

小剂量左旋甲状腺素在治疗早产儿暂时性甲状腺功能低下中的应用效果及预后分析

邓智青, 唐正贤, 叶丽芳

(佛山市三水区妇幼保健院新生儿科, 广东 佛山 528100)

【摘要】目的 探讨小剂量左旋甲状腺素在治疗早产儿暂时性甲状腺功能低下中的临床效果, 以及对患儿甲状腺素水平、安全性的影响。**方法** 选取 2018 年 7 月至 2022 年 7 月佛山市三水区妇幼保健院收治的 100 例暂时性甲状腺功能低下早产儿, 应用随机数字表法分为两组, 各 50 例, 予以对照组患儿常规治疗(保暖、静脉营养支持、早期微量喂养、抗感染、个体化补充铁剂或维生素 D 等), 观察组患儿在对照组的基础上补充小剂量左旋甲状腺素治疗, 两组患儿均持续治疗 4 周后评估疗效, 并随访 6 个月。比较两组患儿临床指标, 治疗前、治疗 4 周后血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、游离甲状腺素(FT_4)、甲状腺素(T_4)及促甲状腺素(TSH)水平, 以及预后、不良反应发生情况。**结果** 观察组患儿黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间均短于对照组; 与治疗前比, 治疗 4 周后两组患儿血清 FT_3 、 T_3 、 FT_4 及 T_4 水平均升高, 血清 TSH 水平降低, 且治疗 4 周后观察组患儿血清 FT_3 、 T_3 、 FT_4 及 T_4 水平高于对照组, 血清 TSH 水平低于对照组; 观察组患儿体质量、身长、头围、骨龄落后率及 DQ 偏低率均低于对照组(均 $P < 0.05$); 两组患儿不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 暂时性甲状腺功能低下早产儿补充小剂量左旋甲状腺素应用效果确切, 能够缩短黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间, 有利于患儿生长发育, 预后良好, 且能够改善患儿甲状腺激素水平, 具有良好的安全性。

【关键词】 暂时性甲状腺功能低下; 早产儿; 左旋甲状腺素; 预后; 甲状腺激素

【中图分类号】 R581

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.18.0052.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.18.018

因早产儿重要脏器发育尚不成熟, 尤以下丘脑-垂体-甲状腺系统为典型代表, 从而导致机体甲状腺分泌不足, 进而诱发暂时性甲状腺功能低下。暂时性甲状腺功能低下早产儿早期症状不典型, 若未及时治疗, 不利于患儿正常生长发育, 且可诱发缺血、缺氧性脑病, 脑瘫等严重并发症, 进而严重影响预后。既往研究观点认为, 早产儿暂时性甲状腺功能低下无需进行治疗^[1], 随研究不断深入, 关于早产儿暂时性甲状腺功能低下需要接受科学、有效预防治疗的证据逐步明确。左旋甲状腺素作为人工合成的四碘甲状腺原氨酸类药物, 为甲状腺激素替代治疗方案中关键药物, 且有相关研究表明, 应用左旋甲状腺素治疗暂时性甲状腺功能低下早产儿这类特殊高危儿预后良好^[2-3]。基于此, 本研究旨在探讨补充小剂量左旋甲状腺素在早产儿暂时性甲状腺功能低下中的应用效果及预后影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 7 月至 2022 年 7 月佛山市三水区妇幼保健院收治的 100 例暂时性甲状腺功能低下早产儿, 应用随机数字表法分为两组, 各 50 例。对照

组中男患儿 27 例, 女患儿 23 例; 胎龄 27~36 周, 平均(31.52±1.75)周; 日龄 3~8 d, 平均(4.92±0.79)d。观察组中男患儿 25 例, 女患儿 25 例; 胎龄 27~36 周, 平均(31.38±1.78)周; 日龄 2~8 d, 平均(4.85±0.75)d。两组患儿一般资料比较, 差异无统计性意义($P > 0.05$), 组间具有可比性。纳入标准: 符合《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》^[4]中暂时性甲状腺功能低下的诊断标准; 均为早产儿; 均伴有黄疸症状; 胎龄 < 37 周。排除标准: 合并严重感染或缺血、缺氧性脑病; 存在窒息史; 对研究药物过敏。研究经院内医学伦理委员会批准, 患儿法定监护人均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患儿基于《甲状腺功能减退症基层合理用药指南》^[5]予以常规治疗, 即行保暖、静脉营养支持、早期微量喂养、抗感染、个体化补充铁剂或维生素 D 等。在对照组的基础上, 观察组患儿另补充小剂量左旋甲状腺素进行治疗, 即给予 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体质量左甲状腺素钠片(Merck Healthcare KGaA, 注册证号 H20140052, 规格: 50 $\mu\text{g}/\text{片}$)口服治疗, 1 次/d, 期间间隔 2 周复查 1 次甲状腺功能指标决定是否缩小药物用量或是停药。两组均治疗 4 周后评估疗效, 并随访 6 个月。

作者简介: 邓智青, 大学本科, 副主任医师, 研究方向: 新生儿科。

1.3 观察指标 ①临床指标：观察并比较两组患儿黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间。②甲状腺素水平：分别于治疗前、治疗4周后采集患儿空腹静脉血4 mL，离心(3 000 r/min, 5 min)分离血清，采用化学发光免疫分析法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、甲状腺原氨酸(T₃)、游离甲状腺素(FT₄)、甲状腺素(T₄)及促甲状腺素(TSH)水平。③预后情况：随访6个月时，根据体格、骨龄及智力发育情况综合评估，体格包括体质量、身长及头围。参考世界卫生组织(WHO)生长发育量表^[6]，得到同龄幼儿正常体质量、身长及头围，若实际测量值低于同龄幼儿，视为落后；骨龄应用Creulich-Pyle手腕图谱法X线进行评估，若实际测量值低于同龄幼儿，视为落后；记录体质量、身长、头围及骨龄落后率。根据《中国儿童发育表》^[7](0~4岁部分)测定发育商(DQ)，>115分为聪明,85~114分为正常、≤84分为偏低。④不良反应：统计两组患儿治疗期间医源性甲亢、腹泻及心动过速等发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件分析数据，计量资料经S-W法检验证实符合正态分布，以($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验；计数资料以[例(%)]表示，采用 χ^2 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床指标比较 观察组患儿黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间均短于对照组，差异均有

统计学意义(均P<0.05)，见表1。

表1 两组患儿临床指标比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	黄疸持续时间	达到全胃肠喂养时间	住院时间
对照组	50	21.35±3.42	14.57±2.86	25.71±3.92
观察组	50	17.54±3.03	11.36±2.57	22.43±3.85
t值		5.896	5.903	4.221
P值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿甲状腺素水平比较 与治疗前比，治疗4周后两组患儿血清FT₃、T₃、FT₄及T₄均升高，血清TSH降低，且治疗4周后观察组血清FT₃、T₃、FT₄及T₄高于对照组，血清TSH低于对照组，差异均有统计学意义(均P<0.05)，见表2。

2.3 两组患儿预后情况比较 观察组患儿体质量、身长、头围、骨龄落后率及DQ偏低率均低于对照组，差异均有统计学意义(均P<0.05)，见表3。

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较 两组患儿不良反应总发生率比较，差异无统计学意义(P>0.05)，见表4。

3 讨论

虽然暂时性甲状腺功能早产儿属一类自限类疾病，但个体甲状腺素水平长时间处于异常状态，可能进一步影响患儿体格及心血管系统发育，并对神经系统造成不可逆损害，进而诱发脑瘫、智力低下等神经发育障碍。因此针对暂时性甲状腺功能早产儿应及时接受有效治疗。

由于甲状腺激素可在患儿体格及神经功能发育中发挥

表2 两组患儿甲状腺素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)		T ₃ (nmol/L)		FT ₄ (pmol/L)	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	50	2.32±0.25	3.78±0.29*	0.82±0.11	1.19±0.35*	6.59±0.47	7.26±0.51*
观察组	50	2.36±0.22	3.98±0.33*	0.80±0.14	1.67±0.41*	6.62±0.45	7.81±0.58*
t值		0.849	3.219	0.794	6.296	0.326	5.080
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	T ₄ (nmol/L)		TSH(mIU/L)	
		治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
对照组	50	67.29±10.27	87.25±12.48*	13.42±1.56	5.82±0.83*
观察组	50	68.94±9.86	108.32±14.58*	13.27±1.42	4.35±0.57*
t值		0.820	7.763	0.503	10.323
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，*P<0.05。FT₃：游离三碘甲状腺原氨酸；T₃：甲状腺原氨酸；FT₄：游离甲状腺素；T₄：甲状腺素；TSH：促甲状腺素。

表3 两组患儿预后情况比较[例(%)]

组别	例数	体质量落后	身长落后	头围落后	骨龄落后	DQ偏低
对照组	50	10(20.00)	9(18.00)	8(16.00)	9(18.00)	11(22.00)
观察组	50	3(6.00)	2(4.00)	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)
χ^2 值		4.332	5.005	4.000	5.005	5.316
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组患儿不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	医源性甲亢	腹泻	心动过速	总发生
对照组	50	0(0.00)	1(2.00)	0(0.00)	1(2.00)
观察组	50	0(0.00)	1(2.00)	1(2.00)	2(4.00)
χ^2 值					0.000
P 值					>0.05

关键作用,因此,分析暂时性甲状腺功能低下早产儿临床指标及预后情况十分重要。本研究结果显示,相比于对照组,观察组患儿黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间均更短,且体质量、身长、头围、骨龄落后率及 DQ 偏低率均更低,说明暂时性甲状腺功能低下早产儿补充小剂量左旋甲状腺素,不仅可加快治疗后康复,还可使预后获益。分析其原因在于,机体甲状腺激素水平经外源性补充后得以维持机体体格正常生长发育所需,且在神经发育上发挥重要作用,由此体格、骨质及智力的正常发育得以保证,进而使机体免疫力增强,有助于加快康复进程^[8]。此外,因左旋甲状腺素补充剂量过高可能诱发医源性甲亢、腹泻及心动过速等不良反应^[9]。而本研究结果显示,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义,可见小剂量左旋甲状腺素补充不会增加不良反应发生风险,具有良好的安全性。

从甲状腺功能生理角度分析,在胚胎发育第 4 周,甲状腺原基逐步形成,孕 10~12 周,下丘脑合成促进甲状腺素释放激素,但在孕 22 周之前,因甲状腺功能发育尚不完善,FT₃、FT₄、T₃、T₄ 及 TSH 水平仍处于较低水平;孕 24 周时,TSH、T₄ 逐步升高,至于 T₃ 在孕 30 周时仍处于较低水平。相比于足月儿,早产儿下丘脑-垂体-甲状腺轴反馈功能更不完善,由此可导致反馈延迟,从而导致 TSH 延迟升高,且 FT₃、T₃、FT₄、T₄ 呈较低水平,通常需 3~8 周方可恢复至足月儿水平,提示早产儿具有更高暂时性甲状腺功能低下发生风险^[10]。本研究中,治疗 4 周后观察组患儿血清 FT₃、T₃、FT₄ 及 T₄ 均高于对照组,血清 TSH 低于对照组,说明暂时性甲状腺功能低下早产儿补充小剂量左旋甲状腺素,能够改善患儿甲状腺激素水平,疗效确切。究其原因,左甲状腺素钠片中的左甲状腺素与甲状腺自然分泌的甲状腺素相同,因机体难以对内源或外源性左甲状腺素进行区分,由此左甲状腺素钠片经机体摄入后等同于机体内源性激素被外周气管吸收转化为 T₃,而后结合 T₃ 受体发挥特定效用,进而明显改善甲状腺素水平^[11-12]。

综上,暂时性甲状腺功能低下早产儿补充小剂量左旋甲状腺素应用效果确切,能够缩短黄疸持续时间、达到全胃肠喂养时间及住院时间,有利于生长发育,预后良好,且能够改善患儿甲状腺激素水平,具有良好的安全性,可

为后续暂时性甲状腺功能低下早产儿预防治疗提供参考依据。但本研究仍存在以下局限:单中心临床对照研究,且纳入例数相对较少,仅 100 例,研究结论有一定偏倚;仅随访 6 个月,未作长期随访,未能明确小剂量左旋甲状腺素补充的远期预后影响。因此,临床应增加样本量、延长随访时间进行多中心研究,以证实研究结论。

参考文献

- [1] 赵雪琼. 早产儿甲状腺功能低下的发生情况及相关因素研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4443-4445.
- [2] 吴琼, 陈凤仪. 小剂量左旋甲状腺素片治疗早产儿甲状腺功能低下临床观察 [J]. 临床军医杂志, 2014, 42(4): 431-432.
- [3] 岳淑娜. 小剂量左旋甲状腺素片在早产儿甲状腺功能低下中的应用 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2019, 29(1): 119-120.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 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.
- [5] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 甲状腺功能减退症基层合理用药指南 [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(5): 520-522.
- [6] 杨茜, 王燕, 孙瑜, 等. 妊娠早期血清叶酸水平与婴儿体格及智能发育的关联研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(6): 89-94.
- [7] 李瑞莉, 金春华, 张丽丽, 等. 《中国儿童发育量表》(4-6 岁部分) 信度与效度研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(9): 934-936.
- [8] 方佩华. 左旋甲状腺素治疗新生儿先天性甲状腺功能减退、智发育的远期疗效 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 10(31): 887-890.
- [9] 程荣琴, 马佳, 杨方燕. 小剂量甲状腺素治疗暂时性甲状腺功能低下早产儿的临床疗效及安全性观察 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1302-1304.
- [10] 张祥生. 血清 25 羟维生素 D 水平与左旋甲状腺素治疗新生儿先天性甲状腺功能低下远期疗效的相关性 [J]. 河北医药, 2021, 43(13): 1972-1975.
- [11] 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.
- [12] 徐景武, 刘丽君, 戴怡衡. 小剂量左旋甲状腺素治疗早产儿暂时性低甲状腺素血症疗效观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(8): 650-652.