

妊娠期亚临床甲状腺功能减退的研究进展

郭鑫¹, 魏君香², 李敏¹, 袁婷¹, 贺译平^{2*}

¹西安医学院研工部, 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31日; 录用日期: 2023年8月24日; 发布日期: 2023年9月1日

摘要

妊娠期亚临床甲状腺功能减退是常见的妊娠期甲状腺疾病, 没有明显特异性表现, 临床诊断只能靠实验室检查。目前关于妊娠期亚临床甲状腺功能减退是否会增加与流产、早产等不良妊娠结局和妊娠期糖尿病、妊娠期高血压等妊娠期并发症发生率, 影响子代神经智力发育仍存在争议, 仍需更多更大规模设计严密的前瞻性试验研究来提供证据支持。本文通过对妊娠期影响甲状腺功能的因素、诊断标准、母子结局及治疗相关研究进展进行综述。

关键词

妊娠期亚临床甲状腺功能减退, 妊娠期并发症, 母子结局, 子代神经智力发育, 治疗

Research Progress of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy

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

¹Graduate Work Department of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Obstetrics, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 31st, 2023; accepted: Aug. 24th, 2023; published: Sep. 1st, 2023

Abstract

Subclinical hypothyroidism in pregnancy is a common thyroid disease in pregnancy with no obvious specific manifestations, and clinical diagnosis can only be made by laboratory examination. At present, it is still controversial whether subclinical hypothyroidism in pregnancy will increase the incidence of adverse pregnancy outcomes such as abortion and preterm birth, and the inci-

*通讯作者。

文章引用: 郭鑫, 魏君香, 李敏, 袁婷, 贺译平. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 13894-13900. DOI: 10.12677/acm.2023.1391942

dence of gestational complications such as gestational diabetes and gestational hypertension, and affect the neurointelligence development of offspring. More and larger scale well-designed prospective trial studies are still needed to provide evidence support. In this paper, the factors affecting thyroid function during pregnancy, diagnostic criteria, maternal and infant outcomes and treatment related research progress were reviewed.

Keywords

Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy, Complications of Pregnancy, Mother-Child Outcome, Neonatal Neurointelligence Development, Treatment

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. 前言

甲状腺疾病是妊娠期常见的内分泌疾病,包括妊娠期甲状腺功能亢进(简称妊娠期甲亢)和妊娠期甲状腺功能减退(简称妊娠期甲减)。其中妊娠期甲亢包含临床甲亢和亚临床甲亢;妊娠期甲减包括临床甲减(Overt Hypothyroidism, OH)、妊娠期亚临床甲状腺功能减退(Subclinical Hypothyroidism, SCH)和低甲状腺素血症[1]。妊娠期甲减发生率约为 0.3%~1.0%,而 SCH 约占 4.0%~17.8% [2]。

SCH 的症状是非特异性的,常常表现为全身乏力、困倦等不适。在发病的早期往往会与正常的早孕反应混淆,临床上必须依靠实验室检查进行诊断[3],如果不能及时发现甲状腺功能异常,会导致疾病诊治的延误,许多文献报道 SCH 可能会增加流产、早产、妊娠期高血压疾病等围产期并发症[4] [5],也有研究表明 SCH 可以导致胎儿神经的不可逆损伤[6],影响子代神经智力发育。其中甲状腺激素(Thyroid Hormone, TH)在胎儿神经智力发育和维持正常的新陈代谢和调节脂质代谢起到非常重要的作用。

在卵母细胞受精后的前三周内,胚胎中形成内、中、外三个胚层。大脑和脊髓起源于名为神经板的外胚层区域。在这些生殖层的形成过程中,形成外胚层的细胞主要接收来自迁移细胞的信号,诱导它们分化为神经祖细胞。随后以分裂的方式不断增殖、迁移。在迁移到最终目的地后,神经元延伸轴突和树突,在发育中的大脑内建立突触连接。TH 对神经元增殖,迁移和分化,神经突生长和引导,突触发生和髓鞘形成的广泛影响[7] [8]。大脑发育需要与环境进行一系列双向相互作用,因此在胎儿发育期间,即使是大脑结构或功能的细微变化也会随着时间的推移而逐渐放大,从而产生长期或永久性的缺陷。所以,胎儿发育过程中 TH 缺乏会对大脑解剖结构,连接性和功能产生长期影响[9]。TH 可以通过胎盘进入胎儿体内,从而调控胎儿的生长发育。TH 通过促进蛋白质合成、RNA、DNA 和特异性酶来促进胎儿大脑发育[10]。TH 是脑细胞生长所必需的。由于胎儿甲状腺滤泡上皮细胞尚未成熟,在 12 周之前胎儿甲状腺无法产生 TH [11],全部依赖母亲体内的甲状腺激素,直到 18~20 周才会逐渐分泌 TH,在 12~20 周胎儿所需要的甲状腺激素大部分也来自于母体。所以如果甲状腺出现功能障碍,特别是在怀孕初期,可能对儿童认知发展和发生神经发育障碍的风险产生长期影响[7]。指南[12]指出 OH 会影响胎儿的神经智力发育,但是 SCH 是否会影响胎儿的神经智力发育一直存在争议。因此, SCH 也广泛受到妇产科及内分泌科等多个学科的广泛关注。

因此本研究旨在对 SCH 的影响因素、诊断、母子结局、子代神经智力发育及治疗最新的研究进展进行分析,提高医务工作者对 SCH 的重视,加强管理,减少不良妊娠结局的发生。

2. 妊娠期影响甲状腺功能因素

妊娠期孕妇体内激素发生变化,有多方面因素影响甲状腺功能。其一,碘是合成甲状腺激素的原料。妊娠期母体碘需求量增加和肾小球滤过率增加碘丢失增多,导致孕妇碘相对的缺乏。碘是 TH 合成的原料,碘缺乏负反馈作用导致 TSH 升高。其二,妊娠 4~6 周人绒毛膜促性腺激素(Human Chorionic Gonadotropin, hCG)分泌增加,胎盘分泌的 hCG 与 TSH α 亚单位结构相似,故可直接刺激甲状腺分泌有生物活性的甲状腺激素,抑制 TSH 分泌[12]。中晚期之后,抑制作用逐渐减弱,TSH 水平逐渐增高[13]。其三,妊娠期雌激素增加,在雌激素刺激下肝脏甲状腺素结合球蛋白(thyroxin binding globulin, TBG)会出现清除减少,产生增加。从妊娠 6~8 周开始增加,到妊娠 20 周时达到顶峰,然后水平一直持续到分娩,比基础值增加 2 倍左右。TBG 的增加导致血清总甲状腺素(Total Thyroxine, TT₄)和总三碘甲状腺原氨酸(Total Triiodothyronine, TT₃)的增加。其四,甲状腺自身抗体阳性,主要包括甲状腺过氧化物酶抗体(Thyroid Peroxidase Antibody, TPO Ab),甲状腺激素合成关键酶,甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin Antibodies, TG Ab)是抗甲状腺激素原料,滴度增加使 TH 减少,导致 TSH 升高。

3. SCH 的诊断标准

SCH 指血清促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)大于妊娠期特异性参考区间上限,而血清游离甲状腺素(Free Thyroxine, FT₄)在妊娠期特异性参考区间之内[12]。由于妊娠期这个特殊时期体内激素变化及上述多种因素影响妊娠期母体血清 FT₄ 和 TT₄ 水平[1],所以妊娠期和非妊娠期 FT₄ 诊断参考值也不相同。目前对于 TSH 的上限值没有统一的标准,不同地区和种族的 TSH 参考值也都存在差异。2017 年美国甲状腺协会(ATA)修订的指南和 2018 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病指南》[12] [14]均建议不同地区建立自己的特异性参考值。如果无法建立地区的特异性参考值,那么前者建议妊娠期将 4.0 mIU/L 作为 TSH 的上限值,后者建议将 4.0 mIU/L 或试剂参考值的正常上限降低 22%得到的值设置为上限值。

4. SCH 对母儿结局的影响

4.1. SCH 与流产、早产

未治疗或者治疗不足的 SCH 可能是不良妊娠的危险因素。TH 与 FSH 共同作用,可以刺激卵巢细胞分泌孕酮,TH 不足导致分泌孕酮减少,就容易导致流产。一项 Meta 分析[15]研究 SCH 与 20 周前流产的关系,结果表明 SCH 是妊娠 20 周前流产的危险因素,妊娠早期未经治疗的 SCH 流产的风险为甲状腺功能正常孕妇的 1.9 倍,经过左甲状腺素治疗后流产率降低。在 2020 年一项针对 8413 名孕妇的回顾性研究中,与甲状腺功能正常女性相比, SCH 女性的后代早产儿(RR 2.15, 95% CI 1.14~4.03)和新生儿呼吸窘迫综合征(RR 2.8, 95% CI 1.01~7.78)的风险增加。此外,如果在妊娠早期存在 SCH,这些不良结局的风险甚至更高[16]。一项 Meta 分析[17]对甲状腺功能和复发性流产(Recurrent Pregnancy Loss, RPL)的关系进行研究,由于对 RPL 定义的不同导致不同的分析结果:当 RPL 定义为连续流产时, SCH 与 RPL 具有明显相关性;当并未强制规定为连续流产时,两者未显示出相关性。对于这个结果,甲状腺功能异常可能是导致连续性 RPL 的危险因素,这对于临床的诊疗有重要提示价值。此外,对 2019 年发表的 19 项队列研究(包括 47,045 名孕妇)的数据进行的荟萃分析同样显示, SCH (OR 2.9, 95% CI 1.01~1.64)的女性早产风险增加[18]。但 Plowden 等人[19]进行的一项大规模前瞻性研究认为 SCH 与流产、早产等不良妊娠结局并没有相关性,研究结果并未发现 SCH 女性的流产或早产风险比甲状腺功能正常的女性高。

4.2. SCH 与妊娠期高血糖

下丘脑-垂体-甲状腺系统调控受到影响,也会导致孕妇内分泌和自主神经功能紊乱,从而引起母体糖

脂代谢出现异常。所以 SCH 孕妇与甲功正常孕妇相比, 比较容易发生妊娠期高血糖、妊娠期高血压等妊娠期并发症。孕妇在正常状态下分泌的孕酮激素会使下丘脑-垂体-靶腺轴正处于应激状态, 从而调节孕妇胰岛素水平的释放, 使孕妇血糖控制在平稳的状态, 不至于过高, 甲减时打破激素分泌水平的稳定性, 导致激素分泌出现紊乱。一项对 203 位在怀孕期间患有妊娠 SCH 的美国妇女的研究可以发现, 当她再次妊娠时, 妊娠糖尿病和死产的发生率增加[20]。Kent 等人[5]的研究得出 TSH 水平 > 4.0 mIU/L 的女性患妊娠糖尿病的几率会增加, 但在 TSH 水平 < 4.0 mIU/L 时, 妊娠期糖尿病取决于甲状腺自身抗体的状态。朱明惠等[21]研究发现与 GDM 患者相比, 合并 SCH 的 GDM 患者出现胎膜早破、早产、产后出血和感染等不良妊娠结局明显增加。一项关于 SCH 与糖耐量受损(Impaired Glucose Tolerance, IGT)的研究中(N = 11,387)发现, SCH 孕妇发生 IGT 的风险高于未发生糖耐量受损的女性, 并且如果 TPO Ab(+)会增加 IGT 发生的风险, OR 为 3.56 (95% CI 2.37~5.34) [22]。在一项横断面研究中(N = 382), 与甲状腺功能正常相比, 没有观察到 SCH 合并 TPO Ab(+)患者与 GDM 没有明显的相关性[23], 未来可能需要更大的队列研究两者之间关系。

4.3. SCH 与妊娠期高血压疾病

TH 参与胎盘发育、内皮功能和血压调节的调节。TH 增强心脏收缩, 全身血管阻力和胆固醇代谢[24]对心血管系统产生一系列影响, 其在离子通道的作用下诱导一氧化氮的产生, 进而导致内皮依赖性血管舒张受损和高血压疾病的形成, 但是可以通过补充左甲状腺素钠减轻这种变化。在一项的 Meta 分析纳入研究人群 46,528 名孕妇, 其中 SCH 为 1275 名, 研究发现与甲状腺功能正常相比, SCH 也会增加妊娠高血压或先兆子痫复合结局的风险(OR 1.53, 95% CI 1.09~2.15) [25]。一项前瞻性队列研究(N = 1226)发现, 与甲状腺功能正常的孕妇相比, SCH 孕妇发生妊娠高血压的风险增加(OR 2.24, 95% CI 1.06~4.72) [26]。

4.4. SCH 与贫血

铁是人体中最丰富的微量元素, 对各种细胞功能至关重要。铁参与甲状腺激素的合成, 妊娠期间对铁的需求增加, 孕妇也容易缺铁, 从而导致贫血。当铁缺乏时可以通过多种方式改变 TH 水平: 1) 缺铁会降低甲状腺过氧化物酶(Thyroid Peroxidase, TPO)活性; 2) 缺铁可增加 rT3 脱碘, 通过失活途径影响甲状腺激素代谢; 3) 缺铁会导致红细胞生成效率低下, 从而导致机体组织缺氧。与中度和重度贫血相比, 轻度贫血的症状是非特异性的, 只能在临床检验诊断出来, 所以轻度贫血容易被人忽视。在一项 meta 分析中, Talebi 等[27]观察到 SCH 患者的铁水平下降。聂冠英等[28]的研究也表明轻度贫血患者 SCH 的比例高于没有贫血患者, 轻度贫血使 SCH 发生率增加 7.61 倍。

4.5. SCH 与子代神经智力发育

TH 在胚胎的神经系统发育中发挥着必不可少的作用, 如神经元增殖、迁移、突触形成和髓鞘形成等, 所以 SCH 可能会影响后代儿童期的神经发育, 并且和子代运动发育低评分相关[10]。一项队列研究[29]表明, SCH 经过 LT_4 治疗后, 产后追踪其子代体重、身长、头围等信息, 将其子代在 6 月龄及 12 月龄时召回, 通过专业儿童心理发育量表对其神经心理发育水平进行评估, 得出 SCH 子代的语言评分低于甲状腺功能正常组的结论。但在一些随机对照研究中表明[30] [31]经 LT_4 干预后亚临床甲减子代在 3 岁或 5 岁时的智力水平与对照组没有明显差异。在一项 1903 名母子对的前瞻性研究中, 陈远志等[32]根据妊娠 12 周时甲状腺功能结果分为甲状腺功能正常、临床/亚临床甲状腺功能亢进、临床/亚临床甲状腺功能减退等 7 类, 将其在子代 6 月龄时召回通过问卷评估神经心理发展, 2 岁时通过贝利婴幼儿发展量表评估神经心理发展, 结果显示 SCH 与 6 月龄男孩社会领域情感低 6.5 分(95% CI 1.0~12.1), 7 月龄男孩社会适应行为

低 7.4 分(95% CI 0.1~14.8), 得出妊娠早期 SCH 与婴儿期神经心理发育迟缓有关, 有些影响还可能是性别特异性。

5. SCH 的治疗

妊娠期对胎儿神经发育起作用的是 TH, 目前治疗 SCH 首选的人工左甲状腺素(LT₄)制剂。

国内指南建议无论是否 TPO Ab 阳性都对 TSH > 4.0 mIU/L 的孕妇给予 LT₄ 治疗, 并要使 TSH 水平尽快降至妊娠期特异性参考范围上限的二分之一以下, 或 < 2.5 mIU/L。治疗的起始剂量要根据患者 TSH 基础水平选择不同的起始剂量。并要定期检测甲状腺功能, 将 TSH 控制在合适的水平。指南推荐妊娠早期 2~4 周进行一次甲功复查, TSH 控制稳定后可 4~6 周复查一次。

国外多项研究表明 LT₄ 治疗可明显降低 SCH 患者的流产、早产风险, 其中一项回顾性 RCT 发现经治疗的 TSH > 4.0 mIU/L 的女性早产风险显著降低(73% VS 19%) [33]。一项单中心回顾性研究(n = 165) [34]显示与未经治疗的 SCH 相比, SCH 经规范服用 LT₄ 治疗后, 可以降低早产的风险, 同时可以降低妊娠中期及晚期总胆固醇和低密度脂蛋白水平。一项大规模回顾性队列研究(n = 5405)显示[35], TSH 水平处于 4.1~10.0 mIU/L 的女性经 LT₄ 治疗后流产风险可降低 55%。丁正等[36]的 Meta 分析表明妊娠 SCH 孕妇的 LT₄ 治疗可降低妊娠流产(OR = 0.55, 95% CI: 0.43~0.71)、早产(OR = 0.63, 95% CI: 0.41~0.98)和妊娠高血压(OR = 0.78, 95% CI: 0.63~0.97)的风险。

对于 LT₄ 补充治疗与后代神经发育的相关性, 目前还没有可靠的研究证据支持。2017 年 Casey 等人 [30]的研究结果表明治疗组和安慰剂组的后代 5 岁时的 IQ 值中位数及其他认知功能评分均在正常范围内, 且两者之间差异无统计学意义。在这个研究中 SCH 女性开始治疗的时间平均为 16.7 周, 这是胎儿的甲状腺组织已开始发挥作用, 因此这一研究结论的可靠性需要进一步研究。对于后代智力发育的追踪时间, 有专家指出, 评估 3 岁或 5 岁的智力水平可能太早, 因为母亲甲减对子代的影响可能会在儿童后期出现, 所以后续还需大规模以及更长时间的追踪来验证这一结论。目前研究已经证明 LT₄ 补充治疗对孕妇或子代智商均无不良影响, 所以可以选择预防性治疗。

6. 小结

SCH 是否会增加不良妊娠结局、妊娠期合并症的发生率, 并影响子代神经智力发育目前仍存在争议, 但是要提高 SCH 对不良妊娠结局重视程度, 可以在妊娠前, 妊娠早期行甲状腺功能检查, 及早发现甲状腺功能异常, 及早干预治疗, 定期复查, 调整药量, 减少妊娠期并发症, 降低不良妊娠结局的发生率。综上所述, 要进一步明确 SCH 的相关风险及统一规范诊治标准仍需较大规模及设计严密的前瞻性试验研究来提供证据支持。

基金项目

陕西省卫生健康科研基金项目 2022A023。

参考文献

- [1] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(5): 354-371.
- [2] 编撰委员会孕产期甲状腺疾病防治管理指南, 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.
- [3] 宋梦帆, 范建霞, 罗军, 等. 妊娠中期甲状腺功能减退症与甲状腺过氧化物酶抗体的相关性[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(2): 76-79.
- [4] Su, P.Y., Huang, K., Hao, J.H., *et al.* (2011) Maternal Thyroid Function in the First Twenty Weeks of Pregnancy and

- Subsequent Fetal and Infant Development: A Prospective Population-Based Cohort Study in China. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 3234-3241. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0274>
- [5] Kent, N.L., Young, S.L., Akison, L.K., *et al.* (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>
- [6] 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>
- [7] Moog, N.K., Entringer, S., Heim, C., *et al.* (2017) Influence of Maternal Thyroid Hormones during Gestation on Fetal Brain Development. *Neuroscience*, **342**, 68-100. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>
- [8] Stiles, J. and Jernigan, T.L. (2010) The Basics of Brain Development. *Neuropsychology Review*, **20**, 327-348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- [9] Forhead, A.J. and Fowden, A.L. (2014) Thyroid Hormones in Fetal Growth and Parturition Maturation. *Journal of Endocrinology*, **221**, R87-R103. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0025>
- [10] Liu, Y., Chen, H., Jing, C., *et al.* (2018) The Association between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, **10**, 153-161. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.4931>
- [11] Calvo, R.M., Jauniaux, E., Gulbis, B., *et al.* (2002) Fetal Tissues Are Exposed to Biologically Relevant Free Thyroxine Concentrations during Early Phases of Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **87**, 1768-1777. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.4.8434>
- [12] 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南第6版编撰委员会中华医学会内分泌学分会中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版)[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(8): 505-539.
- [13] 翟晓丹, 崔丽艳. 妊娠期甲状腺功能[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(11): 1086-1089.
- [14] Alexander, E.K., Pearce, E.N., Brent, G.A., *et al.* (2017) 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, **27**, 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- [15] Zhang, Y., Wang, H., Pan, X., *et al.* (2017) Patients with Subclinical Hypothyroidism before 20 Weeks of Pregnancy Have a Higher Risk of Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0175708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>
- [16] Lee, S.Y., Cabral, H.J., Aschengrau, A., *et al.* (2020) Associations between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **105**, e2015-e2023. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz275>
- [17] Dong, A.C., Morgan, J., Kane, M., *et al.* (2020) Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity in Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **113**, 587-600. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
- [18] The COTA (2019) Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **322**, 632-641. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10931>
- [19] 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 & Metabolism*, **101**, 2358-2365. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1049>
- [20] Nelson, D., Casey, B., McIntire, D., *et al.* (2014) Subsequent Pregnancy Outcomes in Women Previously Diagnosed with Subclinical Hypothyroidism. *American Journal of Perinatology*, **31**, 77-84. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1334457>
- [21] 朱明慧, 陈焯, 王婵妮. 妊娠期糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退的临床特点及妊娠结局研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(5): 178-181.
- [22] Türker Aras, Ü.A. and Dinçgez, B. (2022) Does Presence of Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Auto Antibodies Affect Pregnancy Outcomes in Pregnancy? A Record-Based Cross-Sectional Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, **61**, 960-964. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.06.013>
- [23] Dash, P., Tiwari, R., Nayak, S., *et al.* (2022) Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Its Association with Anti-Thyroperoxidase Antibody and the Occurrence of Gestational Diabetes Mellitus. *Cureus*, **14**, e21087. <https://doi.org/10.7759/cureus.21087>
- [24] Manolis, A.A., Manolis, T.A., Melita, H., *et al.* (2020) Subclinical Thyroid Dysfunction and Cardiovascular Consequences: An Alarming Wake-Up Call? *Trends in Cardiovascular Medicine*, **30**, 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>

- [25] 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)
- [26] Lai, H., Zhan, Z. and Liu, H. (2020) Association between Thyroid Hormone Parameters during Early Pregnancy and Gestational Hypertension: A Prospective Cohort Study. *The Journal of International Medical Research*, **48**, Article ID: 1220704366. <https://doi.org/10.1177/0300060520904814>
- [27] Talebi, S., Ghaedi, E., Sadeghi, E., *et al.* (2020) Trace Element Status and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biological Trace Element Research*, **197**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01963-5>
- [28] Nie, G., Wang, R., Liu, P., *et al.* (2021) Mild Anemia May Affect Thyroid Function in Pregnant Chinese Women during the First Trimester. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 772917. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.772917>
- [29] 张爽, 李楠, 董微, 等. 经 LT₄ 治疗的妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对子代 0~36 月龄生长发育及神经心理影响的队列研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(2): 112-117.
- [30] Casey, B.M., Thom, E.A., Peaceman, A.M., *et al.* (2017) Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, **376**, 815-825. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606205>
- [31] Korevaar, T.I.M., Muetzel, R., Medici, M., *et al.* (2016) Association of Maternal Thyroid Function during Early Pregnancy with Offspring IQ and Brain Morphology in Childhood: A Population-Based Prospective Cohort Study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, 35-43. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00327-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00327-7)
- [32] Chen, Y., Luo, Z., Zhang, T., *et al.* (2023) Maternal Thyroid Dysfunction and Neuropsychological Development in Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **108**, 339-350. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac577>
- [33] Nazarpour, S., Ramezani Tehrani, F., Simbar, M., *et al.* (2017) Effects of Levothyroxine Treatment on Pregnancy Outcomes in Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease. *European Journal of Endocrinology*, **176**, 253-265. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0548>
- [34] Han, L.M.Y.L. (2021) Laboratory Characteristics Analysis of the Efficacy of Levothyroxine on Subclinical Hypothyroidism during Pregnancy: A Single-Center Retrospective Study. *Bioengineered*, **12**, 4183-4190. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1955589>
- [35] Maraka, S., Mwangi, R., McCoy, R.G., *et al.* (2017) Thyroid Hormone Treatment among Pregnant Women with Subclinical Hypothyroidism: US National Assessment. *BMJ (Clinical Research ed.)*, **356**, i6865. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6865>
- [36] Ding, Z., Liu, Y., Maraka, S., *et al.* (2021) Pregnancy and Neonatal Outcomes with Levothyroxine Treatment in Women with Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 797423. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.797423>