

不孕症病人血清白细胞介素-6 和甲状腺功能的相关性研究

惠灿灿, 孙建然, 许敏, 邓大同, 王佑民

(安徽医科大学第一附属医院内分泌科、安徽省内分泌代谢病省级实验室, 安徽 合肥 230022)

摘要: **目的** 了解不孕症病人血清白细胞介素-6(IL-6)的水平及其与甲状腺功能的相关性。**方法** 选取 66 例不孕症女性为不孕组, 根据其血清甲状腺激素水平将其分为不孕合并甲状腺功能减退组(32 例)和不孕未合并甲状腺功能减退组(34 例), 另外选取健康孕龄期妇女 29 例为对照组, 分别测定三组血清中 IL-6、甲状腺激素及甲状腺自身抗体的水平。**结果** (1) 与对照组相比, 不孕组病人血清 IL-6 水平升高($P < 0.01$); (2) 在不孕症病人中, 不孕合并甲减病人较不孕未合并甲减病人血清 IL-6 水平升高($P < 0.01$); (3) 不孕症女性中, 血清抗甲状腺球蛋白抗体(ATG)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)阳性病人较阴性病人血清 IL-6 水平升高($P < 0.01$); (4) 不孕症病人血清 IL-6 水平与游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、ATG、TPO-Ab 均呈线性相关($P < 0.01$)。多元线性回归分析调整混杂因素后, IL-6 与 FT_3 、 FT_4 的相关性更为显著($P < 0.05$)。**结论** 不孕症病人血清 IL-6 水平升高, 尤其在合并甲减时更为明显, 提示 IL-6 与甲状腺激素水平有一定的相关性。同时, 甲状腺自身抗体阳性的不孕症病人也可通过影响 IL-6 的水平参与不孕症的发生发展。

关键词: 不孕症; 甲状腺功能减退; 白细胞介素-6

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.014

Serum level of interleukin-6 in infertility patients and its relationship with thyroid function

HUI Cancan, SUN Jianran, XU Min, DENG Datong, WANG Youmin

(Department of Endocrinology, Institute of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To study the serum interleukin-6 (IL-6) level of infertility patients and its association with thyroid function.

Methods 66 female patients with infertile were selected as research subjects, which were divided into two groups according to serum

基金项目: 安徽省自然科学基金项目(1608085MH207); 安徽省高等学校省级自然科学基金项目(KJ2013Z112)

通信作者: 邓大同, 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 糖尿病与甲亢, E-mail: dengdatong69@163.com

- [6] 徐海栋, 赵建宁, 卢俊浩, 等. 创面敷料封闭负压引流治疗慢性创面[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(16): 3026-3032.
- [7] 安占天, 韩金龙, 郝岩, 等. 负压封闭引流技术在下肢慢性溃疡创面中的应用[J]. 吉林医学, 2013, 34(14): 2732-2733.
- [8] 王君, 潘云川, 徐家钦, 等. 封闭式负压引流加自体厚皮治疗糖尿病足[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2011, 6(4): 61-62.
- [9] WANG N, WU Y, ZENG N, et al. E2F1 Hinders Skin Wound Healing by Repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression, Neovascularization, and Macrophage Recruitment[J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0160411.
- [10] SENET P, COMBEMALE P, DEBURE C, et al. Angio-Dermatology Group of the French Society of Dermatology. Malignancy and chronic leg ulcers; The value of systematic wound biopsies; A prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. Arch Dermatol, 2012, 148(6): 704-708.
- [11] STANFORD R, LOWELL D, RAJU R, et al. Marjolin's ulcer of the leg secondary to nonhealing chronic venous stasis ulcer[J]. J Foot Ankle Surg, 2012, 51(4): 475-478.
- [12] QU J, YAN R, WANG L, et al. Free dermatoplasty combined with vacuum sealing drainage for the treatment of large-area soft tissue defects accompanied by bone exposure in the lower leg[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(5): 1375-1380.
- [13] 江刘平. VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂的临床应用与研究进展[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2032-2035.
- [14] 钟武, 杨帆, 陈睦虎, 等. 血管内皮细胞生长因子受体 2 在慢性静脉性溃疡组织中表达的研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(20): 2756-2758.
- [15] ZHOU K, MA Y, BROGAN MS. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor[J]. Med Hypotheses, 2015, 85(4): 399-404.
- [16] KWON MJ, AN S, CHOI S, et al. Effective healing of diabetic skin wounds by using nonviral gene therapy based on minicircle vascular endothelial growth factor DNA and a cationic dendrimer[J]. J Gene Med, 2012, 14(4): 272-278.
- [17] 王深明. 血管外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [18] 薛云, 刘兴炎, 葛宝丰, 等. 封闭负压引流对软组织爆炸创面的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(6): 495-498.
- [19] 潘雄, 应行, 林道超. 负压封闭引流技术(VSD)在肢体大面积皮肤撕脱伤原位植皮治疗中的比较研究[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(2): 271-272.

(收稿日期: 2016-11-13, 修回日期: 2016-12-14)

thyroid hormones level;infertile women with hypothyroidism and without hypothyroidism. Another 29 healthy women in reproductive age in our hospital were chosen as control group. The concentrations of IL-6,thyroid hormones,thyroid autoantibodies were detected respectively. **Results** Compared to the control group,the infertility group had higher level of IL-6($P < 0.01$). The IL-6 level in infertility patients with hypothyroidism was higher than that in infertility patients without hypothyroidism($P < 0.01$). In infertility patients,the IL-6 levels in ATG-positive or TPO-Ab positive group were higher than that in the ATG-negative or TPOAb-negative group,the difference was statistically significant ($P < 0.01$). There were linear correlation between IL-6 and free triiodothyronine (FT_3),free thyroxine (FT_4),thyroid-stimulating hormone (TSH),antithyroglobulin antibody (ATG) and thyroid peroxidase antibody(TPO-Ab) in infertility patients ($P < 0.01$). The IL-6 levels were still significantly correlated with FT_3 , FT_4 ,even after adjustment of confounding factors with multiple linear regression analysis. **Conclusions** The elevated serum levels of IL-6 exist in infertility patients,especially among women with hypothyroidism,which suggest the relationship between IL-6 and thyroid hormones. Thyroid autoantibodies affect the development of infertility through its influence on IL-6.

Key words: Infertility;Hypothyroidism;Interleukin-6

不孕症是指有正常性生活、未采取避孕措施1~2年尚未受孕或未能生育者,目前女性不孕症有逐年增多的趋势。引起女性不孕症的因素较多,包括生殖器官因素、免疫因素和内分泌失调等。甲状腺功能减退可对女性生殖系统造成不良影响,血清甲状腺激素水平的下降可以使卵巢分泌促性腺激素异常,引起排卵功能障碍,进而导致卵巢功能减退。此外,目前有研究显示^[1],甲状腺自身抗体与女性妊娠结局相关,但是甲状腺功能正常时抗体阳性是否需要治疗尚需进一步观察。甲状腺功能异常导致女性不孕症的发生越来越被人们所关注,但其具体的致病因素尚未明确。白细胞介素-6(IL-6)作为人体重要的炎性因子之一,不仅对生殖系统有重要影响,而且在甲状腺的生长和分化中也起到重要的调节作用。本研究通过检测不孕症病人血清IL-6、甲状腺激素及相关抗体的水平,旨在讨论不孕症与IL-6和甲状腺功能之间的相互关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽医科大学第一附属医院2014年1—12月生殖中心和体检中心就诊的不孕症妇女66例为研究对象(不孕组)。纳入标准:婚后同居1年以上,未采取避孕措施而未孕者,或曾有孕育而后1年以上未再孕育者。排除既往有糖尿病、心血管疾病、高脂血症、肝脏疾病、肾脏疾病、急性慢性感染、抗甲状腺治疗、继发性促甲状腺激素(TSH)抑制、甲状腺癌病人。根据血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、血清游离甲状腺素(FT_4)和TSH水平将不孕组分为两个亚组,即不孕合并甲状腺功能减退组和不孕未合并甲状腺功能减退组。不孕合并甲状腺功能减退组32例,年龄25~35岁,平均年龄(28.50 ± 2.71)岁;不孕未合并甲状腺功能减退组34例,年龄25~37岁,平均年龄(28.79 ± 3.10)岁。另外选取门诊体检健康的育龄期妇女29

例作为对照组,年龄25~35岁,平均年龄(28.45 ± 2.96)岁,对照组要求:月经周期正常,有正常生育史,半年内无流产史及未服用过激素类药物。三组年龄构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 标本采集及检测 所有研究对象在清晨8点空腹静脉采血,抽取3 mL血标本,静置30 min后,用 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度离心5 min分离血清备用, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。甲状腺功能及相关抗体指标由安徽医科大学第一附属医院内分泌实验室采用化学分光法测定,仪器购于上海西门子医学诊断产品有限公司(仪器型号:Centaur XP)。血浆 FT_3 、 FT_4 和TSH水平的参考值范围分别为 $3.5 \sim 6.5$ 、 $11.50 \sim 22.70\text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.350 \sim 5.500\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$,甲状腺球蛋白抗体(ATG)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)正常值均为 $0 \sim 60\text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$,最高检测上限为 $1\,300\text{ IU} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。采用放射免疫法对IL-6进行检测,IL-6 ELISA试剂盒购于武汉华美公司(产品编号:CSB-E04638h),具体操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0软件对所有数据进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较时,若方差相同使用 t 检验,若方差不齐使用 t' 检验。相关性分析使用Pearson相关性分析,多元线性回归逐步分析甲状腺激素及自身抗体与IL-6的关联, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不孕组与对照组IL-6水平比较 与对照组相比,不孕组的血清IL-6明显升高($P < 0.001$),见表1。

表1 不孕组和对照组血清IL-6比较

组别	例数	IL-6/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$), $\bar{x} \pm s$
对照组	29	36.80 ± 3.45
不孕组	66	84.99 ± 23.17

注:两组比较, $t' = 16.49$, $P < 0.001$ 。

2.2 不孕合并和未合并甲状腺功能减退组 IL-6 比较 66 例不孕症病人中,不孕合并甲状腺功能减退组的血清 IL-6 高于不孕未合并甲状腺功能减退组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 2。

表 2 不孕合并和未合并甲状腺功能减退组血清 IL-6 比较

组别	例数	IL-6/(ng · L ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)
不孕合并甲状腺功能减退组	32	105.23 ± 14.92
不孕未合并甲状腺功能减退组	34	65.94 ± 8.77

注:两组比较, $t' = 12.95, P < 0.001$ 。

2.3 不孕症病人中自身抗体阳性与自身抗体阴性病人血清 IL-6 比较 不孕症病人中 ATG 阳性组其血清 IL-6 值为(98.48 ± 20.65) ng · L⁻¹,较 ATG 阴性组血清 IL-6 水平(67.78 ± 12.28) ng · L⁻¹升高明显,两组 IL-6 水平的差异有统计学意义($t' = 7.51, P < 0.001$)。同样,不孕症病人中 TPO-Ab 阳性组的 IL-6 水平(95.99 ± 21.72) ng · L⁻¹较 TPO-Ab 阴性组 IL-6(66.94 ± 11.01) ng · L⁻¹升高,差异有统计学意义($t' = 7.18, P < 0.001$)。

2.4 IL-6 与 FT₃、FT₄、TSH、甲状腺自身抗体的相关性 不孕症病人体内 IL-6 水平与甲状腺激素(FT₃、FT₄、TSH)及甲状腺自身抗体(ATG、TPO-Ab)水平均呈线性相关,其中,IL-6 与 FT₃、FT₄ 呈负相关($r = -0.857, -0.843, P < 0.01$),IL-6 与 TSH、ATG、TPO-Ab 呈正相关($r = 0.615, 0.422, 0.564, P < 0.01$)。采用多元逐步回归对影响 IL-6 的因素进一步分析,将 FT₃(X_1)、FT₄(X_2)、TSH(X_3)、ATG(X_4)、TPO-Ab(X_5)作为自变量,IL-6(Y)作为因变量,得到多元线性回归方程: $Y = 130.244 - 8.447 X_1 - 1.431 X_2 - 0.013 X_3 - 0.036 X_4 + 0.009 X_5$,校正的决定系数 $R^2 = 0.755$, FT₃、FT₄ 与 IL-6 显著相关($P = 0.003, 0.014$),甲状腺自身抗体 ATG、TPO-Ab 与 IL-6 相关性不明显($P = 0.156, 0.131$),见表 3。

表 3 IL-6 与 FT₃、FT₄、TSH、甲状腺自身抗体的多元线性回归分析

因变量	自变量	参数估计	标准误	标准化回归指数	t 值	P 值
IL-6	常数	130.244	7.005	—	18.592	0.000
	FT ₃	-8.447	2.747	-0.483	3.075	0.003
	FT ₄	-1.431	0.567	-0.355	2.525	0.014
	TSH	-0.013	0.110	-0.012	0.119	0.906
	ATG	-0.036	0.025	-0.126	1.435	0.156
	TPO	0.009	0.006	0.178	1.533	0.131

3 讨论

不孕症作为生殖系统的疾病之一,对人们的生活造成了严重危害。影响不孕症的因素复杂,包括免疫因素和内分泌失调等。IL-6 是人体内重要的炎性因子,其在卵巢基质细胞、上皮细胞和卵泡中均有表达。近年来有临床研究显示^[2]不明原因的不孕症病人其血清、腹腔积液和子宫内膜中的 IL-6 水平均明显升高,这提示 IL-6 可能与不孕症密切相关。女性生殖功能受内分泌因素影响较大,甲状腺功能减退可导致生殖系统调节紊乱,从而引起妊娠不良事件的发生。TPO-Ab 作为衡量甲状腺自身免疫功能的重要抗体之一,对孕龄期女性的妊娠结局起到重要的预测作用^[3]。因此,探讨不孕症病人血清 IL-6 水平及其与甲状腺功能的相互关系对于不孕症的防治具有重要意义。

本研究结果显示不孕症女性血清 IL-6 水平升高,这与 Demir 等^[2]的研究结果相符。细胞因子对正常生殖过程至关重要,如卵泡的成熟、排卵、受精、着床、怀孕等,IL-6 主要在子宫内膜功能和精子着床中发挥作用,同时,IL-6 也参与了子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征和不明原因不孕等不孕症的病理生理过程^[4]。Szóstek 等^[5]研究显示,当 IL-6 的浓度增加时,通过引起前列腺素内过氧化物合成酶 2、前列腺素 E 合酶、前列腺素 F_{2α} 合成酶 mRNA 转录的改变,使血清中前列腺素分泌增强,对子宫内膜造成不同程度的影响。此外,IL-6 在腹腔积液的浓度升高可以促进腹膜间充质细胞增生引起腹膜粘连进而导致不孕的发生^[6]。尽管血清 IL-6 在不孕症女性中浓度升高,但是由于 IL-6 水平与不孕症的病程、疾病的分期均有一定联系,故 IL-6 能否作为不孕症的预测因子尚待进一步研究证实。

与不孕未合并甲状腺功能减退的女性相比,不孕合并甲状腺功能减退的病人血清 IL-6 水平明显升高($t' = 12.95, P < 0.001$)。甲状腺功能减退可以影响下丘脑—垂体—卵巢轴的功能,使得卵泡刺激素、黄体生成素的水平升高,雌激素、孕激素的水平降低,研究显示^[7],甲状腺功能减退 SD 大鼠体内 IL-6 和卵巢黄体组织中促甲状腺激素受体的表达呈正相关,提示甲减可通过影响 IL-6 的分泌及卵巢黄体中甲状腺相关受体的表达,进而对生殖系统产生不良影响。不孕症病人血清 IL-6 水平升高,尤其在合并甲减时更为显著,表明甲状腺激素水平可影响不孕症病人体内的免疫炎症过程。同时,本研究结果显示,不孕症病人体内 IL-6 与 FT₃、FT₄、TSH 水

平均呈线性相关,经多元线性回归进一步分析,FT₃、FT₄与IL-6显著相关。人体内巨噬细胞、上皮细胞、脂肪细胞等多种细胞均可产生IL-6,甲状腺细胞中也存在IL-6的mRNA,能够合成并分泌IL-6。IL-6作为体内重要的炎症因子,与甲状腺功能减退密切相关,与左旋甲状腺素治疗半年后相比,桥本甲状腺炎未经治疗者其血清IL-6水平显著升高,与药物剂量呈正性相关,与FT₄水平呈负性相关^[8]。此外,血清TSH可通过核因子- κ B途径增强大鼠脂肪细胞中IL-6的表达^[9]。

在不孕症病人中,除了甲状腺激素,甲状腺自身抗体ATG、TPO-Ab也显示与IL-6水平相关。Oztas等^[10]研究发现,在83例土耳其孕期妇女中,TPO-Ab或ATG阳性的病人体内血清IL-6水平较阴性者升高。然而,研究报道的甲状腺自身抗体并不均与IL-6水平相关,Turhan等^[11]发现炎症因子IL-2、IL-17与ATG及TPO-Ab之间联系明显,但是未发现IL-6与ATG间的关联。本研究结果也显示两种抗体与IL-6的相关性均较弱,且在多因素回归分析调整了FT₃、FT₄等混杂因素后,自身抗体与IL-6相关性不明显。TPO-Ab与IL-6的相关性不仅在孕期妇女中有报道,也存在于甲状腺自身免疫性疾病病人中^[12]。甲状腺自身抗体阳性与体内IL-6升高相关的可能机制有:患有桥本甲状腺炎时,外周血辅助性T细胞17(Th17)的含量增加,Th17在外周血T细胞中的含量与TPO-Ab水平显著相关,IL-6作为诱导Th17细胞分化的重要条件,在甲状腺的自身免疫中起到重要作用^[13];随着IL-6水平的升高,外周血调节性T细胞(Treg)比例下降,引起Th17/Treg细胞比例失衡,从而可能导致甲状腺免疫炎症活动增强,形成恶性循环^[14]。

综上所述,不孕症病人体内IL-6水平升高,可能与FT₃、FT₄及甲状腺自身抗体的水平有一定关联。ATG、TPO-Ab作为甲状腺的特异性抗体,与甲状腺细胞的损伤密切相关,甲状腺自身抗体阳性的病人随着病情的进展可引起甲状腺细胞结构破坏最终导致甲减的发生。此外,在不孕症病人中,甲状腺自身抗体阳性对妊娠结局同样有不良影响,包括引起流产、早产、低出生体质量儿等。同时,在孕前期及孕早期使用左旋甲状腺素替代治疗对于预防甲状腺功能减退发生,减少妊娠不良事件至关重要。因此,在不孕症病人中检测IL-6及甲状腺激素、甲状腺自身抗体的浓度对于不孕症的诊治及判断预后具有重要的参考价值。

参考文献

- [1] CHAN S,BOELAERT K. Optimal management of hypothyroidism, hypothyroxinaemia and euthyroid TPO antibody positivity preconception and in pregnancy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 82(3):313-326.
- [2] DEMIR B,GUVEN S,GUVEN ES,et al. Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility[J]. Am J Reprod Immunol, 2009, 62(4):261-267.
- [3] MEENA M,CHOPRA S,JAIN V,et al. The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(9):QC04-QC07.
- [4] YOUNIS A,HAWKINS K,MAHINI H,et al. Serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(11):1445-1451.
- [5] SZÓSTÉK AZ, LUKASIK K, GALVÃO AM, et al. Impairment of the interleukin system in equine endometrium during the course of endometriosis[J]. Biol Reprod, 2013, 89(4):79.
- [6] JIN X, REN S, MACARAK E, et al. Pathobiological mechanisms of peritoneal adhesions: The mesenchymal transition of rat peritoneal mesothelial cells induced by TGF- β 1 and IL-6 requires activation of Erk1/2 and Smad2 linker region phosphorylation[J]. Matrix Biol, 2016, 51:55-64.
- [7] 周换丽,孙燕,邓大同,等. 甲状腺功能减退症大鼠卵巢TSHR表达及与TNF- α 、IL-6的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5):633-637.
- [8] MARCHIORI RC, PEREIRA LA, NAUJORKS AA, et al. Improvement of blood inflammatory marker levels in patients with hypothyroidism under levothyroxine treatment[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15:32.
- [9] ANTUNES TT, GAGNON A, LANGILLE ML, et al. Thyroid-stimulating hormone induces interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor-kappaB pathway[J]. Endocrinology, 2008, 149(6):3062-3066.
- [10] OZTAS E, ERKENEKLI K, OZLER S, et al. First trimester interleukin-6 levels help to predict adverse pregnancy outcomes in both thyroid autoantibody positive and negative patients[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2015, 41(11):1700-1707.
- [11] TURHAN IYIDIR O, KONCA DEGERTEKIN C, SONMEZ C, et al. The effect of thyroid autoimmunity on T-cell responses in early pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2015, 110:61-66.
- [12] MASSOLT ET, EFFRAIMIDIS G, KOREVAAR TI, et al. Aberrant Levels of Hematopoietic/Neuronal Growth and Differentiation Factors in Euthyroid Women at Risk for Autoimmune Thyroid Disease[J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0153892.
- [13] 李红林,郑云会,陆卫平,等. 干扰素- γ 、白介素-6、白介素-17及转化生长因子- β 1在桥本甲状腺炎患者血清中的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(32):89-92.
- [14] BIRTE K. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls[J]. Danish Medical Journal, 2016, 63(2):B5177.