网络出版时间:2022-7-28 16:05 网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20220727.1759.027.html

合肥市某区人群亚临床甲状腺功能减退症中促甲状腺 激素水平与代谢综合征发病的相关性

苗 曦,王晓宇,马利双,许慕蓉,赵晓彤,王佑民,陈明卫

摘要 目的 探讨合肥市某区人群亚临床甲状腺功能减退 症(SCH)中促甲状腺激素(TSH)水平与代谢综合征(MS)发 病的相关性。方法 采用整群抽样方法,根据纳入与排除标 准,选取合肥市某区 2 628 例年龄大于 18 岁的常住居民(居 住时间≥5年)作为研究对象。根据甲状腺功能将研究对象 分为 SCH 组和甲状腺功能正常组(对照组);根据 MS 诊断 标准,将研究对象分为 MS 组和非 MS 组;根据 TSH 水平三 分位数将 SCH 组分为低位 TSH 水平、中位 TSH 水平、高位 TSH 水平 3 个亚组。比较不同组间临床参数的差异。应用 Logistic 回归分析探讨 SCH 患者中不同 TSH 水平组间 MS 的 患病风险以及 MS 患病的独立影响因素。应用受试者工作 曲线(ROC)探讨 TSH 作为 SCH 中诊断 MS 的潜在生物标志 物的价值。结果 调查人群中 SCH 的检出率为 19.29% (507/2 628), MS 的检出率为 29.45% (774/2 628)。与对照 组比较,SCH 组中 MS 的检出率增高(34.91% vs 27.99%), 差异有统计学意义(P=0.002);在SCH组中,随着TSH水 平增高, MS 检出率逐渐增高(趋势 χ^2 = 13.717, P = 0.001); 与对照组比较,在SCH患者中,高位TSH水平组人群中MS 的发生风险增加 1.722 倍 (OR = 1.722, 95% CI 1.702~ 2.885, P=0.009)。多元 logistic 回归分析显示 TSH 是影响 MS 患病的独立危险因素 (OR = 1.850,95% CI 1.625~ 2.002)。ROC 分析结果显示 TSH 的曲线下面积(AUC)为 0.811(95% CI 0.696~0.904), TSH 的最优截断点为 8.76 mIU/L, 灵敏度和特异度分别是 87.5% 和 73.9%。结论 随 着 TSH 水平增高,合肥市区 SCH 患者中, MS 患病率逐渐增 高;TSH为MS发病的独立危险因素,可作为SCH患者MS 诊断标志物。

关键词 亚临床甲状腺功能减退症;代谢综合征;促甲状腺激素;危险因素

中图分类号 R 581.2

文献标志码 A 文章编号 1000 - 1492(2022)08 - 1318 - 05 doi:10.19405/j. cnki. issn1000 - 1492.2022.08.027

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是一组以

2022 - 05 - 15 接收

基金项目:公益性行业科研专项基金(编号:201402005)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:苗 曦,女,硕士研究生;

陈明卫,男,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail;chmw1@163.com

肥胖、高血糖、血脂异常以及高血压等聚集发病为特 征的临床症候群,与动脉粥样硬化性心血管疾病的 发生密切相关。亚临床甲减(subclinical hypothyroidism, SCH) 为轻度甲状腺功能减退症,实验室检 查特点为血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)水平升高,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平尚在正常范围内。研究[1]发现,高 TSH 水 平与血脂紊乱、高血凝状态、血液动力学异常以及内 皮功能损伤有关,会增加动脉粥样硬化的风险。目 前有关 SCH 患者中 TSH 水平与 MS 相关性研究尚 不多见。该研究选取合肥市某区 2 628 例年龄大于 18岁的常住居民作为研究对象,探讨 SCH 患者中 MS 发病风险及其影响因素,了解 SCH 患者中不同 血清 TSH 水平与 MS 发病关系,以期为 SCH 中 MS 的筛查及防治提供一定的临床指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 根据"甲状腺疾病和糖尿病全国调查(TIDE)"项目组制作的操作手册,采取整群抽样横断面调查的方法,根据纳人、排除标准,于 2017年1-2月选取合肥市包河区 2 628 例常住居民作为调查对象。纳人标准:年龄 > 18 岁,居住时间 ≥ 5年;无认知障碍,能配合完成现场流调工作。排除标准:有甲状腺疾病史;近半年来服用过含碘的药物;近3个月接受含碘造影剂检查;近一周进食高碘食物;孕妇或哺乳期妇女;患有高脂血症、糖尿病、高血压;应用或调整调脂、降糖、降压药物时间少于 4 周;近半年有急性心脑血管疾病病发作史;患有严重的心、肝、肾功能不全以及恶性肿瘤;未完成问卷调查、体格检查以及实验室检查资料收录。调查对象均签署知情同意书。

1.2 体检项目 由经过专门培训的调查人员完成现场问卷调查。所有调查对象隔夜禁食 8~10 h后,于次日早晨 8:00-9:00 由研究者测量其身高、体质量、腰围(waist circumference, WC)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic

blood pressure, DBP),并计算体质指数(body mass index, BMI)。在留取晨尿以及空腹静脉血后,行75g口服葡萄糖耐量试验,抽取服糖后2h静脉血(2hPG)。采用全自动生化分析仪(MODULE P800,瑞士罗氏公司)测定空腹血糖和血脂以及2hPG,其中血糖采用葡萄糖氧化酶法,三酰甘油(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)采用酶法,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)检测采用直接法。TSH、FT3、FT4、过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPOAb)检测采用电化学免疫荧光法(Cobas 601 分析仪,瑞士罗氏公司);尿碘检测采用 Sandell-Kolthoff 反应为基础的过硫酸铵方法测定(试剂盒购自中国疾病控制中心)。

1.3 诊断标准

- 1.3.1 SCH 诊断标准 应用罗氏公司的检验试剂 盒测定本研究中所有调查对象的甲状腺功能。该试剂盒 TSH 的正常参考值范围为 0.27~4.20 mIU/L, FT3 的正常参考值范围为 3.10~6.80 pmol/L, FT4 的正常参考值范围为 12.0~22.00 pmol/L。根据课题组之前的研究报道^[2],本研究中 SCH 诊断标准定义为:血清 TSH 水平 > 4.20 mIU/L, FT4 12.0~22.00 pmol/L。
- 1.3.2 MS 的诊断标准 根据《中国成人血脂异常 防治指南(2016 年修订版)》中有关 MS 的诊断标准 [3],符合下述 3 项或 3 项以上者即可诊断为 MS: ① 腹型肥胖:男性 WC≥90 cm,女性 WC≥85 cm; ② 空腹 TG≥1.70 mmol/L;③ 空腹 HDL-C < 1.04 mmol/L;④ 高血糖:FPG≥6.10 mmol/L,和(或)糖 负荷后 2 h PG≥7.80 mmol/L,和(或)已确诊为糖 尿病并治疗者;⑤ 高血压:血压≥ 17.33 / 11.33 kPa,和(或)已确认为高血压并治疗者。
- 1.4 分组 ① 根据 SCH 诊断标准,将调查对象分为 SCH 组、甲状腺功能正常组(对照组)。 SCH 组507 例,其中男性 228 例,女性 279 例;对照组 2 076 例,其中男性 895 例,女性 1 181 例。②根据 MS 的诊断标准,将研究对象分为 MS 组、非 MS 组。 MS 组774 例,其中男性 422 例,女性 352 例;非 MS 组 1 854 例,其中男性 998 例,女性 856 例。③ 根据 TSH 水平的三分位数将 SCH 组分为低位 TSH 水平(4.21~6.45 mIU/L)组(A组)、中位 TSH 水平(6.46~8.52 mIU/L)(B组)、高位 TSH 水平(8.53~15.00 mIU/L)组(C组)。
- **1.5** 统计学处理 数据采用 EpiData 3.02 软件两人独立录入,并进行检查、核对和校正。正态分布的

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态计量资料则用中位数 (四分位间距) [M(P25, P75)]表示。两组之间比较,如果变量符合正态分布则采用独立样本 t 检验,若不符合正态则采用非参数检验(Wilcoxon)。多组之间比较采用方差分析,采用 LSD 再进行两组间比较。计数资料以[n(%)]表示,组间计数资料的比较采用卡方检验。多因素相关分析采用 Logistic 回归分析。应用受试者工作曲线(receiver operating characteristic,ROC)以探讨 TSH 是否可能是 SCH 中诊断 MS 的潜在生物标志物。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

- 2.1 调查对象的基线资料特征 本组 2 628 例调查对象中,男性 1 420 例,女性 1 208 例,年龄 19~86 (43.80 ± 14.40) 岁,平均 BMI (24.96 ± 3.32) kg/m²,平均 TSH (3.17 ± 2.69) mIU/L,MUI 中位数为 208.5 μg/L;SCH 的检出率为 19.29%(507/2 628),其中男性 8.68%(228/1 420),女性 10.61% (279/1 208),男女间 SCH 检出率差异有统计学意义(χ^2 = 20.775,P < 0.001);MS 的检出率为 29.45%(774/2 628),其中男性 15.33%(422/1 420),女性 14.12% (352/1 208),男女间 MS 检出率差异无统计学意义(χ^2 = 0.105,P > 0.05)。
- 2.2 SCH 组与对照组间临床参数以及生化指标的比较 SCH 组中女性比例、年龄、2 h PG、TG、TC、TSH、SBP、DBP、WC、BMI、MS 的检出率均高于对照组,而 HDL-C 水平则低于对照组,差异有统计学意义(P < 0.001)。两组间 FPG、FT3、FT4、TPOAb、MUI 差异均无统计学意义,见表 1。
- 2.3 SCH 组中不同 TSH 水平间 MS 检出率比较 A 组、B 组、C 组中 MS 的检出率分别为 27.81% (47/172)、30.77% (52/164)、46.15% (78/171),差 异有统计学意义(趋势 χ^2 = 13.717,P = 0.001)。
- **2.4** SCH 组中不同 TSH 水平的 MS 患病风险 Logistic 回归分析显示,在未行混杂因素校正前,与对照组比较,C 组 MS 发生风险增加 1.722 倍(OR = 1.722,95% CI 1.702 ~ 2.885,P = 0.014)。校正年龄、性别后,C 组 MS 发生风险仍然明显升高(OR = 1.912,95% CI 1.700 ~ 2.992,P = 0.009),见表 2。
- 2.5 MS 组间与非 MS 组间 SCH 检出率的比较 MS 组中 SCH 检出率为 22. 48% (174/774), 非 MS 组中 SCH 检出率为 17. 96% (333/1 854), 差异有统 计学意义(χ^2 = 7. 163, P = 0. 007)。

项目	对照组 (n=2076)	SCH 组(n=507)	$t/\chi^2/z$ 值	P 值	
性别(男/女)	1 181/895	228/279	23.340	< 0.001	
年龄(岁)	41.83 ± 13.90	47.50 ± 14.79	3.359	< 0.001	
BMI(kg/m ²)	24.26 ± 3.69	25.13 ± 3.36	4.498	< 0.001	
WC(cm)	83.07 ± 10.38	84.16 ± 9.87	9.351	< 0.001	
SBP (kPa)	17.02 ± 2.27	17.76 ± 2.88	14.410	< 0.001	
DBP (kPa)	10.27 ± 1.42	10.47 ± 1.53	3.855	< 0.001	
FPG(mmol/L)	4.62 ± 0.90	4.66 ± 0.96	0.583	0.427	
2 h PG(mmol/L)	5.82 ± 2.11	6.02 ± 2.15	5.582	< 0.001	
TG(mmol/L)	1.63 ± 1.08	1.75 ± 0.98	10.028	< 0.001	
TC(mmol/L)	4.61 ± 0.97	4.70 ± 1.00	3.828	< 0.001	
HDL-C(mmol/L)	1.35 ± 0.34	1.30 ± 0.37	4.353	< 0.001	
FT3 (pmol/L)	5.00 ± 2.92	4.89 ± 2.34	0.654	0.406	
FT4 (pmol/L)	16.15 ± 1.25	16.18 ± 1.30	1.182	0.095	
TSH(mIU/L)	2.37 ± 0.89	6.23 ± 3.08	21.003	< 0.001	
TPOAb(IU/L)	10.79 ± 5.42	11.03 ± 5.44	0.898	0.379	
MUI (μg/L)	210.29 (146.58 ~ 307.38)	204.47 (135.62 ~ 321.00)	0.882	0.396	
MS 检出率	581 (27.99)	177(34.91)	9.424	0.002	

表 1 SCH 组与对照组间临床参数以及生化指标的比较 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\%)]$

表 2 SCH 组中不同 TSH 水平的 MS 患病风险

组别	总例数	MS 例数 -	未调整		调整后	
	心例奴		OR 值 (95% CI)	P 值	OR 值 (95% CI)	P 值
对照	2 076	581	1.000	-	1.000	-
A	172	47	0.988(0.892 ~ 1.082)	0.387	1.062(0.843 ~ 1.188)	0.364
В	164	52	1.022(0.702 ~ 1.320)	0.295	1.018(0.433 ~ 1.282)	0.301
С	171	78	$1.722(1.702 \sim 2.885)$	0.014	$1.912(1.700 \sim 2.992)$	0.009

表 3 MS 危险因素的多元 Logistic 回归分析

变量	B 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
TSH(mIU/L)	0.751	20.168	1.850	1.625 ~ 2.002	< 0.001
TG(mmol/L)	0.532	14.600	1.394	1.246 ~ 1.860	< 0.001
WC(cm)	0.421	6.882	1.129	1.087 ~ 1.573	0.008

- **2.6 MS** 的多因素分析 以 MS 为因变量,以性别、年龄、TSH、FT4、TPOAb、FPG、2 h PG、TG、LDL-C、HDL-C、SBP、DBP、WC、BMI 为自变量,进行 Logistic 回归,结果显示,TSH、TG、WC 是影响 MS 的独立危险因素,见表 3。
- **2.7** 血清 TSH 水平诊断 MS 的 ROC 在 SCH 组中,应用 ROC 方法评估血清 TSH 水平是否可以作为 MS 诊断的生物标志物,结果显示,TSH 的曲线下面积 (area under curve, AUC)为 0.811 (95% *CI* 0.696~0.904),TSH 的最优截断点为 8.76 mIU/L,灵敏度和特异度分别是 87.5%和 73.9%,阳性预测值 84.3%,阴性预测值 67.9%,见图 1。

3 讨论

本研究显示合肥市包河区成人中位数 MUI 为 210. 29 µg/L,处于碘营养超适宜量状态。在此状态下 SCH 检出率为 19. 29%,其中男性 8. 68%,

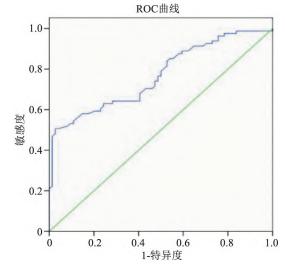


图 1 TSH 诊断 MS 的 ROC 结果

女性 10.61%,女性 SCH 检出率高于男性,与国内其他调查结果类似^[4]; MS 的检出率为 29.45%,其中

男性 15.33%,女性 14.12%。尽管男性 MS 的检出率高于女性,但差异无统计学意义,这与国内其他调查结果不一致^[5],究其主要原因可能与调查对象不同有关,本研究较既往类似调查具有更多的排除标准。进一步分析显示,在甲状腺功能正常的对照组中 MS 的检出率为 27.99%,而在 SCH 人群中 MS 的检出率高达 34.91%,明显高于对照组;此外,在 MS人群中,SCH 的检出率为 22.48%,而非 MS人群中 SCH 的检出率为 17.96%, MS 人群中 SCH 的检出率高于非 MS人群,这些结果提示 SCH 与 MS之间在疾病的发生上可能存在内在联系。

SCH 一般不具有特异的临床症状和体征,诊断主要依赖实验室检查,容易造成漏诊。部分学者认为,SCH 是缺血性心脏病发生的危险因素,可以引起脂质代谢紊乱和心脑血管疾病。研究^[6] 发现,SCH 患者血清中 TSH 水平与动脉粥样硬化相关的microRNA 表达谱存在明显相关性。来自日本的一项大规模流行病学调查^[7]表明,与甲状腺功能正常的女性相比较,SCH 女性患 MS 的风险增加了 1.7倍。目前,如何从 SCH 的角度防治 MS 以及心血管疾病已成为一个受到关注的热点问题。

本研究显示,与对照组比较,SCH 组中女性居 多,年龄较大,糖脂代谢异常更加明显,体脂与血压 水平更高,提示合肥市包河区人群中 SCH 可能与性 别、年龄以及糖脂代谢、肥胖状态以及血压水平等 MS 组分之间存在相关关系。与既往研究结果[8] 基 本一致。进一步分析表明,在SCH 患者中随着TSH 水平增高,MS 检出率显著增加;Logistic 回归分析显 示,TSH为MS发病的独立危险因素,在校正年龄、 性别后,较高水平 TSH(8.53~15.00 mIU/L)的 SCH 患者中 MS 发生风险明显增加(OR = 1.912,P =0.009),表明在合肥市包河区 SCH 中,高水平的 TSH 水平可增加 MS 的发病风险。此外,在本研究 中,ROC 分析结果显示在 SCH 患者中 TSH 可作为 MS 诊断的血清标志物,提示 TSH 可作为 SCH 患者 中 MS 诊断指标, 在血清 TSH 高于 8.76 mIU/L 的 SCH 患者中应加强 MS 的筛查。此结果有待进一步 研究证实。

目前认为,胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)为 MS 发病的主要病理生理机制。TSH 为判断甲状腺功能减退的最敏感指标。大量研究^[9]表明,TSH 与IR、肥胖、糖脂代谢异常存在内在联系。TSH 可促进3T3-L1 细胞向脂肪细胞分化和脂肪生成^[10],并可与脂肪细胞、肝细胞上 TSH 受体结合,促进蛋白激酶

B(Akt)磷酸化,抑制胰岛素信号转导,诱导脂解效应,增加糖异生和糖原分解,导致脂肪组织、肝脏组织中 IR 的发生^[11]。也有研究^[12-13]发现肥胖和 IR 人群中 TSH 水平升高,可能与瘦素水平增加有关,在应用二甲双胍或采取减重措施改善 IR 后,血清 TSH 水平可明显降低。Sinha et al^[14]研究证实 TSH 直接调节特定脂肪生成/氧化基因的转录,影响脂质合成和降解效应。

总之,本研究显示合肥市包河区 SCH 患者中 MS 的组分异常更明显, MS 患病比例更高, TSH 为 MS 发病的独立危险因素, 随着 TSH 水平升高, MS 的患病风险进一步增加, TSH 可作为 SCH 患者 MS 诊断标志物。因此,加强 SCH 的筛查以及 SCH 患者中 MS 及其组分异常状态的评估, 及时给与干预治疗,将有助于本地区 MS 和心血管疾病的防治。

参考文献

- [1] Decandia F. Risk factors for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism[J]. Ir J Med Sci, 2018, 187(1):39 -43.
- [2] 张亚琴,陈明卫,王佑民,等. 合肥地区人群甲状腺自身抗体 特点及其影响因素研究[J].中国全科医学,2019,22 (24): 2991-5.
- [3] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-53.
- [4] Shan Z, Chen L, Lian X, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China; a cross-sectional study in 10 cities [J]. Thyroid, 2016, 26(8):1125-30.
- [5] 郭海健,念 馨,梁友芳,等.基于多中心横断面调查的中国人群代谢综合征的流行情况及危险因素[J].中华疾病控制杂志,2019,23(7):796-801.
- [6] Quan X, Ji Y, Zhang C, et al. Circulating miR-146a may be a potential biomarker of coronary heart disease in patients with subclinical hypothyroidism[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(1); 226-36.
- [7] Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98 (8): 3280-7.
- [8] Teixeira P F D S, Dos Santos P B, Pazos-Moura C C. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome [J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2020, 11: 2042018820917869.
- [9] Ferrannini E, Iervasi G, Cobb J, et al. Insulin resistance and normal thyroid hormone levels: prospective study and metabolomic analysis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 312 (5): E429-36.
- [10] Ma S, Jing F, Xu C, et al. Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltrans-

- ferase 3[J]. Sci Rep, 2015, 5:7633.
- [11] Felske D, Gagnon A, Sorisky A. Interacting effects of TSH and insulin on human differentiated adipocytes[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(9): 681-5.
- [12] Bjergved L, Jørgensen T, Perrild H, et al. Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study [J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93515.
- [13] Dos Santos P B, Gertrudes L N, Conceição F L, et al. Effects of metformin on TSH levels and benign nodular goiter volume in patients without insulin resistance or iodine insufficiency [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019,10:465.
- [14] Sinha R A, Singh B K, Yen P M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism [J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 259-69.

Correlation between thyroid stimulating hormone level and metabolic syndrome in subclinical hypothyroidism in a district of Hefei City

Miao Xi, Wang Xiaoyu, Ma Lishuang, Xu Murong, Zhao Xiaotong, Wang Youmin, Chen Mingwei (Dept of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the correlation between thyroid stimulating hormone (TSH) level and metabolic syndrome (MS) in subclinical hypothyroidism (SCH) in a district in Hefei City. Methods Using the method of cluster sampling survey, according to the inclusion and exclusion criteria, 2 628 permanent residents aged over 18 years (living time≥5 years) in a district of Hefei City were enrolled. Based on the the thyroid function, subjects were divided into SCH group and normal thyroid function group (control group); According to MS diagnostic criteria, they were divided into MS group and non-MS group; According to the trisection of TSH level, SCH group was divided into three subgroups: low TSH level, medium TSH level and high TSH level. The differences of clinical parameters between different groups were compared. Logistic regression analysis was used to investigate the risk of MS in different TSH levels of SCH patients and the independent influencing factors of MS. Receiver operating curve (ROC) was used to explore TSH as a potential biomarker for the diagnosis of MS in SCH patients. Results The detection rate of SCH was 19. 29% (507 / 2 628) and that of MS was 29. 45% (774 / 2 628). Compared with the control group, the detection rate of MS in SCH group was significantly higher (34.91% vs 27. 99%, P = 0. 002); In SCH group, the detection rate of MS increased gradually with the increase of TSH level (trend $\chi^2 = 13.717$, P = 0.001). Compared with the control group, the risk of MS in SCH patients with high TSH level increased by 1.722 times (OR = 1.722, 95% $CI = 1.702 \sim 2.885$, P = 0.009). Multiple logistic regression analysis found that TSH was an independent risk factor for MS (OR = 1.850, 95% CI $1.625 \sim 2.002$). ROC analysis showed that the area under the curve (AUC) of TSH was 0.811 (95% CI 0.696 ~ 0.904), the optimal cutoff point of TSH was 8.76 mIU/L, and the sensitivity and specificity were 87.5% and 73.9% respectively. Conclusion The prevalence of MS in SCH patients increased gradually with the increase of TSH level in Hefei City. TSH is an independent risk factor for MS, and can be used as a diagnostic marker for MS in SCH patients.

Key words subclinical hypothyroidism; metabolic syndrome; thyroid stimulating hormone; influencing factors