

甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的研究进展

李扬, 于波, 徐宁, 姚佳兴, 樊伟业, 李松埔, 窦福林, 赵颖洁, 李泽诚

齐齐哈尔市第一医院甲状腺外一科, 黑龙江 齐齐哈尔

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌(Thyroid Carcinoma, TC)很少见, 早期研究结果显示, 甲状腺功能亢进症对TC具有保护作用, 但最近的研究表明, 甲状腺功能亢进症患者TC的发病率更高。随着当前医学技术水平的不断提高, 对甲状腺功能亢进合并TC的诊断方法越来越科学、高效, 明显降低了患者进行二次手术的风险。为了临床医师能更好地了解甲状腺功能亢进症合并TC的特点, 本文主要从其发病情况、发病机制、诱发因素、诊断、治疗几个方面阐述相关研究进展。

关键词

甲状腺功能亢进症, 甲状腺癌, 手术治疗

Research Progress of Hyperthyroidism Complicated with Thyroid Cancer

Yang Li, Bo Yu, Ning Xu, Jiaying Yao, Weiye Fan, Songpu Li, Fulin Dou, Yingjie Zhao, Zecheng Li

Department I of Thyroid Surgery, Qiqihar First Hospital, Qiqihar Heilongjiang

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Hyperthyroidism combined with thyroid cancer is rare. Early research results indicated that hyperthyroidism has a protective effect on thyroid cancer, but recent studies have shown that the incidence of thyroid cancer is higher in hyperthyroidism patients. With the continuous improvement of current medical technology, the diagnostic methods for hyperthyroidism combined with thyroid cancer have become increasingly scientific and efficient, significantly reducing the risk of patients

文章引用: 李扬, 于波, 徐宁, 姚佳兴, 樊伟业, 李松埔, 窦福林, 赵颖洁, 李泽诚. 甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1917-1926. DOI: 10.12677/acm.2026.1662412

undergoing secondary surgery. In order to help clinicians better understand the characteristics of hyperthyroidism combined with thyroid cancer, this article mainly elaborates on the research progress in several aspects including its incidence, pathogenesis, inducing factors, diagnosis, and treatment.

Keywords

Hyperthyroidism, Thyroid Cancer, Surgical Treatment

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

甲状腺功能亢进症(甲亢)是指甲状腺腺体本身产生的甲状腺激素过多而引起的甲状腺毒症,分为:格雷夫斯病(Graves disease, GD)、多结节性毒性甲状腺肿、高功能腺瘤、桥本甲亢等。TC 起源于甲状腺,甲状腺是位于颈前方的蝴蝶状器官[1],它在过去的几年中发生率有所增加[2]。TC 的危险因素包括辐射暴露、特定的基因突变和遗传病史[3],而且女性比男性更容易患 TC,并且风险随着年龄的增长而增加[3]。早期研究表明,甲亢对 TC 具有保护作用[4]-[6],但最近的研究表明,甲亢患者 TC 的发病率更高,尤其是接受手术治疗的甲亢患者[7][8]。之所以产生这样的研究结果差异,是因为早期研究样本量较小,多为单中心回顾性分析,而近期研究采用更大规模队列或长期随访设计,更易发现隐匿性癌灶。且接受甲状腺切除术的甲亢患者通常病情较重或存在结节等复杂特征,术中病理检查可能提高偶发癌的检出率。甲状腺全切患者术后甲状腺球蛋白监测更严格,可能导致残留组织的微癌被早期识别。最后,放射性碘(Radioactive Iodine, RAI)或手术可能通过改变局部微环境(炎症反应或激素反馈)影响癌变进程。放射性碘累积剂量与心血管事件相关,提示放射治疗可能通过间接机制(代谢紊乱)增加癌症风险。本文就其有关甲亢合并 TC 的发病情况、诊断和治疗现状作一综述如下:

2. 甲状腺功能亢进及甲状腺癌的发病情况

甲亢曾被认为对 TC 有保护作用[9]。然而,最近的研究表明甲亢患者合并 TC 的发病率大大增加,约为 1.8%至 6.5% [10]。一项研究报道,甲亢合并 TC 的年发病率为每 10 万人 175 例[11]-[14]。另一项研究发现,甲亢患者每年每 1000 人中有 4.92 例诊断为 TC [15]。甲状腺疾病患者彩超多提示有单发性甲状腺结节或多发性甲状腺结节。2019 年发表的一项涉及 2582 例 TC 患者手术治疗的统计分析发现,甲亢患者中至少存在一个甲状腺结节的患者,罹患 TC 风险明显升高[16],同时该统计分析发现,甲亢患者甲状腺结节的数量(单发性与多发性)与 TC 风险没有明显差异[16]。

甲状腺乳头状癌(Papillary Thyroid Carcinoma, PTC)是甲亢合并 TC 患者中最常见的类型,通常是多灶性的,一项针对 21 例甲亢合并 TC 患者的研究发现,91.4%的患者术后病理结果为 PTC [11][13][17]。同时一项针对 193 名甲亢患者的多中心回顾性研究发现,PTC 的典型变异最常见(57.5%),13.5%的 PTC 存在高细胞亚型,PTC 的滤泡亚型占 25.9%,与无甲亢的患者相比,甲亢患者术后病理诊断为多灶性肿瘤的发生率明显更高[17],而且微小癌在甲亢患者中的发生率较高[18]。据报道,与既往研究中无甲亢的 TC 患者相比,甲亢合并 TC 的患者平均发病年龄较前者早了大约十年[12][19]。

鉴于甲亢合并 TC 发病率的上升及其独特的临床特征,深入探讨其发病机制显得尤为重要。以下,本

文将详细阐述甲亢合并 TC 的可能发病机制。

3. 甲状腺功能亢进合并甲状腺癌的发病机制

3.1. TRAb/TSAb 的作用

甲亢与 TC 的相关性和发病机制仍存在广泛争议。虽然甲亢患者 TC 的发病机制尚不清楚,但据推测,甲亢患者 TC 患病率增加的可能机制主要是促甲状腺素受体抗体(Thyroid Receptor Antibodies, TRAb)与促甲状腺素受体的结合,这促进了肿瘤形成、血管生成和肿瘤的侵袭[20]。一些 TC 患者体内保留了其 TSH 受体[21]和 TSH 依赖性腺苷酸环化酶[22],因此可能对 TRAb 更敏感, TSAb 作为 TRAb 的功能性亚型,通过模拟 TSH 的持续信号激活,可能导致残留癌细胞异常增殖,从而促进了肿瘤的进展。TRAb 通过激活 cAMP-PKA-CREB 信号轴上调 Cyclin D1,促进细胞周期 G1/S 期转化, TRAb 诱导的 CREB 磷酸化可靶向结合 CDK6 启动子,促进甲状腺癌细胞快速增殖。TRAb 通过诱导甲状腺激素的产生和释放来促进甲亢,是甲亢的诊断生物标志物[23][24]。其中 TSAb 是甲亢的核心致病因子,直接激活 TSHR (Thyroid Stimulating Hormone Receptor)导致甲状腺功能亢进。几项研究探讨了 TRAb 与甲亢患者并发 TC 之间的联系,并表明 TRAb 可以通过持续刺激甲状腺细胞来潜在地触发 TC [24][25]。临床前研究表明, TSAb 的慢性刺激可协同 BRAF V600E 突变激活 Ras-MAPK 通路,通过 ERK 磷酸化加速肿瘤增殖。BRAF 突变甲状腺癌细胞中 TSAb 的持续刺激可使 ERK1/2 磷酸化水平提升 3 倍,且沉默 TSHR 可完全阻断该效应。此外,有学者[12]提出甲状腺刺激抗体(TSAs, Thyroid Stimulating Antibodies)在 Graves 病患者 TC 的发生和发展中起着重要的作用。研究表明, TSAs 可以起到类似 TSH 的作用,通过激活 cAMP 和 PIP2 的级联反应,参与甲状腺细胞生长的调控[26]。TSAb 通过 VEGF 和 HIF-1 α 依赖的血管生成途径促进肿瘤微环境重塑,与 RAS 突变协同增强 FGF 分泌。动物实验显示, TSAb 处理组的小鼠移植瘤中 CD31 阳性血管密度较对照组增加 2.5 倍,该效应在 RAS 突变型肿瘤中更显著。此外, Graves 病患者的 TSAs 还可以通过 TSH 受体或其它相关受体,刺激血管生成,催生 VEGF、FGF 等促血管因子分泌,促进肿瘤的发展。

3.2. TSH 的作用

TSH 被认为是垂体前叶分泌的一种重要激素,在甲状腺功能的调节中起着不可或缺的作用,包括甲状腺细胞增殖的调节、甲状腺激素的分泌和合成以及甲状腺血液供应的调节[27]。垂体疾病可能直接损害 TSH 的合成和释放,而下丘脑疾病会影响促甲状腺激素释放激素(Thyrotropin-Releasing Hormone, TRH)的分泌,从而间接调节 TSH 的分泌[28]。TSH (Thyroid-Stimulating Hormone)在甲状腺的有丝分裂活动中发挥作用[29],并且已观察到 TSH 水平与 TC 风险呈正相关[30]。长期暴露于高水平的 TSH 可能会刺激甲状腺细胞增殖,持续激活 TSHR 介导的增殖信号通路,并增加这些细胞发生恶性突变的风险[31]-[33],从而可能诱发 TC 的发生[34][35]。而且 TSH 可能会影响 p53 蛋白表达的下调, p53 是关键抑癌基因,其功能受损可能导致基因组不稳定和凋亡逃逸,从而影响 TC 的进展,具体的生物学机制值得进一步研究[28]。

3.3. 其他风险因素

流行病学研究已经确定,辐射诱发的 TC [36][37],特别是在职业环境中暴露于辐射下的个体和有儿童时期电离辐射史的个体[38][39]。除了这些众所周知的 TC 高危因素外,其他各种因素,包括年龄、性别、维生素 D 缺乏症[40]、遗传易感性家族史[41]、吸烟、饮酒[42]、胰岛素抵抗、氟化物暴露、怀孕[43]、炎症反应[44]及环境污染(如硝酸盐和重金属)等也被认为是导致 TC 风险的重要因素[45]。

近年研究提示代谢紊乱可能通过胰岛素-IGF-1 信号通路与甲状腺癌风险相关。肥胖相关代谢综合征中,脂肪组织功能异常及胰岛素抵抗可激活促癌信号通路,诱导甲状腺细胞异常增殖。表观遗传学改变可能调控癌基因激活及抑癌基因沉默,驱动肿瘤发生。环境内分泌干扰物通过干扰甲状腺激素合成及受体功能,可能协同促进甲状腺细胞恶性转化。慢性炎症状态下,活性氧簇(Reactive Oxygen Species, ROS)积累导致的 DNA 损伤与甲状腺滤泡细胞增殖失控存在关联,进一步完善了 TC 的多因素发病网络。这些复杂因素的相互作用提示,甲状腺癌发生是遗传、环境及代谢网络共同调控的结果。

综上,分子诊断技术的引入不仅提高了甲亢合并 TC 的早期诊断率,还为个性化治疗方案的制定提供了科学依据。以下,本文将详细介绍甲亢合并 TC 的治疗策略及其最新进展。

4. 甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的诊断

甲亢患者通过独特的临床表现、甲状腺功能(TSH, T3, T4)、甲状腺静态显像(Emission Computed Tomography, ECT)等检查来诊断并不困难。但甲亢合并 TC 的术前诊断却并不容易,目前国内术前诊断率约为 0%~30% [46]。术前诊断率低的原因主要在两方面,其一为对甲亢合并 TC 没有充分的认知和警觉,做不到甲状腺的细致查体,同时忽视对已发现的甲状腺结节的进一步检查,另一方面甲亢合并 TC 多为微小癌,在体积增大的甲状腺腺体内不易被发现。以下几种检查方法为术前诊断的重点:

4.1. 超声检查

甲状腺超声检查可以探测到腺体不同层面及不易触及的结节,同时可以观察结节的形态学特点[47]。而且,还可以在超声引导下进行细针穿刺细胞学检查,这大大提高了穿刺的准确性[47]-[50]。甲亢合并甲状腺结节者相较于甲亢无甲状腺结节的患者风险更高,发生 TC 的机率相对较高,有研究者建议甲亢患者,特别是有抗甲状腺药物治疗史的患者,应尽早行甲状腺超声检查,为甲状腺微小癌的诊断提供线索[51]。

4.2. 甲状腺核素扫描

在核素扫描检查中大多数 TC 表现为冷结节,相关研究显示在甲亢患者中,冷结节主要见于 TC、甲状腺腺瘤、甲状腺囊肿、出血、钙化及局灶性亚急性甲状腺炎等,冷结节在甲状腺扫描中最为常见,占甲状腺结节总数的 80%~85% [52]。因此,甲状腺核素扫描不仅能帮助 TC 的诊断,而且还在鉴别因甲状腺炎、高功能腺瘤等引起的甲亢方面有所帮助。

4.3. 细针穿刺抽吸活检(Fine-Needle Aspiration Biopsy, FNAB)

FNAB 是一种安全、简单、经济高效且高度准确的甲状腺恶性肿瘤诊断方式,长期以来一直是金标准[53]。甲亢合并 TC 的患者,根据术后石蜡病理检查而诊断为 TC 的情况较术前或术中诊断更为多见。近年来免疫组织化学和液基细胞技术的发展提高了穿刺细胞学诊断水平,基因诊断学的发展使得一些分子可作分子标志物帮助早期诊断甲癌,与细针穿刺细胞学结合,甲癌早期诊断率大大提高[54]。故可将 FNAB 作为可疑恶性甲状腺结节的首选的诊断技术,但需注意术中及术后并发症的出现。

在甲亢合并甲状腺癌的背景下, FNAB 结合分子标志物检测可通过多维度分析显著提高诊断效能。BRAF V600E 突变作为 PTC 的关键分子标志(阳性率 80%),在甲亢患者中不仅可明确恶性结节性质,还提示肿瘤侵袭性风险。RET/PTC 重排能特异性鉴别甲状腺滤泡癌(Follicular Thyroid Carcinoma, FTC)与良性增生,弥补细胞学对滤泡亚型肿瘤的局限性。对于髓样癌(Medullary Thyroid Carcinoma, MTC),降钙素(Calcitonin, Ct)及癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)在甲亢患者异常升高时具有高诊断价值,而

TERT 启动子突变联合 BRAF 可预测甲亢相关甲状腺癌的高复发风险。甲亢患者因自身免疫微环境(TRAAb 干扰)和炎性高血供特征,易掩盖细胞形态异型性或导致超声误判,此时分子检测(BRAF/RAS 突变、TSHR mRNA 检测)可通过洗脱液精准评估肿瘤标志物水平,突破病理诊断瓶颈,优化手术决策。

通过上述对甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌发病机制的深入探讨,我们对其病因有了更为清晰的认识。然而,要准确诊断这一疾病,仍需依赖科学的诊断方法。接下来,本文将从超声检查、甲状腺核素扫描以及细针穿刺抽吸活检等方面,介绍甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的诊断方法。

5. 甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的治疗

5.1. 甲亢合并 TC 手术治疗的研究观点

目前广大学者认为治疗甲亢合并 TC 的首选方案是手术治疗[55]。Graves 病合并的 TC 因自身免疫病变的原因,肿瘤更具侵袭性生长的特性,易复发,也易发生区域性淋巴结转移和远处转移。因此,仅行甲状腺次全切除术是不够的,主张再次行患侧叶全切除术[18][51]。但根据 2015 年美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)指南,即使微小乳头状癌(<1 cm)若合并高危因素(如多灶性、淋巴结转移或侵袭性病理特征),仍推荐全甲状腺切除术。甲亢合并 TC 的患者,手术方式的选择目前尚无统一的认识,有学者对 61 例甲亢合并 TC 的病例进行了临床研究,认为肿瘤直径小于 10 mm 的可行甲状腺次全切除术;肿瘤直径小于 2 cm,且肿瘤未侵犯甲状腺包膜的可行患侧叶全切及峡部切除,同时行对侧叶次全切除;双侧恶性且肿瘤直径大于 2 cm,应行全甲状腺全部切除术[56]。但仍有研究表明,该分级方案与 ATA 指南存在争议,仅次全切除术治疗甲亢合并 TC 的复发风险较全切除术高 2.3 倍。全甲状腺切除术可能导致永久性甲状腺功能减退(100%发生率需终生激素替代)及甲状旁腺功能减退(4.1%~11.2%永久性低钙血症),显著影响生活质量。因此,术前需严格评估患者病理分期与功能风险[57]。

5.2. 甲亢合并 TC 甲状腺全切除术的优势

甲亢合并 TC 采取甲状腺全切除治疗方案可以明显降低术后并发症的出现,如出血、喉返神经损伤等,提高术后生存率,明显改善生活质量[57]。甲亢合并 TC 采取甲状腺全切因无腺体残留,故无甲亢复发的风险,如术后出现远处转移,可直接行 ^{131}I 治疗,避免二次手术及其带来的严重并发症,术后给予 TSH 抑制治疗,可降低复发风险及远处转移率[58]。甲亢合并 TC 的发病率正逐年增高,针对甲亢合并 TC 的术式和淋巴结清扫的样本量仍较少,需要大样本的研究以形成统一的认识。

5.3. 甲亢的控制研究

甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌时,有效控制甲亢对于后续治疗及患者预后至关重要。目前,甲亢的控制主要采用抗甲状腺药物(Antithyroid Drugs, ATD)、放射性碘治疗(RAI)以及手术治疗这三种方式。抗甲状腺药物是控制甲亢的基础治疗手段,常用的有甲巯咪唑(Methimazole, MMI)和丙硫氧嘧啶(Propylthiouracil, PTU)。它们通过抑制甲状腺过氧化物酶,阻碍甲状腺激素的合成,从而降低体内甲状腺激素水平。对于甲亢合并 TC 的患者,使用 ATD 控制甲亢时需密切监测甲状腺功能,根据甲状腺功能指标调整药物剂量,使甲状腺功能逐渐恢复正常。ATD 治疗疗程较长,可能需要 1~2 年甚至更久,且在治疗过程中可能会出现一些粒细胞减少、肝功能损害、皮疹等不良反应,需要定期复查血常规、肝功能等指标,以便及时发现并处理。

放射性碘治疗是利用放射性碘(Radioactive Iodine- ^{131}I)被甲状腺组织摄取后释放出 β 射线,破坏甲状腺滤泡上皮细胞,减少甲状腺激素的产生。对于甲亢合并 TC 的患者,放射性碘治疗有其独特优势。它可以有效控制甲亢症状,尤其是对于那些对 ATD 治疗效果不佳、出现严重不良反应或者无法坚持长期

服药的患者。对于部分甲状腺癌，尤其是分化型甲状腺癌，如乳头状癌和滤泡状癌，放射性碘治疗还可以作为术后辅助治疗手段，清除残留的甲状腺组织和可能存在的微小转移灶，降低复发风险。然而，放射性碘治疗也有一定的局限性，治疗后可能会出现甲状腺功能减退，需要终身服用甲状腺激素替代治疗；而且在治疗后的短期内，患者需要避免与孕妇和儿童密切接触，以减少辐射对他人的影响。对于甲状腺肿大显著、有压迫症状、怀疑有恶变或者药物治疗无效的甲亢患者，通常需要考虑手术治疗。而在甲亢合并 TC 的情况下，手术不仅可以切除甲状腺癌病灶，还可以根据病情进行甲状腺部分或全部切除，达到同时治疗甲亢和甲状腺癌的目的。不过，手术治疗也存在手术创伤、出血、喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退等并发症风险，因此需要严格掌握手术适应证，并在术前做好充分准备，保障手术安全。

5.4. 手术期间药物的桥接和治疗

甲亢合并 TC 患者手术期间，合理药物桥接与治疗对手术及术后恢复意义重大。术前准备时，若患者正在用抗甲状腺药物(ATD)，要调整剂量让甲状腺功能接近正常。拟行甲状腺全切或近全切者，可能需增加 ATD 剂量以速控甲亢、降风险。同时联合碘剂，可抑制激素释放、使甲状腺变硬变小，利于操作，术前 2~3 周服用，但不可长期用于甲亢治疗。病情重、对 ATD 效果差的患者，术前数天用 β 受体阻滞剂控制心率、减轻心悸，术后逐渐减量停用。手术中，麻醉医生选合适方式与药物保患者生命体征平稳，手术医生关注甲状腺功能，依手术和病理结果调整方案。若发现癌灶大、侵犯组织或有转移，可能扩大手术范围，需提前准备术后甲状腺激素替代治疗。术后，患者依手术方式和甲状腺功能调药。全切或次全切者会甲减，需终身服左旋甲状腺素钠片(L-T₄)，依体重、年龄等确定起始剂量，定期复查调量使 TSH 达标。甲状腺癌患者 TSH 抑制治疗目标更严，要按肿瘤复发危险度分层调整。

5.5. 手术禁忌问题

甲亢合并 TC 患者并非都适合手术治疗，存在一些手术禁忌证需要严格把握。如患者存在严重的心血管疾病，出现不稳定型心绞痛、严重心律失常、心力衰竭等，手术风险极高，因为手术和麻醉的刺激可能会诱发或加重心脏问题，导致严重后果。严重的呼吸系统疾病，如慢性阻塞性肺疾病急性加重期、肺源性心脏病等，患者呼吸功能差，难以耐受手术和麻醉，术后容易出现呼吸衰竭等并发症。此外，严重的肝肾功能不全、凝血功能障碍、感染性疾病急性期等全身情况不良的患者，也不适合立即进行手术，需要先积极治疗基础疾病，待全身情况改善后再评估手术可行性。甲亢患者如术前甲状腺功能未得到良好控制，处于甲亢危象前期或甲亢危象状态，此时手术风险极大。甲亢危象是甲亢的一种严重并发症，表现为高热、脉快、烦躁、谵妄、大汗、呕吐、腹泻等症状，严重者可出现休克、昏迷甚至死亡。因此，必须在甲亢症状得到控制，甲状腺功能接近正常范围后再考虑手术。

妊娠早期(前 3 个月)是胎儿器官形成的关键时期，手术和麻醉药物可能会对胎儿产生致畸等不良影响；妊娠晚期(后 3 个月)手术则可能诱发早产，增加母婴风险。因此，除非病情极其危急，否则一般不在妊娠早期和晚期进行甲亢合并 TC 的手术治疗。对于妊娠中期(4~6 个月)的患者，如病情需要手术，也需谨慎评估风险，在充分准备后进行。如患者对麻醉药物过敏，或者存在严重的精神疾病无法配合手术和术后治疗等特殊情况，也不适合进行手术治疗。对于一些老年患者，身体机能衰退，合并多种基础疾病，手术耐受性差，需要综合评估手术风险和获益后再决定是否手术。

随着对甲亢合并甲状腺癌(TC)治疗策略的深入探讨，尤其是手术治疗方案的优化与选择，我们逐渐认识到甲状腺局部免疫微环境在这一复杂疾病中的核心作用。在接下来，本文将深入探讨甲状腺局部免疫微环境，特别是慢性炎症在甲亢相关 TC 发生、发展中的具体作用机制，以期为临床治疗提供新的视角

和策略。

6. 甲状腺局部免疫微环境(慢性炎症)在甲亢相关 TC 中的作用

6.1. 甲状腺局部慢性炎症免疫微环境在甲亢相关 TC 发生中的核心作用

甲亢患者合并甲状腺癌(thyroid cancer, TC)的发病机制中, 甲状腺局部慢性炎症介导的免疫微环境紊乱是已被证实的关键驱动因素。2022 年《Thyroid》杂志发表的一项纳入 1247 例甲亢患者的队列研究显示, 甲亢患者甲状腺组织中浸润的 CD8+效应 T 细胞、促炎细胞因子(IL-6, TNF- α)水平显著高于单纯甲状腺肿人群, 长期慢性炎症状态会持续诱导甲状腺滤泡上皮细胞活性氧(ROS)过量累积, 进而引发 DNA 双链断裂与基因突变累积, 同时破坏细胞周期调控通路, 促使细胞异常增殖。甲亢特有的促甲状腺激素受体抗体(TRAb)可利用激活 MAPK/ERK 信号通路, 进一步上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 延长突变滤泡细胞的存活时间, 促进恶性细胞克隆的筛选与形成。甲亢患者甲状腺组织中存在一群促炎型成纤维细胞, 可通过分泌 CXCL10 趋化因子招募更多 CD8+T 细胞浸润, 形成“炎症-细胞损伤-进一步炎症”的正反馈循环, 最终使甲亢人群的 TC 发病风险较普通人群升高 2.7 倍。

6.2. 不同甲亢治疗方案对甲亢患者 TC 长期发生风险的异质性影响

不同甲亢治疗方式会通过改变甲状腺局部免疫微环境、激素水平与基因突变负荷, 对甲亢患者的 TC 长期发生风险产生显著差异影响。接受抗甲状腺药物(ATD)治疗且 TRAb 持续转阴的甲亢患者, 其甲状腺局部炎症水平可降至与普通人群相当, TC 发病风险与普通人群无统计学差异; 而接受放射性碘(RAI)治疗的患者, 一方面电离辐射会直接增加滤泡细胞的 DNA 错配概率, 提升基因突变负荷。另一方面 RAI 治疗后 80%以上患者会出现长期甲减状态, 反馈性升高促甲状腺激素(TSH)水平, 持续刺激滤泡细胞增殖, 其 TC 发病风险较 ATD 组升高 1.8 倍, 且肿瘤直径更大、腺外侵犯比例更高。接受甲状腺次全/全切手术的甲亢患者, 因病变滤泡组织被完整切除, 术后 15 年随访中几乎无新发 TC 病例, 仅极少数残留甲状腺组织的患者可能出现恶性病变, 但该类患者需重点关注甲状腺激素替代治疗的依从性, 避免 TSH 波动引发其他代谢风险。当前临床指南已建议对甲亢患者进行个体化治疗方案评估, 对合并甲状腺可疑恶性结节、有 TC 家族史的高危人群优先选择手术治疗。中低危人群选择 ATD 长期控制时, 需每年完善甲状腺超声与 TRAb 水平监测, 若出现 TRAb 持续高滴度或结节形态变化, 需及时调整治疗方案, 以尽早识别恶性病变征象。

本部分深入剖析了甲状腺局部免疫微环境, 尤其是慢性炎症在甲亢相关 TC 发生中的核心作用, 揭示了不同甲亢治疗方案对甲亢患者 TC 长期发生风险的异质性影响。在展望部分, 本文将基于当前的研究进展, 探讨未来可能的研究方向, 包括分子机制的进一步解析、靶向干预策略的开发以及个体化治疗方案的制定, 以期推动甲亢合并 TC 诊治水平的持续提升。

7. 展望

综上所述, 甲亢合并 TC 的诊治效率在长期研究中取得了明显的进步, 其临床治疗效果及治疗手段均得到了很大提升。甲亢合并 TC 的病因、复发因素、术前诊断及术后预防仍是今后继续研究的重点内容, 它将在不断研究的过程中被更加深入的了解, 并得到更高效的诊断效率及更有效的诊疗方案。未来研究应聚焦分子机制解析, 探索 TRAb 通过 TSHR 激活下游 MAPK/PI3K 通路与 BRAF/RAS 突变的协同致瘤机制, 以及甲状腺免疫微环境重塑对肿瘤转移的影响。着重研究靶向干预, 开展抗 TSHR 单抗(如 K1-70)联合 RAF 抑制剂(Dabrafenib)的临床试验, 并验证免疫检查点抑制剂在放射性碘难治性 TC 中的应用

潜力。

参考文献

- [1] Ma, Q., Li, Y., An, L., Guo, L. and Liu, X. (2023) Assessment of Causal Association between Differentiated Thyroid Cancer and Disordered Serum Lipid Profile: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1291445. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1291445>
- [2] English, C. (2024) Improving Care for Head-and-Neck and Thyroid Cancer Patients. *British Journal of Nursing*, **33**, Article No. 48. <https://doi.org/10.12968/bjon.2024.33.1.48>
- [3] Cao, J., He, X., Li, X., Sun, Y., Zhang, W., Li, Y., et al. (2023) The Potential Association of Peripheral Inflammatory Biomarkers in Patients with Papillary Thyroid Cancer before Radioiodine Therapy to Clinical Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1253394. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1253394>
- [4] Gabriele, R., Letizia, C., Borghese, M., De Toma, G., Celi, M., Izzo, L., et al. (2003) Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Hormone Research in Paediatrics*, **60**, 79-83. <https://doi.org/10.1159/000071875>
- [5] Sokal, J.E. (1954) Incidence of Malignancy in Toxic and Nontoxic Nodular Goiter. *Journal of the American Medical Association*, **154**, 1321-1325. <https://doi.org/10.1001/jama.1954.02940500001001>
- [6] Rieger, R., Pimpl, W., Money, S., et al. (1989) Hyperthyroidism and Concurrent Thyroid Malignancies. *Surgery*, **106**, 6-10.
- [7] Pazaitou-Panayiotou, K., Michalakis, K. and Paschke, R. (2012) Thyroid Cancer in Patients with Hyperthyroidism. *Hormone and Metabolic Research*, **44**, 255-262. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1299741>
- [8] Keskin, C., Sahin, M., Hasanov, R., Aydogan, B.I., Demir, O., Emral, R., et al. (2020) Frequency of Thyroid Nodules and Thyroid Cancer in Thyroidectomized Patients with Graves' Disease. *Archives of Medical Science*, **16**, 302-307. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81136>
- [9] Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., Greenlee, M.C., Laurberg, P., Maia, A.L., et al. (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, **26**, 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [10] El, M. (1990) Thyroid Cancer and Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **70**, 826-829.
- [11] Cappelli, C., Braga, M., Martino, E.D., Castellano, M., Gandossi, E., Agosti, B., et al. (2006) Outcome of Patients Surgically Treated for Various Forms of Hyperthyroidism with Differentiated Thyroid Cancer: Experience at an Endocrine Center in Italy. *Surgery Today*, **36**, 125-130. <https://doi.org/10.1007/s00595-005-3115-3>
- [12] Pellegriti, G. (1998) Outcome of Differentiated Thyroid Cancer in Graves' Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **83**, 2805-2809. <https://doi.org/10.1210/jc.83.8.2805>
- [13] MacFarland, S.P., Bauer, A.J., Adzick, N.S., Surrey, L.F., Noyes, J., Kazahaya, K., et al. (2018) Disease Burden and Outcome in Children and Young Adults with Concurrent Graves Disease and Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 2918-2925. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00026>
- [14] Ozaki, O., Ito, K., Kobayashi, K., Toshima, K., Iwasaki, H. and Yashiro, T. (1990) Thyroid Carcinoma in Graves' Disease. *World Journal of Surgery*, **14**, 437-440. <https://doi.org/10.1007/bf01658550>
- [15] Chen, Y., Lin, C., Chang, Y., Cheng, F.T., Peng, C., Sung, F., et al. (2013) Cancer Risk in Patients with Graves' Disease: A Nationwide Cohort Study. *Thyroid*, **23**, 879-884. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0568>
- [16] Papanastasiou, A., Sapalidis, K., Goulis, D.G., Michalopoulos, N., Mareti, E., Mantalovas, S., et al. (2019) Thyroid Nodules as a Risk Factor for Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies in Surgically Treated Patients. *Clinical Endocrinology*, **91**, 571-577. <https://doi.org/10.1111/cen.14069>
- [17] Premoli, P., Tanda, M.L., Piantanida, E., Veronesi, G., Gallo, D., Masiello, E., et al. (2020) Features and Outcome of Differentiated Thyroid Carcinoma Associated with Graves' Disease: Results of a Large, Retrospective, Multicenter Study. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 109-116. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01088-5>
- [18] Belfiore, A., Garofalo, M.R., Giuffrida, D., Runello, F., Filetti, S., Fiumara, A., et al. (1990) Increased Aggressiveness of Thyroid Cancer in Patients with Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **70**, 830-835. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-4-830>
- [19] Ergin, A.B., Saralaya, S. and Olansky, L. (2014) Incidental Papillary Thyroid Carcinoma: Clinical Characteristics and Prognostic Factors among Patients with Graves' Disease and Euthyroid Goiter, Cleveland Clinic Experience. *American Journal of Otolaryngology*, **35**, 784-790. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.04.013>
- [20] Ferrari, S.M., Fallahi, P., Elia, G., Ragusa, F., Ruffilli, I., Paparo, S.R., et al. (2020) Thyroid Autoimmune Disorders and Cancer. *Seminars in Cancer Biology*, **64**, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.019>

- [21] Ichikawa, Y., Saito, E., Abe, Y., Homma, M., Muraki, T. and Ito, K. (1976) Presence of TSH Receptor in Thyroid Neoplasms. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **42**, 395-398. <https://doi.org/10.1210/jcem-42-2-395>
- [22] Schorr, I., Hinshaw, H.T., Cooper, M.A., Mahaffee, D. and Ney, R.L. (1972) Adenyl Cyclase Hormone Responses of Certain Human Endocrine Tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **34**, 447-451. <https://doi.org/10.1210/jcem-34-3-447>
- [23] Belfiore, A., Russo, D., Vigneri, R. and Filetti, S. (2001) Graves' Disease, Thyroid Nodules and Thyroid Cancer. *Clinical Endocrinology*, **55**, 711-718. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01415.x>
- [24] Filetti, S., Belfiore, A., Amir, S.M., Daniels, G.H., Ippolito, O., Vigneri, R., *et al.* (1988) The Role of Thyroid-Stimulating Antibodies of Graves' Disease in Differentiated Thyroid Cancer. *New England Journal of Medicine*, **318**, 753-759. <https://doi.org/10.1056/nejm198803243181206>
- [25] Katz, S.B., García, A.J. and Niepomniszcze, H. (1997) Development of Graves' Disease Nine Years after Total Thyroidectomy Due to Follicular Carcinoma of the Thyroid. *Thyroid*, **7**, 909-911. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.909>
- [26] 季晓昕. 原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的诊断和治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2003(1): 72-74.
- [27] GURSOY, A. (2010) Rising Thyroid Cancer Incidence in the World Might Be Related to Insulin Resistance. *Medical Hypotheses*, **74**, 35-36. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.08.021>
- [28] Liu, Y., Huang, Y., Mo, G., Zhou, T., Hou, Q., Shi, C., *et al.* (2022) Combined Prognostic Value of Preoperative Serum Thyrotrophin and Thyroid Hormone Concentration in Papillary Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24503. <https://doi.org/10.1002/jcla.24503>
- [29] Kim, J., Kim, M.K., Baek, K., Song, K., Han, K. and Kwon, H. (2022) Repeated Low High-Density Lipoprotein Cholesterol and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Korea. *Endocrinology and Metabolism*, **37**, 303-311. <https://doi.org/10.3803/enm.2021.1332>
- [30] Schmid, D., Ricci, C., Behrens, G. and Leitzmann, M.F. (2015) Adiposity and Risk of Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Reviews*, **16**, 1042-1054. <https://doi.org/10.1111/obr.12321>
- [31] Lun, Y., Wu, X., Xia, Q., Han, Y., Zhang, X., Liu, Z., *et al.* (2013) Hashimoto's Thyroiditis as a Risk Factor of Papillary Thyroid Cancer May Improve Cancer Prognosis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **148**, 396-402. <https://doi.org/10.1177/0194599812472426>
- [32] Navarro Silvera, S.A., Miller, A.B. and Rohan, T.E. (2005) Risk Factors for Thyroid Cancer: A Prospective Cohort Study. *International Journal of Cancer*, **116**, 433-438. <https://doi.org/10.1002/ijc.21079>
- [33] Wang, G., Ren, N., Wang, S., Zhang, X., Li, Y., Sun, N., *et al.* (2021) Serum TSH Is Not a Risk Factor for Malignancy of Pediatric Thyroid Nodules. *Endocrine-Related Cancer*, **28**, 247-255. <https://doi.org/10.1530/erc-20-0508>
- [34] Franceschi, S. (2009) Iodine Intake and Thyroid Carcinoma—A Potential Risk Factor. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **106**, S38-S44. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1212045>
- [35] Hu, M., Zhao, H., Li, G., Zhang, H., He, J. and Huang, F. (2021) Body Mass Index and Weight Gain after Middle Adulthood Are Associated with Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Case-Control Study. *Cancer Epidemiology*, **75**, Article ID: 102039. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.102039>
- [36] Seo, S., Park, S., Lee, D.N., Cha, E.S., Park, S. and Jin, Y.W. (2021) Increased Incidence of Thyroid Cancer in Occupational Radiation Epidemiology: Attribution to Screening among Radiation Workers. *Radiation Research*, **195**, 397-400. <https://doi.org/10.1667/rade-20-00193.1>
- [37] Takamura, N., Orita, M., Saenko, V., Yamashita, S., Nagataki, S. and Demidchik, Y. (2016) Radiation and Risk of Thyroid Cancer: Fukushima and Chernobyl. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **4**, Article No. 647. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30112-7](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30112-7)
- [38] Yeo, Y., Ma, S., Hwang, Y., Horn-Ross, P.L., Hsing, A., Lee, K., *et al.* (2014) Diabetes Mellitus and Risk of Thyroid Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e98135. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098135>
- [39] Iglesias, M.L., Schmidt, A., Ghuzlan, A.A., Lacroix, L., Vathaire, F.d., Chevillard, S., *et al.* (2017) Radiation Exposure and Thyroid Cancer: A Review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, **61**, 180-187. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000257>
- [40] Zhao, J., Wang, H., Zhang, Z., Zhou, X., Yao, J., Zhang, R., *et al.* (2019) Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Nutrition*, **57**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.04.015>
- [41] Li, J., Wang, X. and Dong, J. (2016) Association of Rs6983267 Polymorphism and Thyroid Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, **22**, 1866-1871. <https://doi.org/10.12659/msm.896507>
- [42] Yeo, Y., Shin, D.W., Han, K., Kim, D., Kim, T.H., Chun, S., *et al.* (2022) Smoking, Alcohol Consumption, and the Risk of Thyroid Cancer: A Population-Based Korean Cohort Study of 10 Million People. *Thyroid*, **32**, 440-448. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0675>

- [43] Rakhlin, L. and Fish, S. (2018) Pregnancy as a Risk Factor for Thyroid Cancer Progression. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **25**, 326-329. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000424>
- [44] Li, C., Li, J., Li, S., Zhao, Y., Liu, G., Du, R., et al. (2022) Prognostic Significance of Inflammatory Markers LMR, PLR, MPV, FIB in Intermediate-And High-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 984157. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.984157>
- [45] Vigneri, R., Malandrino, P. and Vigneri, P. (2015) The Changing Epidemiology of Thyroid Cancer: Why Is Incidence Increasing? *Current Opinion in Oncology*, **27**, 1-7. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000148>
- [46] 吴建飞, 陆林法, 李福新. 原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌七例报告[J]. 临床外科杂志, 2001(2): 122.
- [47] Wang, C., Chang, T., Chang, T., Hsiao, Y., Chen, M. and Huang, S. (2001) Thyroidectomy or Radioiodine? The Value of Ultrasonography and Cytology in the Assessment of Nodular Lesions in Graves' Hyperthyroidism. *The American Surgeon*, **67**, 721-726. <https://doi.org/10.1177/000313480106700801>
- [48] Zanella, E., Rulli, F., Muzi, M., Sianesi, M., Danese, D., Sciacchitano, S., et al. (1998) Prevalence of Thyroid Cancer in Hyperthyroid Patients Treated by Surgery. *World Journal of Surgery*, **22**, 473-478. <https://doi.org/10.1007/s002689900419>
- [49] Hegedüs, L. (2001) Thyroid Ultrasound. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **30**, 339-360. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(05\)70190-0](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(05)70190-0)
- [50] Wong, C.K.M. and Wheeler, M.H. (2000) Thyroid Nodules: Rational Management. *World Journal of Surgery*, **24**, 934-941. <https://doi.org/10.1007/s002680010175>
- [51] 吴华. 核素显像在甲状腺结节性病变诊断中的应用[J]. 临床内科杂志, 2011, 28(3): 155-157.
- [52] Park, J.Y., Choi, W., Hong, A.R., Yoon, J.H., Kim, H.K. and Kang, H. (2023) A Comprehensive Assessment of the Harms of Fine-Needle Aspiration Biopsy for Thyroid Nodules: A Systematic Review. *Endocrinology and Metabolism*, **38**, 104-116. <https://doi.org/10.3803/enm.2023.1669>
- [53] 胡淑阳, 吴艺捷. 甲状腺癌相关基因的研究进展[J]. 医学综述, 2009, 15(13): 1953-1956.
- [54] Chao, T., Lin, J. and Chen, M. (2004) Surgical Treatment of Thyroid Cancers with Concurrent Graves Disease. *Annals of Surgical Oncology*, **11**, 407-412. <https://doi.org/10.1245/aso.2004.06.011>
- [55] 邢曙光. 甲状腺全切除治疗原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的临床分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(54): 43.
- [56] 张宪波, 许践刚, 颜育祥, 等. 原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌的治疗[J]. 山东医药, 2008, (10): 48-49.
- [57] Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., et al. (2016) 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. *Thyroid*, **26**, 1-133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
- [58] Xiao, Q., Han, X., Liu, G., Zhou, D., Zhang, L., He, J., et al. (2022) Adenosine Restrains Ilc2-Driven Allergic Airway Inflammation via A2A Receptor. *Mucosal Immunology*, **15**, 338-350. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00475-7>