

早产儿暂时性低甲状腺素血症的临床观察

尹淮祥 李冬娥 陈兰举 徐 兵

[摘要]目的:探讨早产儿暂时性低甲状腺素血症(transient hypothyroxinemia of prematurity, THP)发病情况,并对其早期生活质量进行量化观察。方法:将 125 例早产儿按是否合并其他疾病分成早产儿单纯生活能力低下为生观察组(A 组, $n=56$)和合并其他疾病组(B 组, $n=69$);同期出生的 62 名正常足月儿作为对照组(C 组)。应用电化学发光法检测 3 组新生儿生后第 1、7 天静脉血促甲状腺激素(TSH)、总甲状腺素(TT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3),并对 THP 组和非 THP 组早产儿的早期生活质量进行量化观察。结果:早产儿 THP 发病率为 62.4%。3 组新生儿 TSH、TT4、TT3 第 7 天水平均低于第 1 天, A、B 组均相应低于对照组($P<0.01$); B 组第 1 天与 A 组差异均无统计学意义($P<0.01$),第 7 天 TT4 低于 A 组($P<0.01$)。3 组新生儿 TT4/TSH 第 1 天差异无统计学意义($P>0.05$),第 7 天对照组、A 组、B 组依次降低($P<0.01$)。THP 组早产儿需氧、规则自行排便、高胆红素血症持续、热量达 $418.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 、恢复出生体重日龄及住院时间均较非 THP 组显著延迟($P<0.01$)。结论:早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不成熟,生后甲状腺功能可降低,危重早产儿甲状腺功能下降更明显,且降低了早产儿早期生活质量。

[关键词] 婴儿 早产 疾病;暂时性低甲状腺素血症;生活质量

[中国图书资料分类法分类号] R 722.6 [文献标识码] A

Clinical observation of transient hypothyroxinemia in premature infants

YIN Huai-xiang, LI Dong-e, CHEN Lan-ju, XU Bing

(Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To probe into the incidence of transient hypothyroxinemia (THP) in premature infants and to observe their early quality of life. **Methods:** One hundred and twenty-five hospitalized premature infants were divided into two groups. Group A included 56 premature infants with no other diseases, group B included 69 premature infants who were accompanied by other diseases, and 62 normal neonates acted as control. Electrochemistry luminescence was used to detect the blood thyroid-stimulating hormone (TSH), total thyroxine (TT4) and total triiodothyroxine (TT3) of all the three groups on the 1st and 7th day. **Results:** The incidence of THP was 62.4% in the premature. The concentration of blood TSH, TT4 and TT3 on the 7th day was lower than that on the 1st day in all the three groups. The TSH, TT4 and TT3 in group A and B was lower than that of the control ($P<0.01$); the TSH, TT4 and TT3 in group A showed no significant difference with group B on the 1st day ($P<0.01$), but the TT4 in group B was lower than that in group A on the 7th day ($P<0.01$); the TT4/TSH in the three groups showed no significant difference on the 1st day ($P>0.05$), but on the 7th day, the TT4 and TSH in the control group were higher than those in group A and B ($P<0.01$). The infants in THP group needed more oxygen, and the time of regular defecation, sustaining of hyperbilirubinemia, heat amounts to $418.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ and restoring birth weight was delayed compared with the control ($P<0.01$). **Conclusions:** The development of the hypothalamus-pituitary-thyroid gland of the premature infants is immature, which will influence their early quality of life.

[Key words] premature infant; transient-hypothyroxinemia; quality of life

随着我国围生医学的快速发展,早产儿及低出生体重儿救治成功率得到很大提高,其生存质量愈来愈受重视。近 10 多年来,早产儿暂时性低甲状腺素血症(transient hypothyroxinemia of prematurity, THP)在西方国家得到了广泛重视。THP 指血四碘甲状腺原氨酸(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3)暂时降低,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)

水平正常或降低^[1]。目前国内对 THP 研究少见,本研究探讨 THP 的发病情况及对早产儿早期生活质量的影响,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008 年 2 月至 2010 年 3 月在我院新生儿科住院的早产儿为研究对象。纳入标准:胎龄 ≤ 32 周和(或)出生体重 $\leq 1500 \text{ g}$,且在生后第 1 天入院的早产儿。排除标准:母亲有甲状腺疾病、怀疑为先天性甲状腺功能低下及证实有其他遗传代谢性疾病的早产儿。共纳入早产儿 125 例,

[收稿日期] 2010-09-08

[作者单位] 安徽省蚌埠医学院第一附属医院 儿科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 尹淮祥(1965-)男,副主任医师。

根据是否合并其他疾病分为 2 组: A 组 56 例 ,诊断为早产儿单纯生活能力低下; B 组 69 例 ,合并新生儿肺透明膜病、新生儿窒息、颅内出血、严重喂养不耐受。2 组早产儿胎龄、性别、体重具有可比性。以同期本院产科出生的 62 例正常足月新生儿为对照组(C 组)。

1.2 方法 (1) 研究对象均于生后第 1 天抽取静脉血 2 ml 测定甲状腺功能 ,并于生后第 7 天复查。应用电化学发光法 ,检测机器为罗氏 Elecsys-2010 型 ,试剂由罗氏公司提供。检测项目包括总 T4 (TT4)、总 T3(TT3) 和 TSH。(2) 记录每例早产儿恢复出生体重日龄及其后体重增长速率、热量达 418.4 kJ · kg⁻¹ · d⁻¹ 日龄、体重达 1 800 g 日龄、规则自行排便日龄、高胆红素血症(总胆红素 ≥ 171

μmol/L) [2] 持续日龄及住院时间。血 T4 参考值为 <77 nmol/L ,TSH 参考值为 <20 mU/L 为 THP。

1.3 统计学方法 采用方差分析、*q* 检验和 *t* (或 *t'*) 检验。

2 结果

2.1 3 组新生儿 TSH、TT4、TT3 水平比较 3 组新生儿 TSH、TT4、TT3 第 7 天均低于第 1 天(*P* < 0.01) , A、B 组在第 1 天和第 7 天均低于对照组(*P* < 0.01); B 组第 1 天与 A 组差异均无统计学意义(*P* > 0.05) ,第 7 天 TT4 低于 A 组(*P* < 0.01) 。3 组新生儿 TT4/TSH 第 1 天差异不明显(*P* > 0.05) ,第 7 天对照组、A 组、B 组依次降低(*P* < 0.01) ,TT4/TSH 在重症早产儿组上升较慢(见表 1)。

表 1 3 组第 1 天和第 7 天 TSH、TT4、TT3 结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TSH(mU/L)		t	P	TT4(nmol/L)		t	P
		第 1 天	第 7 天($\bar{d} \pm s_d$)			第 1 天	第 7 天($\bar{d} \pm s_d$)		
A 组	56	24.6 ± 10.15	-19.28 ± 6.17	23.38	<0.01	125.18 ± 40.52	-25.06 ± 14.44	13.27	<0.01
B 组	69	23.4 ± 11.32	-16.82 ± 6.65	121.01	<0.01	129.31 ± 42.25	-58.10 ± 20.46**	23.59	<0.01
C 组	62	35.3 ± 12.20 _{##} *	-26.65 ± 8.74 _{##} **	24.01	<0.01	146.24 ± 34.26 _#	-25.89 ± 13.44 _{##}	15.17	<0.01
F	—	21.16	31.52	—	—	4.92	83.61	—	—
P	—	<0.01	<0.01	—	—	<0.01	<0.01	—	—
MS _{组内}	—	127.495	53.047	—	—	1 539.596	276.916	—	—

分组	n	TT3(nmol/L)		t	P	TT4/TSH		t	P
		第 1 天	第 7 天($\bar{d} \pm s_d$)			第 1 天	第 7 天($\bar{d} \pm s_d$)		
A 组	56	1.50 ± 0.45	-0.23 ± 0.54	3.19	<0.01	5.18 ± 1.25	8.14 ± 4.68	13.02	<0.01
B 组	69	1.38 ± 0.51	-0.48 ± 0.67	5.95	<0.01	5.49 ± 1.35	5.31 ± 4.33**	10.19	<0.01
C 组	62	2.10 ± 0.69 _{##} **	-0.28 ± 0.71	3.11	<0.01	5.54 ± 1.72	11.45 ± 7.02 _{##} **	12.52	<0.01
F	—	29.95	1.75	—	—	1.05	20.71	—	—
P	—	<0.01	>0.05	—	—	>0.01	<0.01	—	—
MS _{组内}	—	0.315	0.420	—	—	2.121	29.813	—	—

q 检验: 与 A 组比较* *P* < 0.05 ,** *P* < 0.01; 与 B 组比较# *P* < 0.05 ## *P* < 0.01

2.2 THP 组与非 THP 组早期生活质量观察 125 例早产儿中 ,78 例(62.4%) 达到 THP 诊断标准。THP 组较非 THP 组需氧时间、规则自行排便时间、高胆红素血症持续日龄、恢复出生体重时间及热量

达 418.4 kJ · kg⁻¹ · d⁻¹ 日龄、体重达到 1 800 g 日龄及住院时间均较对照组显著延长(*P* < 0.01) (见表 2)。

表 2 早产儿 THP 组与非 THP 组早期生命质量观察($d; \bar{x} \pm s$)

分组	n	需氧时间	规则自行 排便日龄	热量达 418.4 kJ · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 日龄	高胆红素血症 持续日龄	恢复出生 体重日龄	体重达 1 800 g 日龄	住院天数
THP 组	78	7.22 ± 5.15	12.58 ± 5.56	15.00 ± 5.54	12.11 ± 3.36	12.36 ± 4.58	21.80 ± 10.25	28.68 ± 12.45
非 THP 组	47	4.13 ± 1.88	7.51 ± 4.25	9.36 ± 3.65	7.57 ± 4.52	8.25 ± 3.55	12.75 ± 7.53	16.36 ± 7.52
<i>t</i>	—	4.80*	5.37	6.85*	5.96*	5.27	5.66*	6.90*
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* 示 *t'* 值

3 讨论

新生儿出生时受到应激、寒冷等刺激 ,血清 TSH

可出现短暂而明显的升高 ,TSH 的分泌高峰出现在生后 30 min 内 ,随后 2 ~ 3 天下降; TSH 的刺激促使甲状腺释放 T4 ,血清 T4 水平于生后 24 ~ 36 h 内逐

渐升高。本研究第 1 天数据多来源于生后 6 h 内, TSH 下降还不明显, 而 TT4 却未升高, 故本研究 TSH 水平高于有关资料, TT4 低于有关文献^[3]。单纯早产儿 TSH 变化接近足月儿, 由于早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不成熟, TT4、TT3 出现一个明显的下降后上升的过程。危重早产儿 TT4、TT3 下降更明显, 不能单纯用下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不成熟解释, 而是由于多因素损害如新生儿肺透明膜病、窒息、重症感染等引起甲状腺和下丘脑损伤, 出现甲状腺功能降低, 这称之为暂时性甲状腺功能障碍^[1]。

早产儿 TT4、TT3 在生后 24 h 内改变不明显, 所以 24 h 内监测意义不大, 而生后 7~10 d 监测危重早产儿甲状腺功能是有必要的。国外报道^[4] THP 发病率为 30%~85%, 国内尚未见相关报道。本组资料显示, 早产儿 THP 发病率为 62.4%, 与国外报道相符。THP 特点为血 T4 水平降低(<77 nmol/L), 而 TSH 正常或降低(<20 mU/L)。先天性甲状腺功能减低症与 THP 不同, 其诊断标准为 T4 低(<77 nmol/L), TSH 明显增高(>20 mU/L)。该症需尽早、长期甚至终身应用药物治疗, 以防止生长及智力发育迟缓。通常认为^[5] THP 为自限性疾病, 无需干预, 早产儿生后 4~6 周甲状腺功能可达足月儿水平。然而国外研究^[6]认为, 早产儿 THP 与其远期智力障碍有关, 因此对早产儿 THP 应进行早期干预, 而国内对此尚未引起足够重视。有学者^[7]认为, THP 发病机制主要与早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不成熟, 控制甲状腺激素代谢的脱碘酶不成熟及甲状腺结合蛋白的相对缺乏有关。Reuss 等^[8]研究表明, 低 Apgar 评分、低糖血症、低钙血症、酸中毒及败血症均非导致 THP 的独立危险因素, 但 THP 组病死率高, 需氧及机械通气时间延长, 且住院时间延长。本组资料显示, THP 组早产儿的早期生活质量下降, 与 Reuss 等^[8]报道一致。Kantor 等^[4]研究显示, THP 与早产儿严重脑室内出血及脑室周围白质软化密切相关, 提示 THP 可能导致颅内出血及需氧时间延长。

早产儿 THP 是否需要治疗尚存争议。国外研究^[9]显示, 早产儿 THP 与远期智力障碍和脑瘫有关, 因此希望通过早期应用甲状腺素干预 THP 以预防远期智力障碍和脑瘫的发生。有研究^[10]对胎龄 <31 周的早产儿生后 1~2 周内开始应用左旋甲状腺素 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 疗程 2~8 周; 对胎龄 <27 周的早产儿生后 24 h 内应用甲状腺素 $8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$

$\cdot \text{d}^{-1}$ 疗程 6 周, 可以减少 THP 发病率, 并改善远期神经系统预后, 这些婴儿 2 岁时智商较未干预组提高 10~18 分。因此, 对无严重病理状态、胎龄较大的早产儿(>32 周), 若 TT4 低于正常可密切随访, 一般不需治疗, 2 周内多可恢复正常。对于以下 2 种情况应积极治疗: (1) 早产儿有并发症者如窒息低氧血症后和低蛋白血症、酸中毒出现甲状腺功能低下; (2) 单纯早产儿若出现甲状腺功能低下, 伴有喂养不耐受、体重增加缓慢、黄疸消退延迟。对于 TSH、TT4 均低的早产儿除给予甲状腺素片治疗外, 尚应给予神经系统方面的早期干预。

本组资料将早产儿早期生活质量进行量化比较显示, THP 组较非 THP 组规则自行排便时间延迟, 高胆红素血症持续日龄延长, 恢复出生体重日龄及热量达 $418.4 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 日龄延长, 达到出院体重日龄及住院天数延长。提示 THP 降低了早产儿早期正常生理代谢功能, 延迟了早期生长发育时间, 使早产儿早期生活质量下降、住院时间延长。因此, 早产儿补充左旋甲状腺素对早产儿生长发育有一定的价值, 临床工作中要引起重视。

[参 考 文 献]

- [1] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社 2003: 839-841.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社 2005: 441-442.
- [3] 孙智勇, 孙荃, 白薇, 等. 低出生体重新生儿甲状腺功能研究[J]. 中华内分泌代谢杂志 2004, 20(2): 120-126.
- [4] Kantor MJ, Leef KH, Bartoshesky L. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage[J]. Thyroid 2003, 13(10): 965-969.
- [5] 钟运宏, 刘世凯. 左旋甲状腺素钠治疗早产儿非甲状腺疾病综合征疗效观察[J]. 广西医科大学学报 2008, 25(5): 793-794.
- [6] Williams FL, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants[J]. Early Hum Dev 2006, 82(12): 797-802.
- [7] Rapaport R, Rose SR, Freemmark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risks of thyroxine treatment[J]. J Pediatr 2001, 139(2): 182-188.
- [8] Reuss MI, Paneth N, Lorenz JM. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation[J]. Early Hum Dev 1997, 47(2): 223-233.
- [9] Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, et al. Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age[J]. Pediatrics 2001, 107(4): 712-718.
- [10] van Wassenaer AG, Briet JM, van Baar A. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants[J]. Pediatrics, 2002, 110(3): 534-539. (本文编辑 章新生)