

• 综 述 •

妊娠期亚临床甲状腺功能减退的研究进展*

惠 丹, 王寒敏, 张 危, 杨智雄, 尹 喻, 徐 丹 综述, 陈卫文[△] 审校
(昆明医科大学附属曲靖医院内分泌代谢科, 云南 曲靖 655000)

[摘要] 孕妇甲状腺在孕期处于特殊生理时期, 甲状腺水平对维持正常妊娠和胎儿生长发育起着关键作用, 亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是妊娠期间最常见的甲状腺功能障碍。大多数研究都表明, SCH 会导致不良妊娠结局的风险增加, 然而, 其临床诊断和治疗仍在修订中。该文就妊娠期 SCH 的现状和研究情况进行综述。

[关键词] 妊娠; 亚临床甲状腺功能减退; 诊断; 妊娠结局; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.13.023 **中图法分类号:** R581.2; R714.25

文章编号: 1009-5519(2024)13-2272-05 **文献标识码:** A

Research progress of subclinical hypothyroidism during pregnancy*

HUI Dan, WANG Hanmin, ZHANG Wei, YANG Zhixiong, YIN Yu, XU Dan, CHEN Weiwen[△]

(Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Qujing Hospital of Kunming Medical University, Qujing, Yunnan 655000, China)

[Abstract] Pregnant women's thyroid is in a special physiological period during pregnancy. Thyroid level plays a key role in maintaining normal pregnancy and fetal growth and development. Subclinical hypothyroidism(SCH) is the most common thyroid dysfunction during pregnancy. Most studies have shown that SCH can lead to an increased risk of adverse pregnancy outcomes, however, its clinical diagnosis and treatment are still under revision. This article reviewed the current status and research of SCH during pregnancy.

[Key words] Pregnancy; Subclinical hypothyroidism; Diagnosis; Pregnancy outcome; Review

甲状腺激素是甲状腺组织分泌的一种激素, 在调节物质代谢、促进生长发育方面具有重要作用。在过去 20 年中, 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)引起临床越来越多的关注。SCH 的定义为促甲状腺激素(TSH)水平高于妊娠参考范围且血清游离甲状腺素(FT4)水平正常, 但由于不同国家、地区使用的诊断标准和临界值不同, 甲状腺激素水平参考值上限的标准不同影响了报道的妊娠期 SCH 患病率, 导致文献中报道的妊娠期甲状腺疾病患病率差异较大, 有研究通过对中国 877 份不同地区孕妇血浆样本进行分析, 结果显示, 孕妇甲状腺功能的正常率小于 80%, 而 SCH 是妊娠期甲状腺功能障碍的主要类型, 总发病率为 10.5%^[1]。近年来, SCH 的检出率明显上升, 根据 2018 年对 56 项研究的荟萃分析显示, SCH 的患病率在 1.5%~42.9%^[2], SCH 可影响妊娠结局, 还会影响胎儿神经智力的发育, 尽管其程度低于在明显甲状腺功能减退中观察到的程度。众所周知, 甲状腺功能减退症需要用左甲状腺素治疗, 但在妊娠期间治疗 SCH 的益处尚存在争议, 由于该疾病的不确定性及其诱发妊娠期或产后不良事件的可能性增加, 了解该疾病的研究基础、趋势和热点等具有重要意义。

1 妊娠对母体甲状腺的影响

在每个正常妊娠阶段, 母体甲状腺的生理功能都

会发生许多变化, 由于妊娠期间细胞外液和血容量的增加, 甲状腺体积会增加 10%~30%^[3], 整个妊娠期间甲状腺激素水平和甲状腺功能也会发生变化, 以在妊娠的每个阶段维持足够水平的甲状腺激素。

1.1 血清甲状腺素结合球蛋白(TBG)的改变 妊娠期雌激素水平增高, 肝脏产生的 TBG 增加, 血清激素结合能力迅速升高, 血清中游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、FT4 绝大部分与 TBG 结合, 使得三碘甲腺原氨酸、血清总甲状腺素水平增加, 而 FT3、FT4 水平却降低, 甲状腺调节主要通过垂体-甲状腺反馈机制进行, 即通过 TSH 刺激甲状腺, TSH 会发生轻度增高^[4]。

1.2 绒毛膜促性腺激素(HCG)对甲状腺的作用 胎盘产生的 HCG 与 TSH 具有分子相似性, HCG 的 β 亚基与 TSH 之间的这种同源性允许通过结合和激活甲状腺滤泡细胞的 TSH 受体, 并通过细胞内信使(如 cAMP)发挥其作用来刺激甲状腺^[5]。HCG 升高的时间及幅度都对甲状腺的刺激起作用, 在长时间高浓度的 HCG 患者中, 会出现血清 FT4 升高, 并抑制 TSH 水平。

1.3 胎盘脱碘酶的作用 无论循环中的甲状腺激素水平如何, 脱碘酶可以修饰靶细胞中甲状腺激素的信号, 以调节细胞质三碘甲腺原氨酸水平和甲状腺激

* 基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202101AY070001-226); 曲靖市第一人民医院院级科研课题(2021YJKTY07)。

[△] 通信作者, E-mail: qjcw309@163.com。

素受体的饱和度。

1.4 碘代谢异常 在妊娠期间,由于肾小球滤过率增加,碘化物的肾脏清除率显著增加,导致妊娠期间循环碘浓度降低,合成甲状腺激素的原料相对减少,因此,孕晚期表现为 FT₃、FT₄ 水平下降,负反馈引起垂体分泌 TSH 升高。因此,妊娠期甲状腺疾病的预防、诊断和治疗是至关重要的,并有望优化孕产妇和新生儿的结局。

2 妊娠期 SCH 的诊断

甲状腺功能减退症的诊断标准包括嗜睡、记忆力减退、怕冷、毛发粗糙、眼睑水肿、面部和外周水肿、便秘、肌腱反射减弱、体重增加等临床表现。然而,由于妊娠期 SCH 缺乏特异的临床体征和症状,且易被妊娠本身具有的疲劳、嗜睡、便秘、体重增加、肌肉痉挛、水肿等非特异症状掩盖,故妊娠期 SCH 容易被忽视。妊娠期 SCH 的诊断主要依赖于实验室检查确诊,实验室检查血清 TSH 增高,FT₄ 正常诊断为 SCH。由于血清 TSH 是反映甲状腺功能最敏感的指标,对 SCH 诊断的敏感性、治疗后疗效评价的特异性较好,因此,一般以 TSH 作为首选评价指标^[6]。但是,目前尚缺乏妊娠期妇女的血清 TSH 正常参考值标准。除了受妊娠期复杂的甲状腺生理变化影响外,种族、年龄、胎次、身体质量指数和碘状况、样本量、参考人群的代表性和制造商的免疫测定方法也都很难做到统一,以上的种种影响因素均导致妊娠期 SCH 的诊断标准尚未完全统一。

与非妊娠期参考范围相比,妊娠期 TSH 范围的下限降低了 0.1~0.2 mIU/L, TSH 的上限降低了 0.5~1.0 mIU/L。这种下降在妊娠早期(尤其是在第 7~8 周)较妊娠中期和晚期更为明显,随着孕期增加 TSH 水平也会逐渐增加,但通常不会达到非妊娠期 TSH 水平。血清 TSH 在不同人群中可能会有很大差异,因此,理想情况下,参考范围不仅应基于妊娠期,而且还应基于种族差异来建立。如果无法获得特定人群的参考范围,建议实施参考范围如下:2011 年美国甲状腺协会(ATA)发布了《妊娠期和产后甲状腺疾病诊治指南》,推荐孕早期血清 TSH>2.5 mIU/L、孕中晚期血清 TSH>3.0 mIU/L,FT₄ 水平在妊娠期正常范围内为妊娠合并 SCH^[7]。有研究通过对 4 800 名孕妇进行前瞻性纵向研究,结果显示,以 TSH>2.5 mIU/L 为诊断标准, SCH 的患病率为 27.8%,其发病率远高于指南报告的 5%~10%,并认为中国孕妇早孕期血清 TSH 上限远高于 2.5 mIU/L^[8]。有循证医学证据也表明, TSH>2.5 mIU/L 作为 SCH 诊断的上限值导致 SCH 诊断率偏高,存在干预过度可能^[9]。2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》公布了 4 种不同试剂 TSH 的参考值上限,4 个参考值均高于 2011 年 ATA 指南推荐的 2.5 mIU/L,并建议各个地区和医疗机构建立自己孕期特异的血清甲状腺功能指标参考值^[10]。鉴于妊娠期 TSH 水平的显著地域和种族差异,2017 年

ATA 在妊娠期甲状腺疾病的诊断方面做了较大的修改,建议建立每个人群、医院或实验室的最佳参考值区域,但如果不能,推荐血清 TSH>4.0 mIU/L,血清 FT₄ 水平在妊娠期正常范围内为妊娠合并 SCH^[11]。国外有研究显示,使用 2.5 mIU/L 临界值对 TSH 孕妇进行普遍筛查,1/4 的孕妇存在甲状腺功能减退,当临界值确定为 4.0 mIU/L 时,甲状腺功能减退的患病率下降了约 10 倍^[12]。与 2011 年 ATA 指南相比,2017 年 ATA 指南诊断的母亲 SCH 更有可能发展为妊娠高血压、先兆子痫、剖宫产、早产、前置胎盘,以及产妇和新生儿的总体不良结局,表明 2017 年 ATA 指南更适用于中国孕妇筛查 SCH 对不良妊娠结局的影响^[13]。2019 年 8 月,中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》建议如果不能得到妊娠期特异性 TSH 参考范围,妊娠早期 TSH 上限的切点值可以采用普通人群 TSH 参考范围上限下降 22%得到的数值或 4.0 mIU/L^[14]。2020 年我国《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》同样指出,妊娠期甲状腺疾病要根据妊娠早、中、晚期特异的血清 TSH、FT₄、FT₃ 参考范围进行诊断,妊娠早期 TSH 上限可为 4.0 mIU/L^[15]。可见,随着对妊娠期 SCH 的认识,国内外诊断指南也在不断更新。

然而,正常甲状腺状态会随着妊娠时间发生变化,孕妇甲状腺功能的区域也需要使用孕龄特定参考范围。目前,ATA 和我国妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南提倡在可能的情况下使用特定于妊娠的、基于当地人群的参考范围。指南推荐的参考值区域并不是对所有人群都可用,妊娠期甲状腺功能的评估也最好根据妊娠期特定参考范围进行,该参考范围是在没有干扰甲状腺功能的关键因素的孕妇人群中建立的,包括患有已知甲状腺疾病(如甲状腺自身免疫)、使用甲状腺改变药物、已知的碘缺乏和高 HCG 状态(双胞胎妊娠或体外受精受孕)。

3 SCH 与妊娠结局

众所周知,甲状腺激素在促进生长发育,调节新陈代谢,调节葡萄糖、脂肪、蛋白质中发挥着重要作用,妊娠对甲状腺有多种生理和功能影响。已知明显的甲状腺功能减退与自发性流产、早产、低出生体重、智力低下、畸形、羊水过少、先兆子痫的发生率增加有关^[16-18],SCH 相对而言并无明显甲状腺功能减退症的临床表现,但有研究表明,妊娠期 SCH 会增加胎儿流产、早产、孕妇高血压和子代神经认知功能受损等妊娠不良结局的风险^[11],严重时可能导致胎儿死亡,危害母婴健康。甲状腺激素与胎儿大脑健康发育之间有着紧密联系,母体甲状腺是妊娠早期甲状腺激素的唯一来源,因为胎儿直到妊娠 16~20 周才开始产生甲状腺激素,胎儿甲状腺尚未成熟前,主要依靠胎盘转移维持甲状腺功能^[19]。妊娠期 SCH 会导致胎儿脑细胞排列紊乱、体积缩小、脑体积变轻、脑皮质变薄,可导致中枢神经系统发育严重受损、影响胎儿智力^[20-21]。甲状腺激素缺乏可直接导致神经系统缺陷,

并有可能出现一些并发症,如新生儿窒息、胎儿窘迫和高胆红素血症,甚至引发一些严重病症,导致贫血、早产和其他严重疾病^[22-23]。当机体甲状腺素水平较低时,会促使血管内皮细胞功能紊乱,血管活性物质(如一氧化氮)的产生减少,从而导致血管舒张功能受损、交感神经张力增加、血管阻力增加,进而产生妊娠高血压的一系列症状^[24-25];同时甲状腺激素缺乏,可能会导致发育中的胎盘抗炎环境不足,从而导致胎盘血管紊乱,这与先兆子痫和流产等不良妊娠结局有关^[26]。随着体内甲状腺激素分泌减少,下丘脑-垂体-靶腺轴的稳定性被打破,从而引起孕妇内分泌紊乱,妊娠糖尿病发生风险增加^[4,27]。有研究表明,当 TSH 升高,甲状腺激素生成减少,会间接导致胎儿窘迫、胎头下降停滞等情况,尤其是当 TSH > 4.0 mIU/L 时^[28-30],更有可能出现宫内生长受限、低出生体重、被送入新生儿重症监护病房并患呼吸窘迫综合征^[31]。与甲状腺功能正常的孕妇相比, SCH 患者由于没有特殊的临床表现,更容易出现妊娠并发症和对母婴的不良影响^[32]。上述原因使得早期妊娠期 SCH 的筛查和治疗更应被重视,因此,建议所有孕妇在首次产前检查时应常规进行甲状腺功能筛查^[31],严格随访、及时治疗 and 恢复甲状腺功能正常可能改善不良妊娠结局^[33-34]。

4 妊娠期 SCH 治疗及对妊娠结局的影响

妊娠期 SCH 发病率较高,但治疗率低,据统计,在美国只有 16% 的 SCH 孕妇接受治疗^[35],可见,妊娠期 SCH 患者仍需加强认识,提高重视程度。有研究认为,将妊娠期甲状腺功能保持在理想的参考值区域内非常重要^[36-37]。左甲状腺素(LT4)是目前临床治疗 SCH 的首选药物,TSH 水平可根据目标值控制在合理范围内,这使得 LT4 治疗在妊娠期 SCH 患者中逐渐受到重视。但目前的指南在这个问题上仍存在争议,例如,2017 年 ATA 建议 LT4 使用强度应根据甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)状态而异,LT4 疗法强烈推荐用于妊娠期患 SCH 的 TPOAb 阳性女性,弱推荐用于妊娠期患 SCH 的 TPOAb 阴性女性^[11];2019 年中华医学会指南推荐对患 SCH 的孕妇进行 LT4 治疗^[14];而 2020 年美国妇产科医师学会指南指出无论 TPOAb 状态如何,都不建议对患有 SCH 的孕妇进行 LT4 治疗^[38];2022 年我国孕产期甲状腺疾病防治管理指南建议,根据血清 TSH 水平和 TPOAb 是否阳性选择妊娠期 SCH 不同的治疗方案^[15]。这些争议无疑会影响对孕期 SCH 治疗的判断。

LT4 具有逐渐增加三碘甲状腺原氨酸和 FT4 水平并降低 TSH 水平的作用^[39],可替代甲状腺激素^[40]。妊娠期间患有明显甲状腺功能减退症的女性需要进行 LT4 治疗^[41],然而,对于妊娠期间患 SCH 的女性是否应该接受治疗尚不确定,因为在妊娠期间治疗 SCH 的益处尚未得到一致证明,LT4 治疗 SCH 的观点也并不完全一致。对于 LT4 治疗对后代认知的影响仍存在争议,因为最近研究表明 LT4 治疗不能改善

后代认知,不仅如此,过度治疗比未接受治疗的风险更高^[42]。关于 LT4 对改善 SCH 孕妇妊娠结局的影响仍存在不确定性,RAO 等^[43]研究发现,给予患 SCH 的孕妇 LT4 可降低低出生体重婴儿和低 Apgar 评分的风险,但未降低其他新生儿结局,甚至过度治疗可能与早产、妊娠糖尿病和先兆子痫的风险增加有关。相反,随着时间的推移,大部分研究得出的结论是 LT4 的潜在益处超过其潜在风险,支持治疗患 SCH 的孕妇,例如循证临床评估研究表明,LT4 替代疗法可降低 SCH 不良妊娠结局的风险^[39]。有研究指出,LT4 可促进人体新陈代谢,维持人体生长发育,增强交感神经-肾上腺系统敏感性,可改善 SCH 引起的代谢紊乱,促进甲状腺功能相关激素恢复正常^[44]。有研究比较了妊娠期间接受 LT4 治疗的 SCH 女性与未接受治疗或甲状腺功能正常的女性,发现接受 LT4 治疗的流产风险降低^[43-45]。一项基于 2017 年 ATA 诊断标准的系统回顾和荟萃分析发现,LT4 治疗也可降低流产、早产和妊娠高血压风险^[44]。有荟萃分析也表明,LT4 治疗可降低流产和新生儿死亡风险^[39,43]。综上,LT4 是否能改善 SCH 对孕妇及其后代造成的危害尚未形成明确结论^[46],应谨慎推荐和监测 LT4 治疗,以防甲状腺素过度治疗可能产生的有害影响,以最大限度地提高疗效及减少潜在的不良影响。

5 小结与展望

在过去的几十年里,对于孕期甲状腺功能的生理变化、甲状腺疾病的诊断及甲状腺激素对母体和胎儿的影响取得了重大进展。与非妊娠时期不同,在妊娠阶段甲状腺功能会出现生理性波动,了解甲状腺激素的作用机制及在妊娠的各个阶段保持足够水平的激素变化是至关重要的,这些激素不仅参与妊娠实施和进展相关的过程,而且对胚胎、胎儿和新生儿神经系统发育起着重要作用。妊娠期 SCH 已成为研究热点和越来越重要的研究领域。大量研究显示,SCH 会增加妊娠不良结局的风险,然而,关于 TSH 水平的参考区域和妊娠期 SCH 的诊断、治疗仍然存在争议。为了最大限度地减少不受控制的甲状腺疾病并发症,从而优化妊娠结局,至关重要的是,在所有有争议的领域找到共同的途径,并采用一致的国际实践方案,以有效筛查、准确诊断、治疗和成功管理妊娠期甲状腺疾病,为此,需要进一步精心设计大规模的临床研究,通过最少的干预措施使甲状腺功能异常的妊娠期妇女得到精准治疗。

参考文献

- [1] LI M, WANG R, CHENG X Q, et al. Thyroid function for Chinese pregnant women in 2010—2012[J]. Wei Sheng Yan Jiu, 2018, 47(5): 728-732.
- [2] DONG A C, STAGNARO-GREEN A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: A sys-

- tematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2019, 29(2):278-289.
- [3] VANNUCCHI G, COVELLI D, VIGO B, et al. Thyroid volume and serum calcitonin changes during pregnancy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(7):727-732.
- [4] 陈莎, 程蔚蔚. 妊娠期甲状腺功能减退症与子痫前期发生风险的相关性[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(2):110-114.
- [5] BRABANT G, PEETERS R P, CHAN S Y, et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: Are we too simplistic? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(1):1-11.
- [6] 蔡梅梅, 唐莉玲, 李明. 血清促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体联合指导妊娠期亚临床甲状腺功能减退症治疗及妊娠结局预测价值[J]. *中国性科学*, 2021, 30(8):98-101.
- [7] STAGNARO-GREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER E, et al. Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. *Thyroid*, 2011, 21(10):1081-1125.
- [8] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1):73-79.
- [9] LEDUC-ROBERT G, IEWS M, ABDELKAREEM A O, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and effect of levothyroxine treatment in a cohort of 1 064 patients with recurrent pregnancy loss[J]. *Reprod Biomed Online*, 2020, 40(4):582-592.
- [10] 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.
- [11] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G 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.
- [12] KARCAALTINCABA D, OZEK M A, OCAL N, et al. Prevalences of subclinical and overt hypothyroidism with universal screening in early pregnancy [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(3):681-686.
- [13] LI M F, MA L, FENG Q M, et al. Effects of maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy diagnosed by different criteria on adverse perinatal outcomes in Chinese women with negative TPOAb [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:580380.
- [14] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8):636-665.
- [15] 《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》编撰委员会, 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.
- [16] 陈晓娟, 王洁, 杨永刚. 甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病患者心功能、胰岛素抵抗及妊娠结局的影响[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(1):95-97.
- [17] YAMAMOTO J M, BENHAM J L, NERENBERG K A, et al. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(9):e022837.
- [18] 林保安. 甲状腺功能减退对孕产妇妊娠结局及围产儿结局的影响[J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(14):2494-2495.
- [19] 刘阳, 刘新伟, 李越东, 等. 新标准下承德地区孕晚期妇女甲状腺功能异常情况及其与妊娠并发症、妊娠结局的相关性[J]. *山东医药*, 2019, 59(32):58-61.
- [20] KHAN S H, IJAZ A. Subclinical-hypothyroidism: A pathology in evolution[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(2):150-158.
- [21] BATISTUZZO A, RIBEIRO M O. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2020, 64(1):89-95.
- [22] 曾昭良. 妊娠期孕妇亚临床甲减对妊娠结局的影响分析[J]. *中外医疗*, 2016, 35(28):7-9.
- [23] MAHADIK K, CHOUDHARY P, ROY P K. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome: A prospective observational study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1):769.
- [24] 周庆调, 郑建琼, 张红萍. 晚孕期不同水平促甲状腺素与妊娠期代谢综合征及其组分的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(24):4137-4140.
- [25] 金耀娟, 李霞, 李春容, 等. 妊娠合并甲状腺功能减退患者妊娠结局及妊娠期并发症情况临床研究[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(7):1197-1200.
- [26] ADU-GYAMFI E A, WANG Y X, DING Y B. The interplay between thyroid hormones and

- the placenta: A comprehensive review[J]. *Biol Reprod*, 2020, 102(1): 8-17.
- [27] LI P, LIN S, CUI J H, et al. Impact of early pregnancy subclinical hypothyroidism on gestational diabetes mellitus: A retrospective study of 7 536 cases[J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2022, 31(2): 293-298.
- [28] LI M, HE Y, MAO Y Y, et al. Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(3): 339-346.
- [29] ZHU P, CHU R F, PAN S L, et al. Impact of TPOAb-negative maternal subclinical hypothyroidism in early pregnancy on adverse pregnancy outcomes[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12: 20420188211054690.
- [30] MENG Y, LIN J, FAN J X. A novel nomogram for predicting the risk of premature delivery based on the thyroid function in pregnant women[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 793650.
- [31] CAKMAK B D, TURKER U A, TEMUR M, et al. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(4): 810-816.
- [32] DE MONTMOLLIN M, FELLER M, BEGLINGER S, et al. L-thyroxine therapy for older adults with subclinical hypothyroidism and hypothyroid symptoms: Secondary analysis of a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): 709-716.
- [33] ZHANG P H, SUN W J, ZHANG Y, et al. Analysis of pregnancy-related adverse outcomes in patients with severe hypothyroidism during pregnancy[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2022, 102(6): 423-427.
- [34] SHARMEEN M, SHAMSUNNAHAR P A, LATITA T R, et al. Overt and subclinical hypothyroidism among Bangladeshi pregnant women and its effect on fetomaternal outcome [J]. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 2014, 40(2): 52-57.
- [35] YOSHIHARA H, SUGIURA-OGASAWARA M, GOTO S, et al. Levothyroxine and subclinical hypothyroidism in patients with recurrent pregnancy loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(3): e13341.
- [36] BEHARIER O, WALFISCH A, WAINSTOCK T, et al. Maternal hypothyroidism during pregnancy and the risk for infectious morbidity of the offspring[J]. *Am J Perinatol*, 2020, 37(3): 291-295.
- [37] WANG B, XU Y J, ZHANG M, et al. Oral and intestinal microbial features in pregnant women with hypothyroidism and their correlations with pregnancy outcomes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(6): E1044-E1052.
- [38] Thyroid disease in pregnancy: ACOG practice bulletin, number 223 [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): e261-e274.
- [39] BEIN M, YU O H Y, GRANDI S M, et al. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 34.
- [40] TOLOZA F J K, THERIOT S E, SINGH OSPINA N M, et al. Knowledge, attitudes, beliefs, and treatment burden related to the use of levothyroxine in hypothyroid pregnant women in the United States [J]. *Thyroid*, 2021, 31(4): 669-677.
- [41] DICKENS L T, CIFU A S, COHEN R N. Diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum period [J]. *JAMA*, 2019, 321(19): 1928-1929.
- [42] HALES C, TAYLOR P N, CHANNON S, et al. Controlled antenatal thyroid screening II: Effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child behavior [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgz098.
- [43] RAO M, ZENG Z Y, 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.
- [44] DING Z, LIU Y D, MARAKA S, et al. Pregnancy and neonatal outcomes with levothyroxine treatment in women with subclinical hypothyroidism based on new diagnostic criteria: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 797423.
- [45] NAZARPOUR S, RAMEZANI TEHRANI F, AMIRI M N, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(4): 805-819.
- [46] LI N, YANG J Y, CHEN X, et al. Postpartum follow-up of patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy [J]. *Thyroid*, 2020, 30(11): 1566-1573.