中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年8月 第28卷 第8期 Aug. 2025 Vol. 28 No. 8

桥本甲状腺炎对甲状腺乳头状癌及其腺外侵犯的影响

张天昊[1] 郝志伟[1] 安杰[1] 李金[1] 李锦行[2] 姜战武[1]

保定市第一中心医院 [1]普通外二科 [2]产科 （河北 保定 071000）

【摘要】探讨桥本甲状腺炎（HT）对甲状腺乳头状癌（PTC）及其腺外侵犯（ETE）的影响。回顾性分析我院2020年10月至2023年10月收治的452例PTC患者的临床资料，根据是否合并HT分为PTC组（326例）和PTC伴HT组（126例）。比较两组临床病理特征差异，分析HT对PTC的影响。根据PTC患者是否出现ETE分为正常组（339例）和ETE组（113例），行二元Logistic回归分析探讨PTC发生ETE的独立危险因素。与PTC组相比，PTC伴HT组具有女性偏多、年龄偏小、血清总甲状腺素（TT_4）和中央区淋巴结转移（CLNM）比例偏低的特点。单因素分析结果显示，肿瘤直径、多灶性、侧颈LNM和合并HT是PTC发生ETE的危险因素（$P<0.05$）；二元Logistic回归分析结果显示，肿瘤直径、多灶性和侧颈LNM是PTC发生ETE的独立危险因素，合并HT是PTC发生ETE的保护因素。HT可能促进PTC的发生，具有女性偏多、年龄偏小、TT_4和CLNM比例偏低的特点；但HT能够抑制EIE，合并HT的PTC患者预后较好。

【关键词】甲状腺癌•桥本甲状腺炎•腺外侵犯•危险因素
【中图分类号】R736.1
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.08.010
【文章编号】1009-9905(2025)08-0642-04

甲状腺乳头状癌（papillary thyroid carcinoma，PTC）是最常见的甲状腺癌病理类型，占比高达90%以上[1]。虽然PTC预后较好，但发生腺外侵犯（extrathyroidal extension，ETE）后局部复发和远处转移风险增加，远期生存率降低[2]。桥本甲状腺炎（Hashimoto thyroiditis，HT）是最常见的自身免疫性甲状腺疾病，也是临床上引起甲状腺功能减退的主要原因。1955年Dailey等[3]首次提出PTC和HT的发生密切相关，学者对两者关系探索持续至今。有学者认为HT会促进肿瘤发生和发展，是PTC的癌前病变[4-5]；也有学者认为HT可以防止PTC淋巴结转移和腺外侵犯，合并HT的PTC患者肿瘤侵袭性、复发风险和转移率较未合并HT者更低[6-7]。本研究回顾性分析我院2020年10月至2023年10月收治的PTC患者的临床病理资料，探讨HT对PTC及其ETE的影响，总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 纳入标准：（1）术后病理组织学确诊为PTC；（2）接受甲状腺切除加中央区淋巴结清扫术，伴或不伴颈侧区淋巴结清扫；（3）临床病理资料完整。排除标准：（1）其他病理类型的甲状腺癌；（2）合并严重感染或心、肺等脏器功能不全；（3）既往有甲状腺及颈部手术史；（4）合并其他恶性肿瘤。

1.2 一般资料 本研究共收集452例PTC患者的临床资料，其中男性87例，女性365例；年龄16~79岁，平均年龄（45.19±12.32）岁。根据是否合并HT分为PTC组（326例）和PTC伴HT组（126例），PTC伴HT的发生率为27.88%；根据患者是否出现ETE，分为正常组（339例）和ETE组（113例），发生ETE的PTC患者占25%。本研究所有患者及家属均知情同意，且经我院伦理委员会审批通过（伦理审批号：

[基金项目] 保定市科技计划资助项目（2141ZF076）；河北医学科学研究课题（20251439）
[通信作者] 张天昊，E-mail：zhangtianhao0527@163.com

[2021]010号）。

1.3 方法及观察指标 所有患者全麻后行开放手术，均由同一组医师完成。收集患者临床资料，包括：(1)性别，年龄，术前血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)、促甲状腺激素(TSH)，肿瘤直径等；(2)中央区淋巴结转移(central lymph node metastasis, CLNM)、侧颈区淋巴结转移(lateral node metastasis，LNM)、被膜侵犯、脉管浸润等术后常规病理结果；(3)微钙化、纵横比＞1、多灶性等术前甲状腺彩超结果。

1.4 统计学处理 所获资料应用SPSS25.0软件进行统计分析。计数资料组间比较采用χ^2检验。对单因素分析结果显示有统计学意义的指标进行二元Logistic回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC组与PTC伴HT组患者的临床病理特征比较 两组性别、年龄、TT_4和CLNM等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$，表1)。与PTC组相比，PTC伴HT组女性偏多、年龄偏小、TT_4和CLNM比例偏低。

2.2 PTC组与PTC伴ETE组患者临床病理特征比较 两组肿瘤直径、多灶性、侧颈LNM、合并HT等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与PTC组比较，PTC伴ETE组肿瘤较大、多灶性、侧颈LNM比例偏高、合并HT比例偏低。见表2。

2.3 PTC发生ETE的影响因素 多因素分析结果显示，肿瘤直径、多灶性和侧颈LNM是PTC发生ETE的独立危险因素($P<0.05$)，而合并HT是PTC发生ETE的保护因素($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

随着近年来甲状腺细针穿刺细胞学检查的发展和人们体检意识的增强，PTC伴HT的检出率逐渐增多。研究显示，PTC患者中HT的发生率为4.75%～38.4%，而HT患者中PTC的发生率为0.12%～64.3%[8]。本研究结果显示，PTC伴HT的发生率为27.88%，与既往结果一致。

PTC和HT均好发于30～50岁女性，有共同的致病因素如碘摄入量、接触放射线、遗传及环境因素[9]。关于HT与PTC之间的致病机制尚未完全清楚，目前主要有两种假说：一种是HT长期慢性炎症诱导甲状腺细胞DNA损伤、发生分子突变从而引起甲状腺癌变；另一种是HT通过释放趋化因子、细胞因子、血管内皮生长因子等，引发T/B淋巴细胞浸润及TPOAb和TgAb产生，形成促癌免疫微环境，最终导致甲状腺癌变[10]。本研究发现，PTC伴HT患者具有女性偏多、年龄偏小、TT_4和CLNM比例偏低的特点。WU等认为[11]，HT合并PTC的患者中女性比例明显高于男性，可能与女性的基础代谢率低于男性

表1 PTC组与PTC伴HT组患者临床病理特征比较(例)

临床病理特征	PTC组(n=326)	PTC伴HT组(n=126)	χ^2值	P值
性别				
男	72	15	6.060	0.014
女	254	111		
年龄(岁)				
＜55	228	102	4.804	0.028
≥55	98	24		
TT_3(nmol/L)				
＜1.3	145	65		
≥1.3~3.1	93	24	4.328	0.115
≥3.1	88	37		
TT_4(nmol/L)				
＜66	153	83		
≥66~181	118	31	9.103	0.011
≥181	55	12		
TSH(μIU/L)				
＜0.27	17	8	2.138	0.343
≥0.27~4.2	279	101		
≥4.2	30	17		
肿瘤直径(cm)				
＜1	205	67	3.575	0.059
≥1	121	59		
CLNM				
是	156	40	9.599	0.002
否	170	86		
侧颈LNM				
是	46	11	2.387	0.122
否	280	115		
被膜侵犯				
是	64	20	0.849	0.357
否	262	106		
脉管浸润				
是	15	8	0.575	0.448
否	311	118		
微钙化				
是	262	96	0.963	0.326
否	64	30		
纵横比＞1				
是	249	87	2.561	0.110
否	77	39		
多灶性				
是	91	43	1.682	0.195
否	235	83		

表 2　PTC 组与 PTC 伴 ETE 组患者临床病理特征比较（例）

临床病理特征	正常组（n=339）	ETE 组（n=113）	χ^2 值	P 值
性别				
男	62	25	0.802	0.371
女	277	88		
年龄				
＜55 岁	249	81	0.135	0.714
≥55 岁	90	32		
肿瘤直径				
＜1 cm	213	59	3.988	0.046
≥1 cm	126	54		
CLNM				
是	145	51	0.192	0.661
否	194	62		
侧颈 LNM				
是	36	21	4.878	0.027
否	303	92		
脉管浸润				
是	16	7	0.382	0.537
否	323	106		
微钙化				
是	263	95	2.167	0.141
否	76	18		
纵横比＞1				
是	248	88	0.990	0.320
否	91	25		
合并 HT				
是	103	23	4.240	0.039
否	236	90		
多灶性				
是	89	45	7.482	0.006
否	250	68		

且受雌、孕激素影响有关。孙康等[12]也发现，合并 HT 的 PTC 患者发病年龄更小（P＜0.05）；但其发生机制尚无合理解释，我们猜测可能与免疫系统对肿瘤的监视随年龄增长而变化有关。血清 TT_3、TT_4 测定是反映甲状腺功能状态的最佳指标。有研究发现，患者发生甲状腺功能减退时，通常早期 TT_3 水平正常，而 TT_4 降低[13]。但也有研究表明，与单纯 PTC 组相比，PTC 伴 HT 组的患者 TSH 水平明显升高（P＜0.05）[14]。本研究结果显示，PTC 伴 HT 组患者 TT_4 显著低于 PTC 组（P＜0.05），而两组 TSH 和 TT_3 水平差异无统计学意义（P＞0.05）。关于 HT 能否促进 PTC 颈部淋巴结转移一直存在争议。有研究报道，PTC 合并 HT 会使颈部 CLNM 数目增多[15]；但也有研究发现，HT 在肿瘤扩散中有潜在的保护作用，使 PTC 淋巴结转移率降低[16]。WANG 等[17]分析 444 例 PTC 伴 HT 患者的临床资料，认为合并 HT 可以减少 PTC 患者的 CLNM。本研究结果与该研究结果一致，显示 PTC 伴 HT 组发生 CLNM 的比例较 PTC 组减少（31.75% *vs* 47.85%，P＜0.05），推测原因可能是，HT 产生的抗体在损伤正常甲状腺细胞的同时也增强了机体的抗肿瘤免疫应答反应，抑制了肿瘤细胞生长，阻止了肿瘤扩散。

研究发现，ETE 在 PTC 中的发生率为 10%～35%，是肿瘤复发和转移的危险因素[18]。本研究结果显示，25% 的 PTC 患者发生 ETE。AJCC（第 8 版）强调[19]，PTC 合并 ETE 是甲状腺全切术的手术指征。发生 ETE 还可能影响 PTC 患者手术效果，增加术后并发症的发生率[20]。因此，术前准确评估 ETE 风险对于指导 PTC 临床治疗具有重要意义。研究表明，肿瘤直径是 PTC 患者发生 ETE 最重要的危险因素，肿瘤直径越大越容易发生 ETE[21]。本研究结果亦显示，肿瘤直径是 PTC 发生 ETE 的独立危险因素（P＜0.05），肿瘤直径与发生 ETE 的风险呈正相关。多发灶 PTC 较单发灶更容易出现 ETE，复发率和转移率也更高[22]。本研究发现，多发灶是 PTC 发生 ETE 的独立危险因素，与 ONUR 等[23]和宋韫韬等[24]的研究结果一致。本研究还发现，侧颈 LNM 是 PTC 发生 ETE 的独立危险因素（OR=1.995，P＜0.05）。达娃卓玛[25]同样认为，存在侧颈 LNM 的 PTC 患者无病生存率更低，侧颈 LNM 是 PTC 发生 ETE 独立危险因素。此外，本研究还发现，PTC 合并 HT 组患者的 ETE 发生率较 PTC 组患者低，多因素分析结果显示 HT 是 PTC 发生 ETE 的保护因素。XU 等[26]同样认为 HT 对 PTC 有潜在保护作用，能够降低肿瘤侵袭性及复发率。因此我们推测，HT 对 PTC 患者的影响是一把“双刃剑”，既能增加 PTC 的发病率，又能防止其进一步恶化。

综上所述，PTC 伴 HT 具有女性偏多、年龄偏小、

表 3　PTC 发生 ETE 的影响因素

因素	B	SE	Waldχ^2	P	OR	95%CI
肿瘤直径	0.902	0.294	9.411	0.002	2.464	1.385~4.384
多灶性	1.294	0.270	22.946	＜0.001	3.648	2.148~6.194
侧颈 LNM	0.691	0.243	8.051	0.005	1.995	1.238~3.214
合并 HT	−0.667	0.282	5.600	0.018	0.513	0.296~0.892

TT4和CLNM比例偏低的特点；肿瘤直径、多灶性和侧颈LNM是PTC发生ETE的独立危险因素，而合并HT可能是其保护因素。由于本研究为回顾性研究，且纳入的影响因素有限，尚待多中心、大样本临床试验加以验证并建立精准预测模型。

参 考 文 献

[1] LIU YC, WANG YZ, ZHAO K, et al. Lymph node metastasis in young and middle-aged papillary thyroid carcinoma patients: a SEERbased cohort study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 181. DOI: 10.1186/s12885-020-6675-0.

[2] L P, S G, L M, et al. Impact of microscopic extrathyroidal extension on differentiated thyroid cancer post-surgical risk of recurrence: a retrospective analysis[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(10): 2157-2164. DOI:10.1007/S40618-023-02070-Y.

[3] DAILEY ME, LINDSAY S, SKAHEN R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. AMA Arch Surg, 1955, 70(2): 291-297. DOI: 10.1001/archsurg. 1955.01270080137023.

[4] MOLNAR C, MOLNAR S, BEDEKOVICS J, et al. Thyroid carcinoma coexisting with Hashimoto′s thyreoiditis: clinicopathological and molecular characteristics clue up pathogenesis[J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(3): 1191-1197. DOI:10.1007/s12253-019-00580-w.

[5] MA Y, HE J, SHEN N, et al. Expression of NIS, VECF-A and thyroid autoantibody in papllary thyroid carcinoma with orwithout Hashimoto′s disease[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2019, 81(5-6): 281-286. DOI:10.1159/000501620.

[6] Li P, Liu Y, Wei T, et al. Effect and Interactions of BRAF on Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Carcinoma With Hashimoto Thyroiditis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2024, 109(4): 944-954. DOI: 10.1210/CLINEM/DGAD667.

[7] Huanhuan M, Jingwen Z, Xuesha X, et al. A nomogram based on the risk factors of cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto′s thyroiditis[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2023, 85(3): 235-247. DOI:10.3233/CH-221673.

[8] ABBASGHOLIZADEH P, NASERI A, NASIRI E, et al. Is Hashimoto thyroiditis associated with increasing risk of thyroid malignancies? A systematic review and meta-analysis[J]. Thyroid Res, 2021, 14(1): 26. DOI:10.1186/S13044-021-00117-X.

[9] 段成铖，沈珂羽，肖思齐，等.合并桥本甲状腺炎的甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移的特征分析：文献综述[J].中国普外基础与临床杂志，2023，30（12）：1507-1513. DOI: 10.7507/1007-9424.202308070.

[10] 解婷婷，李宁，唐姗，等.桥本甲状腺炎增龄性改变的超声评估及其诊断价值研究[J].实用医学杂志，2022，38(21)：2732-2738，2744. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2022.21.018.

[11] WU XIN, LI BINGLU, ZHENG CHAOJI, et al. Risk factors for skip metastasis in patients with papillary thyroid microcarcinoma[J]. Cancer Med, 2022, 12(6): 7560-7566. DOI:10.1002/CAM4.5507.

[12] 孙康，汪晓明，王建国.甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的临床特点[J].实用医学杂志，2023，39（13）：1641-1646. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.13.008.

[13] YUSHU L, YANYIH, GUOHENG M, et al. Combined prognostic value of preoperative serum thyrotrophin and thyroid hormone concentration in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(7): e24503-e24503.DOI:10.1002/JCLA.24503.

[14] 郑荆洲，童传明，吴高松.微小甲状腺癌合并桥本氏甲状腺炎的临床病理及颈淋巴结转移特征[J].中国普通外科杂志，2014，23（11）：1557-1560. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.11.020.

[15] 单立群，崔传友，孙景福.桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌临床病理特征及中央区淋巴结转移的风险因素分析[J].中国现代普通外科进展，2021，24（4）：4. DOI: 10.3969/j. issn. 1009-9905.2021.04.006.

[16] D PAMEDYTYTE, SIMANAVICIENE V, DAUKSIENE D, et al. Association of MicroRNA Expression and BRAF(V600E) Mutation with Recurrence of Thyroid Cancer[J]. Biomolecules, 2020, 10(4): 625. DOI:10.3390/biom10040625.

[17] WANG L, CHEN J, YUAN X, et al. Lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma in the context of Hashimoto′s thyroiditis[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 12. DOI:10.1186/S12902-021-00923-2.

[18] 张立阳，刘春浩，曹越，等.125例复发/持续性分化型甲状腺癌再次手术及其预后影响因素分析[J].中国癌症杂志，2019，29. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2019.06.002.

[19] Weiser MR. AJCC 8 th edition: colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(6): 1454-1455. DOI:10.1245/s10434-018-6462-1.

[20] 黄璐，李超，王薇，等.甲状腺癌腺外侵犯的意义及最新研究进展[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2019，54(9)：717—720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.09.018.

[21] HAUGEN BR, ALEXANDER EK, BIBLE KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10.1089/thy. 2015.0020.

[22] 马鑫雨，柴芳，肖智远，等.甲状腺乳头状癌患者侧颈区淋巴结转移影响因素分析[J].中国普通外科杂志，2023，32(5)：682-689. DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.05.007.

[23] ONUR E, CAN I, DILEK Y G. Does total tumour diameter, multifocality, number of tumour foci, or laterality predict lymph node metastasis or recurrence in differentiated thyroid cancer[J]. Endokrynol Pol, 2023, 74(2): 153. DOI:10.5603/EP.a2023.0015.

[24] 宋韫韬，于文斌，魏炜，等.甲状腺乳头状癌腺外侵犯相关因素分析[J].中国实用外科杂志，2017，37（11）：1272-1275. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2017.11.21.

[25] 达娃卓玛.甲状腺乳头状癌颈部淋巴结转移及腺外侵犯的相关因素分析[D].华中科技大学，2022. DOI: 10.27157/d. cnki.ghzku.2022.005908.

[26] XU S, HUANG H, QIAN J, et al. Prevalence of Hashimoto thyroiditis in adults with papllary thyroid cancer and its association with cancer recurrence and outcomes[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(7): e2118526. DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.18526.

（收稿日期：2024-05-24）