

# 男性 2 型糖尿病患者甲状腺结节与内分泌激素的相关性研究

郑仁东 张会峰 胡咏新 曹雯 曹琳 孙洪平 褚晓秋 刘克冕 刘超

**【摘要】 目的** 观察男性 2 型糖尿病患者甲状腺结节与内分泌激素水平的关系。**方法** 490 例男性 2 型糖尿病患者被分为甲状腺结节组 228 例(192 例结节性良性结节,30 例囊性结节,6 例甲状腺癌),无甲状腺结节组(262 例)。根据甲状腺结节大小,分为:结节 <1.0 cm 组,结节 1.0 ~ 2.0 cm 组,结节 >2.0 cm 组。检测各组血糖、血脂、血清胰岛素、甲状腺功能、性激素和肾上腺激素水平。分析激素水平与甲状腺结节的相关性。**结果** 与无甲状腺结节组相比,甲状腺结节组空腹胰岛素(FINS)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、促甲状腺激素(TSH)和黄体生成素(LH)水平明显升高( $t=2.65 \sim 3.59$ ,  $P$  均 <0.05);而且所有甲状腺结节亚组 FINS、HOMA-IR、TSH 和 LH 水平较高,与结节 <1.0 cm 组相比,结节 >2.0 cm 组 FINS、HOMA-IR、TSH 和 LH 水平升高( $F=8.26, 5.39, 7.65, 9.32$ ,  $P$  均 <0.05);按三分位法进行分组,高水平 FINS 组、高水平 HOMA-IR 组、高水平 TSH 组、高水平 LH 组甲状腺结节的发病率均显著增加( $\chi^2=4.37, 5.29, 6.54, 3.36$ ,  $P$  均 <0.05);Pearson 相关性分析发现,甲状腺结节大小与 FINS、HOMA-IR、TSH、LH 水平呈正相关( $r=0.215, 0.387, 0.382, 0.181$ ,  $P$  均 <0.05);logistic 回归分析发现 FINS( $OR=1.252$ , 95%  $CI$ : 1.164 ~ 1.295,  $P<0.05$ )、HOMA-IR( $OR=1.326$ , 95%  $CI$ : 1.053 ~ 1.352)、TSH( $OR=1.217$ , 95%  $CI$ : 1.021 ~ 1.159,  $P<0.05$ )和 LH( $OR=1.358$ , 95%  $CI$ : 1.063 ~ 1.174,  $P<0.05$ )是甲状腺结节的独立危险因素。**结论** 内分泌激素水平失衡在甲状腺结节的发病机制中起重要作用,FINS、HOMA-IR、TSH 和 LH 是男性 2 型糖尿病患者甲状腺结节的独立危险因素。

**【关键词】** 甲状腺结节;男性;2 型糖尿病;胰岛素抵抗;甲状腺激素;性激素

**Association of thyroid nodules with endocrine hormones in male patients with type 2 diabetes mellitus** Zheng Rendong, Zhang Hui Feng, Hu Yongxin, Cao Wen, Cao Lin, Sun Hongping, Chu Xiaoli, Liu Kemian, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China  
Corresponding author: Liu Chao, Email: profliuchao@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the association between thyroid nodules and levels of endocrine hormones in male patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 490 male patients with type 2 diabetes mellitus were enrolled, and were divided into thyroid nodule group ( $n=228$ , 192 had a solid benign nodule, 30 had a cystic nodule, and 6 had a cancerous nodule) and non-thyroid nodule group ( $n=262$ ). According to the size of thyroid nodule, all patients were further divided into small nodule group (<1.0 cm), medium nodule group (1.0-2.0 cm) and big nodule group (>2.0 cm). Blood glucose, blood lipids, serum insulin, thyroid function, sex hormones and adrenal hormone were measured in all groups. The correlations between hormone levels and thyroid nodules were analyzed. **Results** Compared with non-thyroid nodule group, levels of fasting insulin level (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), thyroid stimulating hormone (TSH) and luteinizing hormone (LH) were significantly elevated in thyroid nodule group ( $t=2.65-3.59$ , all  $P<0.05$ ). The levels of FINS, HOMA-IR, TSH and LH were higher in all thyroid nodule sub-groups; compared with small nodule group, the levels of FINS, HOMA-IR, TSH and LH were statistically significant in big nodule group ( $F=8.26, 5.39, 7.65,$

9.32, all  $P < 0.05$ ). The incidence of thyroid nodules increased significantly in patients with high levels of FINS, HOMA-IR, TSH and LH ( $\chi^2 = 4.37, 5.29, 6.54, 3.36$ , all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis found that the incidence of thyroid nodules was positively correlated with the levels of FINS, HOMA-IR, TSH and LH ( $r = 0.215, 0.387, 0.382, 0.181$ , all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis revealed that FINS ( $OR = 1.252$ , 95%  $CI: 1.164-1.295$ ,  $P < 0.05$ ), HOMA-IR ( $OR = 1.326$ , 95%  $CI: 1.053-1.352$ ), TSH ( $OR = 1.217$ , 95%  $CI: 1.021-1.159$ ,  $P < 0.05$ ) and LH ( $OR = 1.358$ , 95%  $CI: 1.063-1.174$ ,  $P < 0.05$ ) were independent risk factors for thyroid nodules. **Conclusions** The imbalance of endocrine hormone levels plays an important role in the development of thyroid nodules. FINS, HOMA-IR, TSH and LH are independent risk factors for thyroid nodules in male patients with type 2 diabetes.

**【Key words】** Thyroid nodules; Male; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Thyroid hormones; Gonadal hormone

研究发现,2 型糖尿病与甲状腺结节的发生密切相关。糖尿病患者甲状腺结节发生率明显高于无糖尿病患者<sup>[1]</sup>。因此,糖代谢紊乱是甲状腺肿瘤的危险因素<sup>[2]</sup>。

众所周知,机体的生理和病理调节是一个动态的复杂的系统。内分泌系统,特别是激素,如甲状腺激素、肾上腺激素和性激素在多种疾病的进展中起重要作用。与一般人群相比,糖尿病患者更容易发生激素水平的失衡<sup>[3]</sup>。而甲状腺结节在糖尿病患者中发病率也显著增加<sup>[4]</sup>。已有的研究证实,雌激素在甲状腺结节的发病机制中具有重要作用。其次,女性性激素水平在月经周期和绝经期前、后都显著不同,并且对甲状腺激素和肾上腺皮质激素都有轻度影响。因此,本研究主要调查男性 2 型糖尿病患者内分泌激素与甲状腺结节的相关性,观察内分泌激素的改变是否为 2 型糖尿病患者甲状腺结节的危险因素。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1 月至 2016 年 6 月 在南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科住院的 490 例男性 2 型糖尿病患者,分为甲状腺结节组 228 例(192 例结节性良性结节,30 例囊性结节,6 例甲状腺癌)和无甲状腺结节组(262 例)。

排除标准:(1)急性或慢性肝或肾功能障碍。(2)心脏功能不全。(3)糖尿病急性并发症。(4)甲状腺、性腺或肾上腺疾病史。(5)感染性和自身免疫性疾病。(6)激素补充或替代治疗的患者。

1.2 方法 测量患者的身高、体重,计算体重指数。患者在空腹 8~10 h 后检测生化指标,包括空腹血糖、HbA1c、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇以及肝、肾功能等。

检测空腹胰岛素(FINS,正常范围:2.6~24.9  $\mu IU/L$ )、甲状腺激素、性激素和肾上腺激素。性腺激素包括总睾酮(正常范围:8.64~29.00 nmol/L)、性激素结合球蛋白(SHBG,正常范围:14.5~48.4 nmol/L)、孕酮(正常范围:0.7~4.3 nmol/L)、催乳素(正常范围:86~324  $\mu IU/L$ )、黄体生成素(LH,正常范围:1.7~8.6 mIU/L)、卵泡刺激激素(FSH,正常范围:1.5~12.4 mIU/L)、雌二醇(正常范围:28~156 pmol/L);甲状腺功能包括 FT<sub>4</sub>(正常范围:11.5~22.7 pmol/L)、FT<sub>3</sub>(正常范围:3.5~6.5 pmol/L)、促甲状腺激素(TSH,正常范围:0.55~4.78  $\mu IU/L$ );肾上腺激素包括皮质醇(正常范围:118.6~618.0 nmol/L)、脱氢表雄酮(正常范围:1.65~9.15  $\mu mol/L$ )、促肾上腺皮质激素(ACTH,正常范围:7.2~63.3 pg/L)。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖水平  $\times$  FINS/22.5<sup>[5]</sup>。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,计数资料使用卡方检验;正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比较采用  $t$  检验,多组间均数比较采用方差分析。同时进行 Pearson 相关分析及 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组间一般特征的比较 490 例糖尿病患者中有 228 例患者(46.5%)有甲状腺结节,其中 192 例(39.2%)为良性结节,30 例(6.1%)为囊性结节,6 例(1.2%)为甲状腺癌。262 例(53.5%)患者无甲状腺结节。由于甲状腺囊性结节和甲状腺癌的组织类型、干细胞起源及发病机制与甲状腺良性腺瘤完全不同。因此,在这项研究中,笔者排除了囊性

甲状腺结节和甲状腺癌,仅评估多结节患者中最大的结节。甲状腺结节组与无甲状腺结节组在年龄、糖尿病病程等方面差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表1。

2.2 两组生化资料的比较 与无甲状腺结节组相比,甲状腺结节组空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表1。

2.3 两组胰岛素、甲状腺激素、性激素和肾上腺激素的比较 与无甲状腺结节组相比,甲状腺结节组的FINS、HOMA-IR、TSH和LH水平显著升高( $P$ 均 $<0.05$ );但FSH、SHBG、孕酮、PRL、雌二醇、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、DHEA和皮质醇和ACTH水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表2。

2.4 甲状腺结节大小与FINS、HOMA-IR、甲状腺激素、性激素和肾上腺激素的关系 所有患者根据甲状腺结节的大小分为3组(结节 $<1.0$  cm组、结节 $1.0\sim2.0$  cm组、结节 $>2.0$  cm组)。与无甲状腺结节组相比,所有甲状腺结节组FINS、HOMA-IR、TSH和LH水平较高( $P$ 均 $<0.05$ ),而与结节 $<1.0$  cm组相比,结节 $>2.0$  cm组FINS、HOMA-IR、TSH和LH水平升高( $P$ 均 $<0.05$ );而FT<sub>4</sub>、总睾酮、ACTH和皮质醇水平差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表3。

2.5 不同FINS、HOMA-IR、TSH、LH水平状态下甲状腺结节的比较 根据FINS水平按三分位法分为低水平FINS组、中水平FINS组、高水平FINS组。与低水平FINS组相比,高水平FINS组甲状腺结节发生率较高( $P<0.05$ ),而中水平FINS组甲状腺结节发生率与低水平FINS组及高水平FINS组差异无

统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表4。

根据HOMA-IR水平按三分位法分为低水平HOMA-IR组、中水平HOMA-IR组、高水平HOMA-IR组。与低水平HOMA-IR组相比,高水平HOMA-IR组甲状腺结节发生率较高( $P<0.05$ ),而中水平HOMA-IR组甲状腺结节发生率与低水平HOMA-IR组及高水平HOMA-IR组差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表4。

根据LH水平按三分位法分为低水平LH组、中水平LH组、高水平LH组。与低水平LH组相比,高水平LH组甲状腺结节发生率较高( $P<0.05$ ),而中水平LH组甲状腺结节发生率与低水平LH组及高水平LH组差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表4。

根据TSH水平按三分位法分为低水平TSH组、中水平TSH组、高水平TSH组。与低水平TSH组相比,高水平TSH组甲状腺结节发生率较高( $P<0.05$ ),而中水平TSH组甲状腺结节发生率与低水平TSH组及高水平TSH组差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表4。

2.6 相关分析与回归分析 *Pearson*相关分析显示,甲状腺结节的大小与FINS、HOMA-IR、TSH和LH水平呈正相关( $P$ 均 $<0.05$ ),而甲状腺结节的大小与总睾酮、FT<sub>4</sub>、促肾上腺皮质激素或皮质醇水平无关( $P$ 均 $>0.05$ ),见表5。

以甲状腺结节作为因变量,以年龄、体重指数、空腹血糖、HbA1c、FINS、HOMA-IR、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、总睾酮、LH、FSH、FT<sub>4</sub>、TSH、皮质醇和ACTH作为自变量,进行logistic回归分析,发现FINS、HOMA-IR、TSH和LH是甲状腺结节的独立危险因素;剔除FINS、HOMA-IR后,TSH和LH仍然与甲状腺结节具有相关性。

表1 两组患者一般资料的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	病程(月)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	HbA1c(%)
甲状腺结节组	192	53.25 ± 11.21	49.32 ± 52.14	25.32 ± 4.53	152.32 ± 34.25	95.23 ± 18.35	9.16 ± 2.35
无甲状腺结节组	262	50.26 ± 11.38	53.77 ± 45.24	23.31 ± 3.64	149.62 ± 36.83	96.39 ± 16.52	9.74 ± 2.54
<i>t</i> 值		1.240	-1.230	1.620	1.530	-0.260	-1.060
<i>P</i> 值		0.382	0.576	0.056	0.072	0.343	0.881
组别	例数	FBG(mmol/L)	PBG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
甲状腺结节组	192	8.27 ± 2.34	16.15 ± 4.03	4.57 ± 1.25	2.38 ± 2.92	2.61 ± 0.62	1.06 ± 0.39
无甲状腺结节组	262	8.46 ± 2.39	16.42 ± 4.13	4.37 ± 1.03	2.14 ± 1.76	2.52 ± 0.75	1.14 ± 0.35
<i>t</i> 值		-0.340	-0.540	1.380	1.120	1.040	-1.570
<i>P</i> 值		0.696	0.854	0.062	0.091	0.134	0.092

注: BMI: 体重指数; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后2 h血糖; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 两组患者胰岛素、性激素、甲状腺激素和肾上腺激素水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FINS(μIU/L)	HOMA-IR	TT(nmol/L)	SHBG(nmol/L)	P(nmol/L)	PRL(μIU/L)	LH(mIU/L)	FSH(mIU/L)
甲状腺结节组	192	9.98 ± 6.06	3.72 ± 2.23	19.39 ± 1.99	28.89 ± 12.54	1.46 ± 0.65	301.34 ± 98.79	7.96 ± 3.31	6.64 ± 5.29
无甲状腺结节组	262	7.23 ± 7.32	1.65 ± 0.32	18.01 ± 5.14	24.92 ± 23.63	1.27 ± 0.56	292.02 ± 122.95	6.15 ± 3.41	5.99 ± 3.90
<i>t</i> 值		3.590	2.650	1.430	1.350	1.870	0.530	2.850	1.480
<i>P</i> 值		0.045	0.039	0.106	0.118	0.079	0.613	0.045	0.062

组别	例数	E <sub>2</sub> (pmol/L)	DHEA(μmol/L)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH(μIU/L)	Cortisol(nmol/L)	ACTH(pg/L)
甲状腺结节组	192	112.51 ± 37.71	6.06 ± 3.06	4.28 ± 0.51	17.37 ± 2.53	2.71 ± 0.36	494.83 ± 154.34	23.68 ± 3.82
无甲状腺结节组	262	116.16 ± 49.16	5.32 ± 2.81	4.65 ± 0.87	18.63 ± 3.28	1.82 ± 0.47	478.91 ± 168.26	20.34 ± 4.26
<i>t</i> 值		-0.250	0.340	-0.590	-0.410	3.420	1.260	1.980
<i>P</i> 值		0.141	0.170	0.263	0.134	0.035	0.159	0.056

注:FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TT:总睾酮;SHBG:性激素结合球蛋白;P:孕酮;PRL:催乳素;LH:黄体生成素;FSH:卵泡刺激素;E<sub>2</sub>:雌激素;DHEA:脱氢表雄酮;TSH:促甲状腺激素;Cortisol:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素

表 3 无甲状腺结节组与不同甲状腺结节组之间激素水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FINS( $\mu$ IU/L)	HOMA-IR	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH( $\mu$ IU/L)
无甲状腺结节组	262	7.23 $\pm$ 7.32	1.65 $\pm$ 0.32	18.63 $\pm$ 3.28	1.82 $\pm$ 0.47
结节 <1.0 cm 组	86	9.26 $\pm$ 3.21 <sup>a</sup>	2.23 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	16.43 $\pm$ 5.28	2.25 $\pm$ 0.45 <sup>a</sup>
结节 1.0~2.0 cm 组	64	9.34 $\pm$ 2.74 <sup>a</sup>	2.87 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>	16.84 $\pm$ 6.94	2.67 $\pm$ 0.54 <sup>a</sup>
结节 >2.0 cm 组	42	10.28 $\pm$ 3.63 <sup>ab</sup>	3.04 $\pm$ 0.97 <sup>ab</sup>	17.98 $\pm$ 5.62	2.93 $\pm$ 0.87 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值		8.26	5.39	1.58	7.65
<i>P</i> 值		0.03	0.04	0.49	0.03
组别	例数	TT(nmol/L)	LH(mIU/L)	Cortisol(nmol/L)	ACTH(pg/L)
无甲状腺结节组	262	18.01 $\pm$ 5.14	6.15 $\pm$ 3.41	478.91 $\pm$ 168.26	20.34 $\pm$ 4.26
结节 <1.0 cm 组	86	19.73 $\pm$ 5.93	7.35 $\pm$ 2.09 <sup>a</sup>	482.38 $\pm$ 165.48	21.35 $\pm$ 7.36
结节 1.0~2.0 cm 组	64	19.34 $\pm$ 4.65	7.42 $\pm$ 1.53 <sup>a</sup>	503.84 $\pm$ 173.44	23.48 $\pm$ 8.85
结节 >2.0 cm 组	42	19.81 $\pm$ 6.33	8.59 $\pm$ 1.84 <sup>ab</sup>	495.69 $\pm$ 168.46	23.39 $\pm$ 5.49
<i>F</i> 值		2.15	9.32	0.28	2.37
<i>P</i> 值		0.24	0.02	1.63	0.31

注:与无甲状腺结节组相比,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与结节 <1.0 cm 组相比,<sup>b</sup>*P* < 0.05;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TSH:促甲状腺激素;TT:总睾酮;LH:黄体生成素;Cortisol:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素

表 4 不同 FINS、HOMA-IR、LH、TSH 组别之间甲状腺结节发病率比较[*n*(%) ]

组别	FINS	HOMA-IR	TSH	LH
低水平组	48(10.6)	37(8.1)	53(11.6)	43(9.5)
中水平组	61(13.4)	63(14.0)	60(13.3)	56(12.3)
高水平组	83(18.3)	92(20.2)	79(17.4)	93(20.5)
$\chi^2$ 值	4.370	5.290	6.540	3.360
<i>P</i> 值	0.032	0.025	0.018	0.047

注:FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TSH:促甲状腺激素;LH:黄体生成素

表 5 甲状腺结节与激素水平之间的 Pearson 相关分析

统计值	FINS	HOMA-IR	TSH	LH	TT	FT <sub>4</sub>	Cortisol	ACTH
<i>r</i> 值	0.215	0.387	0.382	0.181	0.133	0.033	0.051	0.092
<i>P</i> 值	0.003	0.001	0.001	0.012	0.066	0.650	0.495	0.203

注:FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TSH:促甲状腺激素;LH:黄体生成素;TT:总睾酮;Cortisol:皮质醇;ACTH:促肾上腺皮质激素

表 6 甲状腺结节危险因素的 logistic 回归分析

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
FINS	0.264	0.365	5.129	0.028	1.252	1.164 ~ 1.295
HOMA-IR	0.139	0.053	5.685	0.012	1.326	1.053 ~ 1.352
LH	0.159	0.157	8.128	0.047	1.217	1.021 ~ 1.159
TSH	0.213	0.215	5.231	0.024	1.358	1.063 ~ 1.174

注:FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;LH:黄体生成素;TSH:促甲状腺激素

### 3 讨论

甲状腺结节的发病率逐年增加。多种危险因素可能影响甲状腺结节的发展。然而,男性 2 型糖尿病患者的内分泌激素与甲状腺结节之间的相关性很少被关注。本研究调查了男性 2 型糖尿病患者甲状腺结节的患病率,发现其患病率为 45%,明显高于一般人群<sup>[6]</sup>。

有研究认为,年龄、体重指数、高血压、血脂异常和高血糖都与甲状腺结节和甲状腺肿有关<sup>[7-8]</sup>。然而,笔者的结果表明,在校正年龄后,甲状腺结节与体重指数并不相关。此外,笔者没有发现甲状腺结节与高血压或血脂紊乱之间的关系。

本研究发现,血清胰岛素水平及 HOMA-IR 与甲状腺结节有关。研究显示,胰岛素抵抗和高血糖与甲状腺结节的血流形态、阻力指数和血管指数呈正相关<sup>[9]</sup>。胰岛素作为一种生长因子,可以刺激各种细胞的生长,包括甲状腺细胞。实验表明,与 TSH 单独孵育的甲状腺细胞相比,TSH 和胰岛素一起孵育的甲状腺细胞增殖更加显著<sup>[10]</sup>。因此,胰岛素抵抗可能在甲状腺癌的发展中起关键作用<sup>[11]</sup>。二甲双胍能够减轻胰岛素抵抗,使患者甲状腺结节显著减小,二甲双胍联合甲状腺素的治疗效果更加显著<sup>[12]</sup>。另外,二甲双胍可降低胰岛素诱导的甲状腺癌细胞和肿瘤干细胞增殖<sup>[13]</sup>。

有学者认为,孕期、哺乳期和月经期妇女甲状腺结节的高患病率可能是甲状腺激素和其他内分泌激素变化的周期性增加引起的,但雌激素水平与甲状腺结节的关系尚不清楚<sup>[14]</sup>。雌激素可以通过丝裂原活化蛋白激酶通路促进良性和恶性结节中的甲状腺细胞有丝分裂<sup>[15]</sup>。这可能是女性甲状腺结节发病率高于男性的原因。然而,迄今为止的证据表明,男性患者甲状腺结节和雌激素之间没有明确关系。

本研究发现,甲状腺结节组 LH 水平较高。与低水平 LH 组相比,高水平 LH 组甲状腺结节的发生率增加。关于性激素和男性甲状腺结节的报道较少。以往的研究表明,女性甲状腺腺瘤患者往往伴有高水平的血清 FSH 和 LH 以及高表达的 FSH 受体和 LH 受体<sup>[16]</sup>。研究发现,LH、FSH 等可以促进肺癌、甲状腺癌、宫颈癌、乳腺癌和前列腺癌等肿瘤细胞的增殖<sup>[17]</sup>。一项实验发现,50 IU/L 的 LH 能激活上皮性卵巢癌细胞株磷脂酰肌醇 3 激酶-丝/苏氨

酸蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路,从而促进肿瘤生长<sup>[18]</sup>。最近,Oguz 等<sup>[19]</sup>研究了人绒毛膜促性腺激素或睾酮治疗对男性孤立性低促性腺激素性性腺功能减退症患者甲状腺大小的影响。发现接受人绒毛膜促性腺激素治疗的患者甲状腺体积大于接受睾酮治疗的患者。因此,仍需要进一步的研究来阐明 LH 及 FSH 与男性甲状腺结节相关性的生物学机制。

本研究也发现甲状腺结节的发病率在高水平 TSH 组患者中增加。TSH 对甲状腺结节的影响仍存在争议。其机制可能为:在甲状腺细胞 TSH 与其受体结合后,刺激甲状腺细胞分泌生长因子,如血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子,促进肿瘤生长<sup>[20]</sup>。在培养的甲状腺癌细胞中,TSH 能促进甲状腺癌细胞的增殖,抑制细胞凋亡<sup>[21]</sup>。TSH 可激活缺氧诱导因子-1 信号通路,促进肿瘤转移和侵袭<sup>[22]</sup>。另外,临床研究证实,TSH 抑制治疗可显著减少肿瘤复发和转移。可见 TSH 在甲状腺肿瘤的发展中起重要作用<sup>[23]</sup>。

然而,目前关于下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴在甲状腺结节中作用的文献很少。笔者发现甲状腺结节患者的 ACTH 水平略有升高,但没有达到统计学意义,表明甲状腺结节患者可能存在 HPA 轴激素的失衡。到目前为止,尚不确定 TSH 或皮质醇参与男性甲状腺结节的形成。研究表明,在分化型甲状腺癌的女性患者中 HPA 轴功能正常<sup>[24]</sup>。但此类研究很少,需要进一步的研究来了解 HPA 轴对甲状腺结节的影响。

本研究还发现 FINS、HOMA-IR、TSH 和 LH 是甲状腺结节的独立危险因素;剔除 FINS、HOMA-IR 后,TSH 和 LH 仍然与甲状腺结节具有相关性。本研究也有不足之处,首先,这是一项回顾性研究,没有正常人群的数据进行对比;其次,碘水平与甲状腺结节密切相关,虽然江苏是一个相对碘充足地区,但笔者没有获得患者的碘摄入量或尿碘的数据;另外,笔者没有讨论甲状腺结节与饮食、吸烟和饮酒等之间的相关性。因此,临床上需要更多的相关研究来探讨甲状腺结节的发病机制。

### 参 考 文 献

- [1] Junik R, Kozinski M, Debska-Kozinska K. Thyroid ultrasound in

- diabetic patients without overt thyroid disease [J]. *Acta Radiol*, 2006, 47 (7): 687-691. DOI: 10. 1080/02841850600806308.
- [2] Duran AO, Anil C, Gursay A, et al. The relationship between glucose metabolism disorders and malignant thyroid disease [J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18 (4): 585-589. DOI: 10. 1007/s10147-012-0435-3.
- [3] Lee ZS, Chan JC, Yeung VT, et al. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young Chinese type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22 (9): 1450-1457.
- [4] Anil C, Akkurt A, Ayturk S, et al. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (7): 970-975. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2013. 01. 009.
- [5] Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27 (6): 1487-1495.
- [6] Guo H, Sun M, He W, et al. The prevalence of thyroid nodules and its relationship with metabolic parameters in a Chinese community-based population aged over 40 years [J]. *Endocrine*, 2014, 45 (2): 230-235. DOI: 10. 1007/s12020-013-9968-0.
- [7] Zheng L, Yan W, Kong Y, et al. An epidemiological study of risk factors of thyroid nodule and goiter in Chinese women [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12 (9): 11608-11620. DOI: 10. 3390/ijerph120911608.
- [8] Sari R, Balci MK, Altunbas H, et al. The effect of body weight and weight loss on thyroid volume and function in obese women [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59 (2): 258-262.
- [9] Wang K, Yang Y, Wu Y, et al. The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (1): 184-192. DOI: 10. 1210/jc. 2014-2723.
- [10] Yasar HY, Ertugrul O, Ertugrul B, et al. Insulin resistance in nodular thyroid disease [J]. *Endocr Res*, 2011, 36 (4): 167-174. DOI: 10. 3109/07435800. 2011. 593011.
- [11] Pappa T, Alevizaki M. Obesity and thyroid cancer: a clinical update [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (2): 190-199. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0232.
- [12] Rezzónico J, Rezzónico M, Pusiol E, et al. Metformin treatment for small benign thyroid nodules in patients with insulin resistance [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2011, 9 (1): 69-75. DOI: 10. 1089/met. 2010. 0026.
- [13] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97 (4): E510-E520. DOI: 10. 1210/jc. 2011-1754.
- [14] Rajoria S, Suriano R, Parmar PS, et al. 3,3'-diindolylmethane modulates estrogen metabolism in patients with thyroid proliferative disease: a pilot study [J]. *Thyroid*, 2011, 21 (3): 299-304. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0245.
- [15] Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (3): 1072-1077. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 3. 7283.
- [16] Liu J, Chen G, Meng XY, et al. Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210 (12): 830-835. DOI: 10. 1016/j. prp. 2014. 09. 002.
- [17] Govindaraj V, Arya SV, Rao AJ. Differential action of glycoprotein hormones: significance in cancer progression [J]. *Horm Cancer*, 2014, 5 (1): 1-10. DOI: 10. 1007/s12672-013-0164-8.
- [18] Liao H, Zhou Q, Gu Y, et al. Luteinizing hormone facilitates angiogenesis in ovarian epithelial tumor cells and metformin inhibits the effect through the mTOR signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27 (6): 1873-1878. DOI: 10. 3892/or. 2012. 1745.
- [19] Oguz A, Tuzun D, Sahin M, et al. Should human chorionic gonadotropin treatment increase thyroid volume? [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2015, 59 (6): 482-486. DOI: 10. 1590/2359-3997000000096.
- [20] 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. DOI: 10. 1210/jc. 2011-2735.
- [21] Samadi A, Loo P, Mukerji R, et al. A novel HSP90 modulator with selective activity against thyroid cancers *in vitro* [J]. *Surgery*, 2009, 146 (6): 1196-1207. DOI: 10. 1016/j. surg. 2009. 09. 028.
- [22] Sdano MT, Falciglia M, Welge JA, et al. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133 (3): 391-396. DOI: 10. 1016/j. otohns. 2005. 06. 007.
- [23] Haymart MR, Repplinger 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 tumor stage [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93 (3): 809-814. DOI: 10. 1210/jc. 2007-2215.
- [24] Chrisoulidou A, Pazaitou-Panayiotou K, Georgiou E, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in women with differentiated thyroid cancer [J]. *Endocr Res*, 2010, 35 (3): 137-143. DOI: 10. 3109/07435800. 2010. 496760.

(收稿日期: 2017-10-16)