

自身免疫性甲状腺疾病对胎盘功能的影响机制研究

廖家湖*, 印国兵#

重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2025年1月18日; 录用日期: 2025年2月11日; 发布日期: 2025年2月24日

摘要

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)是育龄期女性甲状腺功能异常的常见原因。与普通人群相比, AITD患者不孕症患病率更高。AITD与不孕症的相关性涉及甲状腺激素水平失调、甲状腺自身抗体对卵巢组织及生殖系统的损害、免疫系统的异常反应等多个原因, 但具体机制尚不明确。本研究旨在通过现有文献, 深入探讨AITD对胎盘功能的影响机制, 揭示其潜在的生物学路径, 并为临床管理提供科学依据。通过对AITD与胎盘功能交互作用的全面分析, 期望为改善妊娠结局和提高母婴健康水平提供新的视角和策略。

关键词

自身免疫性甲状腺疾病(AITD), 桥本氏甲状腺炎, Graves病, 胎盘功能

Research on the Mechanisms of Autoimmune Thyroid Diseases Affecting Placental Function

Jiahu Liao*, Guobing Yin#

Department of Breast and Thyroid Surgical, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 18th, 2025; accepted: Feb. 11th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

Abstract

Autoimmune thyroid disease (AITD) is a common cause of thyroid dysfunction in women of childbearing age. Compared with the general population, the prevalence of infertility is higher among patients

*第一作者。

#通讯作者。

with AITD. The correlation between AITD and infertility involves multiple factors such as thyroid hormone level disorders, damage to ovarian tissue and the reproductive system caused by thyroid autoantibodies, and abnormal immune responses, but the specific mechanisms are not yet clear. This study aims to explore in depth the mechanisms by which AITD affects placental function through existing literature, reveal its potential biological pathways, and provide a scientific basis for clinical management. Through a comprehensive analysis of the interaction between AITD and placental function, it is hoped to provide new perspectives and strategies for improving pregnancy outcomes and enhancing the health level of mothers and babies.

Keywords

Autoimmune Thyroid Disease (AITD), Hashimoto's Thyroiditis, Graves' Disease, Placental Function

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)在妊娠期的发病率逐年上升,成为影响母婴健康的重要因素之一。AITD主要包括桥本氏甲状腺炎和 Graves 病,这些疾病在育龄女性中较为常见,其发病率可达 10%~20% [1]。研究表明,AITD 不仅影响母体的甲状腺功能,还可能通过多种机制影响胎盘功能,从而对胎儿的生长发育产生不利影响[2]。在妊娠期间,甲状腺功能的变化对胎盘的正常运作至关重要。甲状腺激素在胎盘中扮演着调节胎盘血流、营养物质转运和免疫调节等多重角色[3]。然而,AITD 患者由于甲状腺功能异常,可能导致胎盘功能的紊乱,进而引发一系列妊娠并发症,如流产、早产和胎儿生长受限等[4]。这些并发症不仅对母体健康构成威胁,也可能对新生儿的长期健康产生深远影响[5]。AITD 对胎盘功能的影响机制复杂多样。研究发现,甲状腺自身抗体如 TPOAb 和 TGAb 在妊娠期的高水平与不良妊娠结局密切相关[6]。这些抗体可能通过影响胎盘的免疫环境和激素代谢,导致胎盘功能障碍[7]。AITD 还可能通过改变胎盘的细胞因子表达和氧化应激水平,进一步加剧胎盘功能的异常[8]。尽管已有研究揭示了 AITD 对胎盘功能的部分影响机制,但仍存在许多未解之谜。例如,AITD 如何具体影响胎盘的激素转运和代谢,以及这些变化如何导致胎儿发育异常,仍需进一步研究。AITD 患者在妊娠期的管理策略尚不明确,如何有效监测和干预以减少不良妊娠结局的发生,仍是临床面临的重大挑战[9]。

2. 甲状腺疾病的免疫机制与胎盘生理

2.1. 自身免疫性甲状腺疾病的病理生理学

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的病理生理学机制复杂且多样,主要涉及免疫系统的异常反应和甲状腺自身抗体的产生。AITD 的核心特征是免疫系统对甲状腺组织的错误识别和攻击,导致甲状腺功能的异常。研究表明,AITD 患者体内存在多种甲状腺自身抗体,如甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb),这些抗体通过多种机制影响甲状腺功能。

在 AITD 的发病过程中,免疫系统的异常调节起着关键作用。Th17/Treg 细胞的失衡被认为是 AITD 的重要病理生理机制之一。Th17 细胞的增多和 Treg 细胞的减少会导致炎症反应的增强,从而加剧甲状腺组织的损伤。PTPN22 基因多态性也与 AITD 的发生密切相关,该基因的变异可能影响免疫细胞的信号传导,进而影响甲状腺的免疫耐受性[10]。

AITD 在妊娠期表现出独特的特征。妊娠期的免疫调节变化可能加重 AITD 的病情, 导致甲状腺功能的进一步异常。妊娠期甲状腺功能的变化不仅影响母体健康, 还可能对胎儿的发育产生不利影响[11]。研究发现, 妊娠期甲状腺功能减退或亢进与不良妊娠结局密切相关, 如流产、早产和胎儿生长受限等[12]。

AITD 对母体免疫系统的调节作用也值得关注。妊娠期, 母体免疫系统需要在维持自身免疫稳定和保护胎儿免受免疫攻击之间取得平衡。AITD 患者的免疫系统可能无法有效调节这种平衡, 导致胎盘功能的异常和妊娠并发症的增加[13]。甲状腺自身抗体不仅影响甲状腺功能, 还可能通过胎盘屏障影响胎儿的免疫系统发育[14]。

AITD 的病理生理学机制还涉及甲状腺激素的代谢异常。甲状腺激素在妊娠期的需求增加, 而 AITD 患者可能无法满足这种需求, 导致甲状腺功能减退或亢进的发生[15]。甲状腺激素的异常水平不仅影响母体的代谢状态, 还可能通过胎盘影响胎儿的生长和发育[16]。

总之, AITD 的病理生理学机制涉及免疫系统的异常反应、甲状腺自身抗体的产生以及甲状腺激素的代谢异常。这些机制在妊娠期表现出独特的特征, 对母婴健康产生深远影响。深入研究 AITD 的病理生理学机制有助于理解其对胎盘功能的影响, 并为临床管理提供科学依据。

2.2. 胎盘功能的生物学基础

胎盘作为母体与胎儿之间的关键桥梁, 承担着多重生物学功能, 其在妊娠期的动态变化对母体和胎儿的健康至关重要。胎盘的主要功能之一是营养物质的交换。通过胎盘绒毛膜, 氧气和营养物质从母体血液中转运至胎儿, 同时代谢废物从胎儿转运至母体进行排泄。这一过程依赖于胎盘的复杂结构和功能性血管网络的支持。研究表明, 胎盘的血管生成和功能性血流量直接影响胎儿的生长发育和妊娠结局[17]。

胎盘不仅是营养物质交换的场所, 还具有重要的内分泌功能。它分泌多种激素, 包括人绒毛膜促性腺激素(hCG)、雌激素和孕激素, 这些激素在维持妊娠和调节母体生理过程中发挥关键作用。hCG 在妊娠早期刺激黄体分泌孕激素, 维持子宫内膜的稳定, 而雌激素和孕激素则在整个妊娠期调节子宫和乳腺的生长发育[18]。胎盘激素的分泌异常可能导致妊娠并发症, 如流产和早产[3]。

胎盘的免疫屏障功能同样不可忽视。胎盘通过调节母体免疫系统, 防止母体免疫系统对胎儿的排斥反应。研究指出, 胎盘滋养层细胞表达的免疫调节分子, 如 HLA-G, 能够抑制母体免疫细胞的攻击, 从而保护胎儿[19]。胎盘还通过分泌免疫调节因子, 调节母体免疫反应的平衡, 确保妊娠的顺利进行[20]。

胎盘在妊娠期的动态变化是其功能实现的基础。随着妊娠的进展, 胎盘的结构和功能不断调整, 以适应胎儿日益增长的需求。胎盘的重量和表面积在妊娠中后期显著增加, 以增强其物质交换能力。同时, 胎盘的激素分泌和免疫调节功能也随之变化, 以支持胎儿的持续发育和母体的生理适应。

胎盘功能的异常可能导致一系列妊娠并发症。研究表明, 胎盘功能不全与妊娠期高血压、胎儿生长受限以及早产等不良妊娠结局密切相关[21]。因此, 深入理解胎盘的生物学基础及其在妊娠期的动态变化, 对于改善妊娠结局和保障母婴健康具有重要意义。通过超声等影像学技术, 可以实时监测胎盘的结构和功能变化, 为临床干预提供依据[18]。

3. 自身免疫性甲状腺疾病对胎盘的影响路径

3.1. 免疫反应与胎盘屏障的相互作用

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)在妊娠期的免疫反应对胎盘屏障的完整性和功能产生显著影响。免疫细胞和细胞因子在胎盘中的作用是理解这一过程的关键。研究表明, AITD 患者体内的甲状腺自身抗体,

如甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb), 与不良妊娠结局密切相关, 这些抗体可能通过影响胎盘的免疫屏障功能而发挥作用[22]。免疫反应的异常可能导致胎盘屏障的破坏, 从而影响胎儿的正常发育。

在 AITD 患者中, Th17/Treg 细胞的失衡被认为是免疫反应异常的重要机制之一。这种失衡可能导致促炎细胞因子的过度产生, 从而损害胎盘屏障的完整性。研究发现, Th17 细胞分泌的细胞因子如 IL-17, 可以通过诱导炎症反应, 增加胎盘绒毛膜的通透性, 进而影响胎盘的屏障功能[23]。Treg 细胞的减少可能削弱胎盘的免疫调节能力, 使得胎盘更易受到免疫攻击[24]。免疫稳态的失衡与复发性流产关系密切。生殖免疫学认为, 妊娠是一种半同种移植过程, 母-胎界面的免疫耐受可以维持妊娠的继续, 然而某些抗体, 如抗磷脂抗体异常增高、细胞因子异常表达及细胞免疫异常等, 可能打破这种免疫耐受, 进一步影响胚胎着床及发育, 最终导致流产。复发性流产患者在排除其他常见病因后, 通过筛查相关免疫指标, 排除其是否存在自身免疫性疾病[25]。大量研究表明, Th1/Th2 及 Th17/Treg 失衡, 是导致不明原因复发性流产的原因之一。不明原因复发性流产患者中, Th1/Th2 失衡, Th1 分泌的细胞因子占主导。不明原因复发性流产外周血 TNF- α 、TNF- γ 、TNF- β 及 IL-2 增高, 围着床期子宫内膜 TNF- α 、TNF- γ 与 IL-2、-12 增高, 蜕膜中 TNF- γ 较正常妊娠女性明显增高; 同时外周血 IL-4、-5、-6、-10 降低, 蜕膜中 IL-4、-10 降低[26]。对妊娠小鼠腹腔注射 Th1 分泌的细胞因子, 如 TNF- α 和 γ 干扰素, 可导致胎盘滋养细胞纤维素增多, 诱发小鼠自然流产[27]。另一方面, 不明原因复发性流产患者较正常妊娠女性外周血及蜕膜中 Th17 比例增高, Treg 数量明显减少, 但是其介导的母-胎免疫耐受机制迄今尚不清楚, 可能与 Treg 通过细胞直接接触其分泌的细胞因子、抑制树突状细胞成熟等方式参与机体免疫调节有关[28]。最近一项研究结果显示, 不明原因复发性流产患者外周血中多个 T 细胞亚群和 NK 细胞亚群比例改变, 炎症相关基因变异, 可使患者综合表现为免疫炎性激活状态。这类患者蜕膜局部细胞间相互作用模式呈现免疫耐受-免疫激活失衡状态, 体内 NK 细胞募集和分化异常, 并预示不良妊娠结局记忆机制[29]。炎症小体也可通过抑制滋养层功能、子宫胎盘血管系统血栓形成和在母体-胎儿界面处引发局部炎症反应等多种机制, 影响胚胎着床及发育, 导致其不良妊娠结局[30]。

胎盘屏障的功能还受到甲状腺激素代谢异常的影响。AITD 患者中甲状腺激素水平的波动可能通过影响胎盘细胞的增殖和凋亡, 进而影响胎盘屏障的结构和功能[3]。研究表明, 甲状腺激素在胎盘中的转运和代谢异常可能导致胎盘细胞的功能紊乱, 从而影响胎盘的屏障功能。这种异常可能通过影响胎盘的血管生成和营养物质的转运, 进一步加剧胎盘功能的损害[31]。

AITD 患者的免疫反应可能通过影响胎盘的血管生成, 进一步影响胎盘屏障的功能。研究显示, AITD 患者血清中的某些抗体, 如 ENO1 抗体, 与胎盘血管生成的异常有关, 这可能通过影响胎盘的血液量和氧气供应, 进而影响胎盘的屏障功能[1]。胎盘的血管生成异常可能导致胎盘的营养物质交换功能受损, 从而影响胎儿的正常发育[32]。

据报道 CXCL9/10/11 水平升高会显著抑制血管形成和内皮细胞运动[33] [34]。多项研究表明, CXCL9/10/11 在 AITD 的发展中显著增加。Kimura 等人建立了一种具有与人类 AITD 相似特征的转基因小鼠模型, 其在甲状腺内异常表达 IFN γ 。与野生型同窝仔鼠相比, 转基因小鼠模型仅表达 CXCL9 和 CXCL11, 而 CXCL10 表达增加, 这验证了 IFN γ 刺激甲状腺分泌 CXCL9/10/11 [35]。一项研究表明, 与正常对照或多结节性甲状腺肿患者相比, AIT 患者循环中 CXCL9 和 CXCL10 水平显著升高[36]。另一项研究发现, 与甲状腺功能正常对照或多结节性甲状腺肿患者相比, AIT 患者循环中 CXCL9 和 CXCL11 水平显著升高[37]。CXCL9/10/11 的上游刺激物 IFN γ 在 AIT 患者中也增加[38]。

总之, AITD 引发的免疫反应通过多种途径影响胎盘屏障的完整性和功能。这些影响不仅涉及免疫细胞和细胞因子的直接作用, 还包括甲状腺激素代谢异常和血管生成异常的间接影响。深入研究这些机制对于理解 AITD 对胎盘功能的影响具有重要意义, 并为改善妊娠结局提供了新的视角。

3.2. 激素调节与胎盘功能的关联

甲状腺激素在胎盘功能调节中扮演着至关重要的角色, 其对胎盘的影响主要体现在对胎盘激素分泌、营养物质转运及胎盘血流的调节上。甲状腺激素的异常水平, 尤其是在自身免疫性甲状腺疾病(AITD)患者中, 可能导致胎盘功能的紊乱, 进而影响胎儿的正常发育。研究表明, 妊娠期甲状腺功能减退与胎盘功能异常密切相关, 可能导致胎盘早剥、胎儿生长受限等不良妊娠结局[39]。

在 AITD 患者中, 甲状腺激素水平的变化可能通过多种机制影响胎盘功能。甲状腺激素在胎盘中促进血管生成和血流量的增加, 这对于胎儿的正常发育至关重要。甲状腺功能减退可能导致胎盘血流减少, 从而影响胎儿的氧气和营养供应[40]。甲状腺激素还参与胎盘激素的合成和分泌, 如人绒毛膜促性腺激素(hCG)和雌激素, 这些激素在维持妊娠和调节母体生理中发挥重要作用[41]。

研究发现, 甲状腺激素水平的异常可能通过影响胎盘的免疫功能而间接影响胎儿发育。甲状腺激素在调节胎盘免疫屏障功能中起到关键作用, 其异常可能导致胎盘免疫屏障的破坏, 增加胎儿暴露于母体免疫系统攻击的风险[42]。甲状腺激素的缺乏可能导致胎盘细胞的代谢功能障碍, 影响胎盘对营养物质的转运能力, 从而影响胎儿的生长发育[43]。同时还导致胎盘激素如 hCG 和雌激素的分泌减少, 从而影响胎盘的正常功能和胎儿的发育[44] [45]。

甲状腺激素在胎盘功能调节中具有多方面的作用, 其异常水平可能通过多种机制影响胎盘功能和胎儿发育。深入研究甲状腺激素在胎盘功能调节中的具体机制, 对于理解 AITD 对胎盘功能的影响及其临床管理具有重要意义[46]。

4. 现有研究的局限性与挑战

4.1. 研究方法的局限性

在研究自身免疫性甲状腺疾病(AITD)对胎盘功能影响的过程中, 研究方法的局限性显著影响了研究结果的可靠性和普适性。样本选择的局限性是一个关键问题。许多研究在样本选择上存在偏倚, 常常集中于特定地区或特定人群, 导致结果的外部效度受到限制。例如, 程淑莉的研究主要集中在北京地区的孕妇, 这可能无法全面代表其他地区的情况[16]。这种地域限制可能导致研究结果在不同人群中的适用性受到质疑。

研究设计的不足也是影响研究结果的重要因素之一。许多研究采用横断面研究设计, 这种设计虽然能够提供一定的关联性数据, 但难以揭示因果关系。例如, 杨雨溪等人研究妊娠期 TPO-Ab 阳性亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响时, 采用的横断面设计无法明确因果关系, 仅能提供相关性证据[47]。这种设计限制了对 AITD 对胎盘功能影响机制的深入理解。

许多研究未能充分考虑潜在的混杂因素, 导致结果存在偏差。代会颖的研究中, 虽然分析了 TSH 水平与卵巢储备功能的关系, 但未能充分调整所有可能的混杂因素, 这可能影响了结果的准确性[48]。

同时部分研究中对于甲状腺功能状态的定义和测量方法的差异也可能导致结果的不一致。例如, 肖雪琼的研究中, 甲状腺功能的测量方法与其他研究存在差异, 这会使得不同研究结果难以直接比较[49]。

4.2. 临床应用的挑战

在临床应用中, 自身免疫性甲状腺疾病(AITD)对胎盘功能的研究面临诸多挑战, 尤其是在诊断、治疗和管理策略方面。AITD 的诊断复杂性增加了临床应用的难度。由于妊娠期甲状腺功能的生理变化, 传统的甲状腺功能检测方法可能不足以准确反映妊娠期 AITD 的实际状态[21]。甲状腺自身抗体的检测在不同实验室之间缺乏标准化, 导致诊断结果的可比性和一致性受到影响[50]。

在治疗方面, AITD 的管理策略尚未完全成熟。虽然左旋甲状腺素在亚临床甲减患者中的应用显示出一定的临床疗效, 但在不同类型 AITD 患者中的适用性和安全性仍需进一步验证[21]。治疗过程中如何平衡甲状腺激素水平以避免对胎盘功能的负面影响, 仍是临床实践中的一大难题。

管理策略的不足也对临床应用构成挑战。AITD 患者在妊娠期间需要密切监测甲状腺功能和胎盘状态, 但现有的监测手段和频率可能不足以及时发现和处理潜在的并发症[51]。AITD 对胎盘功能的影响机制复杂, 涉及免疫、激素和代谢等多方面因素, 这对临床医生提出了更高的综合判断和处理能力的要求[52]。

在临床实践中, AITD 对胎盘功能的影响还可能受到个体差异的影响, 如碘营养状态和遗传背景等, 这进一步增加了临床管理的复杂性[53]。因此, 如何在临床中有效整合多种因素, 制定个体化的管理方案, 是当前 AITD 研究在临床应用中的一大挑战[54]。

总之, AITD 对胎盘功能的研究在临床应用中面临多重挑战, 这些挑战不仅影响了诊断和治疗的准确性和有效性, 也对临床管理提出了更高的要求。未来的研究需要在这些方面取得突破, 以更好地指导临床实践。

5. 未来研究的方向与启示

5.1. 新兴技术在研究中的应用

在研究自身免疫性甲状腺疾病(AITD)对胎盘功能的影响时, 新兴技术如基因组学、蛋白质组学和单细胞测序展现出巨大的应用潜力。这些技术能够提供更为精细的分子层面信息, 帮助揭示 AITD 与胎盘功能之间复杂的相互作用。

基因组学技术通过分析基因组的变异和表达模式, 能够识别与 AITD 相关的遗传因素及其对胎盘功能的潜在影响。通过全基因组关联研究(GWAS), 研究者可以发现与 AITD 相关的基因变异, 并进一步探讨这些变异如何影响胎盘的发育和功能[55]。例如, PTPN22 基因多态性已被证实与 AITD 的易感性相关, 而基因组学技术可以帮助揭示其在胎盘中的具体作用机制。

蛋白质组学技术则通过分析蛋白质的表达和修饰, 提供了对胎盘功能的动态理解。蛋白质组学可以识别出 AITD 患者胎盘中异常表达的蛋白质, 从而揭示可能的病理机制[54]。例如, AITD 可能通过影响胎盘中关键蛋白质的表达, 导致胎盘屏障功能的改变和激素分泌的异常。

单细胞测序技术可对胎盘组织中的细胞异质性及基因表达谱进行单细胞水平上的分析。该技术可协助研究者识别胎盘中不同细胞类型在 AITD 背景下的特异性改变[56]。通过对单细胞测序, 研究者能够更好地了解 AITD 是如何通过影响特定细胞群体的功能进而影响到整个胎盘的生理过程。

干细胞技术的应用也为研究 AITD 对胎盘功能的影响提供了新的视角。通过体外培养和分化研究, 干细胞技术可以模拟胎盘发育过程, 帮助研究者探讨 AITD 相关因子对胎盘细胞分化和功能的影响[57]。这种方法不仅可以揭示 AITD 对胎盘功能的直接影响, 还可以为开发新的治疗策略提供基础。

这些新兴技术的应用, 不仅克服了传统研究方法的局限性, 还为揭示 AITD 与胎盘功能之间的复杂关系提供了更为全面和深入的视角。通过整合多种技术手段, 研究者可以更准确地描绘出 AITD 对胎盘功能的影响路径, 为临床管理提供更为科学的依据。

5.2. 多学科合作的潜力

在研究自身免疫性甲状腺疾病(AITD)对胎盘功能的影响时, 多学科合作的潜力不可忽视。整合免疫学、内分泌学和产科学的研究力量, 有助于全面揭示 AITD 对胎盘功能的复杂影响机制。免疫学的进展为理解 AITD 的免疫反应提供了新的视角, 尤其是 Th17/Treg 细胞失衡在 AITD 中的作用, 这种细胞失衡

可能通过影响胎盘的免疫屏障功能而导致不良妊娠结局[58]。内分泌学的研究则强调甲状腺激素在胎盘功能调节中的关键作用, 甲状腺激素水平的异常可能导致胎盘激素分泌紊乱, 进而影响胎儿的正常发育[59]。

产科学的视角则提供了对妊娠期甲状腺功能变化的临床观察, 这些变化可能加重 AITD 对胎盘功能的影响。产科重症治疗学的研究指出, 妊娠期合并 AITD 的患者可能面临更高的妊娠并发症风险, 这需要在临床管理中进行特别关注[60]。结合中医药的理论和实践经验, 可能为 AITD 的管理提供新的思路。中医药在调节免疫功能和内分泌平衡方面的潜力, 值得在未来的研究中进一步探索[61]。

多学科合作还可以通过共享数据和研究方法, 提升研究的深度和广度。通过基因组学和蛋白质组学技术, 研究人员可以识别与 AITD 相关的遗传因素及其对胎盘功能的潜在影响, 这需要跨学科的协作来实现。单细胞测序技术的应用, 能够揭示胎盘组织中的细胞异质性和基因表达谱, 为理解 AITD 对胎盘功能的影响提供了新的视角[62]。

在临床应用方面, 多学科合作可以促进诊断和治疗策略的优化。通过整合不同学科的研究成果, 可以开发出更为精准的诊断工具和个性化的治疗方案。妊娠期糖尿病伴甲状腺过氧化物酶抗体阳性患者的研究显示, 甲状腺功能的变化与骨代谢相关指标的变化密切相关, 这提示在管理 AITD 时需要考虑多种生理系统的相互作用[63]。

多学科合作在 AITD 与胎盘功能研究中的重要性日益凸显。通过整合免疫学、内分泌学和产科学的研究力量, 可以更全面地理解 AITD 对胎盘功能的影响机制, 从而推动该领域的研究进展, 并为临床管理提供更为有效的策略。

6. 总结: 深化理解与推动研究的前景

自身免疫性甲状腺疾病(AITD)对胎盘功能的影响是一个复杂而重要的研究领域。通过对现有文献的分析, 可以看出 AITD 在妊娠期对胎盘功能的多方面影响, 包括免疫反应、激素调节以及胎盘屏障的完整性等方面。AITD 的免疫机制, 如 Th17/Treg 细胞失衡和甲状腺自身抗体的产生, 直接影响胎盘的免疫屏障功能, 可能导致不良妊娠结局。甲状腺激素的异常水平对胎盘的激素分泌和营养物质转运也有显著影响, 这可能进一步影响胎儿的正常发育[64]。

在研究方法上, 现有研究存在样本选择偏倚、研究设计不足以及数据分析方法不够严谨等问题, 这些局限性限制了研究结果的普适性和可靠性[65]。因此, 未来的研究需要采用更为严谨的设计和先进的数据分析方法, 以提高研究结果的外部效度和因果关系的揭示。在临床应用方面, AITD 对胎盘功能的研究面临诊断、治疗和管理策略的挑战, 特别是在妊娠期甲状腺功能变化的背景下, 传统检测方法的不足和抗体检测缺乏标准化的问题尤为突出[66]。

为了推动这一领域的研究进展, 新兴技术如基因组学、蛋白质组学和单细胞测序展现出巨大的应用潜力。这些技术可以帮助识别与 AITD 相关的遗传因素及其对胎盘功能的潜在影响, 揭示病理机制, 并分析胎盘组织中的细胞异质性和基因表达谱。多学科合作在研究 AITD 对胎盘功能的影响中具有重要潜力, 整合免疫学、内分泌学和产科学的研究, 有助于揭示 AITD 对胎盘功能的复杂影响机制。

在临床应用中, 多学科合作可以促进诊断和治疗策略的优化, 整合研究成果开发精准诊断工具和个性化治疗方案。这不仅有助于提高妊娠期健康管理的效果, 也为改善母婴健康提供了新的思路[39]。中医药在调节免疫和内分泌方面的潜力也值得进一步探索, 以期为 AITD 患者提供更为全面的治疗方案[67]。

总之, AITD 对胎盘功能的影响是一个多层次、多因素的复杂过程, 深入研究其机制对于改善妊娠结局和母婴健康具有重要意义。未来的研究应注重基础研究与临床应用研究的结合, 通过新兴技术和多学科合作, 推动这一领域的研究进展, 为临床实践提供更为有效的指导。

参考文献

- [1] 杨政. 甲状腺自身免疫妇女体内 α -烯醇化酶 168-175 表位抗体的表达与自然流产的相关性及其肠道菌群关联性分析[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [2] 蒋优君, 梁黎, 朱红, 陈黎勤, 毛华庆, 王秀敏, 傅君芬, 曲一平, 杜立中, 赵正言. 孕母自身免疫性甲状腺疾病对婴儿甲状腺功能影响的多因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(4): 307-310.
- [3] 林仲珊. 妊娠早期胎盘绒毛甲状腺激素代谢与转运异常在流产发生中的作用[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [4] 蔡芸莹. 甲状腺激素和全氟化合物对女性辅助生殖结局的影响及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 昆明: 昆明理工大学, 2021.
- [5] 孔祥永, 何芳, 黄建萍, 等. 母亲自身免疫性疾病对新生儿影响研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(1): 68-71.
- [6] 袁宁. 甲状腺自身抗体、碘和双酚 A 与妊娠结局的相关性研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京大学, 2021.
- [7] 冯铿. 甲状腺功能正常伴 TPO-Ab 阳性孕妇口服优甲乐对流产及早产影响的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [8] 茹雪. 妊娠期母体甲状腺功能对胎盘形态及炎症和氧化应激反应影响的队列研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [9] 姜琦. 低分子肝素对自身免疫性亚临床甲减复发性流产疗效分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [10] 于志云, 张进安, 买尔哈巴, 等. PTPN22 基因多态性与自身免疫甲状腺病的相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(8): 804-807.
- [11] 蒋优君, 梁黎. 妊娠期甲状腺疾病对新生儿的影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(9): 656-659.
- [12] 韦相才, 禰坚艳. 复发性流产合并甲状腺疾病的诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1073-1077.
- [13] 蒋优君. 孕母患自身免疫性甲状腺疾病对婴儿甲状腺功能影响的多因素分析[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [14] 朱红. 孕母患自身免疫性甲状腺疾病对婴儿智能发育影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [15] 任秀莲. 妊娠期亚临床甲减的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2012.
- [16] 裴燕, 王磊. 孕早期亚临床甲减与妊娠并发症、妊娠结局及子代婴幼儿精神与运动发育的相关性[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1591-1594.
- [17] 李丹. 年龄对女性妊娠建立和蜕膜功能的影响及相关分子事件研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2021.
- [18] 朱晓青. 超声对妊娠期合并亚临床甲减孕妇胎儿甲状腺的形态学相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江中医药大学, 2017.
- [19] 李晓莹, 齐红燕, 叶敏. 先兆流产患者血清 HLA-G、 β -HCG、PIBF 水平与妊娠结局的相关性分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(4): 571-572.
- [20] 高海瑶. 经血源性子宫内膜干细胞对实验性自身免疫性脑脊髓炎的治疗效果及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2019.
- [21] 李霞. 甲状腺疾病对妊娠结局的影响及超声检测胎儿甲状腺的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [22] 王进进, 王旭. 甲状腺自身抗体对病理性妊娠及不孕症影响的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2014, 43(1): 117-120.
- [23] 韩艳. 孕期母体 TPOAb 阳性与不良妊娠结局及子代发育迟缓关联的出生队列研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [24] 徐金辉. 孕早期甲状腺疾病对胎儿生长和妊娠结局的影响及左旋甲状腺素治疗的作用[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京大学, 2021.
- [25] Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association, Chinese Expert Consensus Group on Diagnosis and Management of Recurrent Spontaneous Abortion (2022) Chinese Expert Consensus on Diagnosis and Management of Recurrent Spontaneous Abortion (2022). *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 57, 653-667. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259>

- [26] Li, L., Qiao, J. and Wang, H.Y. (2017) Research Advances in the Immunological Pathogenesis of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. *Chinese Journal of Reproduction and Contraception*, **37**, 160-165.
- [27] Clark, D.A., Ding, J., Chaouat, G., Coulam, C.B., August, C. and Levy, G.A. (1999) The Emerging Role of Immunoregulation of Fibrinogen-Related Procoagulant Fgl2 in the Success or Spontaneous Abortion of Early Pregnancy in Mice and Humans. *American Journal of Reproductive Immunology*, **42**, 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.1999.tb00463.x>
- [28] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2015) Subclinical Hypothyroidism in the Infertile Female Population: A Guideline. *Fertility and Sterility*, **104**, 545-553.
- [29] Wang, F., Jia, W., Fan, M., Shao, X., Li, Z., Liu, Y., *et al.* (2021) Single-Cell Immune Landscape of Human Recurrent Miscarriage. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **19**, 208-222. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2020.11.002>
- [30] Cervera, R. (2017) Antiphospholipid Syndrome. *Thrombosis Research*, **151**, S43-S47. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(17\)30066-x](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(17)30066-x)
- [31] 陈梦雅. PD-1/PD-L1 信号通路在自身免疫性甲状腺炎流产中的作用及免疫机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [32] 张丹. 人脐带间充质干细胞治疗 AT1-AA 诱导的妊娠期高血压疾病大鼠的潜能及机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2012.
- [33] Bodnar, R.J., Yates, C.C. and Wells, A. (2006) IP-10 Blocks Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Endothelial Cell Motility and Tube Formation via Inhibition of Calpain. *Circulation Research*, **98**, 617-625. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000209968.66606.10>
- [34] Lasagni, L., Francalanci, M., Annunziato, F., Lazzeri, E., Giannini, S., Cosmi, L., *et al.* (2003) An Alternatively Spliced Variant of CXCR3 Mediates the Inhibition of Endothelial Cell Growth Induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and Acts as Functional Receptor for Platelet Factor 4. *The Journal of Experimental Medicine*, **197**, 1537-1549. <https://doi.org/10.1084/jem.20021897>
- [35] Kimura, H., Kimura, M., Rose, N.R. and Caturegli, P. (2004) Early Chemokine Expression Induced by Interferon-Gamma in a Murine Model of Hashimoto's Thyroiditis. *Experimental and Molecular Pathology*, **77**, 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2004.08.004>
- [36] Antonelli, A., Ferrari, S.M., Frascerra, S., Galetta, F., Franzoni, F., Corrado, A., *et al.* (2011) Circulating Chemokine (CXC Motif) Ligand (CXCL)9 Is Increased in Aggressive Chronic Autoimmune Thyroiditis, in Association with CXCL10. *Cytokine*, **55**, 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.022>
- [37] Qin, Q., Liu, P., Liu, L., Wang, R., Yan, N., Yang, J., *et al.* (2012) The Increased but Non-Predominant Expression of Th17- and Th1-Specific Cytokines in Hashimoto's Thyroiditis but Not in Graves' Disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **45**, 1202-1208. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500168>
- [38] You, R., Duan, J., Zhou, Y., Yu, J., Zou, P., Wei, Y., *et al.* (2024) The Causal Effects of Inflammatory and Autoimmune Skin Diseases on Thyroid Diseases: Evidence from Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **15**. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1388047>
- [39] 高燕芳. 妊娠期甲状腺功能减低对妊娠结局和新生儿 TSH 的影响[D]: [硕士学位论文]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- [40] 邓茗予. 妊娠期甲状腺激素参考值范围的建立及甲状腺功能减退与妊娠结局的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [41] 林仲珊. 妊娠早期胎盘绒毛甲状腺激素代谢与转运异常在流产发生中的作用[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [42] 马文超. 妊娠早期甲状腺血清指标与妊娠期糖尿病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都医学院, 2022.
- [43] 王田. 妊娠早期单纯 TPOAb 阳性对妊娠结局及 Apgar 评分的影响[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [44] 郝爽. 2016 年-2017 年大连地区计划妊娠妇女孕前促甲状腺激素检测结果及相关分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [45] 张梅香, 王娟, 刘珍珍, 等. 过氧化物酶抗体及其干预措施对妊娠早期自身免疫性甲状腺疾病孕妇妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(10): 57-60, 63.
- [46] 杨依依. 妊娠期甲状腺功能异常与不良妊娠结局的关系[J]. *黑龙江医药*, 2021, 34(1): 174-176.
- [47] 杨雨溪, 刘瑞霞, 阴赓宏. 妊娠期 TPO-Ab 阳性亚临床甲状腺功能减退症对妊娠结局的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 108-110.

- [48] 代会颖. 多囊卵巢综合征患者中 TSH 水平与卵巢储备功能的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 济宁: 济宁医学院, 2020.
- [49] 肖雪琼. 妊娠早期甲状腺功能与妊娠期糖尿病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2020.
- [50] 滕卫平, 单忠艳. 甲状腺学[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2021.
- [51] 邵美琳. 原发性干燥综合征合并妊娠患者及胎儿结局的回顾性队列研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [52] 蒋优君. 孕母患自身免疫性甲状腺疾病对婴儿甲状腺功能影响的多因素分析[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [53] 林娇娇. 妊娠中期碘营养对同型半胱氨酸水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建医科大学, 2021.
- [54] 马寄晓, 吕中伟. 甲状腺疾病的核医学诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022.
- [55] 刘志纯, 刘磊. 风湿免疫病临床诊治手册[M]. 苏州: 苏州大学出版社, 2021.
- [56] 孙凌云, 冯学兵, 王丹丹, 张华勇, 梁军, 陈洪伟, 陈智勇, 赵成. 干细胞与自身免疫病[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2022.
- [57] 侯晓峰. 妊娠晚期甲状腺功能减退 TPOAbs 异常患者的肠道和口腔菌群生物学特性及与母儿结局的相关性[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [58] 徐倩. 孕前慢性淋巴细胞性甲状腺炎对仔鼠认知功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [59] 田青青. 辅助生殖对不孕妇女甲状腺功能的影响[D]: [硕士学位论文]. 延安: 延安大学, 2023.
- [60] 朱建华, 阮列敏, 丁慧青, 叶继辉, 王娟娟. 产科重症治疗学[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2019.
- [61] 陈湘君, 徐振晔. 龙华医院名医学术思想与临证精粹[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
- [62] 陈耀凯. 感染病科常见临床综合征[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2023.
- [63] 张力文. 妊娠期糖尿病伴甲状腺过氧化物酶抗体阳性患者骨代谢相关指标的变化[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2021.
- [64] 王进进, 王旭. 甲状腺疾病与自身抗体对病理妊娠及不孕影响研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(3): 224-227.
- [65] 蒋优君, 毛华庆, 梁黎, 朱红, 孙云芳, 陈汉云, 曲一平. 孕母患自身免疫性甲状腺疾病对新生儿出生体重及甲状腺功能的影响[J]. 中国实用儿科杂志, 2003, 18(11): 673-675.
- [66] 桑仲娜. 碘过量对不同人群甲状腺功能影响及成人碘安全摄入量的研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2011.
- [67] 李梦醒. 妊娠早期亚临床甲状腺功能减退与铁蛋白水平的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 唐山: 华北理工大学, 2021.