

- carcinoma[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(7):988-996.
- [14] ABDULLAH M I, JUNIT S M, NG K L, et al. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3):450-460.
- [15] HAROON A L, RASHEED M R, XU B. Molecular alterations in thyroid carcinoma[J]. *Surg Pathol Clin*, 2019, 12(4):921-930.
- [16] SPIRINA L V, CHIZHEVSKAYA S Y, KONDAKOVA I V. Molecular profiling of follicular variant of papillary thyroid cancer[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2020, 169(1):85-88.
- [17] CLINKSCALES W, ONG A, NGUYEN S, et al. Diagnostic value of RAS mutations in indeterminate thyroid nodules[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 156(3):472-479.
- [18] KHAN M, QADRI Q, MAKHDOOMI M, et al. RET/PTC gene rearrangements in thyroid carcinogenesis: assessment and clinico-pathological correlations[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1):507-513.
- [19] USHENKOVA L N, KOTEROV A N, BIRYUKOV A P. Pooled analysis of RET/PTC gene rearrangement rate in sporadic and radiogenic thyroid papillary carcinoma [J]. *Radiat Biol Radioecol*, 2015, 55(4):355-388.
- [20] IGLESIAS M L, SCHMIDT A, GHUZLAN A A, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2):180-187.
- [21] GOLDNER W S, ANGELL T E, MCADOO S L, et al. Molecular variants and their risks for malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules [J]. *Thyroid*, 2019, 29(11):1594-1605.
- [22] ALEXANDER E K, KENNEDY G C, BALOCH Z W, et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(8):705-715.
- [23] BRAUNER E, HOLMES B J, KRANE J F, et al. Performance of the afirma gene expression classifier in hurthle cell thyroid nodules differs from other indeterminate thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2015, 25(7):789-796.
- [24] NOURELDINE S I, OLSON M T, AGRAWAL N, et al. Effect of gene expression classifier molecular testing on the surgical decision-making process for patients with thyroid nodules[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141(12):1082-1088.
- [25] NIKIFOROV Y, CARTY S, CHIOSEA S, et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay[J]. *Cancer*, 2014, 120(23):3627-3634.
- [26] NIKIFOROV Y E, CARTY S E, CHIOSEA S I, et al. Impact of the multi-gene ThyroSeq next-generation sequencing assay on cancer diagnosis in thyroid nodules with atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance cytology[J]. *Thyroid*, 2015, 25(11):1217-1223.
- [27] NIKIFOROVA M, MERCURIO S, WALD A, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules[J]. *Cancer*, 2018, 124(8):1682-1690.
- [28] RUANPENG D, CHEUNGPAITPORN W, THONGPRAYOON C, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) on cytological diagnosis and thyroid cancer prevalence[J]. *Endocr Pathol*, 2019, 30(3):189-200.
- [29] LAU R, PAULSEN J, BRANDLER T, et al. Impact of the reclassification of "noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma" to noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" on the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a large academic institution's experience [J]. *Am J Clin Pathol*, 2017, 149(1):50-54.
- [30] NAJAFIAN A, NOURELDINE S, AZAR F, et al. RAS mutations, and RET/PTC and PAX8/PPAR-gamma chromosomal rearrangements are also prevalent in benign thyroid lesions: implications thereof and a systematic review[J]. *Thyroid*, 2017, 27(1):39-48.

(收稿日期:2020-08-19 修回日期:2021-01-17)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.042

新生儿血小板减少症研究进展

陈妍如 综述,史 源[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400010

关键词:新生儿; 血小板减少; 血小板输注

中图法分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)08-1167-05

新生儿血小板减少症(NTP)是新生儿常见的出血性疾病,其发病率占有所有新生儿的1%~5%,但在

[△] 通信作者, E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn.

本文引用格式:陈妍如,史源. 新生儿血小板减少症研究进展[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8):1167-1171.

早产儿中发病率可高达 20%~35%^[1]。在重症监护病房中,血小板减少症的早产儿和足月新生儿很常见,高达三分之一的患儿血小板计数 $<150\times 10^9/L$ ^[2]。血小板减少会导致出血倾向的增加,甚至引起严重的并发症,表现如脑室内出血、肺出血、肾脏出血等,亦可出现休克等危及生命的出血表现。新生儿血小板减少症可能出现严重甚至危及生命的并发症,因此,及时诊断及处理非常重要。

1 新生儿血小板减少症的定义

一般我们认为出生时血小板计数 $>150\times 10^9/L$ 者为正常;血小板计数为 $(100\sim 150)\times 10^9/L$ 者视为可疑异常,应进行动态观察;血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 者为血小板减少,应探明原因。国外关于胎儿脐带血的研究表明,妊娠前 3 个月平均胎儿血小板计数可达 $150\times 10^9/L$,并且在妊娠 3~6 个月可升至 $(175\sim 250)\times 10^9/L$ ^[3]。有研究表明, $>98\%$ 的母亲血小板计数正常的足月新生儿出生时血小板计数在 $150\times 10^9/L$ 以上^[4]。因此,新生儿血小板减少症可定义为任何胎龄新生儿血小板计数 $<150\times 10^9/L$ 。根据血小板减少程度,通常分为轻度[血小板计数 $(100\sim 149)\times 10^9/L$]、中度[血小板计数 $(50\sim 99)\times 10^9/L$]和重度[血小板计数 $<50\times 10^9/L$]。考虑到极早早产儿的存活率,暂不讨论极早早产儿的血小板减少^[5]。

新生儿血小板减少症根据发病时间分为早发型血小板减少(血小板减少发生于出生后 72 h 以内)、晚发型血小板减少(出生后 72 h 以后)。

2 新生儿血小板减少的原因和诊断

2.1 新生儿血小板减少的原因

新生儿血小板减少症的主要病理生理机制:(1)血小板生成减少;(2)血小板血管内消耗增加;(3)出血、血小板破碎(如因体外膜肺氧合、体外循环手术或换血等)导致的血小板血管外丢失。

通常,新生儿血小板减少的原因是无法精确到某个单一的机制的。其主要由消耗增加引起,可因血小板生成减少或不足而加重。这尤其在早产儿中,长时间的不良刺激可能会使其巨核细胞生成受到抑制,或者可能使肝功能受损导致血小板生成素合成不足。

早发型血小板减少症常常由与宫内感染或特殊母体疾病相关的新生儿疾病导致。可能的机制包括与急性或慢性胎盘功能不全相关的母亲高血压或子痫前期,可能伴有新生儿中性粒细胞减少。母亲患免疫性血小板减少症(ITP)时血小板自身抗体可通过胎盘转运而导致新生儿血小板减少症^[6]。新生儿血小板计数与分娩时母体血小板计数直接相关^[7]。早发型血小板减少可与应激性红细胞生成导致循环中大量有核红细胞出现同时发生^[8],红细胞生成持续增加使巨核细胞和(或)粒细胞生成连续减少。早发型血小板减少在小于胎龄儿中,其较低的未成熟血小板比

例反映了胎儿巨核细胞生成轻微减少,这只是部分血小板功能的代偿,有利于缺氧诱导的红细胞生成增加。然而,巨核细胞生成会随着出生后组织氧合正常而恢复。因此,由母体或胎盘因素引起的早发型血小板减少症通常是轻微同时具有自限性的。早发型血小板减少症在小于胎龄儿中的发生率要高于适于胎龄儿^[9]。

严重血小板减少(血小板计数 $<50\times 10^9/L$)的最重要原因是感染和同种免疫性血小板减少。足月新生儿孤立性严重血小板减少症的一个主要原因是新生儿同种异体免疫性血小板减少症(NAIT),其发病率为 1/1 000^[10]。免疫性血小板减少症患儿多数发病急,且伴有严重的颅内出血,对围生期血小板减少孕妇做免疫性血小板抗体监测有助于降低血小板减少症发病率^[11]。同时有研究表明血小板抗体阳性率高与治疗效果好有一定的正相关关系^[12]。胎儿感染各种病毒、细菌或寄生病原体可导致严重的血小板减少,特别是弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒(HSV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)和巨细胞病毒(CMV)。

晚发型血小板减少症定义为产后 72 h 后发病,可能预示着严重的疾病,尤其是血小板计数迅速下降时。细菌性或真菌性败血症和坏死性小肠结肠炎(NEC)是最常见的病因。与感染相关的血小板减少通常在败血症的临床表现出现之前 24 h 发生。血小板数量的迅速减少通常是由于血小板的消耗。这种类型的血小板减少症通常很严重,可导致大出血^[13]。晚发型血小板减少的未成熟血小板比例低通常提示血小板减少症是由于巨核细胞生成被抑制。由于晚发型血小板减少症的严重性和血小板计数恢复的缓慢,与早发型血小板减少症相比,输血更频繁^[13]。病毒感染(CMV、HIV、HSV 感染)、药物引起的血小板减少(抗病毒药物、肝素)和血栓形成,尤其是使用中心静脉、动脉或脐静脉导管时,应排除在外。

总的来说,早产、早发败血症、晚发败血症以及窒息是新生儿血小板减少症最常见的病因。且新生儿血小板减少症的病死率与其严重程度无关,但与血小板输注的数量有关^[14]。

2.2 新生儿血小板减少症的诊断

新生儿血小板减少症的临床诊断主要依赖于血常规中的血小板计数。血小板计数 $<150\times 10^9/L$ 即可诊断。血小板计数直接反映了血小板生成和破坏之间的平衡状况。正常足月儿和早产儿外周静脉血的血小板计数正常范围与其他年龄小儿相仿,为 $(150\sim 350)\times 10^9/L$;毛细血管血的血小板计数稍低于外周静脉血。最初的实验室检查应包括全血细胞计数和凝血功能。同时还需注意出血征象的查体。轻微出血可定义为口腔、鼻腔或气管内分泌物,或者粪便带血,以及血尿、瘀点或穿刺部位渗血。大出血包括肺出血或颅内出血(IVH)。

新生儿血小板减少症可能是从出血的临床症状

发现的,也可能是在其他疾病诊疗时的实验室检测中偶然发现的。血小板减少症的严重程度和病因对治疗和潜在的并发症有重要影响^[15]。

3 新生儿血小板减少症的治疗

不同原因所致的血小板减少症,治疗方法不同,临床上护理及进行操作时应注意动作轻柔,尽量减少过多的有创操作;针对病因,积极治疗原发病。大多数患儿仅需要一般对症支持治疗。新生儿血小板减少症唯一的特异性治疗方法是血小板输注。

3.1 血小板输注 血小板输注是为了预防或治疗出血。评价两种不同输血阈值的随机对照多中心试验始于 1993 年。152 名出生体质量在 500~1 500 g 的新生儿在出生后 72 h 内被随机分组,78 名被分配至输血阈值为 $150 \times 10^9/L$ 的高阈值组,74 名被分配至输血阈值为 $50 \times 10^9/L$ 的低阈值组。尽管两组 IVH 的总发生率(低阈值组为 25%,高阈值组为 28%)和 3 级或 4 级 IVH 的发生率(低阈值组为 9%,高阈值组为 4%)相对较高,但两组在产后第 1 周结束时没有明显差异。此研究的结论是血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 的无出血表现的早产儿不应接受预防性血小板输注^[16]。2018 年 CURLEY 等^[17]的研究同样支持这一结论。

3.2 血小板输注阈值 预防性血小板输注通常用于降低出血风险。然而,很少有循证指南来指导临床医生的决策过程。目前,新生儿血小板输注阈值没有统一标准,各个国家输注指南或建议各有不同。如意大利新生儿输血循证建议:血小板输注指征基于临床经验,即(1)血小板计数 $<30 \times 10^9/L$; (2)血小板计数为 $(30 \sim 49) \times 10^9/L$,且出生体质量 $<1\ 000\ g$ 的出生后 1 周内的早产儿、3 级 IVH 和脑实质出血、凝血功能障碍、伴有脓毒症或血压波动的危重新生儿或有侵入性操作的新生儿; (3)新生儿血小板计数为 $(50 \sim 99) \times 10^9/L$ 且伴出血^[18]。英国新生儿血小板输注指南:(1)血小板计数 $<25 \times 10^9/L$,无出血表现的新生儿(包括无出血、无颅内出血家族史的 NAIT 新生儿); (2)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$,有出血表现的新生儿,现患凝血病、手术前或者其兄/姐曾患 IVH 的 NAIT 患儿; (3)新生儿血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,有大出血或者需要做手术^[19-20]。德国儿童血小板减少症的治疗策略建议以下情况进行新生儿血小板输注:(1)血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 伴出血; (2)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$,需要进行侵入性操作; (3)血小板计数 $<20 \times 10^9/L$,临床状态稳定; (4)血小板计数 $<50 \times 10^9/L$,临床状态不稳定; (5)血小板功能障碍(不考虑血小板计数)伴出血或需进行侵入性操作^[21]。

在急性大出血危及生命的情况下,无论血小板数量多少,都应立即输注血小板和凝血因子。虽然不是基于循证的,但在有明显出血风险的大手术(如神经外科手术)前血小板计数通常保持在 $>100 \times 10^9/L$,类似于成人的建议^[19-20, 22]。在血小板输注的临床决

策中,必须估计新生儿的个体出血风险。因为 IVH 的发生风险与胎龄、日龄期和细菌感染的实验室征象密切相关,血小板输注阈值可根据这些危险因素进行调整。在临床稳定的足月新生儿中,如果没有实验室感染的迹象,也没有已经发生的 IVH,那么 $20 \times 10^9/L$ 的输血阈值似乎是安全的。尽管不确定输注血小板后血管内容积的变化是否可以预防或减少 IVH 的发生,但在 IVH 高危组输注血小板是合理的,包括有临床或实验室感染症状的超低出生体质量儿(EL-BW)。然而一些前瞻性观察试验强烈表明,血小板计数以外的其他因素决定了大出血/颅内出血的风险。如胎儿在炎症反应中启动早熟性接触珠蛋白(Hp)表达的能力与减少 IVH 和(或)死亡相关^[23]。可能血小板减少症的严重程度与 IVH 的危险性无关,血小板输注也不能降低这种风险^[24]。基于这些数据,CREMER 等^[25]提出了新生儿出血风险的临床指数评分,这可能有助于应用更严格的血小板输注方法和测量未成熟血小板分数来估计血小板生成率。

3.3 血小板输注的结果 不管是宽松的还是限制的输血策略,其临床预后均尚不清楚。还应考虑对出血风险极低的新生儿进行血小板输注的可能性,因为一些研究报告血小板输注与新生儿病死率增加之间存在关联^[26]。尽管很难区分因果关系,但如果输血超过 4 次,这些新生儿的病死风险会增加 20 倍^[27]。预防性血小板输注不能降低早产儿出血的风险。因此,输血的必要性必须与可能的不良反应作权衡^[28]。临床上还需要认识到血小板输注的一些潜在风险。这包括人为失误(如血液制品误用,输血患者错误等)和任何病毒、原生动物、细菌或朊病毒的传播,即使这可能是一个罕见事件。一般来说,输血相关的急性肺损伤(TRALI)等并发症是罕见的,但其发生率可能被低估,尤其是在使用机械通气的新生儿中。输血相关循环过载(TACO)也可能使心功能受损的新生儿的输血复杂化。此外,还可能导致炎症反应等效应。这类炎症反应是可能由血小板在储存或制备过程中分泌的炎症因子触发的^[29]。对伴有症状性动脉导管未闭(PDA)的早产血小板减少症新生儿,尝试通过大量输注血小板并不会加速 PDA 的闭合^[30]。

4 小 结

综上所述,新生儿血小板减少症是新生儿常见的出血性疾病,尤其是那些早产的新生儿。早发型血小板减少的发生多与母胎相互作用因素有关,如妊娠期高血压等,晚发型血小板减少以感染为最常见的病因。大多数新生儿血小板减少发作是轻度或中度的,具有自限性,可自行缓解,没有临床后遗症。血小板输注是其特异性的治疗方法,有研究表明,根据血小板质量或血小板计数指南输血似乎不影响输血次数或输注婴儿的数量^[31]。但目前,对于血小板输注的标准或时机仍争议较大,针对发生严重血小板减少症的

极低出生体质量儿,尚缺乏基于循证的、公认的新生儿血小板输注相关指南。临床研究的重点是血小板计数与血小板减少的不同原因之间的关系,以及血小板输注的时机及其作用。未来的研究应该更清楚地定义这些不同情况新生儿血小板计数的安全下限,同时确定哪些新生儿将受益于血小板输注^[32]。

参考文献

- [1] 黄琼辉,刘捷,曾超美. 新生儿血小板减少症诊断与治疗进展[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2017,11(14): 2046-2049.
- [2] CREMER M, SALLMON H, KLING P J, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 10-18.
- [3] FORESTIER F, DAFFOS F, CATHERINE N, et al. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood[J]. Blood, 1991, 77(11): 2360-2363.
- [4] SAINIO S, JÄRVENPÄÄ A L, RENLUND M, et al. Thrombocytopenia in term infants: a population-based study[J]. Obstet Gynecol, 2000, 95(3): 441-446.
- [5] MYRHAUG H T, BRURBERG K G, HOV L, et al. Survival and impairment of extremely premature infants: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2019, 143(2): e20180933.
- [6] HAUSCHNER H, ROSENBERG N, SELIGSOHN U, et al. Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers[J]. Blood, 2015, 126(5): 661-664.
- [7] ROTTENSTREICH A, ISRAELI N, ROTH B, et al. Risk factors associated with neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(9): 1572-1578.
- [8] CREMER M, ROLL S, GRAEF C, et al. Nucleated red blood cells as marker for an increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birth weight infants[J]. Early Hum Dev, 2015, 91(10): 559-563.
- [9] FUSTOLO-GUNNINK S F, VLUG R D, SMITS-WINTJENS V, et al. Early-onset thrombocytopenia in small-for-gestational-age neonates: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154853.
- [10] WANG Q, YANG J, STEVENS L, et al. Research progress of platelet transfusion in China[J]. Transfus Med Rev, 2017, 31(2): 113-117.
- [11] 邵智利,马德冉,韩利霞,等. 血小板抗体检测在新生儿血小板减少症诊治中的应用[J]. 中国输血杂志, 2017, 30(11): 1265-1267.
- [12] 杨聪聪,刘玉峰,魏林林,等. 人类血小板抗体检测在治疗儿童免疫性血小板减少症中的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(3): 213-216.
- [13] ROBERTS I, MURRAY N A. Neonatal thrombocytopenia: causes and management[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2003, 88(5): F359-F364.
- [14] RESCH E, HINKAS O, URLESBERGER B, et al. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions[J]. Eur J Pediatr, 2018, 177(7): 1045-1052.
- [15] SILLERS L, VAN S C, LAPPING-CARR G. Neonatal thrombocytopenia: etiology and diagnosis[J]. Pediatr Ann, 2015, 44(7): e175-e180.
- [16] ANDREW M, VEGH P, CACO C, et al. A randomized, controlled trial of platelet transfusions in thrombocytopenic premature infants[J]. J Pediatr, 1993, 123(2): 285-291.
- [17] CURLEY A, STANWORTH S J, WILLOUGHBY K, et al. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates[J]. N Engl J Med, 2019, 380(3): 242-251.
- [18] GIRELLI G, ANTONCECCHI S, CASADEI A M, et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology[J]. Blood Transfusion, 2015, 13(3): 484-497.
- [19] HELEN V N, BERRYMAN J, BOLTON-MAGGS P B, et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children[J]. Br J Haematol, 2016, 175(5): 784-828.
- [20] CARR R, KELLY A M, WILLIAMSON L M. Neonatal thrombocytopenia and platelet transfusion-a UK perspective[J]. Neonatology, 2015, 107(1): 1-7.
- [21] EBELL W, LODE H, GAEDICKE G, et al. Strategien zur behandlung von thrombozytopenien im kindesalter[J]. Monatsschr Kinderheilkd, 2006, 154(6): 540-549.
- [22] 黄泉,罗婷,吴安石. 围术期血小板输注的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(4): 401-403.
- [23] BUHIMSCHI C S, JABLONSKI K A, ROUSE D J, et al. Cord blood haptoglobin, cerebral palsy and death in infants of women at risk for preterm birth: a secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. E Clin Med, 2019, 9: 11-18.
- [24] SPARGER K A, ASSMANN S F, GRANGER S, et al. Platelet transfusion practices among very-low-birth-weight infants[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(7): 687-694.
- [25] CREMER M, SALLMON H, KLING P J, et al. Thrombocytopenia and platelet transfusion in the neonate[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2016, 21(1): 10-18.
- [26] BAER V L, LAMBERT D K, HENRY E, et al. Severe thrombocytopenia in the NICU[J]. Pediatrics, 2009, 124(6): e1095-e1100.
- [27] SAVOIA A. Molecular basis of inherited thrombocytopenias[J]. Clin Genet, 2016, 89(2): 154-162.
- [28] FUSTOLO-GUNNINK S F, HUISMAN E J, VAN DER BOMJ G, et al. Are thrombocytopenia and platelet transfusions associated with major bleeding in preterm neonates? a systematic review[J]. Blood Rev, 2019, 36: 1-9.
- [29] NGUYEN K A, HAMZEH-COGNASSE H, SEBBAN M, et al. A computerized prediction model of hazardous inflammatory platelet transfusion outcomes[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97082.
- [30] KUMAR J, DUTTA S, SUNDARAM V, et al. Platelet

- transfusion for PDA closure in preterm infants; a randomized controlled trial [J]. *Pediatrics*, 2019, 143 (5): e20182565.
- [31] YAVUZCAN Ö D, ERÇİN S, GÜRSOY T, et al. Platelet mass index: is it a hope for reduction of platelet transfusion in NICU? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(12):1926-1929.
- [32] SOLA-VISNER M, BERCOVITZ R S. Neonatal platelet transfusions and future areas of research [J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(4):183-188.
- (收稿日期:2020-07-20 修回日期:2021-01-23)
- 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.043

甲状腺毒性周期性瘫痪:甲状腺功能亢进症的异常表现

张爱敏 综述, 高 宇[△] 审校

承德医学院附属医院内分泌科, 河北承德 067000

关键词: 甲状腺毒性周期性瘫痪; 低钾血症; 发病机制

中图法分类号: R581.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)08-1171-03

周期性瘫痪在临床上是一种需紧急处理的医疗情况,健康青年人会因血清钾的转移而出现急性无痛性肌肉无力。在西方国家,常染色体显性低钾性周期性瘫痪(HPP)是常见的,这是由骨骼肌膜电压依赖性钙、钠或钾通道的突变引起的,其典型症状始于 10~20 岁。虽然散发性低钾性瘫痪的临床特征与 HPP 类似,但在少数患者中却发生了新的突变。在亚洲,获得性周期性瘫痪与甲状腺功能亢进症(简称甲亢)有关,故被称为甲状腺毒性周期性瘫痪(TPP),它通常发生在 20 岁之后。既往的一些国外文献中仅描述了少数白人患有 TPP 的病例。相比于主要发生在女性中的原发性自身免疫性甲亢,TPP 主要发生在男性(男女比为 26:1),其平均发病年龄约为 30 岁,这与 Graves 病的平均发病年龄一致^[1]。因为这种情况非常罕见,经常被漏诊,所以与低钾血症相关的轻瘫的鉴别诊断思维中,甲亢应必须想到,且医生对于这种疾病的早期认识和积极治疗可以防止不良结果的发生。随着全球化的发展和人口流动,今后这种疾病在西方国家也会越来越常见。

1 发病机制

TPP 是一种神经肌肉疾病,虽然 TPP 和 HPP 有共同的临床表现,但 SON 等^[2]发现 TPP 患者的肌纤维传导速度与 HPP 患者有显著差异,表明这两种疾病有不同的致病机制,TPP 可能与控制膜传导的因素有关,如神经兴奋性。有研究发现骨骼肌特异性内向整流 K⁺(Kir)通道 Kir2.6 的功能突变与 TPP 相关,为如何降低骨骼肌外向 K⁺的外流提供了新的见解,无论是通道突变,还是激素(肾上腺素或胰岛素)的抑制,都会导致低血钾和反常去极化的恶性循环,进而使 Na⁺通道失活导致肌肉不兴奋和瘫痪^[3]。

RYAN 等^[4]和他的同事发现了 KCNJ18 的突变,

它编码钾通道 Kir2.6。最近有研究发现 Kir2.6 (D252N) c 端突变可使钾电流减少 34%^[5]。然而, KCNJ18 突变仅发生在 25%~33% 的法国、美国、巴西和新加坡的 TPP 患者中,而在中国和泰国患者中这种现象却没有被发现^[4]。通过对 KCNJ18 进行直接测序,鉴定了 6 个具有氨基酸取代的单核苷酸变体(SNV)。东亚人群中主要的 KCNJ18 单倍型(AAAG)与 TPP 易感性明显相关^[6]。此项试验研究结果在东亚人群中较为适用,但是否可以广泛适用于全部人群依然需要大量相关试验研究来相互证实,因此,目前大多数 TPP 患者具有尚未确定的致病基因突变。全基因组关联研究发现,位于下游并可能影响 Kir2.1 表达的基因突变体 rs312729 在泰国患者中可作为 TPP 的一个新的易感位点^[7]。这种关联包括 rs312691 等在内的其他突变体,在中国和韩国 TPP 患者中经多项研究得到进一步证实^[8-9]。在中国患者中,SONG 等^[10]发现定位于 CTD-2379E21.1 上的基因突变体 rs312736 与 TPP 有关,它编码一种非编码 RNA 并调节 KCNJ2 的表达。鉴于这些发现, Kir 通道在亚洲 TPP 的易感性中可能起了关键作用。然而,这些发现并不能解释为什么 TPP 患者在甲亢期间会发生低血钾症。进一步的多项证据表明, Na⁺/K⁺-ATP 酶活性的增加可能与此有关。此外,胰岛素、肾上腺素、雄激素或运动使 Na⁺/K⁺-ATP 酶活性进一步增加,这也就解释了为什么甲亢患者易发生 TPP^[11]。Kir 通道突变引起的钾外流受损,以及 Na⁺/K⁺-ATP 酶活性升高可能会引起反常去极化,导致肌肉失去兴奋性,并最终导致瘫痪。

目前发现,新的 lincRNA 易感基因被证明在 TPP 发病机制中起非常重要的作用,可能由三碘甲状腺原氨酸调节机制驱动, lincRNA as-KCNJ2 和 CDT-

[△] 通信作者, E-mail: yugao815@163.com。

本文引用格式: 张爱敏, 高宇. 甲状腺毒性周期性瘫痪: 甲状腺功能亢进症的异常表现[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(8): 1171-1173.