

先天性甲状腺功能减退症诊治指南

先天性甲状腺功能减退症诊治指南工作组

中华医学会内分泌学分会

中华医学会儿科学分会

通信作者:罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科,武汉 430030),Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn;单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科,沈阳 110001),Email:cmushanzhongyan@163.com;宋怀东(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌与代谢病科,上海 200011),Email:huaidong_s1966@163.com

【提要】 先天性甲状腺功能减退症(congenital hypothyroidism, CH)严重影响儿童智力和生长发育。为了规范 CH 筛查和诊治,内分泌和儿科专家组成工作组制定了本指南。指南包括 8 个部分 40 个问题,做出 64 个推荐。指南强调新生儿足跟血筛查促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)是早期发现 CH 的有效方法;对于 CH 患儿,应尽早、足量使用左甲状腺素治疗;定期监测并维持血清 TSH 和游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)在目标范围内,能显著改善患儿的预后。本指南旨在为临床医师对 CH 诊治做出临床决策提供参考。

【关键词】 先天性甲状腺功能减退症; 诊断; 治疗

基金项目: 国家重点研发计划项目(2023YFC2706300, 2024YFA1802701); 上海市自然科学基金(22ZR1436600)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20241011-00463

Guidelines for diagnosis and treatment of congenital hypothyroidism

Working Group on Guidelines for Diagnosis and Treatment of Congenital Hypothyroidism

Chinese Society of Endocrinology, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association

Corresponding authors: Luo Xiaoping(Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China), Email: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn; Shan Zhongyan(Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China), Email: cmushanzhongyan@163.com; Song Huaidong(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China), Email: huaidong_s1966@163.com

【Summary】 Congenital hypothyroidism (CH) profoundly impacts children's cognitive development and growth. To standardize CH screening and management, a multidisciplinary team of endocrinology and neonatal experts has developed this guideline. It consists eight sections addressing 40 key clinical questions and provides 64 evidence-based recommendations. The guideline underscores the efficacy of neonatal heel-prick screening for TSH is the early detection of CH. For affected infants, timely and adequate LT₄ therapy is essential. Regular monitoring and maintenance of serum TSH and FT₄ within target ranges significantly improve long-term outcomes. This guideline serves as a clinical reference to support evidence-based decision-make in the diagnosis and management of CH.

【Key words】 Congenital hypothyroidism; Diagnosis; Treatment

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC2706300, 2024YFA1802701); Natural Science Foundation of Shanghai(22ZR1436600)

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20241011-00463



英文缩略语

英文缩写	英文全称	中文全称
ATA	American Thyroid Association	美国甲状腺学会
CH	Congenital hypothyroidism	先天性甲状腺功能减退症
Dio2	Deiodinase 2	2 型脱碘酶
DUOX2	Dual oxidase 2	双氧化酶 2
FT ₃	Free triiodothyronine	游离三碘甲状腺原氨酸
FT ₄	Free thyroxine	游离甲状腺素
HPT	Hypothalamus-pituitary-thyroid	下丘脑-垂体-甲状腺
HRQoL	Health related quality of life	健康相关的生活质量
IMT	Intima-media thickness	内膜中层厚度
LT ₃	Liothyronine	碘塞罗宁
LT ₄	Levothyroxine	左甲状腺素
MCT8	Monocarboxylate transporter 8	单羧酸转运蛋白 8
NGS	Next generation sequencing	二代测序
NIS	Sodium iodide symporter	钠碘同向转运体
PVP-I	Povidone iodine	聚维酮碘
RTH	Resistance to thyroid hormone	甲状腺激素抵抗
SBP2	Selenocysteine insertion sequence binding protein 2	硒代半胱氨酸插入序列结合蛋白 2
T ₃	Triiodothyronine	三碘甲状腺原氨酸
T ₄	Thyroxine	甲状腺素
Tg	Thyroglobulin	甲状腺球蛋白
TgAb	Thyroglobulin antibody	甲状腺球蛋白抗体
THRA	Thyroid hormone receptor α subunit	甲状腺激素受体 α 亚基
THRB	Thyroid hormone receptor β subunit	甲状腺激素受体 β 亚基
TPOAb	Thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TRAb	Thyroid stimulating hormone receptor antibody	促甲状腺素受体抗体
TRH	Thyroid stimulating hormone releasing hormone	促甲状腺素释放激素
Triac	Triiodothyroidacetic acid	三碘甲状腺乙酸
TSH	Thyroid stimulating hormone	促甲状腺素
TSHR	Thyroid stimulating hormone receptor	促甲状腺素受体
UIC	Urinary iodine concentration	尿碘浓度
WES	Whole exome sequencing	全外显子测序
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

指南推荐一览表

排序	推荐	内容	推荐等级/ 证据等级
1	推荐 2-1	通过新生儿筛查早期发现和治疗 CH,可以预防不可逆的神经发育迟缓,改善生长发育。因此,应当依据法规在全国范围内开展新生儿 CH 的筛查	A/+++
2	推荐 2-2	筛查原发性 CH 最常用的指标是 TSH	A/+++
3	推荐 2-3	新生儿足跟血滤纸片干血斑测定 TSH 的采血时间在出生后 48 h 至 7 d	B/+++
4	推荐 2-4	干血斑筛查 TSH,召回并评估新生儿 CH 的 TSH 阳性切点值为≥8~10 mU/L	B/++0
5	推荐 2-5	新生儿 CH 筛查结果阳性,由筛查中心通知监护人及送检医院,新生儿应尽快到指定的医疗机构进行复查	A/++0
6	推荐 3-1	TSH 筛查结果阳性的患儿,应进行甲状腺功能检测,包括血清 FT ₄ 和 TSH,以明确诊断	A/++0
7	推荐 3-2	TSH 筛查阳性的患儿,如果母亲有甲状腺疾病病史(甲状腺功能异常史,服用影响甲状腺功能药物史,或 TRAb 阳性),确诊试验 TSH 升高,建议复查甲状腺功能后决定是否能够诊断 CH	B/++0
8	推荐 3-3	根据病史、临床表现和甲状腺激素水平综合评估 CH 严重程度	B/+00
9	推荐 3-4	建议使用超声评估甲状腺形态、大小	A/++0
10	推荐 3-5	由儿科、内分泌科专家评估是否需要进一步核素扫描	B/+00
11	推荐 3-6	CH 确诊后,医学专家应与患儿监护人面对面沟通 CH 的危害和治疗的重要性	B/+00
12	推荐 3-7	应了解所有 CH 患儿是否合并有综合征性 CH 以及其他器官的先天性畸形,必要时可行心脏超声和听力检测	A/+++
13	推荐 4-1	对于早产儿(胎龄<32 周)、极低出生体重儿(<1 500 g)、筛查前接受输血治疗的新生儿、患有其他严重疾病的患儿、同性别双胞胎或多胞胎、唐氏综合征患儿,TSH 初筛阴性者,需要在新生儿 2~4 周龄时进行足跟血 TSH 第 2 次检测	A/++0
14	推荐 4-2	LT ₄ 治疗应尽早开始,建议不迟于出生后 2 周。第 2 次常规筛查试验中发现的 CH 患儿,在召回进行血清甲状腺	A/+00
15	推荐 4-3	功能检测确诊后,立即开始 LT ₄ 治疗 在甲状腺功能检测不方便的地区,如果筛查时滤纸片干血斑 TSH>40 mU/L,母亲无妊娠期甲状腺相关药物治疗史,应立即开始 LT ₄ 治疗	A/+00
16	推荐 4-4	如果确诊试验血清 FT ₄ 低于正常,TSH 只要高于年龄参考值上限,建议立即开始 LT ₄ 治疗	A/+++
17	推荐 4-5	如果在确诊试验时(大约在出生后第 2 周)血清 TSH>20 mU/L,即使 FT ₄ 正常,应开始 LT ₄ 治疗	B/+00

排序	推荐	内容	推荐等级/ 证据等级
18	推荐 4-6	TSH 筛查阳性,确诊试验不确定的新生儿,1~2 周后复查,若血清 TSH>10 mU/L 或 FT ₄ 低于年龄特定参考值范围,应立即开始 LT ₄ 的治疗	A/+00
19	推荐 4-7	TSH 筛查阳性,确诊试验不确定的新生儿,1~2 周后复查,若血清 TSH 为 6~10 mU/L,即使 FT ₄ 在年龄特定参考值范围内,可以考虑开始 LT ₄ 治疗,3 岁后通过停药重新评估是否为暂时性/一过性 CH	B/+++
20	推荐 4-8	CH 的治疗原则是早期、足量使用 LT ₄	A/+++
21	推荐 4-9	CH 的治疗目标是维持血清 TSH 在参考范围内,FT ₄ 在参考范围上 1/2 水平	A/+++
22	推荐 4-10	建议在开始治疗 2 周内使体内的甲状腺激素水平迅速恢复正常,4 周内使 TSH 恢复正常	A/+++
23	推荐 4-11	建议单独使用 LT ₄ 治疗 CH	A/+++
24	推荐 4-12	轻度 CH 患儿 LT ₄ 起始剂量为每天 10 μg/kg,重度 CH 患儿 LT ₄ 起始剂量为每天 10~15 μg/kg,根据甲状腺功能及时调整剂量	A/+++
25	推荐 4-13	与成人不同,新生儿、婴儿和儿童的 LT ₄ 可以与食物一起服用;LT ₄ 应在每天的同一时间服用,服药时摄入的食物尽量相似,但避免与大豆制品、植物纤维和铁剂同服,以此维持 LT ₄ 吸收的稳定	B/+00
26	推荐 5-1	LT ₄ 服药前或服药后至少间隔 4 h 测定血清 FT ₄ 和 TSH	A/+++
27	推荐 5-2	CH 治疗后的首次临床和甲状腺功能评估应在 LT ₄ 用药 1~2 周后进行;如果起始剂量为每天 50 μg 或更高剂量,最迟应在治疗后 1 周进行评估	A/+00
28	推荐 5-3	后续应每 2 周进行 1 次临床和甲状腺功能评估,直到血清 TSH 完全正常;之后,评估频率可降低至 1~2 个月 1 次,直到患儿 12 月龄	A/+00
29	推荐 5-4	患儿在 12 个月至 3 岁期间,评估频率可降低至每 2~4 个月 1 次;3 岁后,每 3~6 个月进行 1 次评估,直到生长发育完成	A/+00
30	推荐 5-5	如果发现 FT ₄ 或 TSH 水平异常,或对用药依从性有疑问,应增加监测频率	A/+00
31	推荐 5-6	如果 LT ₄ 治疗的剂量和剂型发生变动,应于用药变动后 4~6 周复查甲状腺功能	B/+++
32	推荐 5-7	若 TSH 在特异性参考值范围内,FT ₄ 稍高于年龄特异性参考值范围上限,建议维持 LT ₄ 剂量不变	A/+++
33	推荐 5-8	除非 TSH 受到抑制(即低于特异性参考值范围的下限)或有过度治疗的临床表现(例如紧张或心动过速),不能依据单次 FT ₄ 稍高于年龄特异性参考值范围就减少 LT ₄ 的剂量	A/+++
34	推荐 5-9	特殊基因突变导致的 CH,需要采用不同的治疗方法	A/+00
35	推荐 5-10	患有中枢性 CH 的新生儿,在肾上腺皮质功能良好的情况下才能开始 LT ₄ 治疗;如果不能排除肾上腺皮质功能不全,则 LT ₄ 治疗前必须先用地皮质激素治疗,以预防可能诱发的肾上腺危象	B/+00
36	推荐 6-1	未进行过 CH 病因评估或合并早产、严重新生儿疾病的 CH 患儿;甲状腺位置正常,伴有或不伴有甲状腺肿大;新生儿期外周血中甲状腺自身抗体阳性;从婴儿期后不需要增加替代的 LT ₄ 剂量;以上这些患儿可以考虑停药进行再评估	A/+++
37	推荐 6-2	在 1 岁内出现过因为替代的 LT ₄ 剂量不足或者患儿依从性差导致血 TSH 升高,这些患儿建议长期替代治疗,不需要停药再评估是否为暂时性/一过性 CH	A/+++
38	推荐 6-3	影像学检查提示甲状腺发育不良,这些患儿不需要停药再评估是否为暂时性/一过性 CH	A/+++
39	推荐 6-4	在出生后几周或几个月内未被确诊为永久性 CH 的婴儿,在 3 岁后,需要对其 HPT 轴功能进行重新评估,进而明确患儿是永久性抑或暂时性/一过性 CH	A/+++
40	推荐 6-5	有下列特殊情况的 CH 患儿,可以考虑在 6 月龄停药评估患儿是否为暂时性/一过性 CH:新生儿期外周血甲状腺自身抗体阳性的 CH 患儿;甲状腺位置正常或仅需要低剂量 LT ₄ 维持治疗的 CH 患儿	B/+++
41	推荐 6-6	为了准确地重新评估患儿是永久性还是暂时性/一过性 CH,停止 LT ₄ 治疗,4 周后再进行全面的评估,包括 FT ₄ 、TSH 测定以及甲状腺影像学检查	B/+++
42	推荐 6-7	如果停药 LT ₄ 4 周后,重新评估 TSH 和 FT ₄ 正常,可以继续停药,在第 3、6、12 个月继续随访,如果 TSH 和 FT ₄ 仍然正常,考虑暂时性/一过性 CH	B/+++
43	推荐 6-8	如果 LT ₄ 停药 4 周后重新评估,TSH>10 mU/L 和(或)FT ₄ 降低,可以考虑为永久性 CH,需考虑进行甲状腺影像学检查,并在条件允许的情况下进行基因检测	A/+++
44	推荐 6-9	如果 LT ₄ 停药 4 周后重新评估,TSH 高于参考值的上限但≤10 mU/L,而 FT ₄ 正常,则继续停药并在停药 3 个月时重新检测,如果 TSH 和 FT ₄ 在参考值范围内,可以考虑为暂时性/一过性 CH;如果 TSH 仍然高于正常上限但≤10 mU/L,可继续停药,同时进行 Tg 和甲状腺超声检查,并结合基因检测结果,决定是否给予 LT ₄ 治疗	A/+++
45	推荐 6-10	如果不对患儿的病因进行诊断,仅仅评估患儿是永久性还是暂时性/一过性 CH,可以先将 LT ₄ 减少 30%,4 周后如果 TSH>10 mU/L,可以认为是永久性 CH。如果 TSH 正常,可以停药,在第 3、6、12 个月继续随访甲状腺功能	B/+++
46	推荐 7-1	应定期评估 CH 患儿的神经运动发育、语言功能和学业进展;若出现语言延迟、注意力和记忆问题以及行为问题,则需额外评估	A/+++
47	推荐 7-2	非综合征性 CH 患儿如能得到及时、充分的治疗,其生长发育、生育能力、骨骼、代谢和心血管系统可不受影响	A/+++
48	推荐 7-3	从诊断开始的患儿父母教育,到后来的患者教育都是必不可少的;这些都会影响治疗的依从性,进而影响患者的预后	A/+++
49	推荐 7-4	从儿童向成年过渡需要制订个性化的随访以及教育计划,根据患者不同年龄段生长发育和生育对甲状腺激素的需求,制订个体化的 LT ₄ 替代治疗方案	B/+++
50	推荐 8-1	应由具有资质的专业人员开展遗传咨询	B/+++
51	推荐 8-2	建议对 CH 患者或家族中有 1 名或多名 CH 患者的家族成员进行遗传咨询,如既往生育过 CH 患儿的父母,再次生育;CH 患者有婚育需求;近亲中有 CH 患者的家族成员;以及明确携带 CH 致病基因突变的个体	A/+++
52	推荐 8-3	生育过 CH 患儿的父母,或有患病成员的家庭,应尽可能明确原发性 CH 是甲状腺发育障碍还是激素合成障碍引起的	A/+++
53	推荐 8-4	接受遗传咨询的人群,应尽可能对其本人或家系中 CH 的先证者进行基因诊断,明确其可能的致病基因,给予针对性的遗传咨询	A/+++

排序	推荐	内容	推荐等级/ 证据等级
54	推荐 8-5	遗传咨询应尽可能告知患者和家庭成员 CH 的遗传模式和再发生的风险,以及在综合征性 CH 的情况下其他器官患病的风险	A/+++
55	推荐 8-6	甲状腺位置和大小正常的 CH 患者及家系成员以及病因不明的甲减患者,建议进行 CH 基因检测	B/+++
56	推荐 8-7	甲状腺激素合成障碍的 CH 患者,或有家族史,或综合征性甲状腺发育异常的 CH 患者,建议进行基因诊断	A/+++
57	推荐 8-8	基因检测的目的是促进 CH 的诊断、治疗或预后。在进行基因检测之前,应该与 CH 患者的父母或家人讨论基因检测的价值和局限性	A/+00
58	推荐 8-9	在进行基因检测之前,要仔细描述 CH 患者的表型,包括甲状腺的位置形态、是否合并其他系统异常以及激素变化特征	A/+00
59	推荐 8-10	若有条件,应通过新技术进行基因检测,如 CH 致病基因组合的 NGS 或 WES	A/+00
60	推荐 8-11	建议有以下情况的妊娠妇女做 CH 产前诊断: a. 在常规的胎儿超声检查中意外发现甲状腺肿患儿; b. 家族中有多个 CH 患者的家系成员; c. 有已知的与甲状腺发育相关的基因缺陷	a(A/+++) b(A/+++) c(A/+++)
61	推荐 8-12	对于甲状腺功能正常的妊娠妇女,若发现胎儿出现巨大的甲状腺肿并伴有羊水过多和(或)气管阻塞时,建议进行羊膜腔内 LT ₄ 注射治疗	A/+++
62	推荐 8-13	妊娠、哺乳期妇女每天至少摄入碘 250 μg	A/+++
63	推荐 8-14	妊娠期碘过量有导致胎儿甲减的危险	B/+++
64	推荐 8-15	在围产期和新生儿期避免使用碘作为消毒剂,以减少暂时性/一过性 CH 的发生风险	A/+++

先天性甲状腺功能减退症(CH),简称先天性甲减,是一种新生儿常见的内分泌系统疾病,严重影响儿童生长发育及智力。2009 年 2 月国家卫生健康委员会发布的新生儿疾病筛查管理办法,其中就包括 CH。我国自 20 世纪 80 年代开展 CH 筛查以来,全国新生儿筛查覆盖率已经达到 98%以上,显著改善了患儿的预后。为了进一步落实“健康中国 2030”规划纲要,规范 CH 的筛查、诊断、治疗和随访,加强 CH 全生命周期的管理,中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会组织专家共同制定了中国 CH 诊治指南。

本指南借鉴了 2021 年欧洲儿科学会和欧洲内分泌学会指南的撰写模式,列出临床问题并进行解释,最后做出推荐,推荐条款按照推荐、评估、发展和评价的分级(the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)标准给出推荐强度等级和证据质量分级(表 1)。

本指南首先确定由内分泌和儿科专家组成的工作组,通过开放性调查收集拟撰写的临床问题共 8 个方面 48 个问题,经过讨论确定了 40 个问题。然后明确撰写分工,检索和评估相关问题的循证医学证据。形成初稿后进行线下讨论,工作组根据修改意见形成第

2 稿,之后工作组又进行了两次线上讨论,分别形成了第 3、4 稿。随后将指南送内分泌和儿科专家函审,最后根据专家的审阅意见进行修改,形成指南终稿。

一、概况

1. CH 的定义

CH 是指各种原因导致患儿出现长期或者短期的甲状腺激素不足或者激素不能正常发挥其生理作用所引起的一组新生儿异质性疾病。若患儿出生后治疗不及时,将会导致生长发育迟缓和智力低下,给家庭和社会造成严重的负担。CH 在早期往往缺乏特异性症状,在新生儿期不进行 CH 的筛查,往往会延误诊断和治疗。

2. CH 的病因分类

CH 按其发病的部位,可以分为原发性、中枢性和外周性 CH 三大类。

原发性 CH 是由甲状腺异常导致的甲状腺功能减退,临床上最常见。根据病因分为两类:一类是由于甲状腺发育异常引起的 CH,可以表现为甲状腺异位、缺如或发育不良。在欧美,约 85%的 CH 患儿由甲状腺发育异常引起。目前大多数甲状腺发育异常导致的

表 1 GRADE 分级标准

评定分级类型	分级定义
推荐的强度	
A:强推荐(支持或反对)	在通常情况下适用于大部分患者,获益明显超过风险或负担(反之亦然)
B:弱推荐(支持或反对)	因患者情况和观念有所不同,获益与风险或负担的关系较为平衡或不确定
C:无推荐(支持或反对的证据不足)	-
证据的质量	
+++高质量	偏倚风险低的证据,如通过高质量的随机试验获得一致的结果,可直接应用于推荐
++0 中等质量	研究方法存在缺陷,结果不一致或间接的证据
+00 低质量	病例分析或非系统的临床观察,不充分的证据

注:GRADE:推荐、评估、发展和评价的分级

CH 致病基因尚不明确,已经发现的控制甲状腺发育的关键基因如 PAX8、NKX2-1、FOXE1、NKX2-5 等,仅能解释很少一部分(2%~5%)甲状腺发育异常所致的 CH^[1-2],由这些转录因子突变所致的 CH 多是常染色体显性遗传。国内研究人员对 205 例 CH 患儿就目前已知的 19 个甲状腺发育不良相关基因突变进行分析,发现 90% 以上 CH 致病基因尚不清楚^[3-4]。另一类是由甲状腺激素合成障碍导致的 CH,在欧美占 CH 患者的 15% 左右。这种类型的 CH 是由于甲状腺激素合成过程中的关键基因,如甲状腺球蛋白(TG)、甲状腺过氧化物酶(TPO)、促甲状腺素受体(TSHR)、双氧化酶 2(DUOX2)、彭德莱综合征因子(Pendrin, 又称 SLC26A4)和钠碘同向转运体(NIS, 又称 SLC5A5)等基因突变引起的^[5]。在中国,近 50% 的 CH 患者是由于甲状腺激素合成过程中的关键基因突变所致,其中最常见的致病基因是 DUOX2(约占 37%)。这类基因突变导致的 CH,往往呈常染色体隐性遗传^[3]。

中枢性 CH 主要由下丘脑和垂体部位病变引起,最常见的原因是垂体发育异常导致的垂体促甲状腺素(TSH)分泌不足,其主要是由于控制垂体发育过程中的关键基因突变导致,常见的有 PROP1、POU1F1、LHX4、HESX1 等基因突变。其次是促甲状腺素释放激素(TRH)受体基因突变。

外周性 CH 主要由于外周组织对甲状腺激素不敏感导致,最常见于甲状腺激素受体 β 亚基(THRB)突变和转运甲状腺激素进入细胞内的转运蛋白 SLC16A2 基因[编码单羧酸转运蛋白 8(MCT8)]突变。

CH 根据其临床转归和是否需要长期治疗,可以分为永久性和暂时性/一过性。

永久性 CH 指患儿原发性或继发性甲状腺疾病导致甲状腺激素合成和(或)分泌不足,需要长期服用甲状腺激素替代治疗。暂时性/一过性 CH 多是由于母亲使用抗甲状腺药物^[6]、母亲或新生儿缺碘^[7]或碘过量^[8]、以及母体内有针对 TSHR 的阻断性自身抗体^[9]所致。干扰甲状腺功能的药物,特别是碘和碘化剂,可能会导致短暂但严重的甲减^[10]。因此,在产科和新生儿科中,不推荐使用碘,如聚维酮碘(PVP-I)作为皮肤消毒剂,因为其很容易到达胎儿的甲状腺组织,导致新生儿一过性甲减^[11-12]。碘过量对早产儿来说可能更为严重,因为碘脱逸效应(Wolff-Chaikoff 效应)直到足月才会逐渐完善。最近的研究发现,有些单基因突变引起的 CH,虽然存在致病基因突变,但仍然保留部分基因功能,如 DUOX2 和 TPO 等基因的双等位基因突变,在儿童期后,随着生长发育需要的甲状腺激素减少,且由于甲状腺过度肿大的代偿,可以出现伴有甲状

腺过度肿大的暂时性/一过性 CH^[13]。

3. CH 临床表现

新生儿期:大多数 CH 患儿出生时无特异性临床症状,不能依赖临床表现进行诊断。但仔细询问病史及体格检查常可发现可疑线索,例如母亲妊娠时常感到胎动少,过期产、巨大儿,新生儿黄疸较重或者黄疸消退延迟、嗜睡、少哭、哭声低下、纳呆、吸吮力差、皮肤花纹(外周血液循环差)、面部臃肿、前后囟较大、便秘、腹胀、脐疝、心率缓慢、心音低钝等。如果中枢性甲减合并其他垂体激素缺乏,可表现为低血糖、小阴茎、隐睾以及面中线发育异常,如唇裂、腭裂、视神经发育不良等。

婴幼儿及儿童期:CH 如果不能及时诊断和治疗,在婴幼儿及儿童期临床主要表现为智力落后及身高增长缓慢。患儿常有不同程度的身材矮小,可有特殊面容(眼距宽、塌鼻梁、唇厚舌大、面色苍黄)、皮肤粗糙、黏液性水肿、反应迟钝、脐疝、腹胀、便秘、消化功能以及心功能低下、贫血等生理功能和脏器功能低下表现^[14]。

二、新生儿 CH 筛查

1. 为什么要开展新生儿 CH 筛查?

新生儿 CH 筛查是世界各国预防因 CH 导致的智力低下最有效的方法。出生 2 周内接受规范的甲状腺激素替代治疗的患儿智力和非患病同胞无差异,治疗延迟往往会导致智力和生长发育异常。大多数 CH 患儿无特异性的症状,因此,只有通过新生儿筛查,才能早期发现和诊断 CH。及时治疗可以减轻甲状腺激素缺乏对神经发育的不良影响,筛查的成本低于因为 CH 造成神经发育损害的医疗护理支出,具有很好的成本效益^[15]。CH 已经列入我国法定筛查的新生儿疾病,目前我国 CH 筛查的覆盖率在 98% 以上^[16-19]。

推荐 2-1:通过新生儿筛查早期发现和治疗 CH,可以预防不可逆的神经发育迟缓,改善生长发育。因此,应当依据法规在全国范围内开展新生儿 CH 的筛查(A/+++).

2. CH 筛查的方法及其有效性如何?

在新生儿 CH 筛查的初期,应用甲状腺素(T_4)还是 TSH 作为筛选的指标曾经有争议,在北美主要以 T_4 作为筛查指标, T_4 异常者再测定 TSH;而欧洲的一些碘缺乏地区多以 TSH 为筛查指标,TSH 异常者再测定 T_4 。应用 TSH 作为主要筛查指标的缺陷是不能诊断中枢性 CH(发病率 1/75 000),以及 TSH 延迟升高的原发性甲减。而以 T_4 作为主要筛选指标,会使采样时 T_4 正常、仅 TSH 升高的患儿漏诊。由于 TSH 诊断甲减

的敏感性高,漏诊的中枢性 CH 患病率非常低,目前国际上多数国家采用 TSH 作为筛查 CH 的指标,我国的新生儿 CH 筛查也采用 TSH。

推荐 2-2: 筛查原发性 CH 最常用的指标是 TSH (A/+++)。

3. CH 筛查合适的采血时间是出生后多久?

健康足月新生儿在出生后 11 h 内,血清 TSH 快速升到高峰,平均约 80 mU/L,随后在 2 d 内,TSH 水平迅速下降,出生后 5~7 d,血清 TSH 接近正常成人水平^[20]。因此,应将采血时间选在出生后 48 h 至 7 d^[21],避免在出生后 24 h 内采血。采血前充分哺乳,用 75% 酒精消毒,在足跟内侧或外侧采血,擦去第 1 滴血,将血液滴在专用滤纸片上 (Schleicher & Schuell 903),让血液完全浸透滤纸,室温下水平位自然晾干 2~3 h,装袋密封,于 2℃~8℃ 的冰箱中保存,5 个工作日内寄往当地的新生儿筛查实验室进行 TSH 检测,实验室在收到样本后 5 个工作日内出具报告。

推荐 2-3: 新生儿足跟血滤纸片干血斑测定 TSH 的采血时间在出生后 48 h 至 7 d (B/+++)。

4. 新生儿 CH 筛查 TSH 召回标准是多少?

目前新生儿筛查 CH,干血斑 TSH 浓度高于多少作为召回复诊的标准尚有争议。将召回 TSH 浓度切点值降低,会增加召回的新生儿数量,但会减少 CH 的漏诊。美国的一项研究在对 311 390 例新生儿的筛查中发现,虽然以 TSH>10 mU/L 作为召回的标准,增加了需要召回的新生儿数量,但漏诊的 CH 明显减少^[22]。但英国的一项研究表明,将 TSH 筛查切点值从 10 mU/L 降至 8 mU/L,可能会减少漏诊率,同时不会增加假阳性筛查结果^[23]。意大利的一项回顾性研究纳入 85 373 例新生儿,如果将 TSH 召回切点值从 7 mU/L 进一步降至 6 mU/L,新增 77 例静脉血 TSH 升高的新生儿 (筛查时干血斑 TSH 浓度在 6~7 mU/L 之间),然而由于随访时间比较短,这些患儿是暂时性/一过性 CH 还是永久性 CH,以及疾病对这些患儿智力的影响有待进一步评估^[24]。降低 TSH 的筛查切点值可能通过发现暂时性、轻度或者亚临床 CH,导致 CH 发病率升高,但是这些患儿长期的神经发育情况以及是否需要终身治疗尚不清楚^[25-26]。

一项研究分析了从 1985 年至 2001 年期间中国 5 524 019 例新生儿 CH 筛查数据,TSH 召回切点值采用 10~15 mU/L,对 TSH 高于切点值的样本,重复测定确认阳性后,召回筛查阳性者测定静脉血游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄)、TSH 来进一步确诊,结果提示中国新生儿 CH 发病率为 1 : 3 009^[27]。一项对广西地区 934 804 例新生儿的筛查结果的回顾

性研究,发现将 TSH 召回复诊的标准定义为 8 mU/L,CH 患病率为 1 : 832,如果召回复诊的切点值增加到 10 mU/L,CH 患病率为 1 : 1 026,漏诊率为 18.9%^[28]。2015 年至 2020 年在广州筛查 CH,发现 TSH 召回切点值从 9 mU/L 升高到 10 mU/L,减少召回 1 579 例,但是会漏诊 31 例 (2.48%) 暂时性/一过性 CH 患者^[29]。

考虑到 CH 如果不能早期及时治疗,将会产生严重的智力发育障碍,而国内各地区的地域环境及人群分布不同,TSH 水平存在差异性,因此,建议 TSH≥8~10 mU/L 作为召回复诊的标准。筛查中发现 TSH 升高超过阳性切点值,即为 CH 筛查阳性,由筛查中心通知送检医院及患儿监护人到指定的医疗机构复查。如有可能,应在 1 周内对新生儿进行临床评估和静脉血甲状腺功能检测。

推荐 2-4: 干血斑筛查 TSH,召回并评估新生儿 CH 的 TSH 阳性切点值为 ≥8~10 mU/L (B/+++)。

推荐 2-5: 新生儿 CH 筛查结果阳性,由筛查中心通知监护人及送检医院,新生儿应尽快到指定的医疗机构进行复查 (A/+++)。

三、CH 诊断

1. 新生儿 CH 筛查结果异常如何确诊?

TSH 筛查结果阳性的新生儿必须立即检测血清甲状腺功能 (TSH 和 FT₄) 以确定 CH 的诊断。如果母亲无妊娠期甲状腺相关药物使用史,静脉血 TSH 大于年龄特定参考范围上限或 FT₄ 低于年龄特定参考范围下限 (见附表 1~3),可以诊断 CH。但是,要根据 TSH 或 FT₄ 水平决定是否开始进行左甲状腺素 (LT₄) 治疗。如果筛查阳性者母亲有甲状腺功能亢进症 (以下简称“甲亢”) 史、服用抗甲状腺药物治疗、妊娠期缺碘或者甲减未治疗、妊娠期 TSHR 阻断性抗体阳性,患儿第 1 次血清学确诊试验提示 TSH 升高,建议复查后决定是否诊断 CH 和治疗。

推荐 3-1: TSH 筛查结果阳性的患儿,应进行甲状腺功能检测,包括血清 FT₄ 和 TSH,以明确诊断 (A/+++)。

推荐 3-2: TSH 筛查阳性的患儿,如果母亲有甲状腺疾病病史 [甲状腺功能异常史,服用影响甲状腺功能药物史,或促甲状腺素受体抗体 (TRAb) 阳性],确诊试验 TSH 升高,建议复查甲状腺功能后决定是否能够诊断 CH (B/+++)。

2. 如何评估 CH 的严重程度?

根据 CH 患儿的病史 (妊娠前母体甲状腺状况、用药史及家族史)^[30]、临床表现和血清甲状腺功能检测结果来判断 CH 的严重程度。初始总甲状腺素 (TT₄) 低于 40 nmol/L (相当于 FT₄ 低于 5.5 pmol/L) 的 CH 患

儿比 TT₄正常的儿童智商降低 10 分^[31]。82 例 10 d 龄的新生儿甲状腺功能检测结果发现, FT₄在参考范围的 2.5%、中位数和 97.5% 对应的数值分别为 15.2 pmol/L、22.5 pmol/L 和 32 pmol/L^[32], 因此建议根据血 FT₄<5 pmol/L、5 pmol/L≤FT₄<10 pmol/L 和 10 pmol/L≤FT₄<15 pmol/L 来代表不同的严重程度, 可以分为重度、中度或者轻度 CH。

推荐 3-3: 根据病史、临床表现和甲状腺激素水平综合评估 CH 严重程度(B/+00)。

3. 推荐哪些影像学检查用来评估 CH 的甲状腺发育和功能?

甲状腺超声检查: 甲状腺是一种浅表器官, 可以采用高频探头(10~15 MHz)超声成像。超声检查是一种无创、非辐射、经济的成像技术, 但高度依赖检查者的技术水平。主要用于确定是否有甲状腺, 以及甲状腺位置、大小和结构。新生儿的甲状腺体积在(0.84±0.38)mL 到(1.62±0.41)mL 之间^[33-35], 出生后前 3 周无显著变化^[36]。

甲状腺核素扫描: 对于异位甲状腺, 放射性核素扫描要优于超声检查。异位甲状腺可存在于从舌盲孔到甲状软骨的正常甲状腺胚胎下降路径上的任何一个部位。如果超声没有检出异位甲状腺组织, 同位素扫描可有助于识别甲状腺功能不全(缺乏摄取)、原位腺体发育不全、正常或大的原位腺体是否存在核素摄取能力异常。核素扫描应在 LT₄治疗开始前, 或者治疗后 5~7 d 内进行, 以避免 TSH 抑制对核素扫描结果的影响, 并且核素检查不应该耽误 LT₄开始治疗的时间。在同位素检查前让婴儿进食从而排空唾液腺来避免唾液腺内的示踪剂富集。锝-99m(⁹⁹Tc^m)和碘-123(¹²³I)均被甲状腺细胞基底侧的 NIS 捕获, 适合成像。与¹²³I 成像相比, ⁹⁹Tc^m应用更广泛、更经济、成像速度更快(给药后 15 min 采集图像)、半衰期更短。但是, 由于甲状腺不会有机化⁹⁹Tc^m, ⁹⁹Tc^m成像无法测定放射性核素摄取量, 图像质量低于¹²³I。虽然¹²³I 需要后续的图像采集(在 2~3 h 和 24 h), 但全身照射剂量低于⁹⁹Tc^m[(11.1~37)×10⁴ Bq/kg 对 (185~925)×10⁴ Bq/kg]^[37-38], 提供了更好的对比度并增加代谢过程的信息^[39-40]。根据

同位素扫描结果诊断甲状腺疾病时需要谨慎, TSH 抑制(LT₄治疗开始后 5~7 d 以上)、碘暴露过量、母体 TSHR 阻断性抗体阳性或 NIS 基因缺陷可能会导致碘摄取降低^[41-42]。在这些情况下, 应使用甲状腺超声检查, 来观察甲状腺组织是否存在。

超声提示甲状腺存在且位置正常时, 可以进行过氯酸盐释放试验, 以评估甲状腺的碘保留能力。进行过氯酸盐释放试验前和 1 h 后测量甲状腺摄碘率。当¹²³I 的排放量超过给药剂量的 10% 时, 高氯酸盐释放试验被视为阳性。结合血清 Tg 浓度, 高氯酸盐释放试验可用来诊断由碘化障碍引起的 CH^[43]。

甲状腺超声和核素扫描的结合提供了高分辨率的解剖学(超声检查)和功能性(核素扫描)信息^[38-39, 44]。两种检查优势互补, 联合应用在证实甲状腺功能缺失(当核素显像显示没有同位素摄取时)和检测甲状腺异位方面发挥作用^[38, 40]。

推荐 3-4: 建议使用超声评估甲状腺形态、大小(A/+0)。

推荐 3-5: 由儿科、内分泌科专家评估是否需要进一步核素扫描(B/+00)。

4. 筛查和确诊结果异常是否需要跟家属及时沟通以及沟通的内容?

已确诊的 CH, 应由对 CH 有足够了解的医学专家与患儿监护人进行面对面的沟通; 用通俗易懂的语言去解释 CH 的危害, 以及早期发现和足量 LT₄治疗的重要性。书面资料可能对解释病情有帮助, 但不能取代面对面的沟通^[45-47]。

推荐 3-6: CH 确诊后, 医学专家应与患儿监护人面对面沟通 CH 的危害和治疗的重要性(B/+00)。

5. 怀疑 CH 的新生儿是否需要注意与其相关的综合征?

CH 可以是独立的, 也可以是综合征的表现之一。因此, 有必要在出生后的最初几天针对相关综合征的畸形特征进行仔细的检查。综合征性 CH 主要是由编码转录因子或参与甲状腺早期发育的基因突变引起(表 2)。CH 患者的先天性畸形特别是心脏(包括室间隔缺损), 以及肾脏畸形的患病率高于普通人群^[55]。

表 2 综合征性 CH

名称	OMIM No.	病因	临床特征
Bamforth-Lazarus 综合征 ^[48]	241850	FOXE1 基因突变	甲状腺发育不全、腭裂、棘状毛发伴或不伴双侧后鼻孔闭锁或会厌裂
脑-肺-甲状腺(BLT)综合征 ^[49-50]	610978	NKX2-1 单倍型剂量不足	表型各异的 CH、婴儿呼吸窘迫综合征和良性遗传性舞蹈病
Alagille 综合征 1 型 ^[51]	118450	JAG1 基因突变	CH、肝脏(胆管发育不全)和心脏畸形
Williams-Beuren 综合征 ^[52]	194050	7q11.23 区域片段缺失	身材矮小、性早熟、高钙血症、甲减和糖尿病
DiGeorge 综合征 ^[53]	188400	22q11.2 缺失	特殊面容、发育迟缓、甲减或甲亢
Pendred 综合征 ^[54]	274600	SLC26A4 基因突变	伴或不伴甲状腺肿, 部分患者出现临床或亚临床甲减, 可伴有先天性感音神经性耳聋

注: CH: 先天性甲状腺功能减退症

推荐 3-7: 应了解所有 CH 患儿是否合并有综合征性 CH 以及其他器官的先天性畸形,必要时可行心脏超声和听力检测(A/+++)

四、CH 治疗

1. CH 治疗时机的选择

出生后 2 周内开始治疗,对于 CH 患儿的神经和智力发育至关重要^[56-57]。因此对 CH 患儿进行 LT₄ 替代治疗应当在 2 周内尽早开始。对于早产儿(胎龄<32 周)、极低出生体重儿(<1 500 g)、筛查前接受输血治疗的新生儿、患其他疾病的新生儿、同性别双胞胎或多胞胎、唐氏综合征患儿,TSH 初筛阴性者,需要在新生儿 2~4 周龄时进行第 2 次筛查^[30]。第 2 次筛查试验中发现的 CH 患儿在确诊后立即开始 LT₄ 治疗。

滤纸片测定的 TSH 大于 40 mU/L 时,若母亲无妊娠期甲状腺相关药物使用史,则强烈提示中重度原发性 CH,建议不需要等待复查的血清甲状腺功能结果,即刻开始甲状腺激素替代治疗^[58],首选 LT₄。静脉血 TSH 大于 20 mU/L 或 FT₄ 低于年龄特定参考值范围(见附表 1~3),也应立即给予 LT₄ 治疗^[59]。对于不能确定是否需要立即治疗的新生儿,一般建议每 1~2 周评估一次甲状腺功能(测 TSH 和 FT₄),当血清 TSH>10 mU/L 持续超过 4 周或 FT₄ 低于年龄特定参考范围时,应考虑进行 LT₄ 治疗^[30]。复查血清 TSH 在 6~10 mU/L 之间是否治疗还存在争议。在一项 503 706 例新生儿的大型队列研究中,Lain 等^[60]发现:在筛查时足跟血 TSH 小于测定值第 75 百分位的新生儿,到了学龄期,儿童有计算和阅读能力障碍的比例是 5.5%和 7.0%;筛查时全血 TSH 在第 95~99.90 百分位之间(第 99.90 百分位对应的 TSH 浓度为 12.4 mU/L)的新生儿,学龄期有计算和阅读能力障碍的比例是 7.2%和 8.6%,风险明显升高,提示 TSH 超过第 95 百分位但小于第 99.90 百分位(12.4 mU/L),仍然会增加患儿计算和阅读能力障碍的风险;然而筛查时全血 TSH 超过第 99.95 百分位(TSH 浓度大于 20 mU/L)的新生儿,学龄期有计算和阅读能力障碍的比例是 5.1%和 7.0%,与 TSH 小于第 75 百分位的新生儿无显著差异,可能是因为 TSH 超过第 99.95 百分位新生儿已经接受了 LT₄ 治疗。意大利的一项研究发现出生后筛查血清 TSH 大于 4.3 mU/L,18 个月后神经运动损害的风险明显增加(*OR* = 14.6, 95% *CI* 2.49~86.02)^[61]。然而,在比利时儿童中,新生儿筛查时血清 TSH 轻度升高(5~15 mU/L)与学龄前儿童神经运动发育并无相关^[62-63]。

出生后 3 年内是人体智力发育的关键期,临床也发现出生后血清 TSH 间歇性波动在 6~10 mU/L 之间的患儿,如果在智力发育的关键期不能及时治疗,会出现不可逆转的智力障碍,且有些甲状腺激素合成障碍导致的 CH,不治疗会出现代偿性甲状腺过度肿大^[13]等不可逆转的情况。因此,对超声提示甲状腺位置正常,基因筛查未发现 CH 致病突变,血清 TSH 在 6~10 mU/L 之间持续超过 4 周,建议开始 LT₄ 治疗^[21],待 3 岁脑发育完成后及时停药,评估是否为暂时性/一过性 CH。

推荐 4-1: 对于早产儿(胎龄<32 周)、极低出生体重儿(<1 500 g)、筛查前接受输血治疗的新生儿、患有其他严重疾病的患儿、同性别双胞胎或多胞胎、唐氏综合征患儿,TSH 初筛阴性者,需要在新生儿 2~4 周龄时进行足跟血 TSH 第 2 次检测(A/++0)。

推荐 4-2: LT₄ 治疗应尽早开始,建议不迟于出生后 2 周。第 2 次常规筛查试验中发现的 CH 患儿,在召回进行血清甲状腺功能检测确诊后,立即开始 LT₄ 治疗(A/+00)。

推荐 4-3: 在甲状腺功能检测不方便的地区,如果筛查时滤纸片干血斑 TSH>40 mU/L,母亲无妊娠期甲状腺相关药物治疗史,应立即开始 LT₄ 治疗(A/+00)。

推荐 4-4: 如果确诊试验血清 FT₄ 低于正常,TSH 只要高于年龄参考值上限,建议立即开始 LT₄ 治疗(A/+++)

推荐 4-5: 如果在确诊试验时(大约在出生后第 2 周)血清 TSH>20 mU/L,即使 FT₄ 正常,应开始 LT₄ 治疗(B/+00)。

推荐 4-6: TSH 筛查阳性,确诊试验不确定的新生儿,1~2 周后复查,若血清 TSH>10 mU/L 或 FT₄ 低于年龄特定参考值范围,应立即开始 LT₄ 的治疗(A/+00)。

推荐 4-7: TSH 筛查阳性,确诊试验不确定的新生儿,1~2 周后复查,若血清 TSH 为 6~10 mU/L,即使 FT₄ 在年龄特定参考值范围内,可以考虑开始 LT₄ 治疗。3 岁后通过停药重新评估是否为暂时性/一过性 CH(B/++0)。

2. CH 药物治疗目标是什么?

研究表明,起始 LT₄ 用量越大,甲状腺功能恢复正常时间越短,对神经发育有重要意义。可以根据初始甲状腺激素水平来判断疾病严重程度,采用不同的 LT₄ 初始治疗剂量,从而使甲状腺激素水平更快恢复正常,以防止对患儿造成不可逆的智力损害^[64-65]。TSH 迅速恢复正常以及将 FT₄ 保持在年龄特异性参考范围上 1/2 水平可以改善神经发育^[64,66-67]。

推荐 4-8: CH 的治疗原则是早期、足量使用 LT_4 ($A/+ + 0$)。

推荐 4-9: CH 的治疗目标是维持血清 TSH 在参考范围内, FT_4 在参考范围上 $1/2$ 水平 ($A/+ + 0$)。

3. CH 药物治疗后甲状腺功能达标的时间有要求吗?

在两项以患儿健康同胞为对照的前瞻性研究中, CH 患儿出生后 2 周内开始治疗, LT_4 起始剂量超过 $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 且开始治疗后 15 d 内使患儿 TSH 恢复正常水平, 可以使患儿的智力发育正常^[68-69]。而在另两项以患儿的健康同胞作为对照的观察性研究中发现, 若在出生后 24 d 内开始治疗, 起始剂量 $< 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 患儿的智商比非患病同胞平均低 8 分^[68]。因此, 建议 CH 患儿 LT_4 治疗时, 起始剂量要足量, 力争在 4 周内使患儿的甲状腺功能恢复正常。

推荐 4-10: 建议在开始治疗 2 周内使体内的甲状腺激素水平迅速恢复正常, 4 周内使 TSH 恢复正常 ($A/+ + 0$)。

4. CH 治疗药物如何选择?

CH 治疗的首选药物是 LT_4 , 每日 1 次口服, 这是因为 LT_4 半衰期长, 吸收稳定, 疗效可靠, 临床容易获得。虽然碘塞罗宁 (LT_3) 是体内甲状腺激素的活性形式, 但既往的研究表明, 联合应用 LT_3 和 LT_4 , 并不比单独应用 LT_4 有更好的效果, 这可能因为体内有内源性脱碘酶的表达, 在局部可以将 T_4 转化为有生物学活性的三碘甲腺原氨酸 (T_3)。脑组织中的 T_3 主要是由 T_4 通过 2 型脱碘酶 ($Dio2$) 作用转化而成, 而 $Dio2$ 在不同脑区中表达水平不同, 因此, 只有外源性 LT_4 才能更好地满足不同脑区神经发育对活性甲状腺激素的差异化需求。

推荐 4-11: 建议单独使用 LT_4 治疗 CH ($A/+ + 0$)。

5. LT_4 剂量如何选择?

重度 CH 患儿 ($FT_4 < 5 \text{ pmol/L}$ 和 TSH 升高), 应给予最高起始剂量的 LT_4 (每天 $10 \sim 15 \mu\text{g/kg}$); 轻度 CH ($FT_4 > 10 \text{ pmol/L}$ 和 TSH 升高) 应采用较低的初始剂量 (每天约 $10 \mu\text{g/kg}$)。随后根据 TSH、 FT_3 和 FT_4 进行剂量调整。在 CH 患儿和未患病的兄弟姐妹之间进行的关于认知功能结局的对照研究, 提示起始 LT_4 剂量 $10 \sim 15 \mu\text{g/kg}$ 治疗后, 患儿与健康的兄弟姐妹之间智商无显著差异, 为推荐 CH 患儿 LT_4 治疗的最佳初始剂量提供了强有力的证据^[69-70]。国内一项 LT_4 起始剂量的研究, 将 127 例 CH 患儿分为 3 组, 分别给予每天 $10 \mu\text{g/kg}$ (A 组), $8 \mu\text{g/kg}$ (B 组), $6 \mu\text{g/kg}$ (C 组) LT_4 治疗, 治疗 2 周后 A 和 B 组 TSH 水平迅速下降至正常范围 [$(1.3 \pm 1.5) \text{ mU/L}$ 和 $(3.7 \pm 5.6) \text{ mU/L}$], 两组间差异

无统计学意义 ($P = 0.28$), C 组患儿 TSH 均未降至正常 [$(11.4 \pm 16.5) \text{ mU/L}$]^[71]。提示应在 CH 患儿中给予较大的起始剂量, 使 TSH 和甲状腺激素短期内快速恢复正常。

推荐 4-12: 轻度 CH 患儿 LT_4 起始剂量为每天 $10 \mu\text{g/kg}$, 重度 CH 患儿 LT_4 起始剂量为每天 $10 \sim 15 \mu\text{g/kg}$, 根据甲状腺功能及时调整剂量 ($A/+ + +$)。

6. 应用 LT_4 治疗应注意什么?

LT_4 主要在近端小肠吸收。未诊断或未治疗的慢性严重腹泻症会减少 LT_4 的吸收。儿童患有短肠综合征也会使 LT_4 的吸收减少^[72]。最近的研究表明直肠 LT_4 给药可以有效改善这种状况^[73]。巨大血管瘤中 3 型脱碘酶活性增加, 可引起摄入的 LT_4 代谢清除加快, 因此需要给予更高剂量的 LT_4 ^[74-76]。 LT_4 的生物利用度也可能因同时使用其他药物而降低, 例如质子泵抑制剂、钙或铁剂会减少其吸收, 而抗癫痫药物 (苯巴比妥、苯妥英钠及卡马西平) 和利福平会增加 LT_4 的代谢清除率。需要考虑药物之间的相互作用, 避免同时服用^[77-78]。虽然在成年人中, 推荐 LT_4 的服用时间是在进食前 $30 \sim 60 \text{ min}$ ^[79-80], 但在婴儿中, 这一推荐很难实现^[77]。从实用上讲, LT_4 应在每日进食后固定的时间内给药, 以尽可能保持 LT_4 的吸收恒定, 从而尽可能地维持 LT_4 的剂量稳定。在 CH 患儿中, 含有大豆的食品会抑制 LT_4 的吸收^[81-82], 提示应避免与大豆制品同服。

推荐 4-13: 与成人不同, 新生儿、婴儿和儿童的 LT_4 可以与食物一起服用; LT_4 应在每天的同一时间服用, 服药时摄入的食物尽量相似, 但避免与大豆制品、植物纤维和铁剂同服, 以此维持 LT_4 吸收的稳定 ($B/+ 00$)。

五、CH 药物治疗后的监测和药物剂量的调整

1. CH 治疗过程中如何进行甲状腺功能监测?

LT_4 服药后 2 h 血清 FT_4 升高达高峰, 所以, LT_4 服药前或服药后至少 4 h 再采血测定血清 FT_4 和 TSH。在对治疗后前几周内 TSH 恢复正常的患儿随访发现, 出生前后 2~3 年内, 每 1、2 或 3 个月进行随访, 患儿都达到了正常的神经认知发育。此外, 对于严重的 CH 和使用最高 LT_4 初始剂量治疗的患儿, 在出生后第 1 年内, 由于 FT_4 水平升高可能需要多次调整药物剂量。高甲状腺素血症或治疗过度持续多长时间会对患儿神经系统发育产生影响仍不明确, 因此, 随访频率应个体化, 以更好地应对 FT_4 或 TSH 水平异常的情况。调整 LT_4 剂量后 4~6 周复查, 利于更好地维持甲状腺功能^[66]。

推荐 5-1:LT₄服药前或服药后至少间隔 4 h 测定血清 FT₄和 TSH(A/++0)。

推荐 5-2:CH 治疗后的首次临床和甲状腺功能评估应在 LT₄用药 1~2 周后进行;如果起始剂量为每天 50 μg 或更高剂量,最迟应在治疗后 1 周进行评估(A/+00)。

推荐 5-3:后续应每 2 周进行 1 次临床和甲状腺功能评估,直到血清 TSH 完全正常;之后,评估频率可降低至 1~2 个月 1 次,直到患儿 12 月龄(A/+00)。

推荐 5-4:患儿在 12 个月至 3 岁期间,评估频率可降低至每 2~4 个月 1 次;3 岁后,每 3~6 个月进行 1 次评估,直到生长发育完成(A/+00)。

2. CH 治疗后什么情况下需要增加监测频率?

CH 患儿开始 LT₄治疗,需要定期监测血 TSH 和 FT₄水平。如果检测提示 TSH 或 FT₄水平异常,或对用药依从性有疑问,或 LT₄剂量/剂型改变后,需要增加监测频率,必要时调整 LT₄用量。

推荐 5-5:如果发现 FT₄或 TSH 水平异常,或对用药依从性有疑问,应增加监测频率(A/+00)。

推荐 5-6:如果 LT₄治疗的剂量和剂型发生变动,应于用药变动后 4~6 周复查甲状腺功能(B/+++0)。

3. CH 治疗后药物剂量调整的原则是什么?

在出生后第 1 年进行密切的甲状腺功能监测和药物剂量调整非常重要。研究发现:(1)重度 CH 患儿(甲状腺缺如和发育异常以及诊断时 TSH 值较高的甲状腺激素合成障碍患者)在出生后第 1 年内需要更频繁的药物剂量调整^[67,83];(2)在每天 10~15 μg/kg 推荐药物剂量范围内使用最高剂量的患儿,由于可能出现高甲状腺素血症,需要多次调整 LT₄剂量^[84-86];(3)0~6 月龄和 7~12 月龄时分别有 75%和 36%的 CH 患儿需要每月检测甲状腺功能并调整药物剂量^[87]。然而,在这些研究中都没有对患儿神经发育影响的数据,而这是 CH 最重要的长期治疗目标。

高甲状腺素血症对机体影响的数据较少。两项长期随访的研究发现,若患儿出生后的前 2 年接受过度治疗,在患儿 11 岁时智商偏低、注意力缺陷性多动症的比例增加^[88-89]。早期的一些研究也表明,过度治疗对注意力持续的时间有不利的影响^[90]。但是,Aleksander 等^[69]的研究表明,尽管有相当长的过度治疗期,患儿和同胞对照组之间没有智商差异。因此,如果 TSH 不被抑制,只有在患儿第 2 次复查时发现 FT₄仍然升高,再减少 LT₄剂量。

推荐 5-7:若 TSH 在特异性参考值范围内,FT₄稍高于年龄特异性参考值范围上限,建议维持 LT₄剂量不变(A/++0)。

推荐 5-8:除非 TSH 受到抑制(即低于特异性参考值范围的下限)或有过度治疗的临床表现(例如紧张或心动过速),不能依据单次 FT₄稍高于年龄特异性参考值范围就减少 LT₄的剂量(A/++0)。

4. 甲状腺激素抵抗(RTH)及其他特殊类型的 CH 如何治疗?

RTH 综合征是一种罕见的机体对甲状腺激素敏感性降低引起的综合征。THRB、甲状腺激素受体 α(THRA)基因突变均可导致 RTH。大多数 THRB 基因突变导致的 RTH 缺乏明显的临床症状,患者主要表现为血 FT₄和 FT₃浓度升高,伴有 TSH 浓度的轻度升高或正常。在 THRB 表达的组织中呈现 RTH,如骨龄延迟、身高变矮和听力受损;但在主要表达 THRA 的组织中,如心脏、神经系统主要表现为甲亢,出现心动过速、因多动导致的注意力不集中和学习能力的下降^[91]。理想的治疗方案是寻找一种药物可以选择性地激活 THRB,但对 THRA 没有影响。三碘甲状腺乙酸(Triac)与 THRA 的结合能力和 T₃相近,但与 THRB 的亲合力比 T₃高 3~6 倍,提示 Triac 可能是一种选择性的 THRB 激动剂^[92]。通过 Triac 治疗,大多数患者甲亢的症状,如心动过速、多汗和行为异常等均明显缓解,甲状腺肿大明显改善。

THRA 突变患者临床表现与 THRA 主要表达的器官密切相关,包括心动过缓、血压偏低、身材矮小、骨龄延迟、成骨障碍、严重的便秘等。患者外周血 TSH 浓度正常,反 T₃(rT₃)浓度降低,FT₃浓度正常或轻度升高,但 FT₄浓度降低或正常低限,使 FT₃/FT₄的比值明显升高。采用超生理剂量的 LT₄治疗,可以使患者的便秘改善,基础代谢率恢复正常,患者的反应能力增强。

MCT8 是细胞膜特异性的甲状腺激素 T₃的转运体,可以特异性地将 T₃从细胞外转运到细胞内,发挥甲状腺激素的功能。MCT8 基因突变的 CH 患儿会出现严重的中枢神经发育异常。这种疾病用 LT₄替代治疗效果不佳。2019 年的一项临床试验表明,使用甲状腺激素类似物 Triac 治疗可改善患者的主要症状,如果在生命早期开始治疗,可能有利于大脑发育^[93]。硒代半胱氨酸插入序列结合蛋白 2(SBP2)双等位基因突变,使硒蛋白如甲状腺脱碘酶 D1、D2 和 D3 翻译过程中不能正常插入硒氨酸,产生无功能的截短蛋白,使 T₄不能转化为有生物活性的 T₃,引起 CH 的发生。这些患者应用 T₃治疗,可以促进身高的生长速度,同时患者的甲状腺功能恢复正常。但由于脱碘酶障碍,应用 LT₄治疗,对骨龄发育迟缓的治疗效果较差^[94]。

TSHR 基因突变引起甲减的临床表型差异明显,

从严重的 CH 伴有甲状腺发育异常,到仅仅有 TSH 浓度的轻度升高,而甲状腺功能和甲状腺形态大小均正常。研究发现,在 34 例携带 TSHR 突变的患者中,20 例使用 LT_4 替代治疗,在 14 例未使用 LT_4 替代治疗的 CH 患者中,都是 1 条染色体上的 TSHR 基因杂合突变,TSH 水平在 5.3~9.5 mU/L,但是 FT_4 水平正常。治疗组和非治疗组间在生长和神经发育方面未表现出明显差异^[95]。提示 TSHR 杂合突变携带者通过 TSH 升高可以部分代偿甲状腺功能的不足。

推荐 5-9:特殊基因突变导致的 CH,需要采用不同的治疗方法(A/+00)。

5. 中枢性 CH 如何治疗?

如果患儿血清 FT_4 低于正常,但 TSH 降低、正常或轻度升高,应在排除检验误差、RTH 和甲状腺功能正常的病态综合征基础上,考虑中枢性 CH。对于严重的中枢性 CH($FT_4 < 5$ pmol/L)出生后尽快开始 LT_4 治疗,剂量同原发性 CH(每天 10~15 μ g/kg),使 FT_4 迅速恢复到正常范围内。对于程度较轻的中枢性 CH,以较低的 LT_4 剂量起始(每天 5~10 μ g/kg),以避免过度治疗的风险。中枢性 CH 随访计划与原发性 CH 类似, FT_4 保持在参考范围上 1/2 水平。需要注意的是当血清 FT_4 在参考范围下限时,尤其是合并 TSH > 1.0 mU/L,应考虑治疗不足;当血清 FT_4 在参考范围上限或以上时,尤其是出现甲状腺毒症相关的临床表现,应考虑治疗过度。中枢性 CH 可能是单独存在或是多种垂体激素缺乏的一部分^[96],因此对于中枢性 CH 的患者建议评估其他垂体激素。在肾上腺皮质功能不全未纠正的情况下,使用 LT_4 可能导致肾上腺危象。因此,只有在肾上腺皮质功能正常或糖皮质激素治疗后才能开始 LT_4 治疗^[97]。

推荐 5-10:患有中枢性 CH 的新生儿,在肾上腺皮质功能良好的情况下才能开始 LT_4 治疗;如果不能排除肾上腺皮质功能不全,则 LT_4 治疗前必须先用糖皮质激素治疗,以预防可能诱发的肾上腺危象(B/+00)。

六、暂时性/一过性 CH 的评估及方法

1. 哪些 CH 患者需要重新评估是否为暂时性/一过性 CH?

近年来,暂时性/一过性 CH 的患病率逐渐上升。许多研究已经发现了与暂时性/一过性 CH 发病可能有关的因素,如性别(多见于男孩)^[98-99]、低出生体重^[100-101]、需要重症监护的严重新生儿疾病^[101]、种族/民族(多见于非白人)^[102]以及确诊时较轻的 CH^[103-108]。相反,有些因素与永久性 CH 有关,如伴有其他先天性异常^[108]、甲状腺疾病家族史^[109]、甲状腺形态异常(诊

断时存在甲状腺发育不全)^[109]、1 岁后 TSH 升高 > 10 mU/L(当婴儿生长过快使 LT_4 替代量不足)、以及 1 至 3 岁时需要较高的 LT_4 剂量^[98-99]。

对于新生儿期不能明确病因诊断的 CH 患儿需要进行重新评估,因为约 1/3 甲状腺位置正常的 CH 是暂时性/一过性 CH^[110-111]。早产和新生儿期患有其他严重疾病的 CH 患儿,需要重新评估^[112]。超声发现甲状腺位置正常,且大小正常或轻度缩小,但同位素扫描发现甲状腺不显影或明显降低,这样的患儿需要重新评估,因为这类患儿可能是因为母体内有 TSHR 抑制性抗体或者是因为 TSHR 双等位基因突变引起的^[113]。由于碘缺乏可能与激素生成障碍相似(这两种情况都表现为甲状腺肿大和摄碘增加),因此对于患有轻度激素生成障碍的儿童需要进行再评估^[109]。另外,甲状腺激素合成过程中关键基因突变(例如 DUOX2 突变导致功能不完全丧失)可能与暂时性/一过性 CH 有关^[114-115]。

如果在新生儿筛查时,影像学发现甲状腺异位、明显的发育不全或甲状腺完全缺如的患儿,不需要停药评估。但要注意单独用同位素显影发现的甲状腺缺如不一定是真正的甲状腺发育不全,如果这些患儿超声发现甲状腺位置和大小正常,可能是因为碘摄入过量、母体内有 TSHR 阻断性抗体或者是由于 NIS 基因突变引起的碘摄取障碍^[41-42]。

推荐 6-1:未进行过 CH 病因评估或合并早产、严重新生儿疾病的 CH 患儿;甲状腺位置正常,伴有或不伴有甲状腺肿大;新生儿期外周血中甲状腺自身抗体阳性;从婴儿期后不需要增加替代的 LT_4 剂量;以上这些患儿可以考虑停药进行再评估(A/+00)。

推荐 6-2:在 1 岁内出现过因为替代的 LT_4 剂量不足或者患儿依从性差导致血 TSH 升高,这些患儿建议长期替代治疗,不需要停药再评估是否为暂时性/一过性 CH(A/+00)。

推荐 6-3:影像学检查提示甲状腺发育不良,这些患儿不需要停药再评估是否为暂时性/一过性 CH(A/+++)

2. 评估是否为暂时性/一过性 CH 的时机?

磁共振显像研究表明,中枢神经系统髓鞘的形成大约在出生后 36 到 40 月龄就已经完成^[116],而且这个年龄的孩子比 1 岁或 2 岁的孩子更有可能配合进行甲状腺影像学检查。如果认为患儿 TSH 升高很可能是暂时性/一过性 CH 引起的,如在新生儿期外周血甲状腺自身抗体阳性的 CH 患儿,临床医生也可以考虑在 1 岁之前进行停药评估。最近的研究发现,对于甲状腺位置正常、一级亲属没有 CH 家族史或需要低剂量 LT_4

维持治疗的 CH 患者,也可以考虑从 6 月龄后就开始早期停止治疗,以评估进一步治疗的必要性。Saba 等^[117]研究了 92 例伴有甲状腺位置正常的 CH 患儿,发现其中有 49 例(54%)为暂时性/一过性 CH。在这项研究中发现,在 6 月龄和 12 月龄的患儿中,用来预测暂时性/一过性 CH 的 LT_4 剂量最佳临界值分别为 $3.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 和 $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,预测的灵敏度在两个时间点均为 71%,而特异度在 6 月龄和 12 月龄时分别为 79%和 78%,低于这些阈值的患儿被预测为暂时性/一过性 CH。在 Oron 等^[118]的研究中,84 例甲状腺位置正常的 CH 患儿中有 17 例(20%)是暂时性/一过性 CH。在 6 月龄时,预测暂时性/一过性 CH 的 LT_4 最佳剂量阈值为每天 $2.2 \mu\text{g}/\text{kg}$,其预测的灵敏度为 90%,特异度为 57%。这两项研究都强调需要进行密切的监测,以确定哪些患儿不需要长期治疗。

推荐 6-4:在出生后几周或几个月内未被确诊为永久性 CH 的婴儿,在 3 岁后,需要对其下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能进行重新评估,进而明确患儿是永久性抑或暂时性/一过性 CH(A/++0)。

推荐 6-5:有下列特殊情况的 CH 患儿,可以考虑在 6 月龄停药评估患儿是否为暂时性/一过性 CH:新生儿期外周血甲状腺自身抗体阳性的 CH 患儿;甲状腺位置正常或仅需要低剂量 LT_4 维持治疗的 CH 患儿(B/++0)。

3. 暂时性/一过性 CH 如何评估?

到 2~3 岁时,CH 患儿甲状腺功能损害的严重程度可以通过减少 LT_4 替代的剂量^[109-110]或者因为患儿服药依从性不好导致的 TSH 升高来进行评估。目前认为,停药 4~6 周后,患儿的 TSH 升高 $>10 \text{ mU/L}$,可以认为是永久性 CH。如果停药后 TSH 在正常参考值范围,并维持 6 个月以上的患儿,将被认为是暂时性/一过性 CH。而最近针对 DUOX2 双等位基因突变导致的 CH 患儿随访发现,约 1/3 的患儿停药后 TSH 超过正常上限,但低于 10 mU/L ,对这部分患儿停药观察 6 个月,多数患儿的 TSH 仍然高于正常,且伴有血中 Tg 浓度升高,甲状腺逐渐增大;而婴儿期末治疗的 3 例 TG 双等位基因突变导致的 CH 患儿,成年后均出现严重的甲状腺肿大和明显升高的 Tg^[13]。Tan 等^[119]对 55 例合并 DUOX2 突变的患儿重新评估,38 例为暂时性/一过性 CH,17 例为永久性 CH,所有的暂时性/一过性 CH 随访 6~12 个月甲状腺功能正常。15 例轻度永久性 CH 患者,其中 5 例随访 4~17 个月后甲状腺功能正常;7 例 TSH 持续大于 10 mU/L 为永久性 CH,需要 LT_4 替代治疗;3 例随访 4~13 个月后 TSH 介于 $7 \sim 10 \text{ mU/L}$ 之间。TSH、 FT_4 和 Tg 在 DUOX2 双等位基

因和单等位基因变异的患儿中无显著性差异。Tg 水平在 DUOX2 基因变异的患儿中显著高于甲状腺发育不全的患儿^[119]。因此,对停药后 TSH 超过正常上限、但低于 10 mU/L 、由甲状腺激素合成过程中关键基因突变导致的 CH 患儿,停药后应持续观察甲状腺大小和 Tg 浓度,避免出现甲状腺过度代偿增生。

推荐 6-6:为了准确地重新评估患儿是永久性还是暂时性/一过性 CH,停止 LT_4 的治疗,4 周后再进行全面的评估,包括 FT_4 、TSH 测定以及甲状腺影像学检查(B/++0)。

推荐 6-7:如果停药 LT_4 4 周后,重新评估 TSH 和 FT_4 正常,可以继续停药,在第 3、6、12 个月继续随访,如果 TSH 和 FT_4 仍然正常,考虑暂时性/一过性 CH(B/++0)。

推荐 6-8:如果 LT_4 停药 4 周后重新评估,TSH $>10 \text{ mU/L}$ 和(或) FT_4 降低,可以考虑为永久性 CH,需考虑进行甲状腺影像学检查,并在条件允许的情况下进行基因检测(A/++0)。

推荐 6-9:如果 LT_4 停药 4 周后重新评估,TSH 高于参考值的上限但 $\leq 10 \text{ mU/L}$,而 FT_4 正常,则继续停药并在停药 3 个月时重新检测,如果 TSH 和 FT_4 在参考值范围内,可以考虑为暂时性/一过性 CH;如果 TSH 仍然高于正常上限但 $\leq 10 \text{ mU/L}$,可继续停药,同时进行 Tg 和甲状腺超声检查,并结合基因检测结果,决定是否给予 LT_4 治疗(A/++0)。

推荐 6-10:如果不对患儿的病因进行诊断,仅仅评估患儿是永久性还是暂时性/一过性 CH,可以先将 LT_4 减少 30%,4 周后如果 TSH $>10 \text{ mU/L}$,可以认为是永久性 CH。如果 TSH 正常,可以停药,在第 3、6、12 个月继续随访甲状腺功能(B/++0)。

七、新生儿筛查和早期治疗的最终结局

1. 是否要对 CH 患儿治疗后神经发育进行评估?

绝大多数早期接受充分治疗的 CH 患儿神经发育和学业成绩水平正常,未发现智力障碍(定义为智商 <70),治疗后的智商比治疗前高出 $10\% \sim 30\%$ ^[120]。已经发现与对照组(包括健康的兄弟姐妹)相比,患有严重 CH 的患儿,初始 LT_4 剂量较低者尽管智商在正常范围内,但智商分数较低,并且在认知和运动发育方面残留轻微的缺陷^[121-122]。然而,重度 CH 患儿尽管接受了早期和充分的治疗,仍可能残留轻微的认知和运动障碍,以及较低的教育程度^[123]。这些缺陷可能反映出子宫内甲状腺激素不足引起的产前脑损伤,出生后开始治疗不能使之完全恢复。虽然母体的 T_4 经胎盘供给胎儿,可以保护胎儿大脑免受严重的神经功能损害,

但这种保护作用对患有严重的 CH 胎儿是不充分的^[124]。CH 患儿还可能出现海马体积减少^[125]和大脑部位的皮层形态结构异常(变薄或变厚)^[126],这可能是患儿残留记忆、语言、感觉运动和视觉空间功能的细微和特定的缺陷的原因^[125-126]。此外,早期治疗不足和过度治疗可能与少数青春前期 CH 患儿永久性行为异常的发生有关^[64]。出生后的前几个月是大脑发育的关键时期,在这期间的过度治疗[不包括 FT₄ 高于正常范围但 TSH 未受抑制和(或)没有甲状腺功能亢进的体征或症状的情况]可能与学龄儿童注意力缺陷^[127-128]或较低的智商^[128-129]有关。最后,其他因素,如父母的社会教育状况和治疗依从性差^[31]也可能对患儿的认知和学习成绩产生负面影响。因此,应定期评估所有 CH 患儿的神经运动发育和学业进展。如有疑问,应由专业的团队在特定年龄(12、18、24、36 个月,5、8 和 14 岁)进行评估,以监测特定技能的发展过程^[46]。发现有语言迟缓、注意力和记忆问题以及行为问题的患儿都需要进行额外的评估。

推荐 7-1:应定期评估 CH 患儿的神经运动发育、语言功能和学业进展;若出现语言延迟、注意力和记忆问题以及行为问题,则需额外评估(A/++0)。

2. 非综合征性 CH 患儿生长发育、生育能力、骨骼、代谢和心血管系统是否会受到影响?

经过早期和充分治疗,非综合征性 CH 患儿生长和青春期发育正常^[130-134]。并且,成年后生育能力也是正常的^[135]。

甲状腺激素在骨骼生长和矿物质稳态中起着重要作用。出生时,大多数重度甲减的 CH 患儿骨骼成熟延迟^[136];但在出生后前几个月,LT₄ 治疗可迅速使骨的成熟度正常化^[137]。由于甲状腺激素对骨重塑有重要影响,LT₄ 过量治疗可能会导致骨吸收高于骨形成,导致进行性骨质流失^[138]。但对 CH 患儿和年轻人的长期研究表明,骨骼矿物质密度正常^[139-142],提示早期开始和适当的 LT₄ 治疗对骨骼健康有益。

CH 患儿应及时评估是否存在生长发育延迟,但同时也要关注超重和肥胖的发生^[137],因此及早对 CH 患儿进行干预非常必要^[143]。鼓励通过对生活方式的干预,包括饮食和体育锻炼,以避免发生代谢异常^[43]。

未经治疗的 CH 患儿除了增加心脏病的风险^[144-145],可能会增加主动脉内膜中层厚度(IMT)、血浆胆固醇水平^[146]和心功能受损的风险^[147-148],但通过早期 LT₄ 治疗可逆转上述风险^[149]。

推荐 7-2:非综合征性 CH 患儿如能得到及时、充分的治疗,其生长发育、生育能力、骨骼、代谢和心血管系统可不受影响(A/++0)。

3. 如何对 CH 患儿及其父母进行医学知识教育?

专业的医疗人员应该具备有关 CH 的基本知识。对 CH 患儿父母的宣教要从疾病诊断时开始并定期更新,而对于患儿的教育必须贯穿整个童年时期。充分了解 CH 对于缓解父母的焦虑情绪和提高终身治疗的依从性至关重要。两者都是确保 CH 获得最佳治疗效果的重要条件。充分的患者教育对于提高患者的自尊和健康相关的生活质量(HRQoL)以及确保治疗的依从性也很重要,对处在青春期和妊娠期间的患者尤为重要。

推荐 7-3:从诊断开始的患儿父母教育,到后来的患者教育都是必不可少的;这些都会影响治疗的依从性,进而影响患者的预后(A/++0)。

4. 如何从儿童到成人的过渡?

国外的一项观察性研究发现,只有约 70% 的早期成年 CH 患者接受充分治疗。随访不及时或依从性差的年轻患者容易出现治疗不足,表现为甲减未控制或比较少见的亚临床甲状腺毒症^[137]。因此,青春期向成人过渡的阶段是关键时期,应制订个性化随访计划,以确保青少年患者的正常生长和青春期启动,以及成年后的生育能力^[121]。从儿童到成人的治疗,需要监测治疗是否充分,教育可以提高长期的依从性^[150]。永久性 CH 成年后需要终身服药,每 6~12 个月评估甲状腺功能。

推荐 7-4:从儿童向成年过渡需要制订个性化的随访以及教育计划,根据患者不同年龄段生长发育和生育对甲状腺激素的需求,制订个体化的 LT₄ 替代治疗方案(B/++0)。

八、CH 的遗传学、遗传咨询和产前管理

1. 对 CH 遗传咨询的专家有何要求?

遗传咨询应有针对性,需要由经验丰富的专业人员进行遗传咨询。专业人员应当具备临床医师资格和遗传咨询师资格或者接受过专业的遗传咨询培训。

推荐 8-1:应由具有资质的专业人员开展遗传咨询(B/++0)。

2. CH 遗传咨询针对的人群及其内容有哪些?

建议对 CH 患儿或家族中有 1 名或多名 CH 患者的家族成员进行遗传咨询。内容应该包括 CH 先证者详细的表型描述,是否存在可以指导遗传咨询的相关畸形(如综合征性或非综合征性 CH),先证者的 CH 属于哪种临床类型(如发育不良或激素合成障碍, RTH 等),并在可能的情况下进行基因检测,明确先证者的致病基因,以便进行针对性的遗传咨询。遗传咨询师应告知患者和家庭成员这种疾病的遗传模式和再发生

的风险,以及在综合征性 CH 的情况下相关器官患病的风险。激素合成障碍性原发性 CH 多是常染色体隐性遗传^[3,13];甲状腺激素受体(THRB 或 THRA)基因突变导致的先天性 RTH,属常染色体显性遗传;甲状腺激素转运蛋白 MCT8 基因突变导致的 Allan-Herndon-Dudley 综合征(AHDS),患儿出现严重的智力和运动障碍,是一种 X 连锁遗传性疾病,家族中女性携带,男性发病。但甲状腺发育异常性 CH 遗传模式目前尚有争议^[3-4,151],部分导致甲状腺发育异常的致病基因突变可以伴发特定的甲状腺外器官发育异常的表现(见表 3)。因此遗传咨询要有针对性,需要进行遗传咨询的内容如下表。

表 3 建议遗传咨询的内容

I. 妊娠妇女
非综合征性 CH 家族史
激素合成障碍性 CH(先前有患儿)(A/+++)
发育不全性 CH(至少 1 名家庭成员患病)(B/++0)
有阳性综合征性 CH 家族史并伴有:
神经系统疾病,包括原因不明的智力障碍
耳聋
先天性心脏病,表面活性物质缺乏综合征
唇/腭裂
肾畸形
Albright 遗传性骨营养不良的任何体征(GNAS 突变)(A/++0)
家族成员中有不明原因的 T ₄ 、T ₃ 、TSH 水平异常(轻度 CH)
(B/++0)
II. CH 的婴幼儿或儿童(B/++0)
伴有:耳聋
神经系统症状(肌张力减退,手足舞蹈症,智力障碍)
肺部疾病(表面活性物质缺乏综合征,间质性肺疾病)
先天性心脏病
唇/腭裂
肾畸形
Albright 遗传性骨营养不良的任何体征(GNAS 突变)
家族史有近亲结婚
肾畸形
耳聋
特殊畸形(唇/腭裂,先天性心脏病)
尽管对 CH 进行了充分的治疗,但家族成员中仍出现不明原因的智力障碍
Albright 遗传性骨营养不良的任何体征(GNAS 突变)

注:T₄:甲状腺素;T₃:三碘甲腺原氨酸;TSH:促甲状腺素;余省略语同表 2

推荐 8-2:建议对 CH 患者或家族中有 1 名或多名 CH 患者的家族成员进行遗传咨询,如既往生育过 CH 患儿的父母,再次生育;CH 患者有婚育需求;近亲中有 CH 患者的家族成员;以及明确携带 CH 致病基因突变的个体(A/++0)。

推荐 8-3:生育过 CH 患儿的父母,或有患病成员的家庭,应尽可能明确原发性 CH 是甲状腺发育障碍还是激素合成障碍引起的(A/+++).

推荐 8-4:接受遗传咨询的人群,应尽可能对其本人或家系中 CH 的先证者进行基因诊断,明确其可能的致病基因,给予针对性的遗传咨询(A/+++).

推荐 8-5:遗传咨询应尽可能告知患者和家庭成

员 CH 的遗传模式和再发生的风险,以及在综合征性 CH 的情况下其他器官患病的风险(A/++0)。

3. 哪些人需要进行基因检测?

目前的研究已经明确,我国约 50% 的 CH 患者致病基因是明确的^[3,13,151],这些患者多是甲状腺激素合成过程中关键基因双等位基因突变导致,患者的甲状腺位置和大小正常,不及时治疗可能出现甲状腺肿大^[3,13,151]。但迄今为止,仅有不到 5% 的甲状腺发育异常导致的 CH 患者携带甲状腺发育过程中的关键基因突变^[3],因此,大多数甲状腺发育异常的 CH 患者的致病基因是不明确的。对于甲状腺位置和大小正常的 CH 患者,建议进行基因检测,而甲状腺发育异常导致的 CH,通过已知基因突变检测找到致病基因的可能性较小。如果家族中有 CH 患者,或合并有甲状腺外器官发育异常的 CH 患者遗传风险较高,建议进行基因检测。

推荐 8-6:甲状腺位置和大小正常的 CH 患者及家系成员以及病因不明的甲减患者,建议进行 CH 基因检测(B/++0)。

推荐 8-7:甲状腺激素合成障碍的 CH 患者,或有家族史,或综合征性甲状腺发育异常的 CH 患者,建议进行基因诊断(A/++0)。

4. 基因检测的价值及局限性是什么?

基因检测主要目的是明确 CH 患者的分子病因,预测 CH 患者家庭成员患 CH 的风险。基因突变明确后启用“个性化”的治疗,如携带 TPO 或 TG 基因突变的 CH 患者,如果 TSH 没有保持在参考范围的较低水平,可能会发生甲状腺肿。特殊类型的 CH 需要采用特殊的治疗策略,如 SBP2 基因突变导致的甲减,采用 T₃ 治疗更有效;而 MCT8 基因突变,可能需要甲状腺激素类似物进行治疗。同时基因检测也存在一定的局限性,在中国仍有接近 50% 的 CH 患者即使进行分子诊断,也不能明确病因,尤其是甲状腺发育异常导致的 CH。

推荐 8-8:基因检测的目的是促进 CH 的诊断、治疗或预后。在进行基因检测之前,应该与 CH 患者的父母或家人讨论基因检测的价值和局限性(A/++0)。

5. 基因检测前需要收集哪些资料?

甲状腺激素合成障碍导致的 CH 多数致病基因明确,患儿的甲状腺位置正常,大小可以正常,如果不能及时替代治疗可能会引起甲状腺肿大^[13]。而甲状腺发育异常导致的 CH,甲状腺往往异位、缺如或发育不良;部分甲状腺发育异常导致的 CH,可以伴有其他器官的异常。有些中枢性 CH,除了有甲状腺功能减退外,还可能合并其他垂体功能的缺陷。甲状腺激素外

周抵抗,可能会出现 T_3 、 T_4 增高伴有 TSH 升高或正常。因此,在基因检测之前应对 CH 患者进行详细的症状、体征和生化描述、甲状腺形态、是否合并其他系统异常以及激素变化特征,为分子诊断提供可能的线索。

推荐 8-9:在进行基因检测之前,要仔细描述 CH 患者的表型,包括甲状腺的位置形态、是否合并其他系统异常以及激素变化特征(A/+00)。

6. 采用哪种方法进行基因检测?

如果条件许可,可以通过新技术,例如靶向二代测序(NGS)或者全外显子测序(WES)进行基因检测。对目前已知的 21 个 CH 致病基因的外显子靶向测序,发现中国 CH 患者最常见的致病基因是 DUOX2,37% 的患者是由于该基因双等位基因突变导致,其次是 TG、TPO 和 TSHR 等基因突变引起。这些基因突变导致的 CH 多是常染色体隐性遗传。在中国,至少有近 50% 的 CH 患者致病基因是明确的,而在欧美,已知致病基因不到 10%,这为中国 CH 患者进行分子诊断提供了有利条件^[3,13,151]。CH 合并相关综合征都应该进行遗传学研究,不仅是为了遗传咨询,也为了寻找新的致病基因。由于目前发现的 CH 致病基因,其导致疾病发生的位点分散,热点突变位点无法覆盖大多数致病突变位点,因此,推荐应用 NGS 或 WES 进行 CH 致病基因突变的检测,从而降低检测的漏诊率。

推荐 8-10:若有条件,应通过新技术进行基因检测,如 CH 致病基因组合的 NGS 或 WES(A/+00)。

7. 哪些胎儿建议进行 CH 的产前诊断?

建议在以下情况对胎儿进行产前诊断:TRAb 阴性的母亲在胎儿超声检查中意外发现胎儿甲状腺肿;生育有一个因甲状腺激素合成障碍导致的 CH 患儿的妊娠妇女(有 25% 的再发风险);生育有(严重)综合征性 CH 患儿的母亲。

推荐 8-11:建议有以下情况的妊娠妇女做 CH 产前诊断:

- 在常规的胎儿超声检查中意外发现甲状腺肿患儿(A/+++);
- 家族中有多个 CH 患者的家系成员(A/+++);
- 有已知的与甲状腺发育相关的基因缺陷(A/++0)。

8. 胎儿出现巨大的甲状腺肿如何进行干预处理?

需要进行胎儿治疗的情况有:巨大胎儿甲状腺肿伴随进行性羊水过多症、有早产风险或担心气管阻塞。如果考虑对甲状腺功能正常的妊娠妇女进行胎儿治疗,研究已经证实了羊膜腔内 LT_4 注射的可行性和安全性。 LT_4 以 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ (估计的胎儿体重)的剂量羊膜腔内注射,每 15 d 注射 1 次。这种治疗方法对减少胎

儿肿大的甲状腺体积有效^[152],但是,不能确保出生时新生儿甲状腺功能正常。

推荐 8-12:对于甲状腺功能正常的妊娠妇女,若发现胎儿出现巨大的甲状腺肿并伴有羊水过多和(或)气管阻塞时,建议进行羊膜腔内 LT_4 注射治疗(A/++0)。

9. 围产期(妊娠前、妊娠期和产后)及儿童碘营养有何建议?

健康成人碘的推荐摄入量是每天 $150 \mu\text{g}$ (食物含碘量见附表 4)。因为妊娠期间甲状腺激素合成增加,肾脏碘排泄增加以及胎儿碘需求增加,妊娠妇女的碘需要量显著增加^[153]。WHO 推荐妊娠期和哺乳期妇女碘摄入量为每天 $250 \mu\text{g}$ ^[154]。我国营养学会推荐妊娠期碘摄入量为每天 $230 \mu\text{g}$,哺乳期为每天 $240 \mu\text{g}$ ^[155]。妊娠前和妊娠期有充足碘摄入的妇女可以保证甲状腺内充足的碘储备,能够满足妊娠期间甲状腺激素增加的需求^[156]。婴儿所需的碘需要从乳汁中获得,因此哺乳期妇女也需要增加碘的摄入量。儿童碘缺乏会导致甲状腺激素合成不足,对生长发育产生不良影响,因此需要适量补碘(见附表 5)。

WHO 对妊娠妇女碘过量的定义是尿碘浓度(UIC) $\geq 500 \mu\text{g}/\text{L}$ 。美国甲状腺学会(ATA)指南推荐妊娠妇女碘最大摄入量为每天 $500 \mu\text{g}$ ^[124]。我国营养学会推荐妊娠妇女和哺乳期可耐受最高碘摄入量为每天 $600 \mu\text{g}$ ^[157]。碘摄入过量会产生 Wolff-Chaikoff 效应,即甲状腺激素合成、释放减少。碘过量持续存在,正常机体会产生碘脱逸反应,即甲状腺激素的合成和释放恢复。但是自身免疫性甲状腺炎等甲状腺疾病患者的碘脱逸功能受损,在高碘环境下易出现甲减。胎儿甲状腺急性碘阻滞效应的脱逸功能需要在妊娠 36 周以后方能发育健全,所以碘过量容易引起胎儿甲减^[158]。

干扰甲状腺功能的药物,特别是含碘药物(如胺碘酮、含碘造影剂等),外用含碘消毒剂 PVP-I 和碘伏,可能导致暂时性但严重的甲减^[10]。因此,不建议在产科和新生儿科使用碘作为皮肤消毒剂,因为其很容易通过母亲的皮肤和胎盘到达胎儿甲状腺,或通过新生儿的皮肤到达甲状腺,导致暂时性/一过性 CH^[11-12]。此外,应询问母亲是否食用富含碘的食物(例如海带、紫菜、贻贝等)或者含碘复合维生素,这也可能导致暂时性/一过性 CH^[159]。

推荐 8-13:妊娠、哺乳期妇女每天至少摄入碘 $250 \mu\text{g}$ (A/+++).

推荐 8-14:妊娠期碘过量有导致胎儿甲减的危险(B/++0)。

推荐 8-15: 在围产期和新生儿期避免使用碘作为消毒剂,以减少暂时性/一过性 CH 的发生风险(A/++0)。

儿科编撰委员会专家 罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院)、黄永兰(广州市妇女儿童医疗中心)、张惠文(上海交通大学医学院附属新华医院)、吴薇(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、曹冰燕(首都儿科研究所附属儿童医院)

内分泌科编撰委员会专家 单忠艳(中国医科大学附属第一医院)、宋怀东(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、韩兵(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、张海清(山东第一医科大学附属省立医院)、于晓会(中国医科大学附属第一医院)

指南撰写顾问 滕卫平(中国医科大学内分泌研究所)、宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

儿科审阅委员会专家 傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院)、罗飞宏(复旦大学附属儿科医院)、梁雁(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱岷(重庆医科大学附属儿童医院)

内分泌科审阅委员会专家 赵家军(山东第一医科大学附属省立医院)、母义明(中国人民解放军总医院第一医学中心)、王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、洪天配(北京大学第三医院)、严励(中山大学孙逸仙纪念医院)、彭永德(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、张波(中日友好医院)、张俊清(北京大学第一医院)、夏维波(中国医学科学院北京协和医院)、吕朝晖(中国人民解放军总医院第一医学中心)、刘铭(天津医科大学总医院)、张力辉(河北医科大学第二医院)、王桂佳(吉林大学白求恩第一医院)、李艳波(深圳大学附属华南医院)、曲伸(上海市第十人民医院)、杨涛(南京医科大学第一附属医院)、刘礼斌(福建医科大学附属协和医院)、秦贵军(郑州大学第一附属医院)、余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、杨刚毅(重庆医科大学附属第二医院)、童南伟(四川大学华西医院)、焦凯(西安高新医院)、汤旭磊(兰州大学第一医院)、李玉秀(中国医学科学院北京协和医院)、肖建中(清华大学附属北京清华长庚医院)、王广(首都医科大学附属北京朝阳医院)、周翔海(北京大学人民医院)、谷伟军(中国人民解放军总医院第一医学中心)、林静娜(天津市人民医院)、杨静(山西医科大学第一医院)、闫朝丽(内蒙古医科大学附属医院)、高政南(大连市中心医院)、苏本利(大连医科大学附属第二医院)、李静(中国医科大学附属第一医院)、乔虹(哈尔滨医科大学附属第二医院)、刘伟(上海交通大学医学院附属仁济医院)、陆志强(复旦大学附属中山医院)、冯波(同济大学附属东方医院)、石勇铨(海军军医大学第二附属医院)、毕宇芳(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘超(南京中医药大学附属中西医结合医院)、孙子林(东南大学附属中大医院)、谷卫(浙江大学医学院附属第二医院)、李成江(浙江大学医学院附属第一医院)、翁建平(中国科学技术大学附属第一医院)、陈刚(福建省立医院)、刘建英(南昌大学第一附属医院)、王颜刚(青岛大学附属医院)、侯新国(山东大学齐鲁医院)、袁慧娟(河南省人民医院)、曾天舒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、盛志峰(中南大学湘雅二医院)、李强(深圳大学总医院)、李延兵(中山大学附属第一医院)、陈宏(南方医科大学珠江医院)、秦映芬(广西医科大学第一附属医院)、全会标(海南省人民医院)、陈兵(陆军军医大学西南医院)、郑宏庭(陆军军医大学第二附属医院)、张巧(贵黔国际总医院)、苏恒(云南省第一人民医院)、吕雪梅(西藏自治区人民医院)、王养维(陕西省人民医院)、罗玮(青海省人民医院)、刘萍[香港中文大学(深圳)附属第二医院]、王新玲(新疆维吾尔自治区人民医院)、常向云(石河子大学第一附属医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism[J]. Endocr Dev, 2014,26:60-78. DOI: 10.1159/000363156.
- [2] Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5; a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(4): 1428-1433. DOI: 10.1210/jc.2005-1350.
- [3] Sun F, Zhang JX, Yang CY, et al. The genetic characteristics of congenital hypothyroidism in China by comprehensive screening of 21 candidate genes[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 178(6): 623-633. DOI: 10.1530/EJE-17-1017.
- [4] Zhang RJ, Yang GL, Cheng F, et al. The mutation screening in candidate genes related to thyroid dysgenesis by targeted next-generation sequencing panel in the Chinese congenital hypothyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 96(4): 617-626. DOI: 10.1111/cen.14577.
- [5] Grasberger H, Refetoff S. Genetic causes of congenital hypothyroidism due to dysmorphogenesis[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(4): 421-428. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834726a4.
- [6] Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, et al. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment[J]. J Endocrinol Invest, 2001, 24(2): 116-130. DOI: 10.1007/BF03343825.
- [7] Delange F, Bürgi H, Chen ZP, et al. World status of monitoring iodine deficiency disorders control programs[J]. Thyroid, 2002, 12(10): 915-924. DOI: 10.1089/105072502761016557.
- [8] Aitken J, Williams FL. A systematic review of thyroid dysfunction in preterm neonates exposed to topical iodine[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2014, 99(1): F21-F28. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303799.
- [9] 蒋优君, 梁黎. 妊娠期甲状腺疾病对新生儿的影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(9): 656-659.
- [10] Valizadeh M, Moezzi F, Khavassi Z, et al. Influence of topical iodine-containing antiseptics used during delivery on recall rate of congenital hypothyroidism screening program[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(9): 973-978. DOI: 10.1515/jpem-2016-0164.
- [11] Chanoine JP, Boulvain M, Bourdoux P, et al. Increased recall rate at screening for congenital hypothyroidism in breast fed infants born to iodine overloaded mothers[J]. Arch Dis Child, 1988, 63(10): 1207-1210. DOI: 10.1136/adc.63.10.1207.
- [12] Thaker VV, Galler MF, Marshall AC, et al. Hypothyroidism in infants with congenital heart disease exposed to excess iodine[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(8): 1067-1078. DOI: 10.1210/js.2017-00174.
- [13] Zhang RJ, Sun F, Chen F, et al. The TPO mutation screening and genotype-phenotype analysis in 230 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 506: 110761. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110761.
- [14] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2011.06.006.
- [15] Geelhoed EA, Lewis B, Hounsborne D, et al. Economic evaluation of neonatal screening for phenylketonuria and congenital hypothyroidism[J]. J Paediatr Child Health, 2005, 41(11): 575-579. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00725.x.
- [16] 郑芹, 王艳娟, 卢云, 等. 2000—2009 年连云港市新生儿先天性甲状腺功能低下症筛查分析[J]. 中国校医, 2012, 26(1): 47-49.

- [17] 刘燕. 71 万例新生儿先天性甲状腺功能减退症筛查结果回顾分析[J]. 中国医疗前沿, 2013, (12): 116-117. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5552.2013.12.0086.
- [18] 罗炼, 吴文华. 2012—2017 年清远市先天性甲状腺功能减退症的影响因素分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(4): 76-77. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.04.042.
- [19] 刘双, 汤欣欣, 刘华君, 等. 苏北地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(14): 3314-3317. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.14.53.
- [20] Fisher DA, Odell WD. Acute release of thyrotropin in the newborn[J]. J Clin Invest, 1969, 48(9): 1670-1677. DOI: 10.1172/JCI106132.
- [21] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿遗传代谢病筛查学组. 新生儿遗传代谢病筛查组织管理及血片采集技术规范专家共识[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2023, 38(6): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2023.06.001.
- [22] Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4283-4290. DOI: 10.1210/jc.2010-0057.
- [23] Knowles RL, Oerton J, Cheetham T, et al. Newborn screening for primary congenital hypothyroidism: estimating test performance at different TSH thresholds[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10): 3720-3728. DOI: 10.1210/jc.2018-00658.
- [24] Maggio MC, Ragusa SS, Aronica TS, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in an Italian Centre: a 5-years real-life retrospective study[J]. Ital J Pediatr, 2021, 47(1): 108. DOI: 10.1186/s13052-021-01053-0.
- [25] Langham S, Hindmarsh P, Krywawych S, et al. Screening for congenital hypothyroidism: comparison of borderline screening cut-off points and the effect on the number of children treated with levothyroxine[J]. Eur Thyroid J, 2013, 2(3): 180-186. DOI: 10.1159/000350039.
- [26] Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(5): 739-745. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03568.x.
- [27] 顾学范, 王治国. 中国 580 万新生儿苯丙酮尿症和先天性甲状腺功能减低症的筛查[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(2): 99-102. DOI: 10.3760/j.issn:0253-9624.2004.02.009.
- [28] 李旺, 林彩娟, 俸诗瀚, 等. 广西地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查切值建立与探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(10): 88-90.
- [29] Tan MY, Jiang X, Mei HF, et al. Incidence tendency, etiological classification and outcome of congenital hypothyroidism in Guangzhou, China: an 11-year retrospective population-based study[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2022, 35(9): 1141-1146. DOI: 10.1515/jpem-2022-0107.
- [30] Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, et al. Congenital hypothyroidism: screening and management[J]. Pediatrics, 2023, 151(1): e2022060419 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2022-060419.
- [31] Tillotson SL, Fuggle PW, Smith I, et al. Relation between biochemical severity and intelligence in early treated congenital hypothyroidism: a threshold effect[J]. BMJ, 1994, 309(6952): 440-445. DOI: 10.1136/bmj.309.6952.440.
- [32] Mutlu M, Karagizel G, Aliyazicioğlu Y, et al. Reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones and ultrasonographic thyroid volume during the neonatal period[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(2): 120-124. DOI: 10.3109/14767058.2011.561894.
- [33] Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, et al. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism[J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 199(3): W360-W366. DOI: 10.2214/AJR.11.7905.
- [34] Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, et al. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence[J]. Eur J Pediatr, 1991, 150(6): 395-399. DOI: 10.1007/BF02093716.
- [35] Perry RJ, Hollman AS, Wood AM, et al. Ultrasound of the thyroid gland in the newborn: normative data[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2002, 87(3): F209-F211. DOI: 10.1136/fn.87.3.f209.
- [36] Freire R, Monte O, Tomimori EK, et al. Sonographic evaluation of the thyroid size in neonates[J]. J Clin Ultrasound, 2015, 43(4): 224-229. DOI: 10.1002/jcu.22244.
- [37] Graber E, Regelman MO, Annunziato R, et al. The role of ^{123}I imaging in the evaluation of infants with mild congenital hypothyroidism[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(2): 94-101. DOI: 10.1159/000367992.
- [38] Goldis M, Waldman L, Marginean O, et al. Thyroid imaging in infants[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(2): 255-266. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.02.005.
- [39] Clerc J. Imaging the thyroid in children[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(2): 203-220. DOI: 10.1016/j.beem.2013.04.011.
- [40] Keller-Petrot I, Leger J, Sergent-Alaoui A, et al. Congenital hypothyroidism: role of nuclear medicine[J]. Semin Nucl Med, 2017, 47(2): 135-142. DOI: 10.1053/j.semnucmed.2016.10.005.
- [41] Clerc J, Monpeyssen H, Chevalier A, et al. Scintigraphic imaging of paediatric thyroid dysfunction[J]. Horm Res, 2008, 70(1): 1-13. DOI: 10.1159/000129672.
- [42] Szinnai G, Kosugi S, Derrien C, et al. Extending the clinical heterogeneity of iodide transport defect (ITD): a novel mutation R124H of the sodium/iodide symporter gene and review of genotype-phenotype correlations in ITD[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(4): 1199-1204. DOI: 10.1210/jc.2005-1832.
- [43] Léger J, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): 363-384. DOI: 10.1210/jc.2013-1891.
- [44] De Silva A, Jong I, McLean G, et al. The role of scintigraphy and ultrasound in the imaging of neonatal hypothyroidism: 5-year retrospective review of single-centre experience[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2014, 58(4): 422-430. DOI: 10.1111/1754-9485.12166.
- [45] Salm N, Yetter E, Tluczek A. Informing parents about positive newborn screen results: parents' recommendations[J]. J Child Health Care, 2012, 16(4): 367-381. DOI: 10.1177/1367493512443906.
- [46] Cassio A, Corbetta C, Antonozzi I, et al. The Italian screening program for primary congenital hypothyroidism: actions to improve screening, diagnosis, follow-up, and surveillance[J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(3): 195-203. DOI: 10.3275/8849.
- [47] Hettiarachchi M, Amarasekera S. Indicators of newborn screening for congenital hypothyroidism in Sri Lanka: program challenges and way forward[J]. BMC Health Serv Res, 2014, 14: 385. DOI: 10.1186/1472-6963-14-385.
- [48] Bamforth JS, Hughes IA, Lazarus JH, et al. Congenital hypothyroidism, spiky hair, and cleft palate[J]. J Med Genet, 1989, 26(1): 49-51. DOI: 10.1136/jmg.26.1.49.
- [49] Devriendt K, Vanhole C, Matthijs G, et al. Deletion of thyroid transcription factor-1 gene in an infant with neonatal thyroid dysfunction and respiratory failure[J]. N Engl J Med, 1998, 338(18): 1317-1318. DOI: 10.1056/NEJM199804303381817.
- [50] Krude H, Schütz B, Biebermann H, et al. Choreoathetosis, hypothyroidism, and pulmonary alterations due to human NKX2-1 haploinsufficiency

- [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(4):475-480. DOI: 10.1172/JCI14341.
- [51] de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, et al. JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3):861-870. DOI: 10.1210/jc.2015-3403.
- [52] Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, et al. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome [J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(4):678-684. DOI: 10.1111/apa.14198.
- [53] Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, et al. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167(7):1560-1564. DOI: 10.1002/ajmg.a.37064.
- [54] Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(2):213-224. DOI: 10.1016/j.beem.2017.04.011.
- [55] Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr*, 2009, 154(2):263-266. DOI: 10.1016/j.jpeds.2008.08.023.
- [56] Dimitropoulos A, Molinari L, Etter K, et al. Children with congenital hypothyroidism: long-term intellectual outcome after early high-dose treatment [J]. *Pediatr Res*, 2009, 65(2):242-248. DOI: 10.1203/PDR.0b013e31818d2030.
- [57] Boileau P, Bain P, Rives S, et al. Earlier onset of treatment or increment in LT₄ dose in screened congenital hypothyroidism: which as the more important factor for IQ at 7 years? [J]. *Horm Res*, 2004, 61(5):228-233. DOI: 10.1159/000076597.
- [58] Leung A, Leung A. Evaluation and management of the child with hypothyroidism [J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(2):124-134. DOI: 10.1007/s12519-019-00230-w.
- [59] Wassner AJ. Congenital hypothyroidism [J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(1):1-18. DOI: 10.1016/j.clp.2017.10.004.
- [60] Lain SJ, Bentley JP, Wiley V, et al. Association between borderline neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations and educational and developmental outcomes: a population-based record-linkage study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(9):756-765. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30122-X.
- [61] Belcari F, Placidi G, Guzzetta A, et al. Thyroid-stimulating hormone levels in the first days of life and perinatal factors associated with sub-optimal neuromotor outcome in pre-term infants [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(10):e308-e313. DOI: 10.3275/7795.
- [62] Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, et al. Thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration at birth in belgian neonates and cognitive development at preschool age [J]. *Nutrients*, 2015, 7(11):9018-9032. DOI: 10.3390/nu7115450.
- [63] Trumpff C, De Schepper J, Vanderfaeillie J, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentration and psychomotor development at preschool age [J]. *Arch Dis Child*, 2016, 101(12):1100-1106. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310006.
- [64] Selva KA, Harper A, Downs A, et al. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism: comparison of initial T₄ dose and time to reach target T₄ and TSH [J]. *J Pediatr*, 2005, 147(6):775-780. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.07.024.
- [65] Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral development in children with congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr*, 2005, 147(6):768-774. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.09.031.
- [66] American Academy of Pediatrics, Rose SR, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(6):2290-2303. DOI: 10.1542/peds.2006-0915.
- [67] Hanukoglu A, Perlman K, Shamis I, et al. Relationship of etiology to treatment in congenital hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1):186-191. DOI: 10.1210/jcem.86.1.7124.
- [68] van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020-2021 consensus guidelines update-an ENDO-European reference network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology [J]. *Thyroid*, 2021, 31(3):387-419. DOI: 10.1089/thy.2020.0333.
- [69] Aleksander PE, Brückner-Spieler M, Stoeckl AM, et al. Mean high-dose l-thyroxine treatment is efficient and safe to achieve a normal IQ in young adult patients with congenital hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4):1459-1469. DOI: 10.1210/jc.2017-01937.
- [70] Albert BB, Heather N, Derraik JG, et al. Neurodevelopmental and body composition outcomes in children with congenital hypothyroidism treated with high-dose initial replacement and close monitoring [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(9):3663-3670. DOI: 10.1210/jc.2013-1903.
- [71] 陈肖肖, 施玉华, 曹丽佩, 等. 左旋甲状腺素钠治疗先天性甲状腺功能减退症的初始剂量研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(4):273-277. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.04.004.
- [72] Stone E, Leiter LA, Lambert JR, et al. L-thyroxine absorption in patients with short bowel [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1984, 59(1):139-141. DOI: 10.1210/jcem-59-1-139.
- [73] Ybarra M, Dos Santos TJ, Pinheiro C, et al. Rectal levothyroxine for the treatment of hypothyroidism: a case study [J]. *Pediatrics*, 2018, 142(2):e20173317 [pii]. DOI: 10.1542/peds.2017-3317.
- [74] Huang SA, Tu HM, Harney JW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(3):185-189. DOI: 10.1056/NEJM200007203430305.
- [75] Bessho K, Etani Y, Ichimori H, et al. Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism [J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(2):215-221. DOI: 10.1007/s00431-009-1009-x.
- [76] Peters C, Langham S, Mullis PE, et al. Use of combined liothyronine and thyroxine therapy for consumptive hypothyroidism associated with hepatic haemangiomas in infancy [J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 74(2):149-152. DOI: 10.1159/000281884.
- [77] Zeitler P, Solberg P, Pharmacy and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, et al. Food and levothyroxine administration in infants and children [J]. *J Pediatr*, 2010, 157(1):13-14.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.05.025.
- [78] Colucci P, Yue CS, Ducharme M, et al. A review of the pharmacokinetics of levothyroxine for the treatment of hypothyroidism [J]. *Eur Endocrinol*, 2013, 9(1):40-47. DOI: 10.17925/EE.2013.09.01.40.
- [79] Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement [J]. *Thyroid*, 2014, 24(12):1670-1751. DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
- [80] Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism [J]. *Lancet*, 2017, 390(10101):1550-1562. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
- [81] Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, et al. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature [J]. *Pediatrics*, 1995, 96(1 Pt 1):148-150.
- [82] Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula [J]. *J Am Coll Nutr*, 1997, 16(3):280-282. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718686.

- [83] Zdravaska N, Anastasovska V, Kocova M. Frequency of thyroid status monitoring in the first year of life and predictors for more frequent monitoring in infants with congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(7):795-800. DOI: 10.1515/jpem-2015-0446.
- [84] Tuhan H, Abaci A, Cicek G, et al. Levothyroxine replacement in primary congenital hypothyroidism; the higher the initial dose the higher the rate of overtreatment [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(2):133-138. DOI: 10.1515/jpem-2015-0047.
- [85] Schoelwer MJ, Tu W, Zhou J, et al. Targeted levothyroxine therapy for treatment of congenital hypothyroidism [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(9):1067-1071. DOI: 10.4158/EP171881.OR.
- [86] Craven M, Frank GR. Does initial dosing of levothyroxine in infants with congenital hypothyroidism lead to frequent dose adjustments secondary to iatrogenic hyperthyroidism on follow-up? [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(6):597-600. DOI: 10.1515/jpem-2017-0513.
- [87] Balhara B, Misra M, Levitsky LL. Clinical monitoring guidelines for congenital hypothyroidism; laboratory outcome data in the first year of life [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(4):532-537. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.10.006.
- [88] Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB, et al. Cognitive development in congenital hypothyroidism; is overtreatment a greater threat than undertreatment? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11):4499-4506. DOI: 10.1210/jc.2013-2175.
- [89] Bongers-Schokking JJ, Resing W, Oostdijk W, et al. Relation between early over- and undertreatment and behavioural problems in preadolescent children with congenital hypothyroidism [J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(4):247-256. DOI: 10.1159/000494056.
- [90] Rovet J, Alvarez M. Thyroid hormone and attention in congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1996, 9(1):63-66. DOI: 10.1515/jpem.1996.9.1.63.
- [91] Ortega-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(10):582-591. DOI: 10.1038/nrendo.2014.143.
- [92] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458:82-90. DOI: 10.1016/j.mce.2017.02.029.
- [93] Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency; an international, single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(9):695-706. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30155-X.
- [94] Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(11):1247-1252. DOI: 10.1038/ng1654.
- [95] Vigone MC, Di Frenna M, Guizzardi F, et al. Mild TSH resistance; clinical and hormonal features in childhood and adulthood [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(5):587-596. DOI: 10.1111/cen.13387.
- [96] van Tijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B Jr, et al. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6):3350-3359. DOI: 10.1210/jc.2004-2444.
- [97] Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018 [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(2):R44-R54. DOI: 10.1530/EC-18-0515.
- [98] Oren A, Wang MK, Brnjac L, et al. Mild neonatal hyperthyrotrophinaemia; 10-year experience suggests the condition is increasingly common but often transient [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(6):832-837. DOI: 10.1111/cen.12228.
- [99] Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, et al. Transient congenital hypothyroidism in Turkey; an analysis on frequency and natural course [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2016, 8(2):170-179. DOI: 10.4274/jcrpe.2345.
- [100] Jung JM, Jin HY, Chung ML. Feasibility of an early discontinuation of thyroid hormone treatment in very-low-birth-weight infants at risk for transient or permanent congenital hypothyroidism [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85(2):131-139. DOI: 10.1159/000443399.
- [101] Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening [J]. *J Pediatr*, 2013, 162(1):177-182. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.050.
- [102] Peters C, Brooke I, Heales S, et al. Defining the newborn blood spot screening reference interval for TSH; impact of ethnicity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(9):3445-3449. DOI: 10.1210/jc.2016-1822.
- [103] Ford GA, Denniston S, Sesser D, et al. Transient versus permanent congenital hypothyroidism after the age of 3 years in infants detected on the first versus second newborn screening test in Oregon, USA [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(3):169-177. DOI: 10.1159/000448658.
- [104] Kang MJ, Chung HR, Oh YJ, et al. Three-year follow-up of children with abnormal newborn screening results for congenital hypothyroidism [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(5):442-448. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.01.002.
- [105] Park IS, Yoon JS, So CH, et al. Predictors of transient congenital hypothyroidism in children with eutopic thyroid gland [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22(2):115-118. DOI: 10.6065/apem.2017.22.2.115.
- [106] Zdravaska N, Zdravkovska M, Anastasovska V, et al. Diagnostic re-evaluation of congenital hypothyroidism in Macedonia; predictors for transient or permanent hypothyroidism [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(2):278-285. DOI: 10.1530/EC-17-0332.
- [107] Fu C, Luo S, Li Y, et al. The incidence of congenital hypothyroidism (CH) in Guangxi, China and the predictors of permanent and transient CH [J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(8):926-934. DOI: 10.1530/EC-17-0289.
- [108] Razavi Z, Mohammadi L. Permanent and transient congenital hypothyroidism in Hamadan West Province of Iran [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2016, 14(4):e38256. DOI: 10.5812/ijem.38256.
- [109] Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, et al. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland; analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(4):1395-1402. DOI: 10.1210/jc.2012-3174.
- [110] Eugster EA, LeMay D, Zerlin JM, et al. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr*, 2004, 144(5):643-647. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.02.020.
- [111] Gaudino R, Garel C, Czernichow P, et al. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland; a regional cohort study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 62(4):444-448. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02239.x.
- [112] Woo HC, Lizarda A, Tucker R, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants; incidence and growth and developmental outcomes [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(4):538-542. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.10.018.
- [113] Tenenbaum-Rakover Y, Grasberger H, Mamanasiri S, et al. Loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene as a major determinant of hyperthyrotropinemia in a consanguineous community

- [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (5): 1706-1712. DOI: 10.1210/jc.2008-1938.
- [114] Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 (2): 95-102. DOI: 10.1056/NEJM oa012752.
- [115] Moreno JC, Visser TJ. New phenotypes in thyroid dyshormonogenesis: hypothyroidism due to DUOX2 mutations [J]. *Endocr Dev*, 2007, 10: 99-117. DOI: 10.1159/000106822.
- [116] Parazzini C, Baldoli C, Scotti G, et al. Terminal zones of myelination: MR evaluation of children aged 20-40 months [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23 (10): 1669-1673.
- [117] Saba C, Guilmin-Crepon S, Zénaty D, et al. Early determinants of thyroid function outcomes in children with congenital hypothyroidism and a normally located thyroid gland: a regional cohort study [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (8): 959-967. DOI: 10.1089/thy.2018.0154.
- [118] Oron T, Lazar L, Ben-Yishai S, et al. Permanent vs transient congenital hypothyroidism: assessment of predictive variables [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (12): 4428-4436. DOI: 10.1210/jc.2018-00362.
- [119] Tan M, Huang Y, Jiang X, et al. The prevalence, clinical, and molecular characteristics of congenital hypothyroidism caused by DUOX2 mutations: a population-based cohort study in Guangzhou [J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48 (9): 581-588. DOI: 10.1055/s-0042-112224.
- [120] Grosse SD, Van Vliet G. Prevention of intellectual disability through screening for congenital hypothyroidism: how much and at what level? [J]. *Arch Dis Child*, 2011, 96 (4): 374-379. DOI: 10.1136/adc.2010.190280.
- [121] Rovet JF, Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism [J]. *Pediatrics*, 2000, 105 (3 Pt 1): 515-522. DOI: 10.1542/peds.105.3.515.
- [122] Rovet JF. Children with congenital hypothyroidism and their siblings: do they really differ? [J]. *Pediatrics*, 2005, 115 (1): e52-e57. DOI: 10.1542/peds.2004-1492.
- [123] 韩宜姚, 白敏, 黄烈平, 等. 新生先天性甲状腺功能减退症患者甲状腺功能检测指标及其智能发育状况分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34 (21): 4958-4960. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2019.21.38.
- [124] Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis [J]. *N Engl J Med*, 1989, 321 (1): 13-16. DOI: 10.1056/NEJM198907063210103.
- [125] Wheeler SM, Willoughby KA, McAndrews MP, et al. Hippocampal size and memory functioning in children and adolescents with congenital hypothyroidism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (9): E1427-E1434. DOI: 10.1210/jc.2011-0119.
- [126] Clairman H, Skocic J, Lischinsky JE, et al. Do children with congenital hypothyroidism exhibit abnormal cortical morphology? [J]. *Pediatr Res*, 2015, 78 (3): 286-297. DOI: 10.1038/pr.2015.93.
- [127] García Morales L, Rodríguez Arnao MD, Rodríguez Sánchez A, et al. Sustained attention in school-age children with congenital hypothyroidism: influence of episodes of overtreatment in the first three years of life [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2020, 35 (4): 226-232. DOI: 10.1016/j.nrl.2017.08.003.
- [128] Alvarez M, Iglesias Fernández C, Rodríguez Sánchez A, et al. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationships with sustained attention and inhibitory control at school age [J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 74 (2): 114-120. DOI: 10.1159/000313370.
- [129] Salerno M, Militeri R, Di Maio S, et al. Intellectual outcome at 12 years of age in congenital hypothyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141 (2): 105-110. DOI: 10.1530/eje.0.1410105.
- [130] Salerno M, Micillo M, Di Maio S, et al. Longitudinal growth, sexual maturation and final height in patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145 (4): 377-383. DOI: 10.1530/eje.0.1450377.
- [131] Delvecchio M, Salerno M, Acquafredda A, et al. Factors predicting final height in early treated congenital hypothyroid patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65 (5): 693-697. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02651.x.
- [132] Soliman AT, Azzam S, Elawwa A, et al. Linear growth and neurodevelopmental outcome of children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening: a controlled study [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16 (4): 565-568. DOI: 10.4103/2230-8210.98012.
- [133] Dalili S, Rezvani SM, Dalili H, et al. Congenital hypothyroidism: etiology and growth-development outcome [J]. *Acta Med Iran*, 2014, 52 (10): 752-756.
- [134] Uyttendaele M, Lambert S, Tenoutasse S, et al. Congenital hypothyroidism: long-term experience with early and high levothyroxine dosage [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 85 (3): 188-197. DOI: 10.1159/000443958.
- [135] Hassani Y, Larroque B, Dos Santos S, et al. Fecundity in young adults treated early for congenital hypothyroidism is related to the initial severity of the disease: a longitudinal population-based cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (6): 1897-1904. DOI: 10.1210/jc.2011-3286.
- [136] Wasniewska M, De Luca F, Cassio A, et al. In congenital hypothyroidism bone maturation at birth may be a predictive factor of psychomotor development during the first year of life irrespective of other variables related to treatment [J]. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149 (1): 1-6. DOI: 10.1530/eje.0.1490001.
- [137] Léger J, Ecosse E, Roussey M, et al. Subtle health impairment and socioeducational attainment in young adult patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening: a longitudinal population-based cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (6): 1771-1782. DOI: 10.1210/jc.2010-2315.
- [138] Williams GR, Bassett J. Thyroid diseases and bone health [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41 (1): 99-109. DOI: 10.1007/s40618-017-0753-4.
- [139] Leger J, Ruiz JC, Guibourdenche J, et al. Bone mineral density and metabolism in children with congenital hypothyroidism after prolonged L-thyroxine therapy [J]. *Acta Paediatr*, 1997, 86 (7): 704-710. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08572.x.
- [140] Salerno M, Lettieri T, Esposito-del Puente A, et al. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151 (6): 689-694. DOI: 10.1530/eje.0.1510689.
- [141] Kempers MJ, Vulsma T, Wiedijk BM, et al. The effect of life-long thyroxine treatment and physical activity on bone mineral density in young adult women with congenital hypothyroidism [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19 (12): 1405-1412. DOI: 10.1515/jpem.2006.19.12.1405.
- [142] Karakaş NM, Tulgar Kınık S, Özdemir B, et al. Congenital hypothyroidism and bone remodeling cycle [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9 (2): 106-110. DOI: 10.4274/jcrpe.3532.
- [143] 李忠良, 王菁, 潘宇虹, 等. 先天性甲状腺功能减低症患者体格发育影响因素分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28 (23): 3812-

3814. DOI:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2013.28.37.

[144] Azar-Kolakez A, Ecosse E, Dos Santos S, et al. All-cause and disease-specific mortality and morbidity in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (2) : 785-793. DOI: 10.1210/jc.2012-2731.

[145] Bař VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, et al. Diseases accompanying congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27 (5-6) :485-489. DOI: 10.1515/jpem-2013-0282.

[146] Akin MA, Sarici D, Yikilmaz A, et al. Aortic intima-media thickness in newborns with congenital hypothyroidism[J]. Horm Res Paediatr, 2013, 80(4) :267-272. DOI: 10.1159/000354688.

[147] Öner T, Özdemir R, Doksöz Ö, et al. Cardiac function in newborns with congenital hypothyroidism: association with thyroid-stimulating hormone levels[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015, 7(4) :307-311. DOI: 10.4274/jcrpe.1969.

[148] Arslan A, Bař VN, Uytun S, et al. Effects of L-thyroxine treatment on heart functions in infants with congenital hypothyroidism[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30 (5) : 557-560. DOI: 10.1515/jpem-2016-0393.

[149] Salerno M, Oliviero U, Lettierio T, et al. Long-term cardiovascular effects of levothyroxine therapy in young adults with congenital hypothyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (7) :2486-2491. DOI: 10.1210/jc.2007-2315.

[150] Léger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172 (2) : R67-R77. DOI: 10.1530/EJE-14-0777.

[151] Fang Y, Sun F, Zhang RJ, et al. Mutation screening of the TSHR gene in 220 Chinese patients with congenital hypothyroidism[J]. Clin Chim Acta, 2019, 497:147-152. DOI: 10.1016/j.cca.2019.07.031.

[152] Polak M, Van Vliet G. Therapeutic approach of fetal thyroid disorders [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 74(1) :1-5. DOI: 10.1159/000297595.

[153] Glinioer D. The importance of iodine nutrition during pregnancy [J]. Public Health Nutr, 2007, 10 (12A) : 1542-1546. DOI: 10.1017/S1368980007360886.

[154] World Health Organization, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a uide for programme managers. 3rd ed[EB/OL]. Geneva, Switzerland: World Health Organization Department of Nutrition for Health & Development. (2007-09-01) [2023-05-07]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241595827>.

[155] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2022) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.

[156] Liberman CS, Pino SC, Fang SL, et al. Circulating iodide concentrations during and after pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(10) :3545-3549. DOI: 10.1210/jcem.83.10.5163.

[157] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2023 版) [M]. 北京: 科学出版社, 2023.

[158] Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn [J]. N Engl J Med, 1981, 304 (12) : 702-712. DOI: 10.1056/NEJM198103193041205.

[159] Connely KJ, Boston BA, Pearce EN, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion [J]. J Pediatr, 2012, 161(4) :760-762. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.05.057.

(收稿日期:2024-10-11)
(本文编辑:周丽斌)

附表 1 中国儿童年龄特异性甲状腺功能范围(Beckman-Coulter 公司 UniCel DxI 800)

年龄	TSH (mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
4 天~1 个月	0.53~18.91	2.42~6.67	11.85~33.81
1~12 个月	0.75~5.75	4.21~8.16	9.40~19.54
1~5 岁	0.63~6.20	3.54~6.90	9.32~18.40
5~9 岁	0.58~5.39	3.97~7.83	10.65~19.23
9~14 岁	0.39~5.36	4.27~8.55	9.80~19.64
14~17 岁	0.48~5.06	3.14~6.15	9.57~18.27

资料来源:李怀远, 蒋黎敏, 钱悦平, 等. 上海地区儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J]. 检验医学, 2016, 31 (12) :1045-1049. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2016.12.008; 注:FT₃:游离 T₃; FT₄:游离 T₄; 余缩略语同表 3

附表 2 中国儿童年龄特异性甲状腺功能范围(雅培公司 i2000)

年龄	TSH (mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)	TT ₃ (nmol/L)	TT ₄ (nmol/L)
4 天~1 个月	0.82~12.25	2.86~5.53	9.44~22.17	1.24~1.97	66.89~154.78
1~12 个月	0.75~6.60	3.28~7.47	9.36~19.89	1.23~2.34	57.95~154.33
1~5 岁	0.73~5.71	3.98~7.19	9.06~19.57	1.51~2.02	62.90~148.51
5~9 岁	0.64~5.46	3.93~7.17	10.15~18.58	1.48~1.97	59.17~145.26
9~14 岁	0.56~5.37	3.21~6.87	10.14~18.68	1.40~1.81	60.30~155.85
14~17 岁	0.55~5.01	3.36~6.45	10.33~18.59	1.44~1.71	61.21~146.43

资料来源:黎思婷, 张席玥, 周冬谊, 等. 南宁地区 0~15 岁儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J]. 临床检验杂志, 2024, 42 (8) : 614-618. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2024.08.11; 注:TT₃:总 T₃; TT₄:总 T₄; 余缩略语同表 3、附表 1

附表 3 中国儿童年龄特异性甲状腺功能范围(西门子公司 ADVIA Centaur XP)

年龄	TSH (mU/L)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
1 天~1 个月	0.63~4.74	3.72~6.42	12.86~22.34
1~12 个月	0.57~4.79	3.77~6.46	12.34~20.26
1~5 岁	0.78~5.68	4.26~6.57	12.86~21.30
5~9 岁	0.93~5.61	4.75~6.46	15.58~19.87
9~12 岁	0.84~4.90	4.68~6.46	12.73~21.04

资料来源:李亚东, 马梅, 程烽. 福州地区健康儿童甲状腺功能指标参考区间的建立[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(5):1286-1288+1299. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2021.05.070; 注:缩略语同表 3、附表 1

附表 4 日常食物含碘量(μg/100 g 可食部)

类别	食物种类	食物名称	碘	食物种类	食物名称	碘
谷薯及豆类	谷类及制品	小麦粉	2.9	干豆类及制品	黄豆(大豆)	9.7
		强力碘面	276.5		豆腐	7.7
		大米	2.3		豆腐干	46.2
		糯米(紫)	3.8		营养豆粉	25.0
		玉米面	—		芸豆	4.7
		小米	3.7		赤小豆(红小豆)	7.8
		薯类			红豆粉	11.0
		马铃薯(土豆)	1.2			
		速食食品				
		方便面	8.4			
蔬菜、水果及菌藻类	蔬菜类及制品	白萝卜(莱菔)	—	水果类	苹果	—
		胡萝卜(金笋、丁香萝卜)	—		梨	0.7
		胡萝卜(脱水)	7.2		红果(大山楂)	—
		扁豆	2.2		桃子	—
		豌豆	0.9		李子	—
		茄子	1.1		柿	6.3
		番茄	2.5		橙	0.9
		青椒	9.6		橘	5.3
		黄瓜	0.2		菠萝	4.1
		西葫芦	0.4		香蕉	2.5
		洋葱	1.2	菌藻类	金针菇	—
		小白菜	10.0		海带(鲜)	113.9
		圆白菜	—		海带(干)	36 240.0
		芥蓝	—		紫菜	4 323.0
		菜花	—			
		菠菜(脱水)	24.0			
		芹菜	0.7			
		香菜	1.5			
		藕	2.4			
		野山椒	—			
畜禽类及鱼虾蟹贝类	鱼虾蟹贝类	草鱼	6.4	畜肉类及制品	猪肉(瘦)	1.7
		黄花鱼(小)	5.8		猪肘(酱)	12.3
		鲤鱼	4.7		午餐肉(罐头)	1.3
		青鱼	6.5		肉松	37.7
		鲳鱼(平鱼)	7.7		猪肝(卤)	16.4
		黑鱼	6.5		猪肝粉	10.7
		带鱼	5.5		火腿肠(洛阳)	46.2
		巴鱼	3.5		小香肠(广式)	91.6
		巴鱼(咸)	7.8		火腿(罐头)	1.9
		马哈鱼(咸)	6.7		牛肉(瘦)	10.4
		海杂鱼(咸)	295.9		牛肉(酱)	1.2
		豆豉鱼(罐头)	24.1		羊肉(瘦)	7.7
		豆豉鲑鱼(罐头)	7.3		羊肉(卤)	19.1
		茄汁沙丁鱼(罐头)	22.0	禽肉类	鸡肉	12.4
		虾皮	264.5		鸡肝	1.3
		虾米(虾仁)	82.5			
		虾酱(烟台)	21.0			

续表

类别	食物种类	食物名称	碘	食物种类	食物名称	碘
坚果油脂及蛋类	蛋类及制品	贻贝	346.0	坚果种子类	核桃	10.4
		墨鱼	13.9		开心果	10.3
		鸡蛋	27.2		松子仁	12.3
		鸡蛋(绿皮)	18.8		杏仁(生)	8.4
		碘蛋	329.6		榛子仁	6.3
		乌鸡蛋	5.3		花生米	2.7
		三高蛋(Zn、Se、I)	53.7		色拉油	-
		龙雀生命蛋	175.6	油脂类		
		鸭蛋	5.0			
		松花蛋(鸭蛋)	6.8			
调味料及其他类	调味品类	鹌鹑蛋	37.6			
		酱油	2.4	饮料类	杏仁露(露露)	5.3
		米醋	2.1		草莓汁(蓝源)	61.9
		牛肉辣酱	32.5		桃汁(蓝源)	97.4
		黄酱	19.8		中华可乐	68.4
		甜面酱	9.6		海藻饮料	184.5
		芥末酱	55.9		海带浓缩液	22 780.0
		鱼香海带酱	295.6	乳及乳制品	消毒牛奶	1.9
		鸡精粉	26.7		酸奶	0.9
		花椒粉	13.7		甲鱼蛋	19.2
		白胡椒粉	8.2			
		生姜粉	133.5			
		香菇粉	9.2			
		爽口乳瓜	1.3			
		宫廷黄瓜	1.0			
		八宝菜	3.8			
		麻仁金丝	1.6			
		高酱甘醇	5.3			
		杏仁咸菜	274.5			
		碎米芽菜	64.8			
		冬菜	-			
		红油豇豆	2.4			
		芝麻海带丝	641.7			

资料来源: 杨月欣. 中国食物成分表(第二版)[M]. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2009

附表 5 中国儿童膳食碘(μg/d)参考摄入量

年龄	平均需要量	推荐摄入量	可耐受最高摄入量
0 岁~	-	85(适宜摄入量)	-
0.5 岁~	-	115(适宜摄入量)	-
1 岁~	65	90	-
4 岁~	65	90	200
7 岁~	65	90	300
11 岁~	75	110	400
14~18 岁	85	120	500

资料来源: 中华医学会地方病学分会, 中国营养学会, 中华医学会内分泌学会. 中国居民补碘指南[R]. 北京: 人民卫生出版社, 2018