

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.16.024

文章编号: 1005-8982 (2018) 16-0117-05

自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌关系的 Meta 分析

曾斌, 刘瑛, 沈方媛, 吴慧, 印国兵

(重庆医科大学附属第二医院 乳甲胰外科, 重庆 400010)

摘要: 目的 通过收集整理相关数据明确自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌关系。**方法** 通过计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、Embase、谷歌学术等英文数据库, 检索时间截至 2017 年 5 月 15 日有关自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌相关的文献, 提取相关数据并用 Stata 12.0 软件进行统计分析。**结果** 共纳入 9 篇横断面研究(累计样本量 1 325 例), 经 Meta 分析, 显示甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体 (TGAb) 对乳腺癌的作用合并效应 $\hat{OR}$ 值分别为 2.66 (95%CI: 1.93, 3.68)、2.30 (95%CI: 1.67, 3.18), 差异有统计学意义。**结论** 乳腺癌患者中血清 TPOAb 和 TGAb 高于健康者。

关键词: 甲状腺过氧化物酶抗体; 甲状腺球蛋白抗体; 乳腺癌; Meta 分析

中图分类号: R737.9; R581.4; R730.231

文献标识码: A

A Meta analysis on relationship between autoimmune thyroiditis and breast cancer

Bin Zeng, Ying Liu, Fang-yuan Shen, Hui Wu, Guo-bing Yin

(Department of Breast, Thyroid and Pancreatic Surgery, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To summarize and analyze the available data on relationship between autoimmune thyroiditis and breast cancer. **Methods** The relevant studies were collected by searching databases of PubMed, Cochrane Library, Embase and Google Scholar up to May 15, 2017. The relevant data were extracted and the statistical analyses were conducted by Stata 12.0 software. **Results** Of 3,059 identified studies, 9 were eligible and were included in our analyses (including 1,325 participants). There was a significant evidence of an increased risk of breast cancer in the patients with autoimmune thyroiditis [for thyroid peroxidase antibody, $\hat{OR} = 2.66$, 95% CI (1.93, 3.68); for thyroglobulin antibody, $\hat{OR} = 2.30$, 95% CI (1.67, 3.18)]. **Conclusions** The present results indicated that the serum levels of thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody are significantly higher in patients with breast cancer than in healthy controls.

Keywords: thyroperoxidase antibody; thyroglobulin antibody; breast cancer; Meta analysis

乳腺癌是一种激素依赖性恶性肿瘤^[1], 是全世界女性最常见的恶性肿瘤之一^[2], 近年来, 中国女性乳腺癌发病率呈上升趋势^[3]。甲状腺疾病也是临床常见疾病^[4], 且女性更常见^[5-6], 研究指出多种甲状腺疾病与乳腺癌存在关系^[7-9], 而关于自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌的关系一直存在争议^[10-12], 一些学者认为甲

状腺自身抗体会增加乳腺癌发生风险^[13], 然而一些学者则认为甲状腺自身抗体是乳腺癌的保护因素^[4]。而甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 是自身免疫性甲状腺炎诊断的标准, 因此本研究通过检索自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌相关性的

收稿日期: 2017-06-22

[通信作者] 印国兵, E-mail: 285243608@qq.com; Tel: 023-63693551

文献, 进行系统评价和 Meta 分析以期获得自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌相关性的证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

使用“thyroid disease”“thyroid function test”“autoimmune thyroiditis”“thyroperoxidase antibodies”“thyroglobulin antibodies”“breast cancer”“breast neoplasm”“breast carcinoma”为检索词, 采用主题词、关键词与自由词相结合的方式, 不限制文章语言在 Pubmed、Embase、Cochrane 图书馆、谷歌学术等数据库进行相关文献搜索, 并同时查阅检出文献的参考文献作为补充, 检索时间从各数据库建库至 2017 年 5 月 15 日。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型: 临床对照实验, 包含临床随机对照实验及临床非随机对照实验; ②受试对象: 女性乳腺癌患者作为病例组, 未患甲状腺及乳腺相关疾病的健康女性作为对照组, 不限制国籍, 地域, 肿瘤分期等; ③研究指标: 通过甲状腺功能、病理学等相关检查明确受试者甲状腺自身抗体情况; ④各研究统计学方法正确, 且能提供甲状腺自身抗体与乳腺癌关系的统计指标或者可以根据提供的数据算出。

1.2.2 文献排除标准 ①纳入文献未设置对照组; ②统计学方法错误或数据前后矛盾; ③不能提取相关数据。

1.3 数据提取

严格按照纳入排除标准对数据进行提取, 2 位独立研究者数据提取吻合度为 95.3%, 随后由其他作者进行验证, 当出现争议时由第 3 位研究者进行裁决, 提取的相关信息包括: 第一作者, 发表时间, 对照组及病例组的人数等。

1.4 文献质量评价

采用美国卫生保健质量和研究机构 (Agency for Health Care Research and Quality, AHRQ) 推荐的横断面研究文献质量评价表对纳入文献进行质量评价, 该表由 11 个条目组成, 分别用“是”“否”“不清楚”衡量, 回答“是”得 1 分, 回答“不清楚”或“否”得 0 分。文章质量评定如下: 低质量 = 0 ~ 3, 中等质量 4 ~ 7, 高质量 = 8 ~ 11^[14]。

1.5 统计学方法

数据分析采用 Stata 12.0 统计软件, 随机效应

模型计算总的比值比 (odds ratio, OR)、95% 可信区间 (confidence interval, CI) 来评价甲状腺自身抗体与乳腺癌相关风险。各研究间的异质性采用 Q 检验和 I^2 检验, 并用 P 值及 I^2 衡量异质性大小。若 $P > 0.1$ 或 $I^2 \leq 50\%$, 则无明显异质性, 采用固定效应模型合并数据; 若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$, 则认为多个研究结果之间有异质性, 采用随机效应模型合并数据, 并采用敏感性分析和亚组分析等分析异质性来源。Begg's 和 Egger's 检测发表偏移, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选及特征

按照既定的检索式, 共检索到 3 059 篇相关文章, 排除自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌无关的文章 3 037 篇, 通读全文 22 篇, 其中动物研究文章 2 篇, 综述 3 篇文章, 无 TPOAb 或 TGAb 相关数据文章 8 篇, 因此最终纳入 9 篇横断面研究文章 (见图 1), 其中与 TPOAb 有关文章 8 篇, 与 TGAb 有关文章 7 篇。纳入文献的主要特征见表 1。

2.2 TPOAb 与乳腺癌关系的 Meta 分析结果

纳入 8 篇文章 (累计样本量 1 209 例) 分析 TPOAb 与乳腺癌的关系, Meta 分析总效应结果表明: $I^2 = 36.10\%$, 表明各研究间无异质性, $P = 0.14$, 表明文献质量对合并结果不产生影响, 采用固定效应模型。合并后总的 $OR = 2.66$ (95%CI: 1.93, 3.68), 表明 TPOAb 阳性者患乳腺癌的危险是甲状腺功能正常者的 2.66 倍, 差异有统计学意义 ($Z = 5.920$, $P = 0.000$); 亚组分析结果也表明欧洲及亚洲乳腺癌患者血清 TPOAb 高于健康人群, 差异有统计学意义, 且异质性均较小。见图 2。

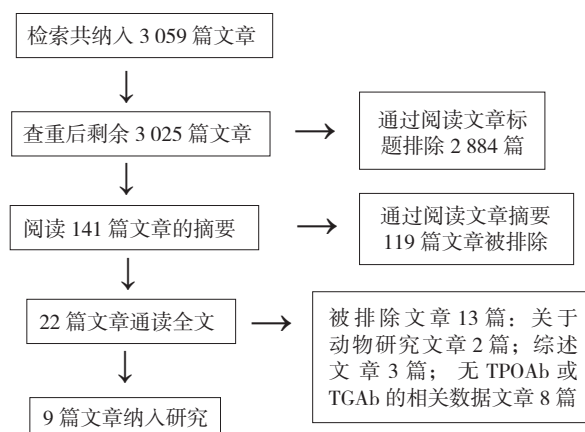


图 1 文献检索流程及结果

表 1 纳入文献的基本特征

作者	地域	发表年份	病例组	对照组	纳入指标	文献质量评分
SARAIVA ^[15]	亚洲	2005	26	22	TPOAb	8
VALIZADEH ^[16]	亚洲	2015	41	38	TPOAb	7
GRANI ^[13]	欧洲	2012	190	190	TPOAb, TGAb	9
GIANI ^[17]	欧洲	1996	102	100	TPOAb, TGAb	8
JISKRA ^[18]	欧洲	2004	66	49	TPOAb, TGAb	7
GIUSTARINI ^[19]	欧洲	2006	36	100	TPOAb, TGAb	7
JISKRA ^[20]	欧洲	2007	84	49	TPOAb, TGAb	7
DITSCH ^[21]	欧洲	2010	78	38	TPOAb, TGAb	9
RASMUSSEN ^[22]	欧洲	1987	58	58	TGAb	8

2.3 TGAAb 与乳腺癌关系的 Meta 分析结果

纳入 7 篇文章 (累计样本 1 198 例) 分析 TGAAb 与乳腺癌的关系, Meta 分析结果表明 : $I^2=4.70%$, 表明各研究间无异质性, $P=0.39$, 表明文献质量对合并结果不产生影响, 采用固定效应模型。合并后的 $OR=2.30$ (95%CI : 1.67, 3.18), 表明 TGAAb 阳性者患乳腺癌的危险是甲状腺功能正常者的 2.30 倍, 差异有

统计学意义 ($Z=5.070, P=0.000$), 见图 3。

2.4 敏感性分析及发表偏移

采用敏感性分析单个研究对总体效应的影响, 结果表明纳入研究中单个研究对总体效应未产生影响。Begg's 和 Egger's 检测文章发表偏移, 结果表明两者差异无统计学意义, 纳入研究没有明显发表偏移, 可信度较高, 见表 2。

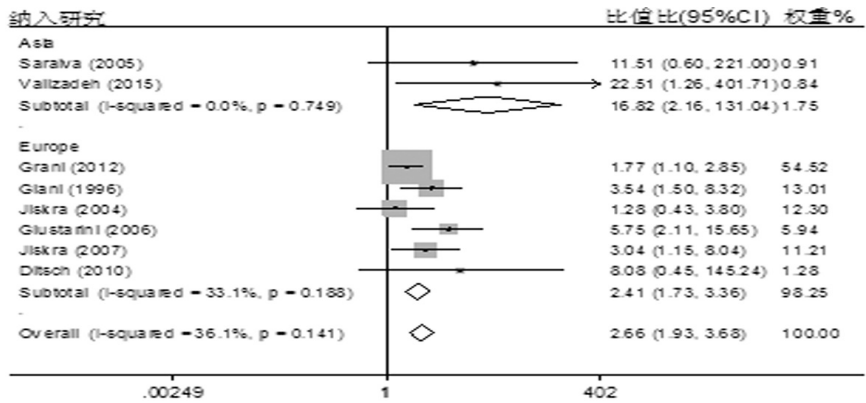


图 2 TPOAb 与乳腺癌关系的 Meta 分析森林图

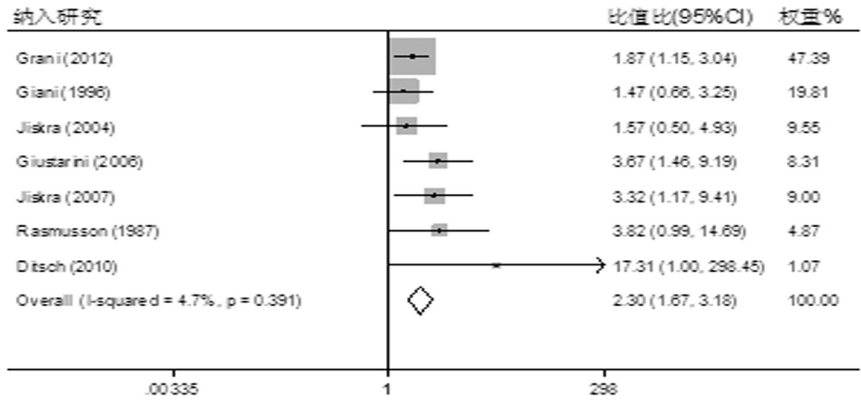


图 3 TGAAb 与乳腺癌关系的 Meta 分析森林图

表 2 发表偏移总结

指标	Begg's 检测	Egger's 检测
TPOAb <i>P</i> 值	0.39	0.05
TGAb <i>P</i> 值	0.13	0.09

3 讨论

较多研究结果表明甲状腺相关抗体 (TGAb, TPOAb) 与乳腺癌的发生发展存在关系, 但其研究结果一直处于争论之中, 国内相关研究也相对较少^[23-24]。本研究探析自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌之间的相关性, 发现乳腺癌患者中甲状腺相关抗体水平较高。

临床研究和流行病学资料显示, 甲状腺自体抗体可能促进乳腺癌的发生和发展。乳腺癌患者的甲状腺自身抗体水平较高, PRINZI 等^[6]研究发现, 乳腺癌组甲状腺抗体阳性者高于正常人与本研究结果类似。但也有相反的研究结果表明甲状腺自身抗体是乳腺癌的保护性因素^[12], 该研究采用 TPOAb (阳性 >60 u/ml), TGAb (阳性 >60 u/ml) 的定量诊断标准明确甲状腺自身抗体阳性患者, 而在本研究中采用准确性更高、更敏感的定性分析来确定甲状腺自身抗体阳性者。甲状腺自身抗体与乳腺癌风险的森林图结果无异质性, 且敏感性分析表明异质性并不来自某一篇或几篇文章。CHEN 等^[8]研究结果虽然有大样本的纳入人数 ($n=25\ 125$), 但仍被排除在本研究之外, 主要因为该研究未设置健康人作为对照组, 不满足本研究的纳入排除标准。

然而至今仍未发现自身免疫性甲状腺炎与乳腺癌之间的因果关系, 一些假说的提出试着解释两者因果关系: ①甲状腺及乳腺组织均表达钠/碘同向转运体 (sodium/iodide symporter, NIS)、甲状腺过氧化物酶 (thyroid peroxidase antibody, TPO) 等共同抗原, 乳腺组织表达率较甲状腺低, 介导氧化碘的吸收导致乳腺癌发生^[25-27]; ②NIS、TPO 的 mRNA 表达及相关蛋白也在甲状腺及乳腺组织中发现^[28-30]; ③乳腺组织表达 NIS 需要在催产素、催乳素及雌激素的共同作用, 癌组织表达率高于周围正常乳腺组织^[31-32]。乳腺组织的 NIS 表达为未来的治疗提供新的可能, 通过上调乳腺组织的 NIS 表达, 进而实现放射性碘的靶向治疗, 该模型已经在前列腺癌减小肿瘤体积方面取得成就^[33]。

为提高本研究的质量, 笔者制定了严格的纳入排除标准, 对检索文章没有时间和语言的限制, 广泛的

检索和 2 ~ 3 个独立的研究者独自进行数据的提取与分析, 数据的处理结果吻合度较高是本研究的优势所在, 而纳入的文献全部是横断面研究缺乏高质量的随机对照实验, 虽然结果表明文献质量没有对合并效应结果产生影响, 但因所有数据均来自观察性研究, 且 Meta 分析本身属于观察性研究, 因此研究可能会受混杂因素的影响而存在偏倚, 如地域环境及年龄等常见混杂因素。故将血清 TPOAb 按照地域环境分为亚洲组及欧洲组, 其结果也表明乳腺癌患者血清 TPOAb 高于健康组, 不受地域环境影响; 但血清 TGAb 因纳入文献全是欧洲人群, 不能探讨地域环境因素。此外, 年龄也是乳腺癌和甲状腺相关抗体的一个重要混杂因素, 但本研究不能从每一篇文章中提取平均年龄或年龄范围的相关资料, 进一步高质量大样本的研究来确定年龄的影响是很有必要的。

综上所述, 本研究结果表明乳腺癌患者中血清 TPOAb、TGAb 较正常人高, 但相关机制仍不清楚, 需要大量相关基础实验证实; 但本结论提示血清 TPOAb、TGAb 检测可能有助于乳腺癌患者的筛查, 但能否进一步成为乳腺癌肿瘤标志物仍需高质量前瞻性研究来探索。

参 考 文 献:

- [1] SZYCHTA P, SZYCHTA W, GESING A, et al. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer - retrospective analysis[J]. *Thyroid Research*, 2013, 6(1): 1-8.
- [2] HOSSEINZADEH M, EIVAZI ZIAEI J, MAHDAVI N, et al. Risk factors for breast cancer in Iranian women: a hospital-based case-control study in tabriz, iran[J]. *Journal of breast cancer*, 2014, 17(3): 236-243.
- [3] 黄哲宙, 陈万青, 吴春晓, 等. 北京、上海、林州和启东地区女性乳腺癌发病及死亡的时间趋势 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(8): 605-608.
- [4] KIM S S, KIM I J, KIM S J, et al. Incidental diffuse thyroid ¹⁸F-FDG uptake related to autoimmune thyroiditis may be a favorable prognostic factor in advanced breast cancer[J]. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012, 53(12): 1855-1862.
- [5] BRANDT J, BORGQUIST S, ALMQUIST M, et al. Thyroid function and survival following breast cancer[J]. *British Journal of Surgery*, 2016, 103(12): 1649-1657.
- [6] PRINZI N, SORRENTI S, BALDINI E, et al. Association of thyroid diseases with primary extra-thyroidal malignancies in women: results of a cross-sectional study of 6,386 patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122958.
- [7] SØGAARD M, FARKAS D K, EHRENSTEIN V, et al. Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a

- nationwide cohort study[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2016, 174(4): 409-414.
- [8] CHEN Y K, LIN C L, CHANG Y J, et al. Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study[J]. *Thyroid Official Journal of the American Thyroid Association*, 2013, 23(7): 879-884.
- [9] CHIAPPA C, ROVERA F, RAUSEI S, et al. Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2016, DOI: 10.1007/s40618-016-0543-4.
- [10] BIYLGİ O, KARAGÖZ B, TÜRKEN O, et al. CD4⁺CD25^{high}, CD8⁺CD28⁻ cells and thyroid autoantibodies in breast cancer patients[J]. *Central-European Journal of Immunology*, 2014, 3(3): 338-344.
- [11] FREITAS P A, VISSOCI G M, PINTO R M, et al. Study of the prevalence of autoimmune thyroid disease in women with breast cancer[J]. *Endocrine Practice*, 2015, 22(1): 16-21.
- [12] PRINZI N, BALDINI E, SORRENTI S, et al. Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3, 921 patients[J]. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2014, 144(3): 683-688.
- [13] GRANI G, DICORATO P, DAINELLI M, et al. Thyroid diseases in women with breast cancer[J]. *La Clinica Terapeutica*, 2012, 163(6): 401-404.
- [14] HU J, DONG Y, CHEN X, et al. Prevalence of suicide attempts among Chinese adolescents: A meta-analysis of cross-sectional studies[J]. *Comprehensive Psychiatry*, 2015, 61-78.
- [15] SARAIVA P P, FIGUEIREDO N B, PADOVANI C R, et al. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients[J]. *Brazilian Journal of Medical & Biological Research*, 2005, 38(5): 761-765.
- [16] VALIZADEH N, DELPAK A, EISHI OSKUIE A. Is There any Association between Thyroid Autoimmunity and Breast Cancer?[J]. *Iranian Journal of Blood and Cancer*, 2015, 7(4): 175-178.
- [17] GIANI C, FIERABRACCI P, BONACCI R, et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996, 81(3): 990-994.
- [18] JISKRA J, LIMANOVA Z, BARKMANOVÁ J, et al. Autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer and colorectal cancer[J]. *Physiol Res*, 2004, 53(6): 693-702.
- [19] GIUSTARINI E, PINCHERA A, FIERABRACCI P, et al. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2006, 154(5): 645-649.
- [20] JISKRA J, BARKMANOVA J, LIMANOVA Z, et al. Thyroid autoimmunity occurs more frequently in women with breast cancer compared to women with colorectal cancer and controls but it has no impact on relapse-free and overall survival[J]. *Oncology Reports*, 2007, 18(6): 1603-1611.
- [21] DITSCH N, LIEBHARDT S, VON KOCH F, et al. Thyroid function in breast cancer patients[J]. *Anticancer Research*, 2010, 30(5): 1713-1717.
- [22] RASMUSSEN B, FELDT-RASMUSSEN U, HEGEDÜS L, et al. Thyroid function in patients with breast cancer[J]. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 1987, 23(5): 553-556.
- [23] 孟宪杰, 魏莉, 马小燕. 老年乳腺癌患者甲状腺过氧化物酶抗体表达及临床意义 [J]. *中国老年学*, 2015, (13): 3627-3629.
- [24] 胡悦, 孙超, 地力木拉提·艾斯木吐拉, 等. 甲状腺功能异常与乳腺良恶性肿瘤关系探讨 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2015, (10): 1240-1243.
- [25] MULLER I, ZHANG L, GIANI C, et al. The sodium iodide symporter is unlikely to be a thyroid/breast shared antigen[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2016, 39(3): 323-331.
- [26] SMYTH P P. The thyroid and breast cancer[J]. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity*, 2016, 1(5906): 472-472.
- [27] MULLER I, GIANI C, ZHANG L, et al. Does thyroid peroxidase provide an antigenic link between thyroid autoimmunity and breast cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 134(7): 1706-1714.
- [28] WEN G, PACHNER L I, GESSNER D K, et al. Sterol regulatory element-binding proteins are regulators of the sodium/iodide symporter in mammary epithelial cells[J]. *Journal of Dairy Science*, 2016, 99(11): 9211-9226.
- [29] RINGSEIS R, RAUER C, ROTHE S, et al. Sterol regulatory element-binding proteins are regulators of the NIS gene in thyroid cells[J]. *Molecular Endocrinology*, 2013, 27(5): 781-800.
- [30] ANGELOUSI A, NONNI A, KASSI E, et al. Expression of sodium iodide symporter in human breast tissues[J]. *Journal of BUON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*, 2016, 21(1): 53.
- [31] MICALI S, BULOTTA S, PUPPIN C, et al. Sodium iodide symporter (NIS) in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 303.
- [32] CHATTERJEE S, MALHOTRA R, VARGHESE F, et al. Quantitative immunohistochemical analysis reveals association between sodium iodide symporter and estrogen receptor expression in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54055.
- [33] KOGAI T, BRENT G A. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics[J]. *Pharmacology & therapeutics*, 2012, 135(3): 355-370.

(张蕾 编辑)