DOI:10.16016/j.2097-0927.202405115

甲状腺自身免疫性抗体与不孕女性卵巢储备功能的关联性研究

卜晓萌[1,2],刘艳君[1,2],张巧利[1,2],贾婵维[1,2],马延敏[1,2],李 苇[3] 100026 北京,首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科[1];100026 北京,北京妇幼保健院生殖医学科[2];100096 北京,解放军总医院京北医疗区麻醉科[3]

[摘要] **目的** 比较不同卵巢储备功能不孕女性甲状腺自身免疫性抗体阳性率的差异,寻找与卵巢储备功能减退的相关免疫因素。**方法** 采用病例-对照研究设计方案,收集2020年6-12月在北京妇产科医院生殖医学科就诊的不孕患者,检测纳入的526例不孕患者抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb);根据AMH水平(>1.1 ng/mL和≤1.1 ng/mL),将患者分为卵巢储备正常组和卵巢储备减退组,并进行年龄分层(25~30岁,>30~35岁,>35~40岁),比较不同卵巢储备患者的TSH、TGAb和TPOAb的差别,分析卵巢储备功能减退降低的关联因素。**结果** 在单因素分析中显示卵巢储备减退组患者的TPOAb(18.8% *vs* 11.1%,$P=0.024$)和TGAb(18.8% *vs* 8.0%,$P=0.001$)阳性率较高,存在显著性差异。多因素Logistic回归分析提示年龄、TGAb阳性和卵巢储备减退有关联[$OR=1.083$(95%CI:1.021~1.150),$P=0.008$;$OR=1.159$(95%CI:1.034~1.301),$P=0.011$]。亚组分析显示,在>35~40岁年龄组中,TGAb阳性及TPOAb阳性与AMH分组的存在显著相关性($P<0.05$)。**结论** 卵巢储备功能减退的不孕女性TGAb和TPOAb较高,>35~40岁不孕女性的卵巢储备功能减退可能与TGAb及TPOAb阳性相关。

[关键词] 不孕;卵巢储备;甲状腺过氧化物酶抗体;抗苗勒管激素
[中图法分类号] R343.23;R730.23;R737.25 [文献标志码] A

Association between thyroid-associated antibodies and ovarian reserve in infertile women: a clinical study of 526 cases

BU Xiaomeng[1,2], LIU Yanjun[1,2], ZHANG Qiaoli[1,2], JIA Chanwei[1,2], MA Yanmin[1,2], LI Xin[3] [1]Department of Reproductive Medicine, Beijing Gynaecology and Obstetrics Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100026; [2]Department of Reproductive Medicine, Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing, 100026; [3]Department of Anesthesiology, North Beijing Medical Branch, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100096, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the positive rate of thyroid autoantibodies in infertile women with different ovarian reserve function, and investigate the immune factors of diminished ovarian reserve. **Methods** A cross-sectional study was conducted on infertile women admitted to Department of Reproductive Medicine of Beijing Gynaecology and Obstetrics Hospital from June to December, 2020. The levels of anti-Müllerian hormone (AMH), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibody (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were detected in the 526 enrolled infertile patients. According to their AMH level, they were divided into normal ovarian reserve group and diminished ovarian reserve group. After they were stratified according to their age, the differences of TSH, TGAb and TPOAb levels were compared in the different age groups to analyze the related factors for diminished ovarian reserve. **Results** Univariate analysis showed that the diminished ovarian reserve group had significantly higher positive rates of TPOAb (18.8% *vs* 11.1%, $P=0.024$) and TGAb (18.8% *vs* 8.0%, $P=0.001$) than the normal ovarian reserve group.

[基金项目] 妇幼健康基金会基金项目(2022AMCHS002)
[通信作者] 李 苇,E-mail:961213722@qq.com

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Multivariate logistic regression analysis indicated that age and TGAb positivity were related to diminished ovarian reserve [OR=1.083(95%CI: 1.021~1.150), P=0.008; OR=1.159(95%CI: 1.034~1.301), P=0.011]. Subgroup analysis suggested that the positive TGAb and TPOAb were significantly correlated with AMH level in the 36-~40-year-old group (P<0.05). **Conclusion** The infertile women with diminished ovarian reserve have higher TGAb and TPOAb levels, and the diminishment in those aged 36~40 years might be related to the positive TGAb and TPOAb.

[**Key words**] infertile; ovarian reserve; thyroid peroxidase antibody; anti-Müllerian hormone

Supported by the Project of Maternal and Child Health Foundation (2022AMCHS002). Corresponding author: LI Xin, E-mail: 961213722@qq.com

不孕症在我国育龄期女性中的患病率已达12.5%[1]。随着生育年龄的推迟、社会压力的增加和二孩政策开放引发高龄生育患者比例的增加,因卵巢储备功能下降(diminished ovarian reserve,DOR)导致不孕的比例逐年增高,严重影响女性的身心健康[1]。目前已知非高龄的卵巢储备功能减退的病因主要分为遗传性因素、医源性因素、环境因素、免疫因素等,卵巢组织内的免疫紊乱直接或间接地参与卵泡的发育及闭锁过程,破坏卵巢功能,最终导致卵泡数量的减少和质量的下降[2-3]。

2023年中华医学会妇产科学分会绝经学组专家共识认为[4]:自身免疫功能紊乱可引起卵巢功能的损伤。自身免疫性甲状腺疾病是一种常见的自身免疫性疾病,该疾病均伴有甲状腺自身抗体的产生和甲状腺内淋巴细胞浸润,其中最常见的甲状腺自身抗体包括甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)[5]。既往研究表明,特发性低卵巢储备的妇女TPOAb阳性率更高[6],另有研究未能确定低卵巢储备与自身免疫性甲状腺抗体之间的关系[7]。为了验证甲状腺自身抗体与DOR之间是否存在相关性,本研究纳入年龄25~40岁卵巢储备功能减退女性及卵巢储备正常女性,比较纳入人群的抗苗勒氏管激素(anti-Müllerian hormone,AMH)及甲状腺抗体等相关血清学等指标,以期了解甲状腺功能及自身抗体与卵巢功能减退的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用病例-对照研究设计方案,选取2020年6-12月首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科就诊女性为研究对象。本研究已通过首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会审查(伦理审查批件号:2024-KY-093-01)。

纳入标准:①25~40岁;②规律性生活未避孕1年以上未孕[8];③完成了血清AMH、窦卵泡计数(antral follicle counting,AFC)、TGAb、TPOAb、甲状腺功能的检查。

排除标准:①多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等内分泌疾病引起月经失调者;②医源性、遗传性、感染性及其他自身免疫性疾病(主要包括:抗磷脂综合征、干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)。主要筛查项目:①病史询问及抗心磷脂抗体、狼疮抗凝物、抗β2糖蛋白Ⅰ、抗核抗体谱)导致卵巢储备减退者;②有生殖毒性药物、化疗药物、放疗的病史者;③具有严重肝、肾、心血管疾病、糖尿病等疾病。

1.2 研究方法

1.2.1 分析指标 对纳入的患者行血清AMH、甲状腺功能及TGAb、TPOAb检测,标本送至首都医科大学附属北京妇产医院内分泌化验室。月经期或黄体期行经阴道超声检查盆腔、子宫、卵巢情况,统计AFC。

1.2.2 分组设计 按AMH水平分组:目前临床上尚无DOR统一诊断标准,根据2022年《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》[9]中AMH<1.1 ng/mL提示DOR为依据,将AMH 1.1 ng/mL作为分组界值,按AMH水平将患者分为卵巢储备减退组(≤1.1 ng/mL)和卵巢储备正常(>1.1 ng/mL)组,分别比较2组患者的年龄、TGAb、TPOAb、体质量指数(body mass index,BMI)和促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)水平;

1.2.3 亚组分析 卵巢储备与年龄有关,为减少年龄影响,本研究对年龄进行了分层,分为25~30岁、>30~35岁、>35~40岁等3个年龄亚组,在不同年龄段之间比较卵巢储备不同2组的相关指标情况。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。研究中的计量资料均不服从正态分布,故均采用$M(P_{25},P_{75})$表示,使用Mann-Whitney U检验比较2组数据差异;计数资料以例(%)表示,组间分析使用χ^2检验,不满足χ^2检验的则使用Fisher确切概率检验。根据AMH不同将患者分为卵巢储备减退组和卵巢储备正常组,比较2组年龄、TGAb、TPOAb、BMI和TSH间差异,并将

单因素分析中差异有统计学意义的变量和临床认为可能与卵巢储备有相关性的变量纳入 Logistic 回归模型,进行多因素分析,筛选卵巢储备减退的独立影响因素。并进行不同年龄段的亚组分析,探索不同年龄段下 TSH、TPOAb、TGAb 与 AMH 的关联性。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象一般资料

共纳入女性患者 526 例,中位年龄 34.0(31.0,36.0)岁,BMI 水平为 22.6(20.3,26.2) kg/m^2。AFC 为 10(6,13)个,AMH 2.46(1.11,4.55) ng/mL。其中卵巢储备减退(AMH≤1.1 ng/mL)组 128 例(24.33%),卵巢储备正常(AMH>1.1 ng/mL)组 398 例(75.67%)。卵巢储备正常组比减退组年龄更小且 AFC 更多,差异具有统计学意义($P<0.001$),BMI 差异无统计学意义($P=0.216$),见表 1。

2.2 不同卵巢储备组一般临床资料的分布差异(单因素分析)

526 例患者的 TPOAb 为 39.6(30.7,47.9) U/mL,TGAb 为 15.7(0.4,22.7) U/mL,TSH 为 2.3(1.5,3.0) mIU/L。其中卵巢储备减退组 TPOAb 为 39.8(30.9,55.7) U/mL,TGAb 为 18.1(9.5,24.4) U/mL,TSH 为 2.2(1.5,2.9) mIU/L;其中卵巢储备正常组 TPOAb 为 39.6(30.5,47.2) U/mL,TGAb 为 15.0(2.3,22.5) U/mL,TSH 为 2.3(1.4,3.0) mIU/L 相较于临床上的一般正常水平[TPOAb(0,60) U/mL,TGAb(0,60) U/mL,TSH(0,4) mIU/L],本研究大部分患者都在正常范围之内。以超过正常水平上限为表达阳性,甲状腺抗体阳性女性有 84 例(16.0%),其中 TPOAb 阳性 68 例(12.9%),TGAb 阳性 56 例(10.6%),其中 40 例(7.6%)双抗体阳性。在卵巢储备正常组中,TPOAb 阳性 44 例(11.1%),TGAb 阳性 32 例(8.0%),TPOAb 和 TGAb 均为阳性 28 例(7.0%)。在卵巢储备减退组中,TPOAb 阳性 24 例(18.8%),TGAb 阳性 24 例(18.8%),TPOAb 和 TGAb 均阳性 12 例(9.4%)。相较于卵巢储备减退组,卵巢储备正常组的 TSH 更高,但差异无统计学意义($P=0.860$)。相较于卵巢储备正常组,卵巢储备减退组 TPOAb 阳性率和 TGAb 阳性率更高,差异存在统计学意义。见表 1。

2.3 卵巢储备减退影响因素的 Logistic 回归分析

建立 Logistic 回归模型,以 AMH 水平为因变量,以前述单因素分析(表 1)中 $P<0.05$ 的因素为自变量。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$,$\alpha_{入选}=0.05$。回归结果显示年龄、TGAb 变量被保留入回归模型。结果提示:年龄、TGAb 阳性和卵巢储备减退有关联($P<0.05$,$OR>1$)。见表 2。

表 1 不同卵巢储备组一般及临床资料比较[$M(P_{25},P_{75})$,例(%)]

指标	合计($n=526$)	卵巢储备正常组($n=398$)	卵巢储备减退组($n=128$)	Z/χ^2	P
既往妊娠史				2.466	0.291
是	224(42.6)	166(41.7)	58(45.3)		
否	302(57.4)	232(58.3)	70(54.7)		
既往生育史				1.561	0.458
是	38(7.2)	29(7.3)	9(7.0)		
否	488(92.8)	369(92.7)	119(93.0)		
年龄	34.0(31.0,36.0)	33.0(31.0,36.0)	36.0(34.0,37.0)	6.498	<0.001
BMI/(kg/m^2)	22.6(20.3,26.2)	23.1(20.3,26.6)	21.6(20.5,25.6)	1.238	0.216
TSH/(mIU/L)	2.3(1.5,3.0)	2.3(1.4,3.0)	2.2(1.5,2.9)	0.177	0.860
AFC/个	10(6,13)	11(8,14)	5(3,8)	6.049	<0.001
TPOAb				5.094	0.024
阴性	458 (87.1)	354 (88.9)	104 (81.2)		
阳性	68 (12.9)	44 (11.1)	24 (18.8)		
TGAb				11.678	0.001
阴性	470 (89.4)	366 (92.0)	104 (81.2)		
阳性	56 (10.6)	32 (8.0)	24 (18.8)		

表 2 卵巢储备减退影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.080	0.030	6.961	0.008	1.083	1.021~1.150
TGAb 阳性	0.148	0.059	6.388	0.011	1.159	1.034~1.301
TPOAb 阳性	0.007	0.004	2.752	0.097	1.007	0.999~1.015

2.4 不同年龄段不同卵巢储备组的甲状腺自身抗体对比

上述结果显示年龄是影响卵巢储备的显著影响因素。为减少年龄影响,进一步对年龄进行分层研究。按照年龄分为25~30岁组、>30~35岁组、>35~40岁组三个年龄段,其中各组患者例数分别为100、246、180例。其中,25~30岁组中,卵巢储备正常者92例,卵巢储备减退者8例;>30~35岁组中,卵巢储备正常者198例,卵巢储备减退者48例;>35~40岁组卵巢储备正常组112例,卵巢储备减退者68例。

统计3个年龄组中卵巢储备不同者甲状腺相关指标结果显示:25~30岁组中不同卵巢储备患者组间的TGAb阳性存在显著性差异($P=0.007$),>35~40岁组中不同卵巢储备患者组间的TPOAb阳性存在显著性差异($P<0.001$),TGAb阳性存在显著性差异($P=0.030$)。其它指标在各年龄组之间未见显著性差异(表3)。

2.5 不同年龄组的卵巢储备减退影响因素的Logistic回归分析

建立多因素非条件Logistic回归模型,以卵巢储备情况为因变量,以TPOAb阳性、TGAb阳性、TSH作为自变量。结果显示:>35~40岁年龄组中TGAb阳性与AMH分组的存在显著相关性($OR=6.89$,95%CI:2.20~21.57,$P=0.003$);TPOAb阳性与AMH分组也存在显著相关性($OR=8.86$,95%CI:2.20~35.61,$P=0.002$)。其余年龄组中TPOAb阳性、TGAb阳性及全年龄段TSH均与AMH分组的未存在显著关联($P>0.05$)。在进行Logistic回归分析时,由于25~30岁组内的TPOAb指标在AMH分类下没有观测值(即部分分类的频数为0),因此这两个变量未被包含在最终的回归模型中,见表4。

3 讨论

3.1 甲状腺抗体与卵巢储备的研究现状

卵巢储备功能减退指女性卵巢中可募集的卵泡数量和质量下降,导致生育能力下降和绝经趋势,严重影响患者的生殖健康和生活质量。因此,对于DOR患者亟须进行早期发现和预防,保护卵巢功能和提高生育功能。

AMH是卵巢窦前卵泡和小窦泡分泌的激素,可间接反映原始卵泡池的存量,可作为预测卵巢储备功能[10-12]稳定、良好的指标。本研究以AMH作为卵巢储备功能的评价指标[2,13]。依据2022年《卵巢储备功能减退临床诊治专家共识》,本研究将AMH≤1.1 ng/mL者纳入卵巢储备减退组,AMH>为1.1 ng/mL者纳入卵巢储备正常组。调查结果显示,不孕妇女卵巢储备功能下降占比约为24%。

表3 不同年龄组不同卵巢储备功能组比较结果[$M(P_{25},P_{75})$,例(%)]

指标	25~30岁($n=100$)			>30~35岁($n=246$)			>35~40岁($n=180$)		
	卵巢储备减退组($n=8$)	卵巢储备正常组($n=92$)	P	卵巢储备减退组($n=48$)	卵巢储备正常组($n=198$)	P	卵巢储备减退组($n=68$)	卵巢储备正常组($n=112$)	P
BMI/(kg/m^2)	23.8(17.6,30.1)	23.8(20.2,27.3)	0.839	23.2(21.1,25.6)	22.6(20.3,26.6)	0.361	21.3(20.3,22.9)	22.0(20.6,25.4)	0.036
TSH/(mIU/L)	2.4(2.0,2.8)	1.9(1.3,2.8)	0.154	2.0(1.4,2.9)	2.4(1.6,3.0)	0.909	2.2(1.6,2.8)	2.6(1.7,3.3)	0.157
TPOAb			0.591			0.657			<0.001
阴性	8(100.0)	80(87.0)		40(83.3)	170(85.9)		52(76.5)	108(96.4)	
阳性	0	12(13.0)		8(16.7)	28(14.1)		16(23.5)	4(3.6)	
TGAb			0.007			0.342			0.030
阴性	4(50.0)	84(91.3)		28(58.3)	130(65.7)		56(82.4)	104(92.9)	
阳性	4(50.0)	8(8.7)		20(41.7)	68(34.3)		12(17.6)	8(7.1)	

表4 不同年龄组不同卵巢储备功能组的Logistic回归结果

指标	25~30岁		>30~35岁		>35~40岁	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
TPOAb阳性	—	—	0.38(0.10~1.44)	0.155	8.86(2.20~35.61)	0.002
TGAb阳性	1.245(0.917~1.690)	0.159	3.70(0.96~14.27)	0.057	6.89(2.20~21.57)	0.003
TSH	1.59(0.89~5.49)	0.187	1.99(0.88~4.49)	0.097	1.08(0.29~3.99)	0.913

BUYUK 等[10]对 17 120 名 24~50 岁女性的 AMH 水平进行检测,结果显示 AMH 随年龄的增加而下降,尤其是在 35 岁后。本研究数据与上述研究基本一致:卵巢储备减退组中位年龄为 36.0(34.0,37.0)岁,卵巢储备正常组中位年龄为 33.0(31.0,36.0)岁,差异有统计学意义。由于本研究纳入人群多位于一线城市,存在生育年龄后推现象,因此两组患者的中位年龄均超过 30 岁。

目前认为约 20%的早发性 DOR 是由自身免疫引发的,与几乎所有的器官特异性自体免疫疾病相关,包括糖尿病、桥本氏甲状腺炎、干燥综合征、类风湿性关节炎等。其中,甲状腺疾病是最为高发的原因[14-15]。2016 年欧洲生殖与胚胎协会的相关指南认为甲状腺自身免疫性疾病是免疫性 DOR 最常见的原因[6]。迄今为止,自身免疫性甲状腺疾病与 DOR 的发病机制尚不清楚[16],部分 DOR 患者的卵巢组织呈现炎性反应,而自身免疫性甲状腺疾病存在高达 20%的卵巢炎性反应,30%~40%的早发性 DOR 女性显示甲状腺抗体呈阳性[6,17]。但也有学者认为,在甲状腺抗体升高的群体中,DOR 的患者比例未有明显升高[18-20]。既往研究表明[6,21-23],甲状腺抗体 TPOAb 和 TGAb 与卵巢储备功能下降有关。也有少数学者[7,24]认为 TPOAb 和 TGAb 与女性卵巢储备无关。在本研究中,与卵巢储备正常组相比,DOR 组患者的 TPOAb 和 TGAb 阳性率较高,存在显著性差异。为减少混杂因素的影响,将相关变量纳入 Logistic 回归模型,对数据进行多因素分析显示,TGAb 阳性与卵巢储备功能减退存在显著相关性。

WANG 等[25]研究发现单纯性 TPOAb 阳性可能对 28~35 岁不孕女性有更大的影响,但此研究中仅对数据进行了单因素分析,这种差异是否受混杂因素的影响尚未可知。为排除年龄导致的差异,本研究对数据进行年龄分层,并进行了 Logistic 回归分析排除混杂因素,结果提示在>35~40 岁年龄组中,TGAb 阳性及 TPOAb 阳性与卵巢储备减退存在显著相关性。

本研究与其他研究的结论存在差异,究其原因可能与所涉及的人群类型有关,本研究的对象为中国北方地区年龄 25~40 岁的不孕妇女。此外,不同的研究选择了不同的参数来测量卵巢储备,如 AMH、AFC、基础内分泌等。不同的参数可能会导致分析结果的偏差。本研究选择相对稳定且易量化的指标 AMH 作为卵巢储备的评价标准。

3.2 甲状腺抗体阳性对卵巢的影响

MONTELEONE 等[26]研究发现患有自身免疫性甲状腺疾病的女性,其卵巢卵泡液中存在抗甲状腺抗体,且水平与血清抗体水平呈明显正相关,而 TPOAb 和 TGAb 可以通过血液-卵泡屏障并形成毒性环境损害卵子。另外,TPOAb 与 Th1 免疫、自然杀伤(natural killer cell,NK)细胞免疫有关,患有自身免疫性甲状腺疾病的女性存在免疫失调,体内非器官特异性抗体较其他女性比例更高,而卵巢是免疫性抗体的攻击目标,而这些免疫性抗体会进一步损害卵母细胞,引发卵巢储备功能下降[27]。甲状腺自身抗体还会导致体内自由基的过量产生,在患有自身免疫性甲状腺疾病的女性中观察到氧化应激标记物的增加和抗氧化系统的损伤,从而导致卵巢内各时期的卵泡损伤和卵巢储备下降[28-29]。

本研究为病例-对照研究,由于样本来源存在一定局限,结果可能存在偏倚,需要进一步的前瞻性研究或大样本数据分析验证结果。此外,关于甲状腺自身免疫抗体导致卵巢储备功能下降的机制未深入探讨,有待进一步开展基础研究。

综上所述,本研究结果提示,在>35~40 岁的不孕女性患者中,TGAb 阳性和 TPOAb 阳性与 AMH 的下降有关,TGAb 阳性和 TPOAb 阳性可能是不孕妇女卵巢储备功能减退的原因之一。因此,在日常临床工作中,应注意甲状腺抗体的情况,并警惕其对卵巢储备功能的影响。

参考文献:

[1] 黄娴, 朱玲, 曹蕾, 等. 岭南罗氏妇科诊治不孕症的特色[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4843-4846.
HUANG X, ZHU L, CAO L, *et al*. Characteristics of Lingnan LUOs' gynaecology in treating infertility[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(10): 4843-4846.

[2] KIRSHENBAUM M, ORVIETO R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(11): 2207-2215. DOI: 10.1007/s10815-019-01572-0.

[3] KRASSAS G, KARRAS S N, PONTIKIDES N. Thyroid diseases during pregnancy: a number of important issues[J]. Hormones, 2015, 14(1): 59-69. DOI: 10.1007/BF03401381.

[4] 中华医学会妇产科学分会绝经学组, 吴洁, 郁琦, 任慕兰, 等. 早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023版)[J]. 中华妇产科杂志, 2023, 9(10): 721-728.

Menopause Subgroup of Chinese Society of Obstetrics and Gynecology of Chinese Medical Association. WU J, REN M L, *et al*. Consensus of clinical diagnosis and treatment of premature ovarian insufficiency (2023)[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2023, 9(10): 721-728.

[5] AYESHA, JHA V, GOSWAMI D. Premature ovarian failure: an association with autoimmune diseases[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): QC10-QC12. DOI: 10.7860/JCDR/2016/22027.8671.

[6] 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. DOI: 10.1089/thy.2017.0139.

[7] POLYZOS N P, SAKKAS E, VAIARELLI A, *et al*. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values[J]. Hum Reprod, 2015, 30(7): 1690-1696. DOI: 10.1093/humrep/dev089.

[8] 陈子江, 刘嘉茵, 黄荷凤, 等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 5(8): 505-511.
CHEN Z J, LIU J Y, HUANG H F, *et al*. Guideline on diagnosis of infertility[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2019, 5(8): 505-511.

[9] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组, 田秦杰. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2022, 8(4): 425-434. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.
Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis&Management of Diminished Ovarian Reserve, Reproductive Endocrinology &Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation of Chinese Preventive Medicaine Association, TIAN Q J. Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve[J]. J Reprod Med, 2022, 8(4): 425-434. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.04.001.

[10] BUYUK E, SEIFER D B, ILLIONS E, *et al*. Elevated body mass index is associated with lower serum anti-Mullerian hormone levels in infertile women with diminished ovarian reserve but not with normal ovarian reserve[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7): 2364-2368. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.081.

[11] LA MARCA A, SIGHINOLFI G, PAPALEO E, *et al*. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57005. DOI: 10.1371/journal.pone.0057005.

[12] MAGRI F, SCHENA L, CAPELLI V, *et al*. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2015, 13(1): 106. DOI: 10.1186/s12958-015-0103-3.

[13] 荣长仙, 付冲, 黄楠, 等. 抗缪勒管激素、雌二醇、窦卵泡数对不同海拔女性卵巢储备功能的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2023, 9(1): 89-90. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2023.01.031.
RONG C X, FU C, HUANG N, *et al*. Clinical study on anti-müllerian hormone, estradiol and antral follicle counting on ovarian reserve function of women at different altitudes.[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2023, 9(1): 89-90. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2023.01.031.

[14] 王玉尧, 田国钰, 张海清. 自身免疫性甲状腺炎与原发性干燥综合征关系的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(5): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220630-01449.
WANG Y R, TIAN G Y, ZHANG H Q. Research progress on the relationship between autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome[J]. Nat Med J China, 2023, 103(5): 383-386. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220630-01449.

[15] 王嘉伟, 奚庆华. 自身免疫性甲状腺疾病对女性生育功能影响的研究进展[J]. 南通大学学报(医学版), 2022, 8(3): 261-264. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2022.03.014.
WANG J W, XI Q H. Research progress on the effect of autoimmune thyroid diseases on female reproductive function[J]. J Nantong Univ Med Sci, 2022, 8(3): 261-264. DOI: 10.16424/j.cnki.cn32-1807/r.2022.03.014.

[16] COLELLA M, CUOMO D, GIACCO A, *et al*. Thyroid hormones and functional ovarian reserve: systemic *vs*. peripheral dysfunctions[J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1679. DOI: 10.3390/jcm9061679.

[17] KOŠIR POGAČNIK R, MEDEN VRTOVEC H, VIZJAK A, *et al*. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency[J]. Int J Fertil Steril, 2014, 7(4): 281-290.

[18] WEGHOFER A, BARAD D H, DARMON S, *et al*. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity?[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1): 26. DOI: 10.1186/s12958-016-0162-0.

[19] GRIGORYAN O R, KRASNOVSKAYA N S, MIKHEEV R K, *et al*. Relationship of the ovarian reserve with autoimmune thyroid diseases in the reproductive period[J]. Ter Arkh, 2019, 91(10): 14-18. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000095.

[20] OSUKA S, IWASE A, GOTO M, *et al*. Thyroid autoantibodies do not impair the ovarian reserve in euthyroid infertile women: a cross-sectional study[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(7): 537-542. DOI: 10.1055/a-0637-9430.

[21] KOREVAAR T I M, MÍNGUEZ-ALARCÓN 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. DOI: 10.1089/thy.2017.0582.

[22] BAHRI S, TEHRANI F R, AMOUZGAR A, *et al*. Overtime trend of thyroid hormones and thyroid autoimmunity and ovarian reserve: a longitudinal population study with a 12-year follow up[J]. BMC Endocr Disord, 2019, 19(1): 47. DOI: 10.1186/s12902-019-0370-7.

[23] HSIEH Y T, HO J Y P. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency-a nationwide Health Insurance Research Database study[J]. Hum Reprod, 2021, 36(6): 1621-1629. DOI: 10.1093/humrep/deab025.

[24] AKıN E Ö, AYCAN Z. Evaluation of the ovarian reserve in adolescents with Hashimoto's thyroiditis using serum anti-müllerian hormone levels [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10(4): 331-335. DOI: 10.4274/jcrpe.0047.

[25] WANG X P, DING X F, XIAO X, *et al*. An exploration on the influence of positive simple thyroid peroxidase antibody on female infertility[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(4): 3077-3081. DOI: 10.3892/etm.2018.6561.

[26] MONTELEONE P, PARRINI D, FAVIANA P, *et al*. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis[J]. AJRI, 2011, 66(2): 108-114. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x.

[27] KIM N Y, CHO H J, KIM H Y, *et al*. Thyroid autoimmunity and its association with cellular and humoral immunity in women with reproductive failures[J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65(1): 78-87. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00911.x.

[28] HASEGAWA Y, KITAHARA Y, OSUKA S, *et al*. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis[J]. Reprod Med Biol, 2022, 21(1): e12427. DOI: 10.1002/rmb2.12427.

[29] 张硕. 自身免疫性甲状腺疾病与卵巢储备功能的关系[D]. 济南:山东大学, 2022. DOI:10.27272/d.cnki.gshdu.2022.000746.
ZHANG S. The association between autoimmune thyroid diseases and ovarian reserve [D]. Jinan: Shandong University, 2022. DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2022.000746.

(**收稿**:2024-05-30;**修回**:2024-07-14)

(编辑 李 玥)