

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.014

不同 TSH 切点多囊卵巢综合征患者其糖脂代谢及胰岛素分泌水平的比较性研究 *

赵红莉¹ 韦洪江² 刘桂治³ 黄翠英¹ 周 嘉⁴

(1 广东省第二人民医院内分泌科 广东 广州 510317; 2 广东省第二人民医院普通内科门诊 广东 广州 510317;

3 广东省第二人民医院医学检验中心 广东 广州 510317; 4 广西医科大学第一附属医院内分泌科 广西 南宁 530000)

摘要 目的:探讨不同促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)切点的多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)患者其代谢参数、胰岛素水平和性激素的差别。**方法:**收集 195 名 PCOS 患者,均行 75 g 葡萄糖负荷试验,并测定血糖、血脂、胰岛素及性激素,以稳态模型评估(Steady state model assessment, HOMA)评估胰岛素抵抗。所有的统计分析采用 SPSS20.0。**结果:**无论是否经身体质量指数(Body mass index, BMI)及年龄校正, TSH ≥ 2.5 的 PCOS 患者与 TSH <2.5 的 PCOS 患者, 60 分钟血糖明显降低, 30 分钟胰岛素分泌明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 经 BMI 及年龄校正后, TSH ≥ 2.5 的 PCOS 患者与 TSH <2.5 的 PCOS 患者比较 180 分钟血糖明显降低, 孕酮水平明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); 无论是否经 BMI 及年龄校正, TSH ≥ 4 的 PCOS 患者与 TSH <4 的 PCOS 患者的比较, 180 分钟胰岛素水平明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**不同 TSH 切点 PCOS 者其胰岛素分泌模式及血糖、胰岛素水平存在差别; TSH 大于 4 的 PCOS 患者其 180 分钟的胰岛素分泌水平明显增加, 孕酮分泌水平明显降低。

关键词:多囊卵巢综合征; 促甲状腺激素; 胰岛素; 血糖

中图分类号: R711.75 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)17-3264-06

A Comparative Study of Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Secretion in Patients with Polycystic Ovary Syndrome at Different TSH Cut Points*

ZHAO Hong-li¹, WEI Hong-jiang², LIU Gui-zhi³, HUANG Cui-ying¹, ZHOU Jia⁴

(1 Department of Endocrinology, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510317, China;

2 Outpatient Department of Internal Medicine, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510317, China;

3 Department of Laboratory, Guangdong Provincial Second People's Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510317, China;

4 Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the differences of metabolic parameters, insulin levels and sex hormones in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) at different Thyroid stimulating hormone(TSH) cut points. **Methods:** 195 PCOS patients were collected. All patients were tested with 75 g glucose load test, the blood glucose, blood lipid, insulin and sex hormone, and insulin resistance was assessed, and the evaluation of insulin resistance by steady state model assessment (HOMA). Spss20.0 was used for all statistical analysis. **Results:** Whether body mass index (BMI) or age is correct, in PCOS patients with TSH ≥ 2.5 and PCOS patients with TSH <2.5 , the 60 minutes blood glucose were significantly decreased and 30 minutes insulin secretion significantly increased in 30 minutes, the difference were statistically significant($P<0.05$); after BMI and age correction, compared with PCOS patients with TSH ≥ 2.5 and PCOS patients with TSH <2.5 , the 180 minutes blood glucose and progesterone levels were significantly lower, the difference were statistically significant ($P<0.05$); Whether BMI or age is correct, compared with PCOS patients with TSH ≥ 4 and PCOS patients with TSH <4 , the 180 minutes insulin level in were significantly higher, the difference were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion:** The insulin secretion pattern, blood glucose and insulin level of PCOS patients with different TSH cut points were different; the insulin secretion level of PCOS patients with TSH ≥ 4 increased significantly in 180 minutes, and the progesterone secretion level decreased significantly.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Thyroid stimulating hormone; Insulin; Blood sugar

Chinese Library Classification(CLC): R711.75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3264-06

* 基金项目: 广东省科技计划项目(2017ZC0284)

作者简介: 赵红莉(1968-), 女, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向: 内分泌(糖尿病、甲状腺相关疾病),

电话: 13711056539, E-mail: zhl200423@163.com

(收稿日期: 2020-03-24 接受日期: 2020-04-19)

前言

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是以长期无排卵和雄激素增多为特征的常见妇科内分泌紊乱性疾病。由于患者普遍存在胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),临床常伴有代谢综合征,故成为2型糖尿病、心血管疾病等的风险人群^[1]。育龄期女性甲状腺功能减退的患病率约为2%-4%^[2]。尽管所有受试者甲状腺激素水平均在正常值范围内,但PCOS组中平均促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)水平明显高于对照组,较对照组相比PCOS患者的平均TSH水平更高^[3],较对照组相比PCOS患者的平均TSH水平更高^[4]。PCOS与正常人群相比, SCH的发病率较高^[5,6]。临床上常见到甲减的患者多合并月经紊乱,可表现为月经周期的延长、阴道不规则出血、月经量的增加或减少,此类患者常常同时伴发卵巢功能紊乱及排卵功能障碍,甲状腺功能减退者发生肥胖、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的风险增高,可出现与PCOS相同或相似的临床表现^[7,8]。甲状腺功能减退也可出现高雄激素血症和稀发排卵,这正是PCOS患者的两大特征。虽然很多研究引用TSH>4.5 mIU/L的切点来诊断亚临床甲减^[9],但亦有研究报告了TSH水平>2.5 mIU/L的不良预后结果^[10],因此后者被认为是不孕症或预期妊娠的更合适的切点水平。2017ATA^[11]指南指出若无法获得本单位参考范围,可选择4.0 mIU/L作为妊娠期TSH上限值。多囊卵巢综合征是育龄女性不育的常见原因^[12]。因此,本研究拟探讨在不同TSH切点下(分别取2.5和4.0)PCOS患者的代谢参数、胰岛素分泌水平和性激素的差别。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月至2018年12月在广东省第二人民医院内分泌门诊因月经失调就诊并诊断为PCOS患者192例(PCOS组),年龄18至35岁,3个月内未使用过激素类或影响糖代谢的药物。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 PCOS诊断标准为2003年鹿特丹会议修正的诊断标准(即:慢性不排卵或偶发排卵;有高雄激素的临床和(或)生物化学征象;卵巢B超显示至少一侧卵巢内可探及12个以上直径为2-9 mm的卵泡和(或)卵巢体积增大>10 mL;3项中符合2项,并排除其他引起雄激素增多的疾病)。

1.2.2 人体参数测定 由专人对入选患者对多囊卵巢综合征非PCOS者测量身高、体重^[13]。

1.2.3 口服葡萄糖糖耐量试验(oral glucose glucose tolerance test, OGTT) 空腹10小时后服用75g无水葡萄糖,于服糖前(0 min)、服糖后30、60、120、180 min分别抽取肘静脉血,测定血糖及胰岛素。用葡萄糖氧化酶法测定葡萄糖(雅培AEROSET全自动生化分析仪),采用化学发光法测定胰岛素(雅培AEROSET i2000)。

1.2.4 甲状腺激素及甲状腺自身免疫性抗体的测定 清晨空腹采集肘静脉血,测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(Free three iodine methyl adenine acid, FT3)、血清游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)、TSH,采用化学发光法(罗氏E601),FT3参考值范围

3.5-5.5 pmol/L, FT4参考值范围11.0-23.0 pmol/L, TSH参考值范围0.35-5.5 mIU/L。

1.2.5 性激素测定 所有受试者于月经周期2-5天,闭经者日期不限,清晨空腹采肘静脉血10 mL,测定睾酮(Testosterone, T)、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(Estradiol, E2)、孕酮(Prog)、催乳素(Prolactin, PRL),均采用ROCHE Cobas e601全自动化学发光仪。

1.2.6 血脂测定 所有受试者于清晨空腹(过夜禁食8-10小时)抽取肘静脉血测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。TC参考值范围3.0-6.0 mmol/L, TG参考值范围0.4-1.8 mmol/L, HDL-C参考值范围1.0-1.8 mmol/L, LDL-C参考值范围2.0-3.1 mmol/L, 使用美国雅培AREOSET型圈自动生化分析仪测量,其中TG、TC采用酶偶联比色法测量, HDL-C、LDL-C采用直接法测量^[13]。

1.3 统计学方法

定量资料用Mean±SD表示,2组间比较采用t检验,多组间比较采用方差分析;采用协方差分析校正age和BMI,进一步分析组间差异;多重比较采用LSD-t检验。 $\alpha=0.05$,所有的统计分析采用SPSS20.0。

2 结果

2.1 TSH≥2.5的PCOS患者与TSH<2.5者糖脂代谢及胰岛素释放试验的比较(未经BMI及年龄校正)

TSH≥2.5的PCOS患者与TSH<2.5的PCOS患者比较(未经BMI及年龄校正),TSH≥2.5的PCOS患者较TSH<2.5的PCOS患者60分钟血糖明显降低,30分钟胰岛素分泌明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 TSH≥2.5的PCOS患者与TSH<2.5者糖脂代谢及胰岛素释放实验的比较(经BMI及年龄校正后)

TSH≥2.5的多囊卵巢综合征患者与TSH<2.5的多囊卵巢综合征患者比较(经BMI及年龄校正后),TSH≥2.5的多囊卵巢综合征患者与TSH<2.5的多囊卵巢综合征患者比较180分钟血糖明显降低,孕酮水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 TSH<4与TSH≥4的多囊卵巢综合征者糖脂代谢及胰岛素释放试验的比较(未经BMI及年龄校正)

TSH<4的多囊卵巢综合征患者与TSH≥4的多囊卵巢综合征患者的比较(经BMI及年龄校正),180分钟胰岛素水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 TSH<4与TSH≥4的多囊卵巢综合征者糖脂代谢及胰岛素释放试验的比较(经BMI及年龄校正)

TSH<4的多囊卵巢综合征患者与TSH≥4的多囊卵巢综合征患者的比较(经BMI及年龄校正),180分钟胰岛素水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

3 讨论

我们的研究发现当TSH切点值为2.5时(即大于2.5定义

为 SCH),PCOS 伴 SCH 患者与 PCOS 不伴 SCH 患者的比较
 无论是否经 BMI 及年龄校正,60 分钟血糖明显降低,但 30 分
 钟胰岛素分泌却明显升高。经 BMI 及年龄校正后,PCOS 伴
 SCH 患者与 PCOS 不伴 SCH 患者比较 180 分钟血糖水平明显

降低,孕酮水平明显降低。当取 TSH 切点值为 4.0 时(即大于
 4.0 定义为 SCH),PCOS 伴 SCH 患者与 PCOS 不伴 SCH 患者
 的比较无论是否经 BMI 及年龄校正 180 分钟胰岛素水平均是
 明显升高的。

表1 TSH $\geq$ 2.5 与 TSH<2.5 的多囊卵巢综合征者的比较(未经 BMI 及年龄校正)

Table 1 Comparison of polycystic ovary syndrome patients with TSH $\geq$ 2.5 and TSH < 2.5(without BMI and age correction)

	TSH <2.5, Mean $\pm$ SD	TSH $\geq$ 2.5, Mean $\pm$ SD	P value
n	123	72	
Age	25.42 $\pm$ 4.93	26.08 $\pm$ 4.79	0.365
BMI	24.48 $\pm$ 5.88	23.43 $\pm$ 4.53	0.208
FBG	5.30 $\pm$ 1.34	5.23 $\pm$ 0.75	0.679
30BG	9.07 $\pm$ 2.42	8.80 $\pm$ 1.89	0.439
60BG	9.14 $\pm$ 3.58	7.90 $\pm$ 2.40	0.010
120BG	7.37 $\pm$ 3.52	7.77 $\pm$ 8.95	0.663
180BG	5.82 $\pm$ 3.05	5.09 $\pm$ 1.60	0.065
FINS	12.01 $\pm$ 9.38	11.93 $\pm$ 6.12	0.946
30INS	82.43 $\pm$ 53.02	102.89 $\pm$ 58.9	0.019
60INS	93.26 $\pm$ 72.42	96.11 $\pm$ 56.68	0.775
120INS	79.81 $\pm$ 98.93	74.26 $\pm$ 70.37	0.676
180INS	35.54 $\pm$ 33.97	38.5 $\pm$ 49.87	0.632
HOMA-IR	3.00 $\pm$ 3.01	2.84 $\pm$ 1.66	0.662
FSH	5.21 $\pm$ 2.52	5.51 $\pm$ 1.84	0.429
LH	9.28 $\pm$ 7.22	9.43 $\pm$ 5.90	0.891
LH/FSH	1.91 $\pm$ 1.31	1.79 $\pm$ 1.18	0.582
E2	91.22 $\pm$ 64.22	86.34 $\pm$ 72.12	0.655
PRL	17.32 $\pm$ 13.25	20.29 $\pm$ 24.35	0.318
T	73.02 $\pm$ 29.42	68.57 $\pm$ 28.83	0.345
Prog	2.83 $\pm$ 5.42	1.30 $\pm$ 3.39	0.082

表2 TSH $\geq$ 2.5 与 TSH<2.5 的多囊卵巢综合征者的比较(BMI 及年龄校正后)

Table 2 Comparison of polycystic ovary syndrome patients with TSH $\geq$ 2.5 and TSH < 2.5 (After BMI and age correction)

	TSH<2.5, Mean(95%CI)	TSH $\geq$ 2.5, Mean(95%CI)	P value
FBG	5.33(5.12,5.53)	5.24(4.97,5.50)	0.592
30BG	9.14(8.69,9.58)	8.83(8.25,9.40)	0.402
60BG	9.22(8.68,9.73)	8.02(7.32,8.73)	0.009
120BG	7.48(6.36,8.61)	7.88(6.41,9.36)	0.672
180BG	5.91(5.44,6.37)	5.10(4.49,5.71)	0.039
FINS	12.8(10.78,13.38)	12.73(11.02,14.44)	0.550
30INS	82.69(71.99,93.38)	105.55(91.83,119.28)	0.011
60INS	92.45(80.33,104.57)	101.72(85.88,117.56)	0.362
120INS	80.24(63.42,97.06)	78.42(56.34,100.50)	0.897
180INS	36.08(28.35,43.80)	40.74(30.66,50.82)	0.471
HOMA-IR	3.05(2.63,3.46)	3.02(2.47,3.56)	0.931
FSH	5.18(4.73,5.63)	5.53(4.91,6.16)	0.372
LH	9.24(7.99,10.45)	8.87(7.14,10.60)	0.735
LH/FSH	1.92(1.69,2.15)	1.65(1.33,1.97)	0.178
E2	93.03(81.40,104.66)	77.04(60.74,93.35)	0.118
PRL	17.39(13.90,20.88)	19.76(14.89,24.63)	0.436
T	72.70(67.04,78.36)	3.95(60.48,76.07)	0.367
Prog	2.96(1.96,3.96)	0.79(-0.54,2.13)	0.012

表 3 TSH<4 与 TSH≥ 4 的多囊卵巢综合征者的比较(未经 BMI 及年龄校正)

Table 3 Comparison of polycystic ovary syndrome patients with TSH<4 and TSH≥ 4 (without BMI and age correction)

	TSH<4, Mean± SD	TSH≥ 4, Mean± SD	P value
n	166	29	
Age	25.37± 4.81	27.31± 4.99	0.049
BMI	24.11± 5.57	24.02± 4.66	0.940
FBG	5.26± 1.18	5.34± 1.03	0.730
30BG	8.94± 2.18	9.11± 2.53	0.711
60BG	8.78± 3.35	8.1± 2.47	0.297
120BG	7.19± 3.27	9.42± 13.79	0.068
180BG	5.62± 2.79	5.16± 1.42	0.392
FINS	11.79± 8.56	13.06± 6.71	0.451
30INS	87.11± 52.84	106.96± 69.81	0.091
60INS	94.72± 69.87	92.01± 47.22	0.841
120INS	74.93± 87.55	93.96± 98.79	0.291
180INS	33.94± 32.18	51.85± 70.22	0.031
HOMA-IR	2.9± 2.7	3.19± 1.92	0.576
FSH	5.38± 2.35	4.95± 1.98	0.397
LH	9.45± 6.99	8.58± 5.28	0.561
LH/FSH	1.85± 1.21	1.96± 1.55	0.712
E2	90± 69.08	86.67± 53.42	0.823
PRL	18.99± 18.56	14.57± 12.82	0.274
T	70.87± 29.04	74.88± 30.6	0.535
Prog	2.35± 4.78	1.75± 4.98	0.605

表 4 TSH<4 与 TSH≥ 4 的多囊卵巢综合征者的比较(BMI 及年龄校正后)

Table 4 Comparison of polycystic ovary syndrome patients with TSH<4 and TSH≥ 4 (After BMI and age correction)

	TSH<4.0, Mean(95%CI)	TSH≥ 4.0, Mean(95%CI)	P value
FBG	5.30(5.12,5.47)	5.26(4.84,5.68)	0.852
30BG	9.00(8.62,9.38)	9.11(8.21,10.02)	0.820
60BG	8.91(8.43,9.38)	8.04(6.91,9.18)	0.169
120BG	7.32(6.36,8.28)	9.38(7.06,11.69)	0.109
180BG	5.72(5.32,6.13)	4.93(3.96,5.91)	0.142
FINS	12.16(11.04,13.28)	13.26(10.56,15.95)	0.458
30INS	88.09(78.82,97.36)	109.11(87.22,131.00)	0.084
60INS	95.37(84.93,105.80)	98.81(73.73,123.88)	0.803
120INS	76.04(61.64,90.45)	99.81(65.08,134.54)	0.215
180INS	34.80(28.27,41.34)	55.02(39.23,70.80)	0.021
HOMA-IR	3.02(2.66,3.38)	3.13(2.26,3.99)	0.822
FSH	5.32(4.92,5.72)	5.20(4.21,6.19)	0.823
LH	9.16(8.07,10.25)	8.81(6.09,11.53)	0.816
LH/FSH	1.84(1.63,2.04)	1.80(1.29,2.30)	0.895
E2	88.79(78.51,99.06)	80.55(54.90,106.20)	0.558
PRL	18.56(15.50,21.61)	15.93(8.20,23.65)	0.534
T	70.43(65.50,75.37)	75.77(63.30,88.23)	0.435
Prog	2.48(1.60,3.37)	0.55(-0.151,2.60)	0.091

甲状腺功能紊乱可影响女性的生殖内分泌系统,育龄期女性甲状腺功能减退的患病率约为 2%-4%^[14],临床上常见到甲减的患者多合并月经紊乱,可表现为月经周期的延长、阴道不规

则出血、月经量的增加或减少^[15-17],此类患者常常同时伴发卵巢功能紊乱及排卵功能障碍,甲状腺功能减退者发生肥胖、糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗的风险增高,可出现与 PCOS 相同或相

似的临床表现^[18,19]。甲状腺功能减退也可出现高雄激素血症和稀发排卵,这正是多囊卵巢综合征患者的两大特征,其可能的机制为血清中 FT3、FT4 水平的降低,引起肝脏合成性激素结合球蛋白水平下降,从而导致了血清游离睾酮升高,进而患者可出现月经紊乱、多毛等临床表现^[20,21]。有研究用丙硫氧嘧啶诱导出雌性大鼠的甲状腺功能减退的模型^[22],再给予马血清促性腺激素及人绒毛膜促性腺激素后可诱导出多囊卵巢的动物模型。这些均提示甲状腺功能减退与多囊卵巢综合征之间存在着密切的联系^[23]。

PCOS 患者常合并甲状腺自身抗体的升高,后来,陆续有多项研究表明在 PCOS 患者中常常合并了甲状腺抗体的升高和或甲状腺功能的异常。Janssen 对 PCOS 伴 HT 的研究发现^[3] PCOS 患者桥本氏病的发病率是对照组的三倍。尽管所有受试者甲状腺激素水平均在正常值范围内,但 PCOS 组中平均促甲状腺激素(TSH)水平明显高于对照组($P<0.05$),TSH 水平高于正常上限(PCOS 10.9%,对照 1.8%)($P<0.05$)。在亚洲印度对 80 名患有 PCOS 的东印度 PCOS 患者横断面研究显示 TPO 阳性自身免疫性甲状腺炎的患病率高于对照组(22.5 和 1.25%)。较对照组相比 PCOS 患者的平均 TSH 水平更高^[4]。巴西学者对 168 名 PCOS 女性中(平均年龄为 24 岁)研究发现,11.3%患有亚临床甲状腺功能减退(TSH 水平在 4.5 至 10 mIU/L 之间),PCOS 比一般人群表现出更高的亚临床甲状腺功能减退^[5]。中国学者的研究发现 PCOS 与正常人群相比,SCH 和 AIT 的发病率较高,PCOS 中 SCH 发病率为 27%,临床甲状腺功能减退症状为 3%^[6]。新近 Arduc 等^[14]等的研究也证实 HT 在 PCOS 中高发。PCOS 患者其 TSH 水平均较对照组明显升高且有统计学意义。一项针对自身免疫性甲状腺炎与 PCOS 的相关性的 meta 分析(共有 6 项研究,包括 726 PCOS 患者和 879 对照)发现 PCOS 患者 AIT,血清 TSH,抗 TPO 和抗 Tg 阳性的患病率均显著高于对照组^[24-26]。推测 PCOS 患者 TSH 高于健康对照及易于发生亚临床甲减可能与其易患自身免疫性疾病有关。

有研究对 137 例多囊卵巢综合征患者的研究发现^[27],21.9%的患者发生 SCH(以 TSH 大于等于 2.5 为界)。对照组在年龄和 BMI 方面相似,所有内分泌和代谢参数的平均值没有差异。然而,FPG 水平和 HOMA-IR 在有 SCH 的 PCOS 妇女中比没有 SCH 的女性更高且独立于年龄和 BMI^[28]。因此 PCOS 伴 SCH 患者即使调整了年龄和 BMI 其更可能出现 FPG 值受损,胰岛素敏感性受损。其研究纳入的是希望妊娠且不育的人群,但本研究纳入的是内分泌门诊及病房因月经不调而就诊者,故其 FPG 水平和 HOMA-IR 在有 SCH 的 PCOS 妇女中比没有 SCH 的女性相比可能尚达不到统计学差别。本研究发现即使是在这些无妊娠要求的 PCOS 患者一旦伴有 SCH 其孕酮水平明显降低,这似乎提示 PCOS 且 TSH 大于 2.5 者其月经稀发可能更严重,但这些患者为何 180 分钟血糖水平更低尚待进一步探讨,这是否与此类患者流产率更高有关。30 分钟胰岛素分泌反映的是早时相胰岛素分泌情况,本研究发现 PCOS 且伴 SCH 者其 30 分钟胰岛素分泌明显高于不伴 SCH 者,提示 PCOS 伴 SCH 患者胰岛素抵抗更明显。在不育 PCOS 中使用 2.5 mIU/L 的 TSH 切点,发现 SCH 与胰岛素抵抗之间存在关联,在不育 PCOS 妇女且超重、肥胖和胰岛素抵抗的妇女中

SCH 发生的机率更高。Morgant 等^[29]在不育 PCOS 中使用 2.5 mIU/L 的 TSH 切点,发现 SCH 与胰岛素抵抗之间存在关联,在不育 PCOS 妇女且超重、肥胖和胰岛素抵抗的妇女中 SCH 发生的机率更高。后来 Mueller 等^[30]发现 TSH>2 mIU/L 是界定胰岛素抵抗妇女的理想切点,并指出这些妇女倾向于更年轻、平均 BMI 更高。有研究结果显示^[31],175 例 PCOS 组与 168 例对照组女性中,甲状腺激素水平均在正常值范围内,但 PCOS 组中 TSH 水平明显高于对照组($P<0.05$),同时 PCOS 组中甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体显著升高^[32]。本研究还发现当 TSH 切点值为 4.0 时(即 TSH 大于 4.0 诊断为 SCH),PCOS 伴 SCH 患者与 PCOS 不伴 SCH 患者的比较无论是否经 BMI 及年龄校正 180 分钟胰岛素水平均是明显升高的,提示 PCOS 伴 SCH 患者其胰岛素抵抗更明显。

TSH 切点值 2.5 的选择是根据美国甲状腺协会(ATA)的指南^[33],该指南建议治疗 SCH,因为当 TSH 水平维持 <2.5 mIU/L 时,报告的临床妊娠率更高,辅助生殖治疗(ART)后流产率更低(建议第 20 条)。该指南指出若无法获得本单位参考范围,可选择 4.0 mIU/L 作为妊娠期 TSH 上限值。考虑到多囊卵巢综合征妇女的生育结局,与 <2.5 mIU/L 相比 TSH 在 2.5 至 5.5 mIU/L 之间的妇女复发性妊娠流产率也显著增加^[34]。亚临床甲减患者其妊娠期糖尿病、子痫前期和早产在患有 SCH 的妇女中的比率总体上升,围产期不良结局也增加^[35]。

总之,不同 TSH 切点 PCOS 者其胰岛素分泌模式及血糖、胰岛素水平是有差别的,TSH 大于等于 4 的 PCOS 患者较 TSH 大于 4 者其 180 分钟的胰岛素分泌水平是明显增加的,孕酮分泌水平是明显降低的。血脂水平在不同 TSH 切点下并未看到明显差别。TSH 水平不同可能对胰岛素分泌模式及孕酮水平造成影响。

参考文献(References)

- [1] Sanor BM, Dickey RP. Polycysticovarian syndmme and the metabolic syndmme[J]. Am J Med Sci, 2005, 330: 336-342
- [2] BjoroT, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population [J]. The Health Study of Nord-Trondelag(HUNT) Eur J Endocrin, 2000, 143(5): 639-647
- [3] Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management [J]. JAMA, 2004, 291: 228-238
- [4] Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid- stimulating hormone (TSH) level Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertiliza- tion [J]. FertilSteril, 2010, 94: 2920-2922
- [5] De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Manage- ment of thyroid dysfunction during pregnancy and post- partum: An Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J ClinEndocrinolMetab, 2012, 97: 2543-2565
- [6] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27: 315-389
- [7] Bagavandoss P, England B, Asirvatham A, et al. Transient induction of

- polycystic ovary like syndrome in immature hypothyroid rats [J]. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998, 219(1): 77-84
- [8] Bedaiwy MA, Abdel-Rahman MY, Tan J, et al. Clinical, Hormonal, and Metabolic Parameters in Women with Subclinical Hypothyroidism and Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study[J]. *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH*, 2018, 27(5): 659-664
- [9] Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, et al. Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2013, 29: 967-969
- [10] Mueller A, Schofl 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
- [11] 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: 363-369
- [12] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: E44-E48
- [13] Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25: 927-943
- [14] Urooj Zafar, Zahida Memon, Kausar Moin, et al. Prevalence of PCOS with Associated Symptoms and Complications at Tertiary Care Hospital of Karachi [J]. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 2019, 30(4): 1-9
- [15] Lin Po-Han, Chang Chih-Chao, Wu Kun-Hsuan, et al. Dietary Glycotoxins, Advanced Glycation End Products, Inhibit Cell Proliferation and Progesterone Secretion in Ovarian Granulosa Cells and Mimic PCOS-like Symptoms [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 327
- [16] Keevil Brian. Steroid Mass Spectrometry for the Diagnosis of PCOS [J]. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, 2019, 7(7): 78
- [17] Stocker Rahel Kristina, Reber Aubry Emilie, Lilly Bally, et al. Ketogenic Diet and its Evidence-Based Therapeutic Implementation in Endocrine Diseases [J]. *Praxis*, 2019, 108(8): 541-553
- [18] Ying WANG, Yan LI, Fang XU, et al. Apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 ratio is associated with sex hormone binding globulin and may be an indicator of metabolic syndrome in PCOS women [J]. *Journal of Reproduction and Contraception*, 2015, 26(04): 213-221
- [19] Hamideh Jafarzadeh MSc, Hamid Nazarian PhD, Marefat Ghaffari Novin PhD, et al. Improvement of oocyte in vitro maturation from mice with polycystic ovary syndrome by human mesenchymal stromal cell-conditioned media [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(12): 10365-10375
- [20] Hu Qiaoyun, Jin Jing, Zhou Huifang, et al. Crocetin attenuates DHT-induced polycystic ovary syndrome in mice via revising kisspeptin neurons [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2018, 107: 1363-1369
- [21] Eleni A. Greenwood, Lauri A. Pasch, Kanade Shinkai, et al. Clinical course of depression symptoms and predictors of enduring depression risk in women with polycystic ovary syndrome: Results of a longitudinal study [J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 111(1): 147-156
- [22] Duval Fabrice, Mokrani Marie-Claude, Erb Alexis, et al. Chronobiological hypothalamic-pituitary-thyroid axis status and antidepressant outcome in major depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 59: 71-80
- [23] Tajima Toshihiro, Nakamura Akie, Morikawa Shuntaro, et al. Neonatal screening and a new cause of congenital central hypothyroidism [J]. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 2014, 19 (3): 117-121
- [24] Galofré Juan C, Chacón Ana M, Latif Rauf. Targeting thyroid diseases with TSH receptor analogs [J]. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*, 2013, 60(10): 590-598
- [25] Liese Mebis, Greet Van den Berghe. Thyroid axis function and dysfunction in critical illness [J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 25(5): 745-757
- [26] Çelik, Kuyucu, Yenilmez, et al. A light and electron microscopic study [J]. *Ultrastructural Pathology*, 2018, 42(1): 187-224
- [27] Balen Adam H, Morley Lara C, Misso Marie, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance [J]. *Human reproduction update*, 2016, 22(6): 687-708
- [28] Zierau Louise, Gade Elisabeth Juul, Lindenberg Svend, et al. Coexistence of asthma and polycystic ovary syndrome: A concise review [J]. *Respiratory medicine*, 2016, 119: 155-159
- [29] Farideh zafari Zangeneh, Mohammad Mehdi Naghizadeh, Masoumeh Masoumi. The psychoneuromodulator role of corticotrophin releasing hormone in women with Polycystic Ovary [J]. *Tehran University Medical Journal*, 2016, 74(7): 483-492
- [30] Georgios K. Dimitriadis, Ioannis Kyrrou, et al. Rande va. Polycystic Ovary Syndrome as a Proinflammatory State: The Role of Adipokines [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2016, 22(36): 5536-5546
- [31] Chao-chao YU, Li-hong KONG, Chao-yang MA, et al. The rules of acupoint-selection of acupuncture for polycystic ovary syndrome based on data mining [J]. *World Journal of Acupuncture Moxibustion*, 2016, 26(3): 73-78
- [32] Ayaka Tanaka, Hitomi Nakamura, Keichi Kumasawa, et al. A Case Report of Conjoined Oocytes with Independent Zona Pellucida from Polycystic Ovary Syndrome [J]. *Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2016, 4(5): 25-29
- [33] Liu Zhengling, Wang Zengyan, Hao Changhong, et al. Effects of ADIPOQ polymorphisms on PCOS risk: a meta-analysis [J]. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 2018, 16(1): 120
- [34] Song Xi, Shen Qiyang, Fan Liting, et al. Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(15): 11905-11921
- [35] Gang Weijuan, Jing Xianghong. Comments on "Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial" published in *Journal of the American Medical Association* [J]. *Chinese acupuncture & moxibustion*, 2017, 37(11): 1238-1242