四川大学学报（医学版）
J Sichuan Univ（Med Sci Edi） 2019，50（3）：433－437

肢端肥大症患者合并甲状腺结节的相关危险因素分析*

杨 涵[1]，张明智[2]，魏 嘉[1]，陈 进[3]，余叶蓉[1]，安振梅[1]，蔡博文[4]，姜 曙[4]，魏 懿[5]，谭惠文[1]，李建薇[1△]

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科（成都 610041）；2. 四川大学华西医院 超声科（成都 610041）；
3. 四川大学华西医院 中国循证医学中心（成都 610041）；4. 四川大学华西医院 神经外科（成都 610041）；
5. 四川大学华西医院 放射科（成都 610041）

【摘要】 **目的** 分析肢端肥大症合并甲状腺结节的相关危险因素。**方法** 回顾性分析四川大学华西医院2009年5月至2018年1月，患肢端肥大症且进行了甲状腺彩超检查的患者。应用多重线性回归分析影响甲状腺体积和甲状腺结节大小的因素，多元logistic回归分析肢端肥大症患者合并甲状腺结节的相关危险因素。**结果** 在240例肢端肥大症患者中，仅70例（29.17%）完成了甲状腺彩超检查。这70例中，合并甲状腺结节组56例，平均年龄（48.48±12.73）岁，女性37例，男性19例，中位病程8.0年；未合并甲状腺结节组14例，平均年龄（40.97±12.34）岁，女性7例，男性7例，中位病程3.0年，病程短于合并甲状腺结节组（P<0.05），年龄、性别比在两组间差异无统计学意义。回归分析表明，病程越长的肢端肥大症患者合并甲状腺结节的风险越高[比值比1.306，95%可信区间（1.010，1.688），P=0.035]。生长激素随机值与甲状腺体积呈线性相关（P<0.05）。未发现性别、年龄、生长激素水平等与肢端肥大症患者合并甲状腺结节相关。**结论** 肢端肥大症病程长是合并甲状腺结节的独立危险因素。

【关键词】 肢端肥大症 垂体肿瘤 甲状腺结节 甲状腺癌

Risk Factors Associated with Thyroid Nodules in Patients with Acromegaly

YANG Han[1], *ZHANG Ming-zhi*[2], *WEI Jia*[1], *CHEN Jin*[3], *YU Ye-rong*[1], *AN Zhen-mei*[1], *CAI Bo-wen*[4], *JIANG Shu*[4], *WEI Yi*[5], *TAN Hui-wen*[1], *LI Jian-wei*[1△]. 1. *Department of Endocrinology and Metabolism*, *West China Hospital*, *Sichuan University*, Chengdu 610041, *China*; 2. *Department of Ultrasound*, *West China Hospital*, *Sichuan University*, Chengdu 610041, *China*;
3. *The Chinese Cochrane Center*, *West China Hospital, Sichuan University*, Chengdu 610041, *China*; 4. *Department of Neurosurgery*, *West China Hospital*, *Sichuan University*, Chengdu610041, *China*; 5. *Department of Radiology*, *West China Hospital*, *Sichuan University*, Chengdu 610041, *China*
△ Corresponding author, E-mail: jerryli678@yahoo.com

【**Abstract**】 **Objective** To identify risk factors associated with thyroid nodular lesions in patients with acromegaly. **Methods** Clinical and thyroid ultrasonography data of patients with acromegaly diagnosed in the West China Hospital of Sichuan University from May 2009 to January 2018 were reviewed and analyzed. Multivariate linear regression models were established to identify factors associated with thyroid volumes and size of thyroid nodules. Multivariate binary logistic regression models were established to determine risk factors associated with thyroid nodules in patients with acromegaly. **Results** Of the 240 acromegaly patients, 70 received thyroid ultrasonography and 56 had thyroid nodules (56/70, 80%). The patients with thyroid nodules had a longer median duration of acromegaly than 14 patients who without thyroid nodules (8.0 years vs. 3.0 years, P<0.05), but had a similar mean age and female to male ratio with the latter. The risk of thyroid nodules increased with the duration of acromegaly[odds ratio=1.306, 95% confidence interval (1.010, 1.688), P=0.042]. The level of random growth hormone was linearly correlated with thyroid volumes. Gender, age, and serum growth hormone were not predictors of thyroid nodules in patients with acromegaly. **Conclusion** Duration of acromegaly is an independent predictor of thyroid nodules.

【**Key words**】 Acromegaly Pituitary adenoma Thyroid nodular disease Thyroid cancer

肢端肥大症是由垂体腺瘤过度分泌生长激素（growth hormone，GH）所致。血GH水平增高导致肝脏产生胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）增多。长期高IGF-1血症可能导致肢端肥大症患者肿瘤发生率增加[1-3]，特别是甲状腺肿瘤和结直肠肿瘤。近年来国外已有不少临床研究发现，肢端肥大症患者甲状腺结节及甲状腺癌的患病率明显高于普通人群[2, 4,-8]。但目前国内关于肢端肥大症合并甲状腺疾病的临床研究仅有零星报道[9]，尚缺乏我国肢端肥大症患者中甲状腺结节或甲状腺癌的患病率数据。为此，本研究拟通过回顾性分析四川大学华西医院近8余年收治的肢端肥大症住院患者的临床资料，了解肢端肥大症患者中合并甲状腺结节/甲状腺癌的比例，并分析肢端

* 四川省科技厅项目（No. 2018HH0065、No.2017SZ0063和No. 2014SZ0170）资助

△ 通信作者，E-mail: jerryli678@yahoo.com

肥大症合并甲状腺结节的相关危险因素,以期在临床工作中为肢端肥大症患者的规范诊治提供相关的临床资料。

1 资料和方法

1.1 数据来源

本研究通过医院His系统,查阅四川大学华西医院从2009年5月至2018年1月出院诊断包含“肢端肥大症”或“垂体生长激素腺瘤”患者的临床资料。由于本研究是利用既往临床数据进行回顾性分析,故无需向伦理委员会提交书面申请。

1.2 纳入标准

根据美国内分泌学会的肢端肥大症诊疗指南中关于肢端肥大症诊断标准:①典型的肢端肥大症临床表现,如手足增大、关节疼痛、多汗、眉弓突出、下颚前突等;②内分泌学诊断标准,即葡萄糖抑制试验GH谷值≥1 ng/mL或IGF-1水平大于同年龄同性别人群的正常值上限;③鞍区增强MRI示垂体瘤且术后病理证实为垂体生长激素瘤。满足上述①+②或者②+③即可诊断为肢端肥大症,纳入研究。

1.3 排除标准

①住院期间未进行甲状腺彩超检查;②在我院就诊时肢端肥大症已经完全缓解;③出现肢端肥大症相关症状前发现甲状腺结节。出现以上任意一项,予以排除。

1.4 临床资料搜集

收集肢端肥大症合并甲状腺结节患者的临床资料,包括患者的一般情况(年龄、性别、病程、首诊科室)、血皮质醇、促肾上腺皮质激素、卵泡刺激素、黄体生成素、雌二醇/睾酮、IGF-1、促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、甲状腺素(T4)、三碘甲状腺原氨酸(T3),甲状腺彩超(包括甲状腺体积、甲状腺结节个数及大小),影像学检查中垂体腺瘤大小,GF葡萄糖抑制试验中的GH谷值、GH随机值等。

1.5 检查仪器及方法

生长激素葡萄糖抑制实验具体方法为清晨空腹口服葡萄糖75 g后测定0 min、30 min、60 min、90 min、120 min时GH值,其他激素检查为清晨空腹采血。所有激素值均使用罗氏E170电化学发光免疫测定仪采用电化学发光法检测。

甲状腺彩超检查:采用PHILIPS IU22型、LOGIQ E9型彩色超声诊断仪,频率5.0 ~ 12 MHz的线阵探头。检查方法为患者平卧位扫查甲状腺及颈部淋巴结,测量甲状腺体积,发现结节或团块后测量其大小或描述团块的范围,记录甲状腺结节及团块的边界、形态、内部回声、及其与包膜的关系,记录结节及团块内部的彩色多普勒血流信号。

1.6 统计学方法

符合正态分布的计量资料用$\bar{x} \pm s$表示,偏态资料用中位数(P_{25}, P_{75})表示。正态计量资料组间比较采用独立样本t检验,偏态资料进行对数转换符合正态分布采用独立样本t检验,仍不符合正态分布采用Mann-Whitney$U$检验,率或构成比的比较采用卡方检验。用多重线性回归和多因素logistic回归进行危险因素分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

在查阅的240份病历中行甲状腺彩超检查的患者仅70例(女性44例,男性26例),占29.17%。70例肢端肥大症患者首诊科室为内分泌代谢科的有40例,其余首诊于神经外科(24例)、甲状腺外科(3例)和其他科室(3例)。其中合并垂体前叶功能减退者25例。以甲状腺彩超检查结果将患者分为合并甲状腺结节组(n=56)和未合并甲状腺结节组(n=14)。合并甲状腺结节组的患者,平均年龄(48.48±12.73)岁,男/女为19例/37例,中位病程8.0(4.0, 10.0)年。未合并甲状腺结节组的患者平均年龄(40.97±12.34)岁,男/女为7例/7例,中位病程3.0(1.5, 5.0)年,病程短于合并甲状腺结节组,年龄、性别比在两组间差异无统计学意义。

2.2 肿瘤

合并甲状腺结节的患者中有6例甲状腺结节为恶性(6/70, 8.57%),平均年龄为(46.8±11.5)岁,中位病程7.5年,5例为女性(5/44, 11.36%),1例为男性(1/26, 3.85%),这6例患者甲状腺手术后最终病理结果均为乳头状癌。另有1例40岁女性患者为垂体生长激素瘤合并促甲状腺激素瘤,符合肢端肥大症诊断标准,同时血FT4、FT3水平均增高,TSH水平在正常范围内,其垂体腺瘤最大径为2.7 cm,合并甲状腺结节(最大径约3 mm),该患者共行两次经蝶垂体瘤切除术和两次伽玛刀治疗,术后病理切片证实为GH+TSH混合瘤。

2.3 甲状腺激素水平

本研究纳入的70例患者中共67例进行了甲状腺激素检测,合并甲状腺结节患者(n=54)TSH平均值为(1.35±0.86) mU/L,未合并甲状腺结节患者(n=13)TSH平均值为(1.55±0.53)mU/L,差异无统计学意义。合并甲状腺结节组与未合并甲状腺结节组的FT3[4.92(4.04, 5.50)pmol/L vs. 4.80(4.28, 5.76)pmol/L]、FT4[15.8(13.58, 18.17)pmol/L vs. 14.95(11.29, 16.56)pmol/L]水平也基本一致,差异无统计学意义。

2.4 GH和IGF-1水平

本研究中纳入的70例患者均完成了GH随机值检查,59例进行GH葡萄糖抑制试验,仅28例进行了IGF-1检查。合并甲状腺结节患者(n=56)的GH随机值为20.37(9.03, 49.96) ng/mL,高于未合并甲状腺结节患者(n=14)[10.32(5.27, 30.77)ng/mL],但差异无统计学意义。合并甲状腺结节组(n=47)GH谷值为17.21(6.99, 36.56)ng/mL,未合并甲状腺结节组(n=12)为5.82(4.31,17.00)ng/mL,两组间差异无统计学意义。合并甲状腺结节患者(n=21)的IGF-1高于未合并甲状

腺结节的患者(n=7)[(522.70±308.36)ng/mL vs.(439.97±126.03)ng/mL], 但差异无统计学意义。

2.5 超声检测结果

肢端肥大症患者, 合并甲状腺结节组(n=56)的甲状腺体积为26.23(16.24, 40.40)mm³, 甲状腺结节的最大径为11.00(5.00, 15.00)mm。未合并甲状腺结节组(n=14)的甲状腺体积[19.06(14.33, 35.33)mm³]小于合并甲状腺结节组, 但差异无统计学意义。

2.6 甲状腺体积和甲状腺结节大小的多因素分析

见表1、表2。以$a_{入}$=0.2筛选出自变量: 性别(0为女性, 1为男性)、病程(年)、年龄(岁)、GH随机值(ng/mL)、IGF-1(ng/mL), 分别以甲状腺体积(mm³)和甲状腺结节大小(以最大径表征, 单位为mm)为因变量。进行多重线性回归, 结果表明: GH随机值增大与甲状腺体积增加呈线性相关(P<0.05); 性别、病程、年龄、GH随机值、IGF-1与甲状腺结节大小均无关。

2.7 肢端肥大症患者合并甲状腺结节的危险因素分析

将各项观察项目的缺失值用均值替代, 以$a_{入}$=0.2筛选出自变量: 病程(年)、年龄(岁)、GH随机值(ng/mL)、GH谷值(ng/mL)、IGF-1(ng/mL), 并设因变量(合并甲状腺结节=1, 不合并=0), 多因素logistic回归结果表明: 病程的偏回归系数为0.267, 比值比值1.306(95%可信区间1.010 ~ 1.688), 有统计学意义(P=0.042), 说明病程越长, 肢端肥大症患者合并甲状腺结节的风险越高。见表3。

表 1　甲状腺体积的多重线性回归

Table 1　Multivariate linear regression analysis on factors associated with thyroid volumes

Variable	*B*	*t*	*P*	95%*CI* of *B*	
				Lower	Upper
Constant	33.618	2.468	0.016	6.410	60.826
Sex	10.554	1.798	0.077	−1.173	22.281
Duration of disease	0.686	1.982	0.052	−0.006	1.377
Age	−0.260	−1.161	0.250	−0.706	0.187
Random GH	0.179	2.310	0.024	0.024	0.334
IGF-1	−0.013	−0.765	0.447	−0.047	0.021

B: Partial regression coefficient; *CI*: Confidence interval

表 2　甲状腺结节大小的的多重线性回归

Table 2　Multivariate linear regression analysis on factors associated with size (diameter) of thyroid nodular

Variable	*B*	*t*	*P*	95%*CI* of *B*	
				Lower	Upper
Constant	14.577	2.277	0.027	1.717	27.437
Sex	−4.283	−1.559	0.125	−9.800	1.234
Duration of disease	0.059	0.401	0.690	−0.236	0.354
Age	0.064	0.619	0.539	−0.143	0.270
Random GH	0.017	0.527	0.600	−0.049	0.083
IGF-1	−0.008	−1.142	0.259	−0.023	0.006

B: Partial regression coefficient; *CI* : Confidence interval

表 3　肢端肥大症患者合并甲状腺结节的多因素logistic回归分析

Table 3　Multivariate binary logistic regression analysis on factors associated with thyroid nodules

Variable	*B*	*SE*	Wald	*P*	Odds ratio	95% *CI* for odds ratio	
						Lower	Upper
Duration of disease	0.267	0.131	4.153	0.042	1.306	1.010	1.688
Age	0.070	0.037	3.648	0.056	1.073	0.998	1.153
Random GH	−0.003	0.019	0.033	0.855	0.997	0.961	1.034
Nadir GH	0.073	0.045	2.689	0.101	1.076	0.986	1.174
IGF-1	0.004	0.003	2.141	0.143	1.004	0.999	1.009

B: Partial regression coefficient; *SE*: Standard error; *CI*: Confidence interval

3　讨论

肢端肥大症的患病率约为2.8/100万 ~ 13.7/100万, 年发病率约为0.2/100万 ~ 1.1/100万[10], 与普通人群相比, 肢端肥大症患者的死亡风险增加了72%[11], 心血管相关并发症是影响肢端肥大症患者生存率的主要危险因素[12-14]。此外, 长期的高IGF-1血症还可能导致肢端肥大症患者的肿瘤发生率增加[1-3]。肿瘤是仅次于心血管疾病和呼吸系统疾病的影响肢端肥大症患者生存率的第三大因素, 而其中以甲状腺肿瘤发病率最高[2-4,15]。肢端肥大症与甲状腺疾病的关系正逐步被认识, 据文献报道, 肢端肥大症患者中甲状腺结节的发生率从34%到75%不等[4, 6-7, 10, 16]。

本研究发现四川大学华西医院近8余年收治肢端肥大症住院患者240例, 行甲状腺彩超检查者70例, 合并甲状腺结节的检出率为80%(56/70)。WOLINSKI等[6]荟萃分析报道肢端肥大症患者中甲状腺结节的患病率59.2%, 巴西报道为54%[17], 国内高路等[9]报道为66.7%, 均提示肢端肥大症患者甲状腺结节的发生风险高于普通人群[18]。而甲状腺癌在肢端肥大症患者中也更为常见[1-2, 4]。RUCHALA等[3]报道肢端肥大症中甲状腺癌的患病率4.3%, 巴西报道为7.2%[17], 高路

等[9]报道为3.2%, ROGOZINSKI等[16]的前瞻性研究中, 合并甲状腺癌患者高达11%, 均以甲状腺乳头状癌最常见。同我国普通人群4.12/10万的甲状腺癌发病率相比[19], 肢端肥大症患者中恶性甲状腺疾病的发生风险明显升高。本研究中有6例肢端肥大症合并甲状腺癌, 在70例行甲状腺彩超检查者中占8.57%。从我院的情况来看, 虽然收治的肢端肥大症患者并不少, 但对于甲状腺合并症的筛查不足1/3, 因此, 我们认为对肢端肥大症患者应常规行甲状腺彩超检查, 以免漏诊。目前肢端肥大症合并甲状腺乳头状癌相关研究中*BRAF*基因突变率从9.1%到66.7%不等[20-22]。但目前尚不清楚*BRAF*基因点突变是否与肢端肥大症患者合并甲状腺乳头状癌相关[14, 23]。本组70例患者中, 有6例合并甲状腺乳头状癌, 但术后仅1例完成*BRAF*基因检测, 其*BRAF*基因检测结果提示发现15号外显子点突变(V600E)。肢端肥大症患者甲状腺癌发生率增加与*BRAF*基因突变的关系还需进一步研究。

肢端肥大症合并甲状腺结节的风险较正常人显著增高[18], 本研究通过logistic回归分析得出病程是合并甲状腺结节的独立危险因素, 说明肢端肥大症病程越长, 越容易发生甲状腺结节, 这可能与高水平GH的长期刺激有关。在生理条件下, 甲状腺滤泡细胞表达IGF-1受体, IGF-1通过作用于IGF-1受体β(IGF-1Rβ), 促进细胞有丝分裂的同时抑制细胞凋亡, 长期高水平的GH和IGF-1可能导致甲状腺体积的增长和甲状腺结节的产生, 甚至是甲状腺肿瘤的发生。高路等[9]研究报道提示GH随机值、GH谷值及IGF-1与甲状腺体积均存在线性相关。本研究也发现GH随机值与甲状腺体积呈线性相关, 但与甲状腺结节大小无关。我们应提高对肢端肥大症的认识, 尽早诊断肢端肥大症, 控制高GH、IGF-1的持续时间, 减少甲状腺结节的发生风险。但是由于甲状腺结节同时受到碘摄入、地理环境、甲状腺相关抗体等多种因素的影响, 对肢端肥大症合并甲状腺结节的危险因素的研究还需深入。

在普通人群中, 高水平TSH长期过度刺激是发生甲状腺结节及甲状腺癌的独立危险因素, 合并甲状腺结节/甲状腺癌的患者往往具有更高水平的TSH[24-25]。然而在肢端肥大症患者中, 情况并非如此。本研究中, 合并甲状腺结节的肢端肥大症患者与未合并甲状腺结节患者的TSH水平相比, 差异并无统计学意义, 提示肢端肥大症患者合并甲状腺结节与TSH水平可能无关。文献[9, 15-16]也提示肢端肥大症合并甲状腺结节与其TSH水平无关。由此可见, 在肢端肥大症患者中, TSH水平对于甲状腺结节的影响可能退居次要位置, 其具体机制有待进一步研究。

本研究结果提示肢端肥大症的病程是患者合并甲状腺结节的独立危险因素, 肢端肥大症患者应警惕甲状腺结节风险, 常规进行甲状腺超声检查, 早期干预。本研究只是针对单一中心的研究, 且样本量较小, 数据年份跨度大, 缺失值较多, 影响了本研究结果的可信度。肢端肥大症合并甲状腺结节(包括甲状腺癌)的风险因素还需更多中心、更大样本量的研究。

参 考 文 献

[1] WOLINSKI K, STANGIERSKI A, DYRDA K, *et al*. Risk of malignant neoplasms in acromegaly: a case-control study. J Endocrinol Invest, 2017, 40(3): 319–322.

[2] DOS SANTOS MC, NASCIMENTO GC, NASCIMENTO AGC, *et al*. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. Pituitary, 2013, 16(1): 109–114.

[3] RUCHALA M, SZCZEPANEK-PARULSKI E, FULARZ M, *et al*. Risk of neoplasms in acromegaly. Contemp Oncol (Pozn), 2012, 16(2): 111–117.

[4] DABROWSKA AM, TARACH JS, KUROWSKA M, *et al*. Thyroid diseases in patients with acromegaly. Arch Med Sci, 2014, 10(4): 837–845.

[5] TIROSH A, SHIMON I. Complications of acromegaly: thyroid and colon. Pituitary, 2017, 20(1): 70–75.

[6] WOLINSKI K, CZARNYWOJTEK A, RUCHALA M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly--meta-analysis andsystematicreview. PLoSOne, 2014, 9(2): e88787[2018-12-14]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787.

[7] REVERTER JL, FAJARDO C, RESMINI E, *et al*. Benign and malignant nodular thyroid disease in acromegaly. Is a routine thyroid ultrasound evaluation advisable? PLoS One, 2014, 9(8): e104174[2018-12-14]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104174.

[8] DOGAN S, ATMACA A, DAGDELEN S, *et al*. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. Endocrine, 2014, 45(1): 114–121.

[9] 高 路, 吴 遐, 郭晓鹏, 等. 肢端肥大症合并甲状腺疾病的临床特点及相关危险因素分析. 中国微侵袭神经外科杂志, 2017, 22(4): 149–153.

[10] PETROSSIANS P, DAKY AF, NATCHEV E, *et al*. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liege Acromegaly Survey (LAS) Database. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(10): 505–518.

[11] DEKKERS OM, BIERMASZ NR, PEREIRA AM, *et al*. Mortality in acromegaly: a meta analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(1): 61–67.

[12] KATZNELSON L, EDWARD R, MELMED S, *et al*. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 3933–3951.

[13] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会神经外科学分会, 中国垂体腺瘤协作组. 中国肢端肥大症诊治指南(2013版). 中华医学杂志, 2013, 93(27): 2106–2111.

[14] COLAO A, FERONE D, MARZULLO P, *et al*. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev, 2004, 25(1): 102–152.

[15] KALDRYMIDIS B, PAPADAKIS G, TSAKONAS G, *et al*. High incidence of thyroid canceramong patients. J Buon, 2016, 21(4): 989–993.

[16] ROGOZINSKI A, FURIOSO A, GLIKMAN P, *et al*. Thyroid nodules in acromegaly. Arq Bras Endocrinol Metab, 2012, 56(5): 300–304.

[17] UCHOA HB, LIMA GA, CORREA LL, *et al*. Prevalence of thyroid

diseases in patients with acromegaly: experience of a Brazilian center. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(9): 685–690.

[18] 霍立双, 刘丰雨, 高　琛, 等. 我国大陆地区甲状腺结节患病率Meta分析. 河北医科大学学报, 2017, 32(2): 138–141.

[19] 杨　雷, 郑荣寿, 王　宁, 等. 2010年中国甲状腺癌发病与死亡情况. 中华预防医学杂志, 2014, 48(8): 663–668.

[20] WU X, GAO L, GUO X, *et al*. GH, IGF-1, and age are important contributors to thyroid abnormalities in patients with acromegaly. Int J Endocrinol, 2018(2018): 6546832[2018-12-14]. https://doi.org/10.1155/2018/6546832.

[21] MIAN C, CECCATO F, BAROLLO S, *et al*. AHR over-expression in papillary thyroid carcinoma: clinical and molecular assessments in a series of Italian acromegalic patients with a long-term follow-up. PLoS One, 2014, 9(7): e101560[2018-12-14]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101560.

[22] AYDIN K, AYDIN C, DAGDELEN S, *et al*. Genetic alterations in differentiated thyroid cancer patients with acromegaly. Exp ClinEndocrinol, Diabetes, 2016, 124(3): 198–202.

[23] KIM HK, LEE JS, PARK MH, *et al*. Tumorigenesis of papillary thyroid cancer is not BRAF-dependent in patients with acromegaly. PLoS One, 2014, 9(10): e110241[2018-12-14]. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110241.

[24] BOI F, MINERBA L, LAI M L, *et al*. Both thyroid autoimmunity and increased serumTSH are independent risk factors for malignancy in patients with thyroid nodules. J Endocrinol Invest, 2013, 36(5): 313–320.

[25] FIGHER TM, PEREZ CL, FARIS N, *et al*. TSH levels are associated with increased risk of thyroid carcinoma in patients with nodular disease. Endokrynol Pol, 2015, 66(6): 480–485.

（2018 – 12 – 21收稿, 2019 – 04 – 03修回）

编辑　吕　熙