

## 免疫因素在复发性流产中的诊疗策略专题·综述

## 甲状腺自身抗体异常与复发性流产的相关性及治疗策略探讨

张颖,迟洪滨\*

基金项目:国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项(项目编号:2023YFC2705504)

作者单位:100191 北京,北京大学第三医院生殖医学中心

作者简介:张颖,北京大学第三医院妇产科学硕士研究生在读,主要研究方向为甲状腺疾病及生殖内分泌不孕症妊娠结局的相关性

\* 通信作者, E-mail: chihb@163.com

【关键词】甲状腺自身抗体;复发性流产;甲状腺自身免疫;维生素 D

【中图分类号】R 714.21;R 714.256 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2025)03-021-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2025.03.05

甲状腺自身免疫(thyroid autoimmunity, TAI)异常是育龄女性常见的自身免疫性疾病,患病率约为 18%<sup>[1]</sup>。TAI 与多种甲状腺自身抗体(anti-thyroid antibody, ATA)有关,主要包括甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TgAb)和促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TSHRab)。流行病学数据显示,约有 5%~15% 的育龄女性体内可以检测到 ATA 的存在<sup>[2]</sup>。TPOAb 作为检测 TAI 的敏感指标,在育龄女性中的阳性率为 14%<sup>[1]</sup>。中国一项大规模流行病学调查数据显示,在 78 470 例女性中,TPOAb 和 TgAb 的阳性率分别为 10.19% 和 9.7%<sup>[3]</sup>。此外,TAI 与亚临床甲状腺功能减退症(subclinical hypothyroidism, SCH)关系密切,主要特征是血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平高于正常上限水平,而血清游离四碘甲状腺原氨酸(free thyroxine, FT4)水平正常。鉴于女性月经周期的规律性和排卵的正常进行依赖于下丘脑-垂体-卵巢轴的精细调控,ATA 的存在可能干扰这一平衡机制,进而引发排卵障碍和月经紊乱<sup>[4]</sup>。数十年来,ATA 与女性生育障碍的关联引起广泛关注,特别是 TPOAb 的存在,被证实与流产、早产以及产后甲状腺疾病的风险增加密切相关<sup>[5-8]</sup>。

根据 2023 年欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)指南<sup>[9]</sup>,复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)定义为≥2 次妊娠丢失(排除异位妊娠及葡萄胎),全球发病率约 1%~2%。RSA 是一种多因素引起的复杂妊娠并发症,其成因涵盖染色体异常、基因突变、

抗磷脂综合征、黄体功能不足、子宫结构的先天性或获得性解剖缺陷,以及多囊卵巢综合征、糖尿病、TAI 等<sup>[10-11]</sup>。因此,明确 ATA 在 RSA 中的特异性免疫机制对临床管理具有重要意义。本文聚焦于 ATA(尤其是 TPOAb 与 TgAb)在 RSA 中的作用,系统探讨其通过免疫微环境失衡、胎盘功能干扰及维生素 D 代谢异常等途径影响妊娠结局的机制,并基于最新循证证据评述治疗策略的优化方向。

## 1 ATA 与 RSA 的相关性

据报告,TAI 在 RSA 女性群体中的患病率为 17%~33%<sup>[5]</sup>,这些患者体内通常可检测到 TPOAb,有时伴随 TgAb 阳性,而 TRAb 的检出率则相对较低<sup>[12]</sup>。Stagnaro-Green 及其团队的研究首次证实,ATA 阳性孕妇的流产风险是 ATA 阴性孕妇的两倍,这一发现揭示了妊娠丢失与 ATA 之间的关系<sup>[13]</sup>。在一项包含 124 例妇女的病例对照研究中,RSA 女性中 TPOAb 阳性率为 19.4%,远高于对照组的 6.5%<sup>[14]</sup>。2011 年一项荟萃分析纳入了 31 项评估流产的研究,其中 28 项显示 ATA 水平与流产风险呈正相关,ATA 阳性的妇女流产和早产概率增加了两倍以上<sup>[5]</sup>。但也有分析指出,当 TSH 水平维持在 2.5~4.0 mU/L 内时,流产风险并不会增加<sup>[15]</sup>。多项研究证实 ATA 阳性与妊娠早期流产率升高显著相关,且该关联独立于甲状腺激素水平,因此 ATA 可以作为评估妊娠风险的独立标志物<sup>[13]</sup>。鉴于此,对 RSA 女性进行抗体筛查显得尤为必要。

## 2 甲状腺自身免疫影响复发性流产的机制

越来越多的研究认为 TAI 在妊娠期间的危害远远

超越甲状腺功能异常导致外周代谢改变带来的影响。女性妊娠过程涉及胎盘-蜕膜局部环境中细胞因子网络的复杂调控,这一炎症过程的失调会大大增加流产和早产的风险。ATA 不仅可以通过直接作用于胎盘和胚胎导致流产,更代表了全身免疫系统的广泛激活。胎儿-母体界面作为母体免疫系统与发育中胎儿相互作用的关键区域,其免疫状态的失衡可能对妊娠结局产生严重不良影响。

### 2.1 细胞因子失衡

ATA 与 RSA 的关联已得到多项临床研究的支持,但其具体机制仍需要深入探索。目前有限的证据表明,ATA 可能通过干扰母体-胚胎界面的细胞因子动态平衡参与 RSA 的病理过程。RSA 患者中免疫细胞和细胞因子的比例发生显著变化,辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)1/Th2/Th17/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)细胞平衡的失调以及活性异常是 RSA 发生的主要机制<sup>[16-17]</sup>。在母体-胚胎界面,复杂的细胞因子调节网络确保半同种胚胎与母体免疫系统之间的稳态。一旦这一调节网络失衡,且免疫调节手段不足以重新建立稳态,便可能导致妊娠丢失。在正常妊娠过程中,Th2 型免疫反应促进母体对半同种异体胚胎的耐受,而 Th1 细胞因子则干扰这种耐受性的建立<sup>[18]</sup>。故正常妊娠期间,以 Th2 型免疫反应为优势,这有助于保护胚胎免受母体 Th1 型细胞因子的攻击<sup>[19]</sup>。而在 TAI 患者的外周血和甲状腺中,Th1 和 Th2 细胞之间的平衡明显倾向于 Th1 细胞,伴有细胞毒性 T 淋巴细胞的激活和免疫应答的增强。研究还发现,ATA 的存在与促炎细胞因子干扰素(IFN)- $\gamma$ 和白细胞介素(IL)-17A 水平的增加及抗炎因子转化生长因子(TGF)- $\beta$ 水平降低有关,这些变化会影响胚胎植入和妊娠的维持<sup>[20]</sup>。在新诊断的 TAI 孕妇中,IL-2 和 IL-17 的异常升高进一步支持胚胎抗原可能诱导母体 Th1 型免疫应答<sup>[21]</sup>。同时,IFN- $\gamma$ 诱导的趋化因子 CXC 配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)、CXCL10 和 CXCL11 也促进了 Th1 细胞向甲状腺迁移,加剧甲状腺的破坏<sup>[22-23]</sup>。既往研究还发现 IFN- $\gamma$ -CXCL9/10/11-CXCR3 + T 淋巴细胞炎症级联反应在 TAI 患者的卵泡微环境中被激活,可能通过抑制卵巢血管的生成间接抑制卵泡发育,这揭示了 TAI 导致妊娠失败的其他可能机制<sup>[24]</sup>。

尽管 Th1/Th2/Th17/Treg 细胞比例失调在 RSA 中的普遍性已被广泛报道,但目前针对 TAI 患者的研究仍较为匮乏。现有数据多集中于 ATA 对细胞因子谱的直接影响,而缺乏对免疫细胞数量或功能的具体分析。例如 Turhan 等<sup>[21]</sup>发现,TAI 孕妇的 T 细胞反应偏向 Th1 表型,但未明确 Treg 细胞的调节作用是否受损。因此,未来需开展更多针对 TAI-RSA 患者的免疫分型研究,以明确免疫细胞比例失衡在此类人群中的特异性机制。

### 2.2 自然杀伤(natural killer, NK)细胞的作用

NK 细胞作为先天免疫的关键效应细胞,不仅能够

迅速识别并杀死某些肿瘤细胞和病毒侵袭细胞,还通过参与胚胎着床阶段的子宫局部免疫环境塑造、滋养细胞的侵袭以及激素反应的调节来影响女性的妊娠结局。大量观察表明,女性妊娠结局受到外周和子宫 NK 细胞数量、表型或功能变化的影响。早在 1995 年就有研究发现在有反复流产病史的女性中,NK 细胞活性增强的妇女下次妊娠流产率显著高于 NK 细胞活性正常的女性(71% vs. 20%, $RR=3.5$ )。TAI 患者的 NK 细胞活性异常可能通过特定机制参与 RSA 发生。研究表明,TAI 患者血清中升高的 TSH 水平可能协同 IL-2 等促炎因子诱导 NK 细胞毒性增强,从而导致流产和甲状腺细胞的溶解<sup>[25]</sup>。Borodina 等<sup>[26]</sup>发现 TPOAb 显著降低胎盘巨噬细胞和子宫 NK 细胞的标记物表达(CD14、CD56),可特异性抑制胎盘 NK 细胞的免疫调节功能,削弱母体对胎儿的免疫耐受,增加胎儿丢失风险。NK 细胞活性的多种异常,如弥漫性毒性甲状腺肿患者的 NK 细胞成熟和/或功能激活的缺陷,也可能独立影响生殖结局<sup>[25]</sup>。

### 2.3 ATA 直接干扰胚胎发育

既往动物实验发现,TPOAb 能够与植入前胚胎结合,虽然对胚胎的着床无直接影响,但对胚胎着床后的发育产生负面效应,进而导致妊娠丢失<sup>[27]</sup>。后续研究深入探索了 TPOAb 诱导的胎盘组织形态与功能异常的多重机制,包括胎盘血管生成因子的失衡、胎盘巨噬细胞与 NK 细胞表达的降低、滋养层细胞侵袭行为的异常,以及抗凋亡因子表达的缺失等<sup>[28]</sup>。对人类子宫内膜与胎盘组织的分析进一步发现,TPO 主要在子宫内膜的腺体和腔上皮细胞中表达,而在胎盘中则集中表达于合体滋养层细胞与侵袭性滋养层细胞<sup>[29]</sup>。研究人员将桥本氏甲状腺炎患者血清中作用于 TPO 的免疫球蛋白 G 注入小鼠体内,发现能够导致胎儿生长受限、胚胎与胎盘重量减轻以及胎儿发育迟缓,这些发现有力地支持了 TPOAb 通过直接作用于胎盘与胎儿进而引起流产的观点<sup>[26]</sup>。同样,TgAb 的存在也会对胎盘功能造成干扰,相关研究在小鼠模型中观察到,产生了高水平 TgAb 的免疫化小鼠伴随着较高的妊娠丢失率及胎盘与胎儿重量的降低,值得注意的是,TgAb 仅在这些小鼠的胎盘中被检测到<sup>[30]</sup>。此外,TPOAb 还可能通过影响卵母细胞与胚胎的质量,干扰受精与胚胎发育的精细过程<sup>[31-33]</sup>。国内一项对 1 556 例首次接受体外受精(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)/卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)助孕女性的研究发现,TAI 组的获卵数显著低于对照组,提示 ATA 介导的细胞毒性可能会损伤卵母细胞<sup>[34]</sup>。

### 2.4 维生素 D 缺乏

维生素 D(以 25-羟基维生素 D 为主要循环形式)除调控钙与磷的肠道吸收及骨骼矿化外,亦是一系列病理过程的关键调节因子。妊娠期间维生素 D 缺乏与多种不良妊娠并发症相关,包括子痫前期、妊娠期糖尿病以及流产。北京大学第三医院的研究提出,在 TAI 患者群

体中,维生素 D 的缺乏与优质胚胎数量的减少密切相关<sup>[35]</sup>。Kivity 等<sup>[36]</sup>研究发现,TAI 女性中维生素 D 缺乏的患病率较健康个体高出 1.5 倍(72.0% vs. 30.6%),提示维生素 D 缺乏可能会诱导 TAI 的发生。维生素 D 不仅直接参与免疫应答的调节,还能间接抑制 T 细胞的增殖,促进 Th1 型细胞向 Th2 型细胞转化<sup>[37]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 作为维生素 D 的主要活性形式,能够诱导 T 细胞偏离炎症性的 Th17 表型,减少 IL-17 等炎症细胞因子的产生,同时增加抗炎细胞因子如 IL-10 的分泌。在上海地区对 4 280 例孕妇的调查中,尿碘浓度高且存在严重维生素 D 缺乏的孕妇,在早孕期出现 TRAb 阳性的风险显著增加,且两者间存在正相关关系。该研究还指出,维生素 D 与碘的交互作用可能通过影响 TSH 受体-腺苷酸环化酶系统,进而影响甲状腺功能<sup>[38]</sup>。另一项研究则发现,孕期尿碘浓度低于 100 μg/L 的孕妇,其 ATA 阳性的风险同样增加<sup>[39]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 还可以通过多种机制影响 B 细胞功能,包括抑制 B 细胞的增殖、诱导细胞凋亡以及调节基因表达,从而对 B 细胞的稳态产生直接影响<sup>[40]</sup>。

### 3 治疗策略的探索与实践

#### 3.1 左甲状腺素(levothyroxine, LT4)的使用

2006 年发布的一项前瞻性研究首次明确提出 LT4 干预能够降低 TPOAb 阳性且甲状腺功能正常孕妇流产与早产的风险<sup>[41]</sup>。随后 2013 年的一项荟萃分析也支持 LT4 在改善亚临床甲状腺功能减退、接受辅助生殖助孕女性在妊娠结局方面的积极作用<sup>[42]</sup>。但对于 ATA 阳性 RSA 患者,LT4 治疗的效果存在争议。尽管有假设认为,LT4 可能是通过减少与 Th1 和 Th17 相关的细胞因子水平改善 TAI 患者的妊娠结局<sup>[21]</sup>,但受限于样本量小( $n=115$  和  $n=220$ ),统计效能低,无充足证据证明对 ATA 阳性的 RSA 患者,LT4 治疗能够改善其妊娠结局<sup>[43]</sup>。我国的一项大型随机对照研究(POSTAL)发现 LT4 治疗并不能降低 ATA 阳性女性的流产率,该研究将 600 例甲功正常、TPOAb 阳性、进行辅助生殖助孕的不孕症女性平均分配到干预组和对照组,根据 TSH 是否  $\geq 2.5$  mU/L 及体重是否  $\geq 50$  kg 给予 LT4 25 或 50 μg/d,发现两组的流产率、临床妊娠率、活产率无显著差异<sup>[44]</sup>,但该项研究排除了 RSA 或合并其他自身免疫性疾病的流产高危人群。2019 年新英格兰杂志上发表的大型多中心随机对照研究纳入的 952 例女性则包含了不孕症及流产高危人群,干预组与对照组在主要终点指标活产率,以及次要终点指标流产率、早产率的差异无统计学意义<sup>[45]</sup>。2022 年的 T4LIFE 试验将研究聚焦于有反复流产史的妇女<sup>[46]</sup>,LT4 组和安慰剂组分别纳入 94 例和 93 例 RSA 患者,接受每日一次口服 LT4(0.5~1.0 μg/kg)或安慰剂治疗,两组各有 47 例(50%)和 45 例(48%)为活产结局,结果同样显示 LT4 治疗组与安慰剂组在活产率等方面无显著差异。因此,对于甲功正常、ATA 阳性、有

流产史或不孕史的女性,LT4 治疗并不会改善其妊娠结局。尽管 2017 年美国甲状腺协会发布的《妊娠及产后甲状腺疾病诊治指南》<sup>[47]</sup>和我国的相关指南<sup>[48]</sup>认为虽无有效证据最终证明 LT4 治疗可以降低 TPOAb 阳性妊娠妇女妊娠丢失的风险,但可以考虑给予 25~50 μg 起始剂量 LT4 治疗。2021 年欧洲甲状腺协会的最新指南则提出新的治疗建议:患有 TAI 且接受 IVF/ICSI 的甲状腺功能正常的女性无需进行 LT4 治疗;对于 TSH  $> 2.5$  mU/L 的 TPOAb 阳性患者行个体化治疗,需考虑是否有卵巢储备功能下降、高龄、复发性流产史或甲状腺自身抗体滴度高等因素<sup>[49]</sup>。同时,LT4 治疗的风险也逐渐受到关注。一项纳入 5 405 例亚临床甲功减退孕妇的美国队列研究发现,对 TSH 水平为 2.5~4.0 mU/L 的人群行 LT4 干预对降低流产率并无明显作用;且安全性数据提示,LT4 干预后出现高血压、子痫风险增加<sup>[50]</sup>。2016 年柳叶刀的一项前瞻性队列研究发现母亲孕期甲状腺素水平过高或过低都会对后代智商和大脑形态产生不利影响,对妊娠期 SCH 妇女补充 LT4 以期达到正常高甲状腺激素水平的同时,也给儿童的神经系统发育带来一定的潜在风险<sup>[51]</sup>。因此,关于对哪类人群行 LT4 治疗以及在何时予何种剂量还需要更多的大样本随机对照研究提供更多的高质量临床证据。

#### 3.2 维生素 D 的补充

维生素 D 在女性生殖系统中扮演着重要的角色,其受体在女性生殖系统多个器官或组织中有表达,包括卵巢、子宫内膜、蜕膜、胎盘以及输卵管上皮细胞<sup>[52]</sup>。TAI 患者多有 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平的降低,在桥本氏甲状腺炎的病理过程中,当甲状腺细胞表面表达主要组织相容性复合体 II 类分子的人类白细胞抗原-DR 时,会激发免疫反应。这一过程通常由 Th1 型淋巴细胞产生的炎症细胞因子,尤其 IFN-γ 所驱动,但可被活性形式的维生素 D—1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 所抑制<sup>[53]</sup>。这一发现提示补充维生素 D 是一个潜在的临床治疗策略。已有研究发现,对 TAI 患者以及维生素 D 水平较低的患者补充维生素 D 后,可以显著降低甲状腺自身抗体的滴度<sup>[54-55]</sup>。但目前关于维生素 D 补充治疗的临床研究仍较为有限,其有效性及潜在机制还需进一步探索与验证。

#### 3.3 其他治疗策略

临床针对 RSA 的治疗策略呈现出多样化趋势,包括静脉注射免疫球蛋白、人类羊膜上皮细胞、孕酮、淋巴细胞免疫疗法、脂质乳剂输注、TNF-α 抑制剂、粒细胞集落刺激因子以及低分子量肝素。但在预防流产方面,甲状腺激素替代治疗似乎比静脉注射免疫球蛋白更为有效<sup>[56]</sup>,2017 年美国甲状腺协会的指南也不推荐对甲状腺功能正常且有 RSA 史的妇女静脉注射免疫球蛋白治疗<sup>[47]</sup>。目前,关于这些新兴治疗方法的研究较少,未来能否在临床进一步推广,仍需多个学科的协作以及大量临床研究和基础实验提供证据支持。

#### 4 结语

随着研究不断深入,我们对 ATA 导致 RSA 的复杂机制有了更为全面的理解。然而,要真正揭示其潜在的分子机制,仍需付出更多的努力。通过深入探究其免疫学基础,结合进一步的研究与临床试验,有望为受 RSA 困扰的女性提供更为精准的管理与治疗方案,期待未来通过对甲状腺抗体异常与 RSA 的免疫机制的研究,能降低 RSA 患者的流产率,提高活产率,并全面改善其妊娠结局。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

#### 【参考文献】

- [1] De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(7): 575-586.
- [2] van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, 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.
- [3] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of Mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579.
- [4] Doufas AG, Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 900: 65-76.
- [5] Thangaratinam S, Tan A, Knox E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence [J]. *BMJ*, 2011, 342: d2616.
- [6] Sen A, Kushnir VA, Barad DH, et al. Endocrine autoimmune diseases and female infertility [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(1): 37-50.
- [7] Glinioer D. Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2500-2502.
- [8] Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, Asia & Oceania Thyroid Association, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum; an Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. *Thyroid*, 2007, 17(11): 1159-1167.
- [9] Bender AR, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss [J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004.
- [10] Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. recurrent miscarriage [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(18): 1740-1747.
- [11] Stirrat GM. Recurrent miscarriage. II: clinical associations, causes, and management [J]. *Lancet*, 1990, 336(8717): 728-733.
- [12] 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. doi: 10.1210/je.2017-02633.
- [13] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies [J]. *Jama*, 1990, 264(11): 1422-1425.
- [14] Ali GHH, Najmaddin FC, Mohammed AK. Association between antithyroid peroxidase antibody and recurrent miscarriage [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(7): 3003-3008.
- [15] Blomqvist L, Nyström HF, Hellgren M, et al. Preconceptual thyroid peroxidase antibody positivity in women with recurrent pregnancy losses may contribute to an increased risk for another miscarriage [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2023, 98(2): 259-269.
- [16] Figueiredo AS, Schumacher A. The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy [J]. *Immunology*, 2016, 148(1): 13-21.
- [17] Lee SK, Kim JY, Hur SE, et al. An imbalance in interleukin-17-producing T and Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(11): 2964-2971.
- [18] Burns WR, Wang Y, Tang PC, et al. Recruitment of CXCR3<sup>+</sup> and CCR5<sup>+</sup> T cells and production of interferon-gamma-inducible chemokines in rejecting human arteries [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1226-1236.
- [19] Piccinni MP, Beloni L, Livi C, et al. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions [J]. *Nat Med*, 1998, 4(9): 1020-1024.
- [20] Lu H, Huang Y, Xin H, et al. The expression of cytokines IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17A, and TGF- $\beta$ 1 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]. *Gynecological Endocrinology*, 2018, 34(11): 933-939.
- [21] Turhan IO, Konca DC, Sonmez C, et al. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 110: 61-66.
- [22] Kimura H, Kimura M, Rose NR, et al. Early chemokine expression induced by interferon-gamma in a murine model of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2004, 77(3): 161-167.
- [23] Antonelli A, Ferrari SM, Mancusi C, et al. Interferon- $\alpha$ , - $\beta$  and - $\gamma$  induce CXCL11 secretion in human thyrocytes: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonists [J]. *Immunobiology*, 2013, 218(5): 690-695.
- [24] Huang N, Liu D, Lian Y, et al. Immunological microenvironment alterations in follicles of patients with autoimmune thyroiditis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 770852.
- [25] Konova E. The role of NK cells in the autoimmune thyroid disease-associated pregnancy loss [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010, 39(3): 176-184.
- [26] Borodina E, Katz I, Antonelli A, et al. The pathogenic role of circulating Hashimoto's thyroiditis-derived TPO-positive IgG on fetal loss in naïve mice [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2020, 85(1): e13331.
- [27] Lee YL, Ng HP, Lau KS, et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5 Suppl): 2104-2109.
- [28] Borodina E, Gzgyan AM, Dzhemlikhanova LK, et al. Anti-TPO-mediated specific features of the placenta immunohistochemical profile and possible mechanisms for fetal loss [J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 213(2): 235-242.
- [29] Rahnama R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies [J]. *Clinical and Experimental Medicine*,



- 2020,21(1):79-88.
- [30] Matalon ST, Blank M, Levy Y, et al. The pathogenic role of anti-thyroglobulin antibody on pregnancy: evidence from an active immunization model in mice [J]. Hum Reprod, 2003, 18(5): 1094-1099.
- [31] Łukaszuk K, Kunicki M, Kulwikowska P, et al. The impact of the presence of anti-thyroid antibodies on pregnancy outcome following intracytoplasmic sperm injection-ICSI and embryo transfer in women with normal thyrotropine levels [J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38(12): 1335-1343.
- [32] Huang N, Zeng L, Yan J, et al. Analysis of in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women with a history of thyroid cancer: a retrospective study [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1): 82.
- [33] Safarian GK, Niauri DA, Kogan IY, et al. Impact of antithyroperoxidase antibodies (Anti-TPO) on ovarian reserve and early embryo development in assisted reproductive technology cycles [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4705.
- [34] Huang N, Chen L, Lian Y, et al. Impact of thyroid autoimmunity on in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes and fetal weight [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 698579.
- [35] Liu Y, He Z, Huang N, et al. Impact of thyroid autoimmunity and vitamin D on in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes among women with normal thyroid function [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1098975.
- [36] Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases [J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(3): 243-247.
- [37] Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions [J]. Immunol Res, 2015, 61(1-2): 46-52.
- [38] Lu W, Wang Z, Sun Z, et al. The interactive effects of severe Vitamin D deficiency and iodine nutrition status on the risk of thyroid disorder in pregnant women [J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4484.
- [39] Chen X, Wu C, Wang Z, et al. Iodine nutrition status and thyroid autoimmunity during pregnancy: a cross-sectional study of 4635 pregnant women [J]. Nutr J, 2022, 21(1): 7.
- [40] Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation [J]. J Immunol, 2007, 179(3): 1634-1647.
- [41] Negro R, Formoso G, Mangieri T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(7): 2587-2591.
- [42] Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, et al. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs [J]. Hum Reprod Update, 2013, 19(3): 251-258.
- [43] Yan J, Sripada S, Saravolos SH, et al. Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy [J]. Fertil Steril, 2012, 98(2): 378-382.
- [44] Wang H, Gao H, Chi H, et al. Effect of levothyroxine on miscarriage among women with normal thyroid function and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization and embryo transfer: a randomized clinical trial [J]. Jama, 2017, 318(22): 2190-2198.
- [45] Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception [J]. N Engl J Med, 2019, 380(14): 1316-1325.
- [46] van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(5): 322-329.
- [47] 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(3): 315-389.
- [48] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第2版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第2版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665.
- [49] Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, et al. 2021 European Thyroid Association Guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction [J]. Eur Thyroid J, 2021, 9(6): 281-295.
- [50] Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment [J]. BMJ, 2017, 356: i6865.
- [51] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1): 35-43.
- [52] Chen Y, Zhi X. Roles of Vitamin D in reproductive systems and assisted reproductive technology [J]. Endocrinology, 2020, 161(4): bqaa023.
- [53] Mazokopakis EE, Kotsiris DA. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. current aspects [J]. Hell J Nucl Med, 2014, 17(1): 37-40.
- [54] Simsek Y, Cakır I, Yetmiş M, et al. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity [J]. J Res Med Sci, 2016, 21: 85.
- [55] Chaudhary S, Dutta D, Kumar M, et al. Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: an open-labeled randomized controlled trial [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(3): 391-398.
- [56] Vaquero E, De Carolis C, Valensise H, et al. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach [J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2008, 43(4): 204-208.

(收稿日期: 2024-10-30 编辑: 陈郢霖)