

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.15.007

妊娠期母体甲状腺功能减退对胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的影响*

任娟¹ 都燕¹ 金蕾蕾^{2Δ} 黑江荣¹ 张锦³ 任东⁴ 芦笛¹

(1 延安大学附属医院产科三病区 陕西 延安 716000; 2 咸阳市第一人民医院妇产科 陕西 咸阳 712000;

3 延安大学附属医院消化科 陕西 延安 716000; 4 延安大学附属医院麻醉科 陕西 延安 716000)

摘要 目的:研究妊娠期母体甲状腺功能减退对胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的影响。**方法:**构建妊娠期母体甲状腺功能减退小鼠模型,制备胎鼠骨骼肌线粒体,同时选取健康正常胎鼠做本次实验的对照组。采用酶联免疫吸附法和放射免疫分析法测定两组小鼠甲状腺功能;通过全自动生化分析仪检测两组胎鼠胰岛素抵抗结果;利用 Clark 氧电极测定密闭反应体系评价两组胎鼠线粒体功能结果,并分析母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性。**结果:**两组小鼠甲状腺功能结果、两组胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体结果对比分析之间均有显著差异($P<0.05$)。甲减组小鼠血清中促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)均较对照组低,胎鼠的空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、动态 3(state3, ST3)、动态 4(state4, ST4)呼吸速率和呼吸控制比(respiratory control, RCR)也均较对照组低;而甲减组小鼠游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)却较对照组高,胎鼠的胰岛素(insulin, INS)和胰岛素抵抗结果(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)也较对照组高($P<0.05$)。且母体甲状腺功能减退指标中 FT4 和 RCR、ALT 和 FBG 以及 RCR 之间有负相关关系,母体甲状腺功能减退的其他指标则与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的其他相关指标之间呈正相关关系($P<0.05$)。**结论:**妊娠期母体甲状腺功能减退会降低胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能,影响胎鼠的正常发育。

关键词:妊娠期母体甲状腺功能减退;胎鼠;骨骼肌胰岛素抵抗;线粒体功能

中图分类号:R-33;R322.5;R714.256 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)15-2834-04

Effects of Maternal Hypothyroidism during Pregnancy on Insulin Resistance and Mitochondrial Function in Skeletal Muscle of Fetal Rats*

REN Juan¹, DU Yan¹, JIN Lei-lei^{2Δ}, HEI Jiang-rong¹, ZHANG Jin³, REN Dong³, LU Di¹

(1 Third Obstetrics Ward, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Xianyang First People's Hospital, Xianyang, Shaanxi, 712000, China; 3 Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of An University, Yan'an, Shaanxi, 716000, China; 4 Department of Anesthesiology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi, 716000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle of fetal rats. **Methods:** A mouse model of maternal hypothyroidism during pregnancy was established to prepare skeletal muscle mitochondria of fetal mice, and healthy normal fetal mice were selected as the control group. The thyroid function of the two groups of mice was determined by elisa and radioimmunoassay. The results of insulin resistance in two groups of fetal mice were detected by automatic biochemical analyzer. Clark oxygen electrode was used to measure the closed reaction system to evaluate the mitochondrial function of the two groups of fetal mice, and the correlation between maternal hypothyroidism and insulin resistance in skeletal muscle and mitochondrial function was analyzed. **Results:** The results of thyroid function in the two groups of mice, the results of thyroid function in the two groups of mice and the results of mitochondria in the two groups of fetal mice were significantly different from each other ($P<0.05$), which was statistically significant. The mice in the hypothyroidism group had lower TSH, ALT and AST than those in the control group, and the respiratory rate and RCR of FBG, ST3 and ST4 in the fetal mice were also lower than those in the control group. However, the mice in the hypothyroidism group had higher FT4, and the fetal mice had higher INS and HOMA-IR($P<0.05$). In addition, there was a negative correlation between FT4, RCR, ALT, FBG and RCR in maternal hypothyroidism, and a positive correlation between other maternal hypothyroidism and insulin resistance in skeletal muscle and other related indicators of mitochondrial function in fetal rats ($P<0.05$). **Conclusion:** Maternal hypothyroidism during pregnancy can reduce insulin resistance in skeletal muscle and

* 基金项目:国家自然科学基金项目(41761100)

作者简介:任娟(1981-),女,本科,主治医师,研究方向:妇产科,电话:15091258706, E-mail: Renjuan0326@163.com

Δ 通讯作者:金蕾蕾(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科肿瘤,电话:15353367089, E-mail: 512822550@qq.com

(收稿日期:2020-03-03 接受日期:2020-03-29)

mitochondrial function in fetal rats, and affect the normal development of fetal rats.

Key words: Maternal hypothyroidism during pregnancy; Fetal rats; Skeletal muscle insulin resistance; Mitochondrial function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R322.5; R714.256 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)15-2834-04

前言

甲状腺功能减退又称作甲减,该疾病是由于甲状腺激素合成及分泌出现减少,或其生理功能下降所引起的机体代谢能力较弱的一种疾病^[1]。该病可引起机体新陈代谢水平下降,生理功能减退。研究表明甲状腺功能减退与胰岛素抵抗有关,是胰岛素抵抗的危险因素^[2,3]。妊娠期甲状腺功能减退是孕妇在妊娠期患有的一种特殊疾病,临床调查研究表明,妊娠期甲状腺功能异常在我国发病率高达 9.4%,其对孕妇的生理以及心理均会产生极大的影响,甚至影响胎儿的正常发育^[4,5]。线粒体作为细胞中重要的有氧能量代谢器官,身体其他激素分泌异常会引发线粒体功能异常,同时胰岛素抵抗力也会受到影响^[6]。本实验通过构建妊娠期母体甲状腺功能减退小鼠模型,制备胎鼠骨骼肌线粒体,同时选取健康正常胎鼠做本次实验的对照组,对小鼠甲状腺功能、胎鼠胰岛素抵抗和线粒体功能进行测定,以明确母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

实验选用性发育成熟期 8~10 w 的 SPF 级近交系 Balb/c 雌性小鼠 50 只与 C57 雄性小鼠 10 只购自中国医学科学院动物所(北京华阜康生物科技股份有限公司),饲养环境为室温,相对湿度控制于 50±5% 左右,12 h 光照与 12 h 黑夜交替。每天正常自由饮水进食并保持正常活动,小鼠适应环境一周后开始实验。

1.2 方法

1.2.1 妊娠期母体甲状腺功能减退小鼠模型的构建 甲减组模型小鼠构建^[7]:严格监控小鼠体重的变化,根据小鼠体重以每天 0.08 mg/kg 在饮水中给予甲疏咪唑构建甲状腺功能减退模型。测定大鼠甲状腺功能,判断造模是否成功。同时对选用的小鼠每天两次检查雌鼠阴道口阴道栓的形成与否,若发现雌鼠阴道口形成了阴道栓,即可将雌雄小鼠分不同鼠笼饲养。以阴道栓的出现为交配证据,作为妊娠第 1 d,在怀孕的第 18.5 d 时做剖腹处理,取出胚胎。另外,将健康胎鼠做本次实验的对照组。

1.2.2 胎鼠骨骼肌线粒体的制备 取胎鼠双侧的腓肠肌,剔除腓肠肌肌组织脂肪和结缔组织后做剪碎处理,于冰浴中加入 100 mL 介质(0.12M KCL,20 mM Hepes,5 mM MgCl₂,1 mM EDTA,pH 7.4),于电动匀浆器中按照 1200 r/min 的转速进行 3

次匀浆,3500 r/min 离心 10 min 后弃去沉淀;上清液继续在 15000 r/min 条件下离心 10 min,将沉淀置于 20 mL 介质中以 7000 r/min 离心 10 min 后将沉淀再悬浮再 1 mL 介质中。通过考马斯亮蓝法测定线粒体蛋白的含量。

1.3 观测指标及方法

1.3.1 两组小鼠甲状腺功能结果对比分析 在构建后模型小鼠的第 12 w 时采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)和放射免疫分析法(radio immunoassay,RIA)分别检测小鼠血清 TSH、FT4、ALT)和 AST 含量,从而评估小鼠甲状腺功能。

1.3.2 两组胎鼠胰岛素抵抗结果比较分析 取胎鼠血液于抗凝集管中,3500 r/min 离心处理 10 min,采用全自动生化分析仪检测 FBG,结合试剂盒对 INS 进行测定;同时计算 HOMA-IR。

1.3.3 两组胎鼠线粒体功能结果比较分析 采用 Clark 氧电极测定密闭反应体系中的氧饱和度变化,以确定线粒体耗氧速率。在反应体系(1.5 mL,28 ℃恒温)中加入线粒体蛋白,在固定速度搅拌的条件下控制其浓度为 2 mg/mL。加入浓度为 0.1 mmol/L 的苹果酸和 1 mmol/L 谷氨酸起动态 4 (state4,ST4)呼吸;待呼吸平稳后加入 200 nmol 的 ADP 起动态 3 (state3,ST3)呼吸。ADP 耗尽后重又回到态 4 呼吸,记录仪记录耗氧曲线,选取耗氧曲线的典型区域计算 ST3 和 ST4 呼吸速率、RCR。

1.3.4 母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性分析 根据 1.3.1-1.3.3 结果,对母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性进行分析。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0,计量数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;相关性分析采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组小鼠甲状腺功能结果对比分析

甲减组小鼠 TSH、ALT 和 AST 水平分别为 (0.43 ± 0.03) mIU/L、(62.13 ± 6.32) U/L 和 (170.34 ± 9.65) U/L,显著低于对照组小鼠各指标水平则分别为 (1.02 ± 0.12) mIU/L、(65.01 ± 5.53) U/L 和 (185.34 ± 7.09) U/L;甲减组小鼠 FT4 水平为 (2.76 ± 0.32) pmol/L 高于对照组的 (2.68 ± 0.44) pmol/L,两组小鼠甲状腺功能结果对比分析间有显著差异($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组小鼠甲状腺功能结果对比分析($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison and analysis of thyroid function between two groups of mice ($\bar{x} \pm s$)

Groups	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Hypothyroidism group	0.43± 0.03*	2.76± 0.32*	62.13± 6.32*	170.34± 9.65*
Control group	1.02± 0.12	2.68± 0.44	65.01± 5.53	185.34± 7.09

Note: compared with the control group, * $P < 0.05$.

2.2 两组胎鼠胰岛素抵抗结果比较分析

甲减组胎鼠 FBG 为 (5.41± 0.23) mmol/L 低于对照组的 (5.52± 1.23) mmol/L, 甲减组胎鼠 INS 和 HOMA-IR 高于对照

组的 (10.32± 0.98) μ IU/mL、(2.63± 0.04), 两组胎鼠胰岛素抵抗结果对比分析间有显著差异 ($P<0.01$), 见表 2。

表 2 两组胎鼠胰岛素抵抗结果比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparative analysis of the results of insulin resistance between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	FBG (mmol/L)	INS (μ IU/mL)	HOMA-IR
Hypothyroidism group	5.41± 0.23*	14.55± 2.43*	3.91± 0.76*
Control group	5.52± 1.23	10.32± 0.98	2.63± 0.04

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 两组胎鼠线粒体功能结果比较分析

甲减组胎鼠 ST3、ST4 呼吸速率和呼吸控制比值分别为 (24.76± 4.11)、(6.41± 0.12) 和 (3.07± 0.06) 均明显高于对照组

胎鼠各指标水平则分别为 (33.24± 3.12)、(8.31± 0.09) 和 (4.31± 0.13), 两组胎鼠线粒体结果对比分析间有显著差异 ($P<0.01$), 见表 3。

表 3 两组胎鼠线粒体功能结果比较分析 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparative Analysis of mitochondrial function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	ST3	ST4	RCR
Hypothyroidism group	24.76± 4.11*	6.41± 0.12*	3.07± 0.06*
Control group	33.24± 3.12	8.31± 0.09	4.31± 0.13

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.4 母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性分析

母体甲状腺功能减退指标中 FT4 和 RCR、ALT 和 FBG 以

及 RCR 之间有负相关关系, 母体甲状腺功能减退的其他指标则与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的其他相关指标之间呈正相关关系, 见表 4。

表 4 母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性分析

Table 4 Correlation Analysis of hypothyroidism in mother and insulin resistance and mitochondrial function in skeletal muscle of fetal rats

Project	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
FBG	0.125	0.142	-0.215	0.011
INS	0.201	0.568	0.174	0.447
INS	0.243	0.701	0.192	0.654
ST3	0.641	0.654	0.184	0.756
ST4	0.362	0.689	0.120	0.578
RCR	0.573	-0.853	-0.432	0.432

3 讨论

妊娠期孕妇甲状腺功能减退作为孕妇临床常见的疾病类型之一, 易导致胎儿发育迟缓, 进一步影响胎儿甚至出生后的行为、智力、抵抗力和免疫力等低下, 严重者则会引发胎儿死亡^[8-10]。另外, 在一定程度上, 妊娠期孕妇甲状腺功能减退发生还会引发其他组织器官发生病变损伤, 其中胰岛素抵抗和线粒体功能异常最为常见^[11,12], 因此研究妊娠期母体甲状腺功能减退对胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的影响尤为重要。本实验通过构建妊娠期母体甲状腺功能减退小鼠模型, 研究小鼠甲状腺功能、胎鼠胰岛素抵抗和胎鼠线粒体功能变化, 并分析母体甲状腺功能减退与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的相关性。研究结果表明, 甲减组小鼠和对照组小鼠甲状腺功

能、胎鼠胰岛素抵抗和胎鼠线粒体功能变化对比分析之间均有显著差异。甲减组小鼠 TSH、ALT 和 AST 水平均较对照组低, 胎鼠的 FBG、ST3、ST4 呼吸速率和 RCR 也均较对照组低; 而甲减组小鼠 FT4 却较对照组高, 胎鼠的 INS 和 HOMA-IR 也较对照组高, 与夏同佳^[13]学者的研究与本研究类似, 妊娠期甲状腺功能减退对母体及胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗的影响, 发现甲减组小鼠 TSH 水平显著低于对照组, 线粒体氧化蛋白质水平逐渐降低, 但与周利平^[14]等探讨甲状腺过氧化物酶抗体阳性甲状腺功能减退与孕中期子痫前期的关系, 发现阳性甲减组 FT3、FT4 水平明显低于对照组和阴性甲减组, TSH、ALT、AST 水平明显高于对照组和阴性甲减组, 分析其原因为主要是患者的类型和对比的方向刚好相反。本研究也显示母体甲状腺功能减退指标中 FT4 和 RCR、ALT 和 FBG 以及 RCR 之间有负相关关

系,母体甲状腺功能减退的其他指标则与胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能的其他相关指标之间呈正相关关系,与 Xia T^[15]等学者研究类似,调查孕期母体甲状腺功能减退对胎鼠甲状腺功能的影响,发现随着胎儿的发育,甲状腺激素,胰岛素,胰岛素信号转导相关蛋白,线粒体和脂肪因子的水平增加,与母体甲状腺功能减退的指标呈正相关。故妊娠期母体甲状腺功能减退会降低胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能,影响胎鼠的正常发育。研究认为甲状腺功能减退对于母婴的糖代谢均有不利影响^[16-18]。骨骼肌组织是糖脂代谢的重要场所,负责机体约70%~80%的葡萄糖代谢,所以骨骼肌胰岛素的发生发展促进了整个机体胰岛素的进展^[19-22]。骨骼肌胰岛素发生的生物学机制主要包括:骨骼肌线粒体功能缺陷、骨骼肌脂质沉积和炎症反应。骨骼肌组织脂质沉积,影响胰岛素信号传导通路,最终诱导骨骼肌乃至全身胰岛素抵抗的发生^[23-24]。线粒体氧化产物的增加促进胰岛素的发展,导致胰岛素信号传导障碍。此外,骨骼肌纤维分泌多种骨骼肌因子,在胰岛素抵抗中发挥重要的作用^[25-28]。

妊娠期甲状腺功能减退的发病与诸多因素相关,其中主要包括患者的年龄、孕前身体状况、机体免疫功能强弱等^[29]。甲状腺作为机体内重要的器官,其参与体内各种物质的合成且在代谢过程中发挥着不可替代的作用^[30]。在临床上加强对患者体内骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能水平的观察与检测,对妊娠期甲状腺功能异常监测以及病症的治疗具有重要的指导意义。目前,在临床上对妊娠甲状腺功能异常应该已有一定的认识,孕妇要结合合理的运动与营养,还有一方面就是对妊娠甲状腺功能异常要早发现早治疗^[31]。

另外,孕妇应做好定期身体检查,及早发现病情可进行相关治疗,通过临床检查指标对孕妇制定详细的治疗方案,孕妇在治疗以及康复时应明确按照该方案进行。然而治疗虽然能够改善患者的病情,但其过程对孕妇心理等损害也相对较大,因此导致孕妇出现严重的负面情绪,对孕妇进行细心护理也极其重要,其能够改善孕妇心理状态,同时给予孕妇健康教育,使孕妇明确手术治疗方法、治疗过程以及注意事项等,提倡孕妇养成良好的生活习惯。随着现代医学技术的快速发展,在治疗方面对患者治疗前各方面指标进行采集分析,以科学的数据为中心参照,寻找科学的治疗方法,这也为妊娠期甲状腺功能减退患者进一步治疗提供并奠定良好的理论依据。另外在治疗过程中,均需要权衡好治疗的风险及获益,才能为临床应用提供更安全的保障。我们相信随着生物医学技术的进一步相互结合和深入推广,将为妊娠期甲状腺功能减退患者提供切实可行的科学指导^[32]。

综上所述,妊娠期母体甲状腺功能减退会降低胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗和线粒体功能,影响胎鼠的正常发育。

参考文献(References)

- [1] 乔侨,石礼红,包姿萍.左旋甲状腺素对妊娠合并甲状腺功能减退患者妊娠结局的影响[J].安徽医药,2017,21(9):1709-1711
- [2] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, 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
- [3] 麦子霞,孙晓峰.甲状腺功能亢进对妊娠期糖尿病孕妇糖脂代谢的影响[J].广东医学,2017,38(6):868-871
- [4] 徐佳.基因敲除技术及其在研究线粒体动力学与胰岛素抵抗关系中的应用进展[J].生物工程学报,2019,35(8):1382-1390
- [5] 张立亚,贾雯羽,许云云,等.小鼠亚临床甲状腺功能减退模型脂代谢相关 microRNAs 表达的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(5):410-415
- [6] 郭莉莉.探讨甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病孕妇糖代谢及胰岛素敏感性的影响[J].中国医药指南,2019,29(18):83-84
- [7] 唐劲松,卢健坤,王嘉贤.甲状腺功能减退对妊娠期糖尿病患者胰岛素敏感性的影响[J].中国实用医药,2017,12(18):26-28
- [8] 毛艳玲,杨进,何芳,等.不同妊娠期亚临床甲状腺功能减退症孕妇血红蛋白水平与促甲状腺激素的相关性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2018,34(6):505-508
- [9] 蔡安利,陈海慧,叶晓洁,等.妊娠期亚临床甲状腺功能减退症血脂及氧化应激指标的检测及意义[J].中华内分泌外科杂志,2017,11(6):476-479
- [10] 王莉,李凤英.甲状腺功能减退症对妊娠晚期孕妇血糖、血脂代谢及妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(14):3147-3150
- [11] 李倩,代明甫,钟家妮,等.血清 FT4、TSH、TPOAb 联合筛查对妊娠合并甲状腺功能减退症孕妇母婴结局的影响[J].川北医学院学报,2019,34(5):586-588,592
- [12] 张驰.冠心病合并甲减患者基础代谢指标及心脏功能的变化研究[J].川北医学院学报,2017,32(2):254-256
- [13] 夏同佳.妊娠期甲状腺功能减退对母体及胎鼠骨骼肌胰岛素抵抗的影响及机制研究[D].安徽医科大学,2019
- [14] 周利平,高建军.甲状腺过氧化物酶抗体阳性甲状腺功能减退与孕中期子痫前期的关系研究[J].吉林医学,2019,40(3):459-462
- [15] Xia T, Zhang X, Wang Y, et al. Effect of maternal hypothyroidism during pregnancy on insulin resistance, lipid accumulation and mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of fetal rats [J]. Bioscience Reports, 2018, 38(4): BSR20171731
- [16] JOOSEN AM, VAN DER LINDEN, DE JONG·AARTS, et al. TSH and tT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(7): e1239
- [17] KROOPNICK JM, KIM CS. Overview of hypothyroidism in pregnancy[J]. Semi Reprod Med, 2016, 34(6): e323
- [18] MOOG NK, ENTRINGER S, HEIM C, et al. Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development [J]. Neuroscience, 2017, 342(13): 68-100
- [19] 荣蓉,王宏星,高红菊.TPOAb 对妊娠期亚临床甲状腺功能减退女性妊娠结局的影响[J].中国妇幼健康研究,2017,28(4):400-402
- [20] JOOSEN AM, VAN DER LINDEN, DE JONG·AARTS, et al. TSH and tT4 during pregnancy: an observational study and a review of the literature[J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(7): e1239
- [21] MARAKA S, OSPINA N M, O'KEEFFE D T, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and metaanalysis[J]. Thyroid, 2016, 26(4): 580-590
- [22] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, 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

- [19] Hizukuri A, Nakayama R, Nara M, et al. Computer-Aided Diagnosis Scheme for Distinguishing Between Benign and Malignant Masses on Breast DCE-MRI Images Using Deep Convolutional Neural Network with Bayesian Optimization[J]. J Digit Imaging, 2021, 34(1): 116-123
- [20] Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, et al. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: A retrospective analysis against a pathology-proven reference[J]. Eur J Radiol, 2016, 85(1): 61-67
- [21] 王联营, 张博. X 线和 CT 在骨肿瘤患者诊断中应用价值探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(20): 1651-1652
- [22] 王鹤翔, 刘吉华, 郝大鹏, 等. 基于 MRT1WI 的影像组学机器学习模型预测软组织肉瘤分级的价值 [J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(4): 350-355
- [23] 唐军, 董江宁, 李乃玉, 等. CT 和 MR 联合诊断不同级别骨肉瘤的影像特征对比分析[J]. 中国医学装备, 2019, 16(5): 43-47
- [24] Hassanzadeh T, Essam D, Sarker R. 2D to 3D Evolutionary Deep Convolutional Neural Networks for Medical Image Segmentation[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2021, 40(2): 712-721
- [25] 吴桐, 王鸿超, 陆文伟, 等. 肥胖人群肠道菌群特征分析及机器学习模型[J]. 微生物学通报, 2020, 47(12): 4328-4337
- [26] 罗治文, 陈晓, 张业繁, 等. 机器学习算法和 COX 列线图在肝细胞癌术后生存预测中的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(2): 166-178
- [27] 彭丽琴, 万雷, 汪茂文, 等. 机器学习在骨龄评估中的研究进展及展望[J]. 法医学杂志, 2020, 36(1): 91-98
- [28] Spadea MF, Pileggi G, Zaffino P, et al. Deep Convolution Neural Network (DCNN) Multiplane Approach to Synthetic CT Generation From MR images-Application in Brain Proton Therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(3): 495-503
- [29] 谢积胜, 刘丽东, 谢东, 等. 不同影像学检查诊断原发性脊柱骨肿瘤的效果[J]. 广西医学, 2020, 42(15): 1977-1980
- [30] Engel H, Herget GW, Füllgraf H, et al. Chondrogenic Bone Tumors: The Importance of Imaging Characteristics [J]. Rofo, 2021, 193(3): 262-275
- [31] Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big Data and machine learning in radiation oncology: State of the art and future prospects [J]. Cancer Lett, 2016, 382(1): 110-117

(上接第 2837 页)

- [23] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1): 35-43
- [24] Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of subclinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. N Engl J Med, 2017, 376(9): 815-825
- [25] Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta - analysis[J]. Thyroid, 2016, 26(4): 580-590
- [26] Cisternas P, Louveau A, Bueno SM, et al. Gestational hypothyroxinemia affects glutamatergic synaptic protein distribution and neuronal plasticity through neuron-astrocyte interplay[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(10): 1-12
- [27] Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy[J]. BMJ, 2017, 349(4): e4929
- [28] CASEY BM, THOM EA, PEACEMAN AM, et al. Treatment of sub-clinical hypothyroidism or hypothyroxinemia in pregnancy[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(9): 815-825
- [29] 魏雯, 刘萍, 郭海荣. 妊娠期甲状腺功能减退症对母婴的影响及 L-T4 治疗后妊娠结局的分析[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2017, 34(3): 262-264
- [30] Drover SSM, Villanger GD, Aase H, et al. Maternal Thyroid Function During Pregnancy or Neonatal Thyroid Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review [J]. Epidemiology, 2019, 30(1): 130-144
- [31] Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, et al. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? [J]. J Endocrine Society, 2018, 2(6): 533-546
- [32] Bal NC, Maurya SK, Pani S, et al. Mild cold induced thermogenesis: are BAT and skeletal muscle synergistic partners? [J]. Biosci Rep, 2017, 37(1): e1087