

# 甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌风险的相关性研究

刘皓然, 方子豪, 廖定君, 陈学彰

广州中医药大学第八临床医学院, 广东 广州 510405

**摘要:**目的 研究对象来自 NHANES 2007—2012 年收集的 2 892 例成人, 其中乳腺癌患者 83 例; 计算获得中枢性甲状腺激素敏感性指标, 包括甲状腺反馈分位数指数(TFQI<sub>FT4</sub>、TFQI<sub>FT3</sub>)、促甲状腺激素 T4 抵抗指数(TT4RI)、促甲状腺激素 T3 抵抗指数(TT3RI)和 TSH 指数(TSHI), 以及外周甲状腺激素敏感性指标 FT3/FT4。利用多因素 logistic 回归模型研究乳腺癌与甲状腺系统的相关性。使用平滑曲线拟合及分层分析研究甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌之间是否存在阈值效应, 并对年龄进行亚组分析和交互作用检验。**结果** 模型 3 表明, 促甲状腺激素(TSH)(OR = 1.33, 95% CI: 1.08 ~ 1.63)、TFQI<sub>FT4</sub>(OR = 2.61, 95% CI: 1.25 ~ 5.45)、TFQI<sub>FT3</sub>(OR = 3.15, 95% CI: 1.18 ~ 8.44)、TT4RI(OR = 1.03, 95% CI: 1.01 ~ 1.05)、TT3RI(OR = 1.10, 95% CI: 1.03 ~ 1.18)以及 TSHI(OR = 1.68, 95% CI: 1.14 ~ 2.50)与乳腺癌风险呈显著正相关。当 TFQI<sub>FT3</sub> ≥ 0.7、TSHI ≥ 2.4、TT4RI < 50 时, 与乳腺癌之间存在线性关系(P < 0.05)。TFQI<sub>FT4</sub>则显示出阈值效应(对数似然比检验 = 0.040), 当 TFQI<sub>FT4</sub> < 0.25 时, TFQI<sub>FT4</sub>与乳腺癌的关系不显著(OR = 1.07, 95% CI: 0.36 ~ 3.15), 当 TFQI<sub>FT4</sub> ≥ 0.25 时, 与乳腺癌风险升高显著相关(OR = 12.79, 95% CI: 2.50 ~ 65.40)。亚组分析进一步揭示, 在 55 岁以上的女性中, 中枢性甲状腺激素敏感性指标的升高与乳腺癌风险相关(P < 0.05)。**结论** 中枢性甲状腺激素敏感性指标升高与乳腺癌风险显著相关, 未来可能是检测乳腺癌的有效指标。

**关键词:** 乳腺癌; 甲状腺激素敏感性; 横断面研究; 甲状腺反馈分位数指数

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1003-8507(2024)20-3829-07

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202405201

## Association between thyroid hormone sensitivity indicators and breast cancer risk

LIU Hao-ran, FANG Zi-hao, LIAO Ding-jun, CHEN Xue-zhang

The Eighth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan, Guangdong 528000, China

**Abstract: Objective** To analyze whether there is a threshold effect between thyroid hormone sensitivity indexes and breast cancer, and to analyze the subgroup analysis and interaction test of age. **Methods** 2 892 adults from NHANES were collected between 2007 and 2012, including 83 breast cancer patients. Central thyroid hormone sensitivity indices were calculated, including Thyroid Feedback Quantile Index for T4 (TFQI<sub>FT4</sub>) and T3 (TFQI<sub>FT3</sub>), Thyroid Stimulating Hormone T4 Resistance Index (TT4RI), Thyroid Stimulating Hormone T3 Resistance Index (TT3RI), and TSH Index (TSHI), as well as peripheral thyroid hormone sensitivity index FT3/FT4. The association between breast cancer and the thyroid system was investigated using a multivariable logistic regression model. Smooth curve fitting and stratified analysis were used too, and subgroup analysis and interaction tests were performed based on age. **Results** Model3 showed that Thyroid Stimulating Hormone (TSH) (OR = 1.33, 95% CI: 1.08 - 1.63), TFQI<sub>FT4</sub> (OR = 2.61, 95% CI: 1.25 - 5.45), TFQI<sub>FT3</sub> (OR = 3.15, 95% CI: 1.18 - 8.44), TT4RI (OR = 1.03, 95% CI: 1.01 - 1.05), TT3RI (OR = 1.10, 95% CI: 1.03 - 1.18), and TSHI (OR = 1.68, 95% CI: 1.14 - 2.50) were significantly positively associated with the risk of breast cancer. A linear relationship with breast cancer was observed when TFQI<sub>FT3</sub> ≥ 0.7, TSHI ≥ 2.4, and TT4RI < 50 (P < 0.05). TFQI<sub>FT4</sub> showed a threshold effect (likelihood ratio test = 0.040) when TFQI<sub>FT4</sub> < 0.25. The relationship between TFQI<sub>FT4</sub> and breast cancer was not significant (OR = 1.07, 95% CI: 0.36 - 3.15), but when TFQI<sub>FT4</sub> ≥ 0.25, it was significantly associated with an increased risk of breast cancer (OR = 12.79, 95% CI: 2.50 - 65.40). Subgroup analysis further revealed that in women over 55 years old, increased central thyroid hormone sensitivity indices were associated with breast cancer risk (P < 0.05). **Conclusion** Increased central thyroid hormone sensitivity indices are significantly associated with the risk of breast cancer, which may be a potential indicator for breast cancer detection in the future.

**Keywords:** Breast cancer; Thyroid hormone sensitivity; Cross-sectional study; Thyroid feedback quartile index; NHANES

基金项目: 广东省中医药局面上项目(202305041559305920)

作者简介: 刘皓然(1997—), 女, 硕士在读, 研究方向: 中医内科学

通信作者: 陈学彰, E-mail: 48183002@qq.com

2020 年全球总计发生了 1 930 万新发恶性肿瘤病例和近 1 000 万因恶性肿瘤死亡的病例<sup>[1]</sup>。在这些新发病例中,女性乳腺癌的发病率首次超过肺癌,成为全球癌症发病的主要原因。乳腺癌的发病机制至今尚未完全阐明,但内源性激素在其发生发展中起着关键作用,尤其是雌激素的长期暴露被认为是重要的危险因素<sup>[2]</sup>。乳腺和甲状腺均为激素反应性器官<sup>[3]</sup>,甲状腺激素参与调节正常乳腺细胞的代谢、成熟和分化,并被认为是与乳腺癌细胞的生长和扩散有关<sup>[4]</sup>。

临床中,通常以血清 TSH、FT3 和 FT4 水平来评估患者的甲状腺功能状态。然而,仅依靠这 3 个指标并不能完全了解甲状腺激素的稳态<sup>[5]</sup>。因此有学者提出了甲状腺激素敏感性指标这一概念,它包括中枢性甲状腺激素敏感性指标,即甲状腺反馈分位数指数(TFQI<sub>FT4</sub> 和 TFQI<sub>FT3</sub>)、促甲状腺激素 T4 抵抗指数(TT4RI)、促甲状腺激素 T3 抵抗指数(TT3RI)和 TSH 指数(TSHI),以及外周甲状腺激素敏感性指标 FT3/FT4。TSHI、TT4RI、TT3RI、TFQI 可定量评价垂体-甲状腺轴功能;FT3/FT4 比值可以了解外周 FT4 转化为 FT3 的效率,从而了解外周甲状腺激素的敏感性<sup>[6-10]</sup>。近年来,关于甲状腺激素敏感性指标与其他疾病相关性的研究逐渐增多,包括骨质疏松<sup>[11]</sup>、糖尿病<sup>[12-13]</sup>、甲状腺乳头状癌<sup>[14]</sup>、心血管疾病<sup>[15]</sup>、代谢综合征<sup>[16]</sup>等,但目前还没有关于甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌之间关系的研究。因此,本研究利用 NHANES 数据库,分析在甲状腺功能正常人群中,甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌风险的相关性,以期为健康人群乳腺癌的早期识别和干预提供一定的临床参考价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究人群

NHANES 数据库旨在评估美国成人和儿童的健康和营养状况,本研究数据全部来源于其中<sup>[17]</sup>。所有参与者均获得美国国家卫生统计中心伦理审查委员会的批准并已签署书面知情同意书(伦理审批编号:2011-17, <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/irba98.htm>)<sup>[18]</sup>。

本研究纳入 NAHAES 数据库中 2007—2008 年、2009—2010 年、2011—2012 年共 3 个周期的受试者为研究对象,涉及 30 442 人,最终筛选出 2 892 人纳入数据分析。具体排除标准如下:(1)受试者为男性( $n = 15 177$ );(2)年龄小于 20 岁( $n = 6 208$ );(3)患有除乳腺癌外的其他恶性肿瘤或不确定是否患有癌症的受试者( $n = 617$ );(4)甲状腺功能筛查不全面,FT3、FT4、TSH、TG、TGAb、TPO 抗体数据缺失( $n =$

4 390)或不在正常范围内( $n = 1 154$ );(5)受试者缺失吸烟史、婚姻状况资料( $n = 7$ )。具体的研究设计和排除标准见下图(图 1)。

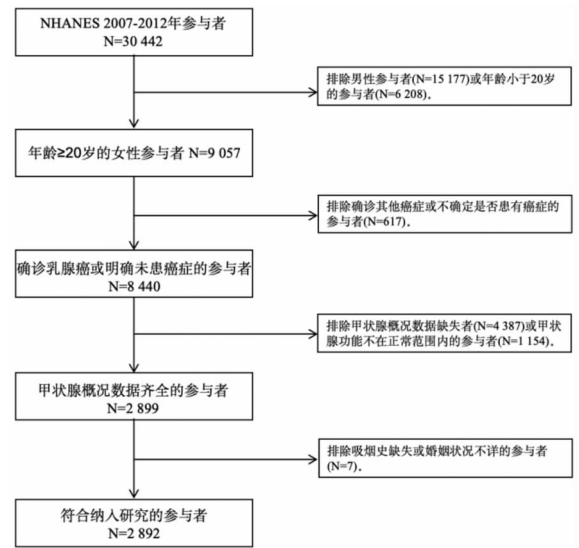


图 1 研究设计和排除信息流程图

Fig. 1 Flow chart of study design and exclusion information

### 1.2 乳腺癌的定义

参与者被询问是否患有经专业医护人员诊断的恶性肿瘤病史,并进一步回答是哪一种癌症。只有明确回答“乳腺癌”的参与者才被归类为乳腺癌患者,任何回答“否”的参与者都被视为未患乳腺癌。

### 1.3 正常甲状腺功能参考范围及甲状腺激素敏感性指标计算

游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的参考范围分别为 9.01 ~ 19.05 pmol/L、2.63 ~ 5.70 pmol/L、0.35 ~ 4.94 mIU/L、0 ~ 5.61 IU/ml、0 ~ 4.11 IU/ml。甲状腺功能正常定义为 TSH、FT3、FT4 在参考范围内。TPOAb 或 TgAb 阳性定义为数值高于上限。

甲状腺激素敏感性可分为中枢敏感性和外周敏感性。中枢敏感性可通过 TSH 指数(TSH Index, TSHI)、促甲状腺激素 T4 抵抗指数(Thyroid Stimulating Hormone T4 Resistance Index, TT4RI)和甲状腺反馈分位数的指数(Thyroid Feedback Quantile Index, TFQI)反映。外周敏感性可通过 FT3/FT4 比值反映,比值越高,外周甲状腺激素敏感性越敏感<sup>[19]</sup>。中枢性甲状腺激素敏感性指标 TSHI、TT4RI 的值与中枢对甲状腺激素的敏感性呈负相关,较高的 TSHI<sup>[20]</sup>和 TT4RI 表明中枢对甲状腺激素的敏感性较低<sup>[7]</sup>。其计算公式为:  $TSHI = \ln TSH (mIU/L) + 0.1345 \times FT4 (pmol/L)$ ;  $TT4RI = FT4 (pmol/L) \times TSH (mIU/L)$

L)。TFQI 是基于 FT4 和 TSH 的经验性联合分布,通过一种连续的方式来评估垂体对甲状腺激素反应的偏差。TFQI 在甲状腺功能失调的情况下,不会像 TSHI 和 TT4RI 有产生异常极端值的情况,因此它更加稳定<sup>[10]</sup>。TFQI 的计算公式为:  $TFQI = cdf\ FT4 - (1 - cdf\ TSH)$ 。它的值在 -1 到 1 之间进行波动,大 0 表示中枢对甲状腺激素的敏感性较差,小于 0 表示中枢对甲状腺激素敏感性较好,0 表示正常。由于 FT3 与 TSH 之间的关联类似于 FT4,因此额外计算  $TFQI_{FT3}$  和  $TT3RI$  两个指标以更加全面的评估甲状腺激素的敏感性。

**1.4 协变量筛选** 人口学信息包括年龄、种族、教育程度、婚姻状况、怀孕状况、BMI 等信息。吸烟行为根据调查问卷中香烟使用情况,划分为现在吸烟、过去吸烟以及从不吸烟。酒精消费情况按每 1 年是否至少喝过 12 杯酒精饮料进行划分。怀孕状况包括当前怀孕、活产、流产、死产、输卵管妊娠和流产,若无以上情况则为否。

**1.5 数据分析** 连续变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或方差分析;分类变量采用频数

(构成比)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法。采用多因素 logistic 回归模型对甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌风险进行分析。模型 1 没有调整协变量;模型 2:调整年龄、婚姻和生育三个因素;模型 3 在模型 2 的基础上调整调整了 BMI、种族、教育、吸烟、饮酒因素。随后通过平滑曲线拟合判断甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌风险之间是否存在线性关系和阈值效应。为了对阈值效应进一步分析,采用了分段线性回归模型进行拟合数据,确定转折点。根据年龄进行分层,进行亚组分析和交互作用检验。本研究采用 Stata 17.0 和 EmpowerStats 4.2 软件对数据进行统计学分析,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 乳腺癌患者的基线特征** 本研究共纳入 2 892 名研究对象,其中乳腺癌患者 83 例。与非乳腺癌组相比,乳腺癌组年龄较大,FT3 水平、FT3/FT4 比值较低,TSH、TSHI、TT4RI、TT3RI、 $TFQI_{FT4}$ 、 $TFQI_{FT3}$  较高。两组在有无伴侣、当前或曾有怀孕、种族等方面也有统计学意义,见表 1。

表 1 乳腺癌患者的基线特征

Table 1 Baseline characteristics of patients without breast cancer versus those with breast cancer

项目	非乳腺癌患者(N=2 809)	乳腺癌患者(N=83)	T/F/X <sup>2</sup>	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	46.41 ± 17.22	63.67 ± 11.31	11.202	<0.001
体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	28.88 ± 8.12	27.96 ± 8.82	1.047	0.306
种族[n(%)]			10.505	0.033
墨西哥裔美国人	484(17.23)	10(12.05)		
其他西班牙裔	358(12.74)	6(7.23)		
非西班牙裔白人	1 134(40.37)	46(55.42)		
非西班牙裔黑人	624(22.21)	19(22.89)		
其他种族	209(7.44)	2(2.41)		
教育程度[n(%)]			1.991	0.370
高中以下	801(28.52)	28(33.73)		
高中或同等学历	605(21.54)	20(24.10)		
高中以上	1 403(49.95)	35(42.17)		
婚姻状况[n(%)]			18.057	<0.001
已婚/与伴侣同居	1 536(54.68)	48(57.83)		
丧偶/离异/分居	541(19.26)	2(2.41)		
从未结婚	732(26.06)	33(39.76)		
怀孕状况[n(%)]			4.405	0.036
是	2 108(75.04)	73(87.95)		
否	402(14.31)	5(6.02)		
未记录	299(10.64)	5(6.02)		
吸烟[n(%)]			3.293	0.193
现在仍吸烟	521(18.55)	15(18.07)		
过去吸烟	467(16.63)	20(24.10)		
从不吸烟	1 821(64.83)	48(57.83)		
饮酒[n(%)]			0.219	0.897
是	1 563(55.64)	47(56.63)		
否	959(34.14)	31(37.35)		
未记录	287(10.22)	5(6.02)		
FT3(pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.14 ± 0.30	3.03 ± 0.29	9.186	0.002

(续表)

项目	非乳腺癌患者(N=2 809)	乳腺癌患者(N=83)	T/F/X <sup>2</sup>	P 值
FT4 (pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	10.29 ± 1.65	10.70 ± 1.85	4.773	0.029
TSH (mIU/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.66 ± 0.94	2.12 ± 1.19	19.173	<0.001
Tg (ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	20.38 ± 92.95	23.44 ± 35.92	0.090	0.764
TgAb (IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	0.69 ± 0.41	0.71 ± 0.51	0.311	0.577
TPOAb (IU/ml, $\bar{x} \pm s$ )	0.85 ± 0.92	0.80 ± 0.93	0.245	0.621
FT3/FT4 ( $\bar{x} \pm s$ )	0.31 ± 0.05	0.29 ± 0.06	11.230	<0.001
TSHI ( $\bar{x} \pm s$ )	1.73 ± 0.61	2.02 ± 0.67	18.483	<0.001
TT4RI ( $\bar{x} \pm s$ )	16.90 ± 9.89	22.85 ± 14.40	28.226	<0.001
TT3RI ( $\bar{x} \pm s$ )	5.18 ± 2.98	6.41 ± 3.64	13.652	<0.001
TFQIFT4 ( $\bar{x} \pm s$ )	-0.02 ± 0.32	0.13 ± 0.36	19.558	<0.001
TFQIFT3 ( $\bar{x} \pm s$ )	0.46 ± 0.24	0.55 ± 0.25	13.758	<0.001

**2.2 甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌的关联** 采用多元逻辑回归验证甲状腺激素敏感性与乳腺癌的相关性,充分调整混杂因素,结果表明,TSH、TFQI<sub>FT4</sub>、

TFQI<sub>FT3</sub>、TT4RI、TT3RI、TSHI 与乳腺癌风险呈正相关,详见表 2。

表 2 甲状腺激素及其敏感性指标与乳腺癌的相关性

Table 2 Association of thyroid hormones and their sensitivity indicators with breast cancer

指标	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
FT3	0.27(0.12~0.63)	0.002	0.80(0.33~1.90)	0.611	0.89(0.37~2.13)	0.788
FT4	1.14(1.01~1.28)	0.029	1.04(0.92~1.17)	0.532	1.05(0.93~1.18)	0.461
TSH	1.52(1.25~1.84)	<0.001	1.28(1.05~1.56)	0.016	1.33(1.08~1.63)	0.007
FT3/FT4	0.00(0.00~0.05)	<0.001	0.16(0.00~12.62)	0.411	0.16(0.00~13.04)	0.414
TSHI	2.29(1.57~3.35)	<0.001	1.56(1.06~2.28)	0.023	1.68(1.14~2.50)	0.009
TT4RI	1.04(1.03~1.06)	<0.001	1.03(1.01~1.04)	0.004	1.03(1.01~1.05)	0.002
TT3RI	1.12(1.05~1.19)	<0.001	1.08(1.02~1.16)	0.015	1.10(1.03~1.18)	0.006
TFQIFT4	4.62(2.33~9.18)	<0.0011	2.25(1.10~4.62)	0.026	2.61(1.25~5.45)	0.011
TFQIFT3	5.79(2.26~14.86)	<0.001	2.67(1.03~6.92)	0.044	3.15(1.18~8.44)	0.022

注:模型 1:未调整;模型 2:根据年龄、婚姻和妊娠状况进行调整;模型 3:针对年龄、婚姻、妊娠状况、体重指数、种族、教育程度、吸烟和饮酒进行调整。

**2.3 甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌的平滑曲线拟合** 由平滑曲线拟合图(图 2)结合分段回归分析(表 3)可知,当 TFQI<sub>FT3</sub> ≥ 0.7、TSHI ≥ 2.4、TT4RI < 50 时,与乳腺癌之间存在线性关系(P < 0.05)。在分段回归分析中,调整混杂因素后,TFQI<sub>FT4</sub> 与乳腺癌之间存在阈值效应(表 3)。对阈值效应进一步分析发现,0.25 是其转折点(对数似然比检验 = 0.040)。当 TFQI<sub>FT4</sub> 低于 0.25 时,TFQI<sub>FT4</sub> 与乳腺癌的关系不显著(OR = 1.07, 95% CI: 0.36 ~ 3.15),而在 TFQI<sub>FT4</sub> 高于 0.25 的情况下,随着 TFQI<sub>FT4</sub> 的升高,乳腺癌的风险显著升高(OR = 12.79, 95% CI: 2.50 ~ 65.40)。

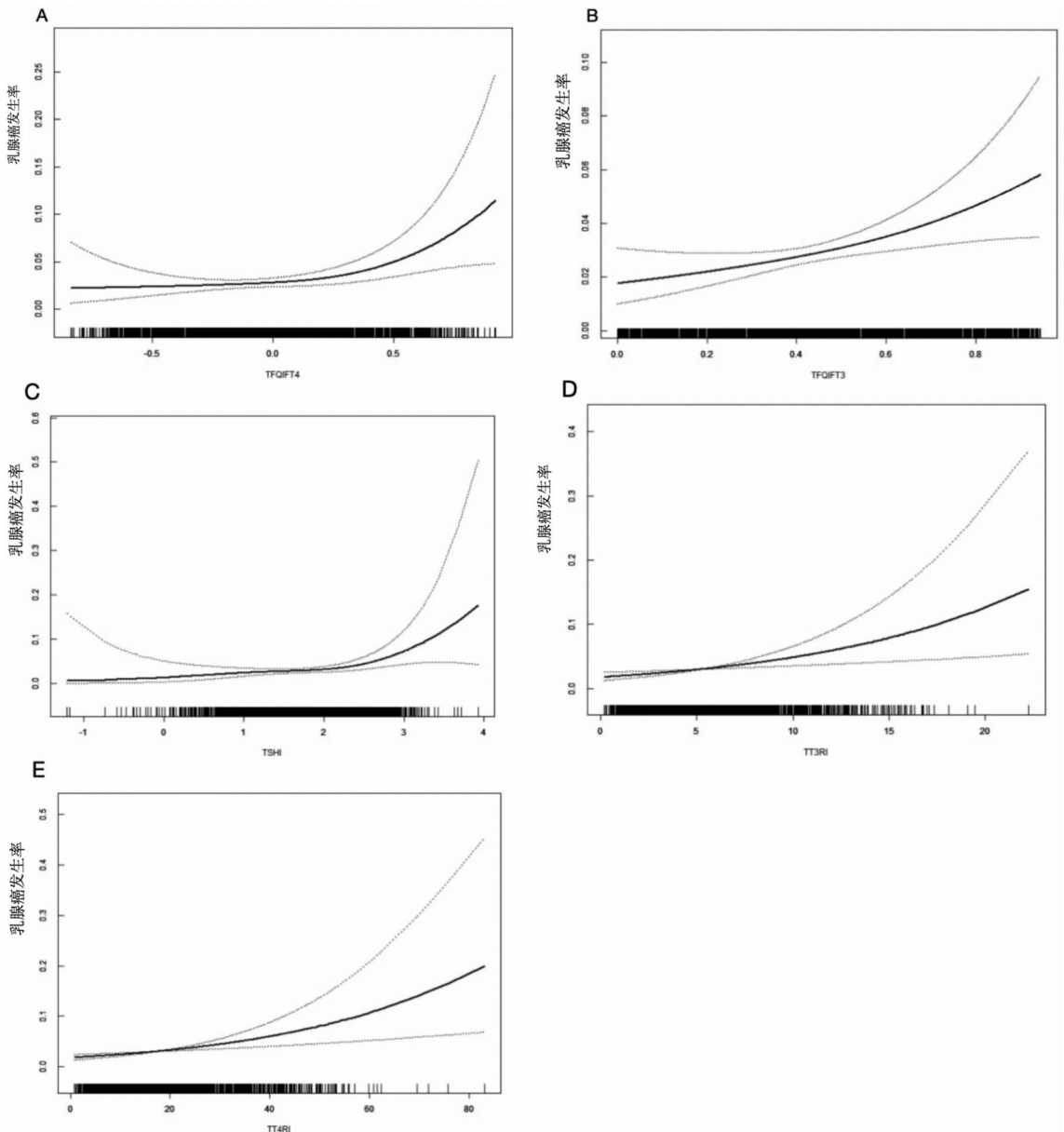
**2.4 亚组分析及交互作用检验** 对年龄进行分层,充分调整其他协变量后,对中枢性甲状腺激素敏感性指标进行亚组分析及交互作用检验。研究结果显示,不同年龄组间 TSHI、TT4RI、TT3RI、TFQI<sub>FT4</sub>、TFQI<sub>FT3</sub> 的升高皆与乳腺癌风险有关,此结果在年龄大于 55 岁的女性群体中具有统计学意义(P < 0.05)。交互作

用结果(P - interaction > 0.05)则表明这种正相关在不同年龄分层中总体稳定(表 4)。

表 3 中枢性甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌之间的分段回归分析

Table 3 Segmented regression analysis between central thyroid hormone sensitivity measures and breast cancer

转折点	OR(95% CI)	P 值	对数似然比检验
TFQI <sub>FT4</sub> < 0.25	1.07(0.36~3.15)	0.906	0.040
TFQI <sub>FT4</sub> ≥ 0.25	12.79(2.50~65.40)	0.002	
TFQI <sub>FT3</sub> < 0.7	1.60(0.42~6.09)	0.490	0.157
TFQI <sub>FT3</sub> ≥ 0.7	50.18(1.03~2434.74)	0.048	
TSHI < 2.4	1.21(0.75~1.97)	0.432	0.052
TSHI ≥ 2.4	4.73(1.62~13.80)	0.004	
TT3RI < 10	1.09(0.99~1.20)	0.090	0.776
TT3RI ≥ 10	1.13(0.91~1.40)	0.253	
TT4RI < 50	1.03(1.01~1.05)	0.006	0.960
TT4RI ≥ 50	1.03(0.95~1.13)	0.480	



注:A 为  $TFQI_{FT4}$  与乳腺癌风险的平滑曲线拟合;B 为  $TFQI_{FT3}$  与乳腺癌风险的平滑曲线拟合;C 为 TSHI 与乳腺癌风险的平滑曲线拟合;D 为 TT3RI 与乳腺癌风险的平滑曲线拟合;E 为 TT4RI 与乳腺癌风险的平滑曲线拟合。图中中间的实线是拟合线,两边的虚线是 95% 可信区间。

图 2  $TFQI_{FT4}$ 、 $TFQI_{FT3}$ 、TSHI、TT3RI、TT4RI 与乳腺癌风险之间的平滑曲线拟合。

Fig. 2 Smooth curve fitting of the relationship between  $TFQI_{FT4}$ ,  $TFQI_{FT3}$ , TSHI, TT3RI, TT4RI, and breast cancer risk

表 4 按年龄进行亚组分析

Table 4 Subgroup analysis by age

项目	年龄 ≤ 55 OR (95% CI)	P 值	55 < 年龄 OR (95% CI)	P 值	交互作用的 P 值
TSHI	1.60 (0.75 ~ 3.39)	0.222	2.05 (1.30 ~ 3.24)	0.002	0.578
TT4RI	1.03 (0.99 ~ 1.07)	0.089	1.04 (1.02 ~ 1.06)	<0.001	0.926
TT3RI	1.08 (0.96 ~ 1.22)	0.209	1.13 (1.04 ~ 1.22)	0.003	0.591
$TFQI_{FT4}$	3.39 (0.83 ~ 13.83)	0.089	3.32 (1.43 ~ 7.69)	0.005	0.979
$TFQI_{FT3}$	2.96 (0.47 ~ 18.71)	0.249	4.53 (1.43 ~ 14.31)	0.010	0.700

### 3 讨论

在这项对 2 892 名美国成年人的横断面研究中,评估了甲状腺功能正常人群中,甲状腺激素及其敏感

性指标(中枢性和外周性)与乳腺癌风险的关系。研究表明,中枢性甲状腺激素敏感性指标与乳腺癌风险呈正相关。例如,  $TFQI_{FT4}$  ( $OR = 2.61, 95\% CI: 1.25 \sim 5.45$ ) 每增加一个单位,乳腺癌风险增加 1.61

倍;TSHI( $OR = 1.68, 95\% CI: 1.14 \sim 2.50$ )每增加一个单位,乳腺癌风险增加 0.68 倍。本研究首次从甲状腺激素敏感性的角度探索了甲状腺激素敏感性受损对乳腺癌风险的影响,为乳腺癌的早期筛查和治疗提供了新的假设。

Kim 等人<sup>[21]</sup>进行了一项队列研究,纳入了 62 546 名年龄  $\geq 40$  岁且未患乳腺癌的韩国女性,随访中位数为 4.8 年(2.8, 7.3)。在研究期间,共发现 834 例乳腺癌。结果表明,正常甲状腺范围内较高的 FT4 水平与乳腺癌风险呈正相关,而较高的 TSH 浓度与乳腺癌风险呈负相关。Ortega - Olvera 等人<sup>[22]</sup>则进行了一项大型观察性研究,比较了 682 名乳腺癌患者和 731 名对照组中无甲状腺疾病的个体的甲状腺激素水平。他们发现乳腺癌与总三碘甲状腺原氨酸(TT3)和血清总甲状腺素(TT4)浓度之间存在较强的相关性。Tran 等人<sup>[23]</sup>的 meta 分析显示,在无甲状腺疾病的女性中,TSH 水平每增加 1 mIU/L,乳腺癌的患病风险降低 0.8%。然而,本研究的发现与上述结果有所不同。本研究显示,TSH 水平与乳腺癌风险呈正相关( $OR = 1.33, 95\% CI: 1.08 \sim 1.63$ ),而 FT3 和 FT4 与乳腺癌之间没有明显的相关性( $P > 0.05$ )。这些研究结果的差异可能与不同的甲状腺功能判定标准和参与者的构成有关。在下丘脑 - 垂体 - 甲状腺轴(HPT)中,激素的调节和作用具有多样性和复杂性<sup>[24]</sup>,有研究者认为,TSH 对肿瘤细胞的影响是双相的,在低浓度下具有增殖作用,在高浓度下具有抗增殖作用<sup>[25]</sup>。因此,单一的血清学指标可能不足以解释甲状腺系统与乳腺癌之间的关系,我们使用 TSHI、TFQI、TTRI 等复合指标进行进一步评价。

甲状腺和乳腺同属激素反应性器官,它们都受到 HPT 轴的调控,因而有共同相互作用的分子基础(如甲状腺激素和雌激素),这使得它们之间存在相互关联的危险因素<sup>[3]</sup>。TSHI<sup>[20]</sup>和 TT4RI<sup>[7]</sup>等综合指数最初被提出用于评估中枢对甲状腺激素的敏感性,TFQI 则是由 Laclaustra 等人在 2019 年提出的更稳定的指标<sup>[10]</sup>。TSHI、TT3RI、TT4RI、TFQI<sub>FT4</sub>和 TFQI<sub>FT3</sub>的升高表明中枢对甲状腺激素敏感性降低,结合本研究结果,可知中枢性甲状腺激素敏感性降低与乳腺癌风险呈显著正相关。甲状腺激素中枢抵抗的特征之一是 FT4、FT3 水平升高,TSH 值升高或正常<sup>[26]</sup>。在乳腺癌中,甲状腺激素可以诱导乳腺癌细胞的增殖,这种生长促进作用类似于雌激素(E2),并且 T3 或 T4 的增殖作用可被 ER 拮抗剂氟维司群所阻断<sup>[27]</sup>。也有研究者认为,甲状腺激素对乳腺癌的生长促进作用主要是通过膜受体  $\alpha v\beta 3$  整合素介导<sup>[9]</sup>。 $\alpha v\beta 3$  整合素是甲状腺激素的细胞受体,在肿瘤血管内皮细胞和肿

瘤细胞中都有表达<sup>[28]</sup>,与乳腺癌骨转移<sup>[29]</sup>、肿瘤细胞上皮 - 间充质转化(EMT)和化疗耐药<sup>[30]</sup>等方面有关。在雌激素受体(ER $\alpha$ )阳性乳腺癌细胞中,T4 可在没有雌激素的情况下,通过  $\alpha v\beta 3$  整合素促进 ER $\alpha$  依赖性癌症的生长<sup>[26]</sup>。T3 也可通过整合素  $\alpha v\beta 3$  介导的快速信号通路,调节肌动蛋白的重塑,刺激乳腺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[31]</sup>。

本研究对中枢性甲状腺激素敏感性指标进行平滑曲线拟合,结果发现 TFQI<sub>FT4</sub> 与乳腺癌之间存在阈值效应。当 TFQI<sub>FT4</sub> 小于 0.25 时,TFQI<sub>FT4</sub> 与乳腺癌的关系不显著,但当 TFQI<sub>FT4</sub> 高于 0.25 时,乳腺癌风险随着 TFQI<sub>FT4</sub> 的升高而显著提升,这有望成为未来乳腺癌预防筛查的新指标。考虑到年龄是影响甲状腺激素敏感性和乳腺癌发病的危险因素之一,本研究对年龄进行亚组分析及交互作用检验,结果表明,不同年龄组间中枢性甲状腺激素敏感性指标的升高皆与乳腺癌风险有关,此结果在年龄大于 55 岁的女性群体中具有统计学意义( $P < 0.05$ )。交互作用结果( $P - interaction > 0.05$ )则表明,年龄在甲状腺激素敏感性与乳腺癌方面不具有交互作用。

本研究也存在一些局限性。首先,由于本研究是横断面研究,无法从现有资料中推测中枢性甲状腺激素敏感性降低与乳腺癌患病的因果关系;其次,本研究原始数据的收集部分采用问卷形式,这过程中可能会存在回忆偏倚,从而影响分析结果;第三,虽然我们针对多个协变量进行了校正,但不能排除残留混杂因素或其他未测量的因素,如环境暴露、饮食方式、生活方式等,因此,在未来的研究中,需要开展更大规模的前瞻性队列研究以明确甲状腺激素敏感性与乳腺癌的因果关系,并深入研究二者之间的分子机制,为乳腺癌的早期筛查和治疗提供新的选择。

**利益冲突声明** 本研究不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer[J]. The New England Journal of Medicine, 2024, 390(12): 1080 - 1091.
- [3] Halada S, Casado - Medrano V, Baran JA, et al. Hormonal crosstalk between thyroid and breast cancer[J]. Endocrinology, 2022, 163(7): bqac075.
- [4] Neville MC, Mcfadden TB, Forsyth I. Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion [J]. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2002, 7(1): 49 - 66.
- [5] Yang SJ, Lai SQ, Wang ZX, et al. Thyroid feedback quantile - based index correlates strongly to renal function in euthyroid

- individuals[J]. *Annals of Medicine*, 2021, 53(1): 1945–1955.
- [6] van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017, 458: 29–38.
- [7] Jostel A, Ryder WDJ, Shalet SM. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index [J]. *Clinical Endocrinology*, 2009, 71(4): 529–534.
- [8] Susiarjo M, Xin F, Bansal A, et al. Bisphenol a exposure disrupts metabolic health across multiple generations in the mouse [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(6): 2049–2058.
- [9] Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, et al. The role of functional thyroid capacity in pituitary thyroid feedback regulation [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2018, 48(10): e13003.
- [10] Laclaustra M, Moreno – Franco B, Lou – Bonafonte JM, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormones is associated with diabetes and metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 303–310.
- [11] Liu C, Hua L, Liu K, et al. Impaired sensitivity to thyroid hormone correlates to osteoporosis and fractures in euthyroid individuals[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2023, 46(10): 2017–2029.
- [12] Wan H, Yu G, He Y, et al. Associations of thyroid feedback quantile – based index with diabetes in euthyroid adults in the United States and China[J]. *Annals of Medicine*, 2024, 56(1): 2318418.
- [13] Laclaustra M, Alonso – Ventura V, Schipf S, et al. Higher parametric thyroid feedback quantile – based index is a predictor of type 2 diabetes in a German population sample[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2024: dgae110.
- [14] Muhanhali DLD, Deng LX, Ai ZL, et al. Impaired thyroid hormone sensitivity increases the risk of papillary thyroid cancer and cervical lymph node metastasis[J]. *Endocrine*, 2024, 83(3): 659–670.
- [15] Qin ZZ, Muhanhali DLD, Ling Y. Impaired thyroid hormone sensitivity increases risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2024, 109(6): 1550–1564.
- [16] Lv F, Cai XL, Li YF, et al. Sensitivity to thyroid hormone and risk of components of metabolic syndrome in a Chinese euthyroid population[J]. *Journal of Diabetes*, 2023, 15(10): 900–910.
- [17] National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) homepage[EB/OL]. [2024–09–10]. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
- [18] National Center for Health Statistics. NCHS ethics review board (ERB) approval[EB/OL]. [2024–09–10]. <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/irba98.htm>.
- [19] Dietrich JW, Landgrafe – Mende G, Wiora E, et al. Calculated parameters of thyroid homeostasis: emerging tools for differential diagnosis and clinical research [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2016, 7: 57.
- [20] Yagi H, Pohlenz J, Hayashi Y, et al. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors beta, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3' – triiodothyronine binding affinity [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, 82(5): 1608–1614.
- [21] Kim EY, Chang Y, Lee KH, et al. Serum concentration of thyroid hormones in abnormal and euthyroid ranges and breast cancer risk: A cohort study [J]. *International Journal of Cancer*, 2019, 145(12): 3257–3266.
- [22] Ortega – Olvera C, Ulloa – Aguirre A, Ángeles – Llerenas A, et al. Thyroid hormones and breast cancer association according to menopausal status and body mass index [J]. *Breast Cancer Research*, 2018, 20(1): 94.
- [23] Tran TVT, Kitahara CM, Leenhardt L, et al. The effect of thyroid dysfunction on breast cancer risk: an updated meta – analysis[J]. *Endocrine – Related Cancer*, 2023, 30(1): e220155.
- [24] Botello A, Herrán M, Salcedo V, et al. Prevalence of latent and overt polyautoimmunity in autoimmune thyroid disease: A systematic review and meta – analysis[J]. *Clinical Endocrinology*, 2020, 93(4): 375–389.
- [25] Wu ZH, Xi ZH, Xiao YX, et al. TSH – TSHR axis promotes tumor immune evasion[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2022, 10(1): e004049.
- [26] Weiss RE, Refetoff S. Thyroid hormone resistance [J]. *Annual Review of Medicine*, 1992, 43: 363–375.
- [27] Dinda S, Sanchez A, Moudgil V. Estrogen – like effects of thyroid hormone on the regulation of tumor suppressor proteins, p53 and retinoblastoma, in breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2002, 21(5): 761–768.
- [28] Davis PJ, Glinsky GV, Lin HY, et al. Cancer cell gene expression modulated from plasma membrane integrin  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  by thyroid hormone and nanoparticulate tetrac [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2014, 5: 240.
- [29] Futakuchi M, Fukamachi K, Suzui MSI. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 99(Pt B): 206–211.
- [30] Luo J, Yao JF, Deng XF, et al. 14, 15 – EET induces breast cancer cell EMT and cisplatin resistance by up – regulating integrin  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  and activating FAK/PI3K/AKT signaling [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*; CR, 2018, 37(1): 23.
- [31] Flamini MI, Uzair ID, Pennacchio GE, et al. Thyroid hormone controls breast cancer cell movement via integrin  $\alpha\text{V}\beta\text{3}/\text{SRC}/\text{FAK}/\text{PI3} – \text{Kinases}$ [J]. *Hormones & Cancer*, 2017, 8(1): 16–27.