

深圳地区非甲状腺疾病人群促甲状腺激素分泌生物节律性的大数据研究

宋林立^a, 楚淑芳^b, 袁 瑞^a, 余文辉^a, 何进才^a, 吴 嘉^c, 张书楠^a, 张春雷^a

(广州中医药大学第四临床医学院深圳市中医院 a. 检验科; b. 内分泌科; c. 计算机中心, 广东深圳 518033)

摘要: **目的** 研究深圳地区非甲状腺疾病人群促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 分泌的节律性, 为甲状腺疾病的诊治提供新的思路。**方法** 利用大数据技术挖掘 2020 年 1 月 1 日 ~ 2021 年 11 月 31 日深圳市中医院计算机中心数据库的促甲状腺激素检验结果 108 071 例。剔除具有明确诊断的甲状腺癌、原发性甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退患者 3 393 例, 缺失值 7 289 例和离群值 4 040 例后, 余下 93 349 例为研究总体, 其中男性 30 547 例, 女性 62 802 例, 平均年龄 35 (42 ± 15) 岁。首先, 对总体进行正态检验, 再根据血液样本采集时间 (5:00 ~ 16:00) 及时间间隔 1h 将其分成 12 组, 分析 TSH 分泌的生物节律。多组间比较采用单因素方差分析。**结果** TSH 值呈偏态分布。不同组间 TSH 中位值的最大偏差为 31.4%。峰值出现于上午 8:00, 谷值出现于下午 3:00。单因素方差分析显示, 各组 TSH 值的差异具有统计学意义 ($F=99.09, P < 0.01$)。TSH 值的周期性变化, 总体上呈现上午高、下午低。**结论** 深圳地区非甲状腺疾病人群 TSH 分泌具有明显的生物节律性。

关键词: 促甲状腺激素; 生物节律; 深圳人群; 大数据

中图分类号: R581; R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 04-154-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.030

Study on the Biorhythm of Thyroid-stimulating Hormone Secretion in Shenzhen Population with Non-thyroid Disease Using Big Data

SONG Lin-li^a, CHU Shu-fang^b, YUAN Rui^a, YU Wen-hui^a, HE Jin-cai^a, WU Jia^c,
ZHANG Shu-nan^a, ZHANG Chun-lei^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Endocrinology and Metabolism; c. Computer Center, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to the Fourth Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Shenzhen 518033, China)

Abstract: **Objective** To study the biorhythm of thyroid stimulating hormone (TSH) secretion in people with non thyroid diseases in Shenzhen, so as to provide new ideas for the diagnosis and treatment of thyroid diseases. **Methods** A total of 108 071 cases with TSH test results were collected in the database of Computer Center of Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to the Fourth Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine from January 1, 2020 to November 31, 2021, excluding 3 393 patients with thyroid cancer, primary hyperthyroidism or hypothyroidism, 7 289 missing values and 4 040 outliers, the remaining 93 349 patients were the study population, including 30 547 males and 62 802 females, with an average age of 35 (42 ± 15) years. Firstly, the normality test was executed on the total cases, and then the blood samples were divided into 12 groups according to the sampling time (5:00 ~ 16:00) and the time interval of 1h, and the biorhythm of TSH secretion among different groups were analyzed. Comparison between multiple groups was performed by one-way ANOVA. **Results** The distribution of TSH values showed a skewness. The maximum deviation of median TSH between different groups was 31.4%. The acrophase appeared at 8:00 a.m. and the trough appeared at 3:00 p.m. One-way ANOVA showed that TSH values were significantly different among groups ($F=99.09, P < 0.01$). Generally, there was a periodical variation of TSH values, higher in a.m. and lower in p.m. **Conclusion** There was an obvious biorhythm of TSH secretion in Shenzhen population with non-thyroid diseases.

Keywords: thyrotropin; biorhythm; Shenzhen population; big data

促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 来源于垂体前叶, 并受下丘脑合成分泌的促

基金项目: 深圳市科技计划项目 (JCYJ20180302173821841)。

作者简介: 宋林立 (1980-), 男, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床生化检验与质量控制, E-mail: songlinli1980@163.com。

通讯作者: 余文辉 (1964-), 男, 本科, 主任技师, 硕士生导师, 研究方向: 临床生化检验与内分泌疾病, E-mail: whyuchina@163.com。

甲状腺激素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone, TRH) 调节。甲状腺激素可反馈控制 TRH 和 TSH 的合成和分泌, 这被称为“下丘脑-垂体-甲状腺 (hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT) 轴”^[1-2]。人体几乎所有细胞都有一个大约 24h 的自主生物钟, 调节生理功能和内分泌节律^[3]。内分泌系统的昼夜节律受干扰将会导致内分泌失调^[4]。

目前对生物节律的理解大多源于对下丘脑和多个内分泌轴之间密切联系的研究^[5]。采样时间或患者的空腹状态都能显著影响血清 TSH 检测结果^[6-8]。然而, 不同采样时间对深圳地区非甲状腺疾病人群 TSH 分泌节律的影响尚未明确。本课题的创新性在于利用大数据分析深圳地区人群 TSH 分泌节律性, 为甲状腺疾病的诊治提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象 利用大数据挖掘 2020 年 1 月 1 日~2021 年 11 月 31 日深圳市中医院计算机中心数据库的 TSH 检验结果 108 071 例, 剔除具有明确诊断的甲状腺癌、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退患者 3 393 例, 缺失值 7 289 例和离群值 4 040 例后, 余下 93 349 例为研究总体, 其中男性 30 547 例, 女性 62 802 例, 平均年龄 35 (42 ± 15) 岁。本研究已通过深圳市中医院伦理审查委员会批准。

纳入和剔除的标准: 深圳市中医院门诊和住院患者都纳入研究, 其中剔除具有明确诊断的甲状腺癌、甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退患者, 以及重症监护病区的重症患者。

1.2 仪器与试剂 贝克曼库尔特 Unicel DxI800[®] 免疫分析平台 (Beckman Coulter, S.Kraemer Boulevard, Brea, CA, USA), 试剂为原厂配套试剂-促甲状腺激素试剂盒 (Access TSH 3rd IS)。

1.3 方法

1.3.1 质量控制: 深圳市中医院实验室于 2020 年 1 月 21 日获得中国合格评定国家认可委员会 (China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS) 颁发的 ISO15189 认可证书 (注册号: CNAS MT 0456)。通过室内质量控制 (internal quality control, IQC) 和室间质量评价 (external quality assessment, EQA) 确保检验质量。EQA 由国家卫生健康委临床检验中心组织实施, 以保证检验结果的准确性和可靠性。质量控制规则 (Westgard): 采用 $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/10_x$ (N=2, R=1) 多规则质控。

1.3.2 样本采集及处理过程: 检验科制订样本采集手册, 检验前、中、后全流程实现闭环管理。采集样本前后医护人员仔细核对患者、样本容器等信息是否一致。采集样本后应立刻用掌上电脑 (personal digital assistant, PDA) 扫描条码, 记录样本采集时间。

样本采集后立即送检, 检验科接收样本, 静置 20 min 后 1 500 g × 12 min 离心分离血清。医院实验室信息系统 (laboratory information system, LIS) 将根据操作程序, 详细记录检验申请者、检验申请时间、样本采集者、样本采集时间、取样者、取样时间、样本送检者、样本送检时间、样本接收者、样本接收时间、样本检测者及检测时间, 以及审核者及报告时间等信息。

1.3.3 TSH 检测: 严格按照标准操作规程进行测量。按厂家要求定期进行检测项目的校准。每天首先按 ISO15189 认可的质量与能力试验要求做好质量控制, 确认在控后, 再将样本上机检测。检测样品均使用第三代 TSH 试剂, 在贝克曼库尔特 Unicel DxI800[®] 免疫分析平台进行测量。

1.4 统计学分析 根据不同采样时间 (5:00 ~ 16:00) 及时间间隔 1h, 将总体分成 12 组。利用 SPSS 22.0 和 Minitab 18.0 软件进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 对数据进行正态检验。正态分布数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布数据用中位数 (Median) 表示。非正态分布数据先进行排序, 再利用 Box-Cox 数据转换为近正态分布数据。转换后数据, 依据公式 $X = (\bar{x} \pm 2s)$ 确定数据组的上下限, 并剔除离群值。多组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TSH 的频数分布 见图 1。TSH 值原始数据经正态检验显示为偏态分布 (KS = 0.222, P < 0.01)。经 Box-Cox 数据转化后的频数分布近正态。

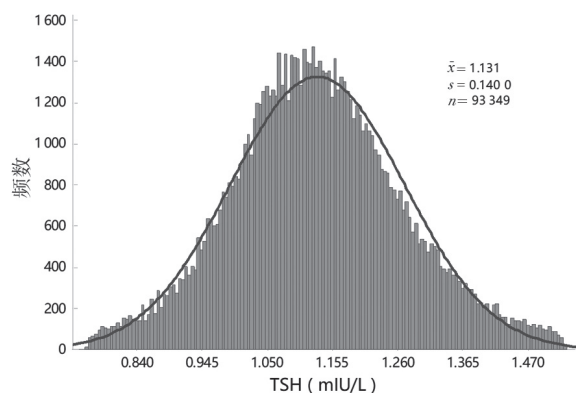
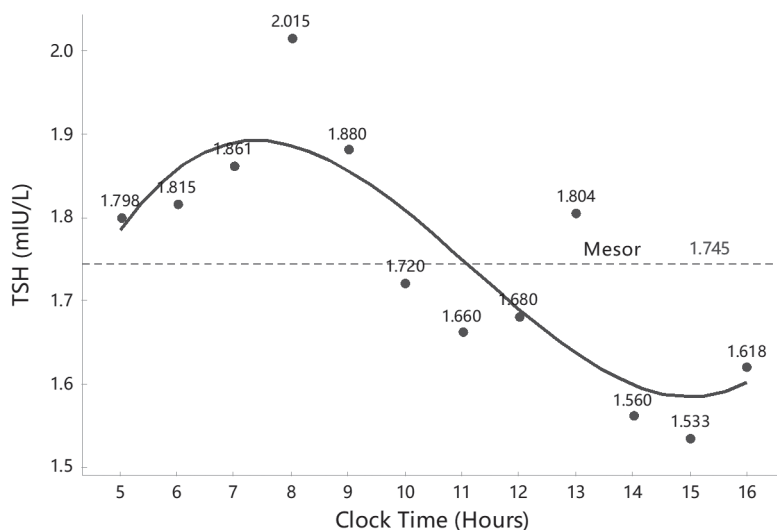


图1 总体 TSH 值分布 (经 Box-Cox 数据转化)

2.2 TSH 值的周期性变化

2.2.1 研究总体 TSH 值的周期性变化: 不同采样时间 TSH 值的拟合曲线, 如余弦曲线, 见图 2。TSH 值从早晨的 5:00 缓慢开始上升, 上午 8:00 达波峰, 然后逐渐下降, 直至下午 3:00 达波谷, 接着又缓慢上升。总体呈现上午高, 下午低变化趋势。可见, TSH 分泌存在明显的日间节律性。



注: Mesor 为 12h 内 TSH 值的平均水平。

图2 总体 TSH 值的周期性变化

2.2.2 男性与女性 TSH 值周期性变化: 见图 3。男性比女性的延迟 1h。但其变化趋势与研究总体相似。性与女性 TSH 值出现峰值及谷值时间不同, 男性同时发现 TSH 值男性低于女性。

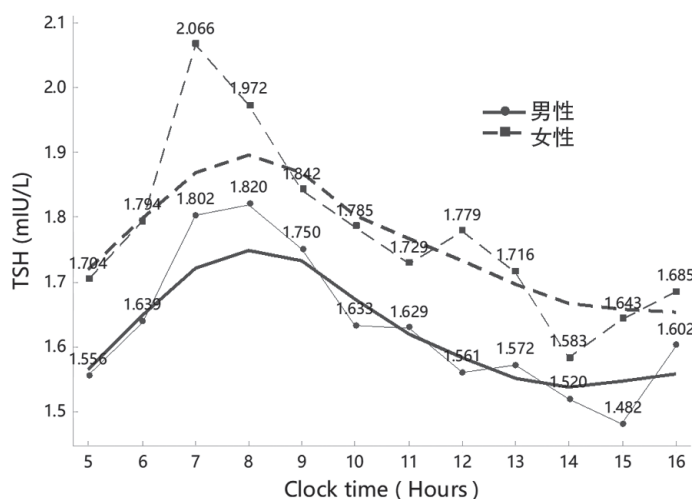


图3 男性与女性 TSH 值的周期性变化

3 讨论

促甲状腺激素 (TSH) 是反映甲状腺功能的首要指标。TSH 是由垂体分泌的一种糖蛋白激素, 与位于甲状腺滤泡上皮细胞膜上的促甲状腺激素受体结合, 促进甲状腺细胞的生长和甲状腺激素的合成和分泌, 发挥正常的生理作用。但 TSH 的合成与分泌受多种因素的影响, 包括下丘脑-垂体-甲状腺 (HPT) 轴、甲状腺细胞分泌生长因子和胰岛素样生长因子, 以及其他垂体激素如生长激素、催乳素等^[9-10], 更重要的是采样时间^[11]。

本研究发现, 不同采血时间样本 TSH 值差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 呈现上午高, 下午低的生物节律。此外, TSH 值也受性别及季节气候不同的影响^[12-13]。TSH 值呈现男性低于女性, 上午高于

下午的变化特征。这可能是, 一方面男性的运动量一般强于女性。另一方面, 下午气温升高, 户外活动明显增多, 运动量骤增, 为适应机体代谢增强需要, 甲状腺激素分泌增多, 通过 HPT 轴调节机制, 反馈抑制垂体分泌 TSH, 使 TSH 水平降低。其次, 可能因本地人群的午睡习惯, 在睡眠开始后, 机体处于安静放松状态, 下丘脑分泌 TRH 减少引起垂体前叶合成分泌 TSH 减少^[14]。先前研究表明, 超过 50% 的 TSH 分泌的脉冲时间是在晚上 8 点至凌晨 4 点之间^[15]。

在研究周期内, TSH 脉冲变化轮廓明显。单因素方差分析结果强烈支持 TSH 具有明显的生物节律性。与研究总体相似, 男性与女性 TSH 分泌都存在明显的节律性。TSH 的分泌节律男性比女性的延

迟 1h。这可能因为女性晚上比较早睡眠,而早上又相对起得早有关。虽然,男性与女性 TSH 的分泌节律存在时差,但不影响研究总体 TSH 的分泌节律性。以往的研究表明,同一个体不同采样时间的血清 TSH 值存在显著差异。上半夜血清 TSH 值较高,下半夜较低^[16]。

血清 TSH 值变化的最大影响因素是采样时间,这是由 TSH 昼夜节律性决定的^[17]。一般而言,健康个体的 TSH 水平在晚间 02:00 ~ 04:00 之间达到峰值^[18]。这与本研究发现 TSH 峰值出现在上午 8 时,谷值出现在下午 3 时相似,只是研究的时间节点不同而已。睡眠限制后,困倦、疲劳和压力显著增加,对人的心理和生理应激参数产生不良影响,机体处于紧张状态,下丘脑分泌 TRH 增加引起垂体前叶合成分泌 TSH 相应增多^[19]。这与本研究显示下午 12:00 ~ 13:00 TSH 值略为升高,而 13:00 ~ 15:00 TSH 值下降相吻合。可能因一般人群经过上午紧张工作,机体处于困倦、疲劳状态;而 13:00 ~ 15:00 为午睡时间,机体处于放松状态。尤其是,慢波睡眠与 TSH 水平的下降相关^[20]。再者,睡眠、吸烟、饮食、运动等生活方式与甲状腺功能密切相关,对 TSH 值变化产生影响^[21]。余弦曲线(图 2)显示, TSH 值变化在 12 h 内有显著的周期性。通过计算 TSH 时间变化率,可以评估其分泌动力学和脉冲的时间点。先前报道,不同采样时间 TSH 检测结果变化很大,临床如果没有规范采样时间及评估时间对 TSH 值的影响,可能导致误诊或漏诊^[22]。因此,学者提出采样时间必须标准化^[23]。此外,肥胖患者饮食治疗成功的血清 TSH 水平下降,甚至可恢复正常水平^[24],提示禁食对血清 TSH 检测结果的影响,实验室最好与临床医生协调,规范采样时间。

本研究提示 TSH 分泌存在生物节律性,利用 TSH 进行临床诊断和疗效监测时应予以充分考虑,提高 TSH 的诊断价值,减少误读和误诊。然而,本研究也存在局限性,例如只评估早上 5 点至下午 4 点 TSH 值的变化,这并不代表一个完整的昼夜节律。但是,考虑到患者经常是白天去医院,认为这个纳入采样时间是合理的。此外,没有考虑禁食的影响。因此,我们的初步结论有待于未来进行纵向前瞻性研究。

综上所述, TSH 分泌存在生物节律性。加深对 TSH 分泌节律性的认识,为甲状腺疾病的鉴别诊断和治疗监测提供新思路。

参考文献:

[1] FEKETE C, LECHAN R M. Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions[J]. *Endocrine*

- Reviews, 2014, 35(2): 159-194.
- [2] ORTIGA-CARVALHO T M, CHIAMOLERA M I, PAZOS-MOURA C C, et al. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis[J]. *Comprehensive Physiology*, 2016, 6(3): 1387-1428.
- [3] MOHAWK J A, GREEN C B, TAKAHASHI J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35:445-462.
- [4] KETTNER N M, KATCHY C A, FU L. Circadian gene variants in cancer[J]. *Annals of Medicine*, 2014, 46(4): 208-220.
- [5] KALSBECK A, FLIERS E. Daily regulation of hormone profiles[J]. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2013(217): 185-226.
- [6] BARHANOVIC N G, ANTUNOVIC T, KAVARIC S, et al. Age and assay related changes of laboratory thyroid function tests in the reference female population[J]. *Journal of Medical Biochemistry*, 2019, 38(1): 22-32.
- [7] JENSEN E, BLAABJERG O, PETERSEN P H, et al. Sampling time is important but may be overlooked in establishment and use of thyroid-stimulating hormone reference intervals[J]. *Clinical Chemistry*, 2007, 53(2): 355-356.
- [8] MAHADEVAN S, SADACHARAN D, KANNAN S, et al. Does time of sampling or food intake alter thyroid function test[J]. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2017, 21(3): 369-372.
- [9] 王玲,王健,赵寅生,等. 甲状腺乳头状癌患者血清促甲状腺激素水平和组织促甲状腺激素受体检测的临床应用价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 61-64.
- WANG Ling, WANG Jian, ZHAO Yinsheng, et al. Clinical application value of serum thyrotropin level and tissue thyrotropin receptor detection in patients with thyroid papillary carcinoma [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36 (1):61-64.
- [10] ROELFSEMA F, VELDHUIS J D. Thyrotropin secretion patterns in health and disease[J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(5):619-57.
- [11] WANG Danchen, LI Dandan, GUO Xiuzhi, et al. Effects of sex, age, sampling time, and season on thyroid-stimulating hormone concentrations: A retrospective study [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 506(3): 450-454.
- [12] 袁瑞,楚淑芳,余文辉,等. 基于大数据建立第三代促甲状腺激素生物参考区间及其与年龄和气候的相关性[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2021, 15(7): 491-496.
- YUAN Rui, CHU Shufang, YU Wenhui, et al. Establishment of biological reference intervals for third generation thyrotropin assay based on big data and assessment of effects of age and climate variation on thyrotropin [J/CD]. *Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition)*, 2021, 15(7): 491-496.

- [13] JONKLAAS J, RAZVI S. Reference intervals in the diagnosis of thyroid dysfunction: treating patients not numbers[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(6): 473-483.
- [14] PARKER D C, ROSSMAN L G, PEKARY A E, et al. Effect of 64-hour sleep deprivation on the circadian waveform of thyrotropin (TSH): further evidence of sleep-related inhibition of TSH release[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1987, 64(1): 157-161.
- [15] BRABANT G, PRANK K, RANFT U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1990, 70(2): 403-409.
- [16] MIRJANIC-AZARIC B, STOJAKOVIC-JELISAVAC T, VUKOVIC B, et al. The impact of time of sample collection on the measurement of thyroid stimulating hormone values in the serum[J]. *Clinical Biochemistry*, 2015, 48(18): 1347-1349.
- [17] ROELFSEMA F, PEREIRA A M, ADRIAANSE R, et al. Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and basal secretion with increased spikiness and approximate entropy[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95(2): 928-934.
- [18] ROELFSEMA F, VELDHUIS J D. Thyrotropin secretion patterns in health and disease [J]. *Endocrine Reviews*, 2013, 34(5): 619-657.
- [19] BAEK Y, JUNG K, LEE S. Effects of sleep restriction on subjective and physiological variables in middle-aged Korean adults: an intervention study [J]. *Sleep Medicine*, 2020, 70: 60-65.
- [20] GRONFIER C, LUTHRINGER R, FOLLENIUS M, et al. Temporal Link between plasma thyrotropin levels and electroencephalographic activity in man[J]. *Neuroscience Letters*, 1995, 200(2): 97-100.
- [21] WU Kejun, ZHOU Yu, KE Sujie, et al. Lifestyle is associated with thyroid function in subclinical hypothyroidism: A cross-sectional study[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2021, 21(1): 112.
- [22] ANDERSEN I B, BRASEN C L, CHRISTENSEN H, et al. Standardised resting time prior to blood sampling and diurnal variation associated with risk of patient misclassification: results from selected biochemical components[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140475.
- [23] WANG Danchen, YIN Yicong, YU Songlin, et al. Effect of sampling time on estimates of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine levels[J]. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2019, 79(7): 459-462.
- [24] CROCE L, PALLAVICINI C, CROTTI S, et al. Basal and longitudinal changes in serum levels of TSH in morbid obese patients experiencing failure or success of dietary treatment[J]. *Eating and Weight Disorders*, 2021, 26(6): 1949-1955.

收稿日期: 2022-01-01

修回日期: 2022-02-23

(上接第52页)

- DING Yali. Effect of serum AMH and IGF-1 expression levels on postoperative pregnancy in infertility patients with endometriosis syndrome [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(1): 120-123.
- [15] XU Dawei, ZHU Hao, WANG Chengniu, et al. MicroRNA-455 targets cullin 3 to activate Nrf2 signaling and protect human osteoblasts from Hydrogen peroxide[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59225-59234.
- [16] DOU Huixia, WANG Ting, SU Haixia, et al. Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes[J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 587-596.
- [17] WANG Peng, ZHU Qiuyuan, PENG Huilian, et al. Fatty acid-binding protein 4 in endometrial epithelium is involved in embryonic implantation[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 41(2): 501-509.
- [18] TANG Wenbo, CHEN Oujing, YAO Fengxiang, et al. MiR-455 targets FABP4 to protect human endometrial stromal cells from cytotoxicity induced by Hydrogen peroxide[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(6): 4781-4790.
- [19] CHAPRON C, MARCELLIN L, BORGHESE B, et al. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(11): 666-682.
- [20] MOGENSEN J B, KJAER S K, MELLEMKJAER L A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study[J]. *Gynecologic Oncology*, 2016, 143(1): 87-92.
- [21] 唐文波, 王霖霖, 杨雪, 等. miR-455 对子宫内膜间质细胞氧化应激的调控作用及相关机制研究 [J]. *浙江医学*, 2020, 42(18): 1935-1939.
- TANG Wenbo, WANG Linlin, YANG Xue, et al. MiR-455 regulates oxidative stress in endometrial stromal cells and the underlying mechanisms [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2020, 42(18): 1935-1939.
- [22] 张红雨, 陆奉科, 李山, 等. 子宫内膜癌患者血清 CA125 水平与外周血 RDW 检测在临床病理分期中的应用价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 94-96, 100.
- ZHANG Hongyu, LU Fengke, LI Shan, et al. Value of serum CA125 level and peripheral blood RDW detection in clinical pathological staging of patients with endometrial cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 94-96, 100.

收稿日期: 2021-08-09

修回日期: 2021-09-17