

216 例新生儿高促甲状腺激素血症临床特征及其危险因素分析

张园园, 张云玲, 杨朵

(西安市中心医院新生儿科, 陕西 西安 710004)

【摘要】目的: 探讨新生儿高促甲状腺激素血症 (HT) 的临床特征和危险因素。**方法:** 回顾性分析 872 例新生儿的临床资料, 根据出生周龄分为早产组和足月组, 比较两组患儿血清促甲状腺激素 (TSH) 水平、HT 患病率及临床特征, 采用 Logistic 二元回归方程分析新生儿 HT 的危险因素。**结果:** 872 例新生儿中, 早产儿 105 例, 足月儿 767 例, HT 患儿 216 例 (占比 24.77%) 早产组和足月组 HT 患病率分别为 37.14%、23.08%, 早产组 HT 患病率和血清 TSH 水平均高于足月组 ($P < 0.05$); 早产组和足月组 HT 患儿的低出生体质量、宫内窘迫及高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常占比均高于非 HT 患儿 ($P < 0.05$), 出生头围、身长均低于非 HT 患儿 ($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示, 早产、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常均为新生儿 HT 的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论:** 早产、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常均为新生儿 HT 的危险因素, 需提高临床重视程度, 积极采取预防措施。

【关键词】 高促甲状腺激素血症; 新生儿; 临床特征; 危险因素

【中图分类号】 R722.1 **【文献标志码】** A

Clinical characteristics and risk factors of hyperthyrotropinemia in 216 neonates

ZHANG Yuan-yuan, ZHANG Yun-ling, YANG Duo

(Department of Neonatology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical characteristics and risk factors of neonatal hyperthyrotropinemia (HT). **Methods:** The clinical data of 872 neonates were retrospectively analyzed. According to the age of birth, they were divided into preterm group and full-term group. Serum thyroid stimulating hormone (TSH) level, prevalence rate of HT and clinical characteristics were compared between groups. Logistic binary regression equation was used to analyze the risk factors of neonatal HT. **Results:** Among the 872 neonates, there were 105 cases of preterm infants and 767 cases of full-term infants, and 216 cases with HT, accounting for 24.77%. The prevalence rate of HT in preterm group and full-term group was 37.14% and 23.08%, the prevalence rate of HT and serum TSH level in preterm group were higher than those in full-term group ($P < 0.05$). The proportions of low birth weight, intrauterine distress, elderly parturient women, history of adverse pregnancy and thyroid dysfunction during pregnancy in HT children in preterm group and full-term group were higher than those in non-HT children ($P < 0.05$), and the birth head circumference and body length were lower than those in non-HT children ($P < 0.05$). Logistic regression equation analysis showed that preterm delivery, low birth quality, intrauterine distress, elderly parturient women, adverse pregnancy history, and thyroid dysfunction during pregnancy were all risk factors for neonatal HT ($P < 0.05$). **Conclusion:** Preterm birth, low birth weight, intrauterine distress, elderly parturient women, adverse pregnancy history, and thyroid dysfunction during pregnancy are all risk factors for neonatal HT. It is necessary to enhance clinical attention and actively take preventive measures.

【Key words】 Hyperthyrotropinemia; Neonates; Clinical characteristics; Risk factors

新生儿高促甲状腺激素血症 (hyperthyrotropinemia, HT) 是指新生儿血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平升高, 但甲状腺激素水平正常或接近正常的情况, 是一种常见的内分泌

紊乱, 可能与甲状腺功能轻度异常相关, 若不及时诊断和干预, 可能影响新生儿的生长发育^[1]。近年来, 随着新生儿筛查的普及, HT 的检测率提高, 但其病因和临床意义尚未完全明确。新生儿期是甲状腺

功能发育的关键阶段,促甲状腺激素水平的异常升高可能受到多种因素的影响。研究^[2]表明,早产儿较足月儿更容易出现TSH水平的波动,这可能与早产儿的甲状腺发育尚未完全成熟有关。此外,环境因素、遗传背景和营养状况也可能在HT的发生中起到重要作用^[3]。当前,国内研究^[1,4]新生儿HT以寻找预后不良的危险因素和用于诊断HT的生物标志物为主,研究新生儿HT危险因素的较少。本研究旨在探讨新生儿高促甲状腺激素血症的临床特征及其危险因素,深入分析HT的发生机制及其相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2021年3月至2024年3月西安市中心医院出生的872例新生儿的临床资料,根据出生胎龄分为早产组(出生周龄<37周, $n=105$)和足月组($n=767$)。纳入标准:(1)新生儿出生72h~7d内,充分哺乳后均接受新生儿疾病筛查;(2)新生儿及产妇产前临床资料完整。排除标准:(1)新生儿合并先天性代谢性疾病;(2)新生儿合并先天畸形;(3)新生儿在出生1个月内死亡。

1.2 方法

1.2.1 HT诊断^[5] 出生7d内血清TSH水平升高(>9 mU/L),游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平正常(11.5~29.6 pmol/L)即可诊断为HT。

1.2.2 观察指标 (1)临床资料:收集新生儿性别、胎龄、出生体质量、头围、身长、1 min Apgar评分、出生情况以及产妇年龄、妊娠期合并症、生育史

等临床资料。(2)血清TSH水平:在新生儿出生后72h~7d时采集静脉血,离心分离血清,采用化学发光法检测血清TSH水平。

1.3 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;Logistic回归分析影响新生儿HT的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产组和足月组新生儿HT患病率及血清TSH水平比较

872例新生儿中,HT患儿216例,占比24.77%。早产组HT患病率、血清TSH水平均高于足月组($P < 0.05$)。见表1。

表1 早产组和足月组新生儿HT患病率及血清TSH水平比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	HT	血清TSH (mU/L)
早产组($n=105$)	39(37.14)	8.52 ± 1.95
足月组($n=767$)	177(23.08)	6.97 ± 3.24
χ^2/t 值	9.806	4.783
P 值	0.002	<0.001

2.2 影响新生儿HT的单因素分析

早产组和足月组HT患儿的低出生体质量、宫内窘迫以及高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常占比均高于非HT患儿($P < 0.05$),出生头围、身长均低于非HT患儿($P < 0.05$)。见表2。

表2 影响新生儿HT的单因素分析 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

因素	早产组($n=105$)				足月组($n=767$)			
	HT($n=39$)	非HT($n=66$)	χ^2/t 值	P 值	HT($n=177$)	非HT($n=590$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.113	0.737			0.213	0.644
男	22(56.41)	35(53.03)			95(53.67)	305(51.69)		
女	17(43.59)	31(46.97)			82(46.33)	285(48.31)		
低出生体质量	19(48.72)	17(25.76)	5.736	0.017	55(31.07)	121(20.51)	8.595	0.003
出生头围(cm)	30.70 ± 0.96	31.33 ± 0.74	3.767	<0.001	32.93 ± 0.87	33.69 ± 1.04	8.838	<0.001
出生身长(cm)	46.21 ± 1.04	47.51 ± 0.95	6.540	<0.001	48.13 ± 1.26	49.30 ± 0.71	15.728	<0.001
1 min Apgar评分(分)	9.25 ± 0.42	9.30 ± 0.52	0.510	0.611	9.54 ± 0.24	9.57 ± 0.27	1.611	0.108
出生情况			0.236	0.627			0.677	0.411
单胎	37(94.87)	61(92.42)			169(95.48)	571(96.78)		
多胎	2(5.13)	5(7.58)			8(4.52)	19(3.22)		
出生方式			0.830	0.362			0.134	0.714
顺产	27(69.23)	51(77.27)			135(76.27)	442(74.92)		
剖宫产	12(30.77)	15(22.73)			42(23.73)	148(25.08)		
宫内窘迫	7(17.95)	3(4.55)	5.111	0.024	16(9.04)	28(4.75)	4.642	0.031
羊水、胎盘、脐带异常	6(15.38)	4(6.06)	2.472	0.116	14(7.91)	34(5.76)	1.505	0.220
高龄产妇	18(46.15)	17(25.76)	4.589	0.032	69(38.98)	136(23.05)	17.647	<0.001
妊娠期合并症								
高血压病	4(10.26)	5(7.58)	0.225	0.635	9(5.08)	25(4.24)	0.231	0.631

续表 2

因素	早产组 (n = 105)				足月组 (n = 767)			
	HT (n = 39)	非 HT (n = 66)	χ^2/t 值	P 值	HT (n = 177)	非 HT (n = 590)	χ^2/t 值	P 值
不良孕产史	15 (38.46)	12 (18.18)	5.278	0.022	47 (26.55)	54 (9.15)	36.056	< 0.001
糖尿病	9 (23.08)	10 (15.15)	1.039	0.308	24 (13.56)	62 (10.51)	1.273	0.259
甲状腺功能异常	8 (20.51)	4 (6.06)	5.058	0.025	22 (12.43)	34 (5.76)	8.941	0.003

2.3 影响新生儿 HT 的多因素分析

将 HT 设为因变量 (HT = 1, 非 HT = 0), 早产 (早产 = 1, 足月 = 0)、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常 (是 = 1; 否 = 0) 设为自变量, 二元 Logistic 回归分析显示, 早产、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常均为新生儿 HT 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响新生儿 HT 的多因素分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	P 值	95% CI
早产	1.077	0.244	19.483	2.936	< 0.001	1.820 ~ 4.736
低出生体质量	1.236	0.182	46.121	3.442	< 0.001	2.409 ~ 4.917
宫内窘迫	1.471	0.301	23.883	4.354	< 0.001	2.413 ~ 7.854
高龄产妇	1.038	0.324	10.264	2.824	0.001	1.496 ~ 5.328
不良孕产史	1.012	0.200	25.604	2.751	< 0.001	1.859 ~ 4.071
妊娠期合并甲状腺功能异常	1.095	0.315	12.084	2.989	< 0.001	1.612 ~ 5.542

3 讨论

本研究中, 872 例新生儿 HT 的患病率为 24.77%, 其中早产儿的 HT 患病率及血清 TSH 水平均高于足月儿。王川等^[6]报道, 2012 年至 2021 年北京市朝阳区新生儿 HT 发病率为 2.14/100 000, 管贤伟等^[7]报道, 南京地区的新生儿发病率为 5.01/100 000。Grob 等^[8]研究显示, 极低出生体质量早产儿的累积发病率为 12.50%, 早产儿是 HT 发病的相关变量。上述研究结合本研究结果提示, 新生儿 HT 患病率在不同地区存在差异, 而早产儿的 HT 患病率更高, 需特别注意。

本研究发现, 早产、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史及妊娠期合并甲状腺功能异常均为新生儿 HT 的危险因素, 与既往研究^[9]结果一致。早产儿甲状腺发育未成熟, 甲状腺激素合成和调节机制尚未完全发育, 导致 TSH 水平升高^[10]。此外, 早产儿由于在母体子宫内的生长时间不足, 机体缺乏甲状腺激素的储备, 故也可能导致 TSH 升高^[11]。既往研究^[12]报道, 极早产儿先天性甲状腺功能减低症的发生率较高, 且与低出生体质量和小胎龄相关。分析认为, 胎儿在宫内发育不良或营养不良时, 可能导致甲状腺功能的紊乱, 影响 TSH 的正常分泌, 有研究^[13]认为, 胎龄低于 34 周的早产儿 TSH 延迟升高的风险增加, 提示低出生体质量可能

引发的甲状腺轴调控障碍还可能延续至出生后的早期发育阶段。此外, 低出生体质量还往往伴随其他生理发育不良问题, 进一步加重了 HT 的发生风险。宫内窘迫常常伴随胎儿供氧不全、酸碱平衡紊乱及组织缺氧等问题, 常常与胎盘功能障碍、母体疾病等因素相关, 可能导致甲状腺功能的调节受损, 在宫内窘迫的应激状态下, 胎儿可能会通过反馈机制试图维持体内代谢平衡, 导致 TSH 水平升高^[14], 进一步增加了新生儿出现 HT 的风险。

高龄产妇内分泌功能衰退、妊娠期合并糖尿病、高血压病等合并症的风险增加, 导致不良妊娠结局。因此, 可能会对胎儿的生长发育及内分泌系统产生不良影响^[15-16], 且高龄产妇胎盘功能减弱^[17], 可能导致胎儿甲状腺功能的调节异常, 进而增加 HT 的发病率。产妇的不良孕产史往往反映出产妇的健康状况不佳或存在潜在的生殖问题, 产妇在多次妊娠失败或出现并发症后, 可能导致免疫系统异常、内分泌功能紊乱等一系列异常^[18], 这可能影响胎儿的甲状腺功能发育, 增加新生儿出现 TSH 水平升高等内分泌系统异常的风险。产妇在妊娠期出现甲状腺功能减退或亢进等甲状腺功能异常会影响胎儿的甲状腺发育及激素水平调节, 既往研究^[19-20]显示, 产妇在妊娠期合并甲状腺功能减退可能导致胎儿早产和低出生体质量, 且进一步增加孤立性低甲状腺素血症的风险, 尤其是在甲状腺激素通过胎盘传递至胎儿的过程中发生障碍时, 产妇甲状腺功能降低可能导致胎儿的甲状腺代偿性增高, 进而表现为新生儿的 TSH 水平升高^[21]。因此, 上述产妇因素也是新生儿 HT 发生的重要影响因素。

综上, 早产、低出生体质量、宫内窘迫、高龄产妇、不良孕产史、妊娠期合并甲状腺功能异常均为新生儿 HT 的危险因素, 对其进行早期识别和干预可能有助于降低新生儿 HT 的发病率, 针对高危人群加强监测和管理, 有助于改善新生儿的甲状腺功能及总体预后。

参考文献

- [1] 梁丽玉, 朱慧. 新生儿轻度高促甲状腺素血症的预后研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(12): 1409-1413.
- [2] Campos-Martorell A, Ramon AM, Barros KN, et al. Thyroid function in 509 premature newborns below 31 weeks of gestational age: evaluation and follow-up[J]. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology, 2022, 14(4): 453-462.

- [3] Mancioppi V, Antoniotti V, Solito A, *et al.* Evolution of subclinical hypothyroidism diagnosed in the first 3 months of life in newborns living in north Italy: a retrospective cohort study [J]. *Children* (Basel, Switzerland), 2023, 10(1):118.
- [4] Cakir U, Tayman C. A novel useful marker in the early discrimination of transient hyperthyrotropinemia/hypothyroxinemia and congenital hypothyroidism in preterm infants: thyroid-stimulating hormone/free thyroxine ratio [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2024, 37(6):536-542.
- [5] 黄蓉, 邹福兰, 李茂军, 等. 《2020—2021 年欧洲内分泌参考网共识指南: 先天性甲状腺功能减低症》解读 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(11):1075-1079.
- [6] 王川, 赵秋玲, 马艳艳, 等. 2012—2021 年朝阳区新生儿遗传代谢病筛查工作质量评价 [J]. *预防医学*, 2023, 35(11):1001-1004.
- [7] 管贤伟, 梁晓威, 程威, 等. 南京地区 1987—2019 年新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查回顾分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(7):863-865.
- [8] Grob F, Gutiérrez M, Leguizamón L, *et al.* Hyperthyrotropinemia is common in preterm infants who are born small for gestational age [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2020, 33(3):375-382.
- [9] 苏雅洁, 张亚琴, 贺金峰, 等. 新生儿期高促甲状腺素血症的短期预后研究及其影响因素 [J]. *中国循证儿科杂志*, 2023, 18(3):187-190.
- [10] Montaner-Ramón A, Hernández-Pérez S, Campos-Martorell A, *et al.* Thyroid function in 32 weeks gestation preterm infants [J]. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 2022, 96(2):130-137.
- [11] Chen S, Lu X, Yang B, *et al.* Developmental trends in postnatal thyroid hormones and thyroid dysfunction in preterm infants born at less than 34 weeks gestation [J]. *Fetal and Pediatric Pathology*, 2023, 42(4):619-629.
- [12] 多中心极低出生体重儿预后评估协作组. 极早产儿先天性甲状腺功能减低症围生期危险因素的多中心研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(6):545-550.
- [13] 卢晓燕, 陈绍红, 陈影影, 等. 34 周以下早产儿促甲状腺激素延迟升高及影响因素 [J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(10):675-679.
- [14] Ramezani Tehrani F, Nazarpour S. Delivery factors and neonatal thyroid hormone levels: a systematic review [J]. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2021, 34(7):821-833.
- [15] Juneja SK, Tandon P, Kaur G. To evaluate the effect of increasing maternal age on maternal and neonatal outcomes in pregnancies at advanced maternal age [J]. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, 2022, 12(4):239-242.
- [16] 刘楚妙, 李志萍, 黄超华, 等. 超高龄经产妇不良妊娠结局危险因素分析 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2024, 32(2):446-449.
- [17] Chen Z, Xiong L, Jin H, *et al.* Advanced maternal age causes premature placental senescence and malformation via dysregulated α -Klotho expression in trophoblasts [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(7):e13417.
- [18] Ni W, Gao X, Su X, *et al.* Birth spacing and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2023, 102(12):1618-1633.
- [19] 胡金伟, 桑国耀, 牛瑶. 妊娠合并甲状腺功能减退患者孕早期血清 TSH 水平对妊娠不良结局的影响 [J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(11):1410-1413.
- [20] Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, *et al.* Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2020, 8(6):501-510.
- [21] Li M, He Y, Mao Y, *et al.* Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes [J]. *Clinical Endocrinology*, 2022, 97(3):339-346.

(收稿日期:2024-09-17)

修回日期:2024-11-10

(上接第 301 页)

- [10] Rafaqat S, Rafaqat S, Rafaqat S. The role of major biomarkers of stress in atrial fibrillation: a literature review [J]. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 2023, 14(2):5355-5364.
- [11] Richter B, Koller L, Hofer F, *et al.* Galectin-3 is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation and survival after elective cardiac surgery [J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(11):1774-1780.
- [12] Jiang W, Xu M, Qin M, *et al.* Role and mechanism of lncRNA under magnetic nanoparticles in atrial autonomic nerve remodeling during radiofrequency ablation of recurrent atrial fibrillation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):4173-4184.
- [13] 朱琳琳. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗房颤的临床效果 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(3):130-132.
- [14] Collett S, Massmann A, Petry NJ, *et al.* Metoprolol and CYP2D6: a retrospective cohort study evaluating genotype-based outcomes [J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2023, 13(3):416.
- [15] Sharda SC, Bhatia MS. Comparison of diltiazem and metoprolol for atrial fibrillation with rapid ventricular rate: systematic review and meta-analysis [J]. *Indian Heart Journal*, 2022, 74(6):494-499.
- [16] 胡中耀, 赵文艺, 丁守坤. 美托洛尔联合沙库巴曲缬沙坦钠片对高血压合并心房颤动患者心率变异性及血 BNP、AngII 水平的影响 [J]. *海南医学*, 2024, 35(15):2145-2149.
- [17] 黄银生, 缪徐建. 瑞舒伐他汀钙片联合 rt-PA 对急性脑梗死患者血清 ACA、TIMP-1、MMP-9 水平及预后的影响 [J]. *现代实用医学*, 2023, 35(9):1195-1197.
- [18] Anđelova K, Bacova BS, Sykora M, *et al.* Mechanisms underlying antiarrhythmic properties of cardioprotective agents impacting inflammation and oxidative stress [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3):1416.
- [19] 牟敏, 胡秋菊. 瑞舒伐他汀钙治疗老年糖尿病合并脂代谢异常疗效及对载脂蛋白的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(16):3878-3881.
- [20] 李雪萍, 李露娜. 美托洛尔治疗心房颤动合并脑梗死的临床研究及剂量优化 [J]. *当代医学*, 2020, 26(35):33-36.

(收稿日期:2024-09-18)

修回日期:2024-11-02