

## • 甲状腺疾病专栏 •

# 妊娠合并甲状腺过氧化物酶抗体阳性状态对妊娠结局及后代的影响

刘正云 张克勤

**【摘要】** 妊娠期甲状腺功能异常特别是甲状腺功能减退症对妊娠妇女和胎儿均可造成危害,妊娠期甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性也与妊娠不良结局及其后代发育不良有关。研究显示,TPOAb 阳性与妊娠妇女流产、早产、胎膜早破及产后甲状腺炎发病风险增加相关。TPOAb 阳性母亲的后代智力评分和运动能力评分均低于 TPOAb 阴性母亲的后代。目前 TPOAb 阳性与妊娠不良结局相关的因果关系及病理机制尚不明确,有待进一步研究。

**【关键词】** 妊娠;甲状腺过氧化物酶抗体;妊娠结局;后代

**Effects of positive thyroid peroxidase antibody on pregnancy outcome and offspring** Liu Zhengyun\*, Zhang Keqin. \*International Peace Maternity and Children Healthcare Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Zhang Keqin, Email: keqzhang2007@126.com

**【Abstract】** Gestational thyroid dysfunction especially hypothyroidism can affect pregnant women and fetus. Thyroid peroxidase antibody (TPOAb) positive state is associated with adverse pregnancy outcomes and the dysplasia of their offspring. Studies show that TPOAb positive state is related with pregnant women abortion, premature delivery, premature rupture of membranes and increased risk of postpartum thyroiditis in pregnant women. The offspring's intelligence scores and sports scores of TPOAb positive mother are lower than those of TPOAb negative mother. The related mechanisms of the relationship between TPOAb positive state and adverse pregnancy outcomes is not clear, needs be further studied.

**【Key words】** Pregnancy; Thyroid peroxidase antibody; Pregnancy outcomes; Offspring

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 253-256)

近年,妊娠合并甲状腺疾病成为国内临床研究的热点,妊娠期甲状腺功能异常特别是甲状腺功能减退症对妊娠妇女和胎儿均可造成危害。越来越多的研究显示,妊娠期甲状腺自身抗体阳性也与妊娠不良结局及其后代发育不良有关。鉴于此,许多医院相继开展甲状腺自身抗体的筛查。其中,甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)因其灵敏性和准确性高成为妊娠期甲状腺自身抗体筛选的主要指标。本文将就妊娠合并 TPOAb 阳性状态的研究进展作一综述。

## 1 甲状腺自身抗体简介及流行病学调查

甲状腺自身抗体主要包括 TPOAb、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和促甲状腺激素受体抗体(TRAAb)等,

是诊断自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的主要免疫指标。其中,TPOAb 阳性是诊断桥本甲状腺炎的重要指标,同时也是诊断 Graves 病的辅助指标,尤其对于 TRAAb 阴性的患者,高滴度的 TPOAb 是甲状腺功能减退症的危险因素。

育龄妇女 TPOAb 的阳性患病率为 5%~10%<sup>[1]</sup>。Abbassi-Ghanavatim 等<sup>[2]</sup>报道妊娠期妇女 TPOAb 阳性(TPOAb>50 IU/ml)率为 10%,国内研究显示妊娠前半期 TPOAb 阳性(TPOAb>50 IU/ml)率为 9.17%<sup>[3]</sup>。TPOAb 阳性率除与各实验室应用检测方法不同以及正常界定值差异有关外,还与种族、性别、年龄构成等因素有关。TPOAb 的浓度超过正常值上限被称为阳性,2012 年我国妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南中推荐各实验室要建立自己的正常参考值。

## 2 TPOAb 阳性与不良妊娠结局

**2.1 流产** 流产是指妊娠时间不足 28 周且胎儿体重不足 1 000 g 而终止的妊娠。甲状腺自身抗体与

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.011

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院(刘正云);200065 上海,同济大学医学院附属同济医院内分泌科(张克勤)

通信作者:张克勤,Email:keqzhang2007@126.com

流产的关系最早见于 1990 年 Stagnaro-Green 研究组的报道,之后许多国内、外学者相继做了一系列相关研究。Negro 等<sup>[4]</sup>的一项包括 3 953 名妊娠期妇女的前瞻性研究显示,与 TPOAb 阴性同时甲状腺功能正常的孕妇相比,孕早期 TPOAb 阳性但 TSH <2.5 mIU/L 的孕妇极早产(指妊娠时间小于 34 周)的风险增加(4.5% vs. 1.8%,  $P=0.003$ )。Ticconi 等<sup>[5]</sup>调查了 160 名复发性流产患者,发现与健康者相比,复发性流产患者 TPOAb 阳性率明显升高(28.75% vs. 13%,  $P<0.05$ )。也有学者得出不同的结论, Sgarbi 和 Matsumura<sup>[6]</sup>通过对 675 名 30 岁以上日本和巴西妇女的横断面研究发现, TPOAb 阳性与先前的流产无关。Thangaratinam 等<sup>[7]</sup>进行一项荟萃分析,包括 19 项队列研究、12 项病例对照研究,其中 12 126 名妊娠妇女甲状腺自身抗体与流产有关,12 566 名妊娠妇女与早产有关,分析发现:甲状腺自身抗体和妊娠失败呈正相关[队列研究优势比(OR)为 3.9, 95% CI: 2.48 ~ 6.12,  $P<0.001$ ; 病例对照研究 OR 为 1.8, 95% CI: 1.25 ~ 2.6,  $P<0.002$ ]。TPOAb 阳性导致流产的机制尚未明确,较有代表性的有以下几种观点:(1)妊娠期胎儿细胞经胎盘转移到母体甲状腺的微嵌合状态可能导致抗甲状腺抗体对胎盘反应性增高,出现胎盘功能降低,流产风险增加<sup>[8]</sup>。(2)抗体直接损害胎盘<sup>[9]</sup>。(3)尽管甲状腺功能正常,但 TPOAb 阳性人群仍有轻微的甲状腺激素不足,尤其在妊娠时对甲状腺激素需求增加,这种甲状腺激素的轻微储备不足可导致流产。(4)AITD 妇女有轻度的受孕能力降低,将导致妊娠年龄延迟,增龄是导致流产倾向的独立危险因素<sup>[10-11]</sup>。

**2.2 早产** 早产是指妊娠 28 ~ 37 周之间出生者。TPOAb 阳性与早产相关。早在 1991 年 Glinoe 等<sup>[12]</sup>的前瞻性研究即显示,自身抗体阳性的孕妇有较高的早产率(16% vs. 8%,  $P<0.005$ )。2013 年 Korevaar 等<sup>[13]</sup>的前瞻性研究显示, TPOAb 阳性者早产的风险增加 1.7 倍( $P=0.01$ ),自然早产风险增加 2.1 倍( $P=0.02$ ),极早产(妊娠时间小于 34 周)风险增加 2.5 倍( $P=0.04$ );而 Karakosta 等<sup>[14]</sup>一项包括 1 170 名妊娠妇女的研究显示:孕早期不伴 TSH 升高、甲状腺自身抗体阳性(TgAb 和 TPOAb)妇女和抗体阴性组相比早产风险增加(相对风险 = 1.7, 95% CI: 1.1 ~ 2.8)。Thangaratinam 等<sup>[7]</sup>研究显示, TPOAb 阳性孕妇早产风险增加 2 倍(OR=2.07, 95% CI: 1.17 ~ 3.68,  $P=0.01$ )。王增芳等<sup>[15]</sup>关于妊娠期甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的荟萃分析亦得出相似结论,认为孕妇甲状腺自身抗体阳性是早产的危险因素。

**2.3 胎膜早破、胎盘早剥** 胎膜早破是指在临产前胎膜自然破裂。胎盘早剥指妊娠 20 周以后或分娩期正常位置的胎盘在胎儿娩出前部分或全部从子宫壁剥离。有报道 TPOAb 阳性与胎膜早破和胎盘早剥亦有关, Cleary-Goldman 和 McClain<sup>[16]</sup>研究发现,妊娠早期 TPOAb (+) 妇女胎膜早破的发生率较 TPOAb (-) 妇女的胎膜早破发生率升高(2.0% vs. 1.2%, OR=1.67; 95% CI: 1.05 ~ 2.44)。而 Abbassi-Ghanavatim<sup>[2]</sup>研究显示,和 TPOAb 阴性妇女相比, TPOAb 阳性孕妇的胎盘早剥发病率高 3 倍。

**2.4 其他并发症** 有学者发现 TPOAb 阳性与脐带缠绕、宫内发育迟缓(IUGR)和新生儿肺炎的发生相关。徐艳红等<sup>[17]</sup>通过对 185 例 TPOAb 阳性的孕妇观察发现 TPOAb 阳性组脐带缠绕的患病率为 18.9% (35/185),明显高于阴性组的 12.9% (相对风险 = 1.47, 95% CI: 1.06 ~ 2.03,  $P<0.05$ ); IUGR 患病率为 5.4% (10/185),高于阴性组的 0.8% (相对风险 = 6.96, 95% CI: 3.00 ~ 16.17,  $P<0.01$ );其新生儿肺炎患病率为 4.9%,高于阴性组的 1.3% (相对风险 = 3.83, 95% CI: 1.75 ~ 8.40,  $P<0.01$ )。

### 3 TPOAb 阳性与产后甲状腺炎(PPT)

PPT 是发生于产后 1 年内的一种以淋巴细胞浸润为特征的自身免疫性疾病,是自身免疫性甲状腺炎的一个类型,临床可表现为一过性甲状腺功能亢进症或一过性甲状腺功能减退症、一过性甲状腺功能亢进症后出现永久性甲状腺功能减退症。TPOAb 与 PPT 的发生密切相关,是 PPT 发生的重要危险因素和预测指标,其抗体滴度与疾病严重程度相关。有学者认为, TPOAb 作为 PPT 的诊断指标,其特异度高达 95.5%<sup>[18]</sup>。李晨阳等<sup>[19]</sup>的流行病学调查显示: TPOAb 阳性组 PPT 患病危险性显著高于 TPOAb 阴性组 (相对风险 = 6.76, 95% CI: 4.42 ~ 10.34)。Jaén Díaz 等<sup>[20]</sup>对 157 名孕妇进行前瞻性研究发现, 25 名 (15.9%) 发展为 PPT,其中有 11 名 (44%) 在妊娠前 3 个月时 TPOAb 阳性,而未发展为 PPT 的孕妇中仅有 4.5% TPOAb 阳性( $P<0.001$ )。尽管 TPOAb 与 PPT 的发生有很强的相关性,但其在 PPT 发病机制中的作用还不清楚,产后母体对婴儿的免疫妥协作用的消失可能是其发病的原因之一,妊娠期由于母体对婴儿的免疫妥协作用,甲状腺自身抗体较孕前下降,分娩后,甲状腺抗体滴度再次回升,产后 6 个月左右恢复到孕前水平,抗体滴度升高使其对甲状腺细胞的破坏增加。另外,有学者认为 PPT 与补体活化有关。Pořluková 等<sup>[21]</sup>研究认为 TPOAb 能固定补体,引发甲状腺细

胞的早期破坏。且该补体活性与甲状腺损害的范围及严重程度有关,损伤的甲状腺组织释放促炎因子和活性氧自由基,从而促进炎症反应过程导致 PPT 的发生。也有学者认为 TPOAb 的 IgG1 亚型在 PPT 的甲状腺损伤中发挥了主要的作用<sup>[21]</sup>。

#### 4 妊娠合并 TPOAb 阳性对后代的影响

Li 等<sup>[23]</sup>观察 34 名 TPOAb 浓度升高患者的后代在 25~30 月龄时的智力发育情况。结果显示,高浓度 TPOAb 母亲后代的平均智力得分显著低于 TPOAb 阴性孕妇的后代( $P=0.001$ )。李元宾等<sup>[24]</sup>应用妊娠特异的甲状腺功能参考值,在 1268 名妊娠 16~20 周妇女筛查获得甲状腺功能正常且 TPOAb 阳性者 34 例,按 1:2 比例选择同批甲状腺功能正常且 TPOAb 阴性的同孕龄妇女作对照,对其后代在 25~30 月龄时进行智力和运动发育指数评估。结果显示,妊娠 16~20 周甲状腺功能正常 TPOAb 阳性母亲的后代智力评分和运动评分均明显低于对照组( $P<0.01$ )。该研究证实,妊娠 16~20 周妇女 TPOAb 阳性可能对后代智力和运动发育造成不良影响。Wasserman 等<sup>[25]</sup>研究显示,妊娠期 TPOAb 阳性的母亲,其后代感觉神经性听力缺陷的发病率明显高于阴性组,而儿童听力缺陷可能对智力的发育有影响。另外, Ghassabian 等<sup>[26]</sup>研究显示,母亲妊娠早期 TPOAb 高滴度不影响儿童的语言和非语言认知功能,但增加了小孩出现行为问题的风险,特别是患儿注意力不集中和多动障碍的风险明显增加,考虑可能是由高 TSH 引起,经校正后发现妊娠期 TPOAb 阳性对后代行为异常有影响。

#### 5 妊娠合并 TPOAb 阳性的干预措施

目前妊娠合并 TPOAb 阳性状态的干预方法主要有 3 种:左旋甲状腺素( $LT_4$ )替代治疗、静脉用免疫球蛋白及硒治疗。Lepoutre 等<sup>[27]</sup>研究显示,未治疗的 TPOAb 阳性组妊娠妇女(31 名)较  $LT_4$  干预组的 TPOAb 阳性妊娠妇女(34 名)流产率明显升高(16% vs. 0%,  $P=0.02$ )。Stricker 等<sup>[28]</sup>在妊娠前 2 周内给予 200 mg/kg 的免疫球蛋白,妊娠后按照同样的剂量给予免疫球蛋白每月 1 次,直到孕 26~30 周,研究显示能显著改善妊娠结局。对于妊娠期是否给予硒治疗尚存争议, Negro 等<sup>[29]</sup>研究显示,妊娠期间给予硒(200  $\mu$ g/d)治疗可减少 PPT 和甲状腺功能减退症的发生,也可降低血清 TPOAb 的水平。而 Karanikas 等<sup>[30]</sup>则认为,硒治疗(200  $\mu$ g/d)并不能改变 TPOAb 或 T 淋巴细胞因子的水平。另外,硒治疗存在一些不良反应,对于长期低剂量硒治疗的效用和不良反应尚

未达成共识,尤其目前缺少对胎儿影响的临床研究报道,权衡利弊,故尚不推荐硒应用于 TPOAb 阳性的孕妇。2012 年版中国的《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》中不推荐也不反对 TPOAb 阳性孕妇进行干预治疗,仅推荐妊娠期间定期监测血清 TSH,妊娠前半期每 4~6 周检测 1 次,26~32 周至少检测 1 次;TSH 超过妊娠阶段特异的参考范围,给予  $LT_4$  治疗。

综上所述, TPOAb 阳性与妊娠不良结局相关,但相关的因果关系及病理机制尚不明确,治疗措施目前国内也研究甚少,这些都将是今后的研究方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(3): 309-321.
- [2] Abbassi-Ghanavatim A, Casey BM, Spong CY, et al. Pregnancy outcome in women with thyroid peroxidase antibodies[J]. Obstet Gynecol, 2010, 116(2 Pt 1): 381-386.
- [3] 陈彦彦, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠前半期甲状腺功能减退症的临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 297-300.
- [4] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(6): E920-E924.
- [5] Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, et al. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 66(6): 452-459.
- [6] Sgarbi JT, Matsumura LK. Parity is not related to autoimmune thyroid disease in a population-based study of Japanese-Brazilians[J]. Thyroid, 2010, 20(10): 1151-1156.
- [7] Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta analysis of evidence[J]. BMJ, 2011, 342: d2616.
- [8] Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2007, 66(3): 309-321.
- [9] Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice[J]. Hum Reprod, 2003, 18(5): 1094-1099.
- [10] Balucan FS, Morshed SA, Davies TF. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance[J]. Thyroid Res, 2013, 2013: 182472.
- [11] Oct-Dec O, Kaprara A1, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage[J]. Hormones: Athens, 2008, 7(4): 294-302.
- [12] Glinooer D, Soto MF, Bourdoux P, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(2): 421-427.
- [13] Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the Generation R study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4382-4390.
- [14] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou VA, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with



- increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12):4464-4472.
- [15] 王增芳, 胡吉英, 王萍萍, 等. 甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的 meta 分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 5(5):257-261.
- [16] Cleary-Goldman JJ, McClain MR. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(1):58-62.
- [17] 徐艳红, 吴艺捷, 罗越, 等. 孕妇血清甲状腺过氧化物酶抗体阳性对妊娠结局的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5):377-381.
- [18] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, 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.
- [19] 李晨阳, 关海霞, 李玉妹, 等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(2):99-102.
- [20] Jaén Díaz JJ, López De Castro F, Cordero García B, et al. Incidence of postpartum thyroiditis and study of possible associated factors [J]. *Med Clin (Barc)*, 2009, 132(15):569-573.
- [21] Potluková E, Limanová Z. The rule of complement in autoimmune thyroid disorders [J]. *Cas lek Cesk*, 2007, 146:210-214.
- [22] Teng D, Li C, Teng Y, et al. Dynamic changes of IgG subtypes of thyroid peroxidase antibody in patients with postpartum thyroiditis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2010, 69(1):24-29.
- [23] 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.
- [24] 李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期妇女亚临床甲状腺异常对后代智力发育影响的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(6):601-604.
- [25] Wasserman EE, Pillion JP, Duggan A, et al. Childhood IQ, hearing loss, and maternal thyroid autoimmunity in the Baltimore Collaborative Perinatal Project [J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(5):525-530.
- [26] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study [J]. *Thyroid*, 2012, 22(2):178-186.
- [27] Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, et al. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74(4):265-273.
- [28] Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, et al. Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(3):536-540.
- [29] Negro R, Greco G, Mangieri T, et al. The influence of Selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4):1263-1268.
- [30] Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of Selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2008, 18(1):7-12.

(收稿日期: 2014-04-15)

(上接第 249 页)

- (8):1055-1060.
- [2] Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities [J]. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2006, 2:23.
- [3] Emerson CH, Dysno WL, Utiger RD. Serum thyrotropin and thyroxine concentrations in patients receiving Lithium carbonate [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1973, 36(2):338-346.
- [4] Kirov G, Tredget J, John R, et al. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients [J]. *J Affect Disord*, 2005, 87(2-3):313-317.
- [5] Johnston AE. Risk factors-lithium-associated clinical hypothyroidism [J]. *Br J Psychiatry*, 1999, 175:336-339.
- [6] Lazarus JH. Lithium and thyroid [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2009, 23(6):723-733.
- [7] Chakrabarti S. Thyroid functions and bipolar affective disorder. *J Thyroid Res*, 2011, 2011:306367.
- [8] Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients [J]. *J Affect Disord*, 1998, 50(1):33-40.
- [9] Bocchetta A, Cocco F, Velluzzi F, et al. Fifteen-year follow-up of thyroid function in Lithium patients [J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(5):363-366.
- [10] Miller KK, Daniels GH. Association between Lithium use and thyrotoxicosis caused by silent thyroiditis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2001, 55(4):501-508.
- [11] Brownlie B, Turner J. Lithium associated thyrotoxicosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(3):402-403.
- [12] Wilson R, McKillop JH, Crockett GT, et al. The effect of Lithium therapy on parameters thought to be involved in the development of autoimmune thyroid disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 34(5):357-361.
- [13] Schou M, Amdisen A, Eskjaer Jensen S, et al. Occurrence of goitre during Lithium treatment [J]. *Br Med J*, 1968, 3(5620):710-713.
- [14] Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, et al. Thyroid abnormalities during Lithium treatment [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1991, 83:193-198.
- [15] Bauer M, Blumentritt H, Finke R, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders [J]. *J Affect Disord*, 2007, 104(1-3):45-51.
- [16] Barbesino G. Drugs affecting thyroid function [J]. *Thyroid*, 2010, 20(7):763-770.
- [17] Rao AS, Kremenevskaja N, Resch J, et al. Lithium stimulates proliferation in cultured thyrocytes by activating Wnt/beta-catenin signalling [J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(6):929-938.
- [18] Bocchetta A, Cherchi A, Loviselli A, et al. Six-year follow-up of thyroid function during Lithium treatment [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1996, 94(1):45-48.

(收稿日期: 2014-02-10)