DOI:10. 12289/j. issn. 2097-4345. 25182

·临床研究·

促甲状腺激素与甲状腺功能正常人群中甲状腺结节的相关性

吴杰蔓[1],蔡梦怡[1],陈丽雯[1],梁晶晶[1],钟润滔[2],邹梦晨[1]

(1. 南方医科大学南方医院内分泌代谢科,广州 510515;2. 南方医科大学南方医院增城院区健康管理科,广州 510515)

【摘要】**目的** 调查甲状腺功能正常个体中促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平与甲状腺结节(thyroid nodules, TN)之间的关系。**方法** 以 2022 年 9 月—2023 年 9 月广东省南方医科大学南方医院健康管理中心基线数据完整的 3 416 名健康成人为研究对象。通过 Logistic 回归模型分析 TSH 及其三分位数组与 TN 的相关性,并进行亚组分析。**结果** 与非 TN 组相比,TN 在女性、41 岁以上年龄组、游离三碘甲状腺原氨酸/游离甲状腺素(free triiodothyronine/free thyroxine, FT3/FT4)异常组更常见,TN 组游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、TSH、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿酸(uric acid, UA)、白蛋白(total protein, ALB)水平更低,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)水平、收缩压(systolic blood pressure, SBP)更高($P<0.05$)。多因素 Logistic 分析提示,低 TSH 水平人群的 TN 检出风险显著增加($P<0.001$)。TSH 三分位数组中,低 TSH 组的 TN 检出风险是高 TSH 组的 1.980 倍($P<0.001$)。TSH 与 TN 检出风险关联的亚组分析中未发现 TSH 与其他基线特征存在显著交互作用(交互 $P>0.05$)。**结论** 在甲状腺功能正常人群中,低血清 TSH 水平与 TN 检出风险增加相关,提示健康体检中应重点关注 41 岁以上低 TSH 人群的甲状腺健康。

【关键词】甲状腺结节;促甲状腺激素;横断面研究;亚组分析

【中图分类号】R581 【文献标志码】A 【文章编号】2097-4345(2025)06-0840-08

Association between thyroid-stimulating hormone and thyroid nodules in people with normal thyroid function

WU Jieman[1], *CAI Mengyi*[1], *CHEN Liwen*[1], *LIANG Jingjing*[1], *ZHONG Runtao*[2], *ZOU Mengchen*[1]

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Health Management, Zengcheng Campus of Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

【Abstract】**Objective** To investigate the relationship between thyroid-stimulating hormone (TSH) levels and thyroid nodules (TN) in euthyroid populations. **Methods** A total of 3 416 healthy adults with complete baseline data from a hospital health management center in Guangdong Province from September 2022 to September 2023 were considered as the study subjects. The logistic regression models were applied to investigate the correlations between TSH levels and their tertiles with TNs. Subgroup analyses were performed based on different stratifications. **Results** Compared to the non-TN group, TNs were more common in women, the age group over 41 years, and the free

收稿日期:2025-05-07 录用日期:2025-06-23

基金项目:国家自然科学基金(82170840);广东省基础与应用基础研究基金(2021A1515220098)

作者简介:吴杰蔓(1990—),女,主治医师,硕士研究生,E-mail:490239537@qq.com

通信作者:邹梦晨,E-mail:zoumc163@163.com

triiodothyronine/free thyroxine ratio (FT3/FT4) abnormal group. The levels of FT3, TSH, triglyceride(TG), uric acid(UA), and albumin(ALB) were even lower in TN group; additionally, the high density lipoprotein(HDL-C) level and systolic blood pressure(SBP) were much higher(all $P<0.05$). After adjusting for confounding factors, individuals with low TSH levels had a significantly increased risk of TN detection($P<0.001$). In the TSH tertile groups, the low TSH group had a 1.980-fold higher risk of TN detection compared to the high TSH group ($P<0.001$). No significant interaction of TSH with other baseline characteristics was found in the subgroup analysis of TSH and TN detected risk associations(interaction $P>0.05$). **Conclusion** In euthyroid individuals, low serum TSH levels are associated with an increased risk of TN detection, suggesting that greater attention should be paid to thyroid health in individuals over 40 years old with low TSH levels during health examinations.

【**Key words**】thyroid nodule; thyroid-stimulating hormone; cross-sectional study; subgroup analysis

甲状腺结节(thyroid nodule, TN)是指甲状腺内由甲状腺细胞的异常、局灶性生长引起的离散病变[1]。TN 是最常见的甲状腺疾病。最近的一项全国性横断面调查提示,2009—2015 年中国成人 TN 的发病率从 13.4% 显著增加到 22.50%[2],且患病呈低龄化趋势[3]。在全球范围内 TN 的患病率亦呈上升趋势[4]。促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)是反映甲状腺功能最敏感的指标,TSH 可以通过作用于甲状腺细胞表面的 TSH 受体而刺激甲状腺细胞的生长。越来越多的研究表明,即使 TSH 在正常范围内也可能与糖尿病[5]、肥胖[6]、慢性肾脏病[7]多种疾病有关。

关于 TSH 水平与甲状腺疾病的研究较多,但 TSH 水平与 TN 的相关性研究相对较少,且现有研究大多从 TSH 是否异常的角度探讨其与 TN 的关系[8-9]。对于甲状腺功能正常范围内其局部微小的环境变化是否对结节的形成和发展起到关键作用,尚未得到充分阐明。谭秀琴等[10]对 226 名广州居民做的研究认为,TN 的发生与血清 TSH 水平无关。Dauksiene 等[11]在立陶宛开展的研究认为,高水平 TSH 是 TN 发生率增加的危险因素,但该项研究仅在 48~49 岁甲状腺功能正常人群展开。现有研究结果可能受到人群年龄、地域等因素的影响,仍需进一步的研究来明确 TSH 水平与 TN 之间的关系。本研究的目的是在中国南部地区没有明确已知危险因素的人群中,以仪器测量及实验室客观检测的代谢性数据为主要研究因素,探讨甲状腺功能正常人群血清 TSH 水平与 TN 潜在关系,为区域 TN 的筛查及健康管理提供依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象

收集 2022 年 9 月—2023 年 9 月在广东省南方医科大学南方医院增城院区健康管理中心进行甲状腺彩超及甲状腺功能检查,且基线数据完整的健康成人 3 416 名临床资料。排除标准:(1) 甲状腺手术或甲状腺疾病治疗史(66 例);(2) 甲状腺功能异常(167 例);(3) 异位甲状腺(1 例);(4) 甲状腺超声提示甲状腺炎症可能,如甲状腺弥漫性病变、甲状腺回声增粗,回声不均(489 例)。最终 2 693 名健康体检者纳入此研究,年龄 18~81 岁。本研究经南方医科大学南方医院伦理委员会批准(伦理号为 NFEC-2024-488)。

1.2　方法

1.2.1　资料采集　体检者禁食 10~12 h 后于早晨来院体检。采集体检者空腹静脉血于真空采血管中,由全自动传送带直接配送至医院检验科进行检测分析。总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、空腹血糖(fasting plasma glucose, GLU)、尿酸(uric acid, UA)、白蛋白(albumin, ALB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)由 BS-2000M 全自动生化分析仪检测(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。FT3、FT4、TSH 由 CL-2000i 全自动化学发光免疫分析仪检测(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。采用 HNH-219 全自动身高体重秤[欧姆龙电子部件(深圳)有限公司]读取体检者身高、体质量并同步计算体质量指

数(body mass index, BMI)。采用全自动电子血压计(大连欧姆龙 HBP-9020)测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。甲状腺超声检查采用彩色 B 型超声检测仪(意大利 MyLabClass)检测,探头频率 7.5 MHz。

1.2.2 诊断标准 (1) TN[12]:影像学上发现的与周围甲状腺组织分开的占位性病变。(2) 甲状腺功能异常(满足以下其中之一条件者):FT3<2.76 pmol/L 或>6.45 pmol/L;FT4<11.20 pmol/L 或>23.81 pmol/L;TSH<0.35 mIU/L 或>5.10 mIU/L。(3) 外周甲状腺激素敏感性受损[13]:FT3/FT4 小于总体人群的中位数。(4) 季节划分:依据中国气象局标准,即连续 5 d 平均温度高于 22 ℃为夏季;连续 5 d 平均温度低于 10 ℃为冬季;温度 10~22 ℃为春、秋两季。按照上述标准划分为春秋和夏季 2 个季节,2022 年 11 月 12 日入秋,2023 年 4 月 20 日入夏。(5) 超重/肥胖诊断标准[14]:中国肥胖工作组和中国糖尿病学会规定,评估标准:BMI<18.5 kg/m^2 为体质量偏低,BMI≥18.5 kg/m^2 且<24 kg/m^2 为标准体质量,BMI≥24 kg/m^2 且<28 kg/m^2 为标准超重,BMI≥28 kg/m^2 为肥胖。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 26 统计软件,经由 Kolmogorov-Smirnov 检验计量资料是否呈正态分布,满足正态分布的计量资料用均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,偏态资料分布的计量资料用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料用例及其百分率[n(%)]进行描述。对 TN 组和非 TN 组研究对象的临床资料进行差异性分析,其中分类变量使用例描述,组间比较采用χ^2 检验。非正态分布的计量资料两组比较用 Mann-Whitney U 检验;正态分布的计量资料两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Logistic 回归模型探索 TSH 及其三分位数组与 TN 的相关性。采用限制性立方样条(RCS)分析 TSH 与 TN 的剂量-反应关系,设置 4 个节点,调整年龄、性别、FT3/FT4、SBP 等混杂因素,通过似然比检验判断非线性关系是否存在;计算比值比(ORs)与 95% 置信区间(95%CI)。根据不同的基线特征进行亚组分析,交互检验采用似然比检验,比较有、无交互作用模型的差异是否有统计学意义。亚组分析使用 R 语言 4.3.2 进行数据分析,所有检验均为双侧检验,$P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料

共纳入 2 693 名健康体检者,共检出结节患者 1 432 例,总检出率为 53.2%,男性检出率为 47.0%,女性检出率为 62.1%。TN 在女性($\chi^2=59.481, P<0.001$),41 岁以上年龄组($\chi^2=116.756, P<0.001$)、FT3/FT4 异常组($Z=16.925, P<0.001$)更常见。与非 TN 组相比,TN 组 FT3($Z=-5.957, P<0.001$)、TSH($Z=-7.127, P<0.001$)、TG($Z=-2.106, P=0.035$)、UA($Z=-5.391, P<0.001$)、ALB($Z=-5.713, P<0.001$)水平更低,HDL-C($Z=-3.01, P=0.003$)水平、SBP($Z=3.266\,1, P=0.001$)更高,见表 1。

2.2 TN 的多因素 Logistic 分析

以是否检出甲状腺结节为因变量,以单因素分析筛选出来的变量进行多因素 Logistic 回归分析。女性(OR=2.202, 95% CI: 1.746~2.777, $P<0.001$)、41 岁以上(OR=2.339, 95% CI: 1.962~2.789, $P<0.001$)、FT3/FT4 异常(OR=1.288, 95%CI: 1.084~1.530, $P=0.004$)、BMI(OR=0.993, 95% CI: 0.965~1.022, $P=0.632$)、SBP(OR=1.007, 95% CI: 1.001~1.012, $P=0.013$)、TSH(OR=0.756, 95%CI: 0.696~0.821, $P<0.001$)是 TN 的独立危险因素,见表 2。

2.3 TSH 与 TN 检出风险的关联

按照三分位数将 TSH 水平分为低 TSH 组(0.35~1.589 mU/L),中 TSH 组(1.590~2.392 mU/L)及高 TSH 组(2.393~5.10 mU/L)。在粗模型中,低 TSH 组 TN 检出的风险是高 TSH 组的 1.860 倍($P<0.001$)。调整年龄、性别后低 TSH 组 TN 的检出风险是高 TSH 组的 2.007 倍($P<0.001$)。调整性别年龄、FT3/FT4、SBP、FT3、TSH、TG、HDL-C、UA、ALB 后低 TSH 组 TN 检出风险是高 TSH 组的1.980 倍($P<0.001$)。RCS 分析显示,TSH 与 TN 风险呈非线性负相关($P=0.003$),当 TSH<1.8 mU/L 时,TN 风险随 TSH 降低显著升高;TSH≥1.8 mU/L 时,风险趋于平稳。调整混杂因素后,TSH 每降低 1 mU/L,TN 风险增加 24.3%,见表 3。

2.4 TSH 与 TN 检出风险关联的亚组分析

为了验证 TSH 与甲状腺结节检出风险的关系是否因变量分层而不同,本研究以 TSH 三分位数为分组因素进行亚组分析发现,不同性别、不同年

龄段的亚组人群中，高 TSH 组检出 TN 风险较低 TSH 组低。且 TSH 与不同的基线特征的亚组不存在有统计学意义的交互作用（交互 $P>0.05$），见表 4。

表 1　非 TN 组和 TN 组的临床资料对比

Tab. 1　Comparison of general data between thyroid nodule group and non-nodule group

[n(%)，$M(P_{25},P_{75})$]

指标	总计（N=2 693）	非 TN 组（n=1 261）	TN 组（n=1 432）	χ^2/Z	P
性别				59.481	<0.001
男性	1 595（59.2）	845（53.0）	750（47.0）		
女性	1 098（40.8）	416（37.9）	682（62.1）		
年龄/岁				116.756	<0.001
18~40	1 436（53.3）	812（56.5）	624（43.5）		
≥41	1 257（46.7）	449（35.7）	808（64.3）		
FT3/FT4 异常				16.925	<0.001
否	1 347（50.0）	684（50.8）	663（49.2）		
是	1 346（50.0）	577（42.9）	769（57.1）		
季节				0.397	0.529
春、秋	921（34.2）	439（47.7）	482（52.3）		
夏	1 772（65.8）	822（46.4）	950（53.6）		
BMI/（kg·m^{-2}）	23.81（21.42，26.20）	23.91（21.5，26.35）	23.71（21.37，26.10）	−1.308	0.191
SBP/mmHg	118（109，131）	117（108，129）	119（109，132）	3.266	0.001
DBP/mmHg	72（64，80）	71（65，79）	72（64，80）	0.639	0.523
GLU/（mmol·L^{-1}）	5.44（5.16，5.79）	5.43（5.15，5.75）	5.45（5.17，5.84）	1.953	0.051
FT3/（pmol·L^{-1}）	4.54（4.18，4.91）	4.62（4.24，4.98）	4.49（4.15，4.84）	−5.957	<0.001
FT4/（pmol·L^{-1}）	17.69（16.07，19.45）	17.67（16.05，19.49）	17.70（16.11，19.43）	−0.482	0.63
TSH/（mU·L^{-1}）	1.946（1.408，2.710）	2.073（1.528，2.847）	1.824（1.323，2.523）	−7.127	<0.001
TC/（mmol·L^{-1}）	5.03（4.46，5.66）	5.02（4.41，5.63）	5.04（4.51，5.69）	−1.65	0.099
TG/（mmol·L^{-1}）	1.22（0.82，1.89）	1.24（0.85，1.97）	1.2（0.805，1.84）	−2.106	0.035
HDL-C/（mmol·L^{-1}）	1.33（1.12，1.59）	1.32（1.1，1.55）	1.35（1.14，1.62）	−3.01	0.003
LDL-C/（mmol·L^{-1}）	3.26（2.72，3.80）	3.25（2.71，3.77）	3.27（2.73，3.81）	−0.673	0.501
UA/（μmol·L^{-1}）	372.24（299.80，450.21）	386.10（313.77，462.64）	358.37（292.71，439.77）	−5.391	<0.001
ALB/（g·L^{-1}）	43.94（41.93，45.95）	44.39（42.25，46.41）	43.62（41.66，45.64）	−5.713	<0.001

1 mmHg=0.133 kPa

表 2　TN 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 2　Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of thyroid nodules

变量	B	S.E.	$Wald$	P	OR	95%CI	
						下限	上限
女性	0.789	0.118	44.395	<0.001	2.202	1.746	2.777
≥41 岁	0.850	0.090	89.644	<0.001	2.339	1.962	2.789
FT3/FT4 异常	0.253	0.088	8.254	0.004	1.288	1.084	1.530
BMI	−0.007	0.015	0.230	0.632	0.993	0.965	1.022
SBP	0.007	0.003	6.234	0.013	1.007	1.001	1.012
FT3	0.068	0.099	0.477	0.490	1.071	0.882	1.300
TSH	−0.28	0.042	44.1	<0.001	0.756	0.696	0.821
TG	−0.018	0.029	0.411	0.521	0.982	0.928	1.039
HDL-C	0.055	0.14	0.154	0.694	1.056	0.803	1.389
UA	0	0	0.159	0.69	1.000	0.999	1.001
ALB	0.003	0.01	0.112	0.738	1.003	0.983	1.024

表 3　TSH 与 TN 的相关性分析
Tab. 3　The association between TSH and TN

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
低 TSH 组	参考	<0.001	参考	<0.001	参考	<0.001
中 TSH 组	1.328(1.103~1.599)	0.003	1.371(1.130~1.663)	0.001	1.354(1.116~1.644)	0.002
高 TSH 组	1.860(1.541~2.244)	<0.001	2.007(1.649~2.443)	<0.001	1.980(1.625~2.413)	<0.001

模型 1：无调整；模型 2：调整年龄和性别；模型 3：调整性别、年龄、FT3/FT4、SBP、FT3、TSH、TG、HDL-C、UA、ALB

表 4　TSH 与 TN 检出风险关联的亚组分析
Tab. 4　Subgroup analysis of the association between TSH and TN

变量	n	比例(%)	低 TSH 组		中 TSH 组		高 TSH 组		交互 P
			OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	
亚组 1									0.327
男性	1 595	59.2	参考		0.62(0.49~0.79)	<0.001	0.53(0.42~0.68)	<0.001	
女性	1 098	40.8	参考		0.80(0.57~1.11)	0.187	0.45(0.32~0.62)	<0.001	
亚组 2									0.202
18~40 岁	1 436	53.3	参考		0.84(0.64~1.09)	0.179	0.60(0.46~0.78)	<0.001	
≥41 岁	1 257	46.7	参考		0.58(0.42~0.77)	<0.001	0.46(0.34~0.62)	<0.001	

亚组 1：调整年龄、FT3/FT4、SBP、FT3、TSH、TG、HDL-C、UA、ALB；亚组 2：调整性别、FT3/FT4、SBP、FT3、TSH、TG、HDL-C、UA、ALB

为探究 BMI 是否影响 TSH 与 TN 的关联，本研究按 BMI 分层进行亚组分析。BMI<24 kg/m^2 为正常体重，24≤BMI<28 kg/m^2 为超重，BMI≥28 kg/m^2 为肥胖。在正常体重人群(n=1 235)中，低 TSH 组 TN 检出风险为参考值，中 TSH 组与高 TSH 组的 OR 值分别为 1.32(95%CI：1.05~1.66)和 1.91(1.52~2.39)；超重人群(n=1 012)中，中、高 TSH 组 OR 值为 1.28(0.98~1.67)和 1.85(1.43~2.39)；肥胖人群(n=446)中，对应 OR 值为 1.15(0.82~1.61)和 1.72(1.21~2.45)。进一步通过似然比检验发现，TSH 与 BMI 的交互作用无统计学意义(P=0.176)，提示无论体质量正常、超重或肥胖，低 TSH 人群的 TN 检出风险均显著高于高 TSH 人群，且该关联不依赖于 BMI 状态。

3　讨　　论

TN 一直是一个全球性健康问题。甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南指出，借助高分辨率超声，TN 检出率可高达 20%~76%[15]。TN 的发生受多种因素影响，不同种族及地域的人群，TN 的检出率及其影响因素各不同。既往研究显示，女性、高龄是 TN 的独立危险因素[16-17]。而 TSH 与 TN 的关系存在争议。LI 等[18]、张丽娜等[19]的研究认为，TN 的发生与 TSH 无关，但这些研究人群均为中老年人。Dauksiene 等[11]的一项关于 48~49 岁甲状腺功能正常人群的研究认为，高水平的 TSH 是 TN 检出率增加的危险因素。Liang 等[20]发现在肥胖及超重人群中，TN 风险较高。本研究采用横断面设计，纳入 18~81 岁人群，通过超声筛查发现 TN 总检出率为 53.2%，女性(62.1%)显著高于男性(47.0%)，41 岁以上人群检出率达 64.3%。多因素 Logistic 回归分析表明，低水平 TSH(正常范围内)是 TN 的独立危险因素。与 Shin 等[21]在韩国所做调查一致。

根据《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)》[15]建议，通常不推荐对非高危的普通人群进行甲状腺超声筛查，以避免过度诊断产生不必要的焦虑。然而，更新版《健康体检基本项目专家共识(2022)》首次将甲状腺功能检测纳入了基本体检项目[22]。TSH 作为甲状腺功能检查的一线指标，已获得国内外权威指南的广泛认可[23]。在临床实践中，甲状腺功能检测属于血液化验项目，操作相对简单，而甲状腺超声检查则需要更多的时间和资源。本研究采用三分位数分组主要是因为本研究人群 TSH 均处于实验室正常范围(0.35~5.10 mU/L)，三分位数分组可更细致刻画正常区间内的剂量-反应关系。本研究首次在中国华南地区的甲状腺功能正常人群中发现，即使 TSH 水平处于正常参考范围(0.35~5.10 mU/L)内，较低水平的 TSH($Q1$：

0.35~1.589 mU/L）仍与甲状腺结节的检出风险显著增加相关（调整后比值比 OR = 1.980，95% CI：1.625~2.413）。这一低 TSH-TN 关联发现提示，在大规模人群的健康管理中，可以考虑将 TSH 水平低于 1.589 mU/L 作为进行甲状腺超声筛查的一个附加指标。这不仅有助于提高筛查的针对性，还能有效节约医疗资源，实现精准健康管理。

在体外试验中，甲状腺组织在低 TSH 状态下很少出现结节[24]。有研究观察到血清 TSH 和甲状腺体积之间的显著关联，认为 TSH 可能在结节的形成中发挥直接作用[25]。而在这个人群中，TSH 水平与 TN 检出风险之间的关系呈负相关。首先，在临床中常通过服用甲状腺激素将血清 TSH 水平抑制到正常底线甚至底线以下，以达到缩小 TN 的目的。有研究表明，在缺碘地区，甲状腺素可能有助于缩小甲状腺体积和预防新的 TN 出现，但是在非缺碘地区的治疗效果不明确[26]。这肯定了高 TSH 水平对 TN 检出风险负向影响的可能。其次这负向关系也提示着甲状腺增生存在其他的机制，其可能与甲状腺生长免疫球蛋白、细胞生长因子、免疫因子、IGF 等不依赖 TSH 而具有局部促细胞增生的作用有关。有研究认为 TSH 水平受遗传因素影响[27]，不排除遗传因素同时影响着甲状腺结节的形成。此外，目前多数研究认为碘与 TSH 水平呈现正相关关系[28]。我国 TIDE 项目调查显示 TN 的患病率随着碘的增加而下降。在尿碘水平与 TN 的相关性研究中，尿碘浓度≥300 μg/L 是 TN 的保护因素[29]。故不排除在甲状腺功能正常范围内高 TSH 水平对 TN 的保护作用与高尿碘对 TN 的保护存在交互机制。此外，尽管 NHANES Ⅲ显示 TSH 随年龄增长而升高[30]。但本研究中 TN 患者的 TSH 更低，提示老年人低 TSH 可能反映存在潜在的甲状腺自主功能异常从而增加 TN 的检出风险。总之，暂时无法用统计学的角度加以解释正常范围内高 TSH 水平患 TN 风险低的原因。

本次研究的影响因素主要以实验室数据为主，他们可能会受到多种因素的影响。有研究指出，TSH 水平可能受性别和年龄[31-32]、季节[33]、昼夜节律[34]的影响。本研究所有实验室指标的采集在上午 8:00~11:30 进行，本研究纳入了季节因素，并根据性别、年龄的情况，对研究进行了亚组分析。综上所述，本研究的优势在于通过严格控制性别、年龄、季节和昼夜节律等影响因素，最大限度地提高了 TSH 检测结果的准确性，从而为后续研究提供了更为科学和严谨的数据支持。

本研究也存在一定的局限性。首先，本研究为横断面研究，暂时无法确立 TSH 与 TN 的因果联系。其次，本研究为单中心研究，结果的普适性仍需要大规模验证。此外，本次研究缺乏重复 TSH 测试，重复的 TSH 测试更有助于帮助更准确地评估甲状腺的功能状态。

综上，在甲状腺功能正常人群中，低水平 TSH 是 TN 的独立危险因素。其机制可能涉及遗传-环境交互作用及非 TSH 依赖性增生途径。分子层面，传统认为 TSH 通过 cAMP-PKA 通路调控甲状腺细胞增殖，但本研究发现低 TSH 促结节，可能与非 TSH 依赖性增生途径有关。从遗传角度看，TSH 相关基因多态性（如 TSHR 基因变异）可能通过影响甲状腺细胞对 TSH 的反应性，间接促进结节形成[35]。有研究认为 Kcnq1 基因的敲除引起大鼠甲状腺功能减退[36]，不排除即使正常范围内轻度 TSH 升高也可能通过反馈机制或代偿性增生，增加结节形成风险。在碘营养状态方面，碘摄入量与 TSH 水平呈正相关，非缺碘地区人群中，低 TSH 状态下甲状腺细胞可能更依赖胰岛素样生长因子（IGF-1）等非 TSH 依赖性途径增殖，这类生长因子可独立驱动细胞异常增生[37]。此外，低 TSH 可能伴随甲状腺细胞抗氧化能力下降，通过氧化应激损伤 DNA，进而诱发克隆性增生。本研究中 TN 组 UA 水平较低或与此机制相关。UA 作为内源性抗氧化剂，可清除自由基、抑制脂质过氧化，这些非 TSH 依赖性途径提示甲状腺结节的发生可能是多通路调控的结果，需结合遗传标志物与分子检测进一步验证[38-39]。

本研究存在横断面设计的固有缺陷，无法确立 TSH 与 TN 的因果关系，亦无法排除反向因果（如 TN 本身影响 TSH 分泌）或未测量混杂因素（如遗传易感性、长期碘摄入模式）的干扰。未来将开展多中心前瞻性队列研究，对基线 TSH 水平正常的人群进行长期随访，动态监测 TSH 波动与 TN 发生的时序关系，并结合甲状腺超声检查，以验证低 TSH 是否为 TN 的预测因子。同时，通过对比病例组与对照组的 TSH 轨迹变化，进一步解析因果路径，整合遗传标志物（如 TSH 相关基因多态性）与碘营养状态数据，构建预测模型，阐明 TSH 在 TN 发生中的作用机制。此外，结合分子检测技术（如 FNAB

联合基因变异分析),可进一步优化 TN 的精准管理策略。本研究结果为 TN 筛查提供了新思路:基于 TSH 水平构建风险分层模型,可优先对低 TSH 人群进行超声检查,降低医疗成本,未来需开展多中心队列研究,整合遗传标志物(如 TSH 相关基因多态性)和碘营养状态数据。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献说明 吴杰蔓:数据收集并撰写论文;梁晶晶和钟润滔:数据收集与整理;蔡梦怡:完成统计分析工作;陈丽雯:参与论文修订;邹梦晨:研究设计及审阅全文;所有作者均已阅读并同意提交最终定稿。

【参考文献】

[1] GRANI G, SPONZIELLO M, FILETTI S, et al. Thyroid nodules: diagnosis and management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2024,20(12):715-728.

[2] LI Y Z, SHAN Z Y, TENG W P. Effect of the transition from more than adequate iodine to adequate iodine on national changes in the prevalence of thyroid disorders: repeat national cross-sectional surveys in China[J]. Eur J Endocrinol, 2021,186(1):115-122.

[3] 单忠艳,滕卫平. 甲状腺疾病领域近十年的研究进展及热点问题[J]. 中华内科杂志,2024,63(6):525-530.

[4] MU C Y, MING X, TIAN Y, et al. Mapping global epidemiology of thyroid nodules among general population: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022,12:1029926.

[5] 付金蓉,王巍,刘鹤,等. 甲状腺功能正常人群中多种甲状腺参数与糖尿病风险的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(9):879-884.

[6] DU F M, KUANG H Y, DUAN B H, et al. Associations between thyroid hormones within the euthyroid range and indices of obesity in obese Chinese women of reproductive age[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2019,17(8):416-422.

[7] 李林,马小静,孔祥雷,等. 成年健康体检人群甲状腺功能与慢性肾脏病的相关性研究[J]. 中华健康管理学杂志,2024,6(18):433-438.

[8] 黄钦海. 广佛接壤地区社区女性甲状腺结节的临床特征及相关危险因素研究[D]. 广州:广州医科大学,2020.

[9] SU A P, ZHAO W J, WU W S, et al. The association of preoperative thyroid-stimulating hormone level and the risk of differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Surg, 2020,220(3):634-641.

[10] 谭秀琴,邓顺有,黄才茂,等. 微量元素硒和碘与广州地区甲状腺结节的相关性[J]. 实用医学杂志,2024,40(8):1153-1159.

[11] DAUKSIENE D, PETKEVICIENE J, KLUMBIENE J, et al. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects[J]. Int J Endocrinol, 2017,2017:8401518.

[12] ALEXANDER E K, CIBAS E S. Diagnosis of thyroid nodules[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(7):533-539.

[13] DING X Y, WANG Y, LIU J, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with elevated homocysteine levels in the euthyroid population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022,107(9):e3731-e3737.

[14] 曲伸,陆灏,宋勇峰. 基于临床的肥胖症多学科诊疗共识(2021 年版)[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志,2021,7(4):211-226.

[15] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南(第二版)[J]. 国际内分泌代谢杂志,2023,39(3):181-226.

[16] XU L, ZENG F L, WANG Y T, et al. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: a cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations[J]. BMC Endocr Disord, 2021,21(1):175.

[17] LI Y, JIN C, LI J, et al. Prevalence of thyroid nodules in China: a health examination cohort-based study[J]. Fronti Endocrinol, 2021,12:676144.

[18] LI S H, GUO W X, MENG Q, et al. The association between thyroid-stimulating hormone and thyroid nodules, goiter and thyroid antibody positivity[J]. Front Endocrinol, 2023,14:1204552.

[19] 张丽娜,倪文婧,张梦杰,等. 适碘地区老年人甲状腺结节的患病率及危险因素调查[J]. 重庆医科大学学报,2024,49(1):24-30.

[20] LIANG Y, LI X, WANG F, et al. Detection of thyroid nodule prevalence and associated risk factors in southwest China: a study of 45,023 individuals undergoing physical examinations[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023,16:1697-1707.

［21］ SHIN J, KIM M H, YOON K H, et al. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans［J］. Korean J Intern Med, 2016,31(1):98-105.

［22］ 中华医学会健康管理学分会,《中华健康管理学杂志》编辑委员会.健康体检基本项目专家共识(2022)［J］.中华健康管理学杂志,2023,17(9):649-660.

［23］ SCHNEIDER C, FELLER M, BAUER D C, et al. Initial evaluation of thyroid dysfunctionare simultaneous TSH and fT4 tests necessary［J］. PLoS One, 2018,13(4):e0196631.

［24］ 笪东祝.促甲状腺激素受体基因 D727E 多态性在甲状腺良恶性疾病中作用的研究［D］.南京:南京医科大学,2021.

［25］ KIKUCHI T, HANAOKA S, NAKAO T, et al. Relationship between thyroid CT density, volume, and future TSH elevation: a 5-year follow-up study［J］. Life, 2023,13(12):2303.

［26］ GIUSTI M, SIDOTI M. Long-term observation of thyroid volume changes in Hashimoto's thyroiditis in a series of women on or off levo-thyroxine treatment in an area of moderate iodine sufficiency［J］. Acta Endocrinol, 2021,17(1):131-136.

［27］ ZHOU W, BRUMPTON B, et al. GWAS of thyroid stimulating hormone highlights pleiotropic effects and inverse association with thyroid cancer［J］. Nat commun, 2020,11(1):3981.

［28］ ZHAO L, TENG D, SHI X, et al. The effect of increased iodine intake on serum thyrotropin: a cross-sectional, Chinese nationwide study［J］. Thyroid, 2020,30(12):1810-1819.

［29］ 王翰宇.中国十城市甲状腺肿和甲状腺结节流行病学调查及其影响因素的分析［D］.武汉:华中科技大学,2018.

［30］ XING D Y, LIU D L, LI R, et al. Factors influencing the reference interval of thyroid-stimulating hormone in healthy adults: a systematic review and meta-analysis［J］. Clin Endocrinol, 2021,95(3):378-389.

［31］ 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/OL］.中华临床医师杂志(电子版),2021,15(7):491-496.

［32］ 李璐,张倩月,耿厚法,等.甲状腺功能正常女性血脂水平与甲状腺结节风险的相关性［J］.中国临床医学,2025,32(4):585-592.

［33］ MCMAHON R, DEMARTINO L, SOWIZRAL M, et al. The impact of seasonal changes on thyroxine and thyroid-stimulating hormone in newborns［J］. Int J Neonatal Screen, 2021,7(1):8.

［34］ IKEGAMI K, REFETOFF S, VAN CAUTER E, et al. Interconnection between circadian clocks and thyroid function［J］. Nat Rev Endocrinol, 2019,15(10):590-600.

［35］ ŠKRLEC I, BILOGLAV Z, LEŠI D, et al. Association of MTNR1B gene polymorphisms with body mass index in Hashimoto's thyroiditis［J］. Int J Mol Sci, 2025,26(8):3667.

［36］ 胡桑宇,王康,李丽,等. Kcnq1 基因敲除对大鼠左心室和甲状腺功能的影响［J］.同济大学学报(医学版),2023,44(4):476-484.

［37］ HALBOUT M, KOPP A P. The human thyroid-derived CI-huThyrEC cell line expresses the thyrotropin (TSH) receptor and thyroglobulin but lacks other essential characteristics of thyroid follicular cells［J］. Biomolecules, 2025,15(3):375.

［38］ 张元,李沁,白超.老年甲状腺癌患者术前血脂、尿酸水平与术后淋巴结转移的相关性［J］.现代肿瘤医学,2021,29(15):2607-2611.

［39］ YUAN C, XU X H, WANG X L, et al. Relationship between serum uric acid and metastatic and nonmetastatic rectal cancer patients with undergoing no chemotherapy［J］. Medicine, 2016,95(47):e5463.