

多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺炎的相关性研究

王惠君, 林琳*

新疆医科大学第一附属医院妇科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的代谢综合征, 以无排卵、高雄激素血症和卵巢多囊变为主要特征。它的发生率高达6%~10%, 而且在育龄期女性中也相当常见。最近几年来, 有研究表明, PCOS病人的甲状腺疾病发生率很高, 可能和自身免疫甲状腺炎(AIT)的关联比较紧密, 也有许多学者研究了AIT和PCOS之间的关系, 本实验试图讨论多囊卵巢综合征与自身免疫甲状腺炎之间的关联。

关键词

多囊卵巢综合征, 自身免疫性甲状腺炎, 代谢综合征, 糖代谢, 脂代谢

Association Study between Polycystic Ovary Syndrome and Autoimmune Thyroiditis

Huijun Wang, Lin Lin*

Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 11th, 2023; accepted: Mar. 7th, 2023; published: Mar. 14th, 2023

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a metabolic syndrome characterized by anovulation, hyperandrogenism and polycystic ovaries. PCOS is prevalent in women of childbearing age, with an incidence of 6%~10%. In recent years, some studies have shown that the prevalence of thyroid disease in PCOS patients is high, which may be closely related to autoimmune thyroiditis (AIT). Many scholars have also studied the relationship between AIT and PCOS. This experiment attempts to

*通讯作者。

discuss the relationship between polycystic ovary syndrome and autoimmune thyroiditis.

Keywords

Polycystic Ovarian Syndrome, Autoimmune Thyroiditis, Metabolic Syndrome, Glycometabolism, Lipid Metabolism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一个极其常见的妇科疾病,一般多见于15~19岁的女性[1][2],这个病症的原因尚不明,但这个病症产生的问题主要是雄性素过高和排卵困难,患PCOS的人常常具有的表现 of 高雄激素血症和胰岛素抵抗,进而出现多毛,痤疮,月经失调(如月经稀发或闭经),无排卵,卵巢增大,子宫内膜癌,不孕症,II型糖尿病以及其他心血管疾病。

多囊卵巢综合征的诊断标准:月经稀发或闭经或不规则子宫出血是诊断的必要条件。另外,再符合以下两项中的1项:1)高雄激素临床表现或高雄激素血症;2)超声表现为PCO。确诊PCOS:具备上述疑似PCOS诊断条件后,还必须逐一排除其他可能引起高雄激素的疾病和排卵异常的疾病后才能确定诊断,包括:库欣综合征、非典型先天性肾上腺皮质增生、卵巢或肾上腺分泌雄激素的肿瘤、功能性下丘脑性闭经、甲状腺疾病、高泌乳素血症和早发性卵巢功能不全等[3]。

2. 自身免疫性甲状腺炎(AIT)

自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT)是一类自身免疫性甲状腺病变,以甲状腺结节滤泡细胞坏死所致蛋白质损伤和激素合成损伤为主要的病变特征,主要分为桥本氏甲状腺炎和萎缩型甲状腺炎。桥本氏甲状腺炎病人的甲状腺机能大多正常,而萎缩型甲状腺炎的病人则多有不同程度的甲状腺机能下降[4]。

3. 多囊卵巢综合征和自身免疫性甲状腺炎的联系

许多资料都证实,甲状腺机能对妇女生殖系统发育也发挥很大作用,而甲状腺机能的异常又与妇女月经周期、经量、排卵和怀孕情况、以及胎儿生长与发育等都有密切联系,还有学者报道在PCOS病人中出现严重的甲状腺机能异常,加重了月经量稀发、无排卵性不育、多次自发性流产等[5]。甲状腺功能改变如何影响PCOS的发生进展,以及二者是否具有某种联系,控制甲状腺激素水平(TSH、FT3、FT4等)是否对诊治PCOS有较为重要的意义,已成为了PCOS研究的新方向。目前,人们在对卵巢功能的基础研究中发现,在所有卵巢上皮细胞和所有原始成熟卵母细胞、以及各级卵泡内的所有颗粒细胞中,都存在TSH受体以及甲状腺激素的 α_1 、 α_2 、 β_1 受体,这表明了甲状腺内的激素水平将能够密切参与并调节卵巢的正常功能,也就可以对卵泡生成和排卵有直接影响,但具体机理还没有充分说明[6][7]。甲状腺机能减退后可导致将雌二醇和雌酮转化为雌三醇,其成为效力相对较弱的雌激素水平,而对脑下垂体形成不良的反馈作用,进而引起雌激素受体浓度的增高,而干扰月经和排卵,因而在一定程度上增加了PCOS的排卵障碍[8][9]。目前,关于PCOS与甲状腺机能失常的相关研究资料主要集中于对PCOS与甲状腺机

能减退的深入研究上, 而关于 PCOS 与并发自身免疫性甲状腺炎(AIT)的研究资料甚少, 但是由于 AIT 很可能是甲状腺机能发生变化的主要因素, 因此 AIT 的出现和 PCOS 之间有无存在关系仍有待进一步探讨。在 PCOS 病人中, 由于甲状腺自身抗体数量的明显增加, AIT 的发病率更高, 在甲状腺机能上, 也显示了一定程度的副临床甲状腺机能下降。根据部分患者的研究证明, PCOS 和 AIT 是遗传因子和机体激素环境改变联合影响的结果。PCOS 与 AIT 存在家族聚合的情况, 且存在遗传易感性, 认为二者存在一致的基因结构上的缺陷, 但目前学者并没有找到公认的 PCOS 与 AIT 的遗传关系, 有学者找到 AIT 的主要细胞相容性复合体(MHC)与细胞毒 T 淋巴细胞病毒 4 (CTLA-4)的基因变异关系[10]。另外, PCOS 病人体内较复杂的激素环境可以诱导自身抗体的形成。PCOS 病人因为 LH/FSH 上升而往往出现雌激素、孕激素水平失调, 这可能是 PCOS 病人 AIT 发病率上升的主要因素。雌激素受体还能提高 TH-1 细胞中 γ -干扰素的高表达, 进而诱发甲状腺结节滤泡细胞表面 Fas 分子的高表达, 从而加速甲状腺结节细胞凋亡, 从而提高 T 细胞中 IL-6 的表达, 进而提高自身免疫反应水平因为常在 PCOS 人群中出现稀发排卵和无排卵, 所以孕激素的释放相对较少, 从而减轻了对雌性激素的抑制效果。雌、孕激素失调是免疫程序引起过度激动的主要因素, 进而引起 AIT 的产生。已有相关研究表明, 多囊卵巢综合征患者患有自身免疫性甲状腺炎的患病率较正常人相比高出三倍[11]。

4. 多囊卵巢综合征与代谢综合征

代谢综合征(MS)是一个复杂的代谢综合征候群, 是指人机体葡萄糖、蛋白质、脂类及各种化合物发生新陈代谢紊乱的病变现象。PCOS 病人的代谢综合征的发生率较多, 特别是葡萄糖、脂类的新陈代谢物, 其中典型的脂代谢异常主要反映在血清中总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和甘油三酯(TG)的浓度增加, 高密度脂蛋白(HDL)的浓度减少[12]。对于血糖代谢的异常, 主要表现为 OGTT 试验异常并有胰岛素抵抗, 可以通过检查病人空腹血糖、OGTT 水平试验, 以及胰岛素抵抗试验来反映病人血糖水平是否存在异常[13], 通过检测多囊卵巢综合征的病人有无糖、脂代谢异常, 可针对多囊卵巢综合征病人的诊断给出最全面的处理措施, 以防止或推迟多囊卵巢综合征病人远期并发症的出现。

5. 自身免疫性甲状腺炎对多囊卵巢综合征患者代谢的影响

有关研究表明, 患有 AIT 的 PCOS 患者, 比单独患有 PCOS 或 AIT 的患者表现出更加严重的代谢综合征[14]。已有相关研究表明患有 AIT 的 PCOS 患者 30 分钟和 60 分钟的胰岛素水平显著高于没有 AIT 的 PCOS 患者, 这种现象表明, AIT 可能会加重胰岛素抵抗(IR) [15], 并导致 PCOS 患者的甲状腺功能相对较低。患有 AIT 的 PCOS 患者甘油三酯(TG)水平明显高于仅患有 PCOS 的患者, 且低密度脂蛋白(LDL)水平显著低于仅患有 PCOS 的患者[16]。相关研究表明, 患有 AIT 的 PCOS 患者体内睾酮(T)水平较仅患有 PCOS 的患者高[17], 众所周知, 睾酮水平的升高会进一步影响患者体内的激素水平, 对 PCOS 者来说相当于是一个恶性循环。此外, 已有研究表明, 患有 AIT 的 PCOS 患者体内抗缪勒氏管激素[AMH]水平显著降低[18], 我们大致可以认为 AIT 对卵巢储备功能也有一定影响。以上研究表明, AIT 对 PCOS 患者的内分泌紊乱以及糖、脂代谢异常具有相应影响。

6. 讨论

综合考虑, 甲状腺功能异常与 PCOS 之间存在着密切的相关。甲状腺功能异常可导致月经紊乱、卵巢功能改变等现象, 进而加重已有的 PCOS。甲状腺疾病, 特别是 AIT, 近几年越来越受到大家的关注。大量研究表明, PCOS 患者患 AIT 的患病率较普通人高[19]。尽管目前 PCOS 的发病机制尚未完全明确, 但是 AIT 是否在 PCOS 的发生机制中发挥作用, 以及对 PCOS 患者的糖脂代谢水平产生何种影响, 这些

需要进一步研究证实。已有相关研究表明, AIT 对 PCOS 的代谢水平产生重要影响[20]。因此, 在临床工作中, 应重视 PCOS 患者的甲状腺激素水平, 对 PCOS 患者进行定期的甲状腺功能筛查, 将有助于评估患者病情, 改善患者的临床症状, 防控远期并发症的发生。并为深入探索 PCOS 的病因提供新的思路和方向。

参考文献

- [1] Stein, I.F. and Leventhal, M.L. (1935) Amenorrhea Associated with Bilateral Polycystic Ovaries. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **29**, 181-191. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6)
- [2] Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., et al. (2004) The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2745-2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- [3] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [4] Janssen, O.E., Mehlmauer, N., Hahn, S., Offner, A. and Gärtner, R. (2004) High Prevalence of Autoimmune Thyroiditis in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, **150**, 363-369. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500363>
- [5] Poppe, K., Velkeniers, B. and Glinooer, D. (2007) Thyroid Disease and Female Reproduction. *Clinical Endocrinology*, **66**, 309-321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02752.x>
- [6] Novais, J.D.S.M., Benetti-Pinto, C.L., Garmes, H.M., et al. (2015) Polycystic Ovary Syndrome and Chronic Autoimmune Thyroiditis. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, **31**, 48-51. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.958990>
- [7] Du, D. and Li, X. (2013) The relationship between Thyroiditis and Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **6**, 880-889.
- [8] Rager, K.M. and Omar, H.A. (2006) Androgen Excess Disorders in Women: The Severe Insulin-Resistant Hyperandrogenic Syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal*, **6**, 116-121. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.23>
- [9] Freeman, R., Pollack, R. and Rosenbloom, E. (2010) Assessing Impaired Glucose Tolerance and Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome with a Muffin Test: An Alternative to the Glucose Tolerance Test. *Endocrine Practice*, **16**, 810-817. <https://doi.org/10.4158/EP09330.OR>
- [10] Serin, A.N., Birge, O., Uysal, A., et al. (2021) Hashimoto's Thyroiditis Worsens Ovaries in Polycystic Ovary Syndrome Patients Compared to Anti-Müllerian Hormone Levels. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, 44. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00706-9>
- [11] Garelli, S., Masiero, S., Plebani, M., et al. (2013) People with PCOS Have a High Prevalence of Chronic Thyroiditis. *The European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **169**, 248-251. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.003>
- [12] Legro, R.S., Kunselman, A.R. and Dunaif, A. (2001) Prevalence and Predictors of Dyslipidemia in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The American Journal of Medicine*, **111**, 607-613. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(01\)00948-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)00948-2)
- [13] Valkenburg, O., Steegers-Theunissen, R.P., Smedts, H.P., et al. (2008) A More Atherogenic Serum Lipoprotein Profile Is Present in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 470-476. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1756>
- [14] Gaberšček, S., Zaletel, K., Schwetz, V., et al. (2015) Mechanisms in Endocrinology: Thyroid and Polycystic Ovary Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, **172**, R9-R21. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0295>
- [15] Zhao, H.L., Zhang, Y. and Ye, J.H. (2021) A Comparative Study on Insulin Secretion, Insulin Resistance and Thyroid Function in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with and without Hashimoto's Thyroiditis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **14**, 1817-1821. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S300015>
- [16] 刘桂治, 赵红莉, 周旋, 等. 多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺炎内分泌代谢特征的相关性[J]. 中国临床研究, 2019, 32(7): 889-892.
- [17] Goerges, J., Keck, C. and Müller-Wieland, D. (2018) Impact of Autoimmune Thyroiditis on Reproductive and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **126**, 198-204. <https://doi.org/10.1055/s-0043-110480>
- [18] Serin, A.N., Birge, Ö. and Uysal, A. (2021) Hashimoto's Thyroiditis Worsens Ovaries in Polycystic Ovary Syndrome Patients Compared to Anti-Müllerian Hormone Levels. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, 44.

<https://doi.org/10.1186/s12902-021-00706-9>

- [19] Medenica, S., Nedeljkovic, O., Radojevic, N., *et al.* (2015) Thyroid Dysfunction and Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Women in Achieving Fertility. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **19**, 977-987.
- [20] Pirgon, O., Sivrice, C., Demirtas, H. and Dundar, B. (2016) Assessment of Ovarian Reserve in Euthyroid Adolescents with Hashimoto's Thyroiditis. *Gynecological Endocrinology*, **32**, 306-310.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1116510>