

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108006

论著·临床研究

## 甲状腺功能异常早产儿干预治疗的随访研究

李逢潮<sup>1,2</sup> 段见英<sup>1</sup> 章印红<sup>3</sup> 韩思琪<sup>1,2</sup> 马晓琳<sup>1</sup> 蔡世岩<sup>1</sup> 李利<sup>1,2</sup>

(1. 云南省第一人民医院儿科, 云南昆明 650032; 2. 昆明理工大学医学院, 云南昆明 650500; 3. 云南省第一人民医院医学遗传科, 云南昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨甲状腺功能异常早产儿给予左旋甲状腺素钠片治疗后对生长发育及甲状腺功能的影响。**方法** 选取2013年1月1日至2017年12月31日在云南省第一人民医院产科出生后于该院新生儿科住院, 并在该院新生儿随访门诊定期随访生长发育及甲状腺功能情况的早产儿82例为研究对象行回顾性分析。根据甲状腺功能检测结果分为甲状腺功能异常组(观察组,  $n=31$ )和甲状腺功能正常组(对照组,  $n=51$ )。观察组给予口服左旋甲状腺素钠片, 对照组未予干预, 比较不同胎龄(28周 $\leq$ 胎龄 $<32$ 周、32周 $\leq$ 胎龄 $<34$ 周、34周 $\leq$ 胎龄 $<37$ 周)两组早产儿定期随访至矫正年龄12月龄时的体格、智力发育情况及甲状腺功能的转归。**结果** 不同胎龄两组早产儿随访至矫正年龄12月龄时, 体格发育指标(身高、体重、头围)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。28周 $\leq$ 胎龄 $<32$ 周和32周 $\leq$ 胎龄 $<34$ 周早产儿Gesell发育量表各能区评分随访至矫正年龄12月龄时, 在观察组和对照组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。34周 $\leq$ 胎龄 $<37$ 周早产儿, 观察组的大运动能评分在3月龄和12月龄时低于对照组, 精细动作能、语言能、适应性能评分在12月龄时均低于对照组( $P<0.05$ ); 个人-社会性能评分在3月龄时低于对照组( $P<0.05$ ), 但在12月龄时与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。甲状腺功能异常早产儿给予左旋甲状腺素钠片治疗, 2~4周甲状腺功能均恢复正常, 甲状腺功能恢复正常并完全停药的患儿有21例(68%), 其新生儿疾病筛查结果均正常(100%); 未能停药患儿10例(32%), 仅2例筛查结果正常, 与甲状腺功能恢复正常并完全停药的患儿的新生儿疾病筛查结果比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 甲状腺功能异常早产儿及早诊断并进行合理规范的治疗, 可以在一定程度上减少对生长发育的影响。早产儿甲状腺功能异常多为暂时性, 新生儿筛查结果呈阳性的早产儿发展为永久性甲状腺功能异常的可能性大。

[中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1234-1241]

**[关键词]** 甲状腺功能异常; 智力发育; 体格发育; 早产儿

### Follow-up study of preterm infants with thyroid dysfunction after medication

LI Feng-Chao, DUAN Jian-Ying, ZHANG Yin-Hong, HAN Si-Qi, MA Xiao-Lin, CAI Shi-Yan, LI Li. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China (Li L, Email: erklili@sina.com)

**Abstract: Objective** To study the effect of levothyroxine sodium tablets on the growth and development and thyroid function in preterm infants with thyroid dysfunction. **Methods** A retrospective analysis was performed for 82 preterm infants who were born in the Department of Obstetrics of the First People's Hospital of Yunnan Province, from January 1, 2013 to December 31, 2017, and these infants were hospitalized after birth in the Department of Neonatology of the hospital. They were regularly followed up to observe growth and development and thyroid function at the outpatient service of the Department of Neonatology. According to thyroid function test results, they were divided into an abnormal thyroid function group (observation group;  $n=31$ ) and a normal thyroid function group (control group;  $n=51$ ). The infants in the observation group were given oral administration of levothyroxine sodium tablets, while those in the control group were not given any treatment. The two groups were compared in terms of the physical and intelligence development and thyroid function of preterm infants with various gestational ages (28- $<32$  weeks, 32- $<34$  weeks, and

[收稿日期] 2021-08-02; [接受日期] 2021-09-30

[基金项目] 云南省“万人计划”名医专项(2018); 云南省出生缺陷与罕见病临床医学研究中心(2019ZF015)。

[作者简介] 李逢潮, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 李利, 女, 主任医师。Email: erklili@sina.com。

34-37 weeks) after regular follow-up to the corrected age of 12 months. **Results** There were no significant differences in physical development indices (body length, body weight, and head circumference) between the observation and control groups at various gestational ages after follow-up to the corrected age of 12 months ( $P>0.05$ ). There were no significant differences between the two groups in the scores of each functional area of the Gesell Developmental Scale among the preterm infants with a gestational age of 28-32 weeks and 32-34 weeks after follow-up to the corrected age of 12 months ( $P>0.05$ ). For the preterm infants with a gestational age of 34-37 weeks, compared with the control group, the observation group had a significantly lower score of gross motor ability at the age of 3 and 12 months, significantly lower scores of fine motor ability, language ability, and adaptation ability at the age of 12 months ( $P<0.05$ ), and a significantly lower score of personal-social ability at the age of 3 months ( $P<0.05$ ). However, the score of personal-social ability in the observation group was not significantly different from the control group at the age of 12 months ( $P>0.05$ ). After 2-4 weeks of treatment with levothyroxine sodium tablets, the thyroid function of the 31 preterm infants with thyroid dysfunction returned to normal. Among the 31 infants, 21 (68%) achieved complete drug withdrawal, with normal results of neonatal screening (100%); 10 infants (32%) failed to achieve drug withdrawal, and only 2 (20%) out of the 10 infants had normal neonatal screening results ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Early diagnosis and reasonable treatment can reduce the impact on growth and development in preterm infants with thyroid dysfunction. Most preterm infants tend to have transient thyroid dysfunction, while those with positive results of neonatal screening are more likely to develop permanent thyroid dysfunction. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2021, 23(12): 1234-1241]

**Key words:** Thyroid dysfunction; Intelligence development; Physical development; Preterm infant

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是由于先天性甲状腺发育异常或代谢障碍引起的一种小儿常见内分泌疾病, 是导致儿童智力障碍与生长发育迟缓最常见的原因, 同时也是可以通过早期筛查早诊断和治疗的疾病<sup>[1]</sup>。近年来由于早产儿与低出生体重儿救治能力提高、存活率上升, 新生儿筛查项目的实施, 促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 检测灵敏度的提高和筛查切割值的降低, 导致CH患儿确诊数显著上升<sup>[2-5]</sup>。据报道, 世界范围内CH的发病率为1/4 000~1/2 000<sup>[6]</sup>, 早产儿尤其是出生体重<1 500 g的早产儿CH的发病率高达1/300<sup>[7]</sup>。早产儿甲状腺发育不成熟导致TSH延迟升高, 影响新生儿筛查的准确性, 且患儿缺乏特异性的临床表现, 易出现诊断及治疗延迟, 导致不可逆的体格发育和智力发育障碍, 严重影响早产儿的生存质量<sup>[8]</sup>。目前国内外对于早产儿CH的治疗不甚明确, 对于高TSH血症的治疗存在争议, 且无分度标准。本研究对早产儿CH及高TSH血症行早期诊断, 并根据TSH值给予个体化治疗, 治疗过程中对体格和智力发育行规律监测随访, 以期对甲状腺功能异常早产儿的诊治提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取2013年1月1日至2017年12月31日在我院产科分娩后入住新生儿科的早产儿为研究对象, 所有早产儿均按照《早产、低出生体重儿喂养建议》<sup>[9]</sup>及《早产、低出生体重儿出院后喂

养建议》<sup>[10]</sup>指导喂养, 能量要求达到预期目标。经新生儿疾病筛查结果为TSH水平异常者, 立即采血行甲状腺功能检查; 经新生儿疾病筛查结果为正常者, 在生后2~4周或体重超过2 500 g时重新采血检测甲状腺功能<sup>[11]</sup>。甲状腺功能正常者纳入对照组 ( $n=51$ ), 甲状腺功能异常者纳入观察组 ( $n=31$ ), 所有甲状腺功能异常者均行甲状腺B超协助诊断, 并在我院新生儿随访门诊定期随访至矫正年龄12月。

纳入标准: 根据《新生儿疾病筛查技术规范》<sup>[12]</sup>完成新生儿疾病筛查, 并进行规范随访、资料齐全的早产儿, 其中CH患儿按照《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》<sup>[11]</sup>进行诊断及随访。排除标准: (1) 新生儿时期因病情需要使用多巴胺、糖皮质激素等影响甲状腺功能的药物; (2) 患有遗传代谢性疾病的新生儿; (3) 甲状腺相关抗体阳性; (4) 伴有严重心、肺、肝、肾等重要器官不全的孕妇所生的新生儿; (5) 合并其他系统严重疾病的患儿, 如患有严重影响内分泌代谢疾病的患儿; (6) 随访期间因各种病因严重影响生长发育的患儿; (7) 随访期间未按计划定期随访, 临床资料不完整的患儿。

根据胎龄<sup>[13]</sup>将两组早产儿分为3个亚组, 28周≤胎龄<32周早产儿26例, 其中观察组12例, 对照组14例; 32周≤胎龄<34周早产儿26例, 其中观察组9例, 对照组17例; 34周≤胎龄<37周早产儿30例, 其中观察组10例, 对照组20例。本研究已获得我院医学伦理委员会批准 (KHLL2021-KY102) 和患儿监护人的知情同意。

## 1.2 新生儿甲状腺疾病筛查方法

采用时间分辨免疫荧光法检测新生儿TSH水平，检测试剂采用芬兰WALLAC公司生产的新生儿TSH测定试剂盒，操作步骤严格参照试剂盒说明书进行。按照我院新生儿甲状腺疾病筛查标准：初筛TSH≤8 mIU/L为正常，8 mIU/L<TSH<18 mIU/L为可疑阳性，TSH≥18 mIU/L为阳性，筛查阳性及可疑阳性新生儿均需召回进行甲状腺功能检查。

## 1.3 甲状腺功能检查方法

采集早产儿静脉血标本分离血清行甲状腺功能指标检测。TSH检测方法同1.2小节。采用时间分辨免疫荧光法检测甲状腺素（thyroxine, T4）、三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine, T3）、游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）水平，检测试剂采用苏州新波生物公司生产的测定试剂盒，操作步骤严格参照试剂盒说明书进行。我院甲状腺功能各项指标正常参考标准见表1。

表1 我院甲状腺功能5项指标正常参考标准

指标	参考值
TSH	0.3~4.6 mIU/L
FT4	6.6~24.8 pmol/L
FT3	3.3~8.5 pmol/L
T4	50~124 μg/L
T3	0.61~1.63 μg/L

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

## 1.4 治疗方案

对照组（TSH、FT4水平均正常）早产儿定期随访体格及智力发育情况，不予干预。观察组中，TSH>4.6 mIU/L且FT4正常者，2周后再次复查甲状腺功能，TSH仍>4.6 mIU/L且FT4正常者，诊断为高TSH血症；TSH>4.6 mIU/L伴有FT4<6.6 pmol/L者，确诊为CH；诊断后均立即予以晨起空腹口服左旋甲状腺素钠片（德国Merck KGaA，注册证号H2010523，规格为50 μg/片），高TSH血症者中，4.6 mIU/L<TSH<10 mIU/L者予以每日1~3 μg/kg口服，10 mIU/L≤TSH<40 mIU/L者予以每日3~5 μg/kg口服，CH者予以大剂量（每日10~15 μg/kg）口服。定期随访至矫正年龄12月龄，观察生长发育、智力发育及甲状腺功能变化情况，随访过程中根据患儿甲状腺功能情况及有无少吃、少哭、腹胀、便秘、多汗、心率快等临床表现调整药物剂量，

使甲状腺功能保持在正常水平，待左旋甲状腺素钠片减量至10 μg/d（1/5片），并维持甲状腺功能正常2~3个月可试停药，试停药后随访观察3~6个月，甲状腺功能仍正常者视为完全停药。

## 1.5 观察指标

甲状腺功能：初始治疗或调整剂量后2周至1个月复查，随访过程中，前6个月每1~2个月检测1次，6个月后每2~3个月检测1次，停药后1~2个月复查。体格发育评价：在出生时及矫正年龄1、3、6、9、12月龄时监测患儿身高、体重和头围。神经发育评价：在矫正年龄3、6、9、12月龄时，用Gesell发育量表评估患儿神经发育情况，包括大运动、精细动作、语言、适应性行为和个人-社会性行为5个能区，<76分为发育迟缓，76~85分为边缘水平，>85分为正常。

## 1.6 统计学分析

应用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，两组间比较采用两样本t检验；不符合正态分布的计量资料用中位数（四分位数间距）[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示，两组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用频数和构成比(%)表示，采用 $\chi^2$ 检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同胎龄早产儿出生时及生后各矫正年龄体格发育比较

82例早产儿自出生随访至矫正年龄12月龄，测量身高、体重、头围，进行统计学分析。28周≤胎龄<32周早产儿，观察组与对照组在1月龄时身高、体重、头围差异有统计学意义( $P<0.05$ )，在3月龄时身高、体重差异有统计学意义( $P<0.05$ )，在6月龄时体重差异有统计学意义( $P<0.05$ )，而随访至9月龄和12月龄时身高、体重、头围差异均无统计学意义( $P>0.05$ )；32周≤胎龄<34周早产儿，观察组与对照组在出生时及生后各矫正年龄的身高、体重、头围差异无统计学意义( $P>0.05$ )；34周≤胎龄<37周早产儿，观察组与对照组在出生时身高、头围差异有统计学意义( $P<0.05$ )，而在随访1~12月龄时差异均无统计学意义( $P>0.05$ )，两组体重在出生和随访时差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2~4。

表 2 28 周<胎龄<32 周早产儿出生时及生后各矫正年龄身长、体重、头围比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	身长 (cm)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	14	38.2 ± 3.3	54.0 ± 3.1	60.8 ± 2.8	66.4 ± 2.2	70.3 ± 2.7	75.0 ± 2.5
观察组	12	37.2 ± 3.9	50.9 ± 2.6	57.8 ± 3.6	65.3 ± 2.5	71.4 ± 2.6	75.8 ± 2.3
t 值		-0.746	-2.714	-2.444	-1.198	1.056	0.863
P 值		0.463	0.012	0.022	0.243	0.301	0.397

  

组别	n	体重 (kg)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	14	1.31 ± 0.24	4.67 ± 0.72	6.63 ± 0.73	7.62 ± 0.69	8.70 ± 0.94	10.66 ± 1.67
观察组	12	1.27 ± 0.29	3.95 ± 0.93	5.70 ± 1.03	7.05 ± 0.65	8.53 ± 0.84	9.68 ± 1.12
t 值		-0.369	-2.224	-2.691	-2.138	-0.478	-1.717
P 值		0.716	0.036	0.013	0.043	0.637	0.099

  

组别	n	头围 (cm)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	14	27.9 ± 1.6	36.8 ± 1.4	40.4 ± 1.6	42.1 ± 1.2	43.3 ± 1.4	46.1 ± 1.7
观察组	12	27.5 ± 2.1	34.9 ± 1.8	39.6 ± 1.8	41.5 ± 1.5	44.2 ± 1.7	45.4 ± 1.7
t 值		-0.503	-2.973	-1.222	-0.982	1.415	-1.087
P 值		0.619	0.007	0.233	0.336	0.170	0.288

表 3 32 周<胎龄<34 周早产儿出生时及生后各矫正年龄身长、体重、头围比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	身长 (cm)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	17	44.3 ± 2.4	54.9 ± 2.4	61.5 ± 2.4	67.8 ± 1.9	72.0 ± 1.3	76.1 ± 1.1
观察组	9	42.3 ± 3.5	53.7 ± 2.2	62.3 ± 2.3	67.3 ± 1.8	71.1 ± 1.4	75.2 ± 0.7
t 值		-1.702	-1.245	0.867	-0.692	-1.750	-2.057
P 值		0.102	0.225	0.395	0.496	0.093	0.051

  

组别	n	体重 (kg)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	17	2.19 ± 0.29	4.35 ± 1.01	6.30 ± 0.66	7.53 ± 0.71	8.63 ± 0.63	10.69 ± 0.90
观察组	9	1.83 ± 0.53	3.89 ± 0.74	6.28 ± 0.39	7.55 ± 0.46	8.40 ± 0.78	10.18 ± 1.13
t 值		-1.863	-1.196	-0.084	0.052	-0.828	-1.258
P 值		0.091	0.244	0.934	0.959	0.416	0.220

  

组别	n	头围 (cm)					
		出生时	1 月龄	3 月龄	6 月龄	9 月龄	12 月龄
对照组	17	31.2 ± 1.0	36.9 ± 1.9	40.6 ± 1.3	43.3 ± 1.0	44.8 ± 1.1	46.4 ± 0.8
观察组	9	30.4 ± 1.6	35.3 ± 1.8	39.8 ± 2.2	42.8 ± 0.9	44.5 ± 0.7	46.1 ± 0.8
t 值		-1.626	-2.064	-1.202	-1.052	-1.093	-1.130
P 值		0.117	0.0502	0.241	0.303	0.285	0.269

表4 34周≤胎龄<37周早产儿出生时及生后各矫正年龄身长、体重、头围比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	身长 (cm)					
		出生时	1月龄	3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	46.2 ± 1.3	54.9 ± 3.0	61.7 ± 1.8	67.7 ± 2.2	72.6 ± 2.4	76.8 ± 1.7
观察组	10	48.4 ± 3.0	54.1 ± 2.6	61.3 ± 2.7	68.9 ± 2.5	71.8 ± 2.4	76.7 ± 1.7
t值		2.253	-0.688	-0.530	1.326	-0.802	-0.150
P值		0.046	0.497	0.600	0.196	0.429	0.882

  

组别	n	体重 (kg)					
		出生时	1月龄	3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	2.36 ± 0.25	4.22 ± 0.85	6.32 ± 0.75	7.56 ± 0.92	8.84 ± 0.97	10.89 ± 0.80
观察组	10	2.40 ± 0.36	4.18 ± 0.79	6.20 ± 0.87	7.86 ± 1.07	8.63 ± 1.01	10.62 ± 0.78
t值		0.329	-0.137	-0.386	0.797	-0.555	-0.874
P值		0.745	0.892	0.703	0.432	0.583	0.389

  

组别	n	头围 (cm)					
		出生时	1月龄	3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	31.8 ± 1.2	36.2 ± 1.9	39.9 ± 1.3	42.8 ± 1.2	44.8 ± 1.3	46.8 ± 1.0
观察组	10	34.0 ± 1.2	37.2 ± 1.3	39.6 ± 1.6	43.7 ± 1.9	45.4 ± 1.8	47.0 ± 1.0
t值		4.847	1.532	-0.460	1.571	1.136	0.553
P值		<0.001	0.137	0.649	0.127	0.266	0.584

## 2.2 不同胎龄早产儿生后各矫正年龄Gesell评分比较

28周≤胎龄<32周观察组与对照组早产儿生后各矫正年龄的大运动能、适应性能、个人-社会性能评分比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；观察组语言能评分在3、6、9月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，精细动作能评分在9月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，而随访至12月龄时差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表5。

32周≤胎龄<34周观察组与对照组早产儿生后各矫正年龄的适应性能、个人-社会性能评分差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )；观察组大运动能、精细动作能评分在3月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，语言能评分在6月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，而随访至12月龄时差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表6。

34周≤胎龄<37周观察组大运动能评分在3月龄和12月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，精细动作能、语言能、适应性能评分在12月龄时均低于对照组 ( $P<0.05$ )，个人-社会性能评分在3月龄时低于对照组 ( $P<0.05$ )，而随访至12月龄时差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表7。

## 2.3 31例甲状腺功能异常早产儿甲状腺功能恢复及转归

在31例甲状腺功能异常早产儿中，高TSH血症27例 (87%)；甲状腺功能恢复正常并完全停药的有21例 (68%)，其新生儿疾病筛查结果均正常 (100%)；未能停药患儿10例 (32%)，其中8例新生儿疾病筛查结果为阳性，仅2例筛查结果正常，与甲状腺功能恢复正常并完全停药的新生儿疾病筛查结果比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=22.63, P<0.05$ )。见表8。

表5 28周≤胎龄<32周早产儿生后各矫正年龄Gesell评分比较 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	大运动能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	14	92(87, 93)	94(91, 94)	95(92, 96)	96(94, 99)
观察组	12	88(85, 92)	93(87, 94)	94(91, 96)	95(93, 97)
Z值		-1.267	-1.351	-1.222	-1.219
P值		0.212	0.193	0.231	0.231

  

组别	n	精细动作能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	14	92(84, 95)	95(89, 96)	96(96, 97)	97(95, 98)
观察组	12	89(86, 91)	91(89, 94)	95(92, 96)	94(93, 97)
Z值		-1.187	-1.588	-2.441	-1.655
P值		0.252	0.118	0.017	0.106

  

组别	n	语言能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	14	95(93, 95)	97(94, 97)	98(97, 98)	100(97, 100)
观察组	12	91(89, 94)	95(92, 96)	96(94, 98)	99(96, 100)
Z值		-2.234	-2.172	-2.636	-1.720
P值		0.027	0.031	0.011	0.106

  

组别	n	适应性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	14	92(89, 96)	96(93, 98)	98(96, 98)	99(95, 102)
观察组	12	92(89, 94)	93(90, 98)	97(94, 98)	98(96, 101)
Z值		-0.596	-1.170	-0.833	-0.468
P值		0.560	0.252	0.432	0.667

  

组别	n	个人-社会性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	14	94(92, 97)	96(95, 100)	98(97, 99)	101(98, 104)
观察组	12	93(91, 94)	95(93, 98)	98(94, 101)	100(97, 105)
Z值		-1.307	-1.588	-0.130	-0.598
P值		0.212	0.118	0.899	0.560

表 6 32 周≤胎龄<34 周早产儿生后各矫正年龄  
Gesell 评分比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

组别	n	大运动能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	17	92(91, 93)	93(92, 95)	95(95, 96)	98(97, 98)
观察组	9	89(85, 92)	92(89, 95)	93(92, 96)	96(94, 99)
Z值		-2.191	-1.567	-1.904	-0.885
P值		0.029	0.133	0.066	0.396

  

组别	n	精细动作能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	17	93(90, 94)	94(94, 96)	96(96, 97)	98(96, 98)
观察组	9	89(88, 92)	92(91, 96)	94(93, 97)	97(93, 97)
Z值		-2.382	-1.319	-1.695	-1.708
P值		0.018	0.200	0.095	0.095

  

组别	n	语言能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	17	94(92, 95)	95(94, 97)	97(96, 99)	98(98, 102)
观察组	9	90(87, 95)	93(91, 96)	96(95, 98)	98(97, 99)
Z值		-1.684	-2.100	-1.260	-1.631
P值		0.095	0.039	0.220	0.120

  

组别	n	适应性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	17	94(93, 95)	97(95, 98)	97(96, 99)	100(99, 104)
观察组	9	93(93, 95)	96(95, 96)	98(96, 98)	100(97, 102)
Z值		-0.251	-1.397	-0.110	-1.282
P值		0.833	0.181	0.916	0.220

  

组别	n	个人-社会性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	17	95(94, 96)	97(94, 99)	98(97, 102)	103(101, 105)
观察组	9	93(92, 95)	96(95, 98)	98(97, 100)	102(100, 103)
Z值		-1.831	-0.441	-0.603	-1.037
P值		0.075	0.672	0.560	0.312

表 7 34 周≤胎龄<37 周早产儿生后各矫正年龄  
Gesell 评分比较 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

组别	n	大运动能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	92(90, 93)	94(93, 95)	96(95, 97)	98(97, 98)
观察组	10	90(88, 92)	94(92, 94)	96(94, 96)	96(95, 97)
Z值		-2.241	-1.119	-1.011	-3.226
P值		0.028	0.286	0.328	0.001

  

组别	n	精细动作能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	92(91, 93)	94(93, 96)	96(96, 98)	98(98, 100)
观察组	10	92(89, 94)	95(93, 96)	96(94, 97)	97(96, 98)
Z值		-1.138	-0.312	-1.668	-3.524
P值		0.267	0.779	0.109	<0.001

表 7 (续)

组别	n	语言能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	93(92, 93)	95(94, 96)	97(96, 98)	100(98, 102)
观察组	10	93(90, 95)	95(94, 96)	97(95, 98)	98(96, 98)
Z值		-0.224	-1.313	-1.356	-3.103
P值		0.846	0.214	0.198	0.002

  

组别	n	适应性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	94(93, 94)	95(94, 96)	97(96, 97)	100(98, 103)
观察组	10	92(89, 95)	96(93, 97)	98(96, 99)	98(97, 101)
Z值		-1.765	-0.156	-0.137	-2.290
P值		0.082	0.880	0.914	0.024

  

组别	n	个人-社会性能			
		3月龄	6月龄	9月龄	12月龄
对照组	20	95(93, 95)	97(95, 97)	98(97, 99)	103(100, 104)
观察组	10	93(91, 95)	96(95, 98)	97(96, 100)	101(100, 102)
Z值		-2.010	-0.538	-1.145	-1.492
P值		0.049	0.619	0.267	0.143

表 8 31 例甲状腺功能异常早产儿的  
甲状腺功能恢复及转归

项目	停药例数	未停药例数
28 周≤胎龄<32 周		
CH	2	0
HT	9	1
32 周≤胎龄<34 周		
CH	0	0
HT	4	5
34 周≤胎龄<37 周		
CH	1	1
HT	5	3

注: [CH] 先天性甲状腺功能减低症; [HT] 高促甲状腺激素血症。

### 3 讨论

近年来甲状腺功能异常新生儿的远期生存质量被越来越多地关注。多项研究表明, 极低出生体重和胎龄<32 周是早产儿甲状腺功能减低的独立危险因素<sup>[14-16]</sup>。早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴尚未发育成熟, 易发生暂时性低甲状腺素血症, 可影响婴儿正常的生长发育和神经系统发育, 有必要应用左旋甲状腺素钠片进行干预治疗<sup>[17-18]</sup>。有研究发现, CH 患儿神经发育障碍的严重程度与诊断年龄、开始治疗时间和激素替代剂量有关, 越早诊断及治疗, 对神经系统的影响越小<sup>[19-22]</sup>。由

此可见,对于早产CH患儿,尽早诊断及治疗尤为重要。

目前国内外对于CH患儿早期诊断及治疗,其体格发育及智力发育是否可恢复正常仍然存在争议。有学者认为,CH患儿早期接受左旋甲状腺素钠片替代治疗后体格发育和智力发育可达正常水平<sup>[23-25]</sup>。德国一项队列研究表明,76名CH患者接受了最佳治疗(平均初始左旋甲状腺素剂量为每日13.5 μg/kg,中位年龄为8 d),随访到青春期或成年期(平均年龄为18.1岁),与健康的兄弟姐妹相比,在体格发育、智商、生活质量或运动方面均没有差异<sup>[25]</sup>。本研究将81名早产儿按照胎龄分为3个阶段,每阶段分为甲状腺功能异常组(观察组)和甲状腺功能正常组(对照组),定期随访至矫正年龄12月龄,观察其体格及智力发育情况。发现胎龄28周≤GA<32周早产儿观察组与对照组早期在身高、体重方面有差异,经过左旋甲状腺素规范替代治疗随访至12月龄时身高、体重基本相同;胎龄32周≤GA<34周早产儿观察组与对照组体格发育基本相同;胎龄34周≤GA<37周早产儿观察组与对照组在出生时身高、头围有明显差异,而随访至12月龄无明显差异,体重在出生及随访时均无明显差异。故胎龄越小,甲状腺激素对体格发育的影响越大,早产且甲状腺功能异常的患儿及时予以规范替代治疗,体格发育与正常早产儿无明显差异。

也有研究证明,CH患儿即使早期接受治疗,其体格发育及智力发育与正常儿童仍存在一定的差异<sup>[26-28]</sup>。Rovet等<sup>[27]</sup>对42例在新生儿筛查后早期接受CH治疗的儿童及其兄弟姐妹在6~9岁行智力测试,发现CH患儿即使智商分数在正常范围内,也表现出轻微的智商下降。本研究对智力测定的结果进行分析,发现观察组与对照组早产儿的Gesell评分有差异,其中28周≤胎龄<32周观察组与对照组早产儿语言能评分在3、6、9月龄时有差异,随访至12月龄时无明显差异,而大运动能、精细动作能、适应性能、个人-社会性能评分两组基本相同;32周≤胎龄<34周观察组与对照组早产儿Gesell发育量表各能区评分无明显差异;34周≤胎龄<37周观察组与对照组早产儿大运动能、精细动作能、语言能、适应性能评分在矫正年龄12月龄时有明显差异。可以看出,Gesell评分中最为显著的是在语言能方面的差异,此与Núñez等<sup>[29]</sup>及Frezzato等<sup>[30]</sup>的研究相同。

Olivieri等<sup>[31]</sup>研究发现早产婴儿暂时性甲状腺功能减低的风险高于永久性甲状腺功能减低。杨茹莱等<sup>[32]</sup>通过对1303例甲状腺功能减低的患儿进行回顾性研究,暂时性甲状腺功能减低症预后优于永久性甲状腺功能减低症,且初筛高TSH值者永久性甲状腺功能减低的可能性大,早产儿、低出生体重儿CH多为暂时性甲状腺功能减低症<sup>[32]</sup>。本研究通过对31例早产儿行甲状腺功能研究,甲状腺功能异常的早产儿经过左旋甲状腺素钠片规范替代治疗,在治疗2~4周甲状腺功能均恢复正常,随访至矫正年龄12月龄,甲状腺功能恢复正常并停药的有21例(68%),其新生儿疾病筛查均正常,未能停药的10例(32%),其中有8例新生儿疾病筛查结果为阳性,仅2例筛查结果正常。故甲状腺功能异常早产儿中多为暂时性甲状腺功能减低症,新生儿筛查结果呈阳性者发展为永久性甲状腺功能减低症的可能性大,这与先前的报道相一致。

综上所述,甲状腺功能异常早产儿及早诊断并进行合理规范的治疗,可以在一定程度上减少对生长发育的影响。因为本研究样本量少且随访时间短,可能存在偏倚,还需大样本、长时间的进一步研究。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] 陈锐,梁睿,吴学威,等. 中山地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果分析[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(8): 1009-1011. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.08.001.
- [2] Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study[J]. BMJ, 2017, 358: j3448. PMID: 28814566. PMCID: PMC5558213. DOI: 10.1136/bmj.j3448.
- [3] 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. PMID: 28811156. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.04.006.
- [4] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6710.2016.03.016.
- [5] 范惠霞,高苗苗,阎亚琼,等. 先天性甲状腺功能减低症不同转归的早期预测因子探讨[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(12): 1141-1146. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200726-00857.

- [6] Kilberg MJ, Rasooly IR, LaFranchi SH, et al. Newborn screening in the US may miss mild persistent hypothyroidism[J]. *J Pediatr*, 2018, 192: 204-208. PMID: 29246344. PMCID: PMC5823276. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.003.
- [7] LaFranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(6): 1259-1261. PMID: 24657124. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.02.031.
- [8] Eng L, Lam L. Thyroid function during the fetal and neonatal periods[J]. *Neoreviews*, 2020, 21(1): e30-e36. PMID: 31894080. DOI: 10.1542/neo.21-1-e30.
- [9] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 早产/低出生体重儿喂养建议[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 508-510. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.007.
- [10] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 早产、低出生体重儿出院后喂养建议[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54(1): 6-12. PMID: 27470474. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.01.003.
- [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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.006.
- [12] 中华人民共和国国家卫生健康委员会妇幼保健与社区卫生司. 卫生部关于印发《新生儿疾病筛查技术规范(2010年版)》的通知: 卫妇社发〔2010〕96号[EB/OL]. (2010-12-01)[2020-11-13]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xgk/getManuscriptXxgk.htm?id=50065>.
- [13] 王卫平, 孙锐, 常立文. 儿科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 86.
- [14] 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. PMID: 30579585. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.11.044.
- [15] Jaruratanasirikul S, Janjindamai W, Sriplung H. Congenital hypothyroidism in preterm infants: a 3- to 8-year longitudinal study in southern Thailand[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(11): 1275-1282. PMID: 31465294. DOI: 10.1515/jpem-2019-0054.
- [16] 叶梅玲, 周彩玲, 王灵华. 早产儿发生甲状腺功能低下的相关因素[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(15): 3579-3581. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2017.15.62.
- [17] 胡晓晶, 耿秋菊, 李红, 等. 左甲状腺素对早产儿暂时性低甲状腺素血症的治疗价值[J]. *中国生育健康杂志*, 2019, 30(5): 468-470. DOI: 10.3969/j.issn.1671-878X.2019.05.017.
- [18] Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants[J]. *Early Hum Dev*, 2006, 82(12): 797-802. PMID: 17079099. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2006.09.007.
- [19] 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. PMID: 24629860. DOI: 10.1016/j.beem.2013.05.008.
- [20] Buluş AD, Tiftik E. Evaluation of neurodevelopment of children with congenital hypothyroidism by the Denver Developmental Screening Test[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(10): 1061-1066. PMID: 28917084. DOI: 10.1515/jpem-2016-0188.
- [21] Albert BB, Heather N, Derraik JGB, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9): 3663-3670. PMID: 23861458. DOI: 10.1210/jc.2013-1903.
- [22] 杨景晖, 张靖辉, 章印红, 等. 云南省部分地区先天性甲状腺功能减低症治疗效果分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2017, 19(7): 741-747. PMID: 28697824. PMCID: PMC7389930. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.003.
- [23] 王秀利, 彭磊, 杨丹艳, 等. 先天性甲状腺功能减低症筛查及治疗效果分析[J]. *临床儿科杂志*, 2016, 34(8): 602-605. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2016.08.010.
- [24] Seo MK, Yoon JS, So CH, et al. Intellectual development in preschool children with early treated congenital hypothyroidism[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(2): 102-107. PMID: 28690988. PMCID: PMC5495975. DOI: 10.6065/apem.2017.22.2.102.
- [25] Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoehr AM, et al. Mean high-dose l-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1459-1469. PMID: 29325045. DOI: 10.1210/jc.2017-01937.
- [26] Lamônica DAC, Anastácio-Pessan FDL, Ferraz PMDP, et al. Performance in motor, communicative and cognitive skills of girls with congenital hypothyroidism treated from the neonatal period[J]. *Codas*, 2020, 32(1): e20190017. PMID: 32049153. DOI: 10.1590/2317-1782/20192019017.
- [27] Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ?[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(1): e52-e57. PMID: 15629966. DOI: 10.1542/peds.2004-1492.
- [28] 安振存. 先天性甲状腺功能减低症对儿童生长发育的影响[J]. *中华灾害救援医学*, 2020, 8(4): 228-230. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2020.04.017.
- [29] Núñez A, Bedregal P, Becerra C, et al. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism[J]. *Rev Med Chil*, 2017, 145(12): 1579-1587. PMID: 29652955. DOI: 10.4067/s0034-98872017001201579.
- [30] Frezzato RC, Santos DCC, Goto MMF, et al. Fine motor skills and expressive language: a study with children with congenital hypothyroidism[J]. *Codas*, 2017, 29(1): e20160064. PMID: 28300959. DOI: 10.1590/2317-1782/20172016064.
- [31] Olivieri A, Fazzini C, Medda E, et al. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(2): 86-93. PMID: 25572470. DOI: 10.1159/000369394.
- [32] 杨茹莱, 童凡, 徐艳华, 等. 先天性甲状腺功能低下症2789例诊断标准与治疗探讨及预后研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(11): 1094-1097. DOI: 10.11852/zgetbjzz2017-25-11-04.

(本文编辑: 万静)