· 综　述 ·

妊娠期母体低甲状腺素血症与后代神经精神发育*

刘爱华，龚珣，单忠艳，滕卫平

摘　要：低甲状腺素（T4）血症即低 T4 血症，是指游离甲状腺素（FT4）降低而促甲状腺激素（TSH）水平在正常范围内，是亚临床甲状腺激素缺乏的一种现象。妊娠期母体低 T4 血症可以影响后代脑发育，包括对学习、认知、记忆、运动的影响，以及对精神疾病发生的影响。本文就妊娠期母体低 T4 血症对后代脑发育的人群研究和可能的机制进行综述，旨在为相关研究提供新思路。

关键词：低甲状腺素（T4）血症；妊娠；后代；神经精神发育

中图分类号：R 195.4　**文献标志码**：A　**文章编号**：1001-0580(2017)07-1155-06　DOI：10.11847/zgggws2017-33-07-34

Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and offspring neurodevelopment

LIU Ai-hua, GONG Xun, SHAN Zhong-yan, et al (*Liaoning Provincial Key Laboratory of Endocrine Diseases, Endocrine Institute of China Medical University, Department of Endocrinology and Metabolism, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning Province* 110001, China)

Abstract: Hypothyroxinemia is defined as the presence of low maternal thyroxine (T4) in the absence of thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation, which is a kind of phenomenon of subclinical thyroid hormone deficiency. Maternal hypothyroxinemia has adverse effects on fetal neurodevelopment, such as learning, cognition, memory, motor, and the onset of neuropsychiatric diseases in progeny. We review the studies on the relationship between maternal hypothyroxinemia and fetal neurodevelopment, as well as the possible mechanisms.

Key words: hypothyroxinemia; pregnancy; offspring; neurodevelopment

甲状腺激素对于胎儿、新生儿的脑发育至关重要。胎儿脑发育的第一阶段发生在妊娠前 20 周（即妊娠前半期），大部分的神经发育均在此阶段内完成，而胎儿的甲状腺功能在妊娠 18 ~ 20 周才完全建立，因此，胎儿第一阶段脑发育依赖的甲状腺激素几乎完全来源于母体[1-2]。如果母体在妊娠前半期存在甲状腺激素缺乏，即使是轻微的，也可能对后代脑发育产生不同程度的负面影响。低甲状腺素（thyroxine, T4）血症指游离甲状腺素（free thyroxine, FT4）降低而促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone, TSH）在正常范围内，是亚临床甲状腺激素缺乏的一种现象。足够的甲状腺激素对于轴突伸长、树突分支、神经元迁移、分化、增生和突触形成是必须的[3-7]。甲状腺激素水平不足与神经发育异常密切相关[8]。人群研究发现孕期母体低 T4 血症可导致后代神经智力和精神运动发育异常[9-12]。动物实验可见后代出现大脑结构和功能的改变，这些改变均与认知和精神运动功能障碍密切相关[13]。为此，本文就妊娠期母体低 T4 血症对后代脑发育的人群研究和可能的机制进行综述，旨在为相关研究提供新思路。

1　对母体低 T4 血症的认识

1.1　*母体低 T4 血症的定义*　目前，关于母体低 T4 血症的诊断标准仍未达成一致。大多数研究中，母体低 T4 血症被定义为母体 FT4 低于第 2.5 个百分位数或者第 10 个百分位数，而 TSH 水平则在正常范围内[14-15]。2011 年美国甲状腺协会制定的妊娠指南中将母体低 T4 血症定义为 TSH 在正常范围内，而 FT4 水平低于正常参考范围的第 5 个百分位数或者第 10 个百分位数[16]。然而，不同的研究对母体低 T4 血症的定义仍有差别，这些均将对疾病的患病率计算产生一定影响。实践中，不是每个研究均会制定妊娠特异性的甲状腺功能参考范围，低 T4 血症诊断时百分比切点值的选择、血清标本甲状腺功能测定的实验方法、居住地的碘营养状况、甲状腺自身抗体水平等因素均可使各项研究结果之间难以进行比较[17]。

* **基金项目**：国家自然科学基金（81570709）；国家科技部“十二五”科技支撑计划二级课题（2014BAI06B02）；辽宁省教育厅一般项目（L2015577）；辽宁省教育厅重点实验室基础研究项目（LZ2014035）

作者单位：中国医科大学附属第一医院内分泌科 中国医科大学内分泌研究所 辽宁省内分泌疾病重点实验室，辽宁 沈阳 110001

作者简介：刘爱华（1981 - ），女，辽宁沈阳人，主治医师，博士，研究方向：妊娠期甲状腺疾病与后代发育。

通讯作者：单忠艳，E-mail：shanzhongyan@medmail.com

数字出版日期：2017 - 7 - 17 15:50

数字出版网址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1234.R.20170717.1550.002.html

1.2　流行病学调查结果　荷兰进行的鹿特丹出生儿童发育研究是一项前瞻性研究，Finken 等[14]分析了其中 1 765 个母子对，怀孕初期 FT4 低于第 10 个百分位数被定义为低 T4 血症，患病率为 9.9%。著名的鹿特丹后代研究表明，在碘充足的地区，怀孕初期妇女轻微和严重的低 T4 血症分别被定义为 FT4 浓度低于 11.76 pmol/L（第 10 个百分位数）和 10.96 pmol/L（第 5 个百分位数），患病率分别为 8.5% 和 4.3%[18]。一项轻度缺碘地区的人群研究中，FT4 参考范围被界定为 9.5 ~ 23.9 pmol/L，高达 54.41% 的孕早期妇女存在低 FT4 血症[19]。一项对妊娠早期亚临床甲状腺激素缺乏的研究中，对碘适量地区的孕早期妇女进行分析，将 FT4 低于参考范围的 10 个百分位数、第 5 个百分位数、第 2.5 个百分位数分别定义为轻度低 T4 血症、中度低 T4 血症、重度低 T4 血症，患病率分别为 9.1%、4.0%、2.0%[15,20]。因此，妊娠期低 T4 血症是一个常见的临床问题，在碘缺乏地区更为常见。

1.3　母体低 T4 血症的可能原因　许多因素均可导致孕妇低 T4 血症，包括环境内分泌干扰物、甲状腺自身抗体、轻度缺碘、致甲肿因素等[21-22]，在一项对妊娠早期亚临床甲状腺激素缺乏的研究中发现单纯铁缺乏也是低 T4 血症的一个独立危险因素[23]。其中，轻度碘缺乏是孕产妇低 T4 血症最常见的原因之一。当碘水平很低，一碘酪氨酸（monoiodotyrosine，MIT）和二碘酪氨酸（diiodotyrosine，DIT）的比值增加，导致三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T3）与 T4 比值升高。怀孕期间，机体产生的甲状腺素增加 50%，同时肾小球滤过率增高会增加碘的流失，随着碘的进一步流失，甲状腺会根据机体的需要将 T4 转化为 T3，进而维持碘的水平，这些均会造成妊娠期母体低 T4 血症，研究发现胎儿组织大多数的 T3 来源于母体 T4，这会对胎儿造成非常不利的影响[24-25]。致甲肿药物，包括丙基硫氧嘧啶（propylthiouracil，PTU）和甲硫咪唑（thiamazole，MMI），用作抗甲状腺药物，可以抑制甲状腺激素的合成和中断 T4、T3 间转换。此外，甲状腺自身抗体，如甲状腺过氧化物酶抗体是甲状腺自身免疫的敏感标志物，自身免疫性甲状腺疾病在孕妇中发病率大约为 5% ~ 20%[26]。有研究发现抗体可以损害产妇甲状腺功能，孕期自身抗体阳性也存在低 T4 血症的风险[27]。研究表明，妊娠期母体低 T4 血症人群甲状腺自身抗体阳性的患病率与整个怀孕人群抗体阳性的患病率均为 7% ~ 8%，差异无统计学意义[20,28]，因此甲状腺自身免疫对妊娠期母体低 T4 血症的影响存在争议。环境污染物是另外一种可以在妊娠期导致 T4 选择性降低的原因，Pearce 等[29]总结了其可能影响甲状腺激素代谢、作用的方式。近来，Männistö 等[30]首先报道了碘充足地区妊娠妇女的身体质量指数（body mass index，BMI）与 FT4 呈负相关，后续多个研究均发现类似结果[31-34]。可能与外周组织脱碘酶增加，脂肪组织分泌过多的瘦素刺激了 T4 向 T3 转换相关[35-37]。

2　妊娠期母体低 T4 血症对后代神经精神发育的影响

2.1　妊娠期母体低 T4 血症对后代认知、学习、记忆的影响　50 年前，Man 等[38-41]进行了一项前瞻性研究，旨在观察妊娠期母体低 T4 血症与后代神经发育的关系，研究纳入了 1 394 名妊娠妇女，其中 36 例被诊断为低 T4 血症，15 例接受足量的甲状腺素替代治疗，其后代的发育情况与甲状腺功能正常妇女后代发育情况无明显差异。1999 年，Haddow 等[42]在《New England Journal of Medicine》上发表具有开拓性的研究结果，该研究对 25 216 名妊娠 17 周孕妇血清 TSH 水平进行检测，筛选出妊娠中期甲状腺功能障碍的孕妇 62 例，匹配 124 例健康孕妇作为对照，对其分娩的孩子（7 ~ 9 岁）进行了 15 项检测，包括智商、注意力、语言、阅读能力、学校表现、视觉 – 运动表现，结果显示，观察组儿童的平均智商（intelligence quotient，IQ）分较对照组低 4 分，其中未治疗组儿童的平均 IQ 分较对照组低 7 分；给予母亲 T4 治疗组儿童的平均 IQ 分与对照组无差异。可见，即使妊娠妇女的甲减是轻微的或者是无症状的，胎儿的神经发育也可能受到损伤；如果对妊娠期的甲减给予 T4 治疗，儿童智力将不受影响。同年，Pop 等[43]的报告也得出一致的结论，该研究对妊娠 12 周的妇女进行了 FT4 检测，并在婴儿出生后 10 个月时对其神经精神系统的发育进行贝利智测量表评价，结果发现，妊娠 12 周时 FT4 水平低于第 5 个百分位数和第 10 个百分位数以下的孕妇，其后代神经精神系统评分较匹配的对照组的孩子分别低 14.1 分和 7.4 分。此课题组在 1、2 岁时对这些儿童的神经精神系统进行再次评价，证实了产后 10 个月时得出的研究结果[44]。有研究于 2006 年回顾性分析了 1 160 名妊娠妇女在妊娠 16 ~ 20 周的甲状腺功能指标，并应用贝利婴幼儿测评表对其后代（24 ~ 28 个月）进行智力和运动测评，研究结果显示，低 T4 血症组后代的智力发育评分较对照组降低 9.3 分，运动评分较对照组降低 7.57 分，证实了妊娠早期母亲低 T4 血症可以导致后代 1 ~ 2 岁运动发育指数的降低[12]。Henrichs 等[18]分析了鹿特丹后代研究队列，在孕 13 周采用妊娠特异性甲状腺功能参考范围，将轻度、重度低 T4 血症分别定义为

低于第 10 个百分位数、第 5 个百分位数，于产后 18 个月对其后代完成麦克阿瑟交际发育父母调查问卷，于产后 30 个月完成语言发育调查问卷、测量儿童语言和非语言认知功能的父母调查问卷，结果显示，孕早期 TSH 与后代认知结局无关，孕早期 FT4 水平增加可降低后代 30 个月时表达性语言发育延迟发生风险，而轻度、重度母体低 T4 血症与各年龄段表达语言迟缓的风险增高有关，严重母体低 T4 血症还可预测非语言认知延迟的发生风险[18]。Finken 等[14]分析了 1 765 个母子对在怀孕中位数为 90 d 时检测的血清甲状腺功能，在孩子 5 ~ 6 岁时进行的阿姆斯特丹神经心理任务测定结果发现，妊娠早期母体低 T4 血症与后代 5 ~ 6 岁阶段的反应时间以及反应速度的稳定性有关，而与视觉眼肌运动能力无关。

Ghassabian 等[45]通过 Generation R 研究队列，将怀孕早期 FT4 低于第 5 个百分位数定义为低 T4 血症，在后代 6 岁时应用 2 种荷兰非语言智力测试方法检测孩子的 IQ 值，结果显示病例组 IQ 值较甲状腺功能正常组后代低 4.3 分；同时首次通过磁共振比较后代 8 岁时脑部形态学变化，研究纳入了 27 个病例组和 625 个正常对照组人群，尽管存在 IQ 值的差异，但在脑部形态学未见明显变化，这可能与样本量较少有关；亦可能与低 T4 血症导致后代脑部损伤是局部的，在大体影像学上差别不明显有关。Korevaar 等[46]同样分析了 Generation R 研究队列纳入了 3 839 个母子对，对孩子 6 岁时检测 IQ 值或者 8 岁时进行头部磁共振检查，可见孕期低的或者高的母体 FT4 浓度与后代 IQ 值、灰质体积和皮层体积均相关，即孕期母体 FT4 水平与后代 IQ 值呈现倒置的“U”形曲线。近来，针对芬兰北部出生队列的分析结果可见，妊娠期母体低 T4 血症可使男性后代复课的风险增加 5.5 倍[47]。上述研究均提示妊娠期母体低 T4 血症可影响后代的脑发育，而 Craig 等[48]则得出了阴性结果，这可能与孕期母体甲状腺功能的检测时期为孕 15 ~ 20 周，而不是胚胎甲状腺功能尚未完善的孕早期。

2.2　妊娠期母体低 T4 血症对后代运动的影响

众所周知，妊娠期母体临床甲减不仅可以导致后代智力发育评分降低，同样可以导致运动发育评分降低。Costeira 等[49]在中度碘缺乏的葡萄牙地区进行了一项大型队列研究，孕早期 FT4 低于 25 个百分位数被诊断为低 T4 血症，可见孕早期母体 FT4 水平是后代 18、24 个月运动发育指数的主要决定因素，孕早期母体低 T4 血症后代出现轻 - 重度运动发育延迟是甲状腺功能正常组的 2.1 倍，且行为的改变早在后代 12 个月时就已经出现，新生儿自身的甲状腺功能水平并不能影响后来的发育情况。许多研究表明，不仅在碘缺乏地区出现上述情况，在碘充足地区孕期母体低 T4 血症的后代同样出现运动发育延迟[12,43-44]但也有研究得出的是阴性的结论[48,50]。Julvez 等[50]研究中，对照组选择的是 FT4 最低切点值以上的所有人群，此前已经提到 FT4 与后代 IQ 值、灰质以及皮层体积呈倒“U”形曲线，高于正常值的 FT4 值可能与神经发育呈负相关，而研究者在分析 FT4 水平时并未考虑 TSH 水平，因此文中的“母体低 T4 血症”可能包括母体低 T4 血症和临床甲减，而这些因素可能导致阴性结果的出现。Craig 等[48]在研究中对母体低 T4 血症的定义是通过孕中期母体血清甲状腺功能进行的，这可能错过了甲状腺激素在神经发育作用中重要的时间窗。

2.3　妊娠期母体低 T4 血症对后代精神疾病的影响

2.3.1　妊娠期母体低 T4 血症与后代孤独症　孤独症是常见的精神疾病之一，诊断标准主要包括非言语交流方面的社会交往障碍、言语交流方面的障碍、局限性兴趣和重复刻板的行为模式 3 个方面。流行病学调查结果表明，孤独症的患病率为 1% ~ 2%，有 45% 的患者伴有智力发育迟滞，32% 的患者伴有退行性改变，平均发病年龄为 1.78 岁，病死率高于同年龄同性别人群的 2.8 倍[51]。Román 等[52]通过鹿特丹后代研究结果显示，在 4 039 对母子队列中检测母亲妊娠早期甲状腺功能，并在孩子 6 岁时进行父母问卷调查，内容包括社会交往（Social Responsiveness Scale，SRS）问卷和行为发育（Child Behavior Checklist，CBCL）问卷，结果发现孕早期严重低 T4 血症使后代孤独症发生风险增加了近 4 倍，后续的研究也得出了同样的结论[53-54]。Hoshiko 等[55]采用新生儿 T4 水平间接评估其在宫内的甲状腺激素水平，用以评估母体甲状腺素水平与后代的孤独症的关系，可见婴儿严重低 T4 血症（低于第 3 百分位数）有更高的孤独症发病风险。Van 等[56]再次通过荷兰的母子队列，以孕早期 FT4 低于第 10 个百分位数定义为低 T4 血症，通过孕期、产后的 5 个不同时点测量胎儿、婴儿头的大小，结果发现母体低 T4 血症与胎儿、婴儿头部体积增大均有关。而孤独症儿童往往表现头部过大[57]，或许应进一步研究这些因素的相关性。

2.3.2　妊娠期母体低 T4 血症与后代注意缺陷多动障碍（attention deficit - hyperactivity disorder，ADHD）　ADHD 是儿童及青少年时期常见的神经发育障碍性疾病之一，中国的发病率约为 3% ~ 5%，且男性多于女性。其主要表现为注意障碍、活动过度、感觉异常、冲动、情感障碍、适应障碍、学习困难等，是一种神经发育障碍疾病。早在 1993 年，

Hauser 等[58]已经发现存在 TH 受体 β 基因突变的人群患有 ADHD 风险明显增加,随后存在上述受体突变的转基因鼠表现出明显的 ADHD 样行为,包括多动、学习能力缺陷[59]。2004 年 Vermiglio 等[54]调查了 16 例轻度碘缺乏地区患有低 T4 血症的妇女和 11 例碘充足地区的妇女,发现低 T4 血症妇女的后代中有 11 例发生了 ADHD,而对照组的后代均未发生 ADHD,提出了低 T4 血症可能通过影响甲状腺激素受体敏感性或降低细胞内 T3 与核受体结合而影响后代 ADHD 的发生。丹麦学者 Andersen 等[53]回顾性研究了 30 295 对孕期患有甲状腺功能异常的女性及其单胎孩子,结果发现孕期未诊断或直至产前未经治疗的甲亢能够增加后代 ADHD 的患病风险,(调整 *HR* 值为 1.23),孕期诊断并治疗的甲状腺疾病无明显相关。Modesto 等[60]通过简化的 Conners' 家长评定量表评估 8 岁的孩子是否存在 ADHD 样行为,在排除了诸如性别、种族等其他独立混杂因素后,得出妊娠早期的母体低甲状腺素血症会使后代出现更多的 ADHD 症状,即使排除 TPOAb 阳性的人群,结论也是一致的。而 Soldin 等[61]采用同样的评估方法,得出新生儿低 T4 血症与后代 ADHD 的发生不相关。

2.3.3　妊娠期母体低 T4 血症与其他精神疾病及行为发育异常　Welham 等[62]通过对来自 7 个国家的出生队列进行总结发现,精神分裂症的发生与产前神经发育紊乱、产后认知功能受损均有关,这些改变又与母体妊娠期低 T4 血症对后代神经发育所造成的影响类似。Gyllenberg 等[63]分析了芬兰精神分裂症的产前研究队列,将低 T4 血症定义为孕中期 TSH 正常,FT4 低于第 10 个百分位数,结果发现即使调整了相关干扰因素,母体妊娠期低 T4 血症仍可增加 1.8 倍后代精神分裂症的发生风险。Kooistra 等[64]分析了 2 组人群,一组是 108 对孕 12 周伴有低 T4 血症(低于第 10 个百分位数)的产妇和其新生儿(病例组),另一组是 96 对孕早期 FT4 值介于第 50 百分位数和第 90 百分位数之间的产妇和其新生儿 (对照组);在新生儿出生后 3 周进行新生儿行为评估量表的评定,在孕 12 周、24 周、32 周分别化验母体甲状腺功能,结果显示病例组新生儿行为评估量表的分数明显降低;回归分析结果表明,仅是孕早期 FT4 而非 TSH 或者是孕晚期的 FT4 是新生儿行为发育的一个重要预测因子,孕早期低 T4 血症是构成 3 周新生儿严重的神经发育障碍的危险因素。

3　妊娠期母体低 T4 血症影响后代脑发育的可能机制

脊椎动物中,甲状腺激素首先在甲状腺合成,然后被运送到不同的组织和器官,发挥调节生长、成熟等作用。中枢神经系统从胎儿到成人期的发育是甲状腺激素的一个重要作用目标,对甲状腺激素最大的易感期发生在大脑发育的早期阶段[64-65]。足够的甲状腺激素水平在发育的关键时期是至关重要的,因此母体低 T4 血症可能导致后代神经发育异常。据报道,神经元可能存在 T4 敏感性、特异性,血清 T4 水平与星形胶质细胞密度呈正相关,与少突胶质细胞密度呈负相关,T4 通过作用于共同前体进而调控神经胶质的生产的平衡[64]。有研究证实,在大脑发育的过程中,T4 缺乏可能会改变一些基因的表达。胎儿大脑神经元一氧化氮合酶的增加影响新皮层神经元的生成和生存。然而,妊娠期甲状腺激素缺乏是 T4 的缺乏,而不是 T3,且可能通过 T4 的补充治疗纠正不良后果[66]。

有学者通过轻度碘缺乏饮食、抗甲药,甚至手术等方法,建立了低 T4 血症、一过性甲状腺激素缺乏、轻度甲减动物模型,研究母体低 T4 血症或者短暂的甲状腺激素缺乏对后代脑发育的影响。有研究发现孕早期缺碘饮食致母鼠低甲状腺素血症(因血清量过少未检测 TSH)可以导致仔鼠大脑皮质神经元由里向外迁移的速度受损,大脑皮质发育减慢;且大脑皮质的躯体感觉区和海马的细胞组织结构也受到影响[67]。这是孕早期母体低甲状腺素血症对后代胎脑组织结构发育影响的最早的、最直接的证据。该研究组于 2004 年对母鼠短暂的中等程度的甲状腺功能缺乏对仔鼠脑发育的影响作了研究,结果发现,孕早中期(E12 ~ E15)应用 MMI 进行短暂干预的大鼠,大脑皮质细胞由里向外的迁移减慢,大脑皮质和海马的组织结构发育异常,同时发现同等刺激下,短暂、中度甲状腺激素缺乏组的仔鼠行为学发生不良改变;在 E13 期(相当于人类孕早期)即应用甲状腺素治疗的母鼠,其仔鼠的脑发育与对照组无明显差别,而在 E15 期(相当于人类孕中期)应用甲状腺素治疗的母鼠,其仔鼠的脑发育则较对照组缓慢[9]。即在孕早期及时应用甲状腺素治疗母亲的甲状腺激素缺乏可以逆转其对后代脑发育的不良影响,而延迟的治疗是无效的。

Wang 等[68]应用低碘(3 ~ 5 μg/d)饮食建立低 T4 血症母鼠模型,研究发现,发育期低 T4 血症的毒性作用可以导致学习、记忆能力的损伤,后代磷脂酰肌醇 3 - 激酶(phosphoinositide 3 - kinase, PI3K)通路的表达降低可能与这些毒性作用所致的长时程增强效应(long - term potentiation, LTP)损伤有关。对边缘性碘缺乏所致的低 T4 血症母鼠后代进行研究发现,LTP 出现轻度损伤,进而出现树突棘发育异常,Rac1 信号通路在细胞骨架的异常作用可能导致

上述改变[69]。动物模型的建立尚有局限性,譬如轻度碘缺乏饮食在尚未出现甲状腺功能改变的同时已经可以影响后代神经发育[70],而轻度甲减的动物模型甲状腺功能中 FT4、FT3、TSH 均存在改变,目前的研究已经证实,T3、TSH 均可能对后代脑发育产生影响[65,71-72]。因此,目前尚需建立更具代表性的低 T4 血症动物模型,为进一步的机制研究奠定基础。

4 小　结

妊娠期母体低 T4 血症可以影响后代脑发育,包括对学习、认知、记忆、运动能力的影响以及对精神疾病发生的影响。目前尚需重复上述研究,建立单独的队列进行进一步研究,同时应当考虑是否需要干预以及何时需要干预等相关问题。目前相关的机制研究尚少,可能与动物模型建立方法受限等有关。由此可见,应该积极寻找一种具有代表性的动物模型的建立方法,为后续的机制研究奠定基础。

中国公共卫生 CPH

参考文献

[1] Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis[J]. N Engl J Med, 1989, 321(1): 13-16.

[2] Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, et al. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1993, 77(6): 1719-1722.

[3] Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function[J]. Thyroid, 2003, 13(11): 1005-1012.

[4] Chen C, Zhou Z, Zhong M, et al. Thyroid hormone promotes neuronal differentiation of embryonic neural stem cells by inhibiting STAT3 signaling through TRα1[J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(14): 2667-2681.

[5] Patel J, Landers K, Li H, et al. Thyroid hormones and fetal neurological development[J]. J Endocrinol, 2011, 209(1): 1-8.

[6] König S, Moura Neto V. Thyroid hormone actions on neural cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2002, 22(5-6): 517-544.

[7] Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocorticogenesis alters neuronal migration[J]. Endocrinology, 2004, 145(9): 4037-4047.

[8] 单忠艳,于晓会,腾卫平. 妊娠期甲状腺功能减退症的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 28(5): 289-293.

[9] 单忠艳,滕卫平. 甲状腺疾病与妊娠[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2006, 26(5): 295-302.

[10] Henrichs J, Ghassabian A, Peeters RP, et al. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 79(2): 152-162.

[11] Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy[J]. Pediatrics, 2006, 117(1): 161-167.

[12] Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(6): 825-829.

[13] Opazo MC, Gianini A, Pancetti F, et al. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring[J]. Endocrinology, 2008, 149(10): 5097-5106.

[14] Finken MJ, van Eijsden M, Loomans EM, et al. Maternal hypothyroxinemia in early pregnancy predicts reduced performance in reaction time tests in 5- to 6-year-old offspring[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(4): 1417-1426.

[15] Zhang X, Yao B, Li C, et al. Reference intervals of thyroid function during pregnancy: self-sequential longitudinal study versus cross-sectional study[J]. Thyroid, 2016, 26(12): 1786-1793.

[16] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. 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.

[17] Dosiou C, Medici M. Management of endocrine disease: isolated maternal hypothyroxinemia during pregnancy: knowns and unknowns[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(1): R21-38.

[18] Henrichs J, Bongers-Schokking JJ, Schenk JJ, et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4227-4234.

[19] Suárez-Rodríguez M, Azcona-San Julián C, Alzina de Aguilar V. Hypothyroxinemia during pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child[J]. Int J Dev Neurosci, 2012, 30(6): 435-438.

[20] Shan ZY, Chen YY, Teng WP, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(1): 37-42.

[21] Román GC. Autism: transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents[J]. J Neurol Sci, 2007, 262(1-2): 15-26.

[22] 胡伟婷,关海霞,滕卫平. 环境内分泌干扰物对甲状腺影响[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(2): 306-309.

[23] Yu X, Shan Z, Li C, et al. Iron deficiency, an independent risk factor for isolated hypothyroxinemia in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in China[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(4): 1594-1601.

[24] Wang Y, Wang Y, Dong J, et al. Developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism limit dendritic growth of cerebellar purkinje cells in rat offspring: involvement of MAP2 and stathmin[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2014, 40(4): 398-415.

[25] De Escobar GM, Ares S, Berbel P, et al. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development[J]. Semin Perinatol, 2008, 32(6): 380-386.

[26] Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health[J]. Endocr Rev. 2010, 31(5): 702-755.

[27] Poppe K, Glinoer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy[J]. Hum Reprod Update, 2003, 9(2): 149-161.

[28] Moleti M, Lo Presti VP, Mattina F, et al. Gestational thyroid function abnormalities in conditions of mild iodine deficiency: early screening versus continuous monitoring of maternal thyroid status[J]. European Journal of Endocrinology, 2009, 160(4): 611-617.

[29] Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid[J]. Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, 2009, 23(6): 801-813.

[30] Männistö T, Surcel HM, Ruokonen A, et al. Early pregnancy reference intervals of thyroid hormone concentrations in a thyroid antibody-negative pregnant population[J]. Thyroid, 2011, 21(3): 291-298.

[31] Han C, Li C, Mao J, et al. High body mass index is an indicator of maternal hypothyroidism, hypothyroxinemia, and thyroid-peroxidase antibody positivity during early pregnancy[J]. Biomed Res Int, doi: 10.1155/2015/351831.

[32] Gowachirapant S, Melse-Boonstra A, Winichagoon P, et al. Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinaemia in iodine-deficient pregnant women[J]. Maternal and Child Nutrition, 2014, 10(1): 61-71.

[33] Pop VJ, Biondi B, Wijnen HA, et al. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women[J]. Clinical Endocrinology, 2013, 79(4): 577-583.

[34] Haddow JE, Craig WY, Palomaki GE, et al. Impact of adjusting for the reciprocal relationship between maternal weight and free thyroxine during early pregnancy[J]. Thyroid, 2013, 23(2): 225 – 230.
[35] Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2010, 95(8): 3614 – 3617.
[36] Reinehr T. Obesity and thyroid function[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 316(2): 165 – 171.
[37] Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, et al. Circulating leptin and thyroid dysfunction[J]. European Journal of Endocrinology, 2003, 149(4): 257 – 271.
[38] Man EB, Brown JF, Serunian SA. Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny[J]. Annals of Clinical and Laboratory Science, 1991, 21(4): 227 – 239.
[39] Man EB, Jones WS. Thyroid function in human pregnancy. V. Incidence of maternal serum low butanol-extractable iodines and of normal gestational TBG and TBPA capacities; retardation of 8-month-old infants[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1969, 104(6): 898 – 908.
[40] Man EB, Jones WS, Holden RH, et al. Thyroid function in human pregnancy. 8. Retardation of progeny aged 7 years; relationships to maternal age and maternal thyroid function[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1971, 111(7): 905 – 916.
[41] Man EB, Serunian SA. Thyroid function in human pregnancy. IX. Development or retardation of 7-year-old progeny of hypothyroxinemic women[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1976, 125(7): 949.
[42] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child[J]. N Engl J Med, 1999, 341(26): 549 – 555.
[43] Pop VJ, Kuijpens JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 50(2): 149 – 155.
[44] Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 59(3): 282 – 288.
[45] Ghassabian A, El Marroun H, Peeters RP, et al. Downstream effects of maternal hypothyroxinemia in early pregnancy: nonverbal IQ and brain morphology in school-age children[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2014, 99(7): 2383 – 2390.
[46] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes and Endocrinology, 2016, 4(1): 35 – 43.
[47] Päkkilä F, Männistö T, Hartikainen AL, et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance[J]. Thyroid, 2015, 25(12): 1363 – 1374.
[48] Craig WY, Allan WC, Kloza EM, et al. Mid-gestational maternal free thyroxine concentration and offspring neurocognitive development at age two years[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97(1): E22 – 28.
[49] Costeira MJ, Oliveira P, Santos NC, et al. Psychomotor development of children from an iodine-deficient region[J]. J Pediatr, 2011, 159(3): 447 – 453.
[50] Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment[J]. Epidemiology, 2013, 24(1): 150 – 157.
[51] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism[J]. Lancet, 2014, 383(9920): 896 – 910.
[52] Román GC, Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, et al. Association of gestational maternal hypothyroxinemia and increased autism risk[J]. Ann Neurol, 2013, 74(5): 733 – 742.
[53] Andersen S, Laurberg P, Wu CS, et al. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: a Danish nationwide cohort study[J]. BJOG, 2014, 121(11): 1365 – 1374.
[54] Vermiglio F, Lo Presti VP, Moleti M, et al. Attention deficit and hyperactivity disorders in the offspring of mothers exposed to mild-moderate iodine deficiency: a possible novel iodine deficiency disorder in developed countries[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(12): 6054 – 6060.
[55] Hoshiko S, Grether JK, Windham GC, et al. Are thyroid hormone concentrations at birth associated with subsequent autism diagnosis? [J]. Autism Res, 2011, 4(6): 456 – 463.
[56] Van Mil NH, Steegers-Theunissen RP, Bongers-Schokking JJ, et al. Maternal hypothyroxinemia during pregnancy and growth of the fetal and infant head[J]. Reproductive Sciences, 2012, 19(12): 1315 – 1322.
[57] Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism[J]. JAMA, 2003, 290(3): 337 – 344.
[58] Hauser P, Zametkin AJ, Martinez P, et al. Attention deficit-hyperactivity disorder in people with generalized resistance to thyroid hormone[J]. New England Journal of Medicine, 1993, 328(14): 997 – 1001.
[59] McDonald MP, Wong R, Goldstein G, et al. Hyperactivity and learning deficits in transgenic mice bearing a human mutant thyroid hormone beta1 receptor gene[J]. Learning and Memory, 1998, 5(4 – 5): 289 – 301.
[60] Modesto T, Tiemeier H, Peeters RP, et al. Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children[J]. JAMA Pediatr, 2015, 169(9): 838 – 845.
[60] Soldin OP, Nandedkar AK, Japal KM, et al. Newborn thyroxine levels and childhood ADHD[J]. Clin Biochem, 2002, 35(2): 131 – 136.
[62] Welham J, Isohanni M, Jones P, et al. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies[J]. Schizophrenia Bulletin, 2009, 35(3): 603 – 623.
[63] Gyllenberg D, Sourander A, Surcel HM, et al. Hypothyroxinemia during gestation and offspring schizophrenia in a national birth cohort[J]. Biological Psychiatry, 2016, 79(12): 962 – 970.
[64] Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy[J]. Pediatrics, 2006, 117(1): 161 – 167.
[65] Ahmed OM, El-Gareib AW, El-Bakry AM, et al. Thyroid hormones states and brain development interactions[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(2): 147 – 209.
[66] Zoeller RT, Rovet J. Timing of thyroid hormone action in the developing brain: clinical observations and experimental findings[J]. J Neuroendocrinol, 2004, 16(10): 809 – 818.
[67] Lavado-Autric R, Auso E, Garcia-Velasco JV, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny[J]. J Clin Invest, 2003, 111(7): 1073 – 1082.
[68] Wang Y, Wei W, Wang Y, et al. Neurotoxicity of developmental hypothyroxinemia and hypothyroidism in rats: impairments of long-term potentiation are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathway[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 271(2): 257 – 265.
[69] Min H, Dong J, Wang Y, et al. Marginal iodine deficiency affects dendritic spine development by disturbing the function of rac1 signaling pathway on cytoskeleton[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 437 – 449.
[70] Zhang L, Zhai X, Liu Y, et al. Treatment with iodine in pregnant rats with marginal iodine deficiency improves cell migration in the developing brain of the progeny[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2212 – 2221.
[71] Morreale de Escobar G, Ares S, Berbel P, et al. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development[J]. Semin Perinatol, 2008, 32(6): 380 – 386.
[72] Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone[J]. J Neuroendocrinol, 2008, 20(6): 784 – 794.

收稿日期： 2017-06-24 （郭薇编辑 解学魁校对）

中国公共卫生 CPH