

不同胎龄早产儿甲状腺素功能的检测

王睿 孙美荣 孔维康 孙学梅

(青岛大学第十一临床医学院, 临沂市人民医院 NICU, 山东 临沂 276003)

[摘要] **目的** 探讨早产儿血清甲状腺激素水平与出生胎龄之间的关系, 以及早产儿甲状腺功能减退的主要类型。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 10 月出生并在生后 7~10 d 接受甲状腺功能检查的新生儿 462 例, 以早产儿为观察组, 根据胎龄不同分为 28~31⁺6 周、32~34⁺6 周、35~36⁺6 周组共 3 组, 以 37~42 周同期出生的正常足月儿为对照组, 检测各组的甲状腺功能并进行分析。**结果** 出生胎龄不同, 早产儿甲状腺功能状态不同。出生胎龄越大, 血清三碘甲状腺原氨酸(T₃)、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素整体水平越高, 而促甲状腺激素(TSH)水平则降低, 差异有统计学意义($F=3.064\sim 5.327, Z=4.352, 7.243, P<0.05$)。352 例早产儿中, 暂时性低甲状腺素血症共 52 例, 暂时性甲状腺功能减退患儿共 14 例, 高 TSH 血症共 49 例, 低 T₃ 综合征共 29 例, 原发性甲状腺功能减退共 7 例。**结论** 早产儿甲状腺功能与胎龄具有相关性, 胎龄越大甲状腺功能越成熟; 早产儿甲状腺功能异常最常见的类型可能为暂时性低甲状腺素血症。

[关键词] 婴儿, 早产; 孕龄; 甲状腺功能减退症; 甲状腺素; 促甲状腺素; 三碘甲状腺原氨酸

[中图分类号] R581.2; R722 **[文献标志码]** A

DETECTION OF THYROID HORMONE FUNCTION IN PRETERM INFANTS WITH DIFFERENT GESTATIONAL AGES WANG Rui, SUN Meirong, KONG Weikang, SUN Xuemei (Eleventh Clinical Medical College of Qingdao University, Department of NICU, Linyi People's Hospital, Linyi 276003, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the correlation between gestational age and serum levels of thyroid hormones and major types of hypothyroidism in preterm infants. **Methods** A total of 462 neonates who were born from January 2016 to October 2017 and underwent thyroid function examination within 7—10 days after birth were enrolled. The preterm infants among these neonates were enrolled as observation group, which was further divided into 28—31⁺6 weeks group, 32—34⁺6 weeks group, and 35—36⁺6 weeks group according to gestational age. The normal full-term infants born at 37—42 weeks of gestation were enrolled as control group. Thyroid function was tested and analyzed for each group. **Results** The preterm infants with different gestational ages had different states of thyroid function. With the increase in gestational age at birth, there were significant increases in the serum levels of triiodothyronine (T₃), thyroxine, free T₃, and free thyroxine and a significant reduction in the level of thyroid stimulating hormone (TSH) ($F=3.064-5.327, Z=4.352, 7.243, P<0.05$). Among the 352 preterm infants, 52 had transient hypothyroxinemia, 14 had transient hypothyroidism, 49 had hyperthyrotropinemia, 29 had low T₃ syndrome, and 7 had primary hypothyroidism. **Conclusion** Thyroid function is associated with gestational age in preterm infants. The older the gestational age, the more mature the thyroid function. Transient hypothyroxinemia is the most common type of thyroid dysfunction in preterm infants.

[KEY WORDS] Infant, premature; Gestational age; Hypothyroidism; Thyroxine; Thyrotropin; Thyronines

甲状腺激素在儿童的智力和体格发育中发挥着重要作用, 先天性甲状腺功能低下(CH)的患儿如果能在新生儿期及时发现并得到干预, 大部分患儿的神经及智力发育可以恢复正常^[1]。我国新生儿 CH 的筛查工作从 1981 年开始进行, 现全国筛查覆盖率已超过 60%, 据统计其发病率为 1/2 050^[2], 低出生体重质量儿生后 CH 的发病率为 1/300^[3], 远高于足月新生儿。因此, 对早产儿甲状腺功能的筛查更应引起重视。本文通过对不同出生胎龄新生儿生后甲状腺功能监测结果进行回顾性分析, 探讨早产儿血清甲状腺激素水平与出生胎龄之间的关系, 并分析

早产儿甲状腺功能减退的主要类型, 为临床防治相关疾病提供依据。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 10 月在临沂市人民医院出生并在生后 7~10 d 接受甲状腺功能检查的新生儿 462 例。纳入标准: 生后 7~10 d 检测甲状腺功能, 此前未接受过甲状腺素替代治疗的新生儿。排除标准: 除外患有严重先天性遗传代谢病、甲状腺器质性病变或孕母甲状腺功能异常、病情极危重新生儿。根据出生胎龄的不同早产儿分为 3 组: 28~31⁺6 周早产儿(B 组)共 125 例, 男 55 例, 女 70 例; 32~34⁺6 周早产儿(C 组)115 例, 男 44 例, 女 71

[收稿日期] 2019-06-17; [修订日期] 2019-07-25
[基金项目] 临沂市人民医院研究生培养基金(YJS2019001)
[通讯作者] 孙学梅, Email: sxm1990@126.com

例;35~36⁺周早产儿(D组)共 112 例,男 50 例,女 62 例;同期出生的 37~42 周正常足月儿 110 例为对照组(A组),其中男 46 例,女 64 例。各组性别比较差异无显著性。

1.2 甲状腺功能测定

所有新生儿均于出生后第 7~10 天采集静脉血 2 mL,应用化学发光免疫法检测血清促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离甲状腺素(FT4)及甲状腺素(T4)的水平。

1.3 诊断标准

诊断参照《实用新生儿学》(4 版)中的标准^[4]。T3、T4 同时(或者分别)降低伴 TSH 升高(TSH>20 mU/L),诊断为原发性甲状腺功能减退;T3、T4 同时(或者分别)降低伴 TSH 升高(TSH<20 mU/L),诊断为暂时性甲状腺功能减退;T4 降低或 T3、T4 同时降低,但是 TSH 正常,诊断为暂时性低甲状腺素血症(THOP);仅 T3 降低诊断为低 T3 综合征;仅 TSH 升高诊断为高 TSH 血症。

1.4 统计学处理

检测结果采用 SPSS 24.0 统计软件处理。呈正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。非正态分布计量资料以 M(25%, 75%)表示,差异性比较采用非参数检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

B 组、C 组、D 组出生后第 7~10 天血清中 T3、T4、FT3、FT4 的水平均低于 A 组,且胎龄越小,早产儿血清中 T3、T4、FT3、FT4 的水平越低,TSH 水平越高,组间比较差异有统计学意义($F = 3.064 \sim 5.327, Z = 4.352, 7.243, P < 0.05$)。见表 1。352 例早产儿中,THOP 共 52 例,暂时性甲状腺功能减退患儿共 14 例,高 TSH 血症共 49 例,低 T3 综合征共 29 例,原发性甲状腺功能减退共 7 例。

3 讨 论

胎儿娩出后由于受寒冷、断脐等应激因素影响,

血清中 TSH、F4、FT4 浓度短暂性升高以适应组织代谢需求,然后在生后 24 h 开始下降并逐渐趋于稳定^[5]。WILLIAMS 等^[6]研究显示,低出生体质量儿生后 1 周筛查甲状腺功能异常的阳性率最高。因此,为提高筛查阳性率,本研究对选取研究对象生后第 7~10 天进行甲状腺功能筛查。研究结果显示,早产儿甲状腺功能与胎龄具有相关性。随着胎龄增加,早产儿血清中 T3、T4、FT3、FT4 水平逐渐增高,而 TSH 水平逐渐下降。目前我国 CH 筛查,主要通过干血滤纸片检测 TSH 浓度,根据本次的研究结果,由于早产儿生后 TSH 水平的生理性波动,现有的单一 TSH 筛查切值并不完全适用于所有早产儿,早产儿的 TSH 筛查切值应高于现有标准,使用与胎龄相关的 TSH 筛查切值有助于早期准确评估病情^[7]。而对 TSH 延迟升高的患儿,仅依靠干血滤纸片筛查法将增加漏诊风险^[8-10]。因此,早产儿行甲状腺功能筛查时对 T3、T4、FT3、FT4、TSH 进行综合检测是十分必要的。同时考虑到早产儿生后甲状腺状态的变化,国内外学者认为,对于出生体质量小于 1 500 g 的早产儿,无论初次筛查结果如何,均应在出生后 1~2 周及体质量达到 2 500 g 时复查甲状腺功能^[11-13]。

在此次研究中,早产儿甲状腺功能异常主要表现为 THOP,其特点是 T4 或 FT4 降低而 TSH 水平无明显升高^[4]。原因目前考虑与下以因素有关:①早产儿在自身甲状腺发育尚未成熟之前与母体环境过早分离。目前国内外的研究多提示 T3、T4 及 FT4 的水平与胎龄呈正相关,胎龄越低,甲状腺激素水平越低^[14-16],本研究结果与其一致。②早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴发育尚不成熟,机体对于低甲状腺激素水平反应延迟,造成了 TSH 延迟升高。③碘缺乏:由于早产导致早产儿先天性碘储备不足,自身摄碘能力弱,尿液中碘丢失过多,加之部分孕母本身存在碘缺乏甚至甲状腺功能异常等^[17],更易发生 THOP。④其他:早产儿生后病理状态(如缺氧、严重感染、病理性黄疸等)^[18]、性别、临床用药(多巴胺、白蛋白等)^[19]均会影响下丘脑-垂体-甲状腺轴调节功能。THOP 临床表现多不典型,本文中确诊为

表 1 不同胎龄早产儿及足月儿出生后 7~10 d 血清中 T3、T4、FT3、FT4 及 TSH 水平比较

分组	n	T3(c/nmol·L ⁻¹ , M(25%,75%))	T4(c/nmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	FT3(c/pmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	FT4(c/pmol·L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	TSH(c/mU·L ⁻¹ , M(25%,75%))
A 组	110	1.62(1.20,1.80)	141.79±22.17	4.81±1.64	21.86±4.06	4.64(2.56, 4.09)
B 组	125	1.11(0.88,1.23)	103.69±33.54	3.58±1.08	16.17±3.54	5.36(3.46,10.84)
C 组	115	1.46(0.90,1.43)	114.17±42.14	4.43±0.99	18.94±5.05	4.96(3.23, 6.09)
D 组	112	1.59(1.15,1.66)	137.14±28.76	4.56±1.76	20.17±4.21	4.72(2.73, 5.26)

THOP 的患儿均无明显黏液性水肿、多睡少动、低体温、特殊面容等典型 CH 临床表现,皆在出生后 7~10 d 常规筛查甲状腺功能时发现。研究表明,早产儿 THOP 对患儿的消化系统影响较大,喂养困难或生后常有腹胀、便秘时具有一定提示意义^[16]。

甲状腺激素对神经系统的发育发挥着不可替代的作用,左旋甲状腺素是国内外公认的甲状腺功能低下的首选用药,但目前针对早产儿 THOP 的临床用药剂量、给药方式、是否干预和干预时间等均无统一标准^[20-21]。本次研究中确诊为 THOP 的早产儿经过口服小剂量左旋甲状腺素,后期复查甲状腺激素水平均很快恢复正常。王晓瑜等^[22]通过对胎龄 32~36 周诊断为 THOP 的早产儿口服补充小剂量左旋甲状腺素,发现能显著改善患儿临床症状,安全性高且副作用小;国外研究发现,对胎龄小于 29 周早产儿特别是 25~26 周的早产儿补充甲状腺激素,可明显改善其运动及神经系统发育,而对胎龄 29 周的早产儿会产生相反作用^[23]。日本 KAWAI 等^[24]的大样本研究显示,0.5% 的 THOP 极低出生体重儿因服用左旋甲状腺素发生晚发性循环衰竭。因此应制定适用于不同胎龄早产儿的 T3、T4、FT3、FT4、TSH 水平参考范围,以便对早产儿进行左旋甲状腺素替代疗法时进行综合考虑,对药物的使用方法、治疗剂量的选择等需进一步研究探讨。

[参考文献]

[1] AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, ROSE S R, SECTION ON ENDOCRINOLOGY AND COMMITTEE ON GENETICS, AMERICAN THYROID ASSOCIATION, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism[J]. Pediatrics, 2006,117(6):2290-2303.

[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组. 先天性甲状腺功能减低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2011,49(6):421-424.

[3] LAFRANCHI S H. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: Better the second time around[J]. J Pediatr, 2014,164(6):1259-1261.

[4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011,776-777.

[5] 郭兆明,熊英. 早产儿甲状腺功能的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2018,31(10):110-113.

[6] WILLIAMS F L, MIRE S G J, BARNETT C, et al. Transient hypothyroxinemia in preterm infants: The role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005,90(8):4599-4606.

[7] KILBERG M J, RASOOLY I R, LAFRANCHI S H, et al. Newborn screening in the US May miss mild persistent hypot-

hyroidism[J]. J Pediatr, 2018,192:204-208.

[8] 吕亚囡,李文杰,吕金峰. 新生儿先天性甲状腺功能低下症的筛查与治疗[J]. 中国妇幼保健, 2017,32(10):2118-2121.

[9] 任凤. 新生儿先天性甲状腺功能低下症筛查分析[J]. 母婴世界, 2018(21):49.

[10] HASHEMIPOUR M, HOVSEPIAN S, ANSARI A, et al. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review[J]. Pediatr Neonatol, 2018,59(1):3-14.

[11] 滑心恬,唐军,母得志. 106 例早产儿甲状腺功能低下临床分析[J]. 四川医学, 2013,34(4):440-442.

[12] 张靖辉,李利. 早产儿甲状腺功能紊乱研究进展[J]. 中国新生儿科杂志, 2016,31(3):227-230.

[13] KALUARACHCHI D C, COLAIZY T T, PESCE L M, et al. Congenital hypothyroidism with delayed thyroid-stimulating hormone elevation in premature infants born at less than 30 weeks gestation[J]. J Perinatol, 2017,37(3):277-282.

[14] AMIR M, ROYA K, BEHZAD B, et al. Frequency of thyroid function disorders among a population of very-low-birth-weight-premature infants[J]. Iranian Journal of Neonatology, 2016,7(3):9-16.

[15] AKTAS O N, GURSOY T, SOYSAL E, et al. Thyroid hormone levels in late preterm, early term and term infants: A study with healthy neonates revealing reference values and factors affecting thyroid hormones [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017,30(11):1191-1196.

[16] 赵雪琼. 早产儿甲状腺功能低下的发生情况及相关因素研究[J]. 中国妇幼保健, 2018,33(19):4443-4445.

[17] 杨金,郑合明,李小峰,等. 河南省碘缺乏地区孕妇碘营养及甲状腺功能变化的纵向研究[J]. 中华流行病学杂志, 2015,36(1):35-39.

[18] 钟向明,李敏洪,陈汛,等. 四种新生儿常见病因对甲状腺功能的影响[J]. 中国新生儿科杂志, 2015,30(3):183-187.

[19] 缪克凡,段蔚,钱燕,等. 早产儿暂时性低甲状腺素血症、低三碘甲状腺原氨酸综合征影响因素分析[J]. 中华儿科杂志, 2013,51(8):607-611.

[20] MUGHAL B B, FINI J B, DEMENEIX B A. Thyroid-disrupting chemicals and brain development: An update[J]. Endocr Connect, 2018,7(4):R160-R186.

[21] 曹云. 早产儿暂时性低甲状腺素血症[J]. 临床儿科杂志, 2013,31(3):201-204.

[22] 王晓瑜,邓全敏. 小剂量甲状腺素治疗早产儿暂时性甲状腺功能低下临床效果及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2017,10(16):54-55.

[23] BRIËT J M, VAN WASSENAER A G, DEKKER F W, et al. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: Developmental outcome evaluated at early school age[J]. Pediatrics, 2001,107(4):712-718.

[24] KAWAI M, KUSUDA S, CHO K, et al. Nationwide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birthweight infants in Japan[J]. Pediatr Int, 2012,54:177-181.