

乳汁与血清甲状腺抗体水平的比较

张 茜 连小兰 柴晓峰 白 耀 戴为信 孙 琦

摘 要 目的 探讨甲状腺疾病母亲母乳中抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-TPO)和抗甲状腺球蛋白抗体(anti-TG)含量,及其与血清甲状腺抗体的关系。**方法** 留取 56 例探究对象的 69 份母乳样本及其血清测定甲状腺抗体。以血清甲状腺抗体为自变量,母乳中甲状腺抗体为因变量进行直线回归分析。**结果** 母乳中抗 TPO 抗体为 $39.02 \pm 29.46 \text{ U/ml}$,抗 TG 抗体为 $46.33 \pm 33.23 \text{ U/ml}$ 。血清和母乳中抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体无显著相关性。抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的透过率分别为 37% 和 47%。**结论** 母乳中存在甲状腺抗体。

关键词 甲状腺抗体 乳汁 化学发光法

Measurement of Thyroid Antibody in Human Milk by Chemiluminescence Method. Zhang Qian, Lian Xiaolan, Chai Xiaofeng, Bai Yao, Dai Weixin, Sun Qi. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Abstract Objective This study is to assess thyroid antibody in breast milk and maternal serum for up to 360 days during lactation. **Methods** Serum and breast milk samples were collected from 56 breastfeeding women enrolled in days 1-30, 31-90, 91-180 and 181-360 postpartum. Milk and serum thyroid antibody were measured by chemiluminescence method. **Results** Anti-thyroid peroxidase antibody (TPO) and anti-thyroglobulin (TG) concentrations in breast milk were $39.02 \pm 29.46 \text{ U/ml}$ and $46.33 \pm 33.23 \text{ U/ml}$, respectively. Milk anti-TG and anti-TPO concentrations had no correlation with those in serum. **Conclusion** Thyroid antibodies are present in human milk for up to 360 days during lactation.

Key words Thyroid antibody; Milk; Chemiluminescence

育龄期女性甲状腺疾病是很常见的,其中甲低和 Grave's 病更为常见^[1-4]。若这些女性在妊娠期间没有得到合理的治疗,可能会引起胎儿和新生儿的甲状腺疾病,甚至死亡^[5]。母乳对于婴儿是有益的。新生儿的免疫系统尚不成熟,需要母亲提供特定的保护因子。在胎儿期,母亲可以通过胎盘向胎儿提供 IgG 抗体。产后,母亲通过母乳向婴儿传递 IgA 抗体。此外,母乳中还包括很多非特异性保护因子,其具有抗微生物的作用^[6,7]。但是,甲状腺病史母亲是否会通过母乳将甲状腺相关抗体传递给婴儿,仍存在疑问。

材料与方法

1. 研究对象:哺乳期妇女 56 例,年龄 30.7 ± 3.6 岁,孕周 38.8 ± 1.5 周,婴儿出生体重 $3215.5 \pm 459.3 \text{ g}$,身长 $49.6 \pm 1.6 \text{ cm}$,男女性别比例为 26:30。研究对象中 5 名为甲亢史,孕产期未用治疗甲亢药物,甲状腺功能正常;1 名甲亢,服用丙硫氧嘧啶治疗;50 名甲低,L-T4 替代治疗。共采集 69 份乳

汁标本,其中产后 1~30 天乳汁 16 份,产后 31~90 天乳汁 17 份,产后 91~180 天乳汁 21 份和 181~360 天乳汁 15 份。同时留取母亲血标本。

2. 方法:采集母乳装入塑料采血管(BD Vacutainer®,美国)中,放入 -20°C 冰箱保存,测定前放至室温溶解, 4°C ,3000r/min 离心 10min,去掉上层油脂,取下层液体。血标本抽取后立即离心,分离血清,放入 -20°C 冰箱保存,测定前放至室温溶解。抗甲状腺过氧化物酶抗体(anti-TPO)和抗甲状腺球蛋白抗体(anti-TG)采用电化学发光法测定(罗氏 E170,德国)。

3. 统计学方法:符合正态分布的数据,两组间比较使用 t 检验。不符合正态分布的数据,经 log 转换后使用 t 检验。符合正态分布的数据,采用 Pearson 相关分析。不符合正态分布的数据,采用 Spearman 相关分析。一元线形回归分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

1. 母乳及血清中甲状腺激素抗体动态变化:所有母乳标本均能测出抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体。产后 31~90 天,91~180 天,181~360 天组抗 TPO 抗体较产后 1~30 天组显著下降(31~90 天组和 91~180 天组 $P < 0.05$,181~360 天组 $P < 0.01$)。产后 181~

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81250014);卫生行业科研专项项目(201002002);国家临床重点专科基金资助项目

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、卫生部内分泌重点实验室

通讯作者:连小兰,主任医师,教授,电子信箱:lianlanx@126.com

360 天组抗 TG 抗体较 1 ~ 30 天组显著下降 ($P < 0.05$) (表 1)。产后 31 ~ 90 天, 91 ~ 180 天, 181 ~ 360 天组母亲血清抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体水平与 1 ~ 30 天组无显著差异 (表 2)。产后不同时间母乳和母亲血清中抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的含量的比较见图 1、图 2。

表 1 产后不同时间母乳中抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的含量

产后时间 (天)	<i>n</i>	抗 TPO 抗体 (U/ml)	抗 TG 抗体 (U/ml)
1 ~ 30	16	67.28 ± 44.25	58.57 ± 32.89
31 ~ 90	17	28.98 ± 11.79 *	43.69 ± 25.26
91 ~ 180	21	30.64 ± 10.28 *	45.80 ± 42.92
181 ~ 360	15	23.50 ± 7.63 **	29.33 ± 7.19 *
总计	69	39.02 ± 29.46	46.33 ± 33.23

与 1 ~ 30 天组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 2 产后不同时间母亲血中抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的含量

产后时间 (天)	<i>n</i>	抗 TPO 抗体 (U/ml)	抗 TG 抗体 (U/ml)
1 ~ 30	16	278.60 ± 241.96	24.36 ± 12.11
31 ~ 90	17	339.81 ± 234.21	467.60 ± 377.50
91 ~ 180	21	371.76 ± 244.93	809.98 ± 874.60
181 ~ 360	15	488.82 ± 208.92	395.80 ± 225.33
总计	69	365.79 ± 232.98	530.28 ± 426.44

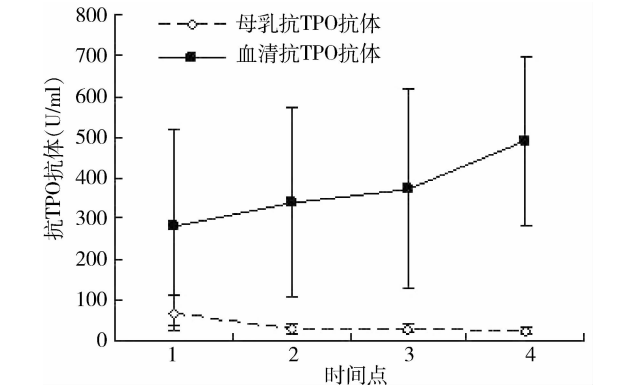


图 1 产后不同时间母乳和母亲血清中抗 TPO 抗体比较
1. 产后 1 ~ 30 天; 2. 产后 31 ~ 90 天; 3. 产后 91 ~ 180 天; 4. 产后 181 ~ 360 天

2. 母乳与血清甲状腺抗体相关分析: 对母亲血清和母乳中甲状腺抗体水平进行相关分析, 结果发现母亲血清和母乳中抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体无显著相关性 (表 3、表 4)。

3. 母乳中甲状腺抗体含量与母亲血清比值: 母乳中甲状腺抗体与血清中的比值, 发现抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的透过率分别为 37%、47% (表 5)。

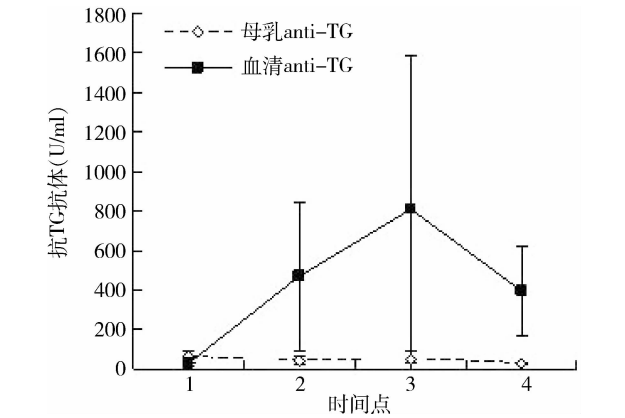


图 2 产后不同时间母乳和母亲血清中抗 TG 抗体比较
1. 产后 1 ~ 30 天; 2. 产后 31 ~ 90 天; 3. 产后 91 ~ 180 天; 4. 产后 181 ~ 360 天

表 3 母亲血清与母乳抗 TPO 抗体相关性 & 直线回归分析

产后时间 (天)	<i>n</i>	抗 TPO 抗体				
		<i>r</i>	斜率	截距	<i>F</i>	<i>P</i>
1 ~ 30	16	0.2839	0.0250	36.85	0.351	0.586
31 ~ 90	17	-0.4165	-0.0199	35.92	2.308	0.157
91 ~ 180	21	0.3084	0.0133	24.94	1.051	0.329
181 ~ 360	15	0.3210	0.0117	17.77	0.457	0.535
总计	69	0.074	0.004	32.394	0.195	0.662

表 4 母亲血清与母乳抗 TG 抗体相关性 & 直线回归分析

产后时间 (天)	<i>n</i>	抗 TG 抗体				
		<i>r</i>	斜率	截距	<i>F</i>	<i>P</i>
1 ~ 30	16	0.0172	0.0032	40.79	0.001	0.974
31 ~ 90	17	0.4680	0.0260	30.77	3.086	0.107
91 ~ 180	21	0.0288	0.0015	45.74	0.008	0.929
181 ~ 360	15	0.5598	0.1789	22.27	1.826	0.248
总计	69	0.147	0.007	37.724	0.771	0.386

表 5 产后不同时间母乳中甲状腺抗体与母亲血清中的比值

产后时间 (天)	<i>n</i>	乳汁抗 TPO 抗体/ 血清抗 TPO 抗体	乳汁抗 TG 抗体/ 血清抗 TG 抗体
1 ~ 30	16	0.71 ± 0.58	1.07 ± 0.18
31 ~ 90	17	0.58 ± 0.37	0.69 ± 0.59
91 ~ 180	21	0.17 ± 0.06	0.34 ± 0.28 *
181 ~ 360	15	0.073 ± 0.07	0.15 ± 0.11 *
总计	69	0.37 ± 0.27	0.47 ± 0.25

与 1 ~ 30 天组比较, * $P < 0.05$

讨 论

本研究发现产后 31 ~ 90 天, 91 ~ 180 天, 181 ~ 360 天组抗 TPO 抗体较产后 1 ~ 30 天组显著下降。产后 181 ~ 360 天组抗 TG 抗体较 1 ~ 30 天组显著下降。甲状腺抗体属于 IgG 抗体, 在产后 6 个月后母乳中的 IgG 抗体会急剧下降^[8]。这可能与抗体代谢有

关。另外,本研究发现抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体的透过率分别为 37%、47%。这些母乳中的甲状腺抗体是否会对婴儿造成长期影响呢。人的小肠比其他动物成熟得早,在出生前“肠道关闭”(gut closure)就已经出现。在肠道关闭前,IgG 可以通过肠上皮细胞膜的受体介导的选择性内吞作用,由肠腔转运到血液中,从而获得被动免疫。但是出生后可能会出现高分子物质吸收短暂性增高,特别是早产儿^[9]。这些母乳中的甲状腺抗体对母亲乳腺导管上皮细胞是否产生作用。以往研究发现甲状腺相关疾病与乳腺癌发生率是相关的。近年来多数学者认为,乳腺癌与甲状腺疾病可能有共同的内分泌激素致病因子。Smyth 等发现乳腺癌患者抗 TPO 抗体阳性率达 34%,高于良性乳腺结节患者(28.7%),更高于对照组人群(18.5%)。Turken 等研究发现,乳腺癌组抗 TPO 抗体的平均值明显高于对照组,免疫性和非免疫性甲状腺疾病的发生率也明显升高,并提出这是因为乳腺肿瘤和甲状腺组织都表达抗 TPO 抗体和钠-碘转运体,可引起免疫反应,并相互起作用^[10,11]。

有研究表明抗 TPO 抗体的存在与乳腺癌患者的预后和转归有着直接的联系,合并有甲状腺炎的患者,其乳腺癌的分期一般也较晚^[12]。有前瞻性研究观察了 47 例高度恶性乳腺癌妇女,5 年后,甲状腺自身抗体阳性组 14 例患者仅 1 例死亡(约 6.7%),远远低于甲状腺自身抗体阴性组(46.9%)。进一步研究显示,血浆抗 TPO 抗体水平越高,乳腺癌患者总体生存时间也越长[相对危险性(RR) = 3.46, $P < 0.02$],预后越好(RR = 1.84, $P < 0.05$)。这两个研究都说明了甲状腺自身抗体与乳腺癌的预后相关。一些甲状腺组织的抗体可以与乳腺癌组织的受体相结合,这也有可能促使其双重癌的发生。

总之,本研究发现母乳中存在抗 TPO 抗体和抗 TG 抗体。这些抗体可能对婴儿(特别是早产儿)有

一定影响。对母亲今后乳腺癌的发生是否存在影响,尚有待进一步研究。

参考文献

- 1 De Groof L, Abalovich M, Alexander EK, *et al.* Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum; an endocrine Society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(8):2543-2565
 - 2 Stuckey BG, Kent GN, Allen JR. The biochemical and clinical course of postpartum thyroid dysfunction: the treatment decision[J]. Clin Endocrinol, 2001, 54(3):377-383
 - 3 Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy[J]. Med Clin North Am, 2012, 96(2):235-256
 - 4 Jasson A, Alm J, Bremme K, *et al.* Successful management of thyroidal disease in pregnant women requires cooperation. Possible association of maternal mild or subclinical hypothyroidism with poor performance on children's neuropsychological tests[J]. Lakartidningen, 2002, 99(9):899-903
 - 5 Krysiak R, Okopien B. Hypothyroidism in pregnancy[J]. Pol Merkur Lekarski, 2012, 32(192):397-403
 - 6 Madi A, Bransburg-Zabary S, Kenett DY, *et al.* The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: a current overview[J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 750:198-212
 - 7 Prieto PA. Profiles of human milk oligosaccharides and production of some human milk oligosaccharides in transgenic animals[J]. Adv Nutr, 2012, 3(3):456S-464S
 - 8 Hanson LA, Silfverdal SA. The mother's immune system is a balanced threat to the foetus, turning to protection of the neonate[J]. 2009, 98(2):221-228
 - 9 Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport[J]. Annu Rev Physiol, 2004, 66:361-384
 - 10 Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease[J]. Biofactors, 2003, 19(3-4):121-130
 - 11 Turken O, Narin Y, Demirbas S, *et al.* Breast cancer in association with thyroid disorders[J]. Breast Cancer Res, 2003, 5(5):R110-R113
 - 12 Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, *et al.* Profile of thyroid hormones in breast cancer patients[J]. Med Biol Res, 2005, 38(5):761-765
- (收稿日期:2012-11-19)
(修回日期:2012-11-20)

《医学研究杂志》诚聘审稿专家的启事

为进一步提升杂志质量,编辑部决定邀请相关领域专家担任本刊审稿人。审稿人应具备的条件是:科学道德高尚,学风严谨,为人正直。坚持在科研第一线工作,并热心支持本刊工作。从事医学、药学及其相关学科研究的教授、研究员、中青年学术带头人,以及在国内外本研究领域有较大影响的博士生及博士后人员。按照编辑部的相关规定和要求进行审稿。真诚地希望各位专家在百忙之中抽出时间登陆《医学研究杂志》网站:www.yxyjzz.cn,并通过主页左侧工具栏“专家审稿”版块进行注册。审稿相关信息提示会通过您在采编系统中留下的电子信箱发送给您。您可以按照邮件提示,登录采编平台对稿件进行处理、审阅。如有疑问,请拨打咨询电话:010-52328679(单政)。

《医学研究杂志》编辑部