

## 论 著

(临床研究)

## 血清维生素 D 水平与小儿先天性甲状腺功能减低症相关性研究

潘 菲,程 锐,张祥生

**【摘要】 目的** 研究血清维生素 D 水平与小儿先天性甲状腺功能减低症(CH)的相关性。**方法** 回顾性分析芜湖市妇幼保健院 2014 年 1 月到 2020 年 12 月间确诊为 CH 且日龄小于 28 d 的 120 例患儿的临床资料(甲减组),按照 1:2 原则选取同期出生日期不超过 30 d、性别相同并排除其他疾病的 240 例健康新生儿作为对照组。收集所有新生儿的临床资料,比较 2 组新生儿血清 25(OH)D<sub>3</sub> 及甲状腺功能相关指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)],分析 25(OH)D<sub>3</sub> 与甲减的相关性,并采用 logistic 回归分析法探讨可能影响 CH 发生的危险因素。**结果** 甲减组的血清 25(OH)D<sub>3</sub> [(56.74±22.46) nmol/L]、FT3 [(8.05±0.99) pmol/L] 及 FT4 [(6.33±0.92) pmol/L] 水平均明显低于对照组 [(80.63±18.95) nmol/L、(17.97±3.52) pmol/L、(16.49±2.85) pmol/L,  $P<0.01$ ],血清 TSH 水平 [(28.46±4.82) mU/L] 明显高于对照组 [(2.29±0.31) mU/L,  $P<0.01$ ]。新生儿多因素 logistic 回归分析显示,胎龄(OR=1.25, 95% CI=0.396~5.273)、出生体重(OR=2.39, 95% CI=1.339~4.184)及 Apgar 评分(OR=2.08, 95% CI=0.481~4.596)均是 CH 发病的独立危险因素( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析显示,血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与 TSH 呈现明显负相关( $r=-0.774, P<0.01$ ),与 FT3 和 FT4 呈现明显正相关( $r=0.691, P<0.01$ ;  $r=0.715, P<0.01$ )。**结论** 维生素 D 缺乏与 CH 存在相关性,且胎龄、出生体重、Apgar 评分可能是 CH 发生的影响因素。而临床上是否可以通过孕母补充维生素 D 降低 CH 的发生率或 CH 患儿通过补充维生素 D 辅助原发病的治疗改善甲状腺功能,仍需进一步证实。

**【关键词】** 小儿;先天性甲状腺功能减低症;相关性**【中图分类号】** R725.8**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2022)02-0162-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.02.011

## The correlation of serum vitamin D levels and congenital hypothyroidism in children

PAN Fei, CHENG Rui, ZHANG Xiang-sheng

(1. Neonatal Medical Center of Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Department of Neonatology, Wuhu Maternal and Child Health Hospital, Wuhu 241000, Anhui, China)

**【Abstract】 Objective** To study the association of serum vitamin D levels with congenital hypothyroidism (CH) in children.

**Methods** Clinical data of 360 neonates screened from January 2014 to December 2020 in Wuhu Maternal and Child Health Hospital were retrospectively collected and divided into two groups according to the level of thyroid stimulating hormone (TSH). Serum 25(OH)D<sub>3</sub> and thyroid function related indexes were detected in hypothyroidism group (120 cases) and control group (240 cases), and the correlation between 25(OH)D<sub>3</sub> and hypothyroidism [TSH, free triiodine thyrogenine (FT3) and free thyroxine (FT4)] was analyzed. Logistic regression analysis was used to explore the risk factors that may affect the occurrence of CH. **Results** The serum 25(OH)D<sub>3</sub> [(56.74±22.46) nmol/L], FT3 [(8.05±0.99) pmol/L] and FT4 [(6.33±0.92) pmol/L] levels were significantly lower

than that in the control group [(80.63±18.95) nmol/L, (17.97±3.52) pmol/L, (16.49±2.85) pmol/L,  $P<0.01$ ]. The serum TSH [(28.46±4.82) mU/L] levels were significantly higher than that in the control group [(2.29±0.31) mU/L,  $P<0.01$ ]. Multivariate

作者单位:210008 南京,南京医科大学附属儿童医院新生儿医疗中心(潘菲、程锐);241000 芜湖,芜湖市妇幼保健院新生儿科(张祥生)

通信作者:程锐, E-mail:chengrui350@163.com

logistic regression analysis showed that gestational age (OR = 1.25, 95% CI = 0.396-5.273), birth weight (OR = 2.39, 95% CI = 1.339-4.184) and Apgar score (OR = 2.08, 95% CI = 0.481-4.596) were independent risk factors for CH ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum 25(OH)D<sub>3</sub> level was significantly negatively correlated with TSH ( $r = -0.774, P < 0.01$ ), and significantly positively correlated with FT3 and FT4 ( $r = 0.691, P < 0.01$ ;  $r = 0.715, P < 0.01$ ). **Conclusion** Vitamin D deficiency is correlated with CH, and gestational age, birth weight and Apgar score may be the influencing factors of CH. Whether the incidence of CH can be reduced by vitamin D supplementation in pregnant women or thyroid function can be improved by vitamin D supplementation assisted primary disease treatment in children with CH still needs further confirmation.

**[Key words]** children; congenital hypothyroidism; correlation

## 0 引言

先天性甲状腺功能减退症 (congenital hypothyroidism CH) 是新生儿内分泌系统中常见的疾病, 临床又称为“呆小症”, 通常引起新生儿智力低下和身材矮小, 其发病的原因是甲状腺激素合成障碍或受体功能缺陷<sup>[1]</sup>。CH 患儿常表现为智力落后、头大颈短、生长发育迟缓及基础代谢率低下等症状, 如不在早期及时诊治会造成身体发育不可逆的损害, 一般认为此时间为 2 岁以后, 极大加重患儿、家庭及社会负担。有研究表明 CH 目前在全球范围内发病率均升高趋势, 尤其在每年以 6.66% 增长率上升, 已成为影响小儿健康的重要疾病<sup>[2]</sup>。CH 确切病因和发病机制迄今仍未阐明, 通常认为其发病受多种因素影响, 包括母亲和胎儿等因素, 其中母亲因素包括高龄、文化程度偏低、化学毒物暴露史、农村地区及甲状腺疾病家族史等, 而胎儿因素则包括低出生体重、巨大儿、早产儿及窒息缺氧史等。维生素 D 是一类新免疫调控激素, 可以通过维持机体钙磷代谢平衡来调节机体骨与矿物质盐代谢, 有研究发现, 甲状腺滤泡上皮细胞内有维生素 D 受体 (VDR), VDR 的水平在正常甲状腺组织与不同分化程度的甲状腺癌组织中存在一定的差异, 分化好的甲状腺癌组织中 VDR 水平明显高于正常甲状腺组织<sup>[3]</sup>。不仅如此 VDR 也参与机体免疫应答及多种信号通路调控<sup>[4-5]</sup>, 参与多种甲状腺疾病发病进程, 包括 Graves 病、甲状腺结节及桥本甲状腺炎等, 甚至可作为甲状腺疾病发病的独立危险因素<sup>[6-8]</sup>。目前, 临床关于维生素 D 表达水平与新生儿 CH 发病相关性报道尚少, 是否维生素 D 缺乏也是其发病的影响因素, 本研究旨在为临床 CH 防治提供指导。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性分析芜湖市妇幼保健院 2014 年 1 月到 2020 年 12 月间确诊为 CH 且日龄小于 28 d 的 120 例患儿 (甲减组) 的临床资料, 所有患儿均符合第四版《先天性甲状腺功能减低症诊疗共识》中拟定的 CH 诊断标准 (TSH 增高, FT4 降低)<sup>[8]</sup>。同时排除合并有内分泌遗传代谢性疾病等其他出生缺陷、失访、配合度差或死亡患儿。按照 1:2 原则选取同期出生日期不超过 30 d、性别相同并排除其他疾病的 240 例健康新生儿作为对照组。

### 1.2 方法

**1.2.1 检测方法** 分别抽取所有新生儿外周空腹静脉血 5.0 mL, 离心半径 8 cm, 3000 r/min 离心机分离 10 min, 提取出血清后保存于 -80 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] 水平, 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司, 同时选用 Fluoroskan Ascent FL 型化学发光分析仪 (美国 Thermo Scientific 公司), 采用电化学发光法检测血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4) 水平, 所有步骤均严格参考操作说明书进行。

**1.2.2 资料收集** 采用我科统一制订问卷调查量表, 统一制订研究操作手册, 严格遵循操作规范, 质控人员全程监督, 由专门培训调查人员收集并整理新生儿的临床资料, 包括新生儿基本情况: 性别、出生季节、胎龄、出生体重、Apgar 评分等; 母亲孕期情况: 包括孕期合并疾病 (如妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、妊娠合并甲状腺功能异常等)、受孕方式、分娩方式、是否多胎、产次、孕期是否服用药物、饮酒、吸烟及家族史等。问卷前后均设置逻辑审查问题, 以控制问卷调查结果回忆性偏倚, 同时问卷调查前告知接受调查人员, 保证其个人信息保密和此次研究重要性, 以提高问卷调查结果准确性和可信度,

数据录入采用双轨录入。

**1.3 观察指标** ①比较 2 组新生儿的 25(OH)D<sub>3</sub>、TSH、FT3 及 FT4 等指标水平;②比较新生儿的基本情况,以及新生儿母亲孕期情况;③Pearson 相关分析血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与血清 TSH 水平相关性;④单因素和多因素 Logistic 回归分析新生儿基本情况和母亲孕期相关情况与 CH 发病相关性。血清 25(OH)D<sub>3</sub> 小于 30 nmol/L,就认为是维生素 D 缺乏的状态,当水平在 30~49 nmol/L,就认为是维生素 D 不足的状态,当大于等于 50 nmol/L,可以认为维生素 D 水平是足够的、TSH 的正常参考值在 0.3~5.0 mU/L、FT3 的正常参考值在 2.0~6.6 pmol/L、FT4 的正常参考值在 10.3~31.0 pmol/L。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 23.0 统计软件包对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;二变量相关分析采用 Pearson 相关分析;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验;多因素分析采用 logistic 回归分析。以  $P\leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 血清 25(OH)D<sub>3</sub>、TSH、FT3 及 FT4 水平比较** 甲减组患儿的血清 25(OH)D<sub>3</sub>、FT3 及 FT4 水平均明显低于对照组( $P<0.01$ ),血清 TSH 水平明显高于对照组( $P<0.01$ ),见表 1。

表 1 入组新生儿血清 25(OH)D<sub>3</sub>、TSH、FT3 及 FT4 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	25(OH)D <sub>3</sub> (nmol/L)	TSH (mU/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)
对照组	240	80.63±18.95	2.29±0.31	17.97±3.52	16.49±2.85
甲减组	120	56.74±22.46	28.46±4.82	8.05±0.99	6.33±0.92
<i>t</i> 值		9.02	6.68	5.30	7.15
<i>P</i> 值		0.00	0.00	0.00	0.00

**2.2 新生儿的基本情况单因素及多因素分析** 单因素分析显示胎龄、出生体重及 Apgar 评分均是 CH 发病的影响因素( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,胎龄、出生体重及 Apgar 评分均是 CH 发病的危险因素( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 新生儿母亲孕期情况单因素及多因素分析** 单因素分析显示,受孕方式、分娩方式、产次、孕期服药史、甲状腺疾病家族史及妊娠期合并症均是 CH 发病的影响因素( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析显示,人工授精、剖宫产、产次≥3 次、孕期服药史、家族史及妊娠期合并糖尿病、高血压及甲状腺功能异常均是 CH 发病的危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.4 血清 25(OH)D<sub>3</sub>与 TSH、FT3 及 FT4 水平相关性分析** Pearson 相关分析显示,血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平与 TSH 呈现明显负相关( $P<0.01$ ),血清 25(OH)D<sub>3</sub> 与 FT3 和 FT4 呈现明显正相关( $P<0.05$ ),见表 4。

表 2 入组新生儿的基本情况单因素及多因素分析

基本情况	对照组 ( <i>n</i> = 240)	甲减组 ( <i>n</i> = 120)	单因素分析		多因素分析	
			OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
胎龄( $\bar{x}\pm s$ ,d)	39.67±1.32	39.05±1.69	1.87(0.271~2.478)	<0.05	1.25(0.396~5.273)	<0.05
出生体重( $\bar{x}\pm s$ ,kg)	3.72±0.18	3.36±0.25	2.98(0.821~3.392)	<0.05	2.39(1.339~4.184)	<0.05
Apgar 评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	8.71±0.62	7.95±0.77	2.41(0.292~4.523)	<0.05	2.08(0.481~4.596)	<0.05
出生季节[ <i>n</i> (%)]				>0.05		>0.05
春	48(20.00)	22(18.33)	1.00		1.00	
夏	68(28.33)	31(25.83)	0.27(0.371~0.822)		0.30(0.281~0.694)	
秋	52(21.67)	28(23.34)	0.56(0.389~0.953)		0.22(0.267~0.375)	
冬	72(30.00)	39(32.50)	0.41(0.643~0.851)		0.37(0.322~0.386)	
性别[ <i>n</i> (%)]				>0.05		>0.05
男	124(51.67)	64(53.33)	1.00		1.00	
女	116(48.33)	56(46.67)	0.62(0.212~0.965)		0.51(0.271~0.725)	

表 3 入组新生儿母亲孕期情况单因素及多因素分析[n( % )]

基本情况	对照组 (n=240)	甲减组 (n=120)	单因素分析		多因素分析	
			OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
受孕方式[n( % )]				<0.05		>0.05
自然	228(95.00)	109(90.83)	1.00		1.00	
人工	12(5.00)	11(9.17)	1.82(0.271~3.294)		0.72(0.137~0.896)	
分娩方式				<0.05		<0.05
顺产	184(76.67)	77(64.17)	1.00		1.00	
剖宫产	56(23.33)	43(35.83)	3.27(0.892~6.488)		2.50(1.225~5.721)	
是否多胎				>0.05		>0.05
是	8(3.33)	2(1.67)	0.26(0.072~0.435)		0.07(0.122~0.875)	
否	232(96.67)	118(98.33)	1.00		1.00	
产次				<0.05		<0.05
1 次	156(65.00)	59(49.17)	1.00		1.00	
2 次	64(26.67)	45(37.50)	1.95(0.927~5.322)		0.83(0.271~0.975)	
≥3 次	20(8.33)	16(13.33)	4.21(1.373~4.026)		2.38(1.115~5.204)	
孕期服药史				<0.05		<0.05
是	12(5.00)	17(14.17)	5.39(2.483~9.431)		4.10(1.272~6.295)	
否	228(95.00)	103(85.83)	1.00		1.00	
是否吸烟				>0.05		>0.05
是	36(15.00)	23(19.17)	0.89(0.129~0.735)		0.95(0.331~0.924)	
否	204(85.00)	97(80.83)	1.00		1.00	
是否饮酒				>0.05		>0.05
是	60(25.00)	34(28.33)	0.77(0.243~0.927)		0.56(0.127~0.783)	
否	180(75.00)	86(71.67)	1.00		1.00	
家族史				<0.05		<0.05
是	8(3.33)	13(10.83)	3.49(1.263~6.106)		3.02(1.371~5.282)	
否	232(96.67)	107(89.17)	1.00		1.00	
妊娠期合并症				<0.05		<0.05
高血压	36(15.00)	26(21.67)	1.96(1.392~5.255)		1.18(0.261~6.390)	
糖尿病	20(8.33)	23(19.17)	2.72(1.288~5.264)		1.89(1.202~5.372)	
甲状腺疾病	8(3.33)	15(12.50)	8.21(1.941~10.372)		5.77(1.382~4.205)	

表 4 血清 25(OH)D<sub>3</sub>与 TSH、FT3 及 FT4 水平相关性分析

指标	25(OH)D <sub>3</sub>	
	r 值	P 值
TSH	-0.774	0.003
FT3	0.691	0.009
FT4	0.715	0.007

3 讨 论

新生儿 CH 发病率目前在全球范围内均呈现上升趋势,已成为危害我国儿童身心健康的重要疾病,因此,明确 CH 发病病因和危险因素对 CH 早期防治具有重要意义。罗春伟等<sup>[9]</sup>研究指出,母亲因素在 CH 发病中起着重要作用,其中母亲生育年龄大、居住农村、孕期射线、甲醛及服药史以及学历低等原因,均可增加新生儿 CH 易感性。此外胎儿自身因素如出生体重、孕周等因素也可影响 CH 发病<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,人工授精、剖宫产、产次≥

3 次、孕期服药史、家族史及妊娠期合并糖尿病、高血压及甲状腺功能异常均是 CH 发病的危险因素,而胎龄、出生体重及 Apgar 评分等胎儿因素也可影响 CH 发病,提示 CH 发病受多种危险因素影响,临床应针对 CH 高危因素进行早期防治处理。

维生素 D 属于类固醇化合物,不仅是人体必需的一种脂溶性维生素,也是一种重要的激素前体<sup>[11]</sup>。随着人们对维生素 D 认识的不断加深,目前发现除维持钙磷平衡和骨骼健康外,维生素 D 还可以在各种非骨骼疾病中发挥作用,可影响多种细胞的增殖、分化和凋亡等过程,调节免疫系统,是一种新的免疫调节激素。而甲状腺疾病发病往往有免疫因素的参与,随着甲状腺滤泡中维生素 D 受体(VDR)的发现,使得维生素 D 对甲状腺的免疫调节作用渐为人知<sup>[12]</sup>。目前维生素 D 缺乏与甲状腺疾病相关性已成为研究热点之一,刘杉等<sup>[13]</sup>在实验性自身免疫性甲状腺炎



大鼠的动物模型实验中,给予 25(OH)D<sub>3</sub>(5 μg/kg 隔日腹腔注射)进行药物干预,结果显示无论是致敏前给药还是致敏后给药,均能减少血清甲状腺自身抗体水平,并且能调节细胞因子失衡,使甲状腺组织免受严重破坏。郑专等<sup>[14]</sup>研究发现原发性甲状腺功能减退症患者中血清 25(OH)D<sub>3</sub>水平明显低于正常对照组,与 25(OH)D<sub>3</sub>正常组比较,25(OH)D<sub>3</sub>缺乏组患者体内 FT4 水平明显降低,TSH 明显增高,且维生素 D 水平与原发性甲状腺功能减退症严重程度有关。Sheikh 等<sup>[15]</sup>研究表明维生素 D 亦可通过免疫调节作用间接作用于甲状腺。人类多种免疫细胞如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核-巨噬细胞以及树突细胞(DC)上均有 VDR 的表达。25(OH)D<sub>3</sub>直接作用于 CD4<sup>+</sup>T 细胞,通过抑制辅助性 T 细胞 1、辅助性 T 细胞 17(Th1、Th17)的增殖,使白细胞介素-2(IL-2)、γ 干扰素(IFN-γ)以及白细胞介素-17(IL-17)等促炎因子分泌减少,并诱导调节性 T 细胞(Treg)产生,增强 Treg 的活性,避免炎症因子对甲状腺组织的破坏<sup>[16]</sup>。目前新生儿血清 25(OH)D<sub>3</sub>水平与 CH 的相关性鲜少报道,有研究显示孕母 25(OH)D<sub>3</sub>水平与新生儿 25(OH)D<sub>3</sub>水平正相关,孕母维生素 D 水平可预测新生儿是否维生素 D 缺乏<sup>[17]</sup>。探讨新生儿 25(OH)D<sub>3</sub>水平与 CH 的相关性对于 CH 的预防,以及为孕期提供健康指导有重要意义<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,观察组患儿的血清 25(OH)D<sub>3</sub>、FT3 及 FT4 水平均明显低于对照组,血清 TSH 水平明显高于对照组,而 Pearson 相关分析显示,水平与 TSH 呈现明显负相关,与 FT3 和 FT4 呈现明显正相关,提示新生儿 CH 血清 25(OH)D<sub>3</sub>水平明显降低,且与甲状腺功能低下呈现明确相关性,可作为预测 CH 发病的重要评估指标。

综上所述,CH 患儿血清 25(OH)D<sub>3</sub>水平明显降低,同时与 TSH 呈现负相关,此外人工授精、剖宫产、产次≥3 次、孕期服药史、家族史及妊娠期合并糖尿病、高血压、甲状腺功能异常以及胎龄、出生体重及 Apgar 评分也是影响 CH 发病的重要危险因素。而临床上是否可以通过孕母补充维生素 D 降低 CH 的发生率或 CH 患儿通过补充维生素 D 辅助原发病的治疗改善甲状腺功能,仍需进一步证实。

#### 【参考文献】

- [1] Khaled R, Shahin Y, Koorosh E, *et al.* Intelligence Quotient at the Age of 6 years of Iranian Children with Congenital Hypothyroidism[J]. *Indian Pediatr*, 2018, 55(2):121-124.
- [2] 刘鑫颖,彭伟,王丽霞,等. 妊娠早期妇女维生素 D 营养状态及其与甲状腺功能减退症关系[J]. *青岛大学医学院学报*, 2017, 17(1):52-55.
- [3] 曾琴,袁晶晶,谢忠建. 维生素 D 与甲状腺癌的研究现状[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(6):525-528.
- [4] 李培,祁晓萍. 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> 及其类似物对免疫系统的调节作用[J]. *医学研究生学报*, 2007, 119(3):298-301.
- [5] Tau C, Garabedian M, Farriaux JP, *et al.* Hypercalcemia in infants with congenital hypothyroidism and its relation to vitamin D and thyroid hormones[J]. *J Pediatr*, 1986, 109(5):808-814.
- [6] 张晶晶,汤俊明,吴黎明,等. 免疫化学发光法、酶联免疫吸附法测定 25 羟维生素 D 在常见甲状腺相关疾病诊断中的应用价值[J]. *东南国防医药*, 2016, 18(6):647-649.
- [7] 张静,裴娇娇,李娅,等. 妊娠≤12 周孕妇血清 25-OH-VD 水平与甲状腺功能减退症相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(11):89-93.
- [8] Léger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(2):R67-77.
- [9] 罗春伟,赵德华,梁歌,等. 母亲相关因素与新生儿先天性甲状腺功能减低症易感性的病例对照研究[J]. *中国当代儿科学杂志*, 2020, 11(24):122-124.
- [10] 郭冰冰,蒋新液,裴晶晶,等. 原发性甲状腺功能减低症患者血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 水平分析[J]. *江苏医药*, 2019, 45(3):243-245.
- [11] 祁珊珊,王永吉. 维生素 D 的代谢及调控研究新进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(10):1267-1271, 1276.
- [12] Feldt MM. Delayed Diagnosis of Congenital Hypothyroidism in a Child with Trisomy 21 and Biotinidase Deficiency and Successful Use of Levothyroxine Sodium Oral Solution[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2020. doi: 10.1155/2020/8883969.
- [13] 刘杉,熊丰,刘恩梅,等. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 干预实验性自身免疫性甲状腺炎 TH1/TH2 细胞失衡的研究[J]. *南方医科大学学报*, 2010, 19(7):1573-1576.
- [14] 郑专,支飞琼. 原发性甲状腺功能减退症患者血清 25-羟基维生素 D 的测定及意义[J]. *浙江医学*, 2016, 38(20):1683-1684, 1694.
- [15] Sheikh V, Kasapoglu P, Zamani A, *et al.* Vitamin D<sub>3</sub> inhibits the proliferation of T helper cells, downregulate CD4<sup>+</sup> T cell cytokines and upregulate inhibitory markers[J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(6):439-445.
- [16] Bisht M, Dhasmana DC. Teratogenicity and maternogenicity-Myths and facts[J]. *Res J Pharmacol, Biol Chem Sci*, 2014, 5(1):452-469.
- [17] 王卫芳,李晓慧,徐岐山. 血清 25 羟维生素 D<sub>3</sub> 与甲状腺自身抗体及甲状腺功能的关系[J]. *福建医科大学学报*, 2018, 52(6):30-35.
- [18] 肖敏,苏燕,孙春萍. 血清 25(OH)D 水平与妊娠期甲状腺功能状态的相关性研究[J]. *河北医学*, 2020, 26(2):282-286.

(收稿日期:2021-09-25; 修回日期:2022-02-23)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)