

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.08.001

中山地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果分析*

陈锐^{1,2}, 梁睿², 吴学威², 李冬秀², 万志丹², 欧锦留², 钟裕恒², 黄湘^{1,2△}

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510000;

2. 中山市博爱医院产前诊断中心, 广东中山 528400

摘要:目的 探讨不同性别、胎龄、出生体质量新生儿与先天性甲状腺功能减低症(CH)患病的关系及其促甲状腺激素(TSH)水平人群分布特点,指导临床筛查工作。方法 对 2014—2018 年中山地区新生儿 CH 筛查结果进行回顾性分析,采用单因素分析比较不同性别、胎龄、出生体质量新生儿间 CH 发病率差异及 TSH 水平人群分布情况。结果 筛查 239 006 例新生儿,确诊 CH 139 例,发病率为 0.058%(139/239 006)。过期产儿 CH 发病率高于足月儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。新生儿 TSH 水平呈右偏态分布,不同性别、胎龄、出生体质量新生儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围均不同,各组人群 TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。结论 新生儿疾病筛查能有效帮助 CH 患儿早期诊断,过期产是 CH 发病的影响因素,临床医生在实际工作中还可将新生儿 TSH 水平人群分布特点纳入参考,做好 CH 的筛查工作。

关键词:中山地区; 先天性甲状腺功能减低症; 影响因素; 促甲状腺激素

中图分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)08-1009-04

Analysis of neonatal screening results for congenital hypothyroidism in Zhongshan area*

CHEN Rui^{1,2}, LIANG Rui², WU Xuwei², LI Dongxiu²,

WAN Zhidan², OU Jinliu², ZHONG Yuheng², HUANG Xiang^{1,2△}

1. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China; 2. Prenatal Diagnosis Center, Boai Hospital, Zhongshan, Guangdong 528400, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between neonatal congenital hypothyroidism (CH) and gender, gestational age, birth weight and the distribution characteristics of thyrotropin (TSH) level in order to guide clinical screening. **Methods** Retrospective analysis was conducted on CH screening results of neonates in Zhongshan area from 2014 to 2018, and univariate analysis was used to compare the incidence rate of CH among different gender, gestational age and birth weight among neonates and the distribution of the level of TSH in population. **Results** A total of 239 006 neonates were screened and 139 cases of CH were confirmed, with an incidence rate of 0.058% (139/239 006). The morbidity of CH in post-term infants was higher than that in full-term infants, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The TSH level of neonates represent the right skewed distribution, and the unilateral 95% reference range of TSH level of neonates of different genders, gestational age and birth weight was different, and the difference in TSH level of each group was statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** Neonatal disease screening can effectively help early diagnosis of infants with CH, and older gestational age is the influencing factor of CH. In practical work, clinicians can also take the distribution characteristics of TSH level in neonates as a reference, and do well in the prevention of CH.

Key words: Zhongshan area; congenital hypothyroidism; influencing factors; thyrotropin

先天性甲状腺功能减低症(CH)是引起儿童生长及智力发育落后常见的内分泌疾病之一,是可预防、可治疗的疾病,且治疗时间越早效果越好。有研究发现,CH 患儿若在出生后 2 个月内治疗,智力基本能达到正常,若在 6 个月以后才接受治疗,大部分患儿将发生智力障碍、生长发育迟缓及身材矮小^[1-2]。而且 CH 患儿常因在新生儿期无特异性临床症状被家长和

医生忽视,所以,对新生儿开展 CH 筛查,有助于对该病的早期诊断与治疗,提高出生人口素质。本研究对中山地区 2014—2018 年 CH 筛查数据进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014—2018 年在中山地区出生并于中山市博爱医院新生儿疾病筛查中心进行 CH

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81101534);广东省中山市科技计划重大项目(2016B1009)。

作者简介:陈锐,女,在读硕士,主要从事临床检验诊断学、分子诊断方面的研究。△ 通信作者,E-mail:340382761@qq.com。

筛查的新生儿(共 239 006 例)资料。所有新生儿父母均签署新生儿疾病筛查同意书。

1.2 新生儿筛查标本采集 所有新生儿均于出生后 72 h 至 7 d,在充分哺乳 8 次以上后采集足跟内侧或外侧血,第 1 滴血弃去,让第 2 滴血自然渗透到筛查专用滤纸两面,至少采集 3 个直径为 10 mm 的血斑,于室温清洁处待血斑自然晾干后装入密实袋内,置于 2~8 ℃ 冰箱保存,5 d 内由绿色通道送至中山市博爱医院新生儿疾病筛查中心。

1.3 实验室检测及召回 2014 年 1 月 1 日至 2017 年 5 月 10 日采用时间分辨荧光免疫法检测滤纸干血斑促甲状腺激素(TSH)水平,仪器为芬兰 WALLAC 公司生产的 VICTOR1420 型荧光测定仪及配套 Neonatalh TSH 试剂盒。若 $TSH \geq 9$ mIU/L,表示初筛阳性。2017 年 5 月 11 日开始采用时光分辨荧光法检测新生儿滤纸干血斑标本中 TSH 水平,仪器为全自动荧光免疫分析仪(型号规格:2021-0010)及配套 TSH 试剂盒。2017 年 5 月 11 日至 6 月 21 日筛查 TSH 切值设置为 8.0 mIU/L,2017 年 6 月 22 日至 2018 年 1 月 24 日 TSH 切值设置为 7.0 mIU/L,2018 年 1 月 25 日至 2018 年 12 月 31 日 TSH 切值设置为 8.5 mIU/L,若筛查 TSH 水平大于切值,则为 CH 初筛阳性。初筛阳性新生儿立即召回抽取静脉血,采用化学发光法(仪器为美国贝克曼公司的 DXI800 及其配套试剂盒)检测静脉血 TSH、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺素、三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素水平以确诊。

1.4 确诊、治疗及随访 参照 2011 年《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》^[3] 和 2015 年《新生儿遗传代谢病筛查》进行诊断。CH 诊断标准:血 TSH 水平增高、FT4 水平降低。确诊患儿及时给予口服左旋甲状腺素钠替代治疗并定期随访,观察患儿体格生长及智力发展情况。中山市博爱医院检验科 TSH 水平参考值:1 d 至 1 岁为 0.40~8.00 mIU/L,>1~8 岁为 0.40~6.00 mIU/L,>8~18 岁为 0.40~4.00 mIU/L,成人为 0.34~5.60 mIU/L;FT4 参考值:1 d 至 18 岁为 8.37~29.60 pmol/L,成人为 7.86~14.41 pmol/L。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;偏态分布的计量资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2014—2018 年于中山市博爱医院新生儿疾病筛查中心筛查的 239 006 例新生儿,确诊 CH 139 例,发病率为 0.058%(139/239 006),见表 1。不同性别新生儿 CH 发病率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.463, P = 0.469$)。男、女性新生儿 CH 筛查 TSH 水平呈右偏

态分布,男性 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 6.46 mIU/L,女性 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 6.14 mIU/L,男、女性新生儿 TSH 水平分布差异有统计学意义($Z = -24.083, P < 0.001$)。不同胎龄新生儿 CH 发病率差异有统计学意义($\chi^2 = 20.045, P < 0.001$),其中过期产儿(>42 周)CH 发病率明显高于足月儿(37~42 周),差异有统计学意义($\chi^2 = 18.752, P = 0.004$),但早产儿(<37 周)与足月儿间 CH 发病率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.038, P = 0.153$)。不同胎龄新生儿 CH 筛查 TSH 水平呈右偏态分布,早产儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 5.48 mIU/L,足月儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 6.35 mIU/L,过期产儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 7.19 mIU/L,早产儿与足月儿 TSH 水平分布差异有统计学意义($Z = -27.451, P < 0.001$),过期产儿与足月儿 TSH 水平分布差异有统计学意义($Z = -3.407, P < 0.001$)。不同出生体质量新生儿 CH 发病率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.678, P = 0.432$),其中低出生体质量(<2 500 g)与正常出生体质量(2 500~4 000 g)儿 CH 发病率差异无统计学意义($\chi^2 = 0.025, P = 0.876$),巨大(>4 000 g)儿与正常出生体质量儿 CH 发病率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.639, P = 0.341$)。不同出生体质量新生儿 CH 筛查 TSH 水平呈右偏态分布,低出生体质量儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 5.70 mIU/L,正常出生体质量儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 6.31 mIU/L,巨大儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围为 ≤ 6.74 mIU/L,低出生体质量儿与正常出生体质量儿 TSH 水平分布差异有统计学意义($Z = -20.61, P < 0.001$),巨大儿与正常出生体质量儿 TSH 水平分布差异有统计学意义($Z = -11.216, P < 0.001$)。

表 1 不同性别、胎龄、出生体质量新生儿筛查人数及确诊人数

项目	筛查例数 (<i>n</i>)	确诊 CH 例数 (<i>n</i>)	发病率 (%)
性别			
男	127 246	70	0.055
女	111 760	69	0.062
胎龄(周)			
<37	12 794	11	0.086
37~42	225 126	124	0.055
>42	1 086	4	0.368
出生体质量(g)			
<2 500	11 133	7	0.063
2 500~4 000	219 699	130	0.059
>4 000	8 174	2	0.024
合计	239 006	139	0.058

3 讨 论

3.1 发病率分析 因地区和环境等因素不同, CH 发病率也不同。本次统计中山地区 CH 发病率为 0.058%, 与惠州的 0.059%, 韶关的 0.046%, 珠海的 0.050%, 中山的 0.072% 不同^[4-7], 比中山市 2014 年统计的 0.049% 高^[7], 也高于全国平均发病率 0.049%^[8]。除了与地域有关外, 还可能与 2015 年 8 月中山市政府正式将 CH 纳入免费筛查项目有关。随着新生儿筛查覆盖率加大, 发现患病新生儿的比例也增加; 或是因为中山为沿海发达城市, 外来流动人口数量较多, 增加了中山地区 CH 的发病率(在 139 例确诊 CH 的新生儿中有 61 例为外省户口)。

3.2 性别差异对 CH 发病的影响 本次统计结果显示, 性别不是 CH 发病的影响因素, 这与中山地区 2007 年统计的男女发病率差异结果一致^[9], 也与章印红等^[10]统计的云南部分地区, 罗丽娜^[11]统计的衡阳地区中性别与新生儿患 CH 的关系相同, 但与张志强等^[4]统计的惠州市结果不同。所以性别与新生儿患 CH 的关系, 目前尚无统一定论, 可能与地域差异有关。本研究分析的 TSH 水平在男女人群分布中的差异提示临床医生: 男性总体 TSH 水平分布比女性稍高, 在分析初筛阳性新生儿召回复查 TSH 水平检测报告时可纳入参考。

3.3 早产与低出生体质量对新生儿 CH 发病的影响 任何胚胎发育过程中因各种原因导致的甲状腺发育异常均会导致 CH, 特别是早产儿和低出生体质量儿在宫内生长发育障碍时, 均会造成甲状腺发育异常或发育不成熟。近年来, 随着早产儿(特别是胎龄 < 32 周)与低出生体质量儿(体质量 < 1 500 g)存活率的上升, CH 的发病率也随之上升^[12]。但本研究结果显示, 早产和低出生体质量不是中山地区新生儿 CH 患病的影响因素, 这与相邻的惠州、韶关、东莞等^[4-5, 13]城市早年报道的关于早产与低出生体质量对新生儿患 CH 的影响结果不同。提示本研究后期还有待扩大样本量, 进一步分析中山地区早产、低出生体质量与新生儿 CH 患病的关系。本研究进一步分析早产和低出生体质量儿 TSH 水平人群分布特点提示, 早产儿与低出生体质量儿 TSH 水平单侧 95% 参考值范围分别低于足月儿与正常出生体质量儿, 这些新生儿生理性 TSH 水平低下具有一定的普遍性, 为防止新生儿筛查假阴性, 可在出生后 2~4 周或体质量超过 2 500 g 时重新采血复查 TSH 水平, 防止漏诊^[3, 14]。

3.4 过期产与巨大对新生儿 CH 发病的影响 本研究结果显示, 过期产是新生儿 CH 发病的影响因素, 其原因可能是随着孕周增加, 致胎盘老化, 使机体器官功能也发生老化, 从而诱发甲状腺功能异常。本研

究结果显示, 巨大儿对新生儿 CH 发病无影响。其他文献报道的巨大儿与 CH 发病的关系, 目前也尚无定论, 惠州、衡阳、北京等^[4, 11, 15]城市统计报道的巨大儿对新生儿 CH 发病无影响。另有文献报道, 巨大儿是 CH 发病的危险因素, 其原因可能与妊娠期糖尿病和妊娠期糖尿病合并甲状腺功能紊乱有关^[16-17]。所以, 巨大儿对新生儿患 CH 有无影响, 可能与地域相关, 后期还有待扩大样本量后再行评估。但在临床工作中, 医生应重视对孕产妇的健康指导, 减少巨大儿出生, 在分析初筛阳性召回确诊 CH 时, 注意将巨大儿的总体 TSH 水平比正常出生体质量儿高纳入参考。

综上所述, 通过对中山地区新生儿 CH 筛查数据的分析, 过期产是 CH 发病的影响因素, 但临床医生在分析早产儿、低出生体质量儿及巨大儿 TSH 水平时也应注意按照其对应的参考范围正确评价甲状腺功能。新生儿疾病筛查是早期确诊 CH 的有效措施之一, 本研究能为预防新生儿 CH 的发生和临床医生的诊疗工作提供科学依据。

参考文献

- [1] 刘娟, 刘黎明. 神木地区先天性甲低儿童干预效果的病例对照分析[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(6): 726-729.
- [2] 郑洁丽, 邹新英, 张小兰, 等. 先天性甲状腺功能减低症最佳治疗时机选择[J]. 临床医学工程, 2015, 22(12): 1625-1627.
- [3] 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.
- [4] 张志强, 龙艳明, 曾业熙. 对不同胎龄及出生体重新生儿先天性甲状腺功能减退症的筛查结果分析[J]. 中国医学工程, 2018, 26(5): 12-15.
- [5] 黄丽婵, 陈亚军, 乔伶俐, 等. 2007—2015 年韶关市新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查情况与治疗对策[J]. 中国初级卫生保健, 2017, 31(2): 27-29.
- [6] 梁晓红, 程黎, 杨海虹. 珠海市 10 年先天性甲状腺功能减低症的治疗及远期随访[J]. 临床医学工程, 2014, 21(3): 379-381.
- [7] 黄连红, 上官予梅, 付四毛, 等. 中山市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, 2014, 32(9): 876-880.
- [8] 徐艳华, 秦玉峰, 赵正言. 中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查 22 年回顾[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(1): 18-22.
- [9] 姚英姿, 吴日然, 谭志伟, 等. 中山地区先天性甲状腺功能低下症筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 13(1): 83-84.
- [10] 章印红, 李利, 陈红, 等. 云南省部分地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 45-48.

- er fibrosis progression[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 5(3):424-425.
- [2] HASSAN Z K, AL-OLAYAN E M. Curcumin reorganizes miRNA expression in a mouse model of liver fibrosis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(11):5405-5408.
 - [3] XIAO Y, LI W, WAN H, et al. Central hepatectomy versus major hepatectomy for patients with centrally located hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 52(2):297-302.
 - [4] YUAN W, LIU B, WANG X, et al. CMTM3 decreases EGFR expression and EGF-mediated tumorigenicity by promoting Rab5 activity in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2017, 386(1):77-86.
 - [5] MAATOUK D, HARFE B. MicroRNAs in development [J]. *Sci World J*, 2006, 26(6):1828-1840.
 - [6] LANZAFAME M, BIANCO G, TERRACCIANO L M, et al. The role of long non-coding RNAs in hepatocarcinogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):22-29.
 - [7] KIM S S, CHO H J, NAM J S, et al. Plasma microRNA-21, 26a, and 29a-3p as predictive markers for treatment response following transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Korean Med Sci*, 2018, 33(1):11-19.
 - [8] TESKE C, SCHWEITZER C, PALAMIDESSI A, et al. Modulation of RAB5A early endosome trafficking in response to KRas mediated macropinocytic fluxes in pancreatic cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):528-533.
 - [9] TAN Y S, KIM M, KINGSBURY T J, et al. Regulation of RAB5C is important for the growth inhibitory effects of MiR-509 in human precursor-B acute lymphoblastic leukemia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e111777.
 - [10] ORIOLO G, EGMOND E, MARINO Z, et al. Systematic review with meta-analysis: neuroimaging in hepatitis C chronic infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(9):1238-1252.
 - [11] LUNA J M, BARAJAS J M, TENG K Y, et al. Argonaute CLIP defines a deregulated miR-122-Bound transcriptome that correlates with patient survival in human liver cancer[J]. *Mol Cell*, 2017, 67(3):400-410.
 - [12] ZHANG W, QIAN S, YANG G, et al. MicroRNA-199 suppresses cell proliferation, migration and invasion by downregulating RGS17 in hepatocellular carcinoma[J]. *Gene*, 2018, 659(15):22-28.
 - [13] LUO G, LUO W, SUN X, et al. MicroRNA21 promotes migration and invasion of glioma cells via activation of Sox2 and betacatenin signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1):187-193.
 - [14] SHAHHEYDARI H, FROST S, SMITH B J, et al. Identification of PLP2 and RAB5C as novel TPD52 binding partners through yeast two-hybrid screening [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(7):4565-4572.
 - [15] RAPADO-GONZALEZ O, MAJEM B, MUINELO-ROMAY L, et al. Human salivary microRNAs in Cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9(4):638-649.
 - [16] DAHER S, MASSARWA M, BENSON A A, et al. Current and future treatment of hepatocellular carcinoma: an updated comprehensive review [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1):69-78.
 - [17] ERSTAD D J, FUCHS B C, TANABE K K. Molecular signatures in hepatocellular carcinoma: a step toward rationally designed cancer therapy [J]. *Cancer*, 2018, 124(15):3084-3104.
 - [18] ZHANG H, LI J, LI G, et al. Effects of celastrol on enhancing apoptosis of ovarian cancer cells via the downregulation of microRNA21 and the suppression of the PI3K/AktNfκB signaling pathway in an in vitro model of ovarian carcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6):5363-5368.
 - [19] ZHANG J, HAN C, ZHU H, et al. MiR-101 inhibits cholangiocarcinoma angiogenesis through targeting vascular endothelial growth factor (VEGF)[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(5):1629-1639.
 - [20] LI G, SO A Y, SOOKRAM R, et al. Epigenetic silencing of miR-125b is required for normal B cell development [J]. *Blood*, 2018, 131(17):1920-1930.

(收稿日期:2019-09-10 修回日期:2020-01-02)

(上接第 1011 页)

- [11] 罗丽娜. 衡阳地区 2013—2015 年新生儿先天性甲状腺功能减低症发病相关情况[D]. 衡阳:南华大学, 2017.
- [12] CHUNG H R. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 24(1):15-21.
- [13] 陈锦国, 叶立新, 谢彩连, 等. 胎龄对先天性甲状腺功能低下症发病率的影响[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(21):8-10.
- [14] 熊丰. 新生儿先天性甲状腺功能减低症的诊断与治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(8):642-644.
- [15] 杨海河, 裴蕾, 赵金琦, 等. 1989—2014 年北京市先天性甲状腺功能减低症发病特征及影响因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(8):728-732.
- [16] 吴可, 殷桦棣. 新生儿先天性甲状腺功能低下症与出生体重及胎龄关系的研究[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(6):50-51.
- [17] 董晓真, 程国梅, 许雅娟, 等. 甲状腺功能减退与妊娠期糖尿病相互影响的研究[J]. *医药论坛杂志*, 2019, 40(1):9-11.

(收稿日期:2019-10-20 修回日期:2020-01-02)