

妊娠期亚临床甲状腺功能减退对 小于胎龄儿的影响因素分析

张保丽^{1,2}, 吴倩岚², 邵 琰², 徐 蓉^{1,2}

(1. 苏州市立医院/南京医科大学附属苏州医院, 江苏 苏州 215002; 2. 苏州市妇幼保健院/
苏州市妇幼保健计划生育服务中心, 江苏 苏州 215131)

[摘要]目的 通过回顾性研究探讨亚临床甲状腺功能减退对小于胎龄儿的影响。方法 选取2019—2021年苏州市分娩的孕妇及其子女为研究对象,提取孕产妇妊娠早期产检信息和检验指标,新生儿出生信息如体重、性别等资料从出生记录中获取,按照妊娠期甲状腺功能分为正常组和亚临床甲状腺功能减退组,采用二元 Logistic 回归分析探索亚临床甲状腺功能减退组各因素与小于胎龄儿的关联。结果 最终共纳入 86 089 例有效样本,小于胎龄儿(SGA)检出率 4.91%。正常组和亚临床甲状腺功能减退组妊娠早期体质指数(BMI)($OR=0.90, 95\%CI: 0.89\sim 0.92$; $OR=0.90, 95\%CI: 0.86\sim 0.94$)和经产妇($OR=0.60, 95\%CI: 0.54\sim 0.67$; $OR=0.60, 95\%CI: 0.41\sim 0.88$)是 SGA 的影响因素($P<0.01$);正常组妊娠早期血清游离甲状腺素(FT4)($OR=1.02, 95\%CI: 1.01\sim 1.03$)、促甲状腺激素(TSH)($OR=1.14, 95\%CI: 1.10\sim 1.20$)和少数民族($OR=1.32, 95\%CI: 1.06\sim 1.64$)是 SGA 的危险因素($P<0.05$),孕妇的妊娠经历是小于胎龄儿的保护因素($OR=0.87, 95\%CI: 0.78\sim 0.96, P=0.005$)。而亚临床甲状腺功能减退组未观察到此种关联。结论 经产妇、妊娠经历和妊娠早期合理的体重范围是 SGA 的保护因素。妊娠期亚临床甲状腺功能减退群体采取的治疗干预措施是有效的。

[关键词]妊娠期;亚临床甲状腺功能减退;小于胎龄儿;影响因素

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.05.010

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)05-0070-05

Factors associated with small for gestational age infants in pregnant women with subclinical hypothyroidism

ZHANG Baoli^{1,2}, WU Qianlan², SHAO Yan², XU Rong^{1,2}

(1. *Suzhou Municipal Hospital/The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Suzhou 215002, China*; 2. *Suzhou Maternal and Child Health Care Hospital/Suzhou Maternal and Child Health and Family Planning Service Center, Jiangsu Suzhou 215131, China*)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of subclinical hypothyroidism (SCH) on small for gestational age (SGA) infants through a retrospective study. **Methods** Pregnant women who delivered in Suzhou from 2019 to 2021 and their offspring were included. Maternal data from early pregnancy examinations and laboratory tests were extracted, and neonatal information such as birth weight and sex was obtained from birth records. According to thyroid function during pregnancy, participants were divided into a normal group and an SCH group. Binary logistic regression analysis was performed to examine the associations between various factors and SGA in the SCH group. **Results** A total of 86 089 eligible cases were included, with an SGA incidence of 4.91%. In both the normal group and the SCH group, early pregnancy body mass index (BMI) ($OR=0.90, 95\%CI: 0.89-0.92$; $OR=0.90, 95\%CI: 0.86-0.94$) and multiparity ($OR=0.60, 95\%CI: 0.54-0.67$; $OR=0.60, 95\%CI: 0.41-0.88$) were significantly associated with SGA ($P<0.01$). In the normal group, early pregnancy serum free thyroxine (FT4) ($OR=1.02, 95\%CI: 1.01-1.03$), thyroid stimulating hormone (TSH) ($OR=1.14, 95\%CI: 1.10-1.20$), and minority ethnicity ($OR=1.32, 95\%CI: 1.06-1.64$) were identified as risk factors for SGA ($P<0.05$), whereas maternal reproductive history was a protective factor ($OR=0.87, 95\%CI: 0.78-0.96, P=0.005$). However, these associations were not observed in the SCH group. **Conclusion** Multiparity, maternal reproductive history, and an appropriate body mass index in early pregnancy are protective factors against SGA. Therapeutic interventions in pregnant women with SCH appear to be effective.

[Key words] pregnancy; subclinical hypothyroidism; small for gestational age infant; influential factor

[收稿日期]2025-04-07

[基金项目]苏州市 PM10、PM2.5 污染与先天性心脏病发生风险关联性的时间序列研究(F202129)

[作者简介]张保丽(1991—),女,主治医师,主要从事母胎医学相关研究。

[通讯作者]徐 蓉,副主任医师。

小于胎龄儿 (small for gestational age infant, SGA) 会增加死胎、新生儿死亡发生的风险,增加了儿童短期和长期的多种疾病的发生风险,且近年来 SGA 发生率在全球呈上升趋势^[1-2]。影响 SGA 的发生因素有很多,妊娠期亚临床甲状腺功能减退 (sub-clinical hypothyroidism, SCH) 是一种甲状腺功能异常,多项研究报道, SCH 与不良妊娠和新生儿结局的风险增加有关^[3-4],但目前 SCH 与 SGA 的相关研究结论不一致。因此本研究采用回顾性研究,调查苏州市小于胎龄儿发生率和亚临床甲状腺功能减退的患病率,探讨亚临床甲状腺功能减退对子代小于胎龄儿的影响,为预防不良妊娠结局的发生和制定我国不同孕期 SCH 检出界值提供参考依据,同时为亚临床甲状腺功能减退群体提供保健要点提供可能的数据支持。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在苏州市分娩的孕产妇及其子女为研究对象,纳入标准有:①妊娠早期完成甲状腺功能检查;②单胎活产儿;③新生儿出生信息全。排除标准:①双胎;②离群值;③胎龄 <28 周和 >42 周。孕产妇和儿童健康信息来源于江苏省妇幼健康信息系统。本文中所有调取的信息包括母亲和新生儿出生信息,均通过了苏州市立医院伦理委员会审查(批号:K-2022-020-K01)。

1.2 研究方法

从江苏省妇幼健康信息系统提取 2019 年 1 月到 2021 年 12 月孕产妇一般情况,包括年龄、民族、妊娠早期体质指数 (body mass index, BMI)、孕次、产次和妊娠早期检验指标,如妊娠早期空腹血糖、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、促甲状腺素 (thyroid stimulating hormone, TSH), TSH 水平由医疗机构检验科完成采血和检测工作,新生儿出生信息如体重、性别等资料由助产士记录。

1.3 妊娠早期亚临床甲状腺功能减低和小于胎龄儿的界定

①妊娠早期亚临床甲状腺功能减退的定义和分

组:根据《孕产期甲状腺疾病防治管理指南》^[5],亚临床甲状腺功能减退诊断标准为: TSH > 参考范围上限 (或妊娠早期 4.0 mU/L), 且 FT4 在正常范围。本文根据妊娠早期 TSH 水平分为正常组 [TSH < 4.0 mU/L, FT4 正常且甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 阴性], 和亚临床甲状腺功能减退组 (TSH ≥ 4.0 mU/L 且 FT4 在正常范围), 亚临床甲状腺功能减退组包括妊娠前已确诊和妊娠期新确诊的所有患者, 根据血清 TSH 水平和 TPOAb 阳性与否选择不同的治疗方案, 严格按照孕产期甲状腺疾病防治管理指南执行。②小于胎龄儿的定义: 参照我国 2020 年不同胎龄新生儿出生体重标准^[6], 新生儿出生体重低于同性别同胎龄平均出生体重的第 10 百分位数 (P_{10}) 为小于胎龄儿。

1.4 统计学分析

EpiData 3.1 用于数据管理, SPSS 19.0 版本用于统计分析。计数资料以频数 (百分比) [$n(\%)$] 表示, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。对定量资料采用方差分析, 如孕妇年龄、妊娠早期 BMI、孕次、产次、妊娠早期血糖水平、FT4 水平均进行方差齐性检验和正态性分析, 数据均呈正态分布, 方差齐。定性资料采用 χ^2 分析。采用二元 Logistic 回归分析探索妊娠期亚临床甲减各因素与小于胎龄儿的关联, 以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 样本特征

本文采用回顾性研究, 只保留单胎活产儿, 纳入妊娠早期甲状腺功能正常和已确诊亚临床甲状腺功能减退的孕妇及其子女进入研究, 共 86 089 例, 其中亚临床甲状腺功能减退组 4 976 例 (患病率为 5.78%), 正常组 81 113 例; 小于胎龄儿检出率 4.91%。

2.2 妊娠期亚甲减组与正常组一般特征分布

孕妇年龄、妊娠早期空腹血糖、妊娠早期 FT4、妊娠早期 TSH 在亚临床甲状腺功能减退组和正常组间差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。

表 1 亚临床甲状腺功能减退组与正常组一般特征分布 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ Table 1 Distribution of general characteristics between the SCH group and the normal group $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

一般特征	亚临床甲状腺功能减退组(n=4 976)	正常组(n=81 113)	F/χ^2	P 值
孕妇年龄(岁)	28.39±4.65	28.63±4.28	15.018	<0.001
妊娠早期 BMI(kg/m ²)	22.05±3.20	21.01±3.17	0.657	0.418
妊娠早期空腹血糖(mmol/L)	4.65±0.47	4.68±0.49	14.518	<0.001
妊娠早期 FT4(pmol/L)	13.79±2.61	14.04±2.80	37.168	<0.001
妊娠早期 TSH(mU/L)	6.09±4.89	1.37±0.76	68.15	<0.001
民族			30.817	<0.001
汉族	4 814(96.78)	79 433(97.95)		
其他少数民族	160(3.22)	1 662(2.05)		
孕次(次)			0.080	0.780
1	1 561(31.37)	25 286(31.18)		
≥2	3 415(68.63)	55 812(68.82)		
产次(次)			0.190	0.670
0	2 146(43.37)	35 121(43.68)		
≥1	2 802(56.63)	45 276(56.32)		

2.3 妊娠期亚甲减和正常组与小于胎龄儿的二元 Logistic 回归分析

研究发现,在正常和妊娠期亚临床甲状腺功能减退两组人群中,妊娠早期 BMI($OR=0.90, 95\%CI:0.89\sim0.92$; $OR=0.90, 95\%CI:0.86\sim0.94$)和经产妇($OR=0.60, 95\%CI:0.54\sim0.67$; $OR=0.60, 95\%CI:0.41\sim0.88$)可降低小于胎龄儿的发生风险($P<0.01$)。正常组中妊娠早期 FT4 水平

($OR=1.02, 95\%CI:1.01\sim1.03$)、TSH 水平($OR=1.14, 95\%CI:1.10\sim1.20$)和其他少数民族($OR=1.32, 95\%CI:1.06\sim1.64$)增加了小于胎龄儿的发生风险($P<0.01$),与初次妊娠相比,有过妊娠经历的孕妇降低了小于胎龄儿的发生风险($OR=0.87, 95\%CI:0.78\sim0.96, P=0.005$);而亚临床甲状腺功能减退组中未发现此种关联($P>0.05$),见表 2。

表 2 妊娠期亚临床甲状腺功能减退组和正常组与小于胎龄儿的二元 Logistic 回归分析

Table 2 Binary logistic regression analysis of SGA in the SCH group and normal groups

指标	亚临床甲状腺功能减退组						正常组					
	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P	β	S.E.	Wald χ^2	OR	95%CI	P
孕妇年龄(岁)	-0.009	0.016	0.350	0.99	0.96~1.02	0.550	-0.001	0.005	0.100	1.00	0.99~1.01	0.750
妊娠早期 BMI(kg/m ²)	-0.100	0.023	20.620	0.90	0.86~0.94	<0.001	-0.100	0.006	258.840	0.90	0.89~0.92	<0.001
妊娠早期空腹血糖(mmol/L)	-0.170	0.140	1.400	0.84	0.64~1.12	0.240	-0.005	0.037	0.018	1.00	0.93~1.07	0.890
妊娠早期 FT4(pmol/L)	0.011	0.024	0.210	1.01	0.96~1.06	0.650	0.020	0.006	9.980	1.02	1.01~1.03	0.002
妊娠早期 TSH(mU/L)	-0.007	0.016	0.210	0.99	0.96~1.02	0.650	0.130	0.022	36.830	1.14	1.10~1.20	<0.001
民族为其他少数民族 [*]	-0.320	0.400	0.660	0.73	0.33~1.58	0.420	0.280	0.110	6.320	1.32	1.06~1.64	0.012
孕次≥2 次 ^A	-0.100	0.190	0.290	0.90	0.63~1.30	0.590	-0.140	0.051	7.830	0.87	0.78~0.96	0.005
产次≥1 次 [#]	-0.520	0.200	6.950	0.60	0.41~0.88	0.008	-0.510	0.053	90.930	0.60	0.54~0.67	<0.001

注:^{*}以民族为汉族作为对照;^A以孕次为 1 次作为对照组;[#]以产次为 0 次作为对照组。本文将既往研究报道的可能影响小于胎龄儿的因素,如母亲年龄、民族、孕次、产次、妊娠早期 BMI 和妊娠早期空腹血糖水平作为协变量。

3 讨论

本研究是以人群为基础的大样本回顾性研究,探索了亚临床甲状腺功能减退与 SGA 的关联。结果显示,SGA 检出率为 4.91%,位于国内外其他研究报告的中间水平^[7-8]。本文 SCH 患病率为 5.78%,目前国内外报告的亚临床甲状腺功能减退的患病率差异较大,约为 4%~17.8%^[9-11],主要原因有孕期不同、诊断标准各异、地域和碘营养状态不同等因素。

3.1 妊娠早期 FT4、TSH 水平与 SGA 的关联

本文发现正常组妊娠早期 FT4、TSH 水平会增加 SGA 发生的风险,但在亚临床甲状腺功能减退组此种关联性无统计学意义,与国内外其他结果一致^[12-13],而目前有关妊娠期 SCH 与妊娠结局的关联结论尚未统一,这可能与 SCH 定义存在不一致、实验室在不同妊娠时期 TSH 参考范围缺乏统一标准等导致的治疗干预方案不统一和样本量过小及研究对象的选择偏倚、SGA 定义不统一等有关^[14-16],这可能与 SCH 组接受治疗干预不可分,根据指南, SCH 组患者根据血清 TSH 水平和 TPOAb 阳性与否选择不同的左甲状腺素治疗方案,药物治疗可改善患者的甲状腺功能水平和血清学指标如 FT4 或 TSH, Nazarpour 等人^[17]的一项随机对照试验研究结果显示 LT4 治疗可降低 TPOAb 阳性女性早产的风险,但是也存在如样本量较少、随访时间有限等局限性。未来仍需要大量研究去探索和验证妊娠期 SCH 诊断、治疗及其对子代出生结局和以后生长发育的影响。

3.2 妊娠早期 BMI 水平、产次和民族与 SGA 的关联

本文发现亚临床甲状腺功能减退孕产妇的妊娠早期 BMI 水平和产次增加会降低 SGA 的发生风险,且与本文的妊娠期甲功正常组结果一致,与国内的其他研究结果也保持一致^[18-19]。一项 Meta 分析结果显示,对于 BMI 正常和超重的女性, BMI 增加会降低 SGA 的发生风险,且对于 BMI 小于正常范围的女性,增加 BMI 对 SGA 发生风险的降低效果更明显^[19],本文结果显示在正常组和亚临床甲状腺功能减退组均呈现此种关联,可能的关联机制目前尚不清楚。本文发现经产妇发生 SGA 的风险低于

初产妇,且这一关联效应与湖南省一项研究结果一致^[20],可能的原因有经产妇具有生育经验,孕期保健意识更强等^[18]。此外,本文还发现正常人群中少数民族会增加 SGA 的发生风险,这与南京市一项研究结果一致^[21],这可能与经济条件、文化程度、风俗习惯及生活方式等差异导致的孕产妇保健意识较差有关。但妊娠期亚甲减组民族与 SGA 的关联差异无统计学意义,可能与亚临床甲状腺功能减退孕产妇接收到的保健知识较多有关。

3.3 优势与局限性

本文的优势在于,是基于人群为基础的大样本回顾性研究,亚临床甲状腺功能减退的诊断标准和小于胎龄儿的分类标准均基于我国最新发布的国内标准、规范^[5-6]。本文存在的局限性有, SGA 可能的高危因素如母亲孕期教育程度、家庭人均经济情况等本研究未收集、回顾性研究较依赖现有的数据如缺失或者填写错误将会对研究有影响,此外本文亚临床甲状腺功能减退患者群体有药物干预治疗,其在结果外推上尚存在局限性。本研究表明, SGA 受多因素影响,孕妇应注重孕期保健,关注体重的增长和妊娠期甲状腺功能,亚临床甲状腺功能减退孕妇应得到更多的保健知识,采取有效的综合措施减少 SGA 的发生。

[参考文献]

- [1] Sacchi C, Marino C, Nosarti C, et al. Association of intrauterine growth restriction and small for gestational age status with childhood cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(8): 772-781.
- [2] Xiang L, Li X, Mu Y, et al. Maternal characteristics and prevalence of infants born small for gestational age[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(8): e2429434.
- [3] Wang S, Teng W P, Li J X, et al. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy[J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(3): 322-325.
- [4] Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study[J]. Thyroid, 2014, 24(11): 1642-1649.
- [5] 田勃, 王海宁, 洪天配. 2022 年中国《孕产期甲状腺疾病防

- 治管理指南》解读[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(11): 893-897.
- [6]首都儿科研究所, 九市儿童体格发育调查协作组. 中国不同出生胎龄新生儿出生体重, 身长和头围的生长参照标准及曲线[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 738-746.
- [7]沈蕊, 郑睿敏, 王立聪, 等. 妊娠期糖尿病患者体重增长情况及与母婴不良结局的相关性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(3): 50-57.
- [8]Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a drivers meta-analysis of 12 european cohorts [J]. J Epidemiol Community Health, 2015, 69(9): 826-833.
- [9]Dong A C, Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. Thyroid, 2019, 29(2): 278-289.
- [10]Li J, Xu Y, Cai Y, et al. Association of differential metabolites with small intestinal microflora and maternal outcomes in subclinical hypothyroidism during pregnancy [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 779659.
- [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]Carty D M, Doogan F, Welsh P, et al. Thyroid stimulating hormone (TSH) ≥ 2.5 mU/L in early pregnancy: prevalence and subsequent outcomes [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 210: 366-369.
- [13]董雪娜, 李娟霞, 陈超. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症患者使用左甲状腺素钠早期治疗的效果及对妊娠结局的影响 [J]. 系统医学, 2023, 8(10): 155-158.
- [14]Maraka S, Ospina N M, O'Keeffe D T, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. Thyroid, 2016, 26(4): 580-590.
- [15]Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, et al. Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Thyroid, 2024, 34(4): 519-530.
- [16]吴跃跃, 马玲, 高翠君, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局及围产儿的影响 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(3): 169-172.
- [17]Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease [J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(2): 253-265.
- [18]林翔, 林丽华, 危喜贞, 等. 高龄初、经产妇与适龄经产妇妊娠结局比较 [J]. 临床医学, 2021, 41(12): 4-7.
- [19]Goto E. Dose-response association between maternal body mass index and small for gestational age: a meta-analysis [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(2): 213-218.
- [20]李辉霞, 谭丹凤, 肖娟, 等. 湖南省乙型肝炎病毒感染孕妇早产、低出生体重和小于胎龄儿发生率及相关因素分析 [J]. 现代预防医学, 2023, 50(19): 3512-3518.
- [21]秦小玲, 刘顺, 郭雪峰, 等. 南宁市武鸣区壮族人群小于胎龄儿的影响因素研究 [J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 24-28.

[专业责任编辑: 冯 玲]

[中文编辑: 牛 惠; 英文编辑: 陈子怡]