

• 论 著 •

甲状腺疾病孕妇尿碘、SOD 与甲状腺激素的关系及对妊娠结局的影响*

刘伟玲, 刘伟旗[△], 柳益群, 冉江帆, 谢美珍, 赵 东, 胡 河, 黎志全

(广东省佛山市禅城区中心医院 528000)

摘 要:目的 研究甲状腺疾病孕妇尿碘、超氧化物歧化酶及甲状腺激素的关系,探讨甲状腺疾病与氧化应激的关系,为预防甲状腺疾病孕妇不良妊娠提供依据。方法 随机选取佛山市禅城区中心医院门诊产检孕妇 450 例,其中疾病组 300 例、对照组 150 例,分别抽取静脉血 5 mL 并随机收集 1 次晨尿。采用电化学发光法检测甲状腺激素及甲状腺自身抗体,采用碘催化砷铈反应原理检测尿碘,采用邻苯三酚自氧化法检测超氧化物歧化酶活力。结果 对照组超氧化物歧化酶水平显著高于疾病组,差异有统计学意义($P<0.05$);碘充足组超氧化物歧化酶水平显著高于碘异常组,差异有统计学意义($P<0.05$);甲状腺疾病孕妇不良妊娠结局显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 甲状腺疾病孕妇尿碘、超氧化物歧化酶及甲状腺激素间具有密切关系,及时处理甲状腺疾病与氧化应激反应,对预防甲状腺疾病孕妇不良妊娠的发生具有重要意义。

关键词:甲状腺疾病; 孕妇; 超氧化物歧化酶; 氧化应激; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.22.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)22-3105-04

Correlation among urinary iodine, SOD and thyroid hormone in pregnant women with thyroid diseases and their influence on pregnant outcome*

LIU Weiling, LIU Weiqi[△], LIU Yiqun, RAN Jiangfan, XIE Meizhen, ZHAO Dong, HU He, LI Zhiquan

(Chancheng District Central Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objective To investigate the relations among urinary iodine level, superoxide dismutase (SOD) activity and thyroid hormone levels in pregnant women with thyroid diseases and to explore the relation between thyroid diseases and oxidative stress so as to provide a basis for preventing adverse pregnancy outcome in pregnant women with thyroid diseases. **Methods** A total of 450 pregnant women undergoing the outpatient antenatal check-up in our hospital were randomly chosen, including 300 cases in the disease group and 150 cases in the control group. Five mL of venous blood and once next morning urine sample were collected from each case. The levels of thyroid hormones and thyroid autoantibodies were determined by using the electrochemiluminescence method. The urinary iodine concentration was measured by adopting the iodine catalyzed As-Ce reaction principle. The SOD activity was determined by using the pyrogallol autoxidation method. **Results** The SOD level of the control group was significantly higher than that of the disease group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the SOD level in the iodine replete group was significantly higher than that in the iodine deficient group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the adverse pregnancy outcome in the thyroid disease pregnant women was more than that in the control group with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** The urinary iodine level, SOD activity and thyroid hormone levels in pregnant women with thyroid diseases have close relation. Timely treating thyroid diseases and oxidative stress reaction has an important significance in preventing the occurrence of adverse pregnancy outcome in pregnant women with thyroid diseases.

Key words: thyroid diseases; pregnant women; superoxide dismutase; oxidative stress; pregnant outcome

由于遗传、免疫、感染等因素的影响,甲状腺疾病在人群中的发病率呈上升趋势。孕妇在妊娠期间合并甲状腺疾病为较常见的内分泌系统疾病,发病率仅次于糖尿病。碘是人体甲状腺激素的主要构成成分,碘元素不但参与甲状腺激素的合成和释放,还调节甲状腺激素的合成和释放。人类胚胎期脑神经发育主要依赖甲状腺激素^[1],20 周前供给胎儿脑发育所需甲状腺激素主要来源于母体,因此,妊娠期间甲状腺功能异常可直接影响后代发育。碘参与甲状腺激素合成过程,其为活性氧自由基(ROS)产生活跃反应的过程。碘与甲状腺的氧化损伤密

切相关,氧化应激可能是碘缺乏导致甲状腺疾病的机制之一。妊娠此特殊生理状态下,碘缺乏现象较为常见,但不能完全排除碘过量的存在,而碘营养水平过高或过低均与氧化应激、甲状腺疾病的发生密切相关,因此,必须根据孕妇碘营养监测反映的实际情况指导膳食。本研究拟探讨甲状腺疾病孕妇尿碘、超氧化物歧化酶(SOD)与甲状腺激素的关系,为临床治疗甲状腺疾病孕妇提供试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取佛山市禅城区中心医院门诊产检孕

* 基金项目:广东省佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(20160152)。

作者简介:刘伟玲,女,主管技师,主要从事临床免疫学检验方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail:55768643@qq.com。

妇 450 例,其中疾病组 300 例,对照组 150 例。疾病组包括临床甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症、亚临床甲状腺功能亢进症、亚临床甲状腺功能减退症、低甲状腺素血症及单纯甲状腺自身抗体阳性患者,入选标准为妊娠前无个人或家族性甲状腺疾病史;无触及甲状腺肿大;近 3 个月无服用含碘药物或抗甲状腺药物史;无不良嗜好等。

1.2 标本采集 妊娠妇女静脉采血 5 mL,分离血清进行甲状腺激素及甲状腺自身抗体检测,同时分离血清置-20℃保存,统一进行 SOD 检测;收集随意 1 次晨尿 10 mL,置 2~8℃保存,统一进行尿碘测定。

1.3 仪器与试剂

1.3.1 甲状腺激素测定 采用贝克曼 DXI 800 化学发光免疫分析仪进行测定,试剂盒由贝克曼公司提供。

1.3.2 尿碘检测 采用碘催化砷铈反应,使用指示剂指示反应终点,根据尿碘水平与反应时间成幂函数的定量关系计算尿碘水平。试剂由武汉众生生化技术有限公司提供。

1.3.3 SOD 测定 采用邻苯三酚自氧化法在贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪进行测定,试剂由福建福缘技术有限公司提供。

1.4 诊断标准

1.4.1 妊娠期甲状腺疾病诊断标准参照我国 2012 年妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南^[2]:(1)临床甲状腺功能减退症,血清游离甲状腺素(FT4)小于参考范围下限,促甲状腺激素(TSH)高于参考范围上限。(2)亚临床甲状腺功能减退症,TSH 高于参考范围上限,FT4 水平正常。(3)临床甲状腺功能亢进症,TSH<0.1 mU/L,FT4 大于参考范围上限。(4)亚临床甲状腺功能亢进症,TSH 水平下降,FT4 水平正常。(5)低甲状腺素血症,FT4 小于参考范围下限,而 TSH 正常。(6)单纯甲状腺自身抗体阳性,自身抗体水平高于厂家提供的参考范围上限,而不伴有 TSH 升高及 FT4 降低。孕妇妊娠期 FT4 及 TSH 参考值参考由中国医科大学附属第一医院(沈阳)、天津医科大学总医院、上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院制订的参考范围^[2]:FT4 为 9.12~22.35 mU/L,TSH 为 0.05~6.84 mU/L。甲状腺自身抗体参考范围参照厂商提供:抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)<34 U/mL,促甲状腺素受体抗体(TRAb)<1.75 U/L,甲状腺球蛋白抗体(TgAb)<115 U/mL,超过参考范围上限为阳性。

1.4.2 碘营养诊断标准 碘营养参照 2007 年世界卫生组织提出的妊娠期和哺乳期碘营养标准:(1)重度碘缺乏,尿碘最佳中位数(MIU)小于 20 μg/L;(2)中度碘缺乏,MIU 20~50 μg/L;(3)轻度碘缺乏,MIU 50~150 μg/L;(4)碘充足,MIU 150~249 μg/L;(5)碘超足量,MIU 250~499 μg/L;(6)碘过量,MIU 大于或等于 500 μg/L。以孕妇 MIU 150 μg/L 为标准,MIU 小于 150 μg/L 为碘缺乏组,MIU 150~<250 μg/L 为碘充足组,MIU 大于或等于 250 μg/L 为碘过量组,碘缺乏组、碘过量组统称碘异常组。

1.4.3 SOD 诊断标准 根据试剂盒厂家提供的参考范围进行判断结果,参考范围为 110~215 U/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件对试验数据进行分析,正态分布资料分析采用 *t* 检验,偏态分布资料分析采用

非参数秩和检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 碘营养与甲状腺疾病的关系 450 例研究对象根据碘营养分为碘充足组、碘缺乏组与碘过量组,结果发现,疾病组碘营养水平显著异常于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明妊娠期孕妇碘营养水平异常易引起甲状腺疾病的发生。

2.2 SOD 与甲状腺疾病的关系 450 例研究对象结果分析发现,SOD 呈正态分布,疾病组 SOD 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明甲状腺疾病孕妇体内氧化应激反应高于正常孕妇。见图 1。

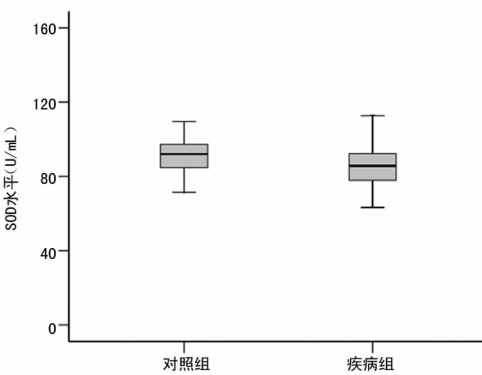


图 1 SOD 与甲状腺疾病的关系

2.3 碘营养与 SOD 的关系 450 例研究对象按碘营养水平进行 SOD 水平分析发现,碘充足组 SOD 水平显著高于碘异常组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明碘异常孕妇较易出现氧化应激反应,见图 2。

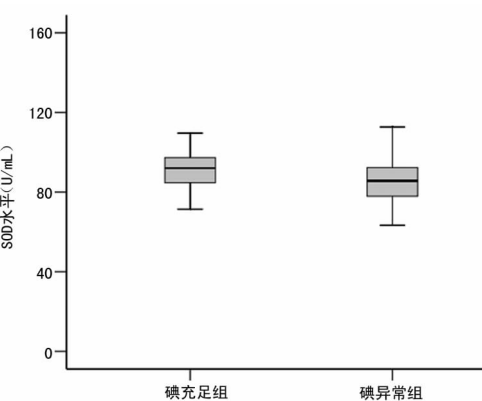


图 2 碘营养与 SOD 的关系

表 1 甲状腺疾病孕妇甲状腺疾病与妊娠结局的关系[n(%)]

分组	n	流产	早产	死胎	其他*	合计
疾病组	300	1(0.33)	2(0.67)	0(0.00)	14(4.67)	17(5.67)
对照组	150	0(0.00)	1(0.67)	0(0.00)	1(0.67)	2(1.33)

注:与对照组比较,疾病组 $\chi^2=4.643, P<0.05$; * 包括低出生体质量儿、窘迫等。

2.4 甲状腺疾病孕妇甲状腺疾病与不良妊娠结局的关系 450 例孕妇进行跟踪随访,结果显示,疾病组 300 例研究对象有 17 例发生不良妊娠结局,对照组 150 例研究对象 2 例发

生不良妊娠结局。疾病组不良妊娠结局显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明甲状腺疾病孕妇比正常孕妇较易发生不良妊娠结局。见表 1。

3 讨 论

正常生理条件下,甲状腺激素的合成与代谢都伴随自由基的产生,参与调节细胞氧化代谢过程也会产生自由基,而甲状腺具有由 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽-S 转移酶等强抗氧化系统,可保护甲状腺免受氧化应激损伤,维持机体氧化与抗氧化平衡。在病理状态下,甲状腺疾病患者由于机体处于代谢紊乱状态而产生的大量自由基超出机体抗氧化系统清除能力,导致平衡被打破,引起组织氧化损伤。妊娠期甲状腺疾病孕妇合并氧化应激反应可引起早产、死胎、胎儿窘迫等不良妊娠发生,影响后代的生长发育^[3]。

碘是人体甲状腺激素的主要构成成分,是合成甲状腺激素的必需元素。体内 70%~80% 的碘存在于甲状腺。碘元素不但参与甲状腺激素的合成和释放,还调节甲状腺激素的合成和释放。当甲状腺内碘元素水平达到较高水平时,甲状腺内大量碘和过氧化物酶竞争,并抑制过氧化物酶活性,减少酪氨酸的有机化,抑制甲状腺内激素的合成。甲状腺内碘元素过量能抑制甲状腺滤泡内溶酶体的释放、甲状腺从甲状腺球蛋白上的水解及滤泡中甲状腺激素的释放,从而迅速减低血液循环中甲状腺激素的水平(即 Wolff-Chaikoff 效应、碘阻滞效应)。碘除了作为合成甲状腺激素的必需原料外,也参与甲状腺激素合成过程(ROS 产生活跃反应的过程),所以,碘与甲状腺氧化损伤密切相关。缺碘可引起甲状腺氧化应激反应。一方面,碘缺乏造成 H_2O_2 在甲状腺细胞内累积。碘缺乏时,TSH 的慢性刺激使 H_2O_2 产生增多,碘离子相对不足, H_2O_2 作为电子受体和供体,可单独与过氧化物酶发生级联反应,产生更多的 ROS。另一方面,碘离子本身是一种重要的抗氧化剂,其可降低甲状腺细胞对 TSH 刺激的敏感性,减少 H_2O_2 生成^[4]。Giray 等^[5]的结果显示,重度缺碘可引起氧化应激,导致 DNA 损伤。碘过量时可刺激机体产生更多自由基,但抗氧化酶活性没有显著升高,机体不能有效清除过多自由基;同时,高碘可降低甲状腺潜在抗氧化能力,将降低甲状腺抵御自由基损伤的能力,使甲状腺更易于发生氧化损伤,增加进展为自身免疫性甲状腺疾病的危险性。碘过量可通过诱导甲状腺细胞凋亡,甲状腺球蛋白抗原性改变,诱导 HLA-II 抗原表达等,参与自身免疫性甲状腺病 AITD 的发生发展。陈威等^[6]发现,ROS 产生过多是由于慢性碘过量诱导甲状腺细胞凋亡,氧化应激可能是碘缺乏导致甲状腺疾病的机制之一。在妊娠的特殊生理状态下,碘缺乏现象较为常见,但不能完全排除碘过量的存在,而碘营养水平过高或过低均与氧化应激、甲状腺疾病的发生密切相关。本研究发现,碘充足组 SOD 水平显著高于碘异常组,说明碘异常组孕妇易出现氧化应激反应,因此,通过监测 SOD 水平变化来了解妊娠妇女氧化应激状态,可协助诊断妊娠期甲状腺疾病,对妊娠结局的影响具有重要意义。因此,必须以孕妇碘营养监测所反映的实际情况指导膳食。

氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,体内高活性分子如 ROS 和活性氮自由基产生过多,氧化程度超出氧化物的清除能力,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。

研究表明,抗氧化剂可减缓氧化应激反应带来的危害,SOD 作为氧化应激酶抗氧化系统中的重要组成部分,在机体对抗氧化物质中起重要作用。甲状腺激素合成过程是 ROS 产生活跃反应的过程,组织局部的氧化损伤可引起外周血氧化应激标志的相应变化^[7]。SOD 是机体唯一能特异性清除超氧自由基的酶,是最有效的抗氧化剂和自由基清除剂^[8],因此,孕妇血清 SOD 水平的高低可反映孕妇是否处于氧化应激状态,对预防氧化应激反应引起的不良妊娠具有重要意义。

研究发现,毒性弥漫性甲状腺肿(GD)患者的氧化应激水平显著升高以对抗氧化系统变化部分^[9]。Abalovich 等^[10]发现,甲状腺疾病组与对照组对比,血中 SOD、CAT 水平降低。Rostami 等^[11]研究发现,桥本甲状腺炎患者相较于对照组,其谷胱甘肽(GSH)水平降低,而 GSH 水平与 TPOAb 滴度及 TSH 活性呈负相关,TSH 水平与 TPOAb 滴度呈正相关,表明自身免疫是导致 ROS 升高的重要因素。宋长虹^[12]研究表明,甲状腺功能减退和亚甲状腺功能减退患者的 SOD 水平显著低于对照组水平。Jauniaux 等^[13]试验证明,正常妊娠孕早期胎盘外周血液中高氧水平可引起局部区域的绒毛退行性改变,从而促进平滑绒毛膜的形成。本研究发现,甲状腺疾病孕妇 SOD 水平显著低于对照组,说明甲状腺疾病孕妇体内的抗氧化能力下降,孕妇处于氧化应激激活状态,提示氧化应激可能在妊娠期甲状腺疾病中起重要作用。

本研究发现,对甲状腺疾病孕妇进行跟踪随访,疾病组比对照组更易发生不良妊娠结局,其可能与甲状腺疾病孕妇的甲状腺功能异常、氧化应激反应等多重因素有较大关系。

综上所述,碘是合成甲状腺激素的必需元素,合成甲状腺激素会产生 ROS;SOD 作为体内重要抗氧化物质,在氧化应激反应中起重要作用;碘、甲状腺激素、SOD 间具有密切关系,合理处理甲状腺疾病孕妇尿碘、SOD 及甲状腺激素间的关系,对指导临床预防甲状腺疾病孕妇不良妊娠结局的发生具有重要意义。

参考文献

- [1] Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development[J]. J Endocrinol, 2011, 209(1): 1-8.
- [2] 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): 354-371.
- [3] 谭开卷, 王文健, 黄太伟, 等. 早产儿甲状腺功能低下研究[J]. 现代医院, 2012, 12(6): 69-70.
- [4] Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease[J]. Biofactors, 2003, 19(3/4): 121-130.
- [5] Giray B, Hincal F. Oxidative DNA base damage, antioxidant enzyme activities and selenium status in highly iodine-deficient goitrous children[J]. Free Radic Res, 2002, 36(1): 55-62.
- [6] 陈威, 滕晓春, 单忠艳, 等. 慢性碘过量对大鼠甲状腺细胞凋亡的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, (下转第 3110 页)

51^[11-13]。本试验检测 40 株 CRAB 的 OXA 酶基因,结果显示所有菌株均携带有 oxa-51(占 100.0%),38 株 oxa-23 阳性(占 95.0%),未检测到 oxa-24 和 oxa-58,说明广东省中山市鲍曼不动杆菌的基因型是以 oxa-51 和 oxa-23 为主,与国内流行相符。oxa-51 是鲍曼不动杆菌的重要标志,也是鲍曼不动杆菌的固有基因^[14],可用以区别于其他不动杆菌属;水解碳青霉烯类药物能力较弱,不能水解头孢菌素类药物^[15]。oxa-23 能介导细菌耐碳青霉烯类药物,是目前流行传播最广的 D 类碳青霉烯类基因。40 株 CRAB 中有 29 株改良 Hodge 试验表型检测为阳性(占 72.5%),11 株表型检测为阴性(占 27.5%),可能由于基因表达水平受诸多因素影响,低水平表达时表型无法检测而呈阴性。

本研究表明,广东省中山市中医院 CRAB 对常用抗菌药物耐药情况严重,最主要碳青霉烯酶基因型为 oxa-23,存在克隆传播流行。因此,医院应规范临床合理使用抗菌药物,加强对本地区 CRAB 耐药性及耐药机制的监测及关注,加强手卫生、患者隔离、环境清洁消毒等感控措施,其对指导临床合理用药、避免 CRAB 医院感染暴发流行具有重要意义。

参考文献

[1] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.

[2] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.

[3] 杨均均,黄文祥,史芳静,等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌流行特征及耐药基因分析[J]. 中国抗生素杂志,2012,37(5):343-347.

[4] 吴伟元,金晓菲,吴诗品,等. 深圳市人民医院近 8 年耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染特征及其克隆变迁[J]. 中华医学杂志,2015,95(8):585-590.

[5] 王辉,孙宏莉,廖康,等. 北京和广州地区四家医院不动杆

菌碳青霉烯酶基因型研究[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(6):636-641.

[6] Jan WJ, Hoiby N. OXA-type carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(3):373-383.

[7] 孙晴,张正银. 临床分离广泛耐药鲍曼不动杆菌同源性分析及常见耐药基因检测[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(1):28-31.

[8] 王娟,宋立强,王磊,等. 下呼吸道感染广泛耐药鲍曼不动杆菌耐药性分析和部分碳青霉烯酶基因检测[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(2):87-90.

[9] 毛璞,李建春,邱桂霞,等. 重症监护病房耐碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌耐药机制研究[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(3):253-256.

[10] 叶继辉,李超芬,丁群力. 亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌医院感染危险因素分析[J]. 浙江医学,2015,37(4):300-303.

[11] 杨正海,李小宁. 碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌 OXA 酶基因研究[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(3):203-207.

[12] 李茜,李庆淑,李智,等. 青岛两所医院鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因及同源性分析[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(7):437-442.

[13] 刘超梅,李雪梅,陈志英,等. 呼和浩特地区耐亚胺培南鲍曼不动杆菌耐药性及 OXA 基因检测[J]. 中国感染控制杂志,2015,14(5):289-293.

[14] 钟敏,黄文芳. 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌产 OXA 酶的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2013,25(1):122-125.

[15] Brown S, Young HK, Amyes SGB. Characterization of oxa-51, a novel class D carbapenemase found in genetically unrelated clinical strains of *Acinetobacter baumannii* from Argentina[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(1):15-23.

(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-06-17)

(上接第 3107 页)

2008,24(6):649-653.

[7] Bednarek J, Wysocki H, Sowiński J. Oxidative stress peripheral parameters in Grave's disease; the effect of methimazole treatment in patients with and without infiltrative ophthalmopathy[J]. Clin Biochem, 2005, 38(1):13-18.

[8] 任利民,袁晓辉,王雅贤,等. 参芪王浆制剂对老龄大鼠皮肤和血清 SOD 的影响[J]. 医药学报,2005,33(4):41-42.

[9] Aslan M, Cosar N, Celik H, et al. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism[J]. Endocrine, 2011, 40(2):285-289.

[10] Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease; the effects of methimazole and 131 Iodine treatments[J]. Clin Endo-

crinol; Oxf, 2003, 59(3):321-327.

[11] Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, et al. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis; inter-relationships to biomarkers of thyroid function[J]. Clin Biochem, 2013, 46(4/5):308-312.

[12] 宋长虹. 甲状腺功能减退与亚临床甲状腺减症患者氧化应激指标变化分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(27):61-62.

[13] Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1):115-125.

(收稿日期:2016-05-15 修回日期:2016-08-08)