

## · 综述 ·

## 甲状腺疾病的代谢组学研究现状

张玉洁<sup>1</sup> 孟召伟<sup>2</sup> 章明放<sup>3</sup> 宋丽丽<sup>4</sup> 李宁<sup>2</sup><sup>1</sup>天津医科大学总医院病理科 300052; <sup>2</sup>天津医科大学总医院核医学科 300052; <sup>3</sup>天津市第一中心医院病理科 300192; <sup>4</sup>天津中医药大学中药学院 300193

通信作者:张玉洁, Email: zhangyujie316@hotmail.com

**【摘要】** 代谢组学作为继基因组学、转录组学、蛋白组学之后的又一新兴学科,是系统生物学的一个重要部分。代谢组学是对生物体在病理生理刺激下产生的代谢产物的动态分析,反映了生物系统整体功能或状态的最终结果。运用代谢组学的方法对甲状腺疾病的不同样本进行代谢物的变化分析,并结合相关基因和蛋白质的研究方法,对揭示甲状腺疾病的发生机制、提供准确诊断依据以及有效判断预后有着至关重要的意义。

**【关键词】** 代谢组学; 甲状腺癌; 甲状腺功能异常; 桥本甲状腺炎

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.007

**Research status of metabolomics in thyroid diseases** Zhang Yujie<sup>1</sup>, Meng Zhaowei<sup>2</sup>, Zhang Mingfang<sup>3</sup>, Song Lili<sup>4</sup>, Li Ning<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Pathology, the General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, the General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China; <sup>3</sup>Department of Pathology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; <sup>4</sup>College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China  
Corresponding author: Zhang Yujie, Email: zhangyujie316@hotmail.com

**【Abstract】** Metabolomics is an important component of systems biology as a new subject after genomics, transcriptomics and proteomics. Metabolomics is a dynamic analysis of the metabolites produced by organisms under pathological and physiological stimulation, which reflects the final result of the whole function or state of biological system. Using metabolomics to analyze the metabolites changes in different samples of thyroid diseases and combining the research methods for related genes and proteins, is of vital significance to reveal the mechanism, provide accurate diagnostic basis and effectively judge the prognosis.

**【Key words】** Metabolomics; Thyroid cancer; Thyroid dysfunction; Hashimoto's thyroiditis

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.007

甲状腺疾病属于临床常见的内分泌系统疾病,近年来其发病率呈明显上升趋势,以往的研究对象和方法主要集中于与其相关的基因、蛋白质及彼此间的信号传递<sup>[1-2]</sup>。代谢组学位于系统生物学的最下游,它的定义最早是由 Jeremy-Nicholson 在 1999 年提出的,主要是通过某一特定的刺激或干扰前后对生物体、组织或细胞代谢产物的动态变化进行检测并定性定量的分析<sup>[3]</sup>。其准确并全面反映疾病代谢终端信息的优势,将在甲状腺疾病中具有更为广阔的应用前景。

### 1 代谢组学简介

代谢组学的主要研究对象是人或动物体内代谢通路中的小分子代谢产物(MW < 1 000),如氨基

酸、糖类、脂类及嘌呤等<sup>[4]</sup>。样本采集对象通常用的是各种体液,包括血液、尿液、组织萃取液、粪便上清液、脑脊液、前列腺液、精液及各种引流液等,其中以血液和尿液最为常用<sup>[5-6]</sup>。

代谢组学的主要技术手段是核磁共振技术、质谱法、色谱法及色谱-质谱联用技术等。核磁共振技术是目前较为常用的分析技术,具有样品预处理简单、样品消耗少、无创性、无偏向的检测等优点,可用于各种体液以及体内分析,但其灵敏度和分辨率均有待提高<sup>[7]</sup>。高分辨率核磁共振技术、液相色谱-核磁共振联用技术或魔角旋转核磁共振技术等可以有效弥补其缺点<sup>[8]</sup>。质谱技术灵敏度、分辨率较高,并有标准谱图库以供参考和比较,定性分析能力强,

但缺点在于低选择性,识别大量谱峰的能力较差,不同程度的电离影响代谢物的量化等,而色谱技术分离能力强,定量准确,但定性分析能力弱,因而二者常联合使用以弥补各自的缺点。气相色谱-质谱联用技术和液相色谱-质谱联用技术较为常用<sup>[9]</sup>。通过上述技术手段获得的大量实验数据,需要多变量的数据统计学分析对其进行提取和处理,从而筛选出最具代表性的代谢产物,再经过总结、分类或对比分析,最终解释其代谢途径和变化规律,以阐明机体对特定刺激或干扰的发生机制和发展过程<sup>[10-11]</sup>。

代谢组学具有以下优点<sup>[12-13]</sup>:(1)代谢物位于生物信息的最下游,能有效放大和准确、直接地反映基因和蛋白质表达的微小变化,检测起来更便捷。(2)代谢物的信息数据比全基因组测序和大量表达序列标签(EST)的数据库简单很多,其种类和数量与基因和蛋白质相比要少得多,分子结构也相对简单,分析起来更加容易。(3)机体的生理或病理状况可以通过对生物液体的代谢物分析来判断,具有基本无创性和操作简易性。(4)基于不同生物体中检测到的代谢物是相似的,代谢组学技术的应用范围更为广泛。

## 2 甲状腺常见疾病的代谢组学研究

**2.1 甲状腺癌** 甲状腺癌在甲状腺恶性肿瘤中最为常见,在内分泌系统恶性肿瘤中也较常见,约占全身恶性肿瘤的1%<sup>[14-15]</sup>。由于检出率的提高和环境等因素,近年来甲状腺癌在我国的发病率增长迅速。其组织学分型主要包括乳头状癌、滤泡癌、低分化癌、未分化癌、髓样癌等,其中以甲状腺乳头状癌最常见<sup>[16]</sup>。运用代谢组学的方法对甲状腺癌的不同样本,如血液、尿液、细针穿刺组织或手术标本组织萃取液等进行代谢物的变化分析,并结合相关基因和蛋白质的相关性分析和研究,对揭示甲状腺癌的发生机制、提供准确诊断依据以及有效判断预后都有着至关重要的意义。

Yao 等<sup>[15]</sup>和Miccoli等<sup>[17]</sup>分别对血清和组织样本中甲状腺癌、良性结节和健康对照组的代谢产物进行检测分析,发现良、恶性结节的主要代谢差异发生在脂代谢和糖代谢,3-羟基丁酸作为脂肪酸代谢的中间产物,在甲状腺癌组中含量远高于结节性甲状腺肿组和对照组,说明了其作为二者诊断标志物的潜力,而乳酸含量在甲状腺癌组明显增加,提示无氧糖酵解取代有氧氧化。Shang等<sup>[18]</sup>运用组织靶向代谢组学来分析甲状腺乳头状癌组织和健康组织的

代谢差别,结果显示,半乳糖醇、蜜二糖和褪黑素等代谢物发生显著改变,半乳糖代谢途径通过影响能量代谢来影响甲状腺乳头状癌的发展。因此,半乳糖苷酶被认为是甲状腺乳头状癌治疗的潜在靶点。Zhao 等<sup>[19]</sup>通过核磁共振氢谱分析甲状腺乳头状癌、良性肿瘤和健康对照组的血清代谢物差异,不仅涉及糖代谢和脂代谢,还涉及氨基酸和核酸的代谢。Li 等<sup>[20]</sup>采用基于 NMR 的代谢组学技术分析了 16 例患者的配对癌组织和正常甲状腺组织的代谢变化,确定了 8 条 KEGG 通路和 3 条与甲状腺乳头状癌相关的小分子通路数据,证明在甲状腺乳头状癌中糖酵解增加而抑制三羧酸循环,致癌氨基酸增加,胆碱和脂质代谢异常,与上述学者的研究结果一致。Jordan 等<sup>[21]</sup>、Torregrossa 等<sup>[22]</sup>和 Ryoo 等<sup>[23]</sup>使用高分辨率魔角旋转(HRMAS)质子磁共振技术,分别对甲状腺乳头状癌和良性滤泡性腺瘤或结节的经皮细针穿刺标本进行分析,发现苯丙氨酸、牛磺酸和乳酸可能增加,胆碱和胆碱衍生物、肌醇可能减少,可作为二者的鉴别因子,从而对甲状腺癌准确快速的术前诊断有潜在的帮助。郑雯洁等<sup>[24]</sup>根据甲状腺乳头状癌原发灶大小(最大直径 $\leq 2.0$  cm和 $> 2.0$  cm)和有、无颈部淋巴结转移进行分组比较,发现较大肿瘤和伴淋巴结转移者其氨基酸代谢、嘌呤和嘧啶、色氨酸及一碳单位代谢增强。Seo 等<sup>[25]</sup>通过对伴有和不伴有淋巴结转移的甲状腺乳头状癌患者进行代谢组学分析,结果未发现代谢产物存在显著差异。目前,对甲状腺癌预后因素尤其是淋巴结转移情况的代谢组学研究结果存在争议,尚需扩大样本量来进一步研究。

对于甲状腺癌的离体样本是否真实反映体内的代谢情况,以及其转移、治疗效果和预后等影响因素的代谢组学研究尚有限,有待运用不同的样本对象和扩大样本量来深入研究和探讨。另外,对于甲状腺其他组织学类型的恶性肿瘤(滤泡癌、髓样癌、淋巴瘤等)的代谢组学研究尚不足,有待于同最常见的甲状腺乳头状癌样本或正常样本进行比较分析以揭示其发生机制。

**2.2 甲状腺良性结节** 甲状腺腺瘤、腺瘤样增生结节和结节性甲状腺肿等均属于良性结节性病变的范畴,目前的代谢组学研究主要是将甲状腺恶性肿瘤和正常对照组与之进行比较分析,以期从代谢角度发现良性结节性病变在肿瘤发生过程中的角色和意义。Miccoli 等<sup>[17]</sup>和 Xu 等<sup>[26]</sup>分别运用 HRMAS 质

子磁共振波谱、气相色谱-飞行时间质谱法和超共振液相色谱-四极飞行时间质谱法对甲状腺良性和恶性肿瘤的组织学样本进行代谢物的差异分析,并与非肿瘤组织作比较,结果显示二者与对照组相比,既具有相似的代谢特征(糖酵解增加、氨基酸代谢、一碳代谢和色氨酸代谢),又存在显著差异,在恶性肿瘤中乳酸、牛磺酸、嘌呤和嘧啶代谢明显升高,而良性肿瘤中脂肪酸和胆汁酸水平升高。Deja 等<sup>[4]</sup>采用<sup>1</sup>H-NMR 的代谢图谱来鉴定健康甲状腺组织、非肿瘤性结节、滤泡性腺瘤和恶性甲状腺癌的组织提取物中的代谢物,发现甲状腺滤泡腺瘤既表现出良性非肿瘤结节的代谢特征,又表现出与恶性肿瘤相关的部分代谢特征,提示滤泡性腺瘤可能是甲状腺癌发展中的一个过渡阶段。分别通过液相色谱-质谱联用技术和核磁共振代谢组学方法对甲状腺乳头状癌患者、结节性甲状腺肿患者和健康人的血浆代谢物进行两两比较分析,发现 3 组血浆代谢物均有明显的差异<sup>[15,27]</sup>。

目前,关于甲状腺良性结节性病变的独立的代谢组学研究尚少,有待细化其组织学类型并结合交界性结节与正常组织和恶性肿瘤进行代谢物比较分析,从而为揭示甲状腺肿瘤性病变的发展过程提供有力依据。

**2.3 甲状腺功能异常** 甲状腺功能异常包括甲状腺功能亢进症(甲亢)和甲状腺功能减退症(甲减),二者均可引起甲状腺体积增大。甲亢是由于甲状腺合成并释放过多的甲状腺激素而引起盗汗、心悸、体重减轻、突眼、进食和排便增加等交感神经兴奋和代谢亢进的一系列症状,临床上 80% 以上的甲亢是由甲状腺自身免疫性疾病如 Graves 病引起的<sup>[28]</sup>。其特点是具有强烈的代谢效应,影响脂类、碳水化合物和氨基酸的代谢,休息时的能量消耗和产热增加<sup>[29]</sup>。Piras 等<sup>[29]</sup>使用核磁共振波谱来鉴别在抗甲状腺药物治疗前、后甲亢患者血浆的代谢组学特征,并与健康志愿者进行比较,结果显示,未治疗的甲亢患者与对照组相比,其葡萄糖、胆碱、肌酐水平等明显升高,在患者接受治疗后促甲状腺激素和 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平恢复正常时,这些代谢物的变化仍在持续,可见促甲状腺激素、FT<sub>3</sub> 和 FT<sub>4</sub> 的检测结果显示不足以反映甲状腺激素活性对机体的长期持续影响。Chng 等<sup>[30]</sup>和 Al-Majdoub 等<sup>[31]</sup>对 Graves 病患者的治疗前、后进行代谢组学分析,结果显示,在甲状腺功能恢复正常后,不同酰基链长度的酯酰肉碱水平较

正常仍存在显著变化,这些变化可能与种族和饮食差异有关。

甲减是一种内分泌失调的慢性疾病,其确切的分子机制尚不清楚。Wu 等<sup>[32]</sup>采用超高效液相色谱-质谱联用的尿代谢组学方法探讨甲减的整体代谢特征,应用 3 种典型的甲减模型(甲硫咪唑、丙基硫氧嘧啶、甲状腺切除术引起的甲减)阐明甲减的分子机制,这 3 个甲减模型分别鉴定了 17、21、19 个潜在的生物标志物,主要涉及能量代谢、氨基酸代谢、鞘脂代谢和嘌呤代谢。Yao 等<sup>[33]</sup>采用质谱法测定了甲减、甲亢患者和甲减或甲状腺激素治疗小鼠的血清花生四烯酸代谢产物的水平,结果显示,细胞色素 P450 的代谢产物 20-羟基二十碳四烯酸与甲状腺激素水平呈正相关,甲减患者前列腺素 I<sub>2</sub> 水平升高和前列腺素 E<sub>2</sub> 水平降低可能有助于减轻与血脂异常相关的动脉粥样硬化,提示某些代谢物可能与甲状腺疾病相关的心血管疾病有关。

**2.4 桥本甲状腺炎** 现有关于甲状腺疾病的代谢组学研究主要集中于甲状腺癌和甲亢,对于甲状腺炎的代谢组学研究尚少。近年来研究显示,一些特殊的与自身免疫相关的甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的伴发率升高,如桥本甲状腺炎<sup>[34-37]</sup>。研究发现,同时伴有桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者常发生于年轻女性,肿瘤体积较小,多灶性,侵袭性弱,复发和转移率较低,生存率较高等<sup>[35-37]</sup>。Pagni 等<sup>[38]</sup>利用蛋白质组学研究方法发现,桥本甲状腺炎和甲状腺癌共同表达 HnRNP 家族成员之一——磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1,说明二者可能共享部分相同的分子环境,也表明了桥本甲状腺炎可能是甲状腺癌前的一种状态。但桥本甲状腺炎和甲状腺癌的相关性仍存在较多争议,急需通过代谢组学的研究方法来进一步佐证其相关性,并深入探讨二者各自的和相关的生物信息途径及与预后的关系。

### 3 问题与展望

甲状腺疾病相关的代谢组学研究已经得到初步重视,但目前代谢组学作为新兴学科仍存在一些不足之处:(1)在样本收集和处理方面,目前对于临床生物样本的前处理,并没有统一的标准规程,加之收集方法和保存条件的不规范、外界环境的影响以及标本采集时发生了生理变化的可能等,结果会出现一定程度的误差。(2)在技术方法方面,现有代谢组学的检测分析技术各有利弊,单一使用不可避免的会对结果造成一定影响。目前已开展各种联用技

术以弥补不足,但仍存在瑕疵需要进一步改进和完善。数据分析技术和质谱数据库也需要及时的更新和完善。(3)在检测结果方面,代谢组学只能检测出部分理化性质较稳定的代谢物,而其他一些易降解、半衰期短的有意义的代谢物却无法被检出;并且目前的样本大部分为离体的体液或组织,离体后的代谢物能够多大程度代表活体组织中的代谢物尚需进一步研究<sup>[5]</sup>。(4)在甲状腺疾病应用方面,代谢组学研究发现了一些标志性的代谢物,但各标志物之间的相关性及其在生物信号网络中的关键作用尚不明确,加上很多研究还局限于前期阶段,需要进一步研究。

相信随着代谢组学研究日新月异的发展和技术的不断完善,其与基因组学、转录组学和蛋白质组学的成功对接,势必将在甲状腺疾病的研究中发挥重大的作用,为揭示其发生、发展机制并指导临床治疗和预后判断提供有力的依据。

### 参 考 文 献

- [1] Melo M, Gaspar da Rocha A, Batista R, et al. TERT, BRAF, and NRAS in primary thyroid cancer and metastatic disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (6): 1898-1907. DOI: 10.1210/je.2016-2785.
- [2] Luo D, Zhan S, Xia W, et al. Proteomics study of serum exosomes from papillary thyroid cancer patients [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25 (10): 879-891. DOI: 10.1530/ERC-17-0547.
- [3] Nicholson JK, Connelly J, Lindon JC, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1 (2): 153-161. DOI: 10.1038/nrd728.
- [4] Deja S, Dawiskiba T, Balcerzak W, et al. Follicular adenomas exhibit a unique metabolic profile. <sup>1</sup>H NMR studies of thyroid lesions [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (12): e84637. DOI: 10.1371/journal.pone.0084637.
- [5] Brennan L. NMR-based metabolomics: from sample preparation to applications in nutrition research [J]. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 2014, 83: 42-49. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2014.09.001.
- [6] 赵祯, 马宇, 沈国华, 等. 代谢组学在甲状腺疾病中的应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37 (1): 49-52. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.01.014.
- [7] O'Connell TM. Recent advances in metabolomics in oncology [J]. *Bioanalysis*, 2012, 4 (4): 431-451. DOI: 10.4155/bio.11.326.
- [8] Griffin JL, Walker L, Shore RF, et al. High-resolution magic angle spinning <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy studies on the renal biochemistry in the bank vole (*Clethrionomys glareolus*) and the effects of arsenic (As<sup>3+</sup>) toxicity [J]. *Xenobiotica*, 2001, 31 (6): 377-385. DOI: 10.1080/00498250110055938.
- [9] Drexler DM, Reily MD, Shipkova PA. Advances in mass spectrometry applied to pharmaceutical metabolomics [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 399 (8): 2645-2653. DOI: 10.1007/s00216-010-4370-8.
- [10] Zhang A, Sun H, Wang P, et al. Modern analytical techniques in metabolomics analysis [J]. *Analyst*, 2012, 137 (2): 293-300. DOI: 10.1039/c1an15605e.
- [11] Fuhrer T, Zamboni N. High-throughput discovery metabolomics [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2015, 31: 73-78. DOI: 10.1016/j.copbio.2014.08.006.
- [12] Taylor J, King RD, Altmann T, et al. Application of metabolomics to plant genotype discrimination using statistics and machine learning [J]. *Bioinformatics*, 2002, 18 (Suppl 2): S241-S248.
- [13] Dunn WB, Bailey NJ, Johnson HE. Measuring the metabolome: current analytical technologies [J]. *Analyst*, 2005, 130 (5): 606-625. DOI: 10.1039/b418288j.
- [14] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2014 版) [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2014, 34 (4): 264-278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.04.002.
- [15] Yao Z, Yin P, Su D, et al. Serum metabolic profiling and features of papillary thyroid carcinoma and nodular goiter [J]. *Mol Biosyst*, 2011, 7 (9): 2608-2614. DOI: 10.1039/c1mb05029j.
- [16] 叶艳, 赵树君, 李永梅, 等. 碘摄入量对 TPC-1 甲状腺乳头状癌原位裸鼠模型的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30 (7): 558-561. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.07.004.
- [17] Miccoli P, Torregrossa L, Shintu L, et al. Metabolomics approach to thyroid nodules: a high-resolution magic-angle spinning nuclear magnetic resonance-based study [J]. *Surgery*, 2012, 152 (6): 1118-1124. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.037.
- [18] Shang X, Zhong X, Tian X. Metabolomics of papillary thyroid carcinoma tissues: potential biomarkers for diagnosis and promising targets for therapy [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (8): 11163-11175. DOI: 10.1007/s13277-016-4996-z.
- [19] Zhao WX, Wang B, Zhang LY, et al. Analysis on the metabolite composition of serum samples from patients with papillary thyroid carcinoma using nuclear magnetic resonance [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (10): 18013-18022.
- [20] Li Y, Chen M, Liu C, et al. Metabolic changes associated with papillary thyroid carcinoma: a nuclear magnetic resonance-based metabolomics study [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41 (5): 3006-3014. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3494.
- [21] Jordan KW, Adkins CB, Cheng LL, et al. Application of magnetic-resonance-spectroscopy-based metabolomics to the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Acta Cytol*, 2011, 55 (6): 584-589. DOI: 10.1159/000333271.
- [22] Torregrossa L, Shintu L, Nambiath Chandran J, et al. Toward the reliable diagnosis of indeterminate thyroid lesions: a HRMAS NMR-based metabolomics case of study [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11 (6): 3317-3325. DOI: 10.1021/pr300105e.
- [23] Ryou I, Kwon H, Kim SC, et al. Metabolomic analysis of percutaneous fine-needle aspiration specimens of thyroid nodules: potential application for the preoperative diagnosis of thyroid cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30075. DOI: 10.1038/srep30075.
- [24] 郑雯洁, 徐雅男, 周秦毅, 等. 女性甲状腺乳头状癌代谢组学特征及其与肿瘤大小、淋巴结转移的关系 [J]. *中华耳鼻咽喉*

- 头颈外科杂志, 2016, 51 ( 2 ) : 105-111. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-0860. 2016. 02. 007.
- [25] Seo JW, Han K, Lee J, et al. Application of metabolomics in prediction of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [ J ]. PLoS One, 2018, 13 ( 3 ) : e0193883. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0193883.
- [26] Xu Y, Zheng X, Qiu Y, et al. Distinct metabolomic profiles of papillary thyroid carcinoma and benign thyroid adenoma [ J ]. J Proteome Res, 2015, 14 ( 8 ) : 3315-3321. DOI: 10. 1021/acs. jproteome. 5b00351.
- [27] 阿布都沙拉木·阿布力. 甲状腺乳头状癌和结节性甲状腺腺瘤患者血浆代谢组学研究[ D ]. 新疆医科大学, 2014.
- [28] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗格雷夫斯甲亢指南( 2013 版)[ J ]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33 ( 2 ) : 83-95. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-2848.
- [29] Piras C, Arisci N, Poddighe S, et al. Metabolomic profile in hyperthyroid patients before and after antithyroid drug treatment: correlation with thyroid hormone and TSH concentration [ J ]. Int J Biochem Cell Biol, 2017, 93 : 119-128. DOI: 10. 1016/j. biocel. 2017. 07. 024.
- [30] Chng CL, Lim AY, Tan HC, et al. Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease [ J ]. Thyroid, 2016, 26 ( 10 ) : 1422-1430. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0602.
- [31] Al-Majdoub M, Lantz M, Spégl P. Treatment of swedish patients with Graves' hyperthyroidism is associated with changes in acylcarnitine levels[ J ]. Thyroid, 2017, 27 ( 9 ) : 1109-1117. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0218.
- [32] Wu S, Tan G, Dong X, et al. Metabolic profiling provides a system understanding of hypothyroidism in rats and its application [ J ]. PLoS One, 2013, 8 ( 2 ) : e55599. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0055599.
- [33] Yao X, Sa R, Ye C, et al. Effects of thyroid hormone status on metabolic pathways of arachidonic acid in mice and humans: a targeted metabolomic approach [ J ]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2015, 118-119: 11-18. DOI: 10. 1016/j. prostaglandins. 2015. 03. 005.
- [34] Chen YK, Lin CL, Cheng FT, et al. Cancer risk in patients with Hashimoto's thyroiditis: a nationwide cohort study [ J ]. Br J Cancer, 2013, 109 ( 9 ) : 2496-2501. DOI: 10. 1038/bjc. 2013. 597.
- [35] Zhang Y, Dai J, Wu T, et al. The study of the coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma [ J ]. J Cancer Res Clin Oncol, 2014, 140 ( 6 ) : 1021-1026. DOI: 10. 1007/s00432-014-1629-z.
- [36] Liang J, Zeng W, Fang F, et al. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients [ J ]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2017, 37 ( 5 ) : 393-400. DOI: 10. 14639/0392-100X-1709.
- [37] Marotta V, Sciammarella C, Chiofalo MG, et al. Hashimoto's thyroiditis predicts outcome in intrathyroidal papillary thyroid cancer [ J ]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24 ( 9 ) : 485-493. DOI: 10. 1530/ERC-17-0085.
- [38] Pagni F, De Sio G, Garancini M, et al. Proteomics in thyroid cytopathology: relevance of MALDI-imaging in distinguishing malignant from benign lesions [ J ]. Proteomics, 2016, 16 ( 11-12 ) : 1775-1784. DOI: 10. 1002/pmic. 201500448.
- ( 收稿日期: 2018-09-18 )  
( 本文编辑: 刘欣 )

· 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