

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.07.003

论著·临床研究

云南省部分地区先天性甲状腺功能减低症治疗效果分析

杨景晖^{1,3} 张靖辉¹ 章印红^{2,3} 许小志^{1,3} 陈红^{2,3} 李媛^{1,3}
姜艳^{1,3} 王晔¹ 朱宝生^{2,3} 李利^{1,3}

(1. 云南省第一人民医院儿科, 云南 昆明 650032; 2. 云南省第一人民医院遗传诊断中心, 云南 昆明 650032; 3. 昆明理工大学附属昆华医院, 云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 观察不同初始治疗剂量和治疗时机对先天性甲状腺功能减低症(CH)的疗效影响。**方法** 以云南省4个地区新生儿筛查提示TSH异常、最终确诊并治疗随访的98例CH患儿为研究对象,予左旋甲状腺素钠治疗,按初始治疗剂量分为标准剂量组(每日10~15 μg/kg)和小剂量组(每日<10 μg/kg),按照治疗起始时间又分为2月龄内治疗组和2月龄后治疗组。监测治疗前及治疗后多时点的甲状腺功能以及体格和神经发育情况。**结果** 治疗后2周,标准剂量组的TSH低于小剂量组,FT4高于小剂量组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后其他时间点的TSH、FT4差异均无统计学意义($P>0.05$);两组在治疗前以及治疗后各个时间点体格和神经发育的差异无统计学意义($P>0.05$)。不同治疗时机组,治疗后各个不同时间点的TSH和FT4及体格发育的差异均无统计学意义($P>0.05$);2月龄内开始治疗的患儿在6月龄时适应性行为、大运动、精细动作能区评分,12月龄时大运动能区评分,18月龄时精细动作能区评分,以及24月龄时语言能区评分均较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 标准剂量组疗效优于小剂量组,但需注意治疗后甲亢表现;治疗时机对CH患儿神经发育影响大,一经确诊,应尽早开始治疗。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 741-747]

[关键词] 先天性甲状腺功能减低症;初始治疗剂量;治疗时机;儿童

Analysis of treatment efficacy for congenital hypothyroidism in some regions of Yunnan Province, China

YANG Jing-Hui, ZHANG Jing-Hui, ZHANG Yin-Hong, XU Xiao-Zhi, CHEN Hong, LI Yuan, JIANG Yan, WANG Zheng, ZHU Bao-Sheng, LI Li. Department of Pediatrics, First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China (Li L, Email: erklili@sina.com)

Abstract: Objective To observe the effects of initial doses and treatment timing of levothyroxine (L-T4) on the clinical efficacy in children with congenital hypothyroidism (CH). **Methods** This study included 98 children who had an abnormal level of thyroid stimulating hormone (TSH) in neonatal screening in four regions of Yunnan Province and who finally had a confirmed diagnosis of CH. They received treatment with L-T4 and were divided into standard dose group (10-15 μg/kg per day) and low dose group (<10 μg/kg per day) by the therapeutic dose of L-T4. Meanwhile, these patients were also classified into two treatment groups based on the starting time of L-T4 treatment, namely under 2 months old group and more than 2 months old group. The thyroid function and physical and neural development were examined before and after treatment. **Results** Compared with the low dose group, the standard dose group had a significantly lower TSH level and a significantly higher free thyroxine (FT4) level at 2 weeks after treatment ($P<0.05$). There were no significant differences in TSH and FT4 levels at other time points after treatment between the standard and low dose groups ($P>0.05$). The physical and neural development were not significantly different between the two dose groups before and at all time points after treatment ($P>0.05$). At all time points after treatment, the levels of TSH

[收稿日期] 2017-01-28; [接受日期] 2017-03-31

[基金项目] 云南省卫生科技计划项目(2011WS004)。

[作者简介] 杨景晖,女,博士,主治医师。

[通信作者] 李利,女,教授,主任医师。

and FT4 and physical development were not significantly different between the different starting time groups ($P>0.05$). However, the Gesell score was significantly higher in the under 2 months old group than in the more than 2 months old group at all time points after treatment ($P<0.05$). **Conclusions** The standard dose group has a better treatment outcome than the low dose group, whereas the symptoms of hyperthyroidism deserve close attention. The treatment timing is vital to the neurodevelopment of children with CH. Once diagnosed, the patients should receive treatments immediately.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 741-747]

Key words: Congenital hypothyroidism; Initial dose; Treatment timing; Child

先天性甲状腺功能减低症 (congenital hypothyroidism, CH) 是因先天性甲状腺发育异常或代谢障碍引起的一种常见小儿内分泌疾病, 发病率约为 1/2034^[1], 严重者可影响大脑和体格发育, 并导致不可逆的智力发育障碍。该病可防可治, 早期诊断和治疗尤为重要。CH 的治疗目标是尽快使血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 和促甲状腺素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 浓度恢复至正常范围, 以保证患儿的正常生长发育。CH 治疗首选左旋甲状腺素钠 (levothyroxine, L-T4), 治疗的初始剂量和时机很关键。Rahmani 等^[2]回顾了 35 年来 22 项评价 CH 治疗初始剂量和/或治疗时机的临床研究, 表明 CH 一旦确诊需尽早治疗, 最好在生后 1 个月内开始, 但对最佳初始治疗剂量的选择存在争议, 纳入研究的初始剂量为每日 3.21~23.6 $\mu\text{g/kg}$, 多数初始剂量较高 (每日 10~17 $\mu\text{g/kg}$)。也有研究^[2-3]提出 L-T4 每日 7.5~8.0 $\mu\text{g/kg}$ 、甚至每日 3.21~5.81 $\mu\text{g/kg}$ 就能有效治疗 CH, 而较高剂量可能导致冲动、注意力不集中等行为问题。美国儿科协会和中华医学会儿科学分会均推荐 L-T4 每日 10~15 $\mu\text{g/kg}$ 作为 CH 初始治疗剂量^[4-5]。但有研究认为, 以此剂量治疗, 甲功虽可快速恢复正常, 但可能出现医源性甲亢等并发症, 推荐以每日 <10 $\mu\text{g/kg}$ 作为初始剂量^[6-7]。因此, 本研究分析、比较两个初始剂量组 (每日 10~15 $\mu\text{g/kg}$ 和 <10 $\mu\text{g/kg}$) 的甲功恢复、体格和神经发育情况, 为确定适宜的 CH 初始治疗剂量提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对 2011 年 10 月至 2015 年 10 月云南省昭通市、曲靖市、丽江市和迪庆藏族自治州 4 地 463 894 例 (男 238 848 例、女 225 046 例) 活产新生儿进行

TSH 筛查, 4001 例初筛阳性。对 2980 例 (74.48%) 初筛阳性的行甲状腺功能检查。根据 CH 诊断标准^[4]确诊 125 例, 中位年龄 26 (21~38) d, 其中 98 例在云南省第一人民医院治疗和随访 (随访 12~24 个月), 按 L-T4 剂量分为标准剂量组 (每日 10~15 $\mu\text{g/kg}$) 和小剂量组 (每日 <10 $\mu\text{g/kg}$); 按初始治疗时间, 分为 2 月龄内和 2 月龄后开始治疗组。本研究获医院医学伦理委员会批准和患儿监护人的知情同意。

1.2 甲状腺功能检测

采用电化学发光法检测甲状腺功能, 包括 TSH、甲状腺素 (thyroxine, T4)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 和游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、FT4。检测时点分别为治疗前和治疗后 2 周、1 个月, 以及之后的每 2 个月一次至 21 个月, 21 个月之后的每 3 个月一次至 24 个月。

1.3 体格发育评价

于 1、3、6、12、18 和 24 月龄监测患儿身高和体重。根据首都儿科研究所制定的 0~7 岁儿童生长标准^[8]评价体格发育。

1.4 神经发育评价

在 6 月、12 月、18 月和 24 月龄 4 个时点, 用 Gesell 发育量表评价患儿神经发育情况, 包括适应性行为、大运动、精细动作、语言和个人—社会性行为五个能区, <70 分为发育迟缓, 70~84 分为边缘水平, ≥ 85 分正常。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料用中位数四分位数 [P_{50} (P_{25} , P_{75})] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CH 患儿的一般情况

125例确诊患儿中男性65例、女性60例，男女性别比为1.08:1，性别构成比差异无统计学意义 ($\chi^2=0.013$, $P=0.909$)；确诊患儿中以汉族(86.4%)为主；足月儿占96.8%；正常出生体重儿占88.0%；出生身长<50 cm者占26.4%。见表1。其中1例患儿经外周血染色体检查确诊为21-三体综合征。

表1 125例CH患儿的一般情况

项目	例 (%)
性别	
男性	65(52.0)
女性	60(48.0)
民族	
汉族	108(86.4)
少数民族	17(13.6)
出生胎龄(周)	
<37	1(0.8)
37~<42	121(96.8)
≥42	3(2.4)
出生体重(g)	
<2500	7(5.6)
2500~4000	110(88.0)
>4000	8(6.4)
出生身长(cm)	
<50	33(26.4)
≥50	92(73.6)
初筛TSH(μIU/mL)	
<8	1(0.8)
8~18	27(21.6)
>18	97(77.6)

2.2 不同初始治疗剂量组的甲功恢复情况

标准剂量组中2月龄内开始治疗的35例(68.6%)，2月龄后开始治疗的16例(31.4%)；小剂量组中2月龄内治疗的27例(57.4%)，2月龄后治疗的20例(42.6%)。不同初始治疗剂量组中2月龄内和2月龄后开始治疗者所占比例的差异无统计学意义 ($\chi^2=1.316$, $P=0.251$)。标准

剂量和小剂量组治疗前的甲功差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

治疗后2周，标准剂量组的TSH低于小剂量组，FT4高于小剂量组 ($P<0.05$)；2周后两组间其他时间点的TSH、FT4差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表2~3。标准剂量组TSH和FT4在治疗后2周至1个月恢复正常，小剂量组在治疗后1个月恢复正常。

2.3 不同剂量组治疗后的体格发育状况

治疗前以及治疗后各个时点，两个剂量组的男童或女童的身高和体重的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见图1。两组患儿身高和体重与同年龄同性别正常儿童的差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.4 神经发育情况

不同治疗剂量组的CH患儿6月、12月、18月和24月龄Gesell量表各项评分的差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表4。

2.5 不同治疗时机疗效评估

98例CH患儿中62例在2月龄以内开始治疗，接受标准剂量治疗的35例(56.5%)、小剂量治疗的27例(43.5%)；36例在2月龄以后开始治疗，其中标准剂量治疗16例(44.4%)，小剂量治疗20例(55.6%)。不同治疗时机组中，标准剂量和小剂量治疗者所占比例的差异无统计学意义 ($\chi^2=1.316$, $P=0.251$)。两组间治疗前甲功各指标的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组间各个不同时间点的TSH和FT4差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表5~6。

治疗前以及治疗后各个时点，不同治疗时机组男童或女童的身高、体重的差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，虽然2月龄内开始治疗的男童或女童身高、体重在3、6、12月龄时较高。见图2。

与2月龄后开始治疗的患儿相比，2月龄内开始治疗的患儿在6月龄时适应性行为、大运动、精细动作能区评分，12月龄时大运动能区评分，18月龄时精细动作能区评分，以及24月龄时语言能区评分均较高，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表7。

表2 不同初始剂量组治疗后各个时点的TSH变化 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), mU/L]

组别	例数	治疗前	治疗后					
			2周	1个月	7个月	13个月	19个月	24个月
标准剂量组	51	100.0(30.5, 120.0)	3.4(1.8, 4.9)	2.6(2.1, 3.8)	2.7(1.3, 3.2)	2.5(1.5, 3.2)	2.0(1.5, 2.8)	2.2(1.7, 2.6)
小剂量组	47	100.0(35.2, 120.0)	8.9(5.6, 13.6)	4.1(1.0, 6.1)	2.3(0.8, 2.8)	2.6(1.2, 4.2)	1.5(0.9, 2.1)	1.7(0.8, 1.0)
Z值		1.738	2.213	1.308	0.140	0.095	0.900	0.721
P值		0.082	0.027	0.299	0.889	0.924	0.368	0.471

表3 不同初始剂量组治疗后各个时点的FT4变化 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), pmol/L]

组别	例数	治疗前	治疗后					
			2周	1个月	7个月	13个月	19个月	24个月
标准剂量组	51	3.7(2.0, 6.2)	16.3(7.6, 20.0)	13.9(10.1, 21.6)	16.1(13.4, 20.9)	16.3(13.6, 19.6)	16.8(13.7, 18.0)	16.3(13.2, 17.9)
小剂量组	47	3.3(2.0, 6.0)	13.8(6.4, 20.4)	13.8(9.4, 20.9)	14.5(12.8, 16.7)	15.3(12.6, 19.0)	17.6(14.0, 19.1)	13.0(9.8, 16.3)
Z值		0.563	4.646	1.481	0.499	0.888	0.184	0.510
P值		0.573	0.000	0.139	0.617	0.375	0.854	0.610

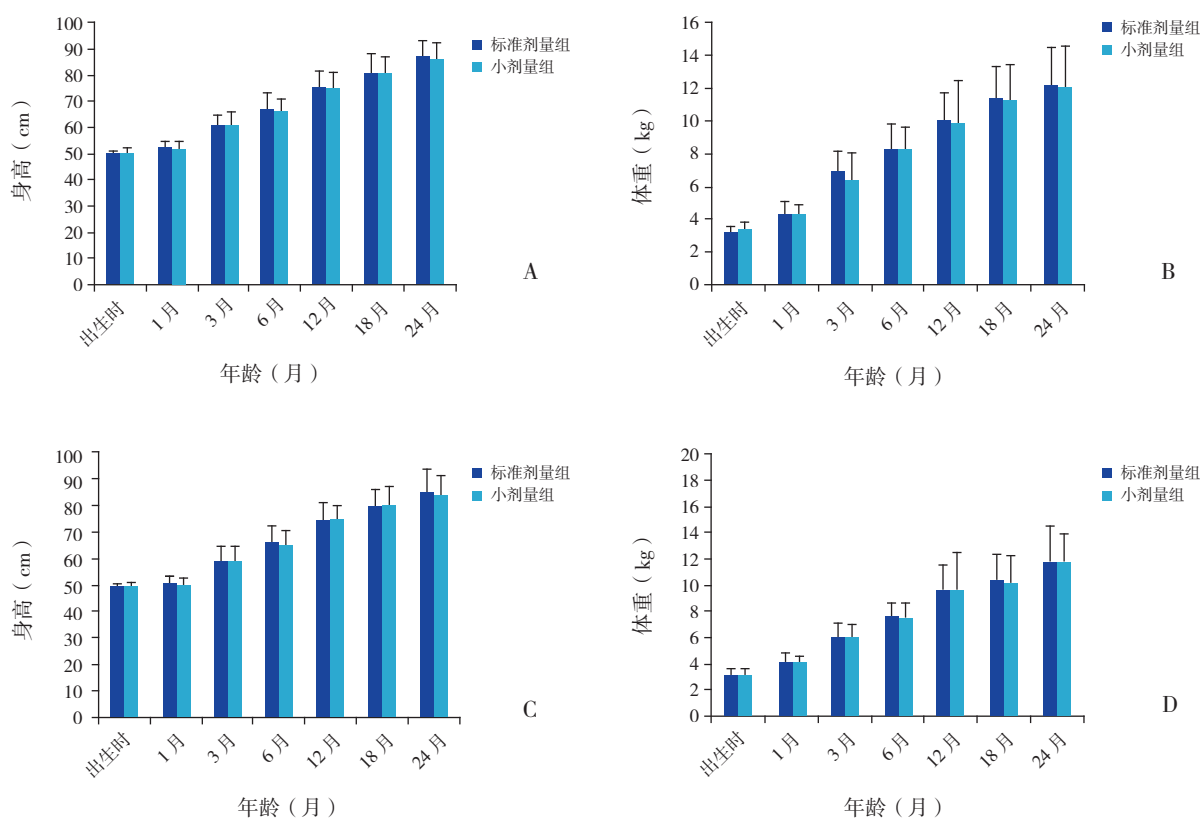


图1 不同初始剂量组治疗后各个时点的身高、体重情况 A: 男童身高; B: 男童体重; C: 女童身高; D: 女童体重。

表4 不同初始剂量组的神经发育情况评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Gesell 量表					
		适应性行为	大运动	精细动作	语言	个人-社会性行为	
6月龄	标准剂量组	17	83 ± 15	84 ± 18	84 ± 11	84 ± 14	86 ± 15
	小剂量组	12	81 ± 18	87 ± 16	86 ± 11	84 ± 17	85 ± 17
	<i>t</i> 值		0.409	0.501	0.489	0.09	0.255
	<i>P</i> 值		0.686	0.621	0.629	0.929	0.801
12月龄	标准剂量组	17	94 ± 17	92 ± 8	93 ± 11	87 ± 18	94 ± 18
	小剂量组	12	93 ± 26	91 ± 9	90 ± 16	88 ± 22	92 ± 13
	<i>t</i> 值		0.083	0.302	0.47	0.131	0.359
	<i>P</i> 值		0.934	0.765	0.642	0.897	0.723
18月龄	标准剂量组	13	77 ± 23	87 ± 14	84 ± 12	67 ± 24	81 ± 19
	小剂量组	9	78 ± 25	89 ± 16	83 ± 15	70 ± 24	83 ± 23
	<i>t</i> 值		0.059	0.314	0.129	0.223	0.254
	<i>P</i> 值		0.953	0.757	0.899	0.82	0.802
24月龄	标准剂量组	6	81 ± 19	83 ± 15	83 ± 16	68 ± 15	81 ± 18
	小剂量组	4	82 ± 18	81 ± 16	84 ± 17	70 ± 11	82 ± 20
	<i>t</i> 值		0.108	0.231	0.068	0.187	0.081
	<i>P</i> 值		0.916	0.823	0.947	0.865	0.938

表5 不同治疗时机组治疗后各个时点的 TSH 变化 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), mU/L]

组别	例数	治疗前	治疗后					
			2周	1个月	7个月	13个月	19个月	24个月
2月龄内开始治疗	62	100.0(34.3, 120.0)	4.3(3.7, 8.2)	2.9(1.2, 4.1)	2.7(1.2, 3.2)	3.1(1.4, 4.5)	1.6(1.2, 2.0)	2.6(1.8, 2.9)
2月龄后开始治疗	36	100.0(33.0, 100.0)	4.2(2.0, 6.9)	2.6(2.2, 3.8)	2.4(1.3, 3.1)	2.0(1.3, 2.8)	2.3(1.8, 2.7)	2.2(1.5, 2.5)
<i>Z</i> 值		1.724	1.561	0.261	1.138	0.780	0.207	0.103
<i>P</i> 值		0.085	0.118	0.794	0.255	0.435	0.836	0.918

表6 不同治疗时机组治疗后各个时点的 FT4 变化 [P_{50} (P_{25} , P_{75}), pmol/L]

组别	例数	治疗前	治疗后					
			2周	1个月	7个月	13个月	19个月	24个月
2月龄内开始治疗	62	3.5(2.0, 5.7)	17.0(6.9, 21.7)	14.0(9.7, 21.1)	15.2(12.9, 20.1)	15.1(12.6, 18.0)	15.7(13.7, 17.6)	16.5(13.5, 17.8)
2月龄后开始治疗	36	3.8(1.9, 6.5)	12.3(6.8, 18.9)	13.8(10.1, 21.4)	15.1(13.3, 18.9)	16.7(14.2, 20.7)	17.0(14.8, 19.9)	16.3(13.0, 17.9)
<i>Z</i> 值		0.439	0.121	1.182	1.237	0.225	1.270	1.124
<i>P</i> 值		0.661	0.904	0.237	0.216	0.822	0.204	0.261

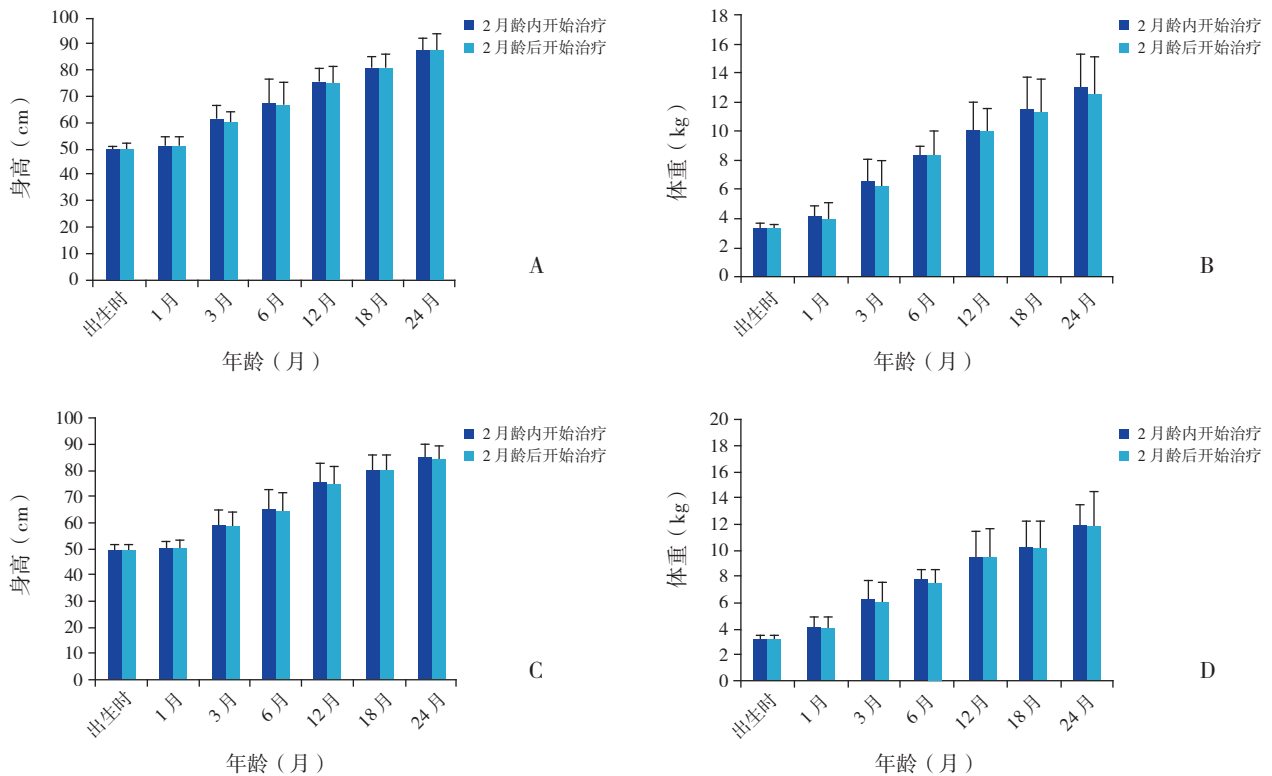


图2 不同治疗时机组治疗后各个时点的身高、体重情况 A: 男童身高; B: 男童体重; C: 女童身高; D: 女童体重。

表7 不同治疗时机组治疗后各个时点的神经发育情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

			Gesell 量表				
组别		例数	适应性行为	大运动	精细动作	语言	个人 – 社会性行为
6 月龄	2 月龄内开始治疗	15	84 ± 17	89 ± 17	88 ± 16	85 ± 25	88 ± 27
	2 月龄后开始治疗	14	71 ± 14	74 ± 11	76 ± 14	82 ± 25	80 ± 24
	<i>t</i> 值		2.091	2.891	2.057	0.403	0.884
	<i>P</i> 值		0.046	0.007	0.049	0.690	0.385
12 月龄	2 月龄内开始治疗	15	90 ± 21	94 ± 8	91 ± 20	84 ± 22	90 ± 22
	2 月龄后开始治疗	14	82 ± 25	87 ± 7	77 ± 25	71 ± 28	80 ± 26
	<i>t</i> 值		1.076	2.476	1.678	1.336	1.135
	<i>P</i> 值		0.291	0.020	0.105	0.193	0.266
18 月龄	2 月龄内开始治疗	10	81 ± 23	89 ± 14	89 ± 16	81 ± 23	83 ± 23
	2 月龄后开始治疗	11	76 ± 25	85 ± 10	74 ± 17	76 ± 19	79 ± 18
	<i>t</i> 值		0.420	0.668	2.093	0.508	0.391
	<i>P</i> 值		0.680	0.512	0.049	0.617	0.700
24 月龄	2 月龄内开始治疗	6	82 ± 8	83 ± 18	84 ± 17	79 ± 11	82 ± 20
	2 月龄后开始治疗	4	79 ± 9	81 ± 16	79 ± 19	63 ± 9	81 ± 18
	<i>t</i> 值		0.473	0.151	0.455	2.308	0.088
	<i>P</i> 值		0.649	0.884	0.661	0.049	0.932

3 讨论

CH 可影响大脑和生长发育, 导致不可逆的智力和体格发育障碍, 早期诊断和治疗则事半功倍。

由于 CH 患儿在新生儿期可无特异性临床表现, 误诊、漏诊时有发生, 因此新生儿甲功筛查是早期发现 CH 的主要方法。本研究对云南省 4 个地区的 463 894 例活产新生儿中 TSH 初筛阳性者召回, 确

诊CH患儿125例,CH发病率为1:3711,低于全国平均水平^[9]。目前国内外对CH治疗多推荐每日10~15 μg/kg作为初始剂量^[4-5]。但有研究^[6,10]发现,当每日剂量>12 μg/kg时,易出现甲亢表现,而且大剂量也可增加学龄期行为问题,如注意力不集中、冲动及好斗等^[2]。Tuhan和Al-Jurayyan等^[6,11]学者不推荐初始治疗大剂量。而Salerno等^[12]认为,初始剂量对患儿后期智力、体格发育及行为等方面影响的证据不足。本研究标准剂量组治疗后2周的TSH低于小剂量组,FT4高于小剂量组,TSH和FT4于2周至1个月恢复正常;小剂量组则在治疗后1个月恢复正常。与文献报道^[13]一致。但不同剂量组CH患儿治疗后各个时点身高和体重的差异无统计学意义,这是否与样本量较少有关,需要进一步研究验证。

随着新生儿筛查覆盖率的增高,CH得以及早诊断,治疗时机相应大大提前。文献报道,CH患儿如能在1月龄以内开始治疗,其智力发育可接近正常水平^[14-15];治疗每延迟1周都可能对患儿的智能造成不同程度的不可逆损害^[16]。生后较早(1~2月龄内)开始治疗者,体格和智力发育优于较晚开始治疗者^[2]。本研究显示,2月龄内开始治疗的患儿在6月龄的适应性行为、大运动、精细动作能区评分,12月龄的大运动能区评分,18月龄的精细动作能区评分,以及24月龄的语言能区评分均较高。与文献相符。

综上所述,CH是影响儿童体格和智力发育的常见内分泌疾病,一经确诊,应尽早开始治疗,标准剂量疗效优于小剂量,但需注意监测甲状腺功能,给予个体化调整。

[参 考 文 献]

- [1] 徐艳华,秦玉峰,赵正言.中国新生儿先天性甲状腺功能低下症与苯丙酮尿症筛查22年回顾[J].中华儿科杂志,2009,47(1):18-22.
- [2] Rahmani K, Yarahmadi S, Etemad K, et al. Congenital hypothyroidism: Optimal initial dosage and time of initiation of treatment: A systematic review[J]. Int J Endocrinol Metab, 2016, 14(3): e36080.
- [3] Yang RL, Zhu ZW, Zhou XL, et al. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2005, 6(12): 1206-1209.
- [4] Rose SR, Brown RS, Foley T, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism[J]. Pediatrics, 2006, 117(6): 2290-2303.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组.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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 首都儿科研究所.中国七岁以下儿童体重、身长/身高和头围的生长标准值及标准化生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,47(3):173-178.
- [9] 章印红,李利,陈红,等.云南省部分地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查结果分析[J].中国当代儿科杂志,2015,17(1):45-48.
- [10] Vaidyanathan P, Pathak M, Kaplowitz PB. In congenital hypothyroidism, an initial levothyroxine dose of 10-12 μg/kg/day is sufficient and sometimes excessive based on thyroid tests 1 month later[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25(9-10): 849-852.
- [11] Al-Jurayyan NAM, Al-Jurayyan RNA, Al-Senani AMS. Efficacy of a high initial dose of L-thyroxine in the treatment of congenital hypothyroidism[J]. Curr Pediatr Res, 2010, 14(2): 125-130.
- [12] Salerno M, Militeri R, Bravaccio C, et al. Effect of different starting doses of levothyroxine on growth and intellectual outcome at four years of age in congenital hypothyroidism[J]. Thyroid, 2002, 12(1): 45-52.
- [13] 王秀丽,彭磊,杨丹艳,等.先天性甲状腺功能减低症筛查及治疗效果分析[J].临床儿科杂志,2016,34(8):602-605.
- [14] 陆艳红,刘晓瑛,宋媛.早期治疗对先天性甲状腺功能减低症患儿智力及体格发育的影响[J].中国当代儿科杂志,2012,14(6):418-421.
- [15] Nili S, Ghaderi E, Ghotbi N, et al. Comparison of IQ between patients with treated congenital hypothyroidism and healthy children in the Kurdish population - A historical cohort[J]. Acta Endocrinologica, 2015, 11(3): 299.
- [16] Gilbert ME, Rovet J, Chen Z, et al. Developmental thyroid hormone disruption: prevalence, environmental contaminants and neurodevelopmental consequences[J]. Neurotoxicology, 2011, 33(4): 842-852.

(本文编辑:俞燕)