

早孕期孕妇促甲状腺激素检测临床意义研究

黄之虎, 黄翠波, 黄小明, 贾绍府(广西壮族自治区民族医院检验科, 南宁 530001)

【摘要】 目的 探讨孕 21-三体综合征胎儿、孕 18-三体综合征胎儿和孕健康胎儿孕妇早孕期血清促甲状腺激素(TSH)水平和游离 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)之间的关系, 评价 TSH 用于早孕期产前筛查的临床价值。**方法** 分别比较 26 例孕 21-三体综合征胎儿、19 例孕 18-三体综合征胎儿和 6 782 例孕健康胎儿孕妇孕 11~13 周时的血清 TSH 和游离 β -hCG 水平。**结果** 孕 21-三体综合征胎儿孕妇血清 TSH 水平较低(0.72 ± 0.31 MoM), 而孕 18-三体综合征胎儿孕妇血清 TSH 水平较高(1.48 ± 0.57 MoM)。孕健康胎儿孕妇血清 TSH 和游离 β -hCG 水平具有负相关性($r = -0.214, P < 0.05$), 但在孕染色体非整倍体胎儿孕妇体内, 二者无相关性(孕 21-三体综合征胎儿孕妇: $r = -0.157, P > 0.05$; 孕 18-三体综合征胎儿孕妇: $r = -0.176, P > 0.05$)。**结论** 早孕期筛查 TSH 并不能有效提高 21-三体综合征胎儿和 18-三体综合征胎儿的检出率。

【关键词】 促甲状腺激素; 21-三体综合征; 18-三体综合征; 游离 β -人绒毛膜促性腺激素; 早孕期筛查
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0459-04

Significance evaluation of thyroid stimulating hormone in prenatal screening HUANG Zhi-hu, HUANG Cui-bo, HUANG Xiao-ming, JIA Shao-fu (Department of Laboratory, Minzu Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530001, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between thyroid stimulating hormone (TSH) and free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) in maternal serum of trisomy 21, trisomy 18 and euploid pregnancies at 11—13 weeks and evaluate the potential value of TSH in first-trimester prenatal screening. **Methods** Maternal serum levels of TSH and free β -hCG at 11—13 weeks in 26 cases of trisomy 21 and 19 cases of trisomy 18 pregnancies were compared with levels in 6 782 cases of unaffected pregnancies. **Results** The trisomy 21 pregnancies were with lower maternal serum levels of TSH (0.72 ± 0.31 MoM) and the trisomy 18 pregnancies were with higher maternal serum levels of TSH (1.48 ± 0.57 MoM). There were significant associations between TSH and free β -hCG in the unaffected pregnancies ($r = -0.214, P < 0.05$), but not in those with trisomy 21 ($r = -0.157, P > 0.05$) or trisomy 18 ($r = -0.176, P > 0.05$). **Conclusion** Measurement of TSH could not improve the performance of screening for trisomy 21 and trisomy 18.

【Key words】 thyroid stimulating hormone; trisomy 21; trisomy 18; free β -human chorionic gonadotropin; first-trimester screening

在早孕期, 随着孕周的增长, 孕妇外周血中除妊娠相关蛋白水平发生改变外, 甲状腺激素的水平也发生了变化, 特别是促甲状腺激素(TSH)与人绒毛膜促性腺激素(hCG)之间存在一定相关性, 而 hCG 已广泛用于孕妇的产前筛查^[1]。孕 21-三体综合征胎儿的孕妇, 在孕 11~13 周时的血清游离 β -hCG 的平均浓度是孕育健康胎儿孕妇的两倍; 然而, 孕 18-三体综合征胎儿的孕妇, 其血清游离 β -hCG 的浓度是孕育健康胎儿孕妇的四分之一^[2-5]。因此, 可以推测孕育染色体非整倍体胎儿的孕妇, 其血清 TSH 浓度也会发生一定程度的改变。TSH、hCG 和促黄体激素(LH)、促卵泡激素(FSH)均同属于糖蛋白激素。而且, 上述 4 个激素在结构上也较为类似, 均由 α 和 β 亚基构成^[6]。其中, α 亚基为 4 个激素所共有, β 亚基则在不同激素间存在一定的差异^[7]。

TSH 和 hCG 不仅具有分子结构同源性, 而且其受体结构也类似。二者具有相似的分子结构, 说明 hCG 有可能具有与 TSH 相同的生物学功能^[8]。hCG 是筛查 21-三体综合征的有效指标。由此, 可以推测 hCG 浓度水平有可能对 TSH 产生一定的影响。因此, TSH 和 21-三体综合征之间是否存在相关

性, 即 TSH 能否用于染色体非整倍体胎儿的筛查, 将是本文的研究重点。由于 TSH 分子相对较为稳定, 而 hCG 分子容易分解, 因此 TSH 比 hCG 可能更适用于孕妇的产前筛查^[9-10]。本文通过回顾性分析了孕 21-三体综合征胎儿、孕 18-三体综合征胎儿和孕育健康胎儿的孕妇在早孕期(孕 11~13 周)血清 TSH 和 hCG 的相关性, 并比较了三组孕妇间游离三碘甲腺氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平的差异, 旨在评价早孕期 TSH 检测在染色体非整倍体胎儿筛查中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 2 月至 2013 年 1 月于本院妇产科门诊就诊并建卡的孕 11⁺⁰~13⁺⁶ 周的孕妇 6 827 例, 所有研究对象入组前均签署知情同意书。

1.2 方法 详细记录孕妇一般资料, 包括年龄、民族、受孕方式(自然受孕或辅助受孕)、孕史、体质量、身高、体质量指数(BMI)以及孕期是否有吸烟史等。对所有入组孕妇进行超声检查, 包括检查胎儿顶臀长度(CRL)以确定孕周、测定胎儿颈部透明带厚度以及检查胎儿是否存在其他异常情况。采集孕妇空腹静脉血 2~3 mL, 常规分离血清标本后用于 TSH、游离

β-hCG、FT4、FT3 的检测。对所有入组孕妇进行追踪随访,并根据随访结果分为:孕 21-三体综合征胎儿孕妇 26 例、孕 18-三体综合征胎儿孕妇 19 例、孕健康胎儿孕妇 6 782 例。21-三体综合征及 18-三体综合征均通过产前诊断(绒毛穿刺、羊水穿刺、脐静脉穿刺)和产后随访进行确认。血清游离 β-hCG、TSH、FT3 和 FT4 浓度检测均采用 COBAS 6000 型全自动电化学发光分析仪及原装配套试剂(德国罗氏公司)。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2003 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各指标检测结果组间比较采用方差分析。另将 β-hCG、FT3、FT4 和 TSH 转换成中位数倍数(MoM),并对孕周、母龄和体质量指数进行校正。各组间 TSH MoM、FT3 MoM 和 FT4 MoM 比较采用方差分析。分别计算各研究组 TSH MoM 的平方根、FT3 MoM

的对数、FT4 MoM 的对数及游离 β-hCG 的对数,并采用 Pearson 分析对各指标转化值之间的相关性进行分析。显著性水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 判为统计指标具有统计学意义。

2 结 果

孕 21-三体综合征胎儿组孕妇血清 TSH 浓度最低,孕 18-三体综合征胎儿组孕妇血清 TSH 浓度最高,孕健康胎儿组孕妇 TSH 水平介于前两者之间。各研究组间血清 FT4 浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$),而孕 18-三体综合征胎儿组孕妇 FT3 浓度最低($P<0.05$),见表 1。孕健康胎儿组孕妇血清 TSH、游离 β-hCG、FT3 和 FT4 之间存在相关性,而孕 18-三体综合征胎儿组和孕 21-三体综合征胎儿组孕妇上述各指标间无相关性,见表 2。

表 1 各研究组孕妇血清 TSH、FT3、FT4 和游离 β-hCG 指标特征($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSH MoM	TSH (mIU/L)	FT3 MoM	FT3 (pmol/L)	FT4 MoM	FT4 (pmol/L)	游离 β-hCG MoM
孕健康胎儿组	6 782	1.08±0.46	1.14±0.49	0.99±0.08	14.70±1.40	0.98±0.07	4.70±0.30	1.07±0.42
孕 21-三体综合征胎儿组	26	0.72±0.31*	0.83±0.37*	1.06±0.13	15.60±2.40	1.06±0.10	5.00±0.50	2.39±0.95*
孕 18-三体综合征胎儿组	19	1.48±0.57*	1.61±0.55*	0.93±0.12*	13.90±2.10*	0.95±0.05	4.50±0.30	0.25±0.09*

注:与孕健康胎儿组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 TSH、hCG、FT3 和 FT4 相关性分析

指标	孕健康胎儿组 (<i>n</i> =6 782)		孕 21-三体综合征胎儿组 (<i>n</i> =26)		孕 18-三体综合征胎儿组 (<i>n</i> =19)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TSH MoM 平方根和 FT4 MoM 对数值	-0.256	<0.05	0.113	0.587	-0.113	0.587
TSH MoM 平方根和 FT3 MoM 对数值	-0.293	<0.05	-0.246	0.135	0.195	0.301
FT4 MoM 对数值和 FT3 MoM 对数值	0.407	<0.05	0.392	0.079	0.374	0.088
游离 β-hCG MoM 对数值和 TSH MoM 平方根	-0.214	<0.05	-0.157	0.452	-0.176	0.401
游离 β-hCG MoM 对数值和 FT4 MoM 对数值	0.256	<0.05	0.136	0.198	-0.073	0.590
游离 β-hCG MoM 对数值和 FT3 MoM 对数值	0.182	<0.05	0.109	0.403	-0.095	0.543

3 讨 论

可用于早孕期 21-三体综合征筛查的指标较多,包括总 hCG、非结合的雌三醇、妊娠特异性 β-1 糖蛋白、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、游离 β-hCG、甲胎蛋白(AFP)和抑制素 A 等^[11-16]。Haddow 等^[17]的研究显示,在考虑孕妇年龄因素后,联合检测 PAPP-A 和 hCG 对 21-三体综合征的检出率为 63%,联合检测 PAPP-A 和游离 β-hCG 对 21-三体综合征的检出率为 60%。因此,研究发现新的 21-三体综合征的早孕筛查指标,并与上述指标进行联合检测,有助于提高 21-三体综合征的检出率。

在过去的研究中,学者更关注孕妇外周血中甲状腺抗体的表达水平,因为孕 21-三体综合征胎儿的孕妇常伴有甲状腺相关疾病的发生^[18-20]。本研究的目的则是通过检测游离 β-hCG、TSH、FT3、FT4 等指标,评价孕染色体非整倍体和整倍体胎儿的孕妇早孕期体内游离 β-hCG 浓度与 TSH 浓度之间的相关性,以及 TSH 水平与 FT4 或 FT3 的相关性,以期最终确定 TSH 在早孕期筛查染色体非整倍体胎儿的效能。

本研究结果显示,就孕育健康胎儿的孕妇而言,其游离 β-

hCG MoM 和 TSH MoM 存在弱的负相关,孕 21-三体综合征胎儿的孕妇游离 β-hCG 水平升高,TSH 水平降低,与此相反的是,孕 21-三体综合征胎儿的孕妇游离 β-hCG 水平降低,TSH 水平升高。孕妇外周血游离 β-hCG 是用于筛查 21-三体综合征等异常妊娠性疾病的重要指标。Banerjee 等^[21]的研究证实,孕妇血清中游离 β-hCG 的 mRNA 与 hCG 具有一定的相关性。Weinans 等^[22]对处于早孕期(9~11 周)的 23 例孕 21-三体综合征胎儿的孕妇和 115 例孕健康胎儿的孕妇进行了对照研究,结果显示,孕健康胎儿的孕妇血清 hCG 和 TSH 存在相关性,而且,在孕 21-三体综合征胎儿孕妇与孕健康胎儿孕妇之间,hCG 和 TSH 水平比较差异并无统计学意义($P>0.05$),考虑可能是由于在早孕期,孕妇血清 hCG 水平尚未到达峰值。本研究亦发现,孕妇自身因素和孕周等其他因素与 hCG 和 TSH 水平没有相关性。在早孕期对染色体非整倍体胎儿进行筛查时,联合检测孕妇血清 TSH 和目前常用的其他产前筛查指标,对 21-三体综合征胎儿的检出率仅提高 0.8%,对 18-三体综合征胎儿的检出率仅提高 0.2%。TSH 在染色体非整倍体胎儿筛查中具有轻度的鉴别效能,但其鉴别效能仅约为甲胎蛋

白的一半。虽然孕 21-三体综合征及孕 18-三体综合征孕妇血清 TSH 水平均有所改变,但其变化程度轻微,说明 TSH 并非可用于染色体非整倍体胎儿产前筛查的有效指标。另据 Ashoor 等^[23]报道,通常孕妇血清 TSH 水平随着孕周和孕妇体质质量指数的增高而升高,而且,处于相同孕周的孕妇 TSH 水平存在种族差异性,例如:非洲裔孕妇 TSH 水平低于高加索裔孕妇。由此可见,由于受到诸多因素的影响,TSH 用于产前筛查时,其筛查效能是有限的。

hCG 和 TSH 的 β -亚基结构前 114 个氨基酸序列具有 85% 的同源性,并且拥有类似的三级结构,并且,有研究显示,纯化自 FRTL-5 大鼠细胞的 hCG 能发挥与 TSH 类似的促进碘吸收的作用^[24-25]。因此,hCG 具有促进甲状腺活性的作用。在早孕期,孕妇血清 TSH 和 hCG 水平呈具有一定的负相关性^[26-27]。在整个妊娠期,hCG 与 TSH 表现一定程度的拮抗作用。在孕 8~14 周,hCG 水平较高,而 TSH 水平较低;在中、晚孕期,hCG 水平逐渐降低,而 TSH 水平逐渐增高。在孕 16 周前,因胎儿发育速度较快,对甲状腺激素的需求量也增加了 50%,其机制可能是胎盘增加雌激素的分泌,引起甲状腺球蛋白浓度的加倍升高^[27-28]。因此,早孕期孕妇对甲状腺激素的需求增加,且主要是通过胎盘供给,而非受到孕妇脑垂体的调节。在胎儿早期发育的关键时期,由于胎儿所需的甲状腺激素完全来源于孕妇,同时 hCG 具有与 TSH 类似的生物学功能,因此,可以推测 hCG 可能发挥了 TSH 所具有的作用。虽然在孕 11 周时胎儿甲状腺已开始分泌甲状腺激素,但其垂体-甲状腺轴直到中孕后期才能发育成熟^[29]。

本研究对 TSH 能否作为早孕期的产前筛查指标进行了探讨,结果显示,孕 21-三体综合征胎儿孕妇 TSH MoM 值为 0.72 ± 0.31 ,与孕健康胎儿的孕妇检测结果(1.08 ± 0.46)相比,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但由于孕健康胎儿的孕妇 TSH 浓度范围分布较宽,因此 TSH 对 21-三体综合征的筛查效能受到了一定的影响,这一结论与 Weinans 等^[22]的研究结论基本相符。早在 1990 年,Glinoe 等^[27]就发现孕妇血清 TSH 浓度和 hCG 浓度存在具有统计学意义的负相关性,而 hCG 作为 21-三体综合征中孕期筛查指标的筛查效能已被学者们所公认。因此,根据 hCG 和 TSH 之间存在的上述关系,可以推测 TSH 作为中孕期的筛查指标,可能比作为早孕期的筛查指标具有更佳的筛查效能。

本研究中对作为产前筛查指标的游离 β -hCG 进行了检测。 β -hCG 本身不具有激素活性,但 β -hCG 的水平可以反映具有激素活性的完整 hCG 分子的水平。尽管孕 21-三体综合征胎儿孕妇体内游离 β -hCG 水平明显升高,但由于游离 β -hCG 与 TSH 之间存在一定的相关性,使 FT3 和 FT4 得以维持在正常的水平范围内,因此,孕 21-三体综合征胎儿孕妇 FT3 和 FT4 水平与孕健康胎儿的孕妇相比,其差异并无统计学意义($P > 0.05$)。然而,对于孕 18-三体综合征胎儿的孕妇而言,情况正好相反。孕 18-三体综合征胎儿孕妇体内游离 β -hCG 水平降低,同时伴有 TSH 浓度的升高。因此,虽然孕 18-三体综合征胎儿的孕妇与孕健康胎儿的孕妇 FT4 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但前者 FT3 水平却明显降低($P < 0.05$)。由此可见,在早孕期,hCG 可能比 TSH 发挥了更重要的甲状腺激素功能。

参考文献

[1] Ballabio M, Poshychinda M, Ekins RP. Pregnancy-in-

duced changes in thyroid function; role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid [J]. Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(4): 824-831.

- [2] Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al. Maternal serum Down syndrome screening, free beta protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin [J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163(4): 1248-1253.
- [3] Spencer K, Souter V, Tul N, et al. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 13(4): 231-237.
- [4] Tul N, Spencer K, Noble P, et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation [J]. Prenat Diagn, 1999, 19(11): 1035-1042.
- [5] Kagan KO, Wright D, Valencia C, et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A [J]. Hum Reprod, 2008, 23(9): 1968-1975.
- [6] Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function [J]. Ann Rev Biochem, 1981, 50: 465-495.
- [7] Jameson LJ, Hollenberg AN. Regulation of chorionic gonadotropin gene expression [J]. Endocr Rev, 1993, 14(2): 203-221.
- [8] Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin [J]. Thyroid, 1995, 5(5): 425-434.
- [9] Livesey JH, Hodgkinson SC, Roud HR, et al. Effect of time temperature and freezing on the stability of immunoreactive LH, FSH, TSH, growth hormone, prolactin and insulin in plasma [J]. Clin Biochem, 1980, 13(4): 151-155.
- [10] Cole LA, Kardana A, Park SY, et al. The deactivation of hCG by nicking and dissociation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 76(3): 704-710.
- [11] Cuckle HS, Wald NJ, Barkai G. First trimester biochemical screening for Down syndrome [J]. Lancet, 1988, 332(8615): 851-854.
- [12] Brock DJH, Barron L, Holloway S, et al. First trimester maternal serum indicators in Down syndrome [J]. Prenat Diagn, 1990, 10(4): 245-251.
- [13] Brambati B, Lanzani A, Tului L. Ultrasound and biochemical assessment of first trimester pregnancy [M]. London, British: Springer, 1991: 181-194.
- [14] Spencer K, Macri JN, Aitken DA, et al. Free beta hCG as first trimester marker for fetal trisomy [J]. Lancet, 1992, 339(8807): 1480.
- [15] Van Lith JM. First trimester maternal serum alpha fetoprotein as a marker for fetal chromosomal disorders [J]. Prenat Diagn, 1994, 14(10): 963-971.
- [16] Van Lith JM, Mantingh A, Pratt JJ. First trimester maternal serum immunoreactive inhibin in chromosomally

- normal and abnormal pregnancies [J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 83(5):661-664.
- [17] Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(14):955-961.
- [18] Cuckle H, Wald N, Stone R, et al. Maternal serum thyroid antibodies in early pregnancy and fetal Down's syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 1988, 8(6):439-445.
- [19] Torfs CP, Van den Berg BJ, Oechsli FW, et al. Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies [J]. *Am J Hum Genet*, 1990, 47(4):727-734.
- [20] Gustafsson J, Anneren G, Ericsson UB, et al. Thyroid antibodies are not a risk factor for pregnancies with Down syndrome [J]. *Prenat Diagn*, 1995, 15(5):451-454.
- [21] Banerjee S, Smallwood A, Chambers AE, et al. A link between high serum levels of human chorionic gonadotrophin and chorionic expression of its mature functional receptor (LHCGR) in Down's syndrome pregnancies [J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005-06-21 [2013-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1190215/>.
- [22] Weinans MJN, Pratt JJ, de Wolf BTHM, et al. First-trimester maternal serum human thyroid-stimulating hormone in chromosomally normal and Down syndrome pregnancies [J]. *Prenat Diagn*, 2001, 21(9):723-725.
- [23] Ashoor G, Kametas NA, Akolekar R, et al. Maternal thyroid function at 11-13 weeks of gestation [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2010, 27(3):156-163.
- [24] Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin [J]. *Thyroid*, 1995, 5(5):425-434.
- [25] Goodwin TM, Hershman JM. Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1997, 40(1):32-44.
- [26] Braunstein GD, Hershman JM. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1990, 42(6):1123-1126.
- [27] Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(2):276-287.
- [28] Alexander E, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(3):241-249.
- [29] Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, et al. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus [J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(8):532-536.

(收稿日期:2013-10-10 修回日期:2013-11-22)

(上接第 458 页)

的治疗奠定了基础。但本研究入组样本量较少、观察时间较短,因此尚需大规模、多中心、随机临床观察以进一步证实其在 AECOPD 治疗中的价值。

参考文献

- [1] GOLD Executive Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Revised 2011) [EB/OL]. 2012-01-11 [2013-08-01]. <http://www.goldcopd.com>.
- [2] Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients [J]. *Tuberk Toraks*, 2012, 60(3):230-237.
- [3] Jafari B, Ouyang B, Li LF, et al. Intracellular glutathione in stretch-induced cytokine release from alveolar type-2 like cells [J]. *Respirology*, 2004, 9(1):43-53.
- [4] Yoshida H, Okano K, Tamano T, et al. Bile flow in a mutant Sprague-Dawley rat with defective biliary excretion of glutathione [J]. *J Gastroenterol*, 1994, 29(4):439-442.
- [5] Suarez M, Belogui O, Ferren JV, et al. Glutathione depletion in chronic hepatitis C [J]. *Int Hepatol Commun*, 1993, 1(4):215-221.
- [6] Thomsen M, Dahl M, Lange P, et al. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(10):982-988.
- [7] Serapinas D, Sitkauskienė B, Sakalauskas R. Inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease patients with different $\alpha 1$ antitrypsin genotypes [J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(6):1053-1058.
- [8] Yanbaeva DG, Dentener MA, Spruit MA, et al. IL-6 and CRP haplotypes are associated with COPD risk and systemic inflammation; a case-control study [J/OL]. *BMC Med Genet*, 2009-03-09 [2013-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19272152>.
- [9] Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract [J]. *Infect Immun*, 2001, 69(3):1747-1754.
- [10] Zhu T, Wang DX, Zhang W, et al. Andrographolide Protects against LPS-Induced Acute Lung Injury by Inactivation of NF- κ B [J/OL]. *PLoS One*, 2013-02-21 [2013-08-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23437127>.
- [11] Lacoma A, Prat C, Andreo F, et al. Value of procalcitonin, C-reactive protein, and neopterin in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6:157-169.

(收稿日期:2013-07-22 修回日期:2013-09-28)