亚临床甲减转归纵向随访及影响因素分析

赵彩芳[1,2]，王佳蕾[1,2]，路 翔[1,2]，滕卫平[3]，单忠艳[3]，傅松波[1,2]

1 兰州大学 第一临床医学院，甘肃 兰州 730000；2 兰州大学第一医院 内分泌科，甘肃 兰州 730000；
3 中国医科大学第一附属医院 内分泌科，辽宁 沈阳 110000

摘要：目的 分析2014—2024年兰州市西固区居民甲状腺功能动态变化趋势及影响转归的关键因素。**方法** 选取2014年参与甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查的兰州市西固区984名志愿者进行随访，完善受试者一般信息，测定生化及甲状腺功能指标，分析甲状腺功能动态变化趋势及影响转归的因素。**结果** 随访10年期间，54名（8.82%）基线甲状腺功能正常者进展为亚临床甲减（SCH），基线SCH者有57名（37.01%）甲状腺功能恢复正常，94名（61.04%）仍保持SCH状态。基线甲状腺功能正常转为SCH组中，女性、高水平的餐后2 h血糖水平及高水平的促甲状腺激素水平为疾病进展的危险因素。**结论** SCH患者甲状腺功能在随访中有一定概率自发恢复正常，未来加强对SCH自然史和正常化因素的理解可能有助于临床制定随访策略。

关键词：亚临床甲减；促甲状腺激素；转归；影响因素；随访研究；兰州市

中图分类号：R581 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20251673

A follow-up analysis of the outcome and influencing factors of subclinical hypothyroidism

ZHAO Caifang[1,2], WANG Jialei[1,2], LU Xiang[1,2], TENG Weiping[3], SHAN Zhongyan[3], FU Songbo[1,2]

1 The First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2 Department of Endocrinology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3 Department of Endocrinology, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Abstract: Objective To analyze the changes in thyroid function and their influencing factors among residents in Lanzhou after a 10-year follow-up. **Methods** A total of 984 volunteers from Xigu District, Lanzhou, who participated in the National Epidemiological Survey of Thyroid Disorders, Iodine Nutrition, and Diabetes in 2014, were included in this follow-up study. General information, biochemical indicators, and thyroid function measurements were collected and analyzed to examine the dynamic trends in thyroid function and identify factors influencing its progression. **Results** During the 10-year follow-up period, among individuals with a normal baseline thyroid function, 54 (8.82%) progressed to subclinical hypothyroidism (SCH). Of those with a baseline SCH, 57 (37.01%) returned to normal thyroid function, while 94 (61.04%) remained in the SCH state. In the group that progressed from normal thyroid function to SCH, being female, elevated 2-hour postprandial glucose, and elevated thyroid-stimulating hormone levels were identified as risk factors for disease progression. **Conclusion** Thyroid function in SCH patients may spontaneously normalize to some extent during follow-up. Enhancing the understanding of the natural history of SCH and the factors

收稿日期：2025-10-20 **修回日期：**2026-03-10 **接受日期：**2026-04-08

基金项目：国家重点研发计划资助项目（2023YFC3503400）；甘肃省内分泌疾病临床医学研究中心建设规划资助项目（20JR10FA667）；甘肃省自然科学基金资助项目（22JR5RA914）；甘肃省联合科研基金资助项目（23JRRA1490）；兰州市科技发展指导性计划资助项目（2019-ZD-38）；“十四五”项目立项课题（2023YF2508305）

作者简介：傅松波，男，主任医师，教授，博士研究生导师，博士，研究方向为内分泌与代谢病学，e-mail：fusb@lzu.edu.cn，通信作者

contribut- ing to its normalization may aid in the development of clinical follow-up strategies in the future.
Keywords: subclinical hypothyroidism; thyroid stimulating hormone; outcome; influencing factor; follow-up study; Lanzhou city

亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH)是指血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)升高,血清总甲状腺素(total thyroxine, TT4)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)水平正常,患者无明显甲状腺功能减退的症状和体征,是一种常见的内分泌代谢疾病[1]。中国成人SCH的患病率随着年龄的增长,呈不断上升趋势[2]。约90%的患者为轻度SCH[3]。流行病学调查[1]显示,SCH在女性、老年人、碘缺乏或过量者中更常见。SCH可能与冠心病[4]、脂代谢紊乱[5]和不良妊娠结局[6]的风险增加有关。此外,中年SCH患者可能出现认知障碍、疲劳等非特异性症状和情绪改变[3]。

SCH作为临床甲减(overt hypothyroidism, OH)的早期阶段,并不是一个稳定的病理状态。这意味着随着时间的变化,SCH可能进展为OH、保持SCH状态或者甲状腺功能正常化。然而,关于SCH自然病程的长期随访研究较少,结果也存在争议。基于不同种族人群的研究[7-10]中,SCH进展为OH的风险为2%~28%,有20%~60%的SCH患者甲状腺功能在随访中自发恢复正常,自发性正常化的发生率和决定因素在很大程度上仍不清楚,初始TSH水平、FT_4水平、甲状腺相关抗体和碘摄入量可能与SCH的自然转归相关。另外,SCH患者的治疗和获益存在争议性,特别是轻度SCH患者中左甲状腺激素治疗与临床预后改善之间缺乏相关性[11]。因此,加强对SCH自然史和正常化因素的理解可能有助于临床制定随访策略。由于目前缺乏兰州地区人群SCH自然病程的变化趋势,本研究拟通过2014—2024年参与甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查(TIDE项目)的兰州市西固区居民资料,分析其中SCH患者进展为OH、保持SCH状态或甲状腺功能正常化的动态变化趋势及其转归的危险因素,为临床防治SCH相关并发症及进展为OH提供参考思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入2014年参与甲状腺疾病、碘营养和糖尿病全国流行病学调查的兰州市西固区984名志愿者为研究对象,于2024年7—12月对参与者进行随访,实际随访830名(随访率为84.35%)。随访中排除标准:(1)死亡、妊娠者;(2)重要数据缺失者;(3)近3个月内服用过影响甲状腺功能的药物、接受过含碘造影剂检查者;(4)伴有影响甲状腺功能的疾病或并发症者;(5)既往有甲状腺疾病或甲状腺疾病治疗史。最终,有777名符合条件者被纳入分析。

1.2 研究方法

采集所有随访者性别、年龄、身高、体重、腰围、体重指数、吸烟史及既往病史等基本资料。使用BS-220全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物公司)检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(blood glucose 2 hours after OGTT, 2 h PG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)、尿酸(blood uric acid, UA)等水平;使用Cobas E601电化学发光免疫分析仪(瑞士罗氏公司)检测游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)、FT_4、TSH、甲状腺过氧化物酶抗体(anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb)及甲状腺球蛋白抗体(antithyroglobulin antibody, TgAb);使用伯乐VARIANT-Ⅱ型分析仪测定糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c);留取空腹尿液−20°C保存,并送至项目总部实验室进行尿碘浓度(urinary iodine concentration, UIC)测定。

1.3 诊断标准

参考文献[12],甲状腺功能正常定义为血清TSH 0.27~4.20 mIU·L^{-1};SCH定义为血清TSH>

4.2 mIU·L^{-1}，FT_4 12.0～22.0 pmol·L^{-1}；OH定义为血清TSH＞4.2 mIU·L^{-1}和FT_4＜12.0 pmol·L^{-1}。TPOAb阳性为＞34.0 IU·mL^{-1}，TgAb阳性为＞115.0 IU·mL^{-1}。

1.4 统计学方法

使用SPSS 27.0软件进行统计学分析。对数据进行*K-S*正态性检验，结果显示定量数据均不服从正态分布，故采用中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]描述，两组比较采用Mann-Whitney *U*检验，多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验（组间多重比较采用Bonferroni法）；计数资料表示为频率（%），组间比较采用χ^2检验。以P＜0.05表示差异具有统计学意义。以2014年基线调查时的甲状腺功能状态为起点事件。将随访期间甲状腺功能的转归情况作为终点事件，具体定义为：（1）基线甲状腺功能正常者进展为SCH；（2）基线SCH者甲状腺功能恢复正常。若随访期间未发生上述任何一种转归，则记录为截尾数据。转归时间定义为自起点事件（2014年基线）至终点事件的间隔时间，单位为年。采用Cox比例风险模型分析影响甲状腺功能转归的风险因素，模型纳入单因素分析中具有统计学意义的变量（包括年龄、性别、吸烟、基线2 h PG、基线HbA1c、基线TSH、基线TPOAb、基线TgAb）进行多因素Cox比例风险回归模型分析，变量的筛选采用向前LR法（变量进入和移除的标准分别设为P＜0.05和P＞0.10）。

2 结果

2.1 失访人群与纳入人群基线特征

在基线调查的984名研究对象中，成功随访830名，经排除标准筛选后最终纳入777名随访者进行分析。通过分析失访人群与纳入随访人群基线特征发现，两者在基线特征上差异无统计学意义（P＞0.05），提示本研究失访偏倚较小，纳入人群具有较好的代表性。详见表1。

表1　失访人群与纳入随访人群基线特征[n(%)或$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	年龄/岁	性别[n(%)]		UIC/(μg·L^{-1})	TSH/(mIU·L^{-1})	TPOAb阳性[n(%)]
		男	女			
失访人群（n=154）	41.00（32.00,51.25）	90(58.44)	64(41.56)	221.70（141.73,307.88）	2.65（1.83,3.94）	10(6.50)
纳入随访人群（n=777）	37.00（30.00,48.00）	434(55.85)	343(44.14)	206.80（148.30,291.80）	2.70（1.87,3.88）	69(8.88)
χ^2/Z值	−1.659	1.518		−0.335	−0.517	1.438
P值	0.097	0.218		0.738	0.605	0.230

UIC　尿碘浓度；TSH　促甲状腺激素；TPOAb　甲状腺过氧化物酶抗体。

2.2 2014、2024年基线人群随访特征

2014年数据显示基线人群中有154人（19.82%）为SCH患者，甲状腺功能正常组与SCH组之间年龄、吸烟史、FPG、TC、LDL-C、TSH水平及TPOAb、TgAb阳性率差异有统计学意义（P＜0.05）。2024年中有151人（19.43%）为SCH患者，其中甲状腺功能正常组与SCH组之间年龄、吸烟史、FPG、2 h PG、HbA1c、TG、TSH水平及TPOAb、TgAb阳性率差异有统计学意义（P＜0.05）。详见表2。

2.3 不同年龄段甲状腺功能变化趋势

2014年基线数据提示不同年龄段TSH水平差异有统计学意义（P＜0.05），进一步两两比较（使用Bonferroni校正）发现[18,49]岁与[50,69]岁人群之间TSH水平差异具有统计学意义（P＜0.001）；2024年随访发现不同年龄段TSH及FT_3水平差异仍有统计学意义（P＜0.05），两两比较（使用Bonferroni校正）发现[18,49]岁与[50,69]岁、≥70岁人群之间TSH及FT_3水平差异均有统计学意义（P＜0.001），然而分析不同年龄段TSH变化组间差异无统计学意义（P＞0.05）。详见表3。

2.4 2014年与2024年不同年龄段SCH患病率

以不同年龄段及性别分层，2014年和2024年[18,69]岁人群SCH患病率随年龄增长呈整体

表2 2014、2024年人群随访特征 [n(%)或$M(P_{25},P_{75})$]

组别		年龄/岁	吸烟 [n(%)]	体重指数/(kg·m^{-2})	腰围/cm	FPG/(mmol·L^{-1})	2 h PG/(mmol·L^{-1})	HbA1c/%
2014年	正常组(n=612)	35.00(30.00,46.00)	202.00(33.01)	24.00(21.00,26.00)	85.00(77.25,91.00)	5.05(4.69,5.39)	5.95(5.01,7.00)	5.40(5.20,5.70)
	SCH组(n=154)	44.00(33.00,53.00)	30.00(19.48)	24.00(21.75,26.00)	84.00(78.00,90.25)	5.20(4.79,5.59)	6.20(5.03,7.66)	5.50(5.10,5.80)
	χ^2/Z值	−4.447	14.197	−0.228	−0.452	−2.611	−1.886	−0.795
	P值	<0.001	0.003	0.820	0.651	0.009	0.059	0.427
2024年	正常组(n=614)	43.00(37.00,54.00)	199.00(32.41)	24.13(21.77,26.40)	87.00(79.00,93.00)	5.70(5.30,6.00)	7.30(6.50,8.50)	5.57(5.37,5.81)
	SCH组(n=151)	52.00(44.00,61.00)	23.00(15.23)	23.68(21.85,25.90)	86.00(79.00,92.00)	5.80(5.30,6.30)	8.00(6.80,9.50)	5.70(5.48,6.03)
	χ^2/Z值	−6.203	23.099	−0.440	−0.591	−1.970	−3.709	−4.023
	P值	<0.001	<0.001	0.660	0.554	0.049	<0.001	<0.001

组别		TC/(mmol·L^{-1})	TG/(mmol·L^{-1})	LDL-C/(mmol·L^{-1})	HDL-C/(mmol·L^{-1})	UA/(μmol·L^{-1})	UIC/(μg·L^{-1})	TSH/mIU·L^{-1})	TPOAb阳性[n(%)]	TgAb阳性[n(%)]
2014年	正常组(n=612)	4.13(3.64,4.67)	1.30(0.87,1.94)	2.50(2.03,2.99)	1.39(1.18,1.65)	306.50(246.00,364.00)	202.75(148.65,282.23)	2.37(1.72,3.13)	41(6.70)	72(11.76)
	SCH组(n=154)	4.35(3.85,4.82)	1.40(1.01,2.12)	2.74(2.21,3.21)	1.37(1.15,1.66)	298.00(245.00,349.25)	217.40(140.75,326.65)	5.63(4.77,7.25)	24(15.58)	30(19.48)
	χ^2/Z值	−2.173	−1.861	−3.259	−0.150	−0.986	−1.183	−19.169	27.101	17.164
	P值	0.030	0.063	0.001	0.881	0.324	0.237	<0.001	<0.001	<0.001
2024年	正常组(n=614)	4.49(3.90,5.04)	1.48(1.04,2.20)	2.44(1.87,2.96)	1.21(1.00,1.45)	350.5(285.75,417.00)	161.22(109.39,240.46)	2.21(1.61,2.98)	52(8.47)	77(12.54)
	SCH组(n=151)	4.61(4.02,5.25)	1.66(1.18,2.37)	2.51(1.98,3.05)	1.21(0.97,1.41)	332.00(293.00,392.00)	168.29(111.84,239.68)	5.15(4.61,6.63)	27(17.88)	32(21.19)
	χ^2/Z值	−1.910	−2.168	−0.781	−0.472	−0.996	−0.210	−19.056	27.101	14.197
	P值	0.056	0.030	0.435	0.637	0.319	0.834	<0.001	<0.001	<0.001

SCH 亚临床甲减；FPG 空腹血糖；2 h PG 餐后2 h血糖；HbA1c 糖化血红蛋白；TC 总胆固醇；TG 甘油三酯；LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇；UA 尿酸；UIC 尿碘浓度；TSH 促甲状腺激素；TPOAb 甲状腺过氧化物酶抗体；TgAb 甲状腺球蛋白抗体。

表3 不同年龄段甲状腺功能变化趋势情况

组别	基线特征			2024年随访特征					ΔTSH/(mIU·L^{-1})
	男性[n(%)]	TSH/(mIU·L^{-1})	TPOAb阳性[n(%)]	男性[n(%)]	TSH/(mIU·L^{-1})	FT_3/(pmol·L^{-1})	FT_4/(pmol·L^{-1})	TPOAb阳性[n(%)]	
[18,49]岁	351(57.64)	2.58(1.83,3.69)	53(8.70)	279(60.52)	2.17(1.60,3.11)	5.33(4.84,6.21)	16.42(15.11,17.76)	45(9.76)	−0.18(−0.84,0.43)
[50,69]岁	73(48.99)	3.37(2.17,5.07)	16(10.74)	124(46.97)	3.12(2.21,4.49)	5.15(4.79,5.61)	16.37(15.10,17.76)	35(13.26)	−0.01(−0.88,0.88)
≥70岁	10(52.63)	2.87(2.04,4.87)	0(0)	31(59.62)	3.42(2.60,4.69)	5.05(4.67,5.37)	16.21(14.56,17.41)	5(9.62)	0.12(−0.74,0.90)
χ^2/H值	3.708	20.317	2.511	12.821	68.676	16.184	0.733	2.206	4.295
P值	0.157	<0.001	0.285	0.002	<0.001	<0.001	0.693	0.332	0.117

TSH 促甲状腺激素；TPOAb 甲状腺过氧化物酶抗体；FT_3 游离三碘甲状腺原氨酸；FT_4 游离甲状腺素；ΔTSH 促甲状腺激素变化量（2024年测得的TSH值减去2014年测得的TSH值）。P<0.05表示多组间差异有统计学意义。

上升趋势，[60,69]岁人群SCH患病率可达30%以上（P<0.001）。2014年与2024年SCH患病率变化不大（19.82% vs 19.43%），其中女性患病率大于男性（2014年 24.49% vs 16.13%，2024年

26.53% vs 13.82%）。详见表4。

2.5 2014—2024年随访人群的转归特征

在10年随访期间，基线甲状腺功能正常者有54人（8.82%）进展为SCH，2人（0.33%）进展为OH；基线SCH者有57人（37.01%）甲状腺功能恢复正常，94人（61.04%）仍保持SCH状态。与保持SCH组、基线SCH转为正常组相比，基线正常转为SCH组年龄更大，2 h PG、HbA1c、TSH水平及TPOAb、TgAb阳性率更高，FT_3、FT_4水平更低（$P<0.05$）。详见表5。

表4　2014年与2024年不同年龄人群SCH患病率分析 [n(%)]

组别	2014年			2024年		
	男性	女性	总计	男性	女性	总计
[18,29]岁	21/129(16.27)	10/54(18.52)	31/183(16.94)	0(0)	0(0)	0(0)
[30,39]岁	14/138(10.14)	15/115(13.04)	29/253(11.46)	11/173(6.36)	13/83(15.66)	24/256(9.38)
[40,49]岁	14/84(16.67)	25/89(28.09)	39/173(22.54)	17/106(16.04)	19/99(19.19)	36/205(17.56)
[50,59]岁	12/44(27.27)	23/61(37.70)	35/105(33.33)	12/76(15.79)	35/96(38.46)	47/172(27.33)
[60,69]岁	8/29(27.59)	7/15(46.67)	15/44(34.09)	14/48(29.17)	15/44(34.09)	29/92(31.52)
≥70岁	1/10(10.00)	4/9(44.44)	5/19(26.32)	6/31(19.35)	9/21(42.86)	15/52(28.85)
总计	70/434(16.13)	84/343(24.49)	154/777(19.82)	60/434(13.82)	91/343(26.53)	151/777(19.43)
χ^2值		50.047			41.800	
P值		<0.001			<0.001	

SCH　亚临床甲减。

表5　2014—2024年随访人群的转归特征

组别	男性[n(%)]	女性[n(%)]	吸烟[n(%)]	体重指数/(kg·m^{-2})	腰围/cm	FPG/(mmol·L^{-1})	2 h PG/(mmol·L^{-1})	HbA1c/%
保持甲状腺功能正常组	553(90.40)	212(38.34)	189(34.18)	24.17(21.80,26.53)	87.00(79.00,93.00)	5.70(5.30,6.00)	7.30(6.50,8.40)	5.56(5.36,5.80)
基线正常转为SCH组	54(8.82)	34(62.96)	9(16.67)	23.48(22.00,25.44)	87.00(76.00,93.00)	5.75(5.30,6.40)	8.70(6.93,10.85)	5.73(5.54,6.33)
基线SCH转为正常组	57(37.01)	28(49.12)	8(14.04)	23.61(21.52,25.25)	85.00(78.25,93.00)	5.70(5.35,6.00)	7.90(6.65,9.05)	5.68(5.42,5.96)
保持SCH组	94(61.04)	54(57.45)	14(14.89)	23.87(21.80,26.61)	86.00(80.00,91.00)	5.80(5.30,6.30)	7.90(6.80,9.23)	5.68(5.41,6.00)
P值	<0.001	<0.001	<0.001	0.487	0.146	0.153	0.002	<0.001

组别	TC/(mmol·L^{-1})	TG/(mmol·L^{-1})	LDL-C/(mmol·L^{-1})	HDL-C/(mmol·L^{-1})	UA/(μmol·L^{-1})	UIC/(mmol·L^{-1})	TSH/(mIU·L^{-1})
保持甲状腺功能正常组	4.48(3.90,5.04)	1.47(1.03,2.21)	2.43(1.88,2.95)	1.21(1.00,1.45)	357.00(286.00,418.50)	162.67(109.72,242.42)	2.13(1.54,2.89)
基线正常转为SCH组	4.46(3.94,5.14)	1.63(1.09,2.02)	2.47(1.86,2.83)	1.24(0.99,1.36)	337.00(289.25,383.50)	167.71(110.29,237.63)	4.77(4.45,5.50)
基线SCH转为正常组	4.67(3.96,5.02)	1.56(1.08,2.25)	2.56(1.83,3.02)	1.22(0.94,1.44)	334.00(283.50,396.50)	149.73(108.30,229.39)	3.08(2.46,3.59)
保持SCH组	4.72(4.08,5.94)	1.73(1.19,2.44)	2.52(2.05,3.11)	1.15(0.97,1.43)	332.00(292.00,398.25)	169.66(112.96,247.96)	5.72(4.89,7.70)
P值	0.349	0.089	0.738	0.394	0.151	0.840	<0.001

组别	FT_4/(pmol·L^{-1})	FT_3/(pmol·L^{-1})	TPOAb阳性[n(%)]	TgAb阳性[n(%)]
保持甲状腺功能正常组	16.63(15.36,17.89)	5.32(4.88,5.76)	45(8.14)	66(11.93)
基线正常转为SCH组	15.94(14.69,16.98)	4.92(4.56,5.41)	8(14.81)	12(22.22)
基线SCH转为正常组	16.32(15.56,18.37)	5.41(4.78,5.62)	6(10.53)	10(17.54)
保持SCH组	15.45(14.52,16.56)	5.04(4.71,5.43)	18(19.15)	18(19.15)
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

SCH　亚临床甲减；FPG　空腹血糖；2 h PG　餐后2 h血糖；HbA1c　糖化血红蛋白；TC　总胆固醇；TG　甘油三酯；LDL-C　低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C　高密度脂蛋白胆固醇；UA　尿酸；UIC　尿碘浓度；TSH　促甲状腺激素；FT_4　游离甲状腺素；FT_3　游离三碘甲状腺原氨酸；TPOAb　甲状腺过氧化物酶抗体；TgAb　甲状腺球蛋白抗体。

2.6 2014—2024年随访人群转归影响因素与甲状腺功能转归的相关性分析

以甲状腺功能转归为因变量（保持甲状腺功能正常组=0，基线正常转为SCH组和基线SCH转为正常组=1），将随访人群转归特征分析中具有统计学意义的变量（包括年龄、性别、吸烟、基线2 h PG、基线HbA1c、基线TSH、基线TPOAb、基线TgAb水平）作为自变量，基线正常转为SCH组、基线SCH转为正常组分别为因变量，通过引入自变量与随访时间对数的交互项验证了所有自变量的比例风险假设，结果显示所有交互项*P*值均大于0.05，模型满足COX比例风险假设。进一步采用COX比例风险模型分析影响甲状腺功能转归的风险因素，结果显示基线正常转为SCH组中女性、高水平的2 h PG、高水平的TSH为疾病进展的危险因素，吸烟可促进甲状腺功能恢复正常。详见表6。

表6 2014—2024年随访人群转归的影响因素COX回归模型分析

组别	项目	*β*值	*SE*值	*P*值	*HR*	95% *CI*
基线正常转为SCH组	性别	0.749	0.286	0.009	2.115	（1.209，3.702）
	2 h PG	0.139	0.033	<0.001	1.149	（1.077，1.226）
	TSH	0.034	0.011	0.001	1.035	（1.014，1.056）
基线SCH转为正常组	吸烟	−0.896	0.381	0.019	0.408	（0.193，0.862）

2 h PG 餐后2 h血糖；TSH 促甲状腺激素。

3 讨论

近年来，随着中国居民人均寿命的不断延长以及人口老龄化进程的持续加速，甲状腺疾病的患病率逐年升高，其中OH尤为突出，目前已成为影响居民健康的常见疾病。在社会经济快速发展和人口老龄化背景下，OH及其长期不良影响已成为人们普遍关注的问题。

本研究发现在10年随访期间，基线甲状腺功能正常人群有54人（8.82%）进展为SCH，2人（0.33%）进展为OH；基线SCH人群有57人（37.01%）甲状腺功能恢复正常，94人（61.04%）仍保持SCH状态。本研究中SCH自发正常化率与一项德黑兰甲状腺研究[8]（40.4%，随访10年）相似，低于国内（46.5%，随访3年）[9]和荷兰（60.8%，随访1年）[13]，这种差异的部分原因可能与纳入人群基线TSH水平及平均年龄、随访时长有关。

SCH的自然病程主要取决于基础甲状腺自身免疫状态以及TSH的严重程度。本研究同样发现基线TSH水平与甲状腺功能进展呈正相关，但另有研究[8−9]提出TPOAb阳性是轻度SCH进展为OH的最重要的风险因素，重度SCH进展为OH的患者中TSH水平影响高于TPOAb。本次随访发现基线正常转为SCH组的TPOAb、TgAb阳性率更高，然而多因素分析并未发现TPOAb与疾病进展之间的关联，可能与随访人群TPOAb阳性率较低、SCH的主要病因为非自身免疫性，以轻度SCH为主、疾病进展者相对较少有关。研究[14]同样发现TPOAb与SCH进展为OH无明显相关性，该研究人群TPOAb阳性率仅为25%，研究[15]在TSH≤10 mIU/L的SCH人群转归中发现基线TSH水平预测价值强于TPOAb。这可能意味着在既往无自身免疫性甲状腺疾病史的人群中，基线TSH水平是预测SCH进展的主要危险因素。

另外，本次随访数据显示2014年和2024年，[18，69]岁人群SCH患病率随年龄增长呈整体上升趋势，[60，69]岁人群SCH患病率达30%以上。老年人群中SCH的高发病率与下丘脑−垂体−甲状腺轴随增龄而变化、代谢减慢及TSH对甲状腺激素反应的敏感性下降有关，主要表现为血清TSH水平升高，这种变化可能是一种保护机制[16]。年龄主要影响TSH参考范围的上限，采用普通人群TSH参考范围和年龄特异的TSH参考范围对同一老年人群（≥65岁）分别进行分析发现，SCH的患病率分别是19.87%和3.30%[17]。同时，随机对照试验[2，18]尚未发现甲状腺激素替代治疗能降低老年SCH患者心血管风险、改善骨骼健康、认知功能和生活质量。关于性别与年龄对SCH转归的影响尚存争议，未来有必要对该人群开展长期、规

律的随访研究，以进一步明确不同亚组中SCH是否具有相似的自然病程。

碘缺乏或过量均可引起OH患病率的增加。2017年全国流行病学调查[2]报道了在碘适量、碘超足量以及碘过量地区临床OH的患病率分别为0.99%、1.07%和1.01%，SCH的患病率分别为11.36%、13.57%和16.18%，SCH的患病率随碘摄入量的增加呈现上升趋势，碘过量及碘超足量均为SCH的危险因素。一项针对中国60岁以上人群的调查[10]显示，在碘充足的地区，UIC与老年SCH的患病率没有相关性。自1996年实施普遍食盐碘化政策以来，兰州地区的碘营养状况显著改善，该地区碘营养水平在10年间逐渐由碘超足量过渡至碘充足状态[19]，在此背景下，多因素回归分析未发现UIC与SCH转归之间存在独立相关性，提示在碘营养状态由超足量向充足过渡的过程中，碘摄入量可能不再是影响SCH发生与转归的主要决定因素。

本次随访观察到吸烟可促进甲状腺功能恢复正常，这与之前关于甘肃省OH的横断面研究结果类似[20]。吸烟可降低TSH水平，且具有剂量依赖性，该作用可能通过激活交感神经系统从而刺激甲状腺激素合成和释放介导；此外，吸烟人群甲状腺相关抗体阳性率较低，可能与烟草中的尼古丁成分促使自身免疫反应由致病性的Th1/Th17型向保护性的Th2型转变相关[21]。

本研究虽未证实肥胖和脂代谢异常与SCH转归相关，但肥胖和脂代谢异常均与甲减发病风险增加相关[5,22]，脂毒性可能在甲状腺功能障碍的发病机制中发挥重要作用，过量的胆固醇可诱发内质网应激导致甲状腺激素合成的关键基因表达减弱从而影响甲状腺功能[23-24]。因此有必要在该类人群中进行更长期、更规律的随访研究，以进一步明确脂毒性与SCH转归的相关性。

本研究的关键点在于，首次系统探讨了兰州市人群SCH自然病程的动态变化趋势及其转归的影响因素。通过对同一人群长达10年的随访观察，研究揭示了该地区SCH在自然状态下的演变规律，明确了影响疾病进展与恢复的关键因子，填补了兰州市在SCH纵向研究方面的空白。研究结果不仅为该区域相关流行病学调查和临床诊疗实践提供了扎实的基础数据支持，也为制定本地化的甲状腺疾病防控策略提供了有价值的参考依据。

然而，本研究存在一定的局限性。（1）本研究是前瞻性队列研究，仅能提示性别、2 h PG及TSH水平与甲状腺功能转归具有相关性，无法明确其因果关系，且回忆偏差、数据缺失及不完整无法避免；（2）本研究样本量仅纳入兰州市西固区人群，尽管在一定程度上揭示了SCH转归的部分规律，但关于SCH自然病程及其影响因素分析仍需大样本、多中心研究进一步证实；（3）尽管在多因素Logistic回归分析中对部分已知混杂因素进行了调整，但一些未测量或未知的混杂因素（如遗传倾向、环境变化）可能仍然影响结果的估计。

综上所述，本研究通过对2014—2024年兰州地区人群SCH自然病程纵向观察，初步揭示了甲状腺功能动态变化趋势及影响转归的关键因素，为该地区临床防治SCH相关并发症及其进展为OH提供了新的参考思路。本研究显示，相当一部分轻度SCH人群甲状腺功能可自发恢复正常，其中基线TSH水平与甲状腺功能动态变化密切相关，因此，建议对轻度SCH人群采取定期监测甲状腺功能的随访策略，避免不必要的干预。

全面了解SCH的自然病程，明确不同人群、不同阶段血清TSH和FT_4水平的相关切点，对于临床上科学定义甲状腺功能变化、确定潜在的治疗阈值至关重要。未来需要开展多中心、多样化、规模更大、随访时间更长的队列研究深入探索甲状腺功能动态变化趋势及其影响因素，尤其应纳入不同地理区域、不同民族背景的样本，以进一步提升研究结论的普遍性与可靠性。此外，未来的研究应进一步探讨轻度SCH患者左甲状腺激素治疗与临床预后改善之间的相关性，避免过度治疗，实现个体化、精准化的临床决策。

伦理声明　本研究已获得兰州大学第一医院伦理委员会批准（批准文号：LDYYLL2024-404）。

利益冲突声明　本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明　赵彩芳：采集整理数据、统

计分析、文章撰写；王佳蕾、路　翔：采集整理数据；滕卫平、单忠艳：设计论文框架；傅松波：研究指导、论文审阅。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志，2017，33(2)：167-180.

[2] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组，中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志，2021，40(5)：529-549.

[3] BIONDI B，CAPPOLA A R，COOPER D S. Subclinical hypothyroidism：a review[J]. Jama，2019，322(2)：153.

[4] PATRIZIO A，FERRARI S M，ELIA G，et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease[J]. Frontiers in endocrinology，2024，15：1408684.

[5] ZHONG F，GUAN Q B，ZHANG H Q，et al. Association of longitudinal changes in serum lipids with the natural history of subclinical hypothyroidism：a retrospective cohort study using data from the REACTION study[J]. eClinicalMedicine，2022，53：101629.

[6] SANKODA A，SUZUKI H，IMAIZUMI M，et al. Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism：a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Thyroid，2024，34(4)：519-530.

[7] SOMWARU L L，RARIY C M，ARNOLD A M，et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly：the cardiovascular health study[J]. The journal of clinical endocrinology & metabolism，2012，97(6)：1962-1969.

[8] AMOUZEGAR A，DEHGHANI M，ABDI H，et al. Natural history of subclinical hypothyroidism and prognostic factors for the development of overt hypothyroidism：Tehran Thyroid Study (TTS)[J]. Journal of endocrinological investigation，2022，45(12)：2353-2364.

[9] LI X，ZHEN D H，ZHAO M，et al. Natural history of mild subclinical hypothyroidism in a middle-aged and elderly Chinese population：a prospective study[J]. Endocrine journal，2017，64(4)：437-447.

[10] ZHANG M J，NI W J，ZHANG L N，et al. Age-specific association between thyroid autoimmunity and hypothyroidism in Chinese adults aged over 65 years：a cross-sectional study[J]. Frontiers in endocrinology，2023，14：1216308.

[11] ROSS D S. Treating hypothyroidism is not always easy：when to treat subclinical hypothyroidism，TSH goals in the elderly，and alternatives to levothyroxine monotherapy[J]. Journal of internal medicine，2022，291(2)：128-140.

[12] 李咏泽，滕卫平，单忠艳. 2015—2017年中国不同碘摄入地区甲状腺疾病患病率及相关因素调查[J]. 中华医学杂志，2023，103(5)：350-355.

[13] VAN DER SPOEL E，VAN VLIET N A，POORTVLIET R K E，et al. Incidence and determinants of spontaneous normalization of subclinical hypothyroidism in older adults[J]. The journal of clinical endocrinology & metabolism，2024，109(3)：e1167-e1174.

[14] IMAIZUMI M，SERA N，UEKI I，et al. Risk for progression to overt hypothyroidism in an elderly Japanese population with subclinical hypothyroidism[J]. Thyroid，2011，21(11)：1177-1182.

[15] ROSÁRIO P W S，CARVALHO M，CALSOLARI M R. Natural history of subclinical hypothyroidism with TSH≤10 MIU/l：a prospective study[J]. Clinical endocrinology，2016，84(6)：878-881.

[16] 赵家军. 特殊人群甲状腺功能减退症诊治的问题与展望[J]. 中华医学杂志，2023，103(5)：305-310.

[17] ZHAI X D，ZHANG L，CHEN L L，et al. An age-specific serum thyrotropin reference range for the diagnosis of thyroid diseases in older adults：a cross-sectional survey in China[J]. Thyroid，2018，28(12)：1571-1579.

[18] HOLLEY M，RAZVI S，FAROOQ M S，et al. Cardiovascular and bone health outcomes in older people with subclinical hypothyroidism treated with levothyroxine：a systematic review and meta-analysis[J]. Systematic reviews，2024，13(1)：123.

[19] 王燕玲，朱小南，窦瑜贵等. 2014年甘肃省碘缺乏病防治现状调查[J]. 中华地方病学杂志，2017，36(10)：750-753.

[20] 邵菲菲，刘静，杨睿斐等. 甘肃省成人甲状腺功能减退症患病率调查及相关因素分析[J]. 中华健康管理学杂志，2017，11(4)：356-361.

[21] WIERSINGA W M. Smoking and thyroid[J]. Clinical endocrinology，2013，79(2)：145-151.

[22] 车炜琦，刘倩倩，傅松波等. 肥胖人群亚临床甲状腺功能减退症患病率及相关因素分析[J]. 兰州大学学报(医学版)，2024，50(10)：28-35.

(下转第34页)