

甲状腺疾病与乳腺癌相关性研究进展

田甜 综述,张淑群 审校

(西安交通大学第二附属医院,陕西 西安 710004)

摘要:乳腺和甲状腺都是激素依赖性器官,均受下丘脑—垂体—腺体轴调控,两者可能具有某些内在的联系和共同的致病危险因素。目前对于甲状腺疾病与乳腺癌的关系已有一定研究进展,但结论尚有争议,相关机制也未明确。全文就近年来有关甲状腺疾病和乳腺癌相关性的研究作一综述。

关键词:甲状腺疾病;乳腺癌;相关性

中图分类号:R737.9;R736.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)03-0207-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.03.A011

Research Progress in the Correlation Between Thyroid Diseases and Breast Cancer

TIAN Tian,ZHANG Shu-qun

(The Second Hospital of Xi'an Jiaotong University,Xi'an 710004,China)

Abstract:Both thyroid and breast belong to hormone dependent organs,and they are all regulated by hypothalamic-pituitary axis. There are maybe some internal links and common pathogenic risk factors between thyroid and breast. By far,the researches of the relationship between thyroid diseases and breast cancer have made some progresses,but the conclusions are controversial and the mechanisms are still unclear. This article reviews the researches of the correlation between thyroid diseases and breast cancer in recent years.

Key words:thyroid diseases; breast cancer; correlation

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一,甲状腺疾病也以女性发病率较高。乳腺和甲状腺均为激素依赖性器官,都受内分泌变化的调节,两者存在一些共同的发病危险因素,如性别、遗传、激素水平等。早在十九世纪,甲状腺疾病和乳腺癌之间的关系就已引起一些学者的关注,Beatson曾在1896年尝试利用甲状腺的提取物治疗2例有转移的晚期乳腺癌患者,并使其病情得以显著缓解。此后陆续发表了诸多有关甲状腺疾病与乳腺癌关系的研究报道^[1],大都提示甲状腺疾病和乳腺癌密切相关,但也有一些表示两者并无明显相关性。最新的一项对3921例女性甲状腺疾病患者的横断面研究发现甲状腺疾病患者的乳腺癌发病率明显高于普通人群(OR=3.33),尤其在年轻患者中更为显著(OR=15.24),良

性甲状腺疾病和甲状腺恶性肿瘤均可提高乳腺癌发病率^[2]。到目前为止,甲状腺疾病与乳腺癌之间通过何种途径发生联系尚无明确统一的结论。笔者查阅了近些年来有关甲状腺疾病和乳腺癌相关性研究的文献,现就两者关系综述如下。

1 乳腺癌患者易合并甲状腺肿大

临床工作中常可发现不少乳腺癌患者伴有甲状腺肿大,许多流行病学研究也有相同的发现。Turken等^[3]对150例乳腺癌患者及100例对照组人群进行的检测结果显示,结节性甲状腺肿大与乳腺癌的发病有着明显相关性($P=0.001$)。Hardefeldt等^[4]报道乳腺癌患者中单纯性甲状腺肿的发病率明显高于正常人群(OR=2.26,95%CI:1.39~3.69)。Shering^[5]研究发现乳腺癌患者除了甲状腺体积增大外,其患

收稿日期:2015-09-16;修回日期:2015-10-17

基金项目:国家自然科学基金(81274136)

通讯作者:张淑群,E-mail:zhangshuqun1971@aliyun.com

甲状腺非毒性结节的概率是正常者 2 倍。国内也有学者进行了有关流行病学研究发现乳腺癌患者甲状腺体积较对照组明显增大且甲状腺低回声结节增多^[6,7]。张立等^[8]对 87 例乳腺癌患者及 79 例良性乳腺肿瘤患者的对照研究发现,乳腺癌患者中并发甲状腺肿大与甲状腺内低回声结节者概率分别为 55.2%、49.4%,而良性对照组分别为 25.3%、34.25% ($P<0.05$)。

诸多研究结果均表明乳腺癌患者甲状腺肿大的发病率明显高于正常人群,这与临床实践中实际观察到的结果相一致,提示广大的临床工作者接诊乳腺癌患者时应注意甲状腺的触诊及进一步的超声检查以排除有无甲状腺的肿大。

2 甲状腺功能障碍与乳腺癌

目前对于甲状腺功能障碍与乳腺癌之间的关系结论不一,多数研究认为甲状腺功能减退可能提高乳腺癌发病风险,而甲状腺功能亢进可能为其保护因素,但也有一些矛盾结论。而甲状腺功能状态对乳腺癌发病的影响机制也尚不明确,有待进一步探讨。

Kuijpers 等^[9]对 2775 名围绝经期妇女的前瞻性队列研究提出,绝经后的妇女,其甲状腺功能降低可能提高乳腺癌发生的风险 ($OR=3.8, 95\%CI: 1.3\sim 10.9$), 甲状腺激素与雌激素水平的紊乱可能是促使其乳腺细胞发生癌变的关键因素之一。国内有研究者发现原发性甲状腺机能减退者乳腺癌的发生率远高于正常人群($P<0.05$),但是追踪 168 例原发性甲状腺机能亢进患者却无一例发生,因而也认为甲状腺功能低下患者更易患乳腺癌,而甲状腺功能亢进可能有一定的保护作用^[10]。然而,Cristofanilli 等^[11]对 1136 例原发性乳腺癌患者与 1088 例对照组人群进行的大样本量回顾性分析发现,相较于乳腺癌组,对照组更多发生原发性甲状腺功能减退,且乳腺癌组中伴发甲状腺功能减低者年龄明显高于甲状腺功能正常者,且肿瘤浸润转移性降低,认为甲状腺功能减退对乳腺癌发生发展具有保护作用。

对于甲状腺功能状态对乳腺癌发病的影响机制,Gago- Domingue 等^[12]认为甲亢或高碘水平降低乳腺癌患病风险,可能与脂质过氧化和氧化应激诱导细胞凋亡有关。另外,有学者认为原发性甲状腺

功能减退使视丘下部和垂体前叶实质性改变,致使垂体前叶促性腺激素分泌亢进,导致雌激素分泌增加,增加了乳腺癌发生的危险因素^[13]。

这些矛盾的研究结果提示甲状腺功能状态对乳腺癌发病的影响作用可能并不单一,或者会随着病情的演变而发生变化。例如,Martinez Iglesias 等^[14]的研究发现甲状腺功能低下可抑制乳腺癌细胞生长,同时也能促使乳腺癌细胞发生上皮-间质转化,增强乳腺癌细胞的侵袭转移性,提示甲状腺功能低下对乳腺癌发生发展具有双向作用。另外,年龄、治疗、生活方式、环境因素等混杂因素也会对两者相关性分析造成影响,这可能也是出现矛盾结论的原因之一。

3 自身免疫性甲状腺疾病与乳腺癌

自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid diseases, AITD) 是指由于自身免疫紊乱而导致的一类甲状腺疾病,主要包括 Graves 病和桥本氏甲状腺炎(又称自身免疫性甲状腺炎)。许多研究显示 AITD 与乳腺癌相关,Hardefeldt 等^[4]的 Meta 分析指出,自身免疫性甲状腺炎患者的乳腺癌发病率升高 ($OR=2.92, 95\%CI: 2.13\sim 4.01$), 甲状腺自身抗体阳性和甲状腺肿大均为其独立危险因素。Jan 等^[15]研究发现 AITD 在乳腺癌患者、结肠癌患者和正常对照者中的发病率分别为 35.7%、18.1%和 16.3%, 与结肠癌患者及正常对照者相比,乳腺癌患者 AITD 发病率明显升高。但也有研究显示两者并无直接关联,如 Sarlis 等^[16]的一项 Meta 分析指出桥本氏甲状腺炎和乳腺癌之间并无相关性,既往关于两者关系的结论可能是由于选择偏倚造成的。

超声显示甲状腺弥漫性低回声信号以及血中可检出甲状腺自身抗体是 AITD 的重要标志。目前认为,抗甲状腺过氧化物酶抗体 (anti-thyroid peroxidase antibodies, TPO-Ab) 对自身免疫性甲状腺疾病的诊断价值最大,可作为 AITD 的特征性诊断指标。而乳腺癌患者血清 TPO-Ab 水平常有升高,早在 1996 年,Shing 就曾报道乳腺癌患者血清中甲状腺过氧化物酶抗体平均水平是对照组的 2 倍^[5]。之后,Giustarini 等^[17]也在研究中发现乳腺癌患者 TPO-Ab 水平显著性高于良性乳腺疾病患者和正常对照者

(TPO-Ab 阳性率分别为 33.33%、20% 和 8%)。国内一些流行病学研究也有同样的发现, 其中杨纾漪等的一项系统评价结果显示, 乳腺癌的风险会随血清中甲状腺特异性抗体——甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)的存在而增加(TPO-Ab: OR=2.51, 95%CI: 1.94~3.25; TG-Ab: OR=2.67, 95%CI: 1.65~4.33)^[18-20]。因此, 有学者提出 TPO-Ab 阳性率可作为判断乳腺结节良恶性的一种标志, 并认为 AITD 伴发乳腺癌可能与碘代谢异常及雌激素作用有关^[21]。Turken 等也发现乳腺癌患者体内甲状腺过氧化物酶抗体平均值以及免疫性和非免疫性甲状腺疾病的发病率均明显升高($P=0.001$), 并提出这可能是因为乳腺癌组织和甲状腺组织均表达抗甲状腺过氧化物酶和钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)基因, 故它们可引起共同的反应并相互起作用^[3]。Muller 等^[22]的研究则从乳腺癌组织中检测到甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)的表达, 因此提出假设——TPO 可能作为乳腺癌组织和甲状腺组织的共同抗原, 引起共同的免疫反应, 导致乳腺癌患者血清 TPO-Ab 升高。

此外, 有研究人员还发现 TPO 增高的乳腺癌患者有较好的预后及转归, 并提出 TPO 水平可作为判断乳腺癌预后的一种指标^[23,24]。Farahati 等^[25]发现 TPO-Ab 阳性的乳腺癌患者较抗体阴性患者肿瘤远处转移率低($P=0.04$)。Fiore 等^[26]对 47 例高度恶性乳腺癌妇女进行的前瞻性研究发现, TPO 抗体阳性组 5 年后的死亡率远低于阴性组, 并且乳腺癌患者生存率与血浆 TPO-Ab 水平呈正比, TPO-Ab 水平越高, 预后越好, 因此, TPO-Ab 可能为影响乳腺癌预后的独立因素。国内也有研究显示乳腺癌患者 TPO-Ab 水平与肿块大小、肿瘤分期、淋巴结转移与否及 ER、PR 表达情况有关($P<0.05$), 影响乳腺癌预后^[8]。Smyth 等^[24]认为 TPO 抗体阳性患者表现出较好的预后及对免疫治疗的敏感性, 可能是由于甲状腺组织细胞与乳腺癌组织细胞拥有共同的免疫受体, 受到相似的免疫调节作用, 或者甲状腺组织引起的免疫反应同样作用于乳腺癌组织, 并推测乳腺癌患者体内的免疫应答反应是由甲状腺激素和肿瘤分泌物共同进行调节。

以上研究表明乳腺癌与自身免疫性甲状腺疾病可能会相互影响、相互促进。乳腺和甲状腺都是激素

依赖性器官, 同受下丘脑—垂体—腺体轴调控, 而女性自身免疫性甲状腺疾病患病率明显高于男性, 说明雌激素可能在两者相互关系中扮演重要角色。另外, 甲状腺和乳腺同为腺体, 某些结构功能上具有相似性, 两者很有可能表达一些相同的抗原表位如 NIS、TPO, 引起交叉免疫反应, 从而相互影响。

4 甲状腺癌与乳腺癌

有国内学者回顾性分析了八千多例临床资料, 发现乳腺癌组患者甲状腺癌发病率(2.15%)高于非乳腺癌组(0.51%), 乳腺癌组的甲状腺肿物发生率及恶变率也较非乳腺癌组高(发病率: 10.31%、5.50%; 恶变率: 20.90%、9.29%)^[27]。Park 等^[28]对 518 例乳腺癌术后患者的随访研究也显示乳腺癌患者易伴发甲状腺癌(发病率 2.5%); Nio 等^[29]的研究进一步证实了此结论, 甲状腺癌在乳腺癌患者中的发病率达 2.1%, 另外, 其对 201 例女性患者回顾性研究则显示甲状腺癌患者的乳腺癌发病风险也远高于其他恶性肿瘤, 其发病率达 13.8%。Ronckers 等^[30]的一项关于分化型甲状腺癌继发其他恶性肿瘤的大型研究报告指出乳腺癌占有分化型甲状腺癌继发恶性肿瘤总数的 36%, 远高于其他类别的恶性肿瘤。

乳腺与甲状腺同属于激素反应性器官, 因此内分泌功能的紊乱和腺体疾病的发生有着密切的关系。较正常组织而言, 雌激素受体、孕激素受体在甲状腺恶性肿瘤细胞中的表达明显升高, 提示雌激素对甲状腺癌的产生可能具有一定影响^[31,32]。沈美萍等^[33]观察到 β -雌二醇可以明显刺激甲状腺癌细胞的增殖且呈时间和浓度依赖性, 并且该作用能被雌激素拮抗剂三苯氧胺所抑制。程维刚等^[34]研究发现雌激素受体表达于分化型甲状腺癌组织中, 其表达水平与细胞周期调控蛋白 D 呈正相关, 说明雌激素在分化型甲状腺癌发生发展过程中起到一定的促进细胞增殖作用。Zeng 等^[35]的研究发现雌二醇能够通过 ERK1/2 途径促进甲状腺肿瘤细胞增殖, 而 α 和 β 两种雌激素受体的失衡可能是导致甲状腺癌变的原因。同样, 甲状腺激素对乳腺癌的发生发展也有一定的影响。Tosovic 等^[23]的一项前瞻性研究发现血浆 T3 水平与乳腺癌发生呈正相关 (RR=1.87, 95%CI: 1.12~3.14), 且在绝经后妇女中更明显; 血浆游离 T4

水平也与乳腺癌发病呈正相关,且在肥胖妇女中更明显(RR=1.51,95%CI:1.07~2.12)。Ditsch 等^[36]的病例对照研究提示,与良性肿瘤组及健康对照组相比,乳腺癌组游离 T3 及游离 T4 水平显著性升高。国内学者进行的病例对照研究发现乳腺癌组血清总 T3 水平高于良性乳腺疾病对照组($P<0.05$),认为甲状腺激素对乳腺癌具有促进作用^[37]。但也有临床研究发现,乳腺癌患者的血清 T3 水平较健康对照组显著性降低,且与病情严重程度呈负相关^[38]。张立等^[8]也发现,乳腺癌患者的血清 T3 水平较良性对照组低($P=0.044$),且 T3 降低与肿瘤大小、分期及淋巴结转移有关($P<0.05$)。

以上研究表明,雌激素对于甲状腺癌的发生具有一定的促进作用,而甲状腺激素对乳腺癌发病的影响作用尚不肯定。由于甲状腺激素分泌不足或过量均可改变垂体前叶功能和生殖腺激素及化学致癌因子的代谢,因此其水平高低对乳腺癌发生发展均有影响,但作用可能并不单一,具体机制也有待进一步阐明。

综上,乳腺癌患者多有甲状腺形态和功能改变,甲状腺疾病患者乳腺癌发病风险也有所升高。甲状腺激素水平、甲状腺自身抗体水平、甲状腺疾病对乳腺癌的发生、发展及预后均有一定的影响,而雌激素也对甲状腺疾病的发生有促进作用。甲状腺疾病和乳腺癌之间相互影响,具有密不可分的联系。进一步研究两者之间的相关性及其具体作用机制对进一步了解肿瘤的生物行为,阐明疾病发生的机制有重要意义。

参考文献:

- [1] Moossa AR, Evans DA, Brewer AC. Thyroid status and breast cancer[J]. Ann R Coll Surg Engl, 1973, 53(3): 178-188.
- [2] Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S, et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3921 patients [J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 144(3): 683-688.
- [3] Turken O, Narin Y, Demirbas S, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders [J]. Breast Cancer Res, 2003, 5(5): 110-113.
- [4] Hardefeldt PJ, Eslick GD, Ediramanne S. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta analysis [J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 1169-1177.
- [5] Shering SG, Zbar AP, Moriarty M, et al. Thyroid disorders and breast cancer[J]. Eur J Cancer, 1996, 5(6): 504-506.
- [6] Xiong YL, Xu GY, Tong LX, et al. A CDFI survey of breast carcinoma with thyroid gland implicated[J]. Chinese J Ultrasound Med, 2000, 16(8): 596-598. [熊雅玲, 徐贵颖, 佟凌霄, 等. 彩色多普勒超声对乳腺肿瘤与甲状腺改变的关系观察[J]. 中国超声医学杂志, 2000, 16(8): 596-598.]
- [7] Dong W, Xia DZ, Liu Y. CDFI in clinical research of relationship between mammary gland disease and thyroid[J]. Chinese Journal of Ultrasound Diagnosis, 2003, 4(6): 424-426. [董威, 夏稻子, 刘颖. 彩色多普勒超声对乳腺疾病与甲状腺关系的临床研究[J]. 中国超声诊断杂志, 2003, 4(6): 424-426.]
- [8] Zhang L. The clinical study of thyroid structure and sonographic characteristics in patients with breast cancer[D]. Huhehaote: Inner Mongolia Medical College, 2010. [张立. 乳腺癌患者甲状腺超声表现及功能变化的临床研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医学院, 2010.]
- [9] Kuijpers JL, Nyklicek I, Leuwan MW, et al. Hypothyroidism might be related to breast cancer in postmenopausal women[J]. Thyroid, 2005, 15(11): 1253-1259.
- [10] Liu D, Qian YD, Wei ZQ, et al. The relationship between function statue of thyroid gland and breast cancer in female[J]. Chinese Journal of General Surgery, 1999, 8(5): 338-339. [刘东, 钱以得, 卫志强, 等. 女性甲状腺功能状态与乳腺癌的关系 [J]. 中华普通外科杂志, 1999, 8(5): 338-339.]
- [11] Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, et al. Thyroid hormone and breast carcinoma: primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma[J]. Cancer, 2005, 103(6): 1122-1128.
- [12] Gago-Dominguez M, Castela JE. Role of lipid peroxidation and oxidative stress in the association between thyroid diseases and breast cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2008, 68(2): 107-114.
- [13] Gonzalez-Sancho JM, Fiqueroa A, Lopez-Barahona M, et al. Inhibition of proliferation and expression of T1 and cyclin D1 genes by thyroid hormone in mammary epithelial cells [J]. Mol Carcinog, 2002, 34(1): 25-34.
- [14] Martinez Iglesias O, Garcia-Silva S, Regadera J, et al. Hypothyroidism enhances tumor invasiveness and metastasis development[J]. PLoS One, 2009, 4(7): e6428.
- [15] Jiscra J, Barkmanova J, Limanova Z, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival [J]. Oncol Rep, 2007, 18(7): 1603-1611.
- [16] Sarlis NJ, Gourgiotis L, Pucino F, et al. Lack of association between Hashimoto thyroiditis and breast cancer: a quantitative

- research synthesis[J]. *Hormones (Athens)*, 2002, 1(1):35-41.
- [17] Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery[J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154(5): 645-649.
- [18] Mei Y, Feng W, Feng DX. Thyroid function in patients with breast cancer[J]. *World Clinical Drugs*, 2011, 32(12): 735-737. [梅怡, 冯雯, 奉典旭. 乳腺癌患者的甲状腺功能研究[J]. *世界临床药物*, 2011, 32(12): 735-737.]
- [19] Zhao YJ, Wang RB, Song YG, et al. Clinical research on the relationship between breast cancer and thyroid disorder[J]. *Cancer Research and Clinic*, 2013, 25(3): 178-180. [赵艳杰, 王睿斌, 宋雨光, 等. 乳腺癌与甲状腺疾病相关性的临床研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(3): 178-180.]
- [20] Yang SY, Dilimulati Asimutula, Wang YG, et al. A systematic review of studies in relationship between thyroid auto-antibodies and breast cancer [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2014, 14(6): 1170-1173. [杨舒旖, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 王永高, 等. 甲状腺特异性抗体与乳腺癌相关性研究的系统评价 [J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(6): 1170-1173.]
- [21] Wang AP, Chen HH, Liu C. Relationship between autoimmune thyroid disease and breast cancer[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2009, 29(4): 264-267. [王爱萍, 陈欢欢, 刘超. 自身免疫性甲状腺疾病与乳腺癌的关系[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2009, 29(4): 264-267.]
- [22] Muller I, Giani C, Zhang L, et al. Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer?[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(7): 1706-1714.
- [23] Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, et al. Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(9): 2126-2133.
- [24] Smyth PP. Autoimmune thyroid disease and breast cancer: a chance association?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2000, 23(1): 42-43.
- [25] Farahati J, Roggenbuck D, Gilman E, et al. Anti-thyroid peroxidase antibodies are associated with the absence of distant metastases in patients with newly diagnosed breast cancer[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(4): 709-714.
- [26] Fiore E, Giustarini E, Mammoli C, et al. Favorable predictive value of thyroid autoimmunity in high aggressive breast cancer[J]. *J Endocrinol Invest*, 2007, 30(9): 734-738.
- [27] Tian SY, Qing HD, Shi TF, et al. The correlation between breast cancer and thyroid carcinoma[J]. *Journal of Practical Oncology*, 2011, 25(4): 333-335. [田淞宇, 秦华东, 石铁锋, 等. 乳腺癌与甲状腺癌相关性的探讨[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2011, 25(4): 333-335.]
- [28] Park JS, Oh KK, Kim FK, et al. Sonographic detection of thyroid cancer in breast cancer patients[J]. *Yonsei Medical Journal*, 2007, 48(1): 63-68.
- [29] 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 Research*, 2009, 29(5): 1607-1610.
- [30] Ronckers CM, Mccarron P, Ron E. Thyroid cancer and multiple primary tumors in the SEER cancer registries[J]. *Int J Cancer*, 2005, 117(2): 281-288.
- [31] Zhuo SR, Yang XQ. Clinical analysis of breast cancer patient occurred thyroid cancer[J]. *China Health Standard Management*, 2014, 3(5): 9-11. [嵇守荣, 杨小青. 乳腺癌患者再发甲状腺癌临床分析 [J]. *中国卫生标准管理*, 2014, 3(5): 9-11.]
- [32] Kansakar E, Chang YJ, Mehrabi M, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and vascular endothelial growth factor-A in thyroid cancer [J]. *Am Surg*, 2009, 75(9): 785-789.
- [33] Shen MP, Hou DW, Liu CP, et al. β -estradiol promotes proliferation of papillary thyroid carcinoma cells[J]. *ACTA Universitatis Mediciniae Nanjing (Natural Science)* 2006, 26(9): 856. [沈美萍, 侯大卫, 刘翠萍, 等. 雌二醇促进甲状腺乳头状癌细胞生长[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(9): 856.]
- [34] Cheng WG, Yin DT, Lu XB, et al. Expression of the estrogen receptor and Cyclin D1 in differentiated thyroid carcinoma and its clinical significance[J]. *China Oncology*, 2005, 15(2): 123-127. [程维刚, 殷德涛, 卢秀波, 等. 雌激素受体和细胞增殖周期调控蛋白 D1 在分化型甲状腺癌中的表达及意义[J]. *中国癌症杂志*, 2005, 15(2): 123-127.]
- [35] Zeng O, Chen GG, Vlantis AC, et al. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway[J]. *Cell Prolif*, 2007, 40(6): 921-935.
- [36] Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, et al. Thyroid Function in Breast Cancer Patients[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(5): 1713-1717.
- [37] Ren SN, Chen XB, Zhang Y, et al. Thyroid function determination and clinical analysis of 130 cases of breast cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2014, 3(10): 981-982. [任圣男, 陈学博, 张研, 等. 乳腺癌病人甲状腺功能测定 130 例临床分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 3(10): 981-982.]
- [38] Jiang L, Xiao CQ. The study of relationship between serum thyroid hormones, TSH and breast cancer [J]. *Journal of Radioimmunology*, 2012, 25(3): 254-255. [蒋立, 肖创清. 血清 TSH 和甲状腺激素水平与乳腺癌关系的探讨 [J]. *放射免疫学志*, 2012, 25(3): 254-255.]