

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 014

孕中期铁蛋白水平与甲状腺自身抗体的关系研究*

柯文才¹, 陈灶萍^{2△}, 查兵兵², 李晓莹², 黄新梅², 杨 倩², 盛 励², 刘 军²
复旦大学附属上海市第五人民医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科, 上海 200240

摘要:目的 分析孕中期孕妇血清铁蛋白(SF)水平与甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)的关系。方法 以 2016 年 12 月至 2017 年 7 月该院产科门诊入选的 1 592 例孕中期孕妇为研究对象,以 SF 12 μg/L 为截点将研究对象分为铁缺乏组和铁正常组,分析两组间甲状腺功能指标及甲状腺自身抗体的差异,探讨孕中期孕妇 SF 水平与甲状腺自身抗体的关系。结果 铁缺乏组游离甲状腺素水平明显低于铁正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),而两组间促甲状腺激素水平、检出 TPO-Ab 或 TG-Ab 阳性率及亚临床甲状腺功能减退症比例比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析证实铁缺乏症为孕妇单纯 TG-Ab 水平异常升高的危险因素[$OR=2.840, 95\%CI(1.385\sim5.825), P<0.05$],不是孕妇 TPO-Ab 水平异常升高的危险因素[$OR=0.712, 95\%CI(0.296\sim1.711), P>0.05$]。结论 孕中期铁缺乏症是 TG-Ab 水平异常升高的危险因素。

关键词:孕中期; 铁缺乏症; 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体
中图法分类号:R581.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)14-1930-04

Relationships between ferritin level and thyroid autoantibodies in the second trimester of pregnancy*

KE Wencai¹, CHEN Zaoping^{2△}, ZHA Bingbing², LI Xiaoying²,
HUANG Xinmei², YANG Qian², SHENG Li², LIU Jun²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, the Fifth People's
Hospital of Shanghai Fudan University, Shanghai 200240, China

Abstract: Objective To analyze the relationships between serum ferritin (SF) level and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab), thyroglobulin antibody (TG-Ab) in pregnant women during the second trimester of pregnancy. **Methods** A total of 1 592 pregnant women enrolled in the Department of Obstetrics in the Fifth People's Hospital of Shanghai Fudan University from December 2016 to July 2017 were selected as the study subjects. The subjects were divided into iron deficiency group and iron normal group using SF 12 μg/L as the cut-off point. The differences on thyroid function indexes and thyroid autoantibodies between the two groups were analyzed, and the relationships between SF level and thyroid autoantibodies in pregnant women in the second trimester were discussed. **Results** The level of free thyroid hormone in iron deficiency group was significantly lower than that in iron normal group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), while there was no significant difference on the thyrotropin level, the positive rates of TPO-Ab or TG-Ab and the incidence of subclinical hypothyroidism between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis confirmed that iron deficiency was a risk factor for abnormal increase of TG-Ab level alone in pregnant women [$OR=2.840, 95\%CI(1.385\sim5.825), P<0.05$], but not for abnormal increase of TPO-Ab level in pregnant women [$OR=0.712, 95\%CI(0.296\sim1.711), P>0.05$]. **Conclusion** Iron deficiency in the second trimester is a risk factor for abnormally elevated TG-Ab level.

Key words: second trimester; iron deficiency; thyroid peroxidase antibody; thyroglobulin antibody

铁缺乏症和缺铁性贫血是孕妇最常见的营养缺乏病^[1]。中国人群按照血清铁蛋白(SF) $<20\mu\text{g/L}$ 且血红蛋白(Hb)水平正常为铁缺乏症诊断标准,孕妇铁缺乏症患病率为 42.6%,孕中期铁缺乏症患病率为 38.8%^[2];而美国孕中期女性若以总铁饱和度 $<0\text{mg/kg}$ 为铁缺乏症诊断标准,其发病率为 $(14.3\pm2.1)\%$ ^[3]。妊娠期铁缺乏症使妊娠期高血压、早产、胎儿生长受限、低出生体质量儿及胎儿死亡等发生风

* 基金项目:上海市闵行区科委自然科学基金项目(2019MHZ019)。
作者简介:柯文才,男,主管技师,主要从事甲状腺功能检测研究。△ 通信作者, E-mail: czp028@163. com。

险明显增加。甲状腺激素对胎儿神经系统发育起着重要作用,亚临床甲状腺功能减退症(SCH)或甲状腺功能减退症(甲减)是孕期常见的甲状腺疾病^[4]。我国孕妇孕中期 SCH 和低甲状腺素血症的发病率分别为 5.96% 和 2.29%^[5]。当碘摄入充足时,甲减最常见的原因是自身免疫性甲状腺疾病^[6]。甲状腺自身抗体阳性与自然妊娠和辅助生育都有关联,其可能增加不孕、反复流产、早产、低出生体质量儿和产后甲状腺炎发生的概率^[7]。2016 年 VELTRI 等^[8]发现孕早期铁缺乏症增加了自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)水平异常升高的风险。由于铁缺乏症的发病率随着孕周增长而不断增加^[3],因此希望通过本次调查研究,评估孕中期孕妇铁缺乏症与甲状腺自身抗体的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院产科门诊 2016 年 12 月至 2017 年 7 月建卡产检的孕中期孕妇共 1 670 例。(1)纳入标准:①孕周为 13~28 周(根据末次月经计算法计算孕周);②单胎妊娠;③中国女性。(2)排除标准:①多胎妊娠;②有慢性疾病(糖尿病、甲状腺疾病、高血压和肺结核)病史;③妊娠前贫血;④妊娠前口服避孕药或任何可能影响甲状腺功能的药物,如糖皮质激素、多巴胺或抗癫痫药物;⑤接受过不孕症治疗;⑥人类免疫缺陷病毒(HIV)和/或乙肝表面抗原(HBsAg)检测结果阳性;⑦近期有输血史;⑧有感染病史;⑨肿瘤病史及应激性疾病病史等。排除 6 例外籍孕妇、7 例双胎妊娠孕妇、27 例妊娠前被诊断为甲状腺功能亢进并长期服药孕妇、32 例 HBsAg 检测结果阳性孕妇、5 例既往接受过不孕症治疗孕妇、1 例 3 个月前接受过输血治疗孕妇,最终纳入 1 592 例孕妇。按照 SF<12 μg/L 为铁缺乏症^[3],本研究将研究对象分为铁缺乏组 189 例和铁正常组 1 403 例。TPO-Ab、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)检测结果包括 4 种类型,(1)TAIa:单纯 TPO-Ab 阳性且 TG-Ab 阴性;(2)TAIb:单纯 TG-Ab 阳性且 TPO-Ab 阴性;(3)TAIc:TPO-Ab 与 TG-Ab 中有任意一项为阳性;(4)TAId:TPO-Ab 且 TG-Ab 均阳性。由于本院没有孕期特异性甲状腺功能指标参考范围,根据 2017 年美国甲状腺协会(ATA)指南,以促甲状腺激素(TSH)>4.0 mIU/L 且游离甲状腺素(FT4)水平为正常参考值范

围^[4],将研究对象判定为 SCH 和甲状腺功能正常;年龄>35 岁孕妇即为高龄孕妇;孕妇体质量指数(BMI)>28.0 kg/m² 判断为肥胖。本研究所有研究对象均对本研究知情同意,本研究经本院医学伦理委员会审批[伦理批号:(2016)伦审第(081)号]。

1.2 方法 检测孕妇 SF、甲状腺功能指标(包括 TSH、FT4)、甲状腺自身抗体(包括 TPO-Ab 和 TG-Ab),并记录孕周、年龄、BMI、家族史、既往史和用药史等个人基本信息。所有静脉血标本均在早上(上午 7:00~9:00)收集,置于-80 ℃冰箱内保存。

所有研究对象均在产检时取血液标本,FT4、TSH、TPO-Ab、TG-Ab 采用德国罗氏公司试剂盒(德国,Coas 8000 分析仪 e 602 模块)经电化学发光免疫分析法检测。FT4 参考范围:12~22 pmol/L;TSH 参考范围:0.27~4.20 mIU/L;TPO-Ab 参考范围:0~34 IU/mL;TG-Ab 参考范围:0~115 IU/mL。TSH、FT4、TPO-Ab 和 TG-Ab 的批内变异系数(CV)分别为 1.73%~2.44%、1.73%~2.51%、4.07%~7.13%和 4.20%~6.60%,批间 CV 分别为 2.05%~4.12%、2.11%~2.57%、5.04%~8.49%及 5.33%~7.22%。采用电化学发光免疫分析法(Hitachi Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany)检测 SF,SF 的批内和批间 CV 分别为 1.38%~4.30%、5.11%~7.52%。采用日本的 XE 2100 D 全自动血细胞分析仪检测 Hb。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;呈非正态分布的资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析评估甲状腺自身抗体水平异常升高的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 铁缺乏组和铁正常组各项基线资料比较 孕中期孕妇铁缺乏症发病率为 11.87%。与铁正常组比较,铁缺乏组孕周更大,年龄更小,FT4 水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。但铁缺乏组和铁正常组 BMI 和 TSH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 孕中期铁缺乏组和铁正常组各项基线资料比较

组别	<i>n</i>	SF [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μg/L]	孕周 ($\bar{x} \pm s$,周)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	BMI [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),kg/m ²]	TSH [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mIU/L]	FT4 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),pmol/L]
铁正常组	1 403	45.80(12.02,181.70)	16.60±2.93	28.40±4.81	22.15(14.86,39.44)	1.71(0.01,10.20)	14.60(8.22,47.24)
铁缺乏组	189	9.21(3.79,11.92)	19.32±3.98	27.46±5.01	22.58(16.85,34.72)	1.78(0.01,7.13)	13.82(8.91,25.04)
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.012	0.178	0.520	<0.001

2.2 铁缺乏组和铁正常组各项异常情况比较 1 592 例孕妇中 TAIa、TAIb、TAIc、TAId 发生率分别为 4.84%、3.45%、11.81%、3.52%。孕中期孕妇 SCH 的发生率为 9.17%。铁缺乏组与铁正常组的 TAIa、

TAIb、TAIc 和 TAId 发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组 SCH、肥胖、高龄孕妇的比例比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 铁正常组和铁缺乏组各项异常情况比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	SCH	TAIa	TAIb	TAIc	TAId	肥胖	高龄孕妇
铁正常组	1 403	130(9.27)	71(5.06)	44(3.14)	163(11.62)	48(3.42)	86(6.13)	212(15.11)
铁缺乏组	189	16(8.47)	6(3.17)	11(5.82)	25(13.23)	8(4.23)	14(7.41)	27(14.29)
<i>P</i>		0.790	0.364	0.085	0.548	0.529	0.522	0.829

2.3 甲状腺自身抗体水平异常升高危险因素的 Logistic 回归分析 以 TAIa、TAIb、TAIc、TAId 发生分别作为结局变量,Logistic 回归分析发现铁缺乏症仅为 TAIb 发生的独立危险因素 ($P=0.004$),孕周增加是 TAIb、TAIc、TAId 发生的独立危险因素 ($P<0.05$),年龄增长也是 TAIb、TAIc、TAId 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。SCH 为 TAIa、TAIb、TAIc、TAId 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 孕中期甲状腺自身抗体水平异常升高危险因素的 Logistic 回归分析		
项目	OR(95%CI)	<i>P</i>
结局:TAIa		
孕周	0.944(0.869,1.025)	0.172
年龄	0.998(0.95,1.048)	0.930
孕期 BMI	1.034(0.969,1.104)	0.312
铁缺乏症	0.712(0.296,1.711)	0.447
SCH	3.889(2.213,6.834)	<0.001
结局:TAIb		
孕周	0.869(0.784,0.963)	0.007
年龄	1.083(1.025,1.143)	0.004
孕期 BMI	1.036(0.960,1.118)	0.364
铁缺乏症	2.840(1.385,5.825)	0.004
SCH	2.336(1.056,5.167)	0.036
结局:TAIc		
孕周	0.895(0.846,0.948)	<0.001
年龄	1.051(1.018,1.086)	0.002
孕期 BMI	1.036(0.991,1.083)	0.115
铁缺乏症	1.605(0.993,2.594)	0.053
SCH	4.040(2.647,6.166)	<0.001
结局:TAId		
孕周	0.884(0.798,0.978)	0.017
年龄	1.075(1.018,1.134)	0.009
孕期 BMI	1.029(0.953,1.112)	0.465
铁缺乏症	1.800(0.807,4.013)	0.151
SCH	3.711(1.866,7.380)	<0.001

3 讨 论

妊娠期间孕妇和胎儿对铁的需求量比非妊娠期

间大,铁缺乏症是妊娠期间最常见的营养缺乏症之一^[9-10],本研究关注了孕中期孕妇的铁营养状况对甲状腺自身抗体的影响。一项多中心调查确定的上海市人群尿碘水平(UIC)中位数为 170 μg/L,上海市属于碘充足地区^[11]。本研究以 SF<12 μg/L 为分组依据,发现在碘充足的上海市,孕中期孕妇铁缺乏症发病率为 11.87%。而前期对上海市闵行区 209 例孕周为 13~24 周且甲状腺自身抗体(TPO-Ab、TG-Ab)均阴性的孕妇进行统计分析发现,铁缺乏症发病率为 11.40%^[12],这两项研究结果相接近。早在 2007 年,ZIMMERMANN 等^[13]以 SF<15 μg/L 为铁缺乏症诊断标准,调查发现生活在瑞士苏黎世边缘缺碘地区的孕中期孕妇铁缺乏症发病率为 16%。而 2015 年我国学者以 SF<12 μg/L 为铁缺乏症的诊断标准,发现碘充足地区 TPO-Ab 阴性孕早期孕妇铁缺乏症发病率为 3.0%^[14]。2016 年 VELTRI 等^[8]以 SF<15 μg/L 为铁缺乏症诊断标准,对妊娠早期孕妇进行调查,发现铁缺乏症发病率为 35%。由于不同地域碘水平、种族、铁缺乏症诊断标准、妊娠阶段等因素的差异,本研究报道的铁缺乏症发病率与国内外报道的发病率有所不同,而孕妇出现铁缺乏症的原因可能与饮食结构有关。

本研究发现,孕中期孕妇 SCH 的发病率为 9.17%(146/1 592),ZIMMERMANN 等^[13]按照同样的诊断标准诊断瑞士苏黎世边缘缺碘地区孕中期孕妇 SCH 发病率为 0.06%。以 TSH>4.87 mIU/L 且 FT4 在正常参考范围内(12.35~20.71 pmol/L)为诊断 SCH 标准,单忠艳等^[15]统计的孕早期 SCH 发病率为 3.08%。本研究发现,与铁正常组相比,铁缺乏组 FT4 水平低于铁正常组 ($P<0.05$),而 TSH 水平在两组之间比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。2015 年单忠艳等^[16]研究也发现在碘充足地区铁缺乏症的早孕期孕妇 FT4 水平低于正常孕妇,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而两组之间 TSH 水平比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。VELTRI 等^[8]对孕早期铁缺乏组和铁正常组 FT4 水平进行比较,结果与本研究结

果相似,但他们的研究提示孕早期铁缺乏组 TSH 水平高于铁正常组。由于孕期 TSH 水平与碘摄入、甲状腺自身抗体、地域、种族均有关,这就不难解释本研究结果与既往国外文献[8]报道不一致的原因了。

甲状腺自身抗体种类较多,一类是针对促甲状腺激素受体的抗体,包括甲状腺刺激性抗体(TS-Ab)和甲状腺抑制性抗体(TSB-Ab)两大类,其中 TS-Ab 是自身免疫性甲状腺疾病 Graves 病的致病性抗体;另一类促甲状腺激素受体抗体是针对甲状腺细胞内容物甲状腺球蛋白和过氧化物酶的抗体,分别为 TG-Ab 和 TPO-Ab,二者与慢性淋巴细胞性甲状腺炎、自身免疫性甲状腺疾病发病有密切关系,持续升高的 TG-Ab 和 TPO-Ab 提示发生甲减的风险增加。本研究发现,单纯 TPO-Ab 阳性率为 4.84%(77/1 592),单纯 TG-Ab 阳性率为 3.45%(55/1 592),检出 TPO-Ab 或者 TG-Ab 阳性率为 11.81%(188/1 592),TPO-Ab 与 TG-Ab 同时检出的阳性率为 3.52%(56/1 592)。比利时学者 UNUANE 等^[17]对寻求辅助生育治疗的女性统计分析发现,单纯 TG-Ab 和 TPO-Ab 阳性率分别为 5%和 4%,TPO-Ab 与 TG-Ab 同时检出的阳性率为 8%。本院采用德国罗氏公司试剂盒,以 TPO-Ab 为 5 mIU/和 TG-Ab 为 10 mIU/L 为检测下限。既往研究使用甲状腺自身抗体的 3 个区间范围(低于正常值区间、正常值区间、高于正常值区间)来分析研究人群甲状腺自身抗体分布情况,同时比较 3 个区间范围组的 SF 水平,结果提示 TPO-Ab 或 TG-Ab 不同区间范围组之间的 SF 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[18]。本研究还发现,铁缺乏组和铁正常组 TAIa、TAIb、TAIc 和 TAIId 发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic 回归分析结果提示,孕周增加,年龄增长是 TAIc 发生的危险因素。既往流行病学调查结果也发现在 30 岁以上的女性中,随着年龄的增长,自身免疫性甲状腺疾病的风险增加。有趣的是,本研究发现铁缺乏症仅为 TAIb(单纯 TG-Ab 阳性)发生的独立危险因素,而不是 TAIa(单纯 TPO-Ab)发生的独立危险因素。既往的研究按照中华医学会围产医学分会制定的妊娠期铁缺乏症诊断标准,以 SF 20 $\mu\text{g/L}$ 为截点将研究对象分为铁缺乏组和铁正常组,校正年龄、孕周、孕期 BMI、SCH 后进行 Logistic 回归分析,结果提示铁缺乏症也是单纯 TG-Ab 水平异常升高的危险因素 [$OR=1.974,95\%CI(1.065,3.657),P<0.05$],也不是 TPO-Ab 水平异常升高的危险因素^[19]。而 2016 年 VELTRI 等^[8]发现孕早期铁缺乏症增加了自身免疫性甲状腺疾病 TPO-Ab 水平异常升高的发病风险,还推测患有铁缺乏症的女性更容易检出 TPO-Ab 阳性,从而导致与 TPO 发生交叉反应。目前,铁缺乏症

增加 TG-Ab 阳性发生风险的具体机制尚不明确,甲状腺自身免疫性疾病的发生与铁缺乏症之间的联系也存在复杂的免疫机制,其中遗传和环境因素起着重要作用。有研究推测由于 SF 缺乏后 FT4 下降,FT4 对 TSH 的反馈抑制下降,导致 TSH 活性升高,而 TSH 可以促进 TG mRNA 的表达^[20],增加甲状腺球蛋白抗原的表达水平,从而可能增加 TG-Ab 水平。

综上所述,本研究发现碘充足地区,铁缺乏症是孕中期甲状腺自身抗体 TG-Ab 水平异常升高的独立危险因素,但不是 TPO-Ab 水平异常升高的危险因素,建议在日后的临床工作中发现铁缺乏症孕妇时,应尽早对其补充铁剂,使 SF 水平达标,与此同时需要密切监测甲状腺自身抗体 TG-Ab 的变化,减少孕妇及其后代的不良结局。

参考文献

[1] LEWKOWITZ A K,TUULI M G. Iron-deficiency anaemia in pregnancy: the role of hepcidin[J]. Lancet Glob Health,2019,7(11):e1476-e1477.

[2] 中国儿童、孕妇、育龄妇女铁缺乏症流行病学调查协作组. 中国孕妇、育龄妇女铁缺乏症患病率调查[J]. 中华血液学杂志,2004,25(11):16-20.

[3] MEI Z,COGSWELL M E,LOOKER A C,et al. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES),1999—2006[J]. Am J Clin Nutr,2011,93(6):1312-1320.

[4] 《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]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(8):636-665.

[5] SHAN Z Y,CHEN Y Y,TENG W P,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.

[6] 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.

[7] VAN DEN BOOGAARD E,VISSENBERG R,LAND J A,et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy:a systematic review[J]. Hum Reprod Update,2011,17(5):605-619.

[8] VELTRI F,DECAILLET S,KLEYNEN P,et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy:is it altered? [J]. Eur J Endocrinol,2016,175(3):191-199.

[9] SCHOLL T O. Iron status during preg-(下转第 1939 页)

[J]. *Circulation*, 2002, 106(24): 3120-3125.

[8] HUANG J S, WANG K, ZHANG J, et al. Effects of nitric oxide and antioxidants on advanced glycation end products-induced hypertrophic growth in human renal tubular cells[J]. *Toxicol Sci*, 2009, 111(1): 109-119.

[9] LINDEN E, CAI W J, HE J C, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3): 691-698.

[10] KIERDORF K, FRITZ G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(1): 55-68.

[11] ROUHIAINEN A, KUJA-PANULA J, TUMOVA S, et al. RAGE-mediated cell signaling[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 963(3): 239-263.

[12] WU F, FENG J Z, QIU Y H, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products contributes to aortic remodeling and endothelial dysfunction in sinoaortic denervated rats[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 287-294.

[13] LAZO M, HALUSHKA M K, SHEN L, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and the risk for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Am Heart J*, 2015, 170(5): 961-967.

[14] BRETT J, SCHMIDT A M, YAN S D, et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues [J]. *Am J Pathol*, 1993, 143(6): 1699-1712.

[15] BIERHAUS A, HUMPERT P M, MORCOS M, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products[J]. *J Mol Med*, 2005, 83(11): 876-886.

[16] LEWIS P, STEFANOVIC N, PETE J, et al. Lack of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase-1 accelerates atherosclerosis in diabetic apolipoprotein e-deficient mice [J]. *Circulation*, 2007, 115(3): 2178-2187.

[17] GRUTZMACHER C, PARK S Y, ZHAO Y, et al. Aberrant production of extracellular matrix proteins and dysfunction in kidney endothelial cells with a short duration of diabetes [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(1): F19-F30.

[18] HERMAN A G, MONCADA S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(19): 1945-1955.

[19] LI H, FÖRSTERMANN U. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(27): 3133-3145.

[20] 王华, 胡铂, 唐兆生, 等. 糖尿病冠状动脉粥样硬化与外周血单个核细胞糖基化终产物受体表达的关系及他汀类药物对其影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5): 412-416.

[21] CALKIN A C, GIUNTI S, SHEEHY K J, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and the angiotensin receptor antagonist candesartan attenuate atherosclerosis in an apolipoprotein E-deficient mouse model of diabetes via effects on advanced glycation, oxidative stress and inflammation[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(9): 1731-1740.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-03-25)

(上接第 1933 页)

nancy; setting the stage for mother and infant[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 81(5): 1218S-1222S.

[10] BOTHWELL T H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(1 Suppl): 257S-264S.

[11] SHAN Z, CHEN L, LIAN X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130.

[12] HE L, SHEN C, ZHANG Y, et al. Evaluation of serum ferritin and thyroid function in the second trimester of pregnancy[J]. *Endocr J*, 2018, 65(1): 75-82.

[13] ZIMMERMANN M B, BURGI H, HURRELL R F. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3436-3440.

[14] 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.

[15] 单忠艳, 滕卫平. 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)要点解读[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 632-635.

[16] 单忠艳, 滕卫平. 碘充足地区妊娠妇女碘营养的思考[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(1): 4-5.

[17] UNUANE D, VELKENIERS B, ANCKAERT E, et al. Thyroglobulin autoantibodies; is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? [J]. *Thyroid*, 2013, 23(8): 1022-1028.

[18] ZHANG Y, HUANG X, CHEN Z, et al. Iron deficiency, a risk factor for thyroid autoimmunity during second trimester of pregnancy in china[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(6): 595-603.

[19] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(7): 451-454.

[20] WEETMAN A P. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto[J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 1(4): 243-250.

(收稿日期: 2021-11-12 修回日期: 2022-04-03)