

• 养育照护与生长发育专栏 •

母亲孕早期甲状腺激素水平与新生儿出生体格发育及肛门生殖器距离的关联

王霞^{1,2}, 谢珍珍^{1,2}, 奚健雅^{1,2}, 王鑫^{1,3}, 杨岚^{1,2}, 苗茂华¹, 王志凯^{1,3}, 谭晖², 梁红¹

1. 上海市生物医药技术研究院, 上海市疾病与健康基因组学重点实验室, 国家卫生健康委员会生育调节药械重点实验室, 上海 200237; 2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200237; 3. 上海计生所医院

摘要: **目的** 探讨母亲孕期甲状腺激素(THs)水平波动与新生儿出生体格发育及肛门生殖器距离(AGD)的关联,为促进母婴健康提供依据。**方法** 基于2016年9月—2018年4月在浙江嘉善建立的出生队列,纳入772对具有孕早期THs浓度、新生儿体格发育和AGD数据的母子对。据WHO儿童生长发育标准计算年龄别体重Z评分(WAZ)、年龄别身长Z评分(LAZ)、年龄别头围Z评分(HCZ)和身长别体重Z评分(WLZ)。采用多元线性回归模型分析母亲THs水平与新生儿出生体格指标的关联,并按性别分层分析其与出生AGD的关联。**结果** 相较于游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)中水平组(4.19~4.98 pmol/L),母亲孕期FT3高水平组(>4.98 pmol/L)新生儿的WAZ、LAZ、HCZ以及WLZ分别增加0.23(95%CI: 0.07~0.38)、0.06(95%CI: 0.00~0.12)、0.24(95%CI: 0.05~0.42)和0.28(95%CI: 0.05~0.51)。与FT3中水平组比较,FT3低水平组(<4.19 pmol/L)与男婴AGD_{AP}更长有关($\beta=1.59$, 95%CI: 0.20~2.99, $P<0.05$),女婴中未见显著关联($P>0.05$),甲状腺抗体阴性亚组分析结果与主分析一致。**结论** 母亲孕早期FT3水平较高与新生儿出生时WAZ、LAZ、HCZ和WLZ较高有关,FT3水平较低与男婴AGD_{AP}较长有关,与女婴AGD无明显关联。本研究为母亲孕早期甲状腺功能与子代出生体格发育和生殖健康的关联提供了更多流行病学证据。

关键词: 甲状腺激素; 肛门生殖器距离; 出生体格; 前瞻性队列研究

中图分类号: R179 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2026)05-0538-06 doi:10.11852/zgetbjzz2025-0751

Associations of maternal thyroid hormone levels during early pregnancy with neonatal anthropometric measures and anogenital distance

WANG Xia^{1,2}, XIE Zhenzhen^{1,2}, XI Jianya^{1,2}, WANG Xin^{1,3}, YANG Lan^{1,2}, MIAO Maohua¹,
WANG Zhikai^{1,3}, TAN Hui², LIANG Hong¹1. Shanghai Institute for Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Shanghai-MOST Key Laboratory of Health and Disease Genomics, NHC Key Laboratory of Reproduction Regulation, Shanghai 200237, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200237, China;
3. Shanghai Family Planning Institute Hospital

Corresponding authors: WANG Zhikai, E-mail: kailike521@163.com; TAN Hui, E-mail: htan@fudan.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the associations of maternal thyroid hormone (TH) levels during early pregnancy with neonatal anthropometric measures and anogenital distance (AGD), so as to provide reference for maternal and child health. **Methods** A total of 772 mother-infant pairs from the Jiashan Birth Cohort established between September 2016 and April 2018 were included, with available data on first-trimester TH levels, neonatal anthropometric measures, and AGD. Weight-for-age Z-score (WAZ), length-for-age Z-score (LAZ), head circumference-for-age Z-score (HCZ), and weight-for-length Z-score (WLZ) were calculated according to the WHO Child Growth Standards. Multivariate linear regression models were used to examine the associations between maternal TH levels and neonatal anthropometric indicators, and sex-stratified analysis was conducted for AGD outcomes. **Results** Compared with the medium free triiodothyronine (FT3) group (4.19 - 4.98 pmol/L), neonates in the high FT3 group (>4.98 pmol/L) had higher WAZ ($\beta=0.23$, 95%CI: 0.07 to 0.38), LAZ ($\beta=0.06$, 95%CI: 0.00 to 0.12), HCZ ($\beta=0.24$, 95%CI: 0.05 to 0.42), and WLZ ($\beta=0.28$, 95%CI: 0.05 to 0.51). Low maternal FT3 (<4.19 pmol/L) was associated with a longer AGD_{AP} in male neonates ($\beta=1.59$, 95%CI: 0.20 to 2.99, $P<0.05$), whereas no significant association was observed in female neonates

基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项青年项目(20224Y0176); 上海市生物医药技术研究院省部级重点实验室创新能力专项资金资助(RC2024-05, Q2025-07)

作者简介: 王霞(2001—), 女, 硕士学位, 主要研究方向为围产流行病学。

通信作者: 王志凯, E-mail: kailike521@163.com; 谭晖, E-mail: htan@fudan.edu.cn

($P > 0.05$). Results from the thyroid antibody-negative subgroup were generally consistent with the main analysis.

Conclusions Higher maternal FT3 levels during early pregnancy were associated with higher neonatal WAZ, LAZ, HCZ, and WLZ, while lower FT3 levels were associated with a longer AGD_{AP} in male neonates. No clear association was observed between maternal TH levels and AGD in female neonates. These findings provide additional epidemiological evidence for the associations of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring anthropometric development at birth and early reproductive development indicators.

Keywords: thyroid hormones; anogenital distance; neonatal anthropometric measures; prospective cohort study

母亲甲状腺激素(thyroid hormones, THs)对胎儿生长发育至关重要。妊娠 18 周前,胎儿生长发育所需 THs 主要依赖母体供给^[1]。Meta 分析表明,即使母体孕期 THs 处于临床正常范围,较高水平游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)也与新生儿出生体重呈负相关^[2]。但三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT3)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和总甲状腺素(total thyroxine, TT4)的作用尚未被充分探讨^[3-4]。肛门生殖器距离(anogenital distance, AGD)指肛门中心到外生殖器的距离,是反映孕 8~14 周胎儿宫内雄激素暴露的敏感指标^[5],已成为人类胚胎期生殖发育的研究靶点^[6]。目前尚无研究探索母亲 THs 水平波动是否会影响新生儿 AGD。鉴于此,本研究基于浙江嘉善出生队列,评估孕期母亲 THs 与新生儿出生体格和生殖发育指标间的关联。

1 对象和方法

1.1 研究对象 本研究基于 2016 年 9 月—2018 年 4 月在浙江嘉善建立的出生队列,招募孕 8~16 周在嘉善县第一人民医院或妇幼保健院进行首次产检的孕妇。纳入标准:本地常住、无重大慢性疾病、计划在本院分娩并自愿参与随访及生物样本采集。队列共纳入 1 398 名符合标准的孕妇,排除多胎、流产、死胎/死产及异地分娩者后,1 040 名孕妇在本院分娩活产单胎。所有新生儿均完成体格检查与 AGD 测量,773 名孕妇在入组时提供了充足血样并检测甲状腺相关激素。因 1 名新生儿性别信息缺失,本研究最终纳入 772 对具有孕早期 THs 浓度、新生儿体格发育和 AGD 数据的母子对。本研究经上海市生物医药技术研究院伦理委员会审批(PJ2018-19),所有入组孕妇均签署知情同意书。

1.2 母亲孕早期甲状腺功能指标 孕妇入组时采集空腹肘静脉外周血,使用乙二胺四乙酸抗凝,4 000r/min 离心 10min(离心半径 14cm),分离血浆后于-80℃保存,由上海市计生所医院检验科采用罗氏 Cobas E601 分析仪,通过电化学发光免疫法测

定血清 TT3、TT4、FT3、FT4、TSH 及甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TG-Ab)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)浓度,甲状腺素检出限依次是 0.30nmol/L、5.40nmol/L、0.40pmol/L、0.30pmol/L 和 0.27mU/L。实验操作人员对研究对象临床信息保持盲态。

1.3 新生儿体格和生殖发育指标 新生儿出生时由医护人员测量体重、身长和头围。根据 WHO 儿童生长发育标准计算年龄别体重 Z 评分(weight-for-age Z-score, WAZ)、年龄别身长 Z 评分(length-for-age Z-score, LAZ)、身长别体重 Z 评分(weight-for-length Z-score, WLZ)和年龄别头围 Z 评分(head circumference-for-age Z-score, HCZ)^[7]。AGD 在出生后 3 天内由专业人员使用游标卡尺测量,测量时新生儿取仰卧位并保持蛙腿姿势。测量女婴肛门中心至阴唇后联合(AGD_{AF})与至阴蒂的距离(AGD_{AC}),及男婴肛门中心至阴囊基底部(AGD_{AS})与至阴茎腹侧基底部的距离(AGD_{AP})。测量人员对母亲孕期甲状腺功能不知情。

1.4 协变量 孕妇入组时,研究人员使用结构化问卷进行面对面访谈,收集孕妇孕时年龄、孕前身高和体质量指数(body mass index, BMI)、受教育程度、孕产史,并从医院电子病历中抄录产后新生儿性别、出生日期、分娩方式和出生胎龄等信息。

1.5 统计学方法 采用 SAS 9.4 对所有数据进行统计分析。采用 t 检验比较连续性变量,采用 χ^2 检验比较分类变量,分析纳入与排除人群基本特征差异。孕妇 THs 浓度经自然对数转换后纳入分析。采用广义相加模型探索 THs 与结局的关系,发现存在非线性趋势后,将 THs 按四分位数分为低($<P_{25}$)、中($P_{25} \sim P_{75}$)、高($>P_{75}$)3 组,以中水平组为参照进行多元线性回归分析,以孕早期母亲 THs 水平为自变量,新生儿出生体格发育指标为因变量,分析 THs 与新生儿 WAZ, LAZ, HCZ, WLZ 以及 AGD 的关联。因 TPOAb/Tg-Ab 抗体阳性率低且为低出生体重的潜在危险因素,在双抗体阴性亚组中进行敏感性分析。所有模型统一调整母亲年龄、孕前 BMI、教育程度、产次、新生儿出生胎龄和性别;在分析 AGD

时额外调整出生体重^[8],并按性别分层分析。本研究设定显著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 纳入与排除人群基本特征及差异比较 母亲产时年龄为(28.32±4.35)岁,孕前 BMI 为(21.42 ±

3.13)kg/m²。大学及以上学历母亲占比 46.45%,初产妇占比 42.58%。纳入组男婴占 52.33%,女婴占 47.67%,出生胎龄为(38.90±1.17)周。组间比较显示纳入与排除人群人口学特征差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 纳入与排除人群母亲与新生儿人口学特征及差异比较

Tab. 1 Comparison of maternal and neonatal demographic characteristics between included and excluded populations

人口学特征	纳入人群($n=772$)	排除人群($n=622$)	t/χ^2 值	P 值
母亲				
产时年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.32±4.35	28.27±4.42	0.435 ^a	0.664
孕前 BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.42±3.13	21.42±3.24	0.263 ^a	0.793
受教育程度($n, \%$)			3.409 ^b	0.182
	初中及以下	235(31.46)		
	高中或中专	165(22.09)		
	大学及以上	347(46.45)		
产次($n, \%$)			0.096 ^b	0.757
	初产妇	321(47.42)		
	经产妇	356(42.58)		
新生儿				
性别($n, \%$)			0.211 ^b	0.646
	男	404(52.33)		
	女	368(47.67)		
出生胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	38.90±1.17	38.95±1.19	0.707 ^a	0.480

注:纳入人群缺失值:母亲产时年龄($n=2$),母亲孕前 BMI($n=128$),母亲受教育程度($n=25$),母亲产次($n=95$);^a t 值,^b χ^2 值。

2.2 母亲孕早期甲状腺功能 T3、T4、FT3、FT4 和 TSH 浓度分别是 2.38(0.02) nmol/L、140.95(1.05) nmol/L、4.58(0.02) pmol/L、15.38(0.13) pmol/L 和 1.46(0.03) mU/L。见表 2。TG-Ab 和 TPOAb 阳性率分别为 6.52% 和 6.79%,总阳性率 9.72%。

表 2 母亲孕早期甲状腺激素水平分布

Tab. 2 Distribution of maternal prenatal TH levels

甲状腺功能指标	GM(GSD)	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	P_{95}
T3(nmol/L)	2.38(0.02)	1.73	2.11	2.39	2.71	3.27
T4(nmol/L)	140.95(1.05)	99.03	125.20	143.45	161.80	189.45
FT3(pmol/L)	4.58(0.02)	3.74	4.19	4.58	4.98	5.58
FT4(pmol/L)	15.38(0.13)	11.86	13.83	15.30	16.67	19.05
TSH(mU/L)	1.46(0.03)	0.62	1.02	1.48	2.04	3.57

注:GM(GSD)为几何均值(几何标准差)。

2.3 新生儿发育指标分布特征 新生儿 WAZ、LAZ、WLZ 及 HCZ 分别是 0.07±0.83、0.30±0.34、-0.17±1.27 和 0.06±0.97。男婴 AGD_{AS} 和 AGD_{AP} 分别长(20.46±4.46)mm 和(47.05±5.23)mm;女婴 AGD_{AF} 与 AGD_{AC} 分别长(13.62±4.08)mm 和(35.00±5.63)mm。见表 3。

2.4 母亲孕早期 THs 与新生儿体格发育指标和 AGD 的非线性关联 母亲 TSH 与新生儿 HCZ(见图 1C)呈显著 U 型关联,有效自由度(EDF)为 1.221,与 WAZ(见图 1A)、LAZ(见图 1B)和 WLZ

表 3 新生儿出生体格发育指标和肛门生殖器距离分布($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Distribution of neonatal anthropometric measures and AGD($\bar{x} \pm s$)

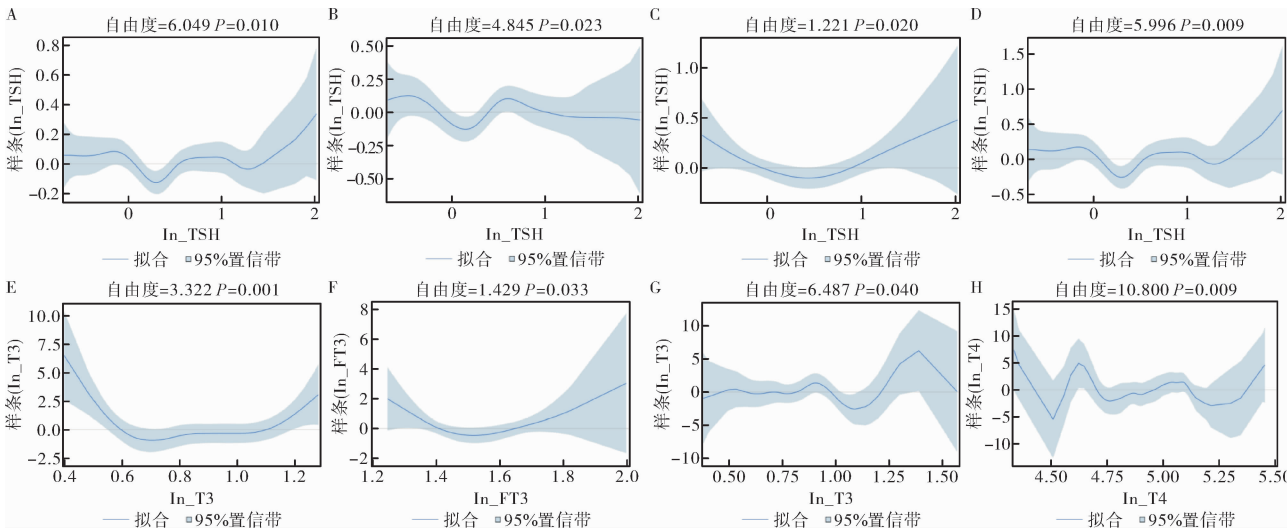
新生儿发育指标	$\bar{x} \pm s$	P_5	P_{25}	P_{50}	P_{75}	P_{95}
体重(kg)	3.34±0.40	2.70	3.10	3.35	3.60	3.97
身长(cm)	50.08±0.55	50.00	50.00	50.00	50.00	52.00
头围(cm)	34.25±1.21	32.00	33.50	34.00	35.00	36.00
WAZ	0.07±0.83	-1.35	-0.52	0.11	0.57	1.37
LAZ	0.30±0.34	0.06	0.06	0.46	0.46	1.12
WLZ	-0.17±1.27	-2.49	-0.87	-0.09	0.69	1.74
HCZ	0.06±0.97	-1.59	-0.36	0.10	0.52	1.60
男婴 AGD _{AP} (mm)	47.05±5.23	38.60	44.00	47.55	50.20	55.00
男婴 AGD _{AS} (mm)	20.46±4.46	13.40	17.80	20.20	23.35	28.10
女婴 AGD _{AC} (mm)	35.00±5.63	27.10	31.20	34.20	38.80	45.50
女婴 AGD _{AF} (mm)	13.62±4.08	8.70	10.40	12.70	16.05	21.30

(见图 1D)间呈复杂波动性非线性特征,EDF 分别为 6.049、4.845 和 5.966($P<0.05$)。AGD 方面,在男婴中,母亲孕早期 T3(见图 1E)和 FT3(见图 1F)水平与 AGD_{AS}间近似呈显著 U 型关联,EDF 分别为 3.322 和 1.429。在女婴中,T3(见图 1G)和 T4(见图 1H)与 AGD_{AC}的关联曲线表现为多阶段不规则波动形态,EDF 分别为 6.487 和 10.800。鉴于上述非线性关系的波动形态较为多样,同时考虑到分组后样本量限制问题,在多元线性回归分析中,按四分位数对 THs 进行常规分组,以捕捉其与出生结局的关联。

2.5 母亲孕早期 THs 水平与新生儿体格发育指标的关联 与 FT3 中水平组相比,母亲孕早期 FT3 高水平组新生儿 WAZ、LAZ、HCZ 及 WLZ 均增加 ($P<0.05$);同时,低水平组新生儿 LAZ 同样高于中水平组 ($P<0.05$)。此外,FT4 低水平组新生儿 LAZ 较中水平组略有增加,但差异无统计学意义 ($P=0.087$)。见表 4。甲状腺抗体双阴性亚组敏感性分析中,FT3 与 LAZ 和 HCZ 的关联强度增强,其余关联与主分析一致。见图 2。

2.6 母亲孕早期 THs 水平与新生儿 AGD 的关联

男婴中,相较于各类 THs 中水平组,FT3 低水平组 AGD_{AP} 增长 1.59 (95% CI: 0.20 ~ 2.99) mm, FT4 低水平组 AGD_{AP}和 AGD_{AS},以及 FT3 和 T4 高水平组 AGD_{AS}有所增长,而 TSH 低水平组 AGD_{AS} 表现为缩短,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。女婴中未发现 THs 水平与出生 AGD 显著相关。见表 5。在甲状腺抗体阴性亚组中,T4 高水平与男婴 AGD_{AS}增长及 TSH 低水平与 AGD_{AS}缩短呈显著关联。见图 3。



注:(A)TSH 与 WAZ;(B)TSH 与 LAZ;(C)TSH 与 HCZ;(D)TSH 与 WLZ;(E)T3 与 AGD_{AS};(F)FT3 与 AGD_{AS};(G)T3 与 AGD_{AC};(H)T4 与 AGD_{AC}。

图 1 母亲孕早期 THs 与新生儿体格发育指标和 AGD 的非线性关联

Fig. 1 Nonlinear associations between maternal prenatal TH levels and neonatal anthropometric measures and AGD

表 4 母亲孕早期 THs 与新生儿体格发育指标 Z 评分的关联

Tab. 4 Associations between maternal prenatal TH levels and Z-scores of neonatal anthropometric measures

甲状腺功能指标	参照	WAZ		LAZ		HCZ		WLZ	
		β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值
T3(nmol/L)									
<2.11	2.11~2.71	0.00(-0.15~0.15)	0.986	0.02(-0.04~0.08)	0.586	0.07(-0.11~0.24)	0.474	-0.02(-0.25~0.21)	0.878
>2.71		0.08(-0.06~0.23)	0.266	0.00(-0.06~0.05)	0.895	0.10(-0.08~0.28)	0.265	0.14(-0.08~0.36)	0.214
T4(nmol/L)									
<125.20	125.20~161.80	0.04(-0.11~0.19)	0.632	0.02(-0.04~0.08)	0.561	0.05(-0.13~0.23)	0.554	0.03(-0.20~0.26)	0.784
>161.80		0.01(-0.14~0.15)	0.935	0.01(-0.05~0.07)	0.737	0.00(-0.18~0.17)	0.981	-0.01(-0.23~0.21)	0.938
FT3(pmol/L)									
<4.19	4.19~4.98	0.03(-0.12~0.18)	0.661	0.07(0.01~0.13)	0.020	0.01(-0.17~0.19)	0.921	-0.03(-0.26~0.20)	0.791
>4.98		0.23(0.07~0.38)	0.004	0.06(0.00~0.12)	0.037	0.24(0.05~0.42)	0.012	0.28(0.05~0.51)	0.019
FT4(pmol/L)									
<13.83	13.83~16.67	0.06(-0.09~0.20)	0.431	0.05(-0.01~0.11)	0.087	0.00(-0.18~0.17)	0.973	0.06(-0.16~0.29)	0.578
>16.67		0.02(-0.13~0.17)	0.807	0.02(-0.04~0.08)	0.477	0.07(-0.11~0.25)	0.436	0.03(-0.20~0.25)	0.823
TSH(mU/L)									
<1.02	1.02~2.04	0.11(-0.05~0.26)	0.183	0.00(-0.06~0.06)	0.972	0.06(-0.13~0.25)	0.507	0.17(-0.07~0.41)	0.170
>2.04		0.08(-0.07~0.23)	0.277	-0.02(-0.08~0.03)	0.420	0.07(-0.11~0.25)	0.455	0.15(-0.07~0.38)	0.180

表 5 母亲孕早期 THs 与新生儿 AGD 的关联
Tab. 5 Associations between maternal prenatal TH levels and neonatal AGD

甲状腺功能指标 参照	男婴				女婴			
	AGD _{AP}		AGD _{AS}		AGD _{AC}		AGD _{AF}	
	β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值	β 值(95%CI)	P 值
T3(nmol/L)								
<2.11 2.11~2.71	-0.64(-2.03~0.75)	0.364	-0.44(-1.69~0.81)	0.490	-0.24(-1.76~1.29)	0.759	0.30(-0.79~1.40)	0.584
>2.71	-0.39(-1.69~0.90)	0.550	0.57(-0.60~1.74)	0.340	-1.26(-2.81~0.28)	0.109	-0.66(-1.77~0.46)	0.246
T4(nmol/L)								
<125.20 125.20~161.80	-0.41(-1.78~0.97)	0.560	0.03(-1.21~1.27)	0.959	-0.25(-1.77~1.27)	0.744	-0.66(-1.75~0.42)	0.229
>161.80	0.52(-0.79~1.83)	0.438	1.08(-0.10~2.26)	0.073	-0.11(-1.60~1.39)	0.888	-0.90(-1.97~0.16)	0.096
FT3(pmol/L)								
<4.19 4.19~4.98	1.59(0.20~2.99)	0.025	0.46(-0.81~1.73)	0.475	1.12(-0.43~2.66)	0.155	0.16(-0.96~1.27)	0.782
>4.98	0.60(-0.80~1.99)	0.402	1.25(-0.02~2.52)	0.053	-0.61(-2.22~0.99)	0.452	-0.28(-1.43~0.88)	0.638
FT4(pmol/L)								
<13.83 13.83~16.67	1.17(-0.17~2.52)	0.087	1.10(-0.12~2.32)	0.077	1.03(-0.46~2.53)	0.176	0.12(-0.95~1.19)	0.826
>16.67	0.48(-0.86~1.83)	0.481	0.65(-0.56~1.87)	0.290	-0.22(-1.74~1.31)	0.780	-0.70(-1.79~0.39)	0.209
TSH(mU/L)								
<1.02 1.02~2.04	-0.78(-2.26~0.70)	0.303	-1.30(-2.63~0.03)	0.056	-0.40(-1.97~1.18)	0.619	-0.58(-1.70~0.55)	0.316
>2.04	-0.33(-1.74~1.07)	0.639	-0.92(-2.18~0.35)	0.154	-0.09(-1.60~1.42)	0.908	-0.28(-1.36~0.80)	0.605

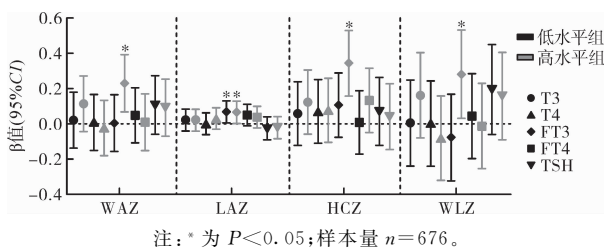


图 2 抗体阴性亚组母亲 THs 与新生儿体格的关联

Fig. 2 Association between maternal prenatal TH levels and neonatal anthropometry in the antibody-negative subgroup

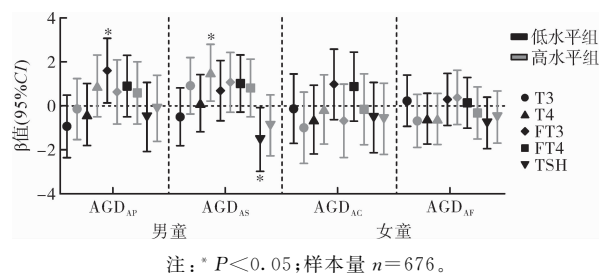


图 3 抗体阴性亚组母亲 THs 与新生儿 AGD 的关联

Fig. 3 Association between maternal prenatal TH levels and neonatal AGD in the antibody-negative subgroup

3 讨论

本研究基于浙江嘉善出生队列,发现母亲孕早期 FT3 水平较高与新生儿出生时 WAZ、LAZ、HCZ 和 WLZ 较高显著相关($P<0.05$)。THs 与 AGD 的关联存在性别差异,母亲孕早期低水平 FT3 与男婴 AGD 较长有关,但未发现 THs 与女婴 AGD 的关联。

3.1 母亲孕早期 FT3 高水平与新生儿出生体格指标 Z 值增加有关 已有证据表明,母亲孕期不同

THs 对新生儿出生体格发育可能产生不同影响。本研究中,母亲孕早期较高水平 FT3 与新生儿 WAZ、LAZ、HCZ 以及 WLZ 升高相关,未发现 FT4 和 TSH 与其存在显著关联。在中国开展的两项研究也呈现相似证据,发现 FT3 与出生体重和身长呈正相关,FT4 与出生体重呈负相关^[9]。在甲状腺功能正常的孕妇中,孕期 FT3 水平与新生儿出生身长也呈正相关,TSH 则与胎儿宫内生长无显著关联^[10]。

母亲 THs 可能通过直接与间接途径影响子代宫内的能量代谢与内分泌功能,进而调控其体格发育。具有直接生物活性的 FT3 可促进胎儿的物质合成与代谢,刺激母亲孕期增重,同时增加胎儿耗氧量并刺激生长^[3]。因孕早期胎儿生长发育所需 THs 主要依赖于母体^[11],此阶段 THs 水平波动可能干扰其下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT 轴)的发育与功能设定,进而影响胎儿近远期体格发育进程^[12-13]。因此,宫内长期暴露于异常 THs 水平可能扰乱 HPT 轴功能,最终导致出生体格的发育水平异于人群平均水平。

3.2 母亲孕早期甲状腺激素水平波动与男婴肛门生殖器距离增长有关 新生儿 AGD 是反映胎儿宫内雄激素暴露水平的重要指标^[14]。广东汕头出生队列的研究发现,脐血 FT3、FT4 和 TSH 水平升高与男婴 AGD 增加有关,女婴中未见关联^[15]。上海闵行出生队列的证据显示,脐血 T4、FT3 和 FT4 水平较高与女婴 AGD 缩短相关,但男婴中仅 TSH 与出生和 12 月龄 AGD 间呈正相关^[16]。尽管目前 THs 与 AGD 关联研究有限且结果不完全一致,上

述证据仍提示 THs 与新生儿 AGD 发育有关。本研究中母亲较低 FT3 水平与男婴 AGD 更长相关,可能会促进男婴早期的雄性化进程,在女婴中不显著,表明该关联存在显著的性别差异。

母亲 THs 影响子代生殖发育的机制尚不明确。男婴出生时 AGD 与其婴儿期到 9 岁的 AGD 长度相关^[17]。AGD_{AS}的解剖标志点比 AGD_{AP}更易识别,存在的测量误差更小^[18],是更具优势的预测指标。男性胎儿会阴部的肌群发育与 AGD 直接相关,在该部位,5 α -还原酶将睾酮转化为二氢睾酮,后者激活雄激素受体,促进会阴部生长和延伸^[19]。已有证据支持 HPT 轴和下丘脑-垂体-睾丸轴间存在相互作用并影响男性 AGD,其中 FT3 与 AGD 的关联最为稳定^[20]。

本研究优势在于采用前瞻性队列设计,有效避免回顾性研究中的信息偏倚,确保因果推断更为可靠。在 TG-Ab 和 TPOAb 抗体阴性亚组的分析保证了结果的稳定性。本研究的局限在于仅测量母亲孕早期 THs 水平,未追踪至孕中期和孕晚期,无法揭示整个孕期 THs 动态变化对胎儿发育的影响。

综上所述,本研究发现,母亲妊娠早期 THs 波动会影响新生儿出生时体重、身长和早期生殖发育,FT3 是较为敏感的指标。

利益冲突声明 本文不存在利益冲突

数据可用性声明 本研究数据包含了参与者的个人信息、健康状况等敏感内容。在整个研究过程中,研究团队采取了多重数据保护措施,如数据加密、匿名化处理等,以确保数据的安全性和保密性。鉴于数据的敏感性质,无法公开原始数据。

参考文献

- [1] Stub M, Dahmen L, Niklas AA, et al. In vitro and in vivo thyroid hormone system disruption by perfluorooctane sulfonate (PFOS) and tetrabromobisphenol A (TBBPA)[J]. *Toxicology*, 2026, 520: 154353.
- [2] Nazeri P, Shab-Bidar S, Pearce EN, et al. Do maternal urinary iodine concentration or thyroid hormones within the normal range during pregnancy affect growth parameters at birth? A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(9): 747-763.
- [3] Bai X, Zhou Z, Guo X, et al. Association between age-specific preconception thyroid-stimulating hormone (TSH) and birth weight: A retrospective study[J]. *BMJ Open*, 2026, 16(1): e105393.
- [4] Wei Y, Zhen J, Hu L, et al. Genome-wide association studies of thyroid-related hormones, dysfunction, and autoimmunity among 85 421 Chinese pregnancies[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8004.
- [5] Svingen T, Elmelund E, Holmer ML, et al. AOP report: Adverse outcome pathway network for developmental androgen signaling inhibition leading to short anogenital distance in male offspring[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2025, 44(12): 3431-3441.
- [6] Xi J, Ji H, Li J, et al. Associations of prenatal exposure to legacy and emerging PFAS with anogenital distance growth trajectories during early childhood: A prospective cohort study[J]. *J Hazard Mater*, 2025, 495: 138999.
- [7] Finaret AB, Taylor-Forde P. Use of WHO growth standards rather than locally specific linear growth curves promotes equity in pediatric growth research for children younger than 5 years[J]. *Nutr Rev*, 2025. doi: 10.1093/NU-TRIT/NUAF091.
- [8] Andreassen SM, Lund LC, Hagen CP, et al. Maternal urinary paracetamol concentrations and self-reported paracetamol use in mid-gestation: Association to reduced anogenital distance in offspring from infancy to 9 years[J]. *Reprod Toxicol*, 2025, 135: 108946.
- [9] Sun X, Liu W, Zhang B, et al. Maternal heavy metal exposure, thyroid hormones, and birth outcomes: A prospective cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5043-5052.
- [10] Wu W, Lu J, Ruan X, et al. Maternal essential metals, thyroid hormones, and fetal growth: Association and mediation analyses in Chinese pregnant women[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2021, 68: 126809.
- [11] Zuniga LFF, Munoz YS, Pustovrh MC. Thyroid hormones: Metabolism and transportation in the fetoplacental unit[J]. *Mol Reprod Dev*, 2022, 89(11): 526-539.
- [12] Dashtkoobi M, Parsaei M, Najafi MS, et al. Delivery mode and neonatal thyrotropin levels: Insights from a systematic review and Meta-analysis[J]. *Endocr Pract*, 2025, 31(5): 631-639.
- [13] Zhou B, Chen Y, Cai WQ, et al. Effect of gestational weight gain on associations between maternal thyroid hormones and birth outcomes[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 610.
- [14] Cajachagua-Tirres KN, Salvi NB, Seok E, et al. Prenatal phthalate exposure and anogenital distance in infants at 12 months[J]. *Environ Int*, 2025, 199: 109472.
- [15] Zamani P, Hemati Z, Kelishadi R, et al. Association between anogenital distance as a noninvasive index in the diagnosis and prognosis of reproductive disorder: A systematic review[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2023, 21(8): 599-618.
- [16] Luan M, Liang H, Fang G, et al. Association between neonatal thyroid function and anogenital distance from birth to 48 months of age[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 736505.
- [17] Andreassen SM, Gehrt L, Hagen CP, et al. Correlation of anogenital distance from childhood to age 9 years—a prospective population-based birth cohort—the odense child cohort[J]. *Hum Reprod Open*, 2024, 2024(3): hoae050.
- [18] Ahmed SF, Armstrong K, Cheng EY, et al. Differences of sex development[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2025, 11(1): 54.
- [19] Harth S, Metze L, Leufkens D, et al. Anogenital distance on MRI does not correlate to surgical diagnosis of endometriosis in patients without prior abdominal surgery[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 30507.
- [20] Wang Z, Niu J, Ji H, et al. Association of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with neonatal anogenital distance in a Chinese birth cohort[J]. *Reprod Health*, 2022, 19(1): 152.

收稿日期: 2025-07-08 修回日期: 2026-02-03 本文编辑: 李少闻