

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2005085

论著·临床研究

极低/超低出生体重儿甲状腺功能减退的临床分析

张慧 崔蕴璞 韩彤妍 童笑梅 贾琼 周颖 姜雅楠

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 分析极低/超低出生体重(VLBW/ELBW)患儿甲状腺功能减退的危险因素和治疗情况。**方法** 选择2018年9月至2019年12月诊断为甲状腺功能减退的VLBW/ELBW患儿为病例组($n=29$),按照1:3比例匹配甲状腺功能正常的VLBW/ELBW患儿作为对照组($n=87$),比较两组患儿的临床特征,分析甲状腺功能与出生胎龄、出生体重的相关性及甲状腺功能减退的危险因素。**结果** 符合纳入标准的VLBW/ELBW患儿共162例,其中病例组29例,甲状腺功能减退发生率为17.9%。出生体重越低,甲状腺功能减退发生率越高($P<0.05$);三碘甲状腺原氨酸(T₃)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)与出生胎龄呈正相关($P<0.05$),T₃、游离甲状腺素(FT₄)与出生体重呈正相关($P<0.05$)。小于胎龄儿、多胎、孕母 ≥ 35 岁、使用多巴胺是发生甲状腺功能减退的独立危险因素($P<0.05$)。病例组中16例患儿给予左旋甲状腺素(每日5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)治疗,甲状腺功能在治疗2周后恢复正常。**结论** VLBW/ELBW患儿甲状腺功能减退的发生率较高,小于胎龄儿、多胎、孕母高龄、应用多巴胺是其发生甲状腺功能减退的危险因素,应用左旋甲状腺素治疗的患儿需定期随访,以保证用药剂量适宜。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(10): 1073-1078]

[关键词] 甲状腺功能减退;危险因素;左旋甲状腺素;极低/超低出生体重儿

A clinical analysis of hypothyroidism in very low birth weight/extremely low birth weight infants

ZHANG Hui, CUI Yun-Pu, HAN Tong-Yan, TONG Xiao-Mei, JIA Qiong, ZHOU Ying, JIANG Ya-Nan. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Cui Y-P, Email: jessypupu@sina.com)

Abstract: Objective To study the risk factors and treatment outcome of hypothyroidism in very low birth weight/extremely low birth weight (VLBW/ELBW) infants. **Methods** The VLBW/ELBW infants who were diagnosed with hypothyroidism from September 2018 to December 2019 were enrolled as the case group ($n=29$). The children with normal thyroid function, matched at a ratio of 1:3, were enrolled as the control group ($n=87$). Clinical features were compared between the two groups. The correlation of thyroid function with gestational age and birth weight and the risk factors for hypothyroidism were analyzed. **Results** A total of 162 VLBW/ELBW infants who met the inclusion criteria were enrolled, with 29 infants in the case group (an incidence rate of hypothyroidism of 17.9%). The lower the birth weight, the higher the incidence rate of hypothyroidism ($P<0.05$). Triiodothyronine (T₃) and free T₃ were positively correlated with gestational age ($P<0.05$). T₃ and free thyroxine were positively correlated with birth weight ($P<0.05$). Small for gestational age, multiple birth, maternal age ≥ 35 years, and use of dopamine were independent risk factors for hypothyroidism ($P<0.05$). In the case group, 16 infants were treated with levothyroxine (5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ daily), and the thyroid function returned to normal after 2 weeks of treatment. **Conclusions** There is a high incidence rate of hypothyroidism in VLBW/ELBW infants. Small for gestational age, multiple birth, advanced maternal age, and use of dopamine are risk factors for hypothyroidism. The infants treated with levothyroxine should be followed up regularly to ensure an appropriate dose.
[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(10): 1073-1078]

Key words: Hypothyroidism; Risk factor; Levothyroxine; Very low birth weight/extremely low birth weight infant

[收稿日期] 2020-05-14; [接受日期] 2020-07-22

[作者简介] 张慧,女,博士,主治医师。

[通信作者] 崔蕴璞,女,副主任医师。Email: jessypupu@sina.com。

甲状腺功能减退是引起儿童精神发育迟滞和体格发育落后的常见内分泌疾病之一,是可以预防和治疗的疾病^[1]。早产儿,特别是极低/超低出生体重(very low birth weight / extremely low birth weight, VLBW/ELBW)患儿是甲状腺功能减退的高危人群。Chung等^[2]研究表明,胎龄<32周的早产儿甲状腺功能减退的发生率为12%。Lee等^[3]研究显示,出生体重<1500g早产儿中8.9%出现促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)延迟升高。Scratch等^[4]研究发现极早产儿中暂时性低甲状腺素血症(transient hypothyroxinemia of prematurity, THOP)的发生率为35%~85%,这是由于出生胎龄越小、出生体重越低,下丘脑-垂体-甲状腺轴发育越不成熟,同时生后各种疾病的发生率较高,使血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)处于较低水平, TSH延迟升高^[5]。近二十年来,随着VLBW/ELBW患儿存活率提高,甲状腺功能减退的发病率也显著上升,La Gamma等^[6]研究发现超未成熟儿的甲状腺功能减退与脑瘫和认知障碍的高发生率相关,而我国尚缺乏VLBW/ELBW患儿甲状腺功能减退的临床研究资料。本研究回顾性分析2018年9月至2019年12月北京大学第三医院NICU中诊断甲状腺功能减退的VLBW/ELBW患儿,了解甲状腺功能减退发生率,分析相关危险因素及观察左旋甲状腺素治疗效果,为防治VLBW/ELBW患儿的甲状腺功能减退提供临床诊疗依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选择2018年9月至2019年12月生后6h内收入我院NICU的VLBW/ELBW患儿为研究对象。纳入标准:(1)出生体重<1500g;(2)生后2周及4周完善甲状腺功能检查。排除标准:(1)生后2周及4周末完善甲状腺功能检查;(2)先天畸形、先天性遗传代谢性疾病或染色体病。该研究通过北京大学第三医院伦理委员会批准并豁免知情同意[(2020)医伦审第(231-01)号]。

1.2 分组

诊断为甲状腺功能减退的VLBW/ELBW患儿作为病例组。按照1:3比例匹配,选取出生日期

相差<30d、出生体重相差<50g及甲状腺功能正常的VLBW/ELBW患儿为对照组。

由于VLBW/ELBW患儿常在生后2~6周出现TSH延迟升高^[5],故我院NICU对VLBW/ELBW患儿生后2周初次筛查甲状腺功能,生后4周或出院前(以较早者为准)重复筛查甲状腺功能,两次甲状腺功能均正常者定义为甲状腺功能正常。参考早产儿甲状腺功能减退的分类标准^[7],根据生后2周和4周测定的血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和TSH水平,本研究中入选甲状腺功能减退的患儿包含3类:(1)THOP:生后2周及4周TSH均正常,FT4均减低(<0.8 ng/dL)^[8];(2)先天性甲状腺功能减退(congenital hypothyroidism, CH):生后2周及4周TSH均>10 mIU/L^[9-10], FT4减低(此类包含了先天性非典型甲状腺功能减退,即TSH升高延迟者);(3)先天性代偿性甲状腺功能减退(也称高TSH血症):生后2周及4周TSH均>10 mIU/L, FT4正常。本研究病例中未发现TSH和FT4均降低的患儿。TSH、FT4正常或降低, T3、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)降低,诊断低T3综合征,常由于患儿其他疾病导致,待原发病好转后,多在1~2个月内自行恢复正常,不考虑为甲状腺本身疾病^[7],故未纳入病例组。最终,病例组29例,对照组87例。

1.3 治疗及随访方案

治疗方案^[2-3,11]:(1)CH:如TSH>20 mIU/L,立即开始治疗,左旋甲状腺素10 μg/(kg·d),每日早晨喂奶前经胃管给药;如生后2周时TSH 10~20 mIU/L,每周复查,生后4周时TSH仍>10 mIU/L,给予左旋甲状腺素10 μg/(kg·d);治疗后每2周复查甲状腺功能,依据甲状腺功能结果调整剂量,维持甲状腺功能正常(FT4维持在1.4~2.3 ng/dL, TSH<5 mIU/L)。(2)高TSH血症:治疗同CH患儿。(3)THOP:生后2周FT4降低,每周复查,生后4周FT4仍降低,给予左旋甲状腺素5 μg/(kg·d),治疗后每2周复查甲状腺功能,维持甲状腺功能正常,用药疗程4~6周。

随访方案^[7]:生后6个月内每1~2个月复查1次甲状腺功能;生后6个月至3岁,每3~4个月复查1次甲状腺功能,根据FT4和TSH水平,逐渐调整药物剂量,之后每间隔6~12个月随访1次。

1.4 临床资料收集

通过本院病案科电子病例系统查询符合入组标准的病例,设计临床调查表,收集临床资料,包括:孕母资料、新生儿出生及诊疗资料、甲状腺功能数据及左旋甲状腺素治疗情况。早发败血症、宫内感染性肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征诊断标准参照《实用新生儿学》第4版^[12]。

1.5 甲状腺功能检测

所有患儿于清晨喂奶前取肘正中静脉或贵要静脉血2 mL,应用化学发光方法检测甲状腺功能,包括5项:T3、T4、FT3、FT4和TSH。

1.6 统计学分析

采用SPSS 25.0统计软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本t检验;偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,配对样本比较采用Wilcoxon符号秩和检验。计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法,不同出生胎龄和出生体重组间率的比较采用趋势 χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析出生胎龄、出生体重与T3、T4、FT3、FT4、TSH的关系。采用多因素logistic回归分析甲状腺功能减退的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 $|r_s| \geq 0.8$ 为高度相关, $0.5 \leq |r_s| < 0.8$ 为中度相关, $0.3 \leq |r_s| < 0.5$ 为低度相关, $|r_s| < 0.3$ 相关程度极弱,可视为不相关。

2 结果

2.1 甲状腺功能减退的发生率

研究期间共符合纳入标准的VLBW/ELBW患儿162人,其中诊断甲状腺功能减退29例,发生率为17.9%。ELBW患儿甲状腺功能减退发生率为27.8%(15/54),VLBW患儿甲状腺功能减退发生率为13.0%(14/108)。根据出生胎龄和出生体重不同行趋势 χ^2 检验,结果显示出生体重越低,甲状腺功能减退发生率越高($P < 0.05$),见表1。

29例甲状腺功能减退患儿中包含CH 8例(28%)、高TSH血症16例(55%)和THOP 5例(17%)。ELBW患儿甲状腺功能减退发生率、CH发生率明显高于VLBW患儿($P < 0.05$),见表2。

表1 甲状腺功能减退发生率与出生胎龄、出生体重的关系 [n(%)]

项目	例数	甲状腺功能减退发生率	χ^2 趋势值	P值
胎龄(周)				
<28	35	6(17.1)	0.025	0.874
28~	112	21(18.8)		
32~34	15	2(13.3)		
出生体重(g)				
<1 000	54	15(28)	4.531	0.033
1 000~	65	9(14)		
1 300~1 499	43	5(12)		

表2 ELBW/VLBW患儿的甲状腺功能减退分布及发生率比较 [n(%)]

组别	例数	甲状腺功能减退	CH	高TSH血症	THOP
ELBW组	54	15(27.8)	6(11.1)	8(14.8)	1(1.9)
VLBW组	108	14(13.0)	2(1.8)	8(7.4)	4(3.7)
χ^2 值		5.376	4.750	2.219	0.026
P值		0.020	0.029	0.136	0.872

注:[ELBW]超低出生体重;[VLBW]极低出生体重;[CH]先天性甲状腺功能减退;[TSH]促甲状腺激素;[THOP]暂时性低甲状腺素血症。

2.2 生后2周首次筛查的甲状腺功能与出生胎龄、出生体重的相关性

T3、FT3与出生胎龄呈正相关(分别 $r=0.392$ 、 0.325 , $P < 0.05$),提示出生胎龄越小,T3、FT3水平越低;T3、FT4与出生体重呈正相关(分别 $r=0.302$ 、 0.402 , $P < 0.05$),提示出生体重越低,T3、FT4水平越低。见表3。

表3 生后2周首次甲状腺功能与出生胎龄、出生体重的相关性

项目	胎龄		出生体重	
	r_s	P	r_s	P
T3	0.392	<0.001	0.302	<0.001
T4	0.201	0.010	0.172	0.029
FT3	0.325	<0.001	0.264	0.001
FT4	0.185	0.018	0.402	<0.001
TSH	-0.019	0.812	-0.214	0.006

注:[T3]三碘甲状腺原氨酸;[T4]甲状腺素;[FT3]游离三碘甲状腺原氨酸;[FT4]游离甲状腺素;[TSH]促甲状腺激素。

2.3 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的危险因素

病例组小于胎龄儿、男婴、多胎、孕母 ≥ 35 岁、应用多巴胺比例高于对照组 ($P<0.05$, 表4)。将上述差异有统计学意义的单因素进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示小于胎龄儿、多胎、孕母 ≥ 35 岁、应用多巴胺是 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表5。

表4 对照组与病例组患儿的单因素分析

项目	对照组 (n=87)	病例组 (n=29)	t/χ^2 值	P 值
出生胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	28.9 \pm 2.1	29.1 \pm 2.0	0.332	0.740
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1059 \pm 219	1046 \pm 223	-0.265	0.792
小于胎龄儿 [n(%)]	17(20)	11(38)	4.017	0.045
男婴 [n(%)]	40(46)	20(69)	4.603	0.032
多胎 [n(%)]	32(37)	19(66)	7.290	0.007
孕母 ≥ 35 岁 [n(%)]	20(23)	14(48)	4.274	0.039
辅助生育 [n(%)]	18(21)	6(21)	0	1.000
剖宫产 [n(%)]	60(69)	21(72)	0.123	0.726
妊娠合并高血压 [n(%)]	33(38)	7(24)	1.832	0.176
妊娠合并糖尿病 [n(%)]	27(31)	7(24)	0.499	0.480
妊娠合并甲状腺功能减退 [n(%)]	11(13)	3(10)	0	1.000
母孕期口服左旋甲状腺素 [n(%)]	8(9)	2(7)	0	1.000
母孕期感染 [n(%)]	9(10)	2(7)	0.033	0.855
产前用地塞米松 [n(%)]	78(90)	26(90)	0	1.000
围生期缺氧 [n(%)]	32(37)	10(34)	0.050	0.823
早发败血症 [n(%)]	1(1)	1(3)	-	0.439
宫内感染性肺炎 [n(%)]	16(18)	3(10)	0.525	0.469
母乳喂养 [n(%)]	71(82)	27(93)	1.403	0.236
NRDS[n(%)]	50(57)	13(45)	1.401	0.237
应用多巴胺 [n(%)]	13(15)	11(38)	7.005	0.008

注: [NRDS] 新生儿呼吸窘迫综合征。

表5 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的多因素 logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
小于胎龄儿	1.351	1.351	5.027	3.860(1.185~12.570)	0.025
男婴	0.557	0.557	1.083	1.746(0.611~4.984)	0.298
多胎	1.091	1.091	4.212	2.979(1.050~8.447)	0.040
孕母 ≥ 35 岁	1.399	1.399	6.746	4.053(1.410~11.652)	0.009
应用多巴胺	1.265	1.265	4.211	3.542(1.050~8.477)	0.039

注: [VLBW/ELBW] 极低/超低出生体重。

2.4 治疗及随访

8例CH患儿均给予左旋甲状腺素(每日10 μ g/kg)治疗, 治疗2周后T3、T4、FT3、FT4水平高于治疗前 ($P<0.05$), TSH水平低于治疗前 ($P<0.05$), 甲状腺功能均恢复正常, 见表6。CH患儿均参与了随访, 目前随访的最大矫正月龄是14个月, 最小是6个月, 部分患儿左旋甲状腺素剂量已减至2~5 μ g/(kg \cdot d), 监测甲状腺功能正常。

高TSH血症患儿中仅有3例在生后4周接受左旋甲状腺素(每日10 μ g/kg)治疗, 治疗2周后TSH水平均 <5 mIU/L; 未经治疗的患儿在生后6~8周监测的TSH水平均自行降至正常, 且未出现FT4水平降低。只有3例接受药物治疗的患儿参与了随访, 目前随访的最大矫正月龄是9个月, 药物用量已调整至3 μ g/(kg \cdot d), 监测甲状腺功能正常。

5例THOP患儿均给予左旋甲状腺素(每日5 μ g/kg)治疗, 治疗2周后FT4均升至正常水平, 用药疗程4~6周, 停药后随访至生后3个月, 监测甲状腺功能均正常。

表6 CH 患儿应用左旋甲状腺素治疗前后甲状腺功能比较 [M(P_{25} , P_{75})]

项目	治疗前 (n=8)	治疗2周后 (n=8)	Z 值	P 值
T3(ng/dL)	0.61(0.43, 0.77)	0.83(0.79, 0.90)	-2.240	0.025
T4(ng/dL)	2.25(1.20, 4.05)	9.35(7.52, 11.12)	-2.521	0.012
FT3(ng/dL)	1.98(1.76, 2.33)	2.57(2.39, 2.76)	-2.380	0.017
FT4(ng/dL)	0.60(0.37, 0.74)	1.75(1.50, 1.87)	-2.524	0.012
TSH(mIU/L)	52.82(28.22, 145.06)	1.22(0.54, 3.14)	-2.521	0.012

注: [T3] 三碘甲状腺原氨酸; [T4] 甲状腺素; [FT3] 游离三碘甲状腺原氨酸; [FT4] 游离甲状腺素; [TSH] 促甲状腺激素; [CH] 先天性甲状腺功能减退。

3 讨论

VLBW/ELBW 患儿甲状腺功能减退的患病率显著高于正常足月新生儿^[5]。韩国一项研究发现出生体重 <1 500 g 早产儿甲状腺功能减退的发生率为 12.2% (30/246)，其中包含 CH 5 例、高 TSH 血症 24 例、THOP 1 例^[3]。本研究显示，我院 VLBW/ELBW 患儿甲状腺功能减退的发生率为 17.9%，略高于国外研究数据，考虑可能与定义 FT4 减低和 TSH 升高的参考值不同有关。目前对于早产儿 FT4 和 TSH 参考值并没有统一标准，上述韩国的研究将 FT4<0.7 ng/dL 定义为 FT4 减低，TSH>20 mIU/L 定义为 TSH 升高；而本研究采用 FT4 低限界值为 0.8 ng/dL^[8]，TSH 高限界值为 10 mIU/L^[9-10]。本研究中高 TSH 血症最多、THOP 最少，与上述研究^[3]相似。VLBW/ELBW 患儿生后早期常会出现一过性低甲状腺素血症，伴随着下丘脑-垂体-甲状腺轴的逐渐成熟，通常在 2~3 周内消失^[5]，本研究及上述韩国研究均重复筛查了甲状腺功能，2 次 FT4 均降低才被纳入 THOP，故其发生率没有 Scratch 等^[4]研究报道的高。出生体重越低，甲状腺功能减退发生率越高，ELBW 患儿不仅甲状腺功能减退发生率高于 VLBW 患儿，CH 的发生率也显著高于 VLBW 患儿，提示 ELBW 较 VLBW 患儿更易患甲状腺功能减退及 CH。

van Wassenaer 等^[13]研究发现，出生胎龄越小的早产儿 T3、FT4 水平明显低于胎龄较大的早产儿或足月儿。Williams 等^[14]研究表明出生胎龄 23~40 周的新生儿中，生后 14 d 监测的 T4、FT4 和 T3 水平随胎龄的增加而升高。本研究也发现生后 2 周监测的 T3、FT3 与出生胎龄呈正相关，T3、FT4 与出生体重呈正相关，出生胎龄越小、出生体重越低，T3、FT3 和 FT4 水平越低。分析原因可能与早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴尚不成熟，甲状腺素结合球蛋白合成不足，T4 向 T3 转换障碍，以及Ⅲ型脱碘酶活性增加等有关^[14]。

研究表明，出生胎龄、出生体重、男婴、围生期缺氧、孕母高龄、妊娠合并症（如高血压、糖尿病、甲状腺疾病），以及早产儿常见合并症如新生儿呼吸窘迫综合征、败血症，可能影响胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴的发育，降低 T3、T4 和甲状腺素结合球蛋白水平，影响新生儿甲状腺

功能^[15-18]。也有研究发现，多胎与延迟性 TSH 升高相关^[19]。Lee 等^[3]发现小于胎龄儿是出生体重 <1 500 g 早产儿甲状腺功能减退的危险因素。本研究也发现小于胎龄儿、多胎、孕母高龄是 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的独立危险因素；由于病例组和对照组匹配时出生体重相差 <50 g，故两组在出生体重比较上无显著性差异；病例组男婴比例显著高于对照组，但男婴并非 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的独立危险因素。应用多巴胺，可抑制 TSH 分泌，从而影响甲状腺功能^[16]，本研究也发现多巴胺是 VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的独立危险因素。因此，存在上述独立危险因素的 VLBW/ELBW 患儿需要重复筛查甲状腺功能，警惕甲状腺功能减退的发生。

VLBW/ELBW 患儿发生甲状腺功能减退的风险很大，演变为暂时性或持续性甲状腺功能减退的过程是不可预测的^[20]。一般建议诊断为 CH 的患儿给予左旋甲状腺素治疗^[21]，但也有研究表明，过度治疗的 CH 患儿神经发育结果存在潜在的风险，会导致认知能力的降低^[22]。本研究对所有 CH 患儿均给予左旋甲状腺素（每日 10 μg/kg）治疗，治疗 2 周后 FT4、TSH 水平均恢复至正常范围。目前高 TSH 血症在治疗上存在争议，一般建议对持续性高 TSH 血症给予左旋甲状腺素治疗，但起始剂量要酌减^[11]。本研究中仅少部分高 TSH 血症患儿给予药物治疗，随访中甲状腺功能正常；针对未治疗的患儿应密切随访甲状腺功能，警惕演变为永久性 CH。

THOP 是否需要甲状腺素替代治疗也有很大争议。Chung 等^[2]研究表明，大多数 FT4 在生后前 3 周无需补充甲状腺素可自行升至正常水平，但如果在生后 3 周内 FT4 水平持续减低，应考虑补充甲状腺素治疗。van Wassenaer 等^[23]研究发现出生胎龄 <28 周的低甲状腺素血症患儿补充甲状腺素可以在 10 岁时获得较好的神经发育结果。但 Uchiyama 等^[8]研究表明，对生后 2~4 周内 FT4 水平低但 TSH 无升高的 VLBW 患儿补充左旋甲状腺素，随访到校正年龄 18 个月时发现对生长和神经发育结局无有利影响，未能降低生长发育迟缓和脑瘫的发生率。本研究 5 例 THOP 患儿出生胎龄偏小，为 26~29 周，且生后 4 周内持续 FT4 减低，故给予小剂量左旋甲状腺素（每日 5 μg/kg）治疗，

治疗2周后FT4升至正常范围,总疗程为4~6周,随访至生后3个月,监测甲状腺功能正常,但仍需要长期随访甲状腺功能和神经发育情况。

本研究仅有16例甲状腺功能减退患儿参与了随访,且只获得了甲状腺功能数据,未获取患儿神经发育情况。鉴于甲状腺功能减退可能会导致患儿脑瘫和认知障碍的发生,下一步研究将对这些患儿定期随访并评估神经发育情况,积累临床诊疗经验。

综上所述,VLBW/ELBW患儿发生甲状腺功能减退风险很大,多胎、小于胎龄儿、孕母高龄、使用多巴胺是VLBW/ELBW患儿发生甲状腺功能减退的独立危险因素。针对甲状腺功能减退患儿,给予左旋甲状腺素(每日5~10 μg/kg)治疗2周后,FT4、TSH水平可以恢复正常,虽然大多数甲状腺功能减退是短暂的,但停药后应考虑密切随访,以避免漏诊持续性甲状腺功能减退,且需要定期评估甲状腺功能减退患儿的神经发育情况。

[参 考 文 献]

[1] Jacob H, Peters C. Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015, 100(5): 260-263.

[2] Chung HR, Shin CH, Yang SW, et al. High incidence of thyroid dysfunction in preterm infants[J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(4): 627-631.

[3] Lee JH, Kim SW, Jeon GW, et al. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants[J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(6): 224-229.

[4] Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years[J]. Pediatrics, 2014, 133(4): e955-e963.

[5] Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(1): 15-21.

[6] La Gamma EF, van Wassenae AG, Ares S, et al. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation[J]. Pediatrics, 2009, 124(2): e258-e268.

[7] 刘俐,姜斌. 早产儿甲状腺功能减退[J]. 中华新生儿科杂志, 2019, 34(2): 151-154.

[8] Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, et al. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(1-2): 177-182.

[9] American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism[J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 2290-2303.

[10] Sun X, Lemyre B, Nan X, et al. Free thyroxine and thyroid-stimulating hormone reference intervals in very low birth weight infants at 3-6 weeks of life with the Beckman Coulter Unicel DxI 800[J]. Clin Biochem, 2014, 47(1-2): 16-18.

[11] 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.

[12] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-344, 401-402, 395-398.

[13] van Wassenae AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth[J]. Semin Neonatol, 2004, 9(1): 3-11.

[14] Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5314-5320.

[15] 陈浪辉,张伟忠,黄太伟,等. 惠州地区不同胎龄早产儿甲状腺功能检测及影响因素分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(4): 238-241.

[16] Zung A, Bier Palmon R, Golan A, et al. Risk factors for the development of delayed TSH elevation in neonatal intensive care unit newborns[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8): 3050-3055.

[17] 罗春伟,赵德华,梁歌,等. 母亲相关因素与新生儿先天性甲状腺功能减低症易感性的病例对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 37-41.

[18] Alimohamadi Y, Taghdir M, Sepandi M. Statistical data analysis of the risk factors of neonatal congenital hypothyroidism in Khuzestan Province, Iran[J]. Data Brief, 2018, 21: 2510-2514.

[19] Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, et al. Increased congenital hypothyroidism detection in preterm infants with serial newborn screening[J]. J Pediatr, 2019, 207: 220-225.

[20] Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr, 2014, 164(6): 1296-1302.

[21] 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.

[22] Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, et al. Cognitive development in congenital hypothyroidism: is overtreatment a greater threat than undertreatment?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4499-4506.

[23] van Wassenae AG, Westera J, Houtzager BA, et al. Ten-year follow-up of children born at <30 weeks' gestational age supplemented with thyroxine in the neonatal period in a randomized, controlled trial[J]. Pediatrics, 2005, 116(5): e613-e618.

(本文编辑: 王颖)