

多囊卵巢综合征与甲状腺疾病的研究进展

董妍¹, 刘庆阳², 高天舒²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 与甲状腺疾病临床表现相似, 且在 PCOS 的患者中甲状腺疾病的发病率明显增高。PCOS 患者的性激素水平、排卵功能、下丘脑-垂体-甲状腺轴功能均可被甲状腺疾病所影响, 来增加自身免疫性甲状腺疾病共患病的机会, 进而大大增加了 PCOS 患者患有甲状腺功能减退的几率, 进而引起促甲状腺激素和甲状腺激素水平变化, 加重 PCOS 的生理和病理改变。因此, 通过综述 PCOS 与甲状腺功能异常、甲状腺自身免疫、甲状腺结节、甲状腺癌, 来探讨二者之间的发生发展及其症状的可能机制, 为临床治疗提供有价值的参考意义。

关键词: PCOS; 内分泌; 甲状腺

中图分类号: R271.44, R588.6 文献标志码: A 文章编号: 2097-5031(2025)01-0087-06

Research Progress on Polycystic Ovary Syndrome and Thyroid Diseases

DONG Yan¹, LIU Qingyang², GAO Tianshu²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China;

2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: The clinical manifestations of polycystic ovary syndrome (PCOS) are similar to thyroid disease, and the incidence of thyroid disease is significantly increased in patients with polycystic ovary syndrome. Sex hormone levels, ovulation function, and hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in patients with PCOS can all be affected by thyroid disease, thus increasing the chance of autoimmune thyroid disease comorbidity, which greatly increases the probability of hypothyroidism in patients with PCOS, thereby causing changes in thyrotropin and thyroid hormone levels. Aggravating the physiological and pathological changes of polycystic ovary syndrome. Therefore, this article reviewed the relationship between PCOS and thyroid dysfunction, thyroid autoimmunity, thyroid nodules and thyroid cancer to explore the possible mechanism of their occurrence and development and symptoms. It is hoped that this review can provide valuable reference for clinical treatment.

Keywords: polycystic ovary syndrome; endocrine; thyroid

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是育龄妇女最常见的内分泌和代谢疾病, 全世界约有 3%~15% 的妇女患有 PCOS, 近年来, 中国的 PCOS 发病率总体呈上升趋势^[1]。甲状腺疾病在成年女性的发病率中约为 14%, 是育龄女性中最常见的内分泌疾病之一, 且发病率高于男性^[2]。甲状腺可通过下丘脑-垂体-甲状腺 (hypothalamic-pituitary-thyroid axis, HPT) 轴维持循环内稳态, 且与下丘脑-垂体-卵巢 (hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO) 轴的功能关系密切, 因此甲状腺功能异常的患者可影响 PCOS 患者卵巢激素的分泌。在 PCOS 患者中, 甲状腺疾病的发生率高于非 PCOS 患者; 在甲状腺疾病的女性患者中, PCOS 的

发病率亦高于甲状腺正常的患者, 且 PCOS 合并甲状腺疾病患者的临床表现比单独一种疾病更严重, 与 PCOS 相关的甲状腺疾病主要包括亚临床甲状腺功能减退 (subclinical hypothyroidism, SCH) 和自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD), 其余的甲状腺疾病较为罕见。因此二者之间可能存在着密不可分的关系, 本文通过分析甲状腺疾病在 PCOS 中的发病率以及相关理化指标来探讨甲状腺在 PCOS 中的重要作用以及 PCOS 与甲状腺疾病相互作用的可能机制, 最终为 PCOS 在临床的治疗中提供有价值的参考。

1 PCOS 与甲状腺功能异常

在与 PCOS 相关的甲状腺功能异常的疾病中,

作者简介: 董妍 (1999-), 女 (满族), 辽宁丹东人, 硕士在读, 研究方向: 甲状腺及内分泌代谢疾病。

通讯作者: 刘庆阳 (1979-), 男, 辽宁沈阳人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 甲状腺及内分泌代谢疾病。

E-mail: qingyang-tcm@163.com.

引用格式: 董妍, 刘庆阳, 高天舒. PCOS 与甲状腺疾病的研究进展 [J]. 中西医结合慢性病杂志, 2025, 2 (1): 87-91.

主要以促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)升高为主要临床表现,根据是否存在典型的临床症状及甲状腺激素(thyroid hormones, TH)的水平分为SCH及甲状腺功能减退。

研究表明PCOS患者中SCH的发生率为11%~14%,而对照组仅为1%~2%^[3]。RAJ D等^[4]对18~30岁的巴基斯坦女性进行了研究,通过比较200例PCOS患者和200例非PCOS的对照患者,他们发现PCOS患者(43.5%)比非PCOS的参与者SCH(20.5%)更普遍,虽然巴基斯坦同属亚洲,但是其发病率却远超于其他国家,这种研究结果表明其发病率可能与种族有密不可分的关系。KAMRUL-HASAN A等^[5]一项针对4065例12~40岁PCOS患者的临床研究显示与甲状腺正常组相比,SCH患者可见更多的中心性肥胖和甲状腺肿大,且与单纯PCOS的患者相比,SCH患者更容易出现空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平和胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)异常。此外另一项由1300例伴有SCH的PCOS患者和3521例单纯PCOS患者组成的4821例参与者的研究发现,SCH患者的HOMA-IR、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、FBG、空腹C肽(fasting C-peptide, FC-P)和催乳素(prolactin, PRL)水平较高,而高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)水平较低^[6]。综上所述,这些结果表明PCOS具有较高的发生率,且合并SCH代谢综合征的发生率更高。其发生的可能原因与甲状腺与性腺-卵巢共同属于下丘脑-垂体轴的调节系统有关,性激素分泌的异常可能导致TH分泌减少,进而影响肠道对糖分的吸收,机体葡萄糖利用率下降,FBG及HOMA-IR的水平升高,机体糖耐受减弱,进一步导致机体脂肪降解能力下降,引起脂质代谢紊乱,出现HDL-C水平降低、TG水平升高。而TSH的升高可导致TH的合成减少、肝脏合成蛋白减少、T与雌二醇(estrogen 2, E₂)特异性结合蛋白减少,进而导致游离雄激素增多,引起高雄激素血症及E₂水平上升。因此PCOS合并甲状腺功能减退的患者患糖尿病和心血管疾病的风险大大增加,评估甲状腺功能及适量补充TH可能在一定程度上缓解PCOS代谢障碍的进展。

一项国外的调查发现伴有甲状腺功能减退的PCOS患者的卵巢体积明显更大,而患者经过TH治疗后卵巢多囊外观消失,这些发现可进一步提示卵巢出现PCOS样外观可由原发性甲状腺功能减退症引起^[7]。另有一例原发性甲状腺功能减退的患者卵巢肿大,且4个月内月经正常,经左甲状腺素钠片治疗6个月后卵巢囊肿逐渐消退,血清催乳素水平降低^[8]。因此可以推测卵巢和垂体肿大可能与严重的甲状腺功能减退有关,并且可能通过补充TH的方式来缓解这种症状,从而卵巢囊肿或垂体腺瘤可能无需手术干预即可成功治疗。在未经治疗的原发性甲状腺功能减退症儿童中也观察到同样的情况^[9]。产生这种情况的原因可能是由于TH可直接作用于卵巢,并通过与性激素结合蛋白相互作用间接影响生殖^[10]。而人卵母细胞具有TH受体,需要TH与卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)介导的LH/人绒毛膜促性腺激素受体协同作用,刺激颗粒细胞分化产生孕激素。此外,甲状腺功能减退可能会干扰促性腺激素释放激素的脉冲式分泌,扰乱卵泡发育和排卵的正常途径^[11]。另一种解释可能是PCOS的低级别炎症状态,其特征是C反应蛋白水平升高,醛固酮与肾素比值升高。甲状腺功能减退症通过进一步降低性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)、增加雄烯二酮向T的转化和雄烯二酮向E₂的芳香化、降低雄烯二酮和雌酮的代谢清除率而加重PCOS^[12-13]。

甲状腺在PCOS的发病、发展和进展中起着至关重要的作用。因此PCOS患者需要严格的甲状腺功能检测、监测和长期纠正,这将减轻或可能完全防止PCOS症状的进一步恶化。

2 PCOS与甲状腺自身免疫

有研究表明PCOS常与AITD相关,其发病率是非PCOS育龄妇女的3倍^[14]。研究中提出雌激素和孕激素的失衡可能与AITD的发生有关,在月经正常的女性中,雌激素可增加T细胞中白细胞介素-6,(interleukin-6, IL-6)的表达,而IL-6与孕酮呈负相关^[15]。排卵后黄体酮可抑制雌激素对免疫系统的影响,但PCOS患者若缺乏这种抑制,会导致免疫系统受到过度刺激^[16]。在SKRZYŃSKA K J等^[17]的研究中发现在诊断为PCOS和AITD的女孩组中,E₂的浓度明显高于PCOS且AITD与雌二醇浓度呈正相关($r=0.27; P=0.04$)。因此PCOS患者中如发现E₂的浓度明显升高,则提示患者可能存在AITD。

在自身免疫性甲状腺疾病中也发现了甲状腺细胞、抗原提呈细胞和T细胞之间存在异常的相互作用,使CD₄阳性细胞(T helper cells, Th1)和辅助型T细胞2(T helper 2 cells, Th2)免疫应答之间的正常平衡受到干扰。由Th1介导的自身免疫导致甲状腺细胞溶解和自身免疫性甲状腺功能减退,而Th2对TSH受体的反应导致甲状腺功能亢进(Graves病)^[18]。有学者对此做出了调查,KACHUEI等^[19]认为PCOS患者抗甲状腺球蛋白和抗甲状腺过氧化物酶抗体有强相关性。PETRIKOVA J等^[20]与ARDUC A等^[21]也得出了类似的结果。

桥本甲状腺炎(hashimoto's thyroiditis, HT),又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是世界上最常见的自身免疫性疾病,其特点是甲状腺组织持续炎症,存在抗甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶的自身抗体^[22]。HT可与SCH(最常见)、甲状腺功能正常或甲状腺功能亢进同时发生。年轻的HT女性最可能表现为甲状腺功能正常,抗甲状腺球蛋白和甲状腺过氧化物酶水平升高^[23]。在PCOS患者中,HT的患病率高于无此病的女性。此外,在HT的患者中,患PCOS的风险比非HT患者增加2.37倍^[24-25]。在甲状腺超声检查结果中显示42.3%的PCOS患者表现出典型的HT低回声甲状腺超声模式,提示甲状腺轻度损伤,而对照组仅为6.5%^[26]。低级别慢性炎症在促进PCOS的发生和发展中起重要作用,也与HT的发生有关^[27]。晚期糖基化终末产物及其受体在PCOS女性中可能通过激活细胞内信号通路,诱导炎症因子和氧化应激的产生,参与PCOS的发病机制、代谢及生育功能^[28]。此外,有大量证据表明慢性炎症与胰岛素抵抗有关,而HT在PCOS患者的高发病率因素可能与胰岛素抵抗和相对较低的甲状腺功能有关^[29]。在HT中,免疫抗体破坏甲状腺细胞,导致炎症的发展。而自身免疫抗体,如抗平滑肌抗体、抗核抗体、抗组蛋白抗体和抗双链DNA抗体也在PCOS患者中增加^[30]。HT长时间的病理性炎症反应还可诱导细胞氧化还原谱的紊乱,从而诱导氧化应激反应,由多种病因引起的慢性炎症可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量产生,随后在受炎症影响的细胞中引起氧化应激状态^[31]。HPA轴对免疫反应的影响可以通过3种机制发生,包括促肾上腺皮质激素的影响、下丘脑激素的影响和垂体激素的活性。一是糖皮质激素可抑制免疫辅助细胞和白细胞的活性,减少细胞因子和介导炎症的合成。此外,它们对TH-1淋巴细胞的

活性和功能有抑制作用,同时诱导个体T细胞和嗜酸性粒细胞的凋亡过程。二是基于垂体激素-内啡肽的促肾上腺皮质激素的作用,在炎症部位合成的内啡肽显示出强烈的疼痛抑制特性,但这两种化合物在正在进行的炎症过程中的促炎和免疫调节机制尚不完全清楚。三是与促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)的促炎作用和精氨酸抗利尿激素的潜在促炎特性有关。在持续的活动性炎症部位观察到CRH及其代谢产物浓度的增加。长时间的病理性炎症反应可导致诱导细胞氧化还原谱的紊乱,从而诱导氧化应激状态。因此由多种病因引起的慢性炎症可导致ROS的过量产生,随后在受炎症影响的细胞中引起氧化应激状态^[32]。应激反应激活HPA轴和交感肾上腺系统,需要增加应激激素的释放,如糖皮质激素和儿茶酚胺^[33]。这些应激激素可与抗原提呈细胞相互作用,影响辅助性T淋巴细胞的分化方向。这种情况可导致辅助性T淋巴细胞向Th2而非Th1分化的平衡发生改变,表现为体液免疫增强而细胞免疫减弱。涉及Th1淋巴细胞的增强免疫反应可通过诱导滤泡细胞凋亡过程对甲状腺造成破坏。这导致了腺体细胞的破坏和炎症的发展^[34]。因此,在PCOS治疗中使用抗氧化剂可以改善活性氮(reactive nitrogen species, RNS)和ROS的合成与抗氧化机制,降低体内雄激素的总体浓度,改善卵巢的生理环境,促进卵泡的成熟、脂质代谢相关的代谢、维持正常体质量以及降低与该疾病相关的慢性症状风险起到了一定的积极作用。

此外,压力也会影响HPT轴的功能。当脑垂体分泌TSH减少,尽管能维持正常的激素分泌节奏,但体内TH向三碘甲状腺原氨酸的转化受损,TSH对促甲状腺激素释放激素的反馈总体减少,而在PCOS中压力也在其发病机制中起作用^[35]。慢性应激通过过度刺激HPA轴和增加卵巢交感神经的刺激和活动而导致病理性PCOS^[35]。有研究发现慢性应激可诱发下丘脑炎症,并可能导致HPA轴激活增加及其失调,进而导致内分泌和生殖障碍^[36]。糖皮质激素在应激诱导的下丘脑炎症中起主要作用。这些激素在HPA轴的调节中起着重要作用,HPA轴涉及位于下丘脑的大量糖皮质激素受体。当应激轴被激活时,就会观察到这些激素的升高。慢性应激导致糖皮质激素抵抗的发展,并导致HPA轴正常负反馈的抑制。

毒性弥漫性甲状腺肿(Graves disease, GD)是甲

状腺功能亢进的主要原因,其特征是T淋巴细胞和B淋巴细胞浸润甲状腺,对甲状腺抗原起反应并产生甲状腺自身抗体。但鲜有研究表明PCOS和GD之间存在关联。JUNG J H等^[37]在2011年首次报道了女性PCOS合并GD:患者表现为月经减少、体质指数低(BMI:16.4 kg/m²)、轻度多毛和甲状腺毒症。CHEN H H等^[38]比较了亚洲人群中5399例GD患者和10 798例无GD患者。他们发现GD患者PCOS的累积发病率明显高于无GD患者,GD患者的PCOS校正风险系数为1.47,与无GD患者相比,GD患者患PCOS的风险可能增加。但PCOS合并GD的患病率尚不清楚,因为目前的信息仅限于病例报道,缺乏广泛的流行病学数据。此外,PCOS合并GD的发病率可能因种族或民族而异,而现有的数据过于单一,引用的患者均为亚洲女性。

3 PCOS与甲状腺结节/甲状腺癌

甲状腺结节(thyroid nodules, TNS)是甲状腺细胞异常增生后在甲状腺组织中呈现的组织团块,可通过超声检查发现^[39]。女性TNS的发病率是男性的4倍^[40]。大多数是良性的,但仍有5%的为恶性。一般情况下大于1 cm的结节才会被评估;只有在极少数情况下,如有家族遗传史等情况下,某些≤1 cm的结节可能为恶性^[40]。ALTUNTAS S C等^[41]回顾性研究了178例18~45岁的PCOS患者和92例BMI匹配的健康人对照数据,PCOS组在结节的数量和数量上均高于对照组,包括≥1 cm的结节数量。进一步分析PCOS患者显示,与对照组相比,A型PCOS患者甲状腺功能障碍的特征最为突出,如甲状腺体积增大、结节数>1 cm,可提示A型PCOS患者甲状腺功能障碍更为常见。而另一小样本量的研究显示PCOS患者TNS的数量与大小与卵巢体积密切相关^[42]。KARAKÖSE等^[43]分析了97例PCOS患者和71例健康女性志愿者作为对照,发现29例PCOS患者(约占29.9%)有TNS,而对照组只有11例(约占15.5%)有TNS。此外,与没有TNS的参与者相比,患有TNS的参与者年龄更大,FBG、BMI、空腹胰岛素和HOMA-IR值更高,这表明PCOS患者中TNS的发病率增加,可能与代谢综合征之间和胰岛素抵抗之间存在密不可分的联系。而PCOS患者经常有高胰岛素血症,胰岛素抵抗与LH/FSH比值升高。LH/FSH比值升高也可能通过LH升高对TSH受体的影响而促进甲状腺肿的发生。出现高胰岛素血症时,胰岛素样生长因子1可通过促进有丝分裂和抗细胞凋亡进而影响TNS及甲状腺的体积及大小。

因此在A型的PCOS患者中,尤其是已经出现代谢综合征地患者中,需要对潜在的内分泌差异进行适当和彻底地评估,并进行相应的管理。

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤之一,其女性的发病率是男性的3倍以上^[44]。但甲状腺癌与PCOS之间的关系尚不清楚。在现有的资料中,TNS与胰岛素抵抗之间可能存在关联,而胰岛素抵抗也被认为是癌症发展的危险因素之一^[45]。而PCOS的妇女中TNS发病率的增加,可间接证明甲状腺癌与PCOS之间存在潜在联系,但很遗憾目前的文献中还没有关于PCOS患者与甲状腺癌风险的相关流行病学研究的直接证据。

4 小结

综上所述,甲状腺疾病与PCOS的临床表现有着很大的相似性,且两种疾病之间存在一定的联系。甲状腺疾病可影响PCOS患者的HPT轴功能,并可诱导胰岛素抵抗的发生。而PCOS亦会导致甲状腺功能的减退,进而引起TSH和甲状腺激素水平变化,加重PCOS的糖脂代谢以及卵巢外观的改变,除此之外由于性激素水平的异常,PCOS还与AITD的发病有着密不可分的联系。因本综述的目的是发现甲状腺疾病与PCOS的关系,所以其关注的主要研究结果为甲状腺和PCOS之间的阳性结果。但甲状腺疾病与PCOS之间仍有许多的负面数据。出现负面数据的结果与许多因素有关,包括但不限于研究人群的规模、地域、人体测量参数和随访时间等。这些都将导致研究结果的广泛差异。最后希望本篇综述能为临床治疗提供一些有价值的参考意义。

参考文献

- [1] AZZIZ R, CARMINA E, CHEN Z, et al. Polycystic ovary syndrome [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16057.
- [2] ULA I S, PLEI N, LEKO M B, et al. Epidemiology of hypothyroidism, hyperthyroidism and positive thyroid antibodies in the croatian population [J]. Biology, 2022, 11: 394.
- [3] TAGLIAFERRI V, ROMUALDI D, GUIDO M, et al. A link between metabolic features and TSH levels in polycystic ovary syndrome is modulated by the body weight: an euglycaemichyperinsulinaemic clamp study [J]. European Journal of Endocrinology, 2016, 175 (5): 433-441.
- [4] RAJ D, POOJA F, CHHABRIA P, et al. Frequency of subclinical hypothyroidism in women with polycystic ovary syndrome [J]. Cureus, 2021, 13 (9): e17722.
- [5] KAMRUL-HASAN A, AALPONA F T Z, SELIM S. Impact of subclinical hypothyroidism on reproductive and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome—a cross-sectional study from bangladesh [J]. Eur Endocrinol, 2020, 16 (2): 156-160.
- [6] XING Y, CHEN J, LIU J, et al. The impact of subclinical

- hypothyroidism on patients with polycystic ovary syndrome : a meta-analysis [J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53 (6): 382-390.
- [7] MUDERRIS I I, BOZTOSUN A, ONER G, et al. Effect of thyroid hormone replacement therapy on ovarian volume and androgen hormones in patients with untreated primary hypothyroidism [J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31: 145-151.
- [8] KATULANDE P, KARIYAWASAM S S, SENANAYAKE H M, et al. Multicystic ovaries and pituitary pseudo-adenoma associated with primary hypothyroidism [J]. *Obstet Gynaecol*, 2013, 33 : 17-19.
- [9] SANJEEVAIAH A R, SANJAY S, DEEPAK T, et al. Precocious puberty and large multicystic ovaries in young girls with primary hypothyroidism [J]. *Endocr Pract*, 2007, 13: 652-655.
- [10] LUCIANO A A, LANZONE A, GOVERDE A J. Management of female infertility from hormonal causes [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2013, 123 (12): S9-S17.
- [11] UNUANE D, TOURNAYE H, VELKENIERS B, et al. Endocrine disorders and female infertility [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25 (6): 861-873.
- [12] SINHA U, SINHARAY K, SAHA S, et al. Thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome subjects : a tertiary hospital based cross-sectional study from Eastern India [J]. *Endocrinol Metab*, 2013, 17 (2): 304-309.
- [13] ROTONDI M, CAPPELLI C, MAGRI F, et al. Thyroidal effect of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75 (3): 378-381.
- [14] UNUANE D, VELKENIERS B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34 (4): 101378.
- [15] CANELLADA A, ALVAREZ I, BEROD L, et al. Estrogen and progesterone regulate the IL-6 signal transduction pathway in antibody secreting cells [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 111: 255-261.
- [16] PETRIKOVA J, LAZUROVA I, YEHUDA S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity [J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21: 369-371.
- [17] SKRZYŃSKA K J, ZACHURZOK A, GAWLIK A M. Metabolic and hormonal profile of adolescent girls with polycystic ovary syndrome with concomitant autoimmune thyroiditis [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 708910.
- [18] KLECHA A J, BARREIRO A M L, FRICK L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases [J]. *Neuroim Munomodulation*, 2008, 15: 68-75.
- [19] KACHUEI, JAFARI F, KACHUEI A, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2012, 285 (3): 853-856.
- [20] PETRIKOVA J, LAZUROVA I, DRAVECKA I, et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *Biomedical Papers* 2015, 159 (2): 302-306.
- [21] ARDUC A, DOGAN B A, BILMEZ S, et al. High prevalence of hashimotos thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome: does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? [J]. *Endocrine Research*, 2015, 40 (4): 204-210.
- [22] CAYRES L C D F, DE S L V V, RODRIGUES G S P, et al. Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 579140.
- [23] KOWALCZYK K, FRANIK G, KOWALCZYK D, et al. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (2): 346-360.
- [24] ZHAO H, ZHANG Y, YE J, et al. Comparative study on insulin secretion, insulin resistance and thyroid function in patients with polycystic ovary syndrome with and without Hashimoto's thyroiditis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 1817-1821.
- [25] HO C W, CHEN H H, HSIEH M C, et al. Hashimoto's thyroiditis might increase polycystic ovary syndrome and associated comorbidities risks in Asia [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (11): 684.
- [26] ARDUC A, AYCICEK DOGAN B, BILMEZ S, et al. High prevalence of hashimoto's thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome : does the imbalance between estradiol and progesterone play a role? [J]. *Endocr Res*, 2015, 40 (4): 204-210.
- [27] ZHAI Y, PANG Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Reprod Immunol*, 2022, 151: 103628.
- [28] ZHAO H, ZHANG Y, YE J, et al. A comparative study on insulin secretion, insulin resistance and thyroid function in patients with polycystic ovary syndrome with and without hashimoto's thyroiditis [J]. *DMSO*, 2021, 14: 1817-1821.
- [29] DIAMANTI-KANDARAKIS E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 10: e3.
- [30] HEFLER-FRISCHMUTH K, WALCH K, HUEBL W, et al. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93: 2291-2294.
- [31] DINH Q N, DRUMMOND G R, SOBEY C G, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [J]. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014: 406960.
- [32] STOJANOVICH L. Stress and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9: A271-A276.
- [33] RUGGERI R M, VICCHIO T M, CRISTANI M, et al. Oxidative stress and advanced glycation end products in hashimoto's thyroiditis [J]. *Thyroid*, 2016, 26: 504-511.
- [34] SULAIMAN M A, AL-FARSI Y M, AL-KHADURI M M, et al. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in omani women [J]. *Int J Womens Health*, 2018, 10: 763-771.
- [35] DIVYASHREE S, JANHAVI P, RAVINDRA P V, et al. Experimental models of polycystic ovary syndrome: an update [J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116911.
- [36] ZDZIEBLIK D, BRAME J, OESSER S, et al. The influence of specific bioactive collagen peptides on knee joint discomfort in young physically active adults: a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13: 523.
- [37] JUNG J H, HAHM J R, JUNG T S, et al. A 27-year-old woman diagnosed as polycystic ovary syndrome associated with Graves' disease [J]. *Intern Med*, 2011, 50: 2185-2189.