

2 型糖尿病与甲状腺乳头状癌关系的 两样本孟德尔随机化研究

王嘉文 林秋玉 姜楠 赵爽言 王宇鑫 郭莹 林承赫

吉林大学第一医院核医学科, 长春 130021

通信作者: 林承赫, Email: linchh1967@163.com

【摘要】 目的 采用孟德尔随机化(MR)研究探讨 2 型糖尿病(T2DM)、1 型糖尿病(T1DM)、体质指数(BMI)与甲状腺乳头状癌之间的因果关系。方法 以公开发表的全基因组关联研究(GWAS)作为数据源, 筛选出与暴露相关的单核苷酸多态性(SNPs)作为工具变量, 采用两样本 MR 法中的逆方差加权(IVW)、加权中位数、MR-Egger、简单模式和加权模式法评估 T2DM、T1DM、BMI 与甲状腺乳头状癌之间的因果关联。通过异质性分析、多效性分析及敏感性分析评估结果的可靠性和稳定性。结果 针对 T2DM、T1DM、BMI, 最终分别筛选出 118、76、486 个强工具变量进行两样本 MR 分析。在 5 种 MR 分析方法中, IVW 分析的 T2DM 与甲状腺乳头状癌因果关系的结果有统计学意义 [比值比(OR)=1.147(95% CI: 1.026~1.282), P=0.016], 其余 4 种分析方法的遗传效应值 β 与 IVW 的 β 方向相同; 异质性分析、多效性分析及敏感性分析结果均显示 $P>0.05$ 。T1DM [IVW 法: OR=1.000(95% CI: 0.952~1.051), P=0.994] 与甲状腺乳头状癌、BMI [IVW 法: OR=1.214(95% CI: 0.923~1.598), P=0.166] 与甲状腺乳头状癌均无明确的因果关系。结论 T2DM 与甲状腺乳头状癌之间存在因果关联, 即 T2DM 会增加甲状腺乳头状癌发生的风险。T1DM、BMI 与甲状腺乳头状癌均无明确的因果关系。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 甲状腺肿瘤; 癌, 乳头状; 孟德尔随机化分析

基金项目: 国家自然科学基金(81901774)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240528-00180

A two-sample Mendelian randomization study of the association between type 2 diabetes mellitus and papillary thyroid cancer

Wang Jiawen, Lin Qiuyu, Jiang Nan, Zhao Shuangyan, Wang Yuxin, Guo Ying, Lin Chenghe

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: Lin Chenghe, Email: linchh1967@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the causal relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), type 1 diabetes mellitus (T1DM), body mass index (BMI) and papillary thyroid cancer using Mendelian randomization (MR) study. **Methods** Publicly available genome-wide association studies (GWAS) were used as the data source to screen single nucleotide polymorphisms significantly associated with exposure factors (instrumental variables), and the inverse variance weighting (IVW), weighted median, MR-Egger analysis, simple mode, and weighted mode of two-sample MR were used to assess the causal association between T2DM, T1DM, BMI and papillary thyroid cancer. The reliability and stability of the results were assessed by heterogeneity analysis, multiple validity analysis and sensitivity analysis. **Results** A total of 118 strong instrumental variables for T2DM, 76 for T1DM, and 486 for BMI were screened respectively to conduct two-sample MR analysis. Among the 5 MR analysis methods, the results of the IVW method showed that T2DM was significantly associated with papillary thyroid cancer (odds ratio (OR) = 1.147, 95% CI: 1.026–1.282; P=0.016), and the genetic effect values (β values) of the other 4 analysis methods and IVW method were in the same direction; the results of heterogeneity analysis, multiplicity analysis and sensitivity analysis showed all $P>0.05$. T1DM (IVW method: OR=1.000, 95% CI: 0.952–1.051; P=0.994) and papillary thyroid cancer, BMI (IVW method: OR=1.214, 95% CI: 0.923–1.598; P=0.166) and papillary thyroid cancer were not clearly causally related. **Conclusions** There is a causal association between T2DM and papillary thyroid cancer, and T2DM increases the risk of papillary thyroid cancer. There is no clear causal association between T1DM, BMI and papillary thyroid cancer.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Thyroid neoplasms; Carcinoma, papillary; Mendelian randomization analysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81901774)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240528-00180

甲状腺癌是内分泌系统中最常见的恶性肿瘤^[1-2],其发病率占所有恶性肿瘤的 1%~5.3%^[3]。我国甲状腺癌患病率逐年增加,且发病年龄逐渐年轻化,其中甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)发病率最高,占总体甲状腺癌中的 96%^[4]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是我国糖尿病患者的主要类型,是胰岛素抵抗或胰岛功能减退等引发的一系列代谢紊乱综合征。既往研究表明,T2DM 与甲状腺癌发病有关^[5]。一项包含 20 个队列研究的荟萃分析显示,任何类型的糖尿病患者患甲状腺癌的风险都会升高^[1]。同时,多项研究表明体质指数(body mass index, BMI)的增高会增加甲状腺癌的发病率^[6-7],BMI 也是 T2DM 的危险因素^[8]。传统的流行病学研究不能很好地确定甲状腺癌的真正危险因素,因此,本研究采用孟德尔随机化(Mendelian randomization, MR)方法探讨 T2DM、1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、BMI 与 PTC 发生风险的潜在关联性,旨在为揭示糖尿病、BMI 与甲状腺癌的关联提供科学依据,并为甲状腺癌的预防和治疗提供新的方向。

资料与方法

1. 研究设计。本研究将 T2DM、T1DM、BMI 作为暴露因素,PTC 作为结局变量;以公开发表的全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)作为数据源,筛选与暴露因素相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)作为工具变量(instrumental variables, IVs),分析 T2DM、T1DM、BMI 与 PTC 的因果关联,同时对结果进行异质性检验,并进行敏感性分析以验证结果的可靠性。

本研究 MR 分析基于 3 个基本假设:(1)关联性假设,即 IVs 与暴露因素(T2DM、T1DM、BMI)密切相关;(2)排他性假设,即 IVs 仅通过暴露因素而非其他途径影响结果(PTC),也称为暴露无多效性效应;(3)独立性假设,即 IVs 和暴露与结果关系中存在的任何混杂因素无关。

2. 资料来源。从英国布里斯托大学 MRC 综合流行病学部门(Integrative Epidemiology Unit, IEU)开发的数据库 IEU OpenGWAS project(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)中获取 T2DM(GWAS ID: ebi-a-GCST006867, 样本量:655 666, SNPs:5 030 727)、T1DM(GWAS ID: ebi-a-GCST90014023, 样本量:520 585, SNPs:59 999 551)、BMI(GWAS ID: ieu-b-

40, 样本量:681 275, SNPs:2 336 260)作为暴露因素。从芬兰 FinnGen 数据库(<https://www.finnngen.fi/en>)R10 中获取 PTC 数据作为结局变量。数据均来自欧洲人群。本研究涉及的数据来源于公共数据库,因此不涉及伦理审查问题。

3. IVs 的选择。首先,提取与暴露密切相关的 SNPs($P < 5 \times 10^{-8}$);其次,仅保留连锁不平衡结构的独立 SNPs(10 000 kb, $r^2 < 0.001$)。为了评估 IVs 的强度,采用统计量 F 值: $F = R^2(N-2)/(1-R^2)$, R^2 表示暴露因素相关 SNPs 解释变异的程度, N 为暴露因素的 GWAS 样本量^[9]。 $R^2 = [2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{MAF}) \times \beta^2] / [2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times \beta^2 + 2 \times \text{EAF} \times (1 - \text{EAF}) \times N \times \text{SE}^2]$,其中 EAF 为效应等位基因频率(effect allele frequency), β 为等位基因效应值,SE 为遗传效应的标准误差(standard error)^[10]。 $F > 10$ 表明不太可能存在弱 IVs 偏倚^[11]。

4. MR 分析。采用两样本 MR 法分析 T2DM、T1DM、BMI 与 PTC 的因果关联,本研究使用 5 种 MR 分析方法,包括逆方差加权(inverse variance weighting, IVW),加权中位数(weighted median, WMe)、MR-Egger、简单模式(simple mode, SM)、加权模式(weighted mode, WMo),其中 IVW 为最主要方法。从 MR-Egger 回归中获得的截距为水平多效性的指标,当截距接近零时,表明所得结果与 IVW 法相似;若截距与零相距较远,则表明 SNPs 间有较大的可能存在水平多效性^[12]。WMe 是 MR-Egger 回归方法的补充,当至少 50% 的权重来自有效 SNPs 时,WMe 可以产生可靠的因果^[13]。

5. 其他统计学处理。除上述水平多效性评估指标外,还采用 MR-多效性残差和离群值(pleiotropy residual sum and outlier, PRESSO)法评估和纠正水平多效性。采用留一法(leave-one-out)逐个剔除单个 SNP 并计算其他 SNP 的合并效应,从而判断单个 SNP 对因果关系的影响程度。用 Cochran's Q 检验评估异质性。本研究所有数据分析在 R 4.1.2 和 TwoSampleMR(版本 0.5.7)软件中进行, $P < 0.05$ 认为检验(分析)结果有统计学意义。

结 果

1. IVs 的筛选及弱 IVs 偏倚的判断。根据 IVs 筛选标准,本研究从 GWAS 数据库中筛选出 118、89、507 个 SNPs(分别对应 T2DM、T1DM 和 BMI), F 值均大于 10。在与结局变量 PTC 协调处理后,得到 118、76、486 个 SNPs(分别对应 T2DM、T1DM 和

BMI)进行最终的 MR 分析。

2.两样本 MR 分析结果(表 1)。在 5 种 MR 分析方法中,T2DM 与 PTC 因果关联的 IVW 分析结果有统计学意义[比值比(odds ratio, OR) = 1.147 (95% CI:1.026~1.282), P = 0.016],其余 4 种分析方法的等位基因效应值 β 与 IVW 的 β 方向相同,故可认为暴露因素与结局具有因果关系,即 T2DM 会增加 PTC 发生的风险。T1DM 与 PTC[IVW 法:OR = 1.000(95% CI:0.952~1.051), P = 0.994]、BMI 与 PTC[IVW 法:OR = 1.214(95% CI:0.923~1.598), P = 0.166]均无明确的因果关系。

表 1 T2DM、T1DM、BMI 与 PTC 关联的两样本 MR 分析结果

表型	方法	nSNP	β	P 值	OR(95% CI)
T2DM	MR-Egger	118	0.090	0.535	1.094(0.825~1.450)
	加权中位数	118	0.143	0.122	1.154(0.963~1.383)
	逆方差加权	118	0.137	0.016	1.147(1.026~1.282)
	简单模式	118	0.094	0.607	1.098(0.769~1.568)
	加权模式	118	0.105	0.425	1.111(0.859~1.436)
T1DM	MR-Egger	76	-0.038	0.332	0.962(0.891~1.040)
	加权中位数	76	-0.041	0.290	0.959(0.889~1.036)
	逆方差加权	76	0.000 2	0.994	1.000(0.952~1.051)
	简单模式	76	-0.014	0.859	0.986(0.846~1.149)
	加权模式	76	-0.037	0.302	0.963(0.898~1.034)
BMI	MR-Egger	486	-0.583	0.144	0.558(0.256~1.219)
	加权中位数	486	-0.042	0.839	0.959(0.639~1.439)
	逆方差加权	486	0.194	0.166	1.214(0.923~1.598)
	简单模式	486	0.224	0.718	1.251(0.371~4.220)
	加权模式	486	-0.230	0.570	0.794(0.359~1.756)

注:T2DM 为 2 型糖尿病,T1DM 为 1 型糖尿病,BMI 为体质指数,PTC 为甲状腺乳头状癌,MR 为孟德尔随机化,nSNP 为单核苷酸多态性数量,β 为等位基因效应值,OR 为比值比

3.多效性、异质性及敏感性分析。(1)水平多效性检验。MR-Egger 法截距结果显示,T2DM 截距为 -0.000 1, P = 0.987; T1DM 截距为 0.010, P = 0.136; BMI 截距为 0.010, P = 0.080(图 1)。MR-PRESSO 法的水平多效性结果为:T2DM 对应 P = 0.856, T1DM 对应 P = 0.498, BMI 对应 P = 0.848。2 种方法均显示筛选出的 SNPs 与结局 PTC 之间不存在水平多效性,因此,MR 方法在本研究中为因果推断的有效方法。

(2)异质性检验。Cochran Q 检验结果表明,T2DM 与 PTC 各个 SNP 之间不存在异质性(通过 IVW 法检测显示,Cochran Q = 96.645, P = 0.864;通过 MR-Egger 法检测显示,Cochran Q = 96.516, P = 0.851),故选用固定效应模型。此外,T2DM 与 PTC 关联分析的漏斗图显示,所选 IVs 的因果效应分布基本对称,未发现偏倚(图 2)。

(3)敏感性分析。留一法评估结果显示,未出现明显影响 T2DM 与 PTC 总体因果关系的单个 SNP(图 3),表明这一因果关系具有很好的稳定性。

讨 论

本研究利用 GWAS 数据库,采用 MR 研究探讨了 T2DM、T1DM、BMI 和 PTC 间的关系,结果示 T2DM 是 PTC 的危险因素,且异质性、多效性及敏感性分析都证实结果可靠,而 T1DM、BMI 与 PTC 无明显因果关系。因此,及早发现和积极管理 T2DM 或可预防 PTC 的发生。

糖尿病增加甲状腺癌风险的发病机制有很多种。甲状腺生长受全身和局部产生的因子调节,包括促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)-1、IGF-2 和胰岛素等。Aschebrook-Kilfoy 等^[14]认为,将糖尿病与甲状腺癌风险联系起来的可能的生物学途径包括慢性 TSH 刺激、胰岛素抵抗、循环胰岛素水平升高、糖尿病患者维生素 D 缺乏等。T2DM 患者中 TSH 水平升高率是无糖尿病患者的 3 倍^[15]。TSH 是甲状腺细胞的主要生长因子,通过与 TSH 受体结合来控制甲状腺细胞的生长和增殖,导致腺苷酸环化酶激活,随后环磷酸腺苷和蛋白激酶 A 增加^[16]。TSH 与其受体结合也可以激活磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)级联反应和受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)通路^[17]。PLC 和 RTK 通路也可以被其他生长因子激活,如胰岛素和 IGF-1 等^[17]。胰岛素可激活 IGF-1 通路,抑制细胞凋亡并促进增殖^[1]。胰岛素还可以通过模拟 IGF-1 并与 IGF-1 受体结合来激活丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3-激酶通路,从而促进甲状腺癌变^[18]。多项研究表明胰岛素抵抗与甲状腺体积增加以及甲状腺良恶性病变风险增高有关^[19]。T2DM 患者的循环胰岛素增加,高胰岛素血症被认为是导致癌症风险增加的主要因素之一^[16]。高胰岛素血症可能直接促进肿瘤生长和进展,或通过 IGF-1 信号转导间接促进恶性转化^[20]。而 T1DM 中胰岛素抵抗较轻,这或许解释了本研究中为何只有 T2DM 是甲状腺癌的危险因素。此外,在糖尿病患者中,高血糖引起的氧化应激增加会影响肿瘤细胞的生长和增殖,并可能在多阶段癌变的发生和进展中发挥作用^[21]。有研究表明,70%的糖尿病患者缺乏维生素 D^[22]。在糖尿病患者中,维生素 D 缺乏使脱碘酶 II 失活,导致骨骼肌和脂肪组织葡萄糖转运蛋白 4 转录减少,从

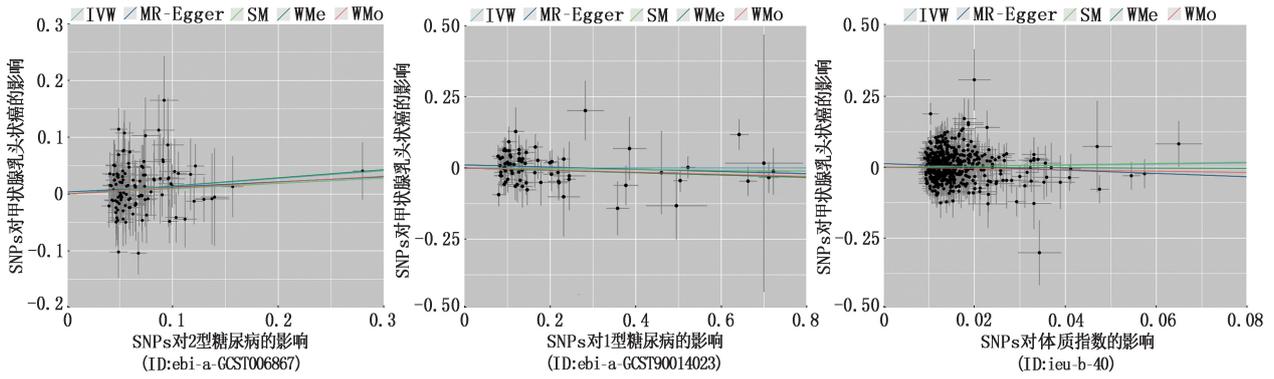


图 1 2 型糖尿病、1 型糖尿病、体质指数与甲状腺乳头状癌关联的两样本孟德尔随机化(MR)分析结果散点图。IVW 为逆方差加权, SM 为简单模式, WMe 为加权中位数, WMo 为加权模式, SNPs 为单核苷酸多态性

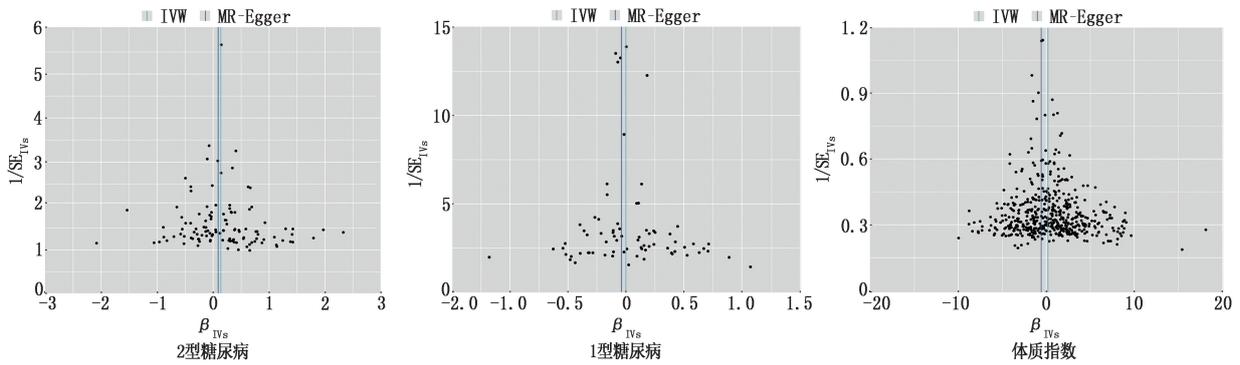


图 2 2 型糖尿病、1 型糖尿病、体质指数与 PTC 关联的两样本 MR 分析结果漏斗图。SE 为遗传效应的标准误差, IVs 为工具变量, β 为等位基因效应值

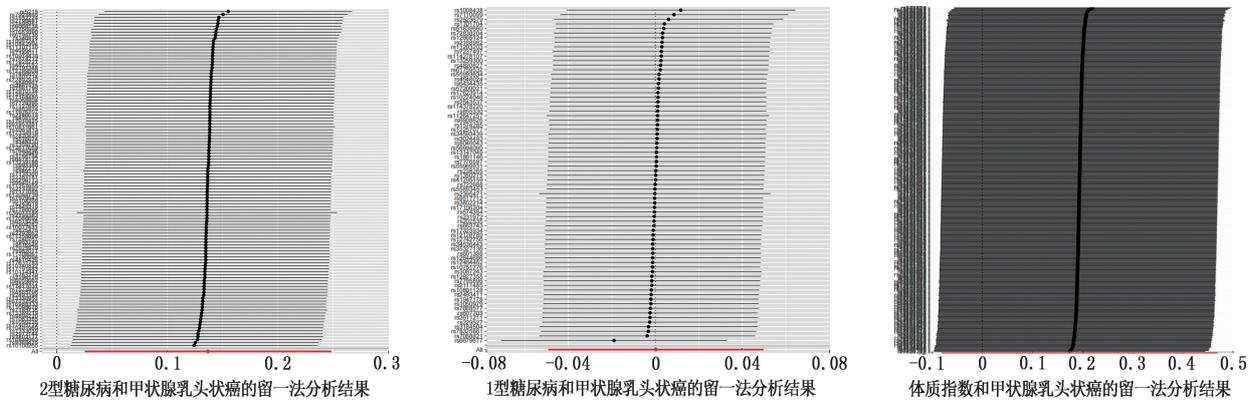


图 3 2 型糖尿病、1 型糖尿病、体质指数与甲状腺乳头状癌关联的两样本 MR 分析结果的留一法敏感性分析

而导致胰岛素抵抗和甲状腺癌变^[14,22]。

传统的流行病学研究都有固有的局限性,如潜在混杂因素影响、样本量不足导致结果偏倚等。本研究采用的是 MR 研究,其核心理念是利用与暴露高度相关的遗传变异,评估暴露因素与疾病之间的因果关系。该研究遵循“亲代等位基因随机分配给子代”定律理论,降低了反向因果关系和混杂因素的影响,通过利用不同的样本数据库避免了样本重复导致的假阳性结果。

本研究也存在局限性,首先,本研究仅探讨了

T2DM、T1DM、BMI 与 PTC 的因果关系,并未进一步分析糖化血红蛋白、胰岛素、抗糖尿病药物与甲状腺癌的因果关联。虽然从遗传学角度证实 T2DM 会增加 PTC 的发病风险,但其生物学机制则需进一步研究。其次,本研究所用数据均来自于欧洲人群样本,这样可以避免人群分层所导致的偏倚。因为不同种族所携带的基因会有一些的差异,如果暴露和结局分别使用不同种族的样本,可能会导致结果偏倚。但这也限制了本研究结果对其他种族群体的普遍性,需纳入其他种族人群数据进行验证补充。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王嘉文:研究实施,数据处理、论文撰写;林秋玉:研究指导、论文修改;姜楠、赵爽言、王宇鑫、郭莹:数据分析、图形建立;林承赫:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

- [1] Dong WW, Zhang DL, Wang ZH, et al. Different types of diabetes mellitus and risk of thyroid cancer: a meta-analysis of cohort studies[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 971213. DOI: 10.3389/fendo.2022.971213.
- [2] 候丽影, 张国强, 罗全勇. 促甲状腺激素与分化型甲状腺癌关系的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(3): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221110-00340.
Hou LY, Zhang GQ, Luo QY. Research progress of relation between thyroid stimulating hormone and differentiated thyroid cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(3): 179-182. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221110-00340.
- [3] Grimmichova T, Haluzik M, Vondra K, et al. Relations of prediabetes and type 2 diabetes to the thyroid cancer[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(7): 607-616. DOI: 10.1530/EC-20-0180.
- [4] 宋其韬, 孟召伟. 美国 AJCC 有关分化型甲状腺癌 TNM 分期更新内容的解读[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2022, 42(1): 54-57. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210727-07075.
Song QT, Meng ZW. Interpretation of US AJCC on TNM staging updates of differentiated thyroid cancer [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2022, 42(1): 54-57. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210727-07075.
- [5] Zubčić Ž, Šestak A, Mihalj H, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, and thyroid cancer[J]. *Acta Clin Croat*, 2020, 59 (Suppl1): 129-135. DOI: 10.20471/acc.2020.59.s1.17.
- [6] Hou T, Li Y, Yan Q, et al. The interaction effect between BMI, diabetes and age at diabetes onset on the risk of thyroid cancer: a population-based cohort study in Shanghai, China [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(9): 3988-3997. DOI: 10.1111/dom.15746.
- [7] 于畅, 王萱, 谭建, 等. 不同体质指数的甲状腺结节及分化型甲状腺癌患者的临床特点分析[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220412-00106.
Yu Y, Wang X, Tan J, et al. Clinical characteristics of patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer with different body mass index [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 475-479. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220412-00106.
- [8] Ohno R, Kaneko H, Ueno K, et al. Association of body mass index and its change with incident diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(12): 3145-3153. DOI: 10.1210/clinem/dgad374.
- [9] Carter AR, Fraser A, Howe LD, et al. Why caution should be applied when interpreting and promoting findings from Mendelian randomisation studies[J]. *Gen Psychiatr*, 2023, 36(4): e101047. DOI: 10.1136/gpsych-2023-101047.
- [10] Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 597. DOI: 10.1038/s41467-020-14389-8.
- [11] Sanderson E, Spiller W, Bowden J. Testing and correcting for weak and pleiotropic instruments in two-sample multivariable Mendelian randomization[J]. *Stat Med*, 2021, 40(25): 5434-5452. DOI: 10.1002/sim.9133.
- [12] Bowden J, Davey Smith G, Burgess S. Mendelian randomization with invalid instruments: effect estimation and bias detection through Egger regression[J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(2): 512-525. DOI: 10.1093/ije/dyv080.
- [13] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in Mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted median estimator[J]. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4): 304-314. DOI: 10.1002/gepi.21965.
- [14] Aschebrook-Kilfoy B, Sabra MM, Brenner A, et al. Diabetes and thyroid cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study[J]. *Thyroid*, 2011, 21(9): 957-963. DOI: 10.1089/thy.2010.0396.
- [15] Tamez-Pérez HE, Martínez E, Quintanilla-Flores DL, et al. The rate of primary hypothyroidism in diabetic patients is greater than in the non-diabetic population. An observational study[J]. *Med Clin (Barc)*, 2012, 138(11): 475-477. DOI: 10.1016/j.medcli.2011.08.009.
- [16] Kushchayeva Y, Kushchayev S, Jensen K, et al. Impaired glucose metabolism, anti-diabetes medications, and risk of thyroid cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 555. DOI: 10.3390/cancers14030555.
- [17] Parameswaran R, Brooks S, Sadler GP. Molecular pathogenesis of follicular cell derived thyroid cancers[J]. *Int J Surg*, 2010, 8(3): 186-193. DOI: 10.1016/j.ijsu.2010.01.005.
- [18] Oberman B, Khaku A, Camacho F, et al. Relationship between obesity, diabetes and the risk of thyroid cancer [J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36(4): 535-541. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.02.015.
- [19] Tsatsoulis A. The role of insulin resistance/hyperinsulinism on the rising trend of thyroid and adrenal nodular disease in the current environment [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(3): 37. DOI: 10.3390/jcm7030037.
- [20] Belardi V, Gallagher EJ, Novosyadlyy R, et al. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer [J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2013, 18(3-4): 277-289. DOI: 10.1007/s10911-013-9303-7.
- [21] Duan W, Shen X, Lei J, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 461917. DOI: 10.1155/2014/461917.
- [22] Shih SR, Chiu WY, Chang TC, et al. Diabetes and thyroid cancer risk: literature review [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 578285. DOI: 10.1155/2012/578285.

(收稿日期: 2024-05-28)