

甲状腺疾病专题

· 综述 ·

促甲状腺激素参考范围的影响因素

李尤佳 关海霞

【摘要】 促甲状腺激素(TSH)是反映下丘脑-垂体-甲状腺轴功能的敏感指标,也是临床诊断亚临床甲状腺疾病的唯一指标。近年来根据美国国家临床生化协会(NACB)指南制定的 TSH 参考范围存在争议。TSH 分泌节律、年龄、性别、甲状腺自身抗体、超声、种族、碘营养状态、妊娠等可能影响 TSH 的检测。建议临床医生在 NACB 指南基础上,综合考虑 TSH 参考范围的多种影响因素,并根据实际情况建立符合当地标准的 TSH 参考范围。

【关键词】 促甲状腺激素;下丘脑-垂体-甲状腺轴;参考范围

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570708)

The influence factors of serum thyrotropin reference range Li Youjia, Guan Haixia. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Guan Haixia, Email: hxguan@vip.126.com

【Abstract】 Serum thyrotropin (TSH) is a sensitive indicator indicating changes of the function in hypothalamic pituitary-thyroid axis, and it is also the only diagnostic indicator of subclinical thyroid disease. Recently, there has been plentiful discussion and disagreement regarding the TSH reference range based on the screening criteria proposed by the National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) guidelines. TSH secretion rhythm, age, gender, thyroid autoantibodies, thyroid ultrasound, race, iodine nutritional status, pregnancy, etc may influence the measurement of TSH. Each clinician should consider a variety of factors that may impact TSH reference range based on the screening criteria proposed by the NACB guidelines and population-specific reference interval for TSH should be established according to the actual situation.

【Key words】 Thyrotropin; Hypothalamic-pituitary-thyroid axis; Reference range

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81570708)

促甲状腺激素(TSH)由腺垂体前叶促甲状腺细胞分泌,在甲状腺轴功能调控中起关键作用,是反映下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能的敏感指标。亚临床甲状腺疾病是一类以血清 TSH 改变,而血清甲状腺激素水平仍在正常范围内的疾病,临床上缺乏特异表现且仅可依据血清 TSH 诊断。因此针对人群 TSH 参考范围的制定就显得尤为重要。

1 TSH 概述

TSH 是由 α 和 β 两条肽链以非共价键结合形成的异二聚体,相对分子质量为 28 000。 α 亚单位与腺垂体分泌的黄体生成素、卵泡刺激素以及胎盘分泌的绒毛膜促性腺激素的 α 亚单位上某些氨基酸组成的肽链具有一致性。 β 亚单位具有特异性,

因而 TSH 具有独特的结合特性和生物学活性^[1-2]。

TSH 分泌主要受 HPT 轴调控:一方面,由下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素(TRH)作用于腺垂体,刺激 TSH 的合成和释放,与此同时,TSH 与滤泡上皮细胞膜上的特异性受体结合,促进 T_4 及 T_3 的分泌。另一方面,血清中 T_4 在 5'-脱碘酶的催化下脱碘形成 T_3 , T_3 与 TSH 细胞核上的 T_3 受体结合,抑制 TSH 的合成与分泌,同时减弱腺垂体对 TRH 的反应性,抑制 TRH 和 TSH 的产生^[1]。

2 TSH 参考范围的制定

目前比较公认的血清 TSH 参考范围是依据 2003 年美国国家临床生化协会(NACB)指南制定的,即严格筛查甲状腺正常志愿者超过 120 名,排除甲状腺自身抗体阳性、甲状腺肿、甲状腺疾病个人或家族史、除雌激素外无其他药物治疗史者,以 TSH 对数换算值的 95% 可信区间表示^[3]。然而在此指

南推出后,许多以此指南制定筛查标准所得出的血清 TSH 参考范围不尽相同。Sriphrapadang 等^[4]根据泰国实际情况建立 TSH 参考范围为 0.34 ~ 5.11 mIU/L。Kutluturk 等^[5]纳入土耳其当地 1 095 名 18 岁以上超声正常人群进行测定,得出 TSH 参考范围为 0.38 ~ 4.22 mIU/L。Guan 等^[6]对 2 727 名初访时血清 TSH 正常人群(0.3 ~ 4.8 mIU/L)进行 5 年随访观察后,进一步提出相对安全的 TSH 参考范围为 1.0 ~ 1.9 mIU/L。此后, Li 等^[7]对我国碘充足地区样本量为 5 348 的人群进行的流行病学研究建议 TSH 参考范围为 0.48 ~ 5.5 mIU/L。综上, TSH 参考范围可能还受多种因素影响。

3 血清 TSH 的影响因素

NACB 指南中指出,某些变量如年龄、性别、种族、碘摄入量、妊娠、甲状腺超声异常等均可能对 TSH 检测有一定影响,并认为没有必要因此修订 TSH 的参考范围^[3]。在此之前,2002 年美国第 3 次全国营养健康调查(NHANES III)的研究结果表明, TSH 与年龄、性别、种族有关,且与甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)呈正相关,与甲状腺球蛋白抗体(TgAb)无明显相关,碘摄入量对 TSH 的影响则有待进一步研究明确^[8]。随后几年对 NHANES III 参考人群进一步研究分析,认为 TSH 的参考范围应以年龄为基础,同时考虑种族和性别差异,而不考虑甲状腺自身抗体、尿碘以及体重的影响^[9]。Ehrenkrantz 等^[10]研究表明,年龄、性别以及种族差异均可能影响 TSH 参考范围。

3.1 分泌节律 TSH 呈脉冲式释放,且具有日周期变化规律,白天 TSH 分泌脉冲相对稳定且低平,午后分泌最低,夜晚逐渐升高,通常于入睡时达高峰,研究表明这与人体进入慢波睡眠后,δ 波活性降低有关^[1]。近期国外一项研究表明,TSH 的日周期节律改变与年龄、性别、甚至甲状腺激素的负反馈调节均无明显相关^[11]。TSH 分泌还受月周期变化影响,Ehrenkrantz 等^[10]研究表明,TSH 上限分泌高峰位于 12 月份(6.06 mIU/L),最低值位于 8 月份(4.31 mIU/L),这种变化与不同季节机体新陈代谢有关,而与年龄、性别无关。但研究同时也表明,TSH 分泌节律的差异,不足以影响临床医生对甲状腺疾病的诊断,无需据此制定新的参考范围^[3, 10]。

3.2 年龄 近年来针对 NHANES III 人群进行的多项研究均表明 TSH 随年龄增长,即老年人 TSH 水平明显高于青年人^[8-9, 12]。其他国内、外一些研究也支持这一结论,并表示需重新制定老年人 TSH 参考

范围^[13-15]。然而,澳大利亚一项共计 148 938 人的大样本研究表明,虽然对于 30 岁以上人群来说,TSH 中位数及参考值上限均随年龄上升,但年龄对 TSH 的影响很有限,不足以证明 TSH 随年龄参考范围的改变^[16]。对我国人群的研究则表明,对于 20 岁以上人群,TSH 水平与年龄无明显相关,但 14 ~ 19 岁人群 TSH 水平明显升高,原因可能是该年龄人群处于青春期,下丘脑刺激垂体分泌更多 TSH,以维持足够甲状腺激素满足机体生长发育^[6-7]。另外也有一些研究表明了血清 TSH 水平与年龄呈负相关^[12, 17]。关于年龄对 TSH 影响的可能原因分析如下:(1)老年人相较于年轻人 HPT 轴敏感性降低或调定点改变,即同样 T_4 水平,老年人 TSH 不能被抑制到和年轻人相同水平^[4, 12, 14, 18-21]。(2)老年人年龄增长及长期用药影响,导致 TSH 的生物活性降低,或因老年人甲状腺体积萎缩分泌 TSH 减少,因而需要更多免疫活性 TSH(血清 TSH 水平),来维持相同的 T_4 水平^[4, 12, 14, 18-19]。(3)年龄可能影响 TSH 与 TSH 受体的结合,进而减少 cAMP 的生成,因此需要分泌更多的 TSH 来维持甲状腺的正常功能^[12]。(4)老年人隐匿性甲状腺疾病增多,可能对甲状腺功能有所影响^[8]。(5)TSH 分布与年龄相关,可能与一些遗传基因有关,有报道称长寿人群后代 TSH 水平比对照组更高^[18]。(6)老年人代谢减慢且常合并慢性消耗性疾病, T_4 向 T_3 脱碘过程受抑制, T_3 分泌减少,反馈性引起 TSH 分泌增多^[19]。另外,老年人甲状腺功能减退也是机体减少分解代谢、避免 DNA 活性氧簇损伤的一种保护机制^[22]。间接解释了关于长寿人群后代 TSH 更高的原因。

3.3 性别 关于性别对 TSH 的影响目前尚无统一结论。一部分报道称女性 TSH 水平明显高于男性^[5]。与之相反,另一部分报道则称男性 TSH 水平高于女性^[9, 19]。此外,也有报道称不同性别人群 TSH 分布无明显差异^[4, 14, 23]。目前认为性别对 TSH 的影响可能与雌激素作用相关,但具体作用机制仍无统一结论,部分解释如下:内源性雌激素可促进甲状腺滤泡上皮细胞生长,抑制甲状腺细胞表面的钠/碘协同转运体,引起 TSH 水平反馈上升。但是,单纯以雌激素的作用并不能完全解释女性 TSH 水平的升高,因为育龄期妇女血清 TSH 水平并不高于绝经期妇女^[7]。此外,还有研究表明雌激素可能影响 HPT 轴调控,提高 TSH 对 TRH 的反应性,从而使女性 TSH 分泌减少^[19]。

3.4 甲状腺自身抗体 NHANES III 研究表明,纳

入抗体阳性人群相较删除抗体阳性人群, TSH 上限明显上升^[8]。Jensen 等^[24]研究表明, 随着 TPOAb 的升高, TSH 水平也随之升高, TPOAb 与 TgAb 均阳性对 TSH 水平有明显升高作用, 单独 TgAb 阳性对 TSH 影响不明显。Li 等^[7]研究显示, TPOAb 阳性有降低 TSH 下限的作用, 而 TgAb 阳性对 TSH 下限无明显影响。然而也有一些报道称, 抗体对 TSH 参考范围影响甚微^[5, 17]。目前比较公认的观点是, TPOAb 阳性与自身免疫性甲状腺疾病密切相关, 其通过细胞毒性作用损伤甲状腺细胞, 从而引起甲状腺功能减退, 而关于 TgAb 的具体致病机制尚未完全了解。NACB 指南也建议制定 TSH 参考范围时, 应排除这部分抗体阳性者^[3]。

3.5 甲状腺超声异常 甲状腺超声低回声可作为甲状腺自身免疫性疾病的预测指标之一。Li 等^[7]研究结果显示: 超声提示甲状腺肿(尤其是结节性甲状腺肿)组较正常组 TSH 水平降低, 超声提示甲状腺回声不均匀者 TSH 水平较正常组明显上升, 并建议在 NACB 指南基础上, 增加甲状腺超声无异常作为 TSH 参考人群的筛查标准。Kutluturk 等^[5]研究表明, 除外超声成像异常人群, TSH 中位数由 1.24 mIU/L 增加到 1.40 mIU/L, 除外超声检查异常的人群, TSH 参考范围上限由 4.58 mIU/L 下降至 4.22 mIU/L。与之相反, 也有研究表明甲状腺超声异常对 TSH 参考范围影响甚微^[9]。然而, 超声报告的不足之处在于无法除外不同医生临床经验以及不同超声机器之间的差异。

3.6 种族 近年来, 越来越多的研究表明, TSH 分泌具有种族差异, 并建议不同种族建立不同 TSH 参考范围^[9]。对 NHANES III 参考人群的研究分析表明, 白种人及墨西哥裔人 TSH 水平明显高于黑种人, 并认为这可能与环境因素及不同种族人群 HPT 轴调定点差异有关, 但他们并不推荐依种族区分不同 TSH 参考范围^[8]。Ehrenkranz 等^[10]的研究更进一步表明白种人、黑种人以及太平洋岛屿居民 TSH 分泌节律不同, 并指出种族差异包括文化、环境、地理、基因因素融合在一起, 受碘摄入量、肥胖、吸烟等因素影响。近期我国乌鲁木齐地区一项研究对汉族和维族人群血清 TSH 值进行比较后也发现, 同性别中, 汉族人 TSH 水平明显高于维吾尔族人^[15]。

3.7 碘营养情况 众所周知, 碘是甲状腺合成甲状腺激素的主要原料之一。Guan 等^[6]对辽宁盘山地区(轻度缺碘地区)、彰武地区(碘超足量地区)以及河北黄骅地区(碘过量地区)进行统计后, 发现 3 个

地区 TSH 均值分别为 1.15、1.28、1.93 mIU/L, 进而指出碘营养是影响 TSH 的重要因素之一。滕卫平等^[25]对我国十个不同碘营养城市进行的甲状腺疾病流行病学调查报告显示: 碘超足量地区的 TSH 均值显著高于碘充足地区, 分别为 2.66 mIU/L 和 2.17 mIU/L。相关研究表明: 碘对 TSH 的影响与甲状腺滤泡上皮细胞表面的钠/碘协同转运体表达有关, 更有研究指出碘摄入可能会影响 HPT 轴调定点^[4]。

3.8 妊娠 妊娠早期肾脏清除碘的能力增加, 此时如果碘利用不足, 母体分泌 TSH 可能增多。另外妊娠前 3 个月与 TSH α 亚单位相似的绒毛膜促性腺激素暂时升高, 刺激甲状腺激素分泌增加, 部分抑制母体 TSH 分泌, 妊娠 10~12 周时, TSH 水平降低至最低点。另外, 在雌激素刺激下, 血清甲状腺素结合球蛋白水平升高以及甲状腺自身抗体在妊娠不同周期的改变对 TSH 的分泌均有一定影响^[1]。因此建议不同地区和医院建立自己的妊娠妇女 TSH 参考范围。

3.9 其他因素 其他一些对 TSH 影响的因素包括: (1) 药物: 生长抑素、多巴胺会通过生长抑素-2、生长抑素-5 受体以及多巴胺 2 受体与 TSH 结合, 抑制 TSH 分泌。糖皮质激素可显著抑制垂体 TSH 释放, 无论是皮质醇增多症患者, 还是皮质醇功能减退症进行激素替代治疗的患者, 甚至健康志愿者, 口服小剂量激素后, 血清 TSH 水平均会显著降低, 表明可能与垂体表达某种同时作用于 TSH 以及促肾上腺皮质激素的膜联蛋白密切相关^[1]。(2) 禁食: 长期禁食会抑制甲状腺激素以及 TSH 分泌, 机制可能与禁食状态下血清瘦素分泌减少有关^[1]。另外研究表明, 这种甲状腺激素负反馈的消失可能是机体储存能量的一种保护机制^[11]。(3) 肥胖与代谢综合征: 研究显示血清 TSH 与体重指数呈正相关^[21]。Vadiveloo 等^[13]在校正了年龄和性别等因素后, 发现糖尿病患者血清 TSH 水平明显高于非糖尿病患者 (1.80 mIU/L 比 1.70 mIU/L)。近期, Zhang 等^[26]对我国 936 名青少年 (11~16 岁) 的研究表明, 代谢综合征人群 TSH 参考范围明显高于正常人群 (2.28~3.80 mIU/L 比 1.92~3.45 mIU/L), 表明肥胖人群 TSH 水平升高与脂肪细胞表达功能性 TSH 受体有关。

综上所述, 血清 TSH 水平在 NACB 指南标准基础上, 还可能受多种其他因素影响, 建议各地根据自己实际情况建立符合当地标准的 TSH 参考范围。

医务人员在临床进行甲状腺疾病诊治时,也应综合考虑多种可能影响血清 TSH 因素进行判定,定期监测甲状腺功能,避免过度诊治。

参 考 文 献

- [1] Roelfsema F, Veldhuis JD. Thyrotropin secretion patterns in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(5):619-657. DOI: 10.1210/er.2012-1076.
- [2] Estrada JM, Soldin D, Buckey TM, et al. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice[J]. *Thyroid*, 2014, 24(3):411-423. DOI:10.1089/thy.2013.0119.
- [3] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2003, 13(1):3-126.
- [4] Sripradang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W, et al. Reference ranges of serum TSH, FT₄ and thyroid autoantibodies in the Thai population: the national health examination survey[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(5):751-756. DOI: 10.1111/cen.12371.
- [5] Kutluturk F, Yildirim B, Ozturk B, et al. The reference intervals of thyroid stimulating hormone in healthy individuals with normal levels of serum free thyroxine and without sonographic pathologies[J]. *Endocr Res*, 2014, 39(2):56-60. DOI: 10.3109/07435800.2013.824896.
- [6] Guan H, Shan Z, Teng X, et al. Influence of iodine on the reference interval of TSH and the optimal interval of TSH: results of a follow-up study in areas with different iodine intakes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(1):136-141. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.013150.x.
- [7] Li C, Guan H, Teng X, et al. An epidemiological study of the serum thyrotropin reference range and factors that influence serum thyrotropin levels in iodine sufficient areas of China[J]. *Endocr J*, 2011, 58(11):995-1002.
- [8] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2):489-499. DOI:10.1210/jcem.87.2.8182.
- [9] Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1):5-11. DOI:10.1089/thy.2010.0092.
- [10] Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, et al. Circadian and circannual rhythms in thyroid hormones: determining the TSH and free T₄ reference intervals based upon time of day, age, and sex[J]. *Thyroid*, 2015, 25(8):954-961. DOI:10.1089/thy.2014.0589.
- [11] Fliers E, Kalsbeek A, Boelen A. Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(5):R197-R208. DOI: 10.1530/EJE-14-0285.
- [12] Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12):4575-4582. DOI: 10.1210/jc.2007-1499.
- [13] Vadiveloo T, Donnan PT, Murphy MJ, 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3):1147-1153. DOI: 10.1210/jc.2012-3191.
- [14] Rosario PW, Calsolari MR. TSH reference range in older adults: a Brazilian study[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(4):389-393.
- [15] 王新玲, 木尼拉, 陈翔, 等. 乌鲁木齐地区正常人群血清 TSH 参考区间的建立[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(9):839-841. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2015.09.004.
- [16] Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(5):773-779. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04463.x.
- [17] Kratzsch J, Fiedler GM, Leichterle 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[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(8):1480-1486. DOI: 10.1373/clinchem.2004.047399.
- [18] Jansen SW, Akintola AA, Roelfsema F, et al. Human longevity is characterised by high thyroid stimulating hormone secretion without altered energy metabolism[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:11525. DOI:10.1038/srep11525.
- [19] Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, et al. The relationship between TSH and free T in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7):2936-2943. DOI:10.1210/jc.2012-4223.
- [20] Roelfsema F, Pijl H, Kok P, et al. Thyrotropin secretion in healthy subjects is robust and independent of age and gender, and only weakly dependent on body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2):570-578. DOI:10.1210/jc.2013-2858.
- [21] van de Ven AC, Netea-Maier RT, de Vegt F, et al. Associations between thyroid function and mortality: the influence of age[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2):183-191. DOI:10.1530/EJE-13-1070.
- [22] Duarte GC, Cendoroglo MS, Araújo LM, et al. Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know? [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(1):117-121. DOI: 10.1590/S1679-45082015RW2874.
- [23] Marwaha RK, Tandon N, Ganie MA, et al. Reference range of thyroid function (FT₃, FT₄ and TSH) among Indian adults[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(4-5):341-345. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.021.
- [24] Jensen E, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42(7):824-832. DOI: 10.1515/CCLM.2004.136.
- [25] 滕卫平, 邢小平, 童南伟. 中国十城市甲状腺疾病流行病学调查[C]//中华医学会第九次全国内分泌学学术会议论文集, 大连: 中华医学学会学术会务部. 2010.
- [26] Zhang J, Jiang R, Li L, et al. Serum thyrotropin is positively correlated with the metabolic syndrome components of obesity and dyslipidemia in chinese adolescents[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:289503. DOI: 10.1155/2014/289503.

(收稿日期:2016-04-18)