

复发性自然流产患者自身抗体 和甲状腺功能的检测及临床意义*

杜静¹, 郑宝珠¹, 夏勇¹, 晏耀明¹, 唐晖¹, 周薇¹, 陆红¹, 杨超²

(1. 北京大学深圳医院检验科, 广东深圳 518036; 2. 深圳市人民医院外科, 广东深圳 518020)

摘要:目的 分析复发性自然流产(RSA)患者血清抗核抗体(ANA)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)、促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)的检测结果及临床意义。方法 选取2015年3~12月北京大学深圳医院妇产科门诊确诊为RSA的患者46例为疾病组,健康对照(health control, HC)组选择同期无任何不良孕产史的20例女性,采用间接免疫荧光法(IIF)和ELISA方法检测46例RSA患者和50例正常对照血清ANA,采用化学发光法检测TPO-Ab、Tg-Ab、TSH、FT3、FT4。结果 RSA组和对照组血清ANA(IIF)、TPO-Ab、Tg-Ab阳性率分别是24%, 24%, 15%和15%, 5%, 5%, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。RSA组和对照组血清TSH、TPO-Ab、Tg-Ab水平分别是 2.70 ± 1.38 mIU/L, 38.99 ± 10.18 IU/ml, 3.07 ± 1.69 IU/ml和 2.14 ± 1.32 mIU/L, 4.04 ± 1.32 IU/ml, 0.64 ± 0.53 IU/ml, 二者差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 ANA和甲状腺抗体阳性可能和RSA发生相关,检测两者水平对于寻找不孕原因及采取适宜干预措施具有重要意义。

关键词:复发性自然流产;抗核抗体;抗甲状腺抗体;甲状腺功能

中图分类号:R714.21;R446.62 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)02-098-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.027

Clinical Significance of Autoantibodies and Thyroid Function in Patients with Recurrent Spontaneous Abortion

DU Jing¹, ZHENG Bao-zhu¹, XIA Yong¹, YAN Yao-ming¹, TANG Hui¹,

ZHOU Wei¹, LU Hong¹, YANG Chao² (1. Department of Laboratory Medicine,

Peking University Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518036, China;

2. Department of Surgery, Shenzhen People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518020, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical significance of antinuclear antibody (ANA), anti-thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) and antithyroglobulin antibody (Tg-Ab), thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** 46 women with RSA diagnosis in outpatient department in Peking University Shenzhen Hospital from March 2015 to December 2016 were recruited as the study group, 20 women with normal childbirth history were enrolled as the control group, ANA was detected by indirect immunofluorescence (IIF) assay and ELISA, TSH, FT3 and FT4 were detected by chemiluminescence immunoassay technology. **Results** The positive rates of ANA(IIF), TPO-Ab and Tg-Ab in patients with RSA were 24%, 24% and 15% respectively which were significantly higher than those in healthy control ($P < 0.05$). Serum levels of TSH, TPO-Ab and Tg-Ab in patients with RSA were 2.70 ± 1.38 mIU/L, 38.99 ± 10.18 IU/ml and 3.07 ± 1.69 IU/ml respectively, which were significantly higher than those in healthy cases ($P < 0.05$). **Conclusion** ANA and antithyroid antibodies were closely related with RSA. It is very important to screen ANA and antithyroid antibodies for etiological diagnosis and appropriate intervention in patients with RSA to reduce the incidence of abortion.

Keywords: recurrent spontaneous abortion; antinuclear antibodies; antithyroid antibodies; thyroid function

复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指连续3次或以上的自然流产,其病因比较复杂,除与感染、内分泌、遗传、解剖等因素有关外,随着生殖免疫学的发展,由免疫因素导致的复发性自然流产越来越受到重视,相当比例的RSA与自身免疫有关。本文对RSA患者血清中的抗核抗体(antinuclear antibodies, ANA)、血清

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, Tg-Ab)进行联合检测,探讨自身免疫因素与RSA的相关性,对RSA患者寻找不

* 作者简介:杜静(1971—),女,博士,主任技师,从事临床免疫检验工作,主要研究方向:自身免疫性疾病研究, Tel:0755-83923333-2286, E-mail:dujing83@hotmail.com。

通讯作者:杨超,男,博士,主任医师,从事心血管方面研究, Tel:0755-25533018, E-mail:tschaoyang@gmail.com。

孕原因及采取相应干预措施具有重要意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2015年3~12月就诊于北京大学深圳医院妇产科门诊的患者46例,病例选择标准为连续发生3次或3次以上临床确诊为自然流产的患者,年龄19~40岁,平均年龄29.8岁,否认既往甲状腺疾病史,无内科并发症及其他可能导致不良妊娠结局的疾病。健康对照(health control, HC)组选择同期无任何不良孕产史的50例女性,年龄22~38岁,平均年龄27.0岁。

1.2 仪器与试剂 血清ANA的酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂和间接免疫荧光(indirect immunofluorescence, IIF)检测试剂由德国欧蒙公司提供,血清TSH, FT4, FT3, TPO-Ab, Tg-Ab检测试剂和仪器由美国贝克曼库尔特公司提供。

1.3 方法 所有患者和对照均采集清晨空腹静脉血2 ml,血清分离后于-80℃保存待测。分别采用IIF和ELISA法进行血清ANA检测,操作与结果判断均按照试剂盒说明书进行。采用化学发光法进行血清TSH, FT4, FT3, TPO-Ab, Tg-Ab检测,操作与结果判断均按照试剂盒说明书进行。北京大学深圳医院检验科的甲状腺指标生物参考区间分别为:TSH:0.34~5.6 mIU/L, FT3:2.5~3.9 pg/ml, FT4:0.58~1.64 ng/dl, TPO-Ab:0~9.0 IU/ml, Tg-Ab:0~4.9 IU/ml。

1.4 统计学分析 采用SPSS18.0统计学软件进行统计学分析;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对 t 检验;计数资料以百分率表示,组间采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IIF和ELISA两种方法检测ANA结果比较 见表1。IIF方法检测ANA, RSA组ANA阳性率明显高于HC组,二者的差异有统计学意义($P<0.05$);ELISA方法检测ANA, 两组ANA阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);RSA患者中使用IIF方法ANA的阳性率明显高于ELISA方法,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 IIF和ELISA两种方法检测ANA结果比较[n(%)]

组别	n	ANA 阳性	
		IIF	ELISA
RSA组	46	11(23.91)*#	1(2.17)
HC组	50	3(6.00)	0(0.00)

注:*与健康对照组比较, $\chi^2=6.17$, $P<0.05$;#与ELISA方法比较, $\chi^2=3.89$, $P<0.05$ 。

2.2 两组甲状腺抗体阳性率比较 见表2。RSA组甲状腺血清自身抗体TPO-Ab, Tg-Ab阳性率明显高于HC组,二者差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 RSA组和HC组血清甲状腺抗体阳性率比较[n(%)]

组别	n	TPO-Ab 阳性(%)	Tg-Ab 阳性(%)
RSA组	46	11(23.91)*	7(15.22)*
HC组	50	3(6.00)	1(2.00)

注:*与健康对照组比较, TPO-Ab $\chi^2=6.17$; Tg-Ab $\chi^2=3.89$, $P<0.05$ 。

2.3 两组甲状腺激素及抗体水平比较 见表3。RSA组血清TSH, TPO-Ab, Tg-Ab水平明显高于HC组,差异有统计学意义($P<0.05$);而二组FT3, FT4水平之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 RSA组和HC组血清甲状腺激素及抗体水平比较

指标	RSA组(n=46)	HC组(n=50)	P
TPO-Ab(IU/ml)	38.99±10.18	4.04±1.32	0.037
Tg-Ab(IU/ml)	3.07±1.69	0.64±0.53	0.043
TSH(mIU/L)	2.70±1.38	2.14±1.32	0.049
FT3(pg/ml)	3.17±0.46	3.55±0.41	0.078
FT4(pg/ml)	0.97±0.14	0.93±0.15	0.178

3 讨论 复发性自然流产(RSA)严重影响着女性的身心健康及家庭幸福。生育期妇女中RSA的发生率约为5%,此类患者再次妊娠发生自然流产的风险高达50%以上^[1]。引起RSA的发病原因复杂,通常缺乏特异性临床表现,目前已知的病因有染色体异常、生殖道解剖异常、内分泌失调、感染性疾病因素、免疫功能异常、血栓前状态、孕妇的全身性疾病及环境因素等,并且与妊娠的周期相关,不同孕期RSA原因也不尽相同^[2]。除此之外,临床上仍有至少40%以上的患者病因不明。由于RSA的病因复杂,造成了RSA的难治性,因此,寻找RSA的相关影响因素,尽早明确病因并采取针对性的措施对治疗与预防至关重要。

近年来随着生殖免疫学的研究进展,一些学者发现免疫因素可引起不孕与反复流产,并推论这些妇女可能有潜在的或早期的自身免疫失调,文献报道约50%~60% RSA与免疫因素有关^[3]。有研究发现,抗核抗体(ANA)在有RSA史的妇女中检出率为21%^[4]。ANA是一组对自身真核细胞内的DNA, RNA和蛋白质等作为靶抗原的自身抗体的总称,ANA可穿透细胞膜进入活细胞中,产生抗体介导的细胞毒作用,阻碍细胞有丝分裂进程,影

响细胞 DNA 合成^[5]。临床常用 ANA 来进行自身免疫性疾病的筛查,是自身免疫性疾病最重要的诊断指标之一。ANA 与 RSA 和反复 IVF-ET 失败等在内的多种不良妊娠结局密切相关。研究表明 ANA 影响卵母细胞成熟和早期胚胎细胞分裂,显著降低卵裂率、可用胚胎以及优质胚胎数量,降低临床妊娠成功率,ANA 可能是引起胚胎种植失败的重要原因之一^[6]。本实验结果显示,RSA 患者 ANA 阳性率明显高于健康妇女,提示部分 RSA 患者体内存在一种或多种自身抗体,其自身免疫状态的异常可能是引起不明原因 RSA 的重要因素。

由于 ANA 的复杂性和多样性,临床上用来测定 ANA 的方法繁多,目前实验室常用的方法有 IIF,ELISA,对流免疫电泳、免疫印迹法等。由于检测方法和检测人群的不同,ANA 检出率差异性很大。本实验同时采取 IIF 与 ELISA 两种方法检测 ANA,比较两种方法的敏感度,结果表明 IIF 法在 RSA 组的检出率显著高于 ELISA 法。IIF 法检测基质是完整的 HEP-2 细胞,测定的是针对整个细胞核、细胞浆、细胞骨架、细胞周期等成分的总抗体,其自身抗原位点有 100~150 种之多,检测剪感度高,通常作为 ANA 检测的标准方法被国内外众多实验室广泛采用^[7]。但 IIF 对设备要求高,检测速度慢,操作过程难以标准化和自动化,结果的正确性和精确度很大程度上取决于阅片人的知识技术,带有一定程度的主观性。随着技术的发展,许多 ANAs 特异性抗体被逐渐认识,其相应的靶抗原纯化技术不断提高,ANAs 的检测逐渐应用于临床,其中 ELISA 法同时包被多种主要的特异性核抗原,可以进行快速、高通量、自动化地检测。因此,作为 ANA 检测“金标准”的 IIF 法不断受到挑战。不过,相对于 IIF 的全抗原分析,ELISA 法只包被有 7 种自身免疫性疾病常见的特异性抗核抗原,检出的自身抗体有限,故而敏感度差,容易导致 RSA 患者的漏检。文献报道大约有 13% 的患者 IIF 阳性其他实验为阴性结果^[8]。因此,对于排查是否因免疫紊乱而导致的 RSA 的病因,实验室采用 IIF 方法进行 ANA 筛查是相对敏感可靠的手段。

甲状腺自身免疫性疾病是女性最常见的自身免疫紊乱之一。甲状腺抗体是指由于自身免疫紊乱产生的针对甲状腺某些成分的免疫球蛋白,包括 Tg-Ab 和 TPO-Ab。Tg-Ab 和 TPO-Ab 的升高,多见于甲状腺滤泡结构异常或滤泡结构破坏,胞浆内的 Tg 及 TPO(合成甲状腺激素的关键酶)溢入血液刺激机体而产生 Tg-Ab 和 TPO-Ab,常见于慢性淋巴细胞性甲状腺炎。怀孕期间,女性体内内

分泌激素发生明显变化,显著影响甲状腺功能,妊娠期妇女甲状腺自身抗体阳性率为 5%~15%。TPO-Ab 引起甲状腺滤泡损伤的机理比较明确,主要是通过补体激活、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和致敏 T 细胞的直接杀伤作用等方式,间接导致甲状腺素的合成抑制,引起甲状腺功能减退^[9]。Tg-Ab 导致甲状腺功能下降的机制尚不清楚,与抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用有一定关系。虽然 Tg-Ab 的自身免疫性甲状腺病诊断灵敏度和特异度不如 TPO-Ab 好,但是 Tg-Ab 和 TPO-Ab 同时阳性,则提示着甲状腺功能损伤的严重性。

1990 年,Stagnaro-Green 等^[10]首次研究了甲状腺抗体与妊娠结局的关系,发现甲状腺自身抗体阳性的女性流产率为 17%,提出孕期甲状腺自身抗体是不良妊娠结局的独立危险因素,随后很多相关的临床研究结果也证实不孕妇女中甲状腺自身抗体的阳性率明显高于正常妊娠人群^[11,12]。

本实验结果显示 RSA 妇女血清 TPO-Ab 和 Tg-Ab 阳性率和水平均明显高于 HC 组,血清中 TPO-Ab 和(或)Tg-Ab 的升高常常意味着甲状腺已经受到潜在的慢性损伤,和 TSH 的水平升高有关^[13],部分病人有发展为临床甲状腺功能减退症的危险^[9]。以上结果提示 TPO-Ab 和 Tg-Ab 的升高与 RSA 密切相关,甲状腺自身抗体异常可能是 RSA 的危险因素。

尽管妊娠期妇女甲状腺抗体阳性和自发性流产有明显的相关性,但两者之间的因果关系还需要进一步的研究来证实,甲状腺自身抗体导致流产等不良妊娠结局的机制尚未明确。孕妇隐匿的免疫功能异常可以引起甲状腺抗体升高;经胎盘转的胎儿细胞和母体甲状腺的微嵌合状态,也能导致机体产生抗甲状腺抗体,进而对胎盘反应性增高,降低胎盘功能,增加流产风险。研究发现,甲状腺抗体也可通过影响母体的人绒毛膜促性腺激素和人绒毛膜促甲状腺激素等胎盘激素的水平,导致早产、流产、死胎等不良妊娠结果^[14]。Matalon 等^[15]研究发现,在 Tg-Ab 高滴度但甲状腺功能正常的 Balb/c 小鼠动物模型中,Tg-Ab 可以直接损伤胎盘,引起流产。Kit 等^[16]采用 TPO-Ab 注射小鼠后,发现小鼠甲状腺的病理结构没有变化,胎盘和胚胎体质量受到影响,表明 TPO-Ab 指标与复发性流产之间具有较为紧密的联系,符合文献^[17,18]的报道结果。

血清 TSH 在甲状腺的功能判断中是最敏感的指标,血清 TSH 水平增加和甲状腺自身抗体阳性均是进展为临床甲状腺功能减退症的危险因素^[20]。2011 年美国甲状腺协会(ATA)颁布的《妊

娠期和产后甲状腺疾病处理指南》所推荐的妊娠TSH参考值,即T1期(0.1~2.5) mU/L, T2期(0.2~3.0) mU/L, T3期(0.3~3.0) mU/L。亚甲减(FT4水平位于正常范围, TSH水平高于正常值)常常由于缺乏特异的临床症状和体征而漏诊。研究表明,妊娠期妇女的甲状腺功能即使轻微减低或者临床亚甲减也可导致妊娠过程及胎儿发育异常^[19],如果及时发现和及时治疗,可减少不良妊娠的发生。根据2012年中华医学会内分泌学分会和中华医学会围产医学分会颁布的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》建议,各地区应建立适合本地区孕妇不同孕期的甲状腺激素参考范围,妊娠期甲状腺功能筛查指标应选择TSH, FT4, TPO-Ab。本文中RSA组女性血清TSH水平明显高于健康对照组,有50%的患者TSH水平高于早期妊娠TSH标准,说明RSA患者甲状腺的储备功能下降,提示RSA的发生和血清TSH的水平升高具有一定的相关性。

综上所述,自身免疫异常是RSA的重要因素之一,ANA和甲状腺自身抗体可作为RSA病因筛查的重要检测指标,以明确其高危因素,进行积极的预防与治疗,对于改善病症、提高妊娠成功率具有重要的临床应用价值与指导意义。

参考文献:

- [1] 林其德,邱丽华. 免疫型复发性流产的发病机制及诊断和治疗[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(11):1275-1278.
Lin QD, Qiu LH. Pathogenesis, diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion with immune type[J]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science), 2009, 29(11):1275-1278.
- [2] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 复发性流产诊治的专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(1):3-9.
Obstetrics subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association 2016 Chinese Expert Consensus Statement on recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2016, 51(1):3-9.
- [3] 高金瑜,王谢桐. 甲状腺自身抗体与复发性流产关系初步探讨[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(12):915-917.
Gao JY, Wang XT. A study in relationship between antithyroid antibodies and recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2006, 22(12):915-917.
- [4] 陈巧佩,杜 鹃,黄萍丽,等. 习惯性流产患者抗核抗体检测价值[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(11):1180-1183.
Chen QP, Du J, Huang PL, et al. Research of antinuclear antibody in recurrent spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 19(11):1180-1183.
- [5] Cline AM, Kutteh WH. Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization? [J]. Cur Opin Obstet Gynecol, 2009, 21(3):291-295.
- [6] Poulton K, Ripoll VM, Pericleous C, et al. Purified IgG from patients with obstetric but not IgG from non-obstetric antiphospholipid syndrome inhibit trophoblast invasion [J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5):390-401.
- [7] 陈宇翔,赵 枏. 临床就诊患者抗核抗体和抗核抗体谱检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6):140-142, 146.
Chen YX, Zhao P. Analysis of antinuclear antibody and antinuclear antibody spectrum test for the clinical medical patient [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(6):140-142, 146.
- [8] 胡朝军,李 俊,张道强,等. 间接免疫荧光法筛查抗核抗体与特异性抗体检测的相互关系[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(3):179-185.
Hu CJ, Li J, Zhang DQ. Relationship between anti-nuclear antibodies and the detection of specific anti-nuclear antibodies [J]. Chinese Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2011, 5(3):179-185.
- [9] 程 兰. 甲状腺自身抗体与复发性流产相关性的研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(4):387-389.
Cheng L. Study of the relationship between thyroid autoantibodies and recurrent spontaneous abortion [J]. Journal of International Obstetrics and Gynecology, 2015, 42(4):387-389.
- [10] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies [J]. J Am Med Assoc, 1990, 264(11):1422-1425.
- [11] Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity infertility and pregnancy [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(7):394-405.
- [12] 杨 菁,倪 媛,孙 伟. 甲状腺功能及其相关疾病与女性生殖关系的研究进展[J]. 中国性科学, 2016, 25(4):141-144.
Yang J, Ni Y, Sun W. Research advances of the relationship between thyroid function and female reproduction [J]. Chinese Journal of Human Sexuality, 2016, 25(4):141-144.
- [13] 霍志平,李红霞,杜 巍. 甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病对孕妇妊娠结局及新生儿不良结局的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(12):2112-2116.
Huo ZP, Li HX, Du W. Effects of hypothyroidism on pregnancy outcome and neonatal adverse outcomes in pregnant women with gestational

- al criteria of nosocomial infection (trial implementation)[J]. National Medical Journal of China, 2001, 81(5): 314-320.
- [6] Suzuki M, Satoh N, Nakamura M, et al. Bacteremia in hemodialysis patients[J]. World J Nephrol, 2016, 5(6): 489-496.
- [7] 侯伟伟, 肖倩茹, 江 涟, 等. 血清降钙素原作为菌血症预示因子临床价值的研究[J]. 检验医学, 2014, 29(8): 802-805.
- Hou WW, Xiao QR, Jiang L, et al. Research on the clinical significance of serum procalcitonin in predicting bacteremia[J]. Laboratory Medicine, 2014, 29(8): 802-805.
- [8] 曹慧玲, 李 岷, 魏源华, 等. 血培养病原菌分布及污染菌判定的实验室检查[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(18): 2067-2068, 2071.
- Cao HL, Li M, Wei YH, et al. Distribution of pathogens and laboratory examination for identification of contaminants in blood culture[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2011, 32(18): 2067-2068, 2071.
- [9] Yardimci S, Ugurlu MU, Coskun M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2016, 22(2): 163-168.
- [10] 陈小林, 姚国强, 刘剑荣. 术前外周血中 NLR, d-NLR, PLR 和 LMR 四种比值在结直肠癌患者预后诊断中的价值[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1389-1393.
- Chen XL, Yao GQ, Liu JR. Prognostic value of pre-operative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients[J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 31(10): 1389-1393.
- [11] 金露萍, 黄淑田, 尹慧娟, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞与急性冠状动脉综合征及其预后的关系[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(13): 55-58.
- Jin LP, Huang ST, Yin HJ, et al. The association of the neutrophil/lymphocyte ratio and patients suspected of acute coronary syndrome and its prognosis[J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2012, 6(13): 55-58.
- [12] 胡道军, 郁 森, 张洪磊, 等. 基于 Logistic 回归和 ROC 曲线综合评价 IMA, NLR, hs-CRP 和 CK-MB 联合检测对早期急性心肌梗死的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5): 76-80.
- Hu DJ, Yu M, Zhang HL, et al. Comprehensive evaluation of the diagnostic value of the combined detection of IMA, NLR, hs-CRP and CK-MB for acute myocardial infarction based on ROC curve and logistic regression analysis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5): 76-80.
- [13] 杨 萌, 李丽娟, 苏 楠, 等. 动态监测外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值能够预测血流感染患者的预后[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 471-476.
- Yang M, Li LJ, Su N, et al. Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2015, 27(6): 471-476.
- 收稿日期: 2016-12-15
修回日期: 2017-01-26
- (上接 101 页)
- diabetes mellitus[J]. International Journal of Pathological and Clinical Medicine, 2015, 35(12): 2112-2116.
- [14] Mecacci F, Parretti E, Cioni R, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2000, 46(1): 39-50.
- [15] Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice[J]. Hum Reprod, 2003, 18(5): 1094-1099.
- [16] Kit Y, Starykovich M, Vajrychova M, et al. Detection of novel auto-antigens in patients with recurrent miscarriage; description of an approach and preliminary findings[J]. Croat Med J, 2014, 55(3): 259-264.
- [17] Harpham M, Abbott J. Use of a hysteroscopic morcellator to resect miscarriage in a woman with recurrent Asherman syndrome[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(6): 1118-1120.
- [18] Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Perinatal outcomes of women with a prior history of unexplained recurrent miscarriage[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 28(5): 522-525.
- [19] 马英英, 夏舟岚, 陈惠娟, 等. 亚临床甲状腺功能减退症与自然流产史的关系探讨[J]. 中华全科医学, 2014, 12(3): 411-413.
- Ma YY, Xia ZL, Chen HJ. The relationship between subclinical hypothyroidism and history of spontaneous abortion[J]. Chinese Journal of General Practice, 2014, 12(3): 411-413.
- [20] Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000, 29(2): 239-253.
- 收稿日期: 2016-08-13
修回日期: 2016-11-06