



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.004
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3878.shtml

· 甲状腺肿瘤专题研究 ·

桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究

伦语, 吴小雨, 辛世杰, 段志泉, 张健

(中国医科大学附属第一医院 血管甲状腺外科, 辽宁 沈阳 110001)

摘要

目的: 探讨桥本甲状腺炎 (HT) 与甲状腺乳头状癌 (PTC) 发病风险及其与 PTC 患者预后的关系。
方法: 回顾性分析 2004—2012 年间 2 478 例于中国医科大学附属第一医院行甲状腺手术的患者资料, 其中 PTC 患者 676 例, 良性结节性甲状腺疾病 (BTND) 患者 1 802 例。比较并分析了两组的合并 HT 情况、甲状腺功能相关指标以及其他影响因素。
结果: 与 BTND 组比较, PTC 组的 HT 合并率、促甲状腺素 (TSH) 水平、以及抗甲状腺球蛋白抗体 (TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 阳性率均明显升高、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT₃) 明显降低 (均 $P < 0.05$), 而性别比例与游离甲状腺素 (FT₄) 水平差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 排除 HT 患者后, PTC 组 TGAb 与 TPOAb 的阳性率仍然高于 BTND 组 (均 $P < 0.05$), 此外, 无论在全组患者还是 HT 患者中, PTC 的比例随 TSH 水平升高而增加; 伴与不伴 HT 的 BTND 患者比较, 前者的男性比例明显减少、TSH 浓度明显升高、FT₃、FT₄ 水平则明显降低 (均 $P < 0.05$); 伴与不伴 HT 的 PTC 患者比较, 前者男性比例明显减少、平均年龄下降、TSH 浓度升高、肿瘤直径减小、肿瘤分期降低 (均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, 合并 HT、高 TSH 水平、男性以及 TGAb 阳性为 PTC 发病的独立危险因素 (均 $P < 0.05$)。
结论: HT 增加 PTC 风险, 其原因可能与 HT 的甲状腺功能减退趋势引起的 TSH 水平升高有关; 但作为自身免疫性疾病, 同时 HT 却可能改善其 PTC 患者的预后。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(5):584-590]

关键词

甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 桥本病; 促甲状腺素
中图分类号: R736.1

Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: a clinical analysis

LUN Yu, WU Xiaoyu, XIN Shijie, DUAN Zhiquan, ZHANG Jian

(Department of Vascular & Thyroid Surgery, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Corresponding author: ZHANG Jian, Email: jianzhang.cmu@aliyun.com

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between Hashimoto's thyroiditis (HT) and risk of papillary thyroid cancer (PTC), and its association with the prognosis of PTC patients.
Methods: The data of 2 478 patients undergoing thyroid surgery in the first affiliated hospital of China Medical University between 2004 and 2012 were retrospectively analyzed. Of them, 676 were PTC patients, and 1 802 were benign thyroid nodular disease (BTND) patients. The incidence of concomitant HT, parameters for thyroid

收稿日期: 2014-02-08; 修订日期: 2014-04-26。

作者简介: 伦语, 中国医科大学附属第一医院住院医师, 主要从事甲状腺疾病基础与临床方面的研究。

通信作者: 张健, Email: jianzhang.cmu@aliyun.com

function tests and other possible influential factors of the two groups of patients were compared and analyzed.

Results: Compared with BTND group, in PTC group, the rate of concomitant HT, level of thyroid stimulating hormone (TSH), and positive rate of thyroglobulin antibodies (TGAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) were significantly increased, but the free triiodothyronine (FT_3) level was significantly increased (all $P < 0.05$), while the sex ratio and free thyroxine (FT_4) level showed no statistical difference (both $P > 0.05$). After exclusion of the HT patients, both TGAb and TPOAb positive rates in PTC group were still higher than those in BTND group (both $P < 0.05$), and in addition, the PTC ratio was elevated with the increase of TSH level in either the entire group of patients or HT patients only. In comparison between the BTND patients with and without HT, the former showed significantly reduced male ratio, significantly increased TSH level and significantly decreased FT_3 and FT_4 levels (all $P < 0.05$). In comparison between the PTC patients with and without HT, the former showed significantly decreased male ratio and average age, and significantly increased TSH level, but reduced tumor size and TNM stage (all $P < 0.05$). Multivariate analysis identified that concomitant HT, high TSH level, male sex and positive TGAb were independent risk factors for PTC (all $P < 0.05$).

Conclusion: HT is associated with an increased risk of PTC, which is probably associated with the increased TSH level induced by the hypothyroid status in HT. However, as an autoimmune disease, it may also be associated with a better prognosis of PTC patients. [Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(5):584-590]

KEYWORDS

Thyroid Neoplasms; Carcinoma, Papillary; Hashimoto Disease; Thyrotropin

CLC number: R736.1

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 在过去 10 年中, 中国以及其他东亚地区的甲状腺癌发病率都有明显的上升趋势^[1-2]。甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 可占到所有甲状腺癌的 70%~80%^[3], 尽管手术治疗 PTC 效果良好, 但疾病本身的发病机制至今尚未完全明确。桥本甲状腺炎 (Hashimoto thyroiditis, HT) 作为一种甲状腺特异性的自身免疫性疾病, 可能与甲状腺癌风险增加相关。HT 的甲状腺功能减退 (甲减) 倾向常可导致血清促甲状腺素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 水平升高, 而其与 PTC 的关系至今仍未明确。

HT 与甲状腺癌的相关性于 1955 年首次提出^[4], 随后亦有若干回顾性研究支持两者之间存在联系^[5-10]。HT 是导致甲减的最常见原因, 常可导致血清 TSH 水平升高。最新研究^[11-15]表明, 即使在正常范围内, 较高的 TSH 水平也与 PTC 的发生和发展相关。笔者认为 HT 可能通过高 TSH 水平而增加了 PTC 的风险, 但是由于诊断标准的不统一, 以现有的研究结果尚不能得出令人信服的结论^[7, 12]。一些研究仅依据甲状腺自身免疫抗体阳性即诊断 HT, 而另一些研究则依据细针穿刺 (fine-needle aspiration,

FNA) 细胞学检查做出诊断, 以上述方法为依据而进行的研究很容易得出具有争议性的结论。

为了克服上述研究的缺陷与不足, 笔者设计了此项研究以探讨 HT 与 PTC 的关系。且本研究探讨了合并 HT 的 PTC 患者血清 TSH 变化情况, 以及 HT 对 PTC 患者预后的影响。为此笔者纳入了大样本的良性结节性甲状腺疾病 (benign thyroid nodular disease, BTND) 患者资料作为对照组, 并尽可能排除了可能影响 TSH 水平的混杂因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究总计回顾了 2004—2012 年间于中国医科大学附属第一医院行甲状腺手术的 3 085 例患者资料, 纳入其中符合标准的 2 478 例, 排除 607 例 (表 1)。纳入标准包括: 初次接受甲状腺手术; 术前未使用过甲状腺素、抗甲状腺药物及碘剂; 除此之外, 甲状腺机能亢进以及亚急性甲状腺炎患者被排除; BTND 患者确诊时间均在 1 年之内。

为了排除可能影响 TSH 水平的混杂因素, 本

研究采用了比国外研究更为严格的纳入标准,从而尽可能降低选择性偏倚。BTND 组绝大多数为结节性甲状腺肿患者,根据国内现行诊疗指南以及黄家驹外科学^[16-17],这些患者具有手术指征,其中包括:因气管、食管或喉返神经受压引起临床症状者;胸骨后甲状腺肿;巨大甲状腺肿影响生活和工作者;结节性甲状腺肿继发甲状腺功能亢进者;结节性甲状腺肿疑似恶变者。

FNA 有助于甲状腺疾病的诊断,但在我院的甲状腺疾病患者中尚未广泛开展,因此与国外研究相比,本研究所涉及病例的手术指征相对宽泛。本研究最终纳入的 2 478 例包括 BTND 组 1 802 例,PTC 组 676 例。

表 1 排除病例原因

Table 1 Reasons for case exclusion

排除原因	n
甲状腺手术史	207
无甲状腺功能检测结果	12
BTND 病史超过 1 年 ¹⁾	98
其他组织学类型的甲状腺恶性肿瘤 ²⁾	63
甲状腺机能亢进症 ³⁾	179
亚急性甲状腺炎	24
甲状旁腺疾病	11
既往用药史 ⁴⁾	13
合计	607

注: 1) 在我院接受手术之前; 2) 包括甲状腺髓样癌、滤泡癌、未分化癌、淋巴瘤以及其他罕见组织学类型; 3) $FT_3 \geq 5.70$ pmol/L 和 / 或 $FT_4 \geq 19.05$ pmol/L, 包括格雷夫斯病 (GD), Plummer 病以及毒性结节性甲状腺肿; 4) 包括甲状腺素片、抗甲状腺药物及碘剂

Note: 1) Prior to undergoing surgery in our hospital; 2) Including medullary carcinoma, follicular carcinoma, undifferentiated carcinoma, lymphoma and other rare histological types; 3) $FT_3 \geq 5.70$ pmol/L and/or $FT_4 \geq 19.05$ pmol/L, containing Graves' disease, Plummer's disease and toxic multinodular goiters

1.2 实验室检查

甲状腺相关检验结果摘自术前常规化验,血液样本由中国医科大学附属第一医院内分泌实验室统一检测。检测指标包括:血清 TSH、血清游离三碘甲腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT_3)、血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT_4)、抗甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibodies, TGAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb)。所有指标均采用化学发光免疫分析法 (i2000 化学发光免疫分析

仪,美国雅培)检测, TSH、 FT_3 、 FT_4 诊断试剂盒购自雅培公司, TGAb、TPOAb 诊断试剂盒购自赛默飞世尔科技。各试剂盒参考范围如下: TSH 0.35~4.94 mIU/L, FT_4 9.01~19.05 pmol/L, FT_3 2.63~5.70 pmol/L, TGAb 0.00~4.11 IU/mL, TPOAb 0.00~5.61 IU/mL。

1.3 组织学诊断

术后石蜡病理报告由中国医科大学附属第一医院病理科提供,由 2 名有经验的病理科医师确认。HT 最主要的特征是进行性的甲状腺上皮细胞萎缩凋亡,逐渐被单核细胞和纤维组织取代,其组织学诊断标准包括:弥漫性淋巴细胞浸润、生发中心形成、增大的上皮细胞内出现核体积增大和嗜酸性胞浆 (Askanazy 或 Hürthle 细胞),以及不同程度的甲状腺间质纤维化。以石蜡病理结果为基础,本研究实现了从组织学上区分 FNA 难以鉴别的癌灶周围非特异性炎症和真性 HT。

1.4 统计学处理

计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述。计量资料的比较采用独立 t 检验,计数资料则采用 χ^2 检验。多因素分析利用二元 Logistic 回归完成。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。所有数据分析操作采用 SPSS 19.0 软件完成。

2 结果

2.1 BTND、PTC 患者的基本特征比较

在两组总计 2 478 例患者中,女 1 954 例 (78.9%),男 524 例 (21.1%)。两组间男性比例基本一致 (21.4% vs. 20.4%, $P=0.585$), FT_4 水平无统计学差异 [(13.71 ± 2.09) pmol/L vs. (13.74 ± 2.01) pmol/L, $P=0.744$]。PTC 组的 HT 合并率明显高于 BTND 组 (18.8% vs. 7.2%, $P < 0.001$), 平均年龄小于 BTND 组 [(44.2 ± 13.2) 岁 vs. (49.4 ± 11.3) 岁, $P < 0.001$], TSH 水平高于 BTND 组 [(2.02 ± 1.76) mIU/L vs. (1.46 ± 1.21) mIU/L, $P < 0.001$], FT_3 水平低于 BTND 组 [(4.28 ± 0.62) pmol/L vs. (4.37 ± 0.61) pmol/L, $P=0.001$]、TGAb 和 TPOAb 阳性率均高于 BTND 组 (40.0% vs. 20.4%, $P < 0.001$; 24.8% vs. 12.5%, 均 $P < 0.001$)。将 PTC 组分为微小癌组与非微小癌组分别与 BTND 组比较,各自结果与以上结果均一致 (表 2)。

表2 BTND组与PTC组基本资料比较
Table 2 Comparison of the general data between BTND group and PTC group

项目	BTND组 (n=1 802)	PTC组					
		全部 (n=676)	P ¹⁾	微小癌 (n=247) ²⁾	P ¹⁾	非微小癌 (n=429)	P ¹⁾
合并 HT (%)	7.2 (129/1 802)	18.8 (127/676)	<0.001	21.5 (53/247)	<0.001	17.2 (74/429)	<0.001
男性 (%)	21.4 (386/1 802)	20.4 (138/676)	0.585	21.5 (53/247)	0.989	19.8 (85/429)	0.464
年龄 (岁)	49.4 ± 11.3	44.2 ± 13.2	<0.001	45.2 ± 11.1	<0.001	43.6 ± 14.3	<0.001
TSH (mIU/L)	1.46 ± 1.21	2.02 ± 1.76	<0.001	1.88 ± 1.46	<0.001	2.10 ± 1.91	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	13.74 ± 2.01	13.71 ± 2.09	0.744	13.83 ± 2.11	0.495	13.64 ± 2.07	0.351
FT ₃ (pmol/L)	4.37 ± 0.61	4.28 ± 0.62	0.001	4.30 ± 0.60	0.094	4.27 ± 0.63	0.003
TGAb 阳性 ³⁾ (%)	20.4 (333/1 631)	40.0 (252/636)	<0.001	35.7 (85/238)	<0.001	42.0 (167/398)	<0.001
TPOAb 阳性 ³⁾ (%)	12.5 (204/1 627)	24.8 (157/634)	<0.001	20.6 (49/238)	0.001	27.3 (108/396)	<0.001

注: 1) 与 BTND 组比较; 2) 定义为肿瘤直径 ≤ 1.0 cm; 3) 部分患者无抗体结果 (以下结果中有相同情况不再标注)

Note: 1) Comparison with BTND group; 2) Tumor diameter ≤ 1.0 cm; 3) Results of the antigens are unavailable in some patients (it is noted again in the following results)

排除所有 HT 患者后, PTC 组的 TGAb 和 TPOAb 阳性率仍高于 BTND 组 (27.2% vs. 15.4%, $P < 0.001$; 15.4% vs. 8.1%, 均 $P < 0.001$) (表 3)。在所有的 2 478 例中, PTC 比例随 TSH 水平升高而增加 (图 1A), 而在 256 例 HT 患者中同样观察到了类似的趋势, 且有更高的比率 (图 1B)。

表3 排除 HT 患者后 BTND 组与 PTC 组抗体水平比较
Table 3 Comparison of antibody levels between BTND group and PTC group

项目	不伴 HT 的 BTND	不伴 HT 的 PTC	P
TGAb 阳性 (%)	15.4 (232/1 510)	27.2 (140/514)	<0.001
TPOAb 阳性 (%)	8.1 (122/1 507)	15.4 (79/513)	<0.001

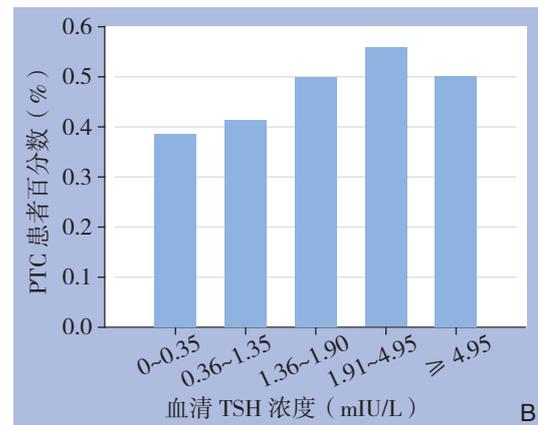
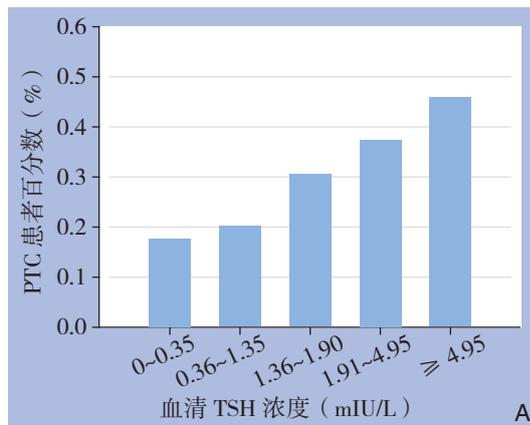


图1 血清 TSH 水平与 PTC 所占比率的关系 A: 全组患者; B: HT 患者

Figure 1 Relationship between serum TSH level and PTC proportion A: Entire group of patients; B: HT patients

2.2 伴或不伴 HT 的 BTND 患者特征比较

BTND 合并 HT 患者 129 例, 单纯 BTND 患者 1 673 例, 前者的男性比例明显小于后者 [5.4% vs. 22.3%]、TSH 浓度明显高于后者 [(2.17 ± 1.69) mIU/L vs. (1.40 ± 1.15) mIU/L, $P < 0.001$]、FT₃、FT₄ 水平则明显低于后者 [(4.24 ± 0.64) mIU/L vs. (4.38 ± 0.61) mIU/L, $P = 0.015$; (13.23 ± 2.39) mIU/L vs. (13.77 ± 2.00) mIU/L, $P = 0.015$]。HT 患者表现出明显的甲减趋势 (表 4)。

2.3 伴或不伴 HT 的 PTC 患者特征比较

进一步将 PTC 患者分为伴 HT 组 (n=127) 和不伴 HT 组 (n=549)。伴 HT 组男性比例明显低于不伴

HT 组 (7.1% vs. 23.7%, $P < 0.001$) ; 伴 HT 的 PTC 组年龄低于不伴 HT 组 [(41.3 ± 12.5) 岁 vs. (44.8 ± 13.3) 岁, $P = 0.008$] , 同样其 45 岁以上患者比例低于不伴 HT 组 (40.9% vs. 51.5%, $P = 0.31$) ; 伴 HT 组的 TSH 浓度高于不伴 HT 组 [(2.54 ± 2.06) mIU/L vs. (1.90 ± 1.66) mIU/L, $P = 0.001$] , 而组间 FT₃ 和 FT₄ 浓度则无统计学差异 ($P > 0.05$)。伴 HT 组的肿瘤直径明显小于不伴 HT 组 [(1.84 ± 0.93) cm vs. (2.24 ± 1.38) cm, $P < 0.001$] , 其肿瘤分期也低于不伴 HT 组, 但是组间淋巴结转移比例无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 5)。

表 4 伴或不伴 HT 的 BTND 患者资料比较

Table 4 Comparison of the data between BTND patients with and without HT

项目	伴 HT 的 BTND (n=129)	不伴 HT 的 BTND (n=1 673)	P
男性 (%)	5.4 (7/129)	22.3 (373/1 673)	<0.001
年龄 (岁)	48.97 ± 11.03	49.50 ± 11.25	0.606
TSH (mIU/L)	2.17 ± 1.69	1.40 ± 1.15	<0.001
FT ₄ (pmol/L)	13.23 ± 2.39	13.77 ± 2.00	0.015
FT ₃ (pmol/L)	4.24 ± 0.64	4.38 ± 0.61	0.015
TGAb 阳性 (%)	83.5 (101/121)	15.4 (232/1 510)	<0.001
TPOAb 阳性 (%)	68.3 (82/120)	8.1 (122/1 507)	<0.001

表 5 伴或不伴 HT 的 PTC 患者之间的比较

Table 5 Comparison of the data between PTC patients with and without HT

项目	伴 HT 的 PTC (n=127)	不伴 HT 的 PTC (n=549)	P
男性 (%)	7.1 (9/127)	23.7 (130/549)	<0.001
年龄 (岁)	41.3 ± 12.5	44.8 ± 13.3	0.008
年龄 >45 岁 (%)	40.9 (52/127)	51.5 (283/549)	0.031
TSH (mIU/L)	2.54 ± 2.06	1.90 ± 1.66	0.001
FT ₄ (pmol/L)	13.45 ± 2.14	13.74 ± 2.14	0.166
FT ₃ (pmol/L)	4.33 ± 0.62	4.26 ± 0.64	0.339
微小癌 (%)	41.7 (53/127)	35.3 (194/549)	0.177
肿瘤大小 (cm)	1.84 ± 0.93	2.24 ± 1.38	<0.001
淋巴结转移 (%)	39.5 (45/114)	40.3 (199/494)	0.874
TNM 分期 III/IV (%)	7.0 (8/114)	20.5 (101/492)	0.001

2.4 多因素分析

将合并 HT、性别、年龄、FT₃、FT₄、TSH、TGAb 和 TPOAb 等因素纳入分析后发现：合并 HT (OR=1.60, 95% CI=1.14~2.24, P=0.006)、高 TSH 水平 (OR=1.28, 95% CI=1.19~1.38, P<0.001)、TGAb 阳性 (OR=1.89, 95% CI=1.47~2.44, P<0.001) 以及男性 (OR=1.34, 95% CI=1.05~1.71, P=0.020) 是与 PTC 发生相关的独立危险因素 (表 6)。

表 6 PTC 独立危险因素的 Logistic 回归分析

Table 6 Logistic regression analysis of the independent risk factors for PTC

项目	OR	95% CI	P
伴有 HT	1.60	1.14~2.24	0.006
男性	1.34	1.05~1.71	0.020
年龄 (岁)	0.97	0.96~0.98	<0.001
FT ₃ (pmol/L)	0.80	0.69~0.94	0.005
FT ₄ (pmol/L)	1.04	0.99~1.09	0.105
TSH (mIU/L)	1.28	1.19~1.38	<0.001
TGAb 阳性	1.89	1.47~2.44	<0.001
TPOAb 阳性	1.19	0.88~1.61	0.253

3 讨论

HT 与 PTC 之间的关系至今仍不明确, 各异的 HT 诊断方法容易得出具有争议性的结论。本研究表明, 病理诊断的 HT 在 PTC 患者群中的伴发率明显高于 BTND 患者群, 这与之前的研究结果相一致^[5, 7]。既往研究已经证实罹患甲状腺恶性肿瘤的风险与血清 TSH 异常升高有关^[13]。除此之外, 即使在正常范围内, 较高的 TSH 水平也与更高的肿瘤 TNM 分期相关^[11-15]。本研究中同样观察到了类似的结果, 且在 HT 患者群中, 其恶性比率较整体研究对象有更进一步的升高。最新研究证实, HT 患者比 GD 患者更易发生 PTC^[18]。由于 HT 和 GD 都是甲状腺特异性自身免疫疾病, 提示 PTC 发病过程中有某些非自身免疫因素参与作用。在 PTC 患者中, 本研究发现伴 HT 患者和不伴 HT 患者的 TSH 浓度存在明显差异, 提示 HT 相关的 TSH 升高可能增加了罹患 PTC 的风险。

动物实验研究^[19-23]提示, TSH 在甲状腺癌的形成与发展中发挥作用。接受低碘饮食喂养小鼠和金仓鼠经过 TSH 的过度刺激可诱导甲状腺过度增生, 最终发展成甲状腺癌。PTC 常在 BRAF 和 RET/PTC2 个基因位点上发生变异, 最近通过向小鼠甲状腺特异性敲入致癌基因 BRAF 后发现, TSH 在 BRAF 介导的 PTC 发病过程中起到了关键的作用, 提示 TSH 信号通路可能使甲状腺细胞对 BRAF 介导的肿瘤形成具有易感性。这些实验结果也为 TSH 和甲状腺癌的临床相关性提供了理论支持。

当涉及到自身免疫时, 该问题进一步复杂化。在除去所有 HT 患者后, 笔者重新比较了 BTND 患者和 PTC 患者的甲状腺自身抗体的阳性率情况, 发现两种抗体都与 PTC 相关, 然而在多因素分析中仅 TGAb 被证实为独立危险因素。近期有两项研究^[6-7]也报告了类似结果, 即 TPOAb 与 PTC 相关性弱于 TGAb。PTC 患者循环血中 TGAb 既可能为存在 HT 的表现, 也可能为肿瘤发生发展过程中对甲状腺球蛋白重塑的一种反应^[24-25]。与后者相一致的是, 在单纯 PTC 患者和 HT 患者中 TGAb 可识别不同的甲状腺球蛋白配体^[26]。针对肿瘤和自身免疫的交叉宿主免疫可能解释了伴 HT 的 PTC 患者比不伴 HT 者更易表现出 TGAb 比 TPOAb 滴度高的原因。

有趣的是, 本研究发现伴有 HT 的 PTC 患者年龄较小, 女性多见, 肿瘤大小和 TNM 分期优于不伴 HT 患者, 提示伴 HT 的 PTC 患者可能预后更佳。既往研究同样提示 HT 可能对 PTC 有保护作用。HT 的滤泡细胞可以表达 Fas 和 FasL, 可能激活 Fas 介导的细胞凋亡通路从而导致肿瘤细胞的破坏^[27]。合并 HT 时浸润的淋巴细胞很可能是细胞毒性 T 细胞, 还有 NK 细胞和淋巴因子相关杀伤细胞, 这些细胞可以杀伤肿瘤细胞^[28]。笔者提出假设: 由浸润的 T 细胞介导的初始自身免疫损伤可以引起甲减, 反馈性导致 TSH 水平升高, 此过程与 PTC 的发生相关; 在肿瘤发生之后, 其周边可能会引起一些非特异性的淋巴细胞浸润, 这两种类型 T 细胞间的交互作用可能会诱导从自身免疫反应向肿瘤免疫的转换, 使肿瘤免疫成为主导, 从而对肿瘤的进一步发展产生抑制作用。

甲状腺的免疫微环境可受 3 个方面因素影响: TSH、活性氧簇 (ROS) 和碘水平。中国医科大学附属第一医院所处的沈阳地区属于碘充足地区, 结合 2010 年对中国其他 3 个碘充足城市的流行病学调查显示, 中国 TSH 的正常范围是 0.71~6.25 mIU/L, 远高于 2006 年雅培公司公布的数据^[29]。而在同一时期, 国内亚临床甲减的患病率从 2.9% 升至 5.6%, 其原因很可能在于碘积蓄。多项研究均提示碘摄入水平、自身免疫性甲状腺炎以及 PTC 之间存在相互联系^[30-31], 但其中机制仍需进一步探究。

本研究作为一项回顾性研究尚存在若干固有偏倚。HT 自然病史的一个特征是抗体水平的波动, 但是本文只能选择一个时间点进行比较, 且结节较小者未纳入研究。此外, 保守治疗适合大多数无结节的 HT 患者, 但是并不适合怀疑存在恶性结节者。这些局限有望在人群中进行的前瞻性队列研究中得到克服。

总而言之, 本研究证实了病理确诊的 HT 与 PTC 的风险增加相关。HT 相关的高 TSH 水平是影响 HT 与 PTC 关系的最重要因素。目前对 HT 患者应用甲状腺激素治疗仅考虑补充其自身激素合成的不足, 而本项研究结果提示应同时考虑其降低恶性肿瘤风险的作用。自身免疫作为增加癌症风险的另一独立因素, 却可能改善疾病预后。因此建议 HT 患者进行定期随访以评估其潜在的发生恶性肿瘤的风险。

参考文献

- [1] Wang Y, Wang W. Increasing incidence of thyroid cancer in Shanghai, China, 1983–2007[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2012, doi: 10.1177/1010539512436874.
- [2] Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009[J]. *Cancer Res Treat*, 2012, 44(1):11–24.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1):10–29.
- [4] Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasm to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *AMA Arch Surg*, 1955, 70(2):291–297.
- [5] Ahn D, Heo SJ, Park JH, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer[J]. *Acta Oncol*, 2011, 50(8):1228–1234.
- [6] Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2011, 18(4):429–437.
- [7] Kim KW, Park YJ, Kim EH, et al. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Head Neck*, 2011, 33(5):691–695.
- [8] Büyükaşık O, Hasdemir AO, Yalçın E, et al. The association between thyroid malignancy and chronic lymphocytic thyroiditis: should it alter the surgical approach?[J]. *Endokrynol Pol*, 2011, 62(4):303–308.
- [9] Replinger D, Bargren A, Zhang YW, et al. Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer?[J]. *J Surg Res*, 2008, 150(1):49–52.
- [10] 吴雪, 赵永捷. 分化型甲状腺癌合并慢性甲状腺炎临床病理分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 21(11):1501–1503.
- [11] 石臣磊, 石铁锋, 吴佳奇, 等. 桥本甲状腺炎对乳头状甲状腺癌颈淋巴结转移的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(5):580–584.
- [12] Fiore E, Rago T, Provenzale MA, et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2009, 16(4):1251–1260.
- [13] Boelaert K, Horacek J, Holder RL, et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11):4295–4301.
- [14] Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, et al. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2009, 71(3):434–439.
- [15] Haymart MR, Replinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum

- thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumour stage[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3): 809-814.
- [16] 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会. 分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(10):908-914.
- [17] 裘法祖. 甲状腺疾病 [A]. 见: 吴阶平, 吴在德. 黄家驷外科学 [M]. 第七版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:1123-1139.
- [18] Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases[J]. *Thyroid*, 2011, 21(1): 37-41.
- [19] Schaller RT Jr, Stevenson JK. Development of carcinoma of the thyroid in iodine-deficient mice[J]. *Cancer*, 1966, 19(8):1063-1080.
- [20] Fortner JG, George PA, Sternberg SS. Induced and spontaneous thyroid cancer in the Syrian (golden) hamster[J]. *Endocrinology*, 1960, 6:364-376.
- [21] Farid N, Shi Y, Zou M. Molecular basis of thyroid cancer[J]. *Endocr Rev*, 1994, 15(2):202-232.
- [22] Wynford-Thomas D. Molecular genetics of thyroid cancer[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 1993, 4(7):224-232.
- [23] Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer[J]. *Thyroid*, 2001, 11(5): 483-486.
- [24] Franco AT, Malaguarnera R, Refetoff S, et al. Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(4):1615-1620.
- [25] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4):1134-1145.
- [26] Latrofa F, Ricci D, Vitti P, et al. Characterization of thyroglobulin epitopes in Sardinian adults and juveniles with Hashimoto's thyroiditis: evidence against a major effect of age and genetic background on B-cell epitopes[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2010, 73(1):110-113.
- [27] Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Science*, 1997, 275(5302):960-963.
- [28] Bagnasco M, Venuti D, Paolieri F, et al. Phenotypic and functional analysis at the clonal level of infiltrating T lymphocytes in papillary carcinoma of the thyroid: prevalence of cytolytic T cells with natural killer-like or lymphokine-activated killer activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 69(4):832-836.
- [29] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26):2783-2793.
- [30] Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(5):1612-1617
- [31] Teng W, Shan Z, Chen Y, et al. More than adequate iodine intake may increase subclinical hypothyroidism and autoimmune thyroiditis: a cross-sectional study based on two Chinese communities with different iodine intake levels[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6):943-950.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 伦语, 吴小雨, 辛世杰, 等. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌关系的临床研究 [J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(5):584-590. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.004

Cite this article as: LUN Y, WU XY, XIN SJ, et al. Relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: a clinical analysis [J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(5):584-590. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.05.004

《中国普通外科杂志》声明

我们发现, 近期有人假冒《中国普通外科杂志》编辑部的名义, 在互联网上发布征稿信息或谎称能包在本刊发表学术论文, 并向投稿人、作者收取发表费, 这不仅严重损害了我编辑部的声誉, 更严重侵犯了投稿人、作者的合法权益。在此, 本编辑部郑重声明: 本刊没有设立其他采编点和分支机构, 也从未委托任何单位和个人组稿。我刊用稿以文章的学术质量为唯一标准, 实行三审制和匿名审稿制, 不向作者收取审稿费用; 版面费是在稿件经三审定稿、录用、发排后按相关规定收取。敬请各位投稿人、作者在投稿前认真核对本编辑部联系方式, 保护自己的合法权益, 以免上当受骗。

请作者投稿前确认以下信息:

中国普通外科杂志投稿网站: www.zpwz.net

编辑部联系方式: 0731-84327400; Email: pw4327400@126.com

编辑部地址: 湖南省长沙市开福区湘雅路 87 号湘雅医院内 1-102

中国普通外科杂志编辑部