

181 636 例新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查与随访分析

董丽萍 朱峰 李萍

山东省淄博市妇幼保健院新生儿疾病筛查中心, 山东淄博 255029

[摘要] 目的 总结分析淄博市新生儿先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)的筛查及阳性病例的治疗与随访。方法 对 2011 年 1 月~2014 年 12 月出生的 181 636 例新生儿进行促甲状腺激素(TSH)筛查, 采用时间分辨免疫荧光法筛查, 化学发光法进行诊断, 结合甲状腺 B 超制定治疗方案。阳性随访患者分为甲减组 50 例、高 TSH 服药组 56 例、高 TSH 不服药观察组 24 例, 随访 10 个月~4 年 10 个月, 定期进行体检智力测试。结果 甲减组停药 16 例, 高 TSH 服药组停药 17 例, 高 TSH 观察组 1 例服药, 23 例 3 个月内恢复正常。体格发育与智能发育均正常。治疗 1 年时, B 超下甲状腺组织形态 CH 组治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$), 高 TSH 服药组治疗前后差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 新生儿疾病筛查是早期诊断先天性甲状腺功能减低症的必要手段, 对于高 TSH 血症不需服药的小儿随访时限最短为 3 个月, 高 TSH 血症短期内甲状腺形态恢复正常较甲减组明显, 甲状腺 B 超能为尝试性停药提供依据。

[关键词] 先天性甲状腺功能减低症; 新生儿疾病筛查; 高 TSH 血症; 甲状腺 B 超

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2016)04-0125-03

Screening and follow-up analysis of 181 636 cases of neonatal congenital hypothyroidism

DONG Liping ZHU Feng LI Ping

Neonatal Disease Screening Center, Maternal and Child Health Care Hospital of Zibo in Shandong Province, Zibo 255029, China

[Abstract] **Objective** To analyze and summarize the screening of congenital hypothyroidism in Zibo City and treatment and follow-up of positive cases. **Methods** A total of 181 636 cases of newborns from January 2011 to December 2014, received thyroid stimulating hormone(TSH) screening, and time-resolved immunofluorescence assay was used for screening, and chemiluminescence was used for diagnosis, with thyroid B ultrasound for treatment plan. Positive hypothyroid follow-up patients were divided into the hypothyroidism group(with 50 patients), the high TSH medication group (with 56 cases), and the high TSH observation group without taking medicine (with 24 cases). Periodic medical examinations and intelligence test were conducted during follow-up for 10 months to 4 years and 10 months. **Results** There were 16 cases of medication withdrawal in the hypothyroidism group, 17 cases of medication withdrawal in the high TSH withdrawal medication group, and one case of medication in the high TSH observation group, and 23 cases returned to normal within three months. Physical growth and mental development were normal. After 1 year of treatment, there was no statistically significant difference in comparing thyroid tissue by B ultrasound in CH group before and after therapy ($P>0.05$), and there was statistically significant difference in comparing thyroid tissue by B ultrasound in high TSH medication group before and after therapy ($P<0.05$). **Conclusion** Neonatal disease screening is a necessary means of early congenital hypothyroidism diagnosis, and follow-up time for TSH hyperlipidemia children without taking medicine is more than three months. Compared with normal hypothyroidism group, thyroid morphological restoration of high TSH group in short period is significant. Thyroid B ultrasound can provide the basis for a tentative withdrawal.

[Key words] Congenital hypothyroidism; Neonatal disease screening; TSH hyperlipidemia; Thyroid B ultrasound

先天性甲状腺功能减低症是一种筛查方法比较简单、治疗预后较好的新生儿内分泌代谢疾病, 目前全国各地把此项目作为新生儿疾病筛查的必查项目。自 2010 年《新生儿疾病筛查技术规范》公布后, 淄博市新生儿疾病筛查中心严格按照规范筛查、诊断、治疗。

诊治过程中发现高 TSH 患病率高, 跟踪随访结局不同。现对近几年的筛查、治疗情况进行总结分析, 旨在进一步提高工作质量, 降低家长的心理负担, 提高随访依从性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2011年1月~2014年12月出生的181 636例活产新生儿为研究群体,其中召回复查2792例,召回确诊151例,确诊131例。剔除正常小儿和1例甲状腺激素抵抗患儿,最终130例需要治疗及随访,分为甲减组(CH组)50例;高TSH服药组56例;高TSH观察组24例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集、递送 根据2010版《新生儿疾病筛查技术规范》要求正常采血时间为出生72 h~7 d之内,并充分哺乳;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 d。滤纸干血片应当在采集后及时递送,最迟不宜超过5个工作日。

1.2.2 实验方法 采用时间分辨免疫荧光法检测促甲状腺激素(TSH),确诊采用化学发光法检测静脉血甲功三项:TSH、血清游离T₄(FT₄)、血清游离T₃(FT₃)。

1.2.3 体检方法 智力测试采用《0~6岁儿童智能发育筛查量表》Gesell方法,内容包括社会适应性、大运动、精细动作、语言及社交行为5个方面,结果以发育商(DQ)表示,DQ=5项均分/实际月龄×100。体格发育检测采用身高别体重六等分法;使用彩色多普勒超声GEE8西门子S2000在治疗前和治疗后1年对甲状腺的大小、形态、血流进行评估。

1.3 诊断标准

1.3.1 初筛、复筛2次 TSH≥8 IU/L,召回复查,5.6 IU/L≤TSH≤10 IU/L、FT₄正常[(7.86~14.41)pmol/L]为高TSH观察组不服药;TSH>10 IU/L、FT₄正常为高TSH服药组;TSH>10 IU/L、FT₄<7.86 pmol/L为甲减组。该标准根据先天性甲状腺功能减低症诊疗共识^[1]制定。

1.3.2 甲状腺容积 根据杨茹莱^[2]浙江省0~12个月甲状腺容积参考值:正常新生儿(0.64±0.27)cm³、正常1岁小儿(1.15±0.34)cm³分为甲状腺缺如、甲状腺发育不良(单侧甲状腺、甲状腺结节、甲状腺容积小)、甲状腺肿大、正常甲状腺。

1.4 治疗及随访标准

1.4.1 治疗 药物为优甲乐,每片含50 μg左旋甲状腺素钠,生产企业Merk KGaA。

1.4.2 用药随访标准 高TSH观察组1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、12个月复查甲功;高TSH服药组优甲乐(4~6) μg/(kg·d),甲减组优甲乐(8~10) μg/(kg·d)2周、4周复查甲功,使FT₄于2周恢复正常,TSH于4周恢复正常,正常后6个月内每个月复查1次,6个

月后每两个月复查1次,1岁后3个月复查1次,根据血值调整药物剂量,2岁前后结合超声尝试性停药,停药后1个月、2个月、3个月、6个月、9个月、1年复查1次。

1.4.3 体检随访标准 统计最后一次数据,采用4、2、1体检模式生长发育分为上、中上、中+、中-、中下、下;Gesell智力测试各能区DQ>130为优秀、115~129为聪明,85~114为正常、70~84为偏低、≤69为低下。

1.5 统计学处理

所有数据录入SPSS17.0统计学软件中,核对无误后,进行统计学分析。计数资料采用χ²检验,P<0.05为差异有统计学意义。甲状腺形态大小分布用直接计算方法,用%表示。

2 结果

181 636例样本召回复查2793例,召回复查率1.54%;召回确诊151例,召回确诊率5.41%,确诊131例,确诊率86.75%。确诊甲减50例,高TSH服药56例,高TSH观察组24例,1例甲状腺激素抵抗。治疗前根据甲状腺B超形态统计CH组甲状腺缺如4例(8%)、甲状腺发育不良19例(38%)、甲状腺肿大8例(16%)、正常甲状腺19例(38%),见封三图13;高TSH治疗组甲状腺缺如0例(0%)、甲状腺发育不良29例(51.79%)、甲状腺肿大2例(3.57%)、正常甲状腺25例(44.64%)见封三图14。随访10个月~4年10个月,甲减组停药16例,高TSH服药组停药17例;高TSH观察组1例服药,23例3个月内恢复正常,见图1。智能发育均≥85分正常,生长发育有4例早产儿身高处于低下,其余均正常。治疗随访到1岁时CH组新生儿期和1岁时甲状腺形态比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表1;高TSH治疗组新生儿期和1岁时甲状腺形态比较差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

表1 CH组新生儿期和1岁时甲状腺形态变化(n=50)

甲状腺形态	新生儿期	1岁
甲状腺缺如	4(8)	4(8)
甲状腺发育不良	19(38)	12(24)
甲状腺肿大	8(16)	6(12)
正常甲状腺	19(38)	28(56)

表2 高TSH治疗组新生儿期和1岁时甲状腺形态变化(n=56)

甲状腺形态	新生儿期	1岁
甲状腺缺如	0	0
甲状腺发育不良	29(51.79)	19(33.93)
甲状腺肿大	2(3.57)	0
正常甲状腺	25(44.64)	37(66.07)

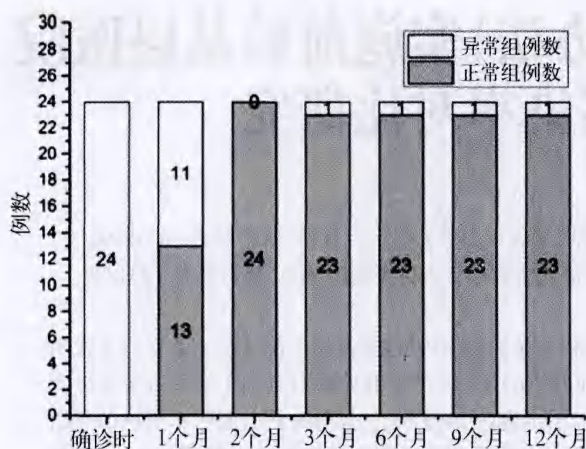


图 1 高 TSH 观察组随访情况

3 讨论

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是儿童较常见的内分泌疾病, 由于围生期甲状腺激素水平降低, 可对出生患儿智力发育和多器官造成严重的影响^[3-7]。新生儿疾病筛查是早期发现先天性甲状腺功能减低症的唯一方法, 目前全国各地多通过检测 TSH 指标进行筛查, 该方法对于中枢性甲状腺功能减低症容易漏诊, 对原发性甲减和甲状腺激素抵抗检出率高。本研究对象 181 636 例检出 CH 50 例, 高 TSH 血症 80 例, 其中 24 例确诊初期 TSH ≤ 10 IU/L, 未服药, 只随访观察; 1 例甲状腺激素抵抗。

CH 和高 TSH 血症患儿治疗随访最早开始于 14 d, 最晚 26 d, 除 4 例早产儿身高处于下等, 其余未见明显身材矮小, 均达到正常发育水平。这与淄博市建立三级妇幼信息网络、中心人员工作效率的提高有直接关系, 召回复查及时, 大大缩短了诊断周期, 早诊断、早治疗能提高患儿的智力发育水平, 有研究表明 12~30 d 开始治疗的 CH 患儿 IQ 较 30 d 以后开始治疗的患儿高^[8]。

目前 B 超已被公认为是诊断甲状腺大小的金标准。本研究在用药前常规检查甲状腺的大小、形态、血流, CH 组异常甲状腺比率高于高 TSH 治疗组, 符合 CH 组病情重于高 TSH 治疗组的发病情况。随访中定期复查甲功和 B 超, CH 组新生儿期和 1 岁时甲状腺形态比较无差异, 考虑与 CH 患儿 FT4 低、病情重、治疗时间短等因素有关; 高 TSH 治疗组新生儿期和 1 岁时甲状腺形态比较有显著性差异, 考虑与单纯 TSH 升高、甲状腺组织发育潜能好有关, 使甲状腺组织能在 1 年内有所改善。甲状腺缺如者初诊即可诊断为永久性甲低, 而且复查间隔短, 不能尝试性停药; 甲状腺肿大者甲状腺大小形态前后变化不明显, 彩色多普勒血流信号由异常丰富到接近正常表现, 血值控制在正常

范围内, 药量可逐渐减少, 可能这些患儿甲状腺组织发育尚可, 而甲状腺激素分泌减少, 导致 TSH 升高, 引起甲状腺组织代偿性增生, 经治疗后, 激素水平恢复正常, 其大小也恢复正常^[9-11]; 甲状腺发育不良者, 甲状腺大小形态前后变化不明显, 尝试性减少药量的机会小, 即使减少药量或停药, 可导致 TSH 再度升高, 停药的可能性小, 最终发展为永久性甲低。新生儿的甲状腺形态大小处在发育的状态中, 本研究中 CH 组停药病例中有 9 例发育异常的, 高 TSH 服药组有 12 例发育异常的, 合计 21 例最终发育正常, 占发育异常的 36.2%, 还有部分病例未到停药时, 没有统计在内, 实际比例要高, 所以定期 B 超检测甲状腺是必要的。故甲状腺 B 超能为尝试性停药提供依据。

24 例高 TSH 观察者中有 23 例 (95.8%) 于 3 个月内甲功恢复正常, 1 例在 3 个月时 TSH 升高, 连续复查 2 次 TSH > 10 IU/L 开始服药, 转入高 TSH 治疗组随访, 余 23 例继续随访至 12 个月, 未见甲功异常, 故我们认为对于高 TSH 血症不需服药的小儿随访时限最短为 3 个月龄。此随访结果与郑敏等^[12]研究 81.84% 未经治疗的高 TSH 血症小儿恢复正常相当。

淄博市近 4 年 CH 的总体患病率为 1/3632, 与全国发病率 1/4000~1/3000 相当^[13]。治疗随访中发现, 部分高 TSH 血症依从性差的患儿会转变为甲低患者, 考虑与本中心召回及时、确诊及时有关, 在患儿 FT4 水平还没有发展到低于正常范围就开始治疗了, 从而降低了本地区 CH 的患病率。李玉芬等^[14]在高 TSH 血症的转归中也提到小部分高 TSH 会转为临床甲低。随着《新生儿疾病筛查技术规范》的实施, 高 TSH 血症得到了进一步的重视, 检出率明显增高, 治疗随访更加规范化。本研究中高 TSH 检出率 1/2270, 不服药随访占 30%。随访中 CH、高 TSH 停药及不服药者共计 56 例, 被诊断为暂时性甲减, 占最初确诊时的 43.1%。暂时性甲减发生的可能性因素有: ①婴儿的生理特点, 出生后最初几个月 TSH 可以生理性升高; ②孕母患有自身免疫性甲状腺疾病; ③孕母使用抗甲状腺药物; ④孕母碘缺乏或碘过量^[12-15]。淄博市属碘缺乏地区, 考虑暂时性甲减的患病率与孕母的因素有关, 孕前甲状腺检查及尿碘的检测显得尤为重要。

综上所述, 先天性甲状腺功能减低症是可防可治的内分泌疾病, 通过新生儿疾病筛查能早发现、早治疗, 有效地降低患儿智能及生长发育落后的发生, 部分筛查地区重筛查轻治疗, 家长存在侥幸心理依从性差的情况, 本研究总结高 TSH 血症的随访观察时限, 强调治疗过程中甲状腺 B 超的作用, 提高家长的依从性, 提高治疗效果。

(下转第 131 页)

[参考文献]

- [1] 卫生部. 抗菌药物临床应用管理办法[S]. 卫生部令第84号 2012-4-24.
- [2] 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594-1596.
- [3] 卫生部 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 214-320.
- [4] 符宁. 某人民医院 I 类切口围手术抗菌药物应用调查分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(8): 1184-1187.
- [5] 张金秀, 吴振波, 王荣土, 等. 专项整治活动对 I 类切口手术患者抗菌药物预防使用的效果评价[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(11): 2468-2470.
- [6] 徐碧云. 围手术期 I 类切口手术的抗菌药物预防应用干预性研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(24): 13-14.
- [7] 赵振寰, 马霜, 曹玉, 等. I 类手术切口感染率与围手术期预防使用抗菌药物关系探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(16): 3461.
- [8] 谭晓风, 王春莉, 王卫兵, 等. 多点监督干预 I 类切口手术预防用药的效果观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2012,

22(3): 584-585.

- [9] 谷优玲, 杨理会, 赵乐萍, 等. I 类切口手术抗菌药物预防使用干预研究分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10): 2434-2436.
- [10] 黄毅岚, 罗宏丽, 王景红, 等. 某地区 8 所医院 1570 例患者手术期抗菌药物预防性应用分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(13): 2891-2893.
- [11] 于卫江, 张文周, 张斌, 等. 我院 I 类切口围术期抗菌药物预防应用干预性研究[J]. 中国药房, 2014, 25(10): 100-101.
- [12] 龚芸, 罗碧芳, 滕国召, 等. 探讨影响 I 类手术切口感染的相关风险因素及对策[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(7): 876-877.
- [13] 姜玲, 沈爱宗, 史天陆, 等. I 类切口手术围手术期预防用抗菌药物干预前后对比分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(16): 2166-2169.
- [14] 张士勇, 叶云, 程军, 等. 预防 I 类切口感染用药的干预对比研究[J]. 淮海医药, 2013, 31(2): 95-97.
- [15] 宋志香, 薛文英, 徐建立, 等. I 类切口围手术期抗菌药物使用的调查研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(14): 3489-3491.

(收稿日期: 2015-12-07)

(上接第 127 页)

[参考文献]

- [1] 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低症诊疗共识[J]. 中华儿科杂志, 2011, 49(6): 421-424.
- [2] 杨茹莱. 关注甲状腺 B 超在先天性甲状腺减低症筛查中的作用[J]. 中国儿童保健杂志, 2012, 20(3): 196-198.
- [3] 李树珍, 李永强, 相淑芳. 妊娠期高血压疾病发生的相关危险因素分析[J]. 中国基层医药, 2011, 18(9): 1192-1193.
- [4] 江朵, 任军, 许向明. 妊娠期高血压疾病胎盘组织中 CASR 和 EGFR 的相关研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(3): 23-25.
- [5] Liu LP, Huang W. Enhanced maternal anti-fetal immunity contributes to the severity of hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. AJRI, 2010, 63(5): 379-386.
- [6] Xu HY, Hou XW, Wang L. Association between transforming growth factor beta1 polymorphisms and left ventricle hypertrophy in essential hypertensive subjects[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2010, 335(1/2): 13-14.
- [7] 李春枝, 卫海燕, 古建平, 等. 先天性甲状腺功能减退症对儿童肝功能的影响[J]. 中国现代医生, 2013, 51(23): 23-27.

- [8] Carranza D, van Vliet G, Polak M. Hypothyroidie congenitale[J]. Ann Endocrinol(Pris8), 2006, 67(4): 295-302.
- [9] 姜淑燕, 稽玉华, 王祥, 等. 先天性甲状腺功能减低症的声像分析[J]. 中国临床医学, 2012, 40(8): 59-60.
- [10] Steven JK, Violanda G, Mary K, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening[J]. Pediatr, 2013, 162(1): 177-182.
- [11] 沈红霞, 杨郑春, 冉淑真, 等. 彩色多普勒超声在婴幼儿甲状腺功能减低症治疗前后的意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(28): 3947-3949.
- [12] 郑敏, 潘莉珍, 谢莉, 等. 新生儿高 TSH 血症的随访观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(5): 116-121.
- [13] 臧红伟, 董丽萍, 臧玉翠, 等. 甲状腺发育不全的先天性甲状腺功能减退患儿甲状腺激素受体 β 基因突变研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(20): 1542-1544.
- [14] 李玉芬, 张立琴, 胡晓燕. 新生儿高促甲状腺素血症 446 例临床转归研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(2): 125-130.
- [15] 俸诗瀚, 耿国关, 罗静思, 等. 2014 年广西地区新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查结果及与新生儿体重和孕周的关系[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(32): 5600-5602.

(收稿日期: 2015-11-19)

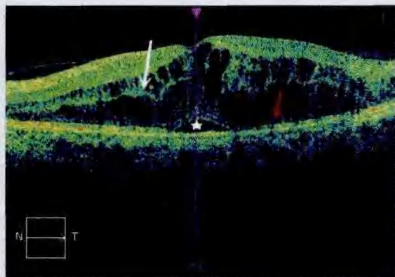
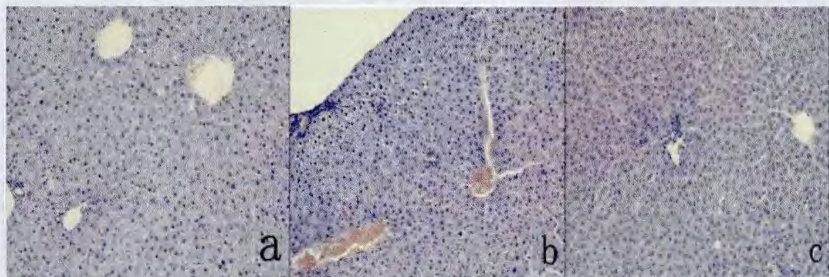


图1 DR患者Cirrus HD-OCT黄斑容积512x128扫描图(见内文第6页)
白色箭头示INL囊样水肿,红色箭头示ONL弥漫性水肿,白色星号示浆液性视网膜脱离。



a:NG组 b:HGB组 c:NGA组
图2 大鼠肝脏组织的形态学表现 HE染色x200
(见内文第26页)



A 乳腺常规超声;B注射造影剂后27 s;C注射造影剂后95 s;D造影时间-强度曲线图
图3 乳腺浸润性导管癌超声诊断(见内文第107页)

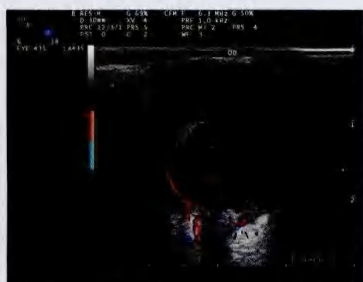


图4 能量多普勒显示玻璃体内中央为脱离的视网膜,周边为脱离的脉络膜(见内文第109页)

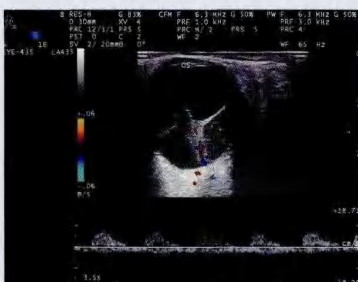


图5 频谱多普勒显示脱离视网膜上为动脉伴行血流频谱(见内文第109页)

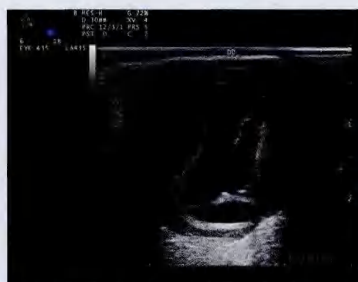


图6 二维图像显示玻璃体内带状回声凸面相对(见内文第109页)

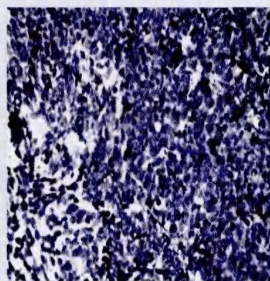


图7 显微镜下小细胞癌形态(HE SPx100)(见内文第122页)

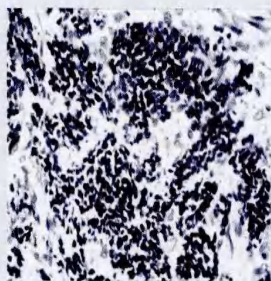


图8 显微镜下小细胞癌形态(HE SPx100)(见内文第122页)

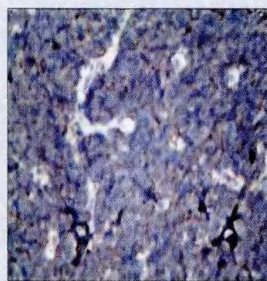


图9 NSE在小细胞癌中的表达(SPx100)(见内文第122页)

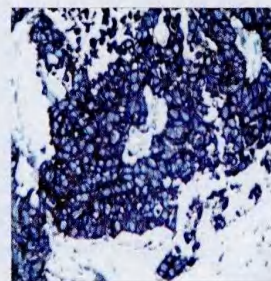


图10 syn在小细胞癌中的表达(SPx100)(见内文第122页)

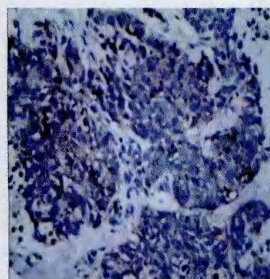


图11 Cg-A在小细胞癌中的表达(SPx100)(见内文第122页)

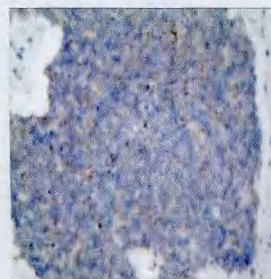


图12 CD56在小细胞癌中的表达(SPx100)(见内文第122页)

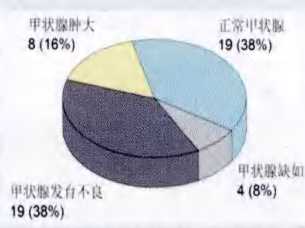


图13 甲减组治疗前甲状腺大小形态分布(见内文第126页)

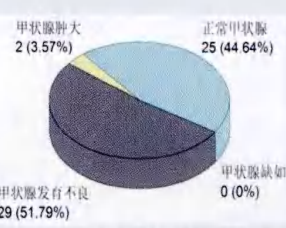


图14 高TSH治疗组治疗前甲状腺大小形态分布(见内文第126页)