

· 综述 ·

甲状腺结节与结直肠息肉的相关性及可能机制

李春睿¹ 马金友² 徐书杭³ 刘超³¹阳光融和医院内分泌科, 潍坊 261061; ²阳光融和医院消化内科, 潍坊 261061; ³南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

【摘要】 结直肠息肉和甲状腺结节发病率均较高, 均需尽早明确诊断。但在临床中很难对所有人群进行结直肠镜及甲状腺超声检查。新近研究显示, 两种疾病之间存在相关关系, 且互为危险因素。这一发现可为疾病筛查对象的确定提供依据。某些遗传综合征也可表现为两种疾病的共存, 需要同时注意两种疾病的筛查。由于此类研究尚处于起步阶段, 目前其中的具体机制尚不明确, 部分研究显示, 代谢紊乱、胰岛素抵抗可能在其中扮演了部分角色。

【关键词】 甲状腺结节; 结直肠息肉; 代谢综合征; 胰岛素抵抗

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220327-03065

Correlation and possible mechanism between thyroid nodules and colorectal polyps Li Chunrui¹, Ma Jinyou², Xu Shuhang³, Liu Chao³. ¹Department of Endocrinology, Sunshine Union Hospital, Weifang 261061, China; ²Department of Gastrology, Sunshine Union Hospital, Weifang 261061, China; ³Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

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

【Abstract】 The incidence of colorectal polyps and thyroid nodules are both high, which should be diagnosed as soon as possible. However, it is difficult to perform colonoscopy and thyroid ultrasound in all patients in clinic. Recent studies have shown that there is a correlation between these two diseases, and they are risk factors for each other. This discovery can provide a basis for determining the screening targets for diseases. Some genetic syndromes can also manifest as the coexistence of two diseases, and screening for both diseases requires attention. Due to the fact that such research is still in its early stages, the specific mechanisms involved are not yet clear. Some studies have shown that metabolic disorders and insulin resistance may play a role in this process.

【Keywords】 Thyroid nodules; Colorectal polyps; Metabolic syndrome; Insulin resistance

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220327-03065

据全球数据统计, 结直肠癌是全世界第三大常见的癌症死亡原因, 每年有超过 185 万病例和 85 万死亡病例^[1]。结直肠息肉被认为是结直肠癌的前身, 其中的腺瘤性息肉属于癌前病变。因此, 及时完善结直肠镜检查、尽早切除可疑的息肉可有效降低结直肠癌的发生风险^[2]。然而, 由于卫生保健资源有限、缺乏结直肠镜筛查意识以及对流行性疾病的认识不足等多种因素影响, 某些不具有已知危险因素或症状的人群通常不进行结直肠镜筛查。因此, 确定结直肠息肉发生的高危因素, 从而确定需要进行筛查的人群非常必要。甲状腺结节作为一

种常见病、多发病, 发病率亦呈逐年增高的趋势, 近年来的研究开始注意到它与结直肠息肉之间存在相关性, 是结直肠息肉的独立危险因素, 因此可作为结直肠镜筛查对象之一。本文主要针对甲状腺结节与结直肠息肉之间的关系、两者之间相关的可能机制、临床应用价值及展望等展开综述。

1 甲状腺结节与结直肠息肉之间的关系

甲状腺结节和结直肠息肉之间的关系表现为两者之间互为危险因素, 存在相互影响。这提示两者可能存在共同的发病机制。此外, 某些家族遗传性综合征也表现为两者同时出现, 需要注意同时筛

查两种疾病。

1.1 结直肠息肉患者甲状腺结节发生率更高

1.1.1 结直肠息肉患者甲状腺结节的检出率更高

早在 2012 年, Duran 等^[3]就将结直肠息肉与甲状腺结节的较高检出率联系起来, 他们入组了结直肠息肉患者(实验组) 66 例, 非结直肠息肉患者(对照组) 146 例。对所有患者进行结肠镜和甲状腺超声检查。排除了年龄、性别等混杂因素后, 对比两组患者甲状腺结节检出率有无差异。结果显示, 实验组中有 44 例(66.7%)发现甲状腺结节, 而对照组中有 61 例(41.8%)发现甲状腺结节($P=0.001$)。将实验组按照息肉的病理类型进行分组对比, 结果显示, 相比于增生性息肉, 腺瘤性息肉患者甲状腺结节的发病率是其 5 倍以上($P=0.030$), 且更容易有多个甲状腺结节($P=0.033$), 但其中的机制尚未阐明。

1.1.2 结直肠息肉是甲状腺结节的独立危险因素

2019 年, 一项研究入组了 105 例患有结直肠息肉的受试者和 68 名对照者, 所有参与者均进行甲状腺超声检查。与对照组相比, 结直肠息肉患者的甲状腺结节发病率更高(52.9%比 35.3%, $P=0.017$), 进一步使用回归分析方法分析发现, 相比于对照组, 结直肠息肉组患者甲状腺结节的检出风险明显增加($OR=2.05$; 95% 可信区间: 1.097 ~ 3.860, $P=0.017$), 结直肠息肉是甲状腺结节的独立危险因素。为了明确两种疾病的关联是否是因为胰岛素抵抗, 他们同时检测了胰岛素水平, 计算了稳态模型-胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。结果显示, 结直肠息肉组和对照组的胰岛素水平和 HOMA-IR 水平相似^[4]。而既往的研究则显示, 代谢综合征及其参数与结直肠息肉的发生有关, 且结直肠息肉患者代谢综合征的患病率显著升高^[4]。

1.2 甲状腺结节患者结直肠息肉的发生率更高

最近, Yu 等^[5]入组了 4 514 例常规查体的患者, 将受试者根据是否患有甲状腺结节或代谢综合征, 分为无结节无代谢综合征组、无结节有代谢综合征组、有结节无代谢综合征组和有结节有代谢综合征组共 4 组, 分析甲状腺结节和代谢综合征对结直肠息肉的发病率有无协同影响。结果提示, 甲状腺结节和代谢综合征均为结直肠息肉的独立危险因素。而且, 相对于无结节无代谢综合征组, 有结节有代谢综合征组的结直肠息肉发病风险大大增加($OR=3.031$, $P<0.05$), 计算超额相对危险度、归因

危险百分比、协同指数, 结果显示两者同时存在时对结直肠息肉发病率的影响存在叠加效应。这一发现提示, 在代谢综合征人群中, 患有甲状腺结节可进一步增加结直肠息肉患病率。基于此, 笔者认为甲状腺结节和代谢综合征可协同增加结直肠息肉的患病率, 患有两种疾病的患者应尽早完善结肠镜检查。

1.3 家族性疾病中甲状腺结节与结直肠息肉容易同时出现

1.3.1 家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)

在 FAP 中, 可见甲状腺结节和结直肠息肉同时存在, 且 FAP 易合并恶性肿瘤。FAP 的发生率为 1/8 300, 为常染色体显性遗传病。其基因突变发生在大肠腺瘤性息肉病基因^[6], 这是一种位于染色体 5q21 上的抑癌基因。典型的患者通常有数百个腺瘤, 主要位于结肠和直肠。若未被尽早识别并手术治疗, 几乎所有患者都会进展为结肠癌。大多数患者也有胃底息肉, 但一般不会进展为癌症。十二指肠和壶腹周围区域的息肉是腺瘤性的, 进展为癌症的风险估计是普通患者的 200 倍以上。另外, 患者可能有结肠外表现, 其中包括甲状腺癌^[7]。

FAP 相关性甲状腺癌主要是乳头状癌, 其患病率 2%~12%, 确诊年龄常常小于 30 岁, 常为多中心起源, 恶性程度低, 预后良好。另外, 患者还可能合并一种筛状桑葚变异类型的乳头状癌^[8], 发病率低于 1/500, 通常双侧甲状腺均会受累, 常见于年轻女性 FAP 患者, 预后与经典乳头状癌相似。对于 FAP 患者是否需要常规进行甲状腺超声检查目前尚存在争议。一项研究结果显示, 通过主动筛查得到的甲状腺结节大小相比于非筛查(从患者信息数据库提取)组更小, 更少出现淋巴结转移, 需要根治性治疗的概率更低。因此认为, 对 FAP 患者提前进行甲状腺结节筛查可尽早对恶性结节进行干预, 改善患者预后。而另一项研究则建议从青少年开始进行甲状腺超声筛查, 而且对于基线超声正常的 FAP 患者, 在发现结节之前, 可以每 2 年筛查一次^[9]。

1.3.2 多发性错构瘤综合征

多发性错构瘤综合征以多发错构瘤为特征^[10], 与磷酸酶及张力蛋白同源物基因种系突变有关, 该突变位于染色体上的 10q23.3 位点。半数以上患者可能同时存在多种不同组织学类型的混合息肉和多结节性甲状腺肿或甲状腺多发滤泡腺瘤^[11]; 甲状腺滤泡样癌发生率高

达 10%。错构瘤综合征可能会有多种表现型,呈多样的临床和组织学特点,其中的结直肠息肉多数需要手术治疗^[12]。虽然患者发生甲状腺癌风险较高,但因 10 岁以下患者发生甲状腺癌的风险较小,故建议对 10 岁以上患者进行甲状腺检查^[13],因患者结直肠息肉恶性转归病例可能与息肉大小有关,故建议结直肠息肉直径超过 1 cm 者进行随访监测^[14]。

2 甲状腺结节与结直肠息肉发生相关的可能机制

众多研究表明,代谢综合征患者结直肠息肉的发病率增加。高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高脂肪和低纤维饮食、饮食结构的变化、肠道菌群的变化和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1 水平的增加被认为与此相关。胰岛素抵抗可能导致了 IGF-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(glucose-dependent insulin releasing peptide, GIP)的增加,后两者有可能是导致结直肠息肉发病率增加的关键因素^[15]。IGF-1 参与调节细胞生长和代谢、抑制凋亡。秦逸等^[16]的研究表明,IGF-1 水平与结直肠腺瘤的发生有关。而 GIP 可以刺激胰腺分泌胰岛素,导致脂肪生成。Sasaki 等^[17]分析了 GIP 与结直肠腺瘤发生的关系,结果提示,空腹 GIP 水平、空腹血糖、甘油三酯等代谢指标以及胰岛素水平和 HOMA-IR 在结直肠腺瘤组中显著高于对照组。而且,多元 logistic 回归分析显示,与最低的四分位数相比,空腹 GIP 水平最高的四分位组,结直肠腺瘤的风险显著增加($OR=2.1$; 95% 可信区间, $1.08 \sim 3.96$; $P=0.01$),这说明代谢紊乱和空腹 GIP 水平升高是结直肠腺瘤发病率增加的危险因素,而代谢紊乱对结肠息肉的影响可能与炎症、胰岛素抵抗和氧化应激有关^[5]。

HOMA-IR 与甲状腺结节患病率呈正相关,这被认为与高胰岛素水平、IGF-1 相关机制有关。IGF-1 和胰岛素的受体亦存在于甲状腺细胞,这已经在甲状腺细胞培养的实验中得到证实。胰岛素/IGF-1 介导的途径也调节甲状腺基因表达,它们还是甲状腺细胞增殖和分化的辅助因子。在细胞培养中,胰岛素与促甲状腺激素一样,具有促有丝分裂和抗凋亡作用,且在肢端肥大症患者中也可观察到甲状腺结节的概率显著增加^[18],这表明,在人体内 IGF-1 是一种共有丝分裂因子,这可能促进了甲状腺结节的发生。临床研究显示,在胰岛素抵抗的人群中,甲状腺体积更大,患甲状腺结节的风险更高,给予二甲双胍减轻胰岛素抵抗后,甲状腺结节体积可部分缩小。除

此之外,包括腰围增加、高密度脂蛋白降低、空腹血糖调节受损等在内的代谢紊乱,也与甲状腺结节的患病率增加有关。荟萃分析结果显示,甲状腺结节与代谢综合征之间存在较强的相关性^[19]。

综上所述,甲状腺结节与结直肠息肉可能存在共同的发病机制。许多研究报道了在代谢综合征中,甲状腺结节和结直肠息肉的发病率更高,但是分子机制尚未明确。由于代谢综合征往往与营养过剩有关,某些研究认为,过多的能量摄入,导致过多的脂肪堆积,从而导致代谢应激。这进一步导致炎症信号的级联放大,增加细胞因子的产生,导致慢性低度炎症和胰岛素抵抗^[20]。胰岛素抵抗和胰岛素水平增加导致 IGF-1 增加、IGF 结合蛋白-3 减少。这一改变可能导致了生长激素和 IGF-1 的不平衡关系,增强了某些癌前病变,如甲状腺结节、结肠腺瘤的发生。然而,甲状腺结节与结直肠息肉之间相关的具体机制尚有待研究。

3 总结及展望

近年来,甲状腺结节和结直肠息肉的发病率逐年升高,危害人类健康。其性质的判定依赖于临床特点、超声及内镜检查、病理学检查等的综合分析,其中众多患者需要长期随访。根据患者的恶性指征确定筛查和随访的目标人群,能够更有针对性地进行诊断和及时的干预,从而改善患者预后。尽管已有研究显示,两者之间可相互影响,互为危险因素,这可能基于胰岛素抵抗和代谢紊乱。但仍需要更多确切的证据证实两者之间的关系。探究甲状腺结节和结直肠息肉之间的相关关系,有助于确定早期进行甲状腺彩超及结直肠镜检查的目标人群,为两种疾病的早期筛查、早期诊断提供依据,为疾病的随访提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685. DOI: 10.1001/jama.2021.0106.
- [2] Kanth P, Inadomi JM. Screening and prevention of colorectal cancer[J]. BMJ, 2021, 374: n1855. DOI: 10.1136/bmj.n1855.
- [3] Duran C, Gokturk HS, Kulaksizoglu M, et al. Frequency of thyroid nodules among patients with colonic polyps[J]. Gastroenterol Res Pract, 2012, 2012: 178570. DOI: 10.1155/2012/178570.
- [4] Mousa U, Anil C, Demir CC, et al. Thyroid nodules are more prevalent in subjects with colon polyps, independent of insulin resistance[J]. Med Princ Pract, 2019, 28(5): 418-424. DOI: 10.1159/000499527.

(下转第 340 页)

- ies supporting therapeutic utility of triiodothyroacetic acid in MCT8 deficiency [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28 (12) : 1961-1970. DOI: 10. 1210/me. 2014-1135.
- [17] Delbaere J, Vancamp P, Van Herck SL, et al. MCT8 deficiency in Purkinje cells disrupts embryonic chicken cerebellar development [J]. *J Endocrinol*, 2017, 232 (2) : 259-272. DOI: 10. 1530/JOE-16-0323.
- [18] Groeneweg S, Peeters RP, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (9) : 695-706. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (19) 30155-X.
- [19] van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, et al. Long-term efficacy of T₃ analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: a real-life retrospective cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (3) : e1136-e1147. DOI: 10. 1210/clinem/dgab750.
- [20] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Triiodothyroacetic acid in health and disease [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234 (2) : R99-R121. DOI: 10. 1530/JOE-17-0113.
- [21] Groeneweg S, Peeters RP, Visser TJ, et al. Therapeutic applications of thyroid hormone analogues in resistance to thyroid hormone (RTH) syndromes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 458: 82-90. DOI: 10. 1016/j. mce. 2017. 02. 029.
- [22] Iwayama H, Liao XH, Braun L, et al. Adeno associated virus 9-based gene therapy delivers a functional monocarboxylate transporter 8, improving thyroid hormone availability to the brain of Mct8-deficient mice [J]. *Thyroid*, 2016, 26 (9) : 1311-1319. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0060.
- [23] Liao XH, Avalos P, Shelest O, et al. AAV9-MCT8 delivery at juvenile stage ameliorates neurological and behavioral deficits in a mouse Model of MCT8-deficiency [J]. *Thyroid*, 2022, 32 (7) : 849-859. DOI: 10. 1089/thy. 2022. 0034.
- [24] Braun D, Schweizer U. The chemical chaperone phenylbutyrate rescues MCT8 mutations associated with milder phenotypes in patients with Allan-Herndon-Dudley syndrome [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (3) : 678-691. DOI: 10. 1210/en. 2016-1530.
- [25] Ramos HE, Morandini M, Carré A, et al. Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations: risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164 (2) : 309-314. DOI: 10. 1530/EJE-10-0679.

(收稿日期: 2022-09-26)

(上接第 335 页)

- [5] Yu Y, Wu J. Presence of metabolic syndrome and thyroid nodules in subjects with colorectal polyps [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927935. DOI: 10. 12659/MSM. 927935.
- [6] Takao M, Yamaguchi T, Eguchi H, et al. APC germline variant analysis in the adenomatous polyposis phenotype in Japanese patients [J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26 (9) : 1661-1670. DOI: 10. 1007/s10147-021-01946-4.
- [7] Kemp Bohan PM, Mankaney G, Vreeland TJ, et al. Chemoprevention in familial adenomatous polyposis: past, present and future [J]. *Fam Cancer*, 2021, 20 (1) : 23-33. DOI: 10. 1007/s10689-020-00189-y.
- [8] Yehia L, Eng C. The "APCs" of PTCs: adenomatous polyposis syndrome and the thyroid [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (3) : 355-356. DOI: 10. 1089/thy. 2020. 0109.
- [9] Monachese M, Mankaney G, Lopez R, et al. Outcome of thyroid ultrasound screening in FAP patients with a normal baseline exam [J]. *Fam Cancer*, 2019, 18 (1) : 75-82. DOI: 10. 1007/s10689-018-0097-z.
- [10] Teramae S, Muguruma N, Okamoto K, et al. Cancer risk and genotype-phenotype correlation in Japanese patients with Cowden syndrome [J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27 (4) : 639-647. DOI: 10. 1007/s10147-022-02116-w.
- [11] Innella G, Miccoli S, Colussi D, et al. Colorectal polyposis as a clue to the diagnosis of Cowden syndrome: report of two cases and literature review [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 218: 153339. DOI: 10. 1016/j. prp. 2020. 153339.
- [12] Smerdel MP, Skytte AB, Jelsig AM, et al. Revised Danish guidelines for the cancer surveillance of patients with Cowden syndrome [J]. *Eur J Med Genet*, 2020, 63 (5) : 103873. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2020. 103873.
- [13] Baran JA, Tsai SD, Isaza A, et al. The clinical spectrum of PTEN hamartoma tumor syndrome: exploring the value of thyroid surveillance [J]. *Horm Res Paediatr*, 2020, 93 (11-12) : 634-642. DOI: 10. 1159/000515731.
- [14] Khare A, Burke CA, Heald B, et al. Endoscopic findings in patients with PTEN hamartoma tumor syndrome undergoing surveillance [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2022, 56 (3) : e183-e188. DOI: 10. 1097/MCG. 0000000000001580.
- [15] Kasprzak A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (12) : 6434. DOI: 10. 3390/ijms22126434.
- [16] 秦逸, 王海鹏, 宋宝, 等. 胰岛素抵抗及糖脂代谢相关分子与结直肠息肉的关系 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43 (5) : 553-562. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112152-20210219-00146.
- [17] Sasaki Y, Takeda H, Sato T, et al. Increased levels of serum glucose-dependent insulinotropic polypeptide as a novel risk factor for human colorectal adenoma [J]. *Metabolism*, 2011, 60 (9) : 1253-1258. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2011. 01. 007.
- [18] Can M, Kocabaş M, Karakose M, et al. Thyroid nodules in patients with acromegaly: frequency according to the ACR TI-RADS classification and its relationship with disease activity [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129 (12) : 931-936. DOI: 10. 1055/a-1500-4591.
- [19] Zhang C, Gao X, Han Y, et al. Correlation between thyroid nodules and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 730279. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 730279.
- [20] Răcățăianu N, Leach NV, Bolboacă SD, et al. Interplay between metabolic and thyroid parameters in obese pubertal children. Does visceral adipose tissue make the first move? [J]. *Acta Clin Belg*, 2021, 76 (1) : 40-48. DOI: 10. 1080/17843286. 2019. 1660021.

(收稿日期: 2022-03-27)