

健康体检人群 25(OH)D 水平与甲状腺 TI-RADS 分类的相关性分析

周小燕,雷蓉,杨丹,江毅敏,王冠,柳弥

(川北医学院附属医院健康管理中心,四川南充 637000)

摘要:目的 探讨健康体检人群 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与 TI-RADS 分类的相关性。方法 选取 2019 年 8 月-2021 年 1 月川北医学院附属医院 10 023 名接受甲状腺超声检查者作为研究对象,根据 TI-RADS 分类标准将无甲状腺结节设为对照组,TI-RADS 3 类及以下者设为良性组,TI-RADS 4 类及以上者设为低度恶性组。比较三组临床资料,分析 25(OH)D 水平与甲状腺结节的关系。结果 10 023 名接受甲状腺超声检查者中无甲状腺结节 6228 名,TI-RADS3 类及以下者 3222 名,TI-RADS 4 类及以上者 573 名。三组年龄、收缩压(SBP)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、25(OH)D 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);三组体质指数(BMI)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、(LDL-C)、游离甲状腺素(FT₄)、促甲状腺激素(TSH)、甲状腺球蛋白抗体(Tg-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Pearson 相关性分析显示,25(OH)D 与 FT₃ 呈正相关($r=0.129, P<0.05$),与 TSH、Tg-Ab、TPO-Ab 呈负相关($r=-0.076, -0.091, -0.070, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、SBP 是甲状腺结节发生的独立危险因素,而 25(OH)D 是甲状腺结节发生的保护因素($P<0.05$);此外,25(OH)D 是低度恶性甲状腺结节发生的保护因素,TC 是低度恶性甲状腺结节发生的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 25(OH)D 水平随着 TI-RADS 严重程度的增加呈下降趋势,高水平的血清 25(OH)D 水平对甲状腺结节的发生、发展具有一定的保护作用。

关键词:25(OH)D;TI-RADS 分类;甲状腺结节

中图分类号:R581

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.03.040

文章编号:1006-1959(2022)03-0152-04

Correlation Analysis Between 25(OH)D Level and TI-RADS Classification of Thyroid in Healthy Subjects

ZHOU Xiao-yan, LEI Rong, YANG Dan, JIANG Yi-min, WANG Guan, LIU Mi

(Health Management Center, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between 25-hydroxyvitamin D [25 (OH)D] level and TI-RADS classification in healthy people. Methods A total of 10 023 patients who underwent thyroid ultrasound examination in the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from August 2019 to January 2021 were selected as the subjects. According to TI-RADS classification criteria, no thyroid nodules were set as control group, TI-RADS 3 and below were set as benign group, TI-RADS 4 and above were set as low-grade malignant group. The clinical data of the three groups were compared to analyze the relationship between 25(OH)D level and thyroid nodules. Results Among the 10 023 receiving thyroid ultrasound examination, 6228 had no thyroid nodules, 3222 had TI-RADS3 and below, and 573 had TI-RADS4 and above. There were significant differences in age, systolic blood pressure (SBP), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), free triiodothyronine (FT₃) and 25(OH)D among the three groups ($P<0.05$). There was no significant difference in body mass index (BMI), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose (FPG), triglyceride (TG), (LDL-C), free thyroxine (FT₄), thyroid stimulating hormone (TSH), thyroglobulin antibody (Tg-Ab, and thyroid peroxidase antibody (TPO-Ab) among the three groups ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that 25 (OH)D was positively correlated with FT₃ ($r=0.129, P<0.05$), and negatively correlated with TSH, Tg-Ab and TPO-Ab ($r=-0.076, -0.091, -0.070, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and SBP were independent risk factors for thyroid nodules, and 25 (OH)D was a protective factor for thyroid nodules ($P<0.05$). In addition, 25(OH)D was a protective factor for low-grade malignant thyroid nodules, and TC was a risk factor for low-grade malignant thyroid nodules ($P<0.05$). Conclusion The level of serum 25(OH)D decreases with the increase of the severity of ultrasonic TI-RADS classification. High level of serum 25(OH)D has a certain protective effect on the occurrence and development of thyroid nodules.

Key words: 25(OH)D; TI-RADS classification; Thyroid nodules

甲状腺结节(thyroid nodules, TN)是一种常见的内分泌疾病,多起病隐匿,常在体检中发现。近年来 TN 的发病率呈升高趋势^[1],高达 68%^[2],且有 5%~10%的 TN 可发展为恶性肿瘤^[3],因此探索 TN 发生发展过程中的影响因素并加以预防尤为重要。25-羟维生素 D[25(OH)D]作为一种重要的脂溶性维生

素,不仅调节钙磷代谢,还可参与调控细胞的分化、增殖及凋亡^[4]。25(OH)D 在 TN 及甲状腺癌中的作用也逐渐成为研究的热点。本研究主要探讨甲状腺影像报告及数据系统(Thyroid Imaging, Reporting and Data System, TI-RADS)分类与 25(OH)D 水平的相关性,旨在为甲状腺癌的早期防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 8 月-2021 年 1 月川北医学院附属医院 10 023 名接受甲状腺超声检查者作为研究对象,体检资料完整,排除既往有头颈部放射史、甲状腺疾病手术史;伴有严重的心、肺、肝、肾

基金项目:川北医学院校级科研发展项目(编号:CBY18-A-YB51)

作者简介:周小燕(1989.3-),女,四川南充人,硕士,住院医师,主要从事健康管理工

通讯作者:柳弥(1964.9-),男,四川南充人,硕士,主任医师,主要从事肿瘤方面研究

疾病史;正在服用甲状腺疾病相关药物等;妊娠期和哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会审批通过,研究对象知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 收集研究对象临床资料,包括一般资料[性别、年龄、体质指数(body mass index,BMI)、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)]、实验室资料[空腹血糖(Fasting plasma glucose,FPG)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine,FT₄)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody,Tg-Ab)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody,TPO-Ab)、25(OH)D]、甲状腺影像资料。实验室指标检测方法:晨起空腹抽取静脉血 3~4 ml,室温静置 30 min,置于低温高速离心机以 3000 rpm 离心 10 min,分离血清;应用日立 7600-020 型全自动生化分析仪,采用化学发光免疫分析法检测生化指标,试剂盒来自北京中杉金桥生物技术有限公司;采用高效液相色谱串联质谱检测血清 25(OH)D,以上检测均严格遵照说明书进行操作。甲状腺彩超检查:使用 ACUSONX300 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 5~10 MHz,由经验丰富的专职医师操作。根据 TI-RADS 分类^[5]将无甲状腺结节设为对照组,TI-RADS 3 类及以下者设为良性组,TI-RADS 4 类及以上者设为低度恶性组。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间

比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的计量资料以[M(Q_L,Q_U)]表示,组间比较采用秩和检验。采用 Pearson 相关分析 25(OH)D 与相关指标的关系。采用多因素 Logistic 回归分析甲状腺结节与相关指标的关系。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 10 023 名接受甲状腺超声检查者中无甲状腺结节 6228 名、TI-RADS3 类及以下者 3222 名、TI-RADS 4 类及以上者 573 名。三组年龄、SBP、TC、HDL-C、FT₃、25(OH)D 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);三组 BMI、DBP、FPG、TG、LDL-C、FT₄、TSH、Tg-Ab、TPO-Ab 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 25(OH)D 与相关指标的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,25(OH)D 与 FT₃ 呈正相关($r=0.129$, $P < 0.05$),与 TSH、Tg-Ab、TPO-Ab 呈负相关($r=-0.076$ 、 -0.091 、 -0.070 , $P < 0.05$)。

2.3 甲状腺良性结节与低度恶性结节发生的多因素 Logistic 回归分析 以甲状腺彩超检查结果显示无甲状腺结节为参照(赋值:无甲状腺结节=1,有甲状腺结节=2),以单因素变量分析中有统计学差异的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示年龄、SBP 是甲状腺结节发生的独立危险因素,而 25(OH)D 是甲状腺结节发生的保护因素($P < 0.05$),见表 2。以 TI-RADS 3 类及以下甲状腺结节为参照(赋值:良性甲状腺结节=1,低度恶性甲状腺结节=2),单因素变量分析中有统计学差异的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 25(OH)D 是低度恶性甲状腺结节发生的保护因素,TC 是低度恶性甲状腺结节发生的危险因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 三组临床资料比较($\bar{x} \pm s$, M(Q_L,Q_U))

项目	对照组($n=6228$)	良性组($n=3222$)	低度恶性组($n=573$)	统计值	P
年龄(岁)	48.09±9.70	52.45±8.72	51.37±7.95	$F=85.507$	0.000
BMI(kg/m ²)	24.23±3.25	24.33±3.12	23.92±2.97	$F=1.377$	0.252
SBP(mmHg)	122.88±16.40	126.34±17.24	125.44±19.19	$F=15.327$	0.000
DBP(mmHg)	75.55±17.90	76.69±12.5	76.46±12.51	$F=1.931$	0.145
FPG(mmol/L)	5.18±1.24	5.21±1.08	5.49±1.96	$F=2.572$	0.077
TG(mmol/L)	1.61±1.38	1.65±1.48	1.51±1.01	$F=0.766$	0.465
TC(mmol/L)	4.83±0.88	4.83±0.92	5.03±0.97	$F=4.577$	0.010
HDL-C(mmol/L)	1.39±0.36	1.44±0.38	1.51±0.45	$F=12.396$	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.89±0.82	2.85±0.85	2.96±0.81	$F=1.573$	0.208
FT ₃ (pg/ml)	3.11±0.49	3.08±0.56	2.99±0.29	$F=5.739$	0.003
FT ₄ (ng/ml)	1.32±0.21	1.31±0.23	1.28±0.16	$F=2.361$	0.094
TSH(uIU/ml)	2.13(1.47,3.15)	2.19(1.45,3.18)	2.20(1.50,3.19)	$H=0.094$	0.954
Tg-Ab(U/ml)	27.60(18.23,43.00)	28.70(17.38,43.53)	30.90(19.10,48.60)	$H=3.676$	0.159
TPO-Ab(U/ml)	43.60(35.60,53.48)	43.55(34.88,56.30)	43.30(36.10,56.20)	$H=0.824$	0.662
25(OH)D(nmol/L)	52.42±20.46	52.16±20.09	47.79±18.20	$F=4.596$	0.010

表2 甲状腺结节发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%(<i>CI</i>)	
						下限	上限
年龄	0.051	0.004	151.887	0.000	1.053	1.044	1.061
SBP	0.015	0.002	43.164	0.000	1.015	1.011	1.020
TC	-0.016	0.043	0.143	0.705	0.984	0.904	1.070
HDL-C	0.203	0.226	0.803	0.370	1.224	0.786	1.907
FT ₃	-0.078	0.078	1.022	0.312	0.925	0.794	1.076
25(OH)D	-0.007	0.002	13.007	0.000	0.993	0.990	0.997

表3 低度恶性甲状腺结节发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>S.E</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95%(<i>CI</i>)	
						下限	上限
年龄	-0.012	0.009	1.594	0.207	0.988	0.970	1.007
SBP	-0.002	0.005	0.218	0.641	0.998	0.988	1.007
TC	0.222	0.006	1.959	0.110	0.949	0.954	1.009
HDL-C	0.220	0.216	1.041	0.308	1.246	0.816	1.902
FT ₃	-0.433	0.231	3.508	0.061	0.649	0.412	1.020
25(OH)D	-0.010	0.005	4.481	0.034	0.990	0.982	0.999

3 讨论

由于人口老龄化的原因,甲状腺癌的发病率、增长率在所有肿瘤中是最为显著的,因此对存在癌变可能的TN进行预检查显得尤为重要。对于定期体检的人群能够监测到TN良恶转变,但不能早期阻止其发生、发展,一旦出现可疑恶变,多建议手术治疗。

25(OH)D是一种常见的类固醇激素,与多种恶性肿瘤发病密切相关^[6,7]。机体的免疫平衡是抑制肿瘤发生的基础,而25(OH)D是一种良好的免疫调节剂,其通过影响免疫应答过程,抑制Th1细胞产生白细胞介素和肿瘤坏死因子,并诱导Th2细胞分泌抗炎因子,削弱B细胞分泌TgG抗体,使细胞免疫转向体液免疫应答,从而维持免疫平衡,减弱了细胞免疫造成的组织损伤,进而避免TN的发生发展^[8]。有研究显示^[9],甲状腺癌患者术前血清25(OH)D水平低于健康对照者,提示血清25(OH)D缺乏可能是甲状腺癌的危险因素。本研究结果显示,三组25(OH)D比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示血清25(OH)D水平随着超声TI-RADS分类严重程度的增加呈下降趋势。多因素Logistic回归分析显示,高水平的血清25(OH)D对低度恶性结节的发生发展具有一定的保护作用,即提示血清25(OH)D可能参与TI-RADS 2/3类结节发展成TI-RADS 4类结节的过程。

另有研究认为^[10],25(OH)D可能是通过抑制细胞增殖而减少TN的发病。本研究结果显示,25(OH)D与TSH呈负相关($P<0.05$)。TSH具有促进甲状腺细胞增殖的作用,TSH水平正常或升高者,其TN为恶

性的比例高于TSH水平降低者,低水平的TSH可以明显降低患者复发或转移的几率^[11-13]。Tg-Ab、TPO-Ab对术前预测TN良恶性也具有一定价值^[14,15]。Krysiak R等^[16]对桥本甲状腺炎患者给予补充钙剂后,患者血清25(OH)D水平增加的同时Tg-Ab、TPO-Ab降低。本研究结果也显示,25(OH)D与Tg-Ab、TPO-Ab呈负相关($P<0.05$),与既往研究结果一致^[17,18],但25(OH)D是如何引起甲状腺组织改变的具体机制仍有待进一步研究。另外,本研究中单因素分析显示,三组年龄、SBP、TC、HDL-C、FT₃比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但多因素Logistic回归分析显示,仅年龄和SBP是TN发生的独立危险因素,其在既往研究中已得到证实^[19,20]。

综上所述,血清25(OH)D水平随着TI-RADS严重程度的增加呈下降趋势,高水平的血清25(OH)D水平对TN的发生、发展具有一定的保护作用。因此,在健康体检人群中进行甲状腺超声TI-RADS分级联合血清25(OH)D筛查对良恶性TN的鉴别也具有重要临床意义。

参考文献:

- [1]赖晓英,欧阳平,朱宏,等.甲状腺结节检出情况及影响因素:10年309 576例体检人群分析[J].南方医科大学学报,2020,40(2):268-273.
- [2]Espinosa De Ycaza AE,Lowe KM,Dean DS,et al.Risk of Malignancy in Thyroid Nodules with Non-Diagnostic Fine-Needle Aspiration: A Retrospective Cohort Study [J].Thyroid,2016,26(11):1598-1604.
- [3]Siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistic,2018 [J].CA Cancer J Clin,2018,68(1):7-30.

- [4]Bouillon R,Marcocci C,Carmeliet C,et al.Skeletal and Extrasketal Actions of Vitamin D:Current Evidence and Outstanding Questions[J].Endocr Rev,2019,40(4):1109-1151.
- [5]Horvath E,Majlis S,Rossi R,et al.An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management[J].J Clin Endocrinol Metab,2009,94(5):1748-1751.
- [6]Mondul AM,Weinstein SJ,Layne TM,et al.Vitamin D and cancer risk and mortality:state of the science, gaps,and challenges [J].Epidemiol Rev,2017,39(1):28-48.
- [7]Jee SM,Shin EA.Exploring vitamin D metabolism and function in cancer[J].Exp Mol Med,2018,50(4):20.
- [8]Bartonkova I,Kallay E,Dvorak Z.Effects of human an interleukins in the transgenic gene reporter cell lines IZ-VDRE and IZ-CYP24 designed to assess the transcriptional activity of vitamin D receptor[J].PLoS One,2018,13(2):e0193655.
- [9]Hu MJ,Zhang Q,Liang L,et al.Association between vitamin D deficiency and risk of thyroid cancer:a case-control study and a meta-analysis[J].J Endocrinol Invest,2018,41(10):1199-1210.
- [10]Du X,Liu Y,Zhao C,et al.Changes of serum 25(OH)D₃ and IGF-1 levels in patients with thyroid nodules[J].BMC Endocrine Disorders,2019,19(1):48.
- [11]Chen WQ,Zheng RS,Baade PD,et al.Cancer statistics in China,2015[J].CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [12]中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会(CATO).甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识 (2017 版)[J].中国肿瘤临床,2018,45(1):7-13.
- [13]梅艳,王乔,赵力威,等.TSH 抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者免疫功能及骨代谢的影响 [J].重庆医学,2021,50(8):1381-1384.
- [14]方高洁,刘秀萍,胡恒贵,等.血清 Tg-Ab、TPO-Ab、Tg 水平与甲状腺结节恶性病变的相关性及临床意义[J].解放军预防医学杂志,2019,37(6):142-143.
- [15]朱海清,张金革,帅璞,等.抗甲状腺球蛋白抗体与 >2.0 cm 甲状腺结节恶性风险的相关性研究 [J].中华全科医师杂志,2021,20(2):210-215.
- [16]Krysiak R,Szkróbka W,Okopień B.The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status[J].Exp Clin Endocrinol Diabetes,2017,125(4):229-233.
- [17]Vahabi Anaraki P,Aminorroaya A,Amini M,et al.Effect of Vitamin D deficiency treatment on thyroid function and autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [J].J Res Med Sci,2017(22):103.
- [18]夏伟,张春艳,李蓬秋,等.妊娠期桥本甲状腺炎患者 25 维生素 D 水平变化及其影响因素分析[J].中国全科医学,2018,21(36):4476-4479.
- [19]邹冰,王新,孙丽.健康体检人群甲状腺结节患病率及其与代谢性疾病的关系研究[J].中国全科医学,2020,23(19):2423-2428.
- [20]王岚峰,王旭红.北京市通州区老年人甲状腺结节患病情况及相关因素分析[J].中华老年医学杂志,2020,39(9):1077-1081.

收稿日期:2021-06-14;修回日期:2021-07-02

编辑/杜帆