

新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素研究

杜小云, 屈 萍, 于 青, 权秋宁[△]

陕西省宝鸡市妇幼保健院遗传室, 陕西宝鸡 721004

摘要:目的 探讨新生儿足跟血促甲状腺激素(TSH)初筛阳性的危险因素。方法 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月于该院分娩的 562 例新生儿为研究对象。其中 TSH 阳性患儿纳入 TSH 阳性组, TSH 阴性患儿纳入健康组。比较两组一般资料(包括性别、胎龄、分娩时间、出生体质量)及母体临床特征[有无妊娠期贫血、血红蛋白水平、有无妊娠期糖尿病、空腹血糖(FBG)水平、有无甲状腺功能减退、有无甲状腺功能亢进和 TSH 水平、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)水平、游离甲状腺素(FT₄)水平]。采取非条件 Logistic 逐步回归分析新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析母体 TSH、FT₃、FT₄ 对新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的诊断效能。**结果** TSH 初筛结果显示, 足跟血 TSH 初筛阳性共 17 例(TSH 阳性组), 另选 100 例足跟血 TSH 初筛阴性新生儿为健康组。两组性别、胎龄、分娩时间、母体妊娠期贫血比例、母体血红蛋白水平、母体妊娠期糖尿病比例、母体 FBG 水平、母体甲状腺功能亢进症比例比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。TSH 阳性组低体质量新生儿比例、母体甲状腺功能减退比例、母体 TSH 水平显著高于健康组, 母体 FT₃、母体 FT₄ 水平显著低于健康组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 出生低体质量、母体甲状腺功能减退、母体 TSH 水平升高、母体 FT₃ 水平降低、母体 FT₄ 水平降低是新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 母体 TSH、FT₃、FT₄ 诊断新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的曲线下面积分别为 0.713、0.718、0.661。**结论** 出生低体质量、母体甲状腺功能减退、母体 TSH 水平升高、母体 FT₃ 水平降低、母体 FT₄ 水平降低是新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素, 在筛查时需给予更多关注。

关键词:先天性甲状腺功能减退; 新生儿; 促甲状腺激素; 母体临床特征

中图分类号:R722.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1278-04

Study on the risk factors for TSH positive in preliminary screening of neonatal heel blood

DU Xiaoyun, QU Ping, YU Qing, QUAN Qiuning[△]

Department of Genetics, Baoji Maternal and Child Health Hospital, Baoji, Shaanxi 721004, China

Abstract: **Objective** To investigate the risk factors of positive initial screening of thyroid stimulating hormone (TSH) in neonatal heel blood. **Methods** A total of 562 newborns delivered in the hospital from May 2020 to May 2022 were selected as the study objects. The TSH-positive children were included in the TSH-positive group, and the TSH-negative children were included in the healthy group. General data (including gender, gestational age, delivery time, birth weight) and maternal clinical characteristics [presence or absence of gestational anemia, hemoglobin level, presence or absence of gestational diabetes mellitus, fasting blood glucose (FBG) level, presence or absence of hypothyroidism, presence or absence of hyperthyroidism, and TSH level, free triiodothyronine (FT₃) level, free thyroxine (FT₄) level] were compared between the two groups. The risk factors of TSH positive initial screening in neonatal heel blood were determined by unconditional Logistic stepwise regression analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of maternal TSH, FT₃ and FT₄ in the diagnosis of positive initial screening of TSH in neonatal heel blood. **Results** Preliminary screening results showed that 17 cases of heel blood TSH preliminary screening positive (TSH-positive group), another 100 cases of heel blood TSH preliminary screening negative neonates were selected as healthy group. There were no significant differences in gender, gestational age, delivery time, proportion of maternal anemia during pregnancy, maternal hemoglobin level, proportion of maternal gestational diabetes, maternal FBG level, and proportion of maternal hyperthyroidism between the two groups ($P>0.05$); while the proportion of low birth weight newborns, the proportion of maternal hypothyroidism and the level of maternal TSH in TSH-positive group were significantly higher than those in healthy group, and the levels of maternal FT₃ and FT₄ in TSH-positive group were significantly lower than those in healthy group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression results showed that low birth weight, maternal hypothyroidism, elevated maternal TSH level, decreased maternal FT₃ level and decreased maternal FT₄ level were the risk fac-

tors for positive TSH in neonatal heel blood screening ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of initial screening positive TSH in neonatal heel blood diagnosed with maternal TSH, FT_3 and FT_4 were 0.713, 0.718 and 0.661, respectively. **Conclusion** Low birth weight, maternal hypothyroidism, elevated maternal TSH level, decreased maternal FT_3 level and decreased maternal FT_4 level are risk factors for positive TSH in neonatal heel blood screening, and more attention should be paid during screening.

Key words: congenital hypothyroidism; newborn; thyroid stimulating hormone; maternal clinical characteristics

先天性甲状腺功能减低症(CH)是小儿常见的内分泌疾病,由患儿甲状腺先天功能障碍或母体妊娠期间饮食中缺碘而发病^[1]。大部分CH患儿在出生时并无明显症状,部分患儿可能有暂时性低体温、四肢苍白、眼距宽等症状。该病对患儿智力发育影响较大,CH患儿在儿童期常有智力发育迟缓、生长发育落后等症状^[2]。CH一旦出现症状,是不可逆转的,而在新生儿期尽早发现并及时给予有效治疗,神经系统的症状常是可逆的,能够显著改善CH患儿远期预后^[3]。目前针对CH的临床诊断有新生儿筛查和血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺素(TSH)测定、核素检查等^[4-5]。我国有明确规定要求采集新生儿足跟血检测TSH水平作为初筛,对TSH初筛阳性的新生儿再检测血清 T_4 、TSH水平,以明确是否存在CH^[6-7]。虽然足跟血TSH初筛方法简便,具有一定诊断价值,但仍然存在一些因素会造成TSH初筛假阴性,导致漏诊^[8]。为减少临床漏诊率,本研究对新生儿足跟血TSH初筛阳性及健康新生儿的一般资料与母体临床特征进行对比分析,以探讨新生儿足跟血TSH初筛阳性与母体临床特征的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年5月至2022年5月于本院分娩的562例新生儿为研究对象。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(批号:2020-06号),所有研究对象家属对本研究均知情同意。纳入标准:新生儿及母体各项临床资料完整。排除标准:(1)已明确新生儿合并其他先天性疾病;(2)新生儿足跟血保存过程中可能不规范或被污染;(3)新生儿或母体出现突发疾病;(4)新生儿存在免疫功能异常。

1.2 方法

1.2.1 TSH初筛 (1)标本采集:新生儿出生3~7d,充分哺乳,皮肤消毒后使用采血针针刺足跟内侧,用棉球擦去第1滴血,然后使用专用滤纸片接触血滴,注意避免接触皮肤;血斑以自然渗透滤纸且正反面血斑一致为标准,于血片信息卡上标注单位名称、产妇姓名、产妇年龄、新生儿性别、出生日期及联系电话。室温下晾干,放入无菌塑料袋内,置于2~8℃冰箱保存。(2)TSH检测:在全自动分析仪(生产厂家:芬兰Wallac公司,型号:DELFLIA 1234)上通过免疫荧光法检测血片TSH水平,严格按照试剂盒说明步骤进行操作。TSH≥9 mIU/L为初筛阳性^[9]。

1.2.2 分组 TSH阳性患儿纳入TSH阳性组,

TSH阴性患儿纳入健康组。

1.3 观察指标 比较两组一般资料(包括性别、胎龄、分娩时间、出生体质量)及母体临床特征[有无妊娠期贫血^[10]、血红蛋白水平、有无妊娠期糖尿病^[11]、空腹血糖(FBG)水平、有无甲状腺功能减退^[12]、有无甲状腺功能亢进症、TSH水平、游离 T_3 (FT_3)水平、游离 T_4 (FT_4)]水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采取非条件Logistic逐步回归分析新生儿足跟血TSH初筛阳性的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析母体TSH、 FT_3 、 FT_4 对新生儿足跟血TSH初筛阳性的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及母体临床特征比较 TSH初筛结果显示,17例新生儿的足跟血TSH初筛为阳性(TSH阳性组),另选取100例足跟血TSH初筛阴性新生儿为健康组。两组性别、胎龄、分娩时间、母体妊娠期贫血比例、母体血红蛋白水平、母体妊娠期糖尿病比例、母体FBG水平及母体甲状腺功能亢进症比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);TSH阳性组低体质量新生儿比例、母体甲状腺功能减退比例、母体TSH水平显著高于健康组,而母体 FT_3 、母体 FT_4 水平显著低于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组一般资料及母体临床特征比较
[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	TSH 阳性组 ($n=17$)	健康组 ($n=100$)	χ^2/t	P
性别			0.681	0.409
男	10(58.82)	48(48.00)		
女	7(41.18)	52(52.00)		
胎龄(周)	39.11±1.25	38.92±1.51	0.490	0.625
分娩时间			0.912	0.634
早产	1(5.88)	5(5.00)		
足月产	15(88.24)	93(93.00)		
过期产	1(5.88)	2(2.00)		
出生体质量			7.033	0.029
低体质量	4(23.53)	5(5.00)		
正常	12(70.59)	87(87.00)		
巨大儿	1(5.88)	8(8.00)		
母体妊娠期贫血			0.124	0.725
有	6(35.29)	31(31.00)		
无	11(64.71)	69(69.00)		

续表 1 两组一般资料及母体临床特征比较 [<i>n</i> (%) 或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	TSH 阳性组 (<i>n</i> =17)	健康组 (<i>n</i> =100)	χ^2/t	<i>P</i>
母体血红蛋白(g/L)	119.05±22.37	123.11±23.49	-0.663	0.509
母体妊娠期糖尿病			0.766	0.381
有	5(29.41)	20(20.00)		
无	12(70.59)	80(80.00)		
母体 FBG(mmol/L)	5.37±1.28	5.18±1.39	0.663	0.509
母体甲状腺功能减退			6.739	0.009
有	2(11.76)	1(1.00)		
无	15(88.24)	99(99.00)		
母体甲状腺功能亢进症			0.346	0.556
有	0(0.00)	2(2.00)		
无	17(100.00)	98(98.00)		
母体 TSH(mIU/L)	3.06±0.97	2.58±0.81	2.194	0.030
母体 FT ₃ (pmol/L)	3.62±0.75	4.13±0.94	-2.122	0.036
母体 FT ₄ (pmol/L)	13.46±1.96	14.38±1.52	-2.208	0.029

2.2 新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的多因素 Logistic 回归分析 将表 1 中差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,以 TSH 初筛结果是否为阳性为因变量(是=1,否=0),以出生体质量(低体质量=1,正常、巨大儿=0)、母体甲状腺功能减退(是=1,否=0)、母体 TSH(原值输入)、母体 FT₃(原值输

入)、母体 FT₄(原值输入)为自变量。结果显示,出生低体质量、母体甲状腺功能减退、母体 TSH 水平升高、母体 FT₃ 水平降低、母体 FT₄ 水平降低是新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 母体 TSH、FT₃、FT₄ 对新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示,母体 TSH、FT₃、FT₄ 单独诊断新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的曲线下面积(AUC)分别为 0.713、0.718、0.661。见表 3、图 1。

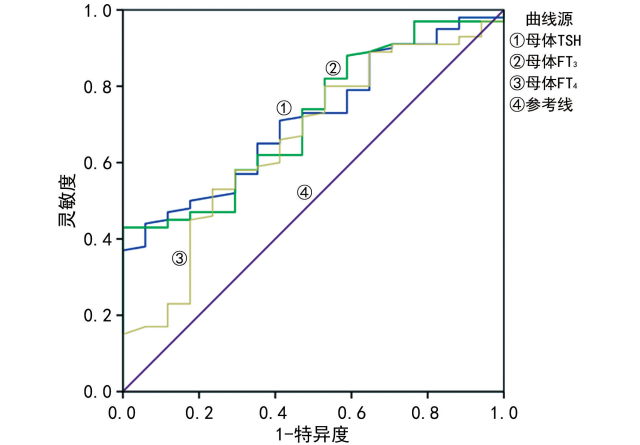


图 1 母体 TSH、FT₃、FT₄ 单独诊断新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的 ROC 曲线

表 2 新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
出生体质量	0.521	0.170	9.408	0.002	1.684	1.207~2.350
母体甲状腺功能减退	0.669	0.202	11.002	0.001	1.952	1.315~2.901
母体 TSH	0.552	0.248	4.970	0.026	1.737	1.069~2.822
母体 FT ₃	0.423	0.141	9.011	0.003	1.527	1.158~2.011
母体 FT ₄	0.496	0.198	6.277	0.012	1.642	1.114~2.420

表 3 母体 TSH、FT ₃ 、FT ₄ 对新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的诊断效能							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数	<i>P</i>	最佳截断值	灵敏度	特异度
母体 TSH	0.713	0.601~0.825	0.324	<0.001	3.110 mIU/L	0.500	0.824
母体 FT ₃	0.718	0.602~0.834	0.292	<0.001	3.365 pmol/L	0.880	0.412
母体 FT ₄	0.661	0.522~0.799	0.295	<0.001	14.365 pmol/L	0.530	0.765

3 讨 论

甲状腺是人体最大的内分泌腺,主要功能是合成 T₄ 和 T₃,T₄ 的合成与释放受 TSH 释放激素(TRH)与 TSH 控制,而 T₄ 又会负反馈性抑制 TSH 的分泌^[13]。当甲状腺功能减退时,T₄ 水平下降,为恢复 T₄ 正常水平,TSH 水平上升。因此,TSH 水平上升、FT₄ 水平下降是 CH 的典型特征。目前认为,造成 CH 的主要原因有甲状腺发育不全、甲状腺素合成途径中酶缺陷等^[14-15]。尽早确诊并治疗 CH,可大幅度改善新生儿预后,因此,临床早期筛查尤为重要。

本次研究结果显示,TSH 阳性组出生低体质量新生儿比例显著高于健康组($P<0.05$),提示出生低体质量或与新生儿足跟血 TSH 初筛阳性有关。TSH 由垂体分泌,受到下丘脑分泌的 TRH 及甲状腺分泌

的 T₄ 共同调节。TSH 高于正常水平通常提示可能存在原发性甲状腺功能减退、甲状腺激素抵抗综合征等疾病。于春冬等^[16]对青岛地区新生儿 CH 筛查结果进行分析,发现低出生体质量新生儿 CH 发病率高于正常体质量新生儿。韦荣敏等^[17]研究发现,低体质量新生儿确诊 CH 的概率为 1/500,显著高于正常体质量新生儿及巨大儿,本研究结果与其存在一致之处。分析原因可能是出生低体质量新生儿多存在发育不良,其下丘脑-垂体-甲状腺轴先天性发育不全,导致甲状腺功能低于正常水平^[18],使 CH 发病率上升。这提示在临床工作中,若发现胎儿发育不良、出现低体质量的情况,可予以一定干预,帮助在胎儿娩出前发育完善。但张志强等^[19]的研究报道,胎龄与新生儿 CH 筛查之间

龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),存在不同之处,这可能与本研究纳入样本量较少有关。

除了出生体质量低于正常水平可能导致新生儿足跟血 TSH 初筛阳性外,母体相关临床特征也与新生儿 TSH 水平、新生儿是否发生 CH 密切相关。龙伟等^[20]研究报道,新生儿足跟血 TSH 水平与孕妇年龄、分娩孕周及妊娠是否合并甲状腺功能减退等因素有关,且多因素 Logistic 回归分析结果显示妊娠合并甲状腺功能减退是新生儿足跟血 TSH 水平升高的危险因素($P<0.001$)。明丹等^[21]对 TSH 初筛阳性及阴性新生儿的一般资料及母体临床特征进行分析,发现 TSH 初筛阳性及确诊 CH 的新生儿的母体甲状腺功能减退比例、TSH 水平较正常新生儿更高,FT₃ 和 FT₄ 水平更低。本研究结果显示,TSH 阳性组母体甲状腺功能减退比例、母体 TSH 水平显著高于健康组,母体 FT₃、母体 FT₄ 水平显著低于健康组,差异均有统计学意义($P<0.05$),与既往研究存在相似之处。因此,临床对合并甲状腺功能减退的孕妇,需格外关注加强甲状腺功能筛查并积极采取措施治疗,以减少新生儿 CH 的发生率。

本研究中多因素 Logistic 回归分析结果显示,出生低体质量、母体甲状腺功能减退、母体 TSH 水平升高、母体 FT₃、母体 FT₄ 水平降低是新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素($P<0.05$),且 ROC 曲线分析结果显示,母体 TSH、FT₃、FT₄ 诊断新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的 AUC 分别为 0.713、0.718、0.661,提示以上因素在新生儿足跟血 TSH 初筛阳性中均有一定诊断价值。

综上所述,出生低体质量、母体甲状腺功能减退、母体 TSH 水平升高、母体 FT₃ 水平降低、母体 FT₄ 水平降低是新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素,初筛时需对存在以上因素的新生儿密切关注,应加强对低出生体质量新生儿的观察,加强对母体孕期有甲状腺功能异常等高危因素的随访力度,积极筛查新生儿 TSH 水平,以提高 CH 早期诊断率。本研究仍然存在不足之处,例如,纳入样本量较少,可能导致结果出现偏差。后续仍需扩大样本量,进一步探讨新生儿足跟血 TSH 初筛阳性的危险因素。

参考文献

- [1] VAN TROTSENBURG P,STOUPA A,LÉGER J,et al. Congenital hypothyroidism: a 2020 — 2021 consensus guidelines update-an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European society for pediatric endocrinology and the European society for endocrinology [J]. Thyroid,2021,31(3):387-419.
- [2] CHERELLA C E,WASSNER A J. Update on congenital hypothyroidism[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020,27(1):63-69.
- [3] ISLAM N,KABIR S,MOHSIN F,et al. Neuro-developmental status of children with congenital hypothyroidism: experience in a tertiary hospital of Bangladesh[J].

- BIRDEM Med J,2020,11(1):63-66.
- [4] DEMARTINO L,MCMAHON R,CAGGANA M,et al. Gender disparities in screening for congenital hypothyroidism using thyroxine as a primary screen[J]. Eur J Endocrinol,2018,179(3):161-167.
- [5] DHOOT D R,FINDLEY T O,SHAH A. Implementation of congenital hypothyroidism screening protocol in community hospital neonatal intensive care units[J]. J Investig Med,2021,69(2):514-514.
- [6] 黄慈丹,王洁,赵振东,等. 海南省新生儿先天性甲状腺功能减低症流行病学特征及促甲状腺激素筛查截断值的设定[J]. 山东医药,2019,59(14):60-62.
- [7] 周德梅,安冬,张念恒,等. 贵州省新生儿足跟血促甲状腺激素水平及人群碘营养状况调查[J]. 中华地方病学杂志,2019,38(8):646-652.
- [8] 余颀,孟翠菊,李琼,等. 先天性甲状腺功能减低症筛查假阴性病例分析[J]. 中国卫生检验杂志,2023,33(6):721-723.
- [9] 李蓓,贾雪芳,陈倩瑜,等. 广州市新生儿先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 热带医学杂志,2015,15(4):524-526.
- [10] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. 中华围产医学杂志,2014,17(7):451-454.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2017,24(8):45-52.
- [12] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [13] 邓臣前,陈树春. 欧洲儿科内分泌学会与欧洲内分泌学会《关于先天性甲状腺功能减退症的筛查、诊断和管理共识 2020—2021 年更新版》要点解读[J]. 中国全科医学, 2021,24(36):4555-4562.
- [14] 方娅,孙凤,张瑞佳,等. 先天性甲减患儿的甲状腺过氧化物酶基因突变研究[J]. 现代生物医学进展,2019,19(15):2807-2811.
- [15] KOSTOPOULOU E,MILIORDOS K,SPILIOTIS B. Genetics of primary congenital hypothyroidism-a review [J]. Hormones (Athens),2021,20(2):225-236.
- [16] 于春冬,万言珍,李文杰,等. 青岛地区 2015 年 1 月至 2018 年 12 月出生的 473 497 例活产新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果[J]. 山东医药,2020,60(21):93-95.
- [17] 韦荣敏,欧阳鲁平,易升,等. 广西地区早产低体质量新生儿甲状腺功能减退症发生率与其出生体质量和胎龄的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2023,38(4):628-631.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 龙伟,杨宇奇,周文柏,等. 妊娠合并甲状腺功能减退症对新生儿足跟血促甲状腺激素的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2018,26(8):839-842.
- [21] 明丹,郑荣秀. 新生儿及母亲临床特征对先天性甲状腺功能减退症筛查的影响[J]. 天津医药,2018,46(7):742-746.