

临床研究

· 综述 ·

自身免疫性甲状腺疾病对多囊卵巢综合征不良妊娠结局的影响

梁杏燕¹ 赵捷² 马红霞¹¹广州医科大学附属第一医院中西医结合妇科 510000; ²北京大学第三医院生殖医学中心 100000

通信作者:马红霞, Email: doctorhongxia@126.com

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)和自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是育龄女性常见的内分泌代谢性疾病和慢性炎症性疾病,妊娠女性因患病发生自然流产、妊娠期糖尿病和早产等不良妊娠结局的风险明显增高。PCOS患者更易合并AITD,甲状腺功能异常会进一步加重PCOS患者的症状及带来一定的生育问题。目前发生机制仍不明确,但认为AITD对PCOS患者在胰岛素抵抗、糖脂代谢、性激素紊乱、维生素D代谢异常等病理状态中存在一定影响。因此,分析AITD对PCOS患者病理状态的影响及机制,对预防妊娠并发症的发生及改善妊娠结局有重要意义。

【关键词】 多囊卵巢综合征;自身免疫性甲状腺疾病;妊娠结局;胰岛素抵抗;炎症

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211016-10036

Influence of autoimmune thyroid disease on adverse pregnant outcome in polycystic ovary syndrome Liang Xingyan¹, Zhao Jie², Ma Hongxia¹. ¹Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Gynecology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China; ²Center of Reproductive Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100000, China
Corresponding author: Ma Hongxia, Email: doctorhongxia@126.com

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) and autoimmune thyroid disease (AITD) are endocrine and metabolic diseases and chronic inflammatory diseases common in women of reproductive age, which significantly increase the risk of adverse pregnancy outcomes, such as spontaneous abortion, gestational diabetes and premature delivery. The women with PCOS are prone to have AITD, and abnormal thyroid function can further aggravate the performance and reproductive problems in patients with PCOS. Although the pathogenesis of PCOS and AITD are still unclear currently, it is considered that AITD has an influence on pathological conditions such as insulin resistance, abnormal glucose and lipid metabolism, sex hormone disorders, unhealthy vitamin D status in patients with PCOS. Therefore, it is of great significance to analyze and elaborate the effect and mechanism of AITD on the pathological status of PCOS patients for preventing the occurrence of complications and improving pregnancy outcomes in patients with PCOS.

【Keywords】 Polycystic ovary syndrome; Autoimmune thyroid disease; Pregnancy outcome; Insulin resistance; Inflammation

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20211016-10036

多囊卵巢综合征(PCOS)是女性特有的内分泌代谢疾病,有学者认为PCOS是一种轻度慢性炎症性疾病。自身免疫性甲状腺疾病(AITD)也是一种常见的慢性炎症性疾病,是导致亚临床甲状腺功能减退(甲减)的常见原因之一^[1]。甲减与自然流产、早产、死产等不良妊娠相关,并且能导致月经稀发、排

卵障碍等PCOS表现。AITD患者合并PCOS的风险是一般人群的1.39倍^[2],同样,PCOS患者发生AITD的风险也较高,是一般人群的3.27倍,尤其是桥本甲状腺炎(HT),发生率可达27%^[1,3]。抗甲状腺过氧化物酶自身抗体(TPOAb)在HT患者中阳性率较高,可作为AITD诊断的重要依据。有研究报

道, PCOS 患者的 TPOAb 阳性率高于一般人群^[4], 其中, TPOAb 是活产率下降的一个预测因素, 在 PCOS 患者中还可影响生育力^[5], 因此 TPOAb 在 AITD 与 PCOS 之间存在一定关联, 也可能在 PCOS 患者发生不良妊娠中发挥作用。基于以上, 就 PCOS 与 AITD 之间关系及可能的影响机制进行相关阐述。

1 PCOS 女性在妊娠期的不良妊娠情况

PCOS 女性复发性流产的发生率可达 40% ~ 56%, 通过磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路造成胰岛素抵抗 (IR) 和高雄激素血症, 导致子宫内膜容受性降低, 母胎面免疫排斥反应增加^[6]。一项荟萃分析指出, PCOS 患者发生妊娠期糖尿病 (GDM) 的风险是正常女性的 2.27 ~ 3.40 倍^[7]。同样, PCOS 患者发生子痫前期和妊娠期高血压 (PIH) 的风险分别是一般人群的 2.79 倍和 2.46 倍^[7]。此外, PCOS 女性发生早产、剖宫产、巨大儿、大胎龄儿等不良妊娠与 GDM、PIH 及炎症反应等因素相关^[7]。

2 AITD 对 PCOS 不良妊娠的可能机制

2.1 AITD 与 IR IR 是 PCOS 发病的重要特征之一。Zhao 等^[3]指出 PCOS 伴 HT 患者的稳态模型评估 (HOMA)-IR 显著高于无 HT 的 PCOS 患者; 在糖代谢紊乱的 PCOS 患者中, 其 TPOAb 和抗甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 高于无糖代谢紊乱的患者。Yang 等^[8]指出, 在 HT 患者外周血中 CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} 调节 B 细胞 (免疫抑制细胞) 百分比显著降低, 抑制免疫细胞激活的能力下降, 导致慢性炎症的发生及糖代谢紊乱。有研究指出 TPOAb 和 TgAb 与胰岛 β 细胞功能下降显著相关, GDM 的风险增加与 TPOAb 阳性相关^[8-9]。可见 IR 与 PCOS 和 AITD 引起的炎症反应密切相关, AITD 可能导致 PCOS 患者糖代谢紊乱进一步恶化, 增加 PCOS 女性发生上述不良妊娠结局的风险。

2.2 AITD 与脂代谢紊乱 潘紫萌等^[10]发现, 伴 AITD 的 PCOS 患者血脂水平较无 AITD 患者高, 在一项大型队列研究中得到同样结论, PCOS 伴 AITD 患者发生高血脂的风险是非 AITD 患者的 2.05 倍^[2]。甲状腺激素在脂代谢中起重要作用, 能加速胆固醇生物合成作用, 促进胆汁酸降解, 降低血清胆固醇。HT 伴甲减的患者血清总胆固醇 (TCHO)、甘

油三酯 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 水平升高, 可能与胰岛素调控的脂肪细胞因子 apelin 及成纤维细胞生长因子-21 有关, 在妊娠期合并亚临床甲减的孕妇中, 血清 apelin、成纤维细胞生长因子-21 与 TCHO、TG、LDL-C、促甲状腺激素 (TSH) 呈正相关^[11]。孕妇高血脂状态会引发机体氧化应激, 破坏胎儿内皮功能, 影响孕妇血压及子宫和胎盘供血, 依附于 LDL-C 的血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 游离水解后参与巨噬细胞的活化与凋亡, 进一步加重机体炎症反应, 同样也是引发动脉粥样硬化、PIH 及子痫等不良妊娠结局的危险因素^[12]。说明 AITD 参与调节 PCOS 患者妊娠期脂代谢, 对妊娠期并发症, 如子痫前期和 PIH 起重要介导作用。

2.3 AITD 与性激素紊乱 PCOS 伴 AITD 患者的性激素紊乱表现更为突出, 其促黄体生成素 (LH)、LH 与促卵泡激素 (FSH) 比值、硫酸脱氢表雄酮 (DHEAS)、总睾酮及游离睾酮水平更高, 性激素结合球蛋白 (SHBG) 水平更低^[4, 10]; 仅 TPOAb 阳性的 PCOS 患者雄烯二酮及 LH/FSH 升高^[10]。Ardue 等^[4]指出 PCOS 患者的 TPOAb 与雌二醇、雌二醇与孕酮比值、TSH 呈正相关。雌激素通过激活核因子 (NF)- κ B 复合物通路, 增加单核细胞、Th2 淋巴细胞、Th1 淋巴细胞分别分泌白细胞介素 (IL)-1、IL-6、干扰素- γ 和肿瘤坏死因子 (TNF) 等炎症因子, 刺激免疫系统导致机体发生炎症反应; 相反, 孕激素可通过阻断淋巴细胞的增殖, 减少单核细胞氧化破裂, 减少 IL-1 分泌, 促进 IL-10 等抗炎因子分泌及 Treg 细胞转化, 对免疫系统起抑制作用, 在妊娠妇女建立母胎免疫耐受中发挥重要作用^[1, 4, 13]。因此, PCOS 伴 AITD 患者体内高水平雌二醇及低水平孕酮的这种雌孕激素失衡所引起的炎症反应, 使其在妊娠期胎盘受到机体免疫系统的攻击。

PCOS 伴 AITD 患者 TSH 下降和 LH 升高可抑制 SHBG 的生成, 增加雄烯二酮转化为睾酮以及芳香化转化为雌二醇, 游离睾酮水平升高, 导致高雄激素血症^[4, 14]。雄激素过量与机体大部分免疫系统元素减少、T 抑制细胞活性增强、促进 Th1 反应及 CD8C 的激活相关^[1], 还与 IR 共同上调炎症指标。周学梅等^[14]指出, SHBG 与 PCOS 不良妊娠结局呈负相关, 其水平下降可预测 PCOS 发生不良妊娠结局。

2.4 AITD 与维生素 D (VD) 缺乏 VD 是一种免疫

调节剂,通过抑制 Th1 细胞的增殖和增加 Th2 细胞数量调节 T 淋巴细胞功能,抑制 IL-2、IL-5、干扰素- γ 和 TNF- α 的生成,增加 Th2 细胞生成 IL-4 和转化生长因子,减少机体免疫炎症反应的发生^[15]。与胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性及抗胰岛 β 细胞凋亡相关,并与血糖和 IR 呈负相关^[16]。可见 VD 缺乏在 PCOS 或 AITD 发生、发展中起重要作用。Muscogiuri 等^[17]指出,PCOS 伴 AITD 患者的 VD 水平显著低于非 AITD 组,其缺乏程度与抗体水平密切相关,TPOAb 阳性患者血清 25 羟维生素 D₃ [(25(OH)D₃)]水平显著低于 TPOAb 阴性患者,且随血清 25(OH)D₃ 水平的升高,TPOAb 阳性率则显著下降^[15]。VD 缺乏降低了妊娠的成功率,减少对卵泡及胚胎发育有积极作用的激素和生长因子的产生,与子宫内膜基质细胞受体结合对胚胎植入有积极作用的 *HOXA10* 基因表达减少,子宫内膜容受性降低,进而影响胚胎的发育和植入^[18]。另外,VD 缺乏与子痫前期和 GDM 等不良妊娠有关,血清 25(OH)D₃ 水平每上升 10 nmol/L,严重子痫前期的风险下降 38%;在妊娠中期,与血清 25(OH)D₃ 水平大于 30 ng/ml 的孕妇相比,低于 20 ng/ml 的孕妇发生 GDM 的患病率更高^[18]。因此,PCOS 伴 AITD 患者因 VD 缺乏或不足发生不良妊娠的危险不容忽视。

3 预防措施

为有效减少 PCOS 妇女不良妊娠的发生,孕前及妊娠早期应积极筛查甲状腺功能,尤其是 TPOAb、TgAb,尽管孕前甲状腺功能正常,抗体阳性的女性在妊娠期发生甲减的风险上升。2017 年美国甲状腺协会(ATA)发布的指南提示,TSH 大于 2.50 mU/ml,TPOAb 阳性的女性发生妊娠期流产和早产的风险增加,TPOAb 阴性的女性在 TSH 大于 5~10 mU/ml 时,类似不良妊娠的风险才逐渐明显^[19]。在最新进展中,Huang 等^[20]分析了甲状腺抗体阳性对不孕患者进行辅助生殖技术助孕治疗结局的影响,结果显示甲状腺抗体阳性患者的临床妊娠率、流产率、活产率、早产率及单胎出生体重与阴性组患者相比均无明显差异,但阳性组双胎出生体重显著低于阴性组,获卵数明显少于阴性组。因此,甲状腺抗体阳性可能会影响卵泡和胎儿的生长发育。目前仍缺少高质量的 PCOS 伴 AITD 相关患者不良妊娠结

局的研究,但孕期严密监测甲状腺功能及甲状腺抗体还是非常必要的。

Wang 等^[21]在一项 PCOS(甲状腺功能正常,TPOAb 阳性)患者进行体外受精-新鲜移植前予以左甲状腺素钠片(LT₄)干预的随机对照试验中发现,与对照组相比,其流产率和活产率并无明显差异;即使以 TSH<2.50 mU/ml、2.50 mU/ml≤TSH<4.00 mU/ml、TSH≥4.00 mU/ml 为节点分析^[19, 21],流产率和活产率均无明显差异。但有少量样本较少的临床研究结果与之相反。故 ATA 指南指出,在妊娠早期,尤其是妊娠失败原因不明的情况下,可考虑在复发性流产的患者中使用小剂量 LT₄ 治疗。成海英^[22]在伴亚甲减的 PCOS 患者中联合使用二甲双胍和 LT₄ 治疗比单独使用二甲双胍对改善 IR 和血脂代谢的效果更显著。因此,对代谢紊乱且甲状腺功能异常的 PCOS 患者,适当联合使用二甲双胍和 LT₄,有助于减轻妊娠期的代谢负担,进而减少不良妊娠的发生。LT₄ 是否影响甲状腺功能正常但抗体阳性患者的妊娠结局仍有很大争议,因此需要更多大样本的临床研究进一步验证。

PCOS 伴 AITD 患者应积极监测 VD 水平。美国内分泌协会指南^[23]指出,每日 VD 摄入量达 1 500~2 000 U,可使体内 25(OH)D₃ 水平维持在 30 ng/ml,当 25(OH)D₃ 浓度达 30~40 ng/ml 时,可有效降低代谢紊乱及自身免疫性疾病的发生。有研究表明,VD 的辅助治疗可降低 AITD 患者 TPOAb 浓度,并有效调节 PCOS 患者糖脂代谢,改善 IR,减少流产、早产和 PIH 等不良妊娠的发生^[24-25]。

4 结语与展望

综上所述,PCOS 合并 AITD 与机体免疫反应引起的慢性轻度炎症反应密切相关,导致内分泌代谢紊乱进一步加重,以及患者症状加重或发生不良妊娠的风险增加,因此可将甲状腺功能检查纳入 PCOS 患者的常规筛查项目中,尤其是 TPOAb、TgAb 等抗体的检查。然而,目前对于 PCOS 及 AITD 在不良妊娠中的相互作用及共同发生机制尚不清楚,因此如何预防及治疗仍存在较大争议,未来需要大量研究去进一步探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between

- PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7 (11) : 1158-1167. DOI:10.1530/EC-18-0309.
- [2] Ho CW, Chen HH, Hsieh MC, et al. Increased risk of polycystic ovary syndrome and it's comorbidities in women with autoimmune thyroid disease [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (7) : 422. DOI:10.3390/ijerph17072422.
- [3] Zhao H, Zhang Y, Ye J, et al. A comparative study on insulin secretion, insulin resistance and thyroid function in patients with polycystic ovary syndrome with and without Hashimoto's thyroiditis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14 : 1817-1821. DOI: 10.2147/DMSO.S300015.
- [4] 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.
- [5] Adamska A, Łebkowska A, Krentowska A, et al. Ovarian reserve and serum concentration of thyroid peroxidase antibodies in euthyroid women with different polycystic ovary syndrome phenotypes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11 : 440. DOI: 10.3389/fendo.2020.00440.
- [6] 赵小萱, 陈璐, 詹子琦, 等. 多囊卵巢综合征-胰岛素抵抗-内膜容受性降低-早期妊娠丢失的中西医研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38 (8) : 984-988. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.08.035.
- [7] Yu HF, Chen HS, Rao DP, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (51) : e4863. DOI: 10.1097/MD.0000000000004863.
- [8] Yang M, Du C, Wang Y, et al. CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} regulatory B cells are associated with insulin resistance in type I Hashimoto's thyroiditis in Chinese females [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (4) : 3887-3893. DOI: 10.3892/etm.2017.4925.
- [9] Jia M, Wu Y, Lin B, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144 (3) : 239-247. DOI: 10.1002/ijgo.12751.
- [10] 潘紫萌, 侯丽辉, 李妍, 等. 合并桥本氏甲状腺炎的多囊卵巢综合征患者临床特征分析 [J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47 (1) : 25-28. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2020.01.007.
- [11] 杨金光, 汪海瑛. 血清 apelin、FGF-21 与妊娠期合并亚临床甲状腺功能减退孕妇脂代谢和甲状腺激素的关系 [J]. *海南医学*, 2020, 31 (17) : 2218-2221. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2020.17.012.
- [12] 卢涛, 牛玉玲. 妊娠期血脂代谢水平、Lp-PLA2 与高危妊娠的关系研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2021, 34 (6) : 802-804. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2021.06.004.
- [13] Huang N, Chi H, Qiao J. Role of regulatory T cells in regulating fetal-maternal immune tolerance in healthy pregnancies and reproductive diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11 : 1023. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01023.
- [14] 周学梅, 杨妍, 李桂元. 多囊卵巢综合征患者妊娠早期血清 Resistin 水平与不良妊娠结局 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28 (1) : 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8189.2020.01.008.
- [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] Anaraki PV, Aminorroaya A, Amini M, et al. Effects of vitamin D deficiency treatment on metabolic markers in Hashimoto thyroiditis patients [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22 : 5. DOI: 10.4103/1735-1995.199090.
- [17] Muscogiuri G, Palomba S, Caggiano M, et al. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with autoimmune thyroid disease in polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (2) : 538-542. DOI: 10.1007/s12020-015-0745-0.
- [18] 楚琪, 郑连文, 马亚兰, 等. 维生素 D 缺乏与女性生殖关系的研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38 (3) : 240-243. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1889.2019.03.015.
- [19] 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. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
- [20] Huang N, Chen L, Lian Y, et al. Impact of thyroid autoimmunity on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes and fetal weight [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 698579. DOI: 10.3389/fendo.2021.698579.
- [21] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (22) : 2190-2198. DOI: 10.1001/jama.2017.18249.
- [22] 成海英. 甲状腺素在多囊卵巢综合征合并亚临床甲状腺功能减退症中治疗的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
- [23] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (7) : 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [24] Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: an open-labeled randomized controlled trial [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20 (3) : 391-398. DOI: 10.4103/2230-8210.179997.
- [25] 柳胜贤, 王芳, 倪佳, 等. 补充维生素 D 对多囊卵巢综合征患者卵子质量及妊娠结局观察 [J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31 (10) : 1583-1584.

(收稿日期: 2021-10-16)