

住院糖尿病患者中甲状腺结节的流行病学研究

任婷婷 吴艺捷[△] 朱 珠 林 毅 徐艳红

(上海交通大学附属第一人民医院内分泌科 上海 200080)

摘要 目的 观察住院糖尿病患者中甲状腺结节的患病率,探讨二者间潜在的关系。方法 于 2008 年 8 月~2011 年 12 月间对上海交通大学附属第一人民医院南院因糖尿病收治入院的全部患者进行甲状腺相关病史收集、血清甲状腺激素检测及超声波检查,以筛查甲状腺结节。结果:在收治的 660 例糖尿病患者中,住院期间发现并诊断合并有甲状腺结节患者为 221 例,患病率为 33.5%。进一步分析糖尿病患者临床特征与甲状腺结节关系,男性为 29.8%,女性为 38.4%,明显高于男性患者,二者相比差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病患者甲状腺结节患病率有随年龄增长而升高的趋势,与 ≤ 30 岁年龄组相比,年龄 51 岁~70 岁组及 ≥ 70 岁组结节患病率均明显升高,差异有统计学意义(41.1%, 37.6% 15.4%, 均 $P<0.05$)。1 型糖尿病患者甲状腺结节患病率为 24.1%,2 型糖尿病中为 35.3%,高于 1 型糖尿病,差异有统计学意义($P<0.05$)。糖尿病患者中,不同体重指数、病程、治疗方法组中甲状腺结节患病率相互比较均无明显差异性(均 $P>0.05$)。结论 住院糖尿病患者中甲状腺结节患病率较高,尤其是女性、较大年龄及 2 型糖尿病患者更为突出,临床上有必要对这些患者进行甲状腺结节的筛查。

关键词 糖尿病 甲状腺结节 患病率

中图分类号 R581.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)15-2896-05

Investigation on Epidemiological Characteristics of Thyroid Nodules in Hospitalization of Diabetic Patients

REN Ting-ting, WU Yi-jie[△], ZHU Zhu, LIN Yi, XU Yan-hong

(Department of Endocrinology, Affiliated First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080)

ABSTRACT Objective: To investigate the prevalence of thyroid nodules in hospitalized patients with diabetes, and evaluate the relationship between diabetes and thyroid nodules. **Methods:** Diabetic patients who visited south hospital of Shanghai Jiaotong University Affiliated First People's Hospital between August 2008 and December 2011 were chosen for thyroid nodules by collecting the medical history about thyroid, determining the serum thyroid hormone and ultrasound. **Results:** A total of 660 diabetic patients were screened, 33.5% (221/660) of them were identified to suffer from thyroid nodules. Through analyzing the relationship between clinical features of diabetic patients and thyroid nodules, the prevalence rate of thyroid nodules was 29.8% in male patients, and 38.4% in female patients, which was more common in female than in male ($P<0.05$). The prevalence rate of thyroid nodules increased with age, compared with the patients who were under 30 years of age, the prevalence rate of thyroid nodules was significantly higher in the diabetic patients aged between 50 and 70 years, and over 71 years (41.1%, 37.6% 15.4%, all $P<0.05$). The prevalence rate of thyroid nodules was higher in the type 2 diabetic patients than the type 1 diabetic patients (35.3% 24.1%, $P<0.05$). The prevalence rate of thyroid nodules had no significant difference among the BMI, duration of disease, treatment, in diabetic patients (all $P>0.05$). **Conclusions:** The prevalence of thyroid nodules in hospitalization of diabetic patients is high, thyroid nodules should be screened, especially in the female diabetic patients, elder diabetic patients or the type 2 diabetes patients.

Key words: Diabetes mellitus; Thyroid nodules; Prevalence

Chinese Library Classification(CLC): R581.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)15-2896-05

前言

甲状腺结节与糖尿病均为临床上常见的内分泌疾病,近年来不少研究报道二者的患病率呈上升趋势。甲状腺结节多数为良性,仅少数为恶性,虽然二者早期临床上无明显特异性症状,但治疗及预后却截然不同^[1,2]。糖尿病是一种多种因素所导致的全身性代谢性疾病,可导致患者包括甲状腺激素等多种激素分

泌异常,国内外研究发现糖尿病人群中甲状腺疾病的发生率明显增高,糖尿病患者合并甲状腺异常的表现形式多种多样^[3,4]。同时一些学者还发现,2 型糖尿病患者中甲状腺结节患病率明显高于健康人群^[5]。因此,本研究对一组本院住院糖尿病患者进行了筛查,观察住院糖尿病患者中甲状腺结节的患病率,并进一步分析糖尿病患者临床特征与甲状腺结节的相关性,探讨二者间潜在的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

全部研究对象为 2008 年 8 月~2011 年 12 月间在我院南

作者简介: 任婷婷(1985),女,硕士研究生,电话:13817784868,

E-mail:tingtingren0506@126.com

△通讯作者: 吴艺捷, E-mail:drwuyijie@gmail.com

(收稿日期 2012-03-08 接受日期 2012-03-31)

内分泌科以糖尿病收治入院的患者,共收治 660 例患者。所有糖尿病患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,入院前均无甲状腺疾病史。

1.2 方法

1.2.1 甲状腺功能检测 所有患者均过夜禁食 12 小时后,清晨空腹抽取肘静脉血,分离血清后置于 -20°C 备检。血清 FT3、FT4 检测采用放射免疫法 (RIA),试剂盒购自法国 Immunotech 公司,正常参考值依次为 FT3 $2.5\sim 5.8\text{ pmol/L}$, FT4 $11.5\sim 23.0\text{ pmol/L}$ 。血清 TSH 检测采用免疫荧光分析法 (IFMA),试剂盒购自天津协和医药科技有限公司,参考值为 $0.25\sim 4.0\text{ mIU/L}$ 。血清甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 和促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 测定采用放射免疫法,试剂盒购自英国 RSR 公司,参考值依次为 $0\sim 15\text{ IU/mL}$ 和 $1\sim 10\text{ IU/L}$ 。以上各项批内、批间变异系数均 $<10\%$ 。

1.2.2 甲状腺超声波检查 由超声科医师完成全部患者的甲状腺超声检查,采用仪器为美国 ATL 公司 HDI5000 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为 $5\sim 12\text{ MHz}$,患者取仰卧位,充分暴露颈部,常规探查甲状腺两侧腺体及峡部,观察甲状腺内部回声,如有结节存在,测量结节大小及性质。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件对原始数据进行统计分析。结果计数参数的两样本间差异的比较用 χ^2 检验、 χ^2 校正检验或 Fisher's 确切概率检验。 $P<0.05$ 认为有统计学意义,对统计学有意义指标并采用相对危险度 (RR) 及 95% 置信区间 (95% CI)

表示。

2 结果

2.1 糖尿病患者中甲状腺结节的患病率

2008 年 8 月~2011 年 12 月间在我院南院共收治 660 例糖尿病患者,男性 379 例,女性 281 例,年龄 19 岁~89 岁,平均年龄 54.8 ± 14.3 岁,病程 2 天~40 年,平均病程 66.8 ± 74.5 月。包括 1 型糖尿病患者 83 例,年龄 20 岁~82 岁,平均年龄 44.1 ± 14.4 岁,2 型糖尿病患者 570 例,年龄 19 岁~89 岁,平均年龄 56.5 ± 13.5 岁,妊娠期糖尿病患者 1 例,年龄 26 岁,其他类型糖尿病患者 6 例,年龄 28 岁~62 岁,平均年龄 48.3 ± 14.5 岁。

糖尿病入院的 660 例患者中,发现合并有甲状腺结节患者为 221 例,患病率为 33.5% (221/660)。对结节的性状进行了分析,结果见表 1。其中,按结节数量区分,单一结节 97 例,多发结节 124 例;按结节大小区分,直径 $\leq 1\text{ cm}$ 结节 157 例,直径 $> 1\text{ cm}$ 结节 64 例;按结节性质区分,实性结节 194 例,囊性结节 4 例,囊实性结节 23 例;按甲状腺功能区分:甲功正常 173 例,甲亢 3 例,亚甲亢 4 例,甲减 3 例,亚甲减 20 例,单纯 TPOAb 异常 18 例。其中,221 例甲状腺结节患者中,58 例患者入院后行甲状腺细针穿刺细胞学检查 (FNAC),细胞病理学分型包括:良性结节 54 例,甲状腺乳头状癌 (PTC) 4 例 (均为 2 型糖尿病患者)。

表 1 甲状腺结节性状及甲状腺功能 (%)
Table 1 The characters of thyroid nodules and thyroid function (%)

Group		N	Constituent ratio %
Nodule number	Single	97	43.9
	Multiple	124	56.1
Diameter of the nodule	$\leq 1\text{ cm}$	157	71.0
	$> 1\text{ cm}$	64	29.0
Nodule nature	Solid	194	87.8
	Cystic	4	1.8
	Mixed	23	10.4
Thyroid function	Normal	173	78.3
	Hyperthyroidism	3	1.4
	Subclinical Hyperthyroidism	4	1.8
	Hypothyroidism	3	1.4
	Subclinical Hypothyroidism	20	9.0
	TPOAb positive	18	8.1

2.2 甲状腺结节患病率与糖尿病患者一般临床特征关系

2.2.1 性别 660 例糖尿病患者中,男性 379 例,甲状腺结节患病率为 29.8%,女性 281 例,甲状腺结节患病率为 38.4%,高于男性患者,差异有统计学意义 ($\chi^2=5.382, P<0.05$),女性糖尿病患者患甲状腺结节的危险度 RR=1.140, 95% CI:1.018-1.277;

2.2.2 年龄 表 2 可见,糖尿病患者在四组不同年龄阶段中甲状腺结节患病率有差异性 ($\chi^2=24.146, P<0.01$),结节患病率随年龄增长而有升高的趋势。与 ≤ 30 岁年龄组相比,年龄 51 岁~70 岁组及 ≥ 70 岁组结节患病率均明显升高,差异有统计学意义 ($\chi^2=9.702, 6.353$, 均 $P<0.05$),RR 依次为 1.436, 1.357, 95% CI

依次为 1.221-1.689, 1.103-1.669, 可见, 年龄 51 岁 ~70 岁组危险性高于 70 岁以上组。而与 ≤ 30 岁年龄组相比, 31~50 岁组甲状腺结节患病率并无明显差异性 ($X^2=1.237, P>0.05$)。

2.2.3 BMI 按 BMI<18.5 kg/m², 18.5~23.9 kg/m²(体重正常), ≥

24.0 kg/m² 进行分组, 不同 BMI 组间相互比较, 差异无统计学意义 ($X^2=2.676, P>0.05$), 表 2 可见, 当 BMI≥ 24.0 kg/m² 时, 其甲状腺结节患病率稍高于体重正常组 (35.0% 32.8%), 但二者相互比较, 差异无统计学意义 ($X^2=0.324, P>0.05$)。

表 2 甲状腺结节与糖尿病患者临床特征关系 [% (n)]

Table 2 The relationship between the Prevalence of thyroid nodules and clinical features of diabetic patients [% (n)]

Clinical features		N	Thyroid nodules Prevalence % (n)
Gender	Male	379	29.8 (113)
	Female	281	38.4 (108) ^a
Age	≤ 30 years	39	15.4 (6)
	31~50 years	209	23.4 (49)
	51~70 years	319	41.1 (131) ^b
	≥ 70 years	93	37.6 (35) ^c
BMI	<18.5	33	21.2 (7)
	18.5~23.9	247	32.8 (81)
	≥ 24.0	380	35.0 (133)

注: 与男性相比 male, ^a $P<0.05$, 与 ≤ 30 岁相比 under 30 years of age, ^b $P<0.05$, ^c $P<0.05$ 。

2.3 甲状腺结节与糖尿病患者病史的关系

2.3.1 病程 病程 ≤ 1 年、1~10 年、11~20 年、>20 年病程甲状腺结节患病率依次为 29.1%, 35.5%, 35.0%, 60.0%, 四组间相互比较统计学无明显差异性 ($X^2=5.842, P>0.05$), 见表 3。

2.3.2 糖尿病类型 按照糖尿病类型不同分为 1 型、2 型、妊娠期糖尿病及其他类型糖尿病。表 3 可见, 1 型糖尿病甲状腺结节患病率为 24.1%, 2 型糖尿病为 35.3%, 高于 1 型糖尿病, 差异明显 ($X^2=4.035, P<0.05$), 2 型糖尿病发生甲状腺结节的相

对危险度 RR = 1.172, 95% CI: 1.024-1.343。在本组研究对象中, 妊娠期糖尿病及其他类型糖尿病中, 均无甲状腺结节患者。

2.3.3 治疗方法 表 3 可见, 与单纯口服药物治疗组相比较, 单纯皮下注射胰岛素及胰岛素类似物组、口服药物及胰岛素联合治疗组中, 甲状腺结节患病率无明显差异性 ($X^2=2.478, 0.77, P>0.05$), 单纯胰岛素及类似物治疗组与联合口服药物及胰岛素治疗组二者间甲状腺结节患病率比较, 差异不明显 ($X^2=2.424, P>0.05$)。

表 3 甲状腺结节与糖尿病病史的关系 [% (n)]

Table 3 The relationship between the prevalence of thyroid nodules and medical histories of diabetic patients [% (n)]

Medical histories		N	Thyroid nodules Prevalence % (n)
Duration of disease	≤ 1 years	237	29.1 (69)
	1~10 years	296	35.5 (105)
	11~20 years	117	35.0 (41)
	>20 years	10	60.0 (6)
Types of diabetes	T1DM	83	24.1 (20)
	T2DM	570	35.3 (201)*
	GDM	1	0 (0)
	Other specific types	6	0 (0)
Treatment	Oral hypoglycaemic drugs	151	36.4 (55)
	Subcutaneous insulin or insulin analog	190	28.4 (54)
	Joint oral drug and subcutaneous insulin or insulin analog	319	35.1 (112)

注: 与 1 型糖尿病相比 T1DM, * $P<0.05$ 。

3 讨论

甲状腺结节在临床上十分常见, 流行病学调查显示, 在碘

充足的地方,约5%的女性及1%的男性可通过触诊发现甲状腺结节^[6],目前,随着高分辨率超声在临床上的应用,甲状腺结节的检出率得到了提高。糖尿病作为一种全身性代谢紊乱综合征,可导致甲状腺激素等多种内分泌激素异常分泌,此外胰岛素还是一种生长因子,可诱导多种细胞包括甲状腺细胞的生长及增殖^[7,8],进而引起甲状腺功能及结构的异常。近年来发现,糖尿病患者中甲状腺疾病的发生率明显增高,糖尿病患者合并甲状腺异常的表现形式多种多样,而临床上合并甲状腺结节情况亦十分常见^[3,5]。本研究660例研究对象,均因糖尿病就诊,患者入院前既无甲状腺疾病史,也无相应临床症状,入院后行甲状腺功能及甲状腺彩超检查,结果发现660例患者中甲状腺结节患病率为33.5%,表明在糖尿病患者中合并甲状腺结节者较多,因此糖尿病患者应当重视甲状腺结节的筛查。

既往研究中指出,在一般人群中,甲状腺结节多好发于女性,且患病率可随年龄增长而不断增高^[6,9]。本研究也观察到,糖尿病患者中,女性患者同样更容易合并甲状腺结节,患病率为38.4%,明显高于男性($P<0.05$)。比较 ≤ 30 岁、31~50岁组、51岁~70岁组及 ≥ 70 岁组四组不同年龄阶段中甲状腺结节患病率有差异性($P<0.01$),且甲状腺结节患病率随年龄增长而有升高的趋势,其中年龄51岁~70岁及 ≥ 70 岁年龄阶段结节患病率均明显升高,因此应注意女性及年龄较大糖尿病患者中甲状腺结节的筛查。

国外有研究发现甲状腺体积与肥胖相关,可随着BMI值的增大而增大^[9,10],然而对甲状腺结节患病率与患者BMI的研究还较少,在Cappelli等^[11]的研究中,以108例女性肥胖患者为观察对象,结果发现女性肥胖患者中发生甲状腺结节危险性较低($OR=0.294, 95\% CI:0.206-0.382$)。本组研究观察了糖尿病患者BMI指数对甲状腺结节患病率的影响,结果提示当 $BMI \geq 24.0 kg/m^2$,其甲状腺结节患病率仅稍高于体重正常组(35.0% 32.8%),但统计学差异并不明显($P>0.05$)。因此,根据目前研究结果,BMI并未提高糖尿病患者甲状腺结节患病的危险性,但仍需更多研究来支持。

进一步探讨甲状腺结节与糖尿病患者病史的关系,本研究发现,2型糖尿病患者甲状腺结节患病率明显高于1型糖尿病患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Junik等^[9]发现2型糖尿病患者中甲状腺结节患病率高于健康人群[比数比(OR)=4.18,95% $CI:2.02-8.66$],而1型糖尿病患者中甲状腺结节患病率与对照组相比差异并不明显,该研究进一步指出,因尿碘与糖尿病及糖化血红蛋白均相关,2型糖尿病患者中可能存在相类似的因素来导致患者甲状腺结节的发生。还有学者分析到,由于存在胰岛素抵抗患者不能持续维持高胰岛素血症状态,最终发展为2型糖尿病,而胰岛素抵抗本身又可促进患者甲状腺结节的发生^[12]。Völzke等^[13]通过对224例1型糖尿病患者及3481例非糖尿病患者调查研究,发现1型糖尿病可提高甲状腺疾病,尤其是自身免疫性疾病的风险,但却可以降低甲状腺结节的危险。因此,依据目前研究结果,糖尿病患者中,尤其是2型糖尿病患者更应重视甲状腺结节的筛查,及早行甲状腺功能及甲状腺彩超检查,以明确是否合并有甲状腺结节存在。

糖尿病患者病程长短及治疗方法对甲状腺结节患病率的

影响,目前国内外研究还较少。对此,本组研究观察了病程 ≤ 1 年、1~10年、11~20年及 >20 年四组中甲状腺结节的患病情况,其患病率依次为29.1%,35.5%,35.0%,60.0%,当病程 >1 年时,甲状腺结节患病率较前升高,但四组间相互比较无统计学差异($P>0.05$)。既往有学者认为胰岛素及胰岛素类似物可促进小鼠甲状腺细胞及人甲状腺滤泡状癌细胞的增殖^[14]。而在本组研究中,按照糖尿病治疗方法不同将患者分为三组,其中单纯皮下注射胰岛素及胰岛素类似物组、口服药物及胰岛素联合治疗组分别与单纯口服药物治疗组相比较,结节患病率无明显差异性($P>0.05$),且单纯胰岛素及类似物治疗组与联合口服药物及胰岛素治疗组二者间结节患病率比较,差异亦不明显($P>0.05$)。因此,本研究结果提示糖尿病患者病程长短与不同治疗方法与甲状腺结节患病并无明显关联性,然而存有争议的地方仍值得更深入的研究来证实。

糖尿病是多种肿瘤的危险因素,包括前列腺癌、胰腺癌、肝癌和乳腺癌等^[15,16,17]。Aschebrook-Kilfoy等^[18]十年的随访研究发现,糖尿病还可以增加分化型甲状腺癌的危险性,其中女性糖尿病患者合并甲状腺滤泡状癌危险度高于乳头状癌(1.92 1.25)。然而也有一些学者提出不同的观点,Kitahara等^[19]则认为糖尿病与提高甲状腺癌的危险度并无明显关联性($OR=1.08, 95\% CI:0.83-1.40$)。本组研究中,有58例糖尿病合并甲状腺结节患者行FNAC检查,其中4例为PTC患者,均为2型糖尿病患者。但由于在本组中并未对全部结节患者进行FNAC检查,故暂不能说明糖尿病分型不同对甲状腺癌患病率的影响,而糖尿病是否能提高甲状腺癌风险还有待于进一步研究。尽管如此,由于良恶性结节性质不同,其治疗及预后也截然不同,因此合并有甲状腺结节患者如果怀疑为恶性结节,仍有必要行进一步检查,明确结节性质。

综上所述,本研究结果提示在糖尿病患者中,甲状腺结节患病率较高,且有甲状腺癌病例的检出,虽然尚不能明确糖尿病是否能增加甲状腺癌的风险,但在有条件情况下应对糖尿病患者行甲状腺结节筛查,尤其是女性、年龄较大及2型糖尿病患者,临床上应给予更多的关注,必要时还需要行FNAC等检查以明确结节性质。

参考文献 (References)

- [1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009,19:1167-1214
- [2] 施秉银. 积极推进我国甲状腺结节和肿瘤诊治的规范化[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010,26:833-834
Shi Bing-yin. Standardization of management of thyroid nodule and cancer should be vigorously implemented [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2010,26:833-834
- [3] 高建勤,张晶,季宇,等. 1255例住院2型糖尿病患者甲状腺疾病患病率分析[J]. *临床内科杂志*, 2011,28:600-602
Gao Jian-qin, Zhang Jing, Ji Yu, et al. The prevalence study of thyroid disease in 1255 diabetes inpatients [J]. *J Clin Intern Med*, 2011,28:600-602
- [4] Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The Interface between thyroid and diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol*, 2011,75:1-9

- [5] Junik R, Kozinski M, Debska-Kozinska K. Thyroid ultrasound in diabetic patients without overt thyroid disease [J]. *Acta Radiol*, 2006, 47:687-691
- [6] 于晓会, 单忠艳. 甲状腺结节的病因与流行病学趋势[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18:800-802
Yu Xiao-hui, Shan Zhong-yan. Etiology and epidemiological trend of thyroid nodule[J]. *Chin J Bases Clin General Surg*, 2011, 8:800-802
- [7] Lambadiari V, Mitrou P, Maratou E, et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2011, 39:28-32
- [8] Sponziello ML, Bruno R, Durante C, et al. Growth factor receptors gene expression and Akt phosphorylation in benign human thyroid nodules are unaffected by chronic thyrotropin suppression[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43:22-25
- [9] Guth S, Theune U, Aberle J, et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39:699-706
- [10] Ayturk S, Gursoy A, Kut A, et al. Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161:599-605
- [11] Cappelli C, Pirola I, Mittenpergher F, et al. Morbid Obesity in Women is Associated to a Lower Prevalence of Thyroid Nodules[J]. *Obes Surg*, 2012, 22:460-464
- [12] Rezzó nico J, Rezzó nico M, Pusiol E, et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2011, 9:69-75
- [13] Völzke H, Krohn U, Wallaschofski H, et al. The spectrum of thyroid disorders in adult type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23:227-233
- [14] Müller K, Weidinger C, Fühner D. Insulin glargine and insulin have identical effects on proliferation and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signalling in rat thyrocytes and human follicular thyroid cancer cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53:1001-1003
- [15] Noto H, Osame K, Sasazuki T, et al. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan [J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24:345-353
- [16] Lam EK, Batty GD, Huxley RR, et al. Associations of diabetes mellitus with site-specific cancer mortality in the Asia-Pacific region [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22:730-738
- [17] Atchison EA, Gridley G, Caneon JD, et al. Risk of cancer in a large cohort of U. S. veterans with diabetes [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128: 635-643
- [18] Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study[J]. *Thyroid*, 2011, 21:957-963
- [19] Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23: 463-471

(上接第 2939 页)

- Yu Ying-cong, Shi Jian-min. The research of inhibitory mechanism of the lactobacilli on *Helicobacter pylori* [J]. *Clinical Focus*, 2003, 18 (20):1194-1195
- [9] 龙敏, 龙北国, 别平华, 等. 人嗜酸乳杆菌对幽门螺杆菌的体外拮抗作用[J]. *世界华人消化杂志*, 2000, 8(9):1061-1062
Long Min, Long Bei-guo, Bie ping-hua, et al. The Antagonistic effect of The man *Lactobacillus acidophilus* on *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2000, 8(9):1061-1062
- [10] Yi cui, Chun-Lian Wang, Xiao-Wei Liu, et al. Two stomach-originated lactobacillus strains improve *Helicobacter pylori* infected murine gastritis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2010, 16(4): 445-452
- [11] 王玉兰, 吴燕川, 沙中芬. 幽门螺杆菌临床检测方法的比较[J]. *首都医科大学学报*, 2006, 3:408-409
Wang Yu-lan, Wu Yan-chuan, Sha Zhong-fen. Comparison of commonly used clinical methods for the detection of *H. pylori* [J]. *Journal of Capital University of Medical Sciences*, 2006, 3:408-409
- [12] Valeur N, Engel P, Carbajal N, et al. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70(2):1176-1181
- [13] Cocco M, Lievin V, Bemet-Camard M F, et al. Antimicrobial Agents Chemother [J]. 1997, 41:1046-1052
- [14] Roos S, Engstrand, L, Jonsson H, et al. *Lactobacillus gastricus* sp. nov., *Lactobacillus antri* sp. nov., *Lactobacillus kalixensis* sp. nov. and *Lactobacillus ultunensis* sp. nov., isolated from human stomach mucosa [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2005, 55: 77-82
- [15] K.A Ryan, T. Jayaraman, P. Daly, et al. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach [J]. *The Society for Applied Microbiology*, 2008, 47:269-274
- [16] Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic model [J]. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93:2097-2101
- [17] Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, et al. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2004, 70: 518-526
- [18] Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avistzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49: 1095-1102
- [19] Bhatia S, Kochar N, Abraham P, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *campylobacter pylori* in vitro [J]. *J clin microbial*, 1989, 27:2328-2330
- [20] Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro [J]. *Curr Microbiol*, 2001, 42:39-44
- [21] Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (johnsonii) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans [J]. *Digestion* 1999, 60: 203-209