

多囊卵巢综合征伴或不伴亚临床甲状腺功能减退症患者内分泌代谢指标差异研究

谢艳妮 王雯 马瑞欣

【摘要】 **目的** 比较多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 伴和不伴亚临床甲状腺功能减退症 (亚甲减) 患者内分泌代谢指标的差异。**方法** 选择 PCOS 患者 156 例和年龄匹配的正常对照 47 名。采集病史, 测量身高、体重、腰围、臀围; 测定黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、总睾酮、雌二醇、催乳素、性激素结合球蛋白 (SHBG)、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)、空腹血糖、空腹胰岛素、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C); 计算体重指数、腰臀比、LH 与 FSH 的比值 (LH/FSH)、游离雄激素指数 (FAI); 采用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β); 并行卵巢超声检查。以 TSH 是否 $\geq 4.2 \mu\text{IU/ml}$ 将所有的 PCOS 患者分为伴亚甲减组和不伴亚甲减组, 比较两组上述各指标的差异。**结果** (1) PCOS 组较对照组体重指数、腰臀比、LH、LH/FSH 比值、总睾酮、FAI、TSH 水平显著升高 ($P < 0.05$), SHBG 显著降低 ($P < 0.05$), 2 组间 FSH、催乳素、雌二醇、FT₃、FT₄ 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PCOS 组发生亚甲减的比例为 24.4%。(2) PCOS 伴亚甲减组较不伴亚甲减组 TSH、催乳素、甘油三酯显著升高 ($P < 0.01$), 雌二醇、FT₃、FT₄ 显著降低 ($P < 0.01$), 2 组间体重指数、腰臀比、LH、FSH、LH/FSH、总睾酮、FAI、SHBG、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA- β 、HOMA-IR、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(3) 相关分析及 TSH 四分位比较结果显示, TSH 水平与 PCOS 患者性激素、血脂及胰岛素抵抗指标不呈线性相关 ($P > 0.05$)。**结论** PCOS 患者合并亚甲减比例是 24.4%; PCOS 伴亚甲减患者较不伴亚甲减患者血清甘油三酯、催乳素水平显著升高, FT₃、FT₄ 和雌二醇水平显著下降。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 亚临床甲状腺功能减退症; 激素; 脂代谢紊乱; 胰岛素抵抗

Differences in endocrine and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome patients with and without subclinical hypothyroidism

Xie Yanni, Wang Luan, Ma Ruixin. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of medical College, Qingdao university Qingdao 266003, China

Corresponding author: Ma Ruixin, Email: ruixinma@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To compare the endocrine and metabolic parameters between patients suffering from polycystic ovary syndrome (PCOS) with or without subclinical hypothyroidism. **Methods** One hundred and fifty-six PCOS patients and 47 healthy controls were enrolled. Height, weight, waist circumference, and hip circumference were measured and recorded. Fasting blood samples were collected for measuring luteinizing hormone (LH), follicular stimulating hormone (FSH), total testosterone, prolactin, estrogen, sex hormone binding globulin (SHBG), thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), blood glucose, serum insulin, triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). Body mass index, waist-to-hip ratio, LH-to-FSH ratio, and free androgen index (FAI) were calculated. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and β cell function (HOMA- β) were assessed. All patients underwent ultrasound for diagnosing polycystic ovary. All the patients were subdivided into two groups in terms of TSH value: subclinical hypothyroidism group with TSH level $\geq 4.2 \mu\text{IU/ml}$ and non-subclinical hypothyroidism group with TSH level $< 4.2 \mu\text{IU/ml}$. The differences in endocrine and metabolic parameters were compared between two subgroups. **Results** Compared with healthy controls, the PCOS patients had significantly higher body mass index, waist-to-hip ratio, LH, LH-to-FSH ratio, total testosterone, FAI, TSH, and lower SHBG (all $P < 0.05$). The other indexes were not different between two groups ($P > 0.05$). 24.4% PCOS patients were diagnosed as cases of subclinical hypothyroidism. TSH, prolactin, and triglycerides levels were higher in PCOS patients with subclinical hypothyroidism than those without ($P < 0.01$). Whereas estrogen, FT₃, FT₄ were significantly lower ($P < 0.01$). The differences of other parameters were not significant between two groups ($P > 0.05$). The results of correlation analysis and TSH quartiles showed no significant linear correlation between TSH and sex hormones,

lipids, insulin resistance indices ($P>0.05$). **Conclusions** The incidence of subclinical hypothyroidism in all PCOS patients is 24.4%. Prolactin and triglycerides levels were higher in PCOS patients with subclinical hypothyroidism than those without. Whereas estrogen, FT_3 , FT_4 were significantly lower.

[Key words] Polycystic ovary syndrome; Subclinical hypothyroidism; Hormone; Lipid metabolism disorder; Insulin resistance

(Chin J Endocrinol Metab, 2014, 30: 187-191)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是妇科常见的内分泌代谢疾病, 其病因复杂, 临床表现呈异质性。有研究报道 20% ~ 35% 的 PCOS 患者出现亚临床甲状腺功能减退 (亚甲减)^[1]。但 PCOS 患者亚甲减与性激素、血脂水平和胰岛素抵抗之间有无相关性尚存争议。本研究对初诊的 PCOS 患者进行甲状腺功能测定, 根据 TSH 水平进一步分为伴有或不伴亚甲减 2 个组, 并比较 2 组性激素、血脂、胰岛素抵抗等内分泌代谢指标的差异, 为指导 PCOS 的全面诊治提供临床依据。

对象和方法

一、对象

选取 2011 年 12 月至 2012 年 5 月就诊于青岛大学医学院附属医院内分泌科和妇科门诊的 PCOS 患者 156 例, 入组前 3 个月内未经药物干预 (包括调节月经周期药物、促排卵药、降糖调脂药等); 另选同期来本院健康查体、年龄匹配的健康女性 47 名为正常对照组; PCOS 患者年龄 16 ~ 36 岁, 平均 (26.8 ± 4.1) 岁; 正常对照组年龄 18 ~ 36 岁, 平均 (26.3 ± 5.8) 岁; 所有受试对象均签署知情同意书。PCOS 患者的诊断标准根据 2003 年鹿特丹标准^[2]。排除其他原因所致的月经紊乱、性激素异常、多囊卵巢, 排除甲状腺功能亢进症和甲减; 排除有其他急性或慢性基础疾病, 排除初潮 3 年以内及 45 岁以上女性。

二、方法

1. 体格检查: 由同一研究者进行, 问卷内容包括病史和体征采集, 记录月经史、生育史、用药史及相关疾病家族史; 测量身高、体重、腰围、臀围, 计算腰臀比 = 腰围/臀围、体重指数 = 体重/身高² (kg/m²)。

2. 激素及性激素结合球蛋白 (SHBG) 检测: 所有患者均于月经第 3 ~ 5 天 (闭经者日期不限), 过夜禁食 10 ~ 12 h 后, 次日清晨 8:00 采集空腹血。采用罗氏 Elecsys 2010 全自动电化学发光仪检测, 指标包括黄体生成素 (LH)、卵泡刺激素 (FSH)、总睾酮、雌二醇、催乳素、SHBG、促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)、游离甲状腺素 (FT_4)。计算 LH 与 FSH 的比值 (LH/FSH) 和游离雄激素指数 (FAI = 总睾酮/SHBG × 100)。

3. 糖脂代谢指标检测: 测定指标包括空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C); 采用日立 7600 全自动生化分析仪测定血糖及血脂; 采用罗氏全自动电化学发光仪测定胰岛素。采用稳态模型评价胰岛分泌功能及胰岛素抵抗: 胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) = $20 \times FINS / (FBG - 3.5)$, 胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $(FINS \times FBG) / 22.5$, FBG 和 FINS 单位分别为 mmol/L、 μ U/L。

4. 超声检查: 由专人经腹部行盆腔超声检查, 判断子宫及双侧卵巢大小、形态、卵泡大小和数目。多囊卵巢的定义为任一侧卵巢直径 2 ~ 9 mm 的卵泡数 ≥ 12 个或卵巢体积 ≥ 10 ml^[3]。

5. 本院实验室血清 TSH 正常参考范围在 0.27 ~ 4.2 μ IU/ml, 按上限值 4.2 μ IU/ml 将所有的 PCOS 患者分为 2 组 (FT_4 水平正常): PCOS 伴亚甲减组 (TSH 在 4.2 ~ 10 μ IU/ml 之间) 和不伴亚甲减组 (TSH 在 0.27 ~ 4.2 μ IU/ml 之间), 比较 2 组患者临床特征和各检测指标的差异。

三、统计学处理

运用 SPSS 17.0 系统软件进行统计分析。正态分布的数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的数值以中位数和上、下四分位数即 $M(Q_L, Q_U)$ 表示。两组间定量资料的比较, 正态分布资料采用 t 检验, 非正态分布资料用 Mann-Whitney U 检验; TSH 四分位的组间比较采用单因素方差分析; 采用 Spearman 秩相关进行相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PCOS 组与对照组临床特征和激素水平比较

PCOS 组较对照组体重指数、腰臀比、LH、LH/FSH 比值、总睾酮、FAI、TSH 水平显著升高 ($P < 0.05$), SHBG 显著降低 ($P < 0.05$), 2 组间年龄、催乳素、雌二醇、FSH、 FT_3 、 FT_4 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 发生亚甲减的 PCOS 患者占 24.4% (38/156) (表 1)。

二、PCOS 伴亚甲减组与不伴亚甲减组临床特征和激素水平比较

PCOS 伴亚甲减组较不伴亚甲减组催乳素、TSH 显著升高 ($P < 0.01$), 雌二醇、 FT_3 、 FT_4 显著降低 ($P <$

表 1 PCOS 组与对照组临床特征和激素水平比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

Tab 1 Comparison of clinical data and hormone levels between PCOS and control groups[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

组别 Group	例数 n	年龄 (岁) Age (year)	BMI (kg/m ²)	WHR	LH (μIU/ml)	FSH (μIU/ml)
CON	47	26.29±5.80	20.26±1.54	0.82±0.12	5.73(4.65~7.40)	5.57(5.86~6.81)
PCOS	156	26.84±4.14	24.67±5.61 ^b	0.90±0.23 ^b	9.47(6.17~14.26) ^b	5.43(4.73~6.68)
组别 Group	例数 n	LH/FSH	PRL (μIU/ml)	E ₂ (nmol/L)	T (nmol/L)	SHBG (nmol/L)
CON	47	1.10(0.73~1.22)	284.1(219.0~377.7)	144.2(132.1~217.7)	1.00(0.79~1.18)	56.90(43.5~71.2)
PCOS	156	1.80(1.08~2.39) ^a	278.7(214.5~403.2)	168.1(113.9~227.4)	1.33(1.00~1.86) ^b	36.58(.35~60.68) ^b
组别 Group	例数 n	FAI	TSH (μIU/ml)	FT ₃ (nmol/L)	FT ₄ (nmol/L)	
CON	47	1.89(1.33~2.77)	2.15(1.42~3.89)	5.13(4.90~5.53)	16.55(15.51~18.87)	
PCOS	156	3.51(1.90~6.39) ^b	3.14(1.72~4.82) ^a	5.04(4.50~5.56)	16.10(14.00~17.70)	

注: CON; 对照组 Control group; PCOS; 多囊卵巢综合征 Polycystic ovary syndrome; BMI; 体重指数 Body mass index; WHR; 腰臀比 Waist hip ratio; LH; 黄体生成素 Luteinizing hormone; FSH; 卵泡刺激素 Follicle-stimulating hormone; LH/FSH; 黄体生成素/卵泡刺激素比值 LH-to-FSH ratio; PRL; 催乳素 Prolactin; E₂; 雌二醇 Estrogen; T; 总睾酮 Total testosterone; SHBG; 性激素结合球蛋白 Sex hormone binding globulin; FAI; 游离雄激素指数 Free androgen index; TSH; 促甲状腺激素 thyroid-stimulating hormone; FT₃; 游离三碘甲状腺原氨酸 Free triiodothyronine; FT₄; 游离甲状腺素 Free thyroxine; 与 CON 比较 vs CON, ^aP<0.05, ^bP<0.01

表 2 PCOS 伴亚甲减组与不伴亚甲减组临床特征和激素水平比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

Tab 2 Comparison of clinical data and hormone levels between PCOS with and without subclinical hypothyroidism groups[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

组别 Group	例数 n	年龄 (岁) Age (year)	BMI (kg/m ²)	WHR	LH (μIU/ml)	FSH (μIU/ml)
NSCH	118	27.24±5.37	24.50±5.02	0.89±0.10	10.06(6.51~14.38)	5.51(4.62~6.61)
SCH	38	26.53±3.90	24.79±3.84	0.92±0.21	8.94(5.42~11.80)	5.23(4.74~6.94)
组别 Group	例数 n	LH/FSH	PRL (uIU/ml)	E ₂ (nmol/L)	T (nmol/L)	SHBG (nmol/L)
NSCH	118	1.85(1.36~2.52)	262.5(212.4~355.3)	175.7(115.1~251.2)	1.26(1.00~1.83)	33.84(23.58~55.67)
SCH	38	1.72(9.26~2.05)	439.7(319.2~674.2) ^a	147.4(104.4~234.9) ^a	1.46(0.76~2.97)	40.70(28.28~72.77)
组别 Group	例数 n	FAI	TSH (μIU/ml)	FT ₃ (nmol/L)	FT ₄ (nmol/L)	
NSCH	118	3.57(2.11~6.23)	2.13(1.64~3.11)	5.18(4.65~5.59)	16.37(14.87~17.90)	
SCH	38	3.38(1.82~7.06)	6.43(5.08~7.80) ^a	4.51(3.91~5.55) ^a	13.80(12.84~17.13) ^a	

注: 甲减; 甲状腺功能减退 Hypothyroidism; NSCH; 非亚甲减 Non subclinical hypothyroidism; SCH; 亚甲减 Subclinical hypothyroidism; 余略语同表 1 The other abbreviations are the same Tab 1; 与 NSCH 组比较 vs NSCH group, ^aP<0.01

表 3 PCOS 伴亚甲减组与不伴亚甲减组糖脂代谢指标比较[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

Tab 3 Comparison of glucose and lipid metabolism parameters between PCOS with and without subclinical hypothyroidism groups[$\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)$]

组别 Group	例数 n	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-β	HOMA-IR
NSCH	118	5.36±0.93	15.13(10.97~22.42)	181(145~284)	3.72(2.47~6.05)
SCH	38	5.45±0.67	16.92(9.57~28.63)	198(137~292)	4.33(2.21~7.07)
组别 Group	例数 n	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
NSCH	118	1.06(0.56~1.39)	4.51(3.96~5.04)	1.32(1.11~1.50)	2.37(1.92~2.73)
SCH	38	1.39(0.66~1.53) ^a	4.74(4.15~5.92)	1.30(1.17~1.45)	2.49(2.02~2.80)

注: FBG; 空腹血糖 Fasting blood glucose; FINS; 空腹胰岛素 Fasting serum insulin; HOMA-β; 稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数 Homeostasis model assessment for β cell function; HOMA-IR; 稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 Homeostasis model assessment of insulin resistance; TG; 甘油三酯 Triglycerides; TC; 总胆固醇 Total cholesterol; HDL-C; 高密度脂蛋白胆固醇 High-density lipoprotein cholesterol; LDL-C; 低密度脂蛋白胆固醇 Low-density lipoprotein cholesterol; 余略语同表 2 The other abbreviations are the same as Tab 2; 与 NSCH 组比较 vs NSCH group, ^aP<0.05

0.01); 2 组间年龄、体重指数、腰臀比、LH、FSH、LH/FSH、总睾酮、SHBG、FAI 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$, 表 2)。

三、PCOS 伴亚甲减组与不伴亚甲减组糖脂代谢指标比较

PCOS 伴亚甲减组较不伴亚甲减组甘油三酯水平

表 4 TSH 四分位的 PCOS 患者临床特征、激素水平和糖脂代谢指标比较 $[\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)]$ Tab 4 Comparison of clinical data, hormone levels, glucose and lipid metabolism parameters in PCOS patients subgrouped in terms of TSH quartiles $[\bar{x}\pm s, M(Q_L, Q_U)]$

TSH (μ IU/ml)	例数 <i>n</i>	LH/FSH	T (nmol/L)	SHBG (nmol/L)	FAI	FINS (mU/L)	HOMA- β
0.27 ~ 1.72	38	2.14(1.72 ~ 2.31)	1.36(1.04 ~ 1.81)	38.4(23.3 ~ 54.8)	3.72(2.52 ~ 5.95)	13.7(10.7 ~ 24.8)	167(123 ~ 252)
1.72 ~ 3.14	39	1.81(1.50 ~ 2.62)	1.35(0.92 ~ 1.96)	37.6(24.2 ~ 56.6)	3.36(1.60 ~ 7.12)	16.1(12.4 ~ 27.8)	194(144 ~ 293)
3.14 ~ 4.82	38	1.97(1.09 ~ 2.51)	1.26(1.08 ~ 1.93)	32.6(20.8 ~ 53.9)	4.13(1.93 ~ 7.07)	15.2(10.5 ~ 30.9)	189(132 ~ 265)
4.82 ~ 10.0	41	1.33(0.91 ~ 2.39)	1.46(1.06 ~ 1.96)	34.3(25.9 ~ 57.9)	3.53(2.33 ~ 7.06)	16.1(10.2 ~ 21.2)	192(126 ~ 290)

TSH (μ IU/ml)	例数 <i>n</i>	HOMA-IR	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
0.27 ~ 1.72	38	3.60(2.12 ~ 5.08)	0.72(0.53 ~ 1.12)	4.28(4.02 ~ 5.22)	1.34(0.86 ~ 1.53)	2.15(1.96 ~ 2.77)
1.72 ~ 3.14	39	3.69(2.53 ~ 6.23)	0.93(0.54 ~ 1.68)	4.33(4.16 ~ 5.36)	1.52(1.22 ~ 1.69)	2.33(1.91 ~ 2.77)
3.14 ~ 4.82	38	3.78(2.53 ~ 5.31)	1.04(0.60 ~ 1.52)	4.38(4.23 ~ 5.65)	1.22(1.16 ~ 1.38)	2.15(1.93 ~ 2.63)
4.82 ~ 10.0	41	3.47(2.25 ~ 5.96)	1.03(0.83 ~ 1.54)	4.36(4.11 ~ 5.58)	1.24(1.14 ~ 1.33)	2.37(1.94 ~ 2.87)

注:略语同表 1 和表 3 The abbreviations are the same as Tab 1 and Tab 3

显著升高($P < 0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA- β 、HOMA-IR、总胆固醇、LDL-C、HDL-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

四、PCOS 患者 TSH 四分位的内分泌代谢指标比较

根据 TSH 水平四分位数,将所有的 PCOS 患者分为 0.27 ~ 1.72、1.72 ~ 3.14、3.14 ~ 4.82、4.82 ~ 10.0 μ IU/ml 4 个组,比较 PCOS 患者 TSH 四分位的激素水平、胰岛素抵抗和糖脂代谢指标,结果显示 PCOS 患者 TSH 四分位不同水平间,各指标的趋向性差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 4)。

五、PCOS 患者 TSH 与激素及代谢指标的相关分析

对 38 例伴亚甲减 PCOS 患者的 TSH 与性激素水平、胰岛素抵抗及糖脂代谢指标进行相关分析,结果显示 TSH 与 FINS、HOMA- β 、HOMA-IR、甘油三酯、LDL-C 无相关性(r 分别为 -0.127, -0.101, -0.120, 0.168, $P > 0.05$)。

讨 论

本研究中,PCOS 患者除有月经不规律、雄激素过多、多囊卵巢、排卵障碍等基本特征外,部分患者还存在亚甲减。PCOS 患者伴亚甲减的比例为 24.4% (38/156),较 2006 年国内报道的大样本正常人群亚甲减的发生率 6.6% 显著升高^[4]。

目前 PCOS 患者 TSH 水平升高的可能机制尚不确定。通常认为 PCOS 患者垂体对促性腺激素释放激素(GnRH)的敏感性增加,又有研究发现 GnRH 同时可促进 TSH 的释放^[5],Li 等^[6]最新研究还发现 PCOS 患者 GnRH 受体 3'-UTR 基因片段 rs1038426 的变异与 TSH 水平升高有关,均提示 PCOS 患者下丘脑-垂体-性腺轴与甲状腺轴可能存在相互影响,导致 PCOS 患者

TSH 轻度升高。本研究发现,尽管伴亚甲减 PCOS 患者的 FT₃、FT₄ 水平仍在正常范围,但较不伴亚甲减患者已显著降低,且 TSH 水平显著升高,提示相对低水平的甲状腺激素的负反馈作用也可能是导致 PCOS 患者 TSH 升高的原因。王颖等^[7]也发现 PCOS 患者较正常人群 TSH 显著升高,FT₃、FT₄、总甲状腺激素(TT₄)、总三碘甲腺原氨酸(TT₃)均显著降低,但机制尚不明确。

甲状腺激素可以影响循环中雌二醇的水平。研究发现,甲状腺激素通过卵母细胞内存在的甲状腺激素受体,协同 FSH 诱导合成并激活卵巢颗粒细胞内的芳香化酶,此酶是雌激素合成的关键酶^[8]。本研究中 PCOS 患者与对照组相比并无雌二醇水平的差异,但伴与不伴亚甲减的患者之间雌二醇差异有统计学意义。推测伴亚甲减的 PCOS 患者,相对较低的甲状腺激素水平可能使芳香化酶合成减少或活性下降,导致合成雌激素明显减少。与本研究结果不一致的是,在 Dittrich 等^[9]研究中,伴或不伴亚甲减的 PCOS 患者 FT₃、FT₄、雌二醇水平差异均无统计学意义。

目前关于 PCOS 患者是否发生催乳素水平升高的研究结果有分歧。但最新的文献报道 PCOS 患者合并亚甲减时催乳素水平会显著升高^[10],与本研究结果一致。正常情况下催乳素的分泌主要受神经递质多巴胺的抑制性调节。研究发现,甲状腺激素不足时作用于下丘脑促使甲状腺素释放激素(TRH)分泌增加,TRH 的增加能够抵消多巴胺对催乳素的抑制,导致催乳素的合成及释放增加^[11]。而早期已有文献报道,外源性促甲状腺激素释放激素兴奋试验后,PCOS 患者的 TSH 和催乳素反应性均高于正常对照^[12]。本研究发现 PCOS 患者与对照组相比并无催乳素水平的差异,但伴亚甲减的患者较不伴亚甲减的患者 FT₃、FT₄ 显著降低,催乳素显著升高。推测低 FT₃ 和 FT₄ 的负反馈

作用使 TRH、TSH 升高,而 TRH 升高可能减弱伴亚甲减患者多巴胺对催乳素的抑制作用,导致催乳素水平明显升高。

有些研究认为,亚甲减对血脂的影响主要表现为总胆固醇、LDL-C 水平增高,HDL-C 减低。但 2006 年高妍等^[4]通过测定 1 602 人甲状腺激素和血脂水平,发现亚甲减能引起血清甘油三酯水平显著升高,与血清总胆固醇水平不相关,所以亚甲减对血脂谱的影响尚不能定论。本研究结果显示,伴亚甲减 PCOS 患者较不伴亚甲减的患者甘油三酯升高更明显,总胆固醇、LDL-C 水平均有升高趋势,但差异不显著。甲状腺激素对脂肪代谢的影响以脂肪分解作用为主,甲状腺激素减少时脂肪分解作用减弱;同时甲状腺激素不足也增强脂类物质底物的利用,增加脂肪组织内甘油三酯的合成^[13],共同导致血脂水平升高。Ganie 等^[14]报道 62 例伴亚甲减 PCOS 患者较 291 例不伴亚甲减的患者甘油三酯显著升高;Celik 等^[15]发现 PCOS 合并亚甲减的患者较甲状腺功能正常者甘油三酯显著升高,胆固醇差异亦不显著,均与本研究结果一致。而 Benetti-Pinto 等^[10]发现亚甲减的 PCOS 患者 LDL-C 水平显著升高。总之,伴亚甲减的 PCOS 患者有明显的脂代谢紊乱,至于易出现哪一类型的血脂异常尚无定论,差异的产生可能与研究对象年龄、生活方式的不同亦有一定关系。

本研究中伴与不伴亚甲减的 2 组患者之间不存在胰岛素抵抗指标的差异。Ganie 等^[14]在 353 例伴或不伴亚甲减 PCOS 患者的对比研究中同样未发现胰岛素抵抗指标的差异,与本研究结果一致。但 Dittrich 等^[9]发现伴亚甲减 PCOS 患者的空腹胰岛素水平显著高于不伴亚甲减的 PCOS 患者;Mueller 等^[16]发现,TSH \geq 2 mIU/L 的 PCOS 患者较 TSH $<$ 2 mIU/L 的患者胰岛素抵抗更明显。目前关于亚甲减与 PCOS 患者胰岛素抵抗的关系尚无一致结论,需要更多的研究证实。

PCOS 伴亚甲减患者较不伴亚甲减的患者催乳素、甘油三酯和雌二醇均有显著差异,但 TSH 四分位和 Spearman 秩相关分析显示,伴亚甲减 PCOS 患者的 TSH 与性激素水平、胰岛素抵抗及糖脂代谢指标的相关性结果均无统计学差异。根据目前的数据,尚不能认为 TSH 水平与 PCOS 患者性激素、血脂、胰岛素抵抗等相关指标有线性相关关系,可能与亚甲减组样本例数较少、检验功效降低有关。在下一步的研究中会继续扩大样本量进行验证。

综上所述,PCOS 是一种异质性疾病,发病机制尚未阐明。本研究显示 24.4% 的 PCOS 患者合并亚甲减,PCOS 伴亚甲减患者较不伴亚甲减患者血清催乳

素、甘油三酯水平显著升高,FT₃、FT₄ 及雌二醇显著下降。英国 Whickham 前瞻性研究对 200 例亚甲减患者随访 22 年,发现 27% 发展为临床甲减^[17],众多研究发现合并亚甲减的 PCOS 患者血脂显著增高^[14,15]。因此,建议对 PCOS 患者进行定期的甲状腺功能及血脂筛查,并长期随访,发现异常及时诊治。

参 考 文 献

- [1] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7:219-231.
- [2] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2004, 81:19-25.
- [3] Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions [J]. Hum Reprod Update, 2003, 9:505-514.
- [4] 谢玲珂,高妍,蒋秋明,等. 亚临床甲状腺功能减退症与高脂血症及非酒精性脂肪肝的相关性研究 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22:554-557.
- [5] Okada R, Kobayashi T, Yamamoto K, et al. Neuroendocrine regulation of thyroid-stimulating hormone secretion in amphibians [J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1163:262-270.
- [6] Li Q, Yang G, Wang Y, et al. Common genetic variation in the 3'-untranslated region of gonadotropin-releasing hormone receptor regulates gene expression in cells and is associated with thyroid function, insulin secretion as well as insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome patients [J]. Hum Genet, 2011, 129:553-561.
- [7] 王颖,田英,王宝玲,等. 多囊卵巢综合征患者血清甲状腺激素水平的变化及意义 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40:994-995.
- [8] Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 18:337-347.
- [9] Dittrich R, Kajaja N, Cupisti S, et al. Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS [J]. Reprod Biomed Online, 2009, 19:319-325.
- [10] Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, et al. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters [J]. Fertil Steril, 2013, 99:588-592.
- [11] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第 12 版. 北京:人民卫生出版社, 2005, 1164.
- [12] 吴效科,张祖喧,苏延华. 多囊卵巢综合征患者垂体-卵巢、肾上腺、甲状腺轴功能的研究 [J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33:153-156.
- [13] Pucci E, Chiovato L, Pinchera A. Thyroid and lipid metabolism [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24:109-112.
- [14] Ganie MA, Laway BA, Wani TA, et al. Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid parameters in young women with polycystic ovary syndrome [J]. Fertil Steril, 2011, 95:2039-2043.
- [15] Celik C, Abali R, Tasdemir N, et al. Is subclinical hypothyroidism contributing dyslipidemia and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]? Gynecol Endocrinol, 2012, 28:615-618.
- [16] Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome [J]. Hum Reprod, 2009, 24:2924-2930.
- [17] Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000, 29:239-253.

(收稿日期:2013-03-11)

(本文编辑:陈文辉)