【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.02.012

病理妊娠专题

妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系

沈娟娟, 哈丽亚·哈力木别克, 王登兰, 蔡珏瑾, 木克达思·艾合买提

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2019D01C238)

作者单位: 830063 乌鲁木齐, 新疆医科大学第二附属医院产科

通信作者: 哈丽亚·哈力木别克, E-mail: wangdenglan888@163.com

【摘要】目的 探讨妊娠期亚临床甲状腺功能减退(SCH)患者血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)表达与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系。**方法** 选择2018年3月—2020年9月新疆医科大学第二附属医院产科收治妊娠期SCH患者52例作为观察组,并根据妊娠结局分为妊娠正常亚组42例、妊娠不良亚组10例,另选择同期非SCH孕妇35例作为对照组。观察比较各组孕妇血清IL-6、TNF- α 、IGF-1水平及血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、空腹血糖(FPG)、肾功能[血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、尿酸(UA)]和甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺激素(FT₄)],分析SCH孕妇血清IL-6、TNF- α 、IGF-1水平与血脂、甲状腺功能的关系。**结果** 与对照组比较,观察组孕妇血清IL-6、TNF- α 、TC、TG、LDL-C、TSH水平均明显升高($t/P=4.697/<0.001$ 、 $5.815/<0.001$ 、 $2.311/0.023$ 、 $2.214/0.030$ 、 $3.168/0.002$ 、 $2.245/0.027$),而IGF-1水平明显降低($t/P=2.959/0.004$);2组HDL-C、FPG、BUN、SCr、UA、FT₄、FT₃比较差异无统计学意义($P>0.05$)。妊娠不良亚组孕妇血清IL-6、TNF- α 水平明显高于妊娠正常亚组($t/P=2.706/0.009$ 、 $2.105/0.040$),而IGF-1水平明显低于妊娠正常亚组($t/P=2.335/0.024$)。Pearson相关分析结果显示,血清IL-6、TNF- α 均与TC、TG、LDL-C、HDL-C、TSH、FT₄、FT₃水平呈正相关,IGF-1与TSH呈负相关(P 均 <0.05)。**结论** 妊娠期SCH患者血清IL-6、TNF- α 水平升高,IGF-1水平降低,且与血脂、甲状腺功能及妊娠不良结局有关。

【关键词】 亚临床甲状腺功能减退,妊娠期;白介素-6;肿瘤坏死因子- α ;胰岛素样生长因子-1;血脂;甲状腺功能;妊娠结局;相关性

【中图分类号】 R581.2;R714.256

【文献标识码】 A

Relationship between serum IL-6, TNF- α , IGF-1 levels and blood lipids, thyroid function and pregnancy outcome in patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy Shen Juanjuan, Haliya Halimubieke, Wang Denglan, Cai Juejin, Mukedasi Aihemaiti. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830063, China

Corresponding author: Haliya Halimubieke, E-mail wangdenglan888@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2019D01C238)

【Abstract】 Objective To investigate the serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy. The relationship between the expression of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and blood lipid, thyroid function and pregnancy outcome. **Methods** From March 2018 to September 2020, 52 patients with SCH were selected as the observation group in the Obstetrics Department of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, and were divided into 42 normal pregnancy subgroups and 10 poor pregnancy subgroups according to the pregnancy outcome. In addition, 35 non-SCH pregnant women in the same period were selected as the control group. Observe and compare the serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in each group, IGF-1 level and blood lipid [total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)], fasting blood glucose (FPG), renal function [blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCR), uric acid (UA)] and thyroid function indicators [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroid hormone (FT₄)]. Analysis of serum IL-6 and TNF- α in pregnant women with SCH, the relationship between IGF-1 level and blood

lipid, thyroid function. **Results** Compared with the control group, the serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in the observation group, the levels of TC, TG, LDL-C and TSH increased significantly ($t/P=4.697/<0.001, 5.815/<0.001, 2.311/0.023, 2.214/0.030, 3.168/0.002, 2.245/0.027$), while the levels of IGF-1 decreased significantly ($t/P=2.959/0.004$); There was no significant difference in HDL-C, FPG, BUN, SCR, UA, FT₄ and FT₃ between the two groups ($P>0.05$). Serum IL-6 and TNF- α of pregnant women in poor pregnancy subgroup The level of IGF-1 was significantly higher than that of normal pregnancy subgroup ($t/P=2.706/0.009, 2.105/0.040$), while the level of IGF-1 was significantly lower than that of normal pregnancy subgroup ($t/P=2.335/0.024$). Pearson correlation analysis showed that serum IL-6 and TNF- α were positively correlated with TC, TG, LDL-C, HDL-C, TSH, FT₄, FT₃ levels, while IGF-1 was negatively correlated with TSH ($P<0.05$). **Conclusion** The level of serum IL-6 and TNF- α in patients with SCH increased and the level of IGF-1 decreased, which was related to blood lipid, thyroid function and adverse pregnancy outcome.

【Key words】 Subclinical hypothyroidism, pregnancy; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Insulin-like growth factor-1; Blood lipid; Thyroid function; Pregnancy outcomes; Correlation

亚临床甲状腺功能减退症(简称亚临床甲减)(subclinical hypothyroidism, SCH)是妊娠期女性常见的内分泌代谢疾病,临床上虽无明显症状,但以血清促甲状腺激素(TSH)升高而游离甲状腺素正常为主要病理特点^[1];多数认为,妊娠期 SCH 不及时干预可引起患者自然流产、早产、妊娠高血压和胎儿生长受限等多种母婴不良结局^[2-3]。目前,左旋甲状腺素(LT₄)是妊娠期 SCH 患者治疗的首选,但接受治疗的患者比例并不理想^[4]。因此,寻找准确、有效的早期筛查指标对妊娠期 SCH 治疗具有重要意义。既往研究表明,炎症反应及自身免疫反应在 SCH 发生过程中起着重要作用^[5-6]。血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)被报道在 SCH 合并妊娠期糖尿病的发病中起着重要作用^[7],但其与妊娠期 SCH 的研究未见报道。本研究观察妊娠期 SCH 患者血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 变化,分析其与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系,以期为妊娠期 SCH 早期诊断和治疗提供新线索,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 3 月—2020 年 9 月新疆医科大学第二附属医院产科收治 SCH 患者 52 例作为观察组,年龄 22~38(31.65 $\pm$ 3.02)岁;孕周 22~41(36.26 $\pm$ 3.10)周;孕次 0~2 次。同期选取非 SCH 孕妇 35 例作为对照组,年龄 20~39(32.16 $\pm$ 3.85)岁;孕周 20~40(35.50 $\pm$ 3.35)周;孕次 0~2 次。观察组根据妊娠结局分为妊娠不良亚组 10 例[年龄 24~37(31.85 $\pm$ 3.14)岁;孕周 24~42(37.25 $\pm$ 3.11)周]和妊娠正常亚组 42 例[年龄 22~36(31.15 $\pm$ 2.98)岁;孕周 22~40(36.12 $\pm$ 3.01)周]。2 组孕妇年龄、孕周和孕次等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(KY20180207008),孕妇及家属知情同意并签署知情

同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合妊娠期亚临床甲减的诊断标准^[8]且检查确诊;②均为单胎妊娠。(2)排除标准:①有服药史者;②合并有肿瘤、心脏、肝脏、高血压和糖尿病等疾病者;③有精神疾病者;④有下丘脑或垂体疾病者;⑤有血液系统疾病、自身免疫系统疾病及凝血功能障碍者;⑥临床资料不全、依从性较差,不愿参与本项研究者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 IL-6、TNF- α 及 IGF-1 检测:采集孕妇入院翌日清晨空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上层血清,置于 -80 $^{\circ}$ C 下保存备用。上述血清采用 ELISA 法检测 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平,IL-6、TNF- α ELISA 试剂盒购自南京建成生物工程公司,IGF-1 ELISA 试剂盒购自德国 DRG 公司。

1.3.2 血糖、血脂检测:采用 DXC800 型美国 Beckman Coulter 自动生化仪测定血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)。

1.3.3 肾功能指标检测:血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)和尿酸(UA)采用日立 7600-020 型全自动生化分析仪检测。

1.3.4 甲状腺功能指标检测:采用 Roche cobase 601 电化学发光法测定血清 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺激素(FT₄)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 检验进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 与对

照组比较, 观察组孕妇血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高, 而 IGF-1 水平明显降低 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 对照组与观察组孕妇血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Serum IL-6 and TNF of pregnant women in control group and observation group- α 、IGF-1 level comparison

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IGF-1 (μ g/L)
对照组	35	66.16 $\pm$ 4.84	306.07 $\pm$ 34.53	33.60 $\pm$ 3.17
观察组	52	71.40 $\pm$ 5.27	368.07 $\pm$ 56.29	30.92 $\pm$ 4.68
<i>t</i> 值		4.697	5.815	2.959
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.004

2.2 2 组不良结局发生情况及不同妊娠结局亚组血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 对照组孕妇出现早产、妊娠期高血压、胎儿生长受限、低出生体质量各 1 例; 观察组孕妇出现流产 3 例, 早产 2 例, 妊娠期高血压 1 例, 妊娠期糖尿病 3 例, 胎儿生长受限 3 例, 低出生体质量 4 例; 观察组孕妇妊娠不良结局总发生率为 30.77% (16/52), 明显高于对照组的 11.43% (4/35) ($\chi^2/P = 4.420/0.036$)。在 52 例妊娠期亚临床甲减患者中妊娠结局正常者有 42 例, 妊娠结局不良者 10 例; 与妊娠正常亚组比较, 妊娠不良亚组患者血清 IL-6、TNF- α 水平明显升高, 而 IGF-1 水平明显降低 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 2 亚组 SCH 孕妇血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 2 subgroup Serum IL-6 and TNF of pregnant women with SCH- α Comparison with IGF-1 level

组别	例数	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IGF-1 (μ g/L)
妊娠正常亚组	42	70.31 $\pm$ 4.95	357.30 $\pm$ 56.12	32.68 $\pm$ 4.69
妊娠不良亚组	10	75.01 $\pm$ 4.87	397.30 $\pm$ 43.14	29.01 $\pm$ 3.26
<i>t</i> 值		2.706	2.105	2.335
<i>P</i> 值		0.009	0.040	0.024

2.3 2 组血脂、血糖指标比较 与对照组比较, 观察

表 3 对照组与观察组孕妇血清血脂、血糖指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Tab.3 Comparison of serum lipid and glucose levels between the control group and the observation group

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C	FPG
对照组	35	5.20 $\pm$ 1.11	1.39 $\pm$ 0.33	2.90 $\pm$ 0.48	1.79 $\pm$ 0.32	4.82 $\pm$ 0.56
观察组	52	5.83 $\pm$ 1.33	1.64 $\pm$ 0.61	3.28 $\pm$ 0.59	1.83 $\pm$ 0.26	4.78 $\pm$ 0.61
<i>t</i> 值		2.311	2.214	3.168	0.719	0.358
<i>P</i> 值		0.023	0.030	0.002	0.473	0.721

组孕妇血清 TC、TG 和 LDL-C 水平明显升高 ($P < 0.05$), 但 HDL-C、FPG 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 2 组肾功能指标检测 2 组孕妇血清 BUN、SCr 和 UA 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 对照组与观察组孕妇血清 BUN、SCr、UA 指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of serum BUN, SCR, UA levels between control group and observation group

组别	例数	BUN (mmol/L)	SCr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)
对照组	35	2.85 $\pm$ 0.72	46.12 $\pm$ 9.02	245.28 $\pm$ 33.17
观察组	52	2.76 $\pm$ 0.64	42.88 $\pm$ 8.35	236.52 $\pm$ 31.28
<i>t</i> 值		0.693	1.955	1.425
<i>P</i> 值		0.490	0.053	0.157

2.5 2 组甲状腺功能指标比较 观察组血清 TSH 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而 2 组孕妇血清 FT4 和 FT3 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 对照组与观察组血清甲状腺功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.5 Comparison of serum thyroid function indicators between the control group and the observation group

组别	例数	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
对照组	52	3.29 $\pm$ 0.24	13.26 $\pm$ 3.05	4.23 $\pm$ 0.82
观察组	35	3.53 $\pm$ 0.60	13.15 $\pm$ 2.93	4.35 $\pm$ 0.76
<i>t</i> 值		2.245	0.193	0.796
<i>P</i> 值		0.027	0.847	0.428

2.6 血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 与血脂、甲状腺功能的相关性 将血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 分别与妊娠期亚临床甲减孕妇血脂指标 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和甲状腺功能指标 TSH、FT4、FT3 进行 Pearson 相关分析, 结果显示, 血清 IL-6、TNF- α 均与 TC、TG、LDL-C、HDL-C、TSH、FT4、FT3 水平呈正相关, IGF-1 与 TSH 呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能指标相关性分析

Tab. 6 Serum IL-6, TNF- α , Correlation analysis of IGF-1 level with blood lipid and thyroid function indicators

因素	IL-6		TNF- α		IGF-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
TC	0.640	<0.001	0.533	<0.001	-0.117	0.409
TG	0.665	<0.001	0.528	<0.001	-0.137	0.333
LDL-C	0.768	<0.001	0.695	<0.001	-0.204	0.146
HDL-C	0.542	<0.001	0.427	<0.001	-0.219	0.085
TSH	0.298	0.032	0.319	0.021	-0.277	0.047
FT4	0.672	<0.001	0.378	0.002	0.374	0.328
FT3	0.318	<0.001	0.517	<0.001	0.129	0.215

3 讨论

甲状腺是人体最重要的内分泌腺之一,在调节机体代谢、生长和发育等过程中发挥着重要作用;其分泌的甲状腺激素降低可引起脂肪和蛋白质的分解减慢,引发高血脂;在妊娠阶段,甲状腺不仅受到下丘脑—垂体—甲状腺轴的调节,还受到胎盘激素的影响;一旦甲状腺不能满足母体所需的甲状腺激素,则可能导致甲状腺功能减退;妊娠期 SCH 是甲状腺功能减退的一种,其患病人数约占妊娠期甲减人数的 90% 以上,因无明显症状而易被忽视^[9]。多数研究证实,妊娠期 SCH 可增加患者妊娠不良结局的风险,已受到医学界的关注与重视^[10-11]。

妊娠期 SCH 发病机制与甲状腺自身免疫功能受损有关^[12-13];炎症因子 IL-18 和高敏 C 反应蛋白共同参与了妊娠期 SCH 的病理过程^[14],但还有部分炎症因子与妊娠期 SCH 的关系并不完全清楚。IL-6 是一种重要的细胞因子,可由巨噬细胞、Th2 细胞和甲状腺细胞产生,在炎症反应和免疫调节等过程中发挥着重要作用;TNF- α 是一种由单核巨噬细胞产生的致炎因子,不仅可诱导黏附因子的表达促进细胞浸润,还可刺激单核细胞分泌 IL-6 和 IL-8 等细胞因子。李庆等^[15]研究指出,SCH 患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平明显高于健康对照者。高雁鸿等^[16]研究指出,血清 IL-6 是促进 SCH 进展为临床甲减的危险因素。IGF-1 是一种分子结构与胰岛素类似的多肽蛋白质,主要由肝脏合成,不仅可促进下丘脑生长激素释放激素的反馈调节,还可直接或间接地影响甲状腺功能,在甲状腺功能降低过程中发挥着重要的促生长效应。有研究指出,血清 IGF-1 在甲状腺功能减退患者中明显降低,其水平与甲状腺功能指标 TSH 呈负相关^[17]。有研究指出,SCH 合并妊娠期糖尿病患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平升高,而 IGF-1 水平降低;并且,IL-6、TNF- α 水平与 TSH 呈

正相关,而 IGF-1 与 TSH 呈负相关^[7],但三者与妊娠期 SCH 的研究未见报道。

本研究发现,妊娠期 SCH 患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平较非 SCH 孕妇明显升高,而 IGF-1 水平降低,与麦丽兰等^[18]研究结果相吻合。SCH 会造成血脂代谢紊乱,血清 TC 和 LDL-C 等升高^[19-20]。本研究也发现,在妊娠期 SCH 患者中存在血脂代谢紊乱。Kimura 等^[21]研究指出,在炎症反应条件下,IL-6 可调节肝细胞合成 hs-CRP,进而激活补体系统引起脂质沉积。杨华等^[22]在 2 型糖尿病亚临床甲状腺功能减退患者中发现,血清 hs-CRP 水平与脂代谢指标 TC、TG、LDL-C 呈正相关。本研究采用 Pearson 相关分析发现,血清 IL-6、TNF- α 水平与血脂指标 TC、TG、LDL-C 及 TSH 水平呈正相关,IGF-1 水平与 TSH 呈负相关。结果提示,IL-6 和 TNF- α 可能通过调节机体的免疫应答和炎症反应改变了血脂代谢和甲状腺功能,IGF-1 可通过直接或间接影响甲状腺功能,进而参与了妊娠期 SCH 发病过程。李桂梅等^[23]指出,妊娠期高血压综合征患者血清 IGF-1 水平随着病情的加重而降低,且与患者妊娠不良结局胎儿生长受限、胎儿窘迫、新生儿窒息和新生儿死亡的发生率呈负相关。本研究发现,妊娠期 SCH 患者妊娠不良结局的总发生率明显高于非 SCH 孕妇;并且妊娠结局不良患者血清 IL-6 和 TNF- α 水平明显高于正常妊娠者,而 IGF-1 水平明显低于正常妊娠者。结果提示,血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 与妊娠期 SCH 患者妊娠不良结局密切相关,检测其水平对评估妊娠期 SCH 患者母婴结局具有一定的预测价值。

综上所述,SCH 患者血清 IL-6、TNF- α 水平升高,IGF-1 水平降低,且与血脂、甲状腺功能及妊娠不良结局有关;检测血清 IL-6、TNF- α 和 IGF-1 水平可能对评估妊娠期 SCH 患者临床疗效和妊娠不良结局有一定的参考价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

沈娟娟:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;哈丽亚·哈力木别克:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;王登兰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;蔡珏瑾:进行统计学分析;木克达思·艾合买提:课题设计,论文撰写

参考文献

[1] 黄志伟,曾朝阳,宋武飞. 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.
Huang ZW, Zeng CY, Zhu WF. Research progress of subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019, 36(10):996-1000. DOI:10.7683/xyxyxb.2019.10.022.

- [2] 王利, 尹佳欢, 李怀芳. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退与后代智力水平及孕前体重指数的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(7): 1384-1387. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 07. 10.
- Wang L, Yin JH, Li HF. Correlation between subclinical hypothyroidism during pregnancy and offspring intelligence level and pre-pregnancy body mass index[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32(7): 1384-1387. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2017. 07. 10.
- [3] 郭媛, 张广意, 马淑琴. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症与妊娠结局关系的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2018, 40(5): 593-596. DOI: 10. 16050/j. cnki. issn1674-6309. 2018. 05. 025.
- Guo Y, Zhang GY, Ma SQ. Relationship between subclinical hypothyroidism in pregnancy and pregnancy outcome[J]. Journal of Ningxia Medical University, 2018, 40(5): 593-596. DOI: 10. 16050/j. cnki. issn1674-6309. 2018. 05. 025.
- [4] Spyridoula M, Raphael M, Yao X, et al. Variation in treatment practices for subclinical hypothyroidism in pregnancy; US national assessment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(9): 3893-3901. DOI: 10. 1210/jc. 2019-00057.
- [5] 胡曼, 李会强, 王淑萍, 等. 亚临床甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病患者白细胞介素-6, 超敏 C-反应蛋白, 血糖及胰岛功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(21): 4825-4828. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 21. 07.
- Hu M, Li HQ, Wang SP, et al. Effect of subclinical hypothyroidism on interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein, blood glucose and islet function in gestational diabetes mellitus[J]. Maternal & Child Health Care of China, 2018, 33(21): 4825-4828. DOI: 10. 7620/zgfybj. j. issn. 1001-4411. 2018. 21. 07.
- [6] 甘毓舒, 杨玉综, 王燕, 等. 妊娠期糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退患者炎症应激状态及凝血功能对妊娠结局的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019, 38(2): 113-115, 133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-1889. 2019. 02. 005.
- Gan YS, Yang YZ, Wang Y, et al. Effect of inflammatory stress status and coagulation function on pregnancy outcome in gestational diabetes mellitus patients with subclinical hypothyroidism[J]. Journal of International Reproductive Health/Family Planning, 2019, 38(2): 113-115, 133. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-1889. 2019. 02. 005.
- [7] 乔国显, 何亚萍. 甲状腺功能减退合并妊娠期糖尿病孕妇 IGF-1, IL-6, TNF- α 检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(7): 1037-1040. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 07. 029.
- Qiao GY, He YP. Clinical significance of IGF-1, IL-6 and TNF- α in pregnant women with hypothyroidism and gestational diabetes mellitus[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018, 25(7): 1037-1040. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2018. 07. 029.
- [8] 单忠艳. 妊娠期亚临床甲减的诊断标准[C]//中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. 2013: 107-108.
- [9] 独海玲. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血清叶酸, 维生素 B12, 同型半胱氨酸水平测定及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(16): 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 044.
- Du HL. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine levels in subclinical hypothyroidism during pregnancy and their clinical significance[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2016, 37(16): 2314-2316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2016. 16. 044.
- [10] 余广彤, 王慧艳, 陈丽云, 等. 妊娠晚期亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(11): 738-742. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 11. 005.
- She GT, Wang HY, Chen LY, et al. Effect of subclinical hypothyroidism in third trimester on pregnancy outcome[J]. Chinese Journal of Perinatal Medicine, 2014, 17(11): 738-742. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2014. 11. 005.
- [11] 武美丽, 宋颖颖, 李丽. 亚临床甲状腺功能减退对妊娠结局的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(11): 1653-1655. DOI: 10. 19381/j. issn. 1001-7585. 2018. 11. 047.
- Wu ML, Song YY, Li L. Effect of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes[J]. China Health Care & Nutrition, 2018, 31(11): 1653-1655. DOI: 10. 19381/j. issn. 1001-7585. 2018. 11. 047.
- [12] Angela L, Sonia BA. Autoimmune thyroiditis and myasthenia gravis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 169. DOI: 10. 3389/fendo. 2017. 00169.
- [13] Eleonore F, Richard W. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases[J]. Front Immunol, 2017, 8: 521. DOI: 10. 3389/fimmu. 2017. 00521.
- [14] 郑建霞, 刘殿卿. IL-18, hs-CRP 在亚临床甲减孕妇血清中的变化及其意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(12): 1248-1250. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2015. 12. 016.
- Zheng JX, Liu DQ. Changes and significance of serum levels of IL-18 and hs-CRP in pregnant women with subclinical hypothyroidism[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2015, 22(12): 1248-1250. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2015. 12. 016.
- [15] 李庆, 谢菲, 王筱景, 等. 非特异性免疫指标与亚临床甲状腺功能减退症的关系研究[J]. 现代实用医学, 2016, 28(9): 1141-1142, 1150. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-0800. 2016. 09. 007.
- Li Q, Xie F, Wang XJ, et al. Relationship between non-specific immune indexes and subclinical hypothyroidism[J]. Modern Practical Medicine, 2016, 28(9): 1141-1142. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-0800. 2016. 09. 007.
- [16] 高雁鸿, 王桂英, 程宇甫, 等. 亚临床甲状腺功能减退转归的影响因素[J]. 山西大同大学学报: 自然科学版, 2018, 34(2): 45-47. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0874. 2018. 02. 015.
- Gao YH, Wang GY, Cheng YF, et al. Influencing factors of prognosis of subclinical hypothyroidism[J]. Journal of Shanxi Datong University: Natural Science Edition, 2018, 34(2): 45-47. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-0874. 2018. 02. 015.
- [17] 杨建军, 毛利娜, 杨利, 等. 血清胰岛素样生长因子 1 与内脂素在甲状腺功能亢进患者中的变化及临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(12): 2096-2100. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2019. 12. 027.
- Yang JJ, Mao LN, Yang L, et al. Changes and clinical significance of serum insulin-like growth factor 1 and visfatin in patients with hyperthyroidism[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019, 26(12): 2096-2100. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006-1703. 2019. 12. 027.

12. 027.
- [18] 麦丽兰,陈静,汤礼宾,等. 亚临床甲状腺功能减退症合并妊娠期糖尿病对患者生化指标及妊娠结局影响分析[J]. 中国医药科学, 2020, 10(2): 70-73. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 02. 020.
- Mai LL, Chen J, Tang LB, et al. Effects of subclinical hypothyroidism combined with gestational diabetes mellitus on biochemical indexes and pregnancy outcomes[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2020, 10(2): 70-73. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 02. 020.
- [19] 曹凯凤,明亚琼,龚丽,等. 血清 IL-17A、IL-6 与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及妊娠结局的关系[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6): 619-623. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 013.
- Cao KF, Ming YQ, Gong L, et al. The relationship between serum IL-17A, IL-6 and subclinical hypothyroidism during pregnancy and pregnancy outcome[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(6): 619-623. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 013.
- [20] 丁海榕. 亚临床甲状腺功能减退患者糖脂代谢水平及肾功能变化分析[J]. 中国保健营养, 2018, 28(10): 213-214. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 10. 262.
- Ding HR. Changes of glucose and lipid metabolism and renal function in subclinical hypothyroidism[J]. *China Health Care & Nutrition*, 2018, 28(10): 213-214. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-7484. 2018. 10. 262.
- [21] Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(22): 12394. DOI: 10. 3390/IJMS222212394.
- [22] 杨华,王述进,左红,等. 脂代谢指标、血清 hs-CRP 水平在 2 型糖尿病亚临床甲状腺功能减退患者中的表达及其意义[J]. 医学临床研究, 2017, 34(12): 2312-2314, 2317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 12. 008.
- Yang H, Wang SJ, Zuo H, et al. Expression and significance of lipid metabolism index and serum hs-CRP level in subclinical hypothyroidism patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical Research*, 2017, 34(12): 2312-2314, 2317. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-7171. 2017. 12. 008.
- [23] 李桂梅,庄婵娟,吴美红. 血清 VEGF, sFlt-1, IGF-1 与妊娠期高血压综合征母婴预后关系研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26): 2880-2882, 2934. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2015. 26. 009.
- Li GM, Zhuang CJ, Wu MH. Relationship between serum VEGF, sFlt-1, IGF-1 and maternal and infant prognosis of hypertensive syndrome during pregnancy[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2015, 24(26): 2880-2882, 2934. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-8849. 2015. 26. 009.

(收稿日期:2022-07-07)

(上接 175 页)

- [6] Xu JH, Lu SJ, Wu P, et al. Molecular mechanism whereby paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor in rat haemorrhagic shock model[J]. *Int Wound J*, 2020, 17(3): 735-741. DOI: 10. 1111/iwj. 13329.
- [7] 赵会荣,高慧莉. 妊娠期高血压患者血清 MCP-1、PECAM-1 组织因子表达及临床意义[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(8): 1702-1706. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-8189. 2021. 08. 035.
- [8] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3): 161-169. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-9408. 2016. 03. 001.
- [9] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 64-71.
- [10] 于静,刘丹,王静远. 子痫前期孕妇血清 25-羟维生素 D、凝血功能及生化指标等检测对其妊娠结局的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(7): 753-756. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2021. 07. 024.
- [11] Combs DJ, Gray KJ, Schulman S, et al. Associations of thrombocytopenia, transaminase elevations, and transfusion with laboratory coagulation tests in women with preeclampsia: a cross-sectional study[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2021, 46(1): 102972. DOI: 10. 1016/j. ijoa. 2021. 102972.
- [12] 任丹玉,王永红. 凝血功能指标和血小板参数对子痫前期及其严重程度的辅助诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(22): 2698-2704. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2019. 00. 436.
- [13] 刘燕,刘永霞,薛娇,等. 血小板参数、凝血功能指标与妊娠晚期子痫前期的相关性分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(11): 1771-1773. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2021. 11. 052.
- [14] 王玉萍. 血小板参数、凝血功能检查在妊娠晚期子痫前期的相关性分析[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(5): 121-122. DOI: 10. 13638/j. issn. 1671-4040. 2019. 05. 063.
- [15] 沈佳琳,高昕,蒋亚冰. 轻度血小板减少对子痫前期严重程度和妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(20): 4660-4663. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2021. 20. 008.
- [16] 徐畅,李昀晖,张文,等. 子痫前期患者凝血功能变化检测指标及其防治[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2): 113-116. DOI: CNKI: SUN: SFCZ. 0. 2019-02-014.
- [17] 韦艳,应燕萍,凌瑛,等. 导管留置大鼠局部血栓形成及一氧化氮和组织因子血清水平变化[J]. 微循环学杂志, 2020, 30(3): 1-4, 10. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-1740. 2020. 03. 001.
- [18] Witkowski M, Friebel J, Tabaraie T, et al. Metformin is associated with reduced tissue factor procoagulant activity in patients with poorly controlled diabetes[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(4): 809-813. DOI: 10. 1007/s10557-020-07040-7.
- [19] 杨丹,田海山,李校堃. 成纤维细胞生长因子 5 的研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(3): 117-124. DOI: 10. 13523/j. cb. 1905012.
- [20] 刁晓艳,何燕. CYP17A1 联合 FGF5 基因多态性与高血压的相关性评价[J]. 贵州医药, 2021, 45(2): 174-176. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-744X. 2021. 02. 002.
- [21] Seo HR, Jeong HE, Joo HJ, et al. Intrinsic FGF2 and FGF5 promotes angiogenesis of human aortic endothelial cells in 3D microfluidic angiogenesis system[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 28832. DOI: 10. 1038/srep28832.

(收稿日期:2022-09-22)