

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

能力下降。有学者对 438 例不孕女性进行了前瞻性研究,发现约 2.1% 诊断为甲亢,其中 83% 为亚临床甲亢^[6]。生化和激素异常、营养紊乱和情感剧变通常与甲状腺机能亢进症联系在一起,合并出现月经紊乱^[11]。近期有研究表明,有约 1/5 的女性甲亢患者出现月经紊乱,为健康女性的 2.5 倍^[10]。

3 AITD 与不孕

AITD 是一种常见的自身免疫性疾病,失去免疫自身耐受为其基本特征。该病在女性中的发病率远高于男性,育龄期妇女的患病率约为 5%~10%^[12]。

不孕妇女中 AITD 的患病率明显增高^[8,13]。Janssen 等^[14]检测了 175 例多囊卵巢综合征患者及 168 例年龄匹配健康妇女甲状腺自身抗体 (antithyroid antibody, ATA),发现多囊卵巢综合征患者 AITD 的患病率是健康人群的 3 倍,但 Abalovich 等^[7]在重复上述研究后,提出 AITD 在两组中的患病率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。另有学者报道在子宫内膜异位症患者中 AITD 的患病率是健康人群的 7 倍^[6]。AITD 本身是发生于特定器官及系统的自身免疫性疾病,与一些全身非特异性自身免疫疾病有着共同的免疫遗传背景。

AITD 与不孕的联系及其病理机制:(1)甲状腺自身免疫状态可导致干扰素- γ 、肿瘤坏死因子及白细胞介素-10 的过度分泌,后者可促进 CD3/CD4 活性 T 细胞显著增多,以上的改变均可导致细胞介导的免疫反应相应增多。(2)子宫内膜的自然杀伤细胞受白细胞介素-2 及干扰素- γ 的调节进而对胎盘滋养细胞进行调节。甲状腺自身免疫异常患者外周自然杀伤细胞极度活跃从而导致子宫内膜细胞毒性自然杀伤细胞大量增多,最终改变免疫反应和激素反应。(3)AITD 患者维生素 D 缺乏的发生率是正常育龄妇女的 2.5 倍。维生素 D 可调节和激活同型基因 HOXA10,该基因是决定胚胎植入过程的靶基因。维生素 D 显著缺乏 (<10 ng/mL) 的妇女临床妊娠率较正常育龄妇女降低 2 倍,而卵泡液中每增加 1 ng/mL 的 25 羟维生素 D 则临床妊娠率升高 6%^[4,15-17]。

4 AITD 与辅助生育技术 (assisted reproductive technology, ART) 及流产

以体外受精-胚胎移植技术 (in vitro fertilization and embryo transfer technique, IVF-ET) 为核心的 ART 已成为一种治疗不孕症的有效方法。尽管该领域在不断地前进,但从事 ART 的工作人员们仍然面临着较高的 IVF-ET 失败率。导致 ART 失败的因素较多,其中 ATA 被认为是 ART 失败的独立因素^[4,8]。Toulis 等^[4]对 IVF-ET 治疗患者的流产风险进行 Meta 分析后得出结论,甲状腺自身免疫异常患者流产风险是正常育龄妇女的 2 倍。

AITD 诱发流产的机制研究目前仍停留在假说阶段:有学者认为甲状腺功能正常而甲状腺自身免疫异常女性早期流产是由于妊娠早期甲状腺功能紊乱所导致,对不孕患者进行控制性卵巢刺激,可大幅度地增加循环中雌激素的浓度,进而导致甲状腺功能紊乱。甲状腺自身免疫正常的妇女上述变化是短暂的,但 AITD 患者雌激素刺激可导致妊娠早期、甚至整个孕期的甲状腺功能异常,进而导致流产^[18-19];也有学者推测流产并非 AITD 直接导致,而是由于 AITD 患者失去免疫自身耐受,母体对胎儿的父系抗原识别异常从而导致胚胎遭受异常免疫系统攻击所造成^[20];近期,Monteleone 等^[21]提出卵泡液学

说,即 ATA 通过成熟卵泡的卵泡液-血液屏障引起抗体介导的甲状腺毒性作用,进而损伤成熟卵泡,降低其发育潜能及受精能力继而降低胚胎移植率;另有研究认为绒毛膜促性腺激素与 TSH 受体存在交叉反应,甲状腺自身抗体通过抑制 TSH 受体,从而抑制 HCG 维持黄体的作用,使得妊娠早期孕酮、雌激素下降,难以维持妊娠所需水平从而诱发流产^[17]。

近年来,国外已有学者针对辅助生育治疗是否应同时调节甲状腺自身免疫状态进行了研究,但并未得出一致结论。临床上针对 ATA 诱发 ART 流产的治疗方案目前主要有单独应用免疫球蛋白和联合运用左旋甲状腺素、阿司匹林、泼尼松龙 2 种。第 1 种治疗方案目前尚缺少大样本、双盲、安慰剂对照的试验支持;第 2 种治疗方案主要是运用低剂量阿司匹林通过增加卵巢血流提高卵子质量,以及利用低剂量阿司匹林加泼尼松龙来降低局部的血栓烷 A_2 /前列环素比值以降低子宫血管张力,增加子宫血流、改善内膜容受性、增加卵巢对控制性卵巢刺激的反应性从而提高 IVF 种植率和妊娠率,但流产率并无明显改善^[22]。

5 结 语

TH 可通过影响下丘脑-垂体-卵巢轴而影响卵巢功能,也可影响性激素结合球蛋白的合成及促性腺激素释放激素的分泌。甲状腺疾病可导致育龄妇女月经紊乱及不育,AITD 患者妊娠后流产风险明显增高,因此,建议不孕妇女及进行辅助生育治疗的患者,尤其是反复流产、反复 IVF-ET 失败、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症的患者,应筛查甲状腺功能及 ATA,这对于指导诊疗、预防具有重要价值。虽然近年来对合并甲状腺疾病不孕妇女的诊治方面已取得较大的进展并提高了该人群的妊娠率。但 AITD 导致不孕及诱发妊娠流产的机制目前仍有争议。IVF-ET 治疗前和治疗中是否应采取一定的辅助治疗措施以调节甲状腺自身免疫状态目前仍未达成共识,还有待进一步的深入研究。

参考文献:

- [1] Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking; potential need and demand for infertility medical care[J]. Hum Reprod, 2007, 22(6): 1506-1512.
- [2] 高峻. 中国育龄妇女不孕率及其影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2005, 22(1): 26-28.
- [3] Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders[J]. Ceska Gynekol, 2006, 71(4): 332-338.
- [4] Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(4): 643-652.
- [5] Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, et al. Hypothyroidism among infertile women in Finland[J]. Gynecol Endocrinol, 2000, 14(2): 127-131.
- [6] Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women[J]. Thyroid, 2002, 12(11): 997-1001.
- [7] Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Subclinical hy-

- pothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(5): 279-283.
- [8] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5): 702-755.
- [9] 葛秦生, 田秦杰, 邓成艳, 等. 实用女性生殖内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 64-66.
- [10] Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases[J]. *Endocrine J*, 2010, 57(12): 1017-1022.
- [11] Krassa GE. The male and female reproductive system in thyrotoxicosis. *Werner and Ingbar's the thyroid — a fundamental and clinical text*[M]. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 621-628.
- [12] Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(3): 309-321.
- [13] Zhong Y, Ying Y, Wu H, et al. Relationship between anti-thyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer[J]. *Int J Med*, 2012, 9(2): 121-125.
- [14] 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.
- [15] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisapli M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2011, 8(3): 243-247.
- [16] Ozkan S, Jindal S, Greenseed K, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(4): 1314-1319.
- [17] Twig G, Shina A, Amital H, et al. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2012, 38(2-3): 275-281.
- [18] Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(7): 394-405.
- [19] Gracia CR, Morse CB, Chan G, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2012, 4(7): 394-405.
- [20] Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(2): 167-181.
- [21] Monteleone P, Parrini D, Faviana P, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66: 108-114.
- [22] Revelli A, Casano S, Piane LD, et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 137-142.

(收稿日期: 2013-02-13 修回日期: 2013-05-16)

• 综 述 •

雷奈酸锶防治骨质疏松症的研究进展

刘 涛¹综述, 任成山²审校

(1. 重庆师范大学医院内科 400047; 2. 第三军医大学新桥医院消化内科, 重庆 400037)

关键词: 雷奈酸锶; 骨质疏松症; 骨细胞; 骨强度

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.22.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)22-2674-03

骨质疏松症以骨量减少、骨组织结构破坏导致脆性增加而易发生骨折为特征, 多发生于老年人和绝经后妇女^[1-3]。绝经后妇女骨组织更新加快, 骨形成降低而骨吸收增加, 引起骨量丢失。骨质疏松症常引起腕、脊椎和髋的骨折^[4]。随着骨质疏松症发病率的日趋增高, 其预防和治疗也日益受到人们的重视。雷奈酸锶(trontium ranelate, SR)作为治疗骨质疏松症的新型药物, 既可刺激成骨细胞形成, 又可抑制破骨细胞的吸收作用, 具有较好的临床应用前景^[5-6]。本文就 SR 防治骨质疏松症的研究进展综述如下。

1 SR 的理化特性

SR 化学药名为 5-[二(羧甲基)氨基]-3-羧甲基-4-氨基-2-噻吩羧酸二锶盐, 是由 2 个锶原子和雷奈酸形成的络合物^[7-9]。

锶是存在于土壤中的碱性金属元素, 化学性质类似于钙元素, 参与骨的钙化。锶通过增强成骨细胞活性促进骨生成, 抑制破骨细胞活性而抑制骨吸收, 对骨组织发育、类骨质形成、骨髓间质干细胞增殖和分化、血管形成等均有促进作用, 也可增强骨质强度, 调节钙代谢^[10]。

人体中大约含有 320 mg 的锶, 吸收的锶 99.0% 储存在骨组织中, 仅有 0.7% 的锶被溶解于细胞外液中^[11]。骨组织中的锶与血液中的锶不断进行交换, 并且处于动态平衡状态。人体的锶主要来源于食物、水和药物, 经过胃肠道吸收进入血液循环, 在血清和血浆中的锶可形成二价阳离子同蛋白结合, 不易被代谢。锶主要通过尿液排出体外, 由于肾小管对钙的重吸收快于对锶的重吸收, 肾排泄锶的速度大于排泄钙的速度。人类