

化终末产物形成;(2)通过激活 PKC 减少生长因子的表达。山梨醇通路、非酶催化的蛋白糖化、氧化应激在并发症形成中有协同作用。PKC 活化后可激活 MAPK,之后 MAPK 催化转录因子的磷酸化,反过来改变了基因表达的平衡。

在此过程中,醛糖还原酶起了重要作用。因此,醛糖还原酶被认为是糖尿病治疗的重要靶点,醛糖酶抑制剂可作为治疗糖尿病周围神经病变的有效药物。20 世纪 70 年代开始,AR 抑制剂就已成为糖尿病治疗研究领域的新热点。大量动物实验和临床研究表明,AR 抑制剂可以有效改善机体聚醇代谢通路异常,从而达到预防和延缓糖尿病并发症的目的。但由于目前开发的醛糖还原酶抑制剂缺乏酶抑制专一性,目前临床还没有一个获得循证医学证据支持的真正安全有效的醛糖还原酶抑制剂。总之,由于 DPN 的发病机制尚未完全阐明,所以目前 DPN 的治疗临床上尚缺乏特异性方法,良好的血糖控制仍然是治疗基础。

参考文献

- [1] Roglic G, Unwin N, Bennett PH, et al. The burden of mortality attributable to diabetes; realistic estimates for the year 2000[J]. Diabetes Care, 2005, 28(9): 2130-2135.
- [2] Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. N Engl Med, 1995, 333(2): 89-94.
- [3] Thamotharampillai K, Chan AK, Bennetts B, et al. Decline in neurophysiological function after 7 years in an adolescent diabetic cohort and the role of aldose reductase gene polymorphisms[J]. Diabetes Care, 2006, 29(9): 2053-2057.
- [4] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2003, 46(1): 3-19.
- [5] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes[J]. Vasc Med, 2004, 9(3): 223-224.

- [6] Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy[J]. Diabetes Care, 2004, 27(9): 2178-2183.
- [7] Cameron NE, Cotter MA. Effects of antioxidants on nerve an vascular dys function in experimental diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 45(2/3): 137-146.
- [8] Vincent AM, Russell JW, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy[J]. Endocr Rev, 2003, 25(1): 612-628.
- [9] Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, et al. Osmotically induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat[J]. Diabetologia, 2003, 36(7): 608-614.
- [10] Singh R, Barden A, Mori T, et al. Advanced glycation end products; a review[J]. Diabetologia, 2001, 44(2): 129-146.
- [11] Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa J, et al. Beneficial effects of antioxidants in diabetes; possible protection of pancreatic beta-cells against glucose toxicity[J]. Diabetes, 1999, 48(12): 2398-2406.
- [12] Celtek S, Qu W, Schmidt AM, et al. Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro; a new insight into selective nitroergic neuropathy in diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(2): 331-339.
- [13] Fukunaga M, Miyata S, Liu BF, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 MAPK in rat Schwann cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320(3): 689-695.
- [14] Vincent AM, McLean LL, Backus C, et al. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons[J]. FASEB J, 2005, 19(6): 638-640.

(收稿日期: 2011-10-11)

CA125 的检测在临床疾病诊断中的应用

窦莉伶¹综述, 徐 俐²审校(广西医科大学第四附属医院: 1. 检验科; 2. 妇产科, 广西柳州 545005)

【关键词】 卵巢癌; CA125; 乳腺癌; 肺癌; 诊断

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 02. 043 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0209-04

随着单克隆抗体技术和免疫标记技术的发展, 检测诊断癌症的相关抗原越来越多, 但这些技术的敏感性和特异性均不够理想。近年来, 糖类抗原 125(CA125)在恶性肿瘤尤其是卵巢肿瘤诊断中已被广泛使用。研究表明 CA125 不仅在卵巢癌患者血中浓度升高, 而且在妇科的其他原发性恶性肿瘤, 如子宫内膜、输卵管、子宫颈及子宫肌层的癌症患者血 CA125 浓度也升高, 一些非妇科恶性肿瘤, 如淋巴瘤、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾细胞癌及大肠直肠癌等部分患者血 CA125 浓度升高, 阳性率约为 22%。此外, 一些非癌症性疾病, 如子宫内膜异位症、子宫纤维变性、子宫腺肌病、子宫

肌瘤^[1]、盆腔炎、胰腺炎、自体免疫疾病、胸膜炎、心包感染、结核性腹膜炎、慢性肾衰竭及肝脏肉芽肿增生症等部分患者 CA125 浓度可呈中等程度升高(<270 U/mL), 阳性率 3%~6%, 在某些正常生理状态下, 如早期妊娠及月经期血 CA125 浓度也会升高。为了解 CA125 的临床应用新进展, 现作如下综述。

1 CA125 的生物学特性

CA125 是用卵巢浆液性囊腺癌细胞免疫小鼠并与骨髓瘤细胞杂交得到的单克隆抗体(取名为 OC125)所能识别的抗原, 是一种位于染色体 19p13. 2 区域, 并含有 5 797 个碱基对

的跨膜糖蛋白,属于 IgG1。由于其氨基酸序列具有一些黏蛋白分子的特性,故将其命名为 CA125(基因为 MUC16),而且通过转染技术已经证实 MUC16 就是 CA125^[2]。CA125 相对分子质量为 20 万~100 万,为高分子糖蛋白,外形呈环行结构,含 24% 的糖类,是一种类似黏蛋白的糖蛋白复合物,属于 IgG^[3]。健康成人 CA125 的浓度小于 35 U/mL。

2 CA125 的临床应用价值

2.1 在卵巢癌中的作用 CA125 是由 Bast 1981 年首先用卵巢浆液性腺癌细胞系制备成单克隆抗体(OC125)。因其主要在卵巢中发现,故又称卵巢相关抗原 B^[4-5]。正常细胞系、胎儿、成人的正常组织或良性卵巢组织无 OC125 抗原。

卵巢恶性肿瘤是当今威胁妇女生命最严重的恶性肿瘤之一,对恶性卵巢肿瘤的早期诊断和及时治疗显得尤为重要^[6]。自卵巢癌相关抗原 CA125 应用于临床之后,众多学者对其进行了广泛、深入研究。赫平和李昌忠^[7]的研究结果表明 CA125 与卵巢上皮癌临床分期有明显关系,在各期阳性率从高到低依次为Ⅳ期、Ⅲ期、Ⅱ期、Ⅰ期,虽然早期(Ⅰ期)诊断阳性率低,部分病例漏诊,但动态观察 CA125 随着病情发展其明显升高,二者呈平行关系。沙玲等^[6]认为术后 2 个月内的血清 CA125 水平有可能不能准确地反映手术肿瘤减灭程度,而术后 2~4 个月内的血清 CA125 水平可以反映手术肿瘤减灭程度。一些学者曾用二次探查术评价 CA125 对病情监测的准确性,并以 CA125>35 U/mL 为阳性界值,阳性预告值为 100%,但阴性预告值仅为 50%,当 CA125>35 U/mL 时总是预示有肿瘤的存在,即便剖腹术后一时找不到复发灶也不可放弃努力,很可能在腹膜后淋巴结群中找到转移灶。同理,CA125≤35 U/mL 也不可忽视,因为 CA125>35 U/mL 时有 85% 的患者有癌组织存在,而 CA125≤35 U/mL 的患者癌组织存在者仅占 28%。同样有很多学者发现血清 CA125 值在 20~35 U/mL 的化疗患者,二次探查术中发现部分患者有肿瘤复发,甚至有学者提出 CA125 安全值应定在 15 U/mL 以下^[8]。这些研究均表明,对临界值以下的 CA125 水平动态观察有重要的临床价值。总之,CA125 在卵巢癌的诊断、疗效监测和免疫治疗方面显示出可喜的应用前景。潘美珍和黄旭东^[9]报道应用放免法测定 32 例卵巢癌患者血清 CA125 含量,酶联法测定血清可溶性上皮钙黏蛋白(sE-cad)、P-选择素含量,并与 35 例健康人作比较。结果卵巢癌患者在手术前血清 sE-cad、P-选择素和 CA125 水平明显高于健康对照组($P<0.01$)。手术治疗后 6 个月复发者 sE-cad、P-选择素和 CA125 水平持续异常,未复发者 sE-cad、P-选择素和 CA125 水平恢复正常。血清 sE-cad、P-选择素和 CA125 水平的变化与卵巢癌患者的病情和预后密切相关,有一定的临床实用价值。

2.2 在诊断女性盆腔包块的应用 检测血清中 CA125 含量,探讨其在女性检测血清中糖类抗原盆腔包块诊断中的应用价值。孙海英^[10]采用美国康仁(CHIRON)A CS180 全自动化学发光免疫分析仪。对妇科盆腔包块(盆腔包块组)患者 334 例,健康妇女 50 例分别进行血清 CA125 含量测定,结果显示,健康女性血清 CA125 值均小于 35 U/mL,与文献结果一致。但在上述组织中一旦发生恶性病变时,其血清 CA125 含量明显增高。该研究结果显示,53 例卵巢癌患者血清 CA125 含量为(397.57 ± 184.31)U/mL,23 例子宫内膜癌患者血清 CA125 含量为(98.97 ± 39.44)U/mL,与健康对照组(12.04 ± 8.68)U/mL 相比,差异均有统计学意义($P<0.01$)。但在卵巢囊肿、卵巢畸胎瘤及子宫肌瘤的患者中,血清 CA125 含量与健康对照组相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。由此可以看

出,血清 CA125 的测定,在鉴别诊断妇科盆腔包块时不失为一项有价值的指标,在鉴别良性或恶性肿瘤时具有重要意义。研究结果显示,29 例子宫腺肌症血清 CA125 含量为(315.28 ± 162.52)U/mL,34 例子宫内膜异位症血清 CA125 含量为(241.36 ± 177.04)U/mL,而子宫肌瘤血清 CA125 含量为(18.42 ± 11.38)U/mL。由此可见,血清 CA125 的测定,不仅作为卵巢良性或恶性肿瘤的鉴别诊断的指标,而且为子宫腺肌症、子宫内膜异位症与子宫肌瘤提供了鉴别诊断的辅助方法,可作为妇科疾病筛查的一项重要指标。但在卵巢恶性肿瘤与盆腔结核的鉴别上,因缺乏敏感性、特异性及准确性均高的辅助检查,临床上易误诊,最终仍靠剖腹探查能较快确诊,但同时要结合妇科检查、影像学、病理学等进行综合分析。

2.3 在乳腺癌诊断中的应用 血清标志物 CA153、CA125、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段 21-1(CYFRA21-1)和组织多肽特异性抗原(TPS)是诊断各种癌症的指标之一。利用不同组合的标志物检测探讨其在乳腺癌诊断中的临床应用价值。高寒等^[11]采用酶联免疫吸附试验法测定 20 例乳腺良性病变以及 48 例乳腺癌患者治疗前血清 CA153、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 的检测值。结果显示乳腺癌组血清中 5 种标志物的水平及阳性率均明显高于良性病变组($P<0.05$),CA153、CA125、CEA、CYFRA21-1 和 TPS 对乳腺癌诊断的阳性率分别为 54.2%、47.9%、29.1%、43.75%、31.25%。CA125 与 CA153 联合检测阳性率可达到 87.50%。而周军等^[12]则应用放射免疫分析和生化法对 36 例乳腺癌患者进行了血清 CA153、CA125 和肿瘤特异性生长因子(TSGF)检测,并与 35 例健康人作比较。结果表明,手术治疗前血清 CA153、CA125 和 TSGF 水平明显高于健康人组($P<0.01$),手术治疗后 1 个月皆已接近正常。手术治疗后 6 个月再测,未复发者仍属正常水平,而复发者又恢复至手术治疗前水平。因此 CA125 和 CA153 的联合检测是筛查乳腺癌的较好组合,可以互相弥补单一指标的不足,以互补的方式较为明显地提高乳腺癌的检出率。胡望平等^[13]也报道,采用微粒子酶免疫化学发光分析法对 16 例乳腺癌患者血清、27 例肺癌患者的血清以及其中 8 例肺癌患者的胸腔积液、122 例肺部良性疾病患者的血清及 113 例健康体检者的血清进行 CA153、CEA、CA199、CA125 水平测定。结果乳腺癌患者血清 CA153 水平($37.064\sim75.03$ U/mL)为各种疾病中最高;肺癌组 4 项肿瘤标志物的水平明显高于健康对照组与肺部良性疾病组($P<0.01$),肺部良性疾病组 4 项肿瘤标志物的水平明显高于健康对照组($P<0.01$),CA153+CEA+CA125 联合检测对肺癌诊断的敏感性和特异性分别为 77.78%、65.57%,为最佳组合;肺癌患者胸腔积液中 4 项肿瘤标物的平均值均明显高于血清,胸腔积液与血清间 CA125 水平差异有统计学意义($P<0.01$),而 CA153、CEA 及 CA199 水平差异无统计学意义($P>0.05$),胸腔积液联合检 CA153+CEA+CA125 阳性率高达 100%。检测胸腔积液中 CA125 对肺部良、恶性疾病的鉴别诊断具有重要的意义。

2.4 在肺癌诊断中的应用 近来研究表明,CA125 浓度水平在肺癌患者与肺部良性疾病患者之间存在明显差异,对协助肺癌诊断及提示预后有一定的临床价值。高海峰^[14]通过试验显示,CA125 浓度在肺癌患者中的浓度为 $25.8\sim351.0$ U/mL,在肺良性疾病患者中的浓度为 $0.95\sim44.5$ U/mL,其对肺癌患者的诊断敏感性为 55.17%,特异性达 87.5%,阳性预测值为 72.2%,阴性预测值为 68.4%,与郭大文^[15]所报道的敏感性 47.5%,特异性 82.5%,阳性预测值和阴性预测值分别为

70.7%和64.9%的结果相近。张卫华等^[16]在利用联合检测血清肿瘤标记物 CEA、CA125、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、SGF、肿瘤特异性生长因子(TSGF)在非小细胞肺癌(NSCLC)的临床诊断中探讨其应用价值。应用放射免疫法、酶联免疫法等检测 98 例 NSCLC、48 例肺良性疾病患者及 42 例健康人的血清中 CEA、CA125、VEGF、血清特异性生长因子(SGF)和 TSGF 的水平。结果表明 NSCLC 组血清 5 项肿瘤标志物含量均高于肺良性疾病组及健康组;肺良性疾病组与健康组比较差异无统计学意义($P>0.05$);随着临床分期逐步升高,CEA、CA125 和 VEGF 阳性率水平升高($P<0.05$);NSCLC 患者血清 CEA、CA125、VEGF、SGF 和 TSGF 含量在治疗前后相比差异有统计学意义($P<0.05$)。5 项联合检测 NSCLC 的敏感性和特异性可分别达 95.9%、62.5%。由此可见,运用联合检测多种肿瘤标记物可以提高小细胞肺癌诊断的敏感性,同时对于确定其临床分期和观察疗效具有一定的意义。

2.5 在对提高胃癌、结直肠癌的应用 陈文彰和董林^[17]报道,通过对肿瘤标志物联合检测,探讨该方法在提高胃、结直肠癌临床诊断的敏感性、特异性和有效性中的作用。选取 46 例胃癌患者血清和 62 例结直肠癌患者血清,采用放射免疫分析检测 CEA、CA199、CA125、CA242,分析单个肿瘤标志物和 4 种标志物联检在病理诊断明确的胃、结直肠癌患者血清中的测定值、敏感性、特异性和有效性。经统计分析了解单个检测和组合测定各项指标的差异。结果显示,CEA 单独检测的敏感性、特异性和有效性在胃癌中分别为 37.0%、96.7%、59.2%,在结直肠癌中分别为 51.6%、96.7%、66.3%;CA199 单独检测的敏感性、特异性和有效性在胃癌中分别为 47.8%、100.0%、65.8%,在结直肠癌中分别为 43.5%、100.0%、62.0%;CA125 单独检测的敏感性、特异性和有效性在胃癌中分别为 41.3%、96.7%、63.2%,在结直肠癌中分别为 38.7%、100.0%、58.7%;CA242 单独检测的敏感性、特异性和有效性在胃癌中分别为 54.3%、100.0%、71.5%,在结直肠癌中分别为 51.6%、100.0%、67.4%。4 种标志物联合检测在胃癌中敏感性、特异性和有效性分别为 73.9%、93.3%、82.9%;在结直肠癌中分别是 77.4%、96.7%、83.7%,与单独检测相比,差异有统计学意义($P<0.05$),这说明,肿瘤标志物联合检测可以提高胃、结直肠癌的敏感性和有效性,是筛查胃、结直肠癌的一种简单、有效的检测方法。

2.6 在对诊断子宫内膜异位的应用 屈王蕾等^[18]报道,检测血清和腹腔液 CA125 对子宫内膜异位症(内异症)和子宫腺肌症的诊断具有重要的价值。采用化学免疫发光法测定 40 例子官内膜异位症、23 例子官腺肌症和 15 例健康对照组患者血清和腹腔液的 CA125 水平。结果显示子宫内膜异位症组和子宫腺肌症组的血清 CA125 均高于健康对照组($P<0.01$)。子宫腺肌症的阳性率高于内异症组($P<0.01$);内异症组腹腔液 CA125 水平高于健康对照组($P<0.01$);子宫腺肌症组腹腔液水平与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。轻型内异症者血清 CA125 与健康对照组差异无统计学意义($P>0.05$),而腹腔液 CA125 水平明显高于健康对照组($P<0.01$);重型内异症组血清和腹腔液 CA125 均高于健康对照组($P<0.01$)。如用于子宫内膜异位症的辅助诊断,腹腔液 CA125 较血清 CA125 敏感;如用于子宫腺肌症的诊断,血清 CA125 较腹腔液 CA125 敏感。李桂梅和李雪连^[19]研究了米非司酮治疗子宫内膜异位症的疗效及不良反应。选择 94 例卵巢子宫内膜异位症患者,分为米非司酮组(简称米组)和内美通治疗组(简称内组)。结果表明,米组有效率为 91.42%,内组有效率为

43.75%,二者比较差异无统计学意义($P>0.05$);而不良反应米组明显低于内组。体质量增加米组为 15.00%,内组为 43.75%,二者比较差异有统计学意义;丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常,米组为 4.40%,内组为 25.00%,二者比较差异有统计学意义。可以看出,米非司酮治疗卵巢子宫内膜异位症与内美通具有相同的疗效,不良反应明显低于内美通。

2.7 在对子宫体癌的应用 为探讨糖蛋白抗原 CA125 水平对子宫体癌的预测价值。方瑞芳等^[20]回顾性分析术前 CA125 水平与子宫体癌的病理组织分级、宫壁肌层浸润深度、宫外淋巴血管受累范围、淋巴结状况和临床分期之间的关系。结果显示 CA125 水平升高与子宫体癌晚期($P<0.01$)和淋巴结状况(是否浸润)有关,也与子宫肌层浸润深度、肿瘤病理组织分级有关。接受器操作特性(ROC)曲线显示子宫体癌浸润的深度、宫外淋巴血管受累范围及肿瘤病理组织分级等在预测晚期子宫体癌的准确度分别为 73%、77%和 80%。然而,CA125 水平预测晚期子宫体癌的准确度可高达 94%,将 CA125 临界值定为 35 kU/L 时,其敏感度和特异性分别为 95%和 90%,阴性预测值为 97%,阳性预测值为 78%。因此,CA125 可作为子宫体癌淋巴转移和宫外蔓延扩散的一个重要预测指标。

综上所述,CA125 对卵巢癌的诊断价值已被临床所公认,但许多研究表明,淋巴瘤、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌、肾细胞癌及大肠癌等部分患者血 CA125 浓度升高,胸膜炎、肝硬化等非肿瘤疾病患者的血清中 CA125 也有明显升高,其变化与患者的病情有关^[21]。CA125 的检测在各类临床疾病的诊断和辅助诊断中具有重要的意义。随着医疗卫生事业的发展,CA125 的检测在临床应用中将得到广泛的发展,为临床医生带来更大的方便。

参考文献

- [1] 黄爱民,韦风莲,卢彩合,等. 子宫腺肌病与子宫肌瘤的比较分析[J]. 中国妇幼健康研究,2007,18(3):248-249.
- [2] Maeda T, Inoue M, Koshiba S, et al. Solution structure of the SEA domain from the murine homologue of ovarian cancer antigen CA125 (MUC16) [J]. J Biol Chem, 2004, 279(13):13174-13182.
- [3] 胡越,陈小如,蔡莲莲,等. 超声、肿瘤标记物及其联合诊断卵巢恶性肿瘤的价值[J]. 中华妇产科杂志,2003,38(11):702-703.
- [4] 连利娟. 林巧稚妇科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:458.
- [5] 尹伯之. 放射免疫分析在医学中的应用[M]. 北京:原子能出版社,1981:328.
- [6] 沙玲,陶瑞,兰莉. 癌相关抗原 125 在恶性卵巢肿瘤治疗前后的变化[J]. 国际检验医学杂志,2007,28(4):323-324.
- [7] 赫平,李昌忠. 浆液性卵巢癌临床病理分期与 CA125 的关系[J]. 临床误诊误治,2006,19(6):27.
- [8] 张欣,吴令英. 血清 CA25 在卵巢上皮癌治疗和预后的作用[J]. 国外医学:肿瘤学分册,2005,32(3):218-221.
- [9] 潘美珍,黄旭东. 卵巢癌患者手术治疗前后血清 sE-cad、P-selectin 和 CA125 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志,2007,20(3):223-224.
- [10] 孙海英. 血清 CA125 测定在妇科盆腔包块鉴别诊断中的意义[J]. 实用临床医学,2007,4(8):95-96
- [11] 高寒,姜军,杨新华,等. 5 种血清标志物的不同组合对提

- 高乳腺癌诊断的意义[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(12): 1255-1257.
- [12] 周军, 王昭昕, 王岩, 等. 乳腺癌患者手术治疗前后血清 CA153、CA125、TSGF 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 228-230.
- [13] 胡望平, 叶桂云, 池细梯, 等. CA153 等在乳腺癌肺癌及几种疾病中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(6): 772-775.
- [14] 高海锋. 肿瘤标记物 CA125 检测对肺癌的诊断价值[J]. 现代肿瘤医学, 2008, 16(11): 1899-1900.
- [15] 郭大文. 肺癌患者血清 CEA、CA125 水平分析及其临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2002, 29(40): 275.
- [16] 张卫华, 李连琨, 吴自平. 血清肿瘤标记物联合检测在非小细胞肺癌诊断中的应用价值[J]. 实用预防医学, 2007, 14(3): 891-893.
- [17] 陈文彰, 董林. 肿瘤标志物联检在诊断胃、结直肠癌中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 220-221.
- [18] 屈王蕾, 吕杰强, 董剑达. 血清和腹腔液 CA125 对子宫内膜异位症和子宫腺肌症的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(16): 2252-2254.
- [19] 李桂梅, 李雪连. 米非司酮治疗子宫内膜异位症疗效的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2007, 7(6): 907-908.
- [20] 方瑞芳, 林庆顺, 林美玲. 糖蛋白抗原 125 水平对子宫体癌的预测价值[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(12): 1765-1767.
- [21] 杨宝中, 苗莉. CA125 在多种疾病中的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 284-285.

(收稿日期: 2011-09-22)

妊娠合并甲状腺功能减退症的研究现状及实验室检测

王承缙 综述, 张月香 审校(天津市中心妇产科医院 300100)

【关键词】 妊娠; 甲状腺功能减退症; 自身抗体

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.02.044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)02-0212-03

甲状腺疾病是常见的内分泌疾病, 近年来我国发病率呈上升趋势, 而育龄妇女是甲状腺疾病的高发人群。对于女性来说, 甲状腺激素的功能不仅是调节机体的物质和能量代谢, 促进人体的生长发育, 还是除卵巢和垂体之外影响女性生殖周期和功能的重要内分泌器官。甲状腺功能减退症(甲减)是大多数甲状腺疾病的最终转归, 在普通人群患病率为 0.8%~1.0%, 亚临床甲减的患病率为 4%~10%^[1]。随年龄的增长而增加, 女性较男性多见。

甲减的发病和危害已逐步为人们所认识, 女性妊娠期这一特殊的生理周期的甲状腺功能状态也逐步成为国内外学者关注的热点。妊娠期胎盘分泌大量激素, 孕妇下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于一种特殊的应激状态, 同时母体免疫状态也产生变化, 因此对甲状腺激素的产生和代谢均有一定影响。由于妊娠合并亚临床甲减的发病比较隐匿, 症状与妊娠反应容易混淆, 往往被忽视。随着近年来的研究, 国内外文献报道, 妊娠合并亚临床甲减的发病率较高, 对妊娠结局和后代神经智力发育有很大影响, 近年来也引起内分泌和围产医学界的高度重视。

1 妊娠合并甲减的危害

妊娠合并甲减的临床危害不仅局限于孕妇本身, 还累及胎儿, 因为甲状腺激素对胎儿神经系统发育非常重要, 妊娠前 20 周胎儿甲状腺激素完全依靠母体, 21~40 周来源胎儿自身甲状腺, 母体甲状腺激素仍作为补充。国内外的许多研究显示妊娠合并甲减与妊娠高血压、胎盘早剥、自发性流产、胎儿窘迫、早产以及低体质量儿的发生有关^[2]。妊娠亚临床甲减如果不及干预有部分孕妇会发展成临床甲减。近年来国外的研究报导妊娠期亚临床甲减对后代智力也有影响。时娟娟和蔺莉^[3]在文章中指出国外学者 Haddow 等报道了亚临床甲减孕妇所生后代的智商与妊娠期促甲状腺激素(TSH)正常孕妇所生的儿童比较智商低 4 分, 未经甲状腺素治疗者, 其智商低 7 分。Zoeller 等研究发现, 亚临床甲减孕妇除了引起后代反应速度降低和精细运动障碍外, 还会增加视觉差异敏感性和视觉

空间能力异常的危险性。国内研究结果也显示, 妊娠 16~20 周母亲亚临床甲减组后代智力评分比对照组低 8.88 分, 运动评分比对照组低 9.98 分^[4]。如果在妊娠早期得到及时的诊断和治疗, 预后将不受影响^[5]。

2 妊娠合并甲减的诊断标准及患病率

正常妊娠时激素水平改变和母体代谢的变化使母体甲状腺激素产生和代谢发生改变, 随着孕周的增加, 血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平逐渐降低, 而 TSH 水平逐渐上升, 因此孕妇需要建立更为适合的参考值范围。产生这种变化通常由于胎盘滋养细胞分泌的人绒毛膜促性腺激素与 TSH 的化学结构相似, 对甲状腺细胞的 TSH 受体有刺激作用; 血液循环中雌激素介导的甲状腺结合球蛋白(TBG)的浓度增加; 碘化甲状腺原氨酸脱碘酶(Ⅱ型、Ⅲ型脱碘酶)活性的改变; 母体碘代谢的变化。对于妊娠合并甲减的诊断指标的选择目前仍有争议, 对于诊断标准值的确定尚没有孕期特异性的 TSH、总甲状腺素(TT4)和 FT4 参考范围。TSH 在妊娠早期应低于非妊娠人群 30%~50%, TT4 浓度增加稳定, 约为非妊娠时的 1.5 倍。目前文献中报道的常用诊断标准有采取妊娠 3 个时期特异性的参考标准, 即妊娠早期、中期和晚期标准, 合理简便, 但是不统一; 采取妊娠月份特异性的标准, 虽最为合理但是难于普及; 还有就是将 2.5 mIU/L 作为妊娠早期(妊娠 12 周之内), TSH 的上限, 该方法是美国和我国甲状腺协会的推荐方法, 虽简单易行, 但是缺乏对孕中晚期的评价。诊断低甲状腺素(T4)血症目前有 3 个标准: TT4 低于 1.5 倍的正常人群参考范围的下限; FT4 低于普通人群正常参考范围的第 10 个百分位点; 低于妊娠月份特异性的 TT4、FT4 的下限。TSH 升高, TT4、FT4 减低可诊断为临床甲减; 若 TSH 升高, TT4、FT4 正常可诊断为亚临床甲减; TSH 正常, TT4、FT4 降低, 则可诊断低 T4 血症。

由于诊断标准的不同, 导致国内外报告的患病率也差异很大, Casey 等^[6]报道的妊娠合并亚临床甲减的患病率为 2.3%,