,EBERHART R,et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals[J]. Eur J Endocrinol,2007,157(4):509-514.
- [6] 赵志敏,刘笑春,宋杨英,等. 深圳市龙岗区妊娠妇女甲状腺功能指标参考范围的建立[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(16):2229-2233.
- [7] 何彩华,刘运华. 776 例孕早期妇女甲状腺功能筛查结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(16):2242-2243.
- [8] 蔡文倩,胡晞江,姚婷,等. 武汉地区不同妊娠期女性血清甲状腺激素参考范围的建立[J]. 实用医(下转第 856 页)

- TE A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(5):1187-1195.
- [13] HUANG X. Association of serum levels of adipocyte fatty Acid-Binding protein and High-Sensitivity C reactive protein with severity of acute ischemic stroke[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2):359-361.
- [14] 吴硕, 赵延欣. MMP-9、CD147、hs-CRP、IL-6 对急性脑梗死伴微出血的诊断价值[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(2):98-100.
- [15] 刘昕, 高小平, 梁辉, 等. 急性脑梗死溶栓前后血清 S100B 含量的变化[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2016, 3(10):12-13.
- [16] YE H, WANG L, YANG X, et al. Serum S100B levels May be associated with cerebral infarction: a meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(1/2):81-88.
- [17] 陈颀, 李宏毅, 张敏. 急性缺血性脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平与神经功能缺损程度的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(1):44-45.
- [18] TIAN Y, JIA H, LI S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51):e9413.
- [19] OHIRA T, SHAHAR E, CHAMBLESS L E, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes—The atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2006, 37(10):2493-2498.
- [20] KUMAR A, MISRA S, SAGAR R, et al. Relationship between Factor V Leiden Gene Variant and Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(3):284-288.
- [21] FELLING R J, SONG H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268:37-45.
- [22] NOZAKI T, SUGIYAMA S, KOGA H, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54:601-608.
- [23] LU Y, LI L, YAN H, et al. Endothelial microparticles exert differential effects on functions of Th1 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6):5396-5404.
- [24] BEREZIN A E, KREMZER A A, SAMURA T A, et al. Predictive value of apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio in advanced chronic heart failure patients[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(5/6):403-411.
- [25] FAN Y, WANG L, LI Y, et al. Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients[J]. *Circ J*, 2014, 78(1):206-214.
- [26] LEROYER A S, EBRAHIMIAN T G, COCHAIN C A, et al. Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis[J]. *Circulation*, 2009, 119(21):U114-2808.
- [27] SCHOBER A, WEBER C. Mechanisms of MicroRNAs in Atherosclerosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11:583-616.

(收稿日期:2018-09-12 修回日期:2018-12-21)

(上接第 830 页)

- 学杂志, 2017, 33(24):4082-4086.
- [9] 中华医学会内分泌学会, 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5):354-359.
- [10] GHASSABIAN A, BONGERS-SCHOKKING J J, DE RIJKE Y B, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study[J]. *Thyroid*, 2012, 22(2):178-186.
- [11] 刘杉, 熊丰, 雷培芸. 儿童甲状腺疾病实验室检查及其临床意义[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(9):662-665.
- [12] JUNG B, ADELI K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(16/17):1589-1595.
- [13] 李怀远, 蒋黎敏, 钱悦平, 等. 上海地区儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J]. *检验医学*, 2016, 31(12):1045-1049.
- [14] 王佳, 陈莎, 艾洪武, 等. 武汉地区健康儿童甲状腺功能指标正常参考值研究[J]. *广东医学*, 2014, 35(14):2268-2270.
- [15] 林来祥, 孙毅娜, 李永梅, 等. 我国部分地区 8~10 岁学龄儿童甲状腺功能指标的参考值范围[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(1):42-45.
- [16] KAPELARI K, KIRCHLECHNER C, HÖGLER W, et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 27(8):15.
- [17] 徐应波, 龚麒麟. 曲靖地区不同年龄健康儿童甲状腺功能指标正常参考范围的建立[J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(15):159-162.
- [18] 吉颖, 周星, 姜函, 等. 重庆地区儿童降钙素原生物参考区间的建立[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(14):1935-1936.
- [19] DHINGRA S, OWEN P J, LAZARUS J H, et al. Resistance to thyroid hormone in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(2 Pt 2):501-503.
- [20] BUDENHOFER B K, DITSCH N, JESCHKE U, et al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(1):1-7.

(收稿日期:2018-08-26 修回日期:2018-12-12)