

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20220537

• 综述 •

母体甲状腺疾病所致复发性流产的研究进展

李书月¹, 张丽娜², 纪亚忠^{2*}

1. 同济大学医学院, 上海 200092

2. 同济大学附属同济医院生殖医学中心, 上海 200065

[摘要] 甲状腺疾病是复发性流产(RSA)的常见病因之一, 主要从内分泌及免疫层面参与RSA的发生。甲状腺激素的异常、甲状腺自身抗体(ATA)的存在均可影响妊娠期间母体的正常生理变化及胚胎发育, 导致流产的发生。对于甲状腺功能异常的RSA患者, 再次妊娠前应接受诊治, 在甲状腺功能正常后方可考虑妊娠; 对于甲状腺功能正常但ATA阳性的RSA患者, 再次妊娠前是否使用左甲状腺素治疗仍存在争议。

[关键词] 复发性流产; 甲状腺疾病; 甲状腺激素类; 甲状腺自身抗体

[中图分类号] R 714.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2023)02-0231-07

Recurrent spontaneous abortion caused by maternal thyroid disease: research progress

LI Shu-yue¹, ZHANG Li-na², JI Ya-zhong^{2*}

1. Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China

2. Reproductive Medicine Center, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China

[Abstract] Thyroid disease is one of the common causes of recurrent spontaneous abortion (RSA), and it is involved in the occurrence of RSA mainly from the endocrine and immune levels. Abnormal thyroid hormone levels and the presence of anti-thyroid autoantibody (ATA) can affect the normal physiological changes of the mother and embryonic development during pregnancy, leading to abortion. For RSA patients with abnormal thyroid dysfunction, diagnosis and treatment should be given before pregnancy, and pregnancy should be considered when thyroid function is normal. For RSA patients with normal thyroid function but with positive ATA, the use of levothyroxine before pregnancy remains controversial.

[Key words] recurrent spontaneous abortion; thyroid diseases; thyroid hormones; anti-thyroid autoantibodies

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(2): 231-237]

在我国, 复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是指3次或3次以上发生在妊娠28周之前的胎儿丢失^[1], 欧洲人类生殖与胚胎学会将RSA定义为2次或2次以上发生在妊娠24周之前的胎儿丢失^[2]。RSA的定义尚未达成共识, 但目前认为, 当患者连续发生2次自然流产时应予以重视并进行系统的病因筛查^[1,3]。RSA的发生率为1%~5%^[4], 威胁着育龄女性的生育功能, 其病因复杂, 内分泌因素、免疫因素、遗传因素、子宫解剖异常、血栓前状态等均可参与RSA的发生。甲状腺疾病好发于育龄期女性, 可从内分泌及免疫层面参与RSA的发生, 主要包括甲状腺自身性免疫(thyroid autoimmunity, TAI)、甲状腺功能减退症(以下简称甲减)及甲状腺功能亢进症(以下

简称甲亢)。本文就甲状腺疾病所致RSA的研究进展进行综述。

1 TAI与RSA

TAI是指甲状腺自身抗体(anti-thyroid autoantibody, ATA)阳性, 但不伴有血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低^[5]。与TAI有关的ATA主要包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体。育龄女性ATA的阳性率约为14%, 妊娠女性约为18%^[6]。

TAI是RSA发生的危险因素之一, De Leo和Pearce^[6]研究发现, 与非TAI女性相比, TAI女性

[收稿日期] 2022-06-24

[接受日期] 2022-12-22

[基金项目] 国家自然科学基金(82071645)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82071645)。

[作者简介] 李书月, 硕士生。E-mail: 1330835616@qq.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-66111732, E-mail: jiyazhongivf@163.com

的流产风险显著增加。Dong等^[7]通过meta分析进一步证明TAI与RSA之间存在联系,并且RSA女性TAI的患病率高于非RSA女性($OR=1.94$, $95\% CI 1.43\sim 2.64$)。目前认为,ATA中TPOAb与RSA关系最为密切^[6]。Seungdamrong等^[8]的研究结果表明,TPOAb阳性女性的流产风险是阴性女性的2.17倍($P<0.05$)。Dhillon-Smith等^[9]进一步发现,RSA女性中TPOAb阳性率更高;在甲状腺功能正常的前提下,TAI患者RSA的发生率增加,提示TAI可通过非激素途径参与RSA的发生。TAI导致RSA发生的机制尚未完全阐明,目前可能的机制主要分为三大类:甲状腺依赖性、甲状腺非依赖性及其他机制。

1.1 甲状腺依赖性 甲状腺依赖性机制主要是指TAI女性可能存在甲状腺储备功能下降。甲状腺激素(thyroid hormone, TH)参与胚胎着床及胎盘的形。在胚胎着床过程中,TH通过刺激孕酮的产生间接参与子宫内膜容受性的建立。此外,TH可增加绒毛外滋养细胞的侵袭能力,促进胎盘的形和发育。妊娠早期,胚胎无法合成和分泌TH,母体分泌的TH增多以满足胚胎的需求,这一过程要求母体有正常的甲状腺储备功能。与非TAI女性相比,TAI女性的TSH基线浓度通常较高^[10],妊娠期间发展为亚临床甲减或临床甲减的概率更大^[6]。TAI女性甲状腺储备功能的下降可能与其对人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)的反应下降有关。hCG具有和TSH相似的 α 亚基,妊娠期间可通过刺激甲状腺TSH受体促进TH的分泌;但Korevaar等^[11]发现TAI女性中hCG与FT4无关,提示TAI女性甲状腺对hCG的反应受损。目前认为, $TSH>2.5 mU/L$ 可能是评估TAI女性甲状腺储备功能下降的可靠指标,此时可考虑行左甲状腺素(levothyroxine, L-T4)治疗^[12]。

1.2 甲状腺非依赖性 甲状腺非依赖性机制主要与自身免疫功能失衡有关。作为半同种异源体,胚胎的发育需要与母体之间建立免疫豁免,母体的免疫系统在此过程中发挥重要的作用。TAI女性常合并器官及非器官特异性抗体阳性,如抗核抗体阳性,这提示TAI女性存在免疫功能紊乱。TAI女性体内特定的免疫细胞亚群比例失调,ATA可与子宫内膜等非甲状腺组织发生交叉反应,干扰母胎界面

免疫豁免的建立,从而影响胚胎着床,导致RSA的发生。

1.2.1 特定免疫细胞亚群比例异常 TAI女性特定免疫细胞亚群的比例可发生异常,包括辅助性T细胞(helper T cell, Th)、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)及自然杀伤(natural killer, NK)细胞等。免疫细胞亚群比例异常会导致获得性免疫和固有免疫发生紊乱,诱导免疫排斥反应,干扰母胎界面免疫豁免的建立,增加RSA的发生风险。在生理状况下,妊娠期间母体的免疫反应偏向Th2主导的体液免疫,但Turhan Iyidir等^[13]研究发现,妊娠早期TAI女性体内免疫反应以Th1介导的细胞免疫为主,而Th1介导的细胞免疫会诱导母体对胚胎发生免疫排斥,影响胚胎植入,增加流产风险。Treg具有免疫抑制功能,在免疫豁免的维持中发挥重要作用。Liu等^[14]研究表明,与正常女性相比,流产女性子宫蜕膜中的效应Treg减少,使得母体对胚胎产生免疫排斥的可能性增加。NK细胞是固有免疫的重要效应细胞,存在于外周血及子宫内膜中。外周血中的NK细胞高表达CD16,具有很强的细胞毒性和杀伤效应;子宫内膜中的NK细胞高表达CD56,杀伤效应低,通过大量分泌细胞因子参与蜕膜形^[15]。Miko等^[16]研究发现,与正常女性相比,TAI女性外周血中NK细胞比例增加、细胞毒性增强且流产率增加,推测外周血中过多的NK细胞可能会影响母胎界面免疫豁免的建立。TAI是否影响子宫内膜NK细胞,尚未得出统一结论。Liu等^[14]认为,TAI并未显著改变RSA患者子宫内膜中NK细胞的比例,但该研究的受试对象均为RSA患者,与非RSA女性是否存在差异仍需进一步研究。

1.2.2 ATA与非甲状腺组织的交叉反应 对于TAI女性,ATA可与卵子、胚胎及子宫内膜发生交叉反应,参与RSA的发生^[17-19]。TAI女性卵泡液中存在ATA,甲状腺组织与透明带存在相似抗原,ATA可能通过与透明带结合干扰受精和胚胎发育。Poppe等^[17]通过对体外受精结果进行评估,发现TAI女性的受精率低于非TAI女性(58.7% vs 61.4%, $P<0.05$);Andrisani等^[18]的研究结果表明,TAI女性的优质胚胎率与非TAI女性相比显著降低(22% vs 45%, $P<0.001$),这2项研究结果为上述猜测提供了证据。此外,Rahnama等^[19]发现人

胎盘组织表达甲状腺过氧化物酶, TPOAb 可能损害胎盘发育, 参与 RSA 的发生。ATA 除可作用于胚胎组织外, 还可能累及子宫内膜。人子宫内膜表达甲状腺过氧化物酶, TPOAb 可能通过抗体介导的细胞毒作用损害子宫内膜, 干扰子宫内膜-蜕膜转化, 影响胚胎着床^[19]。目前, ATA 与 RSA 的研究主要集中于 TPOAb, 有关甲状腺球蛋白抗体与 RSA 的研究不多, 今后需要开展更多的研究来探讨后两者之间的关系和机制。

1.3 其他机制 与非 TAI 女性相比, TAI 女性卵泡液中的蛋白质表达谱发生了改变。Liu 等^[20]研究发现, TAI 女性卵泡液中与卵母细胞生长成熟及氧化应激有关的蛋白质表达上调, 如载脂蛋白 D 和对氧磷脂酶 1。异常的生长环境及大量的活性氧会造成卵母细胞成熟障碍和损伤老化, 影响胚胎质量和发育着床, 增加流产的发生风险。此外, TAI 女性常合并自身免疫病, 伴有其他自身抗体阳性, 如抗磷脂抗体。抗磷脂抗体是流产的危险因素之一, 其通过诱导胎盘内微血栓形成致使胎盘灌注量下降甚至发生梗死, 影响胚胎血供, 导致流产的发生^[21]。年龄是流产的独立危险因素, 与非 TAI 女性相比, TAI 女性的平均年龄更高^[6]。对于 TAI 女性, RSA 的发生可能是多种危险因素共同作用的结果。

2 甲减与 RSA

甲减是由于 TH 合成及分泌减少或组织作用减弱而导致的全身低代谢综合征^[22]。根据甲状腺功能减低的程度, 甲减主要分为临床甲减和亚临床甲减。临床甲减患者的血清 TSH 常增高, FT4 常降低。亚临床甲减的特点是 TSH 高于正常参考值上限而 FT4 水平正常。我国临床甲减的患病率为 1.02%, 亚临床甲减的患病率为 12.93%^[23]。临床甲减与亚临床甲减均与 RSA 密切相关, 但亚临床甲减常因症状不明显而容易被忽视。

妊娠早期 hCG 作用于甲状腺 TSH 受体, 刺激 TH 的分泌, 而 TH 通过负反馈作用抑制 TSH 的分泌, 使血清 TSH 水平下降, 故妊娠早期甲减的诊断标准与普通成年人不同。近些年, 妊娠早期 TSH 的诊断阈值发生了重要变化。既往以 2.5 mU/L 作为妊娠早期 TSH 的正常参考值上限, 导致了亚临床甲减的过度诊断和治疗。研究发现, 与非妊娠人群相比, 妊娠早期 TSH 的上限值下降约 22%, 数

值接近 4.0 mU/L^[24]。2019 年《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》建议以 4.0 mU/L 作为中国妊娠早期妇女 TSH 的正常参考值上限^[25]。

2.1 临床甲减与 RSA 临床甲减可增加流产发生的风险, 是 RSA 的危险因素^[26]。如前述, TH 缺乏可从母、胎 2 个方面影响胚胎着床和发育。除 TH 的直接作用外, 临床甲减患者体内过高的 TSH 释放激素可促进催乳素分泌, 导致高催乳素血症。过高的催乳素可干扰下丘脑促性腺激素释放激素的脉冲式分泌, 抑制卵泡刺激素和黄体生成素的分泌, 导致卵泡发育不良及黄体功能不足^[27]。黄体分泌的类固醇激素不足以维持分泌期子宫内膜的功能, 可导致早期流产的发生。除了高催乳素血症, TSH 受体抗体中的甲状腺刺激阻断性抗体也可能导致黄体功能不足^[6]。甲状腺刺激阻断性抗体为抑制性抗体, 与 hCG 受体之间可能存在交叉反应。在甲状腺刺激阻断性抗体阳性的甲减患者中, 甲状腺刺激阻断性抗体可通过阻断黄体中的 hCG 受体导致黄体功能不足, 造成流产的发生。

2.2 亚临床甲减与 RSA 亚临床甲减是流产发生的危险因素之一。Cakmak 等^[28]对 8 916 名女性的妊娠结局进行了回顾性研究, 结果表明亚临床甲减组的流产风险明显增加 ($OR=2.583$, 95% CI 1.982~3.365)。Zhao 等^[29]进一步评估了亚临床甲减患者行辅助生殖技术后的妊娠结局, 得出了相同的结论。Li 等^[30]对 50 217 名女性的 TSH 水平和不良妊娠结局进行了分析, 结果表明亚临床甲减患者孕前 TSH 浓度与流产发生率呈正相关; Li 等^[31]通过对亚临床甲减患者进行亚组分析发现, 与 2.5 mU/L < TSH < 4.87 mU/L 组相比, TSH > 4.87 mU/L 组流产的风险明显增加 ($OR=1.97$, 95% CI 1.22~3.18), 流产时的孕周更早。这提示随着 TSH 水平升高, 亚临床甲减患者的流产风险增加。为了进一步明确 TSH 在流产中的作用, Kianpour 等^[32]对无自身免疫病的女性进行了研究, 发现妊娠早期 TSH > 4.6 mU/L 组的流产发生率高于 0.2 mU/L < TSH < 4.6 mU/L 组 ($RR=5.939$, 95% CI 1.711~20.620), 提示 TSH 可不依赖免疫系统发挥作用并且可能是流产发生的独立危险因素。此外, 亚临床甲减患者常合并 ATA 阳性, 与单纯亚临床甲减患者相比, 其 TSH 水平进一步升高, 流产发生的风险也相应地增加^[33]。

目前认为,亚临床甲减主要通过以下3个方面参与RSA的发生。(1)与自身免疫有关。亚临床甲减患者常合并ATA阳性,可通过前述机制导致RSA的发生。(2)与内分泌有关。亚临床甲减患者合成TH的能力降低,妊娠期间可导致TH无法满足母胎需求。此外,有研究表明亚临床甲减患者发生高催乳素血症的概率增加^[34]。(3)可能与卵巢功能下降有关。Li等^[35]研究发现,对于甲状腺功能正常的育龄女性,TSH与抗米勒管激素及双侧窦卵泡计数均呈负相关;Akın和Aycan^[36]检测了未成年女性TSH与抗米勒管激素的水平并进行分析,得到了类似的结果,抗米勒管激素及窦卵泡计数是反映卵巢储备功能的指标,其水平降低提示卵巢储备功能下降。以上研究结果表明,高水平的TSH可损害卵巢储备功能,进一步导致卵泡发育不良,黄体生成不足,增加流产风险。但另有研究表明,35岁以下的亚临床甲减患者与对照组间的卵巢储备功能并无显著差异^[37]。TSH参与RSA发生的机制仍需更多研究进一步探讨。

3 甲亢与RSA

甲亢是指TH产生过多而引起的甲状腺毒症,其特点是血液循环中TH过多,导致神经、循环等系统兴奋性增加及代谢亢进^[12],弥漫性毒性甲状腺肿(Graves disease, GD)是甲亢最常见的病因。我国人群临床甲亢的患病率为0.78%,GD的患病率为0.53%^[23]。GD为自身免疫病,TSH受体刺激性抗体是其特征性的致病抗体。TSH受体刺激性抗体可激活TSH受体并且不受下丘脑-垂体-甲状腺轴的负反馈调节,其通过促进滤泡上皮细胞过度增殖导致TH合成与分泌增多^[38]。

甲亢可导致流产率增加,其流产发生风险与甲减类似^[39]。母体甲亢可从内分泌及自身免疫2个层面参与RSA的发生。在内分泌层面,血液循环中过高的TH一方面可增加母体神经、肌肉的兴奋性,另一方面会使去甲肾上腺素和血管紧张素分泌增加,引起血管痉挛、宫缩加强,导致流产的发生。在自身免疫层面,GD患者特征性的自身抗体TSH受体刺激性抗体可阻断hCG受体,造成黄体功能不足^[6]。如前述,GD患者外周血中免疫细胞亚群比例失衡,其中NK细胞比例升高且细胞毒性增加,可通过干扰母胎界面免疫豁免的建立导致流

产发生^[40]。此外,TSH受体刺激性抗体还可直接对胎儿造成影响,TSH受体刺激性抗体可以穿过胎盘,造成胎儿甲亢,影响胎儿正常生长发育^[41]。目前,关于甲亢与RSA的研究比较少,仍需进一步的研究以探明甲亢参与RSA的机制。

4 治疗进展

4.1 TAI的治疗 L-T4是TAI患者的主要治疗药物。但对于合并TAI的RSA患者,何时行L-T4治疗仍未达成共识。Wang等^[42]将600名拟行体外受精治疗的TAI女性随机分为两组,干预组在体外受精开始前即行L-T4治疗并持续至妊娠结束,对照组未给予L-T4治疗,两组间的流产率未见显著差异;进一步的亚组分析结果表明L-T4治疗并未显著降低TSH \geq 2.5 mU/L女性的流产率。但这项研究未纳入RSA及其他流产高危人群,研究结论能否推广仍存疑。Dhillon-Smith等^[43]和Van Dijk等^[44]的研究纳入了有流产史或不孕症的TAI女性,得出了相似的结论,亚组分析发现不管是TSH $>$ 2.5 mU/L还是TSH $<$ 2.5 mU/L,L-T4均不能降低活产率,但该研究未对流产率进行分析。需注意的是,上述2项研究中给药剂量固定不变,治疗过程中也未根据TSH水平进行调整。Dal Lago等^[45]将研究聚焦于有反复流产史且TSH $<$ 2.5 mU/L的TAI女性,干预过程中根据TSH水平及时调整用药剂量,结果提示L-T4治疗可以有效降低流产率。目前认为,TAI女性在尝试自然妊娠时暂不推荐行L-T4治疗,但对于既往流产原因不明的患者妊娠早期使用L-T4可能有益^[25];对于采取辅助生殖技术助孕的TAI患者,由于卵巢刺激过程中有发展为甲减的风险,可以考虑行L-T4治疗^[5]。研究发现,补充维生素D可以降低TPOAb和甲状腺球蛋白抗体的滴度,以补充维生素D3且时间超过3个月为宜^[46]。硒制剂有类似效果^[47],但目前硒制剂对女性生育力的影响尚未明确,所以暂不推荐妊娠期间使用硒制剂来降低TPOAb的滴度^[2,25]。有研究认为,静脉注射Ig可降低TAI女性的流产风险,但由于尚无足够的证据支持,临床上不推荐其用于治疗^[4]。对于合并自身免疫病的TAI患者,在计划妊娠前及妊娠期间应与风湿免疫科医师共同制定治疗方案。

4.2 甲减的治疗 临床甲减患者的TH水平降低,

其主要治疗药物为L-T4。此类患者决定妊娠前需进行L-T4治疗,应在甲状腺功能恢复正常及甲减的症状和体征消失3个月后再考虑妊娠^[25]。妊娠期间应坚持服用L-T4、定期复查甲状腺功能以维持妊娠的正常进行,降低流产的发生风险。对于亚临床甲减患者,妊娠前应重点关注TSH水平,妊娠前可行L-T4治疗,将TSH控制在正常范围。妊娠期间,亚临床甲减患者应定期监测甲状腺功能,并根据激素水平调整L-T4的剂量。

4.3 甲亢的治疗 对于合并甲亢的RSA女性,再次妊娠前需要先治疗甲亢,在甲状腺功能恢复正常后再考虑妊娠。对于妊娠期甲亢患者,可考虑在妊娠期间应用抗甲状腺药物,如丙硫氧嘧啶或甲巯咪唑^[48]。由于抗甲状腺药物有潜在致畸风险,用药期间需密切检测胎儿的发育情况。妊娠期间还应定期监测孕妇的甲状腺功能,根据TSH水平调整用药剂量,防止流产等并发症的发生。

5 小结

甲状腺疾病与RSA密切相关,可通过内分泌及免疫途径参与RSA的发生。对于合并甲状腺疾病的RSA患者,再次妊娠前需纠正甲状腺功能,降低流产的发生风险。目前,甲状腺疾病导致RSA的机制尚未完全阐明,越来越多的证据表明与机体自身免疫功能紊乱、免疫功能失衡等相关。对于甲状腺疾病和RSA,未来需要更多聚焦于免疫相关领域的研究,探讨其可能的发生机制。

[参考文献]

- [1] 国家妇幼健康研究会生殖免疫专业委员会专家共识编写组. 复发性流产合并血栓前状态诊治中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41: 861-875.
- [2] RPL E G G O, BENDER ATIK R, CHRISTIANSEN O B, ELSON J, KOLTE A M, LEWIS S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J/OL]. Hum Reprod Open, 2018, 2018: hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- [3] 陈建明, 牟方祥, 纪亚忠, 万丽琴. 复发性流产病因检查专家共识[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14: 3-9.
- [4] 自然流产诊治中国专家共识编写组, 赵爱民. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36: 1082-1090.
- [5] POPPE K. Management of endocrine disease: thyroid and female infertility: more questions than answers?![J]. Eur J Endocrinol, 2021, 184: R123-R135.
- [6] DE LEO S, PEARCE E N. Autoimmune thyroid disease during pregnancy[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6: 575-586.
- [7] DONG A C, MORGAN J, KANE M, STAGNARO-GREEN A, STEPHENSON M D. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Fertil Steril, 2020, 113: 587-600.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
- [8] SEUNG DAMRONG A, STEINER A Z, GRACIA C R, LEGRO R S, DIAMOND M P, COUTIFARIS C, et al. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women[J/OL]. Fertil Steril, 2017: S0015-0282(17)31748-X. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.026.
- [9] DHILLON-SMITH R K, TOBIAS A, SMITH P P, MIDDLETON L J, SUNNER K K, BAKER K, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility[J/OL]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105: dgaa302. DOI: 10.1210/clinem/dgaa302.
- [10] DOSIOU C. Thyroid and fertility: recent advances[J]. Thyroid, 2020, 30: 479-486.
- [11] KOREVAAR T I, STEEGERS E A, POP V J, BROEREN M A, CHAKER L, DE RIJKE Y B, et al. Thyroid autoimmunity impairs the thyroidal response to human chorionic gonadotropin: two population-based prospective cohort studies[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102: 69-77.
- [12] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, BROWN R S, CHEN H, DOSIOU C, 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: 315-389.
- [13] TURHAN IYIDIR O, KONCA DEGERTEKIN C, SONMEZ C, ATAK YUCELA, ERDEM M, AKTURK M, et al. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2015, 110: 61-66.
- [14] LIU S, XU F, WEI H X, HUANG C Y, CHEN X, LIAN R C, et al. The correlation of thyroid autoimmunity and peripheral and uterine immune status in women with recurrent miscarriage[J/OL]. J Reprod Immunol, 2020, 139: 103118. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103118.
- [15] STRUNZ B, BISTER J, JÖNSSON H, FILIPOVIC I, CRONA-GUTERSTAM Y, KVEDARAITE E, et al. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy[J/OL]. Sci Immunol, 2021, 6: eabb7800. DOI: 10.1126/

- sciimmunol.abb7800.
- [16] MIKO E, MEGGYES M, DOBA K, FARKAS N, BOGAR B, BARAKONYI A, et al. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 124: 62-70.
- [17] POPPE K, AUTIN C, VELTRI F, SITORIS G, KLEYNEN P, PRAET J P, et al. Thyroid disorders and *in vitro* outcomes of assisted reproductive technology: an unfortunate combination? [J]. *Thyroid*, 2020, 30: 1177-1185.
- [18] ANDRISANI A, SABBADIN C, MARIN L, RAGAZZI E, DESSOLE F, ARMANINI D, et al. The influence of thyroid autoimmunity on embryo quality in women undergoing assisted reproductive technology[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34: 752-755.
- [19] RAHNAMA R, MAHMOUDI A R, KAZEMNEJAD S, SALEHI M, GHAHIRI A, SOLTANGHORAEE H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies[J]. *Clin Exp Med*, 2021, 21: 79-88.
- [20] LIU Y T, WU Y J, TIAN M Y, LUO W W, ZHANG C Y, LIU Y J, et al. Protein expression profile in IVF follicular fluid and pregnancy outcome analysis in euthyroid women with thyroid autoimmunity[J]. *ACS Omega*, 2020, 5: 11439-11447.
- [21] SANTOS T D S, IEQUE A L, DE CARVALHO H C, SELL A M, LONARDONI M V C, DEMARCHI I G, et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Reprod Immunol*, 2017, 123: 78-87.
- [22] TAYLOR P N, ALBRECHT D, SCHOLZ A, GUTIERREZ-BUEY G, LAZARUS J H, DAYAN C M, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 301-316.
- [23] LI Y Z, TENG D, BA J M, CHEN B, DU J L, HE L J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. *Thyroid*, 2020, 30: 568-579.
- [24] GAO X T, LI Y Z, LI J S, LIU A H, SUN W, TENG W P, et al. Gestational TSH and FT4 reference intervals in Chinese women: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 432. DOI: 10.3389/fendo.2018.00432.
- [25] 《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].*中华围产医学杂志*, 2019, 22: 505-506.
- [26] DIMITRIADIS E, MENKHORST E, SAITO S, KUTTEH W H, BROSENS J J. Recurrent pregnancy loss[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6: 98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z.
- [27] SILVA J F, OCARINO N M, SERAKIDES R. Thyroid hormones and female reproduction[J]. *Biol Reprod*, 2018, 99: 907-921.
- [28] CAKMAK B D, TURKER U A, TEMUR M, USTUNYURT E. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45: 810-816.
- [29] ZHAO T, CHEN B M, ZHAO X M, SHAN Z Y. Meta-analysis of ART outcomes in women with different preconception TSH levels[J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16: 111. DOI: 10.1186/s12958-018-0424-0.
- [30] LI M, HE Y, MAO Y Y, YANG L, CHEN L, DU J, et al. Preconception thyroid-stimulating hormone levels and adverse pregnancy outcomes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97: 339-346.
- [31] LI J S, LIU A H, LIU H X, LI C Y, WANG W W, HAN C, et al. Maternal TSH levels at first trimester and subsequent spontaneous miscarriage: a nested case-control study[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8: 1288-1293.
- [32] KIANPOUR M, AMINORROAYA A, AMINI M, FEIZI A, AMINORROAYA YAMINI S, JANGHORBANI M. Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: a prospective population-based cohort study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91: 163-169.
- [33] ZHANG Y B, WANG H Y, PAN X F, TENG W P, SHAN Z Y. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12: e0175708. DOI: 10.1371/journal.pone.0175708.
- [34] SHEIKHI V, HEIDARI Z. Increase in thyrotropin is associated with an increase in serum prolactin in euthyroid subjects and patients with subclinical hypothyroidism[J/OL]. *Med J Islam Repub Iran*, 2021, 35: 167. DOI: 10.47176/mjiri.35.167.
- [35] LI N, LU Y, SI P, LI Z, QIN Y, JIAO X. The impact of moderately high preconception thyrotropin levels on ovarian reserve among euthyroid infertile women undergoing assisted reproductive technology[J]. *Thyroid*, 2022, 32: 841-848.
- [36] AKIN E Ö, AYCAN Z. Evaluation of the ovarian reserve in adolescents with Hashimoto's thyroiditis using serum anti-Müllerian hormone levels[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2018, 10: 331-335.
- [37] RAO M, WANG H W, ZHAO S H, LIU J, WEN Y, WU Z, et al. Subclinical hypothyroidism is associated with

- lower ovarian reserve in women aged 35 years or older[J]. *Thyroid*, 2020, 30: 95-105.
- [38] HOANG T D, STOCKER D J, CHOU E L, BURCH H B. 2022 update on clinical management of Graves disease and thyroid eye disease[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2022, 51: 287-304.
- [39] ANDERSEN S L, OLSEN J, LAURBERG P. Hypothyroidism and pregnancy loss: comparison with hyperthyroidism and diabetes in a Danish population-based study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85: 962-970.
- [40] ORTEGA-RODRÍGUEZ A C, MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ R, MONSIVÁIS-URENDA A, SERRANO-SOMAVILLAA, SÁNCHEZ-GUTIÉRREZ R, GONZÁLEZ-AMARO R, et al. Quantitative and functional analysis of PD-1⁺ NK cells in patients with autoimmune thyroid disease[J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105: dgaa569. DOI: 10.1210/clinem/dgaa569.
- [41] LEE S Y, PEARCE E N. Testing, monitoring, and treatment of thyroid dysfunction in pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106: 883-892.
- [42] WANG H N, GAO H W, CHI H B, ZENG L, XIAO W H, WANG Y R, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318: 2190-2198.
- [43] DHILLON-SMITH R K, MIDDLETON L J, SUNNER K K, CHEED V, BAKER K, FARRELL-CARVER S, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 1316-1325.
- [44] VAN DIJK M M, VISSENBERG R, FLIERS E, VAN DER POST J A M, VAN DER HOORN M P, DE WEERD S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10: 322-329.
- [45] DAL LAGO A, GALANTI F, MIRIELLO D, MARCOCCIA A, MASSIMIANI M, CAMPAGNOLO L, et al. Positive impact of levothyroxine treatment on pregnancy outcome in euthyroid women with thyroid autoimmunity affected by recurrent miscarriage[J/OL]. *J Clin Med*, 2021, 10: 2105. DOI: 10.3390/jcm10102105.
- [46] ZHANG J W, CHEN Y T, LI H Y, LI H. Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Int Med Res*, 2021, 49: 3000605211060675. DOI: 10.1177/03000605211060675.
- [47] WANG W W, MAO J Y, ZHAO J J, LU J M, YAN L, DU J L, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a selenoprotein P gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China[J]. *Thyroid*, 2018, 28: 1674-1681.
- [48] TONACCHERA M, CHIOVATO L, BARTALENA L, CAVALIERE A F, VITTI P. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides: a position paper on indications and safety in pregnancy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43: 257-265.

[本文编辑] 杨亚红