

· 综述 ·

季节性变化对甲状腺激素的影响

周鹏 张少红 韦晓 陈国芳 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,江苏省中医药研究院,国家中医药管理局瘰病证治重点研究室 210028

通信作者:陈国芳,Email:chengguofang9801@126.com;刘超,Email:liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 正常范围内的甲状腺激素(TH)对人类及动物生长、发育、繁殖具有至关重要的意义。近年来通过对不同人群及动物 TH 水平的研究,发现季节性变化可影响机体 TH 含量进而表现出不同的生理趋势及行为,正常人、甲状腺疾病患者、新生儿及动物的 TH 水平均受到季节性变化的影响,表现为秋冬季比春夏高的趋势。其变化规律可能与甲状腺激素脱碘酶(Dio2/Dio3)表达、褪黑素分泌谱编码夜间长度密切相关。

【关键词】 季节性变化;甲状腺疾病;甲状腺激素

基金项目:江苏省中医药领军人才(SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.015

Effects of seasonal changes on thyroid hormones Zhou Peng, Zhang Shaohong, Wei Xiao, Chen Guofang, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Physic Diseases and Treatment of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Chen Guofang, Email:chengguofang9801@126.com; Liu Chao, Email:liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Thyroid hormone (TH) in normal range is very important for human and animal growth, development and reproduction. In recent years, through the study of TH levels in different populations and animals, it has been found that seasonal changes can affect TH levels and then show different physiological trends and behaviors. The TH levels of normal people, patients with thyroid diseases, newborns and animals are affected by seasonal changes, showing a higher trend in autumn and winter than in spring and summer. The changes may be related to the expression of thyroid hormone deiodinase (Dio2/Dio3) and the nocturnal length encoded by melatonin secretion spectrum.

【Key words】 Seasonal change; Thyroid disease; Thyroid hormone

Fund program: Leading Talents of Traditional Chinese Medicine in Jiangsu Province(SLJ0209)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.015

甲状腺激素是甲状腺分泌的氨基酸衍生类激素,它是控制下丘脑代谢稳态调节和整合的关键内分泌因子之一,具有调节物质与能量代谢,促进生长发育的作用^[1]。人体各种生理事件包括新陈代谢、免疫功能、情绪等均受甲状腺激素水平的影响。在过去的研究中年龄、性别、碘元素缺乏或过多、吸烟、应激、遗传和自身免疫等均被视作甲状腺激素分泌的影响因素^[2]。而将甲状腺激素浓度的年度或季节性变化作为影响因素的详细研究不多。现有证据表明,生理和行为的季节性变化是大多数生物的重

要特性,季节性改变是大脑中甲状腺激素水平变化的一个至关重要的因素^[3-4]。且近年来随着气候的变化及医疗检测水平的提高,甲状腺相关性疾病的检出率有上升趋势,并出现季节节律性,故本文综述了季节性变化对甲状腺激素水平影响的证据及其潜在的发生机制。

1 季节性变化对正常人甲状腺激素的影响

下丘脑-垂体-甲状腺系统的主要调节激素是促甲状腺激素(TSH),TSH在维持甲状腺正常功能方面起着重要的调节作用。一般可以通过检测机体血

清甲状腺激素和 TSH 水平来判定甲状腺功能是否处于正常状态^[5]。马瑞婷等^[5]筛查了 2010 年至 2013 年共计 2 564 名健康体检者夏季与冬季甲状腺激素水平的结果,观察显示,除 FT₃、T₄ 外,TSH、T₃、FT₄ 水平均表现出与季节变化的相关性,各项指标中位数水平夏季均低于冬季,此结果与 Gullo 等^[6]的研究大致相同。张伟等^[7]选取 2016 年在齐齐哈尔第一医院体检人群的 TSH 浓度结果,共计 5 956 名,按照月份进行统计分析后发现,季节变化对齐齐哈尔地区人群 TSH 基础分泌水平有明显影响:TSH 夏季分泌水平最低,考虑与夏季气温较高,机体基础代谢率降低有关;TSH 分泌最高的季节不是气温最低的冬季(12 月~次年 2 月),而是春季(3~5 月)和秋季(9~11 月),此现象与该地区冬季供暖,人群室外活动较少,室内温度较春秋季节高相关。Das 等^[8]对 401 例非特异性疲劳症状患者同时测定 25-羟维生素 D₃ 水平及甲状腺功能,结果显示,在正常甲状腺人群中 25-羟维生素 D₃ 的产生和 TSH 分泌的季节变化存在反比关系。下丘脑-垂体-甲状腺轴可能受维生素 D 浓度的季节性变化影响,故 TSH 表现出秋冬季较高的季节性变化,但后续仍需进一步的研究。

2 季节性变化对甲状腺功能异常者的影响

季节的变化对正常人甲状腺激素具有明显影响,那是否对甲状腺功能异常的患者也具有影响?甲状腺功能异常可分为亢进、减弱及自身免疫病变等几个层次,其中甲状腺激素合成和分泌增加可以引起甲状腺功能亢进症^[9]。Graves 病是甲状腺功能亢进症最常见的原因,目前公认其发生与自身免疫有关,而影响自身免疫的各种因素,例如感染、维生素 D 水平、紫外线辐射等又具有季节性变化模式^[10]。那么 Graves 病的发病是否也会表现出相应的季节改变?戴庆等^[11]于 2007 年至 2009 年共纳入 904 例 Graves 病患者并依次分析各月的平均甲状腺激素水平,数据显示 Graves 病患者 2 月甲状腺激素水平高于 7 月,但并未显现出冬季明显高于夏季的规律性。Graves 病与桥本甲状腺炎(HT)是自身免疫性甲状腺疾病的两种主要类型,HT 患者冬季甲状腺激素水平显著高于夏季^[11]。有学者猜测自身免疫性甲状腺疾病的发病与细菌或病毒感染有关,在动物实验及其他自身免疫有关的疾病研究中发现,免疫功能存在季节性节律,冬春季病毒或细菌活性强,机体免疫力相对较弱,感染率升高,故引起自身免疫性甲状

腺疾病患者甲状腺激素水平季节性变化^[12]。Kim 等^[13]对 1 751 例亚临床甲状腺功能减退症患者进行了回顾性研究,随访后发现 TSH 随季节变化呈月份双相型,即冬春季升高,夏秋季下降,春季最低。Giri 等^[14]调查了 1973 年至 2011 年美国甲状腺癌的发病情况,结果显示,甲状腺癌发病有明显的季节性趋势,秋季出现的病例比例要高得多。总之,临床医师在诊疗过程中,若能掌握甲状腺相关疾病的季节性发病规律及诊断模式,考虑甲状腺激素浓度的季节性变化,将有助于医疗保健资源的分配以及对疾病发病机制的深入了解。

3 季节性变化对新生儿甲状腺激素的影响

甲状腺激素不仅在成人的机能代谢方面有重要影响地位,其同样可影响新生儿智力及生长发育。若新生儿甲状腺激素水平异常,将严重危害儿童生存和生活质量,破坏家庭幸福和谐,而且会造成巨大的潜在寿命损失和社会经济负担^[15]。党迷等^[16]按季节因素将 1 800 名新生儿划分为 4 组,筛查出生季节对先天性甲状腺功能减退症(CH)发病率的影响,结果显示,冬季新生儿 TSH 阳性率较其他季节高。Çaylan 等^[17]对土耳其 1 270 311 名新生儿在出生后 48 h 以上进行 TSH 筛查,发现 CH 患病率亦存在显著的季节性变化:新生儿冬季 TSH 水平最高,CH 患病率亦最高(7.4%)。2005—2011 年,伊朗东南部科尔曼省 CH 筛查项目共检 288 437 名婴儿,结果发现,CH 的发生可能与科尔曼省的月份和季节有关,其发病率在 10 月(秋季)最高,6 月(夏季)最低^[18]。与此同时,丹麦的一项全国性注册研究假设自身免疫性甲状腺功能减退症的发展与出生月份有关,通过大规模的全国性队列研究发现,当出生在夏季时(更具体来说出生在 6 月份时),患自身免疫性甲状腺功能减退症的风险更高^[19]。总的来说,季节性变化对新生儿 TSH 水平的影响一般呈冬季>春季>秋季>夏季趋势。出现此现象的一个可能解释是:垂体分泌 TSH,激活中枢调节机制,刺激甲状腺细胞生成和分泌更多的 T₃、T₄,同时周围组织对甲状腺激素需求增加,甲状腺激素发挥产热效能,可能会帮助冬季出生的新生儿更快适应寒冷的环境,提高自身免疫力。因此,早期发现和治疗新生儿甲状腺疾病是优化生长发育的关键,初级保健医生在确定有危险患者方面起着关键作用^[20]。妇科及内分泌科医生可建议预产期在冬季的孕妇适当补充左甲状腺素,减少季节因素对 CH 发病的影响。

4 季节性变化对动物甲状腺激素的影响

不同人群甲状腺激素水平会随着季节的变化而呈现相对应的浮动,那么季节性变化会不会导致动物体内甲状腺激素水平出现类似于人类的改变?张明泉和郭霞珍^[21]将 48 只健康 Sprague-Dawley 大鼠 (SPF 级) 随机分为生理组、假手术组和手术组,手术组做松果腺摘除术,分别于夏至与冬至检测甲状腺激素水平后发现,血清 T_3 、 T_4 含量冬至组高于夏至组,且差异显著。该实验证明,松果体的高位调节是引起甲状腺激素季节性波动的原因,其调节机制主要是通过松果体分泌褪黑素来完成。因为野生动物不穿衣服,也没有空调,故与人类相比,环境变化对野生动物的影响可能更大^[22]。Kuba 等^[23]观察 8 只成年红鹿甲状腺激素的年度变化发现, T_4 浓度春季最高、秋季最低。季节性变化对马群甲状腺激素的影响一般表现为 T_3 、 T_4 含量夏季 (6~8 月) 最高、冬季 (12~2 月) 最低^[24-25]。Thompson 等^[26]评估了两种灵长类动物——鬃毛吼猴和日本猕猴在不同热环境中甲状腺激素水平的季节性变化与温度的关系,实验结果与预期基本吻合:即在正常生理条件下,完整的下丘脑-垂体-甲状腺轴可维持稳定的血清甲状腺激素水平,从而对能量稳态有稳定的贡献,两种动物都是利用甲状腺激素作为一种机制来促进新陈代谢,以应对体温调节压力。由此可见,季节变化可以引起动物甲状腺激素水平的改变,而且其变化特点与正常人相似,了解动物感知季节变化的机制可以帮助我们理解人类的季节性变化。

5 甲状腺激素水平季节性变化的分子机制

为探讨甲状腺激素水平在多大程度上受到环境季节性变化的影响这一问题,可使用具有复杂季节机制的动物模型进行比较研究。通过对鸟类季节性行为的研究发现,甲状腺激素是通过下丘脑室管膜区 (MBH) 甲状腺激素脱碘酶 ($Dio2/Dio3$) 基因的表达影响动物季节繁殖,长时间的日照能促进 TSH 的产生,增加 $Dio2$ 的表达,抑制 $Dio3$ 的表达,从而增强 MBH 中甲状腺激素信号作用^[27]。另一项研究则指出垂体结节部内含有褪黑素受体,后者是褪黑素作用的关键组织。在分子水平上,调节 cAMP 信号可能是褪黑素作用的一个关键事件。TSH 作为垂体结节部的一种关键输出激素,可通过 GS 耦联的 G 蛋白受体 TSH 受体激活 cAMP 的合成,从而形成一个正反馈环,放大输入信号,激活下游通路,促进 TSH 受体的转录,尤其是隐色素基因 1 ($Cry 1$) 的转

录^[28]。而在哺乳动物中,眼睛是唯一参与光周期时间感知的光感受器,视觉和非视觉视觉探测到光并将这个信号通过视黄下丘脑束传送到视交叉上核,视交叉上核通过颈上神经节传递的多突触途径,控制松果体腺中褪黑素的合成和释放。而褪黑素仅在夜间分泌,调节 TSH 的光周期内分泌信号,故日照时间的变换引起褪黑素分泌谱编码夜间的长度^[22]。夜间长,褪黑素分泌时间长 (冬季); 夜间短,则褪黑素分泌时间短 (夏季),因此,甲状腺激素水平表现出季节性变化。

6 总结

随着甲状腺疾病发病趋势日益上升,关于影响甲状腺相关激素水平的研究报道成为热点,更多大数据分析研究进一步说明季节性变化对甲状腺激素的影响。北京协和医学院纳入了 2013 年至 2016 年共 206 486 名受检者的 TSH 数据,发现 TSH 浓度具有明显的季节和温度依赖性:TSH 在冬季出现高峰,夏季出现低谷,与温度呈负相关。故临床诊疗甲状腺激素紊乱时,建议将就诊季节及气温变化作为重要的考虑因素^[29]。Yoshihara 等^[30]收集了伊藤医院门诊 135 417 例患者 TSH、 FT_3 、 FT_4 浓度,在排除碘状况因素外,大数据分析表明,TSH 浓度在连续 6 年内 (2010 年 1 月至 2015 年 12 月) 呈年度变化,夏季减少,冬季增加。且 TSH 浓度与日气温呈显著负相关。

综上所述,笔者通过查阅研究发现,季节性变化对甲状腺激素水平确有影响,但目前国内、外多数研究结果因为地域性限制无法进行多中心调查讨论,具有一定的局限性,未来关于季节性变化对甲状腺激素影响的研究有必要继续多中心、大样本的临床统计观察。目前尚无关于因季节性变化而加减甲巯咪唑、左甲状腺素等药物剂量以调整甲状腺功能的较为公认的指导意见,但对临床工作者而言,若能在甲状腺疾病评估及诊治方面,针对不同人群充分考虑当地季节性变化对甲状腺激素水平改变及甲状腺相关疾病发病率的影响,强化长期监测和随访,预估可能的患病风险与严重程度,对减少甲状腺功能亢进症危象、周期性麻痹等重症的发生、减轻患者医疗负担、改善生活质量方面可能具有积极意义。

参 考 文 献

- [1] Zhang Z, Boelen A, Bisschop PH, et al. Hypothalamic effects of thyroid hormone [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 458: 143-148.

- DOI:10.1016/j.mce.2017.01.018.
- [2] 韩晴,黄汉林.甲状腺疾病影响因素研究进展[J].中国职业医学,2015,42(3):345-347. DOI:10.11763/j.issn.2095-2619.2015.03.023.
 - [3] Dardente H, Hazlerigg DG, Ebling FJ. Thyroid hormone and seasonal rhythmicity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5: 19. DOI:10.3389/fendo.2014.00019.
 - [4] Wood S, Loudon A. Clocks for all seasons: unwinding the roles and mechanisms of circadian and interval timers in the hypothalamus and pituitary[J]. J Endocrinol, 2014, 222(2): R39-R59. DOI:10.1530/JOE-14-0141.
 - [5] 马瑞婷,黄慧,严悦溶,等.正常成人甲状腺激素水平影响因素探讨[J].四川大学学报(医学版),2015,46(4):611-614.
 - [6] Gullo D, Latina A, Frasca F, et al. Seasonal variations in TSH serum levels in athyreotic patients under L-thyroxine replacement monotherapy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(2): 207-215. DOI:10.1111/cen.13351.
 - [7] 张伟,张超,郭海鹏,等.季节变化对齐齐哈尔地区人群血清促甲状腺素检测的影响[J].齐齐哈尔医学院学报,2018,39(4):459-460. DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2018.04.036.
 - [8] Das G, Taylor PN, Javadi H, et al. Seasonal variation of vitamin D and serum thyrotropin levels and its relationship in a euthyroid caucasian population[J]. Endocr Pract, 2018, 24(1): 53-59. DOI:10.4158/EP-2017-0058.
 - [9] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism[J]. Lancet, 2016, 388(10047): 906-918. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
 - [10] Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, et al. Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2017, 82: 13-30. DOI:10.1016/j.jaut.2017.06.001.
 - [11] 戴庆,蒋琳,刘超,等.自身免疫性甲状腺疾病与季节变化的关系[J].江苏医药,2014,40(3):313-316.
 - [12] Stevenson TJ, Prendergast BJ. Photoperiodic time measurement and seasonal immunological plasticity[J]. Front Neuroendocrinol, 2015, 37: 76-88. DOI:10.1016/j.yfrne.2014.10.002.
 - [13] Kim TH, Kim KW, Ahn HY, et al. Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3420-3429. DOI:10.1210/jc.2013-1607.
 - [14] Giri S, Pathak R, Aryal MR, et al. Seasonal variation in the presentation of thyroid cancer in the USA: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results Registry[J]. Cancer Causes Control, 2014, 25(11): 1583-1585. DOI:10.1007/s10552-014-0453-8.
 - [15] Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(1): 35-43. DOI:10.1016/S2213-8587(15)00327-7.
 - [16] 党迷,王维云,周迪.出生季节对新生儿筛查促甲状腺素水平及先天性甲状腺功能低下发病率的影响[J].临床合理用药杂志,2016,9(22):157-158. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.22.101.
 - [17] Çaylan N, Tezel B, Özbaş S, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone screening as a monitoring tool for iodine deficiency in Turkey[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016, 8(2): 187-191. DOI:10.4274/jcrpe.2526.
 - [18] Khanjani N, Ahmadzadeh A, Bakhtiari B, et al. The role of season and climate in the incidence of congenital hypothyroidism in Kerman province, Southeastern Iran[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(2): 149-157. DOI:10.1515/jpem-2016-0010.
 - [19] Thvilum M, Brandt F, Brix TH, et al. Month of birth is associated with the subsequent diagnosis of autoimmune hypothyroidism. A nationwide Danish register-based study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 87(6): 832-837. DOI:10.1111/cen.13425.
 - [20] Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid disorders in children and adolescents: a review[J]. JAMA Pediatr, 2016, 170(10): 1008-1019. DOI:10.1001/jamapediatrics.2016.0486.
 - [21] 张明泉,郭霞珍.季节变化对甲状腺激素 T₃、T₄ 的影响及其机制探讨[J].北京中医药大学学报,2010,33(7):461-463.
 - [22] Nakayama T, Yoshimura T. Seasonal rhythms: the role of thyrotropin and thyroid hormones[J]. Thyroid, 2018, 28(1): 4-10. DOI:10.1089/thy.2017.0186.
 - [23] Kuba J, Błaszczyk B, Stankiewicz T, et al. Analysis of annual changes in the concentrations of selected macro- and microelements, thyroxine, and testosterone in the serum of red deer (cervus elaphus) stags[J]. Biol Trace Elem Res, 2015, 168(2): 356-361. DOI:10.1007/s12011-015-0368-6.
 - [24] Fazio E, Medica P, Cravana C, et al. Seasonal thyroid and lipid profiles in Thoroughbred pregnant and nonpregnant mares (Equus caballus)[J]. Theriogenology, 2016, 85(9): 1582-1589. DOI:10.1016/j.theriogenology.2016.01.017.
 - [25] Brinkmann L, Riek A, Gerken M. Long-term adaptation capacity of ponies: effect of season and feed restriction on blood and physiological parameters[J]. Animal, 2018, 12(1): 88-97. DOI:10.1017/S1751731117001392.
 - [26] Thompson CL, Powell BL, Williams SH, et al. Thyroid hormone fluctuations indicate a thermoregulatory function in both a tropical (Alouatta palliata) and seasonally cold-habitat (Macaca fuscata) primate[J]. Am J Primatol, 2017, 79(11): 22714. DOI:10.1002/ajp.22714.
 - [27] Lomet D, Cognié J, Chesneau D, et al. The impact of thyroid hormone in seasonal breeding has a restricted transcriptional signature[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(5): 905-919. DOI:10.1007/s00018-017-2667-x.
 - [28] Garcia-Marin R, Fernandez-Santos JM, Morillo-Bernal J, et al. Melatonin in the thyroid gland: regulation by thyroid-stimulating hormone and role in thyroglobulin gene expression[J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(5): 643-652.
 - [29] Wang D, Cheng X, Yu S, et al. Data mining: seasonal and temperature fluctuations in thyroid-stimulating hormone[J]. Clin Biochem, 2018, 60: 59-63. DOI:10.1016/j.clinbiochem.2018.08.008.
 - [30] Yoshihara A, Noh JY, Watanabe N, et al. Seasonal changes in serum thyrotropin concentrations observed from big data obtained during six consecutive years from 2010 to 2015 at a single hospital in Japan[J]. Thyroid, 2018, 28(4): 429-436. DOI:10.1089/thy.2017.0600.

(收稿日期:2018-12-13)

(本文编辑:饶颖)