



**黄国良** 教授、主任医师、博士生导师。福建省第三届内分泌学会主任委员，中华内分泌学会和中国医师协会内分泌医师分会全国委员，国家973计划和国家863计划项目评审评议专家，兼任《中华糖尿病杂志》、《中国实用内科杂志》等编委。

## *Pharmacotherapy of congenital hypothyroidism* **新生儿甲减的药物治疗**

福建医科大学附属协和医院、福建省内分泌研究所 黄国良 张静雯

中图分类号 587.1 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2012)13-0024-05

关键词 先天性甲状腺功能减退；筛查；治疗

先天性甲状腺功能减退症是新生儿最常见的内分泌疾病，通过对新生儿足跟血促甲状腺激素(TSH)进行筛查、早期确诊，是避免神经精神发育严重缺陷、减轻家庭和社会负担的重要措施。一旦确诊，立即给予甲状腺素替代治疗是有效防止其智力及体格发育障碍的关键。目前国内外首选的药物为左旋甲状腺素(L-T<sub>4</sub>)。定时复查随访，及时调整剂量，做到剂量个体化，提高依从性是治疗的关键。

先天性甲状腺功能减退症(Hypothyroidism, 甲减)，是新生儿最常见的内分泌疾病之一，根据病因可分为散发性和地方性，前者系先天性甲状腺发育不良(75%)、异位或甲状腺激素合成途径中酶缺陷(10%)、下丘脑-垂体性TSH缺

乏(5%)、一过性甲减(10%)。一过性甲减的发生原因是由于药物、高碘和母体甲状腺刺激阻断抗体(TSBAbs)通过胎盘，抑制胎儿的甲状腺功能。后者多因孕妇饮食缺碘，致使胎儿在胚胎期即因碘缺乏而导致甲状腺功能低下。大多数病例是散发的。先天性甲减的发病率近年来有增加的趋势，我国的发病率约为1/3436<sup>[1]</sup>。多数先天性甲减患儿出生时无特异性临床症状或症状轻微，其症状出现的早晚及轻重程度与残留甲状腺组织的多少及甲状腺功能低下的程度有关。先天性无甲状腺或酶缺陷患儿在婴儿早期即可出现症状，而甲状腺发育不良者常在生后3~6个月时出现症状，亦偶有数年之后才出现症状。由于新生儿甲减的临床表现早期常常不

明显或较迟出现,若不及时诊治,在生命早期将对神经系统功能造成不可逆损害,导致生长迟缓和智力低下,给家庭和社会带来沉重负担。因此,通过新生儿先天性甲状腺功能减低的筛查获得早期诊断,及时给予甲状腺激素的替代治疗极为重要。

## 新生儿甲减的筛查

### 1. 筛查时间

由于出生时的环境刺激引起下丘脑-垂体-甲状腺系统功能发生剧烈变化,导致新生儿一过性TSH急剧增高。筛查采血过早,受到新生儿TSH脉冲分泌的影响,易出现假阳性,过晚则延误初始治疗时间,影响治疗效果。一般而言,正常采血时间为出生72h之后,7天之内,以产后3~5天为佳。对于各种原因(早产儿、低体重儿、正在治疗疾病的新生儿、提前出院者等)未采血者,采血时间一般不超过出生后20天<sup>[2]</sup>。由于早产儿、极低体重新生儿下丘脑-垂体-甲状腺轴发育不成熟,会表现出TSH水平的升高延迟,将可能会导致结果出现假阴性<sup>[3]</sup>,在生后2~4周或体重超过2500g时重新采血复查测定TSH、FT<sub>4</sub>可以有效减少漏诊率以获得及时的治疗<sup>[4]</sup>。但由于技术及个体差异,约有5%的先天性甲减患儿仍无法通过新生儿筛查检出。因此,对甲减筛查的阴性病例,如有可疑症状,仍应再次采血检查甲状腺功能。

### 2. 筛查方法及诊断

目前认为,测定新生儿足跟血TSH(试纸法)是最可靠的筛查方法,有些国家也采用T<sub>4</sub>和TSH同时筛查<sup>[5,6]</sup>,但成本较高。对TSH浓度的阳性切值仍有较大争议,可根据实验室及试剂盒而定,我国卫生部建议一般大于10~20μIU/ml为筛查阳性<sup>[2]</sup>。对可疑阳性或阳性患儿应立即召回,进一步复查血清TSH、FT<sub>4</sub>或T<sub>4</sub>。复查结果分以下几种情况:①若TSH、T<sub>4</sub>正常,为筛查阴性,无需再测;②TSH升高,T<sub>4</sub>降低,确诊为先天性甲状腺功能减退症;③TSH升高、T<sub>4</sub>正常,需在一周后复查TSH。若一周后TSH、T<sub>4</sub>正常,可

停止检测;若仍为TSH升高、T<sub>4</sub>正常,继续1周后复查,若结果出现TSH升高,T<sub>4</sub>降低,则确诊为先天性甲状腺功能减退症。若仍只有TSH升高,则为可疑先天性甲减<sup>[7]</sup>,即高TSH血症或亚临床甲减。确诊后,应立即给予甲状腺素替代治疗,并通过进一步检查来确定甲减的病因及分型。

### 3. 其他辅助检查

3.1 甲状腺B超:可了解甲状腺位置及大小。如甲状腺正常或肿大,若母亲有自身免疫性疾病或有碘缺乏史,可考虑为暂时性先天性甲减。

3.2 放射性核素显像(<sup>99m</sup>Tc):可判断甲状腺大小、形状、位置、发育情况及摄碘功能。

3.3 X线摄片:新生儿膝关节正位片显示股骨远端骨化中心出现延迟,提示可能存在宫内甲减。

3.4 血清甲状腺球蛋白(Tg):Tg可反映甲状腺组织存在和活性,甲状腺发育不良患儿Tg水平明显低于正常对照。

3.5 反T<sub>3</sub>(rT<sub>3</sub>):有助不典型新生儿甲减的诊断。

3.6 甲状腺自身抗体:如甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、TSBAbs等有助于判断新生儿甲减的病因。

## 新生儿甲减谱的特点

### 1. 胎儿期甲状腺激素分泌特点

胚胎第3周,胎儿甲状腺起始于肠上皮细胞突起的甲状腺原始组织,胚胎第6周定位于颈前部发育,第10周起垂体可测出TSH,自12周开始分泌甲状腺素,而后约2周,胎儿自身合成的T<sub>4</sub>开始进入胎儿循环<sup>[8]</sup>,与母体共同维持甲状腺激素供应。第18~20周脐血中可测到TSH,第30周胎儿垂体对甲状腺的反馈调节开始形成。随孕周增加,胎儿甲状腺各激素水平均逐渐增高,以T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>及FT<sub>4</sub>变化最为明显。胎儿TSH随孕期缓慢上升,孕20周时达到正常成人上限,在分娩时更达高峰,较妊娠期增加近2倍。TSH/FT<sub>4</sub>比值随孕周增长而下降<sup>[9]</sup>。当胎儿自身甲状腺素分泌不足时,母体可提供一定的代偿。当分泌严重不足时,

母体则不能充分代偿,导致宫内甲减。出生前胎儿下丘脑-垂体-甲状腺轴已建立并发挥作用,甲状腺自身调节功能也基本成熟。

## 2. 新生儿期促甲状腺激素及甲状腺激素变化

新生儿TSH正常值逐日变化,TSH在出生后30min升至高峰,然后下降,第5~6天达到正常。血清 $T_4$ 浓度出生后逐渐升高,24~48h达高峰,2~3周后下降到正常。血清 $T_3$ 浓度出生后也逐渐升高,由低值到高值,在第3天达高峰,以后逐渐下降。血清 $T_3$ 生后出现两次峰值,第1次出现在生后1~3h,第2次在出生后24~36h达高峰,第2次升高与 $T_4$ 升高吻合,2~3周后下降<sup>[10]</sup>。

先天性甲减的患儿在出生后失去母体激素的支持,迅速呈现甲状腺功能低下状态, $T_4$ 下降、TSH升高。若有未成熟儿血清 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH均低下是由于下丘脑发育不成熟而引起的生理性暂时性甲减状态。

## 新生儿甲状腺功能减退的药物治疗

### 1. 治疗原则

强调早期治疗和足量治疗,不论器质病因何在,一旦确诊立即治疗。甲状腺激素治疗启动得越早越好,必须在产后4~6周之内开始。随访研究发现,如果在45天内启动治疗,患儿5~7岁时的IQ与正常儿童相同,延迟治疗将会影响患儿的神经智力发育。对先天性甲状腺发育异常或甲状腺激素合成障碍者需终身替代治疗。

### 2. 治疗药物的选择

左旋甲状腺素钠(L- $T_4$ )为人工合成的四碘甲状腺原氨酸钠盐,口服易吸收,血浆蛋白结合率均高达99%以上。但 $T_3$ 与蛋白质的亲和力低于 $T_4$ ,其游离量可为 $T_4$ 的10倍, $T_3$ 作用快而强,维持时间短,而 $T_4$ 则作用慢而弱、维持时间长。 $T_4$ 半衰期较长,为8天, $T_3$ 为1天,主要在肝、肾线粒体内脱碘,并与葡萄糖醛酸和硫酸结合而经肾排泄。由于其起效缓慢,平稳,近似于生理激素,适用于甲状腺激素的替代治

疗,是目前国内外公认的首选用药。以往使用的药物有干甲状腺片,该制剂的优点是较稳定且价格低廉。但 $T_3$ 、 $T_4$ 水平及二者比例不恒定,长期服用可造成血中 $T_3$ 增高,而 $T_4$ 降低。近年来在临床上已逐渐被淘汰。

原则上,成功的治疗可通过单次空腹晨服L- $T_4$ 实现。对单一L- $T_4$ 治疗无效的持续的高TSH血症,国外一些学者认为左甲状腺素联合碘塞罗宁疗法,能有效降低TSH使其达到正常范围<sup>[11]</sup>。有垂体功能减低或肾上腺皮质功能减退者,在给左甲状腺素钠以前数日应先用肾上腺皮质激素。如发现有其他内分泌激素缺乏,应给予相应替代治疗。

### 3. 治疗剂量

国际上关于L- $T_4$ 替代治疗的初始剂量仍有争议。我国及美国儿科学会(APP)的《指南》均建议新生儿先天性甲减初始治疗剂量为 $10 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,每日1次口服<sup>[2,12,13]</sup>。治疗目标是使血清 $T_4$ 水平尽快达到正常范围,并且维持在新生儿正常值的上1/3范围,即 $129 \sim 206 \text{ nmol/L}$  ( $10 \sim 16 \mu\text{g/dl}$ )。为保证治疗的确切性,达到目标后要再测游离 $T_4$ (FT $_4$ ),使FT $_4$ 也维持在正常值的上1/3范围。血清TSH值一般不作为治疗目标,这是由于先天性甲减存在甲状腺分泌调节系统的异常,下丘脑-垂体-甲状腺轴的调整需要时间,增高的TSH要持续很长时间,需要在激素替代治疗后数周才能恢复正常,故在开始治疗的1个月内不能以TSH浓度作为疗效的判定标准。一般替代治疗2周后血清 $T_4 \geq 103 \text{ nmol/L}$ ,  $\text{TSH} \leq 15 \text{ mIU/L}$ 提示甲状腺功能恢复正常,否则提示治疗不充分,初始剂量需要调整<sup>[14]</sup>。一过性新生儿甲减治疗一般要2~3年,根据甲状腺功能的情况停药。发育异常者则需要长期服药。

以往新生儿的初始剂量倾向于 $6 \sim 8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,认为患儿处于功能减低状态,代谢低,血流较慢,应从小剂量开始,缓慢增加剂量。近年各临床对照试验及回顾性研究认为相对于小剂量, $10 \sim 15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的大剂量疗法可使患儿的甲状腺功能恢复得更快,尤其

是TSH降至正常的时间较小剂量组的患儿缩短<sup>[15]</sup>,更有利于后期的智力发育,而对骨龄、身高发育等无明显的影响。如果左甲状腺素剂量不足会影响疗效,造成发育延迟,剂量过大则会产生甲亢症状,并且使骨龄过早成熟,骨骼提前愈合而影响骨骼发育。

#### 4. 给药途径

在大多数国家,左旋甲状腺素只有片剂,在欧洲,5 $\mu$ g/滴的液体制剂也已经通过批准<sup>[16]</sup>。对新生儿,L-T<sub>4</sub>片剂可碾碎后在勺内加入少许水或奶服用,不宜置于奶瓶内喂药。同时应避免与豆奶、铁剂、钙剂、消胆胺、纤维素和蔗糖铝等可能减少甲状腺素吸收的食物或药物同时服用<sup>[12]</sup>。

#### 5. 亚临床甲减的治疗

在甲减症状出现之前,亚临床甲减已经开始损害甲状腺功能。可表现为3个阶段:最初亚临床甲减表现为TSH轻微升高,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>水平正常。随后,轻微症状开始随着TSH升高和正常T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>的轻度减低而表现出来。最终,将导致明显的临床甲减,出现TSH升高,T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>降低。建议给予亚临床甲减的新生儿以3~5 $\mu$ g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>每日的初始剂量<sup>[17]</sup>。目前对高TSH血症的治疗仍有较大争议。有学者认为,若只是单纯TSH值增高,但反复复查并不进一步增高,并且患儿具有功能性垂体,这是个体具有足够T<sub>4</sub>的一种稳态标志,只要T<sub>4</sub>水平维持正常,不需要开始治疗<sup>[7]</sup>。大多数亚临床甲减的新生儿虽然TSH升高,但仍然能保持功能代偿,有一些则发展为永久性甲减。TSH>20mIU/L是发展为甲减的高危因素,而TSH<10mIU/L则具有较低风险,而只需定期监测血清TSH浓度,可不需要开始激素替代治疗<sup>[18]</sup>。美国儿科学会更新的指南中提到,在复查中若TSH升高,而T<sub>4</sub>正常,并且TSH水平持续2~4周大于10mIU/L,必须开始左甲状腺素的替代治疗。

#### 6. 暂时性甲减的治疗

孕母接触含碘物质、服用抗甲状腺药物或其血清中抗甲状腺抗体等均可引起一过性新生儿甲减。暂时

性甲减经短期小剂量甲状腺素治疗后,血T<sub>4</sub>、TSH恢复较快。一般治疗2~3年后停药一段时间后复查甲状腺功能,评估体格、智力发育均正常,可以判定为暂时性先天性甲减永久停药。

#### 随 访

美国儿科学会建议在初始治疗后的2~4周应复查TSH和T<sub>4</sub>或FT<sub>4</sub>。之后的第1年内每1~2个月复查1次,1~3岁期间每2~3个月复查1次。根据复查结果调整药量,做到剂量个体化。

#### 预 后

甲减患儿的预后与开始治疗时间及维持治疗的依从性密切相关。治疗越早,损伤越小,预后越好。如果出生后3个月内开始治疗,预后较佳,智力绝大多数可达到正常;如果未能及早诊断而在6个月后才开始治疗,虽然给予甲状腺素可以改善生长状况,但是智力仍会受到严重损害。

#### 参考文献

- [1] 索庆丽,胡晔江.中国13城市新生儿先天性甲状腺功能减退症发病率分析研究[J].中国妇幼保健,2008,23(5): 673-675.
- [2] 中华人民共和国卫生部.新生儿疾病筛查技术规范(2010年版)[M]. 2010, 11.
- [3] Fisher, DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007, 4(4): 317-328.
- [4] Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(3): 827-833.
- [5] American Academy of Pediatrics. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism[J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6): 2290-2303.
- [6] Fisher DA. Effectiveness of newborn screening programs for congenital hypothyroidism prevalence of missed cases[J]. *Pediatr Clin North Am*, 1987, 34(4): 881-890.
- [7] Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(2): 104-113.
- [8] Glinier D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny[J]. *Thyroid*, 2000, 10(10): 871-887.

- [9] 赵耘,张丽江,魏艳秋,等.胎儿及新生儿甲状腺激素水平的变化及意义[J].中华妇产科杂志,2003,38(9):538-540.
- [10] 吴圣楣,陈惠金,朱建幸,等.新生儿医学(第1版)[M].上海:上海科学技术出版,2006:983.
- [11] Strich D, Naugolny L, Gillis D. Persistent hyperthyrotropinemia in congenital hypothyroidism: successful combination treatment with levothyroxine and liothyronine[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(5-6): 347-350.
- [12] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华预防医学会儿童保健分会新生儿疾病筛查学组.先天性甲状腺功能减退症诊疗共识[J].中华儿科杂志,2011,49(6):421-424.
- [13] American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines[J]. Pediatrics, 1993, 91(6): 1203-1209.
- [14] Beate O, Kjetil S, Bengt FK, et al. Congenital hypothyroidism influence of disease severity and L-thyroxine treatment on intellectual, motor, and school-associated outcomes in young adults[J]. Pediatrics, 2003, 112(4): 923-930.
- [15] 叶梅,王忠富,杨丽霞.不同初始剂量左旋甲状腺素钠对先天性甲状腺功能减退症的疗效[J].中国全科医学,2004,7(17): 1222-1223.
- [16] von Heppe JH, Krude H, L' Allemand D, et al. The use of L-T<sub>4</sub> as liquid solution improves the practicability and individualized dosage in neonates and infants with congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17(7): 967-974.
- [17] Chen XX, Qin YF, Zhou XL, et al. Diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism detected by neonatal screening[J]. World J Pediatr, 2011, 7(4): 350-354.
- [18] Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 1996, 150: 293-297.

收稿日期: 2012-3-4 接受日期: 2012-3-20

(上接第23页)

- [3] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. N Engl J Med, 1999, 341: 549-555.
- [4] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 1699-1707.
- [5] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: E44-48.
- [6] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome[J]. Obstet Gynecol, 2008, 112: 85-92.
- [7] Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94: 772-779.
- [8] Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 1084-1094.
- [9] Ashoor G, Maiz N, Rotas M, et al. Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and subsequent fetal death[J]. Thyroid, 2010, 20: 989-993.
- [10] Liu D, Teng W, Shan Z, et al. The Effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring[J]. Thyroid, 2010, 20(8): 909-915.
- [11] Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism[J]. Thyroid, 2009, 19: 269-275.
- [12] Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism[J]. Thyroid, 2010, 20: 1175-1178.
- [13] Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, et al. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95: 3234-3241.
- [14] Galofre JC, Haber RS, Mitchell AA, et al. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis[J]. Thyroid, 2010, 20: 901-908.

收稿日期: 2012-2-1 接受日期: 2012-3-5