

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.010
文章编号: 1005-8982(2020)16-0055-04

甲状腺疾病对生殖障碍的影响

陈逗逗, 刘坤钰, 郑旭琴

(南京医科大学第一附属医院 内分泌科, 江苏 南京 210029)

摘要: 甲状腺功能紊乱对生殖有显著影响。女性甲状腺功能失调可引起月经紊乱、卵巢功能衰竭、子宫发育障碍及不良母婴结局。男性不同甲状腺功能状态下可引起性功能和精子功能异常。甲状腺激素缺乏主要影响精子形态和质量, 甲状腺毒症主要和精子运动异常有关。甲状腺功能紊乱也造成性激素水平发生改变, 对生育能力具有负面影响。该文就不同甲状腺功能状态和甲状腺自身免疫对生殖的影响做一综述。

关键词: 甲状腺功能亢进症; 甲状腺功能减退症; 自身免疫; 生育力

中图分类号: R581.1

文献标识码: A

The influence of thyroid diseases on reproductive disorders

Dou-dou Chen, Kun-yu Liu, Xu-qin Zheng

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University,
Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Thyroid dysfunction has a significant impact on reproduction. In women, hypothyroidism and thyrotoxicosis can cause menstrual disorders, ovarian failure, hypoplasia of the uterine, and adverse maternal and neonatal outcomes. In males, thyroid disorder can cause erectile dysfunction and sperm abnormality. Thyroid hormone insufficiency mainly affects sperm morphology and quality. Excessive thyroid hormone secretion is primarily related to abnormal sperm motility. Thyroid dysfunction also contributes to changes in sex hormone levels and has a negative impact on fertility. This article reviews the effects of thyroid function and thyroid autoimmunity on reproduction.

Keywords: hyperthyroidism; hypothyroidism; thyroid autoimmunity; reproduction

甲状腺疾病是常见的内分泌疾病, 其对生殖的影响一直是个有争议的话题。中国人群中甲状腺功能减退患病率为 17.8%, 甲状腺功能亢进患病率为 1.6%, 甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进对卵巢、子宫、胎盘及生育率有不利影响^[1]。甲状腺功能紊乱会影响睾丸的大小以及间质细胞, 支持细胞的增殖和分化, 从而影响精子生成和生育能力。甲状腺自身免疫抗体如甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibody, TgAb) 和甲状腺过氧化物酶抗体 (anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 阳性的患病率分别为 12.6% 和 11.5%, 抗体阳性和低

生育率、孕妇不良产科结局有关^[1]。本综述旨在总结和讨论不同性别中, 甲状腺激素和自身免疫抗体与生殖之间现有的关系, 提供该领域研究现状的最新信息。

1 甲状腺功能异常对女性的影响

已有研究证明甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 在卵巢表面上皮、卵泡及子宫内膜上表达, 甚至在妊娠期的胎盘和黄体中也有 TR 的表达, 因此甲状腺功能异常可能会影响卵巢、子宫甚至胎盘组织的发育和代谢^[2-3]。

收稿日期: 2020-02-30

[通信作者] 郑旭琴, E-mail: zhengxuqin@njmu.edu.cn

1.1 甲状腺功能减退

甲状腺功能减退影响动物和育龄期女性的生殖功能,但具体的机制目前尚不清楚。动物实验中,这些生殖障碍主要包括子宫、卵巢功能异常,性激素水平下降和发情周期不规律。药物诱导大鼠甲状腺功能减退后,大鼠子宫组织中的一氧化氮合酶、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶等抗氧化酶活性明显降低,子宫的抗氧化防御能力减弱^[4]。甲状腺激素缺乏时,巨噬细胞 CD136 高度浸润子宫内膜,产生炎症反应,进而影响生育能力^[5]。前胶原赖氨酸羟化酶是卵巢胶原蛋白合成的关键酶,大鼠甲状腺激素缺乏时,卵巢切片中前胶原赖氨酸羟化酶表达减少,胶原蛋白降解酶生成增多,卵巢的胶原合成减少同时伴随降解增多,导致卵巢结构异常,最终影响卵泡发育^[6]。另外,甲状腺激素缺乏时,幼年大鼠的阴道开放延迟,卵巢中闭锁卵泡增多;成年大鼠出现发情周期异常,血清促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)和促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)浓度下降^[7-8]。

甲状腺激素可通过直接或间接方式影响卵子的正常发育。卵泡液中存在三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T_3)和四碘甲状腺原氨酸(Tetraiodothyronine, T_4), $TR\alpha$ 、 $TR\beta$ 在卵母细胞中表达,因此缺乏甲状腺激素可能直接影响卵母细胞的正常发育^[9]。颗粒细胞是卵巢的主要细胞成分,为卵母细胞发育提供微环境,颗粒细胞中含有高亲和力的甲状腺激素结合位点。 T_3 与 FSH 结合,通过磷脂酰肌醇三激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein-serine-threonine kinase, AKT)途径促进颗粒细胞增殖并抑制凋亡,从而间接影响卵子发育^[10]。另有研究发现促甲状腺激素(Thyrotropin, TSH)浓度的升高和脂质过氧化物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平升高有关,高浓度的 TSH 可诱导氧化应激进而损害女性生殖能力^[11]。

甲状腺自身免疫抗体阳性和不孕有关。CHEN 等^[12]研究了 840 例中国不孕女性卵巢储备能力和甲状腺自身免疫之间的关系,发现低卵巢储备功能患者 TPOAb 阳性率高于正常和高卵巢储备功能女性,提示 TPOAb 的存在可能对卵巢储备能力具有不利影响。此外, TPOAb 阳性的不孕妇女卵巢中窦卵泡数量减少,并且甲状腺抗体阳性的女性卵泡液中存在甲状腺抗体,可能对卵母细胞产生细胞毒作用,降低卵母细胞受精率,从而影响妊娠^[13-14]。

尽管甲状腺功能减退和自身免疫对妊娠并发症、

产科不良结局的具体分子机制尚未阐明,但它们之间的临床关系已被广泛报道。当出现明显甲状腺功能减退时,孕妇发生自然流产、妊娠期高血压、胎盘早剥及产后出血的风险增加;新生儿发生早产、低出生体重和呼吸窘迫风险升高^[15]。亚临床甲状腺功能减退相关的产科并发症发病率虽然低于明显的甲状腺功能减退,但产科不良结局风险还是较正常甲状腺功能者有所增加。2 项荟萃分析报告了亚临床甲状腺功能减退和孕妇流产、胎盘早剥、羊膜早破、围产期死亡及先兆子痫风险增加有关^[16-17]。相反, PLOWDEN 等^[18]对 1 228 例有生育能力的亚临床甲减的女性进行追踪随访,发现孕前无论甲状腺抗体是否为阳性,自然流产率无明显差异;在 $TSH \geq 2.5$ mIU/L 和 $TSH < 2.5$ mIU/L 两组人群中的受孕时间及活产率也无明显差异。目前高质量的医学研究仍将甲状腺功能紊乱和母婴不良结局联系起来,而各个研究选取不同 TSH 截止值、纳入时孕期不同及甲减后是否得到充分治疗则可能是导致这些结果不尽相同的原因。

1.2 甲状腺功能亢进

甲状腺功能亢进和生殖的相关研究较少,对其潜在的分子机制也知之甚少。动物模型中,过量的甲状腺激素主要对卵泡发育、子宫内膜增生和黄体维持有不利影响。有研究显示,甲状腺功能亢进大鼠卵巢中的闭锁卵泡增多^[7]。LUTSYK 等^[19]研究发现,甲状腺功能亢进大鼠子宫内膜胶原纤维增生可能影响生育。另外,过量的甲状腺激素可造成妊娠期大鼠黄体提前萎缩,进而导致早产^[20]。 T_4 诱导大鼠甲状腺功能亢进时,子宫组织中 MDA 水平升高,总超氧化物歧化酶活性降低,表明甲状腺激素过量时子宫的抗氧化防御能力减弱^[4]。

5.8% 的甲状腺功能亢进女性患者出现原发性或继发性不孕^[21]。过量的甲状腺激素影响体内性激素的代谢分泌,造成月经和排卵异常,从而降低生育能力,甚至影响妊娠结局。甲状腺毒症时,性激素结合球蛋白水平升高,雌二醇清除率下降,睾酮和雄烯二酮合成增多,雄烯二酮向睾酮代谢的转换增多,最终体内雄激素和雌二醇水平上升^[22]。据报道,20% 甲状腺功能亢进女性出现月经紊乱,子宫内膜活检证实甲亢期仍有排卵,但女性生育能力仍受到了不利影响^[23]。甲状腺功能亢进女性月经期、黄体期和卵泡期的 LH 平均水平均高于正常者,卵巢储备功能下降,但使用抗甲状腺药物治疗后, LH 水平可下降至正常范围,无需

额外特殊治疗^[24]。妊娠期甲状腺功能亢进和流产、先兆子痫、胎盘早剥及胎儿甲状腺功能亢进有关, 孕期服用抗甲状腺药物可使不良产科结局风险降低^[25]。

2 甲状腺功能异常对男性的影响

甲状腺功能紊乱对男性生殖的影响目前尚无统一论, 越来越多的证据显示甲状腺激素在睾丸、精子及性功能中起重要作用。已经证实, 睾丸中有 TR 蛋白的表达, 甲状腺激素通过基因或非基因效应调节睾丸功能^[2]。T₃ 结合间质细胞和支持细胞的核受体, 激活基因转录和蛋白质合成。另外甲状腺激素与位于精子细胞质膜、细胞质、细胞骨架和线粒体中的非核受体结合, 促进环磷酸腺苷合成和 Ca²⁺ 释放, 最终影响精子运动。鉴于这些结果, 甲状腺功能的改变可以影响男性生殖能力。

2.1 甲状腺功能减退

男性甲状腺功能减退导致的生殖障碍主要集中在睾丸和性功能, 特别是对精子发生、形态的影响。

幼鼠缺乏甲状腺激素会造成睾丸重量减轻, 发育延迟, 从而影响精子的产生^[26]。成年大鼠甲状腺激素缺乏时精子量生成减少, 精子顶体的完整性和线粒体活性下降^[27]。此外, 甲状腺功能减退大鼠的睾酮水平下降, 而精原细胞减数分裂、精子细胞和支持细胞黏附、精子释放及血液-睾酮屏障的维持均需要睾酮^[28]。KRASSAS 等^[29]对甲状腺功能减退男性的精液进行分析, 发现畸形精子指数上升, 精子形态受到显著影响, 但治疗后形态可恢复。使用男性性健康表 (SHIM) 对 44 例甲状腺功能减退和 71 例甲状腺功能正常男性进行调查显示, SHIM 评分与 TSH 水平呈负相关, 37 例 (84%) 甲状腺功能减退患者中 SHIM 评分 ≤ 21 分, 存在不同程度的勃起功能障碍, 而甲状腺功能正常男性中只有 24 例 (33.8%), 甲状腺功能恢复后, SHIM 评分显著增加^[30]。

无论甲状腺功能如何, 成年男性患有弱精症或畸形精子症时, TPOAb 阳性率升高, TPOAb 可能影响男性精子功能, 但 TPOAb 是直接还是间接作用于精子的机制目前尚不清楚^[31]。

2.2 甲状腺功能亢进

甲状腺激素过量对雄性的生殖影响主要表现在精子氧化应激增加、精子生成和活力降低及性功能障碍。甲状腺功能亢进的雄性大鼠中, 血清 MDA 和一氧化氮浓度明显增加, 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶

活性降低, 谷胱甘肽含量降低, 氧化应激增加, 活性氧增多, 而精子质膜中有大量双键多不饱和脂肪酸, 因此精子极易氧化受损^[32]。有实验表明, 甲状腺功能亢进大鼠的曲细精管直径显著减小, 生精能力下降^[33]。甲状腺功能亢进状态下 FSH、LH 和睾酮水平下降, 雌二醇水平增加, 这些激素水平的变化对雄性的性欲及精子的产生具有不利影响^[32]。

最近男性精子体外研究发现, 在高浓度 T₄ 环境中, 精子进行性运动能力下降^[34]。一项前瞻性对照研究发现, 甲状腺功能亢进男性的精液量虽然未见明显减少, 但精子密度减小, 精子运动受到明显抑制, 甲状腺功能恢复正常后, 精子密度和运动能力均得到改善或恢复正常^[35]。有研究表明, 和正常受试者相比, 甲状腺功能亢进男性出现频繁早泄、勃起功能障碍、性欲减退和乳房发育^[36]。

本文总结了在不同性别中不同的甲状腺功能状态和生殖之间的关系。甲状腺功能紊乱影响女性月经、性行为、排卵、子宫发育、妊娠维持等; 影响男性患者睾丸发育、精子生成、形态、运动及性功能, 但甲状腺功能恢复正常后, 无论男女性, 相关生殖影响均会得以恢复或改善。因此, 所有生殖障碍疾病患者均需检测甲状腺功能, 并维持功能正常。

参 考 文 献:

- [1] SHAN Z Y, CHEN L L, LIAN X L, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities[J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130.
- [2] CAROSA E, LENZI A, JANNINI E A. Thyroid hormone receptors and ligands, tissue distribution and sexual behavior[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 467: 49-59.
- [3] AGHAJANOVA L, STAVREUS-EVERS A, LINDBERG M, et al. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 230-237.
- [4] KONG L, WEI Q, FEDAIL J S, et al. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats[J]. *J Reprod Dev*, 2015, 61(3): 219-227.
- [5] RODRIGUEZ-CASTELAN J, DEL MORAL-MORALES A, PINA-MEDINA A G, et al. Hypothyroidism induces uterine hyperplasia and inflammation related to sex hormone receptors expression in virgin rabbits[J]. *Life Sci*, 2019, 230: 111-120.
- [6] SAHA S K, GHOSH P, KONAR A, et al. Differential expression of procollagen lysine 2-oxoglutarate 5-deoxygenase and matrix metalloproteinase isoforms in hypothyroid rat ovary and disintegration of extracellular matrix[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(7): 2963-2975.

- [7] FEDAIL J S, ZHENG K, WEI Q, et al. Roles of thyroid hormones in follicular development in the ovary of neonatal and immature rats[J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 594-604.
- [8] WEI Q, FEDAIL J S, KONG L, et al. Thyroid hormones alter estrous cyclicity and antioxidative status in the ovaries of rats[J]. *Anim Sci J*, 2018, 89(3): 513-526.
- [9] MONTELEONE P, FAVIANA P, ARTINI P G. Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(7): 574-576.
- [10] VISSENBERG R, MANDERS V D, MASTENBROEK S, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction[J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(3): 378-387.
- [11] HARIBABU A, REDDY V S, PALLAVI C, et al. Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism[J]. *Endocrine*, 2013, 44(1): 152-157.
- [12] CHEN C W, HUANG Y L, TZENG C R, et al. Idiopathic low ovarian reserve is associated with more frequent positive thyroid peroxidase antibodies[J]. *Thyroid*, 2017, 27(9): 1194-1200.
- [13] KOREVAAR T I M, MINGUEZ-ALARCON L, MESSERLIAN C, et al. Association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care[J]. *Thyroid*, 2018, 28(10): 1349-1358.
- [14] 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(2): 108-114.
- [15] TENG W, SHAN Z, PATIL-SISODIA K, et al. Hypothyroidism in pregnancy[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(3): 228-237.
- [16] MARAKA S, OSPINA N M, O'KEEFFE D T, et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 580-590.
- [17] van DEN BOOGAARD E, VISSENBERG R, LAND J A, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5): 605-619.
- [18] PLOWDEN T C, SCHISTERMAN E F, SJAARDA L A, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2358-2365.
- [19] LUTSYK A, SOGOMONIAN E. Structural, functional, and lectin histochemical characteristics of rat ovaries and endometrium in experimental hyper- and hypothyroidism[J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2012, 50(3): 331-339.
- [20] NAVAS P B, MOTTA A B, HAPON M B, et al. Hyperthyroidism advances luteolysis in the pregnant rat through changes in prostaglandin balance[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(4): 1008-1014.
- [21] POPPE K, VELKENIERS B. Female infertility and the thyroid[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004, 18(2): 153-165.
- [22] RIDGWAY E C, MALOOF F, LONGCOPE C. Androgen and oestrogen dynamics in hyperthyroidism[J]. *J Endocrinol*, 1982, 95(1): 105-115.
- [23] KRASSAS G E. Thyroid disease and female reproduction[J]. *Fertil Steril*, 2000, 74(6): 1063-1070.
- [24] AKANDE E O, HOCKADAY T D. Plasma luteinizing hormone levels in women with thyrotoxicosis[J]. *J Endocrinol*, 1972, 53(1): 173-174.
- [25] VISSENBERG R, van DEN BOOGAARD E, van WELY M, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review[J]. *Hum Reprod Update*, 2012, 18(4): 360-373.
- [26] CHANG X R, YAO Y L, WANG D, et al. Influence of hypothyroidism on testicular mitochondrial oxidative stress by activating the p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun NH2-terminal kinase signaling pathways in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(1): 95-105.
- [27] ROMANO R M, GOMES S N, CARDOSO N C, et al. New insights for male infertility revealed by alterations in spermatid function and differential testicular expression of thyroid-related genes[J]. *Endocrine*, 2017, 55(2): 607-617.
- [28] ROMANO R M, BARGI-SOUZA P, BRUNETTO E L, et al. Hypothyroidism in adult male rats alters posttranscriptional mechanisms of luteinizing hormone biosynthesis[J]. *Thyroid*, 2013, 23(4): 497-505.
- [29] KRASSAS G E, PAPADOPOULOU F, TZIOMALOS K, et al. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled study[J]. *Thyroid*, 2008, 18(12): 1255-1259.
- [30] KRASSAS G E, TZIOMALOS K, PAPADOPOULOU F, et al. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(5): 1815-1819.
- [31] TRUMMER H, RAMSCHAK-SCHWARZER S, HAAS J, et al. Thyroid hormones and thyroid antibodies in infertile males[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(2): 254-257.
- [32] ASKER M E, HASSAN W A, EL-KASHLAN A M. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats[J]. *Andrologia*, 2015, 47(6): 644-654.
- [33] FADLALLA M B, WEI Q, FEDAIL J S, et al. Effects of hyper- and hypothyroidism on the development and proliferation of testicular cells in prepubertal rats[J]. *Anim Sci J*, 2017, 88(12): 1943-1954.
- [34] CONDORELLI R A, LA VIGNERA S, MONGIOI L M, et al. Thyroid hormones and spermatozoa: in vitro effects on sperm mitochondria, viability and DNA integrity[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5).
- [35] KRASSAS G E, PONTIKIDES N, DELIGIANNI V, et al. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(8): 3667-3671.
- [36] KRASSAS G E, POPPE K, GLINOER D. Thyroid function and human reproductive health[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5): 702-755.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈逗逗, 刘坤钰, 郑旭琴. 甲状腺疾病对生殖障碍的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(16): 55-58.