

IV 期卵巢癌患者 Fib 水平高于 I ~ II 期患者 ($P < 0.01$)。Fib 对卵巢癌的预测准确率达 89.42%，对晚期卵巢癌的预测准确率达 88.46%。由于肿瘤微血管通透性增加，Fib 可在腹膜和浆膜中积聚。纤维蛋白是在凝血酶的作用下，由溶于血浆中的 Fib 转变而成的，在腹膜和浆膜中，纤维蛋白可能有助于新生血管的生长，并通过提供肿瘤细胞迁移的基质及与黏附分子和整合素的相互作用来促进肿瘤细胞向腹腔的转移^[9]。因此，本研究认为 Fib 与卵巢癌的进展和转移有关。

卵巢癌患者高 Fib 水平可能是肿瘤进展引起的全身炎症反应增加所致^[10]，然而，调节体内 Fib 生成的机制尚不清楚。本研究证明，TT 较短可能是晚期卵巢癌的一个标志。Fib 与卵巢癌的进展和转移有关。

参考文献

[1] MUKAI M, OKA T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. J Cardiol, 2018, 72(2): 89-93.
 [2] OLAF M, COONEY R. Deep venous thrombosis[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35(4): 743-770.
 [3] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biolog-

ical issues[J]. Br J Cancer, 2019, 121(5): 359-371.
 [4] WEISEL J W. Fibrinogen and fibrin[J]. Adv Protein Chem, 2005, 70(1): 247-299.
 [5] CAO Y, NI X, WANG Y, et al. Clinical and prognostic significance of combined plasma fibrinogen concentrations and the monocyte-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(11): 242.
 [6] HEFLER-FRISCHMUTH K, LAFLEUR J, HEFLER L, et al. Plasma fibrinogen levels in patients with benign and malignant ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(3): 567-570.
 [7] GARMO C, BAJWA T, BURNS B. Physiology, clotting mechanism[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.
 [8] HAMMOUDA A, SOUILAH S, FERHAT-HAMIDA M Y, et al. Activation of coagulation in patients with lung cancer[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2019, 77(3): 272-280.
 [9] KWAAN H C, LINDHOLM P F. Fibrin and fibrinolysis in cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4): 413-422.
 [10] LI M, WANG J Y, WANG C H, et al. Microenvironment remodeled by tumor and stromal cells elevates fibroblast-derived COL1A1 and facilitates ovarian cancer metastasis[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(1): 112153.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2020-12-30)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 09. 031

福州地区妊娠女性甲状腺功能指标参考区间的建立*

秦雪君, 叶敏华, 陆享莺, 毛起官, 林青

福建中医药大学附属人民医院检验科, 福建福州 350001

摘要:目的 检测福州地区健康妊娠女性不同孕期的甲状腺功能指标水平, 建立该地区孕早、中、晚期女性的甲状腺功能指标参考区间。方法 选取 2019 年 5 月至 2020 年 3 月在该院建档、产检的孕妇 120 例, 并选择 120 例育龄期健康非妊娠女性作为健康对照, 采用雅培全自动化学发光分析仪检测 120 例妊娠女性在孕早、中、晚期的血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平, 并对检测结果进行分析, 建立该地区妊娠女性 FT4、TSH 的参考区间。结果 (1)孕早、中、晚期 FT4 水平分别为(12.72±1.48)、(10.21±0.84)、(10.10±1.06)pmol/L, TSH 水平分别为 1.140(0.074, 2.544)、1.460(0.420, 3.140)、1.440(0.490, 3.020)mIU/L。(2)孕早期女性与孕中期、孕晚期女性的 FT4、TSH 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但孕中期、孕晚期女性的 FT4、TSH 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)TSH 在孕早期较低, 之后逐渐上升, 孕早期女性 TSH 水平与健康非妊娠女性比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。FT4 在孕早期较高, 之后逐渐下降, 孕早、中、晚期女性与健康非妊娠女性 FT4 水平比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 妊娠期女性较健康非妊娠女性甲状腺功能指标水平有明显变化, 并且孕早期与孕中期、孕晚期也有差别, 应建立该地区孕早、中、晚期女性的甲状腺功能指标参考区间。

关键词:参考区间; 游离甲状腺素; 促甲状腺激素; 妊娠

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1296-04

由于妊娠期母体受到激素水平变化、血液生理性 稀释等的影响, 导致其各项指标与健康人有所差

* 基金项目:福建省教育厅中青年骨干教师教育科研项目(JAT170269)。

本文引用格式:秦雪君,叶敏华,陆享莺,等.福州地区妊娠女性甲状腺功能指标参考区间的建立[J].检验医学与临床,2021,18(9):1296-

异^[1]。受妊娠期体内其他激素的影响,不同孕周甲状腺激素水平也会有所变化^[2]。因此,非妊娠期人群甲状腺功能指标的参考区间不适用于妊娠期女性,必须建立妊娠期女性特异性的甲状腺功能指标参考区间,以防止漏诊、误诊妊娠期甲状腺疾病。目前妊娠期甲状腺功能的初筛指标包括血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)这 3 项,其参考区间主要来源有两类:一类是美国甲状腺协会(ATA)发布的《妊娠和产后甲状腺疾病的诊治指南》中推荐的参考区间^[3];另一类是 2012 年中华医学会内分泌学会与中华医学会围产医学分会联合颁布的《妊娠和产后甲状腺疾病的诊治指南》^[4]。两者均明确提出:建议根据检测方法、试剂来源、测定人群及当地碘营养状态,建立符合本地区本实验室的妊娠期女性甲状腺功能指标的参考区间。本研究采用雅培检测系统,建立了福州地区不同孕周女性的甲状腺功能指标(FT4、TSH)的参考区间,以为本院产科诊断及治疗妊娠期甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症提供可靠的实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 5 月至 2020 年 3 月在本院妇产科建档、产检的妊娠期女性 120 例(研究组),年龄 19~39 岁,平均(28.48±3.70)岁。参考美国国家临床化学学会(NACB)推荐的方法制订纳入标准:(1)无感染性疾病,心肺功能、血压和血生化检查结果均正常;(2)无内分泌系统疾病及严重的心、肺、肝、肾、胃、肠疾病;(3)无甲状腺功能紊乱的个人史或家族史;(4)无可见或可触及的甲状腺囊肿;(5)TPO-Ab 阴性(0~5.61 IU/mL)。排除标准:(1)服用影响甲状腺功能的药物(雌激素除外);(2)有妊娠呕吐、滋养细胞病、先兆子痫;(3)既往有重度慢性疾病病史、高血压、肝病、过敏性疾病、恶性肿瘤、感染、肥胖症(体质量指数>40 kg/m²)。按照 ATA 推荐的分组法,将研究组的 120 例妊娠女性(同一位女性)在不同的孕周进行随访,分为孕早期(1~12 周)组 120 例,孕中期(>12~27 周)组 120 例,孕晚期(>27~40 周)组 120 例。选择育龄期健康非妊娠女性 120 例纳入健康对照组,年龄 18~39 岁,平均(29.71±4.52)岁。研究组与健康对照组年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 主要仪器为雅培公司 Abbott ISR2000 全自动化学发光分析仪。定标品及检测试剂(FT4、TSH)均为雅培原装产品;质控品为 BIO-RAD 公司生产;所有试剂均在有效期内并严格按照说明书进行保存及操作。

1.3 方法

1.3.1 质控 所有工作人员均熟悉掌握 Abbott ISR2000 全自动化学发光分析仪操作规程、定标及质

控方法,每日严格按照标准操作程序(SOP)文件完成室内质控,并完成每年的室间质评。

1.3.2 标本处理 清晨空腹采集研究对象静脉血 3~5 mL,按操作要求 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后上机检测。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。FT4 符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;TSH 不符合正态分布,以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;参考区间以双侧限值 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 福州地区不同孕期妊娠女性及健康非妊娠女性血清 FT4、TSH 参考区间 本研究纳入的孕早期女性集中在 3~8 周,孕中期女性集中在 14~24 周,孕晚期女性集中在 32~38 周。妊娠各期及健康非妊娠女性的 FT4、TSH 参考区间见表 1。

表 1 福州地区不同孕期妊娠女性及健康非妊娠女性血清 FT4、TSH 参考区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)

项目	<i>n</i>	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)
孕早期女性	120	9.77~15.67	0.074~2.540
孕中期女性	120	8.58~12.23	0.420~3.140
孕晚期女性	120	8.37~11.93	0.490~3.020
健康非妊娠女性	120	9.01~19.05	0.350~4.940

2.2 各组血清 FT4、TSH 水平比较 孕早期组与孕中期组、孕晚期组的 FT4、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但孕中期组、孕晚期组的 FT4、TSH 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。孕早期组、孕中期组、孕晚期组 FT4 水平与健康对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),孕早期组与健康对照组 TSH 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),孕中期组、孕晚期组 TSH 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同孕期组及健康对照组 FT4、TSH 水平比较

组别	<i>n</i>	FT4	TSH
		($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	[$M(P_{25}, P_{75})$], mIU/L]
孕早期组	120	12.72±1.48 ^{abc}	1.140(0.074, 2.544) ^{abc}
孕中期组	120	10.21±0.84 ^a	1.460(0.420, 3.140)
孕晚期组	120	10.10±1.06 ^a	1.440(0.490, 3.020)
健康对照组	120	13.08±1.20	1.470(0.350, 4.940)

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与孕中期组比较,^b $P<0.05$;与孕晚期组比较,^c $P<0.05$ 。

3 讨论

研究表明,不同种族^[5-7]、地区^[8-10]人群由于地理环境、饮食习惯,以及碘摄入量的差异,加上不同实验室所采用的检测试剂、检测方法、检验仪器不同^[11],致

使 FT4、TSH 参考区间存在差异。为防止漏诊、误诊,建立本地区妊娠女性特异性的甲状腺功能指标参考区间并研究其变化规律很重要。随着二孩政策的放开,各大医院产检人数剧增,高龄产妇也有所增加,因此甲状腺疾病初筛也越来越重要。

本研究应用 NACB 指南推荐的方法,采用 Abbott 全自动化学发光免疫分析仪及试剂盒,建立了本院孕早、中、晚期特异性的甲状腺功能指标参考区间。本研究中孕早期女性 TSH 参考区间下限为 0.074 mIU/L,远低于健康非妊娠女性的下限,对于此部分低 TSH 水平的妊娠女性,若应用非妊娠健康成人的参考区间来评定则会导致误诊。发生以上变化的原因是由于妊娠后,人体下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能和甲状腺功能发生了一些变化,具有促甲状腺作用的人绒毛膜促性腺激素(hCG)在妊娠后分泌增加,增多的甲状腺素抑制 TSH 分泌,使血清 TSH 水平降低 20%~30%^[12]。因此,孕早期 TSH 参考值下限可较非妊娠女性降低 0.4 mIU/L 左右,在妊娠 10~12 周降至最低水平^[13]。而 hCG 水平在孕早期达到峰值,并在孕中期、孕晚期逐渐回落,而 TSH 水平会随 hCG 水平的降低而逐渐升高。本研究的 TSH 的中位数在孕早期最低(1.140 mIU/L),孕中期(1.460 mIU/L)、孕晚期(1.440 mIU/L)升高,并且孕早期女性与健康非妊娠女性比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有研究表明,妊娠女性 FT4 水平较非妊娠女性增高 10%~15%^[13],随着妊娠周数增加,FT4 水平有所下降。本研究结果显示,孕早期 FT4 水平最高,随着妊娠进展,FT4 水平逐渐降低,孕晚期降至最低水平。并且孕早期与孕中期、孕晚期的 FT4 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究的妊娠女性 TSH、FT4 变化趋势基本符合文献^[13]所报道的妊娠期女性甲状腺功能指标水平变化规律,也再次证实了其他研究者所报道的妊娠期女性甲状腺功能指标水平与非妊娠女性不同,各孕期水平也存在差异^[8,10-11]。因此,必须应用妊娠期特异性甲状腺功能指标参考区间来评定甲状腺状态。

近年来,国内多地区均建立了妊娠期甲状腺激素参考区间,根据范建霞等^[14]课题组提供的数据,孕早期 TSH 的上限为 5.17 mIU/L(多个检测系统的结果),明显高于 2011 年 ATA 指南上限(2.50 mIU/L)。而本研究得出的 3 个孕期血清 TSH 上限分别是 2.54、3.14、3.02 mIU/L,均低于该课题组提供的雅培检测系统针对中国妊娠女性 3 个时期血清 TSH 上限值(3.60、3.80、5.05 mIU/L)。本研究中孕早、中、晚期女性 FT4 的参考区间上限(15.67、12.23、11.93 pmol/L)也明显低于该课题组中雅培检测系统提供的 FT4 参考区间上限(18.84、17.15、15.71 pmol/L)。这说明即使采用相同检测系统,由于地区差异、人群来源不同,也会导致参考区间不一致,不能

完全照搬现有的参考区间。本研究的参考区间与 DPC 化学发光检测系统、罗氏电化学发光检测系统、Bayer 化学发光检测系统建立的参考区间也有较大差异^[15]。这说明不同检测系统间的相同项目参考区间并不能通用。因此,设立针对本地区本实验室妊娠期女性甲状腺功能指标的参考区间对于诊断甲状腺疾病和监测女性甲状腺功能有重要的临床意义。

本研究局限性:(1)未能同步检测入组人群的尿碘水平,无法评估妊娠女性碘摄入量与甲状腺功能的的关系;(2)入组妊娠女性较少,仅 120 例,后期如能将福建各地区相同检测系统的妊娠女性甲状腺功能指标水平纳入研究,数据将更加翔实。

参考文献

- [1] KRASSAS G E, POPPE K, GLINOER D. Thyroid function and human reproductive health [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5):702-755.
- [2] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. *Thyroid*, 2017, 27(3):315-389.
- [3] STAGNARO G A, ABALOVICH M, ALEXANDER E K, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. *Thyroid*, 2011, 21(10):1081-1125.
- [4] 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的诊治指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5):354-371.
- [5] SOLDIN O P, SOLDIN D, SASTOQUE M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide [J]. *Ther Drug Monit*, 2007, 29(5):553-559.
- [6] BOCOS T J P, SILVIA I ZQUIERDO A, JOSE L B F, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women [J]. *BMC Res Notes*, 2009, 2:237.
- [7] MARWAHAR K, 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.
- [8] 余涟, 岳化葵, 林豪芸, 等. 深圳地区孕期妇女甲状腺功能指标参考区间的初步调查 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 34(2):238-240.
- [9] 谭婷婷, 陈雨欣, 程莉, 等. 不同妊娠期妇女碘营养状况与甲状腺功能检测研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3):115-118.
- [10] 李晓勤, 林玉婷, 姜雪梅. 新疆地区妊娠期甲状腺功能血清指标生物参考区间研究 [J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2019, 8(2):75-76.
- [11] 舒小雨, 漆洪波, 王莉华, 等. BECKMAN 试剂检测妊娠

各期特异性甲状腺功能指标正常值范围研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 33(11):960-963.

[12] DANIEL G. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology[J]. Endocr Rev, 1997, 18(3):404-433.

[13] REH A, GRIFO J, DANOFF A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro

fertilization[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7):2920-2922.

[14] 范建霞, 宋梦帆. 妊娠期甲状腺功能特异性参考值的意义[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(2):69-72.

[15] 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的诊治指南第 2 版[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(8):505-539.

(收稿日期:2020-09-16 修回日期:2021-01-02)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.032

血液透析治疗对慢性肾脏病 5 期患者认知功能的影响*

李楠¹, 孙巨军¹, 任莉², 尹阳¹, 高翔^{3△}

1. 西电集团医院医学检验科, 陕西西安 710077; 2. 陕西省核工业二一五医院肾内科, 陕西咸阳 712000; 3. 陕西省核工业二一五医院医学检验科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨血液透析(HD)治疗对慢性肾脏病(CKD)5期患者认知功能的影响及相关的血液检测指标变化。**方法** 收集2017年10月到2019年3月在陕西省核工业二一五医院及西电集团医院行HD治疗的CKD5期患者110例作为观察组,选择125例健康体检者纳入健康对照组。应用一系列神经心理学量表评估CKD5期患者HD治疗前及规律HD治疗1年后认知功能、记忆功能、执行功能,并采集所有CKD患者临床血液检测指标,分析其与神经心理学量表得分的相关性。**结果** (1)与健康对照组比较,观察组在HD治疗前多维度记忆功能得分及蒙特利尔认知量表得分降低($P < 0.05$)。(2)与治疗前比较,治疗1年后观察组患者多维度记忆功能得分均提高($P < 0.05$),连线测试(TMT)完成时间缩短($P < 0.05$)。(3)相关性分析提示,血红蛋白、甲状旁腺激素水平与前3次记忆总得分呈正相关($r = 0.453, 0.421, P < 0.05$),血钙水平与TMT完成时间呈正相关($r = 0.439, P < 0.05$),血细胞比容水平与TMT完成时间呈负相关($r = -0.491, P < 0.05$)。(4)多因素逐步回归分析显示,血红蛋白水平是前3次记忆总得分的主要影响因素($P < 0.01$),血细胞比容是TMT完成时间的主要影响因素($P < 0.01$)。**结论** HD治疗主要改善CKD5期患者记忆及执行功能,而对整体认知功能无明显影响,且CKD5期患者肾性贫血与其记忆及执行功能损伤密切相关。

关键词:慢性肾脏病; 血液透析; 认知障碍; 贫血; 尿毒症毒素

中图法分类号:R446.11+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1299-04

认知功能障碍在接受血液透析(HD)治疗的慢性肾脏病(CKD)5期患者中较为常见,有报道,CKD5期患者中认知障碍的患病率为30%~80%^[1]。值得注意的是,认知障碍会增加CKD5期患者住院率及病死率^[2]。目前尚不清楚随着HD治疗时间的延长,CKD5期患者认知功能变化的维度,以及哪些临床血液检测指标密切参与了HD治疗所引起的认知功能损伤^[3]。本研究旨在探讨HD治疗对CKD5期患者认知功能的影响及相关的血液检测指标变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2017年10月到2019年3月在西电集团医院及陕西省核工业二一五医院行HD治疗的CKD5期患者143例,排除中途行肾移植治疗2例,行腹膜透析治疗19例,其他原因中途退出者12

例,实际纳入规律HD治疗1年的CKD5期患者110例作为观察组。其中原发病为慢性肾小球肾炎74例,IgA肾病14例,肾病综合征22例。纳入标准:(1)符合CKD5期诊断标准[美国肾脏病基金会(NKF)K/DOQI分级];(2)纳入研究前未进行HD治疗、腹膜透析治疗或肾移植;(3)年龄18~55岁;(4)无视力和听力功能障碍。排除标准:(1)既往行HD治疗、腹膜透析;(2)既往有脑外伤、脑出血、脑肿瘤、脑积水、脑梗死等脑器质性疾病;(3)已知的传染病、精神类疾病;(4)有吸烟史、酗酒史、服用精神类药物史。纳入同期附近社区医院的健康体检者125例作为健康对照组,纳入标准:(1)近5年内进行健康体检均提示正常;(2)无长期规律服药史;(3)年龄18~55岁;(4)无视力和听力功能障碍;(5)无吸烟史及酗酒史。本研究经陕西省核工业二一五医院及西电集团医院伦理

* 基金项目:陕西省科技攻关计划项目(2019SF-209)。

△ 通信作者, E-mail:541462274@qq.com。

本文引用格式:李楠,孙巨军,任莉,等.血液透析治疗对慢性肾脏病5期患者认知功能的影响[J].检验医学与临床,2021,18(9):1299-