

甲状腺自身抗体与不明原因不孕症的关系及泼尼松治疗效果的观察

刘全宾 田 葱* 李 娟 马明霞
开封市医学科学研究所 河南开封 475000

[摘 要] **目的** 研究甲状腺自身抗体 (ATA) 与不明原因不孕症之间的关系, 初步探讨泼尼松对于 ATA 阳性的不明原因不孕症的临床疗效。**方法** 分别检测有不明原因不孕症妇女 102 例 (研究组), 有正常妊娠史非妊娠健康妇女 98 例 (对照组) ATA 水平 [包括抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPO-Ab)、抗甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab)]; 对 28 例 ATA 阳性的不明原因不孕症妇女妊娠前给予小剂量醋酸泼尼松龙治疗, 并比较治疗前后的 ATA 水平。**结果** 研究组血清中 ATA 阳性率、TPO-Ab 阳性率明显高于对照组 (均 $P < 0.05$)。治疗组治疗后 ATA 水平明显低于治疗前 ($P < 0.01$)。**结论** ATA 阳性可能是不明原因不孕症的原因之一; 小剂量醋酸泼尼松龙能有效降低 ATA 水平, 值得临床推广应用。**[关键词]** 甲状腺自身抗体; 抗甲状腺过氧化物酶抗体; 抗甲状腺球蛋白抗体; 不明原因不孕症; 泼尼松
[中图分类号] R711.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-9561 (2018) 05-134-02

不孕症是指正常性生活 1 年未采取任何避孕措施, 而未能成功妊娠的疾病, 其发生率约为 10%~15%。随着助孕技术的广泛开展, 不孕症的治疗成功率不断提高, 但仍有 15%~20% 的不孕症夫妇找不到确切的病因, 被称为不明原因不孕症^[1]。近年来国内外学者对于免疫因素所致女性不孕的研究逐渐增多, 甲状腺自身免疫对女性生殖与妊娠结局的影响成为研究的热点。本研究通过检测不明原因不孕症患者血清中的甲状腺自身抗体 (TPO-Ab、TG-Ab), 对 ATA 阳性的不明原因不孕症患者采用小剂量的醋酸泼尼松龙治疗, 观察治疗前后 TPO-Ab、TG-Ab 水平的变化, 旨在探讨甲状腺自身抗体与不明原因不孕症的关系, 并为临床治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月~2016 年 6 月在开封市医学科学研究所生殖中心就诊的不明原因不孕症患者 102 例为研究组, 年龄 21~36 岁, 平均为 27.4 ± 4 岁; 另选取同期 98 例有正常妊娠史非孕健康妇女为对照组, 年龄 21~38 岁, 平均为 28 ± 4.4 岁, 两组年龄比较差异无统计学意义, 既往无甲状腺疾病史。不明原因不孕症患者纳入标准: (1) 月经周期规律, 基础体温呈双向型; (2) 阴道 B 超连续监测有正常排卵; (3) 子宫输卵管造影时双侧输卵管通畅; (4) 生殖内分泌六项基础值正常; (5) 甲状腺激素水平正常; (6) 男方精液检查正常; (7) 夫妇抗精子抗体、磷脂抗体、子宫内膜抗体、抗核抗体等为阴性。

1.2 方法

研究组和对照组采用化学发光法分别检测 TPO-Ab 和 TG-Ab 的水平, 治疗组和未治疗组患者治疗前均检测 TPO-Ab、TG-Ab 水平, 治疗组患者均于妊娠前给药, 口服醋酸泼尼松龙 (上海信谊药厂有限公司, 规格: 5mg) 一片, 每日一次, 服满 1 个月, 并嘱患者备孕, 随访妊娠结局。当 TPO-Ab 的水平 $> 34 \text{ IU/ml}$ 或 TG-Ab $> 115 \text{ IU/ml}$ 即为阳性。

1.3 妊娠疗效标准

以 B 超下能看到孕囊, 囊内可见卵黄囊、胎芽及原始心管搏动为治疗后妊娠成功的标准。

1.4 统计学方法

所有计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 所有统计数据采用 SPSS21.0 统计学软件处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组 ATA、TG-Ab、TPO-Ab 阳性率的比较,

详见表 1。

表 1: 研究组和对照组 ATA、TG-Ab、TPO-Ab 阳性率的比较 [例 (%)]

组别	例数	ATA 阳性	TG-Ab 阳性	TPO-Ab 阳性
研究组	102	28 (27.5) **	14 (13.7) **	22 (21.6) **
对照组	98	9 (9.2)	4 (4)	7 (7.1)

(注: ** 代表研究组与对照组呈极显著性差异, $P < 0.01$ 。)

研究组血清中 ATA 阳性率为 27.5%, TPO-Ab 阳性率为 21.6%, 均明显高于对照组 ($P < 0.01$); TG-Ab 阳性率为 13.7%, 与对照组相比有显著差异 ($P < 0.05$)。提示: ATA 阳性与不明原因不孕症患者有一定的关系。

2.2 治疗组治疗前后 TG-Ab、TPO-Ab 水平的比较, 见表 2。

表 2: 治疗组治疗前后 TG-Ab、TPO-Ab 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

治疗组	TG-Ab (IU/ml)	TPO-Ab (IU/ml)
治疗前	125.87 ± 40.61	191.15 ± 47.39
治疗后	$97.63 \pm 29.99^{**}$	$142.99 \pm 51.13^{**}$

(注: * 代表治疗后与治疗前呈极显著性差异, $P < 0.01$ 。)

治疗组患者经过 1 个月治疗后, TG-Ab、TPO-Ab 水平降低, 显著低于治疗前 ($P < 0.01$)。提示: 口服醋酸泼尼松龙可明显降低 ATA 阳性的不明原因患者血清中的 TG-Ab、TPO-Ab 水平。

3 讨论

不明原因不孕症因其病因不明确, 所以治疗较棘手, 且疗效不佳, 给育龄妇女带来了巨大的心理负担, 甚至影响家庭和谐。近年研究发现甲状腺功能正常但甲状腺自身抗体阳性的女性人群, 已成为一些不明原因不孕的高危人群。靳晴的研究发现 150 例不孕不育患者血清中 a-TPO 和 a-TG 水平高于 150 例正常对照组 ($P < 0.05$), 揭示血清中 a-TPO 和 a-TG 水平与不孕不育存在正相关^[2]。Poppe 等发现子宫内膜异位症不孕者的 TPO-Ab 阳性率远高于生育功能正常者^[3]。Janssen 等发现多囊卵巢综合征不孕者 TPO-Ab 和 TG-Ab 阳性率远高于正常生育者^[4]。Poppe 等发现行人工辅助生殖技术 (ART) 妇女 TPO-Ab 阳性率达 18%, 对照的同龄经产妇阳性率为 8%, 差异有统计学意义^[3]。甲状腺相关抗体可能导致不孕的具体机制尚不明确, 目前有以下假说: (1) ATA 水平的增高, 反应机体处于自身免疫亢进状态, 导致体内众多免疫抗体的增加, 机体免疫功能紊乱, 导致不孕症的发生^[5]; (2) ATA 的高水平增加了甲状腺功能减退的发病率: 一旦甲减时, 促甲状腺激素和促甲状腺激素释放激素对垂体反馈抑制作用减弱,

(下转第 136 页)

* 通讯作者: 田葱。

表 2: 两组患者治疗后生活质量评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	生理功能	心理功能	社会功能
观察组	32	85.27 ± 13.69	91.24 ± 12.17	87.25 ± 14.35
对照组	32	63.24 ± 11.06	72.53 ± 10.87	80.19 ± 13.62
t		7.081	6.486	2.019
p		0.000	0.000	0.048

剖宫产后子宫瘢痕妊娠是一种较难处理的异常妊娠,是指有过剖宫产史的女性,在再次妊娠时孕囊着床在子宫原疤痕处,导致了阴道大量流血以及晚期的子宫破裂。目前,剖宫产作为一种能够解决难产的方式,在分娩中较为常见,但

剖宫产可能为产妇及新生儿带来一系列的不良影响,严重影响到产妇和新生儿的生命安全^[2]。目前我国剖宫产瘢痕妊娠的发病率呈逐年增高的趋势,传统的清宫术易导致患者大出血,手术风险较大,因此不推荐在临床上使用。

随着我国影像事业的发展,宫腔镜技术开始被运用到瘢痕妊娠手术中来,对患者进行宫腔镜手术治疗前先进行子宫动脉栓塞术治疗,由于患者子宫动脉受到阻断,子宫的血流量会减少,因此使患者的术中出血量也得到很好的控制。宫腔镜治疗时可清晰显示妊娠部位组织和血管的布局,避免了对微细血管造成损伤,从而降低了大出血发生的几率,提高了手术的精准性和安全性。阻断动脉后进行宫腔镜手术,可对宫腔内部结构以及病灶部位等进行清晰的观察,彻底的将妊娠部位病灶组织去除,避免病变组织的残留,并且对患者术后生育功能无影响,可完整的保留子宫,有利于提高患者术后的生活质量^[3]。本研究结果中,观察组术中出血量、术后 β -HCG 值、 β -HCG 转阴时间、月经恢复时间均低于对照组,

与张坤等^[4]研究结果相似,提示子宫动脉栓塞术联合宫腔镜治疗效果确切,并且具有较高的安全性。王文芳等^[5]研究结果显示,经子宫动脉栓塞联合宫腔镜治疗的患者治疗后生活质量得到极大改善,与本研究观察组生活质量各项评分高于对照组这一结果一致。但需要注意在手术治疗过程中,应尽可能保持充足的子宫壁厚度,术中出血则及时进行止血治疗,术后给予患者抗生素治疗,以预防感染。

综上所述,子宫动脉栓塞术联合宫腔镜治疗剖宫产瘢痕妊娠效果较为理想,能够减少患者的痛苦,提高手术成功的几率,促进患者的恢复和预后,临床价值较高。

[参考文献]

- [1] 王远航, 韩宇宁, 刘佳, 等. 子宫动脉栓塞术后经阴道与经宫腔镜治疗外生型剖宫产瘢痕妊娠临床疗效分析 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(6):1086-1089.
- [2] 莫坚, 黄建邕, 黄英梅. 选择性子宫动脉栓塞术联合宫腔镜手术治疗外生型剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(8):800-803.
- [3] 刚君, 高万里, 宋凤丽, 等. 选择性子宫动脉栓塞术联合宫腔镜手术治疗外生型剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的疗效观察 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(7):1390-1392.
- [4] 张坤, 田艺, 左侠. 子宫动脉栓塞术联合宫腔镜手术治疗剖宫产瘢痕部位妊娠的临床疗效 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(12):1662-1663.
- [5] 王文芳, 陈秀慧, 王德莹, 等. 宫腔镜联合子宫动脉栓塞术在剖宫产切口瘢痕妊娠中应用的可行性分析 [J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(11):840-843.

(上接第 134 页)

导致高泌乳素血症的发生, 促性腺激素释放激素减少, 影响卵泡的发育及排卵, 黄体生成素排卵峰值延迟, 黄体功能不足, 从而导致不孕^[2,6]。通过本研究发现, 不明原因不孕症患者 TG-Ab 阳性率为 18.1%, TPO-Ab 阳性率为 26.9%, ATA 阳性率为 30.2%, 均显著高于正常对照组的抗体阳性率 ($P < 0.01$), 说明 TG-Ab 和 TPO-Ab 阳性是导致不明原因不孕症的可能原因之一。

糖皮质激素是临床上应用最广泛的免疫抑制剂。关东玲使用糖皮质激素治疗自身免疫性甲状腺疾病过程中发现患者治疗后的甲状腺肿体积明显缩小, 自身抗体水平、甲状腺功能检测指标均优于治疗前^[7]; 而李娟娟则采用甲状腺局部注射糖皮质激素对自身免疫性甲状腺疾病患者进行治疗, 发现治疗后甲状腺功能、大小、自觉症状以及抗甲状腺过氧化物酶抗体变化情况相较于治疗前明显好转, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)^[8-9]。本研究结果显示小剂量的醋酸泼尼松龙治疗 1 月后, 治疗组 TPO-Ab 和 TG-Ab 水平均低于治疗前, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 说明醋酸泼尼松龙可能通过抗炎和免疫抑制作用, 改善甲状腺自身免疫异常状况, 使处于被破坏中的甲状腺滤泡得以修复, 避免进一步代偿, 防止甲状腺功能及形态的受损, 最终使 TPO-Ab 和 TG-Ab 抗体滴度显著降低, 与上述研究结果保持一致。

综上所述, 不明原因不孕症患者血清中的 ATA 阳性率显著高于正常健康女性, 揭示 ATA 阳性可能是导致不明原因不孕症的原因之一; 小剂量糖皮质激素可明显改善患者的免疫

功能, 使得 TPO-Ab 和 TG-Ab 的含量降低, 为不明原因不孕症的早期诊断提供依据, 也为其治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] Azad Reza Mansourian. Female reproduction physiology adversely manipulated by thyroid disorders: a review of literature [J]. Pakistan Journal of Biological Sciences, 2013, 16(3):112-120.
- [2] 靳晴, 陈雪蓉, 孟海云. a-TG、a-TPO 与不孕不育的相关性分析 [J]. 医学检验, 2013, 6:77-78.
- [3] Poppe K, Glinier D, Van Steirteghen A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. Thyroid, 2002, 12: 997-1001.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 任秀莲. 自身免疫性甲状腺疾病对妊娠结局和女性生育功能的影响 [J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(6):170-174.
- [7] 关东玲, 谢灼骥, 杨毅帮. 糖皮质激素在自身免疫性甲状腺疾病治疗中的选择与应用 [J]. 辽宁医学院学报, 2015, 36(2): 46-47.
- [8] 李娟娟. 甲状腺疾病局部免疫调节治疗的操作及护理 [J]. 医学信息, 2016, 29(15):205.
- [9] 王彦. 糖皮质激素在自身免疫性甲状腺疾病治疗中的选择和应用 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(10):85-86.