

正常成人甲状腺激素水平影响因素探讨

马瑞婷¹, 黄 慧^{1△}, 严悦溶¹, 陈大伟¹, 刘 英², 张国福²

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 实验医学科 激素室(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨年龄、性别及季节对正常成人血清促甲状腺激素(TSH)及甲状腺激素(TH)水平的影响。**方法** 将2 564例健康体检者按性别分为男性组和女性组,按年龄分为青年组、中年组和老年组,按体检时间分为夏季组和冬季组。分别检测各组血清TSH、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、四碘甲状腺原氨酸(T₄)、游离T₃(FT₃)、游离T₄(FT₄)水平,并分析比较各组间差异有无统计学意义。**结果** 青年组女性和中年组女性TSH值高于同年龄组男性;青年组女性和中年组女性T₃、FT₃、FT₄水平,均低于同年龄组男性($P<0.05$)。男性人群中TSH水平随年龄增长呈上升趋势,FT₃、FT₄水平随年龄增长呈下降趋势,青年组女性FT₃水平高于老年组女性,而T₄水平低于老年组($P<0.05$)。夏季测得的TSH、T₃、FT₄水平均低于冬季水平($P<0.05$),FT₃水平无季节差异,TSH、T₃、T₄、FT₄与季节存在相关性(r 值分别为0.079,0.092,-0.137,0.140)。**结论** 年龄、性别、季节等因素均可影响TSH及甲状腺激素水平。建议临床上诊治甲状腺疾病,判定甲状腺功能状态时应考虑上述因素对其的影响。

【关键词】 促甲状腺激素 甲状腺激素 年龄 性别 季节

Influence Factors on Serum Thyroid Hormone Level in Healthy People MA Rui-ting¹, HUANG Hui^{1△}, YAN Yue-rong¹, CHEN Da-wei¹, LIU Ying², ZHANG Guo-fu². 1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: sansan1880@126.com

【Abstract】 Objective To explore the influences of age, gender and season on serum thyroid stimulating hormone level and thyroid hormone level in healthy people. **Methods** There were 2 564 healthy volunteers enrolled in this study, whom were divided into different groups according to gender, age and the season. The levels of serum TSH, T₃, T₄, FT₃, FT₄ were measured and the data were statistically analyzed. **Results** The level of serum TSH in both young and middle-age groups of female was higher than that in the same age groups of male. The serum levels of T₃, FT₃, FT₄ in both young and middle-age groups of female were lower than those in the same age groups of male ($P<0.05$). In female, the serum level of TSH was increasing with age. However, the serum levels of FT₃, FT₄ had the opposite tendency. The level of serum FT₃ in young group was higher than that in elderly group of, but T₄ were lower. Lower levels of TSH, T₃, FT₄ were found in summer instead of winter ($P<0.05$) and there was no significant difference of FT₃ between that two seasons. The levels of serum TSH, T₃, T₄ and FT₄ were correlated with seasons ($r=0.079, 0.092, -0.137, 0.140$). **Conclusion** The levels of serum TSH and thyroid hormones are influenced by age, gender and seasons, which needs to be considered for the diagnosis of thyroid diseases and evaluation of thyroid function.

【Key words】 Thyroid stimulating hormone Thyroid hormone Age Gender Season

甲状腺功能紊乱是较常见的内分泌疾病,它能导致机体各个系统功能异常,因此要了解甲状腺功能是否处于正常状态,必须通过检测机体血清甲状腺激素(TH)和促甲状腺激素(TSH)水平来判定。TSH由垂体前叶的促甲状腺素细胞合成与分泌,能刺激甲状腺合成和释放甲状腺激素,并受甲状腺激素的负反馈调节。有资料表明众多因素,如人种、地区、饮食习惯、季节、性别、年龄等都可能影响机体

下丘脑-垂体-甲状腺轴,从而影响TSH及TH水平。目前针对TSH及TH的影响因素的研究结果不尽相同,为此我们分析了年龄、性别、季节因素对正常成人TH及TSH水平的影响,以便为临床更客观准确地评价甲状腺功能提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料

分别选择2010~2013年每年冬季及2013年夏季期间,在四川大学华西医院体检中心进行健康体

检的成人,共 4 000 例,其中男 2 182 例,女 1 818 例,年龄 20~90 岁;排除检查结果异常、甲状腺肿、甲状腺疾病个人史或家族史、服用影响甲状腺功能的药物(避孕药、雌激素、糖皮质激素、抗癫痫药物、碘剂)者及妊娠或哺乳期妇女,最终入选者共 2 564 例,其中 2010~2013 年冬季体检者 2 066 例(男 1 188 例,女 878 例),根据联合国世界卫生组织对人类年龄的划分标准^[1]分为青年组(20~44 岁)1 280 例、中年组(45~59 岁)540 例和老年组(60~90 岁)246 例。2013 年夏季体检者 498 例(男 315 例,女 183 例)。

1.2 检测方法

抽取晨起空腹静脉血,分离血清用以检测甲状腺激素水平,检测所用仪器为罗氏 E170C 与 E170B,试剂为 Roche 试剂盒,采用电化学发光法检测。试剂盒正常参考值范围:TSH (mIU/L):0.27~4.2;三碘甲状腺原氨酸(T3)(nmol/L):1.3~3.1;游离 T3(FT3)(pmol/L):3.6~7.5;四碘甲状腺原氨酸(T4)(nmol/L):62~164;游离 T4(FT4)(pmol/L):12.0~22.0。

1.3 统计学方法

数据正态性检验采用 Kolmogorov-Smimov,方

差不齐性检验采用 Levene-text,采用中位数及 95%区间范围(2.5%~97.5%)进行统计描述;各分组间 TSH 比较采用成组设计多样本比较的秩和检验,其他指标经对数转换后采用完全随机设计 *t* 检验(两组间比较)或单因素方差分析(多组间比较),进一步两两比较采用 SNK 法;并采用 Spearman 秩相关系数进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 年龄因素对各指标的影响

见表 1。男性人群中 TSH 水平随年龄增长呈上升趋势,青、中、老年组 3 组 TSH 水平(中位数)分别为:2.19 mIU/L、2.27 mIU/L、2.36 mIU/L。FT3、FT4 水平随年龄增长呈下降趋势(3 组 FT3 中位数分别为:5.48 pmol/L、5.31 pmol/L、4.97 pmol/L;3 组 FT4 中位数分别为:17.47 pmol/L、16.91 pmol/L、15.98 pmol/L);女性人群中,青年组 FT3 水平中位数为 4.80 pmol/L,高于老年组(4.68 pmol/L),T4 水平(中位数 105.90 nmol/L)低于老年组(111.6 nmol/L),各年龄组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 不同性别及年龄组甲状腺激素及 TSH 水平〔中位数(95%可信区间)〕
Table 1 TSH and TH in different age and gender groups [median (95% confidence interval)]

Gender	Age (yr.)	<i>n</i>	TSH (mIU/L)	T3 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	T4 (nmol/L)	FT4 (pmmol/L)
Female	20-44	533	2.53 [#] (1.00-4.12)	1.74 [#] (1.35-2.42)	4.80 ^{*·#} (3.88-6.06)	105.90 [*] (77.37-145.44)	16.29 [#] (12.81-20.36)
	45-59	247	2.64 [#] (1.01-4.06)	1.80 [#] (1.38-2.34)	4.76 [#] (3.92-6.20)	107.40 [#] (68.82-142.70)	16.09 [#] (12.94-19.36)
	60-90	98	2.46 (0.81-4.11)	1.78 (1.33-2.44)	4.68 [#] (3.70-6.11)	111.60 [#] (79.68-150.24)	16.27 (13.00-19.76)
	Total	878	2.55 (0.99-4.10)	1.77 (1.36-2.39)	4.77 (3.86-6.12)	106.5 (76.57-145.02)	16.25 (12.91-19.98)
Male	20-44	747	2.19 [△] (0.77-3.97)	1.88 (1.41-2.60)	5.48 [△] (4.40-6.67)	103.90 (74.07-144.69)	17.47 [△] (13.80-21.57)
	45-59	293	2.27 (0.84-4.04)	1.90 (1.34-2.57)	5.31 (4.23-6.53)	108.40 (71.93-143.50)	16.91 (13.25-21.21)
	60-90	148	2.36 (0.94-4.05)	1.83 (1.38-2.56)	4.97 (4.06-6.43)	101.60 (69.34-145.46)	15.98 (12.60-19.96)
	Total	1 188	2.23 (0.81-3.98)	1.88 (1.39-2.57)	5.38 (4.24-6.63)	104.55 (72.17-143.83)	17.11 (13.39-21.48)

[#] $P<0.05$, vs. male in the same age group; ^{*} $P<0.05$, vs. 60-90 yr. group in female; [△] $P<0.05$, vs. other age groups in male

2.2 性别因素对各指标的影响

见表 1。TSH 值在男女间比较差异无统计学意义,男性 T3、FT3、FT4 平均水平(中位数分别为 1.88 nmol/L、5.38 pmol/L、17.11 pmol/L)均高于女性相应值的平均水平(1.77 nmol/L、

4.77 pmol/L、16.25 pmol/L),而 T4 水平(104.55 nmol/L)低于女性(106.50 nmol/L),差异有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄组间比较,青年组和中年组女性 TSH 值(中位数分别为 2.53 mIU/L、2.64 mIU/L)高于男性(两组中位数分别为

2.19 mIU/L、2.27 mIU/L)；青年组女性 T3、FT3、FT4 水平分别为 1.74 nmol/L、4.80 pmol/L、16.29 pmol/L，中年组女性 T3、FT3、FT4 水平分别为 1.80 nmol/L、4.76 pmol/L、16.09 pmol/L，均低于同组男性水平（青年组：1.88 nmol/L、5.48 pmol/L、17.47 pmol/L；中年组：1.90 nmol/L、5.31 pmol/L、16.91 pmol/L），差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 夏季及冬季甲状腺激素及 TSH 水平〔中位数(95%可信区间)〕
Table 2 TSH and TH in summer and winter [median (95% confidence interval)]

Season	<i>n</i>	TSH (mIU/L)	T3 (nmol/L)	FT3 (pmol/L)	T4 (nmol/L)	FT4 (pmol/L)
Summer	498	2.20* (0.84-4.02)	1.69* (1.32-2.34)	5.01 (4.00-6.29)	106.90 (77.94-143.12)	16.21* (12.61-20.27)
Winter	500	2.40 (0.96-4.16)	1.74 (1.34-2.35)	5.03 (4.04-6.37)	103.00 (72.07-140.92)	16.62 (13.29-21.00)

* $P<0.05$, vs. winter

2.4 各指标与年龄、性别、季节相关性分析

见表 3。FT3、FT4 与年龄存在负相关，相关系数为-0.149、-0.131($P<0.05$)；TSH、T4 与性别存在负相关性，相关系数分别为-0.140、-0.057($P<0.05$)，T3、FT3、FT4 与性别存在正相关性，相关系数分别为 0.181、0.453、0.223($P<0.05$)；TSH、T3、FT4 与季节存在正相关，相关系数分别为 0.079、0.092、0.140($P<0.05$)，T4 与季节存在负相关性，相关系数为-0.137($P<0.05$)。

表 3 各指标与年龄、性别、季节相关性分析

Table 3 Spearman's rank correlation coefficients among age, gender, season and various thyroid hormone indices

		TSH	T3	FT3	T4	FT4
Age	<i>P</i>	0.274	0.239	<0.001	0.012	<0.001
	<i>r</i>	0.024	0.026	-0.149	0.056	-0.131
Gender	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
	<i>r</i>	-0.140	0.181	0.453	-0.057	0.223
Season	<i>P</i>	0.012	0.041	0.317	<0.001	<0.001
	<i>r</i>	0.079	0.092	0.032	-0.137	0.140

3 讨论

目前甲状腺疾病的发病率呈现上升趋势，在女性群体中发病率远高于男性，并随年龄增长而增加^[2,3]。甲状腺激素水平测定对于甲状腺疾病的早期发现、早期诊断、及时干预具有重要意义，然而由于甲状腺激素水平受多种因素的影响，因此我们更好地了解影响甲状腺激素水平的因素，以便临床更客观准确地评价甲状腺功能。

本研究发现男性人群 T3、FT3、FT4 水平高于女性，而 T4 水平低于女性。青年组和中年组女性 TSH 值高于同年龄组男性，而 T3、FT3、FT4 水平

2.3 季节因素对各指标的影响

见表 2。夏季测得的 TSH、T3、FT4 水平(分别为：2.20 mIU/L、1.69 nmol/L、16.21 pmol/L)均低于冬季水平(2.40 mIU/L、1.74 nmol/L、16.62 pmol/L)，差异有统计学意义($P<0.05$)。夏季测得的 T4 及 FT3 值分别为：106.90 nmol/L、5.01 pmol/L，而冬季分别为 103.00 nmol/L、5.03 pmol/L，二者之间差异无统计学意义。

低于男性，美国 NHANES III 调查^[4]发现男性 TSH 及 T4 水平低于女性，国内宋新等^[5]的研究结果显示男性 T3、FT3、FT4 水平高于女性，TSH 低于女性，与本研究结果类似。众所周知，性激素会影响肝、肾组织中的脱碘酶的活性，青年男性肝脏中 I 型脱碘酶的活性就高于女性，但这种差异随着年龄的增加逐渐消失^[6]，这可能与青中年男性人群中 T3、FT3 水平高于女性有关。另外，某些基因的性别特异性可能也决定了甲状腺激素在男女之间的差异，如 *PDE8B*、*PDE10A* 和 *MAF/LOC440389* 基因可能对男性垂体-甲状腺轴具有特异性的作用，使得男性 FT4 水平高于女性而 TSH 值低于女性，其具体的分子机制尚在进一步研究中^[7]。也有研究指出 TSH 值在不同性别间无明显差异^[8-11]，不同的研究结果可能与地域、人种、碘摄入等差异相关。TSH 值和甲状腺激素水平性别间的差异可能由性激素、遗传易感性及环境等因素共同作用而产生。

本研究还发现在男性人群中 TSH 水平随年龄增长呈上升趋势，FT3、FT4 水平随年龄增长呈下降趋势，而女性人群中，青年组 FT3 水平高于老年组，T4 水平低于老年组，并且在相关性分析中，总体人群的 FT3 及 FT4 与年龄呈现负相关。血液中 TSH 活性随着年龄的增加而降低，且 TSH 对于甲状腺激素负反馈的敏感性下降，加之甲状腺组织结构随年龄也发生变化，导致甲状腺组织细胞对于 TSH 的反应性下降，这些因素都可能促使垂体分泌更多的 TSH 以维持正常甲状腺激素水平^[6,12]。FT3 及 FT4 水平随年龄的变化趋势尚有不同的结果报道^[4,8,13,14]，但有研究指出在甲状腺及肝脏组织

中 5'-脱碘酶的活性随年龄增长呈下降趋势,而 5-脱碘酶的活性随年龄增长呈上升趋势,这两个酶活性的变化可能会导致 FT3、FT4 水平随年龄的增长而降低^[15]。本研究发现在 60 岁以上男性人群的 TSH、FT3、FT4 水平与青年组相比差异有统计学意义,但临床差异并不显著,并且在各指标与年龄的相关性分析中发现虽然在总体人群的 FT3、FT4 水平与年龄呈负相关,但是相关系数较小。因此正如 Kahapola-Arachchige 等^[10]认为甲状腺相关激素水平随年龄存在一定的变化,但是因此而划分不同年龄段的参考范围的临床意义甚微。尽管如此,我们在临床工作中评估患者甲状腺功能状态时还是应考虑到年龄因素的影响,特别是针对 60 岁以上的老年人群。

本研究表明除 FT3 外,TSH、T3、FT3、FT4 水平平均显示出与季节变化的相关性,在夏季各项指标中位数水平均低于冬季^[16-18],甲状腺激素是维持机体恒温状态的主要激素,它是通过增加葡萄糖的氧化速率从而增加代谢所产生热量,机体正是通过调节体内甲状腺激素的水平,以适应外部环境温度的变化,并维持自身的恒温状态。相对冬季而言,在夏季机体不需要过多的产热,在大脑皮层的支配下,下丘脑-垂体-甲状腺轴处于相对不活跃状态,从而使甲状腺激素合成和释放减少。

本研究选取大样本健康人群,采用国际上公认的检测方法,同时分析了年龄、性别、季节因素对同组人群的影响。研究结果提示年龄、性别、季节等因素均可能影响 TSH 及甲状腺激素水平,这为分年龄、性别建立本地区正常成人甲状腺激素水平的参考范围首次提供了基础数据;为临床上更加客观准确地评估甲状腺功能和诊治甲状腺疾病提供了一定的理论依据。

参 考 文 献

- 刘国忠,刘 辉,赵 鹏.关于人类年龄分段的体育学研究.科教文汇,2013;8:150.
- 高艳明.亚临床甲状腺功能减退症——几个热点问题研究.内科理论与实践,2010;5(2):118-121.
- Shimura H. Epidemiology of thyroid disease. Nihon Rinsho, 2012;70(11):1851-1856.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, *et al.* Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab, 2002;87(2): 489-499.
- 宋 新,刘向祎,文江平.北京和上海地区部分健康人群血清甲状腺激素参考区间的初步调查.中华检验医学杂志,2012;35(2):157-159.
- Rao-Rupanagudi S, Heywood R, Gopinath C. Age-related changes in thyroid structure and function in Sprague-Dawley rats. Vet Pathol, 1992;29(4):278-287.
- Porcu E, Medici M, Pistis G, *et al.* A meta-analysis of thyroid-related traits reveals novel loci and gender-specific differences in the regulation of thyroid function. PLoS Genet, 2013;9(2):e1003266. doi:10.1371/journal.pgen.1003266.
- 李晨嫣,关海霞,滕小春.碘充足地区血清 TSH 正常值范围及其影响因素的流行病学研究.中华内分泌代谢杂志,2011;27(6): 458-462.
- 李 新,屈婉莹,余治国.健康老年人甲状腺激素水平变化趋势分析.中华老年医学杂志,2011;30(4):269-271.
- Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, *et al.* Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf), 2012; 77(5):773-779.
- Kratzsch J, Fiedler G, Leichtle A, *et al.* New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. Clin Chem, 2005;51(8):1480-1486.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, *et al.* Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97(5):1554-1562.
- Marwahaa RK, Tandonc N, Ganie MA, *et al.* Reference range of thyroid function (FT3, FT4 and TSH) among Indian adults. Clin Biochem, 2013;46(4-5):341-345.
- Vadiveloo T, Donnan P, Murphy M, *et al.* Age- and gender-specific TSH reference intervals in people with no obvious thyroid disease in Tayside, Scotland: the Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS). J Clin Endocrinol Metab, 2013;98(3):1147-1153.
- Donda A, Lemarchand-Beraud T. Aging alters the activity of 5'-deiodinase in the adenohypophysis, thyroid gland and liver of the male rat. Endocrinology, 1989;124(3):1305-1309.
- Kim TH, Kim KW, Ahn HY, *et al.* Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status. J Clin Endocrinol Metab, 2013;98(8):3420-3429.
- Maes M, Mommen K, Hendrickx D, *et al.* Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. Clin Endocrinol (Oxf), 1997;46(5):587-598.
- Oki CC, Atkinson S. Diurnal patterns of cortisol and thyroid hormones in the Harbor seal (*Phoca vitulina*) during summer and winter seasons. Gen Comp Endocrinol, 2004;136(2):289-297.

(2015-01-12 收稿, 2015-05-14 修回)

编辑 汤 洁