

齐齐哈尔某医院儿童甲状腺功能指标 参考值范围建立的应用研究

刘文秀 刘大鹏 徐东珠 房丹丹 邢丽丽 张爱雪

作者单位: 161002 黑龙江齐齐哈尔, 齐齐哈尔市中医医院检验科

通信作者: 刘文秀, Email: 1062732257@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2021.04.012

【摘要】 目的 建立黑龙江省齐齐哈尔某医院不同年龄段健康儿童甲状腺功能指标的参考值范围, 从而为儿童健康体检和疾病诊治提供科学依据。方法 收集 2020 年 3—12 月在齐齐哈尔市中医医院进行健康体检或入园、入学体检的 644 名儿童的临床资料, 所有儿童出生后均一直居住在齐齐哈尔地区, 其中男性 390 名, 女性 254 名。将其分为 5 个年龄组, 分别为 0~3 个月 (162 名)、4 个月~1 岁 (170 名)、2~3 岁 (115 名)、4~6 岁 (103 名) 和 7~14 岁 (94 名)。使用全自动免疫分析系统检测所有儿童的甲状腺功能相关指标 [促甲状腺素 (TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (T_3)、甲状腺素 (T_4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)], 比较和分析不同年龄组以及组中不同性别儿童的上述指标水平, 建立齐齐哈尔地区不同年龄段儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围。结果 不同年龄组儿童 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平比较差异均有统计学意义; 各年龄组内不同性别儿童的 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平比较差异均无统计学意义。确定各年龄组儿童的 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 正常参考值范围分别为: 0~3 个月: TSH 0.60~18.84 mU/L, T_3 0.67~3.83 nmol/L, T_4 65.13~159.10 nmol/L, FT_3 2.64~8.08 pmol/L, FT_4 11.91~23.49 pmol/L; 4 个月~1 岁: TSH 0.21~4.06 mU/L, T_3 1.26~3.90 nmol/L, T_4 73.31~146.23 nmol/L, FT_3 2.98~8.76 pmol/L, FT_4 8.68~20.80 pmol/L; 2~3 岁: TSH 0.20~3.34 mU/L, T_3 1.23~3.66 nmol/L, T_4 61.90~139.97 nmol/L, FT_3 3.30~9.31 pmol/L, FT_4 11.67~22.09 pmol/L; 4~6 岁: TSH 0.35~4.14 mU/L, T_3 1.83~3.97 nmol/L, T_4 71.01~151.38 nmol/L, FT_3 4.37~10.50 pmol/L, FT_4 12.99~24.86 pmol/L; 7~14 岁: TSH 0.33~4.80 mU/L, T_3 1.52~3.86 nmol/L, T_4 67.96~135.27 nmol/L, FT_3 4.58~9.52 pmol/L, FT_4 13.01~21.32 pmol/L。结论 齐齐哈尔中医医院检测到的儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围与厂家提供的成人正常参考值范围有明显差异。应建立本地区儿童甲状腺功能指标的正常参考值范围, 反映儿童的实际情况, 为临床应用提供科学依据。

【关键词】 甲状腺功能相关指标; 参考范围; 齐齐哈尔地区; 健康儿童

Application research on establishment of reference ranges of thyroid function indexes for children in a hospital in Qiqihar area

Liu Wenxiu, Liu Dapeng, Xu Dongzhu, Fang Dandan, Xing Lili, Zhang Aixue. Department of Clinical Laboratory, Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qiqihar 161002, Heilongjiang, China

Corresponding author: Liu Wenxiu, Email: 1062732257@qq.com

【Abstract】 Objective To establish the reference ranges of thyroid function indexes of healthy children of different ages in a hospital in Qiqihar, Heilongjiang Province, so as to provide scientific basis for children's health examination and disease diagnosis. **Methods** The clinical data of 644 children (including 390 males and 254 females) who have been living in Qiqihar area since their birth were collected from March to December 2020 for health check-up or kindergarten and school admission check-up in Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine. They were divided into five age groups such as 0-3 months (162 children), 4 months-1 year old (170 children), 2-3 years old (115 children), 4-6 years old (103 children) and 7-14 years old (94 children). The thyroid function related indexes were measured by automatic immune analysis system, including thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), free triiodothyronine (FT_3), and free thyroxine (FT_4). The results of above indexes in each group were compared and analyzed to establish the normal reference ranges of thyroid function related indexes in children of different ages. **Results** There were significant differences in the levels of TSH, T_3 , T_4 , FT_3 and FT_4 among children of different age groups. There were no significant differences in levels of TSH, T_3 , T_4 , FT_3 and FT_4 among children of different sex groups. The normal reference ranges of TSH, T_3 , T_4 , FT_3 and FT_4 of each age group were determined as follows: 0-3 months: TSH 0.60-18.84 mU/L, T_3 0.67-3.83 nmol/L, T_4 65.13-159.10 nmol/L, FT_3 2.64-8.08 pmol/L, FT_4 11.91-23.49 pmol/L; 4 months-1 year old: TSH 0.21-4.06 mU/L,

T₃ 1.26–3.90 nmol/L, T₄ 73.31–146.23 nmol/L, FT₃ 2.98–8.76 pmol/L, FT₄ 8.68–20.80 pmol/L; 2–3 years old: TSH 0.20–3.34 mU/L, T₃ 1.23–3.66 nmol/L, T₄ 61.90–139.97 nmol/L, FT₃ 3.30–9.31 pmol/L, FT₄ 11.67–22.09 pmol/L; 4–6 years old: TSH 0.35–4.14 mU/L, T₃ 1.83–3.97 nmol/L, T₄ 71.01–151.38 nmol/L, FT₃ 4.37–10.50 pmol/L, FT₄ 12.99–24.86 pmol/L; 7–14 years old: TSH 0.33–4.80 mU/L, T₃ 1.52–3.86 nmol/L, T₄ 67.96–135.27 nmol/L, FT₃ 4.58–9.52 pmol/L, FT₄ 13.01–21.32 pmol/L. **Conclusions** The normal reference ranges of thyroid function indexes in children of Qiqihar Hospital of Traditional Chinese Medicine are significantly different from those of adults provided by the manufacture. The establishment of normal reference ranges of thyroid function indexes in children of this region can truly reflect the actual situation of children and provide a scientific basis for clinical application.

【Key words】 Thyroid function related index; Reference range; Qiqihar area; Healthy child

儿童的生长发育与内分泌功能有着密切关系。从胚胎形成到青春发育期,整个机体处于动态发展过程中,而内分泌系统参与维持该过程的自稳机制。甲状腺作为人体最重要的内分泌器官,在儿童的整个生长发育过程中具有重要作用,影响营养物质代谢和肌肉、骨骼、心脏以及神经系统等多器官系统的发育和成长。近年来,用于检测甲状腺功能相关指标最常用的手段是化学发光法,但由于仪器和试剂品牌不同,厂家提供的相关指标正常参考值范围均有差异,且通常各试剂厂家仅提供成人甲状腺功能相关指标的正常参考值范围,未提供儿童的正常参考值范围。这给儿童甲状腺疾病的诊断及治疗带来了困难。为提供较准确的健康儿童甲状腺功能相关指标正常参考值范围,本研究基于实验室已有设备、试剂和检测方法,建立齐齐哈尔中医医院儿童甲状腺功能指标的正常参考值范围,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2020 年 3—12 月在本院进行体检的 0~14 岁儿童的临床资料。

1.1.1 纳入标准 ① 在本院进行健康体检或入园、入学体检的儿童;② 出生后一直居住在齐齐哈尔地区;③ 身体健康。

1.1.2 排除标准 ① 经查体、问询和检验等相关检查,具有甲状腺肿或甲状腺疾病家族史;② 患有其他内分泌疾病,如垂体瘤、生长发育迟缓、肥胖等;③ 患有严重的心、肺、肝、肾、胃肠道疾病;④ 具有影响甲状腺药物的服药史;⑤ 甲状腺自身抗体〔甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TGAb)]检测阳性。

1.1.3 研究分组 符合条件的体检儿童共 644 名,其中男性 390 名,女性 254 名。根据年龄分为 5 组,分别为 0~3 个月 162 名,4 个月~1 岁 170 名,2~3 岁 115 名,4~6 岁 103 名,7~14 岁 94 名。

1.1.4 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:2021-14),所有检测均获得过监护人的知情同意。

1.2 试剂和仪器 使用仪器为中国迈克生物有限公司生产的全自动化学发光免疫分析系统 i3000,检测试剂为促甲状腺素(thyroidstimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(3, 5, 3-triiodothyronine, T₃)、甲状腺素(thyroxine, T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(free 3, 5, 3-triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TPOAb、TGAb 配套试剂,批号分别为 1220091、1120081、1120091、1020091、1120101、1020081、0920073,由中国迈克生物有限公司生产。质控品为美国伯乐实验有限公司生产的免疫分析质控物,批号为 40381、40382、40383。检测方法按仪器和试剂盒说明书进行,试剂批内变异系数(coefficient of variation, CV) < 3%,批间 CV < 5%。

1.3 检测方法

1.3.1 样本采集与处理 使用真空促凝胶采血管采集受试者空腹静脉血 3~4 mL,避免脂血和溶血,静置 10 min 后,以 4 000 r/min 离心 15 min 分离血清,置于 -80 °C 低温冰箱保存待测。检测项目为 TSH、T₃、T₄、FT₃、FT₄、TPOAb、TGAb。检测前复融血清并充分混匀,上机检测。

1.3.2 检测数据的质量保证 使用迈克 i3000 全自动免疫分析系统甲状腺激素试剂盒自带定标液进行定标,定标通过方可上机使用。每日检测 3 个浓度水平的质控品(美国伯乐实验有限公司),质控结果均在靶值 10% 以内,视为室内质控在控,检测数据方为有效数据。若受试者的 TPOAb 或 TGAb 检测结果为阳性,此受检者的其他数据将不被纳入统计数据。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 \geq $1/3$ 的 R 值时,此结果应剔除,不纳入统计数据。

1.4 统计学分析

1.4.1 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行分析处理,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不同性别和不同年龄段间比较分别采用独立样本 *t* 检验和方差分析;不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.4.2 正常参考值范围的建立 不同年龄段间甲状腺相关指标的比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计算各年龄段儿童的甲状腺功能相关指标,以中位数(百分位数)[$M(P_{2.5}, P_{97.5})$] 中的 2.5% ~ 97.5% 区间作为正常参考值范围。

2 结果

2.1 不同年龄段儿童甲状腺功能相关指标水平比较 不同年龄段间 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各年龄段内不同性别儿童甲状腺功能相关指标水平比较 各年龄段内不同性别儿童甲状腺功能相关指标水平比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

2.3 各年龄段儿童甲状腺功能相关指标正常参考值范围 计算差异具有统计学意义的各年龄段儿童甲状腺相关指标的 2.5% ~ 97.5% 区间,作为各指标的正常参考值范围。见表 3。

3 讨论

甲状腺功能相关指标对儿童的生长发育和智力发育极为重要。吴梅^[1]研究指出,妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)孕妇的血糖水平高低可对新生儿甲状腺功能和血脂水平产生影响,孕期若血糖控制理想,则新生儿的甲状腺功能和血脂水平与正常新生儿无明显差异。近年来,甲状腺疾病的发病率逐年增高,对于该疾病的主要筛

表 1 不同年龄段儿童甲状腺功能相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

年龄	人数(名)	TSH (mU/L)	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)
0~3个月	162	5.43 \pm 4.62	2.22 \pm 0.85	108.77 \pm 23.39	5.39 \pm 1.53	17.25 \pm 3.05
4个月~1岁	170	1.45 \pm 0.99	2.74 \pm 0.70	103.52 \pm 18.90	5.99 \pm 1.49	14.74 \pm 2.91
2~3岁	115	1.48 \pm 0.79	2.59 \pm 0.61	103.32 \pm 20.59	6.39 \pm 1.51	16.67 \pm 2.47
4~6岁	103	1.85 \pm 0.89	2.88 \pm 0.50	109.05 \pm 18.80	7.18 \pm 1.40	17.57 \pm 2.71
7~14岁	94	1.90 \pm 1.02	2.73 \pm 0.60	100.18 \pm 17.32	6.70 \pm 1.20	16.77 \pm 2.06
F值		70.232	25.067	11.147	35.187	25.127
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: TSH 为促甲状腺素, T_3 为三碘甲状腺原氨酸, T_4 为甲状腺素, FT_3 为游离三碘甲状腺原氨酸, FT_4 为游离甲状腺素

表 2 各年龄段不同性别儿童甲状腺功能相关指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

年龄	性别	人数(名)	TSH (mU/L)	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)
0~3个月	男性	99	5.03 \pm 4.30	2.29 \pm 0.93	109.12 \pm 23.71	5.47 \pm 1.65	17.06 \pm 3.04
	女性	63	6.37 \pm 5.19	2.11 \pm 0.72	108.88 \pm 22.63	5.25 \pm 1.32	17.58 \pm 3.07
4个月~1岁	男性	100	1.62 \pm 1.00	2.75 \pm 0.76	103.70 \pm 21.04	6.07 \pm 1.57	14.82 \pm 2.89
	女性	70	1.21 \pm 0.93	2.72 \pm 0.60	103.26 \pm 15.37	5.86 \pm 1.37	14.64 \pm 2.96
2~3岁	男性	71	1.45 \pm 0.70	2.58 \pm 0.67	102.18 \pm 21.52	6.42 \pm 1.55	16.91 \pm 2.60
	女性	44	1.55 \pm 0.92	2.62 \pm 0.49	105.13 \pm 19.12	6.34 \pm 1.45	16.28 \pm 2.24
4~6岁	男性	59	1.75 \pm 0.93	2.94 \pm 0.49	107.21 \pm 19.75	7.14 \pm 1.43	17.97 \pm 2.89
	女性	44	2.02 \pm 0.81	2.82 \pm 0.51	111.58 \pm 17.31	7.23 \pm 1.39	17.02 \pm 2.36
7~14岁	男性	61	1.83 \pm 0.76	2.75 \pm 0.66	100.23 \pm 18.30	6.61 \pm 1.21	16.65 \pm 2.01
	女性	33	2.03 \pm 1.38	2.72 \pm 0.46	100.09 \pm 15.57	6.87 \pm 1.19	17.00 \pm 2.18

注: TSH 为促甲状腺素, T_3 为三碘甲状腺原氨酸, T_4 为甲状腺素, FT_3 为游离三碘甲状腺原氨酸, FT_4 为游离甲状腺素

表 3 不同年龄段儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围 [$M(P_{2.5}, P_{97.5})$]

年龄	人数(名)	TSH (mU/L)	T_3 (nmol/L)	T_4 (nmol/L)	FT_3 (pmol/L)	FT_4 (pmol/L)
0~3个月	162	3.41 (0.60, 18.84)	2.19 (0.67, 3.83)	107.99 (65.13, 159.10)	5.72 (2.64, 8.08)	16.13 (11.91, 23.49)
4个月~1岁	170	1.24 (0.21, 4.06)	2.82 (1.26, 3.90)	101.93 (73.31, 146.23)	5.94 (2.98, 8.76)	14.86 (8.68, 20.80)
2~3岁	115	1.39 (0.20, 3.34)	2.62 (1.23, 3.66)	101.90 (61.90, 139.97)	6.38 (3.30, 9.31)	16.67 (11.67, 22.09)
4~6岁	103	1.71 (0.35, 4.14)	2.89 (1.83, 3.97)	107.64 (71.01, 151.38)	6.96 (4.37, 10.50)	17.40 (12.99, 24.86)
7~14岁	94	1.83 (0.33, 4.80)	2.69 (1.52, 3.86)	103.16 (67.96, 135.27)	6.57 (4.58, 9.52)	16.63 (13.01, 21.32)

注: TSH 为促甲状腺素, T_3 为三碘甲状腺原氨酸, T_4 为甲状腺素, FT_3 为游离三碘甲状腺原氨酸, FT_4 为游离甲状腺素

查手段是采集血样,检测甲状腺功能相关指标以及甲状腺彩超。甲状腺功能相关指标受下丘脑-垂体-甲状腺轴控制,下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH), TRH 促进垂体分泌 TSH, TSH 促进靶器官甲状腺分泌 T_3 和 T_4 , 而 T_3 、 T_4 可反馈抑制 TRH 分泌,同时 T_3 、 T_4 也阻滞 TRH 对 TSH 释放的兴奋作用。由于儿童下丘脑-垂体-甲状腺轴尚未发育成熟,导致甲状腺功能指标随着年龄增长发生着动态变化。有资料表明,老年人群与年轻人群及儿童的激素水平有差异,儿童 TSH 水平高于成人^[2]。加拿大提倡世界不同地区应建立适合儿童的甲状腺功能相关指标正常参考值区间^[3]。目前国外已有关于年龄为 1 d ~ 19 岁儿童甲状腺功能相关指标正常参考值范围的报道^[4]。林来祥等^[5]调查结果显示,儿童的各项甲状腺功能相关指标正常参考值范围普遍高于成人,尤其 TSH 的差异较明显。这也是本研究的意义所在,为了更好地实现精准化医疗,应用本实验室测定所用仪器、试剂、方法建立适合高寒地区儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围。

本研究结果表明,各年龄组不同性别儿童间甲状腺功能相关指标水平比较差异均无统计学意义,与文献报道一致^[6]。但不同年龄组儿童间 TSH、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平比较差异均有统计学意义。新生儿出生后甲状腺功能相关指标水平处于动态变化中,其中 TSH 在 0~3 个月水平较高,3 个月后 TSH 水平大幅下降,再逐渐回升趋于稳定,接近成人水平。而在本研究儿童整个年龄段中, T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 水平并没有与 TSH 的升降形成相应的正反馈,说明儿童下丘脑-垂体-甲状腺轴尚未发育成熟,因此儿童甲状腺功能相关指标与成人不同,具有独立特征。最终本研究确定的儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围与成人也有差异。

由于先天性甲状腺功能减低症在生命早期即严重损害小儿的神经系统功能,因此对甲状腺激素不足的早期诊断至关重要,一般婴儿出生后 1~2 个月即开始治疗者遗留神经系统损伤的概率降低^[7]。仅凭临床表现及物理检查对甲状腺疾病,尤其是亚临床甲状腺功能异常的诊断敏感度和特异度常较低^[8]。要想早发现早治疗,凭借实验室提供的指标应该是最有效和最快捷的手段^[9]。此外在严重感

染发生早期出现的下丘脑-垂体-甲状腺轴功能改变与患者病情危重程度及住院病死率密切相关^[10],也需要提供适合不同人群的甲状腺功能相关指标正常参考值范围。本研究中检测所用仪器是中国迈克生物有限公司提供的 i3000 全自动化学发光免疫分析系统,其配套试剂说明书中未提供儿童的正常参考值范围,而从检测结果来看,本地区儿童甲状腺功能相关指标的正常参考值范围与厂商提供的成人正常参考值范围有一定差异。本研究所确定的正常参考值范围能较客观地反映齐齐哈尔中医医院健康儿童甲状腺功能相关指标水平,因此可作为本地区儿童甲状腺相关疾病临床诊断的重要依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 吴梅. 妊娠期糖尿病患者血糖水平对新生儿甲状腺功能和血脂的影响[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (3): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.03.010.
- 2 SHI Y, SUN M, WANG Z X, et al. Association between calcaneus quantitative ultrasound (QUS) parameters and thyroid status in middle-aged and elderly Chinese men with euthyroidism: a population-based cross-sectional study [J]. *Endocrine*, 2014, 47 (1): 227-233. DOI: 10.1007/s12020-013-0147-0.
- 3 JUNG B, ADELI K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42 (16-17): 1589-1595. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.025.
- 4 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, 8: 15. DOI: 10.1186/1472-6823-8-15.
- 5 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.01.013.
- 6 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2014.14.049.
- 7 赵媛, 施秉银. 甲状腺疾病的三级预防 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2004, 20 (4): 381-383. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2004.04.040.
- 8 EGGERTSEN R, PETERSEN K, LUNDBERG P A, et al. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit [J]. *BMJ*, 1988, 297 (6663): 1586-1592. DOI: 10.1136/bmj.297.6663.1586.
- 9 BENSENOR I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations [J]. *Sao Paulo Med J*, 2002, 120 (5): 146-151. DOI: 10.1590/s1516-31802002000500005.
- 10 崔娜, 刘大为, 王郝, 等. 严重感染患者下丘脑-垂体-靶腺轴功能的早期改变 [J]. *中国危重病急救医学*, 2007, 19 (6): 332-335. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2007.06.005.

(收稿日期: 2021-08-30)

(本文编辑: 邵文)