

先天性甲状腺功能减退症

Congenital Hypothyroidism



Australasian Paediatric Endocrine Group



先天性甲状腺功能减退症

Congenital Hypothyroidism



Australasian Paediatric Endocrine Group



目录

导言	1
激素	2
甲状腺	3
先天性甲状腺功能减退症的分型	7
新生儿筛查	11
鉴别不同类型甲状腺功能减退症	13
治疗	15
对永久性先天性甲状腺功能减退症患儿的展望	18
问题与回答	19



导言

先天性甲状腺功能减退症（CH）是指患儿出生时（先天性）甲状腺缺如或不能生成足够的甲状腺激素。

先天性甲状腺功能减退症在新生儿中的发病率为1/3000-1/2000，所以在澳大利亚新生儿中每年约有100例患者。

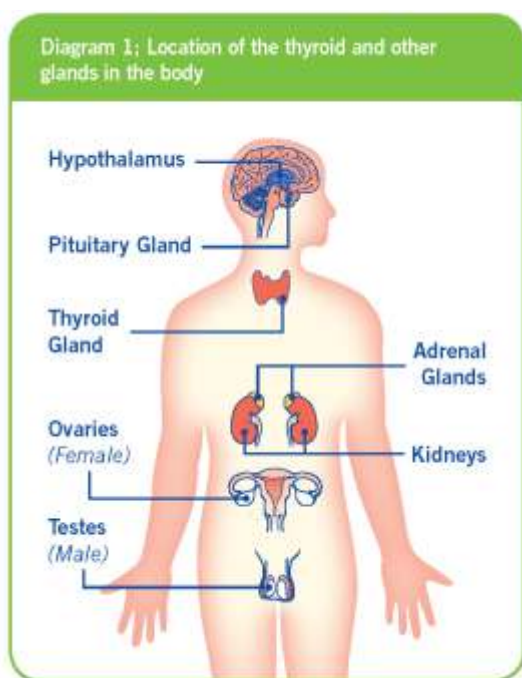
患儿在出生时通常是没有特殊临床表现的。因此如果医生此时告诉家长，他们孩子的甲状腺功能异常，对他们是一种打击，而且他们一时之间也难以完全理解此疾病的所有信息。

从19世纪70年代澳大利亚开始对所有的新生儿进行甲状腺功能的筛查。因此医生在患儿出生一周左右就可以发现甲状腺功能减退症。然而，一些国家尚没有对新生儿进行甲状腺功能的筛查或者只在某些中心可以进行甲状腺功能的筛查。因此，在澳大利亚之外出生的新生儿可能会因为没有得到及时治疗而出现生长发育的问题，但这种情况在澳大利亚现在的新生儿中很少出现。

这本书旨在帮助你了解先天性甲状腺功能减退症。它描述了甲状腺的功能及不同类型的先天性甲状腺功能减退症；新生儿筛查的程序和操作；对此疾病的治疗和展望。在这本书的最后一个章节，我们会介绍由患儿父母对此疾病提出的一些常见问题。

激素

激素是一种通过血液将信息从身体的某部位传递到另一部位的化学物质。它们由内分泌腺（如甲状腺）分泌，在调节新陈代谢、生长发育方面起着重要作用。激素水平低下或缺如对身体的功能有巨大影响。

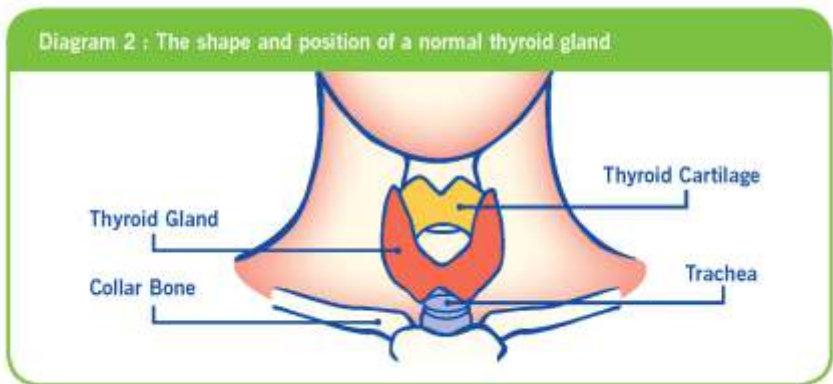


下丘脑向垂体发送化学信号从而对激素进行调节。垂体如豌豆大小，位于大脑基底部，可以接受下丘脑的信号，从而调节体内大多数激素。垂体可以分泌多种激素，有些激素可以直接作用于机体（如生长激素），而有些激素需要作用于其他腺体才能发挥作用（如甲状腺、肾上腺）（参见图1）。

甲状腺

甲状腺是一个蝴蝶形的腺体，位于颈部下部的正前方，甲状腺左、右叶由峡部相连分别位于气管两侧（见图2）。甲状腺大约在胚胎3周左右就开始发育。它最先发育的部位是在胎儿的舌根部，随后向下移动至颈部，最后定位在甲状软骨的前方。甲状腺在孕期前三个月（13周）已位于正常位置，此时甲状腺已经开始分泌甲状腺激素（也称甲状腺素）。胎儿甲状腺在孕后期才能够分泌足够的甲状腺激素，在此之前胎儿生长发育所需要的激素来源于母体甲状腺。

甲状腺发育的同时，下丘脑和垂体也在形成。下丘脑开始向垂体发送信号，这可以刺激甲状腺发育，同时刺激其分泌甲状腺激素。胎儿足月时，甲状腺功能正常且可以分泌足够的甲状腺激素来满足新生儿的生长发育。

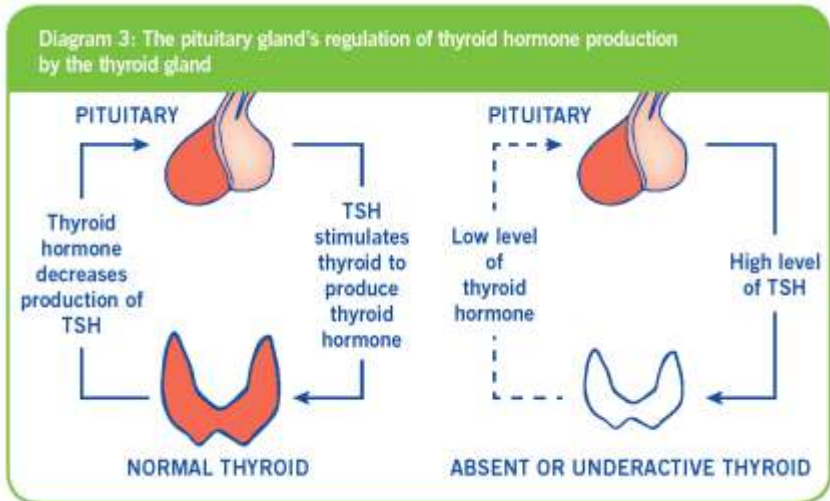


甲状腺的功能和调节

甲状腺的功能是分泌甲状腺激素并将其释放入血。甲状腺激素调节机体的代谢率，它可以促进机体分解（代谢）蛋白质，脂肪和碳水化合物，为机体的日常活动提供能量。甲状腺激素同样也为机体提供需要的蛋白质，是儿童时期大脑发育和生长不可或缺的激素。它是机体内每个细胞生长发育最基本的激素。甲状腺激素的生成需要几个步骤，甲状腺细胞从血液中摄取碘和其他原料，并将其合成甲状腺激素。


垂体分泌促甲状腺激素（TSH），也称为促甲状腺素。垂体通过TSH与甲状腺相连（见图3）。当甲状腺分泌甲状腺素不足时，垂体可以感知这一变化，从而分泌较多的TSH，刺激甲状腺分泌较多的甲状腺素。当甲状腺分泌足够多的甲状腺素时，垂体会减少TSH的分泌，直至降至正常水平。如果甲状腺分泌较多的甲状腺素，这会导致垂体减少TSH的分泌。

因此，当甲状腺功能低下（甲状腺激素分泌减少）时，血液中会有高水平TSH和低水平的甲状腺素。新生儿体内甲状腺功能缺陷程度不一，所以先天性甲状腺功能减退症分型较多。



甲状腺激素的作用

正常水平的甲状腺素是儿童时期生长发育所必需的。同时正常水平的甲状腺素在孕期、生后两年及整个生命中对大脑的发育起到重要作用。甲状腺素对机体代谢率的调节有重要作用，因此当甲状腺素水平过低（缺乏）时，代谢率减低；当甲状腺激素水平过高（过量），代谢率增加。人与人之间代谢率的不同，受到年龄、体型、饮食、运动和激素水平的影响。低代谢率可能会有以下的影响：

- 
- 疲劳，低能量状态
 - 记忆力差，注意力不集中
 - 低体温
 - 肢体冷
 - 脉率缓
 - 便秘

这些表现可以出现在所有年龄段。早期甲状腺素缺乏和先天性甲状腺功能减退症的患儿可以有以下特点：

生长缓慢

甲状腺素对正常的生长发育是不可缺少的。即使胎儿出生没有甲状腺，但她（或他）在母体内可以使用母体甲状腺素。因此，婴儿出生时身高和体重可以是正常的。胎儿出生后必须有正常水平的甲状腺素才能正常生长发育。如果甲状腺素水平较低或缺乏，婴儿则不能正常生长发育，如果不及时治疗，患儿终身高会受到影。



智力发育迟缓

甲状腺素对身体的多个部位的发育是必不可少的，尤其是脑部。在胎儿出生前，如果母亲甲状腺功能正常，则胎儿大脑发育正常。婴儿在两岁后大脑的发育需要正常水平的甲状腺素。

若甲状腺素水平低下，婴儿则可出现智力低下。若甲状腺素水平略偏低，对婴儿智力有较小的影响或无影响。若甲状腺素完全缺乏或患儿没有接受任何治疗，大脑不能正常发育，患儿随后出现智力障碍。这些症状都可以通过早期诊断和治疗得以预防（具体详见“新生儿永久性甲状腺功能减退症”章节）。

持续性黄疸

“黄疸”一词的意思是，由于红细胞裂解产物胆红素的存在，婴儿皮肤呈现黄色。健康新生儿有轻微的黄疸是正常现象，对机体无损害，这一现象可能会持续一个至两个星期。未经治疗的先天性甲状腺功能减退症患者黄疸持续的时间较长，一旦开始甲状腺素的治疗，新生儿黄疸会迅速消失。

患儿的其他表现可以有嗜睡、喂养困难、体重增加、皮肤干燥、低体温、肌张力低、面部浮肿、哭声嘶哑。有些婴儿也可以出现脐疝、大囟门或巨舌。

先天性甲状腺功能减退症的分型

先天性甲状腺功能减退症可分为三种：

1. 甲状腺发育不全（异位甲状腺，甲状腺发育异常）
2. 甲状腺机能障碍（甲状腺素生成或分泌障碍）
3. 中枢性甲状腺功能减退症（下丘脑或垂体形成或功能障碍）

前两种情况称之为原发性甲状腺功能减退症，其原因为甲状腺自身异常。

1. 甲状腺发育不全

在大多数先天性甲状腺减退症的患儿中，其病因为甲状腺缺如或甲状腺异位。

甲状腺缺如

处于这种情况的婴儿，在出生前甲状腺就没有发育，所以患儿体内甲状腺缺如且不会再次形成甲状腺，因此患儿体内不会分泌甲状腺激素。这种情况称为无甲状腺或甲状腺发育不全。女孩的发病率是男孩的两倍。这一情况的发病率约为1/10000，在先天性甲状腺功能减退症中约占1/3。新生儿中甲状腺不发育的原因我们还不是很了解。但我们可以确定一些相关基因可以导致这种情况。



定位异常的甲状腺（异位甲状腺）

“异位”一词的意思为不在正常的位置。异位甲状腺即甲状腺不在正常部位（颈部）且甲状腺体积小并畸形。甲状腺常在舌根部，这种情况是在胚胎发育中逐渐形成。异位甲状腺可能存在不同程度的功能。一些异位甲状腺体积比较小而且功能低下，但其他异位甲状腺仍可分泌近乎正常水平的甲状腺激素。因此异位甲状腺可以出现不同程度的病情。

新生儿出生后异位甲状腺的功能不会再改善且其不能再下降至正常位置。异位甲状腺可能会为新生儿在几个月或几年内提供充足的甲状腺激素，从而使其正常生长发育，但不能满足患儿长期对甲状腺激素的需求。

异位甲状腺在女孩中的发病率是男孩的两倍。这一类型约占先天性甲状腺功能减退症的1/2，较甲状腺缺如常见。同样引起甲状腺异位的原因也不清楚，但一些引起甲状腺缺如的原因同样可以引起甲状腺异位。

正常位置的畸形甲状腺（甲状腺畸形发育不全）

发育不全是指器官未能完全发育或达到正常大小。甲状腺发育不全时，腺体体积小、畸形，有时只有一个叶。这种情况占先天性甲状腺功能减退症的5%左右。一些原因是由于遗传父母一方或双方异常基因导致。

2. 甲状腺机能障碍

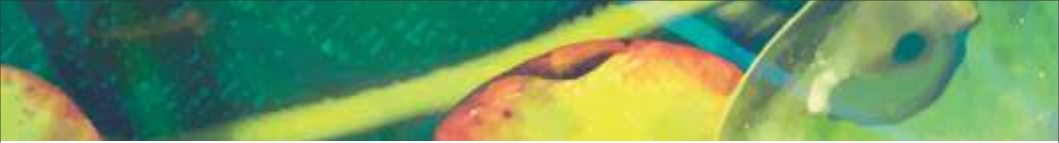
伴有甲状腺机能障碍的新生儿，其甲状腺位于正常位置，但甲状腺不能分泌正常水平的甲状腺激素。这种情况在新生儿筛查中约占15%。这种情况可能是暂时的，但随着时间的推移，有可能发展为永久性。婴儿在这种情况下出现颈前肿大（甲状腺肿）。

永久性甲状腺激素合成障碍

甲状腺激素合成的每个步骤都由特定的酶进行调控。若出现某种酶的缺陷，就会导致永久性甲状腺激素合成障碍。这一疾病具有遗传倾向，因此出生于其他家庭的新生儿也有患此病的可能。通常情况下父母双方需要同时携带这一异常基因，下一代中可以有1/4的可能患病（男女患病率相等）。

短暂性甲状腺激素合成障碍

短暂性甲状腺激素合成障碍的患儿，其甲状腺功能可以在短期内恢复。导致这种情况的可能有以下几个原因。若母亲甲状腺功能异常，母体血液中的抗体会在怀孕期间通过胎盘进入胎儿体内，可以导致婴儿甲状腺功能减低。因此，怀孕的母亲告诉医生自己是否患有甲低或是否有甲状腺疾病的家族史极为重要。



短暂性甲状腺激素合成障碍的另一个原因是体内存在过多的碘。虽然碘是合成甲状腺激素的必须物质，碘缺乏会引起甲状腺功能减退，但碘过多同样也会引起此疾病。过多的碘沉积在甲状腺，会导致甲状腺暂时性的停止合成甲状腺激素。若母体在怀孕时补充较多的含碘药物且婴儿出生后是母乳喂养；或婴儿需要手术治疗（心脏手术），需要使用碘制剂清洗身体，以上情况可以引起患儿体内碘过多。但如果停止碘的摄入，甲状腺的功能会逐渐恢复正常，婴儿不会因此受到任何长期不良影响。

3. 中枢性甲状腺功能减退症

此疾病甲状腺发育正常且处在正常位置，但垂体不能合成或释放TSH。因此TSH不能刺激甲状腺分泌足够的甲状腺激素来满足机体所需。这种病因较为罕见，在先天性甲状腺功能减退症中比例不足5%，新生儿中发病率约为1/30000。

中枢性甲状腺功能减退症可能与其他垂体激素缺乏（先天性垂体功能减退症）相关，或与脑部畸形或非正规医疗相关。

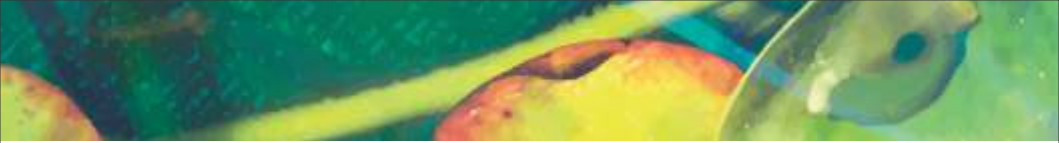


新生儿筛查

所有在澳大利亚出生的新生儿及许多其他国家出生的新生儿，都进行了先天性甲状腺功能减退症的筛查。

新生儿筛查时需要取新生儿足跟血，并将血放置在一张检测纸上。我们需要将这个血斑送到检测TSH的中心实验室。此筛查通常会在婴儿出生后2-3天内进行。

血斑中若TSH水平升高，则确定新生儿患有原发性先天性甲状腺功能减退症（由于甲状腺发育不良或甲状腺激素合成障碍引起）。此筛查不能确定患儿是否患有中枢性甲状腺功能减退症。如果反复检测发现TSH水平增高，需要采静脉血复核原始结果。同时需要测定甲状腺激素水平。



进行新生儿筛查的原因如下：

- 诊断新生儿先天性甲状腺功能减退症较为困难。先前描述的特征，如生长缓慢和智力发育障碍，在新生儿时期并不会存在。只有经过数周或数月未经治疗的甲状腺功能减退症患者才有可能表现上述症状。因此多数情况下，若不进行新生儿筛查，我们将错过甲状腺功能减退症的新生儿并出现治疗延迟，最终导致其脑部和身体发育受损。
- 先天性甲状腺功能减退症并不是罕见病。在澳大利亚每年约有 100 例新生儿患有此疾病（发病率 1/3000-1/2000）。

在某些新生儿中，如双胞胎、早产儿、低出生体重儿（体重小于 1000g）、生后曾于新生儿 ICU 治疗者，其新生儿筛查需要反复进行。以上这些情况都可以改变甲状腺激素的水平，但大多数情况下婴儿不需要治疗。

先天性甲状腺功能减退症早期诊断和治疗可以使婴儿身体和智力得到正常的发育。

鉴别不同类型甲状腺功能减退症

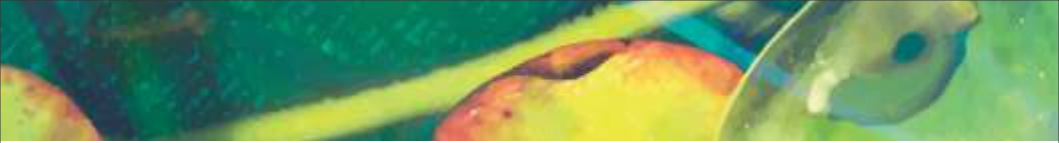
若新生儿筛查的结果异常，这一结果会马上告知婴儿当天的主管大夫。大夫此时需要了解患儿是否有甲状腺疾病家族史，从而判断患儿为哪种甲状腺功能减退症。

在第一次检查中，我们需要进行一些特殊检测。我们需要重新复核新生儿筛查结果，同时进行血液甲状腺激素水平的检测。如果新生儿此时有黄疸症状，我们也会同时检测黄疸的一些指标（胆红素升高）。如果母亲患有甲状腺疾病，我们同样需要检测母亲血液，以便我们判断引起新生儿异常的原因。新生儿因需了解骨生长要对其膝部进行X线检查，在甲状腺功能减退症患者中，这种检查需要延后。

另一项检查就是甲状腺扫描。在这项检查中，我们需要给患儿注射一种放射性物质（锝），此种物质可以被甲状腺摄取。通过这项检查我们可以观察到甲状腺的位置和形态，以便判断甲状腺是否存在，或存在的位置是否正常。

锝这种放射性物质可以很快从体内排出，但在放射性物质完全排除之前，我们需要对婴儿进行几小时的监测。我们只有对尚未治疗的甲状腺功能减退症患者才可以进行甲状腺扫描检查。这就是我们为什么把这项检查安排在第一次复查中。我们使用锝的浓度很低，不会对机体造成任何损伤。

很多新生儿需要进行甲状腺扫描。我们通过这项检查观察甲状腺是否存在，其大小是否正常。若甲状腺扫描和甲状腺超



声其中一项有异常，通常情况下患儿不需要同时做两项检查。

如果甲状腺扫描或超声不能立刻检查，此时我们不能延后治疗；在治疗开始的几天内都可以做这些检查。甲状腺超声可以随时检查。

某些甲状腺功能减退症患儿在治疗2-3年后，我们需要检测他们是否有酶的缺乏。所有患儿在4月龄时都需要进行听力筛查。有时我们需要对患儿进行多次听力检测，尤其是甲状腺内分泌功能障碍的患儿；极少数此类患儿可以出现渐进性听力丧失。

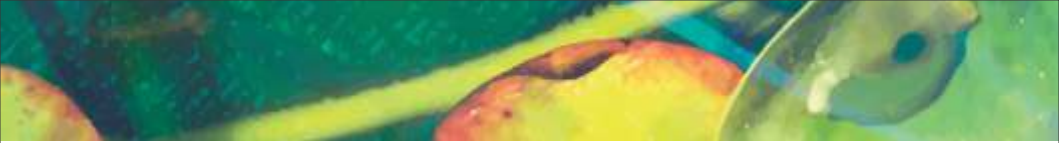
治疗

在所有类型的永久性甲状腺功能减退症患者中，甲状腺无法分泌足够的甲状腺激素供机体所需，因此患儿需要甲状腺激素替代治疗。在重复检测TSH和甲状腺激素水平后，我们需要对患儿尽早开始治疗。甲状腺激素是以每日口服片剂补充。片剂中含有的甲状腺激素与体内天然的甲状腺激素完全相同。

甲状腺激素很容易被消化道吸收并进入血液循环。所以它不需要像治疗糖尿病一样（注射胰岛素）注射治疗。

医生会根据患儿的体重，正确使用甲状腺激素的剂量。药片需要碾碎，混入少量水或母乳中给药。我们可以将上述混合物放入1mL注射器中，将药物送入婴儿口腔内部。若婴儿在喂奶后有规律吐奶现象，为减少药物丢失，我们需要在喂奶前先给药。随着婴儿生长，使用药物的剂量会逐渐增加。研究显示，若婴儿饮食改为大豆类物质为主，用药剂量需要增加。

患儿一旦开始治疗，我们需要定期监测血中TSH和甲状腺激素水平。在开始使用甲状腺激素治疗1-2周需要监测TSH和甲状腺激素水平；当TSH水平正常后，需要间隔2周检测TSH和甲状腺激素水平，以后可以延长为间隔2-3个月。医生会告诉家长患儿需要间隔多久检查TSH和甲状腺激素水



平。患儿年龄在1-3岁，其需要每隔2-4个月检测TSH和甲状腺激素水平；患儿年龄大于3岁，其需每隔3-12个月检测TSH和甲状腺激素水平，直至生长发育完成。检测指标的频率也取决于患儿的年龄和近期是否有药物剂量的变化。药物剂量调整后患儿需要4-6周检测TSH和甲状腺激素水平。


在儿童时期甲状腺激素的水平应该控制在正常范围上半部分。适当的甲状腺激素替代治疗，垂体不再分泌过多的TSH。所以开始治疗几周之后，TSH可以下降至正常水平。

如果治疗不足（如药物剂量不足、没有给药、药物没有吸收或药物过期），血甲状腺激素水平过低，会导致TSH水平过高。

永久性甲状腺功能减退症需要终生治疗。如果长期不使用药物，则会出现甲状腺功能减退症的症状。

有时新生儿出现甲状腺功能减低只是暂时的，随着时间的推移可以自愈。这种情况下，针对这样的患儿只需要短期的治疗。低甲状腺激素对婴儿大脑发育有很大的损伤，所以我们需要额外关注2岁以内患儿的发育情况。

为防止其他儿童误服药物，甲状腺素片需要保存在吸塑包装内。我们一般建议家长把药物保存在冰箱冷藏。在旅行时，如果不能及时将药物放在冰箱，也需要将其放在常温。



如果你的孩子需要补充铁剂，请注意不要将铁剂和甲状腺药物同时服用，因为铁剂可以影响胃肠道吸收甲状腺激素。

随访

医生需要定期评估先天性甲状腺功能减退症患儿的生长发育情况。

家长需要每隔4-12周带孩子于内分泌医生处就诊。医生需要确定孩子生长发育是正常的，且其甲状腺激素水平是足够的。每次就诊，患儿都需要检测血甲状腺激素水平，医生需要根据检测结果决定是否需要调整药量。一旦开始治疗，患儿很少出现问题。



对永久性先天性甲状腺功能减退症患儿的展望

在开展新生儿筛查甲状腺功能减退症之前，诊断这一疾病常常是滞后的，所以一些新生儿会出现永久性精神发育迟滞。早期诊断和治疗可以预防上述情况的发生。永久性先天性甲状腺功能减退症患儿可以和正常人一样有正常的智力和生长发育。

然而我们应该认识到正常的智力水平是一个范围，所以在甲状腺功能减退症的患儿中智力也是一个范围。虽然这些患儿中大多数人的智力处在平均值，但有一些人会高于或低于平均值。此外，小部分甲状腺功能减退症的患儿还合并有一些其他躯体疾病，如听力障碍或视觉障碍，这些疾病都会影响他们智力的发展。

由于新生儿筛查的实行，使得患有甲状腺问题的患儿可以像正常儿童一样正常的生长发育。

由于小部分甲状腺功能减退症的患儿还合并有其他疾病，我们建议患儿在新生儿期间于固定儿科医生处就诊，并在儿童时期定期复诊。

问题与回答

甲状腺素片在婴儿中的最佳给药途径是什么？

将药片碾碎放入勺中，加入几毫升母乳或无菌水。如果使用1mL注射器（没有针！）给药可以大大提高药物的有效剂量。为避免婴儿将药物吐出，注射器要放在婴儿口腔后部。给药时间不固定，可以是早晨、晚上、喂奶前（婴儿有规律性吐奶时可这个时间给药可以减少药物损失）或喂奶/进食中，但要求家长的给药方式每天必须是相同的。

有哪些食物可以干扰甲状腺素药物的吸收？

大豆类物质、铁剂和钙剂可以降低胃肠道对甲状腺激素的吸收，此时需要增加剂量。所以，家长最好避免将药物与这些食物同时服用。如果先天性甲状腺功能减退症的患儿饮食改为大豆类物质为主，家长需要及时告知医生。

如果患儿忘记吃药或因呕吐将药物吐出，会不会对孩子有影响？

如果只是1-2次忘记吃药并不会对孩子造成损伤。按时吃药是极为重要的，所以若家庭储备药物不足时，家长需要及时到医生处取药。如果患儿在给药后半小时内就将药物呕吐，家长需要在当天患儿停止呕吐后给予其同样剂量的药物。



该治疗在哪个阶段可以停止，例如成年期？

对于永久性甲状腺功能减退症患者需要终身规律使用甲状腺激素治疗，即使其生长发育已经完成。

患儿会不会影响免疫接种或接受其他治疗？

不会。甲状腺功能减退症患者可以正常接受免疫接种或其他治疗。

甲状腺激素治疗的副作用是什么？

治疗甲状腺功能减退症是一种天然激素的替代治疗方法，只要药物剂量合适就不会有副作用。如果给药过多，其表现与甲状腺功能亢进相似，如脉搏加快、体重下降、烦躁和多动。

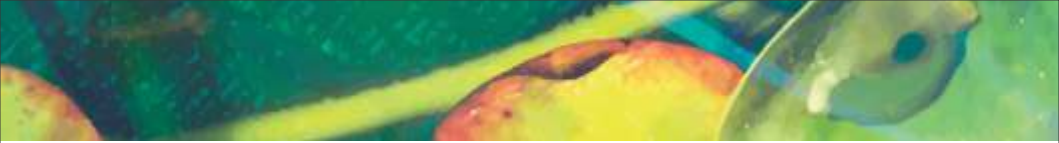
有甲状腺功能减退症家族史的家庭，下一个孩子有患病的风险吗？

患病的风险取决于病因。大多数先天性甲状腺功能减退症的病因是甲状腺发育不全、甲状腺缺如、甲状腺小或畸形、异位甲状腺。这些病因通常是不遗传的，下一个孩子患病的风险较低。在一般人群中，新生儿甲状腺缺如或甲状腺畸形的发病率约为1/3000-1/2000。若第一个孩子为先天性甲状腺功能减退症，那第二个孩子的患病风险就会增加。有关家族性复发风险的问题需要家长与医生进一步沟通。

如果患儿先天性甲状腺功能减退症的病因较为少见，如酶缺陷；第二个孩子患有此病的几率为1/4（详见“先天性甲状腺功能减退症分类”章节）。若患儿为短暂性甲状腺激素合成障碍，则第二个孩子患病风险很小，除非造成这种情况的原因（如碘过量）仍然存在。

当先天性甲状腺功能减退症患者怀孕时，其孩子患病的风险有多大？

有先天性甲状腺功能减退症的父母怀孕时，其孩子患此病的风险很小。所有类型的先天性甲状腺功能减退症都是这种情况。即使是酶缺乏引起的永久性先天性甲状腺功能减退症，其患病率也很低，除非患者的配偶也同时携带相同的异常基因。



一些家庭此疾病的发病率要高于其他家庭，其原因可能是父母和孩子都患有先天性甲状腺功能减退症。

先天性甲状腺功能减退症患儿在以后生活中是否更易生病？

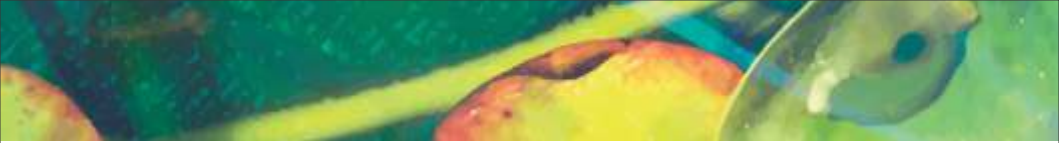
不会，大多数情况下没有这种可能。

（翻译：任潇亚；校对：巩纯秀）

临床随访记录

患儿就诊时家长可以使用下表记录患儿检测指标和甲状腺激素的用量

间	龄	顾		测	
		重 (kg)	高 (cm)	Ç{I	ÇG



治疗		
Dose of Thyroxine	roxine	

(翻译：任潇亚；校对：巩纯秀)



MERCK