

lergy, autoimmunity and cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3):295-301.

[6] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9):950-957.

[7] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire; the Th17 lineage[J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3):349-356.

[8] Dong C. TH17 cells in development; an updated view of their molecular identity and genetic programming[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(5):337-348.

[9] Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(9):937-945.

[10] Singh SP, Zhang HH, Foley JF, et al. Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1):214-221.

[11] Cayrol R, Wosik K, Berard JL, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule promotes leukocyte trafficking into the central nervous system[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2):137-145.

[12] Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(5):514-523.

[13] Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(12):2803-2812.

[14] Brucklacher-Waldert V, Stuermer K, Kolster M, et al. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt12):3329-3341.

[15] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. *Immunity*, 2008, 28(1):29-39.

[16] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:821-852.

[17] 陈颖, 陈曲波. Th17 细胞在炎症疾病中的作用[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(12):1176-1178.

[18] Weaver CT, Murphy KM. The central role of the Th17 lineage in regulating the inflammatory/autoimmune axis[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(6):351-352.

[19] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation[J]. *Nat Med*, 2007, 13(10):1173-1175.

[20] Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, et al. Production and functions of IL-17 in microglia[J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 194(1-2):54-61.

[21] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1133-1141.

[22] Stromnes IM, Cerretti LM, Liggitt D, et al. Differential regulation of central nervous system autoimmunity by T(H)1 and T(H)17 cells[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3):337-342.

[23] Korn T, Reddy J, Gao W, et al. Myelin-specific regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4):423-431.

[24] Lock C, Hermans G, Pedotti R, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis[J]. *Nat Med*, 2002, 8(5):500-508.

(收稿日期:2010-07-01)

• 综 述 •

甲状腺功能检测的分析前干扰因素

王贵生, 张巧云 综述, 戴盛明[△] 审校
(广西医科大学第四附属医院检验科, 柳州 545005)

关键词: 甲状腺功能试验; 分析前; 干扰因素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.050 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2011)02-0244-03

甲状腺功能检测指标包括三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺激素或四碘甲状腺原氨酸(T₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄)、反三碘甲状腺原氨酸(rT₃)和促甲状腺激素(TSH)。各指标的检测均受分析前、分析后及分析中多种因素的影响。分析前质量控制是整个检测的基础,做好分析前质量控制对提高检测结果的准确性,确保患者获得有效的诊疗有重要意义。

1 与患者相关的影响因素

1.1 年龄 年龄是影响甲状腺功能的重要因素。随着年龄增长,T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH 的分泌逐渐下降,T₃ 下降相对不明显;除 TSH 外,到成年基本稳定,而 40 岁以下个体的 TSH 浓度高于 40 岁以上个体^[1]。

1.2 性别 性别及性成熟阶段对 T₃、T₄、FT₃、FT₄ 及 TSH

均有影响,但这种影响不明显。有报道性别仅对 FT₃、FT₄ 有影响,但对 TSH 无影响^[1]。

1.3 种族 Benhadi 等^[2] 发现在妊娠期间,荷兰妇女的 TSH 浓度高于摩洛哥、苏里南和土耳其妇女,证明种族的差异引起 TSH 浓度的不同,可能与遗传变异有关,即编码促甲状腺激素受体(TSHR)的基因存在单核苷酸多态性。

1.4 妊娠 妊娠后由于肾功能的增强和胚胎的发育使母体更易出现缺碘现象,引起 T₃、T₄ 浓度降低,并反馈性引起 TSH 浓度升高。胎盘细胞大量合成人绒毛膜促性腺激素(hCG),而 hCG 具有刺激 TSHR 活性的作用,引起孕妇 TSH 浓度升高。胎盘细胞也可产生大量雌激素,激发母体肝脏大量合成甲状腺结合球蛋白(TG),并使 TG 半衰期显著延长,导致血清 TG 浓度升高,增大机体 T₄ 容量^[3]。

[△] 通讯作者, E-mail: shengmdai@yahoo.com

1.5 饮食 饮食会影响甲状腺功能,特别饮食中的含碘量。碘缺乏会直接造成 T4 分泌不足,甚至导致甲状腺肿大。高碘则会直接抑制甲状腺过氧化物酶(TPO)介导的碘有机化和碘化酪氨酸的耦联作用,使 T4 合成减少,出现甲状腺功能低下,而 TSH 水平则反馈性上升。碘缺乏和碘过量都可影响甲状腺的自身免疫功能,从而影响 T4 的分泌和检测^[4]。这是由于碘可以直接或间接影响甲状腺结合球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的生成水平,并参与甲状腺自身免疫反应。

1.6 吸烟 吸烟可以干扰甲状腺、垂体的正常调节。吸烟女性的 FT4 水平低于不吸烟女性,而 FT3 和 TSH 高于后者。吸烟导致摄碘量下降和微量元素硒含量减少,碘缺乏和硒缺乏都可使甲状腺和肝、肾中的 5'脱碘酶活性下降,从而导致 FT3 降解速度减慢,浓度增加。在妊娠早期,吸烟引起 FT4 大幅降低,甚至会威胁到胎儿的神经发育^[3]。

1.7 体质量指数(BMI) BMI 也会影响甲状腺功能。Kratzsch 等认为 BMI 升高可引起 T3 浓度的升高、FT3 浓度的小幅度升高和 FT4 浓度的不显著降低^[5]。有报道称儿童肥胖症可引起 TSH 和 T3 浓度升高,而肥胖患者减肥后 FT4、FT3、T3、T4 和 TSH 浓度有减低趋势^[5]。

1.8 化学物质 一些化学物质可以导致甲状腺功能异常。二巯基致枯双通过抑制 T4、T3 合成、运输,或加速其分解,引起 T3、T4 浓度降低。多溴联苯醚也可降低 T3、T4 浓度。聚苯乙烯阻断外周血中的 T4 向 T3 转化,引起 T4 浓度升高而 T3 浓度相对降低^[6]。用来增加塑料韧性和可塑性的增强剂及其混合物可使 T4 浓度升高^[7],4,4'-二氨基二苯醚可使妊娠妇女血清中 TSH 浓度升高、FT4 浓度降低^[8]。

1.9 电离辐射 有资料显示,各种职业接触方式所带来的低剂量电离辐射都有可能对甲状腺功能产生一定的抑制作用,引起甲状腺功能的降低,表现为 T3、T4 浓度降低,同时引起 TSH 反射性分泌增多^[9]。

1.10 药物 口服避孕药主要成分为雌激素,女性使用雌激素可造成 T4 活动度增高的假象,直接影响 T4 和 T3 浓度的变化^[1],绝经前妇女服用口服避孕药可引起 T3、T4 浓度升高,FT3 浓度降低^[10]。长期应用碘伏做术前皮肤消毒会影响医务人员的甲状腺功能。抗惊厥药苯妥英钠可导致 T4 和 FT4 浓度减低,用于治疗精神病的锂可引起 TSH 浓度的升高,多巴胺可引起 TSH 分泌减少,糖皮质激素可引起 T3 浓度降低和 TSH 浓度升高。甲状腺功能减退症患者服用左甲状腺素钠片可直接改变 T4 浓度。

1.11 精神状态 甲状腺激素水平也受个体精神、心理状态影响。处在由紧张、恐惧等所致的应激状态时,可通过大脑皮质等途径导致 TSH 分泌迅速且显著增加。抑郁症患者的 TSH 兴奋试验迟钝,T4 分泌异常。妊娠晚期患抑郁症的孕妇与健康者比较,FT4 浓度呈现降低趋势。

1.12 其他非甲状腺疾病 某些非甲状腺疾病也可以引起甲状腺功能的变化。细菌感染等疾病可引起全血白细胞(WBC)计数升高,而外周血 WBC 的升高可引起 T4 和 FT3 浓度的升高^[5]。某些肿瘤疾病可改变机体甲状腺功能指标的浓度。卵巢甲状腺样肿瘤可以直接引起 T4 浓度的升高;滋养层细胞肿瘤导致 hCG 增高,而引起 TSH 浓度升高;垂体的甲状腺刺激素细胞瘤可直接引起 TSH 分泌增多,进而导致 T3、T4、FT3、FT4 浓度升高;冠心病、糖尿病及高血压病等严重器质性疾病可导致血清 FT3 浓度明显下降^[11]。

2 与标本相关的影响因素

2.1 标本采集不当所导致的溶血可引起 T4 浓度降低;采血时使用止血带时间过长引起蛋白浓度轻度增加,可导致相关测定结假性偏高。甲状腺功能的测定对采样时间有严格要求。TSH 分泌有明显的昼夜节律,一般分泌高峰在清晨 2:00~4:00,低谷在下午 5:00~6:00,波动范围可达 5%~15%,因而建议在上午 8:00~11:00 采集空腹静脉血送检。

2.2 抗凝剂及添加物 通常用非抗凝静脉血检测甲状腺功能相关指标,也有使用肝素抗凝血浆进行检测的报道,但乙二胺四乙酸(EDTA)及枸橼酸钠抗凝血浆不能用于检测^[5]。与血清相比,采用 EDTA 或枸橼酸钠抗凝血浆会导致 TSH、T3 和 T4 检测结果的明显差异。Holtkamp 等^[12]发现以血斑法筛查新生儿甲状腺功能,当 EDTA 浓度高于 3.0 g/L 时可引起 TSH 假阴性结果。Bowen 等^[13]发现普通硅胶管内壁表面的活性剂 silwet L-720 在化学发光法检测 T3 时会引起假性升高,这是由于 silwet L-720 可以使捕获抗体从固相载体中游离出来,从而导致使用竞争法原理检测的 T3 浓度呈假性升高^[14]。Raffick 等^[14]发现,同一份血样,分别用分离胶试管(SST 试管)、玻璃管和一次性真空血沉管采集,前者所测 T3 浓度明显高于后两者;由于添加剂的不同,不同批号的 SST 管对 T3 检测结果也有影响。

2.3 标本保存 标本采集后应及时送检,否则应保存于 4℃;保存时间超过 7 d 时,需分离血清后置-20℃保存。检验科收到标本后应及时检测,以防溶血等因素干扰测定。标本不宜久置,否则极易形成蛋白沉淀而影响检测结果。

2.4 标本内源性因素 (1)异嗜性抗体(HA):HA 能与动物抗体交叉反应,是一种多反应性、低亲和力抗体,如类风湿因子(RF)。在免疫测定中,HA 可以和抗体试剂发生交叉反应,干扰免疫测定^[12]。(2)人抗动物抗体:人抗动物抗体的存在会干扰甲状腺相关激素的测定。人抗鼠抗体(HAMAs)影响 TSH、FT4 的测定,HAMAs 桥联介导引起假阳性结果,而 HAMAs 封闭抗体则导致假阴性结果^[15]。Chin 等^[16]报道了 1 例患者,因其体内产生了抗动物(猫)抗体,导致 T3、T4、FT3、FT4 假性升高。Monchamp 等^[17]在以绵羊抗血清做包被抗体时,发现由于待检血清中存在抗绵羊抗体而引起 T3、T4、FT3 及 FT4 假性升高。(3)自身抗体:甲状腺激素自身抗体包括抗 T4 和抗 T3 抗体,(T4Ab, T3Ab)。在用竞争法检测 FT3、FT4 时,T4Ab、T3Ab 可引起假阳性结果;T4Ab 可增加 TSH 假阳性的发生率^[18]。促甲状腺激素受体抗体(TRAb)可与 TSH 竞争结合 TSHR 活性部分,激活 TSHR,引起 T3、T4、FT3、FT4 的增高。Hiroyuki 等^[19]报道了 1 例患者,该患者血清中的 TSH 自身抗体与 TSH 结合形成大分子 TSH,引起 TSH 假性升高。TPOAb 可通过作用于 TPO,抑制酪氨酸残基的碘化反应,干扰甲状腺激素的合成,影响 TSH 及 FT4 浓度水平^[3]。(4)血清蛋白:由于总 T3、T4 是以与 TG 结合的形式出现,因而 TG 浓度升高可以引起 T3、T4 以及 rT3 浓度升高,而 FT3、FT4 则不受其影响。FT3、FT4 的浓度和血清 IgG 及清蛋白的浓度呈正相关,且 FT3 比 FT4 更显著^[20]。某些疾病可引起高蛋白血症,一方面血液黏度度增高,导致检测时标本吸量不足造成假性低值,另一方面某些蛋白可结合被检物质或试剂引起结果错误。

3 与医务人员相关的影响因素

临床标本的留取要在医务人员的帮助下进行,医务人员对采集合格标本有重要影响。标本采集准备期间,医务人员应主

动与患者沟通,告知患者采集血标本的注意事项,帮助其做好采集前准备。采集标本时,要认真核对患者信息,确认后再按要求进行标本采集。采集标本后应贴好标签,并及时送检。标本运输过程中谨防标签混乱、标本污染等人为因素造成的错误。若标本被放射性物质或荧光物质污染,在用放射免疫法或时间分辨免疫荧光法进行测定时,会引起检测结果假性升高。实验室工作人员应拒收不合格标本以确保检测质量。

4 小结与展望

甲状腺功能的检测受到多种分析前因素的影响,需控制可控因素,减少干扰因素。患者方面,可控因素包括抽烟、药物服用等,一些重要的影响检测结果的信息需在申请单上注明,方便结果分析。严格按照要求进行标本采集,在标本采集合格的情况下,若检测结果同临床不符,应考虑内源性因素的影响。注重医务人员培训,并要建立严格的标本拒收制度。每个实验室应根据实际情况建立合适的参考区间。对于一些特殊的标本,如妊娠标本,也需建立合适的参考区间。严密的分析前质量控制会为临床提供更可靠、有效的检测结果。

参考文献

- [1] Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on national academy of clinical biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid[J]. Clin Chem, 2005, 51(8):1480-1486.
- [2] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsmavt JB, et al. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy[J]. Clin Endocrinol, 2007, 66(6):765-770.
- [3] Pearce EN, Oken E, Gillman MW, et al. Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use[J]. Endocr Pract, 2008, 14(1):33-39.
- [4] Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, et al. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment[J]. Thyroid, 2007, 17(8):729-739.
- [5] Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life[J]. Clin Biochem, 2008, 41(13):1091-1098.
- [6] Santini F, Mantovani A, Cristaudo A, et al. Thyroid function and exposure to styrene[J]. Thyroid, 2008, 18(10):1065-1069.
- [7] Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC. Effects of plasticizers and their mixtures on estrogen receptor and thyroid hormone functions[J].

- Toxicol Lett, 2009, 189(1):67-77.
- [8] Lopez-Espinosa MJ, Vizcaino E, Murcia M, et al. Association between thyroid hormone levels and 4, 4'-DDE concentrations in pregnant women (Valencia, Spain)[J]. Environ Res, 2009, 109(4):479-485.
- [9] 莫素芳, 刘秀琴. 广州市放射工作人员甲状腺功能调查与分析[J]. 中国公共卫生管理, 2006, 22(6):517-518.
- [10] Gruning T, Zophel K, Wunderlich G, et al. Influence of female sex hormones on thyroid parameters determined in a thyroid screening[J]. Clin lab, 2007, 53(9-12):547-553.
- [11] 杜国有, 顾向明. 糖尿病及心血管疾病患者血清甲状腺激素水平的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(3):288-289.
- [12] Holtkamp U, Klein J, Sander J, et al. Blankenstein O. EDTA in dried blood spots leads to false results in neonatal endocrinologic screening[J]. Clin Chem, 2008, 54(3):602-605.
- [13] Bowen RAR, Chan Y, Ruddel ME, et al. Immunoassay interference by a commonly used blood collection tube additive, the organosilicone surfactant silwet L-720[J]. Clin Chem, 2005, 51(10):1874-1882.
- [14] Bowen RAR, Chan Y, Cohen J, et al. Effect of blood collection tubes on total triiodothyronine and other laboratory assays[J]. Clin Chem, 2005, 51(2):424-433.
- [15] 王志刚, 曹浩强. 人抗鼠抗体对免疫实验诊断的影响与对策[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(1):68-70.
- [16] Chin KP, Pin YC. Heterophile antibody interference with thyroid assay[J]. Intern Med, 2008, 47(23):2033-2037.
- [17] Monchamp T, Chopra IJ, Wah DT, et al. Falsely elevated thyroid hormone levels due to anti-sheep antibody interference in an automated electrochemiluminescent immunoassay[J]. Thyroid, 2007, 17(3):271-275.
- [18] Glendenning P, Siriwardhana D, Hoad K, et al. Thyroxine autoantibody interference is an uncommon cause of inappropriate TSH secretion using the Immulite 2000 assay[J]. Clin Chim Acta, 2009, 403(1-2):136-138.
- [19] Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated thyroid-stimulating hormone(TSH) level due to macro-TSH[J]. Endocrine J, 2009, 56(3):435-440.
- [20] Toldy E, Locsei Z, Szabolcs I, et al. Protein interference in thyroid assays: an in vitro study with in vivo consequences[J]. Clin Chim Acta, 2005, 352(1-2):93-104.

(收稿日期:2010-07-01)

• 综 述 •

MLST 分析在病原微生物基因分型应用中的研究进展

姬小薇, 廖亚玲, 毛旭虎 综述, 邹全明[△] 审校
(第三军医大学临床微生物教研室, 重庆 400038)

关键词: 序列分析; 等位基因; 研究
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 02. 051

文献标识码:A **文章编号:**1673-4130(2011)02-0246-04

鉴别细菌的方法有很多,其中有其表型、特异性的血清型的方法^[1];还有单克隆抗体等免疫学分型,(这些方法的缺

点是其有限的抗原不能够代表全基因组的,不能预测分型反应)^[2]。然而随着分子生物学技术的不断发展,微生物的基因分型已占据了十分重要的地位。尤其是病原微生物在其存活

[△] 通讯作者, E-mail: xiaowei8099@yahoo. com. cn