



赵家军 山东大学附属省立医院副院长，山东大学附属省立医院内分泌科主任。中华医学会内分泌专业委员会副主任，山东省糖尿病学会主任委员，全国人大代表。享受国务院政府特殊津贴，山东省泰山学者，全国卫生系统先进工作者，山东省医学领军人才，全国优秀科技工作者。主持科技部“十一五”国家科技支撑计划1项，国家自然科学基金重点和面上项目多项，均为项目负责人。获国家科技进步二等奖1项，山东省科学技术最高奖1项，山东省自然和科技一等奖4项。

Treatment and research focus of thyroid diseases in pregnancy 妊娠期甲状腺疾病的临床处理和 研究热点

山东大学附属省立医院内分泌科 张海清 赵家军

中图分类号 R581 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2015)21-0006-05

摘要 妊娠期甲状腺疾病的发病率不断增加，对其认识也在逐步深入，诸多相关指南制定了临床处理方案，但仍有部分疾病的处理未达成统一意见。妊娠期甲状腺疾病最主要的两种疾病是妊娠期甲状腺功能减退症和妊娠期甲状腺毒症。妊娠期甲状腺功能减退症患病率2%~5%，妊娠期甲状腺毒症患病率为1%。妊娠期甲状腺素结合球蛋白(thyroid binding globulin, TBG)增加，血清TT₄水平增加，而TSH水平较非妊娠时降低，甲状腺对碘的需求量在妊娠期代偿性增加，甲状腺自身抗体在妊娠后滴度逐渐下降。妊娠甲亢综合征(syndrome of gestational hyperthyroidism, SGH)以对症治疗为主，而妊娠期Graves病甲亢的治疗以抗甲状腺药物为主。妊娠期甲减的治疗首选L-T₄的替代治疗，对于妊娠期亚临床甲减的治疗存在争议，还需要进一步研究，是内分泌学界和围产医学界研究的热点之一。

关键词 妊娠；甲状腺；治疗；研究热点

妊娠期甲状腺疾病是近年来内分泌学界和围产医学界研究的热点领域之一。妊娠期甲状腺疾病的发病率不断增加，对其认识也在逐步深入。近年诸多研究评价了妊娠期多种甲状腺疾病及其治疗对孕妇、胎儿以及出生婴儿智商的影响，研究结果受到内分泌科、妇产科、儿科学界专家学者的高度重视。2011年，美国甲状腺协会制定了《妊娠和产后甲状腺疾病诊断和处理：美国甲状腺学会指南》^[1]，我国也于2012年制定了《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》^[2]。妊娠期甲状腺疾病最主要的两种疾病是妊娠期甲状腺功能减退症(以下简称妊娠期甲减)和妊娠期甲状腺毒症，本文将对

近年来这两种疾病的流行病学，临床处理和相关研究热点等方面的进展进行系统综述。

流行病学

1. 妊娠期甲状腺功能减退症

妊娠期甲减的患病率2%~5%，其中妊娠期临床甲减的患病率美国是0.3%~0.5%，国内报告的患病率是1%^[3]，而亚临床甲减(3%~5%)要显著高于临床甲减。妊娠期甲减的患病率受诊断标准、妊娠期的不同阶段以及碘营养状态的影响。目前，ATA推荐的甲减的标准主要根据血清TSH的水平，在妊娠T1期(1~12周，妊娠早期)TSH大于2.5mIU/L，T2期(13~27周，妊娠中期)和T3期

(28~40周, 妊娠晚期)大于3mIU/L。

碘缺乏可以导致妊娠期甲减。在碘充足地区, 妊娠期甲减的主要原因是桥本氏甲状腺炎, 其他病因包括Graves病¹³¹碘治疗或手术治疗, 甲状腺结节或甲状腺癌手术治疗, 下丘脑-垂体-甲状腺轴的异常导致的中枢性甲减等。

2. 妊娠期甲状腺毒症

妊娠期甲状腺毒症患病率为1%, 其中临床甲亢占0.4%。亚临床甲亢占0.6%。分析病因, Graves病(Graves disease, GD)占85%, 包括妊娠前和新发GD; 妊娠甲亢综合征(syndrome of gestational hyperthyroidism, SGH)也称为一过性甲亢(transient hyperthyroidism), 占10%; 甲状腺高功能腺瘤、结节性甲状腺肿、葡萄胎等仅占5%。

妊娠期甲状腺功能变化

在雌激素的刺激下, 肝脏甲状腺素结合球蛋白(syndrome of gestational hyperthyroidism, TBG)合成增加, 半衰期延长, 清除减少。TBG从妊娠6~8周开始增加, 妊娠第20周达到基础值增加2~3倍, 进入平台期, 一直持续到分娩。TBG增加必然带来TT₄和TT₃浓度增加, 所以TT₄在妊娠期不能反映循环甲状腺激素的确切水平; 血清TT₄水平在妊娠6~12周快速升高, 其后缓慢升高, 至妊娠中期(20周)达到平台期一直维持到分娩。

妊娠初期胎盘分泌人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)增加。通常在8~10周达到高峰, 浓度为30000~100000IU/L。hCG因其α亚单位与TSH相似, 具有刺激TSH受体的作用, 导致T₄增多, 继而部分抑制垂体TSH分泌, 使血清TSH水平降低20%~30%, 使TSH水平下限较非妊娠妇女平均降低0.4mIU/L, 20%孕妇可以降至0.1mIU/L以下。整个妊娠期间TSH水平较非妊娠时降低, 在妊娠T1期末最低, 其后逐渐上升。在妊娠8~14周, 血清hCG与TSH呈“镜像”关系, 一般hCG每增高10000IU/L, TSH降低0.1mIU/L, 妊娠10~12周是下降的最低点。妊娠早期hCG与FT₄水平线性相关, FT₄水平较基线上升10%~15%。

由于妊娠期甲状腺激素的合成和代谢增强, 以及

肾小球滤过率升高带来的碘丢失增加, 导致甲状腺对碘的需求量在妊娠期代偿性增加。在碘缺乏地区, 可以导致妊娠期甲状腺肿, 而在碘充足地区可能仅表现为超声检查时甲状腺内血流增加。

因为母体对胎儿的免疫耐受作用, 甲状腺自身抗体在妊娠后滴度逐渐下降, 妊娠20~30周下降至最低滴度, 降低幅度为50%左右。分娩后, 甲状腺抗体滴度回升, 产后6个月恢复到妊娠前水平。

妊娠期甲状腺疾病的临床处理

1. 妊娠期甲状腺毒症

1.1 妊娠甲亢综合征的处理 妊娠甲亢综合征发生在妊娠前半期, 呈一过性, 与hCG产生增多, 过度刺激甲状腺激素产生有关。临床特点是妊娠8~10周发病, 有心悸、焦虑、多汗等高代谢症状, 血清FT₄升高, 血清TSH降低或者不能测及, 甲状腺自身抗体阴性。本病与妊娠剧吐相关, 30%~60%妊娠剧吐者发生SGH。SGH需要与Graves病甲亢鉴别, 后者常伴有眼征及TRAb等甲状腺自身抗体阳性。

因为甲状腺激素的异常短暂存在, SGH以对症治疗为主, 不主张给予ATD治疗。一般在妊娠14~18周, 血清甲状腺激素可以恢复至正常。当SGH与Graves甲亢鉴别困难时, 可以短期使用ATD, 并密切监测FT₄和TSH水平变化, 一旦确诊SGH立即停药。

1.2 妊娠期甲亢的处理 在抗甲状腺药物(anti thyroid drugs, ATD)出现前, 手术是最主要的治疗方式, 伴随流产的高风险。放射性碘治疗在应用于临床之初就发现胎儿的甲状腺也能摄取放射性碘。至20世纪50年代, ATD开始在妊娠甲亢使用时是用来控制甲亢, 使手术更加安全, 后来才发展为首选治疗。

(1)抗甲状腺药物: 常用的ATD有两种: 甲硫咪唑(MMI)和丙硫氧嘧啶(PTU)。两种药物均可透过胎盘屏障, PTU可能透过较少。MMI有致胎儿发育畸形的风险, 主要是皮肤发育不全和甲硫咪唑相关的胚胎病, 包括鼻后孔和食管的闭锁、颜面畸形。因此, 在怀孕前和妊娠T1期优先选择PTU, 避免使用MMI。美国FDA报告PTU可能引起肝脏损害, 甚至导致急性肝脏衰竭, 建议仅在妊娠T1期使用PTU, 除T1期外,

优先选择MMI。ATD起始剂量取决于症状的严重程度及血清甲状腺激素的水平,总的来说,ATD由小剂量起始:MMI 5~15mg/d,每日1次服用,或者PTU 50~300mg/d,每日分次服用。

由于ATD可以通过胎盘屏障,为了避免对胎儿甲状腺的不良影响,应当使用最小剂量的ATD实现其控制目标,即孕妇血清FT₄值接近或者轻度高于参考值上限,尤其是在妊娠15周以后胎儿的甲状腺开始具备功能时。不推荐ATD与L-T₄联合用药,因为这样联用会增加ATD的治疗剂量,导致胎儿出现甲减。治疗起始阶段每2~4周监测1次TSH和FT₄,达到目标值后每4~6周监测1次。应该避免ATD的过度治疗,因为会导致胎儿甲状腺肿及甲减的可能。孕妇血清FT₄是甲亢控制主要监测指标,因为血清TSH在妊娠期间几乎测不到。不推荐血清FT₃作为监测指标,因为有文献报道母体FT₃达到正常时,胎儿的TSH已经升高,但是T3型甲状腺毒症孕妇除外。

从自然病程看,Gaves病甲亢在妊娠T1期可能加重,此后逐渐改善。妊娠中后期可以减少AID剂量,在妊娠T3期有20%~30%患者可以停用ATD,但伴有高水平TRAb的孕妇除外,这些病例中ATD需持续应用直到分娩。

(2)其他药物:①碘剂:目前碘剂在妊娠甲亢的应用仅限于甲亢危象和甲状腺手术前准备。有报道发现新生儿甲减可能与母体的碘负荷有关,但是在日本的研究中曾经应用小剂量碘化钾(6~40mg/d)治疗轻度的妊娠期甲亢,甲功有改善,没有新生儿甲减出现,但是在妊娠的应用缺乏深入的研究^[4]。②β受体阻断剂:普萘洛尔20~30mg/d,每6~8h服用,对控制甲亢高代谢症状有帮助,可用于甲状腺切除术前准备。应用β受体阻断剂长期治疗与宫内发育迟缓、胎儿心动过缓和新生儿低血糖症,自发性流产相关,应避免长期使用。③手术:妊娠期甲亢极少采取甲状腺切除术,但如果甲亢严重,而对ATD过敏或应用ATD无效,或需要大剂量AID(MMI>30mg/d或>PTU>450mg/d)才能控制甲亢,则应采取手术治疗。手术最佳时间是妊娠T2期。手术时测定孕妇TRAb滴度,以评估胎儿发生甲亢的潜在危险性^[5]。推荐应用β受体阻断剂和短期碘化钾

溶液(50~100mg/d)行术前准备。

2.妊娠期甲减

2.1 妊娠期临床甲减 ①诊断标准:TSH>妊娠期参考值上限,且FT₄<妊娠期参考值下限。2011年版ATA指南还提出T1期妊娠妇女如TSH>10mIU/L,无论有无FT₄降低,都可以诊断为临床甲减。但是关于TSH>10mIU/L这一标准,学术界尚未取得一致意见。多数研究表明,妊娠期临床甲减会增加妊娠不良结局的风险,对胎儿神经智力发育也可能有不良影响。妊娠不良结局包括早产、低体重儿和流产等。②治疗目标:ATA提出,左旋甲状腺素(L-T₄)治疗妊娠期临床甲减时TSH目标是:T1期0.1~2.5mIU/L,T2期0.2~3.0mIU/L,T3期0.3~3.0mIU/L。③治疗方案:妊娠期临床甲减首选L-T₄治疗,不建议使用T₃和干甲状腺片治疗。妊娠临床甲减的完全替代剂量可以达到2.0~2.4μg/kg·d。L-T₄起始剂量50~100μg/d,根据患者的耐受程度增加剂量,尽快达标。合并心脏疾病者需要缓慢增加剂量,对于严重临床甲减的患者,在开始治疗的数天内给予两倍替代剂量,使甲状腺外的T₄池尽快恢复正常。④临床甲减妇女计划怀孕:需要通过L-T₄替代治疗将甲状腺激素水平恢复至正常。具体治疗的目标是达到血清TSH 0.1~2.5mIU/L,更理想的目标是达到TSH 0.1~1.5mIU/L。虽然这两个控制水平的妊娠结局没有差别,但是后者妊娠早期发生轻度甲减的风险进一步降低。一项研究证实:当TSH<1.2mIU/L,仅有17%孕妇在妊娠期间需要增加L-T₄的剂量,而TSH在1.2~2.4mIU/L,有50%需要增加L-T₄的剂量^[6]。妊娠期母体和胎儿对甲状腺激素的需求增加。健康的孕妇通过下丘脑-垂体-甲状腺轴的自身调节,可增加内源性甲状腺激素的产生和分泌。母体对甲状腺激素需要量的增加发生在妊娠4~6周,以后逐渐升高,直至妊娠20周达到稳定状态,持续保持至分娩。因此,正在治疗中的甲减妇女,妊娠后L-T₄的剂量需要增加。大约增加30%~50%。由于甲状腺切除和¹³¹I治疗引起的临床甲减可能需要更大剂量。原有甲减的患者,一旦确认妊娠,应当立即检查TSH水平和增加甲状腺素的用量,L-T₄替代剂量需要增加大约25%~30%,最简单的方法是确认怀孕后

L-T₄每周增加两天的用量(增加29%)。⑤监测和调整药物频率:妊娠期临床甲减,在妊娠1~20周应当每4周监测1次包括血清TSH在内的甲状腺功能,在妊娠26~32周应当检测1次血清甲状腺功能指标,根据控制目标,调整L-T₄剂量。⑥产后处理:妊娠期临床甲减对甲状腺激素需求量增加是妊娠本身的原因所致。临床甲减孕妇产后L-T₄剂量应降至孕前水平。并需要在产后6周复查血清TSH水平,调整L-T₄剂量。

2.2 妊娠期亚临床甲减的处理 妊娠期亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH)是指孕妇血清TSH水平高于妊娠期特异的参考值上限,而FT₄水平在妊娠期特异的参考值范围内。

目前,大多数研究支持妊娠期亚临床甲减伴TPOAb阳性者应当接受L-T₄治疗,但是对亚临床甲减TPOAb阴性者是否可以给予治疗存在争议。亚临床甲减的治疗药物、治疗目标和监测频度与临床甲减相同。L-T₄的起始剂量可以根据TSH升高程度选择。TSH>妊娠特异参考值上限, L-T₄的起始剂量50μg/d; TSH>8.0mIU/L, L-T₄的起始剂量75μg/d; TSH>10mIU/L, L-T₄的起始剂量100μg/d。根据TSH的治疗目标调整L-T₄的剂量。

妊娠期甲状腺疾病的研究热点

妊娠期亚临床甲减是否需要治疗一直存在争议,包括美国ATA在内多项指南均未达成共识,主要是因为众多研究中,亚临床甲减和甲状腺素治疗对孕妇和胎儿预后的影响的结果不一致,并且到目前为止,其研究以相关性研究和Meta分析为主,缺乏足够的RCT研究来提供有力依据。

1. 妊娠期亚甲减与孕妇产科并发症有关

1.1 妊娠期糖尿病 美国的一项回顾性分析显示妊娠期甲减的患者妊娠期糖尿病风险增加,亚临床甲减和临床甲减无区别^[7]。还有两项研究发现, TSH水平的升高与妊娠期糖尿病风险增加相关^[8,9]。

1.2 妊娠终止 Allan^[10]的研究发现TSH超过6mIU/L,死胎率显著增加。Benhadi报告在流产或死胎的孕妇的TSH水平升高,并且发生率随与TSH水平升高而升高^[11]。Negro^[12]对TPOAb阴性的孕妇进行研究发现,

妊娠T1期TSH 2.5~5.0mIU/L的孕妇比TSH<2.5mIU/L者流产发生率显著增高。还有研究表明,亚甲减和甲状腺免疫分别是孕妇极早期妊娠终止的独立相关因素^[13]。但是Lazarus等^[14,15,16]的研究并未确定亚甲减与流产和早产的相关性。

1.3 妊高症和先兆子痫 研究发现SCH与先兆子痫和妊高症有关^[7,17,18]。

1.4 其他 包括胎盘早剥、围产儿死亡、低体重等并发症得到了不一致的结论^[19]。

2. 妊娠期亚甲减对后代的影响不明确

来自我国的一项前瞻性研究发现妊娠20周以前,亚甲减与后代视力受损和神经发育延迟有关^[20]。相反,有两项队列研究并未发现妊娠期亚甲减与后代的神经系统发育有关^[21,22,23]。

3. L-T₄治疗妊娠期亚甲减的获益不确定

甲状腺激素替代治疗亚甲减的争论一直存在,相关研究有限。目前多数研究认为,妊娠期亚甲减的充分治疗可能降低产科并发症,所以多数指南支持对亚甲减进行治疗,但是治疗对于胎儿神经系统发育的影响仍然缺乏充分的依据^[1,2,24]。Negro^[25]和Lepoutre^[26]的研究均发现甲状腺素治疗可以降低TPOAb阳性的妊娠期亚甲减孕妇不良妊娠的发生率。但是Lazarus^[14]的RCT研究并未发现治疗亚甲减对后代IQ的影响。目前正在进行的TABLET、T₄LIFE等几项相关的大型RCT研究可能给出明确答案。

结 语

包括妊娠期甲减和妊娠期甲状腺毒症在内的妊娠期甲状腺疾病对孕妇和胎儿的影响越来越受重视,尽管诸多指南已经发布了临床处理方案,但是由于缺乏充足依据,部分疾病仍然存在较多争议,在亚临床甲减方面尤为突出,还需要大型的RCT来提供支持,是目前该领域的研究热点。

参考文献

- [1] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Mexander E, et al. Guideline of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum[J]. Thyroid, 2011, 21: 1081-1125. (下转第48页)

- [44] Thavarajah D, Thavarajah P, Wejesuriya A, et al. The potential of lentil (*Lens culinaris* L.) as a whole food for increased selenium, iron, and zinc intake: preliminary results from a 3 year study[J]. *Euphytica*, 2011, 180(1): 123-128.
- [45] Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2014, 7(2): 365-375.
- [46] Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Selenium and diabetes: More bad news for supplements[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2007, 147(4): 271-272.

收稿日期: 2015-3-11 接受日期: 2015-3-28

(上接第9页)

- [2] 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[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28: 354-371.
- [3] 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: 37-42.
- [4] Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al. Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(3): 738-744.
- [5] Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, et al. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association[J]. *Eur J Endocrinol*, 1998, 139(6): 584-586.
- [6] Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinshtein J, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism[J]. *Thyroid*, 2010, 20: 1175-1178.
- [7] Mannisto T, Mendola P, Grewal J, et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98: 2725-2733.
- [8] Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, 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: 4464-4472.
- [9] Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, et al. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 983-988.
- [10] Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening[J]. *J Med Screen*, 2000, 7: 127-130.
- [11] Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, et al. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 985-991.
- [12] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: E44-E48.
- [13] De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss[J]. *Thyroid*, 2010, 20: 633-637.
- [14] Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 493-501.
- [15] Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, et al. Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome[J]. *Obstetrics and Gynaecology*, 2008, 112: 85-92.
- [16] Chan S, Boelaert K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity pre-conception and in pregnancy[J]. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 2014 Sep 9[Epub ahead of print].
- [17] Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 119: 315-320.
- [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: 605-619.
- [19] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1699-1707.
- [20] Su PY, Huang K, Hao JH, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 3234-3241.
- [21] 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: 4227-4234.
- [22] Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, Henrichs J, et al. Maternal thyroid function during pregnancy and behavioral problems in the offspring: the generation R study[J]. *Pediatr Res*, 2011, 69: 454-459.
- [23] Julvez J, Alvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neuro development[J]. *Epidemiology*, 2013, 24: 150-157.
- [24] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 2543-2565.
- [25] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1699-1707.
- [26] Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, et al. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2012, 74: 265-273.

收稿日期: 2015-3-10 接受日期: 2015-6-25