

· 综述 ·

甲状腺自身免疫致不孕流产的机制

张薛 刘海霞 吕啸舒 王刚

【摘要】 母体甲状腺自身免疫与不孕、流产、早产及新生儿智力发育障碍密切相关,是导致育龄期妇女甲状腺功能障碍的主要原因。甲状腺自身免疫导致女性不孕与流产的机制,包括 T 细胞异常、自然杀伤细胞高度活化、多克隆 B 细胞激活、维生素 D 缺乏以及甲状腺自身抗体与甲状腺外位点交叉反应学说等。存在甲状腺自身免疫的妇女,不论是否存在甲状腺功能障碍,给予左甲状腺素或硒制剂治疗都可能会改善妊娠结局。因此,筛查和治疗甲状腺自身免疫的育龄女性会优化生殖、生育。

【关键词】 甲状腺自身免疫;不孕;流产;治疗

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81600605);辽宁省省直医院临床能力建设项目(LNCCC-D23-2015);辽宁省教育厅科学研究一般项目(L2015146)

Mechanisms of infertility and miscarriage caused by thyroid autoimmunity Zhang Xue, Liu Haixia, Lyu Xiaoshu, Wang Gang. Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116021, China

Corresponding author: Liu Haixia, Email: dllhx1017@163.com

【Abstract】 There exists a significant association between maternal thyroid autoimmunity, infertility, miscarriage and poor neurodevelopment in the offspring. Thyroid autoimmunity is the leading cause of thyroid dysfunction in women of reproductive age. The pathogenesis that underlies infertility and miscarriage caused by thyroid autoimmunity includes T cell abnormality, hyperactivity of natural killer cells, polyclonal B cell activation, vitamin D deficiency, cross reactivity of thyroid auto-antibodies with extrathyroid sites and so on. Thyroxine supplementation or selenium treatment may influence the pregnant outcomes of auto-antibodies positive women whenever accompanied with thyroid dysfunction. Thus, it is necessary to identify and treat the women with thyroid autoimmunity in order to improve the reproductive outcomes.

【Key words】 Thyroid autoimmunity; Infertility; Miscarriage; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81600605); Clinical Capability Construction Project for Liaoning Provincial of China(LNCCC-D23-2015); General Research Project for Liaoning Provincial Education Department of China(L2015146)

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是一组最为常见的器官特异性自身免疫性疾病,机体在特定的遗传背景下通过暴露于环境因子而产生针对甲状腺抗原的自身免疫反应。甲状腺基因[甲状腺球蛋白(Tg)、促甲状腺激素受体(TSHR)]和免疫调节基因(人白细胞抗原、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22 基因 22、Fc 受体样基因 3、白细胞介素 2 受体 α 链基因、叉头蛋白 P3 多态性)会导致 70% AITD 的发生,环境暴露(如碘、吸烟、感染)会导致剩余 30% AITD 的发生^[1]。

甲状腺自身免疫(TAI)是指甲状腺过氧化物酶(TPO)抗体(TPOAb)和(或)甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性,伴或不伴甲状腺功能障碍。TAI 是导致甲状腺功能障碍的最常见病因。针对 Tg 和 TPO 的甲状腺自身抗体普遍存在于 18~45 岁的育龄期女性中,发生率 12%~25%^[2]。大量研究表明,妊娠妇女单纯 TAI 可导致不良妊娠结局如流产、早产,胎儿脑发育障碍以及后代智力水平降低^[2-3]。本文主要讨论 TAI 与生殖功能的关系、针对 TAI 的相关治疗及目前的治疗指南。

1 甲状腺抗原与甲状腺抗体

1.1 甲状腺抗原的结构 Tg 和 TPO 对于甲状腺激素的合成和分泌至关重要。Tg 是甲状腺细胞合成的一种球状同源二聚体糖蛋白。人染色体 8q24.2~

q24.3 的 Tg 基因突变会影响甲状腺激素的合成,导致不同程度的先天性甲状腺功能减退症(甲减)。促甲状腺激素(TSH)通过胰岛素样生长因子-1和其他生长因子来维持刺激 Tg 的表达,但是这种表达并不是 TSH 依赖性的。

TPO 属于哺乳动物血红素过氧化物酶家族,大部分在甲状腺滤泡上皮顶端细胞膜刷状缘表达。它可以催化二碘酪氨酸的两个亚基发生耦联或二碘酪氨酸与单碘酪氨酸的亚基发生耦联,合成 T_4 和 T_3 。位于染色体 2p25 的 TPO 基因也受 TSH 的调节,但与 Tg 相比,TPO 的基因转录更依赖于 TSH 的表达。

1.2 TPOAb 和 TgAb 的特点 TPOAb 和 TgAb 是 B 细胞产生的 Y 型蛋白质,对于识别和抵御细菌和病毒至关重要。针对 Tg 和 TPO 的自身抗体主要是 IgG 类免疫球蛋白,也有少部分的 IgA 类 TgAb 和 TPOAb,它们都具有 IgG 类亚型。尽管 TPOAb 和 TgAb 是发生 TAI 的标志,大部分研究者认为 TPOAb 在预测甲状腺功能障碍方面更具有相关性。

2 妊娠期间甲状腺功能变化

尽管在妊娠前 3 个月胎儿不产生甲状腺素,但这并不影响母体把甲状腺素供给胎儿。对妊娠妇女的研究显示,由发育的胚胎产生的人绒毛膜促性腺激素(hCG),可调节母体和胎儿 T_4 的水平^[4]。hCG 可以结合位于黄体的促黄体激素受体,促进雌激素的产生。雌激素刺激肝脏甲状腺素结合球蛋白(TBG)的产生,在妊娠期间 TBG 会增加 1.5~2 倍^[5]。TBG 结合 T_4 可以降低游离 T_4 的生物活性。另外,hCG 与 TSH 具有结构同源性,可以结合母体甲状腺滤泡上皮细胞的 TSHR,促进 T_4 产生。游离 T_4 于妊娠 9~13 周达顶峰,在妊娠中期峰值回落。TSH 在外周组织中反映甲状腺素的活性,是妊娠期间监测甲状腺功能的最敏感指标。

TPOAb 识别位于甲状腺滤泡上皮细胞顶端膜与基底膜的 TPO,与之结合后不仅可以介导抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应,还可以结合补体,产生补体依赖的细胞毒性,二者均可导致甲状腺滤泡上皮细胞的破坏^[6]。甲状腺自身抗体会通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性导致甲状腺滤泡上皮细胞破坏。通常,许多抗体阳性的妇女孕前并没有出现甲状腺功能障碍,由于妊娠期间对甲状腺素的需求增加,TAI 的妇女在妊娠过程中更容易变为甲减^[7]。因此,孕前应该考虑筛查甲状腺功能以防止发生甲状腺功能障碍,进一步促进优生、优育。

3 TAI 与流产

TgAb 和 TPOAb 阳性的妇女甲状腺功能会呈现不同的变化:甲状腺功能正常、亚临床甲减(TSH 升高而 FT_4 正常)、甲减(TSH 升高而 FT_4 降低)。诸多研究表明,TAI 和不育及流产相关。1990 年,Stagnaro 等^[8]首次报道,甲状腺自身抗体阳性的孕早期妇女更易发生流产。最近的一项荟萃分析显示,抗体阳性的妇女与抗体阴性的妇女相比,不孕率可达 1.5 倍(95% CI: 1.06~1.95)^[9]。Kim 等^[10]也发现,经体外受精后,TPOAb 阳性的妇女与抗体阴性的妇女相比流产率更高(40% 比 18%)。流产风险伴随甲状腺功能障碍而增加。甲状腺自身抗体阳性而 $2.5 \text{ mIU/L} < \text{TSH} < 5.2 \text{ mIU/L}$ 的妇女流产率增加 5 倍(95% CI: 2.8~8.9),而 $5.2 \text{ mIU/L} < \text{TSH} < 10 \text{ mIU/L}$ 的妇女流产率增加 9.6 倍(95% CI: 3.8~24.3)。

4 TAI 致不孕、流产的机制

4.1 T 细胞异常 动物研究已证实,T 细胞在妊娠和母体与胎儿免疫耐受过程中起重要作用。它们具有抗原特异性,从而限制母体对胎儿的免疫反应。Alijotas-Reig 等^[11]研究表明,调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞(Th)亚群 Th1、Th2、Th17 的激活及其所分泌的细胞因子之间的失衡在自身免疫性疾病导致流产的过程中起重要作用。当外来抗原入侵时,Treg 从外周扩增,进而迁徙到母胎界面产生免疫耐受的微环境,促进母胎界面表达转化生长因子- β 、白血病抑制因子和血红素氧合酶,从而维持正常妊娠。而子宫内膜细胞因子白细胞介素-4 和白细胞介素-10 分泌减少以及干扰素- γ 分泌增加,则会导致妊娠失败。

4.2 自然杀伤细胞高度活化以及数量增加 自然杀伤细胞的高度活化以及迁徙力增加会改变子宫表面体液和细胞免疫,导致妊娠失败率增加 40%。确凿的证据表明,复发性流产患者外周自然杀伤细胞高度激活,自然杀伤细胞数量增加,更多的细胞毒性自然杀伤细胞迁移到子宫^[12]。基于上述结果,提出如下假说,正常情况下不会大量出现在子宫表面的外周自然杀伤细胞会浸润子宫内膜,改变免疫和激素反应,从而导致流产。

4.3 多克隆 B 细胞激活 多克隆 B 细胞的激活导致 TAI 诱导流产的机制目前仍有众多争议。甲状腺自身免疫性抗体阳性的妇女与抗体阴性妇女相比,其非特异性自身抗体滴度如抗心磷脂、抗 dsDNA 抗

体、抗ssDNA抗体增加2~3倍(27.8%比17.5%、3.4%比11.5%、4.8%比18%)^[13]。Pratt等^[14]报道,20%的TAI妇女体内非器官特异性抗体阳性,这些抗体通过与滋养层胎盘组织发生交叉反应,或者诱导促血栓状态,激素与细胞因子失衡,以及补体激活等导致不良妊娠结果。但是,甲状腺功能正常的流产妇女中没有发现甲状腺自身抗体与非器官特异性抗体之间存在相关性。因此,这些数据表明甲状腺自身抗体与非器官特异性抗体之间存在适度的联系,作为TAI致不孕、流产的机制,非器官特异性抗体的作用不能被除外。

4.4 维生素D缺乏 维生素D缺乏是自身免疫性疾病的诱因,维生素D在TAI人群中表达减少。Kivity等^[15]最近的研究结果显示,TAI妇女的维生素D缺乏率是正常女性的2.5倍(72%比30.6%, $P<0.001$),维生素D缺乏($<10\text{ }\mu\text{g/L}$)与甲状腺自身抗体存在相关性。Ozkan等^[16]研究发现,在校正年龄、体重指数、种族差异、胚胎转移的数量后,卵泡液面 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平可以作为预测体外受精成功的标志。维生素D缺乏会导致临床妊娠率降低两倍。维生素D的这种作用主要由于它可以激活基因同源框基因HOXA10,该基因对于植入过程至关重要。另外,维生素D具有抗炎特性,可以与维生素 D_3 受体结合调节固有和适应性免疫系统,在巨噬细胞、树突状细胞、T细胞和B细胞中发挥重要作用。

4.5 TSHR抗体与hCG受体交叉反应 hCG与TSH以及二者的受体之间存在交叉反应。研究表明,针对TSHR的抗体可以通过交叉反应抑制集合黄体上hCG的作用^[17]。这种抑制作用可以导致孕酮及雌激素产生减少,而这些激素对妊娠早期至关重要。体外研究发现,加入TSH后,初级黄体细胞会增加孕酮的分泌,进一步间接证实了交叉反应学说^[18]。这些机制都解释了TAI人群为何不孕率与流产率增加。

5 筛查和治疗指南

为了减少不良妊娠结局,内分泌协会、美国甲状腺协会、美国妇产科医师协会、美国内分泌医师协会等均推荐妊娠前及妊娠过程中筛查甲状腺疾病。这些筛查会使甲状腺功能障碍的妊娠妇女从治疗中获益。目前美国妇产科医师协会、内分泌协会推荐孕前或早期妊娠过程中需要筛查以下具有高危因素人群:年龄超过30岁,存在不孕史、流产史或早产史,具有自身免疫性甲状腺炎家族史或出现甲状腺疾病

的症状^[19]。另外,美国内分泌医师协会推荐亚临床甲减的妇女筛查TPOAb^[20]。

目前的治疗指南认为孕前或在妊娠早期,如果患有甲状腺功能障碍(如亚临床甲减),需要应用左甲状腺素治疗,使TSH控制在 2.5 mIU/L 以内。Abalovich等^[21]研究确定了妊娠早、中、晚期TSH上限分别为 2.5 、 3.0 、 3.0 mIU/L ,下限分别为 0.1 、 0.2 、 0.3 mIU/L 。Haddow等^[22]研究显示,在碘充足地区,对TPOAb阳性的妇女在妊娠期间每天补充左甲状腺素 $50\text{ }\mu\text{g}$,可降低妊娠期间甲减的发生风险。尽管指南中对甲状腺功能正常、甲状腺自身抗体阳性的患者如何治疗不太明确,但多项研究已证明左甲状腺素替代治疗可降低流产、早产风险^[23]。目前英国正在进行的一项双盲、安慰剂对照TAB-LET(甲状腺自身抗体和左甲状腺素)试验,进一步为单纯甲状腺抗体阳性的妊娠妇女接受左甲状腺素治疗可以受益提供了有效的证据。

硒可以调节硒蛋白的表达,作为一种抗氧化剂,可降低自身免疫性甲状腺炎的炎性反应。Reid等^[24]对孕前及妊娠妇女进行一项随机、对照研究,发现与安慰剂对照相比,硒治疗后并没有降低子痫和早产的发生风险,但产后甲状腺炎的发生风险降低。有研究发现,孕期及产后补充微量元素硒可以减少甲减的发生。Premawardhana等^[25]研究发现,TPOAb阳性的妇女,继产后发生甲状腺功能障碍后,永久性甲减的发生率可高达30%,硒干预会使这些育龄妇女显著受益。

因此,存在TAI的妇女需要密切监测甲状腺疾病的发展进程。目前美国内分泌协会和美国甲状腺协会指南推荐甲状腺自身抗体阳性的妇女在妊娠期间需要每4~6周监测TSH的变化^[26]。

综上所述,甲状腺激素对于正常生殖功能至关重要,TAI会导致不良妊娠结局。存在TAI的女性即使甲状腺功能正常,发生不良妊娠结局(包括流产和早产)的风险也很大。目前的证据表明,甲状腺激素替代治疗或硒干预可能使甲状腺自身抗体阳性的妊娠妇女获益。因此,识别和治疗存在TAI的育龄女性会改善其妊娠结局。应根据相关的指南针对正常妊娠和早期妊娠甲状腺生理变化及TAI的影响,对妊娠妇女进行甲状腺功能筛查。

参 考 文 献

[1] Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity[J]. Endocr Dev, 2014,

- 26:139-157. DOI:10.1159/000363161.
- [2] Bilow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity[J]. Eur J Endocrinol, 2006, 154 (1) : 39-45. DOI: 10.1530/eje.1.02070.
- [3] Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study[J]. Thyroid, 2014, 24 (11) : 1642-1649. DOI:10.1089/thy.2014.0029.
- [4] Haddow JE, McClain MR, Lambert-Messerlian G, et al. Variability in thyroid-stimulating hormone suppression by human chorionic [corrected] gonadotropin during early pregnancy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93 (9) : 3341-3347. DOI: 10.1210/jc.2008-0568.
- [5] Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology [J]. Endocr Rev, 1997, 18 (3) : 404-433. DOI:10.1210/edrv.18.3.0300.
- [6] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? [J]. J Immunol Res, 2015, 2015 : 979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
- [7] Crawford NM, Steiner AZ. Thyroid autoimmunity and reproductive function [J]. Semin Reprod Med, 2016, 34 (6) : 343-350. DOI:10.1055/s-0036-1593485.
- [8] Roussev RG, Kaider BD, Price DE, et al. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure [J]. Am J Reprod Immunol, 1996, 35 (4) : 415-420.
- [9] Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. Hum Reprod Update, 2016, 22 (6) : 775-790. DOI: 10.1093/humupd/dmw019.
- [10] Kim CH, Chae HD, Kang BM, et al. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on *in vitro* fertilization-embryo transfer outcome [J]. Am J Reprod Immunol, 1998, 40 (1) : 2-8.
- [11] Alijotas-Reig J, Melnychuk T, Gris JM. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: new therapeutic challenging opportunities [J]. Med Clin (Barc), 2015, 144 (6) : 265-268. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.01.033.
- [12] Ntrivalas EI, Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology [J]. Hum Reprod, 2001, 16 (5) : 855-861.
- [13] Kim NY, Cho HJ, Kim HY, et al. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65 (1) : 78-87. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00911.x.
- [14] Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, et al. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 168 (3 Pt 1) : 837-841.
- [15] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8 (3) : 243-247. DOI:10.1038/cmi.2010.73.
- [16] Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following *in vitro* fertilization [J]. Fertil Steril, 2010, 94 (4) : 1314-1319. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.05.019.
- [17] Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis [J]. Med Hypotheses, 2009, 73 (6) : 1060-1062. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.05.012.
- [18] Datta M, Roy P, Banerjee J, et al. Thyroid hormone stimulates progesterone release from human luteal cells by generating a proteinaceous factor [J]. J Endocrinol, 1998, 158 (3) : 319-325.
- [19] 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 (8) : 2543-2565. DOI:10.1210/jc.2011-2803.
- [20] Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association [J]. Thyroid, 2012, 22 (12) : 1200-1235. DOI: 10.1089/thy.2012.0205.
- [21] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (8 Suppl) : S1-S47. DOI:10.1210/jc.2007-0141.
- [22] Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (8) : 549-555.
- [23] Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, et al. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19 (6) : 977-987.
- [24] Reid SM, Middleton P, Cossich MC, et al. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (5) : CD007752. DOI:10.1002/14651858.CD007752.pub3.
- [25] Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85 (1) : 71-75. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6227.
- [26] Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2011, 21 (10) : 1081-1125. DOI: 10.1089/thy.2011.0087.

(收稿日期:2016-11-17)