

本文引用:张育婧,范晶晶,丘文漪,等. 甲状腺自身免疫抗体和促甲状腺激素对行体外受精/卵胞浆内单精子注射患者妊娠结局的影响[J]. 新乡医学院学报,2020,37(5):448-452. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.05.012.

【临床研究】

甲状腺自身免疫抗体和促甲状腺激素对行体外受精/卵胞浆内单精子注射患者妊娠结局的影响

张育婧, 范晶晶, 丘文漪, 李红然, 梁琳琳, 于 岚, 王 璐, 何巧花
(河南大学人民医院,河南省人民医院生殖中心,河南 郑州 450003)

摘要: **目的** 探究甲状腺自身抗体(ATA)与血清促甲状腺激素(TSH)对体外受精/卵胞浆内单精子注射(IVF/ICSI)患者妊娠结局的影响。**方法** 选择2016年9月至2017年12月在河南省人民医院生殖中心首次接受IVF/ICSI助孕的1221例患者为研究对象,根据血清TSH水平(以 $2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 为分界)及ATA状态将患者分为4组。A组($n=649$): $0.3\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} < 2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, ATA(-);B组($n=106$): $0.3\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} < 2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, ATA(+);C组($n=378$): $2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} \leq 4.2\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, ATA(-);D组($n=88$): $2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} \leq 4.2\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, ATA(+).比较4组患者的基本资料和临床妊娠结局。**结果** 4组患者的促性腺激素(Gn)总剂量、Gn应用时间、人绒毛膜促性腺激素(HCG)日雌二醇、HCG日孕激素、移植日内膜厚度、获卵数、受精卵数、正常卵裂数、移植胚胎数、受精率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),4组患者种植率、临床妊娠率、多胎率、早期流产率、晚期流产率及活产率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。Logistic回归分析显示,TSH、ATA(+)均与临床妊娠、多胎妊娠、流产(早期流产、晚期流产)、活产无关($P>0.05$)。**结论** 患者在IVF/ICSI助孕治疗前血清TSH为 $2.5 \sim 4.2\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 且ATA(+)时,对临床妊娠结局无影响。

关键词: 甲状腺抗体;促甲状腺激素;体外受精/卵胞浆内单精子注射;不孕;流产
中图分类号: R711.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2020)05-0448-05

Effect of thyroid autoimmune antibody and thyroid stimulating hormone on pregnancy outcomes of patients undergoing *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection

ZHANG Yujing, FAN Jingjing, QIU Wenyi, LI Hongran, LIANG Linlin, YU Lan, WANG Lu, HE Qiaohua
(Department of Reproductive Center, the People's Hospital of Henan University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of antithyroid antibodies (ATA) and serum thyroid stimulating hormone (TSH) on pregnancy outcome of patients who underwent *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). **Methods** One thousand two hundred and twenty-one patients who received IVF/ICSI in the Reproductive Center of Henan Provincial People's Hospital from September 2016 to December 2017 were selected as the study subjects. The patients were divided into four groups according to the serum level of TSH and ATA status. Group A ($n=649$): $0.3\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} < 2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ and ATA(-); Group B ($n=106$): $0.3\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} < 2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ and ATA(+); Group C ($n=378$): $2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} \leq 4.2\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ and ATA(-); Group D ($n=88$): $2.5\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{TSH} \leq 4.2\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ and ATA(+). The differences in clinical data and pregnancy outcome were analyzed among the four groups. **Results** There was no significant difference in the total dose of gonadotropin (Gn), the total days of using Gn, estradiol on the human chorionic gonadotropin progesterone (HCG) day, progesterone on HCG day, the thickness of endometrium on the transplantation day, the number of eggs obtained, the number of fertilized eggs, the number of normal cleavage, the number of transferred embryos and the rate of fertilization among the four groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the implantation rate, fertilization rate, clinical pregnancy rate, multiple pregnancy rate, implantation rate, early abortion rate, late abortion rate and live birth rate among the four groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that TSH and ATA(+) were not related to clinical

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.05.012
收稿日期:2019-07-01
基金项目:河南省科技攻关项目(编号:182102310134)。
作者简介:张育婧(1994-),女,河南南阳人,硕士研究生在读,研究方向:生殖免疫。
通信作者:何巧花(1981-),女,河南周口人,博士,副主任医师,研究方向:生殖免疫;E-mail:380870370@qq.com。

pregnancy,multiple pregnancy,early abortion rate,late abortion rate and live birth($P>0.05$). **Conclusion** The serum level of TSH is $2.5-4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ and ATA (+) can not effect the clinical pregnancy outcome of patients undergoing IVF/ICSI.

Key words: antithyroid antibody;thyroid stimulating hormone;in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection;infertility;abortion

近年研究表明,甲状腺功能减退孕妇发生子痫前期、围产期死亡及早产的风险增加^[1],其与复发性流产的相关性也成为研究热点。甲状腺自身抗体(antithyroid antibody,ATA)是导致孕期甲状腺功能减退的重要危险因素,当 $2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq$ 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH) $\leq 4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 且ATA(+)时,其对临床妊娠的影响存在一定争议性^[2-4]。2017年美国甲状腺协会认为ATA(+)伴TSH $>2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 但低于妊娠期参考值范围上限的妊娠患者^[5],是否需要予以一定的治疗证据等级不足,尚需进一步研究。行体外受精/卵胞浆内单精子注射(in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection,IVF/ICSI)助孕的患者,由于促排卵药物和人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)的应用可能会影响TSH水平,TSH水平可能会短暂升高甚至超过 $4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$,造成亚临床甲状腺功能减退状态,甚至进一步发展为甲状腺功能减退。因此,本研究回顾性分析在河南省人民医院生殖中心首次接受IVF/ICSI助孕患者的临床资料,旨在研究ATA(+)合并 $2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq\text{TSH}\leq 4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 患者,给予IVF/ICSI助孕后的妊娠结局,以了解该类患者助孕前是否需要进行治疗,避免过度治疗,达到合理诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年9月至2017年12月在河南省人民医院生殖中心首次接受IVF/ICSI助孕的患者为研究对象。病例纳入标准:(1)血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT₃) $2.0\sim 4.4\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,血清游离甲状腺素(free thyroxine,FT₄) $0.9\sim 1.7\text{ pmol}\cdot\text{L}^{-1}$,TSH $0.3\sim 4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$ 在正常范围内,既往无其他甲状腺疾病史;(2)新鲜周期胚胎移植;(3)采用常规长方案或拮抗剂方案进行促排卵。排除标准:(1)女方子宫畸形,宫腔粘连;(2)男女双方染色体异常;(3)接受供卵助孕。根据血清TSH与ATA[甲状腺过氧化物酶抗体(antithyroidperoxide antibody,TPO-Ab) $\geq 34\ 000\text{ IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 或甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,TG-Ab) $\geq 115\ 000\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,符合1项即为ATA(+)]水平将患者分为4组。A组: $0.3\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq$

TSH $<2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$,ATA(-);B组: $0.3\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq$ TSH $<2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$,ATA(+);C组: $2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq$ TSH $\leq 4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$,ATA(-);D组: $2.5\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}\leq$ TSH $\leq 4.2\text{ mU}\cdot\text{L}^{-1}$,ATA(+)。本研究共纳入1 221例患者,A组649例,B组106例,C组378例,D组88例。A组:患者年龄 $21\sim 47(31.5\pm 5.1)$ 岁;体质量指数(body mass index,BMI) $16.4\sim 37.5(23.3\pm 3.9)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;不孕时间: $0.5\sim 19.0(4.0\pm 3.0)$ a;基础卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)水平 $1.5\sim 24.7(7.3\pm 2.9)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础黄体生成素(luteinizing hormone,LH)水平 $1.0\sim 24.4(5.4\pm 3.4)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础雌二醇(estradiol,E₂)水平 $8.4\sim 81.1(41.4\pm 28.4)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$;抗缪勒管激素(anti-Müllerian hormone,AMH) $0.03\sim 21.13(4.31\pm 3.50)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;基础窦卵泡计数(basic antral follicle count,AFC) $2\sim 40(12.0\pm 6.2)$ 个。B组:患者年龄 $22\sim 46(31.2\pm 4.7)$ 岁;BMI $17.6\sim 33.7(23.2\pm 3.6)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;不孕时间 $0.5\sim 16.0(3.5\pm 2.7)$ a;基础FSH水平 $2.1\sim 12.7(6.8\pm 1.9)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础LH水平 $1.0\sim 19.2(5.2\pm 4.2)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础E₂水平 $5.0\sim 88.5(41.6\pm 22.4)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$;AMH $0.50\sim 13.10(4.00\pm 2.90)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;AFC $1\sim 24(11.4\pm 5.7)$ 个。C组:患者年龄 $22\sim 45(31.1\pm 4.6)$ 岁;BMI $16.7\sim 35.2(23.5\pm 3.6)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;不孕时间 $1.0\sim 19.0(4.1\pm 2.9)$ a;基础FSH水平 $1.1\sim 16.1(7.2\pm 2.0)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础LH水平 $0.6\sim 24.6(5.4\pm 5.4)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础E₂水平 $5.0\sim 99.0(39.9\pm 37.0)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$;AMH $0.10\sim 20.40(4.11\pm 3.40)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;AFC $1\sim 24(11.4\pm 5.8)$ 个。D组:患者年龄 $23\sim 45(31.7\pm 5.0)$ 岁;BMI $18.1\sim 37.5(23.5\pm 3.5)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$;不孕时间 $0.5\sim 12.0(3.4\pm 2.5)$ a;基础FSH水平 $1.4\sim 13.4(7.4\pm 2.0)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础LH水平 $0.9\sim 20.1(5.5\pm 2.9)\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$;基础E₂水平 $15.5\sim 80.7(41.1\pm 17.0)\text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$;AMH $0.41\sim 14.70(4.60\pm 3.01)\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;AFC $2\sim 24(10.6\pm 5.3)$ 个。4组患者的年龄、BMI、不孕时间、FSH、LH、AMH、AFC等比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 患者均在IVF/ICSI治疗前进行常规体检,行“长方案”或“拮抗剂方案”控制性促排卵,待

卵泡生长到至少 3 个卵泡直径 ≥ 18 mm 时,以绒促性素针(每支 2 000 IU,中国丽珠医药公司,国药准字 H44020673)4 000 ~ 10 000 IU 扳机后 34 ~ 36 h 在 B 超引导下常规取卵,进行 IVF/ICSI 助孕。取卵后 3 d 胚胎移植,移植术后 14 d 检测血 HCG 水平,术后 28 d 采用阴道 B 超查看孕囊生长情况及孕囊位置,术后 35 d 阴道 B 超监测胎心,并对患者妊娠结局进行随访。

1.3 观察指标

1.3.1 促排卵指标 (1)记录患者内膜厚度,获卵数、受精卵子数、移植胚胎数及促性腺激素(gonadotropin, Gn)总剂量;(2)使用 Gn 的总时间。

1.3.2 妊娠结局指标 (1)记录患者的移植周期数、孕囊个数、多胎妊娠周期数、临床妊娠周期数、早期流产周期数、晚期流产周期数、活产周期数;(2)计算受精率、种植率、多胎率、临床妊娠率、早期流产率、晚期流产率及活产率。受精率=受精卵子数/获卵数 $\times 100\%$,种植率=孕囊个数/移植胚胎个数 $\times 100\%$,多胎率=多胎妊娠周期数/临床妊娠周期

数 $\times 100\%$,临床妊娠率=临床妊娠周期数/移植周期数 $\times 100\%$,早期流产率=早期流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$,晚期流产率=晚期流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$,活产率=分娩活婴的周期数/移植周期数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 Kruskal Wallis 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;以 TSH,ATA 为协变量,对妊娠结局进行 logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者促排卵指标比较 结果见表 1。4 组患者的 Gn 总剂量、Gn 应用时间、HCG 日 E₂、HCG 日孕激素(progesterone, P)、移植日内膜厚度、平均获卵数、平均受精数、正常卵裂数、平均移植胚胎数、受精率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组患者促排卵指标比较

Tab.1 Comparison of ovulation induction indexes of patients in each group					($\bar{x} \pm s$)
指标	A 组($n = 649$)	B 组($n = 106$)	C 组($n = 378$)	D 组($n = 88$)	P
Gn 总剂量/U	2 332.3 \pm 963.6	2 327.2 \pm 852.9	2 398.5 \pm 1016.7	2 258.4 \pm 896.8	0.736
Gn 应用时间/d	11.3 \pm 2.7	11.1 \pm 2.3	11.3 \pm 2.9	11.1 \pm 2.9	0.911
HCG 日 E ₂ / (ng \cdot L ⁻¹)	1 513.0 \pm 805.5	1 554.8 \pm 784.5	1 434.2 \pm 902.6	1 478.6 \pm 781.4	0.195
HCG 日 P/(ng \cdot L ⁻¹)	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.2	0.227
移植日内膜厚度/mm	10.9 \pm 2.6	11.0 \pm 2.8	11.0 \pm 2.9	11.4 \pm 2.9	0.382
获卵数/个	8.0 \pm 3.6	8.2 \pm 3.4	7.7 \pm 3.7	7.9 \pm 3.4	0.436
受精数/个	6.7 \pm 3.2	6.8 \pm 3.0	6.3 \pm 3.4	6.3 \pm 3.1	0.139
正常卵裂数/个	4.7 \pm 2.6	4.9 \pm 2.4	4.6 \pm 2.8	4.5 \pm 2.3	0.490
移植胚胎数					
1 个/例(%)	115(17.7)	20(18.9)	70(18.5)	19(21.6)	0.846
2 个/例(%)	534(82.3)	86(81.1)	308(81.5)	69(78.4)	0.846

2.2 4 组患者妊娠结局比较 结果见表 2。4 组患者种植率、临床妊娠率、多胎率、早期流产率、晚期流产率及活产率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 各组患者妊娠结局的比较

Tab.2 Comparison of pregnancy outcomes of patients in each group

组别	n	受精/个(%)	种植/个(%)	临床妊娠/例(%)	多胎/例(%)	早期流产/例(%)	晚期流产/例(%)	活产/例(%)
A 组	649	4 318(83.1)	579(48.9)	445 (68.6)	106 (23.8)	59(13.3)	18 (4.0)	363 (55.9)
B 组	106	718(83.0)	101(52.6)	75 (70.8)	25 (33.3)	10 (13.3)	3 (4.0)	62 (58.5)
C 组	378	2 375(81.6)	322(47.1)	252 (66.7)	59 (23.4)	39 (15.5)	9 (3.6)	196 (51.9)
D 组	88	554(79.5)	71(45.2)	58 (65.9)	15 (25.9)	9 (15.5)	1 (1.7)	47 (53.4)
χ^2		7.137	2.613	0.951	3.458	0.787	-	2.309
P		0.068	0.455	0.813	0.326	0.853	0.928 ^a	0.511

注: - :无数据;a:Fisher 确切概率法。

2.3 各组患者妊娠结局 logistic 回归分析 结果见表 3。以妊娠结局二分类为因变量, TSH 与 ATA 做协变量纳入 logistic 回归方程得出, TSH 与临床妊

娠、多胎妊娠、流产(早期流产、晚期流产)、活产无关($P > 0.05$)。ATA(+)与临床妊娠、多胎妊娠、流产(早期流产、晚期流产)、活产无关($P > 0.05$)。

表3 各组患者妊娠结局 logistic 回归分析

Tab.3 Logistic regression analysis of pregnancy outcome in each group

指标	TSH≥2.5 mU · L ⁻¹			ATA(+)		
	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% 可信区间	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% 可信区间
临床妊娠率	0.839	0.984	(0.842,1.150)	0.213	1.292	(0.863,1.935)
多胎妊娠率	0.510	1.070	(0.875,1.308)	0.111	1.458	(0.917,2.317)
早期流产率	0.274	0.873	(0.684,1.114)	0.736	1.107	(0.612,2.003)
晚期流产率	0.834	1.050	(0.667,1.653)	0.550	0.687	(0.200,2.359)
活产率	0.506	1.050	(0.909,1.214)	0.241	1.245	(0.863,1.796)

注:调整因素为 TSH、ATA(+)或(-)、母亲年龄、体质量指数、不孕年限、基础 FSH、AMH、AFC 水平。

3 讨论

甲状腺激素可通过内分泌轴影响生殖系统,也可协同 FSH 调节颗粒细胞的增殖、分化及凋亡等^[6]。TSH 是垂体分泌的促进甲状腺分泌甲状腺素的一种激素,其受体在女性卵巢、子宫内膜中均存在,也是卵泡发育的关键激素,它的升高和降低直接影响卵泡发育和临床妊娠。血 β-HCG 与 TSH 有相似的蛋白结构,可促进 T₃、T₄ 的分泌。妊娠后血清中β-HCG水平的改变可能会影响 TSH,因此,不孕症患者治疗前血清 TSH 阈值可能不同于普通孕妇。近年来,有学者提出 TSH 升高时(TSH > 2.5 mU · L⁻¹),患者流产率较高^[7-8],而且临床妊娠率降低^[9]。2017 年美国生殖医学协会认为,目前尚无足够数据证实血清 TSH 值在 2.5 ~4.0 mU · L⁻¹ 时与不良妊娠结局相关。本研究发现,不孕症患者行 IVF/ICSI 助孕时无论 ATA(+)还是 ATA(-),TSH 在 0.3 ~4.2 mU · L⁻¹ 时,各组患者的种植率、临床妊娠率、流产率、活产率比较差异均无统计学意义,这与其他学者等^[2,10-13]的研究结果一致,也符合 CHAI 等^[12]、NAZARPOVR 等^[14]、GOLDBERG 等^[15]研究的血清 TSH 在 2.5 ~4.2 mU · L⁻¹ 时使用左甲状腺素钠片不能改善患者妊娠结局的结论。可见血清 TSH 值在 2.5 ~4.2 mU · L⁻¹ 不影响 IVF/ICSI 患者妊娠结局。

甲状腺激素的合成需要过氧化物酶和甲状腺球蛋白的参与,ATA 可能会影响甲状腺激素的合成,诱导慢性淋巴细胞甲状腺化,导致甲状腺功能的破坏和丧失。ATA 主要通过以下几个方面影响妊娠:(1)ATA(+)患者血清 γ-干扰素的水平增加而转化生长因子-β₁ 的水平降低,自身免疫的异常能够影响妊娠^[16];(2)ATA(+)可能通过改变甲状腺功能影响受孕或造成妊娠丢失;但有研究发现,ATA(+)发生率随年龄增加而增高^[2],因此,妊娠丢失风险增加也可能是因为年龄增加引起的,而并非

ATA(+)导致的。本研究中各组患者年龄比较差异无统计学意义,考虑 ATA(+)与年龄无相关性。有学者认为,ATA(+)患者流产率高^[17],临床妊娠率低,活产率低^[18],这与本研究不符。本研究根据 ATA、TSH 水平将患者分为 4 组,结果发现,各组患者临床妊娠率、流产率、活产率、多胎率比较差异无统计学意义,ATA(+)不影响 IVF/ICSI 患者的妊娠结局,这与 UNUANE 等^[2]、POPPE 等^[3]、KARACAN 等^[19]的研究结果一致,提示甲状腺功能正常患者,无论 ATA 是否为(+),都不影响妊娠结局,不应干预,避免造成不良后果^[2]。

MONTELEONE 等^[17]研究发现,ATA(+)患者受精率低,与本研究 ATA(+)不影响患者受精率结论不符,分析原因,考虑可能是 MONTELEONE 等^[17]的研究样本量较小,抽样误差造成的。本研究中各项促排卵指标,如 Gn 总剂量和天数,HCG 日 E₂ 和 P 值等各组间比较差异均无统计学意义,说明甲状腺功能正常患者 TSH 与 ATA 不影响患者的促排效果;这与 ZHONG 等^[20]人的研究结论相符。但 REVELLI 等^[21]研究发现,未接受任何治疗的 ATA(+)患者的卵巢对促排卵的反应性显著低于接受左甲状腺素钠片联合泼尼松等辅助治疗的患者。因此 2.5 mU · L⁻¹ ≤ TSH ≤ 4.2 mU · L⁻¹ 合并 ATA(+)是否影响促排卵的效果,还需更大样本量的随机对照研究。

本研究样本量相对大,减少了抽取样本所造成的误差和偏倚。虽然部分患者存在基础性激素和 AMH 的缺失,但缺失数少于总样本量的 10%,不影响对妊娠结局的分析。不孕患者病因复杂,并非单一因素引起,本研究未区分不孕症病因,忽略了不同不孕症病因对妊娠结局的影响。

在 IVF/ICSI 助孕治疗前,患者血清 TSH 在 2.5 ~4.2 mU · L⁻¹ 且 ATA(+)时,不影响患者临床妊娠结局,临床上不应对此类患者进行相关治疗,以防过度治疗增加患者经济负担或造成严重不良后果。

参考文献:

[1] VAN DEN BOOGAARD E, VISSENBERG R, LAND J A, *et al.* Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review [J]. *Hum Reprod Update*, 2011, 17(5): 605-619.

[2] UNUANE D, VELKENIERS B, BRAVENBOER B, *et al.* Impact of thyroid autoimmunity in euthyroid women on live birth rate after IUI [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(4): 1-8.

[3] POPPE K, AUTIN C, VELTRI F, *et al.* Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(5): 1755-1766.

[4] LUKASZUK K, KUNICKI M, KULWIKOWSKA P, *et al.* The impact of the presence of antithyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyreotropine levels [J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(12): 1335-1343.

[5] ALEXANDER E K, PEARCE E N, BRENT G A, *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(3): 315-389.

[6] SWELLAM M, KHAIAL A, MOSA T, *et al.* Anti-mullerian and androgens hormones in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF/ICSI [J]. *Iran J Reprod Med*, 2013, 11(11): 883-890.

[7] NEGRO R, SCHWARTZ A, GISMONDI R, *et al.* Increased regnancy 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(9): E44-E48.

[8] KIANPOUR M, AMINORROAYA A, AMINI M, *et al.* Thyroid-stimulating hormone (TSH) serum levels and risk of spontaneous abortion: a prospective population-based cohort study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(1): 163-169.

[9] ANGELA F, GIORGIO G, DANIELA R, *et al.* Thyroid function in infertile patients undergoing assisted reproduction [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2014, 70(4): 336-341.

[10] SEUNG DAMRONG A, STEINER A Z, GRACIA C R, *et al.* Pre-conceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(5): 843-850.

[11] KARMON A E, MARIA B, CHAVARRO J E, *et al.* Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women [J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(1): 258-263.

[12] CHAI J, YEUNG W Y, LEE C Y, *et al.* Live birth rates following *in vitro* fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(1): 122-127.

[13] PLOWDEN T C, SCHISTERMAN E F, SJAARDA L A, *et al.* Sub-clinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(6): 2358-2365.

[14] NAZARPOUR S, RAMEZANI T F, SIMBAR M, *et al.* Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 103(3): 926-935.

[15] GOLDBERG A S, SUJANA KUMAR S, GREENBLATT E, *et al.* Delaying thyroxine until positive beta-human chorionic gonadotropin is safe for patients receiving fertility therapy: applying new ATA guidelines to subclinical hypothyroidism [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(3): 299-303.

[16] LU H, HUANG Y, XIN H, *et al.* The expression of cytokines IFN-gamma, IL-4, IL-17A, and TGF-beta1 in peripheral blood and follicular fluid of patients testing positive for anti-thyroid autoantibodies and its influence on *in vitro* fertilization and embryo transfer pregnancy outcomes [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(11): 933-939.

[17] MONTELEONE P, PARRINI D, FAVIANA P, *et al.* Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 66(2): 108-114.

[18] BUSNELLI A, PAFFONI A, FEDELE L, *et al.* The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 775.

[19] KARACAN M, ALWAEELY F, CEBI Z, *et al.* Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women [J]. *Reprod Biomed Online*, 2013, 27(4): 376-380.

[20] ZHONG Y P, YING Y, WU H T, *et al.* Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following *in vitro* fertilization and embryo transfer [J]. *Int J Med Sci*, 2012, 9(2): 121-125.

[21] REVELLI A, CASANO S, PIANE D L, *et al.* A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7(1): 1-6.

(本文编辑:孟 月)