

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.13.020

桥本氏病合并甲状腺乳头状癌患者血清甲状腺相关激素水平的变化及意义*

徐 鲲 高国宇 任 明 张传灼 谢晓东 陈 晨[△]

(南京中医药大学附属医院 普外科 江苏 南京 210000)

摘要 目的:探究桥本氏病(HT)合并甲状腺乳头状癌(PTC)患者血清甲状腺相关激素水平的变化及意义。**方法:**对我院 148 例 HT 患者的临床资料进行回顾性分析,根据其是否合并 PTC 分为 HT 合并 PTC 组($n=68$)和单纯 HT 组($n=80$)。比较两组患者性别、年龄及血清促甲状腺激素(TSH)、甲状腺功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、抗甲状腺抗体[甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]水平等临床资料差异,分析血清 TSH 水平变化及意义。**结果:**HT 合并 PTC 组患者男性比例、年龄、病程及血清 TSH 水平均大于单纯 HT 组,血清 TGAb、TPOAb 水平则均小于单纯 HT 组($P<0.05$);血清 FT3、FT4 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。HT 合并 PTC 患者组血清 TSH >4.2 mIU/L 患者占比高于血清 TSH 正常组($P<0.05$)。血清 TSH >4.2 mIU/L 患者中 HT 合并 PTC 患者的占比大于血清 TSH 水平正常的患者($P<0.05$)。HT 合并 PTC 患者中,血清 TSH 水平 >4.2 mIU/L 患者中央区淋巴结转移发生率高于血清 TSH 水平正常患者($P<0.05$);血清 TSH >4.2 mIU/L 与血清 TSH 正常患者多灶癌发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**HT 患者血清 TSH 水平升高可能促进其甲状腺组织癌变,HT 合并 PTC 患者血清 TSH 水平升高可能促进其中央区淋巴结转移。

关键词:桥本氏病;甲状腺乳头状癌;促甲状腺激素;甲状腺组织癌变;淋巴结转移

中图分类号:R581;R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1679-6273(2019)13-2490-04

Changes and Significance of Serum Thyroid Related Hormones Levels in Patients with Hashimoto Thyroiditis Complicated with Papillary Thyroid Carcinoma*

XU Kun, GAO Guo-yu, REN Ming, ZHANG Chuan-zhuo, XIE Xiao-dong, CHEN Chen[△]

(Department of General Surgery, Affiliated Hospital of nanjing University of TCM, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the changes and significance of serum thyroid hormones levels in patients with Hashimoto thyroiditis (HT) complicated with papillary thyroid carcinoma (PTC). **Methods:** The clinical data of 148 patients with HT in our hospital were retrospectively analyzed. According to whether they were complicated with PTC or not, they were divided into HT with PTC group ($n=68$) and simple HT group ($n=80$). The clinical data of gender, age, and levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH), thyroid function indicators [free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4)] and anti-thyroid antibody [thyroglobulin antibody (TGAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb)] were compared between the two groups. The changes and significance of serum TSH level were analyzed. **Results:** The proportion of male, age, disease duration and serum TSH level in HT with PTC group were higher than those in the simple HT group while the levels of TGAb and TPOAb were lower than those in simple HT group ($P<0.05$). There was no significant difference in the serum levels of FT3 and FT4 ($P>0.05$). The proportion of patients with serum TSH >4.2 mIU/L in HT with PTC group was greater than that in normal serum TSH group ($P<0.05$). The proportion of patients with HT and PTC among patients with serum TSH >4.2 mIU/L was greater than that among patients with normal serum TSH ($P<0.05$). In HT patients with PTC, the incidence rate of lymph node metastasis in central area in patients with serum TSH level >4.2 mIU/L was higher than that in patients with normal serum TSH ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of multifocal cancer between patients with serum TSH >4.2 mIU/L and patients with normal serum TSH ($P>0.05$). **Conclusions:** Elevated serum TSH level in HT patients may promote thyroid tissue carcinogenesis, and increased serum TSH level in patients with HT and PTC may promote lymph node metastasis in central area.

Key words: Hashimoto thyroiditis; Papillary thyroid carcinoma; Thyroid stimulating hormone; Thyroid tissue carcinogenesis; Lymph node metastasis

Chinese library classification: R581; R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)13-2490-04

* 基金项目:江苏省中医药科技项目(YB2017013);江苏省中医院科技项目(Y16037)

作者简介:徐鲲(1976-),男,硕士,副主任医师,主要研究方向:甲状腺疾病外科治疗,电话:13813944643, E-mail: xukunng@163.com

[△] 通讯作者:陈晨,男,硕士,主要研究方向:普外科疾病

(收稿日期:2018-11-24 接受日期:2018-12-18)

前言

桥本氏病(Hashimoto thyroiditis, HT)是一种常见慢性自身免疫性甲状腺疾病,我国 HT 发病率约为 0.4%~1.5%,女性 3~4 倍于男性,可引起淋巴细胞浸润、间质纤维化、萎缩等病变,导致甲状腺组织受损^[1,2]。甲状腺癌(TC)是常见头颈部恶性肿瘤,其中甲状腺乳头状癌(PTC)约占 70%~80%^[3,4]。相关研究显示 HT 患者中 TC 发生率约为其他甲状腺疾病的 3 倍,PTC 发病率可达 30%~50%^[5,6],提示 HT 可能增加了 PTC 发生风险。HT 致甲状腺功能减退,血清 TSH 水平升高,血清 TSH 水平变化可能对 HT 患者 PTC 的发生、进展有一定影响^[7,8]。本研究主要观察和比较了单纯 HT 患者与 HT 合并 PTC 患者临床资料的差异,探讨血清 TSH 水平变化与甲状腺组织癌变及多灶癌、中央区淋巴转移发生的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

对 2015 年 1 月至 2018 年 6 月我院收治的 148 例 HT 患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:经病理检查确诊为 HT 或 HT 合并 PTC 者;18≤ 年龄≤ 75 岁者;无远处转移者。排除标准:合并其他恶性肿瘤者;有头颈部放疗史者;临床资料不

全者。根据其是否合并 PTC 分为 HT 合并 PTC 组(n=68)和单纯 HT 组(n=80)。两组患者临床资料见表 1。

1.2 方法

收集两组患者性别、年龄及血清促甲状腺激素(TSH)、甲状腺功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、抗甲状腺抗体[甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)]水平等临床资料,探讨血清 TSH 水平变化与甲状腺组织癌变及多灶癌、中央区淋巴转移发生的相关性。(血清 TSH 水平正常范围:0.2~4.2 mIU/L)。

1.3 统计学分析

数据分析用 SPSS 19.0 软件处理,计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

HT 合并 PTC 组患者男性比例、年龄、病程及血清 TSH 水平平均大于单纯 HT 组,血清 TGAb、TPOAb 水平则均小于单纯 HT 组($P<0.05$);血清 FT3、FT4 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料的比较[例(%), $\bar{x}\pm s$]
Table 1 Comparison of the clinical data between two groups [n (%), $\bar{x}\pm s$]

Items	HT with PTC group(n=68)	Simple HT group(n=80)	χ^2/t	P
Gender(male/female)	21/47	13/67	4.447	0.035
Age(years old)	50.58 $\pm$ 9.71	46.09 $\pm$ 8.52	2.996	0.003
disease duration(year)	2.81 $\pm$ 0.44	2.62 $\pm$ 0.37	2.854	0.005
TSH(mIU/L)	3.77 $\pm$ 0.72	3.39 $\pm$ 0.68	3.298	0.001
FT3(pmol/L)	2.26 $\pm$ 0.44	2.34 $\pm$ 0.46	1.076	0.284
FT4(pmol/L)	11.96 $\pm$ 2.38	12.21 $\pm$ 2.45	0.627	0.532
TGAb(IU/mL)	159.12 $\pm$ 32.71	348.71 $\pm$ 51.34	26.251	0.000
TPOAb(IU/mL)	274.14 $\pm$ 48.54	486.58 $\pm$ 81.43	18.849	0.000

2.2 血清 TSH>4.2 mIU/L 对 HT 患者合并 PTC 情况的影响

所有 148 例患者中,血清 TSH>4.2 mIU/L 者 35 例,正常者 113 例。HT 合并 PTC 患者于中,血清 TSH>4.2 mIU/L 患者

的占比大高于单纯 HT 其于血清 TSH 正常患者($P<0.05$)。血清 TSH>4.2 mIU/L 患者中 HT 合并 PTC 患者的占比大于血清 TSH 水平正常的患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 血清 TSH>4.2 mIU/L 对 HT 患者合并 PTC 情况的影响[例(%)]
Table 2 Effect of serum TSH>4.2 mIU/L on HT patients with PTC [n(%)]

Items	HT with PTC	Simple HT	χ^2	P
Serum TSH>4.2mIU/L	22(32.35)	13(16.25)	5.279	0.022
Normal serum TSH	46(67.65)	67(83.75)		
χ^2		5.279		
P		0.022		

2.3 血清 TSH>4.2 mIU/L 对 HT 合并 PTC 患者多灶癌发生的影响

68 例 HT 合并 PTC 患者中,血清 TSH>4.2 mIU/L 者 22 例,正常者 46 例。血清 TSH>4.2 mIU/L 与血清 TSH 正常患者

多灶癌发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 血清 TSH >4.2 mIU/L 对 HT 合并 PTC 患者多灶癌发生的影响[例(%)]

Table 3 Effect of serum TSH >4.2 mIU/L on the occurrence of multifocal cancer in patients with HT and PTC [n(%)]

Items	Multifocal cancer		χ^2	P
	With	Without		
Serum TSH >4.2 mIU/L	7(31.82)	15(68.18)	0.091	0.763
Normal serum TSH	13(28.26)	33(71.74)		

2.4 血清 TSH >4.2 mIU/L 对 HT 合并 PTC 患者中央区淋巴结转移的影响

中央区淋巴结转移发生率显著高于血清 TSH 正常患者($P<0.05$)。见表 4。

HT 合并 PTC 患者中, 血清 TSH 水平 >4.2 mIU/L 患者中

表 4 血清 TSH >4.2 mIU/L 对 HT 合并 PTC 患者中央区淋巴结转移的影响[例(%)]

Table 4 Effect of serum TSH >4.2 mIU/L on central lymph node metastasis in patients with HT and PTC [n(%)]

Items	Central lymph node metastasis		χ^2	P
	With	Without		
Serum TSH >4.2 mIU/L	14(63.64)	8(36.36)	5.026	0.025
Normal serum TSH	16(34.78)	30(65.22)		

3 讨论

HT 的发病机制尚未阐明, 相关研究显示其为甲状腺因某种原因引起抗原性改变或免疫活性细胞突变所致的自身免疫性疾病, 多数患者血清及甲状腺组织中可见 TGA b、TPOAb 等抗甲状腺抗体^[9-11]。HT 致甲状腺功能减退, 血清 TSH 水平升高, 血清 TSH 水平变化可能对 HT 患者 PTC 的发生、进展有一定影响^[12,13]。

本研究中, HT 合并 PTC 组与单纯 HT 组患者性别、年龄、病程及血清 TSH、TGA b、TPOAb 水平差异有统计学意义, 提示上述因素与 HT 患者发生 PTC 密切相关。有报道称, 女性 HT 患者癌变率 28.3% 远低于男性 HT 患者的 44.3%, 且 HT 患者癌变率随时间推移逐年上升^[14], 与本研究基本一致。抗甲状腺抗体 TGA b、TPOAb 则可作为甲状腺自身免疫炎症的标志, 在单纯 HT 患者血清中呈高表达^[15-17]。TSH 则可促进血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、细胞生长因子等与肿瘤生长密切相关细胞因子在甲状腺细胞中的分泌, 诱导新生血管形成和恶性肿瘤细胞生长^[18,19]。且有研究表明 TSH 可能参与恶性肿瘤细胞免疫逃逸过程, 避免肿瘤细胞凋亡^[20,21]。Zayed AA 等^[22]在控制性别及年龄等影响因素后, 发现血清 TSH 水平升高为 HT 患者 PTC 发生的独立危险因素, 可作为 PTC 发生的预测指标。本研究中, HT 合并 PTC 患者于血清 TSH >4.2 mIU/L 患者中占比大于其于血清 TSH 正常患者中占比, 提示 HT 患者血清 TSH 水平升高可能促进其甲状腺组织癌变, 与上述研究基本一致。

对于 HT 合并 PTC 的发病机制, 部分学者认为 HT 与 PTC 有共同的病因, HT 为 PTC 的前期病变^[23,24]。相关研究显示 50% 的 PTC 患者血清中有自身甲状腺抗体, HT 与 PTC 患者血清抗甲状腺抗体均可阳性^[25]。HT 患者抑制性 T 细胞功能降低, 辅助性 T 细胞作用增强, 使 B 细胞分化产生 TGA b、TPOAb 等大

量抗甲状腺抗体, 通过抗体依赖性、NK 细胞介导的细胞毒作用造成甲状腺细胞损伤, 使 TSH 升高, 腺体内生长的纤维组织分离, 残存上皮组织表现为结节性增生, 诱发癌变^[26,27]。另有部分学者则认为 HT 患者甲状腺组织受自身免疫作用破坏后最终出现甲状腺机能减退, 反馈性地引起 TSH 分泌增加, 并作用于 TSH 受体使甲状腺滤泡上皮细胞增生活跃, 而致癌变^[28]。两种理论均显示了 TSH 水平升高对甲状腺组织癌变的影响, 与本研究基本一致。此外, 本研究还发现 HT 合并 PTC 患者中血清 TSH 水平 >4.2 mIU/L 患者中央区淋巴结转移发生率大于血清 TSH 正常患者, 提示 HT 合并 PTC 患者血清 TSH 水平升高可能促进其中央区淋巴结转移。Sledde ring MA 等^[29]研究也发现血清 TSH 对滤泡细胞源性 TC 的生长有营养作用, 与淋巴结转移密切相关, 与本研究一致。

综上所述, HT 患者血清 TSH 水平升高可能促进其甲状腺组织癌变, HT 合并 PTC 患者血清 TSH 水平升高可能促进其中央区淋巴结转移, 检测其血清水平对 HT 合并 PTC 诊断、治疗有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer[J]. Curr Opin Oncol, 2015, 27(1): 21-25
- [2] 孙辉, 李芳. 桥本甲状腺炎合并微小癌外科治疗对策[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 511-515
- [3] 梅志丹, 陈晨, 胡章威, 等. 甲状腺癌诊断及预后相关分子标志物的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(18): 3592-3595
- [4] Mintziori G, Adamidou F, Kita M. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: polyglandular hints [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(8): 395
- [5] Rijntjes E, Schomburg L. Oh, no--equations! Reanalysis of the data reveal even stronger associations between Hashimoto's thyroiditis and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2015, 25(1): 141-142

- [6] Paparodis R, Jaume JC. Response to: "Oh, no--equations! Reanalysis of the data reveal even stronger associations between Hashimoto's thyroiditis and differentiated thyroid cancer"[J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 142
- [7] 曾蓉,牛恒,张国桥,等.MCP-1/CCR2 信号轴在甲状腺乳头状癌合并桥本氏甲状腺炎患者中的表达及意义 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(7): 660-667
- [8] Dong LQ, Sun XM, Xiang CF, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillary carcinoma in an adolescent girl: A case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(1): 129-131
- [9] Guastamacchia E, Giagulli VA, Licchelli B, et al. Selenium and Iodine in Autoimmune Thyroiditis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(4): 288-292
- [10] 陈征,董汉华,叶真.合并桥本病的甲状腺乳头状癌的临床研究及外科治疗[J].*临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 12(7): 532-534
- [11] Zeng RC, Jin LP, Chen ED, et al. Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF (V600E) mutation status in papillary thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(10): 19-25
- [12] Kim SJ, Myong JP, Jee HG, et al. Combined effect of Hashimoto's thyroiditis and BRAF (V600E) mutation status on aggressiveness in papillary thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1): 95-101
- [13] Baser H, Ozdemir D, Cuhaci N, et al. Hashimoto's Thyroiditis Does Not Affect Ultrasonographical, Cytological, and Histopathological Features in Patients with Papillary Thyroid Carcinoma [J]. *Endocr Pathol*, 2015, 26(4): 356-364
- [14] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(2): 174-180
- [15] 吴娜,孙丰源,李佳,等.甲状腺相关眼病患者血清 TRAb、TPOAb、TGAb 水平变化及意义[J].*山东医药*, 2015, 24(30): 59-60
- [16] Mandal A, Sahi PK. Hashimoto's Thyroiditis in South Indian Centre: Correspondence[J]. *Indian J Pediatr*, 2016, 83(12-13): 1512-1513
- [17] 范尧夫,刘克冕,张会峰,等.中西医结合治疗桥本甲状腺炎甲状腺功能减退的 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 36(3): 221-224
- [18] Solter D, Solter M. Thyrotropin and thyroid hormone economy in euthyroid Hashimoto's thyroiditis [J]. *Acta Clin Croat*, 2015, 54(1): 52-56
- [19] 茅建娅,王薇,别克扎提,等.甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床病理研究[J].*中国普通外科杂志*, 2016, 25(5): 665-669
- [20] Djurovic J, Stojkovic O, Ozdemir O, et al. Association between FokI, ApaI and TaqI RFLP polymorphisms in VDR gene and Hashimoto's thyroiditis: preliminary data from female patients in Serbia [J]. *Int J Immunogenet*, 2015, 42(3): 190-194
- [21] Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2015, 81(3): 283-287
- [22] Zayed AA, Ali MK, Jaber OI, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for medullary thyroid carcinoma? Our experience and a literature review[J]. *Endocrine*, 2015, 48(2): 629-636
- [23] Borkhuu, Oyungerel, 金山, 等.桥本氏病患者血清促甲状腺激素浓度与其合并甲状腺乳头状癌的相关性研究[J].*中华内分泌外科杂志*, 2016, 10(4): 269-271
- [24] Liu Y, Yun X, Gao M, et al. Analysis of regulatory T cells frequency in peripheral blood and tumor tissues in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2015, 17(4): 274-280
- [25] Ates I, Yilmaz FM, Altay M, et al. The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(6): 791-799
- [26] Popko K, Osińska I, Kucharska A, et al. Cytometric analysis of perforin expression in NK cells, CD8⁺, and CD4⁺ lymphocytes in children with autoimmune Hashimoto's thyroiditis--a preliminary study[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 28(7): 789-792
- [27] Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, et al. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 180(1): 58-69
- [28] 郑旭东. 桥本氏病患者血清促甲状腺激素水平升高对甲状腺组织癌变的影响[J].*实用癌症杂志*, 2018, 33(3): 395-397
- [29] Sleddering MA, Vlasveld LT. Complete resolution of autoimmune thyroiditis after R-CHOP in a patient with thyroid lymphoma[J]. *Neth J Med*, 2015, 73(10): 478-480

(上接第 2462 页)

- [24] Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37 (5): 1161-1170
- [25] Martín JM, Torres C, Cordero P, et al. Bascule syndrome associated with syncopal episodes[J]. *Pediatr Dermatol*, 2018, 35(2): e142-e143
- [26] Muppidi S, Razavi B, Miglis MG, et al. The clinical utility of qualitative electroencephalography during tilt table testing - A retrospective study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(4): 783-786
- [27] Watari M, Nakane S, Mukaino A, et al. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5 (4): 486-492