

甲状腺激素在乳腺癌诊断价值中的研究

王丽珍¹, 李军^{1*}, 李思源², 王娅宁¹, 王童瑶¹, 田倩倩¹

¹石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科, 新疆 石河子

²石河子大学医学院, 新疆 石河子

收稿日期: 2023年5月28日; 录用日期: 2023年6月23日; 发布日期: 2023年6月30日

摘要

目的: 探讨甲状腺激素在乳腺癌中的诊断价值, 为乳腺癌的早期诊断及明确诊断提供依据。方法: 纳入2019年9月至2021年9月就诊于我院的236例女性为研究对象, 根据是否患乳腺癌分为乳癌组(116例)、对照组(120例)。收集两组患者年龄、身高、体重等一般资料。计算体质指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m²)。罗氏全自动生化分析仪检测胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)等肝肾功、血脂指标。电化学发光免疫测定法检测甲状腺功能指标。Spearman法分析TSH、FT3、FT4与乳腺癌最大直径及淋巴结转移的相关性。Logistic回归分析乳腺癌的影响因素。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析甲状腺激素在乳腺癌患者中的诊断价值。结果: 乳癌组与对照组相比, 年龄、BMI、WHR等基线资料比较差异无统计学意义[52 (49, 58) vs (53 ± 10); 25 (23, 27) vs 25 (22, 27), 0.90 (0.85, 0.95) vs 0.89 (0.82, 0.94), 均P > 0.05]。乳癌组TG、TC高于对照组[1.56 (1.10, 2.07) vs 1.18 (0.84, 1.40); (4.80 ± 1.06) vs 4.27 (3.98, 4.6), 均P < 0.05]。乳癌组TSH高于对照组[3.26 (2.12, 6.51) vs 2.49 (1.77, 3.60), P < 0.05], FT4低于对照组[(14.49 ± 3.39) vs (16.47 ± 2.54), P < 0.05]。乳腺癌分层比较, 与I~II期相比、III~IV期TSH、FT3、FT4差异无统计学意义[3.09 (2.09, 6.33) vs 4.44 (2.23, 17.24); 4.53 (4.09, 4.96) vs (4.12 ± 1.08); (14.61 ± 3.19) vs (13.80 ± 4.43), 均P > 0.05]。Spearman相关性分析显示, 乳腺癌最大直径与TSH (r = 0.203, P = 0.029)呈正相关; 淋巴结转移与TSH (r = 0.189, P = 0.042)呈正相关, 与FT4 (r = -0.345, P = 0.000)负相关。Logistic回归结果显示, TC (OR: 2.031)、TG (OR: 2.318)、TSH (OR: 1.257)升高是乳腺癌发生的危险因素, FT4 (OR: 0.807)降低是乳腺癌的危险因素。FT4诊断乳腺癌的受试者工作特征曲线(ROC)显示, TSH诊断乳腺癌的AUC为0.642, 截断值为4.055 mIU/L, 敏感度为0.414, 特异度为0.942; FT4诊断乳腺癌的AUC为0.691, 截断值为15.475 pmmol/L, 敏感度为0.647, 特异度为0.675。结论: TSH升高、FT4降低是乳腺癌发生的危险因素。当TSH > 4.055 mIU/L时, 为乳腺癌的明确诊断提供依据; 当FT4 < 15.475 pmmol/L时, 为乳腺癌的早期诊断提供依据。

关键词

甲状腺激素, 乳腺癌, 诊断价值

Study on the Diagnostic Value of Thyroid Hormone in Breast Cancer

*通讯作者。

文章引用: 王丽珍, 李军, 李思源, 王娅宁, 王童瑶, 田倩倩. 甲状腺激素在乳腺癌诊断价值中的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10515-10522. DOI: 10.12677/acm.2023.1361471

Lizheng Wang¹, Jun Li^{1*}, Siyuan Li², Yaning Wang¹, Tongyao Wang¹, Qianqian Tian¹

¹Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: May 28th, 2023; accepted: Jun. 23rd, 2023; published: Jun. 30th, 2023

Abstract

Objective: To explore the diagnostic value of thyroid hormone in breast cancer, and to provide basis for early diagnosis and definite diagnosis of breast cancer. **Methods:** 236 women in our hospital from September 2019 to September 2021 were included as the research objects. They were divided into the breast cancer group (116 cases) and the control group (120 cases) according to whether they had breast cancer or not. The age, height, weight and other general data of the two groups were collected. Calculate body mass index (BMI) = weight (kg)/height (m²). Roche automatic biochemical analyzer detects cholesterol (TC), triglyceride (TG) and other indexes of liver and kidney function and blood lipid. The indexes of thyroid function were detected by electrochemiluminescence immunoassay. Spearman method was used to analyze the correlation between TSH, FT3, FT4 and the maximum diameter and lymph node metastasis of breast cancer. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of breast cancer. Receiver operating characteristic (ROC) was used to analyze the diagnostic value of thyroid hormone in patients with breast cancer. **Results:** There was no significant difference in baseline data such as age, BMI, and WHR between the breast cancer group and the control group [52 (49, 58) vs (53 ± 10); 25 (23, 27) vs 25 (22, 27), 0.90 (0.85, 0.95) vs 0.89 (0.82, 0.94), both P > 0.05]. The TG and TC of the breast cancer group were higher than those in the control group [1.56 (1.10, 2.07) vs 1.18 (0.84, 1.40); (4.80 ± 1.06) vs 4.27 (3.98, 4.6), all P < 0.05]. TSH in breast cancer group was higher than that in control group [3.26 (2.12, 6.51) vs 2.49 (1.77, 3.60), P < 0.05], and FT4 was lower than that in control group [(14.49 ± 3.39) vs (16.47 ± 2.54), P < 0.05]. There was no significant difference in TSH, FT3 and FT4 between stage I~II and stage III~IV breast cancer [3.09 (2.09, 6.33) vs 4.44 (2.23, 17.24); 4.53 (4.09, 4.96) vs (4.12 ± 1.08); (14.61 ± 3.19) vs (13.80 ± 4.43), both P > 0.05]. Spearman correlation analysis showed that the maximum diameter of breast cancer was positively correlated with TSH (r = 0.203, P = 0.029); Lymph node metastasis was positively correlated with TSH (r = 0.189, P = 0.042) and negatively correlated with FT4 (r = -0.345, P = 0.000). Logistic regression results showed that the increase of TC (OR: 2.031), TG (OR: 2.318) and TSH (OR: 1.257) was the risk factor of breast cancer, and the decrease of FT4 (OR: 0.807) was the risk factor of breast cancer. The receiver operating characteristic curve (ROC) of breast cancer diagnosed by FT4 showed that the AUC of breast cancer diagnosed by TSH was 0.642, the cut-off value was 4.055 mIU/L, the sensitivity was 0.414, and the specificity was 0.942; The AUC of FT4 in the diagnosis of breast cancer was 0.691, the cut-off value was 15.475 pmmol/l, the sensitivity was 0.647, and the specificity was 0.675. **Conclusion:** The increase of TSH and the decrease of FT4 are the risk factors of breast cancer. When TSH > 4.055 mIU/L, it provides a basis for the definite diagnosis of breast cancer; When FT4 < 15.475 pmmol/L, it can provide basis for early diagnosis of breast cancer.

Keywords

Thyroid Hormone, Mammary Cancer, Diagnostic Value

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌(Breast cancer) [1]是女性中发病率最高、最常见的恶性肿瘤。中国[2]乳腺癌发病率增幅是世界平均水平的2倍,已经成为威胁中国女性健康的第一大恶性肿瘤,2020年我国女性乳腺癌死亡数为11.7万,居女性癌症首位[3]。甲状腺激素(thyroid hormones, TH) [4]是机体生长代谢的重要内分泌激素,对乳腺的生长、发育、分化及功能均有影响,既往报道[5] [6]显示,TH有利于营养物的摄取与吸收,常对乳腺生长、发育有直接影响,而T₃可诱导乳腺癌细胞从G期向S期转化。方媛[1]等人的Meta分析结果显示甲减和乳腺癌发生之间无明显相关性。张明、高丽英[7]等人认为甲状腺功能低下与乳腺癌有相互作用的分子基础,可能促进乳腺癌的发病或是预后不良因素。张义丹[6]等人也认为甲状腺激素与乳腺癌发生具有相关性,且甲状腺功能减退是乳腺癌的危险因素,同时Leila E Zyla [8]等人在实验中发现甲状腺功能减退是预防乳腺癌的一个保护因素,甲状腺功能减退症在体内可延缓乳腺癌的发生。

甲状腺功能减退与乳腺癌发生的关系一直受到许多研究者的重视,以往的研究结果显示甲状腺功能减退是影响乳腺癌的重要因素之一,尽管文献中强调了甲状腺功能减退症和乳腺癌之间的关系,但由于不同研究获得的结果不同,该问题仍存在争议,而且促甲状腺激素(Serum thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离四碘甲腺原氨酸(free tetraiodothyronine, FT₄)作为反映甲状腺功能的敏感指标[9],对乳腺癌的诊断价值目前鲜有研究。基于此,本研究旨在探讨甲状腺激素在乳腺癌的诊断价值,分析甲状腺激素与乳腺癌发生的关系,为乳腺癌的早期诊断及明确诊断提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

纳入2019年9月至2021年9月就诊于我院的116例乳腺癌患者为乳癌组,同期行体检未患甲状腺及乳腺或其他严重疾病的健康女性120例为对照组。乳腺癌组所有研究对象均在我院接受乳腺癌手术治疗,术后均进行组织病理学检查确诊乳腺癌。纳入标准:1)术前均行TSH、FT₃、FT₄检测的女性乳腺癌患者;2)行手术或穿刺有病理结果;3)术前均未接受过化疗、放疗及内分泌治疗;4)临床资料完整。排除标准:1)有任一项不满足纳入标准者;2)妊娠期、哺乳期患者;3)既往有乳腺癌病史或其他恶性肿瘤病史者;4)合并严重感染,或合并心脏、肾脏等器官功能障碍的患者。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

2.2. 研究方法

纳入两组患者年龄、身高、体重、腰围、臀围等一般资料。计算体质指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m²)、腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。空腹8h以上,次日晨抽取肘静脉血4ml。采用罗氏全自动生化分析仪(型号Modular DPP-H7600)检测胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)等肝肾功及血脂指标。电化学发光免疫测定法(electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA)检测TSH、FT₃、FT₄等甲状腺功能指标,试剂盒来源于Roche公司。

2.3. 统计学方法

采用SPSS 23.0软件及Graphpad prism 9.1.0软件进行统计学分析及绘图。正态分布计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;偏态分布计量资料用中位数(上、下四分位数)表示,组间比较采用U检验。Spearman法分析TSH、FT₃、FT₄与乳腺癌最大直径及淋巴结转移的相关性。Logistic回归分析乳腺癌的影响因素。以病理诊断乳腺癌为金标准,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析TSH、FT₄在乳腺癌患者中的诊断价值。以P < 0.05为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 乳腺癌组、对照组间基线资料的比较

乳腺癌组年龄、BMI、WHR 等基线资料与对照组相比差异无统计学意义[52 (49, 58) vs (53 ± 10); 25 (23, 27) vs 25 (22, 27), 0.90 (0.85, 0.95) vs 0.89 (0.82, 0.94), 均 $P > 0.05$, 表 1], 基线齐, 具有可比性。

Table 1. Comparison of general data

表 1. 一般资料的比较

	乳腺癌组(n = 116)	对照组(n = 120)	P
年龄(岁)	52 (49, 58)	(53 ± 10)	0.406
BMI (kg/m ²)	25 (23, 27)	25 (22, 27)	0.739
WHR	0.90 (0.85, 0.95)	0.89 (0.82, 0.94)	0.070

3.2. 乳腺癌组、对照组间生化指标的比较

两组间比较, 乳腺癌组 TG、TC 高于对照组[1.56 (1.10, 2.07) vs 1.18 (0.84, 1.40); (4.80 ± 1.06) vs 4.27 (3.98, 4.6), 均 $P < 0.05$, 表 2]。AST、ALT、CR 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。

Table 2. Comparison of biochemical indexes

表 2. 生化指标的比较

	乳腺癌组(n = 116)	对照组(n = 120)	P
AST (U/L)	15.45 (11.30, 21.90)	14.20 (10.63, 20.25)	0.239
ALT (U/L)	17.65 (15.13, 21.40)	17.95 (15.45, 20.85)	0.589
CR (μmol/L)	54.00 (49.08, 61.85)	54.70 (48.48, 63.38)	0.533
TG (mmol/L)	1.56 (1.10, 2.07)	1.18 (0.84, 1.40)	0.000
TC (mmol/L)	(4.80 ± 1.06)	4.27 (3.98, 4.6)	0.000

3.3. 乳腺癌组、对照组间 TSH、FT3、FT4 的比较

两组间比较, 乳腺癌组 TSH 高于对照组[3.26 (2.12, 6.51) vs 2.49 (1.77, 3.60), $P < 0.05$, 表 3], FT4 低于对照组[(14.49 ± 3.39) vs (16.47 ± 2.54), $P < 0.05$, 表 3]。

Table 3. Comparison of TSH, FT3 and FT4 between groups

表 3. 组间 TSH、FT3、FT4 的比较

	乳腺癌组(n = 116)	对照组(n = 120)	P
TSH (mIU/L)	3.26 (2.12, 6.51)	2.49 (1.77, 3.60)	0.000
FT3 (pmmol/L)	4.53 (4.06, 4.96)	4.56 (4.25, 4.83)	0.516
FT4 (pmmol/L)	(14.49 ± 3.39)	(16.47 ± 2.54)	0.000

3.4. 不同乳腺癌分期 TSH、FT3、FT4 的比较

乳腺癌分层比较, 与 I-II 期相比、III-IV 期 TSH、FT3、FT4 差异无统计学意义[3.09 (2.09, 6.33) vs 4.44 (2.23, 17.24); 4.53 (4.09, 4.96) vs (4.12 ± 1.08); (14.61 ± 3.19) vs (13.80 ± 4.43), 均 $P > 0.05$, 表 4]。

Table 4. Comparison of TSH, FT3 and FT4 in phase I~II and III~IV
表 4. I~II 期、III~IV 期 TSH、FT3、FT4 的比较

	I~II 期	III~IV 期	P
TSH (mIU/L)	3.09 (2.09, 6.33)	4.44 (2.23, 17.24)	0.171
FT3 (pmmol/L)	4.53 (4.09, 4.96)	(4.12 ± 1.08)	0.274
FT4 (pmmol/L)	(14.61 ± 3.19)	(13.80 ± 4.43)	0.475

3.5. TSH、FT3、FT4 与乳腺癌最大直径及淋巴结转移的 Spearman 相关性分析

Spearman 相关性分析显示, 乳腺癌最大直径与 TSH ($r = 0.203$, $P = 0.029$, 表 5)呈正相关; 淋巴结转移与 TSH ($r = 0.189$, $P = 0.042$, 表 5)呈正相关, 与 FT4 ($r = -0.345$, $P = 0.000$, 表 5)呈负相关。

Table 5. Spearman correlation analysis of TSH, FT3 and FT4 with breast cancer diameter and lymph node metastasis
表 5. TSH、FT3、FT4 与乳腺癌直径及淋巴结转移的 Spearman 相关性分析

	肿瘤最大直径		淋巴结转移	
	r	P	r	P
TSH (mIU/L)	0.203	0.029	0.189	0.042
FT3 (pmmol/L)	-0.170	0.068	-0.146	0.117
FT4 (pmmol/L)	-0.008	0.929	-0.345	0.000

3.6. 乳腺癌影响因素的 Logistic 回归分析

以是否患乳腺癌为因变量, 以年龄、BMI、AST、ALT、CR、TC、TG、TSH、FT3、FT4 作为自变量, 进行 logistic 回归, 分析乳腺癌发生的影响因素。结果显示, TC (OR: 2.031)、TG (OR: 2.318)、TSH (OR: 1.257)升高是乳腺癌发生的危险因素, 而 FT4 (OR: 0.807)降低是乳腺癌发生的危险因素。见图 1。

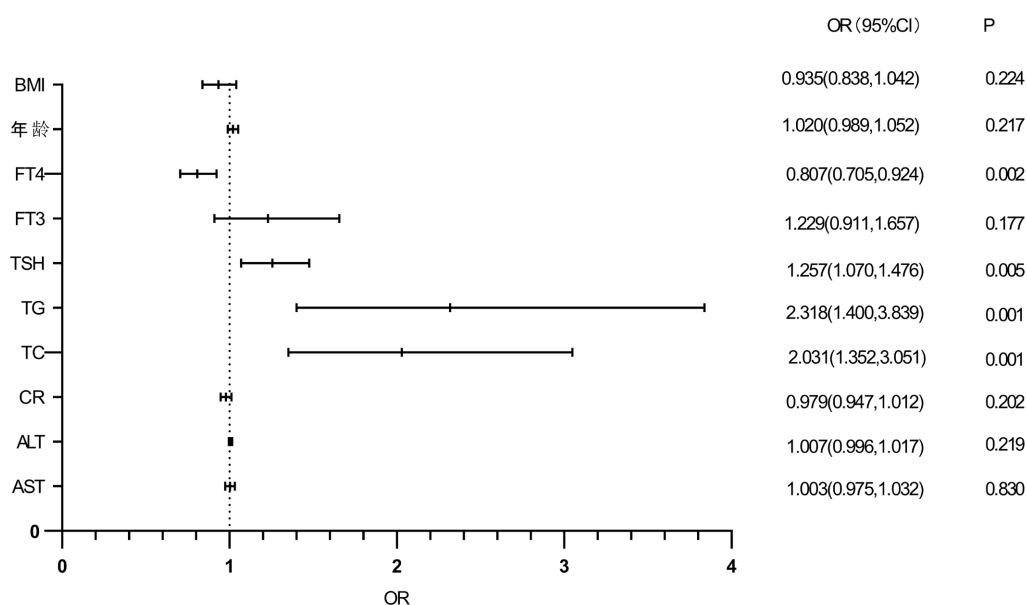


Figure 1. Logistic regression analysis of influencing factors of breast cancer
图 1. 乳腺癌影响因素的 Logistic 回归分析

3.7. ROC 曲线

ROC 曲线显示, TSH 诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.642 (95%可信区间为 0.570~0.714, $P < 0.05$), 截断值为 4.055 mIU/L, 敏感度为 0.414, 特异度为 0.942; FT4 诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)为 0.691 (95%可信区间为 0.624~0.759, $P < 0.05$), 截断值为 15.475 pmol/L, 敏感度为 0.647, 特异度为 0.675。见图 2、图 3。

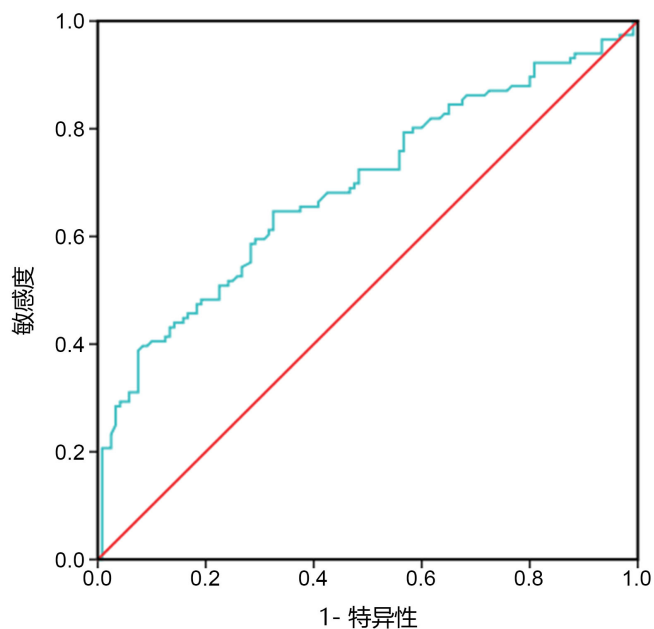


Figure 2. ROC curve detected by FT4 alone

图 2. FT4 单独检测的 ROC 曲线

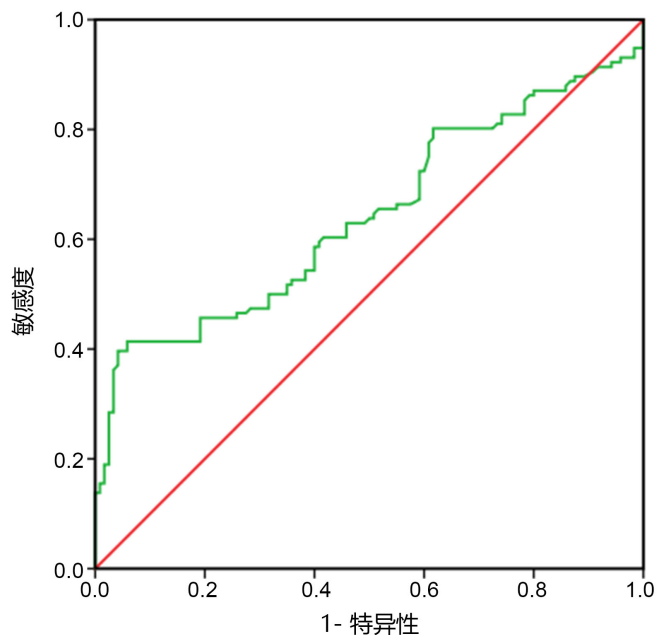


Figure 3. ROC curve detected by TSH alone

图 3. TSH 单独检测的 ROC 曲线

4. 讨论

既往有文献显示,我国女性乳腺癌的发病率和死亡率逐年上升[10],患者生存质量下降,经济负担增加[11],对乳腺癌早期诊断及明确诊断非常重要,应当引起重视。乳腺与甲状腺都属于内分泌器官,受下丘脑-垂体-腺体轴调节,两者之间关系十分密切[12]。

本研究发现乳腺癌组 TSH、TG、TC 均明显高于对照组($P < 0.05$), FT4 明显低于对照组($P < 0.05$), FT3 差异无统计学意义($P > 0.05$)。乳癌组 FT4 低于对照组,而 TSH 高于对照组,可能与下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈相关[13]。单因素 Logistic 回归分析显示, TSH 升高、FT4 降低是乳腺癌的危险因素,张义丹[6]的研究显示,甲状腺激素可激活整合素家族细胞表面受体蛋白,使甲状腺素受体核表面磷酸化,从而激活甲状腺素受体所介导的 MAPK 通路,减少甲状腺素受体表面蛋白的表达,抑制癌细胞的生长;甲状腺激素可以提高 TGF 内 p53 基因的表达,促进癌细胞的凋亡;甲状腺激素可诱导癌细胞从 G 期向 S 期转化,同时诱使肿瘤病灶上皮细胞向间质细胞转化,从而降低癌细胞转移侵袭性。TSH 可以上调肝脏 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的表达及减少 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的磷酸化,直接促进高胆固醇血症的发生[14]。TG 升高是由于甲状腺功能减退症患者肝脏三酰甘油脂肪酶活性降低导致血浆中 TG 的去除率降低所致[15]。Hiroshi Arimura 等人[16]的研究发现,分泌 TSH 的垂体腺瘤患者术前给予甲状腺素替代疗法可降低血液 TSH 水平,从而明显减小肿瘤大小,这与本研究结果类似,本研究发现乳腺癌最大直径与 TSH 呈正相关,但其分子机制仍是未来的挑战。既往甲状腺癌的研究[17]发现,淋巴结转移患者血清 TSH 高于没有淋巴结转移的患者($P < 0.05$), TSH 可能参与甲状腺癌的进展,当患者 TSH 水平升高时,提示可能存在乳腺癌淋巴结转移,要及时完善淋巴结彩超等相关检查,同时要控制 TSH 水平,延缓乳腺癌进一步发展影响患者预后。而本研究结果显示,淋巴结转移与 TSH 呈正相关,与 FT4 呈负相关,且与 I-II 期相比, III-IV 期 TSH 较高, FT4 较低,但差异无统计学意义,猜测 TSH、FT4 可能参与了乳腺癌的发展, TSH 水平升高、FT4 水平降低提示乳腺癌患者预后不良,这是既往乳腺癌与甲状腺功能的的研究中鲜有报道的。

采用 ROC 曲线分析各指标的敏感性和特异性综合评价: TSH 诊断乳腺癌的 AUC = 0.642, 截断值为 4.055 mIU/L, 敏感度为 0.414, 特异度为 0.942; FT4 诊断乳腺癌的 AUC = 0.691, 截断值为 15.475 pmol/L, 敏感度为 0.647, 特异度为 0.675。TSH 诊断乳腺癌的特异性较高, 当 TSH > 4.055 mIU/L 时, TSH 升高为乳腺癌的明确诊断提供依据。FT4 的敏感性较高, 当 FT4 < 15.475 pmol/L 时, 为乳腺癌的早期诊断提供依据。

乳腺癌是一种异质性疾病,有多种亚型,甲状腺轴在这些亚型中的病理生理学意义可能是多种多样的[18],本研究的局限性在于未进一步研究甲状腺激素与乳腺癌各亚型之间的关系,未进一步甲状腺激素评估乳腺癌各亚型的敏感性与特异性,未来可进一步研究甲状腺功能对各种亚型的影响。

综上,当 TSH > 4.055 mIU/L 时,为乳腺癌的确定诊断提供依据,当 FT4 < 15.475 pmol/L 时,提示进一步早期筛查乳腺癌。

基金项目

社会发展领域兵团科技攻关计划项目:内分泌性高血压 MDT 规范化诊疗方案再新疆的示范应用(2021AB031);石河子大学成果转化技术推广项目(CGZH201911);新疆兵团区域创新引导计划:基于远程互联网的代谢征的规范化诊治方案再新疆的示范应用(2018BB040)。

参考文献

[1] 方媛,李艳霞,等.甲状腺功能减退与乳腺癌发病相关性的 Meta 分析[J].临床医学研究与实践,2018,3(7):

4-6+9.

- [2] 中国早期乳腺癌卵巢功能抑制临床应用专家共识(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(2): 177-190.
- [3] 胡迪, 胡樱, 张嫣然, 魏俏俏. 1990-2019年中、印、日、美50岁以上女性高BMI乳腺癌疾病负担的年龄-时期-队列分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(18): 3265-3270+3293.
- [4] 田甜, 张淑群. 甲状腺激素及其受体与乳腺癌的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(9): 1483-1486.
- [5] 侯天. 乳腺癌相关内分泌激素的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘(电子版), 2014(9): 28.
- [6] 张义丹. 甲状腺激素及其受体与乳腺癌关系研究进展[J]. 当代医学, 2017, 23(33): 183-184.
- [7] 张明, 高力英. 乳腺癌与甲状腺疾病和功能关系的研究进展[J]. 甘肃医药, 2017, 36(10): 820-823.
- [8] Zyla, L.E., Cano, R., Gómez, S., *et al.* (2021) Effects of Thyroxine on Apoptosis and Proliferation of Mammary Tumors. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **538**, Article ID: 111454. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111454>
- [9] 袁曦, 刘浪浪, 等. 甲状腺功能正常的2型糖尿病患者血清促甲状腺激素水平与糖化血红蛋白达标相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(3): 303-307.
- [10] 陈文娟, 王邦龙, 等. 中国女性乳腺癌发病可控危险因素 Meta 分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(24): 14-19. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.24.007>
- [11] 邹天宁, 汤学良, 聂建云, 周绍强. 乳腺癌首次治疗不当原因和后果分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2000, 7(5): 481-482. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2000.05.016>
- [12] 赵英杰, 张荷焕. 甲状腺乳腺疾病相关性的研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(32): 46-49.
- [13] 左卫星, 张志飞, 刘志民, 王超群. 参与下丘脑-垂体-甲状腺轴负反馈调控的分子元件研究进展[J]. 生物技术进展, 2017, 7(6): 601-607. <https://doi.org/10.19586/j.2095-2341.2017.0048>
- [14] 高洁, 迪丽达尔·木汗哈力, 凌雁, 高鑫. 2型糖尿病患者亚临床甲状腺功能减退与心血管疾病的相关性[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(3): 221-225. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.03.013>
- [15] Roos, A., Bakker, S.J., Links, T.P., Gans, R.O.B. and Wolffenbuttel, B.H.R. (2007) Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subject. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 491-496. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1718>
- [16] Arimura, H., Askoro, R., Fujio, S., Ummah, F.C., *et al.* (2019) A Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) Producing Adenoma in a Patient with Severe Hypothyroidism: Thyroxine Replacement Reduced the TSH Level and Tumor Size. *NMC Case Report Journal*, **7**, 17-21. <https://doi.org/10.2176/nmccrj.cr.2018-0323>
- [17] Zheng, J., Li, C., Lu, W., Wang, C. and Ai, Z. (2016) Quantitative Assessment of Pre-Operative Serum Thyrotropin Level and Thyroid Cancer. *Oncotarget*, **7**, 34918-34929. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9201>
- [18] 刘勇. 血清甲状腺激素水平和乳腺癌的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2020. <https://doi.org/10.27043/d.cnki.ggzyc.2020.000037>