

甲状腺结节与代谢综合征的相关性研究

梁绮君 余寿益 李淑华 胡晨鸣 杨焱

【摘要】 目的 研究甲状腺结节与代谢综合征(MS)及其组分的关系,并对其机制进行探讨。**方法** 回顾性分析 2014 年佛山市中医医院的 3 855 名体检者的体检资料。将体检者分别分成 MS 组和非 MS 组,胰岛素低抗(IR)组和非 IR 组。检测身高、体重、血压、空腹血糖、血脂、尿酸等指标。检测促甲状腺激素(TSH)、游离 T₃、游离 T₄ 以评估甲状腺功能。检测空腹血清胰岛素水平,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),以评估 IR 情况。使用彩色多普勒超声检查脂肪肝及甲状腺结节的患病情况。**结果** (1)共 1 455 人患甲状腺结节,患病率 37.74%。女性患病率高于男性(46.57% vs. 32.28%, $\chi^2 = 79.073, P < 0.01$)。按年龄分层,在 70 岁以下人群,甲状腺结节的患病率随年龄增长而上升($P < 0.05$)。(2)MS 组的甲状腺结节患病率显著高于非 MS 组(50.14% vs. 36.47%, $\chi^2 = 25.888, P < 0.01$)。MS 组分超重、高血糖、高血压患者的甲状腺结节患病率也显著升高(42.15% vs. 36.06%, $\chi^2 = 12.515, P < 0.01$; 49.92% vs. 35.46%, $\chi^2 = 45.623, P < 0.01$; 57.57% vs. 35.84%, $\chi^2 = 61.759, P < 0.01$)。(3)MS 组血清 TSH 及 HOMA-IR 水平明显高于非 MS 组($t = 4.763, P < 0.01$; $t = 5.028, P < 0.01$)。(4)IR 组的甲状腺结节患病率显著高于非 IR 组(67.00% vs. 33.32%, $\chi^2 = 212.115, P < 0.01$)。(5)多因素 Logistic 逐步回归分析显示,甲状腺结节的发生与性别、年龄、体重指数、收缩压、MS、IR 独立相关($\beta = 0.751, P < 0.01$; $\beta = 0.061, P < 0.01$; $\beta = 0.062, P < 0.01$; $\beta = 0.006, P = 0.047$; $\beta = 0.069, P < 0.01$; $\beta = 0.725, P < 0.01$),与 TSH 无明显相关。**结论** MS 患者的甲状腺结节患病率显著升高,其机制可能与 IR 有关。

【关键词】 甲状腺结节;代谢综合征;胰岛素抵抗

Association of thyroid nodule and metabolic syndrome Liang Qijun, Yu Shouyi, Li Shuhua, Hu Chenming, Yang Yan. Department of Health Management Center, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000, China

【Abstract】 Objective To investigate the association of thyroid nodule with metabolic syndrome (MS) and its components, and analyze the underlying mechanism. **Methods** A total of 3 855 subjects who received physical examination at Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine in 2014 were enrolled in this retrospective study, and were divided into MS group, non-MS group, insulin resistance (IR) group and non-IR group, respectively. Height, weight, blood pressure, fasting blood glucose, serum lipid profile and urine acid were measured. Thyroid function was evaluated by measuring serum thyroid stimulating hormone (TSH), free tri-iodothyronine (FT₃) and thyroxine (FT₄). Fasting plasma insulin was also measured. IR was estimated by homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR). Fatty liver and thyroid nodules were detected by color Doppler ultrasonography. **Results** (1) Thyroid nodules were found in 1 455 subjects. The overall prevalence of thyroid nodule was 37.74%. The prevalence of thyroid nodules in women was significantly higher than that in men (46.57% vs. 32.28%, $\chi^2 = 79.073, P < 0.01$). In those younger than 70 years old, the prevalence of thyroid nodule increased with age ($P < 0.05$). (2) The prevalence of thyroid nodule was significantly higher in MS group than that in non-MS group (50.14% vs. 36.47%, $\chi^2 = 25.888, P < 0.01$). Patients with MS components including overweight, hyperglycemia or hypertension also had higher thyroid nodule prevalence (42.15% vs. 36.06%, $\chi^2 = 12.515, P < 0.01$; 49.92% vs. 35.46%, $\chi^2 = 45.623, P < 0.01$; 57.57% vs. 35.84%, $\chi^2 = 61.759, P < 0.01$). (3) Serum TSH and HOMA-IR were significantly higher in MS group than those in non-MS group ($t = 4.763, P < 0.01$; $t = 5.028, P < 0.01$). (4) Compared with non-IR group, the prevalence of thyroid nodule in IR group was higher

(67.00% vs. 33.32%, $\chi^2 = 212.115$, $P < 0.01$). (5) In multivariate *Logistic* regression analysis, factors which were independently correlated with thyroid nodule formation were age, sex, body mass index, systolic blood pressure, MS as well as IR ($\beta = 0.751$, $P < 0.01$; $\beta = 0.061$, $P < 0.01$; $\beta = 0.062$, $P < 0.01$; $\beta = 0.006$, $P = 0.047$; $\beta = 0.069$, $P < 0.01$; $\beta = 0.725$, $P < 0.01$), but not TSH. **Conclusion** The prevalence of thyroid nodule in patients with MS is increased, which might be associated with IR.

【Key words】 Thyroid nodule; Metabolic syndrome; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 293-297)

甲状腺结节的发病率日益升高,但病因尚不明确^[1]。代谢综合征(MS)的发病率也逐年升高,且MS患者血清促甲状腺激素(TSH)水平也明显升高^[2]。基础研究发现,TSH和胰岛素均有促进甲状腺细胞增殖的作用^[3]。甲状腺结节的发生与MS是否相关,TSH和胰岛素抵抗(IR)是否参与其中?本研究将对3 855名体检者的资料进行统计,分析甲状腺结节患病率与MS及其组分的关系,并对其中的发病机制进行初步探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象 从2014年1月至2014年12月于佛山市中医院健康管理中心行体检的34 679人中选出行甲状腺超声检查并且资料完整的个体。排除以下情况:既往有除甲状腺结节之外的甲状腺疾病史;头、颈部放射史或手术史;严重的心、肺、肝、肾功能异常;其他肿瘤病史;严重的神经、精神疾病病史;孕妇及哺乳期妇女。共3 855人纳入研究,其中男性2 382名,女性1 473名,年龄17~89岁,平均年龄(41.32 ± 11.46)岁。分别按MS诊断标准分成MS组(359例)和非MS组(3 496名),以及按是否存在IR分成IR组(306名)和非IR组(3 349名)。本研究得到佛山市中医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 收集体检者临床病史,测量身高、体重,计算体重指数,测量静息状态下右肱动脉血压(欧姆龙电子血压计HEM-752,日本)。采集清晨空腹8~10 h血清标本,1~3 h内统一检测。空腹血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)采用脂谱法,尿酸测定采用尿酸酶法;促甲状腺激素(TSH)、游离 T_3 、游离 T_4 、空腹胰岛素测定采用化学发光法。甲状腺和肝脏超声检查由固定医师操作(采用Aloka IPC-1530型彩色多普勒超声诊断仪,15 MHz探头)。

1.3 MS诊断标准 采用中华医学会糖尿病学分会建议的诊断标准,即具备以下4项组成成分中的3项或全部者为MS:(1)超重/肥胖:体重指数 ≥ 25.0

kg/m²。(2)高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L及(或)餐后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L及(或)已确诊为糖尿病并治疗者。(3)高血压:收缩压/舒张压 $\geq 140/90$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)和(或)已确诊为高血压并治疗者。(4)血脂紊乱:空腹血甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L和(或)空腹血HDL-C < 0.9 mmol/L(男)或 < 1.0 mmol/L(女)。

1.4 IR的评估 计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素(mIU/L)} \times \text{空腹血糖(mmol/L)} / 22.5$, $HOMA-IR \geq 2.5$ 为IR。

1.5 统计学处理 数据以SPSS 17.0统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料结果以均数 \pm 标准差表示;计量资料两组间比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用*Logistic*逐步回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺结节的患病情况 甲状腺结节的患病人数为1 455例,患病率为37.74%。其中单发结节占45.29%,多发结节占54.71%。按结节性质分类,54.36%为实性结节,33.68%为液实性结节,6.32%为囊性结节,3.71%为混合性结节,1.31%为液性结节,0.62%为囊实性结节。

按年龄分层,在70岁以下人群,甲状腺结节的患病率随年龄增长而上升(除70岁以上外,其余各年龄段患病率两两比较, $P < 0.05$)。女性甲状腺结节的患病率为46.57%,显著高于男性(32.28%, $\chi^2 = 25.888$, $P < 0.01$)。在各年龄段,女性甲状腺结节的患病率均显著高于男性,见表1。

2.2 甲状腺结节与MS及其组分的关系 符合MS诊断标准的有359例,MS的患病率为9.31%。MS组男性比例、年龄、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、TSH、HOMA-IR均显著高于非MS组,HDL-C显著低于非MS组。MS组甲状腺结节的患病率为50.14%,显著高于非MS组的36.47%($P < 0.01$),见表2。

按MS的各个组分是否异常进行分组,比较各组甲状腺结节的患病率。结果显示,超重组甲状腺

结节患病率显著高于非超重组;高血压组甲状腺结节患病率显著高于非高血压组;高血糖组甲状腺结节患病率显著高于非高血糖组。甲状腺结节患病率在血脂紊乱组与非血脂紊乱组间、脂肪肝组与非脂肪肝组间、高尿酸组和非高尿酸组间比较均无显著差异(表3)。

将体检者分为 IR 组和非 IR 组,两组甲状腺结节的患病人数分别为1 116例和 339 例。IR 组甲状腺结节的患病率显著高于非 IR 组(67.00% *vs.* 33.32%, $\chi^2 = 212.115$, $P < 0.01$)。

2.3 甲状腺结节的危险因素分析 以是否患甲状腺结节为因变量,以性别、年龄、体重指数、血压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、TSH、是否患脂肪肝、是否患 MS、是否存在 IR 为自变量,行多因素 Logistic 逐步回归分析。结果显示,甲状腺结节的发生与性别、年龄、体重指数、收缩压、MS、IR 独立相关,与空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、尿酸、脂肪肝、TSH 无显著相关(表4)。

3 讨论

甲状腺结节是内分泌系统的常见病。高分辨率

表1 不同年龄和性别患者甲状腺结节的患病情况[*n*(%)]

| 年龄(岁) | 例数 | 总体 | 男性 | 女性 |
|-------|-------|-------------------------|------------|-------------------------|
| 17~29 | 581 | 113(19.45) ^a | 50(16.03) | 63(23.42) ^b |
| 30~39 | 1 196 | 307(25.67) ^a | 153(20.65) | 154(33.85) ^c |
| 40~49 | 1 290 | 549(42.56) ^a | 290(34.90) | 259(56.43) ^c |
| 50~59 | 531 | 293(55.18) ^a | 168(48.84) | 125(66.85) ^c |
| 60~69 | 159 | 119(74.84) ^a | 64(68.82) | 55(83.33) ^b |
| 70~ | 98 | 74(75.51) | 44(72.13) | 30(81.09) ^b |
| 合计 | 3 855 | 1 455(37.74) | 769(32.28) | 686(46.57) ^c |

注:各年龄段间两两相比,^a $P < 0.05$;与同年龄段内男性甲状腺结节患病率相比,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

表2 MS组与非MS组临床特征、实验室指标及甲状腺结节患病率的比较

| 组别 | 例数 | 男/女 | 年龄(岁) | BMI(kg/m ²) | SBP(mmHg) |
|------------------------|-------|-------------------|------------------|----------------------------|----------------------------|
| 非MS组 | 3 496 | 2 074/1 422 | 40.59 ± 11.20 | 22.90 ± 2.94 | 120.54 ± 12.68 |
| MS组 | 359 | 308/51 | 48.42 ± 11.48 | 27.50 ± 2.48 | 135.91 ± 15.94 |
| χ^2 值或 <i>t</i> 值 | | $\chi^2 = 96.609$ | <i>t</i> = 4.391 | <i>t</i> = 4.983 | <i>t</i> = 3.886 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 组别 | 例数 | DBP(mmHg) | FBG(mmol/L) | TG(mmol/L) | TC(mmol/L) |
| 非MS组 | 3 496 | 72.63 ± 8.33 | 5.53 ± 1.04 | 1.37 ± 1.36 | 4.75 ± 0.90 |
| MS组 | 359 | 83.54 ± 11.02 | 6.59 ± 1.66 | 3.28 ± 2.45 | 5.20 ± 0.96 |
| χ^2 值或 <i>t</i> 值 | | <i>t</i> = 3.993 | <i>t</i> = 4.271 | <i>t</i> = 5.286 | <i>t</i> = 3.516 |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 组别 | 例数 | LDL-C(mmol/L) | HDL-C(mmol/L) | 游离 T ₃ (pmol/L) | 游离 T ₄ (pmol/L) |
| 非MS组 | 3 496 | 2.69 ± 0.72 | 1.27 ± 0.26 | 5.12 ± 0.65 | 16.33 ± 2.58 |
| MS组 | 359 | 2.84 ± 0.87 | 1.10 ± 0.20 | 5.15 ± 0.72 | 16.63 ± 2.94 |
| χ^2 值或 <i>t</i> 值 | | <i>t</i> = 3.312 | <i>t</i> = 4.025 | <i>t</i> = 0.243 | <i>t</i> = 0.569 |
| <i>P</i> 值 | | <0.05 | <0.01 | 0.808 | 0.570 |
| 组别 | 例数 | TSH(mIU/L) | FINS(mIU/L) | HOMA-IR | 甲状腺结节患病率(%) |
| 非MS组 | 3 496 | 1.65 ± 0.75 | 10.23 ± 5.72 | 2.11 ± 1.52 | 36.47 |
| MS组 | 359 | 2.13 ± 0.89 | 18.8 ± 7.66 | 5.21 ± 3.72 | 50.14 |
| χ^2 值或 <i>t</i> 值 | | <i>t</i> = 4.763 | <i>t</i> = 4.348 | <i>t</i> = 5.028 | $\chi^2 = 28.888$ |
| <i>P</i> 值 | | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注:1 mmHg = 0.133 kPa;MS:代谢综合征;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FBG:空腹血糖;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;TSH:促甲状腺激素;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

表 3 MS 各组分患者的甲状腺结节患病率

| MS 组分 | 例数 | 患病率(%) | χ^2 值 | P 值 |
|------------|-------|--------|------------|-------|
| 非超重组 vs. | 2 740 | 36.06 | 12.515 | <0.01 |
| 超重组 | 1 115 | 42.15 | | |
| 非高血压组 vs. | 3 518 | 35.84 | 61.759 | <0.01 |
| 高血压组 | 337 | 57.57 | | |
| 非血糖组 vs. | 3 246 | 35.46 | 45.623 | <0.01 |
| 高血糖组 | 609 | 49.92 | | |
| 非血脂紊乱组 vs. | 2 652 | 37.26 | 0.862 | 0.353 |
| 血脂紊乱组 | 1 203 | 38.82 | | |
| 非高尿酸组 vs. | 2 718 | 38.04 | 0.352 | 0.553 |
| 高尿酸组 | 1 137 | 37.03 | | |
| 非脂肪肝组 vs. | 2 895 | 37.27 | 1.102 | 0.294 |
| 脂肪肝组 | 960 | 39.17 | | |

注:MS:代谢综合征

表 4 甲状腺结节形成的独立危险因素

| 自变量 | B | S. E. | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|-----|-------|-------|-------|-------|---------------|
| 性别 | 0.751 | 0.089 | <0.01 | 2.118 | 1.778 ~ 2.524 |
| 年龄 | 0.061 | 0.004 | <0.01 | 1.063 | 1.056 ~ 1.071 |
| BMI | 0.062 | 0.013 | <0.01 | 1.064 | 1.036 ~ 1.092 |
| SBP | 0.006 | 0.003 | 0.047 | 1.006 | 1.000 ~ 1.012 |
| MS | 0.069 | 0.013 | <0.01 | 1.072 | 1.045 ~ 1.099 |
| IR | 0.725 | 0.088 | <0.01 | 2.066 | 1.737 ~ 2.457 |

注:OR:优势比;BMI:体重指数;SBP:收缩压;MS:代谢综合征;IR:胰岛素抵抗

B 超检查获得的甲状腺结节患病率为 20% ~ 76%^[4]。在本研究中,体检人群甲状腺结节的患病率为 37.74%,以实性结节和液实性结节为主。国内、外均有报道,甲状腺结节在女性和老年人中患病率较高^[5-6]。本研究结果显示,女性甲状腺结节患病率显著高于男性,且随年龄增长而上升,与报道相符。甲状腺结节的发病率近年来日益增高,可能与影像学技术的发展相关。然而,是否还受其他因素的影响,值得探究。

MS 是多种与代谢异常相关的心血管疾病危险因素在个体内的集结状态。MS 的中心环节是肥胖和 IR,其主要组分为肥胖、2 型糖尿病或糖调节受损、高血压以及血脂异常。MS 患者的心血管疾病患病率和死亡风险明显升高。此外,MS 也与多种肿瘤的发生密切相关^[7]。与甲状腺结节的发病率相似,MS 及其组分的发病率也呈日渐升高的趋势^[8]。研究显示,MS 患者甲状腺结节的患病率显著高于非 MS 人群^[9]。本研究对体检人群的回顾性分析结果也显示,MS 患者的甲状腺结节患病率较正常人群显著升高,且 MS 是甲状腺结节发生的独

立危险因素。

既往多项研究显示,MS 人群血清 TSH 水平明显高于正常人群^[2]。本研究也得到相似的结果。肥胖者脂肪组织分泌的脂肪因子如瘦素,可调节促甲状腺激素释放激素的表达,促进 TSH 的分泌^[10]。TSH 在调节甲状腺细胞生长和分化中起重要作用。那么,MS 患者升高的 TSH 水平是否与甲状腺结节的发生有关?在本研究的回归分析结果中,并未发现 TSH 与甲状腺结节的发生存在显著相关。因此,MS 患者甲状腺结节患病率的升高可能与 TSH 以外的因素有关。

血清高胰岛素水平是 MS 患者的一个重要特征。有细胞实验显示,胰岛素可通过胰岛素/胰岛素样生长因子-1 通路调节甲状腺基因表达,促进甲状腺细胞的增殖和分化^[3]。在甲状腺癌发生的早期,细胞胰岛素受体基因表达水平升高^[11]。胰岛素可能通过蛋白激酶 B 和 ras-raf-丝裂原活化蛋白激酶途径促进细胞的增殖^[12]。Rezzonico 等^[13]对 111 名女性的研究发现,IR 者不论是否伴有肥胖,与非 IR 者相比,其甲状腺体积均显著增大,甲状腺结节的患

病率均显著升高。本研究对大样本体检人群的资料进行分析,结果显示:MS 患者的 IR 发生率及血清胰岛素水平均显著升高;IR 者的甲状腺结节患病率显著高于非 IR 者,且甲状腺结节的发生与 IR 独立相关。因此,本研究提示 MS 患者的甲状腺结节患病率较正常人群明显升高,其机制可能与 IR 有关。甲状腺结节的发生可能是甲状腺作为 IR 另一个受累靶器官的表现。应重视 IR 者的甲状腺检查。

参 考 文 献

- [1] 阎玉芹. 全球甲状腺结节及甲状腺癌的流行趋势及其原因分析[J]. 中华地方病学杂志, 2013, 32(3): 239-240.
- [2] De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, et al. Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2007, 67(2): 265-269.
- [3] Degryse B, Maisonneuve F, Hovsepian S, et al. Insulin and insulin-like growth factor 1 exert different effects on plasminogen activator production or cell growth in the ovine thyroid cell line OVNIS[J]. J Endocrinol Invest, 1991, 14(10): 821-824.
- [4] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Association Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules[J]. J Endocrinol Invest, 2010, 33(5 Suppl): 1-50.
- [5] 冯尚勇, 朱妍, 张真稳, 等. 江苏社区人群甲状腺结节的流行病学研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(6): 492-494.
- [6] Furlanetto TW, Peccin S, de O Schneider MA, et al. Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women[J]. Rev Assoc Med Bras, 2000, 46(4): 331-334.
- [7] Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2009, 7(4): 279-288.
- [8] 冠心病、脑卒中综合危险度评估及干预方案的研究协作组, 王增武, 王馨, 等. 中国 35~59 岁人群代谢综合征患病率及其变化[J]. 中华流行病学杂志, 2009, 30(6): 596-600.
- [9] 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(4): 599-605.
- [10] Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, et al. Circulating leptin and thyroid dysfunction[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 149(4): 257-271.
- [11] Vella V, Sciacca L, Pandini G, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts[J]. Mol Pathol, 2001, 54(3): 121-124.
- [12] Fu P, Thompson JA, Leeding KS, et al. Insulin-like growth factors induce apoptosis as well as proliferation in LIM 1215 colon cancer cells[J]. J Cell Biochem, 2007, 100(1): 58-68.
- [13] Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, et al. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome[J]. Thyroid, 2008, 18(4): 461-464.

(收稿日期:2015-03-04)