

甲状腺功能与乳腺癌的关系研究进展

李萍艳¹, 孙建伟^{2*}

1. 昆明理工大学医学院, 云南 昆明 650031

2. 昆明理工大学附属医院 / 云南省第一人民医院, 乳腺甲状腺外科, 云南 昆明 650034

DOI:10.61369/MRP.2025090021

摘要 甲状腺功能与乳腺癌之间的关系是近年来研究的热点之一。甲状腺激素在调节生理过程方面扮演着重要角色, 特别是在乳腺组织的发育和代谢中。随着对甲状腺功能异常的认识加深, 越来越多的研究揭示了甲状腺激素水平及甲状腺疾病史与乳腺癌风险之间的潜在关联。这些发现提示, 甲状腺功能的变化可能会影响乳腺癌的发生机制。此外, 关于甲状腺功能对乳腺癌治疗反应的影响也逐渐受到关注, 相关研究为改善乳腺癌患者的治疗效果提供了新的思路和依据。因此, 本文旨在综合近年来的研究进展, 分析甲状腺功能与乳腺癌之间的复杂关系, 并为后续研究指明方向。

关键词 甲状腺功能; 乳腺癌; 激素水平; 分子机制; 治疗反应

Research Progress on the Relationship Between Thyroid Function and Breast Cancer

Li Pingyan, Sun Jianwei^{*}

1. School of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650031

2. Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology / The First People's Hospital of Yunnan Province, Department of Breast and Thyroid Surgery, Kunming, Yunnan 650034

Abstract The relationship between thyroid function and breast cancer has become one of the research hotspots in recent years. Thyroid hormones play an important role in regulating physiological processes, particularly in the development and metabolism of breast tissue. As the understanding of thyroid dysfunction deepens, more studies have revealed potential associations between thyroid hormone levels, thyroid disease history, and breast cancer risk. These findings suggest that changes in thyroid function may influence the mechanisms of breast cancer occurrence. Additionally, the impact of thyroid function on the response to breast cancer treatment has also garnered increasing attention, with related research providing new ideas and evidence to improve treatment outcomes for breast cancer patients. Therefore, this article aims to synthesize recent research progress, analyze the complex relationship between thyroid function and breast cancer, and indicate directions for future research.

Keywords thyroid function; breast cancer; hormone levels; molecular mechanisms; treatment response

引言

甲状腺疾病与乳腺癌作为两类高发内分泌相关疾病, 其流行病学关联及分子机制交互作用近年备受关注。甲状腺激素 (T3/T4) 通过核受体 TR α /TR β 调控细胞增殖、代谢与分化的核心生物学过程, 激活下游 PI3K/Akt、MAPK/ERK 等通路, 驱动细胞周期蛋白表达及能量代谢重编程, 在维持组织稳态中发挥双重作用^[1,2]。乳腺癌作为典型的内分泌敏感肿瘤, 其发生发展与雌激素、生长因子等激素信号网络密切相关; 近年研究进一步揭示, 促甲状腺激素 / 甲状腺激素轴 (TSH/TH) 可通过雌激素受体 – 甲状腺激素受体复合物 (ER α – TR β) 调控乳腺癌细胞增殖, 提示甲状腺和乳腺存在更深层次的交互关联。临床流行病学数据显示, 甲状腺功能亢进患者乳腺癌风险增加, 而甲状腺激素替代治疗可能改变乳腺癌治疗药物的敏感性, 但机制上仍存在“甲状腺功能异常是乳腺癌的驱动因素或伴随现象”的争议^[3,4]。

本文将系统阐述近年来甲状腺功能与乳腺癌关联的流行病学、分子机制及临床交互证据, 解析争议焦点, 并提出未来的研究方向, 以期为临床决策与基础研究提供理论支撑。

作者简介: 李萍艳 (1998.07-), 女, 硕士, 研究方向: 乳腺、甲状腺肿瘤的临床与基础研究

通讯作者: 孙建伟 (1969.10-), 男, 硕士, 教授, 研究方向: 乳腺、甲状腺肿瘤的临床与基础研究

一、流行病学关联

(一) 甲状腺功能亢进对乳腺癌发病风险的影响

基于最新研究证据,甲状腺功能异常与乳腺癌发病风险的关联呈现复杂双向特征。丹麦国家队列研究($n=80,343$ 例甲状腺功能亢进患者)显示,甲状腺功能亢进患者乳腺癌风险增加11%(SIR=1.11,95%CI 1.07–1.16),且该效应随随访时间延长递增,确诊5年后SIR升至1.13(95%CI 1.08–1.19)^[3]。瑞典国家普通女性人群队列($n=3,793,492$)进一步揭示,甲亢患者乳腺癌风险增加23%(IRR=1.23,95%CI 1.12–1.36);而KARMA队列($n=11,991$)显示,毒性结节性甲状腺肿患者的乳腺癌风险最高(IRR=1.38,95%CI 1.16–1.63),且与高乳腺密度(OR=1.98,P<0.01)及乳腺癌多基因风险评分(PRS)(OR=1.90,95%CI 1.04–3.43)显著相关^[5]。值得注意的是,与提前绝经(HR=1.18,95%CI 0.76–1.83)或在基线绝经前的女性相比,51岁后绝经的甲亢女性患乳腺癌风险升高更为显著(HR=2.07,95%CI 1.33–3.22)^[6]。此外,治疗方式的影响同样值得关注,芬兰队列研究($n=2,793$ 例RAI治疗者)发现接受放射性碘治疗的甲亢患者乳腺癌风险增加53%(RR=1.53,=2,894例RAI治疗者)发现接受放射性碘治疗的甲亢患者乳腺癌风险增加53%(RR=1.53,95%CI 1.07–2.19),且风险与累积剂量呈正相关^[7]。

(二) 甲状腺功能减退对乳腺癌发病风险的影响

甲状腺功能减退与乳腺癌风险的关系则尚不能确定,涉及72,167名女性的孟德尔随机化研究发现,TSH水平每升高1SD与乳腺癌风险降低6%相关(OR=0.94,95%CI 0.91–0.98),提示甲状腺功能减退对乳腺癌可能有潜在的保护作用^[8]。与之相反,Søgaard等人的丹麦国家队列研究($n=61,873$ 甲减患者)显示,甲减人群乳腺癌标准化发病率比(SIR)为0.94(95%CI 0.88–1.00)^[3],还有一项纳入12项研究的Meta分析与之有异曲同工之妙,它显示甲减患者得乳腺癌的合并风险比(RR)为1.06(95%CI 0.82–1.35)^[9],提示甲减与乳腺癌发病风险之间并无显著关联。因此,关于甲状腺功能减退对乳腺癌发病风险的影响仍需进一步验证。

(三) TPOAb与乳腺癌发病风险的关联

甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)也与乳腺癌风险有着复杂且矛盾的关联。保护性关联的证据主要来自意大利多中心队列研究($n=6,386$),其数据显示TPOAb阳性患者乳腺癌风险较阴性组显著降低,年轻女性(≤ 44 岁)的保护效应更为显著^[10]。然而,一项纳入4,189例的横断面meta分析显示,乳腺癌患者血清TPOAb水平较健康对照升高81.4 IU/ml(95%CI 78.7–84.0),提示TPOAb与乳腺癌有风险性关联^[11]。争议性结论进一步体现在无关联研究中:英国TACT试验($n=1,974$)经过8年随访显示,TPOAb状态与乳腺癌无病生存期DFS(HR=0.97,95%CI 0.78–1.19)、总生存期OS(HR=0.86,95%CI 0.66–1.11)及乳腺癌复发时间TTR(HR=1.02,95%CI 0.78–1.21)均无统计学关联^[12];一项澳大利亚的前瞻性研究也证实TPOAb与乳腺癌风险无因果关联^[13]。这些矛盾可能源于研究设计的异质性、抗体滴度

阈值差异、激素受体状态等的影响^[11]。

(四) 亚临床甲状腺功能异常与乳腺癌发病风险的关联

亚临床甲状腺功能异常(SCTD)对乳腺癌发病风险的影响也不容忽视,它是指促甲状腺激素(TSH)水平升高,而游离甲状腺激素(FT4和FT3)水平仍在正常范围内的状态。研究显示,亚临床甲状腺功能异常可能通过影响体内的激素平衡,尤其是雌激素的代谢,进而影响乳腺癌的发生风险。例如,一项在伊朗进行的病例对照研究发现,乳腺癌患者中亚临床甲状腺功能亢进的发生率显著高于健康对照组,风险比(OR)高达8.27,这表明SCTD可能与乳腺癌的发病存在一定的关联^[14]。此外,一项系统评估表明,尽管一些研究未发现SCTD与乳腺癌之间的直接关联,但仍有研究提示未治疗的亚临床甲状腺功能减退可能与癌症的发生存在潜在的联系^[15]。

综上所述,甲状腺功能异常与乳腺癌的发病风险之间存在复杂的相互作用,可能涉及多种生物学机制和临床因素。

二、分子机制

(一) 甲状腺激素对细胞增殖的影响

甲状腺激素在细胞增殖中的作用备受关注,尤其在肿瘤生物学领域。甲状腺激素(如T3和T4)通过与细胞内的甲状腺激素受体结合,调控众多基因的表达,进而影响细胞的生长与分裂。甲状腺激素通过核受体(TR α 1/TR β 1)直接激活细胞周期负调控因子p27和p21,促进细胞周期从G1期退出,抑制增殖^[16]。在角质形成细胞中,T3类似物TRIAC通过上调Cyclin D1表达,驱动细胞进入S期实现促增殖效应^[17]。然而,甲状腺激素不仅可以在正常生理状态下促进细胞增殖,还可以促进肿瘤细胞增殖,例如,亢进状态下的甲状腺激素通过激活整合素 α v β 3诱导细胞增殖,研究指出此机制在乳腺癌等多种癌症中均有体现,在 α v β 3启动的T4还可以增加肿瘤细胞内的程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1)含量,而PD-L1的积累可以起到抗凋亡的作用^[18,19]。并且T4和低浓度T3还可以通过细胞膜整合素 α v β 3激活下游信号如MAPK/ERK、PI3K/AKT,增强肿瘤血管生成和抗凋亡能力^[20,21]。

在乳腺组织中,甲状腺激素的功能尤为显著。乳腺癌细胞对甲状腺激素响应的强度与其雌激素受体状态密切相关,具体而言,甲状腺激素增强雌激素的促生长效应,尤其在雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中,促进细胞增殖与肿瘤进展;此外,甲状腺激素还通过调节细胞周期相关蛋白的表达进一步影响细胞增殖能力^[4]。另有研究发现,FT3可以显著上调细胞增殖标记物胸苷激酶1(TK1)的表达,在三阴性乳腺癌(TNBC)中尤为明显^[22];T3还可以通过TR β 上调VEGF和Cyclin D1,促进乳腺癌肿瘤组织的血管生成和细胞周期进展^[21]。这些发现为理解乳腺癌发病机制提供了重要线索。

(二) 甲状腺激素受体的作用

甲状腺激素受体(TR)在乳腺癌的信号转导中起重要作用,主要有TR α 和TR β 两种亚型。研究发现,TR β 在乳腺

癌细胞中表现出抑制肿瘤的作用，其表达水平与乳腺癌预后紧密相连。TR β 可直接结合 RUNX2 基因启动子区的甲状腺激素反应元件 (TRE)，RUNX2 是一种转录因子，当它异常表达时会变成致癌因子，促进肿瘤的进展和转移，而 TR β 抑制该基因表达后可减少乳腺癌细胞侵袭和转移。并且基底样乳腺癌中 TR β 低表达与 RUNX2 高表达呈负相关，提示 TR β 缺失是恶性表型的关键因素 [23]。此外，TR β 可以通过激活 STAT1 通路诱导促凋亡基因 (如 CASP1)，同时抑制 STAT3 介导的 EMT 信号 (如 SNAIL、TWIST)，降低细胞迁移能力 [24]。而 TR α 则通过代谢重编程和增殖信号促进肿瘤进展。T3 通过 TR α 上调 1,4,5-三磷酸肌醇受体 3 (IP3R3) 的表达，促进线粒体 Ca^{2+} 内流，增强氧化磷酸化和 ATP 生成，进而支持乳腺癌细胞增殖；此效应在 ER 阳性 (MCF7) 和三阴性乳腺癌 (MDA-MB-468) 中显著，但在正常乳腺细胞中不活跃 [25]。因此，TR α 和 TR β 在乳腺癌中呈现出截然不同的作用，靶向 TR 亚型特异性信号通路可能成为乳腺癌精准治疗的新方向。

(三) 甲状腺激素与癌症代谢、肿瘤微环境之间的相互关系

甲状腺激素在癌症代谢及肿瘤微环境中的作用日益受到关注。研究发现，甲状腺激素通过改变线粒体功能或能量代谢相关通路调节肿瘤细胞的代谢活性 [20]。而肿瘤微环境中的甲状腺激素状态受脱碘酶 DIO 活性的调控，已知脱碘酶可以催化甲状腺激素 T4 向活性形式 T3 的转化，显著提高局部 T3 浓度，促进细胞增殖信号。在乳腺癌转移灶中，脱碘酶 DIO3 表达下调使 T3 降解减少，局部 T3 积累促进上皮-间质转化和形成侵袭性表型，对预后产生不利影响 [21]。此外，甲状腺激素状态还可显著改变肿瘤微环境中的免疫细胞组成。在乳腺癌模型中，甲状腺功能亢进导致肿瘤微环境中 IL-10 水平升高，活化的细胞毒性 T 细胞比例降低，而甲状腺功能减退则增加 CD8+ T 细胞浸润并提高 IFN γ /IL-10 比值。但值得注意的是，甲状腺功能减退可能同时促进系统性免疫抑制，增加调节性 T 细胞比例，导致远处转移风险升高 [26]。

综上，甲状腺激素通过多种机制影响乳腺癌的发生与发展，包括调节细胞增殖、影响信号通路及改变肿瘤微环境等，为乳腺癌的预防与治疗提供了新的思路与潜在靶点。

三、临床治疗中的交互作用

(一) 甲状腺激素替代治疗与乳腺癌治疗药物的相互作用

研究显示，甲状腺激素替代治疗 (THRT) 可能影响乳腺癌治疗效果，尤其在 ER+ 乳腺癌患者中。THRT 与雌激素的相互作用可能导致肿瘤复发风险增加，一项临床研究发现，THRT 可显著增加 SR+ 乳腺癌患者的复发 (DFS RR, 2.9; P<0.001) 和死亡 (DSS RR, 3.4; P<0.001) 风险，而对于 SR- 乳腺癌患者的预后未见明显影响。此外，THRT 可影响芳香化酶抑制剂 (AI) 对 SR+ 乳腺癌患者的治疗效果，接受 AI+THRT 治疗的乳腺癌患者 10 年复发率为 14%，而单独 AI 治疗 10 年复发率仅为 2% [27]。因此，在制定乳腺癌治疗方案时，需要综合考虑 THRT 的潜在影响，以优化患者的治疗结果。

(二) 甲状腺疾病与乳腺癌的同步管理策略

在乳腺癌患者中，甲状腺疾病的管理对提高治疗效果和生活质量至关重要。研究表明，放疗或化疗后，甲状腺功能异常的风险增加；鉴于此，建议在治疗过程中定期监测甲状腺功能，并采取适当干预 [28]。同时，应强化对甲状腺疾病的乳腺癌筛查，尤其是有乳腺癌家族史的女性，定期进行乳腺体检及影像学筛查，以实现乳腺癌的早期发现 [3]。此外，针对同时存在甲状腺疾病的乳腺癌患者，应制定个性化治疗方案，整合多学科诊疗团队以提高生存率和生活质量。

四、争议与挑战

(一) 流行病学数据的异质性

在甲状腺功能与乳腺癌关系的研究中，流行病学数据的异质性是一个显著的争议点。不同地区和人群的研究结果常有差异，可能与样本选择、研究设计、环境因素和遗传背景等有关。例如，甲状腺功能障碍与乳腺癌风险的关系在不同种族和性别群体中可能存在显著差异 [8]。此外，甲状腺激素水平的变化也可能受到个体遗传背景的影响，增加了研究结果的复杂性 [5]。不同研究采用的研究方法，如队列研究和病例对照研究，直接影响结果的可比性。样本选择偏倚、数据分析方法多样性及外部环境影响也导致不同试验结果截然不同。这种异质性影响了对甲状腺功能与乳腺癌关系的理解，使临床指南的制定变得复杂，缺乏一致的流行病学证据使得许多临床实践指南在这一领域显得不够明确。因此，未来研究需系统收集和分析不同人群的数据，以揭示甲状腺功能与乳腺癌的潜在因果关系。

(二) 分子机制研究的矛盾结论

在分子机制研究中，甲状腺功能与乳腺癌之间的关系同样存在矛盾的结论。一些研究指出，甲状腺激素或通过影响细胞增殖与凋亡促进乳腺癌细胞生长。例如，一些研究表明甲状腺激素通过激活整合素 $\alpha v \beta 3$ 来诱导乳腺癌细胞增殖；激活下游信号 MAPK/ERK 或 PI3K/AKT，以及通过 TR β 上调 VEGF 和 Cyclin D1，促进乳腺癌肿瘤组织的血管生成和细胞周期进展 [20,21]。而另一些研究则提供了截然不同的结论，认为甲状腺激素的高水平与乳腺癌发生风险负相关，显示甲状腺功能亢进在某些情况下可能具有保护作用 [29]。此外，分子机制的研究还探讨了甲状腺激素与雌激素间的相互作用，这在乳腺癌发生发展中可能起到重要作用。然而，机制的复杂性及不同研究中使用的实验模型和方法差异导致结果的矛盾。因此，亟需进一步的前瞻性研究明确甲状腺功能与乳腺癌之间的分子机制，以为临床治疗提供更可靠依据。

(三) 临床指南的空白

在甲状腺功能与乳腺癌关系的研究中，尽管已有大量证据，但临床指南仍存在明显空白，影响医生决策和患者治疗效果。现有指南未能整合甲状腺功能异常与乳腺癌的相互作用，例如，化疗后甲状腺功能可能受影响，且缺乏明确管理策略 [28]。甲状腺激素替代疗法的影响和放疗对甲状腺功能的影响也未得到充分重视，

可能导致患者未被及时识别的甲状腺功能异常。此外，甲状腺功能异常与乳腺癌发生风险的关系未被纳入考虑，缺乏系统的评估和管理指导。综上所述，甲状腺功能与乳腺癌的关系在临床指南中存在许多空白，未来研究应填补这些空白，为临床实践提供更全面的指导。

五、结论

甲状腺功能与乳腺癌的发展关系已受到医学界的广泛关注。现有研究表明，甲状腺激素可能在乳腺癌发展和患者预后中发挥重要作用，但研究结果存在分歧：例如，甲状腺功能亢进和功能减退都可能与乳腺癌发生率增加相关。这种不一致性提示了不同甲状腺状态通过不同机制影响乳腺癌发展，包括调节细胞增殖、细胞凋亡过程等。

研究设计的严谨性成为关键挑战。此外，个体差异（如遗传

背景和生活方式）可能显著影响这一关系，当前研究往往缺乏多中心协作和大样本支持。因此，未来应优先进行大规模前瞻性队列研究，以更准确评估甲状腺功能异常与乳腺癌风险的因果关系，并深入分析甲状腺功能异常对癌细胞分子机制的影响，如通过基因组学和转录组学技术探索甲状腺激素在细胞代谢和信号转导中的作用。

此外，这一领域的研究潜力巨大，这不仅能帮助识别高风险患者，还为乳腺癌预防和治疗提供新思路，如开发靶向治疗策略。为揭示具体作用机制并支持临床实践，未来工作应聚焦于分析甲状腺功能异常与乳腺癌发生的遗传、环境及分子生物学等多维度交互作用，整合激素水平、基因表达及蛋白质等生物标记物研究，以制定个性化干预方案。

总之，甲状腺功能与乳腺癌关系仍需进一步探索，严谨的研究设计和多学科整合有望改善患者预后，并为该领域带来突破性进展。

参考文献

- [1] BRENT G A. Mechanisms of thyroid hormone action[J/OL]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(9): 3035–3043. DOI:10.1172/JCI60047.
- [2] SIBILIO A, AMBROSIO R, BONELLI C, et al. Deiodination in cancer growth: the role of type III deiodinase[J]. *Minerva endocrinologica*, 2012, 37(4): 315–327.
- [3] SOGAARD 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. DOI:10.1530/eje-15-0989
- [4] WAHDAN-ALASWAD R S, EDGERTON S M, KIM H M, et al. Thyroid hormone enhances estrogen-mediated proliferation and cell cycle regulatory pathways in steroid receptor-positive breast Cancer[J/OL]. *Cell Cycle*, 2023; 1–20. DOI:10.1080/15384101.2023.2249702.
- [5] YANG H, HOLOWKO N, GRASSMANN F, et al. Hyperthyroidism is associated with breast cancer risk and mammographic and genetic risk predictors[J]. *BMC medicine*, 2020, 18: 1–10. DOI:10.1186/s12916-020-01690-y.
- [6] TRAN T V T, MARINGE C, BENITEZ MAJANO S, et al. Thyroid dysfunction and breast cancer risk among women in the UK Biobank cohort[J/OL]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(13): 4604–4614. DOI:10.1002/cam4.3978.
- [7] METSO S, AUVINEN A, HUHTALA H, et al. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism[J]. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007, 109(10): 1972–1979. DOI:10.1002/cncr.22635.
- [8] YUAN S, KAR S, VITHAYATHIL M, et al. Causal associations of thyroid function and dysfunction with overall, breast and thyroid cancer: A two - sample Mendelian randomization study[J]. *International journal of cancer*, 2020, 147(7): 1895–1903. DOI:10.1002/ijc.32988.
- [9] ANGELOUSI A G, ANAGNOSTOU V K, STAMATAKOS M K, et al. Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *European journal of endocrinology*, 2012, 166(3): 373–381. DOI:10.1530/EJE-11-0838
- [10] 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/OL]. *PLOS ONE*, 2015, 10(3): e0122958. DOI:10.1371/journal.pone.0122958.

- [11] SHI X Z, ** X, XU P, et al. Relationship between breast cancer and levels of serum thyroid hormones and antibodies: a meta-analysis[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014, 15(16): 6643–6647. DOI:10.7314/APJCP.2014.15.16.6643
- [12] MULLER I, KILBURN L S, TAYLOR P N, et al. TPOAb and thyroid function are not associated with breast cancer outcome: evidence from a large-scale study using data from the Taxotere as adjuvant chemotherapy trial (TACT, CRUK01/001)[J]. *European thyroid journal*, 2017, 6(4): 197–207. DOI:10.1159/000460246
- [13] CHAN Y X, KNUIMAN M W, DIVITINI M L, et al. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer[J]. *European journal of endocrinology*, 2017, 177(4): 297–308. DOI:10.1530/EJE-17-0197.
- [14] NOSRATZEHI S, HASHEMI S M, PAYANDEH A, et al. The relationship between breast cancer and thyroid autoimmune disorders in southeast Iran: A case-control study[J/OL]. *Endocrine Regulations*, 2024, 58(1): 20240030. DOI:10.2478/er-2024-0030.
- [15] GÓMEZ-IZQUIERDO J, FILION K B, BOIVIN J F, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of cancer incidence and cancer mortality: a systematic review[J/OL]. *BMC Endocrine Disorders*, 2020, 20(1): 83. DOI:10.1186/s12902-020-00566-9.
- [16] HOLZBERGER D R, COOKE P S. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis[J/OL]. *Cell and Tissue Research*, 2005, 322(1): 133–140. DOI:10.1007/s00441-005-1082-z.
- [17] ZHANG B, ZHANG A, ZHOU X, et al. Thyroid hormone analogue stimulates keratinocyte proliferation but inhibits cell differentiation in epidermis[J]. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2012, 25(4): 859–869. DOI:10.1177/039463201202500404
- [18] KRASHIN E, PIEKIELKO-WITKOWSKA A, ELLIS M, et al. Thyroid Hormones and Cancer: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies[J/OL]. *Frontiers in Endocrinology*, 2019, 10: 59. DOI:10.3389/fendo.2019.00059.
- [19] DAVIS P J, LIN H Y, HERCBERGS A A, et al. How thyroid hormone works depends on cell type, receptor type, and hormone analogue: Implications in cancer growth[J]. *Discovery medicine*, 2019, 27(147): 111–117.
- [20] CHEN L han, XIE T, LEI Q, et al. A review of complex hormone regulation in thyroid cancer: novel insights beyond the hypothalamus – pituitary – thyroid axis[J/OL]. *Frontiers in Endocrinology*, 2024, 15[2025–04–18]. DOI:10.3389/fendo.2024.1419913.
- [21] LIN H Y, CHIN Y T, YANG Y C S H, et al. Thyroid Hormone, Cancer, and Apoptosis[J/OL]. *Comprehensive Physiology*, 2016, 6(3): 1221–1237. DOI:10.1002/j.2040-4603.2016.tb00712.x.
- [22] NISMAN B, ALLWEIS T M, CARMON E, et al. Elevated free triiodothyronine is associated with increased proliferative activity in triple-negative breast cancer[J]. *Anti-cancer Research*, 2021, 41(2): 949–954. DOI: 10.21873/anticancer.14848.
- [23] BOLF E L, GILLIS N E, BARMUM M S, et al. The thyroid hormone receptor–RUNX2 Axis: a novel tumor suppressive pathway in breast cancer[J]. *Hormones and Cancer*, 2020, 11: 34–41. DOI:10.1007/s12672-019-00373-2.
- [24] BOLF E L, GILLIS N E, DAVIDSON C D, et al. Common tumor – suppressive signaling of thyroid hormone receptor beta in breast and thyroid cancer cells[J/OL]. *Molecular Carcinogenesis*, 2021, 60(12): 874–885. DOI:10.1002/mc.23352.
- [25] TAWFIK I, SCHLICK K, OSTAKU J, et al. Breast cancer cells utilize T3 to trigger proliferation through cellular Ca2+ modulation[J/OL]. *Cell Communication and Signaling*, 2024, 22(1): 533. DOI:10.1186/s12964-024-01917-y.
- [26] STERLE H A, HILDEBRANDT X, ÁLVAREZ M V, et al. Thyroid status regulates the tumor microenvironment delineating breast cancer fate[J]. *Endocrine-Related Cancer*, 2021, 28(7): 403–418. DOI: 10.1530/ERC-20-0277
- [27] KLUBO-GWIEZDZINSKA J. Thyroid Hormones Enhance the Growth of Estrogen Receptor - Positive Breast Cancers[J/OL]. *Clinical Thyroidology*, 2022, 34(7): 286–289. DOI:10.1089/ct.2022;34.286–289.
- [28] ASHIFKHAN M, BHURANI D, Agarwal N B. Alteration of thyroid function in Indian HER 2-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16(17): 7701–7705. DOI:10.7314/APJCP.2015.16.17.7701
- [29] FANG Y, YAO L, SUN J, et al. Does thyroid dysfunction increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of endocrinological investigation*, 2017, 40: 1035–1047. DOI:10.1007/s40618-017-0679-x.