

- (1):315-322.
- [5] 殷文渊,邓羽霄,杜唯佳,等.右旋美托咪啶用于重症监护病房患者镇静的脑电研究[J].上海医学,2009,32(11):944-948.
- [6] Huupponen E, Maksimow A, Lapinlampi P, et al. Electroencephalogram spindle activity during dexmedetomidine sedation and physiological sleep [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(2):289-294.
- [7] Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, et al. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children [J]. *Paediatr Anesthesia*, 2009, 19(12):1175-1183.
- [8] Cosar M, Eser O, Fidan H, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine in the hippocampus of rabbits after subarachnoid hemorrhage [J]. *Surg Neurol*, 2009, 71(1):54-59.
- [9] Saadawy I, Boker A, Elshabawy MA, et al. Effect dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53(2):251-256.
- [10] Bilotta F, Rosa G. Anesthesia for awake neurosurgery [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(2):560-565.
- [11] Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, et al. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small dose dexmedetomidine infusions [J]. *Anesth Analg*, 2000, 90(3):699-705.
- [12] Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans [J]. *Anesthesiology*, 2000, 93(2):382-394.
- [13] Farag E, Argalious M, Sessler DI. Use of α_2 -agonists in neuroanesthesia: an overview [J]. *Ochsner J*, 2011, 11(1):57-69.
- [14] Pandharipande PP, Pun BT, Herr DL, et al. Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298(22):2644-2653.
- [15] John CD, Mary KS. Brain tissue oxygenation during dexmedetomidine administration in surgical patients with neurovascular injuries [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2010, 22(4):336-341.
- [16] 黎平, 闵苏, 谢延风, 等. 右美托咪啶或丙泊酚复合瑞芬太尼用于功能神经外科术中唤醒的比较 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2011, 27(8):755-757.
- [17] 张春梅, 施冲, 何涸, 等. Narcotrend 监测下舒芬太尼或瑞芬太尼复合异丙酚在唤醒麻醉中的应用 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2009, 14(12):539-542.
- [18] Bekker AY, Kaufman B, Samir H, et al. The use of dexmedetomidine infusion for awake craniotomy [J]. *Anesth Analg*, 2001, 92(5):1251-1253.
- [19] Yildiz M, Tavlan A, Tuncer S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements [J]. *Drugs RD*, 2006, 7(1):43-52.
- [20] Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, et al. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(2):282-290.
- [21] Recep A, Sefer K, Aynur A, et al. The comparison of the effects of dexmedetomidine and midazolam sedation on electroencephalography in pediatric patients with febrile convulsion [J]. *Pediatric Anesthesia*, 2011, 21(4):373-378.
- [22] Ard J, Doyle W, Bekker A. Awake craniotomy with dexmedetomidine in pediatric patients [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2003, 15(3):263-266.
- [23] Souter MJ, Rozet I, Ojemann JG, et al. Dexmedetomidine sedation during awake craniotomy for seizure resection: effects on electrocorticography [J]. *Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(1):38-44.
- [24] Talke P, Stapelfeldt C, Garcia P. Dexmedetomidine does not reduce epileptiform discharges in adults with epilepsy [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, 19(3):195-199.
- [25] Khatib R, Ebrahim Z, Rezai A, et al. Perioperative events during deep brain stimulation: the experience at cleveland clinic [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20(1):36-40.

(收稿日期:2013-02-08 修回日期:2013-04-27)

· 综 述 ·

TGFBI 与肿瘤的相关性研究进展

刘欣综述,肖青[△],吕敬龙审校

(重庆医科大学附属第一医院血液科,重庆 400016)

关键词:TGFBI;肿瘤;表达水平

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)22-2669-04

恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的疾病,其发生、发展是一个多基因、多阶段的演变过程^[1-2]。从基因层面对肿瘤的

发生机制进行研究,从而协助肿瘤的诊断、治疗及预后评估,是目前科学研究的重点。TGFBI 基因是一个新发现的基因,其

作者简介:刘欣(1988~),硕士研究生,主要从事血液肿瘤复发的发病机理及相关研究。 [△] 通讯作者, Tel: 13220327680; E-mail: 13220327680@163.com。

蛋白由 683 个氨基酸组成,相对分子质量为 68 kD,其氨基端为 4 段肽链组成的同源序列 FAS1 蛋白功能域;羧基端为精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸组成的 RGD 模体。人类 TGFBI 基因共含有 17 个外显子,其跨度大约是 35 kb^[3]。研究发现 TGFBI 的缺失或低表达会导致细胞过度增殖,促成肿瘤发生;同时,TGFBI 过表达也可促进肿瘤的发展^[4-5]。由此推测,TGFBI 基因犹如一把双刃剑,沉默和过表达都可能导致肿瘤的发生、发展。

1 TGFBI 过表达与肿瘤的关系

1.1 TGFBI 与结肠癌 肿瘤转移是一个复杂、多步骤和连续的过程,包括黏附作用的减弱、肿瘤细胞侵入邻近组织、肿瘤细胞通过血液循环及淋巴结转移^[6]。近年来,研究发现 TGFBI 的异常表达与结肠癌的诊断、治疗及预后评估均存在密切关系^[7]。Ma 等^[4]采用组织芯片免疫组织化学技术对 66 例结肠癌患者样本进行分析,结果显示,TGFBI 的过表达在 III 期和 IV 期(32.2%, $n=31$)比 I 期和 II 期(18.5%, $n=27$)更明显,而正常上皮组织($n=8$)无 TGFBI 表达。此外,TGFBI 过表达与倾向转移和转移的肿瘤的恶性程度有密切联系,且抑制 TGFBI 的表达可显著降低肿瘤的转移,由此推测肿瘤转移过程与 TGFBI 的过表达相关。对其转移相关机制进行深入研究,结果发现 TGFBI 通过其羧基末端 RGD 肽与整合素 $\alpha\beta 5$ 结合,从而激活 Src 酪氨酸蛋白激酶,活化的 Src 酪氨酸蛋白激酶使内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)和 β -连环素(β -catenin)残基发生磷酸化,并促使 VE-cadherin 与 β -catenin 复合物的分离,继而导致内皮细胞迁移。由此可见,检测 TGFBI 在结肠癌组织中的表达有助于对结肠癌生物学特性和预后情况作出判断。

1.2 TGFBI 与食管癌 Hourihan 等^[8]采用基因芯片技术对食管癌患者进行 1 176 个癌症相关基因检测,并用患者的正常黏膜组织作为对照。他们发现,大约 59% 的基因被检测到有表达,同时 15 个基因(1.3%)相对正常组织表达差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 9 个基因呈现高表达,分别是基质金属蛋白酶 II、鸟氨酸脱羧酶、细胞角蛋白 8 和 18、整合素 alpha 3 和 6、TGFBI、 β -连环蛋白以及 CDC25B;6 个基因呈现低表达,分别是细胞角蛋白 4 和 13、PAI-2、IRAP、RARG 以及 MAD。深入研究发现上述差异性表达基因与细胞黏附、基因转录以及肿瘤细胞增殖有着密切联系,由此推测 TGFBI 的过表达可能对食管癌的发生、发展有着重要意义。

1.3 TGFBI 与肾癌 肾癌是泌尿系常见的肿瘤之一,美国每年将近有 54 000 例的新增病例,有大约 13 000 例患者因此而死亡^[9]。根据组织学类型可分为透明细胞肾癌、乳头状肾细胞癌、嫌色细胞癌、Bellini 集合管癌及未分类肾细胞癌 5 个类型;每个类型有其独特的临床特征并接受不同的分子机制调控。因此,个体化治疗策略和目标对于任何一种肾癌类型都有着重要的意义^[10-11]。Matsuda 等^[12]采用 Affymetrix 100K SNP 芯片技术对 35 例透明细胞肾癌和 12 例乳头状癌患者进行基因拷贝数异常分析。研究结果显示基因拷贝数与 VHL 突变、肿瘤分级等病理特征有着密切联系。进一步用荧光原位杂交证实拷贝数基因 TGFBI,由此推测 TGFBI 可能是原癌基因,并在肾癌的发生、发展中扮演重要角色。Sergey 教授在对肾癌的研究中发现 TGFBI 和 KLF10 作为 VHL 的新调控靶点,不仅在肾肿瘤组织中呈现高表达,而且在肿瘤的生长、转移、侵袭中发挥重要作用^[13]。

1.4 TGFBI 与脑胶质瘤 随着新兴生物学技术在肿瘤研究中的广泛应用,肿瘤分子机制也得到深入的研究。最近,Lin

等^[14]采用大规模平行测序技术(massively parallel signature sequencing,MPSS)对脑胶质瘤患者的基因进行分析发现,与健康人相比,有 4 535 个基因有差异性表达;随后,从 19 例脑胶质瘤患者和 9 例健康人中随机挑选高表达基因 CH13L1、FOX M 1 和低表达基因 NRGN、LICAM 进行统计学分析($P < 0.05$)。进一步研究发现,SOX4 和 TGFBI(非 Smad-TGF- β)分别介导的 TGF- β 信号通路在脑胶质瘤患者中被激活,并且 SOX4 和 TGFBI 与上述高表达基因呈正相关。非 Smad-TGF- β 通路的发现有助于进一步了解脑胶质瘤的分子机制,同时也为基因靶向治疗提供了新的思路。

1.5 TGFBI 与口腔鳞状细胞癌 口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤,但是,对其确切的发病机制知之甚少,了解其基因的表达情况将有助于对该疾病做深入研究。最近,有学者对 9 例 OSCC 患者的 16 617 个基因进行 cDNA 芯片分析,发现 47 个基因在 OSCC 中有差异性表达,并随机抽取 TGFBI、FADD 及 DUSP1 共 3 个基因,并通过 RT-PCR 证实是过表达。随后结合层序聚类分析,结果显示上述差异性表达基因在 OSCC 的发病机制中有着重要作用,但有关 TGFBI 在该疾病中的作用仍有待进一步探讨^[15]。

2 TGFBI 低表达与肿瘤的关系

2.1 TGFBI 与非小细胞肺癌 肺癌是目前发达国家最常见且病死率最高的恶性肿瘤。根据病理学分型,确诊的肺癌中约有 80% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)。肺癌是全身性疾病,大多数 NSCLC 患者确诊时已是中晚期,并失去手术机会,化疗及放疗是针对这部分患者的主要治疗方法^[16-18]。但是,治疗过程中出现化疗耐药已成为肿瘤治疗的一个瓶颈^[19-20],既往的肿瘤耐药机制不能完全解释肿瘤细胞的耐药现象。近来很多研究表明肿瘤微环境是产生耐药的重要原因,其中细胞外基质(extracellular matrix,ECM)及其受体整合素在肿瘤的耐药中扮演着重要的角色^[21-22]。最近,Irigoyen 等^[23]就 NSCLC 患者与化疗耐药进行相关研究,结果发现细胞外基质蛋白 TGFBI 的表达与化疗药物顺铂、紫杉醇、吉西他滨及依托泊苷的敏感性呈显著负相关。这与 Ahmed^[24]和 Zhao 等^[25]学者分别在卵巢癌和肺腺癌细胞的研究结果一致。随后,Irigoyen 等^[23]又对 H1299-TGFBI^{ve} 和 A549-TGFBI^{si} 分别进行 TGFBI 的过表达和沉默等相关处理,结果显示高表达 TGFBI 的细胞系不仅对化疗的敏感性增强,而且其生存率及 IC₅₀ 明显降低;上述发现提示 TGFBI 不仅可以作为预测 NSCLC 患者对依托泊苷、顺铂、紫杉醇及吉西他滨敏感的指标,而且对提高治疗效果和逆转对依托泊苷、顺铂、紫杉醇及吉西他滨的敏感性有着重要的意义^[26]。

2.2 TGFBI 与乳腺癌 目前,乳腺癌分级仍是最有价值的预后指标之一,但是通过乳腺癌分级来判断预后远不能满足临床的需要,因此,寻找更好的预后指标有着重要的意义^[23]。随着对乳腺癌分子研究的不断深入,近年来有关基因及蛋白表达与乳腺癌预后的研究取得喜人的成绩。最近,Calaf 等^[22]运用免疫组织化学技术对 192 例不同阶段的乳腺癌患者进行 TGFBI 蛋白表达的检测,结果发现 TGFBI 蛋白的表达与乳腺癌组织的恶性程度明显呈负相关;此外,他们还观察到了良性组织相比浸润性导管癌其表达的 TGFBI 蛋白量高 23 倍。上述研究提示抑癌基因 TGFBI 分泌蛋白与乳腺癌的进展密切相关;并且,TGFBI 蛋白可望成为乳腺癌演变过程的一个新的标志物。

2.3 TGFBI 与皮肤癌 皮肤癌大多可能与环境中致癌因素

关系密切,如 HPV 感染、紫外线照射、遗传或者长期接触有毒物质,但具体发病机制尚不清楚。Zhang 等^[27]将小鼠的 TGFBI 基因剔除,使其成为不表达 TGFBI 的缺陷型小鼠,结果表明,缺陷型小鼠更易罹患癌症,缺陷型小鼠胚胎成纤维细胞更易发生染色体畸变,细胞增殖活性增强,细胞复制过早进入 S 期。同时,缺失 TGFBI 可能导致转录因子 CREB 激活,上调 cyclinD1 蛋白的表达;而用遗传技术在小鼠的胚胎成纤维细胞中再导入 TGFBI,可有效地逆转癌变过程。随后,他们对皮肤癌进行分析,经二羧甲基丁酸[7,12-dimethylbenz(a)anthracene,DMBA]处理的 TGFBI+/+(n=25)、TGFBI+/(n=21)及 TGFBI-/(n=23)3 种小鼠中,有 43%(10/23)的 TGFBI-/-小鼠在 2.5~6 个月内发生皮肤癌;相反,在长达 6 个月的观察中,TGFBI+/-和 TGFBI+/+小鼠的发生率分别是 9.5%(2/21)和 4%(1/25),并且 TGFBI-/-和 TGFBI+/-间比较差异有统计学意义(P<0.01)。由此推断,TGFBI 与皮肤癌的发生、发展、转移和预后有着密切的联系。

3 展 望

近年来,有关 TGFBI 与肿瘤相关性的研究越来越多,尽管 TGFBI 在部分肿瘤的诊断、治疗及预后等方面取得了可喜的成果,但其对肿瘤细胞的调节作用及其准确的分子机制仍需要进一步探讨,如:TGFBI 在不同肿瘤组织中表达存在差异性的原因;TGFBI 是如何在基因网络中发挥生物学活性等。随着现代分子生物学的进展和对 TGFBI 基因在不同肿瘤中作用机制的深入研究,其在不同肿瘤中究竟是如何发挥作用很快便会昭然若揭。

参考文献:

- [1] Skonier J, Neubauer M, Madisen L, et al. cDNA cloning and sequence analysis of beta ig-h3, a novel gene induced in a human adenocarcinoma cell line after treatment with transforming growth factor-beta [J]. *DNA Cell Biol*, 1992, 11(7):511-522.
- [2] Soini Y. Tight junctions in lung cancer and lung metastasis: a review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(2):126-136.
- [3] Schorderet DF, Menasche M, Morand S, et al. Genomic characterization and embryonic expression of the mouse bigH3(Tgfb1) gene[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 274(2):267-274.
- [4] Ma CY, Rong Y, Radloff DR, et al. Extracellular matrix protein betaig-h3/TGFBI promotes metastasis of colon cancer by enhancing cell extravasation[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(3):308-321.
- [5] Gomis RR, Alarcón C, Nadal C, et al. C/EBPbeta at the core of the TGFbeta cyostatic response and its evasion in metastatic breast cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(3):203-214.
- [6] Beavon IR. The E-cadherin-catenin complex in tumour metastasis: structure, function and regulation[J]. *Eur J Cancer*, 2000, 36(13):1607-1620.
- [7] Hoersch S, Andrade-Navarro MA. Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region[J]. *BMC Evol Biol*, 2010, 28(1):10-30.
- [8] Hourihan RN, O'Sullivan GC, Morgan JG. Transcriptional gene expression profiles of oesophageal adenocarcinoma and normal oesophageal tissues [J]. *Anti Cancer Res*, 2003, 23(1A):161-165.
- [9] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2008, 58(2):71-96.
- [10] 周建军, 王建华, 曾蒙苏, 等. 透明细胞型肾癌少见 CT 表现与临床和病理的关系 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2009, 20(11):1008-1062.
- [11] Ivanov SV, Ivanova AV, Salnikow K, et al. Two novel VHL targets, TGFBI (BIGH3) and its transactivator KLF10, are up-regulated in renal clear cell carcinoma and other tumors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(4):536-540.
- [12] Matsuda D, Khoo SK, Massie A, et al. Identification of copy number alterations and its association with pathological features in clear cell and papillary RCC [J]. *Cancer Lett*, 2008, 272(2):260-267.
- [13] Shang D, Liu Y, Yang P, et al. TGFBI-promoted adhesion, migration and invasion of human renal cell carcinoma depends on inactivation of von hippel-lindau tumor suppressor [J]. *Urology*, 2012, 79(4):1-7.
- [14] Lin B, Madan A, Yoon JG, et al. Massively parallel signature sequencing and bioinformatics analysis identifies up-regulation of TGFBI and SOX4 in human glioblastoma [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10210-e10217.
- [15] Tomioka H, Morita K, Hasegawa S, et al. Gene expression analysis by cDNA microarray in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2006, 35(4):206-211.
- [16] Jin G, Kim MJ, Jeon HS, et al. PTEN mutations and relationship to EGFR, ERBB2, KRAS, and TP53 mutations in non-small cell lung cancers [J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(3):279-283.
- [17] Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, et al. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology [J]. *Oncotarget*, 2010, 1(7):497-514.
- [18] Gazdar AF. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: the evolving role of individualized therapy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(1):37-48.
- [19] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008; GLOBOCAN 2008 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2917.
- [20] Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics, 2002 [J]. *CA Cancer Clin*, 2002, 52(1):23-47.
- [21] Vincent TL, Gatenby RA. An evolutionary model for initiation, promotion, and progression in carcinogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2008, 32(4):729-737.
- [22] Calaf GM, Echiburru-Chau C, Zhao YL, et al. BigH3 protein expression as a marker for breast cancer [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21(5):561-568.
- [23] Irigoyen M, Pajares MJ, Agorreta J, et al. TGFBI expression is associated with a better response to chemotherapy in NSCLC [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:130-139.
- [24] Ahmed AA. The extracellular matrix protein TGFBI induces microtubule stabilization and sensitizes ovarian

cancers to paclitaxel[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12: 514-521.

- [25] Zhao Y, El-Gabry M, Hei TK. Loss of betaig-h3 protein is frequent in primary lung carcinoma and related to tumorigenic phenotype in lung cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2006, 45(2): 84-92.

- [26] 俞斌, 张伟, 单宏超, 等. 转录因子 E2F-4 的表达与乳腺癌分级、分期及预后的关系[J]. *外科理论与实践*, 2008, 13

(2): 141-144.

- [27] Zhang Y, Wen G, Shao G, et al. TGFBI deficiency predisposes mice to spontaneous tumor development[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1): 37-44.

(收稿日期: 2013-01-18 修回日期: 2013-04-21)

· 综 述 ·

甲状腺疾病与女性不孕的研究进展

彭 霞¹综述, 赵淑云^{2△}审校

(1. 重庆市妇产科医院遗传与生殖研究所 400013; 2. 贵阳医学院附属医院生殖中心 550004)

关键词: 甲状腺素; 不孕不育; 辅助生育技术

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2672-03

甲状腺激素(thyroid hormones, TH)的分泌与下丘脑-垂体-卵巢轴的调节有着密切的关系,它可通过影响性激素结合球蛋白的合成改变雌激素和睾酮的外周代谢,也可影响促性腺激素释放激素、泌乳素的分泌并对月经周期进行调控。因此,TH对维持女性正常生育功能具有重要的作用。甲状腺功能异常的妇女更容易发生月经紊乱、不孕和妊娠并发症。目前,发达国家中育龄妇女不孕率约为9%^[1],而中国育龄妇女的不孕率则高达17.13%^[2]。Maruna^[3]报道约25%的女性不孕及15%的月经周期紊乱是由于甲状腺疾病所引起。另有研究证明自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)可影响女性的生育功能并导致妊娠流产^[4]。因此,对甲状腺疾病与女性不孕之间的关系进行深入研究,具有重要的临床意义。

1 甲状腺功能减退(以下简称甲减)/亚临床甲状腺功能减退(以下简称亚临床甲减)与不孕

甲减是由于TH合成或分泌不足,反馈性地引起促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)分泌增加,导致机体代谢过程降低的一种内分泌疾病。亚临床甲减患者没有明显的症状和体征,其诊断需依靠血清学检查:TSH水平高于正常上限而游离甲状腺素水平尚在正常范围。

Arojoki等^[5]对299例不孕妇女进行甲状腺功能检测,发现其中4%TSH异常升高,其中有10例在就诊不孕门诊之前已经被诊断为甲减,在不孕门诊发现的血TSH异常升高只有4例,接近于该国一般人群的亚临床甲减患病率(2%~3%)。而Poppe等^[6]在对438例不孕妇女进行检测后发现亚临床甲减患病率仅为0.9%。另有学者报道不孕妇女亚临床甲减的患病率为13.9%,而正常的育龄妇女为3.9%^[7]。目前,对甲减妇女不孕症的患病率调查较少,且大多数是针对特定人群的调查,故数据有一定的偏倚;此外,上述研究中亚临床甲减诊断的标准各不相同,无法进行相互间比较。而在临床工作中,一些甲状腺功能亢进(甲亢)及甲减患者在就诊不孕门诊前就已被发现并治疗,造成了不孕妇女中甲状腺功能异常患病率的偏

倚。因此,实际的患病率可能更高。

甲减主要从以下几个方面影响下丘脑-垂体-卵巢轴:(1)TSH释放激素合成的紊乱可引起促性腺激素释放激素非脉冲启动,促性腺激素非脉冲分泌,从而导致黄体功能不足。(2)性激素结合球蛋白是睾酮及雌二醇的特异性结合蛋白,甲减状态下血浆中性激素结合球蛋白合成减少,睾酮和雌二醇降低,进而雌激素外周代谢出现改变。(3)TH还可以协同卵泡刺激素,诱导并激活颗粒细胞芳香化酶的合成。芳香化酶将雄激素转化为雌激素,是卵巢产生雌激素的关键酶,故TH的改变也可影响雌激素的合成^[8-9]。严重的甲减可通过上述途径引起排卵障碍。Arojoki等^[5]对不孕原因进行分析后发现,TSH异常升高患者中出现排卵障碍的比例达到6.3%,而甲状腺功能恢复正常后,甾体激素的代谢也随之正常。

甲减可通过影响下丘脑-垂体-卵巢轴的调节从而导致育龄妇女月经紊乱;还可引起体内某些凝血因子(Ⅶ、Ⅷ等)合成减少,并因低水平的雌激素导致突破性出血,从而造成月经频发及月经过多^[8]。Kakuno等^[10]发现重度甲减患者月经紊乱发生率为34.8%,轻中度甲减患者为10.2%。Krassas等^[8]分析近期多个研究结果后得出结论,甲减患者月经紊乱的发生率为健康人群的3倍,其中以月经频发最为常见。

2 甲亢/亚临床甲亢与不孕

甲亢是由多种原因导致的TH分泌过多而引起的临床综合征,属器官特异性自身免疫性疾病。亚临床甲亢没有明显症状,而是以血中TSH降低而TH正常为特征。

甲亢从以下几个方面影响下丘脑-垂体-卵巢轴的调节:(1)TH分泌增加导致患者的血清性激素结合球蛋白及雌二醇升高,在整个月经周期中甲亢患者的雌二醇值均为健康女性的2~3倍。(2)血清中睾酮和雄烯二酮可转化为雌二醇和雌酮,而甲亢患者睾酮和雄烯二酮的合成增加可直接导致雌二醇和雌酮增加。(3)TH分泌增加还可导致患者卵泡期和黄体期的黄体生成素水平明显高于正常妇女^[8]。尽管对甲亢妇女子宫内活检结果显示大部分患者有排卵,甲亢仍能导致女性生育