

· 综述 ·

多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺疾病的相关性

司马盼盼 孙良阁

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌代谢紊乱性疾病,严重影响女性的生殖健康。近来越来越多的研究证实,PCOS 患者的自身免疫性甲状腺疾病(AITD)患病率升高,这对育龄期女性是一个很重要的问题,因为这两种疾病对女性生殖功能都有影响。两者并存则危害更大,具体的发病机制仍不十分明确。目前认为基因、免疫以及内分泌激素等可能起重要作用,对其进行深入研究可能为临床疾病的诊治提供新思路。

【关键词】 多囊卵巢综合征;自身免疫性甲状腺疾病;生殖功能

Correlation between polycystic ovary syndrome and autoimmune thyroid disease Sima Panpan, Sun Liangge. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Sun Liangge, Email: sunlge@126.com

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome is a common disorder of endocrine and metabolic disease that seriously affects women's reproductive health. Recently, more and more studies confirm that patients with polycystic ovary syndrome have an increased prevalence of autoimmune thyroid disease, which is a very important issue for women at childbearing age, both of which have a negative effect on female reproductive function. The coexistence of the two is more harmful. At present, its specific pathogenesis is still not very clear. It is believed that genes, immune and endocrine hormones may play important roles in this process and may provide new ideas for the diagnosis and treatment of diseases.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Autoimmune thyroid disease; Reproductive function

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌系统疾病,在育龄期女性中患病率为5%~10%^[1]。甲状腺功能异常(无论功能亢进或者减退)也会引起与PCOS相似的临床特点,如月经紊乱、不孕及代谢异常,二者都可影响女性的生殖功能,并且临床PCOS患者合并甲状腺功能代谢异常并不罕见,以自身免疫性甲状腺疾病(AITD)最为常见。所以对于患PCOS的女性,应早发现、早干预甲状腺功能异常。现就PCOS与AITD相关性的研究综述如下。

1 PCOS合并AITD的流行情况

目前关于PCOS合并自身免疫性甲状腺炎(AIT)的研究较多,如Janssen等^[2]的研究包括175例PCOS患者和168名健康女性,平均年龄为28岁,与对照组相比,PCOS组患者抗体阳性率显著升高(26.9%比8.3%),且具有更常见的AIT超声学表现。同样Calvar等^[3]研究发现,PCOS患者甲状腺功

能异常者[发生AIT和(或)亚临床甲状腺功能减退症]占36.6%,而对照组仅为13.5%,该研究认为PCOS患者甲状腺异常的高发病率与空腹胰岛素和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平相关。Al-Saab等^[4]发现,甲状腺功能正常的PCOS患者血清甲状腺过氧化物酶抗体水平较对照组明显升高,而甲状腺球蛋白抗体、促甲状腺激素(TSH)和FT₄水平较对照组没有显著差异,但PCOS患者抗体的阳性率高于对照组(28.6%比3.3%)。PCOS与Graves病合并的研究甚少,2011年有学者报道了1例消瘦且糖耐量正常的PCOS合并Graves病患者,该患者体重指数为16.4 kg/m²、轻度多毛、手震颤、月经量少及胰岛素敏感性正常,该研究认为,PCOS的发生机制除胰岛素抵抗之外可能还存在其他的机制,如免疫机制。Nisar等^[5]报道了6例PCOS合并Graves病患者,平均体重指数为22.73 kg/m²、平均睾酮水平为77.02 μg/L、平均卵泡刺激素水平均低于正常值(0.052 μIU/ml)、T₃、T₄水平均升高、摄碘率增加,均有多毛、痤疮,其中5例出现低生育能力,

3 例出现不同程度的脱发。研究认为, PCOS 与 Graves 病的共存并非偶然, 目前的报道较少但并不代表发生率少, 两者之间可能存在共同的发病机制。

2 PCOS 与 AITD 相关的可能病因联系

2.1 基因易感性 研究显示, 桥本甲状腺炎 (HT) 患者亲属和兄弟姐妹对 HT 有显著的遗传易感性。目前发现了数个与 HT 有关的基因: 人白细胞抗原-DR、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4、CD40、蛋白酪氨酸磷酸酶 22、白细胞介素 2 受体 α 和维生素 D 受体基因。其中甲状腺球蛋白基因是唯一的甲状腺特异性基因^[6-7]。现在 PCOS 的家族聚集倾向已被广泛认可, 已有文献报道, PCOS 患者的一级亲属更易发病。影响 PCOS 发生、发展的基因可能有原纤维蛋白 3、胰岛素基因、胰岛素受体基因、胰岛素受体底物基因、转录因子 7 样 2 基因、钙蛋白酶 10 基因、性激素结合球蛋白 (SHBG) 基因以及维生素 D 受体基因。最近全基因组相关研究认为 DENND1A 是亚洲人群 PCOS 的易感基因^[7]。因此, 与两者相关的基因大部分为非特异性的, 并且有交叉重叠。

2.2 自身免疫 调节转化生长因子 (TGF)- β 活性和调节性 T 细胞水平的原纤维蛋白基因多态性、促性腺激素释放激素 (GnRH) 受体基因多态性以及 CYP11B1 的基因多态性与 PCOS 及 HT 的发生、发展有关^[8]。无排卵周期引起的雌、孕激素的高比例及胚胎时期的高雌激素水平, 可以干扰胸腺的发育及其在维持免疫耐受方面的功能, 这可能使 PCOS 患者的自身免疫反应过强, 从而促进 PCOS 的发生^[9]。现有不少研究提出, PCOS 是一种自身免疫性疾病, PCOS 患者体内存在多种自身免疫性抗体, 如抗核抗体、抗 SM 抗体、抗组蛋白抗体、抗胰岛细胞抗体以及针对卵巢和甲状腺的抗体等。HT 也是一种自身免疫性疾病, 两者之间可能存在共同的免疫背景。

2.3 性激素 人群中约 5% 有自身免疫性疾病, 其中 78% 为女性, 青春期女性与男性患 AITD 的比例较成年期明显低^[10]。女性较早发生自身免疫性疾病与性激素水平升高有关^[11]。另外有动物模型研究发现, 雌激素可增加 B 细胞活性, 降低 T 细胞活性, 因此, 女性较男性更易产生自身抗体。与健康女性相比, PCOS 患者通常具有较高水平的睾酮和较低水平的孕激素。雌激素可以增加白细胞介素-6 在 T 细胞上的表达, 孕激素缺乏可能导致免疫系统的过度刺激, 雌激素和孕激素对自身免疫的影响可能导致对自身免疫性疾病的易感性增加^[12-13]。有研究已经证实, 雌、孕激素的比例与 PCOS 患者血清甲状

腺过氧化物酶抗体浓度有关, 但未发现雄激素与之有关^[14]。很多研究已经证实, PCOS 患者 SHBG 水平较正常人低, 但其潜在机制需要更多研究进一步阐释。甲状腺功能减退症时, TSH 释放激素分泌增加, 导致高催乳素血症, 反馈性抑制垂体促性腺激素的脉冲分泌, 进而使黄体生成素脉冲分泌中断, SHBG 合成减少, 雌激素在外周的代谢破坏并增加卵巢雄激素的产生。因此 AIT 时性激素的失衡可能是导致 PCOS 的诱发因素。

2.4 维生素 D 维生素 D 可以抑制自身免疫性疾病的发生、发展, 维生素 D 摄入量不足可能与自身免疫性疾病的发病率较高有关^[13]。有研究推测, 维生素 D 与雌激素共同促进 AITD 的发生、发展^[15]。Kim^[16] 也发现维生素 D 缺乏与 AITD 有关, 特别对于明显的甲状腺功能减退症患者, 低血清维生素 D 水平与高血清 TSH 水平独立相关。有研究发现, 与对照组相比, PCOS 患者血清维生素 D 水平显著降低, 维生素 D 缺乏的发生率也较高。而对斯洛伐克 PCOS 患者的研究则发现, PCOS 与健康对照组之间的 25 羟维生素 D 水平及 25 羟维生素 D 缺乏的发生率均无明显差异, 有代谢综合征的 PCOS 较不伴代谢综合征者 25 羟维生素 D 明显较低。该研究认为, 胰岛素抵抗和其他代谢异常可能与 PCOS 相关, 并非由于维生素 D 的缺乏。另外, 有学者认为维生素 D 与血清雄激素水平相关, 维生素 D 替代治疗可以改善维生素 D 缺乏的 PCOS 妇女的代谢参数、卵巢功能和雄激素水平^[17]。同样 Karada 等^[18] 也发现, 补充维生素 D 可增加维生素 D 缺乏的 PCOS 妇女的胰岛素敏感性并且可降低雄激素水平, 但对维生素 D 缺乏的非 PCOS 妇女没有任何作用。也有研究发现维生素 D 仅与代谢参数 (体重、胰岛素抵抗和血脂谱) 相关^[17]。这些结果表明, 维生素 D 可能在 PCOS 发病机制中发挥作用, 但还需进一步探究。

2.5 胰岛素抵抗 一项有关 PCOS 患者 AITD 和甲状腺结节发生率的研究发现, 甲状腺结节患者空腹胰岛素和 HOMA-IR 水平升高, 因此认为 PCOS 患者甲状腺结节的体积和发生率与胰岛素抵抗有关^[19]。Calvar 等^[3] 也提出 PCOS 患者 AITD 发病率较高与空腹胰岛素和 HOMA-IR 水平高有关。Yasar 等^[20] 报道了胰岛素可能通过胰岛素/胰岛素样生长因子-1 轴对培养的甲状腺细胞发挥促有丝分裂作用, 因此胰岛素抵抗是甲状腺体积增大和结节形成的一个重要危险因素。同样有研究证实, 二甲双胍治疗改善患者胰岛素抵抗后, 甲状腺结节体积有所缩小。可见胰岛素抵抗与甲状腺疾病具有因果关系。

2.6 甲状腺激素和 TSH 受体 目前有研究认为,在人类子宫内膜、卵巢组织及颗粒细胞中均存在甲状腺激素受体(TR)。一项关于人子宫内膜 TR 表达及功能的研究,共纳入 31 名育龄期女性,结果发现 TSH 受体、TR α 1、TR α 2 和 TR β 1 的 mRNA 和蛋白质在人子宫内膜中表达,故甲状腺激素直接参与子宫内膜的生理功能。Aghajanova 等^[21]通过免疫方法证实了 TSH 受体及 TR α 1、TR β 1 存在于卵巢组织及颗粒细胞内,该研究认为甲状腺激素通过激活 TSH 受体,促进外周组织 T₄ 的转化而影响卵巢功能。一项对牛卵母细胞和胚胎的体外研究发现,甲状腺激素通过作用于牛卵母细胞及其支持细胞上的受体,来提高囊胚的孵化率,可见甲状腺激素对胚胎发育具有有益的影响^[22]。一项针对雌猪卵巢囊肿形成过程中甲状腺激素作用的研究发现,甲状腺功能减退症引起卵巢促性腺激素受体敏感性增加,进而促进多发卵巢囊肿形成,而甲状腺功能亢进症时则引起敏感性降低,该研究认为这可能与卵巢中 TR 与促性腺激素受体之间的拮抗作用和(或)甲状腺激素与雌激素间的中枢或外周作用有关。

3 PCOS 与 AITD 的治疗

3.1 PCOS 的治疗对甲状腺功能的影响 目前普遍认为二甲双胍通过改善胰岛素抵抗,减轻 PCOS 患者的临床症状,使大部分患者月经恢复规律而受孕,近年来关于二甲双胍对 AIT 影响的研究也越来越多,Rotondi 等^[23]研究发现,二甲双胍治疗 PCOS 4 个月后能显著降低甲状腺功能减退症(无论是否应用左甲状腺素治疗)患者的 TSH 水平,而对 FT₄ 无明显影响。Krysiak 等^[24]研究了二甲双胍对下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的调节是否受性别影响,以亚临床甲状腺功能减退症患者为受试对象,发现二甲双胍仅降低女性患者的血清 TSH 水平,并不降低血清甲状腺激素、催乳素水平及甲状腺炎患者的抗体滴度。说明二甲双胍对下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的影响可能是性激素介导的。另有研究发现,二甲双胍对甲状腺功能的影响,与改善胰岛素敏感性关系很小,可能是通过增强甲状腺激素对垂体的作用^[25]。也有研究发现,二甲双胍参与 AMP 活化蛋白激酶的调节作用,提高甲状腺细胞的碘摄取,此机制可能对于放射性碘治疗甲状腺癌有用^[26]。

3.2 AITD 的治疗对 PCOS 的影响 目前关于 AITD 合并 PCOS 的患者给予甲状腺素片治疗从而改善卵巢功能状态的研究很少。但甲状腺功能异常对生殖功能的影响确实不容小觑,甲状腺功能亢进症患者存在明显的胰岛素抵抗及糖代谢紊乱,甲状腺功能

减退症患者同样存在胰岛素抵抗,而 PCOS 患者发病的关键环节就是胰岛素抵抗。所以甲状腺激素可能通过胰岛素抵抗作用促进 PCOS 的发生、发展。Yin 等^[27]研究认为,PCOS 患者的代谢改变可能与这些患者体内 TSH、TT₃ 和 TT₄ 水平小幅增加有关,所以通过纠正甲状腺功能可能会减轻 PCOS 患者的代谢变化。一项胰岛素分泌、甲状腺和 PCOS 患者卵巢功能之间相关性的研究,共纳入 45 例 16~25 岁同时患 PCOS、甲状腺功能减退症及胰岛素抵抗的患者,随机分为 3 组,分别给予饮食疗法、激素治疗及甲状腺激素替代治疗,结果显示,所有患者 TSH 水平降低,循环甲状腺激素水平上升,卵巢激素水平及其相关临床表现都有好转(黄体生成素及睾酮水平下降,孕酮水平上升),并且糖代谢也得以改善,证实卵巢功能、甲状腺功能及胰岛素抵抗之间存在密切联系。Muderris 等^[28]进行了一项关于甲状腺激素替代治疗对卵巢体积及其激素水平影响的前瞻性研究,该研究组纳入 26 例未经治疗的原发性甲状腺功能减退症患者(其中 PCOS 10 例,正常卵巢 16 例),对照组为 20 名甲状腺功能正常者。研究发现,试验组卵巢体积显著大于对照组,在甲状腺激素替代治疗期间,试验组 PCOS 患者较正常卵巢患者卵巢体积显著减小,认为 PCOS 患者卵巢形态的改变与甲状腺激素有关。

研究发现,PCOS 患者葡萄糖/氨基酸向脂质氧化代谢的转换能力及脂质储备的利用率降低。T1AM(3-Iodothyronamine)是一种甲状腺激素的天然类似物,可以作为治疗脂代谢障碍如脂肪肝、肥胖、PCOS 的有前景的内源性补充剂,其作用机制的研究为未来有关代谢性疾病的研究开辟了新的方向,将来可能有靶向药物治疗如 PCOS 等复杂的代谢性疾病。

无论甲状腺功能减退症或亢进症,均可以导致成年女性月经紊乱和生育力下降,甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症患者的月经紊乱都可能是 PCOS 的表现^[9]。所以对于确诊为 PCOS 的患者,均要常规筛查其甲状腺激素及相关抗体。

综上所述,现有研究显示 AITD 特别是 AIT 在 PCOS 患者中发病率比普通人群更高,然而,它们在生育障碍背景下的并存尚未得到广泛研究。关于二者病因、发病机制及临床表现的资料很少,可能与这两种疾病复杂的病因以及 PCOS 的诊断标准随着时间的推移变化有关。与健康妇女相比,PCOS 患者由于性激素分泌失衡,可能更容易发展为 AITD。总而言之,AITD 和 PCOS 可能密切相关,但数据仍然不够充分,需要进行更详细的研究。

参 考 文 献

- [1] Sahin M, Demircioglu D, Oguz A, et al. Does insulin resistance increase thyroid volume in patients with polycystic ovary syndrome? [J]. Arch Endocrinol Metab, 2017, 61 (2): 145-151. DOI: 10.1590/2359-3997000000225.
- [2] Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2004, 150 (3): 363-369.
- [3] Calvar CE, Bengolea SV, Deutsch SI, et al. High frequency of thyroid abnormalities in polycystic ovary syndrome [J]. Medicina (B Aires), 2015, 75 (4): 213-217.
- [4] Al-Saab R, Haddad S. Detection of thyroid autoimmunity markers in euthyroid women with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Syria [J]. Int J Endocrinol Metab, 2014, 12 (3): e17954. DOI: 10.5812/ijem.17954.
- [5] Nisar S, Shah PA, Kuchay MS, et al. Association of polycystic ovary syndrome and Graves' disease: is autoimmunity the link between the two diseases [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2012, 16 (6): 982-986. DOI: 10.4103/2230-8210.103006.
- [6] Zaletel K, Gaberšček S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease [J]. Curr Genomics, 2011, 12 (8): 576-588. DOI: 10.2174/138920211798120763.
- [7] Dong YH, Fu DG. Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (23): 3611-3618.
- [8] Raja-Khan N, Urbanek M, Rodgers RJ, et al. The role of TGF- β in polycystic ovary syndrome [J]. Reprod Sci, 2014, 21 (1): 20-31. DOI: 10.1177/1933719113485294.
- [9] Kowalczyk K, Franik G, Kowalczyk D, et al. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21 (2): 346-360.
- [10] Mariotti S, Prinzis A, Ghiani M, et al. Puberty is associated with a marked increase of the female sex predominance in chronic autoimmune thyroiditis [J]. Horm Res, 2009, 72 (1): 52-56. DOI: 10.1159/000224341.
- [11] Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, et al. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity [J]. J Autoimmun, 2012, 38 (2-3): J109-J119. DOI: 10.1016/j.jaut.2011.10.003.
- [12] Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 373 (1-2): 29-38. DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
- [13] Pludowski P, Holick MF, Pilz S, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence [J]. Autoimmun Rev, 2013, 12 (10): 976-989. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.02.004.
- [14] Arduc A, Aycicek Dogan B, Bilmez S, et al. High prevalence of Hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? [J]. Endocr Res, 2015, 40 (4): 204-210. DOI: 10.3109/07435800.2015.1015730.
- [15] Choi YM, Kim WG, Kim TY, et al. Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women [J]. Thyroid, 2014, 24 (4): 655-661. DOI: 10.1089/thy.2013.0460.
- [16] Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis [J]. Hormones (Athens), 2016, 15 (3): 385-393. DOI: 10.14310/horm.2002.1681.
- [17] Lazúrová I, Figurová J, Dravecká I. Vitamin D and polycystic ovary syndrome [J]. Vnitr Lek, 2016, 62 (9 Suppl 3): 87-91.
- [18] Karada C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44 (2): 270-277. DOI: 10.1111/jog.13516.
- [19] Karaköse M, Hepser S, Çakal E, et al. Frequency of nodular goiter and autoimmune thyroid disease and association of these disorders with insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2017, 18 (2): 85-89. DOI: 10.4274/jtgga.2016.0217.
- [20] Yasar HY, Ertuğrul O, Ertuğrul B, et al. Insulin resistance in nodular thyroid disease [J]. Endocr Res, 2011, 36 (4): 167-174. DOI: 10.3109/07435800.2011.593011.
- [21] Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18 (3): 337-347.
- [22] Costa NN, Cordeiro MS, Silva TV, et al. Effect of triiodothyronine on developmental competence of bovine oocytes [J]. Theriogenology, 2013, 80 (4): 295-301. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.04.011.
- [23] Rotondi M, Cappelli C, Magri F, et al. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75 (3): 378-381. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04042.x.
- [24] Krysiak R, Szkróbka W, Okopień B. Sex-dependent effect of metformin on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in patients with subclinical hypothyroidism [J]. Pharmacol Rep, 2016, 68 (6): 1115-1119. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.07.002.
- [25] Krysiak R, Okopień B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in women with polycystic ovary syndrome and subclinical hypothyroidism [J]. J Clin Pharmacol, 2015, 55 (1): 45-49. DOI: 10.1002/jcph.373.
- [26] Abdulrahman RM, Boon MR, Sips HC, et al. Impact of metformin and compound C on NIS expression and iodine uptake *in vitro* and *in vivo*: a role for CRE in AMPK modulation of thyroid function [J]. Thyroid, 2014, 24 (1): 78-87. DOI: 10.1089/thy.2013.0041.
- [27] Yin D, Ruan X, Tian X, et al. The relationship between thyroid function and metabolic changes in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33 (4): 332-335. DOI: 10.1080/09513590.2016.1273895.
- [28] Muderris II, Boztosun A, Oner G, et al. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism [J]. Ann Saudi Med, 2011, 31 (2): 145-151. DOI: 10.4103/0256-4947.77500.

(收稿日期: 2017-10-13)