

新生儿先天性甲状腺功能减低症危险因素分析

李君,张杰,周怡

安徽省妇女儿童保健中心,安徽 合肥 230001

摘要: **目的** 探讨新生儿先天性甲状腺功能减低与围产期相关因素的关系,为先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)患儿的早预防、早发现、早治疗提供临床参考依据。**方法** 采用病例对照研究的方法,以安徽省妇女儿童保健中心 2019 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 31 日确诊的 161 例 CH 患儿为病例组,按照 1:3 的配比设置对照组,对照组共 483 例,采用单因素及 logistic 回归模型分析 CH 的相关危险因素。**结果** 单因素分析结果显示,病例组母亲年龄 ≥ 30 岁、户籍为农村、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能异常所占比例高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);病例组早产儿、过期产儿、低出生体重和秋冬季出生所占比例明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 logistic 回归结果显示,母亲年龄 ≥ 30 岁($OR = 1.701, 95\%CI: 1.081 \sim 2.674$)、户籍为农村($OR = 1.872, 95\%CI: 1.002 \sim 3.498$)、患有妊娠期糖尿病($OR = 1.373, 95\%CI: 1.066 \sim 1.768$)、妊娠期甲状腺功能异常($OR = 1.795, 95\%CI: 1.119 \sim 2.879$)、早产儿($OR = 2.389, 95\%CI: 1.110 \sim 5.142$)、过期产儿($OR = 1.404, 95\%CI: 1.022 \sim 1.982$)、低出生体重儿($OR = 2.895, 95\%CI: 1.201 \sim 6.980$)和秋冬季出生($OR = 1.539, 95\%CI: 1.036 \sim 2.286$)为新生儿 CH 的高危因素。**结论** 母亲年龄 ≥ 30 岁、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能异常、早产、过期产、低出生体重、秋冬季出生、农村地区是 CH 发生的危险因素。加强孕早期保健,减少 CH 高危因素,是预防 CH 发生的有效方法。

关键词: 新生儿;先天性甲状腺功能减低;病例对照

中图分类号: R722.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)06-0735-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.06.022

先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)是儿科常见内分泌疾病,因先天性因素使甲状腺功能减退,激素合成障碍、分泌减少,导致患儿身材矮小、智力低下^[1-2]。CH 在新生儿阶段的症状不明显,极易被误诊或漏诊,导致患儿未能得到及时有效的治疗^[3]。通过采集新生儿足跟血测定新生儿促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平,是防止新生儿遗传代谢病危害的有效手段^[4]。近年来,随着新生儿疾病筛查的广泛开展,对 CH 影响因素的研究不断深入。有研究显示,TSH 的水平和性别、孕周、体重、地域、母体的碘营养状况、出生季节、新生儿采血时间等因素有关^[5-6]。本研究通过对 2019—2021 年 CH 筛查结果进行分析,旨在探讨安徽省 CH 患儿的影响因素,为 CH 患儿的早预防、早发现、早治疗提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用病例对照研究的方法,以安徽省妇女儿童保健中心 2019 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 31 日确诊的 161 例 CH 患儿为病例组,按照 1:3 的配比,依据与患儿同医院分娩,出生日期相差不超过 15 d,每位 CH 患儿随机匹配 3 个健康的新生儿作为

作者简介: 李君(1982-),男,安徽省淮南市人,本科,主治医师,研究方向:新生儿遗传代谢病筛查。

对照,对照组共 483 例。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,相关人员无利益牵涉。

1.2 方法

1.2.1 CH 筛查方法 对 2019 年 1 月 1 日—2021 年 7 月 31 日在淮南市、池州市、全椒县、濉溪县、宿松县、怀宁县、广德县、含山县、无为县、萧县出生的 3~7 d 以内并且充分哺乳最少 8 次以上的新生儿进行筛查。依照《新生儿疾病筛查技术规范(2010)版》相关采血要求,采集新生儿足底血 3 滴,滴于特定滤纸片(S903)上,每滴血斑直径需要 ≥ 8 mm,待血液浸透滤纸片平放自然晾干后,制成干血斑,并于 5 d 内在安徽省妇女儿童保健中心检测新生儿 TSH 水平。

1.2.2 诊断标准 参照 2011 年《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》标准^[1],将 CH 诊断的 TSH 切值选定为 9.0 mU/L,超出切值的标本进行原血片复查,两次结果复核后,复查结果仍 ≥ 9.0 mU/L 则定为可疑病例,由新筛中心负责召回进行进一步确诊。采用化学发光法测静脉血清 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4),血清 TSH 水平增高、血清 FT4 水平降低诊断为 CH^[3]。

1.2.3 资料收集 通过查阅相关文献,自制基本信息调查问卷。问卷内容包括:根据孕检信息采集母亲年龄、孕次、妊娠高血压疾病、孕期糖尿病、妊娠期甲状腺疾病;根据新生儿信息登记表采集新生儿性别、出生孕

周、出生体重和新生儿疾病等。新生儿根据出生体重分为低出生体重(<2.5 kg)、正常体重儿和巨大儿(≥4 kg);根据胎龄分为早产儿(胎龄<37 周)、足月儿和过期产儿(胎龄≥42 周)。

1.2.4 质量控制 调查人员在调查过程中使用统一的指导用语,通过问卷前后设置相关联的问题做逻辑审查等控制回忆性偏倚。问卷调查需严格按照规定流程进行,问卷调查表填写完毕后经审核由各调查人员统一回收保存。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据整理和分析,计数资料采用例数(%)表示,采用单因素 χ^2 检验和多因素 logistic 回归分析法分析 CH 的影响因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 本研究共纳入 CH 患儿 161 例,其中母亲年龄≥30 岁的患儿 125 例,占 77.64%;户籍地为农村的患儿为 132 例,占 81.99%;母亲妊娠期糖尿病患儿 15 例,占 9.32%;母亲患有妊娠期甲状腺功能障碍的患儿 26 例,占 16.15%;早产儿、足月儿和过期儿分别为 30 例(18.63%)、122 例(75.78%)和 9 例(5.59%);低出生体重患儿、正常体重患儿、巨大儿分别为 40 例(24.84%)、107 例(66.46%)和 14 例(8.70%);秋冬季出生的患儿为 104 例(64.60%),见表 1。

表 1 新生儿先天性甲状腺功能减低单因素分析(例,%)				
变量	病例组 (n=161)	对照组 (n=483)	χ^2 值	P 值
母亲年龄(岁)			22.811	<0.001
<30	36(22.36)	210(43.48)		
≥30	125(77.64)	273(56.52)		
户籍地			30.686	<0.001
城市	29(18.01)	204(42.24)		
农村	132(81.99)	279(57.76)		
孕次(次)			2.684	0.101
1	70(43.48)	246(50.93)		
>1	91(56.52)	237(49.07)		
妊娠高血压疾病			0.509	0.476
是	16(9.94)	58(12.01)		
否	145(90.06)	425(87.99)		
妊娠期糖尿病			6.997	0.008
是	15(9.32)	19(3.93)		
否	146(90.68)	464(96.07)		
妊娠期甲状腺功能异常			23.532	<0.001
是	26(16.15)	22(4.55)		
否	135(83.85)	461(95.45)		
胎龄			20.759	<0.001
早产儿	30(18.63)	46(9.52)		
足月儿	122(75.78)	428(88.61)		
过期儿	9(5.59)	9(1.86)		
出生体重			31.006	<0.001
低出生体重	40(24.84)	49(10.14)		
正常体重	107(66.46)	400(82.82)		
巨大儿	14(8.70)	34(7.04)		

续表 1			
变量	病例组 (n=161)	对照组 (n=483)	χ^2 值 P 值
出生季节			14.970 <0.001
春夏	57(35.40)	256(53.00)	
秋冬	104(64.60)	227(47.00)	

2.2 新生儿 CH 单因素分析 单因素分析结果显示,病例组母亲年龄≥30 岁、户籍为农村、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能异常发生率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组早产儿、过期产儿、低出生体重和秋冬季出生发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 新生儿 CH 多因素分析 对单因素分析中有统计学意义的变量进行多因素 logistic 回归分析(赋值见表 2),结果显示,母亲年龄≥30 岁、户籍为农村、患有妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能异常、早产儿、过期儿、低出生体重儿和秋冬季出生为新生儿 CH 的高危因素,见表 3。

表 2 各变量赋值	
变量	赋值
新生儿 CH	否=0,是=1
母亲年龄(岁)	<30=0,≥30=1
户籍地	城市=0,农村=1
妊娠期糖尿病	否=0,是=1
妊娠期甲状腺功能异常	否=0,是=1
胎龄	足月儿=1,早产儿=2,过期儿=3
出生体重	正常体重=1,低出生体重=2,巨大儿=3
出生季节	春夏=0,秋冬=1

表 3 新生儿 CH 多因素分析						
变量	参照组	β	SE	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
母亲年龄(岁)	≥30					
	<30	0.531	0.231	5.284	1.701(1.081~2.674)	0.022
户籍地	城市					
	农村	0.627	0.319	3.863	1.872(1.002~3.498)	0.049
妊娠期糖尿病	否					
	是	0.317	0.129	6.039	1.373(1.066~1.768)	0.014
妊娠期甲状腺功能异常	否					
	是	0.585	0.241	5.892	1.795(1.119~2.879)	0.015
胎龄	足月儿					
	早产儿	0.871	0.391	4.962	2.389(1.110~5.142)	0.026
	过期儿	0.339	0.162	4.379	1.404(1.022~1.982)	0.036
出生体重	正常体重					
	低出生体重	1.063	0.449	5.605	2.895(1.201~6.980)	0.018
	巨大儿	1.054	0.742	2.018	2.869(0.670~12.284)	0.155
出生季节	春夏					
	秋冬	0.431	0.202	4.553	1.539(1.036~2.286)	0.033

3 讨论

我国于 1981 年开展新生儿疾病筛查工作,截止到 2016 年全国新生儿疾病筛查率已达到 96.1%^[7],接近发达国家的新生儿筛查覆盖率^[8-9]。CH 是新生儿疾病筛查中非常重要的一项,也是全世界公认的早发现、早诊断 CH 的最有效的方式。研究显示,随着新生儿筛查的广泛开展和检测方法的改进,CH 的检出率呈逐年上升的趋势^[10-11]。妊娠第 11 周以前,胎儿的中

枢神经系统细胞的发育主要依赖于母体内的甲状腺激素,妊娠第 12 周开始胎儿自身甲状腺开始分泌甲状腺素,妊娠第 26 周以后胎儿下丘脑-垂体-甲状腺系统逐步发育完成^[12-13]。故自孕妇妊娠期开始至新生儿出生期,任何影响到母体相关因素及新生儿甲状腺发育的因素都有可能导致新生儿 CH 的发生。

母亲与胎儿甲状腺功能的发育具有密切关系。本研究结果显示,母亲年龄 ≥ 30 岁是新生儿 CH 发病的高危因素,这与相关的研究结果一致^[14-15]。有研究显示,30~39 岁孕母所分娩的新生儿 CH 发生率略高于 20~29 岁孕母所分娩的新生儿^[16]。孕早、中期时,胎儿所需的甲状腺素全部或部分来源于母体,随着孕母年龄的增加,甲状腺功能逐渐减退,甲状腺激素分泌偏低,且由于孕期所需甲状腺激素增加,导致胎儿胚胎期甲状腺发育受损^[12]。随着年龄的增加,由于母体生殖器官的衰老,从而影响胚胎的孕育环境和营养供给。本研究结果还显示,妊娠期糖尿病和妊娠期甲状腺功能异常均是新生儿 CH 的危险因素,这与国内外的研究结果是一致的^[6,17]。动物实验结果显示,有效降低妊娠期糖尿病孕鼠的血糖水平,能够降低幼鼠甲状腺功能的损伤^[18]。妊娠期糖尿病是孕妇甲状腺功能异常的重要危险因素^[19],因此,孕妇甲状腺功能异常,可对胎儿甲状腺的发育造成直接影响。

研究结果显示,早产、过期儿、低出生体重、秋冬季出生、农村地区是 CH 发生的危险因素。早产儿和低出生体重儿因宫内生长发育障碍,促使甲状腺发育异常以及功能发育不成熟,导致新生儿出生后 CH 的发生^[20]。此外,早产婴儿因母体中断向胎儿进一步转运甲状腺素,但胎儿机体需要的三碘甲状腺原氨酸多经甲状腺素转化,进而可导致其甲状腺功能不全^[20]。过期儿由于过期妊娠导致胎盘老化等原因,导致胎儿营养不良和器官功能衰退而引起 CH 的发生。秋冬季出生是新生儿 CH 发生的高危因素,这与国内其他地区的研究结果一致^[21-23]。孙巧玲等^[22]认为,这与孕早期碘摄入量有关,秋冬季出生的孩子在孕 3 个月的时候多为暖季,暖季饮食以瓜果蔬菜居多,含碘偏低,可能导致孕期碘缺乏,进而影响胎儿甲状腺功能发育。农村地区孕妇经济相对落后,大部分农村居民对海产品的摄入量相对较少,且盐业体制改革后,部分孕妇存在碘摄入不足,孕期碘摄入不足导致影响胎儿甲状腺功能的发育,造成 CH 的发生^[15,24]。

综上所述,母亲年龄 ≥ 30 岁、妊娠期糖尿病、妊娠期甲状腺功能障碍、早产、过期儿、低出生体重、秋冬季出生、农村地区是 CH 发生的危险因素。加强母孕期

保健,减少孕期高危因素的暴露是预防 CH 患儿出生的有效方法。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Metz J, Kesper MS, Uetz B, et al. Transient pseudohypoadosteronism—an important differential diagnosis to congenital adrenal hyperplasia [J]. Klin Padiatr, 2018, 230(4): 229-230.
- [3] 沈永年, 罗小平. 儿科内分泌遗传代谢性疾病诊疗手册[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2010, 78-93.
- [4] Pourfarzam M, Zadhoush F. Newborn Screening for inherited metabolic disorders; news and views[J]. J Res Med Sci, 2013, 18(9): 801-808.
- [5] 王慧琴, 唐红, 吴卫东. 新疆南疆地区 2013—2015 年新生儿疾病筛查血片质量情况分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(10): 83-84, 62.
- [6] Medda E, Olivieri A, Stazi MA, et al. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003) [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(6): 765-773.
- [7] 赖婷, 李小洪, 邓奎, 等. 2006—2016 年中国新生儿疾病筛查覆盖率分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3601-3604.
- [8] Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism; a worldwide view of strategies [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(2): 175-187.
- [9] Groselj U, Tansek MZ, Smol A, et al. Newborn screening in southeastern Europe [J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(1-2): 42-45.
- [10] Rastogi MV, La Franchi SH. Congenital hypothyroidism [J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5(1): 17.
- [11] 钱家乐, 陈少科, 罗静思, 等. 广西壮族自治区 2009—2011 年先天性甲状腺功能减低症调查 [J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(7): 753-754.
- [12] Iwen KA, Lehnert H. Thyroid and pregnancy [J]. Internist (Berl), 2018, 59(7): 654-660.
- [13] King N, Bernardi LA. Thyroid function and pregnancy: a clinical guide to diagnosis and management [M]. Thyroid Disease and Reproduction, 2019.
- [14] 罗春伟. 新生儿先天性甲状腺功能减低症检出率及影响因素分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [15] 周进福, 罗金英, 赵红, 等. 125 例新生儿先天性甲状腺功能减低症围产因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(7): 747-751.
- [16] Harris KB, Pass KA. Increase in congenital hypothyroidism in New York State and in the United States [J]. Mol Genet Metab, 2007, 91(3): 268-277.
- [17] Abdelmoukter AM. Risk factors for congenital hypothyroidism in Egypt: results of a population case-control study (2003-2010) [J]. Ann Saudi Med, 2013, 33(3): 273-276.
- [18] Calvo R, Escobar MG, Escobardel YF, et al. Maternal nonthyroidal illness and fetal thyroid hormone status, as studied in the streptozotocin-induced diabetes mellitus rat model [J]. Endocrinol, 1997, 138(3): 1159-1169.
- [19] 康苏娅, 汪云, 伍理. 妊娠期糖尿病孕妇甲状腺功能及妊娠结局的研究[J]. 现代妇产科进展, 2014, 23(1): 50-52.
- [20] 罗莹, 梁涛, 何明, 等. 2012—2015 年梧州市先天性甲状腺功能减低症筛查、治疗及随访情况[J]. 广西医学, 2017, 39(6): 863-866.
- [21] 刘双, 汤欣欣, 刘华君, 等. 苏北地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3314-3317.
- [22] 孙巧玲, 李君, 崔琼, 等. 先天性甲状腺功能减低症的发病率与季节及温度相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(10): 1042-1044.
- [23] 王雪侠, 党晨滢. 2017—2020 年郑州地区新生儿先天性甲状腺功能减低症初筛阳性率变化及受季节影响的情况分析[J]. 河南医学研究, 2021, 30(18): 3429-3430.
- [24] 郑剑, 赵丽娜, 林洁, 等. 盐业体制改革后 2018 年瑞安市儿童与孕妇碘营养状况调查 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(2): 228-230.