

# Application of Selenium in Patients with Hypothyroidism during Pregnancy

Chao Zeng<sup>1</sup>, Kun Hu<sup>1</sup>, Mao Ye<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Hubei University for Nationalities, Enshi Hubei

<sup>2</sup>Enshi Central Hospital, Enshi Hubei

Email: \*260067734@qq.com

Received: Jun. 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jun. 30<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 7<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Hypothyroidism in pregnancy is a kind of low metabolism syndrome which leads to the decrease of thyroid hormone. After the popularization of iodine, the most common cause is autoimmune thyroid disease. As an essential nutrient element, selenium is closely related to the occurrence and development of thyroid disease by protecting thyroid tissue through anti-oxidation, adjusting immune and anti-inflammatory mechanisms. However, there are still some controversies on the efficacy and clinical application of selenium preparation. This article reviews the mechanism and clinical application of selenium in the treatment of hypothyroidism during pregnancy.

## Keywords

Selenoprotein, Hypothyroidism Gravidarum, TPOAb, L-T4

---

# 硒在妊娠期甲减患者中的应用

曾超<sup>1</sup>, 胡坤<sup>1</sup>, 叶茂<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>湖北民族大学, 湖北 恩施

<sup>2</sup>恩施州中心医院, 湖北 恩施

Email: \*260067734@qq.com

收稿日期: 2020年6月5日; 录用日期: 2020年6月30日; 发布日期: 2020年7月7日

---

## 摘要

妊娠期甲状腺功能减退是各种原因导致机体甲状腺激素减少的低代谢综合征, 碘普及后, 其最常见的原  
\*通讯作者。

因是自身免疫性甲状腺疾病，而微量元素硒作为人体必需的营养元素，通过抗氧化、调节免疫及抗炎等机制保护甲状腺组织，与甲状腺疾病发生发展密切相关。但对于硒制剂的疗效及临床普及应用的研究尚存争议，该文就硒治疗妊娠期甲减的机制及临床应用作一综述。

## 关键词

硒蛋白，妊娠期甲减，TPOAb，L-T4

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

妊娠期甲减根据 TSH、FT4 水平分为临床甲减、亚临床甲减、低 T4 血症。随着检查的普及与二胎开放，妊娠期甲减的发病率有升高趋势，若不及时干预，对母体及胎儿均不利，如发生早产、流产、妊娠期高血压、胎儿智力低下等，目前主要是行左旋甲状腺素对症治疗，但有研究发现，即使 TSH 维持在正常范围，不良妊娠结局无明显改变，且部分患者有发生产后甲状腺功能紊乱的可能。近年来，硒因抗癌、增强免疫、抗衰老等作用备受关注，以硒蛋白的形式在机体发挥生物学功能。硒在甲状腺组织中含量丰富，参与甲状腺激素的合成与代谢，即使在机体缺硒的情况下，甲状腺中的硒蛋白仍能得到表达，因其特有的生物学作用，其与甲状腺疾病的发生发展密切相关。近年来补硒治疗甲状腺疾病已成研究热点，很多研究表明，硒治疗妊娠期甲减有效，但临床尚未普及，或部分研究表明疗效欠佳，为更好的指导临床应用，该文就硒在妊娠期甲减中的应用作一综述。

## 2. 硒的概述

硒为类金属元素，以无机硒的形式存在于自然界，如硒酸盐、硒金属化合物、亚硒酸盐等，人体对其利用率较低。与之相对的是包括硒代蛋氨酸、硒代半胱氨酸、酵母硒等有机硒，生物利用效率高。硒的抗氧化功能在 1957 年首次被发现后，其在增强免疫、抗衰老、防治癌症等方面的积极作用逐渐被发现。1973 年，加入人体必需微量元素行列[1]。1989 年，杨光圻等研究建议成年人每日摄入膳食硒为 50~250 ug [2]。中国居民硒营养素参考摄入量推荐孕妇 65 ug/d [3]。机体硒缺乏会导致大骨节病、克山病等地方性疾病，肿瘤、心血管疾病及自身免疫性疾病等也与之有关；反之，硒过量也会引发中毒，导致虚弱、胃肠道疾病、神经系统疾病等，尤其以头发和指甲脱落常见。

## 3. 硒的分布

硒的分布与地域密切相关，即使发达国家的孕妇，若处于贫硒地域也有硒缺乏的危险[4]，在印度、中国大部分地区及大多数欧洲国家等土壤中相对缺硒，导致人群中硒摄入相对较低；其次，在一个国家不同地区硒的分布也存在较大差异，如在我国湖北恩施、江西丰城、陕西省紫阳县等地区为富硒地区，而黑龙江大兴安岭、重庆、云南西北部等地区硒相对贫乏。此外，人体内各脏器的含硒量不同，甲状腺是单位组织中硒含量最高的器官，因硒蛋白高度表达，其中谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPX)是表达量最大的硒蛋白之一[5]，一方面，它们保护滤泡细胞免受过氧化氢和活性氧的损害；另一方面，它们可能与甲状腺过氧化物酶(Thyroid peroxidase, TPO)竞争 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>；此外，脱碘酶(Deiodinase, DI)诱

导的甲状腺组织对硒的高亲和力以及在促甲状腺激素刺激下,伴有甲状腺硒的滞留、积聚或再分布,在系统硒供应有限的情况下,以上可能是保存甲状腺硒蛋白的主要机制,也反映出甲状腺轴较强的适应性。可见血浆或血清硒浓度并不能反映甲状腺组织内浓度,需要建立能反映甲状腺组织硒含量的标志物。除上述分布差异外,硒水平受测量标准、膳食习惯、种族及个体生物利用度等的影响,都有可能导致在不同地区硒与甲状腺关系出现不同的结果,需综合考虑。

#### 4. 硒的生物学作用

在机体中,硒以硒蛋白的形式发挥功能,硒能替换半胱氨酸中的硫原子形成硒代半胱氨酸,直接合成蛋白质。目前不少于30种硒蛋白被发现,随着研究的深入,将会有更多的硒蛋白及其功能被发现。硒蛋白在体内发挥抗氧化、抗炎保护细胞、调节免疫及解毒等作用。主要的硒蛋白及功能如下:

谷胱甘肽过氧化物酶(GPX),主要包括胞浆(GPX 1)、胃肠道特异性(GPx 2)、血浆(GPx 3)和磷脂过氧化物氢(Gpx 4),为人体抗氧化系统的主要硒酶。GPx1-3催化过氧化氢和有机氢过氧化物的还原,而磷脂过氧化物和胆固醇氢过氧化物则能被GPx4直接还原,从而保护细胞的结构及功能不受损害。当血硒水平为100 ug/L时,此酶活性最大[6]。

硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, TRx)通过调控硫氧还蛋白活性和氧化还原态,发挥抗氧化和调节氧化还原电势的生物学功能。硫氧还蛋白还原酶与硫氧还蛋白和NADPH构成硫氧还蛋白系统,这是所有生物中主要的细胞氧化还原系统[7]。此系统在氧化应激和细胞增殖、细胞凋亡和调节的生物学反应中起着至关重要的作用。

脱碘酶在甲状腺激素合成与代谢过程中起着重要的作用,脱碘酶分为三种:脱碘酶1和2参与甲状腺激素的局部激活,脱碘酶2与四碘甲状腺原氨酸(Tetraiodothyronine, T4)的关系更为密切;脱碘酶3可催化T4和三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T3)的失活,对甲状腺激素的代谢有调节作用。此酶活性仅在严重硒缺乏时降低[8],轻、中度的硒缺乏,仍能得到表达,而不影响甲状腺激素的合成。

硒蛋白P于血浆中发现并与内皮细胞相关,能保护内皮细胞免受过氧化亚硝酸盐的损伤,占血浆中硒蛋白的一半以上,既能从肝脏中转运硒蛋白到其他组织,也能调节硒的稳态。此外,硒蛋白P通过阻断某些重金属与抗氧化酶系的相互作用、促进其排泄,可降低或拮抗某些重金属的毒性。Xia等的研究表明硒蛋白P的充分表达比血浆谷胱甘肽过氧化物酶的充分表达需要更多的硒摄入[9],若以硒蛋白P为观察硒状态的指标,能更准确的推荐每日硒摄入量,使机体长久获益。

硒蛋白S存在于肝脏、骨骼肌和下丘脑组织等的细胞膜内质网上,能降解异常蛋白,保护细胞免受内质网应激,具有抗炎症、保护雌激素受体应激诱导、链接糖代谢与胰岛素敏感性等作用,与脂蛋白代谢、精子发育和免疫调节密切相关。

#### 5. 硒与甲状腺激素

硒存在于甲状腺上皮细胞及滤泡中,适量的硒可以维持甲状腺激素的正常合成与代谢,与甲状腺结构及功能有关的谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和脱碘酶,这些硒辅酶通过充当抗氧化剂、改变氧化还原状态和甲状腺激素代谢来影响细胞功能。前两者可保护甲状腺组织细胞免受氧化应激损伤。后者脱碘酶,D1在肝脏、肾脏、甲状腺中含量丰富。D2主要位于大脑、垂体、骨骼肌中,两者催化T4脱碘T3,并催化反式三碘甲状腺原氨酸脱碘(rT3)生成二碘甲状腺原氨酸。D1受到TSH信号级联的刺激,也直接受到T3的刺激。D3在子宫、胎盘和胎儿中枢神经系统参与甲状腺激素激活,与D1催化T4脱碘生成rT3,同时催化T3脱碘生成二碘甲状腺原氨酸,其中T4是甲状腺分泌的主要甲状腺激素。当硒缺乏时,硒酶得不到充分表达,影响甲状腺功能,杨小凤等研究发现,妊娠期血清硒含量明显低于未孕妇

女,且随着孕周的增加有降低的趋势[10],可能与胎盘受体摄取硒[11]及血浆容量增加有关。若长期生活在缺硒地区且妊娠的女性,硒缺乏风险更大,易导致妊娠期甲减。张爽等发现当血硒  $< 80 \text{ ug/L}$  时,孕妇发生亚临床甲减的风险是  $90 \text{ ug/L} \leq \text{血硒} < 100 \text{ ug/L}$  时的 2.667 倍[12],注意监测妊娠期的硒营养水平并及时给予干预,能减少不良妊娠发生。此外,碘作为甲状腺激素的合成不可缺少的元素,与甲状腺功能关系密切,国内一项研究显示,妊娠妇女的尿碘浓度与甲状腺抗体阳性率呈“U”型曲线关系[13]。如果没有足够的碘供应,不建议补充硒[14][15],在缺硒和缺碘的人中,补硒可通过 1 型脱碘酶刺激甲状腺素代谢而加重甲状腺功能减退。Jinyuan Mao 等的研究也印证了这一点[16]。因此,在补充硒时,一定要关注碘的营养状况。

## 6. 硒治疗妊娠期甲减的机制

甲减只是一种功能状态,其原因与机制复杂,常见的原因包括自身免疫损伤、手术、 $^{131}\text{I}$  治疗、碘过量、抗甲状腺药物等。随着加碘食盐的普及,当碘营养充足时,甲状腺功能减退最常见的原因是自身免疫性甲状腺疾病,大约 30%~60% 的 TSH 浓度升高的孕妇可检测到甲状腺自身抗体[17][18]。对妊娠期甲减患者而言,硒治疗的可能机制如下:

### 6.1. 抗氧化损伤

人体正常生理代谢过程中会产生大量的氧自由基,若不及时清除,会造成组织细胞的损伤,并加重炎症反应而影响组织功能。甲状腺激素合成及代谢中需要过氧化氢的参与,即使在正常生理情况下,碘化过程中产生的活性氧仍大于过氧化氢的消耗量。而妊娠期因胎儿需求、T4 结合球蛋白的生理升高和母体血浆容量的增加可能导致 FT4 逐渐下降,并通过负反馈调节垂体产生更多 TSH 刺激甲状腺;此外妊娠期母体血容量增加,造成相对碘不足,会导致低效率的 TH 合成和分泌,通过增加垂体促甲状腺激素的分泌和碘代物的敏感性而增强对腺体的刺激[19],这反过来又会增加甲状腺腺体  $\text{H}_2\text{O}_2$  的产生,在缺乏碘的情况下,这种  $\text{H}_2\text{O}_2$  不会被用于合成甲状腺激素,而是可能破坏甲状腺过氧化物酶和甲状腺细胞,特别是降解过氧化氢的 GPX 受到硒缺乏的阻碍,进一步影响甲状腺激素的合成。许多硒蛋白在减少氧化应激和平衡氧化还原方面发挥着关键作用,针对甲状腺组织,特别是谷胱甘肽过氧化物酶,可以减少氢过氧化物、脂质和磷脂氢过氧化物,从而降低自由基和活性氧的传播。适量的硒可以维持此酶最佳活性,进而维持甲状腺的正常功能。

### 6.2. 降低甲状腺过氧化物酶抗体滴度

甲状腺过氧化物酶(Thyroid peroxidase, TPO)以过氧化氢为氧化剂,参与甲状腺激素合成的多个环节。当机体存在 TPOAb 时,抗原抗体免疫反应破坏甲状腺组织,日本学者经活体证实,甲状腺过氧化物酶抗体阳性者的甲状腺均有淋巴细胞浸润;以及 TPO 被破坏,导致过氧化氢损伤甲状腺组织,甲状腺被氧化损伤后,巨噬细胞和 T 淋巴细胞坏死和侵袭甲状腺组织,慢性炎症通过转化生长因子依赖过程破坏甲状腺,导致腺体萎缩[20],可致永久性甲减。甲状腺过氧化物酶抗体存在于约 10% 妊娠妇女中[21],而妊娠期,甲状腺激素需求增加刺激已受自身免疫损伤的腺体,腺体失代偿导致甲状腺功能减退。此外 Korevaar 等研究发现 TPOAb 阳性孕妇对 hCG 的促甲状腺活性作用减弱[22],可能也促进了甲减的发生。

### 6.3. 免疫调节

T 辅助细胞,促免疫细胞的增殖和分化的同时,也参与免疫细胞间的协调,硒缺乏影响免疫反应[23]。硒存在于绝大多数免疫细胞中,调节 Th1/Th2 细胞的平衡等机制发挥免疫调节的作用,低水平血清硒可能导致免疫紊乱,当平衡向 Th1 方向倾斜时,大量的细胞因子释放,同时生成大量的氧自由基,破坏甲



状腺组织,导致甲状腺激素的合成与代谢受阻。

随着妊娠的进行, Th1/Th2 的细胞平衡向 Th1 漂移[24],可能与硒相对不足,硒酶活性降低有关, Th1 细胞因子可以激活巨嗜细胞,产生补体及抗体,损伤甲状腺组织,影响甲状腺功能。Tan 等测定了实验性自身免疫性甲状腺小鼠,在小鼠体内 Th1 细胞因子的表达较 Th2 细胞因子的表达增加明显,而补硒后 Th1/Th2 趋于平衡[25]。硒化合物还通过干扰巨噬细胞中转录因子 NF- $\kappa$ B 和信号级联来减少其核移位,从而降低炎症细胞因子的表达[26] [27],改善免疫系统功能。此外, Shrimali 等人发现缺硒时 T 细胞增殖受抑制,而补硒可以逆转这一情况[28]。但仍需更多的研究,来确定硒与炎症和免疫反应之间的联系,可以更全面了解硒影响免疫的机制,并且可以更好地指导硒在临床中的应用。

## 7. 硒在妊娠期甲减患者中应用

### 7.1. 单纯性硒治疗

妊娠期甲减若不及时干预,对母体及胎儿均不利,可导致早产、胎盘早剥、流产、后代智力低下、妊娠期高血压风险增加等一系列并发症。一项荟萃分析发现母体甲状腺功能减退症与不良妊娠并发症的风险增加有关[29]。目前研究认为硒可以降低妊娠期甲减患者的相关抗体、减轻氧化损伤、改善甲状腺功能及甲状腺超声结构等,进而降低不良妊娠结局和产后甲状腺功能紊乱的发生。

李艳琴等研究发现,补硒干预能显著降低 TPOAb 阳性孕妇的抗体滴度,且干预组下降趋势比未干预组更明显( $P < 0.05$ ),并能在一定程度上改善不良妊娠结局[30]。然而,在一项随机临床试验中,每天用 60  $\mu$ g 硒治疗并不影响 TPOAb 滴度[16],考虑样本量较小,抗体滴度较低,或硒剂量低,导致研究结果的差异性。Mazokopakis 等研究在停止补硒后,抗 TPO 浓度提高 4.8% [31],进一步证实了硒的疗效。在一个小型意向性治疗试验中,补硒明显改善超声模式[32],使甲状腺结构获益。至于补硒后降低 TPOAb 滴度、改善超声模式的有益影响,是否会随着硒的补充停止而恢复,或者如果硒继续补充,这些影响是否会维持多久或有无副作用出现,将需要进一步的追踪调查。

妊娠时因免疫抑制与同种异体胎儿移植耐受性的关系,可以暂时降低自身免疫性,但分娩后,因免疫抑制逐渐解除,甲状腺自身抗体滴度反弹性增高[33],可能出现产后甲状腺炎甚至永久性甲减。Köhrle 等研究发现硒治疗对于甲功正常、甲状腺功能减退及亚临床甲状腺功能甲减患者过氧化物酶抗体滴度降低也较明显,各为 41.13%, 47.18%和 42.64% [34],高浓度的 TPOAb 似乎对硒的反应更好[5]。但有研究表明在硒缺乏人群中补硒后,甲状腺激素代谢无改变,考虑在低浓度硒水平的情况下,脱碘酶仍能充分表达或甲状腺组织并不缺硒。可见机体硒水平越低或抗体滴度越高者,疗效越明显。目前硒降低抗体滴度机制未明,可能与改变炎症和调节免疫功能有关,硒可能通过上调调节性 T 细胞而抑制抗体产生[35]; TPOAb 下降原因也考虑与母体对胎儿的免疫抑制有关。

针对单纯抗体阳性孕妇是否需要接受治疗,根据最新指南需结合 TSH 综合分析,仍需更多的数据支持。Ghafoor 等研究认为 TPOAb 水平可作为甲减早期状态的标志[36],妊娠期 TPOAb 阳性的孕妇,其甲状腺功能可能已经受损,但因腺体代偿性增大使得甲状腺激素水平维持在正常范围,从早期干预角度来说,可能获益,也可能导致过度诊断。另 Korevaar 等人的一项研究表明目前用于 TPOAb 阳性的截止值可能过高[37],意味着有很大一部分处于截止值水平以下的妇女,其甲状腺受到的潜在损害易被忽略,因此监测抗体浓度及进一步研究不同浓度对妊娠甲减患者的影响尤为必要。

### 7.2. 硒与 L-T4 联合应用

2019 年妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南中推荐妊娠期临床甲减、满足条件的亚临床甲减患者与单纯 TPOAb 阳性孕妇应尽早行左旋甲状腺素干预,并没有推荐硒的使用,原因之一是补硒后糖尿病风险增加

[38] [39], 但关于补硒后类似的副作用鲜有报道。且在临床中越来越多的研究表明, 左旋甲状腺素联合硒的应用较单纯的激素替代效果显著。

刘正云等研究发现用 L-T4 纠正 TPOAb 阳性孕妇的甲状腺功能仍然不能降低其妊娠不良结局[40]。同样的, 龙隽等研究也提示, 即使 TSH 维持在目标值范围, 但不良妊娠结局无显著变化[41]。Rima 等研究表明在甲状腺过氧化物酶抗体的甲功正常的妇女中, 50 ug 左旋甲状腺激素治疗, 其活产率没有显著差异[42]。此外, 一项前瞻性 RCT 研究结果显示 L-T4 并未改善后代 3 岁时的认知功能[43]。可能与以下原因有关, ① 妊娠期亚临床甲减程度较轻; ② 启动干预时间较晚; ③ 不同地区孕妇的 TSH 参考范围无统一标准。或许 L-T4 可能需要根据参与者的体重、TPOAb 水平或 TSH 浓度来调整。从另一方面说明了左旋甲状腺素治疗的局限性。

Negro 等研究在妊娠期间及产后给予 200 ug/d 的硒治疗, 中途给予 L-T4 治疗, 发现妊娠期和产后期补充硒会降低甲状腺炎活动和甲状腺功能减退的发生率且甲状腺超声结构明显改善[44]。林婷等研究发现联合治疗能效降低患者 TSH 和 TPOAb 水平, 减少不良妊娠结局的发生[45], 徐晋峰等研究也得出类似获益结论[46]。联合治疗能够稳定病情, 缓解症状, 不良反应也较少, 补充激素后, 能减轻甲状腺组织的负担, 降低氧化损伤, 而硒能保护甲状腺细胞, 二者互为良性影响。冯宗妹等研究发现[47], 二者联合对血清 FT3 及 FT4 水平无明显影响, 可能为服药疗程不足, 或因 FT4 浓度的微小变化导致了 TSH 浓度的较大相对变化, 从而使得研究结果更容易发现 TSH 浓度的变化。综上, 硒与 L-T4 联合应用能缓解症状、降低抗体滴度、减少不良妊娠结局等优势。

## 8. 小结与展望

综上所述, 微量元素硒是人体重要的必需营养元素, 在甲状腺组织中以硒蛋白的形式存在, 且含量丰富, 通过抗氧化、调节免疫及抗炎等机制保护甲状腺组织, 如谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和脱碘酶家族, 保护甲状腺细胞以及参与甲状腺激素的合成与代谢, 硒与甲状腺疾病关系密切, 而妊娠期, 发生甲状腺功能减退, 若不及时干预, 母体及胎儿均受影响。补硒治疗妊娠期甲减, 改善甲状腺结构与功能的同时, 能够有效降低母婴不良结局的发生。但更多的研究显示, 硒用于甲状腺功能减退的辅助治疗, 即与 L-T4 联合疗效显著, 具有较好的应用价值。在考虑补充硒时, 个体的起始硒状态是一个重要因素, 目前须建立能反映甲状腺硒状态指标, 以支持硒在甲状腺疾病治疗中的价值, 使治疗剂量和持续时间得到更好的定义, 对于硒治疗何时开始、选用何种硒制剂更安全有效需要更多的临床研究。此外, 妊娠期甲减的病因及发病机制需要进一步探索, 有利于疾病的预防和治疗。最后, 从预防角度看, 我们应给予单纯 TPOAb 阳性和低甲状腺素血症的孕妇更多的关注。

## 参考文献

- [1] (1973) Trace Elements in Human Nutrition. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser 532, 1-65.
- [2] 杨光圻, 周瑞华, 荫士安, 等. 我国人民硒需要量的研究五、硒生理需要量的再研究和有关硒需要量问题的讨论 [J]. 卫生研究, 1989(2): 27-30.
- [3] 程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013 修订版简介[J]. 营养学报, 2014, 36(4): 313-317.
- [4] McLachlan, S.K., Thomson, C.D., Ferguson, E.L., et al. (2004) Dietary and Biochemical Selenium Status of Urban 6-to 24-Month-Old South Island New Zealand Children and Their Postpartum Mothers. *The Journal of Nutrition*, **134**, 3290-3295. <https://doi.org/10.1093/jn/134.12.3290>
- [5] Köhrle, J. and Gärtner, R. (2009) Selenium and Thyroid. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**, 815-827. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.08.002>
- [6] Turker, O., Kumanlioglu, K., Karapolat, I., et al. (2006) Selenium Treatment in Autoimmune Thyroiditis: 9-Month

- Follow-Up with Variable Doses. *Journal of Endocrinology*, **190**, 151-156. <https://doi.org/10.1677/joe.1.06661>
- [7] Arnér, E.S. and Holmgren, A. (2000) Physiological Functions of Thioredoxin and Thioredoxin Reductase. *European Journal of Biochemistry*, **267**, 6102-6109. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01701.x>
- [8] Köhrle, J., Jakob, F., Contempré, B., et al. (2005) Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews*, **26**, 944-984. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0034>
- [9] Xia, Y., Hill, K.E., Byrne, D.W., et al. (2005) Effectiveness of Selenium Supplements in a Low-Selenium Area of China. *American Journal of Clinical Nutrition*, **81**, 829-834. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.4.829>
- [10] 杨小凤, 叶筱琴, 谢夏丰, 等. 不同孕期孕妇血清微量元素的检测[J]. 浙江预防医学, 2005, 17(7): 38-40.
- [11] Burk, R.F., Olson, G.E., Hill, K.E., et al. (2013) Maternal-Fetal Transfer of Selenium in the Mouse. *FASEB Journal*, **27**, 3249-3256. <https://doi.org/10.1096/fj.13-231852>
- [12] 张爽, 李楠, 李卫芹, 等. 妊娠前半期孕妇碘硒营养状况和亚临床甲状腺功能减退及甲状腺抗体的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(1): 38-43.
- [13] 史晓光, 韩成, 李晨嫣, 等. 妊娠早期妇女甲状腺自身抗体分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(5): 376-379.
- [14] Contempré, B., Duale, N.L., Dumont, J.E., et al. (1992) Effect of Selenium Supplementation on Thyroid Hormone Metabolism in an Iodine and Selenium Deficient Population. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **36**, 579-583. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02268.x>
- [15] Vanderpas, J.B., Contempré, B., Duale, N.L., et al. (1993) Selenium Deficiency Mitigates Hypothyroxinemia in Iodine-Deficient Subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, **57**, 271s-275s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/57.2.271S>
- [16] Mao, J., Pop, V.J., Bath, S.C., et al. (2016) Effect of Low-Dose Selenium on Thyroid Autoimmunity and Thyroid Function in UK Pregnant Women with Mild-to-Moderate Iodine Deficiency. *European Journal of Nutrition*, **55**, 55-61. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0822-9>
- [17] Casey, B.M., Dashe, J.S., Spong, C.Y., et al. (2007) Perinatal Significance of Isolated Maternal Hypothyroxinemia Identified in the First Half of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, **109**, 1129-1135. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000262054.03531.24>
- [18] Korevaar, T.I., Schalekamp-Timmermans, S., de Rijke, Y.B., et al. (2013) Hypothyroxinemia and TPO-Antibody Positivity Are Risk Factors for Premature Delivery: The Generation R Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **98**, 4382-4390. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2855>
- [19] Brabant, G., Bergmann, P., Kirsch, C.M., et al. (1992) Early Adaptation of Thyrotropin and Thyroglobulin Secretion to Experimentally Decreased Iodine Supply in Man. *Metabolism*, **41**, 1093-1096. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(92\)90291-H](https://doi.org/10.1016/0026-0495(92)90291-H)
- [20] Contempré, B., Le Moine, O., Dumont, J.E., et al. (1996) Selenium Deficiency and Thyroid Fibrosis. A Key Role for Macrophages and Transforming Growth Factor Beta (TGF-beta). *Molecular and Cellular Endocrinology*, **124**, 7-15. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(96\)03921-4](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(96)03921-4)
- [21] Potlukova, E., Potluka, O., Jiskra, J., et al. (2012) Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **97**, 1945-1952. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3275>
- [22] Korevaar, T.I., Steegers, E.A., Pop, V.J., et al. (2017) Thyroid Autoimmunity Impairs the Thyroidal Response to Human Chorionic Gonadotropin: Two Population-Based Prospective Cohort Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 69-77.
- [23] Arthur, J.R., McKenzie, R.C. and Beckett, G.J. (2003) Selenium in the Immune System. *The Journal of Nutrition*, **133**, 1457s-1459s. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1457S>
- [24] 肖冬. T 淋巴细胞调节机制在妊娠合并甲减患者母婴结局作用中的研究[C]//2015 年泛长三角围产医学学术年会暨浙江省围产医学学术年会. 杭州: 浙江省科学技术协会, 2015: 159.
- [25] Tan, L., Sang, Z.N., Shen, J., et al. (2013) Selenium Supplementation Alleviates Autoimmune Thyroiditis by Regulating Expression of TH1/TH2 Cytokines. *Biomedical and Environmental Sciences*, **26**, 920-925.
- [26] Vunta, H., Belda, B.J., Arner, R.J., et al. (2008) Selenium Attenuates Pro-Inflammatory Gene Expression in Macrophages. *Molecular Nutrition & Food Research*, **52**, 1316-1323. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700346>
- [27] Vunta, H., Davis, F., Palempalli, U.D., et al. (2007) The Anti-Inflammatory Effects of Selenium Are Mediated through 15-Deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in Macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 17964-17973. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703075200>
- [28] Shrimali, R.K., Irons, R.D., Carlson, B.A., et al. (2008) Selenoproteins Mediate T Cell Immunity through an Antioxidant Mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 20181-20185. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802559200>
- [29] van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J.A., et al. (2011) Significance of (sub) Clinical Thyroid Dysfunction and

- Thyroid Autoimmunity before Conception and in Early Pregnancy: A Systematic Review. *Human Reproduction Update*, **17**, 605-619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
- [30] 李艳琴, 王洋. 补硒干预对单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(3): 35-37.
- [31] Mazokopakis, E.E., Papadakis, J.A., Papadomanolaki, M.G., *et al.* (2007) Effects of 12 Months Treatment with L-Selenomethionine on Serum Anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*, **17**, 609-612. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0040>
- [32] Moncayo, R., Moncayo, H. and Kapelari, K. (2005) Nutritional Treatment of Incipient Thyroid Autoimmune Disease. Influence of Selenium Supplementation on Thyroid Function and Morphology in Children and Young Adults. *Clinical Nutrition*, **24**, 530-531. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.05.013>
- [33] Roti, E. and Uberti, E. (2002) Post-Partum Thyroiditis—A Clinical Update. *European Journal of Endocrinology*, **146**, 275-279. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460275>
- [34] Bhuyan, A.K., Sarma, D. and Saikia, U.K. (2012) Selenium and the Thyroid: A Close-Knit Connection. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **16**, S354-S355.
- [35] Xue, H., Wang, W., Li, Y., *et al.* (2010) Selenium Upregulates CD4 (+) CD25 (+) Regulatory T Cells in Iodine-Induced Autoimmune Thyroiditis Model of NOD.H-2 (h4) Mice. *Endocrine Journal*, **57**, 595-601. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-063>
- [36] Ghafoor, F., Mansoor, M., Malik, T., *et al.* (2006) Role of Thyroid Peroxidase Antibodies in the Outcome of Pregnancy. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **16**, 468-471.
- [37] Korevaar, T.I.M., Pop, V.J., Chaker, L., *et al.* (2018) Dose Dependency and a Functional Cutoff for TPO-Antibody Positivity during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 778-789. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01560>
- [38] Kohler, L.N., Florea, A., Kelley, C.P., *et al.* (2018) Higher Plasma Selenium Concentrations Are Associated with Increased Odds of Prevalent Type 2 Diabetes. *The Journal of Nutrition*, **148**, 1333-1340. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy099>
- [39] Vinceti, M., Filippini, T. and Rothman, K.J. (2018) Selenium Exposure and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Epidemiology*, **33**, 789-810. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0422-8>
- [40] 刘正云, 张克勤. 甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局的初步研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(12): 1041-1045.
- [41] 龙隽, 周芸, 孙红杰, 等. 妊娠期亚临床甲减 TPO-Ab 阴性予 L-T4 治疗对妊娠结局的影响[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2016, 30(4): 298-300.
- [42] Dhillon-Smith, R.K., Middleton, L.J., Sunner, K.K., *et al.* (2019) Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1316-1325. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1812537>
- [43] Lazarus, J.H., Bestwick, J.P., Channon, S., *et al.* (2012) Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 493-501. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1106104>
- [44] Negro, R., Greco, G., Mangieri, T., *et al.* (2007) The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 1263-1268. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1821>
- [45] 林婷, 陈梅花, 符秀梅. 硒酵母片联合左旋甲状腺素治疗妊娠期 SCH 的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2018, 28(12): 1184-1186.
- [46] 徐晋峰. 硒酵母联合左甲状腺素钠治疗甲减疗效观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(28): 5621-5622.
- [47] 冯宗妹. 硒酵母对自身免疫性甲状腺炎伴甲减患者的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.