

先天性甲状腺功能低下症病因及治疗

陈西贵 韩晋华 靳宪莲 周长山 杨池菊 隋 萌 山东省济宁市妇幼保健院 272025
连 进 山东省教育学院医院

中国图书分类号 R581.2 文献标识码 A 文章编号 1001-4411 (2005) 15-1926-03

【摘 要】 目的: 了解先天性甲状腺功能低下症 (congenital hypothyroidism, CH) 的发病率、甲状腺变化、病因分类和治疗情况。方法: 采集 1999~2003 年济宁市新生儿出生后 72 h 血样滴于滤纸上, 用酶免疫标记法测定促甲状腺素 (TSH) 含量; 可疑阳性者取其静脉血, 用放射免疫分析法测定血清 TSH、T₄、T₃ 含量; 同时用放射性核素 ^{99m}TcO₄ 甲状腺静态显像, 确定甲状腺发育、位置和功能; 确诊为 CH 患儿给予 L-T₄ 治疗并定期随访监测。结果: 324 444 筛查血样中发现可疑患儿 1 092 例, 确诊 CH 163 例, 发病率 1:1 999; 其中 132 例 CH 甲状腺扫描显示甲状腺正常 96 例、发育不良 17 例、异位 14 例、缺如 11 例, 甲状腺异常 CH 全部为永久性 CH; 107 例病因分类的 CH 中, 55 例为永久性 CH, 42 例为暂时性 CH, 10 例失访未分类; 治疗后 CH 患儿骨龄和智能发育正常。结论: 济宁市 CH 发病率接近国内平均水平, 甲状腺异常多发生在永久性 CH 中, 规范的治疗可使 CH 预后良好。

【关键词】 先天性甲状腺功能低下症 发病率 甲状腺 病因分类

先天性甲状腺功能低下症 (congenital hypothyroidism, CH) 是由于先天因素使甲状腺素分泌减少, 导致患儿生长障碍、智能落后, 是儿科常见的内分泌疾病之一, 早期诊断和治疗对该病的预后至关重要, 因此许多国家已将该病作为法律规定的常规筛查项目, 以实现该病的早期诊断和治疗, 达到理想的治疗效果。2004 年国际新生儿疾病筛查学会第五届亚太地区会议上我国报告的 CH 筛查率已接近活产儿的 20%, 发病率高达 1:2 178。进一步开展 CH 的病因学研究, 阐明其发病机理已成为国内学者重要的研究课题之一。作者对我市自 1999 年以来 CH 的发病率、甲状腺变化、病因学分类和治疗情况进行了分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象。 1999 年 1 月 1 日~2003 年 12 月 31 日我市辖区的各级医院住院分娩的活产儿和确诊的 CH 患儿。

1.2 标本采集。 新生儿出生 72 h 后, 从足跟内侧或外侧采血 2~3 滴于 Schleicher & Schleicher 903 滤纸上, 阴凉处自然晾干, 放塑料袋密封 0~4℃ 保存, 并递送至本实验室统一检测。可疑新生儿采集静脉血, 分离血清后 -20℃ 冷冻保存。

1.3 检测方法。 CH 筛查实验采用酶免疫标记法测定滤纸促甲状腺素 (TSH) 含量, 参考值为 <20 μU/ml。CH 确诊实验采用放射免疫法测定血清 TSH、总 T₄ 和/或游离甲状腺素 (T₄ 和/或 FT₄)、三碘甲状腺原氨酸 (T₃) 含量。

1.4 确诊和治疗。 当筛查实验结果大于参考值, 确诊实验血清 TSH 升高, T₄ 或/和 T₃ 降低, 并结合临床表现即可确诊为 CH; 若仅 TSH 升高, T₄ 或/和 T₃ 正常, 则每 30 d 1 次连续半年复查以明确诊断。对 CH 确诊病例在治疗前进行放射性核素 ^{99m}TcO₄ 甲状腺静态显像, 确定甲状腺位置、发育和功能测定。病例一经确诊, 立即给以 L-T₄ 治疗, 并于 15 d 后复查, 调整最佳用药剂量。在治疗至 2 岁时停药 30 d, 复查血清 TSH、T₄、T₃, 若血清 TSH、T₄、T₃ 恢复正常, 则考虑为暂时性 CH, 若仍为异常则确诊为永久性 CH, 予以终生治疗。

1.5 随访监测。 患儿接受治疗开始 3 个月内每月复诊 1 次, 3 月~1 岁每 3 个月复诊 1 次, 1~6 岁半年复诊一次。复诊的主要内容包括血清 TSH、T₄、T₃ 测定, 生长发育和智能监测等。

2 结果

2.1 发病率。 1999 年 1 月 1 日~2003 年 12 月 31 日共采集合格新生儿标本 324 444 份, 筛查实验大于参考值标本 1 092 份, 筛查阳性率 0.33%, 召回可疑患儿 1 069 例, 召回率 97.89%, 确诊 CH 163 例, 发病率 1:1 990。其中男 77 例, 女 86 例, 男女性别之比为 1:1.12。1999~2003 年我市的筛查人数、确诊人数和发病率情况, 见表 1。

2.2 甲状腺变化。 163 例 CH 患儿中 132 例进行了 ^{99m}TcO₄ 甲状腺静态显像, 见表 2。

表 1 济宁市 1999~2003 年新生儿 CH 筛查人数、确诊人数及发病率

年度	筛查人数	确诊人数	发病率
1999	57 792	31	1:1 864
2000	67 015	28	1:2 393
2001	65 299	32	1:2 041
2002	66 590	33	1:2 018
2003	67 748	39	1:1 737
合计	324 444	163	1:1 990

表 2 132 例 CH 患儿甲状腺 ^{99m}TcO₄ 甲状腺静态显像结果

甲状腺改变	例数	比例 (%)
基本正常	96	79.73
发育不良	17	12.88
异位	14	10.61
缺如	11	8.33
摄碘功能低下	2	1.52
合计	132	100.00

2.3 病因分类。截止到2004年6月30日163例CH患儿中的107例已达到停药复查时间,停止用药1月后测定血清TSH、T₄、T₃含量,结合甲状腺扫描、骨龄发育检查结果,有55例确诊为永久性CH,42例确诊为暂时性CH,10例失

访,分别占51.40%、39.25%和9.35%;其中1例永久性CH患儿筛查的滤纸血样TSH为4.53 μU/ml(60 d重新测定结果为4.29 μU/ml),出生53 d因出现CH症状而被确诊为TSH迟升型CH。甲状腺异常改变主要见于永久性CH患儿,而暂时性CH患儿未出现甲状腺异常变化,见表3。

表3 永久性和暂时性CH的甲状腺变化

类别	例数	基本正常		发育不良		缺如		异位		功能低下	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
永久性	55	29	52.7	12	21.8	5	9.1	8	14.6	1	1.8
暂时性	42	42	100.0								
失访	10	9	90.0			1	10.0				

2.4 治疗随访情况。5年中确诊的163例CH患儿中,有151例接受我院的系统治疗,1例家长报告患儿死亡,2例家长拒绝治疗,9例在治疗5月~2年后失访。病人的确诊时间15~87 d,平均25.4 d,开始治疗时间15~91 d,平均26.1 d。在患儿2岁内采用L-T₄治疗,治疗剂量12.5~75.5 μg/d,平均50.25 μg/d。在患儿2岁后采用甲状腺素片治疗,治疗剂量40~120 mg/d,平均80 mg/d。各患儿的治疗剂量根据血清TSH、T₃、T₄水平确定,一般保持患儿血清TSH、T₃、T₄达到正常水平。151例CH患儿经系统治疗后骨龄发育和智能发育都在正常范围内。

3 讨论

CH的发病率各国的报道不一,发达国家的发病率在1:3 000~1:7 000^[1],香港地区为1:2 404^[2],台湾地区为1:2 879^[3],我国八大城市1992~1996年约90万新生儿筛查统计CH平均发病率为1:6 255^[4]。在2004年9月在上海召开的国际新生儿疾病筛查学会第五届亚太地区会议上我国报告最新统计的CH发病率为1:2 178,近期国内报道的CH发病率也显示CH有较高的发病率,如浙江省为1:1 548^[5],山东省为1:2 831^[6]。我市的CH发病率为1:1 999,接近国内近期报告的平均水平。我们认为,CH的发病率除可能存在区域的差异,可能与环境、饮食、碘缺乏等因素有关,还可能与筛查的人群、筛查的方法、筛查和确诊参考值的选择等因素有关。本资料调查的CH男女性别比为1:1.12,与文献报道^[7]的1:2有较大的差异,但与浙江的报道^[5]基本一致。

甲状腺发育不良、缺如、异位是CH最常见的原因。近年来有研究发现CH患儿母亲存在一种能阻断TRH诱导甲状腺生长抗体,这种抗体可干扰甲状腺发育,导致甲状腺发育不良或缺如。甲状腺发育不良患儿中,部分可能与甲状腺转录因子-1(thyroid transcriptional factor-1, TTF-1)基因和Pax8、TPO基因突变有关,动物实验证实部分CH与促甲状腺激素受体(TSHR)基因突变有关。而甲状腺异位主要是胚胎期甲状腺在下降过程中出现停滞所致,以舌下、纵隔中、胸骨后等处多见。本研究发现所有存在甲状腺异常的患儿均为永久性CH,提示放射性核素^{99m}TcO₄甲状腺静态显像,对诊断永久性CH非常有效:①甲状腺异位或仅有残留组织的,就

可以确诊为永久性CH;②甲状腺不显影,提示甲状腺缺如或甲状腺发育不良,也可确诊为永久性CH;③甲状腺发育、位置正常,摄碘功能低下,可反映甲状腺的摄碘功能低下;④甲状腺显影正常,可提示甲状腺有功能,至少摄碘正常,提示可能有甲状腺素合成障碍;⑤甲状腺扫描正常的小儿有可能属于暂时性CH,可考虑2~3年停药复查。甲状腺扫描一般在用药或停药后进行,因为服用甲状腺素制剂会抑制TSH,干扰放射性核素的摄入。

根据本次调查的永久性和暂时性CH数量推算,我市暂时性CH的发病率约为0.22‰,与欧洲0.13‰~0.50‰水平接近,但高于国内报道0.11‰的水平^[6],是否与我市为碘缺乏地区有一定关系尚需进一步的研究。本资料报告1例筛查实验正常而因出生53 d出现CH症状就诊的CH患儿,该患儿的原始血样复查结果仍为正常,排除了技术误差和责任差错,此类CH被称之为“TSH迟升型CH”,约占5%~10%^[8],一般在患儿出生后TSH不升高,而在1月甚至数月后TSH才升高,多数为下丘脑发育不成熟引起,见于未成熟儿,也包括TBG缺乏,下丘脑-垂体CH或原发性CH伴有延迟性TSH升高,用筛查TSH的方法,会漏诊此类CH,解决的办法是同时筛查TSH和T₄两项指标,但筛查成本会明显提高。

CH的治疗一般首选L-T₄或优甲乐,治疗剂量因人而异,主要依据患儿血清TSH、T₃、T₄水平和甲状腺功能、状况确定。CH的预后因素取决于治疗开始的时间、规范的治疗方案、甲状腺的功能状况和家长的配合、教育和训导。我市对筛查出的CH患儿免费治疗6年,大多数患儿家长能够配合医院进行治疗和随访,取得了非常理想的治疗效果,但也有部分患儿失访,需要进一步采取措施,加强教育,使所有患儿得到规范的治疗。

4 参考文献

- 1 American Academy of Pediatrics. AAP section on endocrinology and committee on genetics, and American thyroid association committee on public health: newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics*, 1993, 91 (6): 1203
- 2 Lam STS, Cheng ML. Neonatal screening in Hong Kong and Macau. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, 34 (suppl 3): 73

- 3 Hwn WL, Huang AC, Chen JS *et al*. Neonatal screening and monitoring system in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, 34 (suppl 3): 91
- 4 全国新生儿筛查协作组. 我国八大城市新生儿筛查五年回顾. *中华儿科杂志*, 1997, 35 (12): 655
- 5 杨荣旺, 赵正言, 梁黎 *et al*. 浙江省先天性甲状腺功能低下症筛查分析. *中国儿童保健杂志*, 2004, 12 (4): 277
- 6 Wang W, Chen XG, Zang JX *et al*. Development of a newborn screening laboratory quality assurance system in Shandong, China. *Southeast Asi-*

an J Trop Med Public Health, 2003, 34 (suppl 3): 36

- 7 Hunter I, Greene SA, Macdonald TM *et al*. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*, 2000, 83 (3): 207
- 8 Hunter MK, Mandel SH, Sesser DE *et al*. Follow-up of newborns with low thyroxine and nonelevated thyroid stimulations hormone - screening concentrations: results of the 20 year study results for TSH screening program. *J Pediatr*, 1998, 132: 70

(2004-10-07 收稿)

[编校 李秀娟]

晚发性维生素 K 缺乏症 45 例临床分析

王丽云 李艳华 吉林省长春市儿童医院 130061

中国图书分类号 R591.49 文献标识码 B 文章编号 1001-4411 (2005) 15-1928-01

婴幼儿时期获得性维生素 K 依赖因子缺乏症, 以自发性颅内出血为特征, 起病急, 严重出血、贫血, 神经精神症状明显, 凝血检验异常, 预后不良。由于大多数患儿有颅内出血, 病死率高达 25%, 存活者中 50% 遗留有脑性瘫痪、智力低下和惊厥等永久性中枢神经系统损害。现将我院收治的 45 例晚发性维生素 K 缺乏症患儿的病历资料进行回顾性分析。

1 临床资料

1.1 一般资料。我院 1996 年 1 月~2003 年 1 月共收治 45 例晚发性维生素 K 缺乏症患者, 其中男孩 27 例, 女孩 18 例; 年龄 30~40 d 24 例, 60~90 d 13 例, >90 d 8 例; 入院前病程最长 2 d, 最短 6 h; 足月正常产儿 41 例, 早产儿 2 例, 过期产儿 2 例; 单纯母乳喂养 43 例, 混合喂养 2 例。起病初有腹泻、发热、咳嗽等消化道前驱症状者 15 例, 6 例使用过抗生素, 全部患儿均未接受过维生素 K₁ 治疗; 均为突然发病而无临床中毒症状, 亦无外伤史及家族出血史。

1.2 临床表现。发病突然, 均在发病 2 h 内就诊。呕吐及便血 12 例, 采血或注射部位出血不止 39 例, 皮肤瘀斑 3 例, 上腭瘀斑 1 例, 脐部出血 1 例, 阴囊血肿 1 例, 有中枢神经系统表现者 28 例 (包括烦躁不安 20 例次, 全身抽搐或局部抽搐 19 例次, 昏迷 9 例次, 喷射性呕吐 11 例次, 脑性尖叫 12 例次, 嗜睡 8 例次, 双侧瞳孔不等大 4 例次, 呼吸暂停或不规则 6 例次), 拒乳 19 例, 有贫血者 15 例。

1.3 实验室检查。凝血时间延长 8 例, 血小板数均正常; 10 例贫血患儿血红蛋白在 90~110 g/L 之间; 腰穿 15 例, 10 例血性脑脊液中找到高浓缩红细胞。头部 CT 检查 41 例, 其中蛛网膜下腔出血 13 例, 硬膜下出血 5 例, 脑实质多处出血 13 例, 脑室出血 2 例, 白陶土部分凝血活酶时间均延长。

1.4 治疗方法。入院后立即静脉注射维生素 K₁ 5~10 mg, 并连用 5~7 d, 注射 6 h 后出血止。呕血、便血并伴有贫血的患儿同时输新鲜同型血 (1998 年以后使用立止血)。对有高血压症状的患儿, 在静脉注射维生素 K₁ 8 h 时加用 20% 甘露

醇; 对有中枢神经系统表现的患儿给地塞米松治疗, 并用水合氯醛保留灌肠或安定等抗惊厥治疗; 对合并急性肠炎、支气管肺炎、上呼吸道感染者采取对症治疗。

2 结果

45 例晚发性维生素 K 缺乏症患儿中, 自动出院 10 例, 死亡 9 例, 有肢体瘫痪 2 例, 其余 24 例均治愈出院。

3 讨论

晚发性维生素 K 缺乏症是近年来受到临床极大关注的一类小儿出血性疾病。人体内凝血因子 II、VII、IX、X 统称为维生素 K 依赖因子, 均在肝脏内合成。维生素 K 是肝脏合成维生素 K 依赖因子所必需的辅酶, 当人体缺乏维生素 K 时, 维生素 K 依赖因子不能进行羧化, 不能正常与钙离子结合, 活性 II、VII、IX、X 因子减少或消失, 引起内源性和外源性凝血系统障碍, 临床上出现出血倾向。该病早期即出现颅内出血, 发病突然, 来势凶猛, 病死率高, 存活者多留有明显的后遗症。因此应早期诊断, 合理治疗, 提高治愈率。婴儿维生素 K 缺乏与 3 个因素有关: ①摄入不足; ②肠道吸收减少; ③肠道菌群合成不足。为防止本病的发生应采取积极的预防措施, 如: ①母孕早期常规口服维生素 K, 妊娠晚期肌注维生素 K₁ 10 mg, 临产时再重复一次; 乳母多食维生素 K 含量丰富的食物。②正常足月新生儿、早产儿、低体重儿、难产儿出生后常规肌注维生素 K₁ 0.5~1.0 mg, 连续 3 d。③生后 1~2 周及满月时重复注射维生素 K₁ 1 次, 对长期慢性腹泻或脂肪吸收不良患儿应给维生素 K 预防。

对于婴儿期获得性维生素 K 依赖因子缺乏症的预防问题应引起临床医师的高度重视, 加强孕妇和新生儿预防用药是降低此病发病率的关键。

(2004-10-15 收稿)

[编校 刘莹琦]