

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.

• 综 述 •

[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 epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig[J]. J Wound Care, 1995, 4(8): 366-371.

[12] 李竞. 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] Achernousox 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“假脓长肉”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——“假脓长肉”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)

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^[1],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^[2-3]。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^[4-7]。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期胎儿神经发育中具有重要保护作用^[8],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^[9]。

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^[10]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^[11]。

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^[12]。陈彦彦等^[13]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^[14]。

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^[15]。TSH 的 α 亚基与促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)及 hCG 的 α 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 α 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^[16]。

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%^[8]。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^[17]。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^[18]。

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^[19]。

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^[20]。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^[21]。

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, 可能与种族、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^[22-29]。

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

- [1] 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]. 中国妇幼保健研究, 2010, 21(5): 598-600.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development[J]. J Endocrinol, 2011, 209(1): 1-8.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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] Glinier 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 insufficiency 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

(上海迪安医学检验所有限公司, 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)^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4-5]。