

# 甲状腺激素与乳腺癌关系探讨

曾斌,沈方媛,吴慧,杨露\*

重庆医科大学附属第二医院乳腺外科,重庆 400010

**[摘要]** 目的:明确甲状腺激素与乳腺癌有无相关性。方法:收集本院2016年4—9月114例乳腺癌患者(乳癌组)和137例健康人群(对照组)的外周血,比较甲状腺激素[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、三碘甲状腺原氨酸(TT3)、甲状腺素(TT4)、促甲状腺素(TSH)]水平差异。结果:体重指数(BMI)、TT3、FT3、FT4在乳癌组与对照组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),乳癌组较肥胖( $OR=1.112, 95\%CI: 1.021\sim 1.211, P=0.014$ )且FT4水平较高( $OR=1.066, 95\%CI: 1.008\sim 1.126, P=0.025$ )。淋巴结转移者FT3、FT4、TSH水平与无淋巴结转移者间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),淋巴结转移者FT3水平较高( $OR=1.440, 95\%CI=1.030\sim 2.012, P=0.033$ )。结论:乳腺癌患者甲状腺激素水平较高,特别是肥胖、淋巴结转移者。

**[关键字]** 乳腺癌;甲状腺激素;发病率

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)04-488-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180412

## Relationship between thyroid hormone and breast cancer

Zeng Bin, Shen Fangyuan, Wu Hui, Yang Lu\*

Department of Breast, Thyroid, Pancreatic Surgery, Second affiliated hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**[Abstract]** **Objective:** The conflict between thyroid hormones and breast cancer has been studied for years and the purpose was to identify the relationship between thyroid hormones and breast cancer. **Methods:** Peripheral blood samples of 251 participants including 114 patients with breast cancer and 137 healthy controls between April 2016 and September 2016 were collected. The levels of serum thyroid hormones (TT3, FT3, TT4, FT4, and TSH) were examined to compare the differences in thyroid function tests between the patients with breast cancer and healthy population. **Results:** There were statistically significant differences in BMI, serum TT3, FT3 and FT4 levels between the breast cancer group and healthy control group ( $P < 0.05$ ). The patients with breast cancer were more likely to have a higher BMI ( $OR=1.112, 95\%CI: 1.021\sim 1.211, P=0.014$ ) and a higher serum FT4 level ( $OR=1.066, 95\%CI: 1.008\sim 1.126, P=0.025$ ). There were statistically significant differences in serum FT3, FT4, TSH levels between patients with and without lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The breast cancer with lymph node metastasis were more likely to have a higher serum FT3 level ( $OR=1.440, 95\%CI: 1.030\sim 2.012, P=0.033$ ). **Conclusion:** Breast cancer patients seem to have higher levels of serum thyroid hormones, especially with obesity or lymph node metastasis.

**[Key words]** breast cancer; thyroid hormone; incidence

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):488-492]

乳腺癌是激素依赖性肿瘤<sup>[1]</sup>,发病率在中国逐年升高<sup>[2]</sup>。甲状腺激素是内分泌激素之一,与细胞发育、代谢等密切相关。乳腺与甲状腺同属于垂体激素的靶器官,内分泌功能的变化与疾病的发生、发展有着密切关系,临床上女性患者甲状腺疾

病发病率较高<sup>[3]</sup>。关于甲状腺激素与乳腺癌的研究已多年存在<sup>[4]</sup>,研究表明高水平游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)与乳腺癌的发生有关<sup>[5]</sup>,FT3和FT4可促进乳腺癌细胞增殖<sup>[6]</sup>且高水平FT3能降低乳腺癌生存率<sup>[4]</sup>,与之相反的研究结果表明,甲状腺激素是乳腺癌的保护性因素,不仅能降低乳腺癌的发生率而且能提高乳腺癌患者生存率<sup>[3]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81701709)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: ylcqums@163.com

因此,本研究通过检测受试者甲状腺激素水平,对比二者甲状腺激素水平差异性,以期获得甲状腺激素与乳腺癌相关性的证据。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取本院2016年4—9月经病理学证实,排除远处转移、哺乳或妊娠期,既往无甲状腺疾病和未接受乳腺癌相关治疗的女性患者114例;选取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137例为对照组。

### 1.2 方法

所有受试者均于清晨空腹抽取外周静脉血,采用电化学发光免疫自动分析仪(Cobas 601, Roche, 瑞士)及其配套试剂检测FT3、三碘甲腺原氨酸(TT3)、甲状腺素(TT4)、FT4、促甲状腺素(TSH);正常参考值:TT3:1.0~3.1 nmol/L、FT3:2.1~6.3 pmol/L、TT4:60.0~160.0 nmol/L、FT4:9.5~24.5 pmol/L、TSH:0.35~5.00  $\mu$ U/mL。依据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》,体重指数(BMI) $<18.5$  kg/m<sup>2</sup>为体重过低,18.5~23.9 kg/m<sup>2</sup>为正常体重,24.0~27.9 kg/m<sup>2</sup>为超重, $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>为肥胖。

### 1.3 统计学方法

运用SPSS 19.0对所有研究结果进行统计分析,计量资料以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,不符合正态分布的资料采用Mann-Whitney U检验;对与乳腺癌相关危险因素分别进行单因素分析,对单因素分析有统计学意义的变量再行多因素Logistic回归分析,对Logistic回归有统计学意义的变量行诊断试验评价的ROC曲线分析,检验标准为双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 乳腺癌组临床病理特征

乳腺癌组114例患者均由病理学检查证实为乳腺恶性肿瘤,其中浸润性导管癌79例,浸润性小叶癌16例,导管内原位癌15例,黏液癌3例,乳头状瘤癌变1例。

### 2.2 与乳腺癌相关的高危因素的单因素分析

将受试者的年龄、初潮年龄、月经状态、生育史、母乳史、家族史、BMI、FT3、FT4、TT3、TT4、TSH等高危因素行单因素分析(年龄、初潮年龄、FT3、FT4、TT3、TT4、TSH采用 $t$ 检验,月经状态、生育史、

母乳史、家族史采用 $\chi^2$ 检验,BMI采用Mann-Whitney U检验)。结果表明:乳腺癌组的BMI、TT3、FT3、FT4高于对照组( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.3 与乳腺癌相关的高危因素的多因素分析

将单因素分析具有统计学意义的危险因素纳入多因素分析,结果表明:乳腺癌的发生可能与BMI(OR=1.112, 95% CI: 1.021~1.211,  $P=0.014$ )及FT4(OR=1.066, 95% CI: 1.008~1.126,  $P=0.025$ )有关(表2)。

### 2.4 不同BMI及FT4水平对乳腺癌发生的影响

将BMI按 $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>与 $<24$  kg/m<sup>2</sup>分组,同时以 $<24$  kg/m<sup>2</sup>作为参照组,校正可能的危险因素后差异具有统计学意义(表3)。将受试者FT4水平按四分位数分组,以最低水平(5.50~11.50 pmol/L)为对照,校正危险因素后表明,FT4(20.31~28.60 pmol/L)组与FT4最低水平组差异具有统计学意义(表4)。

### 2.5 BMI及FT4诊断试验评价的ROC曲线分析

将Logistic回归分析具有统计学意义的BMI及FT4行诊断试验评价表明: BMI不是乳腺癌诊断指标( $P=0.064 > 0.05$ ),而FT4( $P=0.001$ )可能作为诊断指标,进一步分析表明当FT4=9.25 pmol/L时,其诊断乳腺癌的准确性最高为1%,故FT4仍不能作为诊断指标(表5)。

### 2.6 与淋巴结转移状态有关的高危因素的单因素分析

甲状腺激素与淋巴结转移状态可能的高危因素行单因素分析(检验方法同2.2)表明:淋巴结转移与否与FT3、FT4、TSH之间具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表6)。

### 2.7 与淋巴结转移相关的高危因素的多因素分析

将FT3、FT4、TSH纳入多因素研究显示,淋巴结转移与FT3有关(OR=1.440, 95% CI: 1.030~2.012,  $P=0.033$ ,表7)。

### 2.8 不同FT3水平对淋巴结转移的影响

将FT3水平进行四分位数分组,并以最低FT3水平(1.20~3.80 pmol/L)组为对照进行分析,校正了可能混杂因素后: FT3(4.96~5.90 pmol/L)及FT3(5.91~8.70 pmol/L)组与FT3最低组差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表8)。

## 3 讨论

甲状腺疾病在乳腺癌患者的发病率为7.8%~77.9%<sup>[7]</sup>,较多研究报道了甲状腺激素和乳腺癌的潜在关系,但始终缺乏一致结论,而国内相关研究也

表1 乳癌组与对照组的临床病理资料

Table 1 Clinicopathological characteristics between the case group and control group

高危因素	乳癌组(n=114)	对照组(n=137)	t/χ <sup>2</sup> /Z值	P值
年龄(岁)	54.07 ± 10.72	52.99 ± 11.57	0.759	0.448
月经状态(n)			0.466	0.526
绝经前	50	66		
绝经后	64	71		
初潮年龄(岁)	13.39 ± 1.37	13.05 ± 1.49	1.843	0.067
生育史(n) <sup>a</sup>			0.000	1.000
未产妇	4	4		
经产妇	110	133		
母乳史(n)			0.088	1.000
无哺乳史	5	5		
有哺乳史	109	132		
家族史(n) <sup>b</sup>			1.207	0.454
无家族史	113	137		
有家族史	1	0		
BMI			3.437	0.001
<24 kg/m <sup>2</sup>	66	107		
≥24 kg/m <sup>2</sup>	48	30		
TT3(nmol/L)	1.82 ± 0.76	1.61 ± 0.62	2.334	0.021
FT3(pmol/L)	4.87 ± 1.61	4.43 ± 1.38	2.338	0.020
TT4(nmol/L)	98.97 ± 34.68	97.46 ± 29.46	0.371	0.711
FT4(pmol/L)	17.09 ± 5.29	15.09 ± 5.04	3.048	0.003
TSH(μU/mL)	2.75 ± 1.79	2.67 ± 1.69	0.349	0.727

a:校正χ<sup>2</sup>检验;b:Fisher确切概率法校正。

表2 与乳腺癌发生有关的高危因素的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of relative risk factors for breast cancer

高危因素	OR	95%CI	P值
BMI	1.112	1.021~1.211	0.014
TT3	1.291	0.836~1.995	0.249
FT3	1.057	0.858~1.302	0.602
FT4	1.066	1.008~1.126	0.025

表3 不同BMI水平对乳腺癌发生的影响

Table 3 Relationships of different BMI levels with occurrence of breast cancer

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI) <sup>a</sup>	P值 <sup>a</sup>
< 24	1.000	-	1.000	-
≥24	2.594(1.497~4.495)	0.001	2.639(1.508~4.618)	0.001

a:校正年龄、初潮年龄、月经状态、生育史、家族史、母乳史。

表4 不同FT4水平对乳腺癌发生的影响

Table 4 Relationships of different serum FT4 levels with occurrence of breast cancer

FT4(pmol/L)	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI) <sup>a</sup>	P值 <sup>a</sup>
5.50~11.50	1.000	-	1.000	-
11.51~15.50	1.616(0.785~3.330)	0.193	1.855(0.882~3.902)	0.104
15.51~20.30	1.849(0.904~3.779)	0.092	2.077(0.992~4.350)	0.053
20.31~28.60	3.143(1.510~6.540)	0.002	3.659(1.718~7.795)	0.001

a:校正年龄、初潮年龄、月经状态、生育史、家族史、母乳史、BMI。

较少<sup>[8]</sup>。本研究通过分析乳癌组与对照组甲状腺激素的差异,发现乳癌组BMI及FT4水平高于对照组,淋巴结阳性者FT3水平高于淋巴结阴性者。

前瞻性研究表明乳腺癌的发生与高FT4水平相关<sup>[4]</sup>,FT3是乳腺癌预后的危险因素,既往研究表明TSH水平与乳腺癌的发生及预后无关<sup>[9]</sup>,与本研究

表5 BMI及FT4诊断试验评价的ROC曲线分析

Table 5 ROC curve of BMI and FT4

高危因素	ROC曲线面积	P值	95%CI
BMI	0.568	0.064	0.494~0.642
FT4	0.619	0.001	0.550~0.689

结果一致。甲状腺激素可与乳腺癌细胞表面具有两个结合位点(S1、S2)的质膜蛋白整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3结合<sup>[10]</sup>:①通过结合S1位点激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)<sup>[11]</sup>,进而诱导缺氧诱导因子1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )基因表达,HIF-1 $\alpha$ 作为预后标志物在乳腺癌细胞侵袭转

表6 与淋巴结转移状态有关的高危因素的单因素分析

Table 6 Univariate analysis of metastasis relative risk factors for lymph node

高危因素	转移(n=40)	未转移(n=74)	t/ $\chi^2$ /Z值	P值
年龄(岁)	55.03 ± 11.02	53.55 ± 10.60	0.697	0.487
月经状态(n)			1.964	0.173
绝经前	14	36		
绝经后	26	38		
初潮年龄(岁)	13.43 ± 1.36	13.36 ± 1.38	0.223	0.842
生育史(n) <sup>a</sup>			0.000	1.000
未产妇	1	3		
经产妇	39	71		
母乳史(n)			0.000	1.000
无哺乳史	2	3		
有哺乳史	38	71		
家族史(n) <sup>b</sup>			0.545	1.000
无家族史	40	73		
有家族史	0	1		
BMI			0.333	0.739
<24 kg/m <sup>2</sup>	24	42		
≥24 kg/m <sup>2</sup>	16	32		
TT3(nmol/L)	1.99 ± 0.77	1.72 ± 0.74	1.870	0.064
FT3(pmol/L)	5.52 ± 1.37	4.51 ± 1.63	3.335	0.001
TT4(nmol/L)	105.91 ± 39.16	95.21 ± 31.65	1.582	0.117
FT4(pmol/L)	18.58 ± 5.21	16.28 ± 5.19	2.253	0.026
TSH( $\mu$ U/mL)	2.30 ± 1.56	2.99 ± 1.86	2.007	0.047

a:校正 $\chi^2$ 检验;b:Fisher确切概率法校正。

表7 与淋巴结转移有关的高危因素的多因素分析

Table 7 Multivariate analysis of relative risk factors for the status of lymph node

高危因素	OR	95%CI	P值
FT3	1.440	1.030~2.012	0.033
FT4	1.024	0.934~1.124	0.611
TSH	0.940	0.713~1.123	0.658

移中起重要作用;②通过结合S2位点激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)<sup>[12]</sup>,诱导细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)表达,ERK1/2不仅能诱导具有刺激血管生成和肿瘤生长作用的成纤维细胞生长因子2(FGF2)表达<sup>[11]</sup>,而且也能通过激活雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )刺激雌激素反应元件(ERE)表达,进而改变乳腺细胞增殖和存活所涉及的关键蛋白的转录水

表8 不同FT3水平对淋巴结转移的影响

Table 8 Relationships of different serum FT3 levels with metastasis of lymph node

FT3(pmol/L)	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI) <sup>a</sup>	P值 <sup>a</sup>
1.20~3.80	1.000	-	1.000	-
3.81~4.95	0.800(0.191~3.343)	0.760	0.679(0.156~2.957)	0.606
4.96~5.90	4.800(1.445~15.940)	0.010	6.543(1.801~23.779)	0.004
5.91~8.70	6.982(2.037~23.933)	0.002	7.137(1.932~26.362)	0.003

a:校正年龄、初潮年龄、月经状态、生育史、家族史、母乳史、BMI。

平<sup>[12]</sup>。

实验表明<sup>[5]</sup>,甲状腺激素具有雌激素样作用,对乳腺癌细胞生长起协同作用,从而促进乳腺癌的进展<sup>[13]</sup>,作用于MAPK信号转导通路,通过磷酸化MAPK信号通路中的丝氨酸促进细胞的增殖,与雌二醇作用机制极为相似<sup>[5]</sup>。生物活性甲状腺激素不仅能刺激乳腺小叶增殖和分化<sup>[14]</sup>,而且还能增强芳香化酶、雌激素及雌激素受体的表达<sup>[15]</sup>,当甲状腺激素与雌激素比值显著增加时可能会促进乳腺癌的发展<sup>[5]</sup>。甲状腺激素可作用于核表面甲状腺激素受体(TR)来调节细胞周期中某些基因和蛋白的表达,而甲状腺激素受体广泛分布在包括乳腺在内的各种人体组织上<sup>[10]</sup>,但乳腺癌组织常伴有甲状腺激素受体(TR $\alpha$ 1、TR $\beta$ 1)在蛋白质、RNA、DNA水平下降,且肿瘤越大或淋巴结转移患者表达率也会降低<sup>[9]</sup>,而TR $\beta$ 1在乳癌细胞中能够抑制细胞生长及间质-上皮转化(MET),也可抑制细胞趋化因子受体4(CX-CR4)、基质金属蛋白酶(MMP)等高侵袭性肿瘤标志物,从而减少乳腺癌的侵袭和转移能力<sup>[11]</sup>。肥胖妇女乳腺癌风险增加<sup>[16]</sup>,与正常体重的女性相比,肥胖女性的雌激素水平更高,这个改变可能进一步增加乳腺癌风险<sup>[4]</sup>。

本研究结果显示,BMI、TT3、FT3、FT4是乳腺癌的危险因素,多因素分析表明BMI、FT4对乳腺癌的发生产生影响,这可能与FT3、FT4是甲状腺激素的活化形式且T3的半衰期(0~30 h)比T4半衰期(6~7 d)短,T3存在昼夜变化的规律,不能反复进行测量有关。而进一步分析表明FT3是淋巴结转移的危险因素,可能与80%~90%的T3是由T4脱碘形成,甲状腺激素主要通过T3发挥生理作用有关。

综上所述,乳腺癌患者外周血的FT3、FT4水平较高,高FT4与乳腺癌的发生有关而高FT3与淋巴结的转移有关,但其相关作用机制仍不清楚,需大样本高质量的基础及临床研究来明确甲状腺激素与乳腺癌的关系,从而为乳腺癌的防治提供新方向。

#### [参考文献]

[1] Szychta P, Szychta W, Gesing A, et al. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer-retrospective analysis[J]. *Thyroid Res*, 2013, 6(1): 1-8

[2] 钱虹,陈莉莉,张小栋,等.兰州市2010年女性乳腺癌发病及流行趋势分析[J]. *中国肿瘤*, 2015, 24(2): 97-101

[3] Brandt J, Borgquist S, Almquist M, et al. Thyroid function and survival following breast cancer[J]. *Br J Surg*, 2016,

103(12): 1649-1657

- [4] Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson LA, et al. Triiodothyronine levels in relation to mortality from breast cancer and all causes: a population - based prospective cohort study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(4): 483-490
- [5] Khan SR, Chaker L, Ruiter R, et al. Thyroid function and cancer risk: The Rotterdam Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 2016-2104
- [6] Rasool M, Naseer MI, Zaigham KA, et al. Comparative study of alterations in tri-iodothyronine (T3) and thyroxine (T4) hormone levels in breast and ovarian cancer [J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(6): 1356-1360
- [7] Nio Y, Iguchi C, Itakura M, et al. High incidence of synchronous or metachronous breast cancer in patients with malignant and benign thyroid tumor or tumor-like disorders [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1607-1610
- [8] 高丽霞,张益枝,吴克雄,等.乳腺癌患者甲状腺功能的相关研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(7): 1071-1074
- [9] 吴万敏,张艳.乳腺癌中THRB1表达与甲状腺激素改变的临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(18): 1513-1517
- [10] Davis PJ, Mousa SA, Cody V, et al. Small molecule hormone or hormone-like ligands of integrin  $\alpha$ V $\beta$ 3: implications for cancer cell behavior [J]. *Horm Cancer*, 2013, 4(6): 335-342
- [11] Moeller LC, Fuehrer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(2): R19-R29
- [12] Siegler JE, Li XY, Jones SD, et al. Early-onset breast cancer in a woman with Graves' disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2012, 5(4): 358-362
- [13] Figueiredo NB, Cestari SH, Conde SJ, et al. Estrogen-responsive genes overlap with triiodothyronine - responsive genes in a breast carcinoma cell line [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 969404
- [14] Ditsch N, Toth B, Himsel I, et al. Thyroid hormone receptor (TR) alpha and TRbeta expression in breast cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2013, 28(2): 227-237
- [15] Sandhu MK, Brezdenmasley C, Lipscombe LL, et al. Auto-immune hypothyroidism and breast cancer in the elderly [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(3): 635-641
- [16] Freisling H, Arnold M, Soerjomataram IA, et al. Comparison of general obesity and measures of body fat distribution in older adults in relation to cancer risk: meta-analysis of individual participant data of seven prospective cohorts in Europe [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(11): 1486-1497

[收稿日期] 2017-06-04