

桥本甲状腺炎伴甲状腺乳头状癌的多灶性影响因素分析

任红臻 张 洁

摘 要 **目的** 比较桥本甲状腺炎伴多灶性甲状腺乳头状癌与伴单灶性甲状腺乳头状癌的临床特点的差异,探讨桥本甲状腺炎伴甲状腺乳头状癌多灶性的影响因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月~2021 年 10 月在笔者医院接受手术治疗,病理结果证实为甲状腺恶性肿瘤,且合并桥本甲状腺炎的患者。根据肿瘤病灶数量将患者分为桥本甲状腺炎分别合并多灶性甲状腺乳头状癌、单灶性甲状腺乳头状癌两组,比较两组的一般临床特征、甲状腺功能 and 病理等观察指标,并分析多灶性的影响因素。**结果** 共纳入符合条件的患者 386 例,其中多灶性甲状腺乳头状癌 156 例,单灶性甲状腺乳头状癌 230 例。单因素分析结果显示,两组在 BRAF 基因突变、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径方面比较,差异有统计学意义。多因素回归分析结果显示,BRAF 基因突变、被膜侵犯是桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌多灶性的独立影响因素。**结论** 桥本甲状腺炎合并多灶性甲状腺乳头状癌可能的影响因素有 BRAF 基因突变、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径,其中 BRAF 基因突变、被膜侵犯是桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌多灶性的独立危险因素。

关键词 甲状腺乳头状癌 桥本甲状腺炎 多灶性 单灶性 多因素

中图分类号 R581.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.010

Multifocal Factors of Hashimoto's Thyroiditis with Papillary Thyroid Carcinoma. REN Hongzhen, ZHANG Jie. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830000, China

Abstract **Objective** To compare the clinical characteristics of Hashimoto's thyroiditis (HT) with multifocal papillary thyroid carcinoma and with unifocal papillary thyroid carcinoma, and to explore the factors that affect HT with multifocal papillary thyroid carcinoma. **Methods** We retrospectively analyzed data of patients who received surgical treatment from January 2015 to October 2021. Thyroid malignant tumors and complicated with HT were confirmed by patients' pathological results. According to the number of tumor lesions, the patients were divided into two groups: multifocal papillary thyroid carcinoma with HT and unifocal papillary thyroid carcinoma with HT. The general clinical features, thyroid function, pathology and other observation indexes of the two groups were compared, and the multifocal factors were analyzed. **Results** A total of 386 eligible patients were included, including 156 cases of multifocal papillary thyroid carcinoma and 230 cases of unifocal papillary thyroid carcinoma. Univariate analysis showed that there were significant differences between the two groups in BRAF gene mutation, cervical lymph node metastasis, central lymph node metastasis, capsule invasion and the maximum diameter of tumor. Multivariate regression analysis showed that BRAF gene mutation and capsule invasion were independent factors influencing multifocality of HT complicated with papillary thyroid carcinoma. **Conclusion** The possible influencing factors for Hashimoto with multifocal papillary thyroid carcinoma are BRAF gene mutation, cervical lymph node metastasis, central lymph node metastasis, capsule invasion, and the maximum diameter of the tumor, among which BRAF gene mutation and capsule invasion are independent risk factors for multifocality of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma.

Key words Papillary thyroid carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; Multifocal; Unifocal; Multiple factors

甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)是甲状腺癌中最常见的类型,也是内分泌系统恶性肿瘤中最常见的一种,占甲状腺癌的 85%~90%^[1]。

桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT, 以下简称桥本),也是一种比较常见的甲状腺自身免疫性

疾病,又称慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)。近年来 HT 伴发 PTC 的发生率呈上升趋势,并且通常是多灶癌^[2]。对于 PTC 的患者,多灶性肿瘤的发生率很高,尚无明确指标能预先判断 HT 伴发的 PTC 是单发癌灶还是多灶癌,并且对于 HT 合并 PTC 这一群体患者多灶性的危险指标,既往文献少有报道。多灶癌具有更高的恶性肿瘤侵袭特征^[3]。然而靠目前术前的检查手段并不能完全明确是单发癌还是多发癌,所以容易发生治疗不足或

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018D01C126)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通信作者:张洁,电子信箱:2640361815@qq.com

治疗过度的风险。因此对于多灶性 PTC 危险因素的分析更为重要,对指导临床治疗方案、手术方式的选择具有重要意义,从而使得桥本甲状腺炎合并多灶性甲状腺乳头状癌患者有更加积极的预后。

资料与方法

1. 临床资料:选择新疆维吾尔自治区人民医院 2015 年 1 月~2021 年 10 月出院诊断为甲状腺恶性肿瘤的患者 1492 例。收集这些患者的一般临床特征、甲状腺功能、病理等观察指标。纳入标准:①所有因具备甲状腺手术指征行手术治疗,并且术后病理证实为甲状腺乳头状癌的初治病例;②合并有桥本甲状腺炎的患者。排除标准:①接受消融或接受穿刺术等数据缺失的患者;②有甲状腺功能亢进症、结核病史或其他恶性肿瘤病史、免疫功能低下、其他重大疾病的病例,患者术前曾行化疗、放疗或免疫治疗史,均予以排除。共纳入符合条件的患者 386 例。收集入组患者的性别、年龄、BMI、甲状腺功能、BRAF 基因突变情况、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径等临床病理信息。本研究通过医疗大数据平台筛选符合纳入与排除标准的患者,所有涉及患者个人隐私信息全部被隐藏,仅有相关数据信息,无需签署患者知情同意书,通过科室及院内审核。

2. 指标评价:桥本甲状腺炎:凡是弥漫性甲状腺肿大,质地较韧,特别是峡部锥体叶肿大,不论甲状腺功能有否改变,均应怀疑 HT。如甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性,诊断即可成立^[4]。年龄:根据 8 版 AJCC 癌症分期手册年龄风险分层,以 55 岁为年龄切点值,将甲状腺乳头状癌患者分为 <55 岁和 ≥55 岁。体重指数(body mass index, BMI):BMI <25kg/m² 为正常,25kg/m² ≤ BMI <30kg/m² 为超重,≥30kg/m² 为肥胖^[5]。TGAb 效价 >116IU/ml 为 TGAb 抗体阳性;TPOAb 效价 >35IU/ml 为 TPOAb 抗体阳性。颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径情况取决于术后切除病理标本所见。

3. 筛查方法:采集患者的空腹静脉血,采用化学发光免疫法(德国罗氏公司 Cobase601 全自动电化学发光免疫分析仪)测定游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibody, TGAb)。BRAFV600E 基因检测方法采用北京

雅康博公司人 BRAF 基因突变检测试剂盒(荧光 PCR 法),该试剂盒采用实时荧光 PCR 技术,通过特异性探针水解释放荧光,监测 PCR 反应的进行,确定 BRAF 基因突变情况。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用频数表示。对定量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [M(Q1, Q3)] 表示。两组间的比较,计数资料采用 χ^2 检验统计方法,计量资料符合正态分布则采用 *t* 检验统计方法。不符合正态分布的采用 Mann-Whitney 检验。单因素分析筛选出可能的危险因素结果,将单因素分析 $P < 0.05$ 的变量或临床认为有意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,确定 HT 合并多灶性 PTC 的独立危险因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 入选患者的一般资料:在 386 例 PTC 合并 HT 患者中,男性 55 例(14.2%),女性 331 例(85.8%),患者平均年龄为 48 ± 11 岁,年龄范围为 18~78 岁;中位 BMI 为 24.4(22.2, 27.2) kg/m²;中位 TSH 为 2.72(1.5, 3.9) μ IU/ml;FT₃ 平均值为 2.9 ± 0.4 pg/ml;FT₄ 平均值为 1.2 ± 0.2 ng/dl;中位 TGAb 值为 213.8(69.4, 458.7) IU/ml;中位 TPOAb 值为 66.4(19.4, 212.9) IU/ml;BRAF 突变 288 例(74.7%);65 例(16.8%)存在颈部淋巴结转移;105 例(27.2%)存在中央淋巴结转移;既存在颈部淋巴结转移又同时存在中央淋巴结转移 35 例(9.1%);存在被膜侵犯的患者 146 例(37.8%);肿瘤最大直径为 0.7(0.5, 1.1) cm;多发癌灶为 156 例(40.4%),单发癌灶为 230 例(59.6%)。

2. 单因素分析比较 PTC 合并 HT 多灶组与单灶组之间的特点:本研究中,HT 合并多灶性 PTC 患者 156 例,占总样本的 40.4%,HT 合并单灶性 PTC 患者 230 例,占总样本的 59.6%。在一般的临床特征包括性别、年龄、BMI,以及在实验室检查方面(TSH、FT₃、FT₄、TGAb、TPOAb)比较,PTC 合并 HT 多灶组与单灶组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。多灶性 PTC 合并 HT 组,BRAF 突变患者 128 例(82.1%),无 BRAF 突变患者 28 例(17.9%);单灶性 PTC 合并 HT 组,BRAF 突变患者 160 例(69.6%),无 BRAF 突变患者 70 例(30.4%),两组比较差异有统计学意义($P = 0.006$)。在病理特征结果比较中,无论是颈部

淋巴结转移还是中央淋巴结转移,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在多灶性 PTC 合并 HT 组患者中有 72 例(46.2%)侵犯被膜,84 例(53.8%)未侵犯被膜,在单灶性 PTC 合并 HT 组患者中有 74 例(32.2%)侵犯被膜,156 例(67.8%)未侵犯被膜,两组间比较差异有统计学意义。多灶性 PTC 合并 HT 组患者肿瘤最大直径为 0.8cm,大于单灶性 PTC 合并 HT 组(0.7cm, $P = 0.018$)。详见表 1、图 1。

表 1 HT 伴多灶性 PTC 危险因素的单因素分析
[$n, \bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	PTC 合并 HT		$\chi^2/t/z$	P
	多灶	单灶		
性别			0.677	0.411
女性	131	200		
男性	25	30		
年龄(岁)			0.013	0.910
<55	107	159		
≥55	49	71		
BMI(kg/m ²)			1.466	0.480
<25	91	128		
25≤BMI<30	44	77		
≥30	21	25		
TSH(μIU/ml)	2.5(1.5,4.0)	2.8(1.6,3.9)	-0.716	0.474
FT ₃ (pg/ml)	2.9±0.5	2.9±0.4	0.429	0.668
FT ₄ (ng/dl)	1.2±0.3	1.2±0.2	0.485	0.628
TGAb			0.060	0.806
是	106	159		
否	50	71		
TPOAb			0.063	0.801
是	103	149		
否	53	81		
BRAF 突变			7.650	0.006
阳性(+)	128	160		
阴性(-)	28	70		
颈部淋巴结转移			4.591	0.032
是	34	31		
否	122	199		
中央淋巴结转移			7.266	0.007
是	54	51		
否	102	179		
被膜侵犯			7.725	0.005
是	72	74		
否	84	156		
肿瘤最大直径(cm)	0.8(0.5,1.2)	0.7(0.4,1.1)	2.360	0.018

3. 多因素 Logistic 回归分析影响桥本甲状腺炎伴甲状腺乳头状癌多灶性的因素:本研究通过多因素 Logistic 回归分析影响桥本甲状腺炎伴甲状腺乳头状癌多灶性的因素,将 BRAF 基因突变、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、肿瘤被膜侵犯、肿瘤最大直径引

入 Logistic 回归模型行多因素回归分析,其中 BRAF 基因突变、甲状腺癌被膜侵犯对 HT 合并 PTC 多灶性有显著影响($P < 0.05$),是 HT 合并 PTC 多灶性的独立危险因素。而是否存在淋巴结转移、肿瘤最大直径对 HT 合并 PTC 多灶性无显著影响($P > 0.05$)。BRAF 突变的 PTC 合并 HT 患者发生多灶癌的概率是无 BRAF 突变患者的 1.9 倍($OR = 1.883, 95\% CI: 1.135 \sim 3.123, P = 0.014$)。肿瘤侵犯甲状腺被膜的 PTC 合并 HT 患者发生多灶癌的概率是无被膜侵犯患者的 1.8 倍($OR = 1.805, 95\% CI: 1.137 \sim 2.867, P = 0.012$,表 2)。

4. PTC 合并 HT 患者在 BRAF 基因突变的状态下,其多灶性与淋巴结转移、肿瘤最大直径的相关性:在单因素分析中发现 BRAF 基因突变、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、肿瘤被膜侵犯、肿瘤最大直径均是 HT 合并 PTC 多灶性的影响因素,然而在进行多变量调整之后,发现淋巴结转移、肿瘤最大直径对 HT 合并 PTC 多灶性无显著影响,可见淋巴结转移、肿瘤最大直径对 HT 合并 PTC 多灶性无独立作用,在单因素分析观察到的与肿瘤多灶性相关可能受其他高危因素如 BRAF 基因突变、被膜侵犯等因素的影响。进一步选取 BRAF 基因突变 PTC 合并 HT 患者,观察淋巴结转移、肿瘤最大直径对 HT 合并 PTC 多灶性有无显著影响,所以在纳入人群中(HT 合并 PTC 患者)筛选出合并有 BRAF 基因突变的患者进行分析。选取 BRAF 基因突变 PTC 合并 HT 患者 288 例,其中多灶肿瘤发生率为 44.4%(128 例),单灶肿瘤发生率为 55.6%(160 例)。研究结果表明,即使在单因素分析中,观察到淋巴结转移、肿瘤最大直径与肿瘤多灶性的相关性均不显著($P > 0.05$,表 3)。

讨 论

近年来 HT 伴发 PTC 的发生率升高,并且 PTC 往往为多灶癌^[2]。研究表明,多灶性 PTC 具有甲状腺周围组织浸润的高风险,需要更广泛的手术或更密切的随访^[6]。然而由于目前检查手段的局限性,以及不同医生检查水平的主观性,容易遗漏微小癌灶。有研究将 PTC 合并 HT 与单纯 PTC 比较显示,在 PTC 合并 HT 组中多灶癌所占的比例较大,HT 的存在与多灶性呈正相关^[7]。多灶癌具有更高的侵袭性特征。Zhang 等^[8]研究显示,多灶性 PTC 与单灶性 PTC 比较,多灶性 PTC 更容易发生淋巴结转移、TNM 分期为晚期、更易复发。另外,有研究显示,多灶性

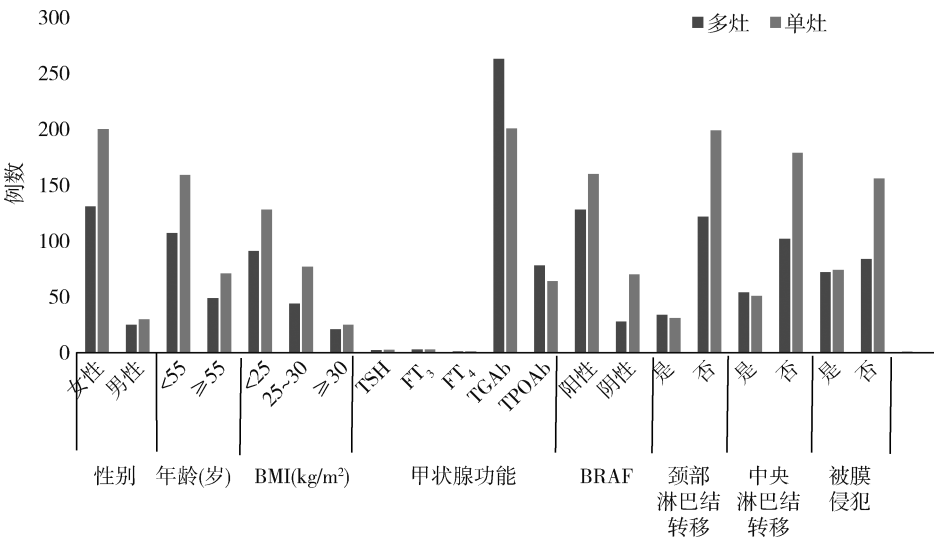


图 1 单灶性与多灶性 PTC 合并 HT 患者临床特征对比分析

表 2 HT 伴多灶性 PTC 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	Exp(β) (95% CI)
BRAF 突变	0.633	0.258	6.007	0.014	1.883 (1.135 ~ 3.123)
颈部淋巴结转移	0.272	0.302	0.812	0.367	1.313 (0.726 ~ 2.374)
中央淋巴结转移	0.410	0.252	2.657	0.103	1.507 (0.920 ~ 2.468)
被膜侵犯	0.591	0.236	6.271	0.012	1.805 (1.137 ~ 2.867)
肿瘤最大直径	-0.068	0.157	0.189	0.664	0.934 (0.687 ~ 1.271)
常量	-1.209	0.264	20.976	0.000	0.298

表 3 BRAF 基因突变阳性 PTC 合并 HT 患者多灶癌与单灶癌比较分析 [n, M(Q1, Q3)]

项目	BRAF 突变阳性 PTC 合并 HT		χ^2/z	P
	多灶	单灶		
颈部淋巴结转移				
是	28	23	2.745	0.098
否	100	137		
中央淋巴结转移				
是	42	42	1.482	0.223
否	86	118		
肿瘤最大直径 (cm)	0.8 (0.5, 1.2)	0.7 (0.4, 1.2)	1.568	0.117

PTC 的甲状腺外侵、血管侵犯以及中央淋巴结转移的频率均高于单灶性 PTC^[9]。既往关于 HT 合并 PTC 的多灶性指标的研究为数不多,目前尚无明确的术前指标评估 HT 合并多灶性 PTC 发生的可能性,所以本研究针对 HT 合并多灶性 PTC 和 HT 合并单灶性 PTC 进行比较,尝试找出多方面指标来预测多灶癌的发生。本研究结果显示,桥本伴多灶性甲状腺乳头状癌和伴单灶性甲状腺乳头状癌在 BRAF 基因突变、颈部淋巴结转移、中央淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径方面比较,差异有统计学意义。BRAF 基因突变、

被膜侵犯是桥本合并甲状腺乳头状癌多灶性的独立危险因素。

BRAF 基因突变是甲状腺癌中最常见的突变,占甲状腺肿瘤的 29% ~ 83%,其中约 90% 的 BRAF 突变是 V600E 突变^[10]。董帅等^[11]研究表明,升高的 CK-19 表达、BRAF 突变和 RET/PTC 重排的存在是 HT 中多灶性 PTC 的指标,表明需要进行双侧甲状腺全切除术。双侧 PTC 患者 BRAF 突变发生率 (63.4%) 高于单侧 PTC 患者 (42.3%),BRAF 突变与 PTC 双侧性显著相关^[12]。与既往文献报道一致,本研究结果显示,相对于单灶性 PTC 合并 HT 组,多灶性 PTC 合并 HT 组 BRAF 突变率更高。BRAF 突变阳性是多灶性 PTC 合并 HT 的独立危险因素。

有文献报道,BRAF 突变与 PTC 侵袭性特征有关联。这些侵袭性病理特征包括淋巴结转移、甲状腺外侵犯、复发风险、PTC 亚型、肿瘤直径等^[13]。在本研究中,经过 BRAF 突变、淋巴结转移、肿瘤直径校正后,甲状腺被膜侵犯仍是 HT 合并多灶癌的危险因素。甲状腺被膜侵犯与多灶性的风险增加有关^[3]。本研究单因素分析结果显示,淋巴结转移、最大肿瘤

直径是多灶性 PTC 合并 HT 的影响因素,然而,经过多因素校正后,两者均非独立危险因素。在单因素分析观察到的与肿瘤多灶性相关可能受其他高危因素如 BRAF 基因突变、被膜侵犯、高 TPOAb 浓度的影响^[3-14]。进一步选取 BRAF 基因突变的 PTC 合并 HT 患者,进行单因素分析,结果显示虽然多灶癌在淋巴结转移中的比例大于单灶癌,但是淋巴结转移、肿瘤最大直径与肿瘤多灶性的相关性均不显著。或许是 HT 对于 PTC 起到了一定程度的保护作用,削弱了 BRAF 突变的侵袭作用,阻碍了淋巴结转移,需要更大样本量来进一步探究^[15,16]。

本研究存在一定的局限性,由于本研究纳入样本量较小,仍需进一步补充病例数量并对 PTC 合并 HT 患者进行随访,观察术后复发、预后等情况。

综上所述,本研究通过比较 HT 合并单灶性 PTC 与 HT 合并多灶性 PTC,发现两组患者在 BRAF 基因突变、淋巴结转移、被膜侵犯、肿瘤最大直径这些方面存在显著差异。另外,通过多因素 Logistic 回归分析得出 BRAF 基因突变、被膜侵犯是 HT 合并多灶性 PTC 的独立危险因素。以上结论提示,如患者临床表现、术前检验、B 超及甲状腺穿刺活检等诊断 PTC 合并 HT,那么 BRAF 基因突变或被膜侵犯则提示 HT 伴发多灶性 PTC 的可能性大,对于以上患者,甲状腺手术切除范围应更为广泛。这为 PTC 合并 HT 患者提供了更为个体化的手术方案,防止对于多灶性 PTC 治疗不足或对于单灶性 PTC 治疗过度的发生,减少术后复发风险及术后并发症的发生。

参考文献

- Coca - Pelaz A, Shah JP, Hernandez - Prera JC, *et al.* Papillary thyroid cancer - aggressive variants and impact on management: a narrative review[J]. *Advances in Therapy*, 2020, 37(7): 3112 - 3128
- Hussein O, Abdelwahab K, Hamdy O, *et al.* Thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis: similarities and differences in an endemic area[J]. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 2020, 32(1): 1 - 4
- Genpeng L, Jianyong L, Jiaying Y, *et al.* Independent predictors and lymph node metastasis characteristics of multifocal papillary thyroid cancer[J]. *Medicine*, 2018, 97(5): 1 - 5
- 编写中华医学会内分泌学分会中国甲状腺疾病诊治指南. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺炎[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(9): 784 - 788
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation[J]. *World Health Organization Technical Report Series*, 2000, 894(1): 1 - 253
- Del RP, Loderer T, Giuffrida M, *et al.* Multifocality in patients treated for papillary Thyroid Carcinoma: a preliminary analysis of related risk factors[J]. *Acta Bio - Medica: Atenei Parmensis*, 2021, 92(5): 1 - 6
- Hanege FM, Tuysuz O, Celik S, *et al.* Hashimoto's thyroiditis in papillary thyroid carcinoma: a 22 - year study[J]. *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E chirurgia Cervico - Facciale*, 2021, 41(2): 142 - 145
- Zhang T, He L, Wang Z, *et al.* The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: a Meta - analysis[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11(1): 1 - 8
- Jia - Wei F, Zhen Q, An - Cheng Q, *et al.* Significance of multifocality in papillary thyroid carcinoma[J]. *European Journal of Surgical Oncology*, 2020, 46(10PtA): 1820 - 1828
- Crispo F, Notarangelo T, Pietrafesa M, *et al.* BRAF inhibitors in thyroid cancer: clinical impact, mechanisms of resistance and future perspectives[J]. *Cancers*, 2019, 11(9): 1388 - 1402
- Dong S, Xie X, Xia Q, *et al.* Indicators of multifocality in papillary thyroid carcinoma concurrent with Hashimoto's thyroiditis[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(8): 1786 - 1795
- Liu Z, Lv T, Xie C, *et al.* BRAF V600E gene mutation is associated with bilateral malignancy of papillary thyroid cancer[J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2018, 356(2): 130 - 134
- Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, *et al.* Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(3): 450 - 460
- Shuai D, Qing X, Yi - Jun W. High TPOAb levels (> 1300IU/mL) indicate multifocal PTC in hashimoto's thyroiditis patients and support total thyroidectomy[J]. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2015, 153(1): 20 - 26
- Zeng RC, Jin LP, Chen ED, *et al.* Potential relationship between Hashimoto's thyroiditis and BRAF(V600E) mutation status in papillary thyroid cancer[J]. *Head Neck*, 2016, 38(1): 1019 - 1025
- 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 - 22
- (收稿日期: 2022 - 06 - 18)
- (修回日期: 2022 - 07 - 08)
- (接第 189 页)
- Zheng QQ, Zhao YS, Guo J, *et al.* Iron overload promotes erythroid apoptosis through regulating HIF - 1 α /ROS signaling pathway in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Res*, 2017, 58: 55 - 62
- Li H, Rybicki AC, Suzuka SM, *et al.* Transferrin therapy ameliorates disease in β - thalassemic mice[J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 177 - 182
- Casu C, Chessa R, Liu A, *et al.* Minihepcidins improve ineffective erythropoiesis and splenomegaly in a new mouse model of adult β - thalassemia major[J]. *Haematologica*, 2020, 105(7): 1835 - 1844
- Casu C, Nemeth E, Rivella S. Hecpeidin agonists as therapeutic tools[J]. *Blood*, 2018, 131(16): 1790 - 1794
- Madan U, Bhasin H, Dewan P, *et al.* Improving ineffective erythropoiesis in thalassemia: a hope on the horizon[J]. *Cureus*, 2021, 13(10): e18502
- Gelderman MP, Baek JH, Yalamanoglu A, *et al.* Reversal of hemochromatosis by apotransferrin in non - transfused and transfused Hbbth3/+ (heterozygous b1/b2 globin gene deletion) mice[J]. *Haematologica*, 2015, 100(5): 611 - 622
- (收稿日期: 2022 - 07 - 01)
- (修回日期: 2022 - 07 - 10)