

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001905

多囊卵巢综合征患者甲状腺自身抗体表达与血清雌二醇及雌二醇/孕酮比值相关性研究

段 然,赵学敏,李 静

(中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科,沈阳 110000)

【摘要】目的:探讨合并自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroiditis, AIT)的多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者的临床特点。**方法:**收集 51 例 PCOS 患者的临床资料,包括年龄、体质指数、甲状腺功能及甲状腺自身抗体、生化及激素水平和卵巢超声形态等并进行统计分析。**结果:**①甲状腺自身抗体阳性的 PCOS 患者与甲状腺自身抗体阴性者相比,血清雌二醇 E2[193.00(144.00~251.00) vs. 148.00(94.80~193.25)]升高,雌二醇(estradiol, E2)/孕酮(progesterone, PRG)比值[155.17(69.17~319.72) vs. 112.91(79.18~141.55)]升高(均 $P < 0.05$)。②无卵巢多囊表现的 PCOS 患者与存在卵巢多囊者相比,血清 E2[201.0(149.0~350.0) vs. 174.0(105.3~196.0)]升高, E2/PRG 比值[209.38(105.19~341.11) vs. 116.86(83.74~153.75)]升高(均 $P < 0.05$),血清甲状腺自身抗体阳性率明显升高($P < 0.05$)。PCOS 患者血清甲状腺自身抗体水平与 E2、E2/PRG 呈显著正相关($P < 0.05$)。**结论:**PCOS 患者中无卵巢多囊表现者更倾向于发展为 AIT。甲状腺自身抗体的产生可能与血清 E2 和 E2/PRG 升高有关。

【关键词】多囊卵巢综合征;甲状腺自身抗体;雌激素**【中图分类号】** R581**【文献标志码】** A**【收稿日期】** 2018-10-09

Expression of thyroid autoimmune antibodies and its correlation with serum estradiol level and estradiol-to-progesterone ratio in patients with polycystic ovary syndrome

Duan Ran, Zhao Xuemin, Li Jing

(Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) and autoimmune thyroiditis (AIT). **Methods:** The clinical data of 51 patients with PCOS were collected, including age, body mass index, thyroid function, thyroid autoimmune antibodies, biochemical parameters, hormone levels, and ovarian morphology on ultrasound, and a statistical analysis was performed. **Results:** The PCOS patients with positive thyroid autoimmune antibodies had significantly higher serum estradiol level and estradiol-to-progesterone ratio than those with negative thyroid autoimmune antibodies [serum estradiol level: 193(144-251) vs. 148(94.8-193.25), $P < 0.05$; estradiol-to-progesterone ratio: 155.17(69.17-319.72) vs. 112.91(79.18-141.55), $P < 0.05$]. Compared with those with polycystic ovaries, the PCOS patients without such manifestation had significant increases in serum estradiol level[201(149-350) vs. 174(105.3-196), $P < 0.05$], estradiol-to-progesterone ratio[209.38(105.19-341.11) vs. 116.86(83.74-153.75), $P < 0.05$], and positive rate of thyroid autoimmune antibodies($P < 0.05$). In the PCOS patients, the serum level of thyroid autoimmune antibodies was positively correlated with serum estradiol level and estradiol-to-progesterone ratio($P < 0.05$). **Conclusion:** The PCOS patients without polycystic ovaries tend to develop AIT. The production of thyroid autoimmune antibodies may be associated with the increases in serum estradiol level and estradiol-to-progesterone ratio.

作者介绍:段 然, Email: 18240088369@126.com,
研究方向: 内分泌与代谢。

通信作者:李 静, Email: lijingendocrine@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81273296 和 81771741);
国家重点研究开发计划资助项目(编号:2017YFC0907403);
辽宁省教育厅第四批辽宁特聘教授人才资助项目(编号:
辽教发 2014-187 号);辽宁省自然科学基金资助项目(编
号:2015020526)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181105.0844.006.html>
(2018-11-05)

【Key words】 polycystic ovary syndrome; thyroid autoimmune antibody; estradiol

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)在生育年龄妇女中是一种常见的内分泌疾病,影响着 6%~10% 的女性^[1]。其典型的临床表现包括不同程度的月经异常(月经稀发、量少、闭经、功能失调性子宫出血)、不孕、高雄激素表现(多毛、痤疮、脱发)、卵巢多囊性改变等^[2],并常伴胰岛素抵抗和高脂血症。虽然 PCOS 的发病机制尚不清楚,但高雄激素血症和胰岛素抵抗均对其发生发展起到重要作用^[3]。自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroiditis, AIT)是另一种常见的内分泌疾病,发病率约为 1/1000,最终演变为甲状腺功能减退^[4-5]。胰岛素抵抗在临床和亚临床甲状腺功能减退患者中都有加重^[6]。在最近的 1 项 Meta 分析中,与健康对照组相比,PCOS 患者的 AIT 发病率明显升高,合并 AIT 的患者更容易早产甚至流产^[7]。相比于男性患者,女性患者的 AIT 发病率升高 5~10 倍,可能与其升高的雌激素存在关系^[4-5,8]。同样的,有学者指出雌激素的免疫刺激性会作用于自身免疫反应和甲状腺疾病^[9-14]。据报道,PCOS 患者血清中的雄激素和雌激素都维持在相对较高的水平^[15]。然而,PCOS 患者性激素的水平与 AIT 发生率之间的关系尚缺乏研究。尤其是 PCOS 是一种受遗传、环境、内分泌因素以及细胞因子(如白细胞介素和肿瘤坏死因子- α)影响的异质性疾病^[3,16]。本研究旨在分析 PCOS 患者甲状腺自身抗体过度产生的可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 9 月至 2015 年 10 月于中国医科大学附属第一医院诊断为 PCOS 的患者 51 例。PCOS 诊断标准依据 2003 年鹿特丹标准^[2],以下 3 项中存在 2 项,即:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素血症或高雄激素的临床表现(如多毛、痤疮等);③超声检查显示双侧卵巢多囊样改变和(或)卵巢体积增大。排除以下人群:先天性肾上腺皮质增生、库欣综合征、雄激素分泌性腺瘤、高泌乳素血症、其他肾上腺或垂体病变、使用过影响甲状腺功能及相关激素水平的药物。

1.2 研究方法

从医疗记录中收集数据,包括年龄、月经周期、家族史、高雄激素临床表现、体质指数(body mass index, BMI)、既往病史等基本资料。入选患者均于清晨空腹抽取静脉血,检测游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibodies, TgAb)、血清睾酮(testosterone, TES)、雄烯二

酮(androstenedione, AND)、脱氢表雄酮(dehydroepiandrosterone sulfate, DHS)、游离睾酮(free-testosterone, F-TES)、雌二醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, PRG)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、泌乳素(prolactin, PRL)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)等。根据卵巢超声评估患者是否存在卵巢多囊。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR=FINS $\times$ FBG/22.5)用来评估胰岛素抵抗。进一步计算 LH/FSH、E2/PRG 及 E2/TES 的比值。

1.3 统计分析

数据分析采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。行正态性检验,计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,采用卡方检验和 Fisher 确切概率法;相关分析采用 Spearman 或 Pearson 相关分析。检验水准 $P=0.05$ 。

2 结果

2.1 甲状腺自身抗体阳性组与阴性组

将 PCOS 患者分为甲状腺自身抗体阳性组 [TAP 组; TPOAb 和(或)TgAb 阳性]和阴性组(TAN 组;TgAb 和 TPOAb 均为阴性)。与 TAN 组相比,TAP 组血清 E2、E2/PRG 比值、TSH 明显升高,卵巢多囊者比例明显降低(表 1)。为了消除甲状腺功能异常造成的偏倚,排除 14 例甲状腺功能异常的病例,TAP 组患者血清 E2 和 E2/PRG 比值仍明显高于 TAN 组(表 2)。TAP 组与 TAN 组在年龄、BMI、HOMA-IR、TES、AND、DHS、F-TES、SHBG、E2/TES、LH、FSH、LH/FSH、PRL、FT3、FT4 水平上无统计学差异(表 2)。此外,血清 E2 与 TgAb($r=0.42, P=0.002$)以及 E2 与 TPOAb($r=0.30, P=0.031$)呈显著正相关。E2/PRG 与 TgAb($r=0.57, P=0.000$)、E2/PRG 与 TPOAb($r=0.49, P=0.000$)呈显著正相关。经偏相关分析,E2/PRG 与 TgAb 呈正相关($r_s=0.68, P=0.000$),E2/PRG 与 TPOAb 有正相关趋势($r_s=0.28, P=0.053$)。

2.2 高雄激素组和非高雄激素组

由于已知雄激素对自身免疫反应有负面影响,所以根据患者血清 TES、F-TES、AND 和 DHS 水平,将 PCOS 患者分为高雄激素组(HAND)和非高雄激素组(NHAND)。2 组患者的年龄、BMI、HOMA-IR、血清 TES、AND、DHS、F-TES、SHBG、E2、PRG、LH、FSH、PRL、E2/PRG、E2/TES、LH/FSH、甲状腺功能及 TPOAb、TgAb 等指标均无统计学差异(表 3,图 1)。

2.3 卵巢多囊组和非多囊组

根据超声检查发现的卵巢滤泡数,将患者分为卵巢多囊组(PCO 组,卵泡数大于等于 8 个),及无明显卵巢多囊者(NPCO 组,卵泡数小于 8 个)。NPCO 组血清 E2[201.0(149.0~350.0) vs. 174.0(105.3~196.0), $P=0.045$]、E2/PRG[209.38(105.19~341.11) vs. 116.86(83.74~153.75), $P<0.05$]、TgAb 和 TPOAb 显著高于 PCO 组(表 4)。PCOS 患者甲状腺总抗体、TgAb 和 TPOAb 的阳性率在两组间也有明显差异(图 1)。

表 1 甲状腺自身抗体阳性组与阴性组 PCOS 患者的临床特征[$n=51, \bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

临床指标	TAP 组 ($n=22$)	TAN 组 ($n=29$)	$t/Z\chi^2$ 值	P 值
年龄 (岁)	26.18 $\pm$ 4.56	23.61 $\pm$ 4.79	1.927	0.060
BMI (kg/m^2)	31.03 $\pm$ 7.66	28.47 $\pm$ 6.61	1.105	0.276
FBG (mmol/L)	5.53 $\pm$ 1.86	5.70 $\pm$ 1.93	-0.302	0.764
FINS (mIU/L)	16.89 $\pm$ 12.53	22.78 $\pm$ 15.64	-1.302	0.200
HOMA-IR	4.67 $\pm$ 3.96	5.72 $\pm$ 3.95	-0.860	0.395
TES (nmol/L)	1.93 (1.40, 2.93)	2.09 (1.17, 2.97)	-0.238	0.812
AND (nmol/L)	12.04 $\pm$ 5.82	14.25 $\pm$ 6.08	-1.203	0.235
DHS (mol/L)	5.23 $\pm$ 3.68	6.60 $\pm$ 3.08	-1.341	0.187
F-TES (pmol/L)	27.13 (13.90, 42.34)	38.54 (23.28, 61.32)	-1.676	0.094
SHBG (nmol/L)	22.91 $\pm$ 11.97	20.13 $\pm$ 11.37	0.765	0.448
HAND ($n, \%$)	18 (81.81)	24 (82.76)	0.000	1.000
E2 (pmol/L)	186.0 (154.5, 257.0)	151.0 (94.2, 191.5)	-2.634	0.008
PRG (nmol/L)	1.28 $\pm$ 0.81	1.55 $\pm$ 0.76	-1.231	0.224
E2/PRG	197.66 (131.72, 307.86)	114.69 (78.87~142.30)	-3.252	0.001
E2/TES	0.1135 $\pm$ 0.0629	0.0957 $\pm$ 0.0648	0.981	0.332
LH (mIU/mL)	8.34 (4.20, 14.85)	8.15 (5.25, 12.40)	-0.206	0.836
FSH (mIU/mL)	5.29 (4.17, 6.64)	5.40 (3.89, 6.25)	-0.187	0.852
LH/FSH	1.41 (0.74, 2.37)	1.55 (1.11, 2.07)	-0.698	0.485
PRL (mIU/L)	340.00 (263.75, 581.00)	358.00 (230.75, 569.25)	-0.156	0.876
PCO ($n, \%$)	11 (55)	21 (84)	2.689	0.101
FT3 (pmol/L)	4.64 $\pm$ 1.15	4.67 $\pm$ 0.74	-0.135	0.893
FT4 (pmol/L)	14.63 $\pm$ 5.59	13.28 $\pm$ 1.69	1.229	0.225
TSH (mIU/L)	4.01 (1.75, 6.31)	2.10 (1.40, 2.80)	-2.663	0.008

表 2 甲状腺自身抗体阳性组与阴性组 PCOS 患者的临床特征[排除甲状腺功能异常, $n=37, \bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

临床指标	TAP 组 ($n=11$)	TAN 组 ($n=26$)	t/Z 值	P 值
年龄 (岁)	25.90 $\pm$ 5.31	23.80 $\pm$ 4.78	1.179	0.246
BMI (kg/m^2)	29.00 $\pm$ 7.55	27.93 $\pm$ 5.84	0.397	0.695
FBG (mmol/L)	5.610 $\pm$ 1.997	5.800 $\pm$ 2.033	-0.236	0.815
FINS (mIU/L)	15.350 $\pm$ 12.162	22.470 $\pm$ 16.387	-1.121	0.271
HOMA-IR	4.65 $\pm$ 3.84	5.75 $\pm$ 4.15	-0.660	0.515
TES (nmol/L)	1.55 (1.32, 3.12)	1.99 (1.07, 3.14)	-0.017	0.987
AND (nmol/L)	12.06 $\pm$ 5.95	14.03 $\pm$ 6.36	-0.733	0.469
DHS (mol/L)	7.00 $\pm$ 4.77	6.51 $\pm$ 3.05	0.327	0.746
F-TES (pmol/L)	28.50 (16.18, 102.83)	37.89 (22.58, 53.93)	-0.453	0.651
SHBG (nmol/L)	24.67 $\pm$ 13.13	20.38 $\pm$ 11.94	0.776	0.444
HAND ($n, \%$)	9 (81.8)	22 (80.8)	-	1.000
E2 (pmol/L)	193.0 (144.0, 251.0)	148.0 (94.8, 193.3)	-1.977	0.048
PRG (nmol/L)	1.49 $\pm$ 1.02	1.58 $\pm$ 0.75	-0.304	0.763
E2/PRG	155.17 (69.17, 319.72)	112.91 (79.18, 141.55)	-1.978	0.048
E2/TES	0.104 4 $\pm$ 0.057 5	0.099 0 $\pm$ 0.068 0	0.234	0.816
LH (mIU/mL)	8.87 (4.17, 16.90)	8.35 (5.05, 12.55)	-0.083	0.934
FSH (mIU/mL)	4.65 (4.08, 6.48)	5.34 (3.75, 6.63)	-0.116	0.907
LH/FSH	1.91 (0.81, 2.98)	1.53 (1.08, 2.16)	-0.233	0.816
PRL (mIU/L)	339.0 (290.0, 644.0)	358.0 (200.5, 553.5)	-0.567	0.571
PCO ($n, \%$)	5 (45.45)	19 (73.07)	-	0.143
FT3 (pmol/L)	4.44 $\pm$ 0.59	4.56 $\pm$ 0.68	-0.520	0.607
FT4 (pmol/L)	13.98 $\pm$ 2.02	13.20 $\pm$ 1.60	1.258	0.217
TSH (mIU/L)	2.01 (1.48, 3.36)	2.13 (1.40, 2.75)	-0.432	0.666

注: -, Fisher 确切概率法

表 3 高雄激素组和非高雄激素组 PCOS 患者的甲状腺功能及抗体水平比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)]$

指标	NHAND 组 (n=9)	HAND组 (n=42)	t/Z 值	P 值
FT3 (pmol/L)	4.700 ± 0.693	4.650 ± 0.977	-0.149	0.883
FT4 (pmol/L)	14.14 ± 2.05	13.80 ± 4.20	-0.234	0.816
TSH (mIU/L)	2.36 (1.55, 4.55)	2.31 (1.40, 4.61)	-0.284	0.776
TgAb (IU/mL)	1.63 (1.31, 15.45)	2.02 (1.08, 25.26)	-0.284	0.776
TPOAb (IU/mL)	0.88 (0.26, 678.87)	0.62 (0.14, 136.72)	-0.557	0.577

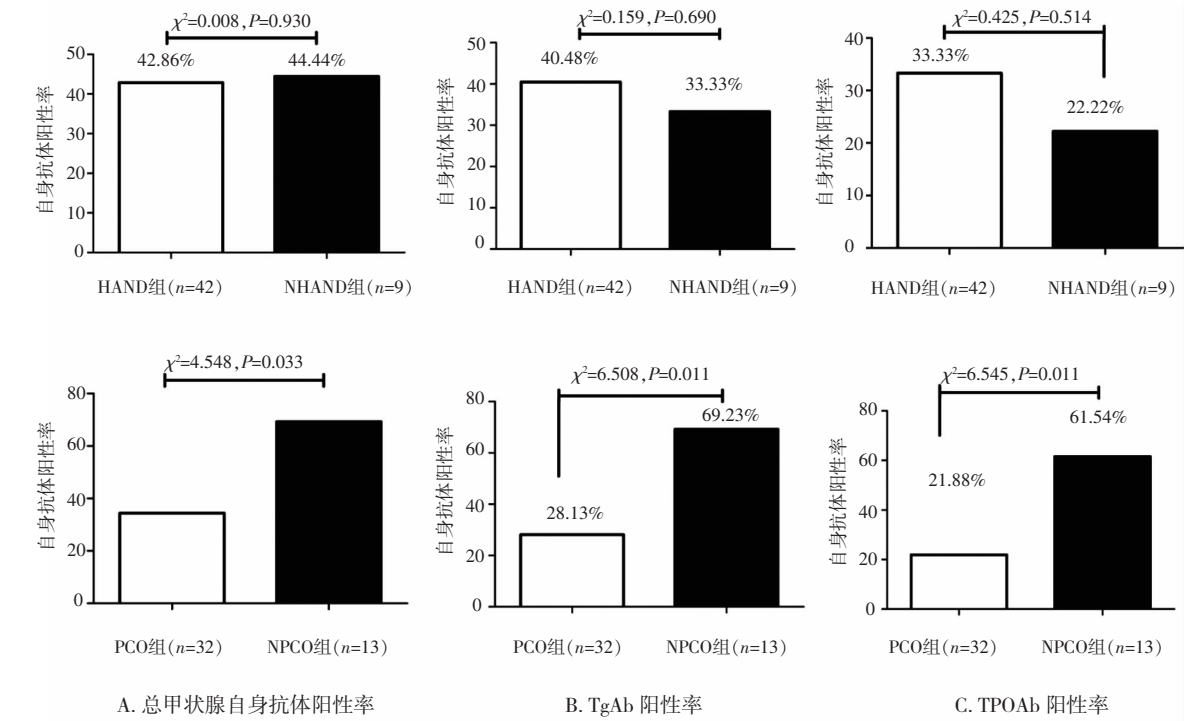


图 1 PCOS 患者的血清甲状腺自身抗体阳性率比较

表 4 卵巢多囊组和非卵巢多囊组 PCOS 患者的甲状腺功能及抗体水平比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)]$

指标	NPCO 组 (n=13)	PCO 组 (n=32)	t/Z 值	P 值
FT3 (pmol/L)	4.420 ± 0.501	4.720 ± 1.104	0.933	0.356
FT4 (pmol/L)	13.420 ± 2.025	14.190 ± 4.709	0.566	0.574
TSH (mIU/L)	3.20 (1.49~5.77)	2.00 (1.25~3.13)	-1.410	0.158
TgAb (IU/mL)	21.12 (1.80~81.42)	1.64 (1.08~10.99)	-2.529	0.011
TPOAb (IU/mL)	126.00 (0.98~643.15)	0.40 (0.05~77.37)	-2.549	0.011

3 讨论

PCOS常由于排卵障碍导致孕龄妇女不孕不育。不孕妇女中 AIT 的发病率更高,其中有 5%的患者是以单纯 TGA b 升高为特征^[17]。在 1 项研究中,患有多囊卵巢、子宫内膜异位症及由于不确定原因而流产的妇女中,自身免疫疾病的发病率明显升高。与未流产组相比,其血清抗核抗体、抗肌肉抗体、抗磷脂水平明显升高。此外,血清 TPOAb 和 TGA b 水平有轻度但明显的升高^[17]。在 Petickova 等^[18]的研究中,

PCOS 患者和对照组之间器官非特异性自身抗体没有显著差异,但前者的 AIT 发病率显著增加。1 项关于 PCOS 和 AIT 之间关系的 Meta 分析结果显示,PCOS 患者血清 TSH 浓度、AIT 患病率、TgAb 和 TPOAb 阳性率均明显高于健康对照组。在此基础上,他们得出 PCOS 与 AIT 的发展密切相关的结论^[19]。在 Janssen 等^[7]的研究中,PCOS 患者的甲状腺自身抗体明显升高,AIT 的发生率是对照组的 3 倍。1 项来自印度的研究显示,22.5%的 PCOS 患者血清 TPOAb 呈阳性,而只有 1.25%的非 PCOS 呈阳性^[20]。另一项来自印度的病例对照研究也发现 PCOS 患者

的 TPOAb 阳性率高于对照组^[21]。一些研究已经报道甲状腺疾病可能影响 PCOS 患者^[22-28]。Tuten 等^[29]发现甲状腺自身免疫与 PCOS 之间存在致病关系。PCOS 是一种异质性综合征,临床表现多样,主要包括月经紊乱、高雄激素血症、卵巢多囊和胰岛素抵抗。本研究试图探寻 PCOS 与 AIT 的密切关系及潜在机制是什么。

在本研究中,首先比较 TAP 组与 TAN 组的 PCOS 患者,为了消除 TSH 对 PCOS 的影响,主要研究甲状腺功能正常者的数据,TAP 组血清 E2 水平和 E2/PRG 比值明显高于 TAN 组;血清 E2 水平分别与血清 TPOAb 和 TgAb 滴度呈显著正相关。这些发现与 Arduc 在 2015 中的报告一致^[28],他们认为 PCOS 患者血清 E2 浓度高于对照组,血清 TPOAb 水平与 TSH、E2 和 E2/PRG 比值呈正相关。但是在 Arduc 的研究中,受试者呈现出异常的血清 TSH 水平,这可能成为分析甲状腺自身抗体与 PCOS 发展之间关系的一个混杂因素。此外,他们没有分析 TgAb 的产生与 PCOS 发生的关系,TgAb 也是一种重要的甲状腺自身抗体,可能影响甲状腺功能并导致不育^[30]。本研究排除了甲状腺功能异常的患者,将 TgAb 和 TPOAb 都考虑在内,并选择那些 TgAb 或 TPOAb 阴性的患者作为对照组,分析 PCOS 不同临床表现与甲状腺自身抗体的关系。证实了甲状腺自身抗体的产生与 E2、E2/PRG 比值的增加之间的相关性。

女性的 AIT 患病率是男性的 4~6 倍^[4-5,31]。越来越多的证据表明雌激素具有免疫刺激作用^[10-11]。雌激素能增强 T 细胞(CD4⁺和 CD8⁺细胞)的功能,刺激细胞因子和趋化因子的产生,并能促进 B 细胞的分化和功能^[11-12]。雌激素介导的效应存在于几乎所有的免疫细胞中^[11]。PCOS 患者由于不规律的月经及无排卵的月经周期,经常有不完善的孕酮分泌,导致的高 E2/PRG 比值可刺激免疫应答,促进自身免疫的发展。PCOS 患者血清 E2 升高与甲状腺自身抗体的产生呈正相关,提示 PCOS 患者 AIT 的发生可能与雌激素的免疫刺激作用有关。

由于一些研究表明雄激素可能具有免疫抑制作用^[32],本研究比较了 HAND 组和 NHAND 组的甲状腺功能和血清甲状腺自身抗体水平。然而,研究结果没有发现它们之间有任何显著的差异。这提示 PCOS 患者血清雄激素水平轻度升高可能不会对甲状腺自身免疫反应的发展产生足够的抑制作用。

有报道称 PCOS 患者血清雌激素水平明显高于正常对照组^[15],但其血浆 E2 水平通常维持在正常范围内^[33],这与本研究的结果是一致的。此外,一些研

究发现无排卵性 PCOS 患者中卵巢卵泡内的 E2 浓度降低,其卵巢在超声检查中通常表现为多囊形态^[34-35],多囊卵巢是 PCOS 患者的一个重要临床特征。本研究进一步比较 PCO 组和 NPCO 组 PCOS 患者血清 E2 和甲状腺自身抗体水平,发现后者不仅 TgAb 和 TPOAb 升高,而且血清 E2 水平和 E2/PRG 比值升高。这些结果表明 E2 可促进 PCOS 患者甲状腺自身免疫功能的发展,这与先前在小鼠实验性自身免疫性甲状腺炎模型中报道的发现一致^[14]。除了性激素以外,遗传易感性在 AIT 合并 PCOS 的病因中可能发挥另一种作用。AIT 的女性易感性可以通过歪斜 X 染色体失活来解释^[14,36]。有报道表明 PCOS 和 AIT 存在家族聚集现象^[3,14,31,37-39]。PCOS 患者的 AIT 高患病率可能与相同的遗传背景有关。

4 结 论

本研究表明 PCOS 患者甲状腺自身抗体的增加与血清 E2 水平和 E2/PRG 比值的升高有关。对于 PCOS 患者应积极筛查甲状腺自身抗体,尤其是无卵巢多囊表现者。应注意 AIT 可能导致 PCOS 患者的生殖障碍和不良妊娠结局^[4,40]。雌激素对 PCOS 患者中 AIT 发生的确切作用机制以及两者之间的相互影响有待进一步研究和关注。本研究的样本量不大,这可能限制了本结论的适用性。在本研究中,除 E2 外,其他雌激素或雌激素代谢产物均未被分析,这是另一个局限性。为了验证以上研究结果、相关机制和临床意义,需要对人体进行大样本的前瞻性研究和详细的动物模型实验。

参 考 文 献

- [1] Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(7): 2434-2438.
- [2] The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 19-25.
- [3] De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1): 38.
- [4] Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(4-5): 391-397.
- [5] Effraimidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players[J]. Eur J Endocrinol,

- 2014, 170(6):R241–252.
- [6] Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(5):785–790.
- [7] 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.
- [8] Estienne V, Duthoit C, Reichert M, et al. Androgen-dependent expression of FcγRIIB2 by thyrocytes from patients with autoimmune Graves' disease; a possible molecular clue for sex dependence of autoimmune disease[J]. *FASEB J*, 2002, 16(9):1087–1092.
- [9] Fortunato RS, Ferreira AC, Hecht F, et al. Sexual dimorphism and thyroid dysfunction; a matter of oxidative stress?[J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(2):R31–40.
- [10] Bakhru P, Su MA. Estrogen turns down “the AIRE”[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1239–1241.
- [11] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(5):521–574.
- [12] Li J, McMurray RW. Effects of estrogen receptor subtype-selective agonists on autoimmune disease in lupus-prone NZB/NZW F1 mouse model[J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(2):219–226.
- [13] 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):109–119.
- [14] Li H, Li J. Thyroid disorders in women[J]. *Minerva Med*, 2015, 106(2):109–114.
- [15] Jones MR, Wilson SG, Mullin BH, et al. Polymorphism of the folistatin gene in polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(4):237–241.
- [16] Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder[J]. *Scientifica (Cairo)*, 2016, 2016:4071735.
- [17] 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.
- [18] Petrikova J, Lazurova I, Dravecka I, et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(2):302–306.
- [19] Du D, Li X. The relationship between thyroiditis and polycystic ovary syndrome; a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013, 6(10):880–889.
- [20] Sinha U, Sinharay K, Saha S, et al. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects; A tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(2):304–309.
- [21] Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3):853–856.
- [22] 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.
- [23] Zou S, Sang Q, Wang H, et al. Common genetic variation in CYP11B1 is associated with concentrations of T(4), FT(3) and FT(4) in the sera of polycystic ovary syndrome patients[J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(4):3315–3320.
- [24] Trummer C, Schwetz V, Giuliani A, et al. Impact of elevated thyroid-stimulating hormone levels in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(10):819–823.
- [25] Singla R, Gupta Y, Khemani M, et al. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome; an emerging relationship[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19(1):25–29.
- [26] Novais Jde S, Benetti-Pinto CL, Garmes HM, et al. Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(1):48–51.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Tuten A, Hatipoglu E, Oncul M, et al. Evaluation of ovarian reserve in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(10):708–711.
- [30] Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, et al. Thyroglobulin autoantibodies; is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment?[J]. *Thyroid*, 2013, 23(8):1022–1028.
- [31] Rose NR. The genetics of autoimmune thyroiditis; the first decade[J]. *J Autoimmun*, 2011, 37(2):88–94.
- [32] Gilliver SC. Sex steroids as inflammatory regulators[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120(2–3):105–115.
- [33] Chang RJ, Mandel FP, Lu JK, et al. Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54(3):490–494.
- [34] Short RV, London DR. Defective Biosynthesis of Ovarian Steroids in the Stein-Leventhal Syndrome[J]. *Br Med J*, 1961, 1(5241):1724–1727.
- [35] Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease[J]. *Fertil Steril*, 1981, 35(4):371–394.
- [36] Brix TH, Knudsen GP, Kristiansen M, et al. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease; a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(11):5949–5953.
- [37] Dittmar M, Libich C, Brenzel T, et al. Increased familial clustering of autoimmune thyroid diseases[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(3):200–204.
- [38] Vink JM, Sadzadeh S, Lambalk CB, et al. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6):2100–2104.
- [39] Ramos Cirilo PD, Rosa FE, Moreira Ferraz MF, et al. Genetic polymorphisms associated with steroids metabolism and insulin action in polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(3):190–194.
- [40] Lin C, Xiang Y, Li J. The contribution of thyroid autoimmunity to miscarriage in euthyroid women[J]. *Minerva Med*, 2016, 107(3):173–181.