

自身免疫性甲状腺疾病对妊娠结局影响研究进展

李敏¹, 魏君香², 郭鑫¹, 袁婷¹, 贺译平^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西北妇女儿童医院产科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月18日; 发布日期: 2023年8月25日

摘要

近年来, 随着我国政策开放, 高龄产妇逐渐增加, 妊娠期甲状腺疾病发病率也逐年上升。而妊娠期甲状腺自身免疫不仅关系母体健康, 还与妊娠结局相关, 影响母婴健康。甲状腺自身抗体阳性预示着易发生自身免疫性甲状腺疾病, 而甲状腺自身抗体包括甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)等, 其可一种或者多种同时存在于体内, 但应用最为广泛的为TPOAb和TGAb。目前国内外对于自身免疫性甲状腺疾病与妊娠结局关系仍然存在部分争议。本研究结合近几年国内外关于自身免疫性甲状腺疾病相关因素与对妊娠结局影响的研究进展进行综述。

关键词

甲状腺自身抗体, 甲状腺自身免疫, 妊娠结局, 新生儿结局

Research Progress on the Influence of Autoimmune Thyroid Disease on Pregnancy Outcome

Min Li¹, Junxiang Wei², Xin Guo¹, Ting Yuan¹, Yiping He^{2*}

¹Graduate Student Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Obstetrics Department, Shaanxi Maternal and Child Health Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 18th, 2023; published: Aug. 25th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 李敏, 魏君香, 郭鑫, 袁婷, 贺译平. 自身免疫性甲状腺疾病对妊娠结局影响研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13720-13728. DOI: 10.12677/acm.2023.1381917

Abstract

In recent years, with the opening of China's policy, the number of advanced maternal age has gradually increased, and the incidence rate of Thyroid disease during pregnancy has also increased year by year. Thyroid autoimmunity during pregnancy is not only related to maternal health, but also to pregnancy outcomes, affecting maternal and fetal health. Positive thyroid Autoantibody indicates that autoimmune Thyroid disease is prone to occur, and thyroid Autoantibody includes Thyroid peroxidase antibody (TPOAb), thyroglobulin antibody (TGAb) and Thyrotropin receptor antibody (TRAb), which can exist in one or more simultaneously in the body, but the most widely used are TPOAb and TGAb. At present, there are still some disputes about the relationship between autoimmune Thyroid disease and pregnancy outcome at home and abroad. This study reviewed the research progress on the related factors of autoimmune Thyroid disease and its influence on pregnancy outcome in recent years.

Keywords

Thyroid Autoantibody, Thyroid Autoimmunity, Pregnancy Outcome, Offspring Outcome

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺疾病主要包括临床/亚临床甲状腺功能亢进症, 临床/亚临床甲状腺功能减退症和自身免疫性甲状腺疾病(Autoimmune thyroid disease, AITD)等。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是妊娠期常见的内分泌疾病之一, 包括格雷夫斯病、桥本甲状腺炎和原发性粘液性水肿等, 通常影响 20~50 岁的女性, 其临床特征包括: 抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab)等。狭义的 AITD 则主要指体内存在抗甲状腺抗体(即 TPO-Ab、TG-Ab 等滴度超过试剂盒提供的参考值范围的上限), 不伴甲状腺功能异常, 也称为甲状腺自身免疫[1]。

甲状腺过氧化物酶(TPO)是产生甲状腺激素的关键酶, TPO 类自身抗体与机体具有较高的亲和力, 也是自身免疫性甲状腺疾病的主要自身抗原之一[2] [3] [4]。TPOAb 阳性可损害早孕期间 hCG 介导的甲状腺功能增加, 导致甲状腺激素的可用性降低和妊娠并发症的高风险[5]。甲状腺球蛋白(Tg)是一种由甲状腺滤泡细胞产生的二聚体, 雌激素介导的循环中甲状腺球蛋白(TG)水平升高 2~3 倍, TG 是血液中输送甲状腺激素(TH)的众多蛋白质之一, 与甲状腺素(T4)具有高亲和力。TG 水平升高导致游离 T4 浓度降低, 导致垂体 TSH 分泌增加, 进而促进 TH 的产生和分泌[6] [7]。TPO 和 TG 在甲状腺激素的合成和分泌中都是必不可少的, 多达 20%的孕妇中存在 TPO 和 TgG 抗体, 并且可以穿过胎盘[1]。甲状腺激素包括甲状腺素(T4)和三碘甲状腺原氨酸(T3)。适当剂量的甲状腺激素是保护妊娠早期的必要条件, 在妊娠早期, 胎盘和胎儿中枢神经系统中存在甲状腺激素受体和碘甲状腺原氨酸脱碘酶, 甲状腺激素在滋养层功能和胎儿神经发育中起关键作用[8] [9]。

自身免疫性甲状腺疾病总体患病率接近或超过糖尿病, 孕妇中甲状腺抗体的流行率在 6%至 10%之间, 与同龄的一般女性人口相当[1]。一项英国研究发现 TG-Ab 的患病率为 2%, 而 TPO-Ab 的患病率为 6.8%

[10]。TPO-Ab 与 TG-Ab 的发生率在女性中随着年龄的增长而增加,被认为是继发性反应,在 10%~20% 的育龄妇女中可以检测到[10] [11]。甲状腺自身免疫(TAI)是指存在甲状腺过氧化物酶或甲状腺球蛋白抗体等抗体的组合,并且见于 18%的孕妇[12]。抗体的滴度与甲状腺功能正常者的淋巴细胞浸润程度相关,并且它们经常出现在甲状腺功能正常者中(患病率为 12%~26%) [13]。甲状腺自身抗体不仅影响甲状腺激素分泌,并且能够对妊娠期及产后、子代产生深远影响[10] [11]。

2. 自身免疫性甲状腺疾病对母体影响

2.1. 自身免疫性甲状腺疾病与流产

甲状腺自身抗体是“高危”妊娠的独立标志物[14]。TPOAb 可在甲状腺功能正常时影响子宫内膜,这可能是甲状腺自身抗体对胚胎着床的不利影响的基础[15]。一项 1990 年研究表明,在 552 名受试者中甲状腺自身抗体阳性女性流产率为 17%,而自身抗体阴性女性的流产率为 8.4%,甲状腺自身抗体与流产率增加相关,但没有证据表明自身抗体与流产关系具有特异性[14]。在一项荟萃分析表示,甲状腺功能正常的自身免疫性甲状腺疾病妇女的流产率虽然高于无自身免疫性甲状腺疾病妇女的流产率,但无统计学差异(分别为 14.9%和 8.1%) [16]。在一项针对孕妇及其后代的前瞻性纵向队列研究中发现,TPOAb 阳性,尤其是 TSH ≥ 2.5 mIU/L 时,与自然流产率增加显著相关[17]。近来,在一项回顾性研究中 TPOAb 和 TGAb 阳性组与对照组相比流产率增加,表明甲状腺自身抗体阳性可能是早孕丢失危险因素[18]。因此,多项研究对甲状腺自身抗体与流产相关性提供有力依据。

近年来,复发性流产(RM)被重新定义为 ≥ 2 次的妊娠流产。甲状腺抗体阳性的女性与复发性流产率增加相关[19]。一项对甲状腺抗体与复发性流产的荟萃分析表示,复发性流产与对照组抗体阳性率对比,复发性流产妇女抗体阳性率明显增加[16]。一项回归性研究也表示甲状腺抗体阳性与复发性流产相关[20]。一项荟萃分析表示,对于以往 10 年来关于甲状腺自身免疫(TAI)对复发性流产(RM)影响,对 22 项相关研究分析提示复发性流产患者甲状腺抗体阳性率 19%~36%,抗甲状腺抗体阳性的甲状腺功能正常女性患复发性流产的风险更高,且补充甲状腺激素可以提高活产率,但对于甲状腺自身免疫在复发性流产机制需要更多研究[15]。随后,一项最新研究表示甲状腺自身抗体对女性的早期妊娠流产率相关,但需要大型随机对照研究来证实这一观点[21]。甲状腺自身抗体阳性甲状腺功能正常孕妇妊娠丢失率增加的机制尚不清楚,且未来的研究将需要确定是否有一种有效的治疗这些妇女[22]。

2.2. 自身免疫性甲状腺疾病与早产

早产被定义为妊娠满 28 周不满 37 周间分娩者。一项前瞻性研究中,Negro 等人将 115 例 TPOAb 抗体阳性孕妇分为干预组(A 组, $n = 57$),另一组(B 组, $n = 58$)未接受治疗,及 TPOAb(-)妇女(C 组, $n = 869$) TPOAb 阳性影响孕妇甲状腺功能,其与早产的风险增加有关且表示用 LT4 替代治疗能够降低早产的风险 [23]。一项纳入 11 项前瞻性研究的荟萃分析证明,甲状腺抗体与早产风险相关,其中 TPO-Ab 阳性的孕妇有较高的早产风险,而 TG-Ab 阳性孕妇与对照组相比早产风险不明显[24]。国内一项观察性研究显示,不论 TPOAb 阳性在妊娠期是否转变为阴性,妊娠期 TPOAb 阳性与早产有较高相关性,但仍然需要进一步的研究来证实[25]。与之相反,袁宁等[26]学者的一项单中心队列研究发现,TPOAb 阳性与妊娠相关结局或胎儿结局不佳无关,但在有女性胎儿的孕妇中,TPOAb 阳性与早产有较高相关性,但相关机制仍不清楚。但有研究显示,甲状腺抗体阳性与早产相关,但认为补充甲状腺激素对预防不良妊娠结局相关性较小,未来的研究可能应该指向修复免疫失衡方面[27]。虽然我们可以从迄今为止发表的文章中能了解到甲状腺功能正常的 TPOAb 阳性女性可能具有更高的流产和早产风险,但仍不清楚这是否是通过甲状腺机制或与自身免疫性疾病的更高总体易感性有关[28]。

2.3. 自身免疫性甲状腺疾病与妊娠期糖尿病

根据美国糖尿病协会的标准,妊娠期糖尿病(GDM)定义是在妊娠中期或晚期首次诊断无明确既往糖尿病的孕妇[29]。一项关于 1193 名女性的大型队列研究结果表明, TPOAb 与妊娠期糖尿病的发生之间没有关联[30]。然而,一项前瞻性队列研究发现,妊娠早期甲状腺功能正常的孤立性阳性甲状腺过氧化物酶抗体与妊娠期糖尿病具有相关性,而甲状腺抗体阴性亚临床甲状腺功能减退症和低甲状腺素血症与妊娠期糖尿病未见明显相关[31]。并且,一项甲状腺与妊娠期糖尿病荟萃分析表明,在 15 项研究中显示甲状腺抗体与 GDM 密切相关($P < 0.00001$),并进行亚组分析后显示 TPOAb 阳性或 TGAb 阳性与 GDM 发病风险相关[32]。相同的是,在一项关于甲状腺水平与妊娠期糖尿病回顾性研究中也表示,在甲状腺功能正常的女性群体中, TSH 水平在 2.5 和 4.71 之间的女性比 TSH 水平在 0.31~2.49 之间的女性患 GDM 的风险更高($OR = 1.54$),甲状腺抗体阳性的女性患妊娠期糖尿病的风险几乎增加 2.5 倍[33]。但最近一项对于 1447 名女性研究自身免疫性甲状腺疾病与 GDM 结果显示,妊娠早期 TPOAb 水平升高与 30 岁以上女性妊娠后期 GDM 发生之间的显著关联 OR 为 1.65 [34]。近年来,关于甲状腺过氧化物酶抗体与妊娠期糖尿病相关性研究较多,未来关于甲状腺球蛋白抗体与妊娠期糖尿病发病风险也需要大量研究数据。甲状腺自身抗体与血糖升高和胰岛素抵抗具有相关性,但对于甲状腺抗体导致胰岛素抵抗机制尚为完全阐明[31] [34] [35] [36]。所以对于患有自身免疫性甲状腺疾病的孕妇需要提供妊娠期糖尿病的全面筛查。

2.4. 自身免疫性甲状腺疾病与妊娠期高血压疾病

甲状腺过氧化物酶抗体与妊娠期高血压或先兆子痫之间没有强有力的证据证明相关性[37]。在 Georgiana 等人的一项研究中表明,甲状腺过氧化物酶阳性与妊娠期高血压疾病无相关性[38]。一项回顾性研究表明,甲状腺过氧化物酶阳性与妊娠前后血压具有相关性,但未明确表示与妊娠期高血压相关[39]。但一项研究表示,甲状腺球蛋白抗体阳性的母亲比妊娠早期自身免疫抗体阴性的母亲有更高的妊娠期高血压患病率。国内研究显示,甲状腺过氧化物酶阳性对妊娠中期高血压、先兆子痫、重度子痫前期有较高风险[40] [41]。随后国外一项荟萃分析表示,甲状腺自身抗体阳性与妊娠期高血压疾病无明显相关性, TSH 与先兆子痫存在 U 形关联,即高 TSH 的先兆子痫风险更高,妊娠高血压或先兆子痫复合结局的风险更高,特别是在妊娠后期[42]。目前,对于甲状腺过氧化物酶抗体阳性与妊娠期高血压疾病关系观点不一,仍需要进一步研究。

2.5. 自身免疫性甲状腺疾病与妊娠期贫血

Meena 等[43]的一项研究发现抗 TPO 阳性与对照组相比,甲状腺功能正常的女性妊娠期贫血患病率更高($P < 0.0001$)。我国两项研究均表明,甲状腺过氧化物酶抗体阳性的孕妇有贫血的风险增加,是妊娠期贫血的危险因素[44] [45]。但一项回顾性研究显示甲状腺抗体阳性组(TPO-Ab 和/或 TG-Ab 阳性)与妊娠期贫血无统计学意义($P > 0.05$) [46]。由于既往对于自身免疫性甲状腺疾病对妊娠期贫血研究数据较少,因此仍需要大量研究数据。因此,可以加强对甲状腺过氧化物酶抗体阳性的孕妇血红蛋白监测。

2.6. 自身免疫性甲状腺疾病与其他不良妊娠结局

甲状腺功能正常的甲状腺过氧化物酶抗体阳性和阴性妇女进行了 TPO 抗体对围产期和产科结局的可能影响的研究,结果显示胎盘早剥发生率增加了四倍[47]。有趣的是,胎盘早剥与妊娠早期和中期 TPOAb 阳性的持续存在有关,当 TPOAb 与 TGAb 一起增加时风险增加一倍[48]。胎盘早剥与甲状腺过氧化物酶抗体具有相关性,但仍缺乏大量研究数据[37] [47] [49]。我国学者陈曦等[50]研究了 208 名女性,发现甲状腺过氧化物酶抗体阳性女性的羊水过多发生率显著高于甲状腺过氧化物酶抗体阴性女性(15.4% vs.

2.7%, $P < 0.02$), 但现在对于其研究仍缺乏大量数据研究[37] [47] [49]。Haddow 等[49]人的一项大型研究表明, 甲状腺过氧化物酶抗体阳性与胎膜早破存在相关性。而一项 208 名孕妇参与研究也表明相似观点。最近一项国外研究表明, 甲状腺抗体阳性的妇女的宫内胎儿死亡率较高($P < 0.05$), 结果具有显著性统计学差异[51]。研究之间的不同结果可能是由于不同的方法和研究人群, 因此, 甲状腺功能正常妇女 TPOAb 阳性与不良妊娠结局之间的关系仍然需要大样本研究。

2.7. 自身免疫性甲状腺疾病与产后甲状腺炎

产后甲状腺炎(PPTD)是自身免疫性甲状腺疾病之一, 由甲状腺淋巴细胞浸润引起。它通常发生在分娩后, 发生在 TPO 抗体阳性的妇女发生 PPTD 的风险为 50%, 而 TPO 抗体阴性的妇女发生 PPTD 的风险仅为 2%。如果在妊娠晚期仍能检测到 TPO 抗体, 则发生 PPTD 的风险增加到 80% [13]。产后甲状腺炎更常见于 TPO 抗体阳性的女性[52]。并且在随后两项研究中, 证实 TPOAb 阳性与产后甲状腺炎(PPT)风险显著增加相关[53] [54]。一项国内研究发现 TPOAb 阳性组的 PPT 患病率显著高于 TPOAb 阴性组(42.31%对 7.14%, $P < 0.001$) [50]。因此, 鉴于其与产后甲状腺炎的联系, 对于 TPOAb 阳性的妇女在分娩后 6 周应当常规进行甲状腺功能检查。

3. 自身免疫性甲状腺疾病对子代影响

3.1. 自身免疫性甲状腺疾病与新生儿重症监护室入院率

在以往关于 NICU 入院率研究中, 几乎没有将甲状腺自身抗体作为潜在风险因素考虑在内, 而在相关内分泌文献中, NICU 入院率在 0.6%~20.7%之间变化, 一项研究真实世界甲状腺对妊娠结局影响研究表明, NICU 入院率取决于是否存在甲状腺功能障碍, 甲状腺抗体阳性的女性与对照组相比, 阳性组新生儿重症监护室(NICU)入院率显著较高(3.7% vs 0.4%), 甲状腺抗体阳性与新生儿 ICU 入院(NICU 入院)之间的独立相关性[38]。但由 Negro *et al.* 和 Meena A. 等人两项大型研究表明, 甲状腺过氧化物酶抗体阳性和 NICU 入院之间没有显著关联[55] [56]。但之后一项研究发现, 甲状腺球蛋白抗体阴性的 NICU 停留时间较短, 但甲状腺过氧化物酶抗体阳性组无 NICU 住院时间延长[39]。随后一项 Kemal 等[18]的研究表示, 与对照组相比, 抗 TPO/甲状腺球蛋白阳性组的 NICU 入院率相对较高(16.2% vs. 21.1%), 是其 NICU 入院的危险因素。一项中东研究也表明, 甲状腺抗体阳性孕妇产子代 NICU 入院率更高[51]。

3.2. 自身免疫性甲状腺疾病与新生儿呼吸窘迫综合征

关于自身免疫性甲状腺疾病与新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)相关性的文献很少, 且存在争议[57] [58]。来自 Negro 等[55]的研究报告 NRDS 与甲状腺过氧化物酶抗体阳性的相关性较大。然而, 一项研究报告甲状腺球蛋白抗体阳性 NRDS 的机会较小[39]。而最近我国学者认为甲状腺过氧化物酶抗体阳性与 NRDS 无统计学差异[59]。我们仍然需要在大型前瞻性研究中进一步分析这些发现。

3.3. 自身免疫性甲状腺疾病与子代生长发育

甲状腺过氧化物酶抗体阳性是妊娠期甲状腺功能障碍的主要危险因素。孕期高浓度的人绒毛膜促性腺激素刺激甲状腺, 以确保发育中的胎儿获得足够的甲状腺激素。然而, 甲状腺过氧化物酶抗体阳性的孕妇对 hCG 刺激的甲状腺反应受损[27]。

国内一项关于甲状腺自身抗体与新生儿结局研究显示, 抗体阳性组新生儿不良结局发生率均显著高于对照组, 新生儿平均体质量及 1 min Apgar 评分均显著低于对照组($P < 0.05$), 新生儿 1 min Apgar 评分与孕妇妊娠早期的 TPOAb 值呈负相关、中等强相关性($P < 0.05$), 妊娠早期孕妇 TPOAb 阳性还会增加新

生儿窒息及围生儿死亡的发生率,降低新生儿体质量及新生儿1 min Apgar 评分[60]。与之相反,在一项国外研究中对对比 TPOAb-/TgAb+和 TPOAb+/TgAb+受试者中发现 TPOAb 阳性与低体重相关。因此,甲状腺自身抗体与低体重之间关联的潜在因素仍需要进一步研究[11]。

研究表明,甲状腺抗体阳性母亲后代的平均智力得分显著低于甲状腺抗体阴性孕妇,且25~30个月的幼儿智力和运动发育水平与母亲孕(16~20)周甲状腺自身抗体阳性具有相关性[61]。在荷兰两项大型前瞻性队列研究中评估了早孕期甲状腺过氧化物酶抗体阳性与儿童智商的相关性,在碘充足的人群中,妊娠早期 TPOAb 阳性与儿童智商较低相关,但在未接受过碘治疗的人群中, TPOAb 阳性与儿童智商较低相关[62] [63]。也有研究表示,妊娠期甲状腺抗体阳性的母亲其后代感觉神经性听力缺陷的发病率明显高于抗体阴性组,而儿童听力缺陷可能对智力的发育有负面影响[63]。国内有研究也显示,母亲的甲状腺抗体阳性与子代认知水平无相关性[64]。但国内也两项研究观点不一,妊娠期妇女甲状腺自身抗体阳性者子代神经智力发育异常的风险增加[65] [66]。患有 TPOAb 的妇女意识到其子女神经发育迟缓和行为问题的潜在风险[27]。因此,甲状腺抗体阳性与子代生长发育相关性未来还需进一步的研究证据支持,以期为临床进行早期干预提供科学依据。

4. 小结

综上所述,甲状腺自身抗体与流产、早产、妊娠期糖尿病等不良妊娠结局具有相关性,但由于相关研究及纳入样本量均较少,仍需要进一步研究。与甲状腺抗体相关的子代风险包括行为问题、神经发育迟缓和感音神经性听力损失等,但对于甲状腺抗体与子代相关风险因果关系仍然知之甚少。甲状腺疾病通常影响育龄妇女,所以对甲状腺抗体阳性孕妇需要仔细监测母亲和胎儿,确保孕期母体甲状腺水平充足,对预防不良妊娠结局和子代生长发育具有重要意义。

目前,仍缺少自身免疫性甲状腺疾病对妊娠结局影响的大样本、多中心、长期随访研究。而现阶段大多数研究显示,自身免疫性甲状腺疾病与不良妊娠结局具有相关性,但应继续追踪、随访研究自身免疫性甲状腺疾病与子代儿童期及成年期相关疾病发生风险的关系。

参考文献

- [1] Dallas, J.S. (2003) Autoimmune Thyroid Disease and Pregnancy: Relevance for the Child. *Autoimmunity*, **36**, 339-350. <https://doi.org/10.1080/08916930310001602993>
- [2] Ruf, J. and Carayon, P. (2006) Structural and Functional Aspects of Thyroid Peroxidase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **445**, 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2005.06.023>
- [3] Jayakumari, C., Nair, A., Puthiyaveetil Khadar, J., et al. (2019) Efficacy and Safety of Once-Weekly Thyroxine for Thyroxine-Resistant Hypothyroidism. *Journal of the Endocrine Society*, **3**, 2184-2193. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00212>
- [4] Williams, D.E., Le, S.N., Godlewska, M., Hoke, D.E. and Buckle, A.M. (2018) Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Hormone and Metabolic Research*, **50**, 908-921. <https://doi.org/10.1055/a-0717-5514>
- [5] Clark, K.C., Wang, D., Kumar, P., et al. (2022) The Molecular Mechanisms Through Which Placental Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Myelin Regeneration. *Advanced Biology*, **6**, Article ID: 2101099. <https://doi.org/10.1002/adbi.202101099>
- [6] Carayanniotis, G. (2003) The Cryptic Self in Thyroid Autoimmunity: The Paradigm of Thyroglobulin. *Autoimmunity*, **36**, 423-428. <https://doi.org/10.1080/08916930310001602975>
- [7] Alemu, A., Terefe, B., Abebe, M., et al. (2016) Thyroid Hormone Dysfunction during Pregnancy: A Review. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, **14**, 677-686.
- [8] McLachlan, S.M. and Rapoport, B. (2007) Thyroid Peroxidase as an Autoantigen. *Thyroid*, **17**, 939-948. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0169>
- [9] Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T. and Potlukova, E. (2017) Thyroid in Pregnancy: From Physiology to

- Screening. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **54**, 102-116.
<https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>
- [10] Balucan, F.S., Morshed, S.A. and Davies, T.F. (2013) Thyroid Autoantibodies in Pregnancy: Their Role, Regulation and Clinical Relevance. *Journal of Thyroid Research*, **2013**, Article ID: 182472. <https://doi.org/10.1155/2013/182472>
- [11] Chen, L.-M., Zhang, Q., Si, G.-X., et al. (2015) Associations between Thyroid Autoantibody Status and Abnormal Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *Endocrine*, **48**, 924-928. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0420-x>
- [12] De Leo, S. and Pearce, E.N. (2018) Autoimmune Thyroid Disease during Pregnancy. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, **6**, 575-586. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30402-3)
- [13] Prummel, M.F. and Wiersinga, W.M. (2005) Thyroid Peroxidase Autoantibodies in Euthyroid Subjects. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **19**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2004.11.003>
- [14] Stagnaro-Green, A., Roman, S.H., Cobin, R.H., et al. (1990) Detection of At-Risk Pregnancy by Means of Highly Sensitive Assays for Thyroid Autoantibodies. *JAMA*, **264**, 1422-1425. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450110068029>
- [15] Xie, J., Jiang, L., Sadhukhan, A., et al. (2020) Effect of Antithyroid Antibodies on Women with Recurrent Miscarriage: A Meta-Analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*, **83**, e13238. <https://doi.org/10.1111/aji.13238>
- [16] Negro, R., Schwartz, A. and Stagnaro-Green, A. (2016) Impact of Levothyroxine in Miscarriage and Preterm Delivery Rates in First Trimester Thyroid Antibody-Positive Women with TSH Less Than 2.5 mIU/L. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **101**, 3685-3690. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1803>
- [17] Beneventi, F., De Maggio, I., Bellingeri, C., et al. (2022) Thyroid Autoimmunity and Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Endocrine*, **76**, 198-207. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02958-w>
- [18] Beksac, K., Donmez, H.G., Cagan, M. and Beksac, M.S. (2022) Impact of Anti-Thyroid Peroxidase and Anti-Thyroglobulin Antibodies on the Gestational Outcome of Euthyroid Pregnancies: A Retrospective Study. *Human Antibodies*, **30**, 157-163. <https://doi.org/10.3233/HAB-220010>
- [19] Toulis, K.A., Goulis, D.G., Venetis, C.A., et al. (2010) Risk of Spontaneous Miscarriage in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity Undergoing IVF: A Meta-Analysis. *European Journal of Endocrinology*, **162**, 643-652. <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0850>
- [20] Vissenberg, R., Fliers, E., van der Post, J.A.M., et al. (2016) Live-Birth Rate in Euthyroid Women with Recurrent Miscarriage and Thyroid Peroxidase Antibodies. *Gynecological Endocrinology*, **32**, 132-135. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1092513>
- [21] Liu, M., Wang, D., Zhu, L., et al. (2022) Association of Thyroid Peroxidase Antibodies with the Rate of First-Trimester Miscarriage in Euthyroid Women with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 966565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.966565>
- [22] Lee, S.Y. and Pearce, E.N. (2022) Assessment and Treatment of Thyroid Disorders in Pregnancy and the Postpartum Period. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 158-171. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00604-z>
- [23] Negro, R., Formoso, G., Mangieri, T., et al. (2006) Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 2587-2591. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1603>
- [24] He, X., Wang, P., Wang, Z., et al. (2012) ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY: Thyroid Antibodies and Risk of Preterm Delivery: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *European Journal of Endocrinology*, **167**, 455-464. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0379>
- [25] Han, Y., Mao, L.-J., Ge, X., et al. (2018) Impact of Maternal Thyroid Autoantibodies Positivity on the Risk of Early Term Birth: Ma'Anshan Birth Cohort Study. *Endocrine*, **60**, 329-338. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1576-6>
- [26] Yuan, N., Sun, J., Li, Z., et al. (2020) Relationship between Anti-Thyroid Peroxidase Antibody Positivity and Pregnancy-Related and Fetal Outcomes in Euthyroid Women: A Single-Center Cohort Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **20**, Article No. 491. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03176-4>
- [27] Tańska, K., Gietka-Czernel, M., Glinicki, P. and Kozakowski, J. (2023) Thyroid Autoimmunity and Its Negative Impact on Female Fertility and Maternal Pregnancy Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1049665. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1049665>
- [28] Korevaar, T.I.M. (2022) Euthyroid Thyroperoxidase Antibody Positivity during Pregnancy, to Treat or Not to Treat? *Endocrinology and Metabolism*, **37**, 387-391. <https://doi.org/10.3803/EnM.2022.301>
- [29] He, J., Chen, X., Wang, Y., Liu, Y. and Bai, J. (2021) The Experiences of Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review of Qualitative Evidence. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **22**, 777-787. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09610-4>
- [30] Plowden, T.C., Schisterman, E.F., Sjaarda, L.A., et al. (2016) Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Are Not Associated with Fecundity, Pregnancy Loss, or Live Birth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Meta-*

- bolism*, **101**, 2358-2365. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1049>
- [31] Huang, K., Xu, Y., Yan, S., *et al.* (2019) Isolated Effect of Maternal Thyroid-Stimulating Hormone, Free Thyroxine and Antithyroid Peroxidase Antibodies in Early Pregnancy on Gestational Diabetes Mellitus: A Birth Cohort Study in China. *Endocrine Journal*, **66**, 223-231. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0340>
- [32] Luo, J., Wang, X., Yuan, L. and Guo, L. (2021) Association of Thyroid Disorders with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Endocrine*, **73**, 550-560. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02712-2>
- [33] Fernández Alba, J.J., Castillo Lara, M., Jiménez Heras, J.M., *et al.* (2022) High First Trimester Levels of TSH as an Independent Risk Factor for Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 3776. <https://doi.org/10.3390/jcm11133776>
- [34] Sitoris, G., Veltri, F., Ichiche, M., *et al.* (2022) Association between Thyroid Autoimmunity and Gestational Diabetes Mellitus in Euthyroid Women. *European Thyroid Journal*, **11**, e210142. <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0142>
- [35] Gu, L., Yang, J., Gong, Y., *et al.* (2021) Lower Free Thyroid Hormone Levels Are Associated with High Blood Glucose and Insulin Resistance; These Normalize with Metabolic Improvement of Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes*, **13**, 318-329. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13118>
- [36] Montaner, P., Juan, L., Campos, R., Gil, L. and Corcoy, R. (2008) Is Thyroid Autoimmunity Associated with Gestational Diabetes Mellitus? *Metabolism: Clinical and Experimental*, **57**, 522-525. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.11.015>
- [37] Dhillon-Smith, R.K. and Coomarasamy, A. (2020) TPO Antibody Positivity and Adverse Pregnancy Outcomes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **34**, Article ID: 101433. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101433>
- [38] Sitoris, G., Veltri, F., Kleynen, P., *et al.* (2019) The Impact of Thyroid Disorders on Clinical Pregnancy Outcomes in a Real-World Study Setting. *Thyroid*, **30**, 106-115. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0199>
- [39] Kiran, Z., Sheikh, A. and Islam, N. (2021) Association of Thyroid Antibodies Status on the Outcomes of Pregnant Women with Hypothyroidism (Maternal Hypothyroidism on Pregnancy Outcomes, MHPO-4). *BMC Pregnancy and Childbirth*, **21**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03594-y>
- [40] 赖晓端, 陈志雄, 陈少虹. 妊娠中期妇女甲状腺功能与妊娠结局的临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2022, 28(23): 3304-3307.
- [41] 曾欢英, 韩泽平, 刘育娜, 赵国斌. 妊娠早期甲状腺过氧化物酶抗体阳性对不良妊娠结局的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2022, 24(11): 18-21.
- [42] Toloza, F.J.K., Derakhshan, A., Männistö, T., *et al.* (2022) Association between Maternal Thyroid Function and Risk of Gestational Hypertension and Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Individual-Participant Data Meta-Analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **10**, 243-252. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00007-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00007-9)
- [43] Meena, M., Chopra, S., Jain, V. and Aggarwal, N. (2016) The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **10**, C4-C7. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/19009.8403>
- [44] 陈嘉俊, 陈尘, 王希上. 孕期甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局及新生儿结局的影响[J]. 当代医学, 2022, 28(21): 72-75.
- [45] Yang, Y., Hou, Y., Wang, H., *et al.* (2020) Maternal Thyroid Dysfunction and Gestational Anemia Risk: Meta-Analysis and New Data. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 201. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00201>
- [46] 赵智宏, 朴春梅, 王克芳. 甲状腺自身抗体阳性与不良妊娠结局的关系[J]. 中国医药, 2021, 16(11): 1696-1699.
- [47] Abbassi-Ghanavati, M., Casey, B.M., Spong, C.Y., *et al.* (2010) Pregnancy Outcomes in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies. *Obstetrics & Gynecology*, **116**, 381-386. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e904e5>
- [48] Kent, N.L., Young, S.L., Akison, L.K. and Cuffe, J.S.M. (2021) Is the Link between Elevated TSH and Gestational Diabetes Mellitus Dependant on Diagnostic Criteria and Thyroid Antibody Status: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine*, **74**, 38-49. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02733-x>
- [49] Haddow, J.E., McClain, M.R., Palomaki, G.E., *et al.* (2011) Thyroperoxidase and Thyroglobulin Antibodies in Early Pregnancy and Placental Abruption. *Obstetrics & Gynecology*, **117**, 287-292. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820513d9>
- [50] Chen, X., Jin, B., Xia, J., *et al.* (2016) Effects of Thyroid Peroxidase Antibody on Maternal and Neonatal Outcomes in Pregnant Women in an Iodine-Sufficient Area in China. *International Journal of Endocrinology*, **2016**, Article ID: 6461380. <https://doi.org/10.1155/2016/6461380>
- [51] Athar, S., Beer, S.F., Martis, Z. and Alloub, M.I. (2022) The Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Pregnancy and Adverse Neonatal Outcomes at a Secondary Care Hospital in the Middle East. *Cureus*, **14**, e24814.

- <https://doi.org/10.7759/cureus.24814>
- [52] Premawardhana, L.D.K.E., Parkes, A.B., John, R., Harris, B. and Lazarus, J.H. (2004) Thyroid Peroxidase Antibodies in Early Pregnancy: Utility for Prediction of Postpartum Thyroid Dysfunction and Implications for Screening. *Thyroid*, **14**, 610-615. <https://doi.org/10.1089/1050725041692828>
- [53] van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J.A., *et al.* (2011) Significance of (Sub)Clinical Thyroid Dysfunction and Thyroid Autoimmunity before Conception and in Early Pregnancy: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **17**, 605-619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
- [54] Saki, F., Dabbaghmanesh, M.H., Ghaemi, S.Z., *et al.* (2015) Thyroid Autoimmunity in Pregnancy and Its Influences on Maternal and Fetal Outcome in Iran (A Prospective Study). *Endocrine Research*, **40**, 139-145. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.966384>
- [55] Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., *et al.* (2011) Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy Is Associated with Negative Pregnancy Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, E920-E924. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0026>
- [56] Meena, A. and Nagar, P. (2016) Pregnancy Outcome in Euthyroid Women with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, **66**, 160-165. <https://doi.org/10.1007/s13224-014-0657-6>
- [57] Männistö, T., Mendola, P., Reddy, U. and Laughon, S.K. (2013) Neonatal Outcomes and Birth Weight in Pregnancies Complicated by Maternal Thyroid Disease. *American Journal of Epidemiology*, **178**, 731-740. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt031>
- [58] Spencer, L., Bubner, T., Bain, E. and Middleton, P. (2015) Screening and Subsequent Management for Thyroid Dysfunction Pre-Pregnancy and during Pregnancy for Improving Maternal and Infant Health. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, Article No. CD011263. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011263.pub2>
- [59] 谭红. 妊娠早期单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠不良结局影响的临床研究[J]. 中外医疗, 2021, 40(35): 20-23.
- [60] 张文娟, 苑晓超, 李志红, 等. 产妇不同甲状腺过氧化物酶抗体水平对新生儿甲状腺功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(36): 4506-4510.
- [61] Li, Y., Shan, Z., Teng, W., *et al.* (2010) Abnormalities of Maternal Thyroid Function during Pregnancy Affect Neuropsychological Development of Their Children at 25-30 Months. *Clinical Endocrinology*, **72**, 825-829. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03743.x>
- [62] Derakhshan, A., Korevaar, T.I.M., Taylor, P.N., *et al.* (2018) The Association of Maternal Thyroid Autoimmunity during Pregnancy with Child IQ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 3729-3736. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00743>
- [63] Wasserman, E.E., Pillion, J.P., Duggan, A., *et al.* (2012) Childhood IQ, Hearing Loss, and Maternal Thyroid Autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project. *Pediatric Research*, **72**, 525-530. <https://doi.org/10.1038/pr.2012.117>
- [64] 刘海霞, 单忠艳. 甲状腺自身抗体对妊娠结局和后代的影响及干预[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 441-444.
- [65] 刘丽丽, 冯波, 马宁. 甲状腺自身抗体阳性对孕产妇母婴预后的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(3): 332-333, 342.
- [66] 徐艳红, 吴艺捷, 罗越, 等. 孕妇血清甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 377-381.