

- 中的临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(16): 2001-2003.
- [6] XIE L Y, ZHANG B, XIAO N G, et al. Epidemiology of human adenovirus infection in children hospitalized with lower respiratory tract infections in Hunan, China[J]. J Med Virol, 2019, 91(3): 392-400.
- [7] 钟文伟, 张建华. 儿童特应质与呼吸道感染易感性[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 730-733.
- [8] 曹清, 唐铭钰, 杜白露. 儿童呼吸道病原检测应用进展及相关研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(10): 721-725.
- [9] 马慧, 沈永明, 司萍, 等. 急性呼吸道感染儿童 9 种呼吸道病原体 IgM 抗体检测分析及其与空气污染的相关性探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 576-582.
- [10] 中华医学会器官移植学分会. 器官移植受者巨细胞病毒感染临床诊疗规范(2019 版)[J]. 器官移植, 2019, 10(2): 142-148.
- [11] 张园园, 戴菱蔓, 周云连, 等. 儿童细菌性坏死性肺炎与肺部短篇论著.
- 炎支原体坏死性肺炎临床特征及预后比较[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(8): 625-630.
- [12] 袁凯, 鄢素琪, 汤建桥, 等. 20523 例肺炎支原体感染患者血清学检测分析[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2015, 42(4): 493-494.
- [13] 陈渝生, 林晓红, 李鸿茹, 等. 下呼吸道感染住院患者病原学分析及判别模型的建立[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12): 909-914.
- [14] 代继宏, 涂金伟, 符州. 儿童呼吸系统疾病的热点和难点问题及研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1205-1209.
- [15] 刘丽君, 凌继祖, 赵福林. 急性呼吸道感染患儿肺炎支原体和肺炎衣原体病原学特征分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2017, 12(2): 174-177.
- [16] 陈恩中, 王颖, 陈慕璇, 等. 患病人群巨细胞病毒感染的血清学研究[J]. 广东医学, 2019, 40(2): 195-200.

(收稿日期: 2019-05-28 修回日期: 2019-10-16)

## TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素在卵巢早衰中的水平变化及临床意义<sup>\*</sup>

熊 露, 刘 莉, 胡雅君

(武汉市第一医院生殖医学科, 湖北武汉 430022)

**摘要:** 目的 探讨卵巢早衰(POF)患者血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-2、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、生殖激素的水平变化及临床意义。方法 选取 2015 年 8 月至 2017 年 12 月于该院确诊的 89 例 POF 患者作为 POF 组, 健康体检合格的女性 60 例作为对照组, 检测并比较两组血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平; 对比治疗前后 POF 组的血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平。同时, 采用线性相关分析法探讨 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平与改良 Kupperman 评分的相关性。结果 POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)和雌二醇(E<sub>2</sub>)水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ ), POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组( $P < 0.05$ ); 治疗后, POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平较治疗前显著提高( $P < 0.05$ ), 血清 IFN- $\gamma$  水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ); 治疗前, POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平与改良 Kupperman 评分呈负相关( $P < 0.05$ ), POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平与改良 Kupperman 评分呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 POF 患者存在显著的免疫功能紊乱、生殖激素水平降低, 并且与病情变化密切相关。

**关键词:** 卵巢早衰; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-2;  $\gamma$ -干扰素; 生殖激素

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.028

**文章编号:** 1673-4130(2020)06-0745-04

**中图法分类号:** R446.1

**文献标识码:** B

卵巢早衰(POF)是指 40 岁之前由于卵巢功能衰竭所导致闭经的现象, 多伴有潮热多汗、面部潮红、性欲低下等一系列低雌激素症状并具有原发或继发闭经伴随血促性腺激素水平升高和雌激素水平降低的

特点<sup>[1]</sup>。现阶段关于 POF 的具体发病原因仍存在分歧, 主流的观点认为该病是由自身免疫、治疗及遗传等因素综合造成的。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-2、 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )均为重要免疫系统因

\* 基金项目: 湖北省卫生计生委科研一般项目(22090100190004); 武汉市临床医学科研项目(WX14C04)。

本文引用格式: 熊露, 刘莉, 胡雅君. TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素在卵巢早衰中的水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 745-748.

子,能够准确反映机体免疫系统所处的状态<sup>[2]</sup>。本研究探讨了卵巢早衰患者免疫系统因子及生殖激素的变化,旨在为临床卵巢早衰的诊断和治疗提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2015 年 8 月至 2017 年 12 月确诊的 89 例 POF 患者作为 POF 组,健康体检合格女性 60 例作为对照组。POF 组,年龄范围 28~40 岁,平均(33.4±2.6)岁,病程 7 个月至 3 年,平均(20.8±8.9)个月。对照组,年龄范围 27~40 岁,平均(34.0±3.2)岁,两组人群年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。纳入标准<sup>[3]</sup>:(1)POF 的诊断标准参考人民出版社第 8 版《妇产科学》中的标准;(2)患者年龄范围≤40 岁;(3)对照组为月经规律、身体健康、无 POF 表现;(4)对照组的健康女性为本院体检人群中的志愿者,无子宫、卵巢等生殖、泌尿系统疾病;(5)本研究获得医学伦理委员会的批准、研究对象的知情同意。排除标准:(1)妇科肿瘤(子宫内膜癌、子宫肌瘤等);(2)具有放化疗史;(3)既往具有附件切除史;(4)近 3 个月内使用激素类药物;(5)高泌乳血症、多囊卵巢综合征。

## 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 检测 POF 组入院后第 2 天及治疗 6 周期后空腹静脉血,离心后分离血清,酶联免疫吸附法(ELISA)检测并比较两组的血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 水平,ELISA 试剂盒均购自南京建成生物研究所,酶标仪购自美国 GE 公司;化学发光法检测促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)水平。

**1.2.2 治疗方法** POF 组采用雌孕激素序贯口服治

疗,每晚口服戊酸 E<sub>2</sub> 1 片(拜耳医药保健有限公司),连续口服 3 周,最后 10 d 加用地屈孕酮片(雅培公司),停药后若有月经来潮则在来月经第 5 天重复进行下周期治疗;若无,则在停药后第 7 天重复进行下周期治疗;所有患者治疗 6 周期后停药观察 3 个月;对照组给予等量安慰剂(由本院药剂科提供,淀粉制成)<sup>[4]</sup>。

**1.2.3 改良 Kupperman 评分标准** 改良 Kupperman 评分标准:主要包括潮热出汗、感觉异常、失眠、焦躁、忧郁、头昏、疲倦乏力、肌肉痛、关节痛、头痛、心悸、皮肤蚁走感,每一项评分根据病情分为 0、1、2、3 分进行评分,同时再根据每一项的基本评分,总积分 0~51 分,评分越高病情越严重<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学处理** 所有数据资料的统计分析采用 SPSS16.0,符合正态分布的计量数据表述采用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用两组独立样本  $t$  检验,组内治疗前后比较采用单样本配对  $t$  检验;计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析法采用 Pearson 线性相关分析; $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 POF 组和对照组血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平比较** POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平均显著低于对照组( $P<0.05$ ),POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平均显著高于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 POF 组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平比较** 治疗 6 个周期后,POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平较治疗前显著提高( $P<0.05$ ),POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平较治疗前降低( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 POF 组和对照组的血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (IU/mL)	IL-2(IU/mL)	FSH(U/L)	LH(U/L)	E <sub>2</sub> (pmol/L)
POF 组	89	1 208.4±230.7	0.84±0.27	0.11±0.04	50.8±9.6	38.9±7.5	54.8±16.2
对照组	60	1 633.2±287.5	0.45±0.18	0.20±0.07	61.0±6.6	61.0±6.6	61.0±6.6
t		-9.972	9.810	-9.963	-7.164	-18.498	-2.809
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006

表 2 POF 组治疗前后的血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	n	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IFN- $\gamma$ (IU/mL)	IL-2(IU/mL)	FSH(U/L)	LH(U/L)	E <sub>2</sub> (pmol/L)
治疗前	89	1 208.4±230.7	0.84±0.27	0.11±0.04	50.8±9.6	38.9±7.5	54.8±16.2
治疗后	89	1 442.8±244.9	0.58±0.20	0.16±0.05	60.6±4.5	61.4±5.8	177.5±28.9
t		-6.573	7.300	-7.367	26.872	17.413	-34.939
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.3 POF 组血清 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2 及生殖激素水

平与改良 Kupperman 评分的相关性 治疗前,POF

组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平与改良 Kupperman 评分呈显著的负相关关系( $P < 0.05$ )，POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平与改良 Kupperman 评分呈显著的正相关( $P < 0.05$ )，见表 3。

表 3 相关性分析结果

指标	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$	IL-2	FSH	LH	E <sub>2</sub>
<i>r</i>	-0.577	0.498	-0.518	-0.627	-0.644	-0.672
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 3 讨 论

流行病研究<sup>[6]</sup>发现北京地区女性 POF 发生率为 1.8%，我国小于 40 岁女性的 POF 发病率为 1%，小于 30 岁女性的 POF 发病率为 1%，由此可见，POF 在临幊上并非少见疾病。POF 是一种有多种病因的综合征，在大部分的病例中病因还不明确，但主要可以归为遗传因素及免疫因素两种因素<sup>[7-8]</sup>。

本研究结果显示 POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平均显著低于对照组( $P < 0.05$ )，POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。上述结果说明 POF 患者机体存在免疫功能异常及生殖激素水平降低，这与先前的研究结论相符。T 细胞是机体重要免疫细胞，能够损伤卵巢致使机体 TNF- $\alpha$ 、IL-2 水平升高。TNF- $\alpha$  是一种由淋巴细胞和颗粒细胞分泌的免疫因子，正常条件下机体 TNF- $\alpha$  水平处于稳定状态，而 POF 患者由于卵巢组织萎缩，颗粒细胞水平下降，导致卵巢功能障碍及相关因子水平下降<sup>[9]</sup>。尽管，T 细胞可分泌细胞因子，但颗粒细胞分泌的细胞因子受到抑制，因而 POF 患者 TNF- $\alpha$  水平较低，但 IL-2 降低的具体机制尚不清晰，需要进一步研究探讨。 $\gamma$ -干扰素具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤特性，属于辅助 T 细胞的标志性细胞因子，其水平升高提示机体患有自身免疫疾病的可能性<sup>[10-11]</sup>。POF 患者由于卵巢功能衰退，因而 FSH、LH、E<sub>2</sub> 等生殖激素水平较低。

本研究显示，治疗后，POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平较治疗前显著提高( $P < 0.05$ )，POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平较治疗前降低( $P < 0.05$ )。该结果说明 POF 患者存在显著的免疫功能紊乱、生殖激素水平降低，但经过治疗后能够有效得到纠正。

POF 治疗过程中，应注意补充外源性雌激素，进而首先有效恢复血清雌激素水平，通过负反馈作用降低体内循环中的 FSH 水平，进而解除卵巢促性腺激素受体的抑制，恢复卵巢对 FSH 的敏感性，进而保护残留卵巢功能<sup>[12-13]</sup>。

相关性研究发现治疗前，POF 组患者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-2、FSH、LH、E<sub>2</sub> 水平与改良 Kupperman

评分呈负相关( $P < 0.05$ )，POF 组患者的血清 IFN- $\gamma$  水平与改良 Kupperman 评分呈正相关( $P < 0.05$ )。上述结果说明 POF 患者免疫功能紊乱、生殖激素水平降低与病情变化密切相关，提示对于 POF 可针对纠正免疫功能及生殖激素进行。文献[14-15]发现 POF 患者在体内透明带自身抗原的作用下，能够激活 T 细胞和 B 细胞进而促进免疫系统产生抗透明带抗体，激活 T 淋巴细胞并直接作用于卵巢组织或通过抗体、细胞因子的协同作用损伤卵巢细胞损伤，造成卵泡过度闭锁 而出现卵巢早衰及不育。因而存在自身免疫疾病的患者需要重点关注、及时治疗，避免疾病的恶化。

综上所述，POF 患者存在显著的免疫功能紊乱、生殖激素水平降低，并且与病情变化密切相关。

### 参考文献

- [1] 梁嘉丽, 邝兆民, 杨静, 等. 补肾阴及补肾阳法对化疗诱导的卵巢早衰大鼠外周血 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平及卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1): 139-142.
- [2] 王雪金, 罗湘闽. TNF- $\alpha$ -1031,-238,-308 基因多态性与卵巢早衰的关系[J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(3): 167-171.
- [3] 梁策, 高慧, 张腾. 中药补肾调冲方对卵巢早衰大鼠性激素水平的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(31): 4337-4339.
- [4] 孙军, 温昌明, 张保朝. 颅内动脉瘤患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 的表达及其作用机制[J]. 中国老年学, 2017, 37(4): 927-928.
- [5] 刘慧萍, 曾柳庭, 胡立娟, 等. 补肾活血方对卵巢早衰小鼠颗粒细胞 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ RII、Smad2/3 表达的影响[J]. 中成药, 2017, 39(9): 1782-1788.
- [6] 李欣然, 何援利, 王雪峰, 等. miR-21 调控 PTEN 及 PD-CD4 基因治疗化疗性卵巢早衰[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(9): 661-665.
- [7] YIN N, ZHAO W, LUO Q, et al. Restoring ovarian function with human placenta-derived mesenchymal stem cells in autoimmune-induced premature ovarian failure mice mediated by treg cells and associated cytokines[J]. Reproduct Sci, 2018, 25(7): 1073.
- [8] 易利红. 诱发卵巢早衰危险因素分析[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(4): 105-107.
- [9] MISHRA B, RIPPERDAN R, ORTIZ L, et al. Very low doses of heavy oxygenion radiation induce premature ovarian failure[J]. Reproduction, 2017, 154(2): 123-133.
- [10] 常微微, 姚新明, 张荣珍, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平与糖尿病慢性肾脏疾病相关性的 Meta 分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(7): 577-582.
- [11] AKAWATCHARANGURA P, TAECHAKRAICHANA N, OSIRI M. Prevalence of premature ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with im-

- munosuppressive agents in Thailand[J]. Lupus, 2016, 25(4):436.
- [12] 马宏剑, 张清雷, 杨洁. 有氧运动对非酒精性脂肪肝大鼠肝组织核转录因子- $\kappa$ B、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(7):800-802.
- [13] MAHMOUD Y I. Chronic cholestasis is associated with hypogonadism and premature ovarian failure in adult rats (cholestasis causes ovarian hypogonadism) [J]. Ultrastruct Pathol, 2018, 42(1):23-31.

## · 短篇论著 ·

# 核酸实验室混样筛查检测过程的拆分阳性率分析<sup>\*</sup>

张丽, 孙国栋<sup>△</sup>

(邯郸市中心血站, 河北邯郸 056001)

**摘要:** 目的 通过对核酸混样筛查实验室核酸检测拆分阳性率的总结分析, 客观评价检测过程的运行状况, 探讨混样筛查模式的影响因素, 为核酸混检筛查工作提供参考。方法 2016年1月至2018年12月邯郸地区无偿献血者标本共计274 309份, 对混检阳性率和拆分阳性率进行统计分析。结果 2016年1月至2018年12月该中心血站共检测核酸标本274 309份, 总体混检反应率为0.12%, 拆分阳性率为45.97%。2018年全年混检阳性pool数为135, 拆分阳性pool数为70, 拆分阳性率为51.85%。结论 拆分阳性率作为核酸检测实验室监控指标之一, 可以有效评估实验室核酸检测系统的稳定性, 分析判断问题出现的原因并采取措施, 从而达到质量持续改进的目的。

**关键词:** 质量指标监控; 核酸检测; 拆分阳性率

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.06.029

**文章编号:** 1673-4130(2020)06-0748-04

- [14] 杨朝菊, 高伟, 霍丽静, 等. 系统性红斑狼疮患者血清25羟基维生素D3水平与γ干扰素及白细胞介素6水平呈负相关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8):1109-1111.

- [15] 李曼, 孙学华, 周振华, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染者外周血T细胞γ干扰素和白细胞介素4的水平变化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(2):240-244.

(收稿日期: 2019-08-18 修回日期: 2019-10-26)

血站实验室的血液筛查工作是保证临床输血安全有效的重要屏障。虽然现阶段在酶联免疫法检测乙肝表面抗原(HBsAg)、HCV抗体(抗-HCV)、HIV抗体(抗-HIV)性能上有很大程度提高, 但对于病毒窗口期、静默感染等<sup>[1]</sup>却是无法检出, 而核酸检测技术具有高度敏感性和特异性, 有利于隐匿性感染的检出, 有利于缩短病毒检测窗口期。核酸检测抗干扰能力弱, 对设备及环境、人员等要求高, 核酸检测实验室的质量管理就显得尤为重要<sup>[2]</sup>。本中心血站自2018年起参与了京津冀血液筛查实验室的质量指标监控, 为提高本站血液筛查能力提供了优质的学习资源和平台。笔者以此为契机通过对拆分阳性率的数据进行比对与回顾性分析, 从这一角度客观评价检测过程的运行状况, 目的在于发现问题所在, 以便在工作中寻找相应解决方案。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本来源

选取2016年1月至2018年12月河北邯郸地区18~55岁的无偿献血者标本共274 309

份。采集献血者静脉血标本共2管, 使用乙二胺四乙酸(EDTA)-K<sub>2</sub>抗凝的负压真空管留取标本, 其中1管为8 mL(有分离胶)用于核酸检测, 另外1管5 mL(无分离胶)用于血清学检测。核酸管采血后, 需要在4 h内离心, 置于2~8℃冰箱保存, 各检测需在72 h内完成。

**1.2 仪器与试剂** 核酸检测试剂为华益美核酸检测试剂盒; 酶联免疫吸附测定(ELISA)使用的试剂为上海科华、北京万泰、珠海丽珠、厦门新创公司的产品。以上试剂均批检合格, 不同批号试剂均在有效期内使用。仪器包括FAME2430全自动酶联免疫分析系统、ABI7500扩增仪、尤瑞纳斯AE280全自动酶免一体机、Hamilton Star全自动加样仪和全自动核酸提取仪。各实验操作均严格按照《血站技术操作规程》和试剂盒说明书要求进行。

**1.3 方法** 依照本实验室操作规程和检测策略, 所有献血者标本先经过两种不同的ELISA试剂进行初、复检检测。阳性的判定:(1)两种试剂均为有反应

\* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20191819)。

△ 通信作者, E-mail: sgd1997@126.com。

本文引用格式: 张丽, 孙国栋. 核酸实验室混样筛查检测过程的拆分阳性率分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6):748-751.