

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.004

山东地区不孕女性甲状腺功能指标分析*

满姗姗¹, 刘义庆^{2△}, 高 选^{1▲}

1. 山东大学生殖医学研究中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心/生殖内分泌教育部重点实验室/山东省生殖医学重点实验室, 山东济南 250001; 2. 山东大学附属省立医院临床医学检验部, 山东济南, 250021

摘要:目的 统计分析不孕患者和体检女性甲状腺功能(简称甲功)指标检测结果,分析不孕人群甲功情况,为不孕症的诊治提供支持。**方法** 回顾性分析 2016 年 10 月至 2018 年 9 月在山东大学生殖医学研究中心就诊的 7 648 例门诊不孕患者(不孕组)和 1 012 例体检女性(体检组)的甲功指标资料,对甲功指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体(A-TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(A-TPOAb)]检测结果进行数据统计分析。**结果** 不孕组和体检组 TSH、FT3、FT4 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),但 A-TGAb、A-TPOAb 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。不孕组和体检组甲功异常率分别为 20.53%、12.16%,差异有统计学意义($P<0.05$)。对于甲功异常分型[临床甲状腺功能亢进(简称甲亢)、亚临床甲亢、临床甲状腺功能减退(简称甲减)、亚临床甲减],不孕组和体检组构成比不同。不孕组和体检组甲状腺特异性抗体(ATA)阳性率分别为 7.85%、5.54%,差异有统计学意义($P<0.05$)。7 648 例门诊不孕患者按年龄分为 4 组(≤ 25 岁、 $>25\sim 30$ 岁、 $>30\sim 35$ 岁、 >35 岁组), ≤ 25 岁、 $>25\sim 30$ 岁、 $>30\sim 35$ 岁组甲功异常率差异无统计学意义($P>0.05$),3 组均与 >35 岁组差异有统计学意义($P<0.05$),但各年龄组间甲功异常分型构成比差异无统计学意义($P>0.05$);各年龄组 ATA 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 甲功异常可能是不孕的原因之一,其中免疫性因素不容忽视。不孕患者亚临床甲减的存在需引起重视。不孕女性甲功异常应力求早发现、早诊断、早治疗,以得到良好的辅助生殖结局。

关键词: 不孕; 甲状腺功能; 血清学检查; 女性

中图法分类号: R581; R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)13-1804-04

Analysis of thyroid function indicators of infertile women in Shandong area*

MAN Shanshan¹, LIU Yiqing^{2△}, GAO Xuan^{1▲}

1. Center for Reproductive Medicine of Shandong University/National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics/the Key Laboratory for Reproductive Endocrinology of Ministry of Education/Shandong Provincial Key Laboratory of Reproductive Medicine, Jinan, Shandong 250001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Abstract: **Objective** To analyze the results of thyroid function indicators in infertile patients and women undergoing physical examination, to analyze thyroid function condition in infertile people, and to provide support for the diagnosis and treatment of infertility. **Methods** A retrospective analysis was made on the data of thyroid function indicators of 7 648 infertile outpatients (infertility group) and 1 012 women (physical examination group) in Center for Reproductive Medicine of Shandong University from October 2016 to September 2018. The thyroid function indicators were thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), anti-thyroglobulin antibody (A-TGAb), anti-thyroid peroxidase antibody (A-TPOAb), and the data were analyzed. **Results** The levels of TSH, FT3, FT4 had statistically significant differences in infertile and healthy group ($P<0.05$), while there were no statistically significant differences in A-TGAb and A-TPOAb ($P>0.05$). The abnormal ratio of thyroid function in infertile and healthy group was 20.53% and 12.16%, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). For abnormal thyroid function types (clinical hyperthyroidism, subclinical hyperthyroidism, clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism), there was a difference in constituent ratios in infertile and healthy group. The positive rates of thy-

* 基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2016HM52)。

作者简介: 满姗姗, 女, 技师, 主要从事临床免疫学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: yqliu1979@163.com。 ▲ 共同通信作者, E-mail: gaouxuan@sduivf.com。

roid antibody in infertile and healthy group were 7.85%, 5.54% respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Totally 7 648 cases of infertile group were divided into four groups according to age (≤ 25 years old, $>25-30$ years old, $>30-35$ years old, >35 years old). The abnormal ratio of thyroid function had no statistically significant difference among age ≤ 25 years old, $>25-30$ years old, $>30-35$ years old groups, while they all had statistically significant difference with age >35 group ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the proportion of abnormal typing of thyroid function among different age groups ($P>0.05$) and there was no significant difference in the positive rate of immune antibody among different age groups ($P>0.05$). **Conclusion** Abnormal thyroid function may be one of the causes of infertility, among which immune factors should not be ignored. Subclinical hypothyroidism needs to be paid great attention to. Infertile women should strive for early detection, diagnosis and treatment of abnormal thyroid function, in order to achieve a better outcome of assisted reproduction.

Key words: infertility; thyroid function; serology; female

甲状腺是机体重要的内分泌器官之一,其分泌的甲状腺激素在调节机体能量代谢和生长发育中发挥重要作用,有研究表明,甲状腺激素与女性生殖功能密切相关^[1-3]。甲状腺与性腺同属下丘脑-垂体轴调节系统,甲状腺功能紊乱可能会影响女性性激素分泌及其性腺的功能。甲状腺作为人体最大的内分泌腺,其分泌的具有生物活性的甲状腺素主要有游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)两种。甲状腺素的分泌主要由下丘脑-垂体-甲状腺轴调节,进而甲状腺素也会通过下丘脑-垂体-卵巢轴影响卵巢功能,影响女性生殖功能。一方面,甲状腺素可以直接影响雌激素代谢,亦可以直接影响内分泌细胞的分化、增殖;另一方面,甲状腺素可以通过垂体促性腺激素的分泌影响卵巢功能,少量甲状腺素正向调节促性腺激素分泌,适量甲状腺素维持垂体与性腺功能的平衡,大量甲状腺素则反馈抑制促性腺激素分泌。同时有研究发现,人卵母细胞上存在甲状腺激素受体和促甲状腺激素(TSH)受体的表达^[4]。甲状腺素可降低卵巢对促性腺激素的反应性,直接抑制卵巢功能^[5]。此外,甲状腺素可促使性激素结合球蛋白水平增加,调节循环血液中性激素水平。临床上常见的甲状腺功能亢进(简称甲亢)、甲状腺功能减退(简称甲减)及亚临床甲亢、亚临床甲减都有可能对女性生殖系统造成影响,导致不孕。本文旨在探讨不孕女性中甲状腺功能(简称甲功)指标情况及其与体检女性群体的差异,为不孕症的诊治提供支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 10 月至 2018

年 9 月在山东大学生殖医学研究中心就诊的 7 648 例门诊不孕患者(不孕组)和 1 012 例体检女性(体检组)的甲功资料,两组研究对象年龄经统计学比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 罗氏 e601 全自动电化学发光分析仪、全部甲功指标检测配套试剂、质控品。罗氏医疗设备有限公司提供的原装试剂,严格按照试剂说明书进行操作。

1.3 方法 分别统计不孕组和体检组甲功指标异常率并进行两组间差异性比较;将甲功异常分为 4 种类型:临床甲亢、亚临床甲亢、临床甲减、亚临床甲减,分别进行不孕组和体检组各种类型统计,并进行构成比差异性分析。依据年龄不同将门诊不孕患者分为 4 组: ≤ 25 岁、 $>25\sim 30$ 岁、 $>30\sim 35$ 岁、 >35 岁组,统计各组甲功异常率,分析甲功异常状况的年龄差异及各年龄组之间甲功异常构成比的差异性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间阳性率比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不孕组和体检组甲功指标检测结果比较 见表 1。不孕组 TSH、FT3、FT4 水平均高于体检组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组间抗甲状腺球蛋白抗体(A-TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(A-TPOAb)水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 不孕组和体检组甲功指标检测结果比较

组别	n	TSH	FT3	FT4	A-TGAb	A-TPOAb
		[$M(P_{25}\sim P_{75})$, $\mu U/mL$]	($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	[$M(P_{25}\sim P_{75})$, U/mL]	[$M(P_{25}\sim P_{75})$, U/mL]
不孕组	7 648	2.26(1.83~7.18)*	4.80 $\pm$ 1.26*	16.47 $\pm$ 3.33*	11.43(10.00~26.19)	8.12(5.98~12.85)
体检组	1 012	2.01(1.46~2.94)	4.51 $\pm$ 0.85	15.67 $\pm$ 2.87	10.00(10.00~17.31)	10.69(8.09~14.61)

注:与体检组比较,* $P<0.05$

2.2 不孕组和体检组甲功情况及差异分析 见表 2。不孕组和体检组甲功异常率分别为 20.53%(1 570/

7 648)、12.16%(123/1 012),不孕组高于体检组,差异有统计学意义($\chi^2=39.85,P<0.05$);不孕组和体检组甲功异常分型不同,其甲功异常率差异有统计学

意义($\chi^2=17.03,P<0.05$);不孕组亚临床甲减比例明显高于体检组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 不孕组和体检组甲功情况及差异分析[n(%)]

组别	n	甲功正常	甲功异常			
			临床甲亢	亚临床甲亢	临床甲减	亚临床甲减
不孕组	7 648	6 078(79.47)	94(1.23)	69(0.90)	90(1.18)	1 317(17.22)
体检组	1 012	889(87.85)	12(1.19)	9(0.89)	16(1.58)	86(8.50)

2.3 不孕组和体检组抗甲状腺特异性抗体(ATA)分析 见表 3。不孕组 ATA 阳性率(7.85%)高于体检组(5.54%),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不孕组各年龄段甲功情况及差异分析 见表 4。 ≤ 25 岁、 $>25\sim 30$ 岁和 $>30\sim 35$ 岁组间甲功异常率比较差异均无统计学意义($P>0.05$); ≤ 25 岁、 $>25\sim 30$ 岁、 $>30\sim 35$ 岁组与 >35 岁组间甲功异常率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各年龄组甲

功异常分型构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 不孕组和体检组 ATA 分析[n(%)]

组别	n	A-TPOAb (+)	A-TGAb (+)	A-TPOAb(+) 、 A-TGAb(+)	合计
不孕组	7 648	117(1.53)	162(2.12)	321(4.20)	600(7.85)
体检组	1 012	11(1.09)	17(1.68)	28(2.77)	56(5.54)

注:(+)表示阳性

表 4 不同年龄组不孕女性甲功情况及差异分析[n(%)]

年龄组	n	甲功正常	甲功异常			
			临床甲亢	亚临床甲亢	临床甲减	亚临床甲减
≤ 25 岁组	700	526(75.14)	8(1.14)	5(0.72)	6(0.86)	155(22.14)
$>25\sim 30$ 岁组	2 845	2 225(78.21)	33(1.16)	22(0.77)	33(1.16)	532(18.70)
$>30\sim 35$ 岁组	2 160	1 699(78.66)	35(1.62)	22(1.02)	27(1.25)	377(17.45)
>35 岁组	1 943	1 628(83.79)	18(0.93)	20(1.03)	24(1.23)	253(13.02)

2.5 不孕组各年龄组 ATA 分析 见表 5。各年龄组间 ATA 阳性率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 不同年龄组不孕女性 ATA 分析[n(%)]

年龄组	n	A-TPOAb (+)	A-TGAb (+)	A-TPOAb(+) 、 A-TGAb(+)	合计
≤ 25 岁组	700	9(1.29)	21(3.00)	27(3.86)	57(8.15)
$>25\sim 30$ 岁组	2 845	38(1.34)	58(2.04)	118(4.15)	214(7.53)
$>30\sim 35$ 岁组	2 160	41(1.90)	48(2.22)	109(5.05)	198(9.17)
>35 岁组	1 943	29(1.49)	35(1.80)	67(3.45)	131(6.74)

注:(+)表示阳性

3 讨 论

不孕通常是指在有正常性生活且没有采取任何避孕措施的情况下,同居 1 年以上而未成功受孕者。甲状腺与性腺同属下丘脑-垂体轴调节系统,甲状腺功能及其相关疾病与女性生殖系统疾病密切相关,如甲功异常可导致不孕、反复性流产等不良妊娠结局^[1,3]。甲功指标(TSH、FT3、FT4)是诊断甲亢、甲减及甲状腺相关疾病的重要依据。ATA 中与女性生殖关系密

切的主要有两种:A-TGAb 和 A-TPOAb。MECACCI 等^[6]也认为 ATA 可能是导致不良妊娠的指标之一。

本研究分析了 2016 年 10 月至 2018 年 9 月在山东大学生殖医学研究中心就诊及体检的女性群体甲功数据,发现不孕组 TSH、FT3、FT4 水平明显高于体检组,且不孕组患者甲功异常率高于体检女性,与相关报道研究结果相吻合^[1,3]。甲功异常分型在门诊不孕患者和体检女性中构成比不同,门诊不孕患者的亚临床甲减比例明显高于体检女性,提示不孕患者应重视亚临床甲减的筛查及临床干预,可能对治疗不孕症有所帮助。本研究中体检人群与张倡誌等^[7]的体检人群研究结果比较,临床甲减和亚临床甲减比例略高,考虑虽然均为健康体检人群,但由于医院性质的原因,体检人群可能进行目的选择性体检。

门诊不孕患者 ATA 阳性率高于体检女性。目前已有很多研究一致认为 ATA 与不孕不育有一定相关性^[8-9],亦有研究在免疫方面分析了 ATA 导致不孕的可能原因^[10-13]。虽然 ATA 导致不良妊娠结局的具体机制有待探讨,但是提高育龄女性尤其是非城市女性

的体检意识,快速有效地识别存在 ATA 的育龄女性,及时给予干预治疗以尽早改善其妊娠结局。本研究中 ATA 阳性率与其他研究结果有所不同^[14],可能与地区差异有关。

本研究按年龄将不孕组分为 4 个年龄组,各年龄组 ATA 阳性率差异及甲功异常分型构成比差异均无统计学意义($P>0.05$),但是 >35 岁组甲功异常率与其他 3 组差异均有统计学意义($P<0.05$),可能与较多的诊断机会和较长的治疗疗程有关。自身免疫性甲状腺疾病的存在不仅干扰育龄女性机体激素水平,造成月经紊乱,影响生育能力,还可能导致胚胎停止发育、流产、胎儿发育异常等不良妊娠结局。有研究认为,ATA 会影响卵子质量,从而影响辅助生殖妊娠结局^[13]。

本研究发现,山东地区不孕女性甲功异常率较高,需引起高度重视。对于疑似不孕女性,应做到甲状腺疾病早发现、早诊断、早治疗,以免造成不良妊娠结局甚至不良辅助生殖结局。有研究认为,甲功 5 项(TSH、T₃、T₄、FT₃、FT₄)指标联合检测可提高甲功异常诊断的特异性和准确性^[15-17]。山东大学生殖医学研究中心作为生殖专科医院,只用了 3 项(TSH、FT₃、FT₄)指标进行初筛,研究结果可能略有偏移。

参考文献

[1] 吴洁.再论甲状腺功能与女性生殖[J].生殖医学杂志,2014,23(5):345-350.

[2] 严聪吉,张德波,叶素荣.甲状腺疾病患者内分泌和生化指标改变分析[J].中国社区医师,2015,31(5):114-115.

[3] 杨菁,倪媛,孙伟.甲状腺功能及其相关疾病与女性生殖关系的研究进展[J].中国性科学,2016,25(4):141-144.

[4] AGHAJANOVA L, LINDBERG M, CARLSSON I B, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue[J]. Rep Biomed Online, 2009, 3(3): 337-347.

[5] POPPE K, VELKENIES B, GLINOER D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrinol, 2007, 66(3): 309-321.

(上接第 1803 页)

[8] 史小英,陈启容,余新玉,等. ICU 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌快速监测及防控[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(7): 877-879.

[9] 金姝,邹玉涵,闫佩毅,等. qPCR 快速检测痰标本中 MRSA 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(24): 3441-3443.

[10] 周俊,陈旭,李敏,等. 实时荧光定量聚合酶链反应快速检测下呼吸道痰液标本耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床应用[J]. 上海医学, 2013, 36(1): 23-26.

[11] 沈蕾,骆俊,施宏,等. 痰标本甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌培养与聚合酶链反应快速检测方法的比较[J]. 中国感

[6] MECACCI F, PARRETTI E, CIONI R, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2000, 46(1): 39-50.

[7] 张倡誌,刘义庆,鞠瑛,等. 济南地区体检人群甲状腺功能检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(8): 1105-1106.

[8] 李秀岩,马文旭,雷娟. A-TG、A-TPO 与不孕不育的相关性分析[J]. 按摩与康复医学, 2013, 4(7): 123-124.

[9] 兰旭青,陈志英. a-TG、a-TPO 与不孕不育关系的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(6): 346-348.

[10] KIM N Y, CHO H J, KIM H Y, 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.

[11] 张薛,刘海霞,吕啸舒,等. 甲状腺自身免疫致不孕流产的机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(5): 348-351.

[12] BALUCAN F S, MORSHED S A, DAVIES T F. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance[J]. J Thyroid Res, 2013, 18(4): 182472-182478.

[13] 齐改梅,张志平,武学清. 自身免疫性甲状腺疾病对辅助生殖妊娠结局的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(11): 1556-1557.

[14] 袁帅,江璐,朱力,等. 上海地区 6 112 例健康体检者血清甲状腺激素和甲状腺自身抗体检测结果分析[J]. 检验医学, 2015, 30(3): 219-223.

[15] 吴庆永,王晶,高娟,等. 甲功五项测定在甲状腺功能诊断中的临床分析[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2017, 20(4): 40-41.

[16] 付玉华,王瑞清. 甲功五项对甲状腺功能紊乱的诊断价值及临床意义研究[J]. 中国医学创新, 2017, 26(14): 98-101.

[17] 龚道蓉. 甲状腺功能 5 项指标联合检测对甲状腺功能的评价[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(19): 2409-2410.

(收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-04-16)

染与化疗杂志, 2015, 15(3): 260-263.

[12] DUREAU A F, DUCLOS G, ANTONINI F, et al. Rapid diagnostic test and use of antibiotic against methicillin-resistant staphylococcus aureus in adult intensive care unit [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(2): 267-272.

[13] 朱德妹,汪复,胡付品,等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(5): 321-329.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-04-18)