

Progress in Research on the Influence of Subclinical Hypothyroidism on Pregnancy and Its Alternative Treatment

Yating Yan¹ Yuanyuan Yi²

1.The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2.Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Each system during pregnancy are in special period, including thyroid function changes and there is a very close relationship status, pregnancy the hypothalamus - pituitary - thyroid axis system in special stress state, the abnormal thyroid function, appear easily for the pregnancy outcome and has a great influence on fetal development, realize the early treatment is very important. Among them, pregnancy combined with subclinical hypothyroidism (SCH) is considered to be the most common thyroid dysfunction in pregnancy. In recent years, with the increase in the detection rate of this disease, more and more attention has been paid to its diagnosis and alternative treatment.

Keywords

subclinical hypothyroidism (SCH) in pregnancy; pregnancy effects; replacement therapy

妊娠亚临床甲减对妊娠影响及替代治疗的研究进展

燕亚婷¹ 易媛媛²

1. 内蒙古医科大学第一临床医学院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古医科大学附属医院妇产科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

妊娠期各系统均处于特殊时期, 其中甲状腺功能变化与妊娠状态存在非常密切的关系, 下丘脑-垂体-甲状腺轴系统处于特殊应激状态, 极易出现甲状腺功能异常, 对于妊娠结局及胎儿发育有较大影响, 实现早期治疗是十分重要的。其中, 妊娠合并亚临床甲减 (SCH) 被认为是妊娠期最常见的甲状腺功能异常, 近年来随着该病检出率的升高, 对于其诊断及替代治疗的关注越来越高。

关键词

妊娠合并亚临床甲减 (SCH); 妊娠影响; 替代治疗

1 引言

甲状腺是人体最大的内分泌腺, 可调节人的机体代谢, 对于妊娠孕妇来说, 其对妊娠结局及胎儿骨骼及神经发育等发挥着更加重要的作用, 由于胎儿在孕早期的甲状腺激素需要依赖母体提供, 若孕期甲状腺激素水平降低, 会对妊娠结局及胎儿健康将造成严重损害, 所以早诊断、早治疗十分重要。

梁修珍等对 1375 例早期妊娠孕妇筛查发现, SCH 检出率为 26.9, 远高于临床甲减 7.6, 其中 IH 检出率为 1.1^[1]。因此, 妊娠合并亚临床甲减是最常见的妊娠期甲状腺功能异常, 指在对其他疾病情况进行排除后, 促甲状腺素 (TSH) 高于参考值范围, 血清游离甲状腺素 (FT4) 与游离碘甲状腺原

氨酸 (FT3) 在参考值范围内。

近年来, 妊娠合并 SCH 成为产科及内分泌领域的研究热点, 但其对妊娠结局和新生儿发育的影响尚存争议, 缺少大样本前瞻性研究数据^[2]。现有研究对于临床甲状腺激素替代治疗的报道也不一致。论文针对以上问题做一综述。

2 妊娠期甲状腺系统的生理变化

甲状腺激素由甲状腺组织分泌, 可通过胎盘进入到胎儿体内, 促进胎儿大脑发育。随着孕周的增加, 胎盘滋养细胞分泌的人绒毛促性腺激素、雌激素诱发的甲状腺结合球蛋白的升高以及基础代谢率变化, 孕妇的 FT3、FT4 逐渐降低, TSH 水平反馈性增加, 可引起亚临床甲状腺功能减退。

2.1 妊娠期血清人绒毛促性腺激素作用

TSH 与 HCG 有相似的结构单位, 妊娠早期母体血清 HCG 水平逐步上升会刺激机体 TSH 分泌增加 TSH 的分泌, 而妊娠中后期, 随着 HCG 水平的降低, 孕妇血清 TSH 会随之升高。对于合并亚临床甲减的患者其体内 TSH 水平也呈相同的变化趋势^[3]。

2.2 甲状腺素结合球蛋白 (TBG) 升高

妊娠期母体雌激素分泌增多, 增强肝脏合成 TBG 的能力, 妊娠约 10 周时血清 TBG 可增至孕前 2~3 倍水平达峰值, 且一直维持至分娩。绝大多数妊娠期妇女血清三碘甲状腺原氨酸 (T₃)、甲状腺素 (T₄) 与 TBG 结合, 因而使母体代谢和胎儿生长发育所必需的游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃)、游离甲状腺素 (FT₄) 水平减少。故生理性作用促使母体需合成更多的 T₃、T₄, 从而表现状态出生理性甲状腺功能亢进^[3-4]。

2.3 碘需求量增加及肾脏对碘的清除能力增强

妊娠期母体血容量增加, 加之胎儿对碘需求量的增加, 造成碘稀释; 妊娠期因胎儿对碘的刺激作用及母体肾脏碘清除能力的增强, 使母体血清无机碘水平降低。然而, 妊娠期妇女碘需求量较非妊娠期大, 甲状腺功能负荷加大导致甲状腺代偿性增大^[3]。

3 SCH 的临床诊断

亚临床甲状腺功能减退症为常见疾病, 主要是由于人体机体中具有自身免疫性甲状腺炎而导致的, 女性在妊娠期间的身体机能和自身环境易发生变化, 从而导致疾病发生^[5]。妊娠合并亚临床甲减发病往往较为隐蔽, 发病症状缺乏表现性, 不具有独特特点, 不同患者的发病速度以及发病顺序也各不相同, 妊娠期发病易被孕期生理现象所掩盖, 对女性健康造成潜在风险。许多孕妇在孕期产前检查时通过实验室检查方可初次诊断^[6]。妊娠合并亚临床甲减是指血清 TSH 高于妊娠期参考值上限, FT₄、FT₃ 正常。研究显示妊娠早期及中晚期甲状腺功能的实验性指标不同于非妊娠期, 且妊娠早期及中晚期的甲状腺激素水平均不相同, 因此妊娠期甲状腺功能的参考值范围的设定一直存在争议。其中, 参考 2011 年美国 ATA 指南推荐的标准:

(1) 妊娠早期血清 TSH 的参考值上限为 2.5mIU/L, 妊

娠中期和晚期的血清 TSH 参考值上限为 3.0mIU/L。

(2) 依据本单位或地区建立的妊娠特异性 TSH 参考值上限。

2012 年中国《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》推荐单位或地区建立各自的妊娠期特异血清甲状腺功能指标参考值。

近些年, 在没有建立妊娠期甲状腺特异参考范围的医院和地区, 普遍采用 2011 年美国 ATA 指南, 欧洲甲状腺学会也推荐使用 ATA 诊断标准^[4]。

单忠艳教授等的研究表明妊娠早期 TSH 大于 2.5mIU/L 诊断的亚临床甲减的孕妇随访至妊娠晚期, 仅有 20.3 的孕妇仍然符合亚临床甲减的诊断标准, 而中国其他临床研究也表明中国妊娠早期 TSH 的参考值上限大于 2.5mIU/L。美国、欧洲及亚洲的国际数据研究也表明妊娠早期 TSH 参考值上限大于 2.5mIU/L, 接近 4.0mIU/L。2017 年 ATA 指南推荐对无法建立指南参考值范围的地区, 建议将 TSH 参考值上限定为 4.0mIU/L^[4]。

中国有文献表明在临床上应首先使用中国标准诊断亚甲减, 推荐各地区制定自己实验室的妊娠期特异性参考区间, 若无法达到要求, 可采用国际新诊断标准, TSH 以 4.0mIU/L 为参考上限。这既符合 2017 年 ATA 推荐标准又符合中国指南, 避免过度治疗和诊断, 同时极大地减少相关不良妊娠结局的发生^[7]。中国已有相关研究显示, 对于妊娠中期筛查发现的甲状腺功能减退患者而言, 其胎儿的智力以及认知能力的发育在一定程度上受到了不可逆的损害, 进而临床学者认为, 孕妇应在妊娠早期进行甲状腺功能筛查, 临床可根据孕妇具体情况采取相关的治疗措施进行干预, 以使其妊娠结局得以改善^[8]。国际上有文献报道近年来, 显性和亚临床甲状腺功能障碍的定义发生了很大变化, 新的数据表明, 通常使用的促甲状腺激素 (TSH) 的固定上限 2.5mIU/L 或 3.0mIU/L 过低, 不足以定义甲状腺功能异常^[4]。

4 SCH 对妊娠结局的影响

妊娠期甲状腺功能减退对妊娠结局的不良影响已被证实, 并较少有争议。已报道的妊娠不良结局包括流产、早产、围产期胎儿死亡、出生缺陷、妊娠相关性疾病及并发症。目前, 关于亚甲减与不良妊娠结局相关性报道仍存争议^[7]。中国有研究发现妊娠合并亚甲减可增加流产、早产、妊娠期糖尿病、贫血、羊水过少等不良妊娠结局的发生^[9]。王金花等

研究发现 SCH 可增加孕妇流产、早产等不良妊娠结局的发生风险,并对新生儿 SCH 水平产生影响^[2]。王小菊等研究发现 SCH 与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、胎盘早剥、前置胎盘存在相关性;且认为妊娠期 SCH 同时合并 TPOAb 阳性者与巨大胎儿及低出生体重儿的发生存在相关性,孕期应积极干预^[10]。有研究发现与甲状腺功能正常孕妇相比, SCH 孕妇中胎盘早剥的风险显著增加 3 倍^[10]。临床甲减或 SCH 是早产的危险因素,尤其 TSH 水平大于 6mIU/L 与早产呈显著相关^[10]。

近年来的研究显示,妊娠早中期的亚临床甲减与后代神经发育受损密切相关,高 TSH 水平也是流产和早产的危险因素。同时,还有研究表明孕期亚甲减的孕妇与甲状腺功能正常的妇女相比,前者的子代更容易发生胎儿窘迫^[8]。有临床研究发现,妊娠期妇女合并亚临床甲减症状较轻者会对胎儿大脑的发育产生影响,病情较为严重者甚至会导致继发性精神障碍^[8]。而有研究显示,新生儿乃至儿童期神经精神系统会受到早产的影响。妊娠期胎盘发育会受到 T4 水平的促进,而亚临床甲减孕妇则较轻易导致胎盘早剥或早产等不良妊娠结局发生。

另外,机体的造血功能还会受到 T4 缺乏的影响而发生抑制,因此与健康孕妇相比,妊娠期合并亚临床甲减孕妇发生缺铁性贫血的概率更高;另有研究显示,一旦孕妇 T4 水平高于 10mIU/L 则发生死胎的概率会显著增加^[8]。但也有研究显示,妊娠早中期患者甲状腺功能与妊娠不良结局并无相关性,妊娠早期甲状腺功能及甲状腺抗体水平不会导致妊娠期高血压及子痫前期及胎盘早剥的风险增加^[11]。

相关 Meta 分析结果显示,是否给予甲状腺激素替代治疗对妊娠结局并无影响,且远期胎儿智力也未受影响^[11]。冯潇宇等研究显示干预治疗后 TSH 及 Hcy 水平均低于未干预时,维生素 B12 水平高于干预前,提示替代治疗可以调节维生素 B12 及 Hcy 水平,可能对新生儿具有远期疗效,但对妊娠结局无影响^[11]。同时有学者研究发现妊娠早期亚临床甲减新生儿体重、身长、BMI 等生长发育指标与 LP、IGF-1 均呈正相关关系,新生儿 LP、IGF-1 水平越高生长发育越好,妊娠早期亚临床甲减亚临床可影响新生儿的 LP、IGF-1 水平,最终会影响新生儿的生长发育^[12]。也有研究证实亚临床甲减伴有 TPOAb 阳性可能对子代神经系统发育造成影响,因此需及时治疗。妊娠期单纯 TPOAb 阳性也可能会影响子代神经智力与

运动发育,因此建议对妊娠早期母体 TPOAb 进行广泛筛查,如出现促甲状腺激素升高,也应及时治疗^[13]。国际有文献报道充足的甲状腺激素是重要的一个不复杂的妊娠和最佳的胎儿生长发育的要素。显示甲状腺疾病与一系列不良的产科和儿童发育结果有关。越来越多的研究表明,轻度甲状腺功能障碍也与不良妊娠结局相关^[14]。

5 SCH 的替代治疗

左旋甲状腺素钠为人工合成药物,四碘甲状腺原氨酸钠盐为主要成分,能在患者体内转化成三碘甲状腺原氨酸,同时与三点甲状腺原氨酸受体结合,从而产生类似于甲状腺激素的作用,且难以透过胎盘,对胎儿无显著影响^[15]。左甲状腺素钠片能维持人体正常生长发育,促进代谢进程,增加产热以及提高交感-肾上腺系统感受功能,可以明显放慢妊娠合并亚临床甲减进程,使产妇有足够时间得以调整适应,改善妊娠结局,提高新生儿智商水平^[16]。将其应用在妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症患者中,取得十分显著的效果,能显著改善总三碘甲状腺激素、血清游离甲状腺素、促甲状腺激素,预防并发症发生,能改善母婴结局,保证母婴的安全^[17]。如今,早期治疗已经成为妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症患者常见治疗方式,受到多数患者青睐,在临床广泛应用。

2012 年中国的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》提出针对甲状腺抗体阴性的亚临床甲减孕妇应用 L-T4 治疗疗效的相关证据尚不足,但建议亚临床甲减合并 TPOAb 阳性的孕妇需补充 L-T4 治疗;治疗目标是将 TSH 值控制在妊娠早期 0.1-2.5mIU/L。《指南》建议对存在的高危因素孕妇或者计划怀孕的妇女能应该进行亚临床甲减的常规筛查,亚临床甲减合并 TPOAb 阳性者能及时给予 L-T4 替代治疗,但对于何时补充治疗尚存在不同争议,建议启动治疗的时间应该在 12 周之前。

早期采用甲状腺激素治疗,药物剂量并不大;但是孕 7 月后甲状腺激素需求量增加不明显,主要是因为母体需求量不再增加,加上胎儿甲状腺具备一定分泌功能,因此临床医生需对孕妇重新调整药物剂量,通过复查甲状腺功能,且结合孕妇具体情况调整甲状腺激素剂量^[18]。有研究发现患者早期给予小剂量左甲状腺素能补充自身甲状腺激素的分泌不足,使患者机体各代谢水平维持正常,从而降低不良妊娠结局的发生^[15]。同时,有研究发现未经干预治疗的妊娠早期 TPO-

Ab 阴性亚临床甲减患者妊娠期糖尿病和贫血的发生率较对照组高。伊朗一项纳入 24 家产前诊所 2000 例甲状腺功能异常孕妇的前瞻性研究发现, 如果对自身抗体阴性亚临床甲减孕妇不给予干预, 产妇发生流产、早产、低出生体重儿, 胎盘早剥及新生儿甲状腺功能异常的风险增高^[6]。李进等研究表明妊娠期亚临床甲减对围生儿影响并不明显, 是否采用激素替代治疗对围生儿影响不大, 但治疗后妊娠糖尿病与早产风险降低, 表明治疗改善了妊娠期亚临床甲减患者妊娠并发症。妊娠期亚临床甲减患者行激素治疗后, 孕中期 TSH 水平逐步降低, 至孕晚期基本恢复正常水平, 内分泌指标具备益向调节发展。但也有研究发现尽早给予 SCH 患者做甲状腺激素替代治疗更能避免新生儿颅脑损伤, 且具有较高的安全性^[19]。有文献报道尽早给予甲状腺激素替代治疗可减少新生儿甲状腺功能减退的发生^[20]。王颖超等研究发现对于 TPOAb 阴性的妊娠期亚临床甲状腺功能减退妇女, TSH4.0mIU/L 孕妇需左甲状腺素钠片积极治疗, 可减少妊娠并发症的发生, 改善围产期结局^[4]。张茹茹等通过对 97 例研究对象研究发现左甲状腺素钠片可显著降低妊娠合并亚临床甲减患者的 TSH 水平, 使其维持在目标范围内, 并能降低妊娠贫血、糖尿病、胎儿早产及生长受限的发生率, 改善母婴结局^[21]。同时, 有研究发现甲状腺激素应用于妊娠期亚临床甲状腺功能减退治疗中具有较高的临床价值, 应根据患者需求及时调整药物剂量, 以便于确保治疗效果, 对降低并发症发生率具有积极作用^[18]。

大量研究证实妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症对于妊娠结局会造成不良影响, 但是如果进行早期治疗将能使产科并发症减少, 使妊娠结局得到改善, 应做到早期筛查, 筛查时间以孕前及孕早期为宜, 争取做到早诊断、早治疗, 预防不良结局的发生, 在临床上具有非常积极的价值^[23-25]。但也有一些研究现在表明, 参考范围不一定是确定怀孕不良后果高风险的最佳切点。此外, 数据显示, 甲状腺过氧化物酶自身抗体阳性和高或低浓度的人绒毛膜促性腺激素在解释甲状腺功能障碍方面似乎比以前认为的更为突出。关于甲状腺疾病治疗效果的数据还缺乏, 但一些研究表明, 临床医生应该意识到左旋甲状腺素过度治疗的可能性^[14]。国际上有文献报道证实了 LT4 的有益作用, 即降低了患有 SCH 和 / 或 TAI 的孕妇的妊娠损失和早产风险^[26]。同时, 也有文献报道在 SCH 孕妇中, LT4 治疗与 LBW 风险降低和低 Apgar 评分有关^[27]。

有学者认为亚临床甲状腺功能减退的妇女, 特别是治疗前 TSH 浓度为 4.1-10mIU/L 的妇女, 甲状腺激素治疗与降低妊娠损失风险相关。然而, 其他妊娠相关不良结果风险的增加需要更多的研究来评估甲状腺激素治疗在这一患者群体中的安全性。但同时也有学者认为 SCH 是一种高度流行的疾病, 在诊断和治疗方面表现出一些特殊性, 当考虑到特定人群和 / 或伴随疾病时。关于是否应该对 SCH 患者进行 LT4 治疗的争论持续了很长时间, 而且仍然存在争议^[28]。目前的证据支持这样一个概念, 即 SCH 的临床结果可能与几个患者的特定特征有深刻的不同^[29]。有文献指出缔结组织疾病通常与在妊娠前三个月诊断出的自身免疫性甲状腺疾病有关。甲状腺自身免疫和 ANA 阳性单独增加了不良妊娠结局的风险^[30]。

6 结论

亚临床甲减是妊娠期女性常见的并发症, 已有各项研究证明妊娠合并临床甲减对母胎均可能产生不同程度的损害, 但是亚临床甲减是否对妊娠结局产生影响尚存争议, 仍需大量研究加以证实, 且目前中国和国际上对于患有亚临床甲减的妊娠期妇女进行左旋甲状腺素药物干预能否消除亚临床甲减带来的健康损害尚存争议, 并且何种情况启动药物治疗、药物剂量如何调整, 意见仍不一致^[22]。但可以明确的是, 对于妊娠早期甲状腺功能异常的孕妇而言重要的是早诊断、早治疗, 若不及早干预, 发生不良妊娠结局的概率会明显升高。随着大量相关文献的深入研究, 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退的理解和认识会进一步提高, 必将会制定出更加合理且有效的防治策略。

参考文献

- [1] 梁修珍, 刘芳, 糜晓梅. 妊娠早期甲状腺功能异常与甲状腺自身抗体的相关性分析 [J]. 检验医学与临床, 2014(17):2399-2401.
- [2] 王金花, 李晓红, 李利. 亚临床性甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响及甲状腺激素替代疗法的疗效 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019(04):81-84.
- [3] 秦涛, 陈英磊, 何昆. 甲状腺功能减退对妊娠影响的研究进展 [J]. 临床误诊误治, 2020(01):113-116.
- [4] 王颖超, 宋晓琪, 纽恩静, 刘方超, 胡建霞, 付正菊. 干预治疗对 TPOAb 阴性亚甲减孕妇妊娠结局的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018(21):4133-4136+4102.
- [5] 赵艳. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局

- 的影响分析[J]. 中外医疗, 2018(29):22-24.
- [6] 何玉花, 吴敏, 徐凤英. 妊娠早期抗甲状腺过氧化物酶阴性亚临床甲状腺功能减退症妊娠结局研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019(03):339-342.
- [7] 刘成程, 巩振华, 岳欣. 不同诊断标准下亚临床甲状腺功能减退症发病率及对妊娠结局的影响[J]. 中国实验诊断学, 2019(06):995-998.
- [8] 周臣敏, 李瑾, 王孝君. 孕早期甲状腺功能筛查预防妊娠合并亚临床甲减的效果及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018(10):2211-2214.
- [9] 谭艳丽, 杨健红, 曾祥娥, 姚毓筠, 陈云贞. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症妊娠结局的临床观察[J]. 包头医学院学报, 2018(11):5-6.
- [10] 王小菊, 龙燕, 蔺莉. 不同诊断标准下妊娠期亚临床甲状腺功能减退与不良妊娠结局的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019(11):1194-1198.
- [11] 冯潇宇, 张瑞, 陶新梅. 甲状腺素替代疗法对妊娠期亚临床甲状腺功能减退孕妇妊娠结局的影响[J]. 广西医学, 2019(08):978-980+988.
- [12] 白洁, 刘聪慧, 杜焕青, 邢军. 妊娠早期亚临床甲减对新生儿LP、IGF-1水平的影响及与生长发育的关系[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017(10):1144-1147.
- [13] 夏艳, 周跃华, 宗且棣, 韩莉, 李霞, 陈芳华. 妊娠期母体甲状腺自身免疫与亚临床甲减对子代智力与运动发育影响的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015(08):670-672.
- [14] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017(10):610-622. doi:10.1038/nrendo.2017.93
- [15] 黄珂珂, 沈晓亚. 小剂量左甲状腺素对早期妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症患者的疗效及安全性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019(03):57-59+67.
- [16] 李夏芳, 张春年. 早期治疗妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中国医学创新, 2018(34):13-16.
- [17] 赵艳. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局的影响分析[J]. 中外医疗, 2018(29):22-24.
- [18] 黄雍霞. 甲状腺激素剂量调整治疗妊娠期亚临床甲状腺功能减退的影响[J]. 大医生, 2018(Z2):141-142.
- [19] 杜艳丽, 南新芳. 左甲状腺素用于不同孕周妊娠合并SCH患者对新生儿脑损伤的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2019(16):73-74.
- [20] 方晓荷, 严玉君. 亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局及新生儿甲状腺功能的影响[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019(03):87-89+97.
- [21] 张茹茹, 李帅. 左旋甲状腺素片对妊娠合并亚临床甲减孕妇母婴结局的影响[J]. 世界复合医学, 2018(04):78-80.
- [22] 张爽, 冷俊宏. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退应用左旋甲状腺素干预治疗的研究进展[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2020(02):76-82.
- [23] 秦小霞. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症的早期治疗对妊娠结局的影响分析[J]. 医学理论与实践, 2016(05):652-653.
- [24] 聂桂琴. 妊娠合并亚临床甲减对妊娠结局的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019(64):69+71.
- [25] 刘竺君. 妊娠合并亚临床甲减的早期治疗方案探讨及妊娠结局分析[J]. 黑龙江医药科学, 2019(04):239-240.
- [26] 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. *Hum Reprod Update.* 2019(03):344-361. doi:10.1093/humupd/dmz003
- [27] Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keefe DT, et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2016(07):980-986. doi:10.1089/thy.2016.0014
- [28] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ.* 2017;356:i6865. Published 2017 Jan 25. doi:10.1136/bmj.i6865
- [29] Magri F, Chiovato L, Croce L, Rotondi M. Thyroid hormone therapy for subclinical hypothyroidism. *Endocrine.* 2019(01):27-34. doi:10.1007/s12020-019-02039-z
- [30] Beneventi F, Locatelli E, Alpini C, et al. Association between previously unknown connective tissue disease and subclinical hypothyroidism diagnosed during first trimester of pregnancy. *Fertil Steril.* 2015(05):1195-1201. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.07.1158