

网络出版时间: 2017-10-16 9:20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20171016.0920.029.html>

◇经验与体会◇

IL-2、IL-17 和 TNF- α 水平与合并 原发性甲状腺功能减退症的不孕症患者相关性研究

许 敏 惠灿灿 王佑民 陈明卫 邓大同

摘要 观察合并原发性甲状腺功能减退症的不孕症患者血清白细胞介素(IL)-8、IL-17 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平,探讨其与发病的相关性。选取合并甲减的不孕症患者 32 例,甲状腺功能正常的不孕症患者 53 例,30 例体检正常育龄妇女作为对照。检测所有被检者血清 IL-2、IL-17 和 TNF- α 的水平。IL-2 水平在甲功正常不孕组与对照组相似,但明显高于甲减不孕组($P < 0.05$);IL-17 水平在对照组、甲功正常不孕组及甲减不孕组依次升高($P < 0.01$);TNF- α 水平在甲减不孕组与甲功正常不孕组相似,但均高于对照组($P < 0.01$)。合并甲状腺功能减退症的不孕症患者血清 IL-2 水平降低,IL-17 和 TNF- α 水平升高。IL-2 可能仅参与了甲状腺功能减退的起病,而 IL-17 在不孕症和甲状腺功能减退起病中均起到重要作用。

关键词 白细胞介素;肿瘤坏死因子;甲状腺功能减退;不孕症

中图分类号 R 593.23

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)12-1880-03

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.029

原发性甲状腺功能减退症(甲减)是由于甲状腺本身病因致使甲状腺激素的合成和分泌减少或组织利用不足而出现的全身性低代谢综合征,甲状腺激素水平(thyroid hormones, TH)下降,受负反馈调节促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平升高。临幊上显示越来越多的不孕症患者合并甲状腺功能减退,多项研究^[1-3]显示甲减与不孕症的起病和转归均密切相关,但其发病机制并不十分明确。甲状腺是重要的特异性自身免疫器官,甲状腺滤泡细胞可分泌多种细胞因子,因此细胞因子在自身免疫性甲状腺疾病发病机制中的作用已逐渐受到重视。另外研究^[2]表明细胞因子、多种炎症因

子、酶类可能参与了不孕症的发病过程,但其具体作用机制也尚不明确。该研究通过观察不孕症伴甲减患者血清白细胞介素(interleukin, IL)-8、IL-17 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 的水平变化,探讨其在合并甲状腺功能减退症的不孕症患者发病中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2014 年 12 月~2016 年 1 月在安徽医科大学第一附属医院妇产科及内分泌科门诊就诊的排卵障碍不孕症患者(排除输卵管性不孕、生殖系统畸形及男性不育)85 例,根据有无甲状腺功能减退分为甲减不孕组 32 例,甲功正常不孕组 53 例,同期选取体检正常育龄妇女 30 例作为对照组。

1.2 入选标准 ① 甲减的诊断:血 TSH 增高,FT3、FT4 降低,原发性甲减诊断成立。如 FT4 减低,血清 TSH 正常,需考虑低 T4 综合征、垂体性甲减或下丘脑性甲减。本研究对象均需排除上述病因。② 不孕症的诊断:指女性能进行正常的性生活且不采取避孕措施最少 12 个月而不曾怀孕。本研究排除输卵管性不孕、生殖系统畸形及男性不育导致的不孕,选取排卵障碍性不孕症患者作为对象。③ 所有的研究对象无确诊的心、肺、肝及肾脏系统疾病,无急、慢性感染性疾病、恶性肿瘤及糖尿病,均未使用过免疫抑制剂、激素,无手术和放射性治疗病史。

1.3 方法

1.3.1 一般检查 所有研究对象询问病史、既往史,进行详细的体格检查,同时使用化学发光法检测 TSH、FT3、FT4。

1.3.2 血清 IL-2、IL-17 及 TNF- α 水平的检测 所有研究对象晨起空腹于肘正中静脉采血 2 ml,静置,2 500 r/min 离心,分离血清后储存于 -80 ℃ 冰箱冷藏保存备用,解冻平衡至室温后采用 ELISA 法检测 IL-2、IL-17、TNF- α 水平。试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,操作严格按试剂盒说明书进行。

2017-09-07 接收

基金项目:安徽省高校省级自然科学研究项目(编号:KJ2013Z112);

安徽省自然科学基金(编号:1608085MH207)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:许 敏,女,副主任医师;

邓大同,男,主任医师,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: dengdatong69@163.com

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析, 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对呈正态分布、方差齐的数据, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。多组间比较采用 ANOVA 分析。以 $P < 0.05$ (双侧) 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间甲状腺功能比较 各组患者间年龄差异无统计学意义。甲减不孕组的 FT3、FT4 低于其他组, TSH 水平高于其他组, 差异有统计学意义 ($F = 11.831, 27.295, 38.295, t = 2.72, 2.75, 2.73, P < 0.05$)。甲功正常不孕组和对照组者甲状腺激素水平差异无统计学意义。见表 1。

2.2 各组间细胞因子 IL-2、IL-17、TNF- α 的水平变化 甲减不孕组患者血清 IL-2 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 5.893, t = 1.68, P < 0.05$), 甲功正常不孕组 IL-2 水平略低于对照组但差异无统计学意义; 甲减不孕组、甲功正常不孕组患者 IL-17 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 16.295, t = 2.75, P < 0.05; F = 5.902, t = 1.69, P < 0.05$), 甲减不孕组患者 IL-17 水平高于甲功正常不孕组 ($P < 0.05$); 甲减不孕组、甲功正常不孕组患者 TNF- α 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($F = 6.932, t = 1.89, P < 0.05; F = 6.202, t = 1.71, P < 0.05$), 甲减不孕组患者 TNF- α 水平与甲功正常不孕组相比差异无统计学意义。见表 2。

表 1 各组甲状腺功能水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (μ IU/ml)
甲减不孕	32	$2.28 \pm 0.71^*$	$5.33 \pm 1.73^*$	$25.19 \pm 2.64^*$
甲功正常不孕	53	4.66 ± 1.56	19.04 ± 2.01	2.79 ± 1.38
对照	30	4.98 ± 1.63	16.66 ± 1.77	2.71 ± 1.29

与对照组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

原发性甲状腺功能减退症与不孕症密切相关^[3]。免疫机制是甲状腺功能减退症重要的发病机制之一, T 淋巴细胞活化后分泌一系列细胞因子在甲状腺功能减退症炎症反应的发生、发展中均起

着不同的作用^[4]。细胞因子也参与了不孕症的发生, 免疫功能紊乱、免疫细胞异常生长、分泌细胞因子, 可引起患者不孕、早产、流产等发生, 比如 TNF- α 就与抗精子抗体联系密切^[5]; 细胞因子的异常表达与盆腔黏连及输卵管损伤相关, 并刺激成纤维细胞增生, 引起输卵管阻塞导致不孕等^[6]; 细胞因子异常增生刺激 P450 芳香酶表达, P450 芳香酶在卵泡中的表达增高, 引起卵泡发育不良、受精卵分泌受限进而导致不孕等^[7]。因此, 细胞免疫在甲状腺功能减退症及不孕症发病中均起到非常重要的作用; 本研究显示合并甲减的不孕症患者外周血 IL-2、IL-17 和 TNF- α 水平较对照组均有显著性改变, 提示这些细胞因子均参与了发病。

IL-2 由活化的 Th1 型细胞产生, 能刺激活化 T 细胞分泌淋巴细胞因子及参与机体免疫调节, IL-2 可与 IL-2 受体特异性结合产生生物学效应^[8]。本研究中甲减不孕组患者血清 IL-2 水平显著低于对照组, 甲功正常不孕组与对照组相比差异无统计学意义。IL-2 可能独立参与了甲状腺功能减退症的起病过程, 而不能反映不孕症的病情变化; 推测在甲减发病过程中体内 T 细胞在持续活化后功能逐渐耗尽, 产生 IL-2 的能力下降; 另一方面, 由于 T 细胞活化可分泌大量 IL-2 受体又消耗一部分 IL-2, 从而加重了 IL-2 水平降低。

IL-17 由 CD4⁺ 辅助 T 淋巴细胞 Th17 型细胞分泌^[9] 在天然免疫和获得性免疫中均发挥着重要作用, 与自身免疫病的发生发展密切相关; Th17 型细胞参与甲状腺疾病的自身免疫病理过程, 并发挥重要作用^[10-12]。本研究首次报道甲减不孕组、甲功正常不孕组患者 IL-17 水平显著高于对照组, 甲减不孕组 IL-17 水平较甲功正常不孕患者进一步升高。这个结果支持 IL-17 参与甲减和不孕症发病过程, 提示在不孕合并甲减患者的发病中起到重要作用, 可作为评价合患者病情早期诊断治疗的指标。

TNF- α 由巨噬细胞、NK 细胞、中性粒细胞等产生, 能改变内皮细胞特性、杀伤肿瘤细胞、调节代谢, 同时诱导 IL-6、IL-8 等因子表达, 参与多种自身免疫性疾病的发病。TNF- α 在甲减起病的作用有争议,

表 2 各组间细胞因子 IL-2、IL-17、TNF- α 的水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	IL-2 (pg/ml)	IL-17 (pg/ml)	TNF- α (ng/ml)
甲减不孕	32	28.5 ± 7.3	3.22 ± 0.61	$11.87 \pm 2.19^{\#}$	$1.72 \pm 0.87^{\#}$
甲功正常不孕	53	29.3 ± 6.7	$5.27 \pm 1.09^*$	$8.45 \pm 2.38^{\#}$	$1.63 \pm 0.91^{\#}$
对照组	30	28.9 ± 9.1	$5.35 \pm 0.97^*$	6.73 ± 3.01	0.93 ± 0.49

与甲减不孕组比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: $^{\#} P < 0.05$

有学者发现 TNF- α 在甲减患儿中的表达是减弱的^[13];还有研究^[14]显示 TNF- α 在甲亢和甲减患者治疗前浓度均高,治疗后显著降低。另外 TNF- α 、IL-6 可能协同参与不孕症起病,且细胞因子的浓度与病程和治疗效果密切相关^[15]。在本研究中,无论是甲减不孕组还是甲功正常不孕组患者血清 TNF- α 含量均比对照组高,说明 TNF- α 可能同时参与多种自身免疫性疾病及炎症性疾病的起病,不能独立反映某种疾病的起病,这里的机制可能更为复杂,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Verma I , Sood R , Juneja S , et al. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility [J]. *Int J Appl Basic Med Res* , 2012 , 2 (1) : 17 - 9.
- [2] 庄燕燕,夏飞,周卫琴. 487 例不孕女性甲状腺功能筛查结果分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2015 , 25 (1) : 74 - 7.
- [3] 徐琨,王会军,乔玉洁,等. 甲状腺激素异常与不孕症的关系 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015 , 37 (2) : 202 - 4.
- [4] Bülow Pedersen I , Laurberg P , Knudsen N , et al. Lack of association between thyroid autoantibodies and parity in a population study argues against microchimerism as a trigger of thyroid autoimmunity [J]. *Eur J Endocrinol* 2006 , 154 (1) : 39 - 45.
- [5] 王毅峰,宋文广,曲银娥. IL-6、TNF 细胞因子表达在诊断子宫内膜异位症临床价值 [J]. 中国妇幼保健 2015 , 30 (12) : 1917 - 9.
- [6] Černá M , Novák P , Třeška V , et al. Endometriosis of the appendix presenting like acute appendicitis-a case report [J]. *Rozlí* Clair 2015 , 94 (5) : 211 - 5.
- [7] Manolov V , Marinov B , Vasilev V. Serum hepeidin levels in endometriosis [J]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2015 , 54 Suppl 1 : 32 - 8.
- [8] 仲人前,杨再兴. 细胞内细胞因子—自身免疫性疾病的新视野 [J]. 中华检验医学杂志 2006 , 29 (8) : 761 - 3.
- [9] Mills K H. Induction, function and regulation of IL-17-producing T cells [J]. *Eur J Immunol* 2008 , 38 (10) : 2636 - 49.
- [10] Kryczek I , Bruce A T , Gudjonsson J E , et al. Induction of IL-17 + T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis [J]. *J Immunol* 2008 , 181 (7) : 4733 - 41.
- [11] Figueroa-Vega N , Alfonso-Pérez M , Benedicto I , et al. Increased circulating proinflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab* , 2010 , 95 (2) : 953 - 62.
- [12] Horie I , Abiru N , Saitoh O , et al. Distinct role of T helper type 17 immune response for Graves hyperthyroidism in mice with different genetic backgrounds [J]. *Autoimmunity* 2011 , 44 (2) : 159 - 65.
- [13] Díez J J , Hernanz A , Medina S , et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF -alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002 , 57 (4) : 515 - 21.
- [14] Rodríguez-Arnao M D , Rodríguez-Sánchez A , Rodríguez-Arnao J , et al. Undetectable levels of tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide and inadequate expression of inducible nitric oxide synthase in congenital hypothyroidism [J]. *Eur Cytokine Netw* , 2003 , 14 (1) : 65 - 8.
- [15] 代洪波,张艳. IL-6 和 TNF- α 在子宫内膜异位症不孕患者血清中水平的变化及意义研究 [J]. 中国性科学, 2016 , 25 (5) : 54 - 6.

Correlation between IL-2 , IL-17 and TNF- α levels and infertility patients with primary hypothyroidism

Xu Min , Hui Cancan , Wang Youmin , et al

(Dept of Endocrinology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022)

Abstract To investigate the involvement of interleukin (IL)-2, IL-17, and TNF- α in infertility with hypothyroidism. The baseline serum levels of IL-2, IL-17, and TNF- α were measured by ELISA. 32 infertility patients with hypothyroidism, 53 infertility healthy patients with normal thyroid function, and 30 healthy subjects were selected to determine the associated changes of cytokines. Serum IL-2 levels were similar in infertility patients with normal thyroid function and healthy subjects compared with healthy subjects group, but higher compared with infertility patients with hypothyroidism group ($P < 0.05$). Serum IL-17 level were gradually increased in infertility patients with hypothyroidism, infertility healthy patients with normal thyroid function, and 30 healthy subjects ($P < 0.01$). Serum TNF- α were similar in infertility patients with hypothyroidism and with normal thyroid function, while higher compared with healthy subjects ($P < 0.01$). The serum level of IL-2 was decreased in infertility patients with hypothyroidism, while the serum levels of IL-17 and TNF- α were increased. In addition, IL-17 might serve as a useful biomarker for evaluating infertility with Hypothyroidism.

Key words IL;TNF;hypothyroidism;infertility