

复曲线在一定程度上可以代表室性心律失常发生过程中螺旋波折返性激动的稳定性和破碎波发生的趋势。本研究中发现色甘酸钠可以平复再灌注时相APD 动态恢复曲线的斜率,但是对缺血时相的斜率却无显著影响。推测色甘酸钠的这种作用可能与其抑制肥大细胞源性 Ang II 生成的直接效应或介导神经细胞膜钠氢交换体释放的神经递质对心肌细胞内钙离子的特殊操控有关,而在缺血状态下,心肌细胞受缺血环境下低能量供给影响,细胞内游离钙下降从而导致其兴奋性下降,故色甘酸钠对缺血状态下心脏恢复性质的影响较小,而在再灌注时相,由于钙超载使细胞内钙离子操控紊乱,该药物作用才得以体现。而 Ang II 可以通过 IP₃ 途径调节星状神经节交感神经元细胞内钙离子的水平,该效应使其具备在病理状态下引起心律失常发生的基质^[8]。

参考文献

1 Urata H, Kinoshita A, Misono KS, *et al.* Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II forming enzyme in the human heart [J]. J Biol Chem, 1990, 265 (36): 22348 - 22357

- 2 Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, *et al.* Mast cells: a unique source of renin [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101 (37): 13607 - 13612
- 3 Mackins CJ, Kano S, Seyedi N, *et al.* Cardiac mast cell - derived renin promotes local angiotensin formation, norepinephrine release, and arrhythmias in ischemia/reperfusion [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (4): 1063 - 1070
- 4 Malik KU, Nasjletti A. Facilitation of adrenergic transmission by locally generated angiotensin II in rat mesenteric arteries [J]. Circ Res, 1976, 38 (1): 26 - 30
- 5 Imai T, Hirata Y, Emori T, *et al.* Induction of endothelin - 1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells [J]. Hypertension, 1992, 19: (6 Pt 2) 753 - 757
- 6 Chua BH, Chua CC, Diglio CA, *et al.* Regulation of endothelin - 1 mRNA by angiotensin II in rat heart endothelial cells [J]. Biochim Biophys Acta, 1993, 1178 (2): 201 - 206
- 7 De Mello WC. Renin - angiotensin system and cell communication in the failing heart [J]. Hypertension, 1996, 27 (6): 1267 - 1272
- 8 Stanley F, Fernandez, Huang MH, *et al.* Modulation of angiotensin II responses in sympathetic neurons by cytosolic calcium [J]. Hypertension, 2003, 41 (1): 56 - 63

(收稿: 2011 - 08 - 29)

(修回: 2011 - 09 - 07)

健康孕妇早中晚孕期甲状腺激素参考值及其变化的研究

卢学勉 陈良苗 杨虹 杜文君 林海 叶恩玲 詹爱霞 冯维良

摘要 目的 研究本地区健康孕妇早、中、晚孕期的甲状腺激素参考值范围及变化规律。方法 用化学发光免疫测定方法测定碘充足地区单胎妊娠的健康妇女及年龄匹配的非妊娠妇女甲状腺激素水平,其中孕早期 196 例,孕中期 209 例,孕晚期 233 例,非妊娠妇女 138 例,分别建立甲状腺激素参考值范围。结果 以中位数(M 值)及双侧限值(P_{2.5} 和 P_{97.5})表示甲状腺激素在孕早、中、晚期及非妊娠妇女的参考值范围,除孕早期 FT₄ 外,其余各孕期甲状腺激素水平均与非妊娠妇女有统计学差异;各孕期比较,促甲状腺激素(TSH)在孕早期最低,孕晚期最高,各孕期两两比较有统计学差异($P < 0.01$);FT₄ 水平在孕早期较中晚期升高($P < 0.01$);FT₃ 水平在孕早期最高,孕晚期最低,3 组间两两比较有统计学差异($P < 0.01$);TT₄ 水平在孕早中期较孕晚期升高($P < 0.01$);TT₃ 水平在孕中期最高,孕晚期最低,各孕期两两比较有统计学差异($P < 0.01$)。结论 孕妇的甲状腺激素水平与非妊娠妇女存在明显差别,各孕期之间亦存在明显差异,建立各孕期的甲状腺激素参考值范围是非常必要的。

关键词 妊娠 甲状腺激素 参考值

Trimester Specific Reference Data and Variation of Thyroid Hormones for Normal Pregnancy. Lu Xuemian, Chen Liangmiao, Yang Hong, Du Wenjun, Lin Hai, Ye Enling, Zhan Aixia, Feng Weiliang. Department of Endocrine, The Third Hospital Affiliate to Wenzhou Medical College, Zhejiang 325200, China

Abstract Objective To set up the trimester - specific reference ranges and variation of thyroid hormones for normal pregnancy.

基金项目: 2009 年浙江省医药卫生科学研究基金计划(A 类)(2009A198)

作者单位: 325200 温州医学院附属第三医院内分泌科

通讯作者: 陈良苗, 电子信箱: chenliangmiao@126.com

Methods The thyroid hormones level was measured using automated chemiluminescence immunoassay for normal singleton pregnant women and age-matched non-pregnant women in iodine sufficient areas. The trimester-specific reference ranges of thyroid hormones was established with 196 cases of the early pregnancy, 209 cases of the second trimester, 233 cases of the third trimester, and 138 non-pregnant women. **Results** The reference range of each trimester hormone was calculated as median (M value) and two-sided limits (the 2.5th and 97.5th percentile values). Except FT4 at the early pregnancy, there were statistically differences in the rest thyroid hormone between all trimesters pregnancy and non-pregnant women. TSH level was the lowest during the early pregnancy, the highest during the 3rd trimester. There were statistically significant differences in TSH level among all trimesters. FT4 level was higher during the early pregnancy than that during the 2nd and 3rd trimester ($P < 0.01$). FT3 level was the highest during early pregnancy and the lowest during the 3rd trimester. There were statistically significant differences in FT3 level among all trimesters ($P < 0.01$). TT4 level was higher during the 2nd trimester than that during the 3rd one ($P < 0.01$). TT3 level was the highest during the 2nd trimester and the lowest during 3rd trimester. There were statistically significant differences in TT3 level among all trimesters ($P < 0.01$). **Conclusion** There were significantly differences in the thyroid hormone level between pregnancy and pregnant women, and there was also the significant difference among all trimesters. Therefore, to establish trimester-specific reference data of thyroid hormones during normal pregnancy may be important for clinical practice.

Key words Pregnancy; Thyroid hormones; Reference values

妊娠期甲状腺功能减退的发生率为 0.3% ~ 0.5%, 甲状腺功能不足会增加死胎、流产、早产、胎儿畸形等病理妊娠的发生, 尤其是孕早期会对胎儿的神经系统发育产生不良的影响, 并导致出生后的智商下降, 因此对妊娠妇女甲状腺功能进行评估极为重要^[1-3]。但由于妊娠时生理的变化包括血浆容量增加、甲状腺结合球蛋白增多等原因, 孕妇的甲状腺激素水平较非妊娠时发生了变化, 如果以非妊娠健康成人的甲状腺激素正常值范围判定妊娠妇女的甲状腺功能将会增加妊娠期妇女甲状腺功能异常误诊概率。此外, 种族是影响甲状腺激素水平的一个重要因素, 即使同一种族不同地区由于碘摄入量不同亦会影响甲状腺激素水平, 因此建立本种族本地区孕妇的甲状腺激素参考值范围并研究其变化规律极为重要^[4]。

本研究的目的是测定中国沿海碘营养充足地区单胎妊娠妇女早、中、晚期甲状腺激素水平, 比较各孕期及非妊娠妇女甲状腺激素水平的变化, 并建立相应的孕期特异甲状腺激素参考值范围。

对象与方法

1. 对象: 收集 2009 年 8 月 ~ 2010 年 6 月浙江省温州市沿海地区 20 ~ 43 岁单胎妊娠妇女的甲状腺激素水平, 其中孕早期 (0 ~ 13 周) 196 例, 平均年龄 (26.45 ± 3.34) 岁; 孕中期 (14 ~ 27 周) 209 例, 平均年龄 (26.60 ± 3.45) 岁; 孕晚期 (28 ~ 40 周) 233 例, 平均年龄 (27.01 ± 3.81) 岁; 非妊娠妇女 138 例, 平均年龄 (27.11 ± 4.21) 岁, 所有妇女均检测尿碘水平在 150 ~ 249 $\mu\text{g/L}$ 之间, 无甲减或甲亢的症状及体征, 无甲状腺肿大, 未服用抗甲状腺或含碘药物, 并排除甲状腺疾病家族史、甲状腺手术史、甲状腺功能异常史、1 型糖尿病及其他自身免疫性疾病史, 且无妊娠剧吐、无流产史, 血清甲状腺过氧

化物酶抗体及甲状腺球蛋白抗体均阴性。课题设计经温州医学院附属第三医院伦理委员会批准, 且所有入组志愿者必须事先认真阅读并签署知情同意书。

2. 方法: 所有孕妇均详细询问健康状况、饮食习惯、有无甲状腺疾病史, 并仔细查体后, 于清晨空腹采静脉血, 血清分离后置 -70°C 保存备测, 统一由专人测定 TSH、TT3、FT3、TT4、FT4 及 TPOAb 和 TgAb, 采用同一台德国 Beckman 公司提供的自动化化学发光免疫测定仪 (DX2 800 型) 及其诊断试剂进行检测, 各血清指标的批内 CV、批间 CV 均 $< 10\%$ 。

3. 统计学方法: 使用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理及统计分析; 由于 TSH、FT4、TT4、FT3、TT3 的数据均是呈偏态分布的, 因而所有指标的参考值范围采用双侧限值的 95% 参考值范围^[5], 使用百分位数计算方法, 其结果以中位数 (M 值) 及双侧限值 (P2.5 和 P97.5) 表示; 各激素指标的多组间比较和组间两两比较分别采用非参数检验中的 Kruskal Wallis H 检验 Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

各孕期及非妊娠妇女的年龄比较无统计学差异。以中位数 (M 值) 及双侧限值 (P2.5 和 P97.5) 表示甲状腺激素在各孕期及非妊娠妇女的参考值范围, 除孕早期 FT4 外, 其余各孕期甲状腺激素水平均与非妊娠期有统计学差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 孕早、中、晚期 TSH 分别为 1.16 (0.09 ~ 3.47) mIU/L、1.37 (0.20 ~ 3.81) mIU/L、2.19 (0.67 ~ 4.99) mIU/L, 各孕期两两比较有统计学差异 ($P < 0.01$); FT4 分别为 10.93 (7.74 ~ 15.80) pmol/L、8.32 (5.55 ~ 12.56) pmol/L、8.06 (5.88 ~ 10.97) pmol/L, 孕早期较中晚期升高 ($P < 0.01$); TT4 分别为 129.62 (92.52 ~ 183.84) nmol/L、129.34 (90.07 ~ 169.94) nmol/L、116.06 (82.64 ~ 160.24) nmol/L, 孕早中期较孕晚期

升高 ($P < 0.01$); TT3 分别为 2.09 (1.39 ~ 2.97) nmol/L、2.31 (1.54 ~ 3.60) nmol/L、1.94 (1.08 ~ 2.99) nmol/L,各孕期两两比较有统计学差异 ($P < 0.01$); FT3 分别为 4.57 (3.34 ~ 5.54) pmol/L、4.22

(3.47 ~ 5.27) pmol/L、4.02 (3.06 ~ 5.11) pmol/L,各孕期两两比较有统计学差异 ($P < 0.01$)。各孕期及非妊娠甲状腺激素水平见表 1。

表 1 健康孕妇各孕期及非妊娠期甲状腺激素水平的参考值范围 [M (P2.5 ~ P97.5)]							
组别	n	年龄 (岁)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	TT4 (nmol/L)	TT3 (nmol/L)
非妊娠	138	27.11 ± 4.21	1.55 (0.51 ~ 3.93)	10.85 (7.03 ~ 14.99)	4.65 (3.62 ~ 5.95)	93.94 (62.37 ~ 129.83)	1.74 (1.09 ~ 2.67)
孕早期	196	26.45 ± 3.34	1.16 (0.09 ~ 3.47) [#]	10.93 (7.74 ~ 15.80)	4.57 (3.34 ~ 5.54) [*]	129.62 (92.52 ~ 183.84) [#]	2.09 (1.39 ~ 2.97) [#]
孕中期	209	26.60 ± 3.45	1.37 (0.20 ~ 3.81) ^{*▲}	8.32 (5.55 ~ 12.56) ^{#▲}	4.22 (3.47 ~ 5.27) [▲]	129.34 (90.07 ~ 169.94) [#]	2.31 (1.54 ~ 3.60) ^{#▲}
孕晚期	233	27.01 ± 3.81	2.19 (0.67 ~ 4.99) ^{▲★}	8.06 (5.88 ~ 10.97) ^{#▲}	4.02 (3.06 ~ 5.11) ^{▲★}	116.06 (82.64 ~ 160.24) ^{#▲★}	1.94 (1.08 ~ 2.99) ^{#▲★}

与非孕期比较, ^{*} $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$; 与孕早期比较, [▲] $P < 0.01$; 与孕中期比较, [★] $P < 0.001$

讨 论

美国国家临床生化学院 (The National Academy of Clinical Biochemistry, NACB) 在《实验室诊断与监测甲状腺疾病的应用指南》中强调:在报告孕妇的甲状腺检测结果时,应该使用不同孕期(早、中、晚期)的特异性参考值范围^[5]。世界上多个地区已建立了孕期甲状腺激素参考值,目前我国仅有少数研究^[6~10]。NACB 还建议建立 TSH 参考值至少需要 120 名经过筛选确定甲状腺功能正常的健康者,本研究收集孕早中晚期经过筛选的健康孕妇各在 120 名以上,因此,符合建立孕期甲状腺激素参考值的条件。

碘的摄入和甲状腺功能的关系密切,过量的碘摄入可导致自身免疫性甲状腺炎和甲减发生率升高,而碘摄入不足时甲状腺激素合成减少导致甲状腺功能减退,在妊娠时轻度或中度碘缺乏即可导致母体处于甲状腺功能不足状态包括低 T4 血症或亚临床甲减^[11~13]。本研究中的孕妇尿碘均在 150 ~ 249 μg/L,为妊娠期正常尿碘范围,即已排除摄碘过度或过少的

情况,满足了建立孕期甲状腺激素水平参考值的要求^[14]。

研究表明不同的种族和地区的妊娠期正常甲状腺激素水平不同,各孕期的甲状腺激素水平的变化亦有所不同,多个研究阐明了不同种族间妊娠期甲状腺参考值的差异及甲状腺激素水平的不同变化规律,比如在与我们同是亚洲的印度的研究中发现:孕早中晚期 TSH、FT3 水平之间并无统计学差别,仅 FT4 水平在孕早期高于中晚期且有统计学差异,但孕中晚期比较并无差别,与本研究结果不一致^[6,8,15]。阎玉琴等^[9]在同为中国孕妇的一项研究中得出的各孕期甲状腺激素的参考值范围亦与本研究结果不完全相同,见表 2。将本研究与其比较,发现两个研究中甲状腺激素水平在各孕期的变化规律相似,但包括非妊娠期在内各期的参考值范围不同,尤其是 TSH 和 FT4,本研究中孕早中期及非孕期 TSH 水平较他们的研究更低,FT4 水平在各孕期及非妊娠期亦更低,这可能与不同地区的人群、不同的检测试剂有关。

表 2 阎玉琴等 ^[9] 研究各孕期甲状腺激素水平的参考值范围 [M (P2.5 ~ P97.5)]					
组别	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)	TT4 (nmol/L)	TT3 (nmol/L)
非妊娠	2.15 (0.50 ~ 4.80)	15.50 (13.1 ~ 19.4)	4.93 (4.00 ~ 5.97)	103.50 (70.5 ~ 136.0)	1.72 (1.24 ~ 2.50)
孕早期	1.50 (0.03 ~ 4.51)	15.30 (11.8 ~ 21.1)	4.62 (3.57 ~ 5.61)	139.50 (93.8 ~ 199)	2.18 (1.32 ~ 3.23)
孕中期	1.80 (0.05 ~ 4.50)	13.80 (10.6 ~ 17.6)	4.33 (3.55 ~ 5.25)	149.80 (88.6 ~ 213.2)	2.64 (1.62 ~ 3.72)
孕晚期	1.81 (0.47 ~ 4.54)	12.10 (9.2 ~ 16.7)	4.19 (3.52 ~ 5.20)	140.10 (86.9 ~ 195.7)	2.62 (1.61 ~ 3.51)

我们的研究显示,TSH 在孕早期最低,与此期 HCG 水平升高有关,升高的 HCG 具有 TSH 样作用,刺激甲状腺激素合成,从而抑制 TSH 水平,而在孕 10 ~ 12 周时 HCG 水平为孕期中最高,孕中晚期随着 HCG 水平的下降,TSH 随之升高。FT4 在孕早期最高,是由于升高的 HCG 刺激了 FT4 的合成。在孕早

期胎儿尚不能合成甲状腺激素,母亲体内甲状腺激素除自身需要外,还要供给胎儿发育需要,因此孕早期升高的 FT4 有着非常重要的意义,至孕中晚期,随着 HCG 水平的下降,母亲体内的 FT4 水平下降并趋于稳定。本研究中 FT3 的变化与 FT4 保持着一致的关系,通常认为,孕妇血清 FT4 与脐带血的 FT4 水平显

著相关,而 FT3 缺乏这种相关性,因此相关的研究相对较少。TT4 和 TT3 由于受到甲状腺结合球蛋白的影响,其水平与胎儿体内的水平并不一致,故检测意义相对较差,但是,由于 TT4 和 TT3 的浓度较高,相比较于检测 FT3 和 FT4 则更加稳定和准确。甲状腺激素水平在孕早期时最高,但甲状腺结合球蛋白在孕中期(20 周)为最高,故 TT4 和 TT3 水平在孕早中期较高,而在孕晚期则有所下降,但仍高于非妊娠期时水平。

总之,本研究揭示了妊娠期甲状腺激素水平的变化规律,并且各孕期参考值范围可作为本种族本地区孕妇甲状腺功能判定的依据。

参考文献

- 1 Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester[J]. Indian J Med Sci, 2008, 62(9):357-361
- 2 Dal Lago A, Vaquero E, Pasqualetti P, et al. Prediction of early pregnancy maternal thyroid impairment in women affected with unexplained recurrent miscarriage[J]. Hum Reprod, 2011, 26(6):1324-1330
- 3 Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management[J]. Obstet Gynecol, 2009, 113(3):702-707
- 4 La'ulu SL, Roberts WL. Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals[J]. Clin Chem, 2011, 57(6):913-926
- 5 Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Thyroid, 2003, 13(1):3-126
- 6 Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, et al. Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women[J]. BJOG, 2008, 115(5):602-606
- 7 Kurioka H, Takahashi K, Miyazaki K. Maternal thyroid function during pregnancy and puerperal period[J]. Endocr J, 2005, 52(5):587-591
- 8 Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation; trends and associations across trimesters in iodine sufficiency[J]. Thyroid, 2004, 14(12):1084-1090
- 9 Yan YQ, Dong ZL, Dong L, et al. Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women; methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals[J]. Clin Endocrinol, 2011, 74(2):262-269
- 10 Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women[J]. Ann Clin Biochem, 2001, 38(Pt4):329-332
- 11 Teng W, Shan Z, Teng X. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. N Engl J Med, 2006, 354(26):2783-2793
- 12 Berbel P, Mestre JL, Santamaria A, et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation[J]. Thyroid, 2009, 19(5):511-519
- 13 Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(4):611-617
- 14 WHO/UNICEF/ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination - a guide for programme managers [M]. 3rd ed. Geneva, WHO Press, 2008:28-34
- 15 Moleti M, Lo Presti VP, Campolo MC, et al. Iodine, prophylaxis using iodized salt and risk of maternal thyroid failure in conditions of mild iodine deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7):2616-2621

(收稿:2011-12-15)

1290 例大肠癌临床流行病学特征的比较分析

李洲宇 梁启廉 周 圆 刘秋龙 陈国强 胡利人

摘 要 **目的** 大肠癌(colorectal cancer, CRC)的流行病学特征是随着时间和地区的变化而变化。本研究通过比较分析广东省湛江地区 1996~2000 年与 2006~2010 年两个时期的 1290 例大肠癌病例的临床病理特征,从而了解湛江地区大肠癌的发病特点和变化规律。**方法** 收集广东医学院附属医院 1996~2000 年与 2006~2010 年两个时期收治病理确诊的长期在湛江地区居住的大肠癌患者 1290 例的临床资料进行统计学分析。**结果** 1996~2000 年与 2006~2010 年比较,大肠癌的男女比例从 1.62 降至 1.46;乡村患者从 64.9% 上升至 71.2% ($\chi^2=5.513$, $P=0.013$);右侧结肠癌从 21.1% 增至 27.4%,而左侧结肠癌与直肠癌分别从 24.6%、54.2% 降至 21.5%、51.1% ($\chi^2=6.491$, $P=0.039$);黏液腺癌病例均较多(23.1%, 23.3%)。**结论** 湛江地

基金项目:2010 年广东医学院大学生创新实验项目(2010SYZY005)

作者单位:524001 湛江,广东医学院附属医院肿瘤中心(李洲宇、梁启廉、周圆、刘秋龙、陈国强);524023 湛江,广东医学院(胡利人)

通讯作者:梁启廉,电子信箱:lianqilian@gdmc.edu.cn