

307184

缺碘和甲状腺激素 对脑发育的作用

作者: Basil S. Hetzel

Brian J. Potter

译者: 张 时



中共陕西省委地方病防治领导小组办公室印
中共西安市委地方病防治领导小组办公室

缺碘和甲状腺激素 对脑发育的作用

作者: Basil S. Hetzel

Brian J. Potter

译者: 张 时

中共西安市委
地方病防治领导小组办公室印

1984年12月

前 言

此书译自I.E.Drcosti 和R.M.Smith 主编的“微量元素神经生物学”(Neurobiology Of The Trace Elements) 第三章1983年版。希望能对地甲病和地克病的研究工作者有所裨益。

本译文承黄培杰副主任医师和万忠同志认真校阅，许慈芬医师帮助誊写和制图，在此一并致谢。

张 时

1984.10.8.

缺碘和甲状腺激素对脑发育的作用

1. 绪 言

人类缺碘典型者均可伴有地方性甲状腺肿——颈部甲状腺肿有各种程度的肿大——妇女比男子多见而青少年人更加明显。这种情况可使呼吸道梗阻或导致少有的甲状腺癌。它通常不会是死亡的原因。在1960年据说有二亿人患有此病，许多国家用纠正缺碘的措施，通常用碘盐但也可用面包或水中加碘的方法，已被有效的防止了。近年来，也采用注射或口服碘油的方法。

缺碘只在近几年来才被证实是脑发育障碍的一种原因。比地甲病更加缺碘时，可伴有地方性克汀病综合征——它的典型表现具有智力障碍、聋哑和痉挛性缺陷（双侧瘫痪）的特点。

地方性克汀病在山区常见，并在亚州人口众多的国家中——如印度、印度尼西亚、中国，已成为一种当前重要的公共卫生问题。

例如，中国约有1—2百万克汀病人。（此数字不确实——译者。）在缅甸、泰国、尼泊尔和巴基斯坦也是一项重要课题。许多南美国家（例如玻利维亚、秘鲁和厄瓜多尔）和非洲国家（扎伊尔）都有发现。

这种病发生于居住在深山村庄中的人群中，他们在那里

以种植农业为生——在大体上缺碘的土壤上生产他们自己的食物。这种土壤已被早期冰河作用或近期的大雨，把碘滤掉了。这些人的食物一般是缺碘的，在食物多样化或食盐加碘或碘油注射等措施以前，克汀病将持续发生。

现已公认地方性克汀病，纵然一般说来不能逆转，但在妊娠前采用纠正严重缺碘的措施是可以预防的。大规模的公共卫生计划，以碘盐和碘油去纠正缺碘正在印度、印度尼西亚、中国和扎伊尔进行。

本文对人类缺碘和脑发育的关系有关研究(2.1—2.1节)和实验室研究(2.5节)部分将予以复习。缺碘和甲状腺功能的密切关系也需要对甲状腺功能低下对脑发育的作用予以考虑。这一方面将予第三节中予以复习。

这些研究工作的含义将对一种新的情况予以解释，即胎儿缺碘对胎儿脑发育有各种不同的作用。这种作用往往是难以逆转的，但如在怀孕前缓和母体的缺碘状况就可立即防止。

2. 缺碘和脑发育

2.1 地方性克汀病的历史

在欧洲，地方性克汀病已有许多世纪被人所知了。“克汀”(cretin)在1754年出版的Diderot氏的百科全书中首先定为是“一个又聋又哑并有肿块垂胸的痴愚者”。Quervain和Wegelin则认为“克汀”这个名词和法国东南

的方言 “Crestin” 或 “Christianus” 这两个词有密切的关系。——这些受折磨的人由于他们从不伤害人和无知被称为 “Pauvre chretiens” 或 “Bon chretiens”。



图 1、来自Martigny/Valais
Aguarelle有巨大甲状腺肿的克订病人
Almeraz绘于1820年

克汀病伴有甲状腺肿首先由Paracelsus于1567年予以记载，但十五世纪的画家们对这种联系很早就熟悉了。瑞士和意大利Aosta山谷十五世纪的礼拜堂和大教堂的唱诗班席位上绘有克汀病人的面孔可以说明这一点。从十五世纪的绘画手稿中，可以看出甲状腺肿也是当时人们所熟悉的一个形象。

在图1.可以看到一个伴有甲状腺肿克汀病人的绘象照片，绘于1820年。

鉴于这些病人在法国南部、瑞士和北意大利的流行，于1848年当时其国度尚包括 Savoy 阿尔卑士山区的撒丁尼亚国王适时地指派了一个调查委员会。这个委员会的报告给人以极其深刻的印象，其中对定义和分类的精辟说明如下所述：

“一个克汀病人是一种身体和结构发育不正常的人，并伴有不同程度的痴呆，他们出生于有身体和智力缺陷的一些人的地区，那些区域里有甲状腺肿广泛流行。可以看到三种类型：

(1) 只具备有植物性本能的人，

(2) 具有植物性和生殖性本能的人，

(3) 具有植物性和生殖性本能并可通过不完善的语句和手势可以和人交换意见的人。”

报告中列举的范例说明有严重的神经系统缺陷，其中包括智力障碍、痉挛性双瘫和聋哑。

Trotter于1960年指出，那种认为克汀病并有甲状腺功

能低下是器格魯撒克逊世界克汀病的特征的说法是由于19世纪末Kocher和Osler这些权威人士把地方性克汀病与散发性克汀病混同起来了。后者具有典型的甲状腺功能低下的特点，英国的Curling在1850年，Fagge在1871年都说这种病不伴有甲状腺肿，但因两者都具有智力缺陷，使他们，特别是1888年的伦敦粘液水肿委员会把两个病混为一谈。

McCarrison对喜马拉雅山区的203名克汀病患者的经典记述清楚的提到克汀病有两型——一型是神经型克汀病，具有智力缺陷、聋哑、共济失调、痉挛状态，无甲状腺功能低下，他将此型明确的与甲状腺功能低下型区别开来，他认为那是欧洲地克病的特征。

Costa和他的同事们在都灵(意大利西北部城市一译者)提醒欧洲的观察者们，在意大利阿尔卑士山区，包括Aosta山谷，他们的调查研究工作说明，那里的典型克汀病人并无甲状腺功能低下，那里的老年克汀病人虽仍偶有发现，但这种情况几乎已经绝迹了。(看下文)

总的来说，现代对地方性克汀病的定义具有三种特征：

A、流行病学：伴有地方性甲状腺肿和严重缺碘；

B、临床表现：包括智力缺陷并有以下任何一项：

(1) 一个突出的神经性综合征

包括听力和言语缺陷并有不同程度的姿态和步态特有的紊乱。或：

(2) 突出的甲状腺功能低下和生长发育障碍。

虽然在某些地区两型(二者)之一可占优势，而在另一

些地区，两种综合征的混合型也可发现、

C、预防：凡是缺碘地区已经得到适当纠正时，地方性克汀病即被预防了。

2.2. 地方性克汀病的两型综合征

在过去二十多年以来，世界各地已将地方性克汀病临床表现予以阐述，现仅简要地予以复习。对其详细的记述可在其他专著中看到。

Choufoer等和McCullagh从新几内亚，一个多山的岛屿，对大量的病人作了重要的观察，因而对这一问题的研究形成了一个新的动力。在这以后，Buttfield和Hetzel又报导了254名克汀病人。这些有神经缺陷的病人被发现具有一

表 1 地方性克汀病于巴布亚、新几内亚

临 床 表 现	
男	129 (51%)
女	125 (49%)
总 计	254
可见甲状腺肿度	(26%)
聋哑 (部分到完全)	177 (70%)
特征性发呆面容	161 (64%)
反 射 过 敏	156 (61%)
足蹠伸肌反应	122 (48%)
智 力 异 常	120 (47%)
曲 屈 畸 形	70 (28%)
肌肉共济失调	65 (26%)
矮 小	65 (26%)

种连续性谱带式的缺陷，从极轻的聋哑病人到极重的聋、痉挛性双瘫、智力缺陷和斜视（表1）。一例巴布亚、新几内亚克汀病儿童见图2。



图2，一例巴布亚、新几内亚典型神经型克汀病人，具有斜视、发呆面容和两腿畸形

值得注意的是，新几内亚的任何一组病人都不具有临床甲状腺功能低下。骨X线和心电图检查均未发现有甲低的证据。血浆蛋白结合碘(PBI)水平在伴有甲状腺肿的克汀病中是很低的($1.9 \pm 1.4 \mu\text{g}\%$)，比不伴有神经损害的甲状腺肿病人还



图3 粘液水肿型克汀病人身材矮小左侧为一正常19岁的男子，身高158厘米；右侧为一18岁女克汀病人，身高93厘米，注意性发育缺如，TSH $292 \mu\text{U}/\text{毫升}$
T4 $0.4 \mu\text{g}/100 \text{毫升}$
T3 $55 \text{ng}/100 \text{毫升}$
(Delange等)

要低($2.9 \pm 1.7 \mu\text{g}\%$)。

给予过氯酸化物后并无 I^{131} 排出，因此可以排除有机化障碍。

Lobo等在巴西，和Fierro—Benitez等在厄瓜多尔的研究说明南美的情况也是如此。在两个国家中，其主要的临床表现为神经损伤型而有临床上甲低者只有少数病人(10%)。对一组神经型克汀病人用甲状腺激素治疗，其临床状况和实验室检查和甲低型克汀病相比是无效的。

经过广泛的研究后说明扎伊尔的情况与此截然不同。在一组99例

克汀病人中，11名有神经缺陷，而11名中有九名聋哑，7名下肢有痉挛性双瘫，其余的88名有明显的临床甲低表现，包括生长发育迟缓和智力低下，干燥鳞状皮肤，腹部突出并常伴有脐疝和性发育延迟（图3）。X线证明骨成熟延迟，骨骼发育不全。心电图显示QRS复合波有低电压，给予T₄后其波形明显增高。血清PBI很低（ $1.3 \pm 2\mu\text{g}\%$ ），低于同地区的甲状腺功能正常者的对照组，还发现血清TSH值很高（ $580 \pm 125\mu\text{U}\%$ ）。

甲状腺扫描显示有一个在正常位置上的小甲状腺。这些病人的临床和实验室检查都说明有严重的甲状腺功能低下症，和散发性（粘液水肿）克汀病相同。这里应予以注意的是聋哑和痉挛性双瘫并不伴有甲状腺功能低下。这些特征只在正常甲状腺功能者发现。

因此，有两型明显不同并伴有地方性甲状腺肿的克汀病综合征。

（1）神经型克汀病。具有各种不同程度的临床特征，其中包括智力缺陷、耳聋、聋哑、痉挛性双瘫和斜视。一般不具有临床甲低的表现并对甲状腺激素治疗无效。

（2）甲低型克汀病 具有骨和智力发育迟缓，和其他与散发性克汀病难以区别的典型特征。这一型对甲状腺激素治疗有效。

图二（作者误写为图——译者）克汀病可见于世界大部各地、包括印度、尼泊尔、中国、南美、印度尼西亚和新几内亚。第三图（作者误写为第二图——译者）为扎伊尔病人

表 2 神经型和甲低型克汀病的临床特征对比

	神经型克汀病	甲低型克汀病
智力发育障碍	有, 一般均严重	有, 一般均严重
聋 哑	通 常 有	没 有
脑 性 双 瘫	通 常 有	没 有
身 材	通常正常, 偶有轻度生长发育障碍	严重生长发育障碍
一 般 表 现	没有甲低的特征	皮肤干燥, 腹部隆起, 并有脐疝 舌大
反 射	特 别 敏 感	松 弛 延 迟
心 电 图	正 常	QRS复合波低电压和其他甲低的异常表现
四 肢 X 线	正 常	骨骼发育不全
甲状腺激素的作用	无 效	改 善

的特征。在尼泊尔和扎伊尔的同一观察者们最近已报导了两种型的详细对比。也有混合型存在 (图 4)

一般说来, 地方性克汀病可见于尿碘排出水平每日为 $20\mu\text{g}$ 或低于此值者。食物含碘正常者的正常值为 $80\text{---}150\mu\text{g}/\text{天}$ 。因为甲状腺碘摄入量和粪碘排出比较恒定, 尿碘排出与血浆碘化物密切相关并且是一种衡量碘摄入量好指标。这个指标适用于长期食用同一低碘食物的人。



图4，左侧系一中国新疆的粘液水肿型克汀病人，有聋哑；
左侧是村内的赤脚医生。两人均为25岁。（此图由中华人民共和国天津马泰医师提供）

2.3. 地方性克汀病和妊娠期缺碘的关系

南欧地方性克汀病的自然消失引起了对这个病与缺碘关系的不少怀疑。Costa等在北意大利, Konig和Veraguth在瑞士注意到这种没有经过碘化就自然消失的现象。在南斯拉夫, Ramzin等提到克汀病从1930以前的13%降到经济发展时期的7%, 并于1954年供碘预防后就消失了。

在瑞士, Wespi报告说聋哑症从1915—1922年的1.2—1.7/1000新生儿于1925年降到0.4/1000新生儿, 这与食用碘盐有关(于1925年, 瑞士有23%的食盐均已碘化了)。但是某些州聋哑症的下降与食盐碘化的程度并不一致。例如, 在伯尔尼州, 聋哑症从1916—1920年每千人的1.7%降到1926—1930年的0.5/1000, 而当时只有4—6%的食盐是碘化了的。正如Trotter所提出的, 从以上的观察中不能说明, 纠正缺碘和聋哑症的下降有因果关系。在食物碘化时期, 瑞士的社会发展活跃并有较大的社会流动, 较大的食物多样化和改善的卫生条件, 因而引起了许多其他可能的因果关系。

由于这些情况的发生, 1966年决定在巴布亚新几内亚的西部高原进行了一次有对照性的试验, 以此来观察地方性克汀病能否被碘化预防。此项研究, 与公共卫生部合作, 基于一用4毫升碘油作肌肉注射, 这一剂量可供2.15克的碘。以前曾被证明这一剂量可以在4.5年内获得满意的纠正严重缺碘的效果。在第一次人口调查时(1966), 于Jimi河地区对每户家庭中用碘油或生理盐水交替注射。嗣后对每一新生儿童进行检查, 用众所公认的坐、站或走步标准, 观察有无运

动障碍，并注意其耳聋情况。检查进行时，并不知其母是否用过碘油或生理盐水注射。详细资料见于原有的出版物中。

如婴儿表现有听力和言语异常综合征并有运动发育障碍，不论其是否有无斜视均可认为是克汀病造成的。按照这些标准，在687名儿童中，其母均接受过碘油注射，其中有七名是克汀病人，而在这七名中，有六名其母在注射碘油前已怀孕了。第七名病例，其母接受注射时间为1966年10月6日，而婴儿出生时间记录上是1967年8月或42—46周以后。由于出生时间不确切，引起了这一例在治疗前也已怀孕的可能性。有一例，其母在怀孕13周时接受了碘油注射，而生下了一名地方性克汀病儿。

未治疗组有688名儿童出生于比试验开始后，其中有25名地方性克汀病病人。在此25名中，有5名其母在接受生理盐水注射前已怀孕了。生于1966—1972年间所有的克汀病儿和注射碘油的关系见图5。

可以得出这样的结论，即在孕前注射碘油能够预防婴儿神经型地方性克汀病的出现。这个综合征出现在注射碘油于已怀孕的母亲时说明其损害大概发生于妊娠的前半期，可能在前三个月。

碘油注射预防地方性克汀病的效果已在扎伊尔和南美肯定了下来。大规模的注射计划已在新几内亚（1971—1972年）、扎伊尔、印尼和中国实施。印尼和中国对这些集体计划的最近评价指出凡是缺碘状况已经纠正了的地方，地方性克汀病已被防止了。

克汀病人的年龄

1972年6月

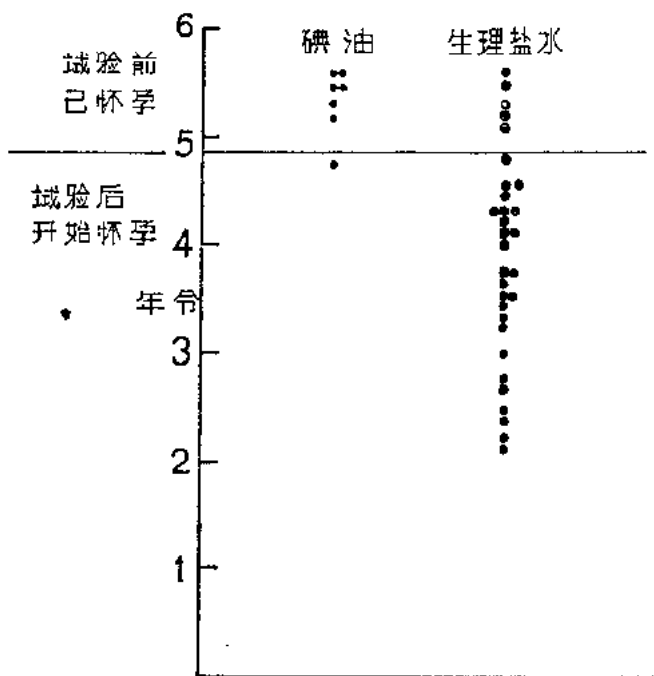


图 5，自1966年在新几内亚Jimi河地区用碘油注射预防地方性克汀病对照实验以来出生的克汀病人年龄。可以清楚地看到治疗组的母亲不再有克汀病儿出生（细节请看本文）
(从Pharoah等复制)

2.4. 在妊娠期由缺碘所致的其他脑缺陷

最近的流行病学调查研究，可以明显的看出，妊娠期缺碘而有些看来是正常的人，有运动共济失调表现。