

甲状腺自身免疫对辅助生殖技术结局的影响的研究进展

贺宇轩, 腊晓琳*

新疆医科大学第一附属医院生殖中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月14日; 发布日期: 2023年2月22日

摘要

甲状腺自身免疫是育龄期女性最常见的自身免疫性疾病, 甲状腺自身性免疫(thyroid autoimmunity, TAI)是以单纯甲状腺自身抗体(thyroid autoantibodies, TAA)阳性为特征。大量研究表明, 甲状腺自身抗体阳性与不孕不育和流产有关, 但目前尚不清楚其相关机理和因果关系。但也有研究人员指出, 单纯的甲状腺自身抗体阳性并不足以导致妊娠结局不佳的辅助生殖。文章总结了甲状腺自身免疫对辅助生殖技术结局的影响, 希望今后能有更多的随机对照研究, 明确胚胎移植前确定自身免疫性甲状腺疾病的存在, 并对接受ART治疗的不孕不育女性进行一定的预处理的必要性。

关键词

甲状腺自身免疫, 不孕, 辅助生殖技术, 妊娠结局

Progress in Investigating the Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes

Yuxuan He, Xiaolin La*

Reproductive Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 19th, 2023; accepted: Feb. 14th, 2023; published: Feb. 22nd, 2023

Abstract

Thyroid autoimmunity is the most common autoimmune disease in women of childbearing age.

*通讯作者。

Thyroid autoimmunity is characterized by only positive thyroid autoantibody. Numerous studies have shown that thyroid autoantibody positivity is associated with infertility and abortion, but the related mechanism and causality relationship are still unclear. But some researchers point out that positive thyroid autoantibodies alone is not enough to lead to assisted reproduction with poor pregnancy outcomes. This paper summarizes the influence of thyroid autoimmunity on the outcome of assisted reproductive technology, hoping that more randomized controlled studies in the future can clarify the existence of autoimmune thyroid disease before embryo transfer, and the necessity of certain pretreatment of infertile women receiving ART.

Keywords

Thyroid Autoimmunity, Infertility, Assisted Reproductive Technology, Pregnancy Outcome

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. 引言

甲状腺自身性免疫(thyroid autoimmunity, TAI)是以单纯甲状腺自身抗体(thyroid autoantibodies, TAA)阳性为特征,甲状腺自身抗体包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb),不伴有血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)降低[1]。TAI是育龄期女性最常见的自身免疫性疾病,发病率为8%~14%,而不孕女性TAI患病率升高可达20% [2]。相关研究提示,不孕女性TAI患病率高于普通女性(19% vs 13%, $P = 0.047 < 0.05$) [3]。同时,TAA阳性组妊娠女性自然流产的风险明显高于对照组[4] [5]。所以近年来,人们开始关注TAI对育龄期女性生育力的影响,并对她们辅助生殖后不良妊娠结局的关系进行评估。为此,本文综述了甲状腺自身免疫对辅助生殖技术结局影响的研究进展。

2. 甲状腺自身免疫对女性生殖系统的影响

甲状腺相关蛋白及其受体广泛表达于女性生殖系统中,对卵巢、子宫、胎盘组织的代谢发育有调节作用。因此,甲状腺功能障碍可能导致女性生育能力低下或不孕[6]。此外,与甲状腺自身抗体阴性的女性相比,甲状腺自身抗体阳性的女性血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)显著升高,甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进的发病率也更高[7],从而引起一系列疾病,如Graves病(Graves Disease)和桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)。谢仪婷[8]等的一项回顾性研究表明,HT患者因卵巢功能衰竭而不孕的风险比非HT受试者高2.40倍;与非GD队列相比,GD患者的闭经风险要高68%。甲状腺抗体阳性也被认为是多次自然流产复发性流产患者的高危因素[9]。

虽然大多数研究都认为甲状腺自身免疫会给生殖功能带来不良影响,但还是有一些研究得出了与之相悖的结论。2011年Monteleone等[10]的研究指出,在卵泡液中存在甲状腺自身抗体,并认为卵细胞因此收到了甲状腺自身抗体的细胞毒性的影响,进而损伤其受精潜能并使胚胎质量下降。但最终的数据显示,虽然TAA阴性女性的怀孕率与TAA阳性女性相比偏高,但这一差异并不具有统计学意义。另外一项回顾性研究也发现,与TAA阴性患者相比,TAA阳性与生育力受损无关[11]。

综上所述,对于生育功能受损是否能完全用甲状腺自身免疫异常进行解释,尚存在较大争议,有待进一步开展科研工作。

3. 甲状腺自身免疫与不良妊娠结局的关系

甲状腺自身抗体的存在, 能对女性生殖系统中的卵泡产生不良影响, 直至胚胎形成, 直至胎儿分娩的各个时期。赵智宏等[12]表明, TAA 阳性孕妇的早产率、流产率和羊水过少患病率均高于 TAA 阴性的孕妇。有研究认为, 母体在怀孕时为了让受精卵正常着床和发育, 身体会处于一种免疫抑制状态[13]。但如果女性在妊娠期 TAA 呈阳性状态, 则提示机体可能存在潜在的甲状腺储备功能异常, 同时存在较强的自身免疫障碍, 可能导致母体对胎儿胎盘组织产生排斥, 出现胎盘功能障碍, 从而引起流产或早产[14]。2021 年 Rahnema 等[15]发现, 甲状腺过氧化物酶受体在子宫内膜和胎盘上表达, 这可能解释了 TAI 患者流产率较高的原因。Haddow 等[16]认为甲状腺自身抗体阳性是早产的危险因素之一, 妊娠期 TAA 阳性会增加早产风险, 该指标可作为预测早产的重要指标。同时, 也有国外学者指出[17], 甲状腺自身免疫可能通过影响甲状腺功能而导致不孕, 而抗甲状腺过氧化物酶抗体和(或)甲状腺球蛋白抗体的存在, 会导致甲状腺素水平失调, 从而导致女性不孕。

4. 甲状腺自身免疫对辅助生殖结局的影响

4.1. 甲状腺自身免疫对 IVF/ICSI 的影响

IVF/ICSI 是不孕症患者收获孩子的重要途径。ART 结局取决于卵巢反应性, 影响卵巢反应性的因素主要有年龄、AMH、FSH、AFC 等近年来有研究发现, TAI 妇女的 ART 成功率较低, 提示了对不孕女性进行 TAI 诊断的重要性[18]。因此大量研究从受精率、胚胎质量、临床妊娠率、流产率、早产率、活产率等多方面, 探究甲状腺自身免疫状态是否影响 IVF/ICSI 助孕结局, 研究结果存在一定争议。

在不孕女性 ART 治疗周期中, COH 通过使用 GnRH 类似物下调垂体 - 性腺轴, 使数个卵泡大小均匀生长, 然后通过 HCG 药物促进卵母细胞同步成熟。COH 诱导过程中刺激卵巢分泌雌激素急剧升高, 会进而促进甲状腺素结合球蛋白(thyroxine-binding globulin, TBG)合成, 导致游离甲状腺激素水平降低, 从而导致 TSH 代偿性增加, 特别是在甲状腺自身抗体阳性的女性中, 引发一系列甲状腺相关内分泌疾病, 进一步影响生育结果。最新研究发现, TAA 阳性会促使卵泡细胞液中合成血管紧张素原等氧化应激蛋白[19], 刺激细胞产生炎症反应, 损害胚胎质量。杨园等[20]选取首次行体外受精 - 胚胎移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)的妇女共 630 例, 研究甲状腺自身抗体对甲状腺功能正常的女性 IVF-ET 结局的影响, 得出甲状腺过氧化物酶抗体滴度是影响生化妊娠的独立因素。路鸿艳等[21] [22]研究认为, 患者控制性卵巢刺激中 HCG 日成熟卵泡数、获卵数、移植优胚数的比较, 在 TAA 阳性组显著少于阴性组。TAA 阳性组妇女卵泡浆内单精子注射优胚率显著下降, IVF 成功受精率与血清甲状腺自身抗体(TPOAb 和/或 TgAb)滴度呈负相关。

4.2. 甲状腺自身抗体对冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)妊娠结局的影响

与接受新鲜胚胎移植相比, 接受冻融胚胎移植的患者不需要使用促排药物, 体内没有产生大量的雌孕激素, 然后甲状腺功能也没有受到明显的影响, 对子宫内膜和受精卵的发育也没有明显的影响。梁慧枝等[23]的临床研究发现, 甲状腺功能正常女性进行冻融胚胎移植后, TAA 阳性组和阴性组的移植日内膜厚度、移植日激素水平、移植优质胚胎个数、胚胎冻存时间等, 差异无统计学意义, 同时其临床妊娠率、生化妊娠率、流产率、活产率、早产率、低出生体重率的比较差异也无统计学意义, 即 TAA 对甲状腺功能正常患者的 FET 妊娠结局无显著影响。许浩丽等[24], 通过对 153 例接受 IVF 助孕的 TAA 阳性患者的研究发现, 甲状腺自身抗体阳性不孕症患者进行冻融胚胎移植, 与进行新鲜胚胎移植相比, 可以降低患者的生化怀孕率和早期流产率, 改善助孕结局。

5. 结语及展望

综上, 部分研究显示甲状腺自身抗体对辅助生殖治疗中的获卵数、受精率、着床率、临床受孕率等均有不良影响, 但也有研究认为, 甲状腺自伤抗体是否为独立影响不孕症的因素尚存争议, 更多的临床证据还需进行大量实验。希望今后能有更多的随机对照研究, 明确胚胎移植前确定自身免疫性甲状腺疾病的存在, 并对接受 ART 治疗的不孕不育女性进行一定的预处理的必要性。

参考文献

- [1] 不孕女性亚临床甲状腺功能减退诊治的中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019(8): 609-621.
- [2] Venables, A., Wong, W., Way, M., *et al.* (2020) Thyroid Autoimmunity and IVF/ ICSI Outcomes in Euthyroid Women: A Systematic Review and Metaanalysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **18**, 120-136. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00671-3>
- [3] Unuane, D., Velkeniers, B., Anckaert, E., *et al.* (2013) Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment? *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, **23**, 1022-1028. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0562>
- [4] Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E., *et al.* (2011) Association between Thyroid Autoantibodies and Miscarriage and Preterm Birth: Meta-Analysis of Evidence. *BMJ: British Medical Journal*, **342**, 1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.d2616>
- [5] Chen, L. and Hu, R. (2011) Thyroid Autoimmunity and Miscarriage: A Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology*, **74**, 513-519. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x>
- [6] Silva, J.F., *et al.* (2018) Thyroid Hormones and Female Reproduction. *Biology of Reproduction: Official Journal of the Society for the Study of Reproduction*, **99**, 907-921. <https://doi.org/10.1093/biolre/iov115>
- [7] Simopoulou, M., Sfakianoudis, K., Maziotis, E., *et al.* (2019) The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 892. <https://doi.org/10.3390/ijms20040892>
- [8] Hsieh, Y.-T. and Ho Jason, Y.P. (2021) Thyroid Autoimmunity Is Associated with Higher Risk of Premature Ovarian Insufficiency—A Nationwide Health Insurance Research Database Study. *Human Reproduction*, **36**, 1621-1629. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab025>
- [9] 穆鑫, 张娜, 朱峰, 等. 复发性流产患者多次自然流产高危因素分析[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(7): 15-18.
- [10] Patrizia, M., Donatella, P., Pinuccia, F., *et al.* (2011) Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis. *American Journal of Reproductive Immunology (New York, NY: 1989)*, **66**, 108-114. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x>
- [11] Negro, R. (2018) Thyroid and Assisted Reproduction Technologies: A Brief Clinical Update with Recommendations for Practice. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, **18**, 194-200. <https://doi.org/10.2174/1871530318666180131103029>
- [12] 赵智宏, 朴春梅, 王克芳, 等. 甲状腺自身抗体阳性与不良妊娠结局的关系[J]. 中国医药, 2021, 16(11): 1696-1699.
- [13] 舒立波, 屈煜, 杨秀萍. 甲状腺自身抗体阳性孕妇妊娠并发症发生情况分析[J]. 现代实用医学, 2015, 27(1): 83-85.
- [14] 李艳琴, 王洋. 补硒干预对单纯甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(3): 35-37.
- [15] Rahnama, R., *et al.* (2021) Thyroid Peroxidase in Human Endometrium and Placenta: A Potential Target for Anti-TPO Antibodies. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 79-88. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00663-y>
- [16] Haddow, J.E., Cleary, G.J., McClain, M.R., *et al.* (2010) Thyroperoxidase and Thyroglobulin Antibodies in Early Pregnancy and Preterm Delivery. *Obstetrics and Gynecology: Journal of the American College of Obstetricians and Gynecologists*, **116**, 58-62. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e10b30>
- [17] Deroux, A., *et al.* (2017) Female Infertility and Serum Auto-Antibodies: A Systematic Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **53**, 78-86. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8586-z>
- [18] Medenica, S., Garalejic, E., Arsic, B., *et al.* (2018) Follicular Fluid Thyroid Autoantibodies, Thyrotropin, Free Thyroxine Levels and Assisted Reproductive Technology Outcome. *PLOS ONE*, **13**, e206652. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206652>

- [19] Liu, Y.T., Wu, Y.J., Tian, M.Y., *et al.* (2020) Protein Expression Profile in IVF Follicular Fluid and Pregnancy Outcome Analysis in Euthyroid Women with Thyroid Autoimmunity. *ACS Omega*, **5**, 11439-11447. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00463>
- [20] 杨园, 王治鸿, 梁慧枝, 等. 甲状腺自身抗体对甲状腺功能正常女性体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(12): 58-61.
- [21] 路鸿艳, 崔艳国, 郝翠芳, 等. CD4+T 细胞在甲状腺自身抗体阳性患者中的比例及其对 IVF-ET 治疗结局的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(10): 763-768.
- [22] 路鸿艳, 郝翠芳, 黄雨恢, 等. 甲状腺自身抗体对体外受精-胚胎移植及冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(8): 784-790.
- [23] 梁慧枝, 王治鸿, 杨园, 等. 甲状腺自身抗体阳性对甲状腺功能正常女性冻融胚胎移植妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(7): 50-53.
- [24] 许浩丽, 谢春奇, 张俊萍, 等. 甲状腺自身抗体阳性患者新鲜胚胎移植与冻融胚胎移植的妊娠结局比较[J]. 中国实用医药, 2020, 15(21): 16-18.