



中国儿童保健杂志

Chinese Journal of Child Health Care

ISSN 1008-6579, CN 61-1346/R

## 《中国儿童保健杂志》网络首发论文

题目：2023 年美国儿科学会先天性甲状腺功能减低症筛查与管理指南解读  
作者：刘畅，张立琴，杜伟，刘婷廷  
收稿日期：2023-11-15  
网络首发日期：2024-04-12  
引用格式：刘畅，张立琴，杜伟，刘婷廷. 2023 年美国儿科学会先天性甲状腺功能减低症筛查与管理指南解读[J/OL]. 中国儿童保健杂志.  
<https://link.cnki.net/urlid/61.1346.R.20240410.1332.020>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

# 2023 年美国儿科学会先天性甲状腺功能减低症筛查与管理指南解读

刘畅, 张立琴, 杜伟, 刘婷廷

青岛大学附属青岛妇女儿童医院, 山东 青岛 266034

**摘要:** 先天性甲状腺功能减低症是儿童常见的甲状腺疾病, 若未及时筛查、诊治可造成智力、体格发育不可逆的损伤。2023 年 1 月美国儿科学会发布了关于先天性甲状腺功能减低症筛查与管理指南, 对于先天性甲状腺功能减低症病理生理学、新生儿筛查方案与流程、影像学与基因学诊断、长期随访管理与评估等方面进行了详细阐述。本文参考国内外文献对指南重点内容进行解读, 以便于我国儿科医生借鉴。

**关键词:** 先天性甲状腺功能减退症; 新生儿筛查; 诊断治疗; 管理; 指南解读

文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)02-0000-00 doi: 10.11852/zgetbjzz2023-1186

## Interpretation of guideline on the screening and management of congenital hypothyroidism issued by American Academy of Pediatrics in 2023

LIU Chang, ZHANG Liqin, DU Wei, LIU Tingting

Qingdao Women and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao, Shandong 266034, China

Corresponding author: ZHANG Liqin, E-mail: qdzlq1968@163.com

**Abstract:** Congenital hypothyroidism is a common thyroid disease in children. If it is not screened and treated in a timely manner, it can cause irreversible damage to intellectual and physical development. In January 2023, the American Academy of Pediatrics issued guideline on the screening and management of congenital hypothyroidism. The guideline provides detailed information on the pathophysiology of congenital hypothyroidism, neonatal screening programs and procedures, imaging and genetic diagnosis, long-term follow-up management, and evaluation. To make it more convenient for domestic pediatricians to use as a reference, this article provides an interpretation of some key contents by referring to domestic and foreign literature.

**Keywords:** Congenital hypothyroidism; Newborn screening; Diagnostic and treatment; Management; Guide Interpretation

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是儿科领域最常见的内分泌疾病, 是由于下丘脑-垂体-甲状腺轴出现发育或功能异常, 导致甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 产生不足, 无法维持机体组织和功能正常发育的疾病<sup>[1,2]</sup>。本病通过新生儿筛查 (newborn screening, NBS) 可以早期诊断和治疗。研究表明, 大部分患儿成年后的神经认知水平基本正常<sup>[1,3]</sup>。2023 年美国儿科学会发表的《先天性甲状腺功能减低症: 筛查与管理指南》(以下简称《指南》), 对新生儿筛查时血样本采集时间、筛查方案与流程、诊治、随访评估等方面进行了详细阐述, 并强调当出现临床症状时, 即使 NBS 结果正常, 也需要考虑是否重新进行血清促甲状腺激素 (TSH) 和游离甲状腺素 (FT4) 浓度的检测<sup>[3,4]</sup>。现对《指南》重点内容进行解读, 以期临床工作者

提供参考。

### 1 病理生理

《指南》在阐述 CH 病理生理学时, 着重介绍了碘的重要性, 并说明美国超过一半的孕妇可能患有轻度碘缺乏症。碘缺乏可导致 TH 合成不足, 而 TH 对胎儿神经系统的发育起着重要作用。胎儿所需的甲状腺素 (T4) 来源于孕母, 这种保护持续到妊娠晚期直至出生。当孕母存在碘缺乏或患有甲状腺疾病, 不能产生足够的 T4 时, 即使 CH 患儿早期诊断并给予治疗, 其神经认知发育仍可出现显著缺陷<sup>[5]</sup>。因此, 充足的碘以及甲状腺疾病的早期诊治与管理<sup>[6]</sup>, 对于备孕期、妊娠期、哺乳期妇女极其重要。我国研究显示, 约 48% 孕早期妇女碘缺乏<sup>[7]</sup>。我国对于备孕期妇女已开展碘补充的宣教, 以及甲状腺

基金项目: 山东省妇幼保健协会科技创新科研基金 (SFYXH-2023W027)

作者简介: 刘畅 (1991-), 女, 主治医师, 硕士研究生, 主要研究为儿童保健及新生儿疾病筛查。

通信作者: 张立琴, E-mail: qdzlq1968@163.com

疾病的筛查、诊治<sup>[8]</sup>,并将血清 TSH 检测纳入国家免费孕前优生健康检查项目<sup>[9]</sup>。对于备孕期、孕产期、哺乳期妇女碘缺乏预防,以及甲状腺疾病的评估、诊治、管理、随访<sup>[8]</sup>等措施的施行,在很大程度上减少了甲状腺疾病对母儿造成的危害。

## 2 新生儿筛查

2.1 样本采集 《指南》指出收集 NBS 样本时间首选为 48~72 小时,因足月新生儿在生后数小时内 TSH 浓度升高,在 24~48 小时内收集可导致假阳性率升高<sup>[10]</sup>。但考虑到产妇住院时间缩短,为了避免漏筛 CH,在 24 小时后(最好 48~72 小时)、出院前或出生 1 周内进行采集,且以较早时间者为准,如新生儿 24 小时内随产妇出院,需在出院前采集。对于患有重症(经 NICU 收治)、早产(<妊娠 32 周)、极低出生体重(<1500 g)、在采集 NBS 前接受输血、同卵双胞胎、卵型不明的同性双胞胎、多胞胎、21~三体的新生儿,均需在 2~4 周龄时进行第二次 NBS 检测(因 NBS 较血清 TSH 和 FT4 检测成本较低)。如果在校正胎龄 36 周前已进行第二次 NBS 检测,即使结果正常,也建议在 4 周后(6~8 周龄)或校正胎龄 36 周时(以较早者为准)重复 NBS 检测<sup>[11]</sup>。并提示 NBS 检测需根据特定年龄的参考范围来解释结果。我国 2023 年对于采血时间也进行更新<sup>[12]</sup>,提倡正常采血时间为 48 小时~7 天,对于未能及时采血者,采血时间一般不超过生后 20 天。对于输血患儿,输血前以及输血后 120 天均需进行样本采集。对于危重儿、低出生体重儿等特殊患儿应重复采血<sup>[13]</sup>。欧洲指南<sup>[1]</sup>指出,最佳采血时间为生后 48 小时,印度、西班牙<sup>[14-15]</sup>等国家,均建议采血时间最好为 48~72 小时。虽然早采血可增加采血的覆盖率,但可能导致召回人数增多,临床工作中应根据各个国家的实际情况择优选择。

2.2 NBS 筛查方案 《指南》提出 3 种不同的筛查方案(先筛 TSH,后筛 T4;先筛 T4,后筛 TSH;T4 和 TSH 同时筛查),3 种方案对中重度原发性 CH 患儿的检出率相似,对轻度原发性甲状腺功能减退症患儿、迟发型原发性甲状腺功能减退症(“迟发型 TSH 升高”)、中枢性 CH 患儿的检出率有所差异。

2.2.1 先筛 TSH,后筛 T4 首先进行 TSH 检测,当 TSH 升高时,再检测 T4。该方案更能检出轻度原发性 CH 患儿,但无法检测出迟发型 TSH 升高和中枢性 CH 的患儿。

2.2.2 先筛 T4,后筛 TSH 首先进行 T4 检测,当 T4 降低,再检测 TSH。该方案更能检出部分中枢性

CH<sup>[16]</sup>以及迟发型 TSH 升高(对初始 T4 低而 TSH 正常进行重复筛查)患儿,因早产、低出生体重或患有急性疾病的新生儿更可能出现 TSH 延迟升高,该类患儿早期可出现 T4 降低。

2.2.3 T4 和 TSH 同时筛查 同时进行 T4 和 TSH 筛查,该方案可检出包括轻度原发性 CH 以及大部分中枢性 CH 患儿<sup>[17-18]</sup>。对于早产儿、低出生体重儿等特殊疾病情况需重复采集血样的患儿(详见 2.1 样本采集要求),可检测出部分迟发型 TSH 升高患儿。

2.3 NBS 结果解读 《指南》指出,当 TSH>40mIU/L 时,应在采集静脉血后立即给予左旋甲状腺素片(L-T4)治疗,无需等待结果;当 TSH 升高但≤40mIU/L 时,建议等待静脉血结果(最好是 24 小时内),确诊后开始 L-T4 治疗。另有文献报道<sup>[13]</sup>,若 TSH>40mIU/L,可同时结合甲状腺 B 超结果,若 B 超提示甲状腺缺如或发育不良,应立即给予治疗。

## 3 CH 确诊

3.1 血清学检测 对于 NBS 结果异常患儿,应进行体格检查,并尽快(尽可能在 24 小时内)进行血清学检测以明确诊断,《指南》中提到的血清学检测包括 TSH 浓度、FT4(或 T4)浓度、FT3(或 T3)浓度,但 FT3(或 T3)浓度对于 CH 临床诊断意义不大。并特别强调需评估患儿是否为 TSH 受体抗体(TRBAb)导致的甲状腺功能减退。如果婴儿母亲有自身免疫性甲状腺疾病史或既往母亲生育受 TRBAb 影响的婴儿,除了治疗 CH,无需对 TRBAb 浓度升高进行额外治疗,该婴儿可能为暂时性 CH。对于血清学检测 TSH 浓度升高 FT4 浓度降低的患儿,诊断为 CH,并立即治疗。对于血清学检测 TSH 浓度升高 FT4 浓度正常的患儿,代表轻度原发性甲状腺异常,诊断为高 TSH 血症或亚临床甲状腺功能减退症。TSH 浓度升高表明下丘脑-垂体-甲状腺轴分泌的甲状腺激素未满足机体需求,所以该类患儿若 TSH>20mIU/L 应给予治疗;若 TSH 浓度升高但≤20mIU/L,可以治疗,也可以每 1~2 周监测 TSH 和 FT4 浓度,若 FT4 浓度逐渐降低或 TSH>10mIU/L 持续超过 4 周龄,则应给予治疗;若 TSH>5mIU/L 但≤10mIU/L 持续超过 4 周龄的婴儿,没有足够的证据证明是否治疗,建议观察。如果血清检测 TSH 浓度正常或降低,FT4 浓度降低,可能为中枢性甲状腺功能减退症。当 T4 浓度较低但 FT4 浓度正常时,测定甲状腺素结合球蛋白浓度有助于区分中枢性 CH 和甲状腺素结合球蛋白缺乏症<sup>[13,16-20]</sup>。同时指出患有中枢性 CH 患儿

在开始治疗前应评估其是否有其他下丘脑-垂体功能障碍,因为治疗后可能会降低皮质醇水平。

3.2 影像学检查 《指南》中提到的影像学检查包括甲状腺超声及甲状腺核素显像是可以选择的,但并不是必需的。因影像学检查不会改变大部分患儿3岁前的临床治疗与管理。但又因部分甲状腺超声或核素显像检查可能有助于确定CH的病因<sup>[21]</sup>,所以可以进行甲状腺影像学检查,但不能因为影像学检查延误治疗。欧洲指南<sup>[1]</sup>强烈建议,确诊的CH患儿在开始治疗前进行甲状腺核素显像(结合或不结合高氯酸盐排除实验),或甲状腺超声影像学检查,同样不能因为影像学检查而延误治疗。

《指南》指出,甲状腺超声检查可以在无辐射的情况下确定甲状腺组织的存在和位置<sup>[22-23]</sup>,但对于异位甲状腺组织敏感性较低<sup>[24-25]</sup>。无论是否检出异位腺体,在正常位置上未发现甲状腺组织均可诊断为永久性CH。当甲状腺超声提示肿大,同时血清甲状腺球蛋白升高,表明TH合成缺陷<sup>[25]</sup>。所以进行血清甲状腺球蛋白测定将区分甲状腺球蛋白合成缺陷与其他遗传因素所致的甲状腺素生成障碍,或暴露于除碘以外的外源性甲状腺肿(如抗甲状腺药物)<sup>[26]</sup>。而核素显像可以定位功能性甲状腺组织,但只能在TSH升高(开始治疗前或在最初治疗的2~3天)时进行,若TSH<30mIU/L或在开始治疗20天以上将无法定位<sup>[27]</sup>。如果核素显像提示异位甲状腺,则诊断为永久性CH。出生时核素显像正常的患儿可能为暂时性甲状腺功能减退。

3.3 基因学检查 《指南》对基因学检查进行了较为详细的介绍。对于单纯原发性CH患儿,当基因检测改变临床管理时可选择进行。对于可识别的综合征、中枢性CH或有遗传性疾病的患儿,基因检测有助于评估患儿本身及其家庭成员的复发率。且指出CH可能与几种单基因突变或某些综合征(如CHARGE综合征、Williams综合征)相关<sup>[28]</sup>,并分类列举出与CH相关的基因或转录因子,如可引起甲状腺发育不全的相关基因(*NKX2-1*、*FOXE1*、*PAX8*、*TSHR*、*NKX2-5*、*GLIS3*、*JAG1*、*TBX1*、*NTN1*、*CDCA8*、*TUBB1*<sup>[29,30]</sup>)、甲状腺素生成障碍的相关基因(*TSHR*、*GNAS*、*SLC5A5*、*SLC26A4*、*DUOX2*、*DUOXA2*、*TPO*、*TG*、*IYD*<sup>[29,30]</sup>),以及与中枢性CH相关的转录因子(包括*HESX1*、*LHX3*、*LHX4*、*SOX3*、*OTX2*、*PROP1*或*POU1F1*<sup>[18,31]</sup>)。

《指南》同时说明,甲状腺发育不全与甲状腺素生成障碍有关的基因之间存在一些表型的重叠,且相当大比例的CH患儿可能是由两个或多个基因的

突变相互作用引起的<sup>[31-32]</sup>。另外,即使CH没有明显的综合征,其先天性异常的风险也升高,约75%的中枢性CH患儿存在其他垂体激素缺乏,单纯中枢性CH罕见,其中*IGSF1*突变是常见引起单纯中枢性CH原因,罕见基因突变包括促甲状腺素释放激素受体、TSH的β亚基(*TSHB*)、*TBL1X*或*IRS4*的突变<sup>[20,33]</sup>。

## 4 治疗

《指南》提出口服左旋甲状腺素(L-T4)片是首选治疗方法,部分L-T4混悬液所含剂量可能不稳定,进而影响治疗效果。当静脉给药时剂量应为口服剂量的75%<sup>[34-35]</sup>。母乳喂养对患儿无影响。常规L-T4起始剂量(每日10~15mcg/kg)常导致FT4水平升高,需在治疗开始后的2周复查,以便确定是否需减少剂量<sup>[36]</sup>。

对于甲状腺激素持续重度抵抗(尽管FT4浓度正常或升高,但TSH浓度仍持续升高)的患儿,在治疗中未明确是优先使TSH浓度恢复正常,还是使FT4浓度恢复正常。虽然单独使用L-T4无法使甲状腺功能充分改善,也尚未证明使用碘甲状腺原氨酸可改善结局<sup>[37-38]</sup>。

## 5 监测、随访与评估

5.1 监测 《指南》对于6月龄内患儿的检测频率更高,治疗开始后每2周检测1次直至血清TSH水平正常,6月龄内1~2个月检测1次,而严重CH患儿(初始血清TSH>100mIU/L或FT4<0.4ng/dL)每月1次。为了避免FT4水平的假性升高,抽血时间需在给予L-T4至少4h后采集。6月龄后每2~3个月检测一次直至1岁;1~3岁之间每3至4个月检测一次。

5.2 随访 《指南》提出在患儿3岁后可仅检测TSH浓度,如果服药依从性差或控制不佳时同时测定FT4浓度,应每6~12个月进行一次临床和生长发育评估。在随访过程中需特别关注行为和认知发育,CH患儿发生神经认知和社会情绪功能障碍的风险高于未患病的同龄人<sup>[39-40]</sup>。尽管超过80%的患儿在3月龄前接受L-T4治疗的智商大于85,其中77%的患儿在以后的生活中存在算术能力、言语或精细运动协调方面的认知障碍。并指出CH患儿出现听力缺陷的风险较高,当出现语言发育异常时,应进行听力评估<sup>[41-42]</sup>。

5.3 评估 《指南》提出对于所有CH患儿均应在3岁时进行停止治疗试验<sup>[1,4,43]</sup>,特别是患儿治疗所需

L-T4 剂量较低时 [ $<2\mu\text{g}/(\text{kg}/\text{d})$ ]。在甲状腺发育不全或在治疗的情况下,患儿 1 岁后 TSH 浓度  $>10\text{mIU}/\text{L}$ ,可被确诊为永久性。并对 L-T4 的停止治疗试验方法详细描述如下:1) L-T4 停止治疗 4 周后检测血清 TSH 和 FT4 浓度。2) 如果 TSH 和 FT4 浓度在特定年龄的参考范围,则确诊为暂时性 CH。3) 如果  $\text{TSH}>10\text{mIU}/\text{L}$  和/或 FT4 浓度较低,则确诊为永久性 CH,并重新开始 LT4 治疗。4) 如果 TSH 浓度轻度升高(大于特定年龄的参考范围,但  $\leq 10\text{mIU}/\text{L}$ )而 FT4 浓度正常,则在 4~8 周内再次检测血清 TSH 和 FT4 浓度,以确定是否存在①甲状腺功能正常(表明暂时性 CH);②永久性 CH(TSH  $>$

$10\text{mIU}/\text{L}$  或低 FT4);或③持续性高 TSH 血症(TSH 浓度持续升高,但  $\leq 10\text{mIU}/\text{L}$ ,FT4 浓度正常)。对于持续性高 TSH 血症是否需治疗未明确,但许多医师会选择治疗。5) 在进行停止治疗的试验时,患儿一定要做到按时随访。见图 1。

综上,全球范围内开展的 NBS 为早期诊治改善不良预后起到显著作用,对于后期的随访、管理也同样重要,《指南》着重说明强调,即使 NBS 结果正常,当患儿出现甲状腺功能减退的临床症状或体征(如后囟过大、巨舌、脐疝、黄疸时间延长、便秘、嗜睡或低体温)时,均应检测血清 TSH 和 FT4 水平。

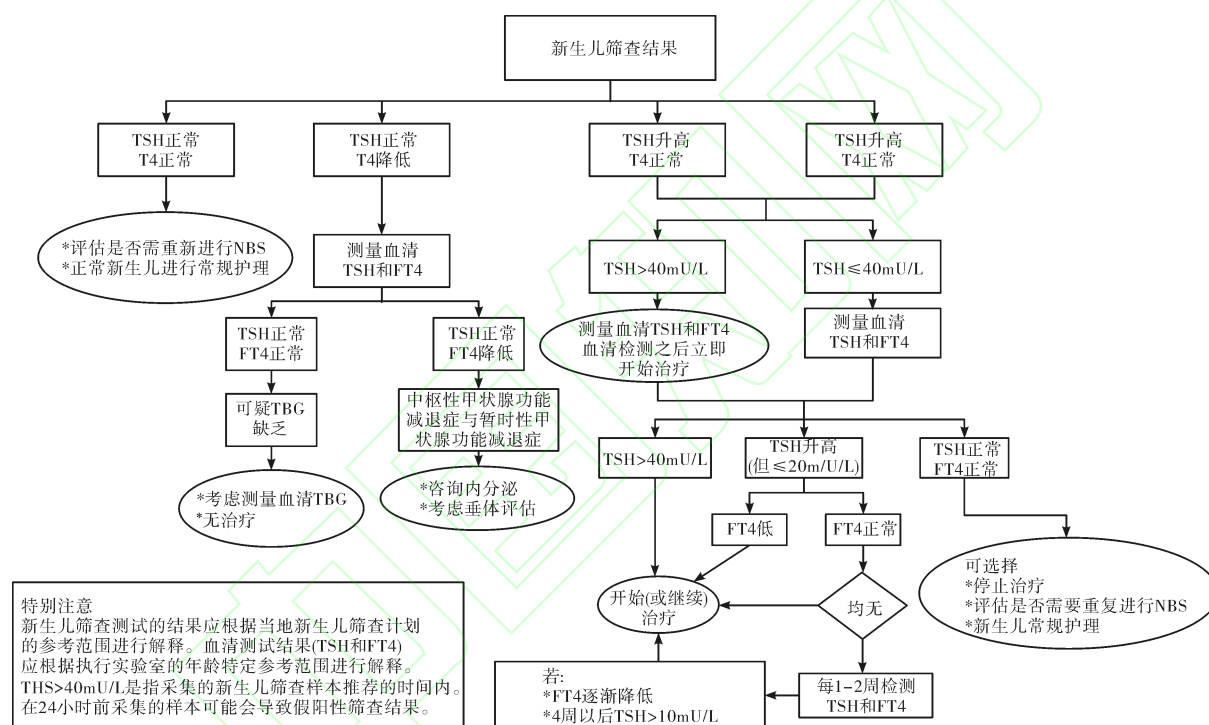


图 1 先天性甲状腺功能减退症新生儿筛查流程

Fig. 1 Newborn screening procedure of congenital hypothyroidism

参考文献

[1] Van Trotsenburg P, Stoupa A, Leger 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.

[2] Wassner AJ. Congenital hypothyroidism[J]. Clin Perinatol, 2018, 45(1):1-18.

[3] Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst K, et al. American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology, Council on Genetics; Pediatric Endocrine Society; American Thyroid Association. Congenital hypothyroidism: Screening and management[J]. Pediatrics, 2023, 151(1):e222060419

[4] Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst K, et al; American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology, Council on Genetics; Pediatric Endocrine Society; American Thyroid Association. Congenital hypothyroidism: Screening and management[J]. Pediatrics, 2023, 151(1):e222060420.

[5] Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(3):158-171.

[6] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum[J]. Thyroid, 2017, 27(3):315-389.

[7] Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions; A

- cross-sectional study of 7190 pregnant women in China [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4):1630-1638.
- [ 8 ] 《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》编撰委员会,中华医学会内分泌学分会,中华预防医学会妇女保健分会. 孕产期甲状腺疾病防治管理指南 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(7):539-551.
- [ 9 ] 张世琨,王巧梅,沈海屏. 中国免费孕前优生健康检查项目的设计,实施及意义 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(3):162-165.
- [ 10 ] Slaughter JL, Meinen-Derr J, Rose SR, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(5):910-916.
- [ 11 ] McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, et al. Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation [J]. *J Pediatr*, 2019, 205(C):77-82.
- [ 12 ] 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.
- [ 13 ] 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.
- [ 14 ] Rodríguez Sánchez A, Chueca Guindulain MJ, Alija Merillas M, et al. Diagnosis and follow-up of patients with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening [J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2019, 90(4):250. e1-250. e8.
- [ 15 ] Desai MP, Sharma R, Riaz I, et al. Newborn screening guidelines for congenital hypothyroidism in India: Recommendations of the Indian Society for Pediatric and Adolescent Endocrinology (ISPAE) - Part I: Screening and Confirmation of Diagnosis [J]. *Indian Journal of Pediatrics*, 2018, 85(6):440-447.
- [ 16 ] Nebesio TD, McKenna MP, Nabhan ZM, et al. Newborn screening results in children with central hypothyroidism [J]. *J Pediatr*, 2010, 156(6):990-993.
- [ 17 ] Nitash, Zwaveling-Soonawala, Paul A S, et al. The severity of congenital hypothyroidism of central origin should not be underestimated [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2015, 100(2):E297-300.
- [ 18 ] Braslavsky, Débora, Méndez, María Virginia, Prieto L, et al. Pilot Neonatal screening program for central congenital hypothyroidism: Evidence of significant detection [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(3-4):274-280
- [ 19 ] Connelly K, Pierce M, Hanna C, et al. Detecting congenital central hypothyroidism by newborn screening: Difficulty in distinguishing from congenital thyroxine-binding globulin deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(5):331-338.
- [ 20 ] Cherella CE, Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: Insights into pathogenesis and treatment [J]. *Int J Pediatr Endocr*, 2017, 2017(1):11.
- [ 21 ] 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]. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology*, 2014, 58(4):422-430.
- [ 22 ] Supakul N, Delaney LR, Siddiqui AR, et al. Ultrasound for primary imaging of congenital hypothyroidism [J]. *American Journal of Roentgenology*, 2012, 199(3):W360-6.
- [ 23 ] Hisashi O, Hirokazu S, Hiromasa N, et al. Color doppler ultrasonography: Diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2003, 88(11):5145-9.
- [ 24 ] Beltrao CB, Juliano AG, Chammas M C, et al. Etiology of congenital hypothyroidism using thyroglobulin and ultrasound combination [J]. *Endocrine Journal*, 2010, 57(7):587-593.
- [ 25 ] Muir, Andrew. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism [J]. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 1988, 142(2):214.
- [ 26 ] Lucas-Herald A, Jones J, Attaie M, et al. Diagnostic and predictive value of ultrasound and isotope thyroid scanning, alone and in combination, in infants referred with thyroid-stimulating hormone elevation on newborn screening [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4):846-854.
- [ 27 ] US National Library of Medicine, MedLine Plus. Congenital hypothyroidism [EB/OL]. (2019-07-10) <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-hypothyroidism#inheritance>.
- [ 28 ] Persani L, Rurale G, De Filippis T, et al. Genetics and management of congenital hypothyroidism [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018; 32(4):387-396.
- [ 29 ] Nicholas AK, Serra EG, Cangul H, et al. Comprehensive screening of eight known causative genes in congenital hypothyroidism with gland-in-situ [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12):4521-4531
- [ 30 ] Lem AJ, Rijke YBD, Toor HV, et al. Serum thyroid hormone levels in healthy children from birth to adulthood and in short children born small for gestational age [J]. *J Clin Endocr Metab*, 2012, 97(9):3170-3178.
- [ 31 ] Fan X, Fu C, Shen Y, et al. Next-generation sequencing analysis of twelve known causative genes in congenital hypothyroidism [J]. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 2017, 468:76-80.
- [ 32 ] Tiziana DF, Giulia G, Elvezia P, et al. A Frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism [J]. *Human Molecular Genetics*, 2017, 26(13):2507-2514.
- [ 33 ] Persani L, Bonomi M. The multiple genetic causes of central hypothyroidism [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2017, 31(2):255-263.
- [ 34 ] Meyer LM, Stephens K, Carter CA, et al. Stability and consistency of compounded oral liquid levothyroxine formulations [J]. *Journal of the American Pharmacists Association*, 2020, 60(6):e168-e172.
- [ 35 ] 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.
- [ 36 ] Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. In congenital hypothyroidism, an initial L-thyroxine dose of 10-12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later [ J ]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2012, 25(9-10):849-52.
- [ 37 ] Paone L, Fleisch AF, Feldman HA, et al. Liothyronine Improves Biochemical Control of Congenital Hypothyroidism in Patients with Central Resistance to Thyroid Hormone[ J ]. J Pediatr, 2016, 175:167-172. e1.
- [ 38 ] Akcay T, Turan S, Guran T, et al. T4 plus T3 treatment in children with hypothyroidism and inappropriately elevated thyroid-stimulating hormone despite euthyroidism on T4 treatment[ J ]. Hormone Research in Pediatrics, 2010, 73(2): 108-114.
- [ 39 ] Komur M, Ozen S, Okuyuz C, et al. Neurodevelopment evaluation in children with congenital hypothyroidism by Bayley-III [ J ]. Brain & Development, 2013, 35(5): 392-397.
- [ 40 ] Veer LVDS, Kempers MJ, Maurice-Stam H, et al. Health-related quality of life and self-worth in 10-year old children with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening[ J ]. Child and adolescent psychiatry and mental health, 2012, 6(1):32-32.
- [ 41 ] Olney RS, Grosse SD, Vogt RF. Prevalence of congenital hypothyroidism--current trends and future directions: workshop summary[ J ]. Pediatrics, 2010, 125(Suppl 2):31-36.
- [ 42 ] Grüters, Annette, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism [ J ]. Nature Reviews Endocrinology, 2011, 8(2):104-113.
- [ 43 ] Léger, Juliane, Olivieri A, Donaldson M, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism[ J ]. Hormone Research in Pediatrics, 2014, 81(2):80-103.

收稿日期:2023-11-15 修回日期:2024-01-20 本文编辑:王悦