

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

罗春伟¹ 赵德华² 梁歌¹ 张洁² 孟云² 贾梦丹² 卢洁¹

(1. 郑州大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系, 河南 郑州 450001;
2. 郑州大学第三附属医院, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 研究母亲相关因素与新生儿先天性甲状腺功能减低症(CH)易感性的关联。**方法** 采用病例-对照研究设计,以2016年1月1日至2017年12月31日在河南省新生儿疾病筛查中心确诊的CH新生儿作为病例,按照1:1比例匹配同性别和出生日期相近的健康新生儿作为对照。采用条件logistic回归及相加相乘交互作用分析评估新生儿CH易感性的风险因素。**结果** 该期间共筛查新生儿2771661例,确诊CH1494例,粗发病率53.9/10万。完成电话问卷调查且数据合格的CH患儿、对照共843对。条件logistic回归分析显示,母亲生育年龄大、学历低、居住在农村、甲状腺疾病家族史、孕期甲醛接触史、孕期射线接触史、孕期用药史是新生儿CH发生的风险因素(均 $P<0.05$),而母亲年龄低、孕期使用黄体酮类保胎药是新生儿CH的保护因素(均 $P<0.05$)。**结论** 母亲生育年龄大、学历低、居住在农村、甲状腺疾病家族史、孕期甲醛接触史、孕期射线接触史及孕期用药史可增加新生儿CH的易感性。**[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 37-41]**

[关键词] 先天性甲状腺功能减低症; 病例-对照研究; 危险因素; 新生儿

Association of related maternal factors with susceptibility to congenital hypothyroidism: a case-control study

LUO Chun-Wei, ZHAO De-Hua, LIANG Ge, ZHANG Jie, MENG Yun, JIA Meng-Dan, LU Jie. Department of Epidemiology and Health Statistics, College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China (Lu J, Email: hanyaa800@zzu.edu.cn)

Abstract: Objective To study the association of related maternal factors with the susceptibility to congenital hypothyroidism (CH) in neonates. **Methods** A case-control study was designed. The neonates who were diagnosed with CH in Neonatal Screening Center of Henan Province from January 1, 2016 to December 31, 2017 were enrolled as cases. Healthy neonates, matched for sex and age were enrolled as controls. A conditional logistic regression analysis and additive and multiplicative interaction analyses were used to identify the risk factors for susceptibility to CH. **Results** A total of 2771661 neonates were screened during this period, among whom 1494 neonates were diagnosed with CH, with a crude incidence rate of 53.9/100000. A total of 843 pairs of the cases and the controls completed the telephone survey and provided qualified data. The conditional logistic regression analysis showed that an older maternal age at delivery, a low educational level in mothers, living in the rural area, a family history of thyroid diseases, histories of exposure to formaldehyde during pregnancy, exposure to radiation during pregnancy, and medication during pregnancy, were risk factors for CH ($P<0.05$), while low maternal age at delivery and progesterone intake during pregnancy were protective factors against CH ($P<0.05$). **Conclusions** An older maternal age at delivery, a low educational level in mothers, living in the rural area, a family history of thyroid diseases, and histories of exposure to formaldehyde during pregnancy, exposure to radiation during pregnancy and medication during pregnancy may increase the susceptibility to CH in neonates.

[Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 37-41]

Key words: Congenital hypothyroidism; Case-control study; Risk factor; Neonate

[收稿日期] 2019-08-28; **[接受日期]** 2019-11-29

[作者简介] 罗春伟,男,硕士研究生。

[通信作者] 卢洁,女,副教授。Email: hanyaa800@zzu.edu.cn。

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是由于遗传基因^[1-2]和外界环境因素^[3]致使新生儿甲状腺功能紊乱,引起新生儿出生后甲状腺功能减退,不能合成或分泌足够的甲状腺激素,导致患儿严重的神经发育障碍^[4]和体格发育落后甚至不可逆性损伤。此病在新生儿期若不能及时发现、治疗,会导致后期儿童智力低下,严重者成年后生活不能自理,为家庭甚至社会带来沉重的负担^[5]。有研究表明CH的发生与新生儿性别和妊娠胎龄数有关^[6]。另有研究表明,CH的发生与新生儿体重、胎龄、种族、父母年龄及教育程度、孕期接触史等存在关联^[7]。目前,母亲相关因素与新生儿CH发病易感性的关联研究尚不充分。本研究采用病例-对照设计的研究,探讨母亲相关因素与新生儿CH易感性的关联,旨在为CH一级预防策略的制订、提高出生人口素质提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究主要依托于河南省妇幼保健院新生儿疾病筛查中心,该中心是河南省官方指定的新生儿疾病筛查中心,全面负责该省新生儿CH、苯丙酮尿症等的筛查、治疗与随访工作。从筛查中心数据库中选取2016年1月1日至2017年12月31日出生、确诊为CH患儿进入病例组,并剔除患有其他出生缺陷、失访、死亡及不配合调查的患儿按照1:1原则,选取出生日期不超过30d、性别相同并排除其他疾病的非CH患儿进入对照组。

1.2 研究变量、协变量及其定义

以母亲相关因素为主要研究变量,包括年龄、民族、居住地、学历、分娩方式、分娩胎龄数、孕期用药史、孕期甲醛接触史、孕期射线接触史、甲状腺疾病家族史、黄体酮类保胎药使用史等11个变量。其中黄体酮类保胎药使用史是指孕早期时黄体酮低于参考标准^[8],遵医嘱口服或注射使用黄体酮类保胎药;以新生儿及父亲相关因素共7个变量作为协变量,包括新生儿身长、体重、胎龄、黄疸史、缺氧史及父亲年龄、学历。新生儿缺氧指围产期窒息导致脑的缺氧缺血性损害^[9-10]。

1.3 质量控制

调查前统一培训并考核调查人员,制订纳入标准。问卷前后设置的问题做逻辑审查以控制回忆性偏倚。告知被纳入研究对象本次研究的目的与意义,且承诺不泄露个人信息,以便研究对象提供真实可靠的信息以及全力的配合。

1.4 统计学分析

数据录入采用EpiData3.1软件进行,统计分析采用SPSS 24.0软件,计数资料使用频数和百分率(%)表示。组间比较采用 χ^2 检验。有序资料的比较采用Wilcoxon秩和检验。采用条件logistic回归分析法研究变量与新生儿CH的易感性,进入、剔除标准均为 $\alpha=0.05$,计算OR值及95%的置信区间(95%CI)。对CH易感性相关的变量采用条件logistic回归模型作相乘交互作用分析,用EXCEL计算表做相加交互作用分析;检验水准 $\alpha=0.05$ ($P<0.05$ 为差异有统计学意义)。

2 结果

2.1 基本情况

研究期间共筛查新生儿2771661例,确诊CH1494例,粗发病率为53.9/10万。剔除失访患儿409例,监护人拒绝配合219例,死亡23例,最终有843例患儿纳入病例组。病例、对照两组新生儿及其父亲的基本特征见表1,其中新生儿出生身长、体重、胎龄、缺氧史、黄疸史、父亲生育年龄及文化程度的比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表1 病例组和对照组的基本情况

变量	对照组 (n=843)	病例组 (n=843)	χ^2/t 值	P值
新生儿身长($\bar{x} \pm s$, cm)	50.3 $\pm$ 1.7	50.1 $\pm$ 1.3	8.259	0.004
新生儿体重($\bar{x} \pm s$, g)	3360 $\pm$ 480	3411 $\pm$ 1101	4.483	0.034
新生儿缺氧史[n(%)]	19(2.3)	40(4.7)	11.283	0.001
新生儿黄疸史[n(%)]	70(8.3)	200(23.7)	81.210	<0.001
新生儿胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	39.2 $\pm$ 2.6	39.4 $\pm$ 1.6	4.873	0.027
父亲生育年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	25 $\pm$ 3	27 $\pm$ 5	188.110	<0.001
父亲文化程度[n(%)]				
大专及以上学历	330(39.1)	155(18.4)	93.031	<0.001
大专以下学历	513(60.9)	688(81.6)		

2.2 母亲相关因素与新生儿 CH 的关联

研究母亲相关因素某一特定变量与新生儿 CH 的关联时,以新生儿及父亲相关变量为协变量,其余研究变量为调整变量。单因素分析和多因素分

析均显示,孕妇年龄、文化程度、居住地、分娩方式、甲状腺疾病家族史、黄体酮类保胎药使用史、孕期甲醛接触史、孕期射线接触史、孕期用药史与新生儿 CH 的发生有显著关联(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 母亲相关因素与新生儿 CH 关联的条件 logistic 回归分析 [n (%)]

变量	对照组 (n=843)	病例组 (n=843)	单因素分析		多因素分析	
			OR 及 95%CI	P 值	OR 及 95%CI	P 值
年龄						
<21 岁	42(5.0)	9(1.1)	0.37(0.17~0.82)	0.014	0.16(0.05~0.51)	0.002
21 岁 ~	427(50.7)	208(24.7)	1.00		1.00	
26 岁 ~	329(39.0)	387(45.9)	2.57(2.00~3.31)	<0.001	4.38(2.81~6.83)	<0.001
31 岁 ~	36(4.3)	121(14.4)	8.48(5.27~13.63)	<0.001	8.13(3.54~18.70)	<0.001
≥ 35 岁	9(1.1)	118(14.0)	40.75(17.26~96.25)	<0.001	13.35(3.40~52.38)	<0.001
民族						
汉族	830(98.5)	829(98.3)	1.00		1.00	
少数民族	13(1.5)	17(1.7)	1.083(0.494~2.374)	0.841	1.836(0.701~4.812)	0.216
文化程度						
大专及以上	330(39.1)	148(17.6)	1.00		1.00	
大专以下	513(60.9)	659(82.4)	3.22(2.51~4.13)	<0.001	3.43(2.37~4.97)	<0.001
居住地						
城市	329(39.0)	194(23.0)	1.00		1.00	
农村	514(61.0)	649(77.0)	2.31(1.83~2.91)	<0.001	1.54(1.09~2.20)	0.015
分娩方式						
顺产	444(52.7)	381(45.2)	1.00		1.00	
剖宫产	399(47.3)	462(54.8)	1.37(1.12~1.63)	0.002	1.45(1.12~1.89)	0.005
妊娠胎儿数						
单胎	833(98.8)	822(97.5)	1.00		1.00	
多胎	10(1.2)	21(2.5)	2.22(1.01~4.88)	0.039	1.95(0.72~5.30)	0.191
甲状腺疾病家族史						
无	837(99.3)	784(93.0)	1.00		1.00	
有	6(0.7)	59(7.0)	11.60(4.65~28.92)	<0.001	8.79(3.18~24.29)	<0.001
孕期黄体酮使用史						
无	754(89.4)	829(98.3)	1.00		1.00	
有	89(10.6)	14(1.7)	0.13(0.07~0.24)	<0.001	0.18(0.09~0.37)	<0.001
孕期甲醛接触史						
无	83(99.1)	788(93.5)	1.00		1.00	
有	8(0.9)	55(6.5)	7.71(3.51~16.95)	<0.001	7.32(3.09~17.37)	<0.001
孕期射线接触史						
无	838(99.4)	803(95.3)	1.00		1.00	
有	5(0.6)	40(4.7)	8.00(3.15~20.27)	<0.001	6.96(2.42~20.03)	<0.001
孕期用药史						
无	832(98.7)	45(88.4)	1.00		1.00	
有	11(1.3)	98(11.6)	8.91(4.78~16.62)	<0.001	8.39(4.20~16.73)	<0.001

2.3 交互作用分析

孕妇生育年龄与黄体酮使用史之间存在交互

作用 ($P=0.049$) ; 孕妇生育年龄与其他风险因素间不存在相乘或相加交互作用 ($P>0.05$) 。见表 3。

表 3 孕妇年龄与环境因素的交互作用

变量	相乘交互作用		相加交互作用		
	OR(95%CI)	P 值	RERI(95%CI)	AP(95%CI)	SI(95%CI)
年龄	1.27(1.22~1.32)	<0.001			
黄体酮使用史	<0.001(0~0.16)	0.016			
年龄 × 黄体酮使用史	1.34(1.00~1.80)	0.049	26.60(-36.40~89.60)	0.55(-0.17~1.27)	2.30(0.43~12.21)
年龄	3.62(2.94~4.48)	<0.001			
甲醛接触史	6.89(2.47~19.22)	<0.001			
年龄 × 甲醛接触史	1.23(0.26~5.85)	0.256	21.11(-15.63~57.86)	0.69(0.26~1.12)	3.48(0.80~15.05)
年龄	3.65(2.97~4.50)	<0.001			
射线接触史	9.09(2.54~32.57)	<0.001			
年龄 × 射线接触史	0.99(0.14~6.56)	0.965	20.07(-27.12~67.26)	0.63(-0.01~1.27)	2.87(0.46~17.86)
年龄	3.79(3.05~4.70)	<0.001			
用药史	15.47(5.92~40.39)	<0.001			
年龄 × 用药史	0.48(0.13~1.71)	0.245	9.60(-17.90~37.08)	0.34(-0.41~1.10)	1.56(0.46~5.22)

注: [RERI] 交互作用相对超危险度; [AP] 归因比; [SI] 交互作用指数。

3 讨论

甲状腺的发育易受母亲妊娠期因素及外界环境的影响^[12]。有研究表明, 40 岁以上产妇生育新生儿患 CH 的风险明显高于 20 岁以上和 30 岁以上产妇, 20 岁以下产妇生育新生儿患 CH 风险相对高龄产妇有明显的下降^[11]。本研究显示高龄产妇是新生儿 CH 发病高危因素之一。孕早期时, 胚胎发育依赖于母体甲状腺素, 随着年龄的增加, 孕妇下丘脑-垂体-甲状腺轴功能减退, 释放促甲状腺素作用减弱, 从而影响胚胎期新生儿甲状腺的发育, 导致新生儿 CH 的发生^[12]。有文献报道, 居住在农村的孕妇所生育的新生儿发生 CH 的风险是城市的 3.45 倍^[13]。本研究也显示居住在农村的孕妇所生育的新生儿发生 CH 的风险较城市显著增加 ($OR=1.54$)。这可能是由于新生儿筛查项目是由城市逐渐向农村推广, 与农村相比, 城市开展新生儿筛查项目较早, 宣传力度较大, 疾病预防工作做得更好^[14]。

本研究多因素分析显示, 孕妇分娩方式对新生儿 CH 发生也有一定的影响, 相对于顺产出生的新生儿, 剖宫产出生的新生儿患 CH 的风险显著增加 ($OR=1.45$)。这可能是由于剖宫产分娩通过压力因素影响胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴的发育, 从而导致新生儿 CH 的发生^[15]。目前孕妇受教育程度与新生儿 CH 之间的关联并未完全清楚。Abdelmuktader 等^[16]的研究未发现母亲教育程度与

新生儿 CH 之间的关联, 而 Connelly 等^[17]的研究发现母亲受教育程度与新生儿 CH 的发生呈负相关。本研究显示, 孕妇低学历是新生儿 CH 发生的危险因素之一, 可能与孕妇受教育程度较低, 对 CH 的发生及后果认识不足, 对 CH 的预防重视不够有关。

本研究多因素分析发现, 有甲状腺疾病家族史孕妇所生育的新生儿发生 CH 的风险远高于无家族史孕妇 ($OR=8.79$), 与国内外一些相关研究结果^[18-19]一致。在甲状腺激素生物合成途径中, 任何已知步骤和未知基因的突变均能引起 CH 的发生, 而已知的甲状腺球蛋白基因突变^[20]和甲状腺特异因子遗传缺陷是导致甲状腺素合成障碍的主要因素, 这些因素主要通过延缓碘离子穿过顶膜、碘离子捕获障碍、影响滤泡腔内碘离子的有机化^[21]等过程导致甲状腺素合成障碍。

本研究多因素分析显示, 孕妇在孕期内接触射线 ($OR=6.96$)、甲醛 ($OR=7.32$) 及孕期用药 ($OR=8.39$) 均与新生儿 CH 的发生存在关联。射线可对胚胎产生巨大的影响, 并可以通过其放射性作用直接或间接影响胚胎期胎儿甲状腺的发育, 致使新生儿 CH 的发生^[22]。有研究已经表明, 胎儿甲状腺组织的发生、发育在妊娠早期已基本完成, 若这一时期孕妇暴露于特定的危险因素如服用化学类药物、接触化学物质则可导致甲状腺发育迟缓导致新生儿 CH 的发生, 国内有报道也为此提供了支持证据^[23]。本研究多因素分析还显示,

孕妇在孕期内使用孕激素类保胎药可以减低新生儿发生CH的风险,即孕激素类保胎药是CH发生的保护因素,这可能与以下两点有关:(1)孕激素可以和甲状腺组织内的孕激素受体相结合,促进甲状腺组织的增生,进而减少了CH的发生;(2)孕激素与促甲状腺释放激素具有协同作用,可以作用于垂体,使垂体释放促甲状腺激素,促甲状腺激素作用于甲状腺,使甲状腺分泌和释放甲状腺素,有利于减少CH的发生^[24]。本研究交互作用显示,孕妇年龄与黄体酮使用史交互作用显著,提示孕妇年龄对新生儿CH发生的影响与孕期使用黄体酮存在一定关联,故孕期内黄体酮低于正常值的孕妇可以适量补充黄体酮^[24],以避免新生儿CH的发生。

综上,本研究显示,母亲生育年龄大、学历低、居住在农村、甲状腺疾病家族史、孕期甲醛接触史、孕期射线接触史及孕期用药史可增加新生儿CH的易感性。本研究存在一定的局限性,首先,以电话问卷的方式收集新生儿及其父母数年前或更久前的暴露的相关信息,会不可避免地产生回忆偏倚或报告偏倚;其次,本研究采用的是病例对照研究,仅能得出母亲相关因素与新生儿CH发生风险之间的关联,但不能推断因果关联。因此,有关孕妇暴露因素与新生儿CH关联的研究,还需大规模出生队列研究进行检验。

【参 考 文 献】

- [1] Persani L, Rurale G, de Filippis T, et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2018, 32(4): 387-396.
- [2] 黄晓东, 顾学范, 沈永年, 等. 先天性甲状腺功能减低症的Pax8基因研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(4): 279-280.
- [3] Trumpff C, Vandevijvere S, Moreno-Reyes R, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone level is influenced by neonatal, maternal, and pregnancy factors[J]. Nutr Res, 2015, 35(11): 975-981.
- [4] Wassner AJ. Congenital hypothyroidism[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(1): 1-18.
- [5] Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2017, 2017: 11.
- [6] 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.
- [7] Rezaeian S, Poorolajal J, Moghimbegi A, et al. Risk factors of congenital hypothyroidism using propensity score: a matched case-control study[J]. J Res Health Sci, 2013, 13(2): 151-156.
- [8] 熊涛, 刘利航, 谢建渝. 早孕妇女血孕酮和人绒毛膜促性腺激素的生物参考区间及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(6): 448-450.
- [9] 鲍珊, 杨晓燕, 唐军, 等. 新生儿黄疸研究现状的共词分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(8): 820-823.
- [10] 王鑫, 姜泓. 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2019, 36(2): 194-197.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Keshavarzian E, Valipour AA, Maracy MR. The incidence of congenital hypothyroidism and its determinants from 2012 to 2014 in Shadegan, Iran: a case-control study[J]. Epidemiol Health, 2016, 38: e2016021.
- [14] 顾学范, 王治国. 中国580万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2): 27-30.
- [15] Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, et al. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status[J]. Thyroid, 2008, 18(1): 67-76.
- [16] Abdelmuktader 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.
- [17] Connelly JF, Rickards AL, Coakley JC, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 2: Treatment, progress and outcome[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2001, 14(9): 1611-1634.
- [18] 付春云, 张淑杰, 罗仕玉, 等. 甲状腺素合成障碍性甲状腺功能减退症五例分子遗传学分析[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(6): 433-436.
- [19] Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism[J]. J Med Genet, 2005, 42(5): 379-389.
- [20] 张元凤, 李堂, 苏乃伦, 等. 先天性甲状腺功能减低症伴甲状腺肿大患儿甲状腺球蛋白基因突变研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(7): 529-532.
- [21] Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(4): 421-428.
- [22] Kurtoglu S, Akın MA, Daar G, et al. Congenital hypothyroidism due to maternal radioactive iodine exposure during pregnancy[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2012, 4(2): 111-113.
- [23] 藎蕾, 张玉敏, 段建华, 等. 北京地区先天性甲状腺功能减低症危险因素研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(4): 412-413.
- [24] 王明华, 黄铁柱, 惠震, 等. 雌、孕激素受体在甲状腺增生性疾病中的表达[J]. 邵阳医学院学报, 2007, 26(5): 275-277.

(本文编辑: 邓芳明)