

本文引用:黄志伟,曾朝阳,朱武飞.妊娠期亚临床甲状腺功能减退症研究进展[J].新乡医学院学报,2019,36(10):996-1000. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.022.

【综述】

## 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症研究进展

黄志伟, 曾朝阳<sup>1</sup>, 朱武飞

(三峡大学第一临床医学院内分泌科,湖北 宜昌 443000)

**摘要:** 甲状腺是人体重要的内分泌腺,育龄期女性为甲状腺疾病的高发群体,妊娠期甲状腺激素代谢会发生改变,妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)可能对妊娠结局和胎儿神经、智力发育产生不良影响,但目前对其认识仍存在争议。近年来,人们对SCH的研究逐渐增多,其对母体及胎儿的不良影响也受到更广泛关注。本文就妊娠期SCH对妊娠结局及胎儿神经、智力发育的影响进行综述,旨在为临床工作中全面准确地预防和诊治妊娠期SCH提供帮助。

**关键词:** 妊娠期;亚临床甲状腺功能减退症;促甲状腺激素;治疗;诊断;妊娠结局

**中图分类号:** R581.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2019)10-0996-05

妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)是指孕妇的血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平高于妊娠期特异的参考值上限,而血清游离甲状腺素水平在妊娠期特异的参考值范围内。研究表明,甲状腺激素(thyroid hormones, TH)替代治疗能够显著改善成年男性及非妊娠成年女性SCH患者的甲状腺相关症状和生活质量<sup>[1]</sup>。目前一致认为,甲状腺功能减退症在妊娠期对母体和胎儿均有不良影响,这些不良影响包括自然流产、早产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、先兆子痫、低体质量儿、胎儿智力和运动发育受损等,甲状腺素替代治疗能让此类患者从中获益。妊娠期SCH是近年来围产及内分泌领域的研究热点,但其对妊娠结局及胎儿神经、智力发育的影响仍存在诸多分歧。本文就妊娠期SCH对妊娠结局及胎儿发育的影响进行综述,旨在为临床全面准确地预防和诊治妊娠期SCH提供帮助。

### 1 妊娠与甲状腺功能

甲状腺是人体最大的内分泌腺,也是唯一在细胞外储存其产物的内分泌腺。甲状腺分泌TH,主要调节体内的各种代谢,并影响机体的生长和发育。妊娠时,内分泌系统的变化可影响甲状腺分泌的某些改变:(1)人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)增加。hCG的 $\alpha$ 亚单位与TSH

相似,具有刺激甲状腺的作用。妊娠早期,胎盘分泌的hCG增加,在hCG刺激下,增多的TH会因负反馈作用而抑制TSH分泌,导致血清TSH水平降低。妊娠期母体血清TSH水平在妊娠早期最低,妊娠中期以后逐渐回升<sup>[2]</sup>;(2)血清甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)分泌增加。TBG是4个亚基构成的酸性糖蛋白,是甲状腺激素在血液循环中的主要载体蛋白,其主要作用是贮存、运输、代谢甲状腺激素,维持甲状腺激素的水平,以及维持游离甲状腺激素的动态稳定;其水平从孕6~10周开始增加,在孕20~24周达到平台期,并维持此水平至妊娠末期;TBG的升高会导致母体血清总甲状腺素水平升高<sup>[3]</sup>;(3)胎盘II型、III型脱碘酶活性增加。人体主要存在3种甲状腺激素脱碘酶,胎盘I型脱碘酶主要存在于肝、肾,妊娠时无变化;胎盘II型、III型脱碘酶主要存在于甲状腺,其活性增加具有维持胎儿甲状腺激素平衡的作用<sup>[4]</sup>;(4)肾脏对碘的清除率增加。妊娠期间母体血容量增加1/5~1/4,血容量增加导致肾脏血流增加,肾小球滤过功能增强,肾脏对碘的清除率增加,由此缺碘造成妊娠期甲状腺代偿性体积增大,滤泡增生、肥大,腺泡内充满胶质,血运增加<sup>[5]</sup>。

由于以上因素的改变,使妊娠早期女性TSH水平下限较非妊娠女性平均降低 $0.4 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ,20%的孕妇可以降低至 $0.1 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下<sup>[6]</sup>,因而妊娠期女性应该采用与非妊娠女性不同的标准来诊断SCH。

### 2 妊娠期SCH的诊断

由于妊娠期SCH缺乏典型的临床症状和体征,同时由于孕吐、孕期活动减少、体质量增加、消化不

DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.022

收稿日期:2019-04-15

作者简介:黄志伟(1990-),男,土家族,湖北巴东人,硕士,住院医师,研究方向:内分泌及代谢疾病的基础与临床。

通信作者:曾朝阳(1968-),男,湖北咸宁人,硕士,主任医师,研究方向:内分泌及代谢疾病的基础与临床;E-mail: zengzhaoyang68@163.com。

良等症状的影响,导致妊娠期 SCH 易被忽略<sup>[7]</sup>。妊娠期 SCH 的诊断主要依靠血清 TSH 水平,妊娠女性由于受 hCG、TBG 及胎盘脱碘酶等的影响,其血清 TSH 会下降。研究表明,在妊娠早期,>25% 的孕妇会出现 TSH 抑制,同时 15% 的孕妇 TSH 低于非妊娠女性 TSH 参考区间下限,因而妊娠女性应采用与非妊娠女性不同的 TSH 参考区间<sup>[8]</sup>。随着对妊娠期甲状腺疾病研究的不断深入,妊娠期 SCH 的相关指南和共识也在不断更新发布。

2011 年,美国甲状腺协会(American Thyroid Association,ATA)指南推荐妊娠期前 3 个月 TSH 的上限为  $2.5 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ,中期及后 3 个月上限为  $3.0 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[9]</sup>。然而,一项队列研究结果显示,此妊娠期 TSH 的参考值上限低于实际参考值,例如,一项针对妊娠期 SCH 孕妇的调查应用 2011 ATA 指南推荐的 TSH 参考范围上限(T1 期  $2.50 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ )为标准,其中 15.13% 的妇女被诊断为 SCH<sup>[10]</sup>,其发病率远高于指南报告的 5%~10%;HADDOW 等<sup>[11]</sup>进行的一项研究中,妊娠特异的 TSH 上限值界定为  $3.19 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ;另一项研究显示,平均孕龄 7.4 周的妊娠妇女( $n=3\,741$ ),T1 期妊娠特异的 TSH 上限值界定为  $5.64 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[12]</sup>。这些研究报道的妊娠早期 TSH 参考值高于 2011 ATA 指南推荐的  $2.50 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ,若继续使用指南标准,将导致妊娠期 SCH 诊断率上升及用药不当。2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》公布了 4 种不同的试剂 TSH 的参考值上限,4 个参考值均高于 ATA 指南推荐的  $2.5 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ,并建议各个地区和医疗机构建立自己的孕期特异的血清甲状腺功能指标参考值<sup>[13]</sup>。随后美国内分泌协会、欧洲甲状腺协会、美国妇产科医师协会等也更新了自己的指南。

2017 年,美国 ATA 收集了来自至少 500 个地区约 6 万名孕妇的 TSH 数据,研究发现,地域、种族和试剂均会影响妊娠期 TSH 的水平,故 2017 ATA 指南推荐,各地区需要建立妊娠特异的血清甲状腺指标参考范围(简称妊娠期参考值),若无法制定妊娠期参考值,建议将 TSH 上限定为低于非妊娠时期  $0.5 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ ,或直接使用  $4.0 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[14]</sup>。2019 年 8 月,中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》建议各地区根据妊娠期及试剂盒建立妊娠期参考值,若无条件建立,可以采用  $4.0 \text{ mIU} \cdot \text{L}^{-1}$  作为中国妇女妊娠早期 TSH 上限的切点值<sup>[15]</sup>。可见,近些年来对于妊娠期 SCH 的诊断一直是国内外学者研究的热点问题。

### 3 甲状腺自身抗体对妊娠期 SCH 的影响

甲状腺自身抗体中,甲状腺过氧化物酶抗体

(thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)是确定甲状腺疾病的重要指标,且与妊娠期 SCH 密切相关。有研究显示,2%~17% 的女性妊娠期间检测发现甲状腺自身抗体(TPOAb 或 TgAb)阳性<sup>[16]</sup>。一般认为 TPOAb 的意义较为肯定,有学者采用甲状腺细针穿刺细胞学检测证实,TPOAb 阳性患者的甲状腺存在淋巴细胞浸润,提示 TPOAb 阳性往往表明甲状腺细胞已发生损伤,所以妊娠期 SCH 患者均应检测 TPOAb 水平<sup>[13]</sup>。而 TgAb 由于不能固定补体,常被认为在诊断甲状腺损伤中的作用不如 TPOAb,但一项针对 TgAb 的研究发现,单纯血清 TgAb 阳性女性的血清 TSH 水平也显著升高<sup>[17]</sup>,故血清 TPOAb 阴性的妊娠期 SCH 患者应该检测其血清 TgAb 水平。一般甲状腺功能正常而血清甲状腺自身抗体阳性的孕妇,应 4~6 周复查 1 次甲状腺功能<sup>[18]</sup>。

自 1990 年首次证实流产与甲状腺自身抗体间存在相关性以来,多项研究揭示了甲状腺自身抗体与妊娠期 SCH 的关系:(1)甲状腺自身抗体会增加妊娠期甲状腺功能减退症及 SCH 的发病率。中国医科大学进行的一项横断面研究显示,甲状腺自身抗体与甲状腺功能减退症发病率相关,TPOAb 阳性孕妇发生甲状腺功能减退症及 SCH 的发病概率分别是 TPOAb 阴性孕妇的 4.80 和 16.99 倍;同时,该研究还证实,妊娠早期碘缺乏是 TPOAb 和 TgAb 阳性的独立危险因素<sup>[19]</sup>。(2)甲状腺自身抗体会增加妊娠期 SCH 的不良妊娠结局。一项针对甲状腺功能正常而甲状腺自身抗体阳性孕妇的研究表明,甲状腺自身抗体(尤其是 TPOAb)与流产和早产等不良妊娠结局有关<sup>[20]</sup>。NAZARPOUR 等<sup>[21]</sup>进行的一项纳入 1 746 例妊娠期 SCH 患者的随机对照试验中,未经治疗的 TPOAb 阳性患者的早产率显著高于接受治疗的 TPOAb 阳性患者及 TPOAb 阴性的患者。

### 4 妊娠期 SCH 与妊娠结局

妊娠期甲状腺功能减退症可造成不良妊娠结局如流产、胎盘早剥、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、产后出血、早产、低体质量儿和死胎等,但妊娠期 SCH 与母儿不良妊娠结局的关系目前认识尚不统一。

目前研究表明,妊娠期 SCH 会增加不良妊娠结局发生的风险,例如,一项 meta 分析证实,妊娠期 SCH 患者早产风险显著增加<sup>[22]</sup>;JIA 等<sup>[23]</sup>研究显示,妊娠期 SCH 患者的妊娠期糖尿病发病率增加;NEGRO 等<sup>[24]</sup>研究发现,合并 SCH 的孕妇妊娠期高血压患病率显著增高;CHEN 等<sup>[25]</sup>进行的一项前瞻

性临床研究发现,合并 SCH 的孕妇发生妊娠期高血压、胎儿宫内发育迟缓、低体质量儿、胎膜早破的风险明显增加;LI 等<sup>[26]</sup>研究显示,妊娠期 SCH 患者的流产率、妊娠期糖尿病和妊娠期高血压发生率显著高于正常对照组。上述研究证实妊娠期 SCH 与早产、流产、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、胎儿宫内发育迟缓、低体质量儿、胎膜早破等不良妊娠结局有关。但亦有研究未表明妊娠期 SCH 与不良妊娠结局有关,有 2 项 meta 分析显示,妊娠期 SCH 患者胎儿宫内生长受限及早产的风险与正常孕妇比较差异无统计学意义<sup>[27-28]</sup>;同时,一项随机对照研究显示,妊娠期 SCH 患者的死胎、流产、低体质量儿、妊娠期高血压、新生儿并发症和 5 岁时智力发育与正常对照组比较差异无统计学意义<sup>[29]</sup>。FURUKAWA 等<sup>[30]</sup>进行的一项回顾性研究显示,妊娠期 SCH 患者的早产、流产、胎盘早剥、胎膜早破等不良妊娠结局发生风险与对照组比较差异无统计学意义。可见妊娠期 SCH 的不良妊娠结局尚需进一步临床研究证据。

## 5 妊娠期 SCH 对后代的影响

TH 对胎儿大脑的正常发育至关重要。20 a 前,一项具有里程碑意义的大规模病例对照研究发现,未经治疗的妊娠期 SCH 患者子代的智力商数(intelligence quotient, IQ)评分平均值低于正常孕妇子代 7 分,同时该研究延长观察时间发现,未经治疗的妊娠期 SCH 患者子代 7~9 岁时的语言、运动和注意力发育较正常孕妇子代显著迟缓<sup>[31]</sup>。此后关于妊娠期 TH 与胎儿神经智力影响的研究逐渐增多。近期发表的一项纳入 15 个队列研究的 meta 分析显示,妊娠期 SCH 患者子代的智力和运动发育较正常孕妇子代迟缓<sup>[32]</sup>。中国医科大学课题组的一项回顾性研究也得到了相同的结论,该研究随访了妊娠期 SCH 患者和正常孕妇子代出生后 25~30 个月的神经智力发育情况,结果显示,妊娠期 SCH 患者子代的精神发育指数和运动发育指数较正常对照组分别降低 9.23 和 9.98 分,差异有统计学意义<sup>[33]</sup>。但亦有研究不支持妊娠期 SCH 对胎儿智力发育的影响,LAZARUS 等<sup>[34]</sup>进行的一项纳入 794 例妊娠期 SCH 患者的研究中,治疗组在平均妊娠 12<sup>+3</sup>周时开始给予左甲状腺素(levothyroxine, LT4)进行治疗,其子代 3 岁时的 IQ 评分与非治疗组( $n=404$ )比较差异无统计学意义。HALES 等<sup>[35]</sup>在 LAZARUS 等<sup>[34]</sup>研究的基础上延长观察时间后,比较治疗组与非治疗组子代 9.5 岁时的认知功能差异情况,结果发现,2 组儿童中平均 IQ 值及 IQ 值低于

85 分者的数量比较差异无统计学意义。可见妊娠期 SCH 对后代的影响尚不统一,未来需要更有说服力的研究来明确妊娠期 SCH 对后代的影响。

## 6 妊娠期 SCH 的治疗及其对妊娠结局的影响

妊娠期 SCH 孕妇的治疗目前多参照 2017ATA 指南。该指南制定者分析了大量前瞻性 & 回顾性研究后建议,TPOAb 阳性且 TSH 大于妊娠期特异参考范围上限者以及 TPOAb 阴性且 TSH 大于 10 mIU·L<sup>-1</sup>者推荐使用 LT4 治疗(强推荐);TPOAb 阳性且 TSH 大于 2.5 mIU·L<sup>-1</sup>但小于妊娠期特异参考范围上限者以及 TPOAb 阴性而 TSH 大于妊娠期特异参考范围上限但小于 10 mIU·L<sup>-1</sup>者可考虑使用 LT4 治疗(弱推荐);而 TPOAb 阴性且 TSH 正常者不推荐使用 LT4(强推荐)。该指南发布后得到了许多机构的支持。2018 年 12 月墨尔本公立医院专家共识表达了对 ATA 指南的认可,并表示该指南标准的更新有利于降低发病率、促进科学诊断及避免医疗资源浪费<sup>[36]</sup>。同时,意大利内分泌学会和甲状腺学会也发表评论表示对 2017ATA 指南的认可<sup>[37]</sup>。

妊娠期 SCH 的治疗首选 LT4,指南推荐符合标准的妊娠期 SCH 患者应尽早治疗,但目前接受治疗的患者比例却并不理想,美国近期公布的一项回顾性队列研究显示,在 7 990 例妊娠期 SCH 患者中只有 1 214 例(15.2%)接受了 LT4 治疗,而且其中多为高 TSH 水平、肥胖、有不良妊娠结局病史的患者<sup>[38]</sup>。目前已有多项研究证实,妊娠期 SCH 患者能在 LT4 治疗中获益,例如,NEGRO 等<sup>[39]</sup>对妊娠期 SCH 患者在妊娠早期给予 LT4 干预治疗,发现其可以降低发生不良妊娠结局的风险;RAO 等<sup>[40]</sup>进行的一项纳入 13 项研究包括 7 970 例患者的 meta 分析显示,妊娠期 SCH 患者的不良妊娠结局明显高于正常对照组,同时还发现 LT4 治疗可降低不良妊娠结局的风险;AKHTAR 等<sup>[41]</sup>的研究显示,妊娠期 SCH 孕妇早期给予 LT4 治疗可降低流产、早产、妊娠期高血压、妊娠期糖尿病和低体质量儿的发病率;北京协和医院进行的一项多中心双盲随机对照研究显示,妊娠早期确诊的妊娠期 SCH 患者启用 LT4 治疗后,其流产率和巨大胎儿发生率显著低于对照组<sup>[42]</sup>;李恩芳等<sup>[43]</sup>研究发现,治疗组妊娠期 SCH 患者糖尿病、胎儿生长受限、自发性流产及早产发生率显著低于未治疗组,提示 LT4 可以显著降低妊娠期并发症,改善妊娠结局。可见,符合治疗标准的妊娠期 SCH 患者应该尽早行 LT4 治疗,而且其治疗能改善妊娠期 SCH 患者的不良妊娠结局。

## 7 总结与展望

随着经济水平的发展,人们对妊娠期妇女的健康状况日益关注,而妊娠期甲状腺疾病是目前关注的热点领域。由于妊娠期 SCH 的临床症状和体征不典型,需要实验室检查才能确诊,以及其可能导致不良妊娠结局,已引起研究者的关注。但由于受人群之间碘水平差异、不同的 TSH 监测方法及试剂、体质量指数、地理位置、种族及血统等因素的影响,目前就妊娠期 SCH 的不良妊娠结局及对胎儿神经智力发育的影响尚未达成完全一致意见,尚需开展更多大规模前瞻性临床研究来进行论证。随着对妊娠期 SCH 研究的不断深入,相信未来会有更多有说服力的研究来科学阐述妊娠期 SCH 的不良妊娠结局及对胎儿神经智力发育的影响。

### 参考文献:

[1] MIDGLEY J E M, TOFT A D, LARISCH R, *et al.* Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1):37-45.

[2] HOU Y, LIU A, LI J, *et al.* Different thyroidal responses to human chorionic gonadotropin under different thyroid peroxidase antibody and/or thyroglobulin antibody positivity conditions during the first half of pregnancy[J]. *Thyroid*, 2019, 29(4):577-585.

[3] STERRETT M. Maternal and fetal thyroid physiology[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2019, 62(2):302-307.

[4] EERDEKENS A, VERHAEGHE J, DARRAS V, *et al.* The placenta in fetal thyroid hormone delivery: from normal physiology to adaptive mechanisms in complicated pregnancies[J]. *J Matern Fetal Neo M*, 2019, 19:1-10.

[5] MA Z F. Iodine nutrition and thyroid function in pregnant women exposed to different iodine sources[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 16:19-20.

[6] SAWKA A M, CAPPOLA A, PEETERS R, *et al.* Patient context and TSH levels are important when considering treatment of subclinical hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2019, 6:494-504.

[7] ALCAZAR L V, LOPEZ D V T, GARCIA L C, *et al.* Slightly elevated thyrotropin levels in pregnancy in our clinical practice[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2019, 7(28):530-544.

[8] SPRINGER D, JISKRA J, LIMANOVA Z, *et al.* Thyroid in pregnancy: from physiology to screening[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(2):102-116.

[9] STAGNARO G, ABALOVICH M, ALEXANDER E, *et al.* Guideline of ATA for the diagnosis and management of thyroid diseases during pregnancy and postpartum[J]. *Thyroid*, 2011, 21:1081-1125.

[10] AMOUEGAR A, AINY E, KHAZAN M. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(3):206-216.

[11] HADDOW J E, CRAIG W Y, NEVEUX L M, *et al.* Free thyroxine

during early pregnancy and risk for gestational diabetes[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):149-165.

[12] LI C Y, SHAN Z Y, MAO J Y, *et al.* Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):73-79.

[13] 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(2):354-371.

[14] ERIK K, ELIZABETH N, GREGORY A, *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.

[15] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8):636-664.

[16] NEGRO R. Levothyroxine before conception in women with thyroid antibodies: a step forward in the management of thyroid disease in pregnancy[J]. *Thyroid Res*, 2019, 12(5):44-49.

[17] XU C, ZHANG Z. Comparative study of thyroid hormone and antithyroid antibody levels in patients with gestational diabetes mellitus and pregnant patients with diabetes[J]. *Minerva Endocrinol*, 2018, 43(2):126-130.

[18] SIRIWARDHANE T, KRISHNA K, RANGANATHAN V, *et al.* Exploring systemic autoimmunity in thyroid disease subjects[J]. *J Immunol Res*, 2018, 12(17):6895146.

[19] SUN J, TENG D, LI C, *et al.* Association between iodine intake and thyroid autoantibodies: a cross-sectional study of 7073 early pregnant women in an iodine-adequate region[J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 7(1):618-625.

[20] THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. *BMJ*, 2011, 342:d2616.

[21] NAZARPOUR S, RAMEZANI T F, SIMBAR M, *et al.* Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2):253-265.

[22] NAZARPOUR S, RAMEZANI T F, AMIRI M, *et al.* Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 10:404-423.

[23] JIA M, WU Y, LIN B. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144(3):239-247.

[24] NEGRO R, ATTANASIO R, PAPINI E, *et al.* A 2018 Italian and Romanian survey on subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(6):294-301.

[25] CHEN L M, DU W J, DAI J, *et al.* Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109364.

[26] LI J, SHEN J, QIN L. Effects of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Altern Ther Health Med*, 2017, 23(2):49-58.

- [27] NAZARPOUR S, RAMEZANI T, AMIRI M, *et al.* Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 10: 404-414.
- [28] RAO M, ZENG Z Y, ZHAO S H, *et al.* Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 92-99.
- [29] CASEY B M, THOM E A, PEACEMAN A M, *et al.* Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 815-825.
- [30] FURUKAWA S, MIYAKAWA K, SHIBATA J, *et al.* Women with subclinical hypothyroidism at low risk of poor pregnancy outcome in Japan[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2017, 242(3): 167-172.
- [31] HADDOW J E, PALOMAKI G E, ALLAN W C, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(8): 549-555.
- [32] LIU Y, CHEN H, JING C, LI F, *et al.* The association between maternal subclinical hypothyroidism and growth, development, and childhood intelligence: a meta-analysis[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2018, 10(2): 153-161.
- [33] HALES C, TAYLOR P N, CHANNON S, *et al.* Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 1583-1591.
- [34] LAZARUS J H, BESTWICK J P, CHANNON S, *et al.* Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 493-501.
- [35] HALES C, TAYLOR P N, CHANNON S, *et al.* Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child cognition[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(4): 1583-1591.
- [36] HAMBLIN P S, SHEEHAN P M, ALLAN C, *et al.* Subclinical hypothyroidism during pregnancy: the Melbourne public hospitals consensus[J]. *Intern Med J*, 2018, 12(18): 142-152.
- [37] ROTONDI M, CHIOVATO L, PACINI F, *et al.* Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: a comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association guidelines-“The Italian Way”[J]. *Thyroid*, 2018, 28(5): 551-555.
- [38] MARAKA S, MWANGI R, YAO X, *et al.* Variation in treatment practices for subclinical hypothyroidism in pregnancy: US national assessment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 4(24): 57.
- [39] NEGRO R, SCHWARTZ A, GISMONDI R, *et al.* Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 44-48.
- [40] RAO M, ZENG Z, ZHOU F, *et al.* Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25(3): 344-361.
- [41] AKHTAR M A, AGRAWAL R, BROWN J, *et al.* Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 6: 110-119.
- [42] MA L, QI H, CHAI X, *et al.* The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29: 1391-1394.
- [43] 李恩芳. 妊娠早期亚临床型甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响及药物治疗效果[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(5): 404-406.

(本文编辑:李胜利)

## (上接第 995 页)

- [55] RAMONT L, THOANNES H, VOLONDAT A, *et al.* Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum: implications in clinical practice[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(11): 1215-1217.
- [56] YUM S K, MOON C J, YOUN Y A, *et al.* Changes in lactate dehydrogenase are associated with central gray matter lesions in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(10): 1177-1181.
- [57] KARLSSON M, WIBERG-ITZEL E, CHAKKA-RAPANI E, *et al.* Lactate dehydrogenase predicts hypoxic ischaemic encephalopathy in newborn infants: a preliminary study[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(8): 1139-1144.
- [58] MEHTA A, CHAWLA D, KAUR J, *et al.* Salivary lactate dehydrogenase levels can provide early diagnosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in neonates with birth asphyxia[J]. *Acta Paediatr*, 2015, 104(6): e236-e240.
- [59] 孟卫霞, 黄莉芬. 缺氧缺血性脑病患儿血流动力学及血清神经生长因子、髓磷脂碱性蛋白、脑钠肽水平变化[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(2): 100-102.
- [60] 邱洁. 新生儿脑损伤生物学标志物研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(2): 91-95.
- [61] 吴娜, 夏佐中. 白细胞介素-6与脑损伤的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2005, 32(4): 373-376.
- [62] 尚云, 杨卫红, 任芳, *等.* 缺氧缺血性脑病新生儿血清白细胞介素-6和S-100 $\beta$ 蛋白水平变化及临床意义[J]. 新乡医学院学报, 2017, 34(5): 378-380.
- [63] CHIESA C, PELLEGRINI G, PANERO A, *et al.* Umbilical cord interleukin-6 levels are elevated in term neonates with perinatal asphyxia[J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(4): 352-358.

(本文编辑:徐自超)