

## 甲状腺疾病专题

## · 综述 ·

## 二甲双胍在甲状腺癌防治中的作用

孟祥慧 徐书杭 陈国芳 刘超

**【摘要】** 人群的流行病学研究发现,糖尿病是甲状腺癌潜在的危险因素,而二甲双胍治疗的糖尿病患者甲状腺癌的风险降低。更多的研究表明,二甲双胍可降低患者血清促甲状腺激素水平,缩小甲状腺肿瘤体积,提高甲状腺癌完全缓解率和延长无进展生存期。二甲双胍对甲状腺癌的作用主要通过影响 AMP 活化蛋白激酶通路、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和胰岛素/胰岛素样生长因子通路,抑制甲状腺细胞和不同类型甲状腺癌细胞的生长,并协同增强化疗药物疗效,降低癌细胞的耐药性,有效抑制各类甲状腺癌细胞的增殖。目前,尚无直接证据支持二甲双胍可用于甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗。但基于较多的临床与基础研究,二甲双胍有可能在预防或治疗甲状腺癌中发挥一定作用。

**【关键词】** 二甲双胍;促甲状腺激素;甲状腺癌

**Role of metformin in prevention and treatment of thyroid cancer** Meng Xianghui\*, Xu Shuhang, Chen Guofang, Liu Chao. \* Department of Internal Medicine, Chinese Medicine Hospital in Linyi City, Linyi 276000, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

**【Abstract】** Epidemiologic studies showed that diabetes was potential risk factor of thyroid cancer, while patients treated with metformin had a lower risk of thyroid cancer. Clinical trials have demonstrated that treatment with metformin was associated with decreased serum thyrotropin level, smaller tumor size, higher complete response rate and longer progression-free survival in patients with thyroid cancer. Metformin can inhibit the growth of thyroid cells and different types of thyroid cancer cells by affecting the adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, mammalian target of rapamycin and insulin/insulin-like growth factor pathways. Apart from this, metformin was found to amplify the effects of chemotherapeutic agents, potentiates the effect of doxorubicin in doxorubicin-resistant thyroid carcinoma cell line. So far there have not been enough direct evidence supporting that metformin can be used for thyroid stimulating hormone suppression therapy in postoperative hypothyroid patients. However, based on clinical and basic researches, metformin may play a promising role in prevention and treatment of thyroid cancer.

**【Key words】** Metformin; Thyroid stimulating hormone; Thyroid cancer

作为最广泛使用的抗糖尿病药物,二甲双胍早已被多个指南推荐作为 2 型糖尿病治疗的一线选择。10 余年前,有学者偶然发现二甲双胍治疗可影响患者甲状腺功能,之后陆续发现二甲双胍可以缩小甲状腺肿体积、减少甲状腺结节的发生。最近数年多项人群和临床研究进一步证实,二甲双胍可以减少甲状腺癌风险,甚至影响甲状腺癌的预后。与此同时,不少基础研究也探讨了二甲双胍的抗肿瘤

效应。考虑到二甲双胍在甲状腺癌的防治中可能扮演一定作用,本文对此展开综述。

### 1 二甲双胍与甲状腺癌相关的临床证据

2011 年,Rezzónico 等<sup>[1]</sup>纳入结节直径 < 2 cm 且细针穿刺细胞学检查证实为良性甲状腺结节并伴有胰岛素抵抗 (IR) 的 66 例女性患者,随机分为 4 组后分别给予二甲双胍、二甲双胍联合左旋甲状腺素 (L-T<sub>4</sub>)、L-T<sub>4</sub>、安慰剂干预,随访 6 个月后发现,伴随着 IR 指数的改善及促甲状腺激素 (TSH) 水平的降低,二甲双胍联合 L-T<sub>4</sub> 治疗组的甲状腺结节体积缩小最为显著。与此同时,不少研究发现,糖尿病患者使用二甲双胍者相较于未使用二甲双胍者甲状腺癌患病率降低。一项针对中国台湾糖尿病患者进行的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.04.005

作者单位:276000 临沂市中医医院内科(孟祥慧);210028 中国中医科学院江苏分院,南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病区(徐书杭、陈国芳、刘超)

通信作者:徐书杭,Email:shuhangxu@163.com

大规模调查研究表明,服用二甲双胍的糖尿病患者甲状腺癌发病率为 24.09/(10 万·人年),而未服用者发病率为 87.33/(10 万·人年),调整后的发病风险比为 0.683 (95% *CI*: 0.598 ~ 0.780),且该保护效应与年龄和性别无关<sup>[2]</sup>。表明二甲双胍能够降低糖尿病患者罹患甲状腺癌的风险。美国学者对比了二甲双胍治疗的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者组、未使用二甲双胍治疗的 T2DM 患者组及非糖尿病患者组的甲状腺癌治疗效果后发现,二甲双胍可以缩小甲状腺肿瘤体积<sup>[3]</sup>。二甲双胍治疗可提高甲状腺癌治疗的完全缓解率和无进展生存期。Cho 等<sup>[4]</sup>通过无胸腺裸鼠的动物实验也发现,不同剂量的二甲双胍均可显著缩小甲状腺癌灶体积,抑制肿瘤细胞生长。此外,放射性碘是治疗分化型甲状腺癌的重要手段,但大剂量放射性核素治疗可能对患者造血系统造成影响,引起外周血细胞尤其白细胞的下降。有研究发现,二甲双胍可减轻外周血细胞尤其白细胞的下降,而且放射治疗期间服用二甲双胍的患者外周血细胞水平恢复更快<sup>[5]</sup>。而对于罹患分化型甲状腺癌,合并糖尿病且已发生颈部淋巴结转移者,服用二甲双胍可以降低复发率,延长无病生存期<sup>[6]</sup>。当然,不同的研究组之间结论并非一致。Becker 等<sup>[7]</sup>纳入 1 229 例甲状腺癌患者及 7 374 名对照组进行病例对照研究,结果并未发现二甲双胍及其他降糖药物与甲状腺癌风险降低有关。但总体来看,T2DM 患者接受二甲双胍治疗后甲状腺肿体积、甲状腺结节体积及发病率、甲状腺癌发病率都得以改善,而分化型甲状腺癌术后患者接受二甲双胍治疗则可减少肿瘤进展、提高无病生存率等。

## 2 二甲双胍与甲状腺肿瘤术后 TSH 抑制治疗

2.1 二甲双胍与 TSH 水平 2006 年,美国学者 Vigersky 等<sup>[8]</sup>观察了 3 例 T2DM 和 1 例非酒精性脂肪性肝炎患者接受 L-T<sub>4</sub> 替代治疗甲状腺功能减退症 (甲减) 的效果,结果发现,二甲双胍的治疗与 TSH 改变显著相关,主要表现为对血清 TSH 的抑制作用。此后,有关二甲双胍与甲状腺功能之间联系的研究相继报道。多数研究支持二甲双胍对于甲减和亚临床甲减患者有 TSH 抑制作用,且对血清 T<sub>4</sub> 和 T<sub>3</sub> 水平没有影响。而对于甲状腺功能正常患者,二甲双胍则没有影响。2014 年,一项荟萃分析纳入 7 项有关二甲双胍对甲状腺功能影响的研究数据,也得出了相同的结论<sup>[9]</sup>。对 5 689 例罹患甲减的 T2DM 患者及 59 937 例甲状腺功能正常的 T2DM 患者进行纵向队列研究,发现相较于单用磺脲类药物治疗,单用二甲双胍可降低甲减患者 TSH 水平,而对

甲状腺功能正常的患者却没有影响<sup>[10]</sup>。另一项回顾性临床研究发现,糖尿病患者甲减患病率高,二甲双胍治疗会显著降低甲减的患病率<sup>[11]</sup>。这可能与二甲双胍降低 TSH 水平有关。

Santos-Palacios 等<sup>[12]</sup>对 278 例甲状腺功能正常的糖尿病患者服用二甲双胍治疗 1 年后血清 TSH 水平的变化进行回顾性研究。在这个特定的人群中,二甲双胍似乎对 TSH 的分泌有一个“缓冲作用”,TSH 水平在阈值点上下波动。换言之,当血清 TSH 水平高于 2.98 mU/L 时,二甲双胍可降低 TSH 水平,而当 TSH 水平低于 2.98 mU/L 时,二甲双胍则升高 TSH 水平。Karimifar 等<sup>[13]</sup>随机纳入 89 名糖尿病前期者 [空腹血糖为 5.6 ~ 7.0 mmol/L, 和 (或) 口服葡萄糖耐量试验 2 h 餐后血糖为 7.8 ~ 11.1 mmol/L], 进行为期 3 个月的双胍或安慰剂治疗。在这个双盲、安慰剂对照临床试验中,二甲双胍仅降低血清 TSH > 2.5 mIU/L 的患者血清 TSH 水平。此外,在合并 T2DM 的亚临床甲状腺功能亢进症 (亚临床甲亢) 患者中,并没有观察到二甲双胍对 TSH 的进一步抑制作用<sup>[14]</sup>。因此,二甲双胍治疗对 TSH 水平的抑制效应,可能与 TSH 基线水平有关。

二甲双胍影响甲减患者甲状腺功能的机制尚未明确,有学者们推测二甲双胍通过改变甲状腺激素受体的亲和力和 (或) 数量,增强中枢多巴胺能神经兴奋性或诱导 TSH 受体激活,从而增强垂体中甲状腺激素的作用<sup>[8]</sup>。亦有学者认为,二甲双胍能够降低 TSH,可能通过诱导 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK),调控多种细胞功能和能量代谢。尽管二甲双胍在外周激活 AMPK,但在下丘脑内却可抑制 AMPK 活性,可能影响了 T<sub>3</sub> 对下丘脑的作用,进而减少 TSH 的分泌。另外,二甲双胍可能通过改善 IR 来影响 TSH 的水平,但对此不同研究之间的结论并不一致。

2.2 二甲双胍与甲状腺癌术后 TSH 抑制 二甲双胍对 TSH 的抑制作用,提示其可能在甲状腺癌患者术后 TSH 的抑制治疗中发挥一定作用。一项纳入 192 例甲状腺癌全切术后患者的回顾性临床研究发现,与未服用二甲双胍组相比,二甲双胍治疗组甲状腺素剂量更低<sup>[15]</sup>。但该结论仍有争议,因为二甲双胍治疗组患者的体重指数更高,年龄更大。此后,有学者开展了一项前瞻性、单盲、随机对照试验,证实了二甲双胍有助于减少分化型甲状腺癌患者进行

TSH 抑制的L-T<sub>4</sub>剂量<sup>[16]</sup>。该研究纳入 50 例分化型甲状腺癌术后接受L-T<sub>4</sub>抑制治疗且 TSH 水平维持在 0.2 mIU/L 以下的患者。试验开始后,所有受试者的甲状腺素片剂量均减少 33%,然后随机予以加服二甲双胍(500 mg)或安慰剂,3 个月后比较两组患者治疗前后甲状腺激素水平的变化。结果发现,两组患者 TSH 水平较试验前均显著升高,二甲双胍组和对照组的平均 TSH 水平分别由  $(0.03 \pm 0.04)$  mIU/L、 $(0.04 \pm 0.04)$  mIU/L 升高至  $(3.1 \pm 5.7)$  mIU/L、 $(3.1 \pm 4.7)$  mIU/L,两者间差异无统计学意义。值得注意的是,该研究中受试者既往均无糖尿病病史。目前,尚未清楚二甲双胍对糖尿病患者与非糖尿病患者 TSH 水平的作用是否有差异,及该差异是否影响二甲双胍对 TSH 的作用。另外,该研究中二甲双胍剂量较小,且治疗时间较短,而二甲双胍对 TSH 的抑制作用与作用时间、剂量均呈正相关<sup>[17]</sup>。故增加二甲双胍剂量或是延长作用时间是否可改变结论尚未可知。

### 3 二甲双胍抗甲状腺癌的分子机制

3.1 IR 作为 T2DM 的主要病理生理改变,IR 可能与甲状腺结节及肿瘤生长有关。有资料显示,IR 者的甲状腺增生明显,临床表现为甲状腺体积增加及甲状腺结节形成<sup>[20]</sup>。IR 者甲状腺良、恶性结节发生率均增加,IR 可能是分化型甲状腺癌的重要危险因素之一。

胰岛素作为生长因子,可能与 TSH 一起刺激甲状腺细胞增殖,并可能参与甲状腺癌的发生和进展。多项研究表明,高胰岛素水平被认为是甲状腺细胞增殖和甲状腺结节形成的危险因素,故有学者认为甲状腺癌全球发病率逐年上升也可能与 IR 相关。胰岛素有类似生长因子功能,通过上调肝脏生长因子受体及减少胰岛素样生长因子结合蛋白-1/-2,引起胰岛素样生长因子(IGF)-1 水平升高,后者通过下游信号途径,包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 和 Ras/Raf/丝裂原活化蛋白激酶,发挥促进癌细胞增殖,减少癌细胞凋亡的作用。因此,胰岛素/IGF-1 信号通路可能与甲状腺形态学异常的发病机制相关,参与了 TSH 介导的甲状腺细胞增殖<sup>[21]</sup>。近期,笔者开展了一项人群横断面研究,共入选 2 532 例甲状腺结节患者,采用能量多普勒检测血流模式、抵抗指数和血管指数评价甲状腺结节的血管化情况。结果发现,IR、高血糖与甲状腺结节的血流模式、阻

抗指数和血管指数呈正相关,特别是对体积  $\geq 0.2$  ml 的大结节<sup>[22]</sup>。甲状腺滤泡血管单位表达生长因子受体,推测 IR 可能在甲状腺结节血管化的分布、组成及密度中起关键作用,促进了甲状腺结节的生长和进展<sup>[23]</sup>。

二甲双胍改善 IR 的作用已在多项研究中得到验证。对 IR 者,二甲双胍可以提高胰岛素的生物学作用,改善胰岛素敏感组织的代谢,增加胰岛素介导的葡萄糖利用,刺激胰岛素和酪氨酸激酶对血管平滑肌细胞 IGF-1 受体的作用,降低血脂水平,恢复胰岛素分泌。因此,二甲双胍可能通过改善 IR,切断胰岛素/IGF-1 信号通路,减少甲状腺结节内血管形成,从而抑制甲状腺癌的发生和发展。

3.2 TSH TSH 是甲状腺滤泡上皮细胞生长和分化的主要调控激素,在结节形成中起重要作用。在各种甲状腺滤泡上皮细胞培养体系和不同甲状腺癌细胞类型的原代培养中,TSH 通过 cAMP 通路,与其他如胰岛素或 IGF-1 等生长因子相互作用,单独或联合对甲状腺滤泡细胞具有促增殖作用<sup>[21]</sup>。

3.3 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、AMP 活化蛋白激酶(AMPK)通路等肿瘤细胞增殖的相关信号通路 Han 等<sup>[24]</sup>研究发现,二甲双胍可以通过抑制 mTOR 通路,进而抑制甲状腺癌细胞的增殖、转移。原癌基因细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、c-Myc 是重要的癌细胞生长调控因子,其过度表达可致细胞增殖失控而恶性化。二甲双胍通过抑制 mTOR,降低 c-Myc 和细胞周期蛋白 D1 的表达,进而抑制磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 1(p70S6K1)和起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1)磷酸化。此外,敲除 mTOR 信号通路上游调控分子 TSC2 基因,或应用 mTOR 抑制剂处理可以减弱二甲双胍的这一效应,提示二甲双胍通过 mTOR 信号通路抑制甲状腺癌细胞增殖、转移和上皮间充质转化。二甲双胍在体外对分化型甲状腺癌细胞生长的抑制研究显示,二甲双胍激活 AMPK,抑制 p70S6K/PS6 信号通路,提示 p70S6K/PS6 可能是二甲双胍作用于分化型甲状腺癌细胞的分子靶点<sup>[3]</sup>。笔者先前的研究也发现,通过作用于胰岛素/IGF 以及 AMPK/mTOR 信号通路,二甲双胍可拮抗胰岛素的促增殖作用,与阿霉素有明显协同作用,可降低阿霉素的耐药性,不仅可以抑制分化型、未分化型甲状腺癌细胞的增殖,而且对甲状腺肿瘤干细胞的克隆形成率也有减少作用<sup>[25]</sup>。后续的

研究表明,二甲双胍可以增强索拉非尼的抑肿瘤生长作用,阻断未分化癌细胞周期进程和诱导细胞凋亡<sup>[26]</sup>。笔者最新的研究表明,二甲双胍还可通过上调阿霉素耐药的人未分化型甲状腺癌 HTh74Rd 细胞中抑癌基因 miRNA-34a、miRNA-101、miRNA-125b、miRNA-138 的表达,激活能量代谢信号通路 AMPK/mTOR,发挥抑制肿瘤细胞生长、促进肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[27]</sup>。二甲双胍对甲状腺髓样癌同样有抑制癌细胞增殖的作用,且这种抑制作用呈时间及浓度依赖性<sup>[28]</sup>。二甲双胍能诱导甲状腺髓样癌衍生细胞系 mTOR 信号通路抑制,但只能诱导髓样癌细胞 AMPK 的活化,进而影响其细胞增殖,AMPK 抑制剂或 AMPK 基因表达沉默并不能阻滞该生长抑制过程<sup>[28]</sup>。研究者选取 TT 及 MZ-CRC-1 等甲状腺髓样癌衍生细胞系细胞,发现二甲双胍通过抑制 mTOR/p70S6K/pS6 信号通路和下调磷酸化细胞外调节蛋白激酶,抑制甲状腺髓样癌细胞生长。且该研究发现,只在 TT 细胞中,二甲双胍能诱导髓样癌细胞 AMPK 的活化进而影响其细胞增殖,且 AMPK 抑制剂或 AMPK 基因表达沉默并不能阻滞该生长抑制过程<sup>[28]</sup>。由此可见,在不同类型的甲状腺癌细胞及其突变体中,AMPK 的异常活化与 mTOR 信号通路抑制及其诱导的抗癌细胞增殖的关系并不一致,可能并非所有的癌症类型或其亚型对二甲双胍的治疗都产生同样的效应。

此外,体外细胞实验表明,二甲双胍可逆转肿瘤坏死因子- $\alpha$ 诱导的白细胞介素 8 的分泌,后者是甲状腺肿瘤发生、发展相关的关键介导因子,表明二甲双胍也可能作用于细胞因子进而发挥间接的抗肿瘤作用<sup>[29]</sup>。

尽管二甲双胍具有独立的抗甲状腺肿瘤作用,但体外或动物实验所应用的二甲双胍浓度远大于临床治疗后患者体内的药物浓度。目前,有关生理治疗量的二甲双胍是否同样具有抗甲状腺癌作用的相关研究较少。有研究表明,在常规治疗剂量下,二甲双胍在体外能抑制人乳头状甲状腺癌细胞的活性并诱导凋亡,还能明显抑制无胸腺裸鼠体内异位移植的乳头状癌细胞生长。

多项临床研究表明,二甲双胍具有 TSH 抑制作用,能够降低糖尿病患者甲状腺癌的患病率,减小结节体积,抑制甲状腺癌的生长,提高甲状腺癌完全缓解的可能性,延长无进展生存期。与此同时,基础研究则发现,通过抑制 AMPK、IGF、mTOR 等肿瘤细胞

增殖的相关信号通路、抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡、抑制甲状腺癌干细胞等分子机制,二甲双胍可以抑制甲状腺滤泡上皮细胞和不同类型的甲状腺癌细胞的生长,降低癌细胞的耐药性,协同增强化学治疗药物的药效。这些发现提示,二甲双胍可能在甲状腺癌治疗领域具有广泛应用前景。但二甲双胍在临床甲状腺癌的防治中仍有局限之处,仍需更多的研究来探明其抗癌作用的分子机制。

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Tseng CH. Metformin reduces thyroid cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109852. DOI:10.1371/journal.pone.0109852.
- [3] Klubo-Gwiedzinska J, Costello J Jr, Patel A, et al. Treatment with metformin is associated with higher remission rate in diabetic patients with thyroid cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (8): 3269-3279. DOI:10.1210/jc.2012-3799.
- [4] Cho SW, Yi KH, Han SK, et al. Therapeutic potential of metformin in papillary thyroid cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 393 (1-2): 24-29. DOI: 10.1016/j.mce.2014.05.021.
- [5] Bikas A, Van Nostrand D, Jensen K, et al. Metformin attenuates <sup>131</sup>I-induced decrease in peripheral blood cells in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (2): 280-286. DOI:10.1089/thy.2015.0413.
- [6] Jang EK, Kim WG, Kwon H, et al. Metformin is associated with a favorable outcome in diabetic patients with cervical lymph node metastasis of differentiated thyroid cancer [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4 (3): 181-188. DOI:10.1159/000437365.
- [7] Becker C, Jick SS, Meier CR, et al. No evidence for a decreased risk of thyroid cancer in association with use of metformin or other antidiabetic drugs: a case-control study [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 719. DOI:10.1186/s12885-015-1719-6.
- [8] Vigorsky RA, Filmore-Nassar A, Glass AR. Thyrotropin suppression by metformin [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91 (1): 225-227. DOI:10.1210/jc.2005-1210.
- [9] Lupoli R, Di Minno A, Tortora A, et al. Effects of treatment with metformin on TSH levels: a meta-analysis of literature studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (1): E143-E148. DOI: 10.1210/jc.2013-2965.
- [10] Fournier JP, Yin H, Yu OH, et al. Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *CMAJ*, 2014, 186 (15): 1138-1145. DOI: 10.1503/cmaj.140688.
- [11] Distiller LA, Polakow ES, Joffe BI. Type 2 diabetes mellitus and hypothyroidism: the possible influence of metformin therapy [J]. *Diabet Med*, 2014, 31 (2): 172-175. DOI:10.1111/dme.12342.
- [12] Santos-Palacios S, Brugos-Larumbe A, Guillén-Grima F, et al. Does metformin have a "buffer effect" on serum TSH levels in euthyroid diabetic patients? [J]. *Hormones (Athens)*, 2015, 14 (2): 280-285. DOI:10.14310/horm.2002.1559.

- [13] Karimifar M, Aminorroaya A, Amini M, et al. Effect of metformin on thyroid stimulating hormone and thyroid volume in patients with prediabetes: a randomized placebo-controlled clinical trial [J]. J Res Med Sci, 2014, 19(11): 1019-1026.
- [14] Krysiak R, Szkrobka W, Okopien B. The effect of metformin on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with type 2 diabetes and subclinical hyperthyroidism [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(4): 205-208. DOI: 10. 1055/s-0034-1398621.
- [15] Casteràs A, Zafon C, Ciudin A, et al. Are levothyroxine requirements lower in thyroidectomized diabetic patients on metformin treatment? [J]. Thyroid, 2013, 23(12): 1510-1513. DOI: 10. 1089/thy. 2013. 0114.
- [16] Mousavi Z, Dourandish L, Rokni H, et al. Effects of short-term metformin therapy associated with levothyroxine dose decrement on TSH and thyroid hormone levels in patients with thyroid cancer [J]. Minerva Endocrinol, 2014, 39(1): 59-65.
- [17] Fontes R, Teixeira Pde F, Vaisman M. Screening of undiagnosed hypothyroidism in elderly persons with diabetes according to age-specific reference intervals for serum thyroid stimulating hormone and the impact of antidiabetes drugs [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1417408. DOI: 10. 1155/2016/1417408.
- [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(9): 957-963. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0396.
- [19] Chen ST, Hsueh C, Chiou WK, et al. Disease-specific mortality and secondary primary cancer in well-differentiated thyroid cancer with type 2 diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e55179. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0055179.
- [20] 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.
- [21] Gursay A. Rising thyroid cancer incidence in the world might be related to insulin resistance [J]. Med Hypotheses, 2010, 74(1): 35-36. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2009. 08. 021.
- [22] 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.
- [23] Colin IM, Denef JF, Lengel B, et al. Recent insights into the cell biology of thyroid angiofollicular units [J]. Endocr Rev, 2013, 34(2): 209-238. DOI: 10. 1210/er. 2012-1015.
- [24] Han B, Cui H, Kang L, et al. Metformin inhibits thyroid cancer cell growth, migration, and EMT through the mTOR pathway [J]. Tumour Biol, 2015, 36(8): 6295-6304. DOI: 10. 1007/s13277-015-3315-4.
- [25] 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.
- [26] Chen G, Nicula D, Renko K, et al. Synergistic anti-proliferative effect of metformin and sorafenib on growth of anaplastic thyroid cancer cells and their stem cells [J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1994-2000. DOI: 10. 3892/or. 2015. 3805.
- [27] 浮迎迎, 陈国芳, 李兴佳, 等. 二甲双胍通过 microRNA/mTOR 通路抑制甲状腺未分化癌细胞增殖 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(6): 506-512. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2017. 06. 010.
- [28] Klubo-Gwiedzinska J, Jensen K, Costello J, et al. Metformin inhibits growth and decreases resistance to anoikis in medullary thyroid cancer cells [J]. Endocr Relat Cancer, 2012, 19(3): 447-456. DOI: 10. 1530/ERC-12-0046.
- [29] Rotondi M, Coperchini F, Pignatti P, et al. Metformin reverts the secretion of CXCL8 induced by TNF- $\alpha$  in primary cultures of human thyroid cells: an additional indirect anti-tumor effect of the drug [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): E427-E432. DOI: 10. 1210/jc. 2014-3045.

(收稿日期: 2017-09-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语, 文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语, 请按照如下规则进行缩写: 原词过长且在文中出现 3 次以上者, 可在第一次出现时写出全称, 并在括号内写出缩略语。不超过 5 个汉字的名称不宜使用缩略语, 以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部