

• 论 著 •

甲状腺疾病孕妇尿碘及超氧化物歧化酶与妊娠结局的关系*

刘伟旗, 刘伟玲

(广东省佛山市禅城区中心医院检验科 528000)

摘 要:目的 分析甲状腺疾病孕妇尿碘、超氧化物歧化酶(SOD)及甲状腺激素的关系,探讨甲状腺疾病与氧化应激的关系,为甲状腺疾病孕妇预防不良妊娠结局提供依据。**方法** 随机选取禅城区中心医院门诊产检孕妇 450 例,其中疾病组 300 例、对照组 150 例,分别抽取静脉血 5 mL 及随机收集一次晨尿。采用电化学发光法检测甲状腺激素及甲状腺自身抗体,采用碘催化砷铈反应检测尿碘,采用邻苯三酚自氧化法检测 SOD 浓度。**结果** 450 例研究对象结果分析发现,对照组游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)及 SOD 浓度明显高于疾病组,两者差异有统计学意义($P<0.05$);碘适量组 SOD 浓度明显高于碘异常组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$);甲状腺疾病孕妇不良妊娠结局明显高于对照组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$);不良妊娠结局孕妇 SOD 浓度明显低于正常者,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 甲状腺疾病孕妇尿碘、SOD 及甲状腺疾病三者之间具有密切关系,及时处理甲状腺疾病与氧化应激反应对预防甲状腺疾病孕妇不良妊娠的发生具有重要意义。

关键词: 甲状腺疾病; 孕妇; 超氧化物歧化酶; 氧化应激; 妊娠结局

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)14-1941-03

Relationship of urinary iodine, superoxide dismutase and pregnant outcome in pregnant women with thyroid diseases*

LIU Weiqi, LIU Weiling

(Department of Clinical Laboratory, Chancheng District Central Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relation between urinary iodine level and superoxide dismutase (SOD) activity with the thyroid hormone levels in pregnant women with thyroid diseases and to explore the relation between the thyroid diseases and oxidative stress so as to provide a basis for preventing adverse pregnancy outcome of pregnant women with thyroid diseases. **Methods** A total of 450 pregnant women undergoing the antenatal examination in the outpatient department of our hospital were randomly chosen, including 300 cases in the disease group and 150 cases in the control group. 5 mL of venous blood and once morning urine random sample were collected from each case. The levels of thyroid hormones and thyroid autoantibodies were determined by using the electrochemiluminescence method. The urinary iodine concentration was measured by adopting the iodine-catalyzed Ce(IV)-As(III) redox reaction. The SOD activity was determined by using the pyrogallol autoxidation method. **Results** The levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH) and SOD of the control group were significantly higher than those of the disease group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); the SOD level in the iodine normal group was significantly higher with that in the iodine abnormal group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); The adverse pregnancy outcome in the disease group was higher than that in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); The SOD level in women with adverse pregnancy outcome was significantly lower than that in women with normal SOD level, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Urinary iodine, SOD and thyroid diseases in pregnant women with thyroid diseases have close relation. Timely treating thyroid diseases and oxidative stress reaction has an important significance in preventing the occurrence of adverse pregnancy outcome in pregnant women with thyroid diseases.

Key words: thyroid diseases; pregnant women; superoxide dismutase; oxidative stress; pregnant outcome

由于遗传、免疫、感染等因素的影响,甲状腺疾病在人群中的发病率呈上升趋势。孕妇在妊娠期间合并甲状腺疾病仅次于糖尿病,为较常见的内分泌系统疾病,碘是合成甲状腺激素的必需元素,碘合成甲状腺激素过程是产生活性氧自由基(ROS)活跃的过程,因此,碘与甲状腺的氧化损伤密切相关。妊娠这一特殊生理状态下,由于碘营养水平与氧化应激、甲状腺疾病的发生密切相关。因此,本次研究拟通过对甲状腺疾病孕妇尿碘、超氧化物歧化酶(SOD)与甲状腺激素的关系探讨,为临床治疗甲状腺疾病孕妇提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取禅城区中心医院门诊产检孕妇 450 例,其中疾病组 300 例,对照组 150 例。入选标准为妊娠前无

个人或家族性甲状腺疾病史;无触及甲状腺肿大;近 3 个月无服用含碘药物或抗甲状腺药物史;无不良嗜好等。

1.2 标本采集 妊娠妇女静脉采血 5 mL,分离血清进行甲状腺激素及甲状腺自身抗体检测,同时分离血清置 -20°C 保存,统一进行 SOD 检测;随机收集一次晨尿 10 mL,置 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 保存,统一进行尿碘测定。

1.3 方法

1.3.1 甲状腺激素测定 采用贝克曼 DXI 800 化学发光免疫分析仪进行测定,试剂盒由贝克曼公司提供。

1.3.2 尿碘检测 采用碘催化砷铈反应原理,使用指示剂指示反应终点,根据尿碘浓度与反应时间成幂函数的定量关系计算尿碘浓度。试剂由武汉众生化技术有限公司提供。

* 基金项目:广东省佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(20160152)。

作者简介:刘伟旗,男,主管检验技师,主要从事临床免疫学检验研究。

1.3.3 SOD 测定 采用邻苯三酚自氧化法在贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪进行测定,试剂由福建福缘技术有限公司提供。

1.4 诊断标准

1.4.1 甲状腺疾病诊断 甲状腺疾病诊断参照我国 2012 年妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南^[1];妊娠期血清游离甲状腺素(FT4)及促甲状腺激素(TSH)参考值参考由中国医科大学附属第一医院(沈阳)、天津医科大学总医院和上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院制定的参考范围^[1];FT4 为 9.12~22.35 mU/L, TSH 为 0.05~6.84 mU/L。甲状腺自身抗体参考范围参照厂商提供,抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)<34 U/mL;促甲状腺素受体抗体(TRAb)<1.75 U/L;甲状腺球蛋白抗体(TgAb)<115 U/mL,超过参考范围上限为阳性。

1.4.2 碘营养诊断标准 碘营养参照 2007 年 WHO 提出妊娠期和哺乳期碘营养标准,以孕妇 MIU 以 150 μg/L 为标准,MIU 150~<250 μg/L 为碘适量组,MIU <150 μg/L 或 MIU ≥250 μg/L 为碘异常组。

1.4.3 SOD 诊断标准 根据试剂盒厂家提供的参考范围进行判断结果,参考范围为 110~215 U/mL。

1.4.4 孕周划分 孕 12 周末以前为早孕,孕 13~27 周末为孕中期,孕 28 周以后为孕晚期。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对实验数据进行分析,正态分布资料分析采用 *t* 检验,偏态分布资料分析采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料分析采用 χ^2 检验,*P*<0.05 差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SOD 与甲状腺疾病关系 450 例研究对象结果分析发现,对照组 SOD、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、FT4 呈正态分布,TSH 呈偏态分布;疾病组除 SOD 呈正态分布外,FT3、FT4 及 TSH 呈偏态分布。疾病组 SOD 浓度明显低于对照组,两者相比较差异有统计学意义(*P*<0.05),说明疾病组孕妇体内抗氧化能力下降,较易出现氧化应激状态。见图 1。

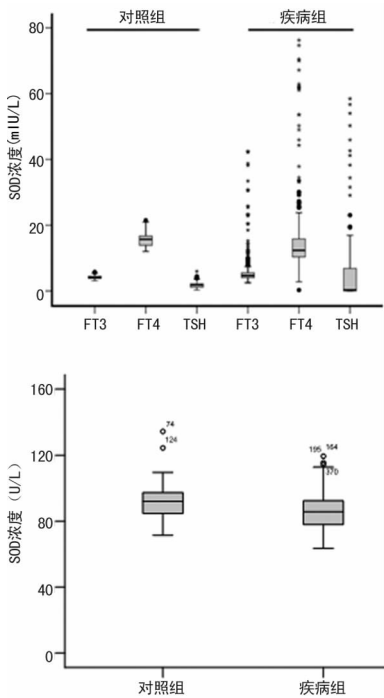


图 1 对照组与疾病组甲状腺激素与 SOD 浓度变化

2.2 碘营养与 SOD 的关系 研究对象根据碘营养水平进行 SOD 浓度分析发现,碘适量组 SOD 浓度明显高于碘异常组,

两者比较差异有统计学意义(*P*<0.05),说明碘营养异常较易发生氧化应激反应。见图 2。

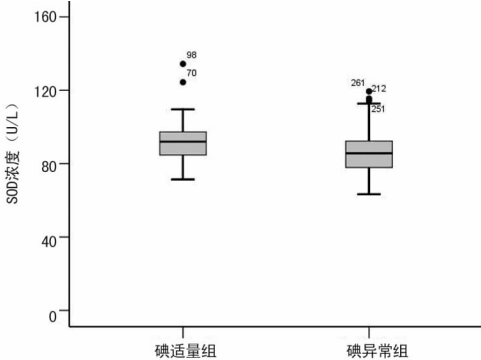


图 2 碘适量组与碘异常组 SOD 浓度比较

2.3 甲状腺疾病与妊娠结局的关系 研究对象根据不良妊娠结局分析发现,疾病组不良妊娠发生率明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 甲状腺疾病孕妇甲状腺疾病与妊娠结局的关系[n(%)]

组别	n	流产	早产	死胎	其他*	合计
疾病组	300	1(0.33)	2(0.67)	0(0.00)	14(4.67)	17(5.67)
对照组	150	0(0.00)	1(0.67)	0(0.00)	1(0.67)	2(1.33)

注: * 其他包括低出生体质量儿、窘迫等妊娠结局。

2.4 SOD 与妊娠结局的关系 研究对象依妊娠结局对 SOD 浓度分析发现,不良妊娠结局孕妇的 SOD 浓度明显低于正常妊娠孕妇,差异有统计学意义(*P*<0.05),说明体内氧化应激反应与不良妊娠结局密切相关,见图 3。

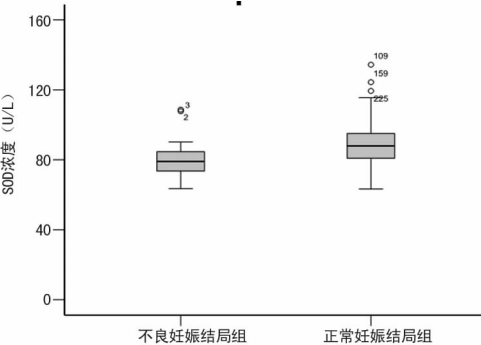


图 3 不良妊娠结局孕妇与正常妊娠孕妇 SOD 浓度比较

3 讨 论

甲状腺激素合成的过程就是一个氧化的过程,TPO 是催化剂过氧化氢 H₂O₂ 为氧化剂,H₂O₂ 可以氧化生物大分子中的巯基使生物膜脂质发生过氧化蛋白质变性酶失活,导致机体的氧化损伤。正常情况下,甲状腺具有由 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽-S-转移酶等强抗氧化系统,保护甲状腺免受 ROS 损伤,维持机体氧化与抗氧化平衡。

研究发现,Graves 病患者的氧化应激水平明显升高^[2]对抗氧化系统变化部分,Abalovich 等^[3]发现甲状腺疾病组与对照组对比,血中 SOD、CAT 降低;Rostami 等^[4]研究发现桥本氏甲状腺炎患者相较于对照组其平均 GSH 水平降低,而 GSH 含量与抗甲状腺过氧化物酶滴度及 TSH 活性呈负相关,TSH 水平与 TPOAb 滴度呈正相关。结果表明自身免疫的存在是导致 ROS 升高的重要因素;宋长虹^[5]研究表明甲减和亚甲减患者的 SOD 浓度显著低于对照组水平。本次研究表明甲状腺疾病孕妇与正常孕妇 SOD 浓度进行比较,疾病组 SOD 浓度明

显低于正常组,提示甲状腺疾病孕妇体内的抗氧化能力下降,表明氧化应激可能在妊娠期甲状腺疾病中起着重要作用,同时表明了甲状腺疾病孕妇处于氧化应激激活状态。

低浓度碘可刺激甲状腺内 H_2O_2 的产生,高浓度碘则抑制 H_2O_2 的产生^[6],碘缺乏时,TSH 的慢性刺激使 H_2O_2 产生增多,碘离子相对不足, H_2O_2 作为电子受体和供体,可单独与 TPO 发生级联反应,产生更多的氧自由基^[7];碘过量时可刺激机体产生更多的自由基,但抗氧化酶活性没有明显升高,机体不能有效地清除过多的自由基,同时高碘可降低甲状腺潜在的抗氧化能力,而甲状腺潜在的抗氧化能力下降,将降低甲状腺抵御自由基损伤的能力,使甲状腺更易于发生氧化损伤,增加进展为自身免疫性甲状腺疾病的危险性。人类胚胎期脑神经发育时主要依赖于甲状腺激素^[8],在 20 周前供给胎儿脑发育所需的甲状腺激素主要来源于母体,因此,妊娠期间甲状腺功能异常可直接影响其后代的发育^[9]。本次实验发现,碘适量组孕妇 SOD 浓度明显高于碘异常组,说明碘异常组孕妇易出现氧化应激反应,从而证明了碘与氧化应激反应密切相关,因此,监测孕妇 SOD 浓度变化来了解妊娠期氧化应激状态,氧化应激可能是碘缺乏导致甲状腺疾病的机制之一,协助诊断妊娠期甲状腺疾病对妊娠结局的影响具有重要意义。

有学者认为妊娠处于高氧化应激状态,Jauniaux 等^[10]实验证明胎盘外周血液中高氧浓度可以引起局部区域的绒毛退化性改变,从而促进平滑绒毛膜的形成。研究发现孕妇抗氧化能力下降或生成减少,则可导致妊娠妇女流产。妊娠期可能由于胎盘功能减退,母胎液体循环障碍使得氧自由基与代谢废物过多堆积,容易使宫内局部环境的炎症与氧化应激平衡被打破,机体抗氧化能力下降可造成胎儿宫内窘迫、新生儿窒息率等发生率上升,从而影响妊娠结局^[11-12]。本次研究表明甲状腺疾病孕妇不良妊娠结局明显高于对照组,且不良妊娠结局孕妇 SOD 浓度明显低于妊娠者,提示体内抗氧化应激能力的下降可能造成不良妊娠的发生。

综上所述,分析甲状腺疾病孕妇尿碘、SOD 及甲状腺激素之间互相关系,对预防甲状腺疾病孕妇不良妊娠的发生具有重要意义。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学会,中华医学会围产医学分会.妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(5):354-371.

(上接第 1940 页)

[6] 张宁洁,卜艳红,王勇军.红细胞血液制品中红细胞微粒检测方法的建立[J].中国输血杂志,2015,28(10):1218-1221.

[7] Hod EA, Zhang N, Sokol SA, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation[J]. Blood, 2010, 115(21):4284-4292.

[8] Belizaire RM, Prakash PS, Richter JR, et al. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation[J]. J Am Coll Surg, 2012, 214(4):648-655.

[9] Jy W, Ricci M, Shariatmadar S, et al. Microparticles in stored red blood cells as potential mediators of transfu-

[2] Aslan M, Cosar N, Celik H, et al. Evaluation of oxidative status in patients with hyperthyroidism[J]. Endocrine, 2011, 40(2):285-289.

[3] Abalovich M, Llesuy S, Gutierrez S, et al. Peripheral parameters of oxidative stress in Graves' disease: the effects of methimazole and 131 Iodine treatments[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 59(3):321-327.

[4] Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, et al. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function[J]. Clin Biochem, 2013, 46(4/5):308-312.

[5] 宋长虹.甲状腺功能减退与亚临床甲减症患者氧化应激指标变化分析[J].中国医学创新,2012,9(27):61-62.

[6] Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia[J]. J Soc Gynecol Investig, 2004, 11(6):342-352.

[7] Jenkins C, Wilson R, Roberts J, et al. Antioxidants; their role in pregnancy and miscarriage[J]. Antioxid Redox Signal, 2000, 2(3):623-628.

[8] Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development[J]. J Endocrinol, 2011, 209(1):1-8.

[9] Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes[J]. Obstet Gynecol, 2005, 105(2):239-245.

[10] Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, et al. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancies[J]. Am J Pathol, 2003, 162(1):115-125.

[11] Lagód L, Paszkowski T, Sikorski R, et al. The antioxidant-prooxidant balance in pregnancy complicated by spontaneous abortion[J]. Ginekol Pol, 2001, 72(12):1073-1078.

[12] 马秀菊,肖文霞.氧化应激与胎膜早破的相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(1):69-70.

(收稿日期:2016-02-18 修回日期:2016-04-22)

sion complications[J]. Transfusion, 2011, 51(4):886-893.

[10] 任素萍,马恩普,刘秀珍,等.4℃延期保存红细胞超微结构的动态变化[J].中国实验血液学杂志,2003,11(5):524-526.

[11] 王爱梅,梁文华,王群,等.不同保存期全血制备洗涤红细胞的超微结构变化[J].临床输血与检验,2007,6(3):173-176.

[12] 许利民,冯江,张荷,等.红细胞不同温度长期冻存后形态和免疫功能的变化及其临床意义[J].重庆医学,2002,31(6):461-462.

(收稿日期:2016-01-12 修回日期:2016-03-23)