

(1):54-55.

- [23] 杨宇, 谢士嘉, 王静, 等. 胶体金免疫层析快速定量检测西尼罗病毒抗体方法的建立[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2011, 24(5): 307-310.
- [24] 吴文晔, 徐炜, 李艳, 等. 同时检测两种真菌毒素的胶体金试纸条的研制[J]. 食品工程, 2011, 36(4): 46-49.
- [25] 李志源, 张建斌, 杨百亮. 胶体金免疫层析技术在动物疾病诊断中的应用进展[J]. 天津农学院学报, 2011, 18(1): 37-41.
- [26] 林一民, 王云龙. 胶体金免疫层析技术在临床疾病诊断中的研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 91-93.

- [27] O'farrell B, Bauer J. Developing highly sensitive, more reproducible lateral flow assays. part 2: new challenges with new approaches[J]. IVD Technology, 2006, 12(6): 67-75.
- [28] Bonenberger J, Doumanas M. Overcoming sensitivity limitations of Lateral-Flow immunoassays with a novel labeling technique [J]. IVD Technology, 2006, 12(4): 41-46.
- [29] 赵海锋, 甘一如. 胶体金免疫层析法检测小分子物质[J]. 农药, 2007, 46(7): 439-441.

(收稿日期: 2014-04-16)

• 综 述 •

## 临床输血研究进展综述

郭 黠 综述, 蒯迪文 审校

(岳阳市二医院输血科, 湖南岳阳 414000)

**关键词:** 临床输血; 冰冻血浆; 血小板; 移植物抗宿主病**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.033**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2014)18-2499-04

临床输血医学是典型的临床医学与基础医学及工程技术科学紧密结合的一门医学。随着输血医学基础研究的不断深入和临床输血实践的不断积累, 临床输血指征也在不断发生变化。我们只有时刻关注国际输血研究的新进展, 才能为临床输血提供合理的指导, 增加临床输血的疗效, 降低临床输血不良反应以及并发症的发生, 减少不必要的资源浪费, 减轻患者输血治疗的经济负担, 也使紧张的血液资源得到合理使用。本文从冰冻血浆的使用、红细胞、血小板以及粒细胞的输注和血液替代品等方面介绍了目前国际上的最新研究情况和进展, 为广大医学工作者提供一个参考作用。

### 1 冰冻血浆在临床输血中的使用

在过去二十年中, 冰冻血浆(FP)输注量在逐年增加, 与其他成分相比, 血浆输注具有更大的危险性。比如输血相关性肺损伤, 输血相关性循环超负荷(TACO), 和过敏反应。其他较少的风险包括: 疾病传播, 非溶血性输血反应如发热, 红细胞同种免疫反应, 和溶血性输血反应等<sup>[1]</sup>。据报道, TACO 是美国食品和药品监督管理局报告的 2010 年输血相关死亡率中第二个最常见的原因。而且更重要的是, 由于医生的消极报告和不重视, TACO 的发生率被严重低估<sup>[2]</sup>。

冰冻血浆常用来纠正凝血功能缺陷。冰冻血浆的预防性输注与实验室凝血功能检查的结果密切相关, 例如凝血酶原时间, 但是缺乏足够的证据证明这些检查结果的异常与出血相关。广泛的临床对照实验也没有证据证明, 预防性的血浆输注是有效的。因此, 在临床输血中, 继续进行预防性 FP 输注变得不再那么可靠。对于血浆的输注, 临床医生不应该孤立地看待凝血试验的结果, 而是应该结合临床出血史及其他凝血指标如血小板计数等来选择一个更适合的输血策略<sup>[3]</sup>。

例如, 慢性肝病和凝血功能异常患者在手术插管前进行 FFP 预防性输注, 有助于防止患者出血, 但是这些患者凝血酶原时间延长的程度并不是单独存在的, FFP 更应该和红细胞一起输注<sup>[4]</sup>。

在一个创伤出血模型的研究中, 相对较高的 FFP 输注比例(FFP : RBC 为 1 : 1~1 : 2)比更低的 FFP 输注比例(FFP

: RBC 小于 1)拥有更高的生存优势<sup>[5]</sup>。

但是另外一个研究显示, 创伤出血患者进行大量新鲜冰冻血浆的输注(FFP : PRBC 为 1 : 2)对病情并没有明显的改善, 与输注新鲜冰冻血浆伴随的风险和费用相比, 其行为值得商榷, 血浆与红细胞的输注比例有待进一步研究<sup>[6]</sup>。

同时, 在另外一些病例比如食管癌切除术, 小儿神经外科的研究也显示, 大量新鲜冰冻血浆的输注, 其作用是有限的<sup>[7]</sup>。

### 2 红细胞在临床输血中的使用

自从 1818 年英国妇产科医生 James Blundell 开创人类同种输血至今, 事实上临床输血的主要内容一直是红细胞输注。特别是现在, 红细胞输注的比例基本上达到了 98% 以上, 而且多数使用已滤除白细胞的少白细胞红细胞制剂。但是, 红细胞输注的适应证, 红细胞和血浆输注的比例仍然存在一定的争议。

通过对伊拉克战争 10 年输血资料研究表明, 提高 FFP 和血小板在红细胞输注中的比例可以增加严重外伤导致失血性休克患者的存活率, 但是不会降低血液的使用量。存活率与血小板的输注比例(0.22)和 FFP 的输注比例密切相关<sup>[8]</sup>。

最近的一些研究也显示, 在创伤大出血患者中, 大容量的 FFP 输注, 提高到红细胞输注比例的 1 : 1 会明显提高患者的生存率<sup>[9]</sup>。

尽管有大量的回顾性队列研究评价血浆和 RBC 按 1 : 1 的准则输注, 但是这种方法的总体临床价值尚不清楚, 研究者甚至提出了相关的发病率有一个潜在的增加<sup>[10]</sup>。

对于失血性休克患者, 可以通过输注红细胞来恢复患者的携氧能力, 但是, 在血液的存储过程中, 随着时间的延长, 红细胞的生理功能发生了一些变化, 给患者输注存储时间越长的红细胞, 患者的发病率和病死率可能越高<sup>[11]</sup>。动物实验显示, 输注长时间存储的红细胞(stored red blood cells, SRBCs)会增加动物的肺部血管阻力和肺动脉压力, 并会导致肺部血管收缩, 肺部炎症和血小板激活。但是, 在输血的同时或者输血后吸入 80 ppm 的一氧化氮(nitric oxide, NO)后, 能够防止此类情况的发生。同时, 吸入 NO 还可以阻止输注 SRBCs 时肺部髓过氧

化物酶的大量产生<sup>[11]</sup>。

研究自体新鲜血液、存储 2 周的血液、血浆扩容剂羟乙淀粉(HES)或 4% 的聚乙二醇清蛋白(PEG-Alb)在大失血患者中的使用,结果表明,新鲜血液相比存储血液对全身微血管循环具有更有利的作用,同时,在恢复患者血容量上,4% 的 PEG-Alb 效果明显优于 HES 和新鲜血浆的作用<sup>[12]</sup>。

失血性休克患者需要早期积极治疗,包括红细胞输血及止血复苏。在严峻的环境中,成分输血是不可用的,温暖的新鲜全血输注也许是一个有效的方法。它提供了红细胞,血小板和凝血因子等。一般适用于军事战场<sup>[13]</sup>,以及偏远地区的紧急治疗<sup>[14]</sup>。

有时候,由于血液资源紧张,临床输血并不能及时找到同型红细胞输注。这时候,临床输血可以考虑相容性输注,但是通过比较血液和血小板 ABO 血型同型输注与相容性输注,同型输注的发热反应率、过敏性输血反应率和红细胞同种免疫反应的发生率都会有明显的降低<sup>[15]</sup>。因此,在万不得已的情况下,临床输血应尽量使用同型输注。

### 3 血小板在临床输血中的使用

目前,血小板制剂在临床已经广泛应用,在各种原因导致血小板严重减少病例中,输注血小板被认为是最有效的治疗方法之一。

在急性髓性白血病中,除了自体干细胞移植外,预防性血小板输注也是必需的。同样,在有急性脑出血风险的患者中进行预防性的血小板输注,有助于血小板激活和降低患者的大出血风险,获得更长的生命预期<sup>[16]</sup>。

在低体质量出生儿和母亲高血压降临的新生儿中有一个明显的血小板减少症,另外如败血症,胃肠和呼吸道疾病以及一些血管升压药也会导致新生儿血小板减少。研究表明,大概有 16.4% 血小板减少的新生儿需要单独输注血小板和其他血液制品一起输注<sup>[20]</sup>。由于输血的应用,早产新生儿的存活率有了显著提高,但是对早产新生儿输注血小板的做法仍然存在争议。早产新生儿血小板输注的风险是非常大的,比如容易被感染,传播克雅氏病,发生输血不良反应等等。在血小板减少症进行预防性血小板输注中,儿童出血的风险比成人高。从年龄组来看,0~<6 岁组的风险为 86%,6~<12 岁组的风险为 88%,12~<18 岁组的风险为 77%,而成人组的风险仅为 67%<sup>[17]</sup>。总之,血小板输注的利弊现在还不能做出最终的结论<sup>[18]</sup>。

另外,在血液和肿瘤病患者中,进行血小板输注而导致细菌性败血症的感染仍然是输血治疗中最重要的并发症<sup>[19]</sup>。比如献血者携带的埃立克次体可能通过后天血小板的输注而感染自身免疫缺陷患者,从而引起致命的败血症<sup>[20]</sup>。

同时,对患有严重血小板减少症的患者进行预防性血小板输注与没有任何预防性血小板输注的随机对照研究显示,其出血风险没有明显差异<sup>[21]</sup>。对于自身含有抗血小板抗体患者,血小板的输注对其生存率也没有明显的影响<sup>[22]</sup>。

因此,有必要事先对患者的血小板特异性抗体进行检测,不但有利于减少血小板输注无效,而且也有利于防止血小板输注不良反应的发生<sup>[23]</sup>。

同时,为了应对 HLA 同种免疫疾病患者在接受血小板输注时产生的血小板输注无效(platelet transfusion refractoriness, PTR),在输注血小板之前应先对血小板进行 HLA 配型或者输注冷冻保存自体血小板。一些研究者使用流式细胞仪来检测抗 HLA 抗体和使用平均荧光强度(MFI)来检测抗体

滴度,以预测 HLA 同种免疫疾病患者血小板输注中 PTR 发生的危险程度,降低患者输血风险<sup>[24]</sup>。

在一些血小板输注无效患者中,研究人员应用重组因子 VIIa(recombinant factor VIIa, rVIIa)进行治疗,所有患者的出血症状获得了临床缓解,没有任何不良反应的发生。这些试验暗示着在血小板输注无效中, VIIa 的应用也许是一个好的选择,但是其剂量尚需进一步研究<sup>[25]</sup>。

除了输注无效,血小板输注可诱导嗜中性粒细胞激活,进而发生输血相关急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury, TRALI),可能会导致患者的死亡。科研人员发现,抑制血小板的激活能降低嗜中性粒细胞的形成和体内急性肺损伤发生;用抗体阻止或者用脱氧核糖核酸酶降解嗜中性粒细胞的富集,对 TRALI 导致的肺部内皮细胞损伤有明显的保护作用。这可能为治疗 TRALI 提供一个新的途径<sup>[26]</sup>。

### 4 粒细胞在临床输血中的使用

中性粒细胞在机体防御细菌和真菌感染中扮演一个重要的角色,是机体白细胞抵抗外来病原体入侵的第一道防线。数量和功能的异常将会导致机体发生危及生命的感染。尽管现在广谱抗菌药的广泛使用,但是粒细胞严重减少仍然是恶性肿瘤患者和造血干细胞移植病患者发生细菌和真菌感染和死亡的主要原因。因此,粒细胞输注作为一个合乎常理的方法,被用来对抗粒细胞减少症和机体感染<sup>[27]</sup>。

比如,粒细胞输注用来治疗急性侵袭性真菌性鼻窦炎<sup>[28]</sup>,再生障碍性贫血患者治疗侵袭性曲霉病的感染<sup>[29]</sup>。

动物实验也证明,粒细胞输注可降低粒细胞减少者肺曲霉菌病的感染。粒细胞输注并不会提高外周血白细胞计数,但是它提高了实验组动物的存活率,半数动物的感染被清除,但是对部分实验动物没有任何保护作用<sup>[30]</sup>。

长期化疗患者引起的中性粒细胞减少是严重的细菌和真菌感染发生的主要危险因素,有一个非常高的短期病死率,通过输注粒细胞,部分患者的情况得到缓解,但其疗效有待进一步研究<sup>[31]</sup>。也不被推荐为一个标准的治疗过程<sup>[32]</sup>。

而且接受粒细胞输注的患者对抗真菌治疗的反应更差,也更容易死于侵袭性曲霉菌的感染,特别是那些肺部曲霉菌感染的患者<sup>[33]</sup>。

### 5 血液输注新技术的研究

科学家日前公开了一种红细胞代用品-人工红细胞荧光纳米粒的制备方法。采用双功能试剂戊二醛交联技术将血红蛋白(Hb)与过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)以及碳酸酐酶(CA)交联生成 PolyHb-SOD-CAT-CA 复合体,并进一步通过聚乳酸-聚乙二醇共聚物(PLA-PEG)纳米粒包埋。复合体中的抗氧化酶 SOD 和 CAT 可消除输血过程中产生的氧自由基,从而避免了血液替换过程中极易出现的缺血再灌注损伤;碳酸酐酶使该红细胞代用品不仅具有携氧的性能,而且能输送二氧化碳;PLA-PEG 微囊包埋既能延长这种人工血液制品的半衰期,又能增加其生物相容性<sup>[34]</sup>。

同时,科研人员正致力于发展从外部培养的前体细胞(多巨核细胞)产生血小板的研究。通过体外培养造血干细胞,筛选分化的巨核细胞,输入人体,进而产生和释放血小板。另外,一些科研人员正从事从体外脂肪细胞和成纤维细胞诱导培养出巨核细胞的研究。但是这些研究面临两个重要难题:一是起始干细胞怎么产生足够数量的巨核细胞,二是从每个巨核细胞产生足够数量的可利用和有功能的小血小板<sup>[35]</sup>。

用  $\gamma$  射线照射血液制品来预防输血相关移植物抗宿主病

是目前标准的做法。由于  $\gamma$  射线的危害性,现在需要寻找新的替代方法,科研人员研究出一种通过核黄素加紫外线(riboflavin plus ultraviolet light, Rb-UV)照射的方法,研究显示,Rb-UV 在防止白细胞增殖上与  $\gamma$  射线有同样的效果,在对新鲜全血进行成分分离之前进行照射,可以使白细胞失去活性,从而防止抗原递呈,细胞因子产生和 T 细胞激活,有效阻止 TA-GVHD 的产生<sup>[36]</sup>。

总之,在冰冻血浆、红细胞和血小板的输注中,联合输注的效果优于单独输注,虽然存在一些争议,但是比较认同的准则是按 1:1 的比例输注,特别是在创伤大出血患者中,适当增加冰冻血浆和血小板的比例可取得良好疗效。为避免输血风险,尽量减少不必要的预防性血液输注,异体血液输注,大力发展自身输血以及血液替代品的研究,是临床输血发展的一个趋势。

## 参考文献

- [1] Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion[J]. *Transfusion*, 2012, 52(1): 65-79.
- [2] Narick C, Triulzi DJ, Yazer MH. Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion[J]. *Transfusion*, 2012, 52(1): 160-165.
- [3] Desborough M, Stanworth S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided, and operating room invasive procedures[J]. *Transfusion*, 2012, 52(1): 20-29.
- [4] Hall DP, Lone NI, Watson DM, et al. Factors associated with prophylactic plasma transfusion before vascular catheterization in non-bleeding critically ill adults with prolonged prothrombin time; a case-control study[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(6): 919-927.
- [5] Ho A, Dion PW, Yeung J, et al. Simulation of survivorship bias in observational studies on plasma to red blood cell ratios in massive transfusion for trauma[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(1): 132-139.
- [6] Mitra B, Cameron PA, Gruen RL. Aggressive fresh frozen plasma (FFP) with massive blood transfusion in the absence of acute traumatic coagulopathy[J]. *Injury*, 2012, 43(1): 33-37.
- [7] Luostarinen T, Silvasti-Lundell M, Medeiros T, et al. Thromboelastometry during intraoperative transfusion of fresh frozen plasma in pediatric neurosurgery[J]. *J Anesth*, 2012, 26(5): 770-774.
- [8] Pidcoke HF, Aden JK, Mora AG, et al. Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom; increased plasma and platelet use correlates with improved survival[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(6 Suppl 5): S445-S452.
- [9] Ozier Y, Querellou E, Grimault O, et al. Current trends in plasma transfusion for patients with severe hemorrhage[J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(4/5): 154-158.
- [10] Callum JL, Rizoli S. Plasma transfusion for patients with severe hemorrhage; what is the evidence? [J]. *Transfusion*, 2012, 52(1, S1): 30S-37S.
- [11] David M, Baron, MD, et al. Prevention of pulmonary hypertension and suppression of pulmonary inflammation and platelet activation by breathing nitric oxide in lambs subjected to hemorrhagic shock and autologous stored blood transfusion[J]. *Atlanta*, 2012, 25(1): 8-11.
- [12] Hightower CM, Vazquez BY, Cabrales P, et al. Plasma expander and blood storage effects on capillary perfusion in transfusion after hemorrhage[J]. *Transfusion*, 2013, 53(1): 49-59.
- [13] Daban JL, Kerleguer A, Clavier B, et al. Fresh whole blood transfusion for war surgery; the experience of the Kabul French combat support hospital from 2006 to 2009[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, 31(11): 850-856.
- [14] Wenzel F, Guenther W, Baertl A, et al. Platelet transfusion alters CD40L blood level and release capacity in patients suffering from thrombocytopenia[J]. *Transfusion*, 2012, 52(6): 1213-1220.
- [15] Henrichs KF, Howk N, Masel DS, et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients; approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence[J]. *Transfusion*, 2012, 52(3): 635-640.
- [16] Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(1): 82-87.
- [17] Gupta AK, Kumari S, Singhal A, et al. Neonatal thrombocytopenia and platelets transfusion[J]. *Asian J Transfus Sci*, 2012, 6(2): 161-164.
- [18] Josephson CD, Granger S, Assmann SF, et al. Bleeding risks are higher in children versus adults given prophylactic platelet transfusions for treatment-induced hypoproliferative thrombocytopenia[J]. *Blood*, 2012, 120(4): 748-760.
- [19] Thrombocytopenia SS. Bleeding, and use of platelet transfusions in sick neonates[J]. *Hematology Am Soc Hematol*, 2012, 12(4): 512-516.
- [20] Martini R, Horner R, Rodrigues MD, et al. Bacteriological analysis of platelets and cases of septic reactions associated with transfusion of contaminated samples[J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 47(3): 313-318.
- [21] Regan J, Matthias J, Green-Murphy A, et al. A confirmed ehrlichia ewingii infection likely acquired through platelet transfusion[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56(12): E105-E107.
- [22] Stanworth SJ, MRCP. The effect of a No-Prophylactic versus prophylactic platelet transfusion strategy on bleeding in patients with hematological malignancies and severe thrombocytopenia[J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(2): 122-128.
- [23] Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2): 588.
- [24] Moncharmont P, Rigal D. Prevalence of platelet-specific antibodies in the recipients of platelet units with transfusion adverse event[J]. *Transfus Clin Biol*, 2012, 19(6): 333-337.
- [25] Beligaswate A, Tsiopelas E, Humphreys I, et al. The mean fluorescence intensities of anti-HLA antibodies detected using microbead flow cytometry predict the risk of platelet transfusion refractoriness[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 409-412.
- [26] Sandilya V, Gupta A. Use of recombinant factor VIIa in treatment of bleeding episodes for patients with refractoriness to platelet transfusion therapy[J]. *J Clin Invest*, 2012, 13(5): 4382-4385.
- [27] Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(7): 2661-2671.
- [28] Carter KB, Loehrl TA, Poetker DM. Granulocyte transfusions in fulminant invasive fungal sinusitis[J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 33(6): 663-666.

- [29] O'donghaile D, Childs RW, leitman SF. blood consult; granulocyte transfusions to treat invasive aspergillosis in a patient with severe aplastic anemia awaiting mismatched hematopoietic progenitor cell transplantation[J]. Blood, 2012, 119(6):1353-1355.
- [30] Martinez M, Chen V, Tong AJ, et al. Experimental evidence that granulocyte transfusions are efficacious in treatment of neutropenic hosts with pulmonary aspergillosis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(4):1882-1887.
- [31] Cherif H, Axdorph U, Kalin M, et al. Clinical experience of granulocyte transfusion in the management of neutropenic patients with haematological malignancies and severe infection[J]. Scand J Infect Dis, 2013, 45(2):112-116.
- [32] Strauss RG. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era [J]. Br J Haematol, 2012, 158(3):299-306.
- [33] Raad II, Chaftari AM, Al Shuaibi MM, et al. Granulocyte transfusions in hematologic malignancy patients with invasive pulmonary aspergillosis: outcomes and complications[J]. Ann Oncol, 2013, 24(7):1873-1879.
- [34] Bian Y, Rong Z, Chang TM. Polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase: a novel biotechnology-based blood substitute that transports both Oxygen and Carbon dioxide and also acts as an antioxidant[J]. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 2011, 39(3):127-136.
- [35] Lambert MP, Sullivan SK, Fuentes RA, et al. Challenges and promises for the development of donor-independent platelet transfusions[J]. Blood, 2013, 121(17):3319-3324.
- [36] Fast LD, Nevola M, Tavares J, et al. Treatment of whole blood with riboflavin plus ultraviolet light, an alternative to gamma irradiation in the prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease? [J]. Transfusion, 2013, 53(2):373-381.

(收稿日期:2014-04-11)

• 综 述 •

## 孕妇相关甲状腺疾病研究进展

黄毅文 综述,董作亮,胡志东 审校

(天津医科大学总医院医学检验科,天津 300052)

**关键词:** 甲状腺; 甲状腺功能减退; 甲状腺功能亢进症; 孕妇; 抗甲状腺药物**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.034**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)18-2502-03

妊娠期甲状腺疾病很常见,与孕产妇和胎儿的并发症相关。甲状腺功能亢进症在孕妇中的发生率为 0.1%~0.4%。而约 2%~3% 的孕妇表现为甲状腺功能减退,其中 0.3%~0.5% 有临床甲减,2%~2.5% 存在亚临床甲减<sup>[1]</sup>。至少 5%~10% 的甲状腺抗体阳性妇女增加了妊娠期发生一定程度的甲状腺功能不足的风险<sup>[2]</sup>。妊娠影响甲状腺功能,甲状腺功能的缺陷与孕产妇和胎儿的疾病相关。此外,在胎儿和产妇并发症发展中亚临床甲状腺功能减退症的作用是非常明确的<sup>[3]</sup>。亚临床甲状腺功能亢进症会导致不利结果,甲状腺自身免疫与增加流产和早产的风险相关<sup>[4]</sup>。

### 1 孕妇和胎儿的甲状腺生理

怀孕期间甲状腺生理变化主要表现为中度肿大的腺体和血管生成的增加。由于结构类似于促甲状腺素(TSH), $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)从第一孕期开始就刺激甲状腺。由于 $\beta$ -HCG 促甲状腺活动造成孕妇怀孕早期血清 TSH 浓度较低,明显低于非孕妇的血清 TSH 浓度<sup>[5]</sup>。由于雌激素的刺激使甲状腺结合球蛋白(TBG)的循环水平增加。另一方面胎儿摄入和胎盘代谢使肾清除率的增加诱导了碘的相对下降<sup>[6]</sup>。TBG 循环水平的增加,归功于肝脏合成增加和雌激素介导的 TBG 的半衰期延长,从 15 min 到 3 d,怀孕几周后在妊娠中期达到一个稳定水平。甲状腺素,总甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)在妊娠早期增加,在第二孕期的早期达到稳定水平,为孕前 1.3~2 倍,主要是由于 TBG 的升高。一些作者报道游离 T4 和 T3 浓度的降低,而其他的报道变化甚至增加;因此游离激素在妊娠期的变化是有争议的,但与非妊娠妇女相比,孕妇一般具有较低的游离激素浓度。

怀孕期间甲状腺球蛋白的频繁增加反射出甲状腺有一个增强的活动。胎儿甲状腺在妊娠 12 周后开始集中碘和合成甲状腺激素,这段时间之前需求的甲状腺激素是由母体储备供给的,能促进胎儿大脑发育<sup>[7]</sup>。

### 2 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症被定义为低 FT4 水平同时伴有高 TSH 水平。其主要原因是碘缺乏,在那些碘摄入量足够的地区最常见的原因是自身免疫性甲状腺炎。其他原因有甲状腺切除术,放射性碘治疗,药物的使用,先天性甲状腺功能减低症,垂体或下丘脑疾病,以及结合在 TSH 受体上的免疫球蛋白阻断了它的活性等。甲状腺功能减退症发生在 2.5% 的怀孕妇女,其他人群发生频率估计在 0.2%~1.0%。甲状腺功能减退的症状往往可以被妊娠高代谢状态掩盖。在一项回顾性研究中,Haddow 等<sup>[8]</sup>在 1999 年率先提出智商(IQ)减低的婴儿生于甲状腺功能减退的母亲,甲状腺功能减退症和后代神经发育受损风险增加是密切相关的。Cignini 等<sup>[9]</sup>在 25 216 例孕妇中筛选了 62 例血清 TSH 值高于 98% 分位数且低 FT4 值的,以及 124 例正常对照女性,这 62 例患者中 48 人在妊娠期间未接受治疗。他们当中 7~9 岁的儿童,没有人有新生儿甲减。62 例甲状腺功能减退的女性的子女智商评分为 4 低于 124 例正常对照妇女的儿童。此外,受影响的母亲的孩子 15% 智商为 85 或更低,而甲状腺功能正常的孕妇的子女为 5% 智商在 85。孩子的全面 IQ 平均 7 分,明显低于对照组儿童。他们得出的结论是“未确诊的甲状腺功能减低症的孕妇可能对胎儿产生不利影响;因此在孕期筛查甲状腺缺陷是必要的”。产科并发症如自发性流产,死胎和产期死亡风险增加。Abalovich