

矛盾,后期主要矛盾是机体局部免疫力强弱的自身矛盾,次要矛盾是机体免疫力与细菌之间的矛盾。

## 参考文献

- [1] Martin C, Robson MD. Disturbances of wound healing [J]. Ann Emerg Med, 1988, 17(10): 1274-1278.
- [2] 易成刚,郭树忠,陈建宗.生肌类中药的理论与实验研究 [J].中国临床康复,2004,8(29):6470-6471.
- [3] 伍勇,漆涌,蒋志强.外科感染的病原菌调查与分析 [J].中国现代医学杂志,2008,18(14):2066-2068.
- [4] 鲁焕云.开放性创伤感染中细菌的药敏试验分析 [J].中外女性健康,2014,16(8):98.
- [5] 曹小秋,刘春霞.某医院脓液/分泌物培养细菌分布及耐药性分析 [J].国际检验医学杂志,2014,35(21):2966-2968.
- [6] 王学民,杨雅琼,王毅,等.骨科患者伤口感染菌的分布及耐药性监测 [J].天津药学,2012,24(5):20-23.
- [7] 李珍大,王卫萍,张小卫,等.126 例化脓性骨髓炎脓液细菌分离及耐药性分析 [J].临床检验杂志,2005,23(6):469-470.
- [8] 徐尔真,周爱连,李秀兰,等.生肌膏抗感染作用的研究 [J].中华骨科杂志,1983,2(5):304.
- [9] 朱朝军,张朝晖,马静,等.干性与湿性愈合疗法在糖尿病足坏疽治疗中的应用 [J].中华损伤与修复杂志,2014,9(2):186-188.
- [10] 许畅,李迎春.生肌橡皮膏治愈 13 例褥疮的体会 [J].湖南中医药导报,1999,5(2):30-31.
- [11] Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig [J]. J Wound Care, 1995, 4(8): 366-371.
- [12] 李竟.中国疡科大全 [M].天津:天津科技出版社,1992.
- [13] 李秀兰,师宜健,陆静,等.创伤渗出液中巨噬细胞结构和功能的观察 [J].中国中西医结合杂志,1998,6(18):344-346.
- [14] 苏安平.浅谈中医外治对创伤修复的作用 [J].甘肃中医,2006,19(4):1-3.
- [15] Achernousso M. Studies of extracellular fibronectin matrix formation with fluoresceinated fibronectin and fibronectin fragments [J]. Fed Eur Biochem Sci, 1985, 183(2): 365-368.
- [16] 李秀兰,师宜健,韩慧,等.外用中药对创面微血管通透性的影响 [J].中国中西医结合外科杂志,1997,3(1):9-11.
- [17] 李秀兰,徐尔真,师宜健,等.生肌膏等外用中药“偎脓长肉”作用机制 [J].医学研究通讯,1998,27(6):20-1.
- [18] 李秀兰,师宜健,徐尔真,等.纤维结合蛋白在创伤愈合中的动态研究——“偎脓长肉”作用机制研究之四 [J].中国骨伤,1995,8(4):10-12.

(收稿日期:2015-07-12)

## · 综述 ·

# 孕妇甲状腺激素水平研究进展

熊娟 综述, 刘纯珊 审校

(湖北省汉川市人民医院检验科, 湖北汉川 431600)

关键词: 妊娠; 甲状腺激素; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)21-3143-03

甲状腺激素是甲状腺分泌的人体生长发育所必需的激素,对促进骨骼、神经系统、生殖器官的发育极为重要。妊娠期甲状腺激素分泌不足可引起胎儿神经系统发育障碍,导致胎儿出生后智力发育异常。甲状腺疾病是妊娠期常见病,可导致甲状腺激素分泌过多或不足,进而导致不良妊娠结局,如流产、早产、新生儿死亡及胎盘早剥相关等。及时发现和治疗孕妇甲状腺功能异常可改善母婴预后。

## 1 妊娠期甲状腺激素水平的改变

妊娠可导致母体出现激素和代谢水平的变化<sup>[1]</sup>,例如在促甲状腺激素(TSH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、人绒毛膜促性腺激素(hCG)和甲状腺结合球蛋白(TBG)的共同作用下,可引起母体甲状腺激素水平的变化。

妊娠期甲状腺功能异常是常见的内分泌疾病,表现为甲状腺激素分泌过多或不足。有研究显示,妊娠早期母体游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平轻度升高,妊娠晚期时轻度下降,TSH 水平在妊娠早期最低,以后逐渐升高,但均在正常范围内变化<sup>[2-3]</sup>。孕妇在妊娠早期处于轻微的甲状腺功能亢进状态,在妊娠晚期处于轻微的甲状腺功能减退状态,但均无典型临床表现或体征。

## 2 妊娠期甲状腺激素水平对胎儿的影响

人类胚胎期脑神经发育依赖于甲状腺激素<sup>[4-7]</sup>。妊娠早期是胎儿脑神经快速发育的时期,此时胎儿的甲状腺无法独立发挥功能,因此脑神经发育主要依赖于来自母体的甲状腺激素。若此时母体甲状腺功能减退,可造成明显的、不可逆的胎儿神经系统发育缺陷。妊娠 12 周以后,胎儿可依靠自身分泌的甲状腺素(T4)促进生长发育。但有研究显示,母体内的甲状腺激素在整个孕早期胎儿神经发育中具有重要保护作用<sup>[8]</sup>,即使是胎儿出生时,脐血中 30% 的甲状腺激素仍来自母体。

## 3 甲状腺自身抗体

甲状腺过氧化物酶(TPO)是一种结合糖基化亚铁血红素的膜蛋白,位于甲状腺卵泡细胞的顶膜中,通过催化酪氨酸的碘化合成三碘甲状腺原氨酸(T3)和 T4。当甲状腺存在自身免疫功能紊乱时,易产生特异性自身抗体,如抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)。TPOAb 可激活补体,具有潜在毒性,被认为是导致甲状腺功能失调和甲状腺功能减退的主要原因。妊娠期甲状腺功能减退者 FT3、FT4 水平正常或轻度降低,但 TSH 水平明显升高,因此 TSH 是妊娠期甲状腺功能减退的主要检测指标。国外有文献报道,血清 TSH 水平与 TPOAb 水

平呈正相关, TSH 水平越高, TPOAb 阳性率越大, 提示自身免疫性甲状腺疾病可能性较大<sup>[9]</sup>。

甲状腺球蛋白(Tg)是存在于甲状腺卵泡细胞的异源糖蛋白, 由甲状腺上皮细胞产生并贮存在甲状腺滤泡中, 在 T3、T4 的合成中起着非常重要的作用。在某种因子的刺激作用下, Tg 可诱导机体产生抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb), 破坏甲状腺组织。Matalon 等<sup>[10]</sup>的动物实验研究显示, TgAb 可识别胎盘上的自身抗原, 导致胎盘及胎儿发育障碍。一项针对甲状腺功能正常孕妇的研究显示, 流产患者体内 TgAb 水平较正常分娩者明显增高<sup>[11]</sup>。

TPOAb 和 TgAb 是自身免疫性甲状腺炎的重要诊断指标。单纯甲状腺自身抗体阳性的孕妇随着孕周的增加, 甲状腺激素需求增大, 已受损的甲状腺不能分泌足量的甲状腺激素, 失代偿后可出现亚临床甲状腺功能减退或临床甲状腺功能减退<sup>[12]</sup>。陈彦彦等<sup>[13]</sup>研究发现, TPOAb 和 TgAb 阳性孕妇流产发生率为 17.0%, 而阴性组仅为 8.4%, 认为甲状腺自身抗体是流产的独立危险因素之一。另有研究指出, 孕妇 TPOAb 阳性是导致新生儿认知功能评分降低的重要因素<sup>[14]</sup>。

#### 4 妊娠期甲状腺功能减退的研究

近年来, 妊娠期甲状腺功能异常, 尤其是甲状腺功能减退, 越来越受到重视。TSH 是含有 2 个非共价结合亚基的糖蛋白, 由垂体前叶合成与分泌, 可促进甲状腺生长和功能。TSH 的合成与分泌受 FT3 和 FT4 水平的负反馈调控。血清 TSH 水平检测有助于了解垂体和甲状腺的相互关系, 是评估妊娠期甲状腺功能最灵敏和可靠的指标<sup>[15]</sup>。TSH 的  $\alpha$  亚基与促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)及 hCG 的  $\alpha$  亚基相似。在妊娠时, hCG 水平逐渐增加, 在妊娠 3 个月时达到高峰。由于 hCG 与 TSH 有相同的  $\alpha$  亚单位, 可结合甲状腺细胞 TSH 受体, 促进甲状腺激素的分泌。在妊娠早期, 这种刺激作用可导致垂体-甲状腺轴的抑制, 引起 TSH 水平降低。随着孕期延长, hCG 水平降低, TSH 水平逐渐升高。妊娠期甲状腺功能减退以亚临床甲状腺功能减退为主, 但无典型的临床表现。亚临床甲状腺功能减退是指 FT3、FT4 正常, TSH 升高。在此状态下, 虽然 FT3、FT4 在正常范围内, 但 TSH 升高, 提示胚胎或胎儿组织对 FT4 的利用率降低, 因此孕妇需要更多的甲状腺激素以满足胎儿大脑的发育。如妊娠期甲状腺功能减退在妊娠早期得到及时诊治, 预后不受影响<sup>[16]</sup>。

有调查显示, 育龄期妇女亚临床甲状腺功能减退发病率为 8.33%<sup>[8]</sup>。另有研究显示, 妊娠早期妇女亚临床甲状腺功能减退患病率高达 17.18%, 明显高于非妊娠育龄妇女<sup>[17]</sup>。近年来, 优生优育宣传力度不断加大, 各种妊娠并发症的诊断水平不断提高, 妊娠期显性临床甲状腺功能减退发病率较低, 导致妊娠期亚临床甲状腺功能减退往往被忽视, 而亚临床甲状腺功能减退在妊娠期甲状腺功能异常中所占比例最高<sup>[18]</sup>。

#### 5 妊娠期甲状腺激素参考值的建立

妊娠期间, 由于受妊娠初期高水平 hCG 的干扰, 甲状腺素需求量的增加, 以及雌激素对 TBG 的刺激作用, 使妊娠妇女甲状腺激素参考值范围与非妊娠妇女显著不同。因此, 建立不同孕期的甲状腺激素参考值范围对临床诊断、治疗、病情监测非常必要<sup>[19]</sup>。

有研究报道, 如果使用非妊娠妇女甲状腺激素参考值范

围, 5.6%~18.3% 的妊娠期甲状腺疾病可能被误诊<sup>[20]</sup>。另有国外学者研究发现, 以非妊娠妇女甲状腺激素参考值范围作为诊断标准, 3.6% 的 TSH 升高孕妇被漏诊, 3.7% 患者被误诊为 TSH 降低<sup>[21]</sup>。

在关于妊娠期甲状腺激素参考值范围的多项研究中, 妊娠期甲状腺各激素的变化趋势是一致的, 但变化幅度在不同研究间存在较大差异, 可能与人种、检测系统、检测方法等多方面因素有关, 且这些差异导致参考值范围大不相同<sup>[22-29]</sup>。

综上所述, 非孕育龄妇女及妊娠期妇女甲状腺疾病发病率有所上升, 甲状腺疾病与多种妊娠不良结局有关。一方面应准确建立适用于本地区人群的甲状腺激素参考值范围, 另一方面应对育龄妇女及备孕妇女积极宣传甲状腺疾病相关知识, 使甲状腺疾病能够在妊娠前或妊娠早期得以及时诊治, 以预防甲状腺功能异常对母体及胎儿带来的不良影响, 达到优生优育的目的。

#### 参考文献

- 陈爱群, 邱洁, 方虹. 妊娠前半期甲状腺功能变化的筛查及分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2010, 21(5): 598-600.
- 武春梅, 李玲, 杜叶平, 等. 不同孕期不同年龄段孕妇甲状腺激素水平的研究分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1324-1326.
- 李丽华, 周喜发, 张慧莲, 等. 正常妊娠早中晚孕期血清甲状腺激素水平的分析 [J]. 医技与临床, 2014, 12(14): 54-55.
- Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development [J]. J Endocrinol, 2011, 209(1): 1-8.
- Donny L, Chang F, Angela M, et al. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston area medical center [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9): 1452-1456.
- Chassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children [J]. Generat Study Thyroid, 2012, 22(1): 178-186.
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 59(3): 282-288.
- 陈桂平. 孕前筛查亚临床甲状腺功能减退的意义 [J]. 山西医药杂志, 2014, 43(11): 1313-1315.
- Karmisholt J, Laurberg P. Serum thyroid peroxidase and antibody fluctuate in parallel and high urinary iodine excretion predicts subsequent thyroid failure in a 1-year study of patients with untreated subclinical hypothyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 158(2): 209-215.
- Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice [J]. Hum Reprod, 2003, 18(5): 1094-1099.
- Sezer K, Kamel N, Unlu C, et al. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women [J]. Gynecol Endocrinol, 2009, 25(6): 387-391.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in thyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease:

- effects on obstetrical complications[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7): 2587-2591.
- [13] 陈彦彦, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠前半期甲状腺功能减退症的临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 597-600.
- [14] Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(1): 203-207.
- [15] Glinoer D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(9): 526-529.
- [16] 张玉兰, 苏放明. 亚临床甲状腺功能减退合并妊娠的研究进展[J]. 临床医学工程, 2010, 17(2): 154-156.
- [17] 刘和莉. 亚临床甲状腺功能异常在妊娠早期妇女检测的临床意义[J]. 四川医学, 2014, 35(2): 256-257.
- [18] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(4): 1699-1707.
- [19] 王秋伟, 黄瑞萍, 朱自强, 等. 不同孕期甲状腺激素水平的纵向序贯研究[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(1): 36-38.
- [20] 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.
- [21] Mandel SJ, Spencer CA, Hollowell JG. Are detection and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy feasible[J]. Thyroid, 2011, 15(1): 44-53.
- [22] 卢学勉, 陈良苗, 杨虹, 等. 健康孕妇早中晚孕期甲状腺激素参考值及其变化的研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(8): 70-73.
- [23] 许红, 刘力, 何红美, 等. 冀中南地区妊娠期妇女血清甲状腺激素参考区间研究[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(3): 294-296.
- [24] 杨小猛, 赵丹, 陈书恩, 等. 正常孕妇妊娠各期甲状腺激素参考范围的建立及其临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2014, 6(1): 33-36.
- [25] Silvio R, Swapp KJ, Laulu SL, et al. Method specific second-trimester reference intervals for thyroid-stimulating hormone and free thyroxine[J]. Clin Biochem, 2009, 42(7/8): 750-753.
- [26] Elahi S, Nagra SA. Low maternal iodine intake and early pregnancy hypothyroxinemia: Possible repercussions for children[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2014, 18(4): 526-530.
- [27] Zha J, Ming D, Jiang Y, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant women in China's coastal area[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(2): 135-140.
- [28] Kim S, Park J, Kim HJ, et al. Association between several persistent organic pollutants and thyroid hormone levels in serum among the pregnant women of Korea[J]. Environ Int, 2013, 59(4): 442-448.
- [29] Hisada A, Shimodaira K, Okai T, et al. Serum levels of hydroxylated PCBs, PCBs and thyroid hormone measures of Japanese pregnant women[J]. Environ Health Prev Med, 2013, 18(3): 205-214.

(收稿日期: 2015-06-08)

## · 综述 ·

# 8-羟基-2-脱氧鸟苷检测方法及其临床意义研究进展

陈春 综述, 于嘉屏 审校

(上海迪安医学检验有限公司, 上海 200433)

关键词: 8-羟基-2-脱氧鸟苷; DNA; 氧化损伤; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.21.027

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2015)21-3145-02

氧化损伤标志物有许多种, 多数是为脂质过氧化作用而设定的, 如丙二醛(MDA)、氧化低密度脂蛋白、MDA 修饰的低密度脂蛋白(LDL)、F2-异前列腺烷、共轭二烯烃等。通过检测新生成的羰基、酪氨酸和氧化的组氨酸可证实蛋白质的氧化。然而, DNA 氧化标志物很少, 其中即包括 8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)<sup>[1]</sup>。DNA 氧化损伤与老化相关退行性疾病, 如癌症、心血管疾病、糖尿病等密切相关<sup>[2]</sup>。尿液标本易获取, 因此临床通常以尿 8-OHdG 水平评价 DNA 氧化损伤程度。

## 1 8-OHdG 生物学特性

诱导 8-OHdG 生成的因素很多, 包括电离辐射、化学致癌物代谢活化, 以及细胞正常新陈代谢产生的氧自由基(ROS)直接攻击 DNA 中的脱氧鸟嘌呤, 都可使脱氧鸟苷氧化为 8-OHdG。8-OHdG 可被特异性 DNA 修复酶剪切, 并经肾脏随尿排泄。尿 8-OHdG 水平反映机体氧化损伤程度, 既是个体

接触标志物, 又是效应标志物。8-OHdG 一旦逃避了机体的自身修复作用, 有可能成为致突变、致畸、致癌的启动因子<sup>[3]</sup>。体液 8-OHdG 水平不受饮食等其他因素的影响, 因此是评价 DNA 氧化损伤和氧化应激状态的敏感指标和生物标志物。

## 2 8-OHdG 检测方法

可用于检测不同类型标本 8-OHdG 水平的方法较多, 现就几种主要方法简单介绍如下。

**2.1 高效液相色谱(HPLC)** HPLC 可用于组织、淋巴细胞和血浆 8-OHdG 水平检测。为检测组织和淋巴细胞 8-OHdG 水平, 8-OHdG 必须保持与酶形成复合物, 从 DNA 中释放进入可溶性化合物, 再采用 HPLC 进行定量检测。HPLC 检测的优势在于可同时测定数种氧化产物, 也可用于确定未经酶消化的血浆和尿游离 8-OHdG 水平, 避免了测定 8-OHdG 单体所需进行的复杂的提取和分离步骤<sup>[4-5]</sup>。