DOI:10.16016/j.2097-0927.202208142

绝经女性生殖因素与甲状腺结节的相关性研究

叶 月[1,2],甄洁玉[3],闵 行[1,2],郭梦然[1,2],许晓双[1,2],苏 姗[1],甄东户[2] 730000 兰州,兰州大学第一临床医学院[1];730000 兰州,兰州大学第一医院内分泌科[2];730000 兰州,甘肃省人民医院妇产科[3]

[**摘要**] **目的** 探讨甘肃省兰州市绝经女性生殖因素与甲状腺结节(thyroid nodules,TNs)的相关性,为 TNs 的防治提供可靠策略。**方法** 选取 2014~2016 年兰州市天庆嘉园社区、广武门社区和西村街道社区中居住≥5 年、≥43 岁已绝经女性居民 2 270 名为研究对象,通过问卷调查收集女性的初潮年龄、绝经年龄、孕次、产次、流产次数、妊娠合并症等资料并进行甲状腺超声检查,采用多因素 Logistic 回归探讨女性生殖因素与 TNs 的相关性。**结果** 兰州市绝经女性 TNs 的患病率为 60.97%(1 384/2 270),随着年龄的增加患病率逐渐增加($\chi^2_{趋势}=66.761$,$P<0.001$)。TNs 组中非高等教育比例、患高血压、糖尿病病史比例、吸烟比例更高,TNs 组年龄、腰围(WC)、臀围(HC)、收缩压(SBP)、空腹血糖(FBG)、2 h 血糖(2hPG)、甘油三酯(HbA1c)、糖化血红蛋白(TG)、血肌酐(Crea)、血尿酸(UA)水平较非 TNs 组更高,高密度脂蛋白(HDL-C)、血清促甲状腺激素(TSH)、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平较非 TNs 组更低。随着孕次、产次、绝经年龄的增加,TNs 患病率明显升高(孕次:$\chi^2_{趋势}=11.874$,$P=0.001$;产次:$\chi^2_{趋势}=37.385$,$P<0.001$;绝经年龄:$\chi^2_{趋势}=8.897$,$P=0.003$)。纳入多因素 Logistic 回归结果显示,与绝经年龄<45 岁相比,>55 岁结节患病风险增加($OR=2.372$,95%CI:1.142~4.926,$P=0.021$),初潮年龄、流产次数、宫外孕、服用避孕药史/雌激素、生育巨大儿、妊娠期合并症、母乳喂养、绝经类型等因素与 TNs 患病无明显相关性。**结论** 兰州市绝经女性 TNs 的患病率较高,女性 TNs 的患病受多种因素影响,其中绝经年龄延迟是女性 TNs 患病的高危因素,因此应重点加强绝经前女性的甲状腺超声的检查,提早发现 TNs 的存在以便早期干预。

[**关键词**] 绝经女性;甲状腺结节;月经因素;生殖因素
[**中图法分类号**] R181.23; R581.9; R711.51 [**文献标志码**] A

Correlation between reproductive factors and thyroid nodules in postmenopausal women

YE Yue[1,2], ZHEN Jieyu[3], MIN Hang[1,2], GUO Mengran[1,2], XU Xiaoshuang[1,2], SU Shan[1,2], ZHEN Donghu[2] [1]First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730000; [2]Department of Endocrinology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu Province, 730000; [3]Department of Obstetrics and Gynecology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu Province, 730000, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the correlation of reproductive factors with thyroid nodules (TNs) in postmenopausal women in Lanzhou, Gansu Province so as to provide reliable strategies for the prevention and treatment of TNs. **Methods** A total of 2 270 postmenopausal female residents aged 43 and over living in Tianqingjiayuan, Guangwumen and Xicun Street Communities for longer than 5 years in Lanzhou from 2014 to 2016 were recruited as the research objects. The data of menarche age, menopausal age, time of pregnancy, time of delivery, time of abortion and pregnancy complications were surveyed and collected through

[**基金项目**] 上海市医药卫生发展基金会糖尿病临床研究项目(I 期 10 研究);甘肃省自然科学基金(21JR1RA096,21JR1RA105);上海市医药卫生发展基金会国家标准代谢性疾病管理中心专项研究基金(2018-mmczxjj-3);兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn-2015-22,ldyyn2019-87)
[**通信作者**] 甄东户,E-mail:zhdh8279@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

questionnaires. Thyroid ultrasound examination was performed. Multivariate logistic regression analysis was used to explore the correlation between female reproductive factors and TNs. **Results** The prevalence of TNs was 60.97% (1 384/2 270) in postmenopausal women in Lanzhou, and the prevalence was increased gradually with the increase of age ($Chi\text{-square}_{trend}=66.761$, $P<0.001$). The patients in the TNs group had significantly older age, larger proportions of non-higher education level, hypertension, diabetes and smoking, higher levels of WC, HC, SBP, FBG, 2hPG, HbA1c, TG, Crea and UA levels, and lower HDL-C, TSH, FT3, TGAb and TPOAb levels when compared with those in the non-TNs group. The prevalence of TNs was increased obviously with the increase of times of pregnancy and childbirth and older menopausal age (time of pregnancies: $Chi\text{-square}_{trend}=11.874$, $P=0.001$; time of delivery: $Chi\text{-square}_{trend}=37.385$, $P<0.001$; menopausal age: $Chi\text{-square}_{trend}=8.897$, $P=0.003$). Multivariate logistic regression analysis showed that the risk of nodules was increased for those with postmenopausal age over 55 years than those with the age <45 years ($OR=2.372$, 95%CI: 1.142~4.926, $P=0.021$). No notable correlation was observed in menarche age, abortion times, ectopic pregnancy, contraceptive/estrogen history, macrosomia, pregnancy complications, breastfeeding, menopausal type and other factors with TNs. **Conclusion** The prevalence of TNs is quite high in menopausal women in Lanzhou, which is affected by many factors. Among them, the delayed menopausal age is a high-risk factor for the prevalence. Therefore, we should focus on strengthening the thyroid ultrasound examination of perimenopausal women, so as to find the existence early for early intervention.

[**Key words**] postmenopausal women; thyroid nodules; menstrual factors; reproductive factors

Supported by the Diabetes Clinical Research Project of Shanghai Medical and Health Development Foundation (Phase I Research 10), the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR1RA096, 21JR1RA105), the Special Research Fund of National Standard Metabolic Disease Management Center of Shanghai Medical and Health Development Foundation (2018-mmczxjjj-3), and the In-hospital Fund of the First Hospital of Lanzhou University (ldyyyn-2015-22, ldyyn2019-87). Corresponding author: ZHEN Donghu, E-mail: zhdh8279@163.com

甲状腺结节(thyroid nodules,TNs)是指甲状腺细胞在局部异常生长所引起的散在病变,影像学表现为一个或多个组织结构异常的团块,是内分泌系统的多发病和常见病[1]。TNs的患病率很大程度上取决于筛查方法,通过触诊获得的TNs检出率为4%~7%,通过彩超检查获得的TNs的检出率为20%~76%[2]。基于目前的研究结果,众多学者普遍认为TNs可能与性别、年龄、基因和遗传、自身免疫、碘摄入量、放射接触史、代谢性疾病以及吸烟、饮酒、久坐不动等不良生活习惯等多重因素有关[3]。一项对中国实施普遍碘盐化项目前后甲状腺肿和TNs患病率的荟萃分析显示,在1985~2014年间,TNs患病率从11.0%上升到24.4%[4]。近年来众多研究均表明女性发生TNs的风险更高,大约是男性的三倍左右[5],尤其是在老年女性人群中。因此我们有理由推测TNs其发病机制或发展过程中可能受到性激素(尤其是雌激素)的影响。目前关于女性生殖因素与TNs的相关性研究较少,故本文以2 270名绝经女性为研究对象,旨在探讨绝经女性生殖因素与TNs的关系,为TNs的防治提供可靠的临床策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用《中国心脏代谢疾病及肿瘤队列研究》(4C研究)中兰州地区2014~2016年调查资料,该研究通过整群随机抽取兰州市天庆嘉园社区、广武门社区和西村街道社区中≥43岁的绝经女性进行的流行病学调查,通过纳排标准,共纳入2 270名女性。本研究经伦理委员会批准[(2011)临伦理第(14)号]。

1.2 纳入标准

①参加了2014~2016年流行病学调查的人群;②能独立完成问卷调查的已绝经女性;③个人资料(基本资料、生殖相关资料等)以及血液生化指标、甲状腺超声等资料完整者。

1.3 排除标准

①有甲状腺疾病相关疾病史、手术史或碘131放射治疗史;②服用影响甲状腺功能的药物;③合并严重器质性疾病者;④长期服用糖皮质激素、免疫抑制剂等影响代谢指标药物者;⑤处于哺乳期或为孕妇。

1.4 诊断标准

①甲状腺结节诊断标准:甲状腺结节诊断需符合

《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》[1]中相应诊断标准。②高血压诊断标准:参照2019年《高血压基层诊疗指南》[6]:收缩压≥140 mmHg和(或)舒张压≥90 mmHg,或已诊断高血压正在服用降压药者。③糖尿病诊断标准:参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》[7]诊断标准:空腹血糖≥7.0 mmol/L或2 h OGTT(oral glucose tolerance test,口服葡萄糖耐量试验)≥11.1mmol/L,或已诊断糖尿病正在进行降糖治疗者。④文化程度分为两类:非高等教育(文盲、半文盲、小学、初中、高中、中专)、高等教育(本科、大专及以上)。⑤婚姻状态分两类:未婚、已婚(离异、丧偶)。⑥吸烟:吸烟是指至少每天吸烟1支或每周7支,时间超过6个月,不吸烟是指从不吸烟或者偶尔吸烟。⑦饮酒:无论饮白酒、黄酒、葡萄酒等哪种酒,至少半年以上,平均每周饮1次即为饮酒,否则为不饮酒。

1.5 数据收集

1.5.1 调查问卷 调查问卷内容包括个人基本信息(姓名、年龄、婚姻)、饮食习惯(盐摄入量)、生活方式(饮酒、吸烟、体力活动、睡眠状况)、月经及生育史(初潮年龄、绝经年龄、孕次、产次、流产次数、宫外孕、生育巨大儿、绝经类型)、避孕药/雌激素服用史、妊娠期合并症、母乳喂养史、既往史及家族史(糖尿病、高血压)及服药史。

1.5.2 体格检查 测量所有研究对象的身高(HT)、体质量(WT)、腰围(WC)、臀围(HC)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等指标,并计算体质指数(BMI)=WT(kg)/[HT(m)]^2。

1.5.3 实验室指标检测 采集受试者的空腹静脉全血,使用全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBG)、负荷后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、血肌酐(Crea)、血尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清促甲状腺激素(TSH)、游离甲状腺素(FT4)、血清游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)。采用酶联免疫法测定25-羟基维生素D[25(OH)D]水平。

1.6 统计学分析

所有数据采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。正态分布数据采用独立样本t检验进行两组间连续变量的比较,结果用$\bar{x}\pm s$表示,不服从正态分布数据则采用秩和检验进行统计学分析,结果用中位数(四分位数)表示。比较两个或多个总体率之间的差别或分类变量之间的关联采用卡方检验。采用二元Logistic回归分析进行TNs的危险因素分析。$P<0.05$被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同年龄层中TNs的患病率

纳入女性人群者2 270人,年龄在43~78岁,平均年龄为(62.07±6.56)岁,共检出TNs 1 384人,患病率为60.97%,其中40~49岁、50~59岁、60~69岁、≥70岁TNs患病率分别为48.00%、50.50%、66.40%、72.02%,随着年龄的增长患病率呈上升趋势($\chi^2_{趋势}$=66.761,$P<0.001$)。见表1。

表1 不同年龄层中TNs的患病率

年龄/岁	n	患病数	患病率(%)	$\chi^2_{趋势}$	P
40~49	25	12	48.00	66.761	<0.001
50~59	875	442	50.51		
60~69	1 009	670	66.40		
≥70	361	260	72.02		

2.2 TNs组与非TNs组人群基本资料与实验室检测指标比较

TNs组中非高等教育比例、有高血压、糖尿病病史比例、吸烟比例更高,TNs组年龄、WC、HC、SBP、FBG、2hPG、HbA1c、TG、Crea、UA水平较非TNs组更高,HDL-C水平较非TNs组更低。在甲功方面,TNs组TSH、FT3、TGAb、TPOAb水平均低于非结节组(均$P<0.05$)。见表2。

表2 TNs组与非TNs组人群基本资料与实验室检测指标比较[例(%),$\bar{x}\pm s$,$M(P_{25},P_{75})$]

变量	TNs组(n=1 384)	非TNs组(n=886)	P
年龄/岁	63.03±6.52	60.58±6.34	<0.001
婚姻状况			0.435
未婚	6(0.43)	6(0.68)	
已婚	1 378(99.57)	880(99.32)	
文化程度			<0.001
非高等教育	729(52.67)	378(42.66)	
高等教育	655(47.33)	508(57.34)	
体力活动			0.250
轻体力或不活动	865(62.50)	568(64.11)	
中等体力	486(35.12)	289(32.62)	
重度体力	33(2.38)	29(3.27)	
睡眠情况			0.480
良好	923(66.69)	569(64.22)	
欠佳	431(31.14)	296(33.41)	
需要助眠药	30(2.17)	21(2.37)	
吸烟	33(2.38)	10(1.13)	0.032
饮酒	73(5.27)	54(6.09)	0.407
高盐饮食	1 183(85.48)	739(83.41)	0.182
疾病史			
高血压	626(45.23)	310(34.99)	<0.001
糖尿病	324(23.41)	141(15.91)	<0.001

续表 2

变量	TNs 组(n=1 384)	非 TNs 组(n=886)	P
BMI/kg·m^{-2}	24.90±14.09	23.96±3.23	0.057
WC/cm	82.55±9.53	80.36±8.79	<0.001
HC/cm	95.17±7.24	94.23±6.89	0.002
SBP/mmHg	130.12±17.19	126.41±16.81	<0.001
DBP/mmHg	74.24±9.31	74.04±9.34	0.615
FBG/mmol·L^{-1}	5.17(4.82,5.74)	5.11(4.78,5.57)	0.012
2hPG/mmol·L^{-1}	7.24(6.13,9.61)	7.00(5.77,8.75)	<0.001
HbA1c(%)	5.70(5.40,6.00)	5.60(5.40,5.90)	<0.001
TG/mmol·L^{-1}	1.64(1.18,2.23)	1.56(1.12,2.17)	0.008
TC/mmol·L^{-1}	5.22±0.96	5.30±0.93	0.068
HDL-C/mmol·L^{-1}	1.36±0.27	1.40±0.29	0.002
LDL-C/mmol·L^{-1}	2.97±0.77	3.02±0.76	0.135
ALT/U·L^{-1}	17.00(13.00,23.00)	17.00(13.00,24.00)	0.441
AST/U·L^{-1}	21.00(17.00,25.00)	21.00(18.00,25.00)	0.304
Crea/umol·L^{-1}	68.70(64.40,73.68)	67.80(63.50,72.10)	<0.001
UA/umol·L^{-1}	320.08±77.42	312.53±70.14	0.019
25(OH)D/ng·mL^{-1}	14.91±5.64	14.79±5.79	0.610
FT3/pmol·L^{-1}	5.19±1.16	5.40±1.26	<0.001
FT4/pmol·L^{-1}	10.99(8.82,14.78)	11.16(8.83,15.05)	0.939
TSH/uIU·mL^{-1}	3.22(1.92,5.25)	3.63(2.18,6.01)	<0.001
TGAb/IU·mL^{-1}	26.28(17.80,42.39)	29.36(18.50,54.33)	<0.001
TPOAb/IU·mL^{-1}	18.08(10.05,36.49)	21.06(11.27,60.57)	<0.001

2.3 TNs 组与非 TNs 组生殖因素比较

在生殖因素方面,TNs 组孕次、产次均较非 TNs 组多,绝经年龄较非 TNs 组晚(P 均<0.05)。两组间的初潮年龄、流产次数、宫外孕病史、服用避孕药/雌激素、生育巨大儿、妊娠期合并症、母乳喂养、自然绝经差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 3。

表 3 TN 组与非 TN 组的生殖因素比较[例(%),$\bar{x}\pm s$]

变量	TNs 组(n=1 384)	非 TNs 组(n=886)	P
初潮年龄/岁	15.14±2.03	15.12±1.92	0.831
孕次/次	2.95±1.41	2.73±1.30	<0.001
流产次数/次	1.18±1.12	1.21±1.06	0.530
产次/次	1.77±1.02	1.52±0.86	<0.001
宫外孕病史	17(1.23)	8(0.90)	0.469
生育巨大儿	94(6.79)	55(6.21)	0.583
服用避孕药/雌激素	107(7.73)	63(7.11)	0.584
妊娠期高血压	76(5.49)	56(6.32)	0.410
妊娠期糖尿病	2(0.14)	3(0.34)	0.336
母乳喂养	1 132(81.79)	735(82.96)	0.478
绝经年龄	48.96±4.07	48.37±4.06	0.001
自然绝经	1 275(92.12)	806(90.97)	0.332

2.4 不同生殖因素分组中 TNs 患病率

随着孕次、产次、绝经年龄的增加,TNs 患病率明显升高(孕次:$\chi^2_{趋势}$=11.874,P=0.001;产次:$\chi^2_{趋势}$=37.385,P<0.001;绝经年龄:$\chi^2_{趋势}$=8.897,P=0.003)。女性是否有宫外孕病史、是否生育巨大儿、是否服用避孕药/雌激素、是否有妊娠期合并症、是否母乳喂养的 TNs 患病率差异无统计学意义(均 P>0.05)。见表 4。

表 4 不同生殖因素分组中 TNs 患病率(%)

生殖因素	n	患病率	P	生殖因素	n	患病率	P
初潮年龄/岁			0.157	宫外孕			0.469
<14	547	61.43(336)		否	2 245	60.89(1 367)	
14~16	1 169	59.28(693)		是	25	68.00(17)	
>16	554	64.08(355)		生育巨大儿			0.583
孕次/次			0.001	否	2 121	60.82(1 290)	
≤1	305	55.74(170)		是	149	63.09(94)	
2	716	58.80(421)		服用避孕药/雌激素			0.584
3	635	60.63(385)		否	2 100	60.81(1 277)	
≥4	614	66.45(408)		是	170	62.94(107)	
产次/次			<0.001	妊娠期高血压			0.410
≤1	1 302	55.53(723)		否	2 138	61.18(1 308)	
2	563	66.25(373)		是	132	57.58(76)	
3	274	70.07(192)		妊娠期糖尿病			0.336
≥4	131	73.28(96)		否	2 265	61.02(1 382)	
流产次数/次			0.760	是	5	40.00(2)	
≤1	1 496	62.17(930)		母乳喂养			0.478
2	548	56.02(307)		否	403	62.53(252)	
3	156	64.74(101)		是	1 867	60.63(1 132)	
≥4	70	65.71(46)		绝经年龄/岁			0.003
绝经类型			0.332	<45	270	55.19(149)	
自然绝经	2 081	61.27(1 275)		45~55	1 947	61.27(1 193)	
非自然绝经	189	57.67(109)		>55	53	79.25(42)	

括号内数据为患病例数

表 5 女性 TNs 患病风险的 Logistic 回归分析

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR	95%*CI*	*OR*	95%*CI*	*OR*	95%*CI*
绝经年龄/岁						
<45	1		1		1	
45~55	1.348	1.040~1.749[a]	1.264	0.969~1.761	1.271	0.969~1.665
>55	2.868	1.406~5.848[a]	2.373	1.153~4.883[a]	2.372	1.142~4.926[a]
孕次/次						
≤1	1		1		1	
2	0.994	0.753~1.311	1.041	0.785~1.382	1.060	0.795~1.413
3	0.956	0.714~1.280	0.974	0.724~1.311	1.000	0.739~1.353
≥4	0.970	0.698~1.347	1.053	0.753~1.472	1.041	0.740~1.462
产次/次						
≤1	1		1		1	
2	1.593	1.278~1.987[b]	1.097	0.858~1.402	1.061	0.827~1.363
3	1.890	1.379~2.589[b]	0.939	0.645~1.365	0.921	0.629~1.348
≥4	2.218	1.404~3.502[b]	0.895	0.528~1.518	0.906	0.519~1.527

a:*P*<0.05,与绝经年龄<45 岁比较;b:*P*<0.05,与产次≤1 次比较

2.5 绝经女性生殖因素与 TNs 患病的 Logistic 回归分析

运用 Logistic 回归分析探讨女性生殖因素与 TNs 的患病风险。以 TNs 为因变量,以不同生殖因素为自变量进行逐步多元 Logistic 回归。结果显示:在未调整模型时,与产次≤1 次相比,产次>2 次的女性患病风险明显增加(*OR*=1.593、1.890、2.218,95%*CI*:1.278~1.987、1.379~2.589、1.404~3.502,*P*<0.001、*P*<0.001、*P*=0.001),与绝经年龄<45 岁相比,绝经年龄≥45 岁的女性患结节风险明显增加(*OR*=1.348、2.868,95%*CI*:1.040~1.749、1.406~5.848,*P*=0.024、*P*=0.004)。在模型 2 中调整年龄、文化程度、体力活动、糖尿病病史、高血压病史、吸烟史、腰围、臀围、收缩压后发现,与绝经年龄<45 岁相比,绝经年龄>55 岁女性患结节风险明显增加(*OR*=2.373,95%*CI*:1.153~4.883,*P*=0.019)。在模型 2 基础上进一步调整 FBG、2hPBG、HbA1C、TG、HDL、UA、Crea、TSH、FT3、TGAb、TPOAb 后发现,与绝经年龄<45 岁相比,>55 岁患结节风险仍然增加(*OR*=2.372,95%*CI*:1.142~4.926,*P*=0.021)。见表 5。

3 讨论

本文通过对兰州市 43 岁以上的绝经女性研究显示,兰州市绝经女性 TNs 患病率为 60.97%,而我国其余地区女性 TNs 患病率约 13.51%~56.86%[8-11],兰州市患病率在全国地区居于较高水平,且随着年龄的增加患病率呈直线上升趋势,这与国内外多项研究结果相一致[12-13]。其主要原因可能是随着年龄的增加,甲状腺发生退行性变,表现为间质细胞浸润、滤泡变化及组织纤维化,最终导致结节的形成[14]。多项临床研究均表明女性比男性可能更易患 TNs,这种患病的性别差异可能与雌激素的作用有关[15-16]。通常认为在女性生育年限中,初潮与绝经是两个重要的时间截点,初潮年龄的提前或者绝经年龄的延迟均会导致女性雌激素暴露时间延长,从而促进结节的生长,并且更有可能形成疑似恶性结节[17]。曹毅等[18]研究发现初潮年龄提前的女性更易发生结节,但本文通过研究显示初潮年龄与结节无明显相关性,其可能与研究人群的遗传因素、西北地区地理环境、饮食差异有关。再者,本文发现 TNs 组绝经年龄明显高于非 TNs 组,多因素分析显示绝经年龄延长是结节发生的独立危险因素,与绝经年龄<45 岁女性相比,绝经年龄>55 岁结节患病风险增加 1.372 倍左右。CAO 等[19]还发现更年期年龄延长与甲状腺癌风险增加有关,进一步证明长期暴露于雌激素中与甲状腺疾病息息相关。其次,既往研究证实女性在雌激素和孕激素水平升高的时期(比如妊娠期)是结节发生的关键时期,妊娠会增加先前存在的结节大小,并且还与新结节的形成有关[20]。国内外学者研究发现孕次≥5 次发生结节风险明显高于孕次≤1 次[17,21]。本研究显示随着孕次、产次的增加,TNs 患病率明显升高,纳入多因素回归中显示在未调整混杂因素时 TNs 的患病风险随着产次的增加而增加,而调整混杂因素后并未发现结节与孕次、产次的相关性,其可能与本文调整混杂因素较多有关。

雌激素是一种类固醇激素,主要由雌酮(Estrone,E1)、17β-雌二醇(17-β-Estradiol,E2)和雌三醇(Esrtiol,E3)组成,其中 E2 由于其较强的亲和力是主

要调控者[22-23]。雌激素信号传导主要通过雌激素受体(Estrogen receptor,ER)的两种亚型 ER-α 和 ER-β 介导[24]。雌激素可以增强甲状腺细胞中 ER-α、ER-β 和细胞周期蛋白 D1 的表达,而 ER-α 和 ER-β 之间表达的不平衡与 ER-α 的高表达可促进甲状腺细胞的增殖和生长,ER-β 的高表达与促进甲状腺癌细胞的细胞凋亡有关[25]。DAI 等[26]研究证实从正常甲状腺组织到结节性增生到甲状腺乳头状癌,ER-α 的 mRNA 和蛋白表达逐渐升高,而 ER-β 的 mRNA 和蛋白表达逐渐降低。XU 等[27]首次报道了雌激素刺激 TNs 来源的干/祖细胞生长并同时抑制其分化,并进一步上调 ER-α 的表达,与原始甲状腺细胞相比,干/祖细胞表达的 ER-αmRNA 水平高出 8 倍以上。另外,有研究证实在青春期、孕期和口服避孕药期,雌激素会增加人体内 TSH 的水平,而升高的 TSH 可以促进甲状腺细胞生长[28]。因此,TSH 和雌激素之间的调节可能在甲状腺疾病的发生中具有重要作用。

本文存在一定的局限性:①本文中生殖因素方面的调查主要来自口头汇报,不可避免有回忆误差。②结节的超声结果判定存在主观性,不同超声医师对超声结果判读存在差异性。③TNs 诊断缺乏病理组织细胞学证实,无法准确判断结节良恶性。

综上所述,绝经女性生殖因素中绝经年龄的延迟是 TNs 患病的高危因素,因此在临床中应对绝经前女性重点加强甲状腺超声的检查。再者,孕次、产次的增加对结节的发生具有一定影响,临床中针对多孕、多产妇女应尽早进行超声检查发现 TNs 的存在,及早干预,避免形成恶性结节的可能。

参考文献:

[1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. 中国肿瘤临床,2012,39(17):1249-1272.
Endocrinology Branch of Chinese Medical Association, Surgery Branch of Chinese Medical Association, Head and Neck Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, *et al*. Guidelines for diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Chin J Clin Oncol, 2012, 39(17): 1249-1272.

[2] TIAN C Y, BU Y, JI C L, *et al*. Iodine nutrition and the prevalence status of thyroid nodules in the population: a cross-sectional survey in Heilongjiang Province, China[J]. Biol Trace Elem Res, 2021, 199(9): 3181-3189. DOI: 10.1007/s12011-020-02442-y.

[3] 朱砚,李敬华,王素莉,等. 甲状腺结节病因及危险因素的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(15):1701-1703. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.15.038.
ZHU Y, LI J H, WANG S L, *et al*. Research progress on etiology and risk factors of thyroid nodules[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2016, 25(15): 1701-1703. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2016.15.038.

[4] ZHAO W, HAN C, SHI X G, *et al*. Prevalence of goiter and thyroid nodules before and after implementation of the universal salt iodization program in mainland China from 1985 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109549. DOI: 10.1371/journal.pone.0109549.

[5] KAWABATA W, SUZUKI T, MORIYA T, *et al*. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible *in situ* estrogen synthesis and actions[J]. Mod Pathol, 2003, 16(5): 437-444. DOI: 10.1097/01.mp.0000066800.44492.1b.

[6] 高血压基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志,2019(8):723-731.
Guideline for primary care of hypertension: practice version (2019)[J]. Chin J Gen Pract, 2019(8): 723-731.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(5):482-548. DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063.
Diabetes Branch of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Int J Endocrinol Metab, 2021, 41(5): 482-548. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210825-08063.

[8] 宋文颉,闫帅,陈硕,等. 北京市女性甲状腺结节患病的影响因素分析[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(1):32-36. DOI:10.3969/j.issn.1006-2483.2022.01.007.
SONG W J, YAN S, CHEN S, *et al*. Analysis of the influencing factors of the prevalence of thyroid nodules in women in Beijing[J]. J Public Heal Prev Med, 2022, 33(1): 32-36. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2022.01.007.

[9] 仝瑞祥,何忠华,王阳春,等. 南京市 26788 名体检人群甲状腺结节检出率及影响因素分析[J]. 华南预防医学,2021,47(10):1354-1357.
TONG R X, HE Z H, WANG Y C, *et al*. Detection rate and influencing factors of thyroid nodules in 26788 people undergoing physical examination in Nanjing[J]. South China J Prev Med, 2021, 47(10): 1354-1357.

[10] 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. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.20.
LAI X Y, OUYANG P, ZHU H, *et al*. Detection rate of

thyroid nodules in routine health check-up and its influencing factors: a 10-year survey of 309 576 cases[J]. J South Med Univ, 2020, 40(2): 268-273. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.02.20.

[11] 何岩涛, 孔祥定, 陈静, 等. 哈尔滨市 11 465 例体检人群甲状腺结节多普勒超声检查结果与分析[J]. 中华地方病学杂志, 2019(10): 840-843.
HE Y T, KONG X D, CHEN J, *et al*. Doppler ultrasonography of thyroid nodules of health survey population in Harbin: 11 465 cases[J]. Chin J Endem, 2019(10): 840-843.

[12] 宋斌. 奉贤区中老年人甲状腺结节流行现况及影响因素的探讨[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
SONG B. Epidemic status of thyroid nodules in middle-aged and elderly people in Fengxian district and discussion on the influencing factors[D]. Suzhou: Soochow University, 2019.

[13] 章笑天. 某三级甲等医院体检人群甲状腺结节现况及良恶性结节影响因素研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
ZHANG X T. Current status of thyroid nodules and related influencing factors of benign and malignant nodules in A tertiary level-A hospital[D]. Jinan: Shandong University, 2019.

[14] XU L, ZENG F L, WANG Y T, *et al*. Prevalence and associated metabolic factors for thyroid nodules: a cross-sectional study in Southwest of China with more than 120 thousand populations[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 175. DOI: 10.1186/s12902-021-00842-2.

[15] JIANG H, TIAN Y, YAN W, *et al*. The prevalence of thyroid nodules and an analysis of related lifestyle factors in Beijing communities[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(4): 442. DOI: 10.3390/ijerph13040442.

[16] FAN L L, TAN L, CHEN Y T, *et al*. Investigation on the factors that influence the prevalence of thyroid nodules in adults in Tianjin, China[J]. J Trace Elem Med Biol, 2018, 50: 537-542. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.03.004.

[17] WANG K, YANG Y, WU Y, *et al*. The association of menstrual and reproductive factors with thyroid nodules in Chinese women older than 40 years of age[J]. Endocrine, 2015, 48(2): 603-614. DOI: 10.1007/s12020-014-0342-7.

[18] 曹毅, 李斌, 陈柯余, 等. 女性甲状腺结节与生活及月经生殖因素的相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(9): 692-695. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2020.09.013.
CAO Y, LI B, CHEN K Y, *et al*. Correlation analysis of thyroid nodules with life, menstruation and reproduction factors in women[J]. Chin J Prev Control Chron Dis, 2020, 28(9): 692-695. DOI: 10.16386/j.cjpccd.issn.1004-6194.2020.09.013.

[19] CAO Y, WANG Z, GU J, *et al*. Reproductive factors but not hormonal factors associated with thyroid cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 103515. DOI: 10.1155/2015/103515.

[20] KUNG A W, CHAU M T, LAO T T, *et al*. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1010-1014. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8285.

[21] 陈杰, 王昆, 杨昱, 等. 女性生育因素对甲状腺结节的影响[J]. 江苏医药, 2016, 42(24): 2731-2734. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2016.24.028.
CHEN J, WANG K, YANG Y, *et al*. Effect of female fertility factors on thyroid nodules[J]. Jiangsu Med J, 2016, 42(24): 2731-2734. DOI: 10.19460/j.cnki.0253-3685.2016.24.028.

[22] RAJORIA S, SURIANO R, GEORGE A L, *et al*. Estrogen activity as a preventive and therapeutic target in thyroid cancer[J]. Biomedecine Pharmacother, 2012, 66(2): 151-158. DOI: 10.1016/j.biopha.2011.11.010.

[23] DERWAHL M, NICULA D. Estrogen and its role in thyroid cancer[J]. Endocr Relat Cancer, 2014, 21(5): T273-T283. DOI: 10.1530/ERC-14-0053.

[24] HELDRING N, PIKE A, ANDERSSON S, *et al*. Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets[J]. Physiol Rev, 2007, 87(3): 905-931. DOI: 10.1152/physrev.00026.2006.

[25] CAINI S, GIBELLI B, PALLI D, *et al*. Menstrual and reproductive history and use of exogenous sex hormones and risk of thyroid cancer among women: a meta-analysis of prospective studies[J]. Cancer Causes Control, 2015, 26(4): 511-518. DOI: 10.1007/s10552-015-0546-z.

[26] DAI Y J, QIU Y B, JIANG R, *et al*. Concomitant high expression of ERα36, EGFR and HER2 is associated with aggressive behaviors of papillary thyroid carcinomas[J]. Sci Rep, 2017, 7: 12279. DOI: 10.1038/s41598-017-12478-1.

[27] XU S H, CHEN G F, PENG W, *et al*. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules?[J]. J Endocrinol, 2013, 218(1): 125-133. DOI: 10.1530/JOE-13-0029.

[28] TAHBOUB R, ARAFAH B M. Sex steroids and the thyroid[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 769-780. DOI: 10.1016/j.beem.2009.06.005.

(**收稿**:2022-08-21;**修回**:2022-10-10)

(编辑 刘秋池)