

## 2 型糖尿病患者体内胰岛素样生长因子 1 与甲状腺结节的相关性研究

李小勤 崔 凡 钱增堃 朱文娟 茆 政 周敬敬

**摘 要** **目的** 探讨 2 型糖尿病患者体内胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与甲状腺结节的相关性研究。**方法** 选取 2019 年 7 月~2020 年 7 月在笔者医院入治疗的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者 100 例, 以是否合并甲状腺结节为标准共分为两组, 其中单纯 2 型糖尿病患者 50 例作为对照组, 2 型糖尿病合并甲状腺结节患者 50 例作为观察组。收集所有患者的临床资料, 检测并比较两组患者血清中的空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素 (FT<sub>4</sub>)、血清促甲状腺激素 (TSH)、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)、24h 尿微量白蛋白 (MA)、甘油三酯 (TG)、尿酸 (UA) 等。**结果** 观察组 FINS、TSH、HOMA-IR、IGF-1、FPG 均高于对照组 ( $P < 0.05$ ), IGF-1 与年龄、BMI 呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与 FINS、IGFBP-3、HOMA-IR、TSH、FPG、UA、CHOL、TG 均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。非条件二分类 Logistic 回归分析结果显示, IGF-1、FINS、TSH、HOMA-IR、FPG 是 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 升高的 IGF-1、FINS、TSH、HOMA-IR、FPG 是 T2DM 合并甲状腺结节重要的影响因素, 可能与 T2DM 中甲状腺结节的形成有关。

**关键词** 2 型糖尿病 甲状腺结节 胰岛素抵抗 胰岛素样生长因子 1

**中图分类号** R587

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.013

**Study on the Relationship between Insulin-like Growth Factor 1 and Thyroid Nodules in Patients with Type 2 Diabetes.** Li Xiaoqin, Cui Fan, Qian Zengkun, et al. Department of Laboratory Medicine, The First People's Hospital of Wuhu, Anhui 241000, China

**Abstract** **Objective** To investigate the relationship between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and thyroid nodules in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 100 patients with type 2 diabetes (T2DM) who were admitted to the author's hospital from July 2019 to July 2020 were selected. Among them, 50 patients with simple type 2 diabetes were used as the control group, and 50 patients with type 2 diabetes with thyroid nodules were used as the observation group. The clinical data of patients were collected, and the serum levels of fasting insulin (FINS), fasting C-peptide, fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR), free triiodine thyroid Protoine FT<sub>3</sub>, free thyroxine FT<sub>4</sub>, serum thyroid stimulating hormone TSH, IGF-1, insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), 24-hour urine microalbumin (MA), triglycerides (TG), Uric acid (UA) and so on were tested and compared. **Results** The levels of FINS, TSH, HOMA-IR, IGF-1, and IGFBP-3 in the observation group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). IGF-1 was significantly negatively correlated with age and BMI ( $P < 0.05$ ), as IGF-1 was significantly positively correlated with FINS, IGFBP-3, HOMA-IR, TSH, FPG, UA, CHOL and TG ( $P < 0.05$ ). Unconditional binary logistic regression analysis showed that IGF-1, FINS, TSH, HOMA-IR and FPG were the related factors of T2DM with thyroid nodules ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high levels of IGF-1, FINS, TSH, HOMA-IR and FPG are important influencing factors for T2DM combined with thyroid nodules, which may be related to the formation of thyroid nodules in T2DM.

**Key words** Type 2 diabetes; Thyroid nodules; Insulin resistance; Insulin-like growth factor 1

根据 2017 年国际糖尿病联合会 (IDF) 的数据, 全球约 4.25 亿成年人患有糖尿病, 随着现代超声设备分辨率的提高, 糖尿病患者合并甲状腺结节越来越

常见。据统计, T2DM 患者的甲状腺结节合并患病率为 60%, 与非糖尿病患者比较, 患有 T2DM 的患者发生甲状腺结节的可能性要高将近两倍<sup>[1]</sup>。在糖耐量异常状态下, 尤其是在 T2DM 患者中, 甲状腺结节患病率较高的相关机制尚不明确。本研究旨在探讨 T2DM 患者体内 IGF-1 与甲状腺结节的相关性研究, 有利于确定用于改良 2 型糖尿病的治疗方法和甲状腺结节的二级预防, 对今后评估和治疗 T2DM 合并

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (“863” 计划) 项目 (2014AA022304); 安徽省中央引导地方科技项目 (201907d07050010)

作者单位: 241000 芜湖市第一人民医院检验科

通讯作者: 崔凡, 电子信箱: wuhucui fan@hotmail.com

甲状腺结节具有重要的临床应用价值。

### 对象与方法

1. 研究对象:选取 2019 年 7 月~2020 年 7 月于笔者医院内分泌科就诊的 2 型糖尿病患者 100 例。纳入标准:①符合 2014 年美国糖尿病学会(ADA)提出的 T2DM 诊断标准;②甲状腺结节 TI-RADS(thyroid imaging reporting and data system)参照 Na 等<sup>[2]</sup>提出的分级诊断标准。排除标准:①诊断患有 1 型糖尿病或患有 T2DM 的急性并发症;②怀孕或哺乳期妇女的受试者;③患有甲状腺疾病史,服用药物影响葡萄糖代谢和甲状腺功能;④诊断为血液系统、免疫系统疾病或严重感染性疾病;⑤确诊为恶性肿瘤患者。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法:两组研究对象患者入院时均测量身高、体重、腰围,并计算体重指数[body mass index, BMI, BMI = 体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>],禁食 12h 以上,均于次日早晨肘静脉采集静脉血 5ml,放置 30min 后,以 3000r/min 转速离心 10min 分离血清待检测总甘油三酯(TG)、FPG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),同时用二甲苯存储 24h 尿液,测量尿总量并检测尿微量白蛋白,计算 24h 尿微量白蛋白(MA),以上生化项目检测均采用西门子生化流水线分析仪,试剂采用北京利德曼生化股份有限公司,其中 MA 通过免疫比浊法,UA 采用尿酸酶法,HDL-C 采用直接-选择抑制法,TG 采用 GPO-PAP 法,FPG 利用己糖激酶法;同时采用西门子 ADVIA Centaur XP 全自动分析仪通过化学发光法检测 TSH、FT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FINS、空腹 C 肽 5 项指标,IGF-1 和 IGFBP-3 采用西门子 IMM2000 通过化学发光法检测,HbA1c 利用离子交换高效液相色谱法(HPLC)分析。本研究使用 2 型糖尿病稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FPG(mmol/L) × FINS(mIU/L)/22.5。

3. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析;相关性分析运用 Pearson 直线相关性分析。T2DM 合并甲状腺结节的影响因素分析运用非条件二分类 Logistic 回归分析法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者基本指标比较:单纯 T2DM 组与观察组比较,患者年龄、BMI、IGFBP-3、HbA1c、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、

CHOL、TG、空腹 C 肽、LDL-C、HDL-C,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );观察组患者 FINS、HOMA-IR、FPG、TSH、IGF-1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),观察组患者 MA、UA 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),详见表 1。

表 1 对照组与观察组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                       | 对照组             | 观察组               |
|--------------------------|-----------------|-------------------|
| 性别(男性/女性)                | 26/24           | 28/22             |
| 年龄(岁)                    | 56.68 ± 12.36   | 57.04 ± 11.23     |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )  | 25.51 ± 2.48    | 25.67 ± 2.79      |
| 空腹 C 肽(nmol/L)           | 0.38 ± 0.26     | 0.33 ± 0.25       |
| FINS(pmol/L)             | 58.77 ± 52.19   | 69.69 ± 50.95 *   |
| IGFBP-3(μg/ml)           | 4.10 ± 1.24     | 4.05 ± 1.29       |
| IGF-1(ng/ml)             | 135.59 ± 35.94  | 143.39 ± 41.05 *  |
| HbA1c(%)                 | 9.25 ± 2.07     | 9.41 ± 2.35       |
| FT <sub>3</sub> (pmol/L) | 6.31 ± 1.10     | 4.41 ± 1.17       |
| FT <sub>4</sub> (pmol/L) | 26.60 ± 23.62   | 25.13 ± 23.35     |
| TSH(mU/L)                | 2.81 ± 2.10     | 3.03 ± 3.01 *     |
| FPG(mmol/L)              | 8.95 ± 3.25     | 10.91 ± 3.97 *    |
| MA(mg/24h)               | 142.66 ± 129.99 | 115.65 ± 111.84 * |
| UA(μmol/L)               | 329.35 ± 94.43  | 284.66 ± 111.57 * |
| CHOL(mmol/L)             | 4.75 ± 1.22     | 4.90 ± 1.26       |
| TG(mmol/L)               | 2.43 ± 1.49     | 2.83 ± 1.41       |
| LDL-C(mmol/L)            | 2.56 ± 0.31     | 2.51 ± 0.34       |
| HDL-C(mmol/L)            | 1.25 ± 0.43     | 1.37 ± 0.35       |
| HOMA-IR                  | 3.14 ± 0.25     | 3.57 ± 0.68 *     |

与对照组比较, \*  $P < 0.05$

2. IGF-1 与各指标的 Pearson 相关性分析:血清 IGF-1 水平与空腹 C 肽、HbA1c、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、MA、HDL-C、LDL-C 水平均无线性相关( $P > 0.05$ ); IGF-1 与年龄、BMI 均呈负相关( $r$  值分别为 -0.481、-0.103),与 FINS、IGFBP-3、HOMA-IR、TSH、FPG、UA、CHOL、TG 均呈正相关( $r$  值分别为 0.068、0.697、0.553、0.069、0.083、0.537、0.307、0.358,  $P < 0.05$ , 表 2)。

3. T2DM 合并甲状腺结节的影响因素的非条件二分类 Logistic 回归分析:以 T2DM 是否合并甲状腺结节(赋值:是 = 1, 否 = 0)为因变量,以性别(赋值:男性 = 1, 女性 = 2)、年龄、BMI、IGF-1、FINS、IGFBP-3、HOMA-IR、TSH、空腹 GLU、UA、CHOL、TG 为自变量,进行非条件二分类 Logistic 回归分析,HOMA-IR、IGF-1、FINS、TSH、FPG 是 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素( $P < 0.05$ , 表 3)。

表 2 IGF-1 与相关项目的相关性分析

| 统计学分析    | 年龄     | CPS    | FINS  | IGFBP-3 | HbA1c | HOMA-IR | FT <sub>3</sub> | FT <sub>4</sub> | TSH   |
|----------|--------|--------|-------|---------|-------|---------|-----------------|-----------------|-------|
| <i>r</i> | -0.481 | 0.098  | 0.068 | 0.697   | 0.140 | 0.553   | -0.057          | 0.058           | 0.069 |
| <i>P</i> | 0      | 0.250  | 0.031 | 0       | 0.191 | 0.041   | 0.347           | 0.345           | 0.016 |
| 统计学分析    | FPG    | BMI    | MA    | UA      | CHOL  | TG      | HDL-C           | LDL-C           |       |
| <i>r</i> | 0.083  | -0.103 | 0.037 | 0.537   | 0.307 | 0.358   | -0.085          | -0.079          |       |
| <i>P</i> | 0.001  | 0.006  | 0.406 | 0       | 0.036 | 0.017   | 0.316           | 0.508           |       |

表 3 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素的非条件二分类 Logistic 回归分析

| 项目      | β      | SE    | Walds | <i>P</i> | OR    | 95% CI        |
|---------|--------|-------|-------|----------|-------|---------------|
| FINS    | 0.006  | 0.007 | 0.885 | 0.022    | 1.347 | 0.994 ~ 1.007 |
| IGF-1   | 0.003  | 0.009 | 0.095 | 0.035    | 1.758 | 0.997 ~ 1.015 |
| TSH     | 0.049  | 0.106 | 0.209 | 0.047    | 1.648 | 0.953 ~ 1.173 |
| HOMA-IR | 2.525  | 0.452 | 2.257 | 0.041    | 2.159 | 0.989 ~ 8.016 |
| FPG     | 0.179  | 0.103 | 3.012 | 0.023    | 1.083 | 1.196 ~ 1.465 |
| 常量      | -0.653 | 1.618 | 0.163 | 0.049    | 3.687 | -             |

讨 论

糖尿病和甲状腺疾病是内分泌系统中两种最常见的病理状态,常高频率共存。甲状腺结节是最常见的甲状腺良性疾病之一,影响甲状腺肿和结节形成的病因是多方面的。Duntas 等<sup>[3]</sup>研究发现,甲状腺激素与胰岛素抵抗(IR)呈正相关。Zhang 等<sup>[4]</sup>研究显示,在 IR 患者中观察到甲状腺结节增大,IR 与甲状腺形态变化密切相关。这些发现提出了一个问题,即 IR 引起的 T2DM 是否会影响甲状腺结节的形成。有相关实验表明糖尿病前期和糖尿病患者的甲状腺肿大和甲状腺结节形成的风险增加,但是 T2DM 与甲状腺结节之间直接和间接作用机制很复杂,所以至今其相互作用机制仍不明确<sup>[5]</sup>。

本研究结果显示,与单纯的 T2DM 患者比较,T2DM 合并甲状腺结节患者具有较高的 IGF-1、FINS、TSH、HOMA-IR、空腹 GLU 水平,说明这些指标可能与 T2DM 中甲状腺结节的形成有关。有研究显示,胰岛素抵抗和高胰岛素血症导致甲状腺组织增生,结节性甲状腺疾病的发生率增加,甲状腺肿大<sup>[6,7]</sup>。Ayturk 等<sup>[8]</sup>研究发现,高胰岛素血症和晚期糖基化终产物可能与甲状腺结节的发病有关,IR 可能是 T2DM 和甲状腺结节之间的主要联系。研究表明,IR 和甲状腺肿与甲状腺结节之间关系密切。作为 IR 的最终结果,T2DM 是甲状腺结节致病过程中的关键因素。另一方面,血清胰岛素水平升高会导致 IGF-1 水平升高。Blancquaert 等<sup>[9]</sup>研究表明,胰岛素和 IGF-1 可以诱导甲状腺增殖。胰岛素/IGF-1 信号通路调节甲状腺基因表达的调节,可能是甲状腺细胞增殖和分化的主要因素<sup>[10]</sup>。TSH 是甲状腺细胞

生长和分化的重要调节剂<sup>[11]</sup>。Peters 等<sup>[12]</sup>研究发现,T2DM 患者的 TSH 水平高于非糖尿病患者,血清 TSH 与高糖血症和胰岛素抵抗呈正相关,这与本研究发现相似,可能是 TSH 直接影响代谢参数并在肝葡萄糖代谢中起着重要作用,对体内和体外的肝葡萄糖产生具有刺激作用。

本研究结果发现,IGF-1 与 FINS、HOMA-IR、TSH、FPG、UA、CHOL、TG 均呈正相关,说明 IGF-1 与高胰岛素血症、胰岛素抵抗、高血糖症、血脂紊乱等胰岛素抵抗综合征密切相关。Kimura 等<sup>[13]</sup>研究也证实了 IGF-1 与胰岛素或 TSH 协同刺激多种培养的甲状腺细胞系的细胞周期进程和增殖。甲状腺细胞周期的进展取决于 TSH 和胰岛素/IGF-1 的联合活性,所有这些都起着促有丝分裂因子的作用<sup>[14]</sup>。

IGF-1 是甲状腺生长因子,Kan 等<sup>[15]</sup>研究表明,肢端肥大症患者的 IGF-1 水平与甲状腺体积(TV)之间呈相关性,IGF-1 可能导致肢端肥大症患者的甲状腺结节体积增加。此外,相关研究证实,与正常人比较,不同的组织学类型的甲状腺癌中,IGF-1 和 IGF-BP3 水平呈更高的趋势<sup>[16]</sup>。Inoue 等<sup>[17]</sup>和 Blanc 等<sup>[18]</sup>研究表明,胰岛素和(或)空腹葡萄糖增加可能会通过影响细胞能量代谢而导致甲状腺细胞增殖,这可能导致 T2DM 的甲状腺结节形成和甲状腺组织生长。另外,在啮齿动物中的研究表明,高葡萄糖水平会增强甲状腺氧化应激酶,这种酶与细胞增殖速率升高有关<sup>[19]</sup>。总之,较高的循环葡萄糖水平、升高的胰岛素/IGF-1 水平和升高的 TSH 水平可能都与 T2DM 中甲状腺结节的形成有关,这与本研究结果 HOMA-IR、IGF-1、FINS、TSH、FPG 是 T2DM 合并甲状

腺结节的影响因素存在一致性。

在正常生理条件下, IGF-1 是人体多种细胞生长促进因子, 2 型糖尿病患者体内的 IGF-1 含量高, 在其作用下甲状腺细胞显示呈增长趋势, 导致甲状腺结节的发生率更高。并且胰岛素和胰岛素样生长因子 1 具有同源性, 两者均可激活甲状腺细胞上的 IGF-1 受体<sup>[20]</sup>。Vella 等<sup>[21]</sup>研究显示, 高水平的胰岛素和胰岛素样生长因子 1 同时作用于甲状腺, 不但刺激甲状腺细胞生长, 而且会导致甲状腺结节癌变。

综上所述, T2DM 中甲状腺结节的患病主要因素可能是胰岛素抵抗, IR 的发生会导致 IGF-1 相应的上升, 间接导致多项参考指标相应的改变, 因此在临床实践中, T2DM 的治疗应同时考虑改善 IR, IR 的改善可能减慢甲状腺结节的生长或减少甲状腺结节的体积大小。总之, 在治疗 T2DM 时应优先考虑 IR, 以预防甲状腺肿和甲状腺结节的形成。一方面, 抗糖尿病的治疗可能会影响甲状腺功能, 而另一方面抗甲状腺药物也可能会使血糖控制恶化, 因此, 在临床实践中应该综合考虑调整药物剂量。Kalra 等<sup>[22]</sup>研究指出, 2 型糖尿病患者应该定期进行甲状腺疾病临床和生化筛查, 建议这些筛查作为 T2DM 常规治疗的一部分, 以防止 T2DM 患者发展为甲状腺结节等。因本研究患者样本量较少和住院时间的限制, 本次 T2DM 受试者大部分为门诊诊断血糖较高和血糖控制不佳后入院治疗的 T2DM 患者, 且住院后次日立即采集的标本, 因此可能存在一些不足和统计学偏差, 代表性有限, 所以今后笔者将扩大样本量及开展治疗前后的对比研究, 同时增加体外基础实验研究, 从而进一步探讨 T2DM 中甲状腺结节的相关分子机制。

#### 参考文献

- Subekti I, Pramono LA, Dewiast E, *et al.* Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49(4): 314-323
- Na DG, Baek JH, Sung JY, *et al.* Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 562-572
- Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol: Oxf*, 2011, 75(1): 1-9
- Zhang H, Feng Q, Niu Y, *et al.* Thyroid nodules in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(4): 576-581
- Anil C, Akkurt A, Ayturk S, *et al.* Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area[J]. *Metabolism*, 2013, 62(7): 970-975
- Ray S, Ghosh S. Thyroid disorders and diabetes mellitus: double trouble[J]. *J Diabetes Res Ther*, 2016, 2: 1-7
- Tang Y, Yan T, Wang G, *et al.* Correlation between insulin resistance and thyroid nodule in type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 16(7): 458-462
- Ayturk S, Gursoy A, Kut A, *et al.* Metabolic syndrome and its components are associated with increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine-deficient area[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(4): 599-605
- Blancquaert S, Wang L, Paternot S, *et al.* cAMP-dependent activation of mammalian target of rapamycin (mTOR) in thyroid cells. Implication in mitogenesis and activation of CDK4[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(7): 1453-1468
- Santisteban P, Acebron A, Polycarpou-Schwarz M, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor I regulate a thyroid-specific nuclear protein that binds to the thyroglobulin promoter[J]. *Mol Endocrinol*, 1992, 6(8): 1310-1317
- Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, *et al.* The thyrotropin (TSH) receptor: interaction with TSH and autoantibodies[J]. *Endocr Rev*, 1998, 19(6): 673-716
- Peters KE, Chubb SA, Bruce DG, *et al.* Prevalence and incidence of thyroid dysfunction in type 1 diabetes, type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes of adults: the Fremantle Diabetes Study Phase II[J]. *Clin Endocrinol*, 2020, 92(4): 373-382
- Kimura T, Van Keymeulen A, Golstein J, *et al.* Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models[J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(5): 631-656
- Rapp K, Schroeder J, Klenk J, *et al.* Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140000 adults in Austria[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(5): 945-952
- Kan S, Kizilgul M, Celik B, *et al.* The effect of disease activity on thyroid nodules in patients with acromegaly[J]. *Endocrine J*, 2019, 66(4): 301-307
- Pazaitou-Panayiotou K, Panagiotou G, Polyzos SA, *et al.* Serum adiponectin and insulin-like growth factor I in predominantly female patients with thyroid cancer: association with the histologic characteristics of the tumor[J]. *Endocrine Prac*, 2016, 22(1): 68-75
- Inoue M, Iwasaki M, Otani T, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(17): 1871-1877
- Blanc E, Ponce C, Brodschi D, *et al.* Association between worse metabolic control and increased thyroid volume and nodular disease in elderly adults with metabolic syndrome[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2015, 13(5): 221-226
- Santos MC, Louzada RA, Souza EC, *et al.* Diabetes mellitus increases reactive oxygen species production in the thyroid of male rats[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(3): 1361-1372
- 孙娜娜, 韩立坤. 男性 2 型糖尿病合并良性甲状腺结节患者的内分泌激素特征[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(6): 515-524
- Vella V, Malaguarnera R. The emerging role of insulin receptor isoforms in thyroid cancer: clinical implications and new perspectives[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3814-3819
- Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(6): 2035-2044

(收稿日期: 2020-08-20)

(修回日期: 2020-10-13)