

论著·临床研究

妊娠早期孕妇血清促甲状腺激素水平升高对血脂、同型半胱氨酸的影响分析

陈 宏¹, 朱 梅², 付 伟¹, 胡 娜¹

(秦皇岛市工人医院:1. 检验科;2. 内分泌科, 河北秦皇岛 066200)

摘要:目的 分析妊娠早期妇女促甲状腺激素(TSH)升高对血脂、同型半胱氨酸(HCY)浓度的影响。方法 选择 2018 年 1—10 月在该院首次产检的妊娠早期孕妇 580 例,检测血清 TSH 水平,按照其水平的高低将孕妇分为 2 组,对照组(TSH 水平 <4.0 mIU/L)和病例组(TSH ≥ 4.0 mIU/L)。比较 2 组间生化指标的差异。病例组孕妇均给予左旋甲状腺素(L-T₄)治疗,比较治疗前后孕妇血清 TSH、血脂、肝功能、HCY 结果,分析 TSH 与其他指标的相关性。结果 病例组血清 TSH、总胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HCY 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组经 L-T₄ 治疗后, TSH 水平显著降低($P<0.05$), CHO、HCY 治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$), TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。相关分析显示 TSH 与 CHO、TG、LDL-C、HCY 呈正相关($r=0.318, 0.140, 0.287, 0.208$, 均 $P<0.05$);多重线性回归分析显示, CHO 和 HCY 是 TSH 变化值的独立危险因素。结论 TSH 升高孕妇更容易导致血脂、HCY 代谢紊乱,加剧心血管疾病风险,建议 TSH 升高孕妇早期常规监测血脂和 HCY 水平。

关键词:妊娠; 促甲状腺激素; 胆固醇; 同型半胱氨酸; 左旋甲状腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.021

中图法分类号:R714.12

文章编号:1673-4130(2019)21-2646-05

文献标识码:A

Effects of elevated serum thyrotropin levels on blood lipids and homocysteine in early pregnant women

CHEN Hong¹, ZHU Mei², FU Wei¹, HU Na¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Qinhuangdao Workers' Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066200, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effects of thyroid stimulating hormone(TSH) elevation on blood lipid and homocysteine(HCY) concentration in early pregnancy women. **Methods** From January to October 2018, 580 pregnant women were selected for the first maternity examination in Qinhuangdao Workers' Hospital. Serum TSH levels were measured. Pregnant women were divided into two groups according to their levels: control group(TSH level <4.0 mIU/L) and case group(TSH ≥ 4.0 mIU/L). The differences of biochemical indexes between the two groups were compared. Pregnant women in case group were treated with levothyroxine(L-T₄). The results of serum TSH, blood lipid, liver function and HCY were compared before and after treatment, and the correlation between TSH and other indicators was analyzed. **Results** The levels of serum TSH, total cholesterol(CHO), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), HCY in the case group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the levels of triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST) between the two groups. After L-T₄ treatment, the TSH level in the case group decreased significantly($P<0.05$). There were significant differences in CHO, HCY before and after treatment($P<0.05$), but there was no significant difference in TG, HDL-C, LDL-C, ALT and AST before and after treatment($P>0.05$). The correlation analysis showed that TSH was positively correlated with CHO, TG, LDL-C and HCY($r=0.318, 0.140, 0.28, 0.208, P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that CHO and

作者简介:陈宏,女,副主任检验师,主要从事内分泌激素,肿瘤标志物方面的研究。

本文引用格式:陈宏,朱梅,付伟,等.妊娠早期孕妇血清促甲状腺激素水平升高对血脂、同型半胱氨酸的影响分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):2646-2649.

HCY were independent risk factors for TSH changes. **Conclusion** Pregnant women with elevated TSH are more likely to cause dyslipidemia and HCY metabolic disorders, and increase the risk of cardiovascular disease. It is suggested that pregnant women with elevated TSH should be routinely monitored for blood lipid and HCY level in early stage.

Key words: pregnancy; thyroid stimulating hormone; cholesterol; homocysteine; levothyroxine

促甲状腺激素(TSH)主要是由腺垂体嗜碱性细胞分泌的一种糖蛋白激素,可促进和释放甲状腺激素的分泌,同时其又受到甲状腺激素的负反馈调节。妊娠期胎盘分泌大量激素使得下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于一种十分特殊的环境以应对来自胎盘激素的刺激。妊娠导致母体的促甲状腺激素水平较非妊娠妇女受到更多其他因素的影响。有研究表明,妊娠期促甲状腺激素水平轻度升高,约占妊娠期妇女的2%~5%^[1]。由于妊娠期母体的特殊状态,发生免疫异常及高脂血症风险增高,严重者可影响胎儿中枢神经系统发育和妊娠结局。同型半胱氨酸(HCY)与胎儿的生长发育密切相关,母体高水平的 HCY 通过引起内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞增殖,导致胎盘血流异常,使得胎儿从母体摄入的营养物质受限,导致胎儿发育异常^[2]。本研究旨在通过对妊娠早期妇女血清 TSH 水平治疗前后与血脂、HCY 水平的分析,探讨血清 TSH 升高对血脂及 HCY 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1—10 月首次在秦皇岛市工人医院产科门诊行产前常规检查的妊娠早期(≤12 周末)孕妇 580 例为研究对象,年龄 18~44 岁。所有孕妇均排除既往甲状腺疾病史和治疗史,糖尿病、肝肾功能不全者、高脂血症患者,既往无内分泌系统疾病,无自身免疫系统疾病,近 1 个月未口服叶酸及维生素 B₁₂,未合并妊娠期并发症者。根据血清 TSH 检测水平将孕妇分对照组(TSH<4.0 mIU/L),病例组(TSH≥4.0mIU/L)。病例组孕妇接受 L-T₄ 治疗,L-T₄ 起始治疗剂量为 50 μg/d,根据治疗目标调整治疗剂量,8 周后复查全部指标,统计病例组治疗前后检测数据。所有研究对象皆知情同意,自愿参加本研究。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有受试者测试前 12 h 内禁食高脂肪食物和饮酒,于次日清晨抽取空腹静脉血 10 mL 别注入两支清洁干燥无抗凝剂玻璃试管内各 5 mL,4 000 r/min 离心 10 min,1 h 内分离血进行检测;所有标本于 2 h 内检测完毕。TSH 病例组于治疗 8 周后按要求采集标本,采集方式及检测方法同治疗前。

1.2.2 仪器、试剂与方法 全自动电化学发光分析仪购自德国罗氏公司,型号 Cobas e601;全自动生化

分析仪购自美国贝克曼公司,型号 AU5800;相关配套试剂、定标品、质控品、质控品及校准品均购自于中国北京九强生物技术股份有限;分别检测血清 TSH、HCY(循环酶法)、总胆固醇(CHO,胆固醇氧化酶法)、三酰甘油(TG,酶法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,直接法)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,直接法)、丙氨酸氨基转移酶(ALT,酶法)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST,酶法)。所有操作均严格按照仪器流程及试剂说明书,指定专人进行操作,室内质控在控,同时室内不精密度符合京津冀地区检验结果互认实验室精密度要求。

1.2.3 TSH 阳性判断标准 根据美国甲状腺学会发布的《2017 年妊娠期及产后甲状腺疾病诊治指南》^[3],以 TSH≥4.0 mIU/L 判为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验,同 1 组治疗前后变化采用配对样本 *t* 检验,单因素分析采用 Pearson 相关分析,多因素分析采用多重线性回归分析。当 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TSH 阳性率及年龄分层特征 妊娠早期共检出 TSH 阳性孕妇 48 例,阳性率为 8.27%,其中 18~34 岁组 544 例,阳性率 6.6%,35~44 岁组 36 例,阳性率 33.3%。结果表明,妊娠早期妇女 TSH 水平随年龄增高阳性率逐渐增高。妊娠妇女年龄大于 35 岁时,阳性率大幅升高。2 组间差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 不同年龄组妊娠早期孕妇 TSH 阳性检出率		
组别	<i>n</i>	TSH[<i>n</i> (%)]
18~34 岁组	544	36(6.6)
35~44 岁组	36	12(33.3)
χ^2	22.180	
<i>P</i>	0.000	

2.2 TSH 对照组与 TSH 病例组年龄及生化指标比较 2 组年龄比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。生化指标比较,CHO、LDL-C、HCY 水平差异有统计学意义(*P*<0.05),TG、HDL-C、ALT、AST 水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 L-T4 治疗前后生化指标变化 与治疗前比较, C、ALT、AST 治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

TSH 水平明显降低($P<0.05$), CHO、HCY 治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$), TG、HDL-C、LDL-

表 2 TSH 对照组与 TSH 病例组生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TSH (mIU/L)	HCY (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
对照组	532	26.97±4.66	4.30±0.49	1.18±0.33	1.62±0.24	2.37±0.49	1.37±0.92	10.33±1.88	15.20±7.30	16.20±6.50
病例组	48	29.33±6.27	4.86±0.83	1.33±0.53	1.58±0.26	2.73±0.70	6.16±2.40	12.33±2.67	17.59±7.99	17.60±5.00
<i>t</i>		-1.801	-3.280	-1.440	0.626	-2.470	-20.860	-4.750	-1.460	-1.000
<i>P</i>		0.084	0.003	0.160	0.532	0.020	0.000	0.001	0.145	0.317

表 3 L-T4 治疗前后生化指标变化($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TSH (mIU/L)	HCY (μmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
治疗前	48	4.86±0.83	1.33±0.53	1.58±0.26	2.73±0.70	6.16±2.40	12.33±2.67	17.50±7.90	17.60±5.00
治疗后	48	4.28±0.59	1.30±0.31	1.58±0.23	2.49±0.40	2.02±0.88	10.79±1.56	19.10±7.80	17.80±6.50
<i>t</i>		2.809	0.556	0.100	1.416	7.923	2.429	-0.050	0.103
<i>P</i>		0.007	0.581	0.921	0.165	0.000	0.020	0.960	0.918

2.4 相关及回归分析 经 Person 相关分析显示, TSH 分别与 CHO、TG、LDL-C、HCY 呈正相关($r=0.318、0.140、0.287、0.208, P=0.000、0.021、0.000、0.001$), 与 ALT、AST、HDL-C 无相关($r=0.048、0.041、-0.059, P=0.429、0.502、0.337$)。以 TSH 为因变量, 以妊娠早期孕妇年龄、孕周、血清 CHO、TG、HDL-C、LDL-C、ALT、AST、HCY 为自变量做多重线性回归分析, 结果表明, CHO 和 HCY 是 TSH 变化值的独立相关因素, 提示妊娠早期孕妇血清 TSH 随着 CHO、HCY 水平的增高而升高。见表 4。

表 4 TSH 为因变量的多重线性回归分析

自变量	β	SE	<i>t</i>	<i>P</i>
常量	-5.027	1.450	-3.466	0.001
年龄	0.036	0.021	1.677	0.095
孕周	0.075	0.051	1.458	0.146
CHO	0.846	0.343	2.463	0.014
TG	0.382	0.287	1.330	0.185
HDL-C	-0.510	0.439	-1.163	0.246
LDL-C	0.072	0.355	0.204	0.839
ALT	0.006	0.024	0.245	0.806
AST	0.001	0.028	0.043	0.965
HCY	0.164	0.051	2.213	0.001

3 讨 论

妊娠期母体的甲状腺功能状态多被证实与妊娠结局、胎儿发育密切相关^[4-6]。TSH 作为甲状腺功能检查的主要指标, 主要由垂体合成和分泌, 调节甲状

腺激素的合成与代谢, 常被用来诊断妊娠期甲状腺功能减退。随着实验室检测方法学的不断更新, TSH 的检测灵敏度、特异度、精确度都有了极大提高, 拓宽了 TSH 的临床应用范围。促甲状腺素受体(TSHR)除存在于甲状腺滤泡细胞膜上外, 还存在于心肌、脂肪组织、骨细胞、肝细胞和免疫细胞等多种组织细胞, 并通过 TSHR 在这些组织中发挥一定的生理或病理作用。既往的研究报道提示在心血管风险人群中 TSH 水平持续升高, 心力衰竭风险显著增加^[7]; YUN 等^[8]对来自美国、欧洲、澳大利亚、巴西、日本等 11 个前瞻性队列的 Meta 分析中表明, TSH 升高与冠心病事件增加、死亡风险升高相关; 一项随访 8 年入组 25 313 病例的前瞻性研究发现, 女性 TSH 水平与冠心病死亡率呈正相关, 而男性则未发现显著相关, 提示 TSH 水平升高对女性危害较大^[9]。妊娠期属于女性特殊的机体状态, 妊娠期胎盘激素的分泌刺激母体各项检测指标均发生较大改变, 血清 TSH 水平升高与母体发生心血管风险因素是否相关的研究结果不一, 具体机制也尚不明确。

CHO 是指血液中所有脂蛋白所含胆固醇之总和, 常用作动脉粥样硬化指标、心血管疾病发生的危险因素。本研究通过对妊娠早期 TSH 水平的调查发现, 随着妇女妊娠年龄增高, TSH 阳性率逐渐增高, 35 岁以下孕妇 TSH 阳性率无明显差异, 35 岁可作为年龄截点, TSH 阳性率由 6.7% 上升至 33.3%, 说明年龄与 TSH 阳性率有关。研究中发现 TSH 阳性孕妇血清 CHO、LDL-C、HCY 水平显著高于 TSH 正常

水平孕妇,经 L-T₄ 治疗后,CHO、HCY 水平比较差异有统计学意义。单因素相关分析,CHO、TG、LDL-C、HCY 均与血清 TSH 水平相关,经年龄、孕周等多因素校正后,CHO、HCY 仍与 TSH 水平升高呈正相关。在正常机体状态下,甲状腺激素可以促进脂肪的降解和合成,对脂类代谢有很大的调节作用,妊娠后孕妇发生一系列代谢改变,脂肪的代谢作用增强,以帮助母体减少糖原的消耗,为胎儿提供充足的能量保证其正常发育,母体的血脂水平与胎儿体质量呈正相关^[10]。血脂代谢的改变刺激母体 TSH 随之发生相应的变化,使得二者相互影响,发生代谢紊乱。国内学者李恒星^[11]对患有不同甲状腺疾病的妊娠期孕妇 4 个时间段的血脂监测表明正常孕妇和亚甲状腺功能减退孕妇 CHO 水平均高于甲状腺功能亢进组孕妇,说明 TSH 与 CHO 水平互相影响。本研究针对 TSH 水平升高的妊娠早期孕妇进行 L-T₄ 治疗,并对治疗前后数据进行统计分析,发现治疗后随着 TSH 水平的降低 CHO、LDL-C 水平也随之降低,TSH 病例组 CHO、LDL-C 水平均高于 TSH 正常组,单因素分析 CHO、LDL-C 与 TSH 升高呈正相关,但经 L-T₄ 治疗后,随着 TSH 水平下降达到治疗目标,CHO 水平下降,LDL-C 水平下降不明显,这项结果与其他学者研究略有不同^[12]。可能与本项研究中未纳入妊娠期孕妇激素水平的检测,未考虑到治疗前后激素水平变化对孕妇的影响有关。TSH 对 CHO 的调节可通过作用于肝细胞膜上的 TSHR,增加肝细胞羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的表达,使胆固醇合成增加,血清中胆固醇水平升高^[13]。这一作用是独立于甲状腺素完成的。该结果揭示了内源性胆固醇在肝脏合成的一个新的机制,证明了 TSH 可以通过增加肝脏 HMGCR 的表达,增加胆固醇合成。近年来,TSHR 已被证明存在于血管内皮及血管平滑肌细胞上。有研究表明重组人 TSH 可以急性损伤内皮依赖性血管舒张,其损伤作用对阻力血管尤为明显。并且过多的 TSH 可以直接诱导氧化应激、损伤血管内皮功能^[14]。

由多重线性回归分析可见,HCY 与 TSH 升高存在显著性相关。HCY 来源于食物中的蛋氨酸,人体自身不能合成,主要用于维持人体含硫氨基酸的平衡。一般来说,人体 HCY 水平主要受遗传、食物结构的影响。HCY 易氧化,形成具有毒性的过氧化物、超氧离子自由基损伤血管内皮细胞,既往常被作为心血管疾病、神经系统疾病的独立危险因素。HCY 与血脂各项间存在高度相关。HCY 能加强低密度脂蛋白的自身氧化,生成 ox-LDL,而 ox-LDL 能影响一氧化氮的合成及凝血酶调节蛋白的活性,造成内皮细胞的损伤,同时 HCY 有促氧化作用,与氧气发生氧化反

应,产生过氧化氢及超氧阴离子,引起细胞膜上脂质过氧化的反应链,破坏细胞壁完整性,使得内皮细胞功能下降,导致血管内皮的损伤^[15]。TSH 与 HCY 对内皮损伤存在共同的作用机制。本研究结果表明,TSH 升高的孕妇 HCY 水平显著高于 TSH 正常组孕妇水平,且经 L-T₄ 治疗后,随 TSH 水平显著降低,HCY 治疗前后差异有统计学意义。作为心脑血管疾病发生及预后的重要指标,HCY 对心脑血管、神经、消化系统均有较大伤害,因此有学者指出,HCY 联合 TSH 诊断亚临床甲状腺功能减退具有更高的灵敏度,对临床诊治指导价值更高^[16-17]。

4 结 论

综上所述,妊娠早期血清 TSH 水平升高,孕妇血清 CHO、LDL-C、HCY 水平高于 TSH 水平正常孕妇,L-T₄ 治疗后 CHO、HCY 水平随 TSH 水平降低而显著降低,呈正相关。临床对妊娠早期血清 TSH 升高孕妇常规监测血脂、HCY 水平,可降低孕妇发生心血管疾病风险。

参考文献

- [1] CASEY B M, THOM E A, PEACEMAN A M, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 815-825.
- [2] 赵丽杰,郭飒,田兴芳,等. L-T₄ 替代治疗对妊娠期亚临床甲状腺功能减退孕妇血清抵抗素,同型半胱氨酸的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(30): 62-66.
- [3] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3): 315-389.
- [4] 郑建霞,何亚萍,乔国显. 唐山地区 2012—2014 年孕早期亚临床甲状腺疾病诊治功能减退的调查分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(5): 522-524.
- [5] 胡庆芬,邓宁,邱宇阳. L-T₄ 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退妇女后代神经智力发育的影响研究[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(1): 48-49.
- [6] MOOG N K, ENTRINGER S, HEIM C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development[J]. Neuroscience, 2017, 342(16): 68-100.
- [7] NANCHEN D, GUSSEKLOO J, WESTENDROP R G, et al. PROSPER group: subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 852-861.
- [8] YUN K H, JEONG M H, OH S K, et al. Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients[J]. Int J Cardiol, 2007, 122(1): 56-60.

活毒 T 细胞及促进 T 细胞增殖、活化成 NK 细胞,提高其细胞毒作用,从而起到抗肿瘤的作用^[14]。正常的 IL-12 水平是维持 T 细胞功能正常的重要因素,原发性肝癌患者血清 IL-12 下降可导致免疫调节网络失衡,产生病理性恶性循环,促进原发性肝癌发生、发展^[15]。本研究显示,原发性肝癌组、良性肝病组血清 IL-12 浓度均有程度不一的降低,但原发性肝癌组浓度相对更低,说明血清 IL-12 浓度能较好反映肝脏病情进展及肝脏损伤程度。治疗后原发性肝癌患者血清 IL-12 水平有所上升,考虑与肿瘤缓解后可明显减轻肿瘤负荷,从而改善免疫功能,促进 IL-12 表达。进一步分析发现,INF- γ 、sIL-2R、IL-12 AUC 均大于 0.50,说明 INF- γ 、sIL-2R、IL-12 能够一定程度地预测原发性肝癌患者预后情况。

4 结 论

INF- γ 、sIL-2R、IL-12 参与原发性肝癌的发生发展,通过检测以上指标能够辅助原发性肝癌诊断,且可作为预后评价的参考指标。

参考文献

- [1] SUBLESKI J J, SCARZELLO A J, ALVORD W, et al. Serum-based tracking of de novo initiated liver cancer progression reveals early immunoregulation and response to therapy[J]. J Hepatol, 2015, 63(5): 1181-1189.
- [2] 曹丽荣. 肿瘤标志物联合甲胎蛋白检测方法在原发性肝癌患者中的诊断研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 909-911.
- [3] WANG Q, CHENG F, MA T T, et al. Interleukin-12 inhibits the hepatocellular carcinoma growth by inducing macrophage polarization to the M1-like phenotype through downregulation of Stat-3[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 415(1/2): 157-168.
- [4] ATTALLAH A M, EL-FAR M, ZAHRAN F, et al. Interferon-gamma is associated with hepatic dysfunction in fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma[J]. J Immunoassay Immunochem, 2016, 37(6): 597-610.

(上接第 2649 页)

- [9] ASVOLD B O, BJORO T, NILSEN T I, et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(8): 855-860.
- [10] 蒋兴亮, 刘素兰, 易婷婷. 高同型半胱氨酸血症患者氧化应激指标的研究[J]. 检验医学, 2014, 29(2): 125-129.
- [11] 李恒星. 不同甲状腺功能状态对孕妇血脂代谢的动态影响[J]. 医学检验与临床, 2017, 28(7): 39-40.
- [12] 许玉环, 苏华, 李华, 等. 促甲状腺激素与血糖、血脂水平的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 552-554.
- [13] 田利民, 高聆, 赵家军. TSH 在胆固醇合成中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(3): 175-177.
- [14] 田利民, 倪菁, 刘静, 等. TSH 对血管内皮细胞和平滑肌

- [5] YASUDA S, ISHIGAMI M, ISHIZU Y, et al. Substitutions in interferon sensitivity-determining region and hepatocarcinogenesis after hepatitis C virus eradication[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(11): 1904-1911.
- [6] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌规范化诊治的专家共识[J]. 中国消化内镜, 2009, 14(4): 40-51.
- [7] 赵荣荣, 邓永东, 袁宏. 236 例原发性肝癌患者流行病学及临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(8): 1538-1542.
- [8] 张健, 邵初晓. 原发性肝癌早期诊断的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(9): 689-693.
- [9] 程广霞, 李建志, 张俊, 等. 原发性肝癌血清细胞因子检测的临床意义[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(12): 990-991.
- [10] 唐玉霞, 金慧英, 夏雨虹, 等. 炎性细胞因子检测在原发性肝癌患者预测及分期中的临床价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(9): 1546-1548.
- [11] 胡丛岗, 汤国军, 王建军, 等. 原发性肝癌患者肿瘤转移与 T 细胞亚群及其细胞因子的相关性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(16): 2215-2217.
- [12] 陈吉东, 熊晏群, 董科, 等. 原发性肝癌微波消融治疗前后三项血清学指标联合检测的临床研究[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(1): 10-13.
- [13] 韩洪武, 李镒. 125 I 植入联合 TACE 治疗原发性肝癌效果及对血清 B7-H4、VEGF、CEA、sIL-2R 水平的影响研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 202-205.
- [14] RODRIGUEZ M M, FIORE E, BAYO J A, et al. 4Mu decreases CD47 expression on hepatic cancer stem cells and primes a potent antitumor T cell response induced by interleukin-12[J]. Molecular Therapy, 2018, 26(12): 2738-2750.
- [15] YIN D, WANG Y, SAI W, et al. HBx-induced miR-21 suppresses cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting interleukin-12[J]. Oncol Rep, 2016, 36(4): 2305-2312.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)

- 细胞影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 238-244.
- [15] 陈宏, 杨虹, 齐国荣. 同型半胱氨酸、血脂联合检测在突发性耳聋诊断中的意义[J]. 检验医学, 2015, 30(9): 906-910.
- [16] 独海玲. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清叶酸、维生素 B₁₂、同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 2314-2316.
- [17] 张蓉, 史海霞. 血清 FT3、FT4、TSH 及 Hcy 联合检测诊断甲状腺功能减退的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(17): 2478-2480.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)