

[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^[1]。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^[2]。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^[3]。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^[4]。

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),β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)从第一孕期开始就刺激甲状腺。由于 β-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^[5]。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^[6]。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^[7]。

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^[8]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^[9]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

等^[10]于 200 年证明左旋甲状腺素(LT4)能预防胎儿低体重量。2010 年 Negro 等^[11]评估了亚临床甲状腺功能减退症和甲状腺功能减低症妇女的不良事件,发现未经治疗的患者与接受持续治疗的患者相比发生并发症的概率明显增加。LT4 是甲状腺功能减退治疗首选药物。在受影响的怀孕前妇女,他们建议调整剂量,以便让妊娠前和第一孕期 TSH 低于 2.5 mIU/L,且在第二和第三期不超过 3.0 mIU/L。LT4 剂量应在妊娠开始时增加 30%~50%,在第二或三孕期还可进一步增加^[12]。如果在怀孕期间诊断为甲状腺功能减退,其关键在于尽快恢复甲状腺功能。

3 亚临床甲状腺功能减退症

亚临床甲状腺功能减退症(SH)是指一个正常 FT4 高 TSH 水平。SH 是发生在怀孕期间最常见的甲状腺疾病^[6]。在不同的研究中 SH 发生率在 1.5%~4.0%,取决于 SH 的定义,种族,碘摄入量和研究设计。像甲状腺功能减低一样,亚临床甲减同样导致一些产科并发症。由于研究设计的局限性、差异性以及参与者招募人数的不足,研究结果也并不明确。Alan 等^[13]阐明,怀孕女性如果 TSH 水平大于 6 mIU/L 时,其胎儿死亡率显著高于对照组(3.8% vs 0.9%)。Negro 等^[11]在 2010 年发现妊娠头 3 个月 TSH 水平在 2.5 和 5 mIU/L 的孕妇,其并发症发生率分别为 6.1%和 3.6%。Cignini 等^[9]将甲状腺功能缺陷的妇女分为两组,一组用 LT4 治疗,另一种不治疗。结果表明,未经治疗的妇女与接受治疗组妇女相比有较高的并发症发生率。Lazarus 等^[14]2012 年的一项研究表明 SH 治疗与否的两组之间智商无差异,但未治疗组儿童的 IQ<85 人数比治疗组的高。

妊娠期亚临床甲减及甲减的常规筛查和治疗没有严格的指南。但国际内分泌组织已经强调需要大规模的临床试验来解决这个问题。

4 甲状腺功能亢进症

甲亢是由免疫或非免疫性甲状腺疾病引起的甲状腺激素分泌过剩。对孕妇来说,甲亢不如甲状腺功能减退常见,妊娠发生率仅为 0.2%。怀孕的正常生理变化可以隐藏一些体征和症状。母体严重的甲状腺功能亢进症与死产,早产,宫内生长受限,子痫前期,和心脏衰竭的风险增加有关。再者,怀孕时患有甲状腺毒症自然流产的风险增加。在大多数情况下,诊断是在第一次怀孕期间,表现为甲状腺肿及眼部异常。在怀孕的头三个月,由于人绒毛膜促性腺激素刺激对 TSH 受体的叠加效应,症状会加重。在妊娠后半期症状有所改善,随妊娠的进展抗甲状腺药物治疗的需求降低^[15]。实验室评估包括血清促甲状腺激素测定,FT4 和甲状腺激素受体抗体的水平。高水平的 TRAb 穿过胎盘屏障^[16],若 TSRAb 值比正常值高 3~5 倍以上,则胎儿和新生儿的甲状腺毒症发生的风险增加。非免疫性甲状腺功能亢进症最常见的原因是“暂时性甲亢妊娠剧吐”,定义为短暂的甲状腺功能亢进,局限在怀孕的头 3 个月,其血清 FT4 升高和 TSH 抑制或检测不到,存在甲状腺自身免疫的缺失^[17]。15 周左右由于呕吐的减轻,血清 FT4 趋于正常,然而,血清 TSH 仍会持续抑制几周,此时不需要 ATD 治疗。

5 亚临床甲状腺功能亢进症

亚临床甲状腺功能亢进症的定义为血清 TSH 浓度低于参考范围的下限,FT4 和 FT3 浓度在正常参考范围。孕妇发生率高达 1.7%。孕妇在妊娠期发生亚临床甲状腺功能亢进

症,尚未发现与不良预后有关^[6]。这些妇女在以后的生活中应进行周期性监测。

6 关于孕妇甲状腺功能的筛查

对所有孕妇进行甲状腺功能紊乱的筛查是有争议的。筛查能降低甲状腺疾病不良事件的发生率,但对亚临床甲状腺疾病不明显。通过筛查能使存在甲状腺功能减退的孕妇得到治疗以减少其后代发生智力障碍。

筛查策略使我们有可能会发现异常结果。另一点值得关注的是,无明显症状的患者也许由于经验不足的医生导致使用抗甲状腺药物错误治疗。前瞻性随机双盲对照试验缺乏,尤其是针对亚临床甲状腺功能减低的,使得很难找到共识。每个人都认为甲状腺疾病需要治疗,而对于治疗亚临床甲减没有达成共识;只有一个前瞻性研究已经证明了治疗亚临床甲减孕妇是有益的,这些研究结果有待确认^[11]。最近,两项研究评估了孕妇的甲状腺功能筛查的成本效益。Dosiou 等^[18]的一项研究中,比较了三种策略:没有筛查,使用抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)一次筛查,和一次筛查 TSH。使用 TSH 结果筛查比不筛查有效;同时抗 TPOAb 筛查比 TSH 筛查有效。假设左旋甲状腺素治疗不能提高后代的智商的情况下,筛查是极具成本效益的。第二项研究中,Thung 等^[19]开发了一个决策分析模型比较常规筛查 TSH 水平与不筛查 TSH 水平的成本效益。结果表明筛查 TSH 是一个成本效益较高的决策。缺乏有力的证据支持对妊娠妇女进行常规筛查,现行准则建议针对高危人群进行甲状腺功能测试以发现病例。该病例的发现策略不能解决漏诊和漏治潜在危险因素的严重问题。从所有发表的研究来看,很明显通过一个实例的发现策略,会导致大多数甲状腺功能障碍的患者被漏诊。Negro^[1]等人的研究表明,大多数病例发现策略漏诊了甲状腺功能障碍的患者,尽管筛查出的甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症的治疗与较低的不良结果发生率相关,但一般筛查组在减少不良结果方面并未比病例发现组强。

7 小 结

怀孕期间或分娩后的甲状腺疾病与孕产妇和胎儿的并发症相关。尽管怀孕期间的甲状腺功能和孕产妇和胎儿的结果之间的相关性是一个被广泛讨论的话题,但有几点需要说明:(1)ATD 治疗对亚临床甲状腺功能亢进症效果不明显,对甲状腺功能亢进症起关键的作用;(2)孕妇新诊断为甲状腺功能减低症时强烈建议尽快开始 LT4 替代治疗,万一是亚临床甲状腺功能减退也应考虑替代治疗;(3)已使用 LT4 治疗的甲减妇女需要在怀孕开始时增加 30%~50%的 LT4。本文试图评估可能的策略和预防管理方法,为母亲和后代避免不利的结果。同时还需要进一步的研究来阐明 LT4 治疗甲状腺抗体阳性的亚临床甲减患者的作用。

参考文献

- [1] Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(6): 927-943.
- [2] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health[J]. Endocr Rev, 2010, 31(5): 702-755.
- [3] El Baba KA, Azar ST. Thyroid dysfunction in pregnancy[J]. Int J Gen Med, 2012, 5(2): 227-230.
- [4] Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(5): 697.

[5] Significance NR. Management of low TSH in pregnancy. In Lazarus J, Pirags V, Butz S (eds.). *The thyroid and reproduction* [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2009, 5(1):84-95.

[6] Casey B, Leveno K. Thyroid disease in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108(5):1283-1292.

[7] de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(2):225-248.

[8] Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, et al. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy [J]. *J Med Screen*, 2004, 11(4):170-174.

[9] Cignini P, Cafà EV, Giorlandino C, et al. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature [J]. *J Prenat Med*, 2012, 6(4):64-71.

[10] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health [J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5):702-755.

[11] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4):1699-1707.

[12] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(13):3234-3241.

[13] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening [J]. *J Med Screen*, 2000, 7(3):127-130.

[14] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6):493-501.

[15] Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(1):118-129.

[16] Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(3):260.

[17] Glinoe D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(4):526-529.

[18] Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, et al. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(6):841-851.

[19] Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(267):1-7.

(收稿日期:2014-05-08)

• 综 述 •

乳酸杆菌基因鉴定技术研究进展

姚 纲^{1,2} 综述, 张健鹏^{2△} 审校

(1. 陕西省凤翔县医院内五科, 陕西凤翔 721400; 2. 北京武警总医院呼吸科, 北京 100039)

关键词: 乳酸杆菌; 基因鉴定; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.18.035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2014)18-2504-03

乳酸杆菌广泛分布于环境, 是人体正常菌群, 具有改善调节肠道菌群、增强机体免疫功能、降低血清胆固醇水平以及抑制肿瘤细胞形成等生理功能^[1], 被广泛地应用于食品、医药及化工等领域。如何对乳酸杆菌进行准确、规范地鉴定分类具有重要的意义。由于乳酸菌形态易受培养条件的影响, 而且生理生化特征差异较小, 故对于许多乳酸杆菌, 仅凭形态、生理生化特征等表型特征并不能准确地鉴定。目前对细菌的鉴定已深入到基因型性状, 一些新的分子标记技术相继被用于乳酸杆菌的基因鉴定, 如多位点序列分析 (Multilocus sequence analysis, MLSA)、随机扩增多态性 DNA (Randomly amplified polymorphic DNA, RAPD)、限制性片段长度多态性 (Restriction fragment length polymorphism, RFLP)、扩增片段长度多态性 (Amplified fragment length polymorphism, AFLP)、变性梯度凝胶电泳 (Denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE) 及温度梯度凝胶电泳 (Temperature gradient gel electrophoresis, TGGE) 等。本文就乳酸杆菌基因鉴定技术的研究进展进行综述。

1 16 S rRNA 基因序列分析

16 S rRNA 基因序列有“细菌化石”之称^[2], 它揭示了物种间内在的亲缘关系及其演化过程, 目前已成为细菌鉴定的“金

标准”。16 S rRNA 基因序列全长约 1 550 bp^[3], 相对分子质量适中, 其核苷酸序列具有高度保守性, 同时在保守区之间存在 9~10 个可变区, 可变区在不同科、属、种间存在一定的变异, 可通过比较不同细菌的 16 S rRNA 基因序列间的差异对其进行分类鉴定, 也可以计算出这些细菌之间的进化距离从而构建系统进化树以进行系统发育分析。一般认为, 16 S rRNA 基因序列相似率大于 99% 鉴定为同一个种, 介于 95%~99% 鉴定为同一个属。王宏梅等^[4]利用 16 S rRNA 序列分析成功将 53 株分离自发酵乳样中的乳酸杆菌鉴定至种的水平。由于原核生物的 16 S rRNA 基因序列具有高度保守性, 故对于亲缘关系较近的种或同一种内不同菌株间的鉴别分辨力有限。

2 16~23 S rRNA 基因间隔区 (Intergenic spacer region, ISR) 序列分析

16~23 S rRNA ISR 位于 16 S rRNA 基因与 23 S rRNA 基因之间, 其进化速度是 16 S rRNA 的 10 倍, 不同细菌的序列长度和碱基差异较大, 序列特征更丰富, 更适于那些 16 S rRNA 无法鉴别的相近种或同一种内的不同菌株之间的鉴别^[5]。Water 等^[6]依据 ISR 序列分析成功将干酪乳杆菌、类干酪乳杆菌、鼠李糖乳杆菌及玉米乳杆菌区分开来。但无论是 16 S rRNA 序列还是 ISR 序列分析, 都不是在全基因组水平进

作者简介: 姚纲, 男, 主治医师, 主要从事呼吸系统疾病的研究工作。△ 通讯作者, E-mail: zjp99@vip.sina.com。