

· 论 著 ·

多囊卵巢综合征与自身免疫性甲状腺炎 内分泌代谢特征的相关性

刘桂治¹, 赵红莉², 周旋¹, 李明友¹, 林茂锐¹, 曹东林¹

1 广东省第二人民医院检验科, 广东 广州 510317; 2 广东省第二人民医院内分泌科, 广东 广州 510317

摘要: **目的** 研究多囊卵巢综合征(PCOS)与自身免疫性甲状腺炎(AIT)甲状腺功能、糖脂代谢、性激素等内分泌特征的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2018 年 4 月就诊的 PCOS 患者 67 例为对照组,选取同期 PCOS 伴 AIT 患者 67 例为观察组,检测两组相关指标。(1)甲状腺功能及免疫指标:血清促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)及甲状腺过氧化物酶抗体(Tpo-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab);(2)性激素指标:卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、催乳素(PRL)及睾酮(T);(3)脂类代谢指标:血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、载脂蛋白 A(apoA)、载脂蛋白 B(apoB)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);(4)糖代谢指标:空腹血糖(FBG)、血清空腹胰岛素(FINS)并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);并比较两组各指标的差异。**结果** PCOS 伴 AIT 患者的血清 LH、LH/FSH 及 PRL 水平均明显高于 PCOS 患者,T 明显低于 PCOS 患者(P 均 < 0.01);而体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、FSH 及 E2 水平两组间无统计学差异(P 均 > 0.05)。PCOS 伴 AIT 患者的 TSH 水平及 Tpo-Ab、Tg-Ab 阳性率明显高于 PCOS 患者(P 均 < 0.01),而 TT4 和 FT4 水平明显低于 PCOS 患者(P 均 < 0.01);TT3、FT3 两组间无统计学差异(P 均 > 0.05)。PCOS 患者中 Tpo-Ab 阳性 11 例(16.42%)及 Tg-Ab 阳性患者 8 例(11.94%)。PCOS 伴 AIT 组患者的 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、apoA 及 apoA/apoB 水平明显高于 PCOS 患者(P 均 < 0.01);TC、apoB、HDL-C 及 LDL-C 水平两组间无统计学差异(P 均 > 0.05);两组 HOMA-IR 均高于正常值。线性相关分析显示,TSH 与 E2、PRL、TG 呈正相关关系(P 均 < 0.01),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.01$)。**结论** 自身免疫性甲状腺疾病影响 PCOS 患者的内分泌代谢,两者关系密切,但具体机制尚需进一步深入研究。

关键词: 多囊卵巢综合征;自身免疫性甲状腺疾病;甲状腺功能;性激素;糖代谢;脂类代谢

中图分类号: R 58 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)07-0889-05

Correlation between polycystic ovary syndrome and endocrine and metabolic characteristics of autoimmune thyroiditis

LIU Gui-zhi*, ZHAO Hong-li, ZHOU Xuan, LI Ming-you, LIN Mao-rui, CAO Dong-lin

* Department of Laboratory, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou, Guangdong 510317, China

Corresponding author: ZHAO Hong-li, E-mail: 1294683638@qq.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between polycystic ovary syndrome (PCOS) and endocrine and metabolic characteristics (such as thyroid function, glucose and lipid metabolism, sex hormone and so on) of autoimmune thyroiditis (AIT). **Methods** Sixty-seven patients with PCOS from January 2015 to April 2018 were selected as the control group, and 67 patients with PCOS and AIT during the same period were selected as the experimental group. The related indexes of two groups were detected. (1) Thyroid function and immune indexes: serum thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid peroxidase antibody (Tpo-Ab), thyroglobulin antibody (Tg-Ab); (2) Sex hormone indexes: follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL) and testosterone (T); (3) Lipid metabolic indicators: serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), apolipoprotein A (apoA), apolipoprotein B (apoB), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C); (4) Glucose metabolic indicators: fasting glucose (FBG), fasting insulin (FINS) and homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) were calculated. And the

differences of each index were compared between two groups. **Results** Serum levels of LH, LH/FSH and PRL in PCOS patients with AIT were significantly higher than those in PCOS patients, while T was significantly lower than that in PCOS patients (all $P < 0.01$). And there were no significant differences in BMI, WHR, FSH and E2 between two groups (all $P > 0.05$). The level of TSH and positive rate of Tpo-Ab and Tg-Ab in PCOS patients with AIT were significantly higher than those in PCOS patients (all $P < 0.01$), while TT4 and FT4 were significantly lower than those in PCOS patients (all $P < 0.01$); there were no significant differences in TT3 and FT3 between two groups (all $P > 0.05$). Among PCOS patients, 11 (16.42%) were Tpo-Ab positive and 8 (11.94%) were Tg-Ab positive. The levels of FBG, FINS, HOMA-IR, TG, apoA and apoA/apoB in PCOS patients with AIT were significantly higher than those in PCOS patients (all $P < 0.01$). And there were no significant differences in TC, apoB, HDL-C and LDL-C between two groups (all $P > 0.05$). HOMA-IR in both groups were higher than normal values. Linear correlation analysis showed that TSH was positively correlated with E2, PRL and TG (all $P < 0.01$), and negatively correlated with HDL-C ($P < 0.01$). **Conclusion** AIT affects the endocrine and metabolism function of PCOS patients, which is closely related, but the specific mechanism needs further study.

Key words: Polycystic ovary syndrome; Autoimmune thyroiditis; Thyroid function; Sex hormone; Glycometabolism; Lipid metabolism

Fund program: Science and Technology Planning Project of Guangdong Science and Technology Department (2017ZC0284)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是与高雄激素血症密切相关的多因素异质性疾病, 伴月经失调、多毛、排卵障碍, 是育龄期女性不孕不育常见因素^[1], 其患病率约 6% ~ 7%。PCOS 还常伴随糖耐量受损及血脂代谢异常。自身免疫性甲状腺炎 (autoimmune thyroiditis, AIT) 是育龄期妇女最常见的甲状腺功能减退的因素, 已明确甲状腺功能减退与怀孕期间母儿多种并发症密切相关。Petriková 等^[2]认为卵巢是一个易受免疫攻击的器官, 可表现为卵巢早衰也可表现为 PCOS, 而甲状腺疾病也是一种自身免疫疾病, 常表现为甲状腺功能亢进 (甲亢) 及甲状腺功能减退 (甲减)。临床上 PCOS 患者常伴有甲减, PCOS 患者出现 AIT 是正常人群的 3 倍, 高达 26.9% ~ 46.7%^[3]。但 PCOS 与 AIT 之间是否存在相关性, 目前尚未明确。

本研究探讨 PCOS 与 AIT 的甲状腺功能、糖脂代谢、性激素等内分泌特征, 分析两种疾病在发生发展过程中是否存在相关性, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 4 月在我院就诊的新诊断及尚未治疗的 PCOS 患者 67 例为对照组, 年龄 25 ~ 37 (27.42 ± 4.81) 岁。所有患者均行甲状腺彩超及经腹盆腔 B 超检查, 测量并记录甲状腺、子宫及双侧卵巢大小、形态、卵泡大小及数目。纳入标准参考 2003 年鹿特丹 PCOS 诊断标准^[4]: (1) 有高雄激素的临床表现和/或生化改变; (2) 稀发排卵或无排卵; (3) 多囊卵巢, 超声提示卵巢体积 ≥ 10 ml (卵巢体积 = 0.5 × 长 × 宽 × 厚), 和/或同一个

切面上直径 2 ~ 9 mm 的卵泡数 ≥ 12 个。在该诊断标准中患者只需满足卵巢功能异常、高雄激素和多囊卵巢三条中的两条, 并排除其他原因引起的高雄激素血症 (如库欣综合征等) 及卵巢功能下降, 可诊断为 PCOS。选取同期 PCOS 伴 AIT 患者 67 例为观察组, 年龄 25 ~ 37 (26.93 ± 5.25) 岁。本研究得到医院伦理委员会的批准, 且每位研究对象均签署知情同意书。两组患者年龄比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。

1.2 临床特征资料收集 采集所有患者现病史、既往史、月经史、用药史及疾病相关家族史, 记录清晨空腹血压、身高、体重、腰围、臀围, 并计算体质指数 (BMI) 及腰臀比 (WHR)。

1.3 标本采集及生化指标检测 所有患者于月经结束后 3 ~ 5 d, 抽取晨起空腹肘静脉血。(1) 甲状腺功能和性激素指标: 检测血清促甲状腺激素 (TSH)、总三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、总甲状腺素 (TT4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4); 甲状腺过氧化物酶抗体 (Tpo-Ab)、甲状腺球蛋白抗体 (Tg-Ab); 卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E2)、催乳素 (PRL) 及睾酮 (T)。检测均在日本日立全自动生化分析仪上完成。(2) 脂代谢指标: 血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、载脂蛋白 A (apoA)、载脂蛋白 B (apoB)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。以酶法在日本日立全自动生化分析仪上完成检测, 并计算 apoA/apoB 的比值。(3) 糖代谢指标: 空腹血糖 (FBG)、血清空腹胰岛素 (FINS), 并计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。FBG 测定以酶法在日本日立全自动生化分析仪上完成, FINS 测定采用化学发光法, 在安

图化学发光仪上完成。

1.4 统计学分析 所得数据均录入 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的数值以中位数(第 25 百分位数,第 75 百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示。满足正态分布的数据,两组间的比较用两独立样本 t 检验;不满足正态分布的数据两组间的比较用 Mann-Whitney 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Pearson 和(或) Spearman 方法分析参数间的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组一般情况及性激素指标 与 PCOS 患者比较,PCOS 伴 AIT 患者的血清 LH、LH/FSH 及 PRL 水平均明显高于 PCOS 患者,T 水平则明显低于 PCOS 患者,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);而 BMI、WHR、FSH 及 E2 两组患者相比无统计学差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

2.2 两组甲状腺功能及相关免疫指标比较 PCOS 伴 AIT 的患者 TSH 水平、Tpo-Ab 阳性率及 Tg-Ab 阳性率明显高于 PCOS 患者,而 TT4 和 FT4 明显低于

PCOS 患者,差异有统计学意义(P 均 < 0.01);TT3、FT3 水平两组间无统计学差异(P 均 > 0.05)。PCOS 患者中 Tpo-Ab 阳性 11 例(16.42%)及 Tg-Ab 阳性患者 8 例(11.94%)。见表 2。

2.3 两组糖脂代谢比较 PCOS 伴 AIT 患者的 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、apoA 及 apoA/apoB 水平明显高于 PCOS 患者(P 均 < 0.01);TC、apoB、HDL-C 及 LDL-C 水平两组间无统计学差异(P 均 > 0.05)。两组 HOMA-IR 均高于正常值。见表 3。

2.4 PCOS 伴 AIT 组患者的 TSH 与相关生化指标的相关性分析 对 PCOS 伴 AIT 患者的 TSH 与其他相关生化指标进行线性相关分析,TSH 与 E2、PRL、TG 等呈正相关关系(P 均 < 0.01),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.01$)。见表 4。

3 讨论

PCOS 及 AIT 在发病危险因素、临床特征及病理生理改变等方面有诸多相似之处^[5],在疾病的发生发展过程中,可能存在相互影响。目前许多学者及科研团队聚焦于两者之间的相互作用关系,但仍未明确^[6],该问题已成为研究的热点。

表 1 两组一般情况及性激素指标比较 ($n = 67$)

组别	BMI ($\bar{x} \pm s$)	WHR ($\bar{x} \pm s$)	FSH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	LH (U/L, $\bar{x} \pm s$)	LH/FSH ($\bar{x} \pm s$)	E2 [pmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	PRL [nmol/L, $\bar{x} \pm s$]	T [nmol/dl, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	24.14 ± 2.53	0.86 ± 0.08	6.29 ± 2.01	8.71 ± 4.11	1.44 ± 0.28	55.24 (43.59 ~ 61.85)	9.26 ± 4.55	34.62 (22.86 ~ 37.83)
观察组	23.67 ± 2.78	0.82 ± 0.11	6.05 ± 1.76	12.57 ± 5.31	1.98 ± 0.23	51.44 (36.73 ~ 57.65)	23.37 ± 7.69	9.66 (4.67 ~ 18.75)
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01

表 2 两组甲状腺功能及相关免疫指标比较 ($n = 67, \bar{x} \pm s$)

组别	TSH (mU/L)	TT3 (nmol/L)	TT4 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	Tpo-Ab(+) [例(%)]	Tg-Ab(+) [例(%)]
对照组	3.21 ± 0.67	1.52 ± 0.32	105.35 ± 17.32	5.10 ± 0.96	16.54 ± 3.03	11 (16.42)	8 (11.94)
观察组	12.32 ± 1.21	1.54 ± 0.41	56.19 ± 16.67	4.96 ± 0.87	9.37 ± 3.68	59 (88.06)	55 (82.09)
P 值	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 两组糖脂代谢指标比较 ($n = 67$)

组别	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR [$M(P_{25}, P_{75})$]	TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TC [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
对照组	5.21 ± 0.52	14.43 ± 5.07	2.56 (1.33 ~ 3.82)	1.08 (0.65 ~ 1.40)	4.67 (3.85 ~ 5.40)
观察组	6.95 ± 0.64	21.73 ± 7.21	4.19 (2.45 ~ 5.72)	1.49 (0.71 ~ 1.72)	4.89 (4.15 ~ 5.73)
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

组别	apoA (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	apoB (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	apoA/apoB [$M(P_{25}, P_{75})$]	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	1.47 ± 0.32	0.73 ± 0.18	0.63 (0.43 ~ 1.89)	1.59 ± 0.46	2.45 ± 0.54
观察组	1.73 ± 0.43	0.81 ± 0.23	0.86 (0.63 ~ 2.31)	1.32 ± 0.37	2.32 ± 0.48
P 值	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

表 4 PCOS 伴 AIT 组患者的 TSH 与相关生化指标的相关性分析

检验值	FSH	LH	E2	PRL	T	FBG	FINS	HOMA-IR	TG	TC	apoA	apoB	HDL-C	LDL-C
r 值	0.013	0.010	0.530	0.670	-0.129	-0.031	-0.018	0.047	0.590	0.0150	-0.027	-0.039	-0.710	0.087
P 值	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05

甲状腺激素在机体能量代谢及蛋白合成中发挥着重要作用,并能通过下丘脑-垂体释放的 FSH、LH、E2、PRL 影响性激素的分泌。本研究发现 PCOS 伴 AIT 患者的血清 LH、LH/FSH 及 PRL 水平均明显高于 PCOS 患者, T 水平明显低于 PCOS 患者;而 FSH 及 E2 水平与 PCOS 患者相比无统计学差异。这可能因 AIT 时甲状腺激素水平下降,减缓蛋白质合成及代谢,导致性激素结合蛋白在肝脏合成降低,进一步导致机体睾酮及雌激素的代谢增加,使体内 T、E2 水平降低^[7-8]。甲减患者 T3、T4 水平降低,导致对促甲状腺激素释放激素(TRH)的抑制作用减弱,TRH 通过调节 FSH、LH、PRL 的分泌,使其也随之增加,因 FSH、LH 有助于维持卵巢的结构和功能^[9],因而 FSH 和(或)LH 分泌增多可使卵巢发生多囊样改变,临床上甲减时也会出现卵巢多囊样改变,因而可加重 PCOS,促进 PCOS 的发展。

AIT 又称为桥本病或慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是一种自身免疫系统疾病,临床表现为亚临床甲减或临床甲减。本研究发现 PCOS 伴 AIT 患者的 TSH 水平、Tpo-Ab 及 Tg-Ab 阳性率明显高于 PCOS 患者,而 TT4 和 FT4 明显低于 PCOS 患者;TT3、FT3 两组水平相当;与 AIT 的临床生化检查指标相符合。但同时也发现在 PCOS 不伴 AIT 患者中 Tpo-Ab 阳性 11 例(16.42%)及 Tg-Ab 阳性患者 8 例(11.94%),并有 28 例(41.79%)患者出现 AIT 的 B 超改变,提示可能存在一部分 PCOS 患者虽未有 AIT 的临床表现,但生化指标及 B 超已出现 AIT 的特征,有进展为 AIT 的可能,表明 PCOS 可能促进或伴随有 AIT 的发生、发展。

如前所述,甲状腺激素在维持机体能量平衡、多种代谢中发挥重要的作用,AIT 导致的甲减会影响机体代谢的紊乱,从而出现机体多种代谢异常。PCOS 亦是一种涉及多系统多器官代谢紊乱的疾病,常伴有腹型肥胖、糖耐量异常、血脂异常、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝及代谢综合征等^[10-11]。本研究发现 PCOS 伴 AIT 组患者的糖脂类代谢指标 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、apoA 及 apoA/apoB 明显高于 PCOS 不伴 AIT 患者;两组 HOMA-IR 明显高于正常值,均存在明显的胰岛素抵抗;但 TC、apoB、HDL-C、LDL-C 以及 BMI、WHR 两组无统计学差异。众所周知,甲状腺激素可加快糖和脂肪代谢,AIT 时甲状腺激素水平降低,可造成糖脂代谢减缓,导致 TG、apoA、apoA/apoB 的升高及在体内的蓄积。Valkenburg 等^[12]认为 PCOS 患者有高雄激素血症,其可提高肝脂肪酶活性,引起 HDL-C 水平下降,同时高雄激素血症可增加儿茶酚

胺等的作用,随着脂肪动员增加,脂肪细胞处于高分解状态,引起血游离脂肪酸升高,儿茶酚胺同时可增加糖原的分解,促进胰岛素的分泌增加,进一步引起 TG、LDL-C 升高,加重脂类物质在体内蓄积^[13]。造成患者胰岛素抵抗的原因可能正是脂质合成增加或是大量转运到骨骼肌的游离脂肪酸超过其氧化能力,导致肌细胞内脂质、TG 和甘油二酯的净积累,高雄激素、一些炎性因子及脂肪因子等均可抑制胰岛素信号通路分子的表达^[14-16]。可见 PCOS 及 AIT 在糖脂类代谢中相互促进,加重糖脂类代谢的紊乱。

Chen 等^[17]一项大样本研究发现 PCOS 患者的 TSH 值与妊娠的不良结局密切相关,孕前 TSH > 2.5 mU/L 的 PCOS 患者其自然流产、死胎、早产、剖宫产和分娩大龄胎儿的风险更高^[18]。本文将 TSH 与其他生化指标进行相关性分析,发现 TSH 与 E2、PRL、TG 等呈正相关关系,与 HDL-C 呈负相关关系,提示 TSH 与雌激素和脂质代谢存在相关性。

综上所述,PCOS 和 AIT 两种疾病均可影响女性的生殖健康,且二者存在发病机制、临床症状及内分泌代谢特征上的密切相关性,在疾病的发生发展过程中又相互作用、相互促进,但具体机制仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 车素侠,倪宏云,周力,等.京津冀地区不同妊娠时期甲状腺功能指标比较研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2015,12(6):138-140.
- [2] Petříková J, Lazúrová I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(6/7): A471-A478.
- [3] 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(3): 363-369.
- [4] 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(1): 19-25.
- [5] 李立楠,贺英,刘晓娟,等.亚临床甲状腺功能减退对多囊卵巢综合征患者代谢紊乱的作用[J].广东医学,2014,35(21):3361-3362.
- [6] Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 177(5): 399-408.
- [7] Crowe TC, Loidl NM, Payne KL, et al. Differential modulation of thyroid hormone responsiveness by retinoids in a human cell line[J]. Endocrinology, 1996, 137(8): 3187-3192.

其发生不良妊娠结局的几率将明显增加。Quirós-Alcalá 等^[13]对 491 名美国墨西哥裔孕妇进行尿液的 BPA 浓度检测,其平均值在 $1.0 \mu\text{g/L}$ ($< 1 \times 10^{-5} \text{g/L}$)。这也提示,BPA 浓度在 $1 \times 10^{-6} \text{g/L}$ 是一个相对安全的浓度。

BPA 作为一种重要的化工原料,它与我们的生活息息相关,而它的危害也将直接威胁着人类,今后如何加强育龄期妇女体内 BPA 生物暴露剂量的测定,如何规范生产和使用含 BPA 的制品,是值得我们进一步思考的问题。

参考文献

[1] Mayama R1, Izawa T, Sakai K, et al. Improvement of insulin sensitivity promotes extravillous trophoblast cell migration stimulated by insulin-like growth factor-I [J]. *Endocr J*, 2013, 60 (3): 359 - 368.

[2] Howdeshell KL, Peterman PH, Judy BM, et al. Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111 (9): 1180 - 1187.

[3] Kang JH, Kito K, Kondo F. Factors influencing the migration of bisphenol A from cans [J]. *J Food Prot*, 2003, 66 (8): 1444 - 1447.

[4] 李芙蓉,蔡云朗,任慕兰,等. BPA 对离体人子宫肌瘤细胞增殖的影响 [J]. *环境与健康杂志*, 2008, 25 (4): 311 - 313.

[5] Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, et al. Neonatal exposure to bisphenol a and reproductive and endocrine alterations resembling

the polycystic ovarian syndrome in adult rats [J]. *Environ Health Perspect*, 2010, 118 (9): 1217 - 1222.

[6] Mahmoud S, Nasri H, Nasr AM, et al. Maternal and umbilical cord blood level of macrophage migration inhibitory factor and insulin like growth factor in Sudanese women with preeclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2019, 39 (1): 63 - 67. [Epub ahead of print].

[7] Nawabi J, Vohlen C, Dinger K, et al. Novel functional role of GH/IGF-I in neonatal lung myofibroblasts and in rat lung growth after intrauterine growth restriction [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315 (5): L623 - L637.

[8] 刘泽慧,杨晓杰. 子宫内膜异位患者血清血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子-I 表达特征及其临床应用价值 [J]. *中国医学工程*, 2018, 26 (8): 79 - 82.

[9] Christians JK, Beristain AG. ADAM12 and PAPP-A: Candidate regulators of trophoblast invasion and first trimester markers of healthy trophoblasts [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 10 (1/2): 147 - 153.

[10] Shi ZD, Xu WZ, Loechel F, et al. ADAM12, a disintegrin and metalloproteinase, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275 (24): 18574 - 18580.

[11] Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature [J]. *Reprod Toxicol*, 2013, 42 (30): 132 - 155.

[12] 汪莉,何继宝,李风华,等. 深圳市人群中双酚 A 含量的血清学调查 [J]. *实用预防医学*, 2005, 12 (2): 241 - 242.

[13] Quirós-Alcalá L, Eskenazi B, Bradman A, et al. Determinants of urinary bisphenol A concentrations in Mexican/ Mexican-American pregnant women [J]. *Environ Int*, 2013, 59: 152 - 160.

收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-02-08 编辑: 石嘉莹

(上接第 892 页)

[8] Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health [J]. *Thyroid*, 2004, 14 Suppl 1: 5 - 15.

[9] 夏舟岚,陆月红,马英英,等. 自身免疫性甲状腺炎与排卵障碍相关性研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31 (3): 239 - 241.

[10] Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences [J]. *Metab Clin Exp*, 2018, 86: 33 - 43.

[11] Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, et al. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296 (3): 405 - 419.

[12] Valkenburg O, Steegers-Theunissen RP, Smedts HP, et al. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (2): 470 - 476.

[13] Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, et al. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels [J]. *Fer-*

til Steril, 2009, 92 (2): 626 - 634.

[14] Oppenheimer JH, Schwartz HL, Lane JT, et al. Functional relationship of thyroid hormone-induced lipogenesis, lipolysis, and thermogenesis in the rat [J]. *J Clin Invest*, 1991, 87 (1): 125 - 132.

[15] Petersen KF, Cline GW, Blair JB, et al. Substrate cycling between pyruvate and oxaloacetate in awake normal and 3,3'-5-triiodo-L-thyronine-treated rats [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267 (2 Pt 1): E273 - E277.

[16] 张颖,姚旋,宋宜云,等. 甲状腺激素与代谢调控 [J]. *生命科学*, 2013, 25 (2): 176 - 183.

[17] Chen S, Zhou X, Zhu H, et al. Preconception TSH and pregnancy outcomes: a population-based cohort study in 184 611 women [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86 (6): 816 - 824.

[18] Nazarpour S, Ramezani TF, Simbar M, et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes [J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13 (7): 387 - 396.

收稿日期: 2019-01-29 修回日期: 2019-02-15 编辑: 石嘉莹