

· 临床研究 ·

中性粒细胞与淋巴细胞比值在合并桥本甲状腺炎的老年微小甲状腺乳头状癌患者中的诊断价值

金凤钟, 宁晓暄, 邓玉洁, 李翠*

(空军军医大学西京医院老年病科, 西安 710032)

【摘要】目的 探讨术前中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对合并桥本甲状腺炎(HT)的老年甲状腺微小乳头状癌(PTMC)患者的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2018 年 3 月至 2020 年 1 月空军军医大学西京医院收治的 120 例合并 HT 的老年甲状腺结节患者的临床资料,根据术后病理结果,将患者分为 PTMC 合并 HT 组(60 例)和良性结节合并 HT 组(60 例)。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 *t* 检验或 χ^2 检验进行组间比较。采用 Spearman 相关分析 NLR、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数与甲状腺结节良恶性的相关性,并根据受试者工作特征(ROC)曲线评估 NLR 对合并 HT 的老年 PTMC 患者的诊断价值。**结果** PTMC 合并 HT 组与良性结节合并 HT 组中性粒细胞计数 $[(3.57 \pm 0.99) \times 10^9/L$ 和 $(2.95 \pm 1.00) \times 10^9/L]$ 、淋巴细胞计数 $[(1.89 \pm 0.41) \times 10^9/L$ 和 $(2.19 \pm 0.62) \times 10^9/L]$ 、血清游离甲状腺素 $[(16.40 \pm 2.18)$ 和 $(15.17 \pm 2.35) \text{ pmol/L}]$ 及 NLR 值 $[(1.95 \pm 0.58)$ 和 $(1.40 \pm 0.47)]$ 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NLR、中性粒细胞计数与甲状腺结节良恶性呈正相关($r = 0.478, 0.301; P < 0.05$);淋巴细胞计数与甲状腺结节良恶性呈负相关($r = -0.240; P = 0.008$)。NLR 对 PTMC 合并 HT 患者诊断的 ROC 曲线下面积为 0.776, NLR 诊断合并 HT 的 PTMC 最佳截断值为 1.44, 灵敏度为 85%, 特异度为 60%。**结论** NLR 可作为鉴别合并 HT 的老年患者甲状腺良恶性结节的指标之一,并随着 NLR 值增高,诊断甲状腺结节恶性可能性越大,为临床医师下一步诊治筛查提供一定的指导意义。

【关键词】 老年人;中性粒细胞与淋巴细胞比值;桥本甲状腺炎;微小甲状腺乳头状癌

【中图分类号】 R581;R736.1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.10.154

Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for papillary thyroid microcarcinoma in elderly patients with Hashimoto's thyroiditis

Jin Fengzhong, Ning Xiaoxuan, Deng Yujie, Li Cui*

(Department of Geriatrics, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China)

【Abstract】Objective To analyze the diagnostic significance of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) for papillary thyroid microcarcinoma (PTMC) in elderly patients with Hashimoto's thyroiditis (HT). **Methods** The clinical data of 120 elderly HT patients with thyroid nodules admitted in our hospital from March 2018 to January 2020 were collected and retrospectively analyzed. According to their postoperative pathological results, these patients were divided into PTMC+HT group (60 cases) and thyroid benign nodules+HT group (60 cases). SPSS statistics 26.0 was used for statistical analysis. Student's *t* test or *Chi*-square test was employed for intergroup comparison depending on data type. Spearman correlation analysis was applied to analyze the correlation of NLR, neutrophil count and lymphocyte count with the benignancy or malignancy of thyroid nodules. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the significance of NLR for the diagnosis of PTMC in elderly HT patients. **Results** Significant differences were observed in neutrophil count $[(3.57 \pm 0.99) \times 10^9/L$ vs $(2.95 \pm 1.00) \times 10^9/L]$, lymphocyte count $[(1.89 \pm 0.41) \times 10^9/L$ vs $(2.19 \pm 0.62) \times 10^9/L]$, and serum free thyroxine (FT4) level $[(16.40 \pm 2.18)$ vs $(15.17 \pm 2.35 \text{ pmol/L})]$ between the PTMC+HT group and benign nodules+HT group ($P < 0.05$). NLR and neutrophil count were positively correlated ($r = 0.478, 0.301; P < 0.05$), while lymphocyte count was negatively correlated ($r = -0.240, P = 0.008$) with benign and malignant thyroid nodules, with cut-off value of 1.44, the area under the curve (AUC) of NLR in the diagnosis of PTMC in the elderly HT patients was 0.776, with a sensitivity of 85% and a specificity of 60%. **Conclusion** NLR can be used as one of the indicators for differentiating benign and malignant thyroid nodules in elderly patients with HT. With the increase of NLR, it is more likely to diagnose malignant thyroid nodules, which provides a certain guiding significance for clinicians in screening, diagnosis and treatment of the disease.

【Key words】 aged; neutrophil-to-lymphocyte ratio; Hashimoto's thyroiditis; papillary thyroid microcarcinoma

收稿日期: 2023-02-15; 接受日期: 2023-04-19

基金项目: 国家自然科学基金(81870470);西京医院学科助推计划(XJZT21L15,XJZT18MDT11)

通信作者: 李翠, E-mail: licui2124@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870470) and the Discipline Booster Program of Xijing Hospital (XJZT21L15, XJZT18MDT11).

Corresponding author: Li Cui, E-mail: licui2124@126.com

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤,尽管其仅占有恶性肿瘤的 1.2%,但近年来发病率显著增高^[1]。据国外报道,从 1974 年至 2013 年,甲状腺癌中发病率增长最快的组织学类型为甲状腺微小乳头状癌(papillary thyroid microcarcinoma, PTMC),即直径 ≤ 1.0 cm 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC),约占所有甲状腺癌的 39%^[2]。桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)是一种自身免疫性甲状腺炎,主要的病理学特征为甲状腺组织的淋巴细胞、浆细胞性炎症反应^[3],流行病学研究显示大约 23% 的 PTC 中合并 HT^[4]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种反映宿主炎症状态的可靠指标,在临床上应用越来越多,NLR 升高已被证实与多种实体恶性肿瘤的不良预后有关^[5]。在甲状腺癌中,已有报道 NLR 水平与甲状腺良恶性结节相关^[6],但对于合并 HT 的 PTMC 与 NLR 的关系,国内外鲜有报道。本研究回顾性分析 120 例合并 HT 的老年甲状腺结节患者的临床资料,探讨 NLR 在合并 HT 的 PTMC 中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2018 年 3 月至 2020 年 1 月于空军军医大学西京医院老年病科及门诊体检就诊的 120 例老年患者的临床资料。所有患者均行手术治疗,根据患者术后病理结果,将患者分为 2 组:以 PTMC 合并 HT 为研究组,甲状腺良性结节合并 HT 为对照组,每组 60 例。纳入标准:(1)甲状腺影像报告与数据系统(Thyroid Imaging Reporting and Data System, TI-RADS)分级为 4a~4c 级;(2)初次行甲状腺手术;(3)PTMC 的诊断标准以术后病理为准,HT 的诊断标准是符合超声扫描的特征(甲状腺腺体弥漫性增大和回声减弱),同时伴有血清抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobuline, Anti-TG)或抗甲状腺微粒体抗体(anti-thyroid microsomal, Anti-TM)水平增高^[7];(4)具有完整的临床及病理资料。排除标准:(1)近期有活动性感染、糖尿病及其他慢性炎症性疾病;(2)患有其他恶性肿瘤、血液系统疾病;(3)接受类固醇或阿司匹林治疗;(4)PTMC 有侧颈部淋巴结转移。

1.2 方法

记录患者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、NLR、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、Anti-TG、Anti-TM 等资料。所有患者的血液学检查在术前 1 周内完成。NLR=中性粒细胞绝对值/淋巴细胞绝对值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析甲状腺结节良恶性与 NLR、NEU 及 LYM 的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 NLR 在合并 HT 的 PTMC 中的诊断价值,并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料及炎症指标比较

2 组患者性别、年龄、BMI、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组 NEU、NLR 显著高于对照组,LYM 显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 2 组患者甲状腺指标比较

2 组患者 TSH、FT3、Anti-TG 及 Anti-TM 血清学水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组 FT4 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.3 NLR、NEU 和 LYM 与甲状腺结节良恶性的相关性分析

Spearman 相关分析结果显示,甲状腺结节良恶性与 NLR、NEU 呈正相关($r=0.478, 0.301$; $P<0.05$);与 LYM 呈负相关($r=-0.240, P=0.008$)。

2.4 NLR 在合并 HT 的 PTMC 中诊断的 ROC 曲线及诊断价值分析

NLR 对合并 HT 的 PTMC 诊断最佳截断值为 1.44 时,灵敏度为 85%,特异度为 60%,AUC 为 0.776(图 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups (n = 60)			
Item	PTMC+HT group	Benign nodule+HT group	P value
Gender[n(%)]			0.500
Male	1(1.67)	2(3.33)	
Female	59(98.33)	58(96.67)	
Age(years , $\bar{x}\pm s$)	65.02 $\pm$ 2.70	64.65 $\pm$ 2.90	0.475
BMI(kg/ m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.58 $\pm$ 3.10	24.00 $\pm$ 5.70	0.615
NEU($\times 10^9$ /L , $\bar{x}\pm s$)	3.57 $\pm$ 0.99	2.95 $\pm$ 1.00	0.001
LYM($\times 10^9$ /L , $\bar{x}\pm s$)	1.89 $\pm$ 0.41	2.19 $\pm$ 0.62	0.002
NLR($\bar{x}\pm s$)	1.95 $\pm$ 0.58	1.40 $\pm$ 0.47	<0.001
CRP(mg/ dl , $\bar{x}\pm s$)	1.76 $\pm$ 1.61	1.79 $\pm$ 1.65	0.903
TSH(μ IU/ ml , $\bar{x}\pm s$)	3.48 $\pm$ 2.36	3.81 $\pm$ 2.47	0.455
FT3(pmol/ L , $\bar{x}\pm s$)	4.65 $\pm$ 0.73	4.65 $\pm$ 0.59	0.964
FT4(pmol/ L , $\bar{x}\pm s$)	16.40 $\pm$ 2.18	15.17 $\pm$ 2.35	0.004
Anti-TG(IU/ ml , $\bar{x}\pm s$)	416.23 $\pm$ 611.57	322.58 $\pm$ 382.99	0.317
Anti-TM(IU/ ml , $\bar{x}\pm s$)	144.42 $\pm$ 164.83	149.49 $\pm$ 192.09	0.877

PTMC: papillary thyroid microcarcinoma; HT: Hashimoto's thyroiditis; BMI: body mass index; NEU: neutrophil; LYM: lymphocyte; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; CRP: C-reactive protein ; TSH: thyroid stimulating hormone; FT3: free triiodothyronine; FT4: free thyroxine; Anti-TG: anti-thyroglobuline; Anti-TM: anti-thyroid microsomal.

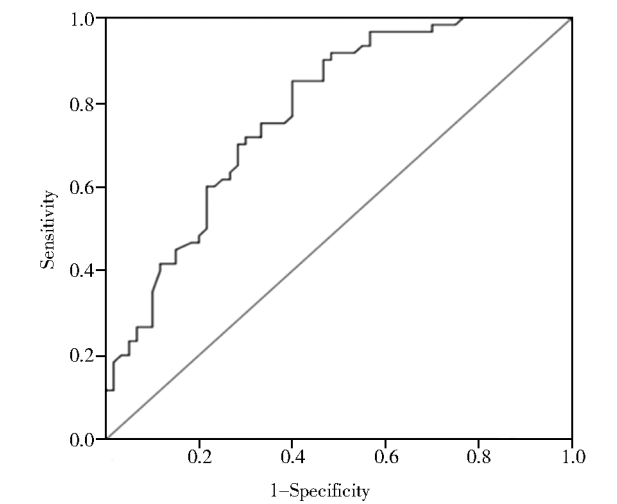


图 1 ROC 曲线评估 NLR 在合并 HT 的 PTMC 中的诊断价值

Figure 1 ROC curve of NLR for diagnosis of PTMC with combined HT

ROC: receiver operating characteristic; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; HT: Hashimoto's thyroiditis; PTMC: papillary thyroid microcarcinoma.

3 讨论

HT 是一种慢性自身免疫性甲状腺炎,其发病机制与免疫、遗传和环境因素有关。临床上 HT 患者进展为甲状腺癌的概率为 0.5%~53%^[8,9],针对 HT 与甲状腺癌共存的问题,二者之间的关系目前尚不明确。Graceffa 等^[10]报道结节型变异的 HT 患

者发生 PTC 的风险增加 1.6 倍,这可能与抗肿瘤免疫反应而引起的自身免疫反应有关。而免疫系统功能受损是引发癌变的一个重要因素,炎症已被证实 在肿瘤的发生、进展、临床表现和预后中起着至关重要的作用^[11]。NLR 作为一种廉价且应用广泛的炎症标志物,已有研究报道与多种炎症、肿瘤侵袭与转移、肿瘤预后及生存率有关。Guthrie 等^[12]报道在结直肠癌患者中,NLR 除了其独立预后价值外,还与患者的远期生存率相关。在肝癌患者中,Gomez 等^[13]发现 NLR 升高与患者远期生存率、肿瘤侵袭、淋巴结和卫星病变的发生有关。

本研究分析了 NLR、NEU、LYM 与甲状腺结节良恶性的相关性,发现 NLR 与甲状腺结节良恶性呈正相关,且相关性最高。此外,PTMC 合并 HT 组 NLR 值显著高于良性结节合并 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间 CRP 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NLR 升高是由于外周血中性粒细胞计数的增加或淋巴细胞计数的减少所致。本研究发 现 PTMC 合并 HT 组的中性粒细胞计数升高,而淋巴细胞计数减少,与良性结节合并 HT 组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。目前,癌症患者 NLR 升高的潜在机制仍不清楚。慢性炎症可以诱导肿瘤细胞生长,同时恶性肿瘤本身也可能刺激慢性炎症和炎症标志物的产生^[14]。炎症细胞刺激后释放的炎症细胞因子可能与骨髓中中性粒细胞和淋巴细胞产生相互作用。Chung 等^[15]报道淋巴细胞减少与脓毒症患者白细胞介素水平升高相关。在炎症条件下,中性粒细胞增多也与白细胞介素水平升高有关^[16]。Fonseka 等^[17]发现动物模型中,炎症刺激会导致 IL-6 和外周血中性粒细胞计数升高。Motomura 等^[18]认为促炎因子白细胞介素 17(interleukin 17, IL-17)通过刺激 CXC 趋化因子产生引发中性粒细胞募集。此外,在肿瘤微环境的影响下,淋巴细胞群在肿瘤中的参与和利用可能导致外周血淋巴细胞计数的减少,而肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)可促进单核细胞和中性粒细胞聚集^[19],从而导致 NLR 升高。

根据 ROC 曲线,NLR 诊断合并 HT 的 PTMC 最佳截断值为 1.44,灵敏度为 85%,特异度为 60%。中国学者何时知等^[20]通过对 80 例分化型甲状腺癌患者的临床资料进行分析,发现 NLR 升高可作为评价甲状腺癌患者局部侵袭的指标之一。Lee 等^[21]研究发现 NLR 升高与甲状腺乳头状癌患者不良预后相关。Seretis 等^[22]报道 NLR 升高可以作为鉴别甲状腺结节良恶性的指标之一。上述研究并未阐明在 HT 合并甲状腺癌的患者中 NLR 的临床意义,

本研究补充了这一点,但是仍然存在 NLR 诊断最佳截断值灵敏度高、特异度低的问题,可能与样本量较少有关,下一步将继续加大样本量的研究并探讨 NLR 在 PTMC 中的作用机制。

HT 与 PTC 之间的关系自 Dailey 等^[23]提出以来,一直围绕 HT 是 PTC 的保护因素还是危险因素争议不断。本研究中,PTMC 合并 HT 组 TSH 低于良性结节合并 HT 组,但是差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,两组患者相比,PTMC 合并 HT 组 FT4 显著高于良性结节合并 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Li 等^[24]报道 FT4 是预测 HT 的重要影响因素,但是在 HT 合并甲状腺癌中无明显意义。但 Nisman 等^[25]发现血清 FT4 水平升高与患乳腺癌风险呈显著正相关,可能与视黄醇和甲状腺激素受体沉默介质的异常表达有关。因此,我们需要在接下来的研究中进一步论证。

综上,NLR 可作为鉴别合并 HT 的甲状腺良恶性结节的指标之一,随着 NLR 值增高,诊断甲状腺结节恶性可能性越大,尤其是针对甲状腺超声 TI-RADS 分级为 4a 或 4b 级及部分不愿行甲状腺细针穿刺的老年患者,为行下一步肿瘤筛查提供指导依据。

【参考文献】

- Colonna M, Bossard N, Guizard AV, *et al.* Descriptive epidemiology of thyroid cancer in France: incidence, mortality and survival[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2010, 71(2): 95–101. DOI: 10.1016/j.ando.2009.11.006.
- Lim H, Devesa SS, Sosa JA, *et al.* Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1338–1348. DOI: 10.1001/jama.2017.2719.
- Ajjan RA, Weetman AP. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 702–710. DOI: 10.1055/s-0035-1548832.
- Moon S, Chung HS, Yu JM, *et al.* Associations between Hashimoto thyroiditis and clinical outcomes of papillary thyroid cancer: a Meta-analysis of observational studies[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2018, 33(4): 473–484. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.4.473.
- Lee F, Yang PS, Chien MN, *et al.* An increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts incomplete response to therapy in differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(14): 1757–1763. DOI: 10.7150/ijms.28498.
- Sit M, Aktas G, Erkol H, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio is useful in differentiation of malignant and benign thyroid nodules[J]. *P R Health Sci J*, 2019, 38(1): 60–63.
- Aktas G, Sit M, Dikbas O, *et al.* Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2017, 63(12): 1065–1068. DOI: 10.1590/1806-9282.63.12.1065.
- Tan TT, Coussens LM. Humoral immunity, inflammation and cancer[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(2): 209–216. DOI: 10.1016/j.coi.2007.01.001.
- Boi F, Lai ML, Marziani B, *et al.* High prevalence of suspicious cytology in thyroid nodules associated with positive thyroid autoantibodies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153(5): 637–642. DOI: 10.1530/eje.1.02020.
- Graceffa G, Patrone R, Vieni S, *et al.* Association between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 305 patients[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(Suppl 1): 26. DOI: 10.1186/s12902-019-0351-x.
- Mantovani A, Allavena P, Sica A, *et al.* Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436–444. DOI: 10.1038/nature07205.
- Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, *et al.* The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218–230. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.
- Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, *et al.* Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2008, 97(6): 513–518. DOI: 10.1002/jso.21001.
- Roxburgh CS, Mcmillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(1): 149–163. DOI: 10.2217/fon.09.136.
- Chung KP, Chang HT, Lo SC, *et al.* Severe lymphopenia is associated with elevated plasma interleukin-15 levels and increased mortality during severe sepsis[J]. *Shock*, 2015, 43(6): 569–575. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000347.
- Duman TT, Aktas G, Atak BM, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus[J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(1): 1602–1606. DOI: 10.4314/ahs.v19i1.35.
- Fonseka TM, McIntyre RS, Soczynska JK, *et al.* Novel investigational drugs targeting IL-6 signaling for the treatment of depression[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(4): 459–475. DOI: 10.1517/13543784.2014.998334.
- Motomura T, Shirabe K, Mano Y, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 58–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.017.
- Kim J, Bae JS. Tumor-associated macrophages and neutrophils in tumor microenvironment[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6058147. DOI: 10.1155/2016/6058147.
- 何时知, 廉猛, 翟杰, 等. 侵袭性分化型甲状腺癌外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值的临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2019, 26(3): 122–124. DOI: 10.16066/j.1672-7002.2019.03.002.
- Lee KH, Seok EY, Kim EY, *et al.* Different prognostic values of individual hematologic parameters in papillary thyroid cancer due to age-related changes in immunity[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2019, 96(2): 70–77. DOI: 10.4174/astr.2019.96.2.70.
- Sereti C, Gourgiosis S, Gemenetzis G, *et al.* The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study[J]. *Am J Surg*, 2013, 205(6): 691–696. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.006.
- Dailey ME, Lindsay S, Skahen R. Relation of thyroid neoplasms to Hashimoto disease of the thyroid gland[J]. *AMA Arch Surg*, 1955, 70(2): 291–297. DOI: 10.1001/archsurg.1955.01270080137023.
- Li P, Liu F, Zhao M, *et al.* Prediction models constructed for Hashimoto's thyroiditis risk based on clinical and laboratory factors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 886953. DOI: 10.3389/fendo.2022.886953.
- Nisman B, Allweis TM, Carmon E, *et al.* Thyroid hormones, silencing mediator for retinoid and thyroid receptors and prognosis in primary breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(11): 6417–6428. DOI: 10.21873/anticancer.14663.

(编辑: 郑真真)