



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.021

<http://www.gjbl.net/gjblx/fileup/PDF/201306558.pdf>

甲状腺自身免疫与女性妊娠失败的关系

刘永菊 综述 李素梅 审校

(安徽医科大学附属安徽省立医院内分泌科, 合肥 230001)

[摘要] 甲状腺自身免疫是女性最常见的自身免疫紊乱之一, 影响5%~20%的育龄妇女, 与女性不孕和妊娠丢失存在相关性, 其病理生理机制可能包括甲状腺依赖性和非甲状腺依赖性。了解甲状腺自身免疫与女性生殖失败相关性的病理生理机制, 可以指导临床对不孕妇女、准备妊娠和妊娠期妇女进行甲状腺功能和甲状腺自身免疫的筛查, 为妊娠失败提供新的诊治思路。

[关键词] 甲状腺自身免疫; 不孕; 妊娠丢失

Correlation between thyroid autoimmunity and pregnancy failure in women

LIU Yongju, LI Sumei

(Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract Thyroid autoimmunity (TAI) is one of the most common autoimmune disorders, which affects 5%-20% of reproductive women and is associated with female infertility and pregnancy loss. The underlying mechanisms for these phenomenon might be thyroid dependent or independent. Better understanding of the correlation between TAI and pregnancy may provide clinical guidance for screening of thyroid function and autoimmunity in patients with infertility as well as in women before and during pregnancy, and give fresh thought to clinical diagnosis and treatment for pregnancy failure.

Key words thyroid autoimmunity; infertility; pregnancy loss

近年来, 随着对TAI(thyroid autoimmunity, TAI)的认识和诊疗水平的提高, 其对女性生殖的影响也越来越受到关注。TAI由Th1细胞介导^[1], 以抗甲状腺抗体[包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO-Ab)和甲状腺球蛋白抗体

(thyroglobulin antibody, TG-Ab)]的出现为特征, 伴或不伴有(亚)临床甲状腺功能异常^[2]。国外有资料^[3]显示, TAI在正常妊娠妇女中的发生率约为15%~20%, 复发性流产史妇女中约为20%~25%, 行体外受精(in vitro fertilization, IVF)妇女中约为

收稿日期 (Date of reception): 2013-08-04

作者简介 (Biography): 刘永菊, 硕士研究生, 主要从事内分泌与代谢病的研究。

通信作者 (Corresponding author): 李素梅, Email: lisumei0808@126.com

20%。关于甲状腺相关抗体在女性不孕和妊娠失败发生率, 目前国内尚无确切的流行病学数据, 董丽等^[4]对230例育龄妇女进行甲状腺自身抗体的筛查, 并随访至妊娠3个月, 其中42例流产、188例持续妊娠, 两者甲状腺自身抗体的阳性率分别为47.6%和6.4%, 差异具有统计学意义; 高金瑜等^[5]对100例复发性流产和100例健康女性进行了研究, 两者TG-Ab的阳性率分别为24%和4%, TPO-Ab的阳性率分别为28%和6%, 差异具有统计学意义。甲状腺功能正常的患者甲状腺自身抗体的出现与不明原因的不孕、复发性流产、早产、产后甲状腺疾病有关^[6]。TAI导致女性不孕和妊娠丢失的病理生理机制仍不明确, 包括多种不同机制, 可分为甲状腺依赖性和非甲状腺依赖性。本文就TAI与女性妊娠失败之关系的可能机制作一简述。

1 甲状腺依赖性TAI引起甲状腺功能异常可影响生殖结局

TAI是引起育龄妇女甲状腺功能减退(简称甲减)的最常见原因^[7]。甲状腺激素与女性生殖系统之间存在许多相互作用, 伴有轻微甲减的患者, 仍可以排卵和受孕, 但这种妊娠往往以流产、死胎或早产结束; 严重的甲减患者往往存在排卵功能障碍, 由此导致不孕。Lazzarin等^[8]认为妊娠期间孕妇对甲状腺激素的需求增加, 而TAI导致的甲状腺功能异常, 使得孕妇无法适应这种变化, 由此导致TAI阳性的妇女流产率增加。

目前认为, 甲状腺激素可以通过以下作用对女性生殖系统产生影响: 1) 直接作用于卵巢。动物实验研究发现, 牛卵巢可以产生三碘甲腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine, T3)和甲状腺素(thyroxine, T4), 并且是甲状腺激素的作用靶点^[9]。研究^[10]发现: 小鼠和人类卵母细胞内均存在特异性的T3结合域, 同时, 人颗粒细胞上也存在T3核心结合位点; 此外, 卵巢间质细胞内存在翻译甲状腺激素受体的mRNA及卵巢上皮细胞内存在甲状腺激素受体 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 和 $\beta 1$ ^[11]。这些研究显示甲状腺激素可以直接作用于卵巢实现对其功能的调控。2) 影响泌乳素(prolactin, PRL)、促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)的分泌。首先, 甲减患者的高促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing

hormone, TRH)水平, 通过增加促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平引起PRL分泌增加, 从而影响GnRH的脉冲式分泌, 继而延迟黄体生成素(luteinizing hormone, LH)对黄体生成素释放激素(luteinizing hormone releasing hormone, LHRH)的反应, 导致黄体生成不足, 最终扰乱卵巢的正常功能。异常的卵巢激素又可反馈作用于下丘脑-垂体, 进一步加重体内性激素紊乱^[2]。3) Aghajanova等^[11]研究发现: 卵巢中卵母细胞、颗粒细胞、上皮细胞和间质细胞中存在TSH受体, 且经重组TSH刺激2 h后, 环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)产生明显增加。进一步说明了TSH受体信号通过环磷酸腺苷/蛋白激酶A(cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA)通路转导, 提示甲状腺激素通过另一种途径直接影响卵泡生成和排卵。此外, SHBG与T3, T4水平呈显著正相关, 甲状腺激素可通过增加肝细胞核因子4 α 水平, 间接增加SHBG合成与释放^[12]。因此, 甲状腺激素对卵巢功能的影响及增加的SHBG可减慢血清总睾酮的清除率, 改变雌激素的外周代谢, 从而对生殖结局产生影响。

2 非甲状腺依赖性TAI可能的机制

非甲状腺依赖性TAI可能的机制包括免疫调节机制、交叉反应假说、维生素D缺乏。

2.1 免疫调节机制——天然免疫和体液免疫异常

2.1.1 T细胞异常

辅助性T细胞-1(T helper cells-1, Th1)分泌 γ 干扰素(interferon- γ , INF- γ)等多种细胞因子, 参与炎症反应和细胞介导的免疫应答, 被认为是TAI反应的驱动因子; Th2细胞促进体液免疫应答, 通过释放IL-4, IL-5和IL-10抑制Th1细胞功能^[13]。Th1细胞介导的促炎免疫应答与复发性流产及植入失败有关^[14]。Kim等^[15]研究发现: 伴有TAI的妇女, 其血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)/IL-10明显高于正常免疫背景的妇女。有研究^[10]显示: 患有自身免疫性甲状腺疾病同时伴有生育能力低下的妇女, 其子宫内膜T细胞显著增加, INF- γ 的分泌增加, 同时伴有IL-4和IL-10的分泌减少^[3, 15]。另有研究^[16]表明: 抗甲状腺抗体阳性的妇女子宫内存在活化的T细胞, 通过分泌多种细胞因子阻碍正常受孕过程。

2.1.2 多克隆B细胞的活化

有研究^[17]显示:自身免疫性甲状腺疾病的患者,其非器官特异性自身抗体的阳性率明显高于正常对照组,提示多克隆B细胞的活化增加与高滴度的非器官特异性自身抗体有关。Kim等^[15]的研究中,256名甲状腺自身抗体阳性的妇女,其非器官特异性自身抗体如抗心磷脂抗体、抗双链DNA抗体、抗单链DNA抗体滴度较甲状腺自身抗体阴性妇女增加2~3倍,进一步证实多克隆B细胞的活化率在TAI疾病患者中较高。这些抗体可以与胎盘滋养层组织发生交叉反应,诱导血栓前状态,引起激素和细胞因子的失衡,激活补体^[18],从而对生育和妊娠结局产生不利影响。

2.1.3 NK细胞的过度激活和迁移增加

免疫系统特别是NK细胞和T细胞与甲状腺功能的相互作用,基于TSH受体的局部化和细胞生成TSH的能力。研究^[16]证实:除腺垂体细胞外,白细胞、骨髓造血干细胞、脾脏树突状细胞、T细胞、B细胞、肠上皮细胞均能产生TSH,且淋巴细胞和骨髓细胞上表达TSH受体;TSH对NK细胞具有协同刺激作用,TSH能够在不改变基础水平细胞毒性的前提下,增强NK细胞对IL-2的反应性及对各种刺激的细胞毒作用,促进NK细胞增殖。Kim等^[15]发现:与甲状腺自身抗体阴性的妇女相比,阳性者TNF- α 和TSH水平增加,同时外周血NK细胞数目升高40%。由此推测,甲状腺自身抗体阳性的妇女外周血NK细胞过度活跃,数量增加,且细胞毒性NK细胞向子宫迁移增加,浸润子宫内膜并且改变局部免疫和激素应答,从而导致妊娠失败。由此可见,TSH不仅是甲减的标志,还可以直接刺激免疫系统,从而对妊娠产生不利的影响。

2.2 交叉反应假说——抗甲状腺抗体与甲状腺组织以外的位点存在交叉反应

2.2.1 卵泡假说——抗甲状腺自身抗体和卵透明带之间的交叉反应

小鼠实验^[14]中发现:人类抗卵透明带抗体能够识别小鼠甲状腺组织来源的抗原,由此猜测卵透明带和甲状腺组织可能存在相同的抗原,故透明带反过来可能成为抗甲状腺抗体的作用靶点。Monteleone等^[19]发现:卵泡液中的抗甲状腺抗体对行IVF但甲状腺功能正常的妇女具有潜在作用;这些妇女卵泡液中TG-Ab和TPO-Ab的浓度几乎是排卵期血清中的一半;与甲状腺抗体阴性对照组相比,甲状腺抗体阳性的妇女,其卵细胞受精率、A

级胚胎率和妊娠率均较低,早期流产率较高。由此提出假说,抗甲状腺抗体的存在可能会对生长中的卵巢卵泡产生抗体介导的细胞毒作用,损害成熟卵泡,降低其质量和发展潜力。

2.2.2 TSH受体抗体和人绒毛膜促性腺激素受体之间的交叉反应

体外试管实验^[20]中观察到:在TSH的作用下原代黄体细胞分泌孕激素增加,提示TSH与人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)受体之间存在交叉反应^[3]。有学者通过化学发光免疫测定法发现,抗TSH受体抗体和hCG之间存在交叉反应。也有研究^[21-22]显示hCG具有促甲状腺作用,抗TSH受体抗体可能通过类似的交叉反应过程抑制hCG对黄体的作用,进一步说明hCG、TSH以及它们的受体之间可能存在交叉反应。此交叉反应可能会导致孕激素和雌激素的产生减少,从而使妊娠早期雌孕激素的支持和维护作用减弱,从而导致不良妊娠结局的出现。

2.2.3 与其他自身免疫性疾病和非器官特异性抗体并存

TAI并发其他自身免疫性疾病例如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和干燥综合征(Sjorgen syndrome)很常见^[23-24]。甲状腺功能异常在SLE患者中的发生率较高^[25],且甲状腺自身抗体阳性率高达50%^[26]。甲状腺自身抗体阳性的妇女有合并非器官特异性抗体如抗磷脂抗体的倾向^[27],抗磷脂抗体可直接作用于人类胚胎滋养层^[28],导致流产的发生。

2.3 维生素D缺乏

维生素D是一种类固醇激素,除了调节钙磷代谢平衡外,对各种不同病理过程的具有重要调节作用,包括自身免疫^[29]、胰岛素抵抗、心血管疾病和恶性肿瘤^[30]。最近,Kivity等^[31]发现,TAI妇女维生素D缺乏的患病率比健康人高2.5倍(分别为72%和30.6%, $P<0.001$),并且维生素D缺乏($<10\text{ ng/mL}$)也和甲状腺抗体的出现相关;TAI妇女的TSH水平往往和维生素D水平存在直接关联。这些结果提示TAI和维生素D缺乏之间存在相关性。Ozkan等^[32]发现:在调整了年龄、BMI、种族和移植的胚胎数目后,卵泡液中25羟维生素D(25 hydroxy vitamin D, 25-OH-D)的水平可以作为IVF体外受精成败的独立预测指标;严重的维生素D缺乏($<10\text{ ng/mL}$)使临床妊娠机会整体减少2倍,卵泡液中25-OH-D每增加1 ng/mL,临床妊娠成功的可

能性增加6%。

维生素D受体基因等位基因的变异已被认为和多种内分泌自身免疫疾病的易感性相关,包括TAI性疾病^[33],提示维生素D代谢的改变是引起TAI疾病的原因,而不是必然结果。目前,妊娠期间补充维生素D的临床意义仍不十分明确,需要进一步的研究阐明。

总之,TAI是一个普遍的疾病,在不孕妇女中的发病率更高。它和导致不孕的其他自身免疫因素(如子宫内膜异位症、卵巢衰竭、多囊卵巢综合症、维生素D缺乏等)之间存在复杂的相互作用,包括体液和天然免疫在内的多种机制参与了其发病过程。深入探究TAI导致妊娠失败的病理生理机制,有助于指导临床对不孕妇女、准备妊娠和妊娠期妇女进行甲状腺功能、TAI的筛查,为妊娠失败提供新的诊疗思路。

参考文献

1. Wang SH, Baker JR. The role of apoptosis in thyroid autoimmunity[J]. *Thyroid*, 2007, 17(10): 975-979.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 66(3): 309-321.
3. Artini PG, Uccelli A, Papini F, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29(1): 36-41.
4. 董丽, 孙丽芳. 甲状腺自身抗体和促甲状腺激素预测流产的价值[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2011, 12(3): 191-193.
DONG Li, SUN Lifang. The value of thyroid autoantibody and thyroid stimulating hormone for predicting abortion[J]. *Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2011, 12(3): 191-193.
5. 高金瑜, 王谢桐, 范刚, 等. 复发性流产患者自身免疫性抗体的变化研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2007, 23(12): 740-743.
GAO Jinyu, WANG Xietong, FAN Gan, et al. Study on relationship between autoantibodies spectrum and recurrent spontaneous abortion[J]. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2007, 23(12): 740-743.
6. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5): 605-619.
7. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. *BMJ*, 2011, 342: d2616.
8. Lazzarin N, Moretti C, De Felice G, et al. Further evidence on the role of thyroid autoimmunity in women with recurrent miscarriage[J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 717185.
9. Mutinati M, Desantis S, Rizzo A, et al. Localization of thyrotropin receptor and thyroglobulin in the bovine corpus luteum[J]. *Anim Reprod Sci*, 2010, 118(1): 1-6.
10. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7): 394-405.
11. 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.
12. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha[J]. *J Mol Endocrinol*, 2009, 43(1): 19-27.
13. Sykes L, MacIntyre DA, Yap XJ, et al. The Th1:th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour[J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 967629.
14. Twig G, Shina A, Amital H, et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(2/3): J275-281.
15. 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.
16. Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease-associated pregnancy loss[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 39(3): 176-184.
17. Benhatchi K, Lazúrová I, Kozáková D, et al. Prevalence of rheumatic manifestations and non-organ specific autoimmunity in patients with autoimmune thyreopathy[J]. *Vnitr Lek*, 2010, 56(2): 106-110.
18. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(4): 359-366.
19. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(2): 108-114.
20. Lin Z, Wang X, Li ZJ, et al. Development of a sensitive, rapid, biotin-streptavidin based chemiluminescent enzyme immunoassay for human thyroid stimulating hormone[J]. *Talanta*, 2008, 75(4): 965-972.
21. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Thyroid autoimmunity and miscarriages: the corpus luteum hypothesis[J]. *Med Hypoth*, 2009, 73(6): 1060-1062.
22. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(4): 643-652.

23. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist[J]. *Autoimmune Dis*, 2012, 2012: 254319.
24. Robazzi TC, Adan LF. Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases[J]. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52(3): 417-430.
25. Kumar K, Kole AK, Karmakar PS, et al. The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatol Int*, 2012, 32(1): 73-78.
26. Scofield RH, Bruner GR, Harley JB, et al. Autoimmune thyroid disease is associated with a diagnosis of secondary Sjogren's syndrome in familial systemic lupus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66(3): 410-413.
27. Kokcu A, Yavuz E, Celik H, et al. A panoramic view to relationships between reproductive failure and immunological factors[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286(5): 1283-1289.
28. Meroni PL, Gerosa M, Raschi E, et al. Updating on the pathogenic mechanisms of the antiphospholipid antibodies-associated pregnancy loss[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2008, 34(3): 332-337.
29. Agmon Levin N, Blank M, Zandman Goddard G, et al. Vitamin D: an instrumental factor in the anti-phospholipid syndrome by inhibition of tissue factor expression[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1): 145-150.
30. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(11): 709-715.
31. Kivity S, Agmon Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 243-247.
32. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1314-1319.
33. Feng M, Li H, Chen SF, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2013, 43(2): 318-326.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 刘永菊, 李素梅. 甲状腺自身免疫与女性妊娠失败的关系 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2013, 33(6): 558-562.

DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.021

Cite this article as: LIU Yongju, LI Sumei. Correlation between thyroid autoimmunity and pregnancy failure in women[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(6): 558-562.

DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.06.021