

## · 临床研究 ·

# 甲状腺乳头状癌患者术前单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值与临床病理特征的关系

周洁余 蒋斌浩 陆以乔 郭贵龙

**[摘要]** 目的 探索甲状腺乳头状癌患者术前单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)与临床病理特征的关系。方法 搜集甲状腺乳头状癌并接受手术的1383例患者的临床病理资料。分析MHR水平与临床病理特征的相关性。结果 女性术前MHR明显低于男性,合并高血压病,代谢综合征及颈侧区淋巴结转移患者术前MHR明显升高,合并桥本氏甲状腺炎患者术前MHR明显降低( $Z$ 分别=-13.20、-4.26、-7.68、-2.33、-2.03,  $P$ 均<0.05)。术前MHR的升高与体重指数(BMI)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的升高显著相关( $r$ 分别=0.26、0.09,  $P$ 均<0.05),与血小板与淋巴细胞比值(PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(LMR)、白蛋白与球蛋白比值(AGR)降低显著相关( $r$ 分别=-0.19、-0.52、-0.08,  $P$ 均<0.05)。结论 甲状腺乳头状癌患者MHR与代谢综合征的发病、颈侧区淋巴结转移、BMI、NLR、LMR、ARG明显相关,可作为预测甲状腺乳头状癌的不良预后的指标之一。

**[关键词]** 甲状腺乳头状癌; 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值; 临床病理特征; 预后

**Association of the preoperative monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio with clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer** ZHOU Jieyu, JIANG Binhao, LU Yiqiao, et al. Department of Thyroid and Breast Surgery, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, China.

**[Abstract]** **Objective** The purpose of this study was to explore the relationship between preoperative monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and clinicopathological features in patients with thyroid papillary cancer. **Methods** The clinicopathological data of 1383 patients diagnosed with papillary thyroid cancer who underwent surgery were collected. The correlation between MHR level and clinicopathological features was analyzed. **Results** Preoperative MHR in males was significantly higher than that in females, and MHR in patients with hypertension, metabolic syndrome and lateral cervical lymph node metastasis was significantly higher than that in patients without hypertension, metabolic syndrome and lateral cervical lymph node metastasis, and MHR in patients with Hashimoto's thyroiditis was significantly lower than that in patients without Hashimoto's thyroiditis ( $Z$ =-13.20, -4.26, -7.68, -2.33, -2.03,  $P$ <0.05). Preoperative MHR was positively correlated with the of body mass index (BMI), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) ( $r$ =0.26, 0.09,  $P$ <0.05), and negatively related to the platelet to lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), albumin-to-globulin ratio (AGR) ( $r$ =-0.19, -0.52, -0.08,  $P$ <0.05) in patients with thyroid papillary cancer. **Conclusion** MHR is significantly related to the incidence of metabolic syndrome, lateral cervical lymph node metastasis, BMI, NLR, LMR and ARG in patients with papillary thyroid cancer, and can be used as one of the indicators to predict the poor prognosis of papillary thyroid cancer.

**[Key words]** thyroid papillary cancer; monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio; clinicopathological features; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2025.002.009

作者单位: 325000 浙江温州, 温州市中心医院甲乳外科(周洁余); 乐清市人民医院泌尿外科(蒋斌浩); 嘉兴市第一医院头颈外科(陆以乔); 温州医科大学附属第一医院乳腺外科(郭贵龙)

通讯作者: 郭贵龙, Email: guoguilong@sina.com

甲状腺癌约占所有类型癌症的3%,是最常见的内分泌恶性肿瘤。虽然因甲状腺癌而导致的死亡很少见,但癌症复发仍是影响生活质量的重要因素<sup>[1,2]</sup>。2015年美国甲状腺协会指南和2012年中国

指南指出,中高风险甲状腺乳头状癌的预后显著差于低风险甲状腺乳头状癌<sup>[3,4]</sup>。因此,寻找能够预测中高风险甲状腺乳头状癌临床病理特征及预后的肿瘤标志物对优化手术方案,改善甲状腺乳头状癌的预后具有重要意义。

全身炎症反应对恶性肿瘤的发生发展具有重要影响<sup>[5]</sup>,单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-high density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)是一种新的炎症生物标志物,本研究旨在探索甲状腺乳头状癌患者术前MHR与临床病理特征的关系,以明确MHR对甲状腺乳头状癌预后的预测作用。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2016年2月至2024年8月在温州医科大学第一附属医院诊断为甲状腺乳头状癌并接受手术的1 383例患者的临床资料。纳入标准为:①经组织学确诊甲状腺乳头状癌;②术前相关生物标志物数据完整。排除标准为:①明显的炎症活动或患有其他可能引起炎症标志物改变的疾病;②患有其他甲状腺疾病,如甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症(甲状腺自身免疫性炎症除外,如桥本氏甲状腺炎);③既往或同时患有其他类型恶性肿瘤。本研究经温州医科大学第一附属医院伦理委员会审批。

1.2 方法 所有数据来自于本院住院病历信息系统。人口统计学信息包括甲状腺乳头状癌患者入院时的年龄、性别、高血压病病史、糖尿病病史,术前1周内体重、身高、血压、体重指数(body mass index, BMI),术前2周内的血常规及血生化化验资料,包括MHR、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、血小板与淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、淋巴细胞与单核细胞比值(lymphocyte-to-monocyte ratio, LMR)、白蛋白与球蛋白比值(albumin-to-globulin ratio, AGR),并测定促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)水平。此外,从病理报告中获得肿瘤大小、淋巴结转移、多发灶、甲状腺包膜外浸润、桥本氏甲状腺炎和BRAF-V600E基因突变等相关信息。

1.3 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件包进行统计分析。连续性变量符合正态分布以均数±标准

差( $\bar{x}\pm s$ )表示,不符合正态分布以中位数(四分位数)表示,分类变量以例(%)表示。符合正态分布的连续性变量组间比较采用独立样本 $t$ 检验或单因素方差分析,非正态分布的连续性变量比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验或Kruskal-Wallis  $H$ 检验,分类变量比较采用 $\chi^2$ 检验。并采用Pearson相关性分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 甲状腺乳头状癌患者MHR与临床病理特征的关系 所有患者总体的术前MHR水平为0.34(0.25~0.45)。甲状腺乳头状癌患者术前MHR与临床病理特征的关系见表1。

表1 甲状腺乳头状癌患者术前MHR与临床病理特征的关系

因素	人数/例 (%)	MHR
性别		
女	1050(75.92)	0.31(0.24~0.40)
男	333(24.08)	0.45(0.34~0.60)
糖尿病		
无	916(66.23)	0.33(0.25~0.44)
有	467(33.77)	0.35(0.25~0.46)
高血压病		
无	849(61.39)	0.33(0.24~0.43)
有	534(38.61)	0.36(0.26~0.49)
代谢综合征		
无	1069(77.30)	0.32(0.24~0.43)
有	314(22.70)	0.39(0.30~0.51)
桥本氏甲状腺炎		
无	1080(78.09)	0.34(0.25~0.46)
有	303(21.91)	0.32(0.24~0.43)
肿瘤直径		
≤1 cm	872(63.05)	0.33(0.25~0.44)
>1 cm	511(36.95)	0.35(0.25~0.46)
T分期		
T1a	862(62.33)	0.33(0.25~0.44)
T1b	398(28.78)	0.34(0.26~0.45)
T2	98(7.08)	0.35(0.24~0.47)
T3	17(1.23)	0.37(0.26~0.49)
T4	8(0.58)	0.33(0.21~0.54)
手术方式		
单侧甲状腺叶切除术	752(54.37)	0.34(0.26~0.46)
甲状腺全切术	631(45.63)	0.33(0.25~0.44)

续 表1 术前MHR与甲状腺乳头状癌患者临床病理特征的关系

因素	人数/例 (%)	MHR
颈部淋巴结转移		
无	668(48.30)	0.33(0.25 ~ 0.44)
有	715(51.70)	0.34(0.25 ~ 0.46)
中央区淋巴结转移		
无	688(49.75)	0.33(0.25 ~ 0.44)
有	695(50.25)	0.34(0.25 ~ 0.45)
颈侧区淋巴结转移		
无	1261(91.18)	0.34(0.25 ~ 0.45)
有	122( 8.82)	0.36(0.28 ~ 0.51)
多发灶		
无	1044(75.49)	0.34(0.25 ~ 0.45)
有	339(24.51)	0.32(0.25 ~ 0.44)
甲状腺包膜外侵犯		
无	1333(96.38)	0.34(0.25 ~ 0.45)
有	50( 3.62)	0.31(0.22 ~ 0.46)
BRAF-V600E 基因突变		
否	253(18.29)	0.34(0.25 ~ 0.45)
是	1130(81.71)	0.33(0.25 ~ 0.45)

由表1可见,女性术前MHR低于男性,差异有统计学意义( $Z=-13.20, P<0.05$ ),未合并高血压的人群术前MHR低于高血压病患者,差异有统计学意义( $Z=-4.26, P<0.05$ ),未合并代谢综合征的患者术前MHR低于代谢综合征患者,差异有统计学意义( $Z=-7.68, P<0.05$ ),未合并桥本氏甲状腺炎患者术前MHR高于合并桥本氏甲状腺炎患者,差异有统计学意义( $Z=-2.03, P<0.05$ ),无颈侧区淋巴结转移患者术前MHR低于有颈侧区淋巴结转移患者,差异有统计学意义( $Z=-2.33, P<0.05$ )。术前MHR与糖尿病、肿瘤直径、肿瘤分期、手术方式、颈部淋巴结转移、中央区淋巴结转移、多发灶、甲状腺包膜外侵犯、BRAF-V600E 基因突变无明显相关性( $Z$ 分别=-1.23、-1.88,  $H=3.46$ ,  $Z$ 分别=-1.12、-1.77、-1.55、-0.72、-1.32、-0.20,  $P$ 均>0.05)。

## 2.2 甲状腺乳头状癌患者术前MHR与其他临床病理特征间的相关性分析见表2

由表2可见,术前MHR与BMI、NLR呈正相关,与PLR、LMR、AGR呈负相关( $P$ 均<0.05)。术前MHR与年龄、TSH、TgAb、TPOAb无显著相关性。

表2 甲状腺乳头状癌患者术前MHR与其他临床病理特征间的相关性分析

因素	MHR	
	$r$	$P$
年龄	-0.01	>0.05
BMI	0.26	<0.05
TSH	-0.03	>0.05
TgAb	-0.03	>0.05
TPOAb	-0.01	>0.05
NLR	0.09	<0.05
PLR	-0.19	<0.05
LMR	-0.52	<0.05
AGR	-0.08	<0.05

## 3 讨论

研究表明,肿瘤相关炎症反应在多种类型的肿瘤如肺癌、胰腺癌、乳腺癌及甲状腺乳头状癌的发生和发展中起着至关重要的作用。炎症指标如NLR、PLR和LMR对肿瘤的预后预测具有重要意义<sup>[5-9]</sup>。MHR由单核细胞计数除以高密度脂蛋白胆固醇值得到,是心血管疾病、外周动脉疾病、代谢综合征、糖尿病肾病和多发性硬化症等疾病新的预后预测生物标志物<sup>[10-13]</sup>。本研究探讨了甲状腺乳头状癌患者术前MHR与临床病理特征的关系,结果显示MHR与甲状腺乳头状癌肿瘤直径无明显关联,其原因可能在于甲状腺乳头状癌患者肿瘤直径总体偏小且肿瘤直径差异不大。

代谢综合征是指一系列代谢异常,包括中枢性肥胖、高血糖、高血压和血脂异常,被认为是包括甲状腺乳头状癌在内的多种癌症的危险因素<sup>[14]</sup>,其发病机制主要为胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。研究表明,在甲状腺乳头状癌患者中,代谢综合征与较大的肿瘤直径、淋巴结转移和较晚的临床分期显著相关,预示着甲状腺乳头状癌患者的不良预后<sup>[14]</sup>。一些生物学机制可以对代谢综合征和甲状腺乳头状癌侵袭性之间的联系做出解释。首先,胰岛素抵抗是代谢综合征发病的关键因素。研究报道,胰岛素可促进多种肿瘤的发生和发展。胰岛素水平升高可刺激血管内皮生长因子的表达,从而促进肿瘤血管内皮细胞的增殖<sup>[16]</sup>。同时,胰岛素抵抗可通过因过量葡萄糖而形成的活性氧以促进肿瘤的细胞增殖、血管生成、细胞流动、细胞凋亡以及细胞DNA分子损伤。此外,胰岛素抵抗可通过激活在甲状腺癌细胞中过度表达的胰岛素样生长因子轴而促进肿瘤的细胞增

殖,并抑制肿瘤细胞的程序性死亡<sup>[17]</sup>。此外,血脂异常的患病率随着TSH浓度的升高而增加。TSH可刺激甲状腺细胞增殖和生长,故可促进甲状腺癌的进展<sup>[18,19]</sup>。最后,代谢综合征患者的慢性全身性炎症也可进一步增加甲状腺癌的侵袭性<sup>[20]</sup>。

本研究显示合并桥本氏甲状腺炎的甲状腺乳头状癌患者MHR低于未合并者,目前暂无研究显示相同结果,值得进一步探讨与研究。除此之外,本研究显示MHR的升高与颈侧区淋巴结转移显著相关,预示不良预后。

本次研究结果显示术前MHR与BMI、NLR呈正相关,与PLR、LMR、AGR呈负相关( $P$ 均 $<0.05$ )。术前MHR与年龄、TSH、TgAb、TPOAb无显著相关性( $P$ 均 $>0.05$ )。BMI作为评估肥胖的常用指标,其升高与甲状腺乳头状癌的发病及侵袭性显著相关<sup>[21,22]</sup>。肥胖可通过多种肥胖相关因素和代谢途径促进肿瘤侵袭和转移<sup>[23]</sup>。肥胖可导致脂联素减少,从而降低P53等肿瘤抑制因子的活性,使其抑制肿瘤的生长和存活的效能减弱。同时,肥胖导致的高水平瘦素与甲状腺癌的高侵袭性显著相关<sup>[24,25]</sup>。

已有研究证实,NLR、PLR和LMR是甲状腺乳头状癌的有效预后预测指标<sup>[8,26]</sup>。NLR、PLR和LMR与甲状腺乳头状癌的侵袭性临床病理特征和术后复发密切相关。NLR和PLR值越高,甲状腺乳头状癌的复发风险越高。与之相反,LMR值越高,甲状腺乳头状癌的复发风险越低。尽管其潜在的分子机制尚未充分阐明,但已有研究报道中性粒细胞通过多种机制促进肿瘤进展。它们驱动血液中的循环肿瘤细胞的细胞周期进展,并提升其转移潜能<sup>[27]</sup>。此外,血小板在保护肿瘤细胞免受抗肿瘤免疫应答以及促进肿瘤的血管生成和转移方面发挥重要作用<sup>[28]</sup>。在本研究中,MHR的升高与NLR的升高及PLR、LMR的降低显著相关。因NLR的升高与LMR的降低与甲状腺乳头状癌的高复发风险显著相关,故高水平MHR或可预测甲状腺乳头状癌患者的不良预后。然而,与之相矛盾,随着MHR的升高,PLR出现了显著降低趋势,其原因尚不明确。因目前尚无相关研究,故该结果需要进一步研究以进行论证。

白蛋白和球蛋白是血清蛋白的两种主要成分,在炎症过程中起重要作用。AGR是血液生化检查的常用指标。由于其操作简单、成本低和实用性,AGR可作为包括甲状腺乳头状癌在内的多种癌症的疾病监测和预后指标。本研究结果显示,MHR的

升高与AGR的降低显著相关,表明MHR的上升或与甲状腺乳头状癌的不良预后相关。

本研究仍有一些不足之处。首先本研究为回顾性横断面研究,基于单中心数据,容易产生选择性偏差,且无法证明MHR与甲状腺乳头状癌临床病理特征的因果关系。其次,本次研究缺乏患者的随访数据,因此,无法分析MHR与甲状腺乳头状癌复发之间的关系。在后续研究中将进一步收集随访数据,以获得更客观的结论。

#### 参考文献

- 1 Cui Y, Mubarik S, Li R, et al. Trend dynamics of thyroid cancer incidence among China and the U.S. adult population from 1990 to 2017: A joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1):624.
- 2 Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: A population-based study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(4):225-234.
- 3 Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. Thyroid, 2016, 26(1):1-133.
- 4 亚明宏. 2012年中国版《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》解读[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(16):917-920.
- 5 Moore MM, Chua W, Charles KA, et al. Inflammation and cancer: Causes and consequences[J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87(4):504-508.
- 6 Chen Y, Wang W, Zhang X, et al. Prognostic significance of combined preoperative platelet-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients undergoing surgery with stage IB non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10(5):411-422.
- 7 Lee BM, Chung SY, Chang JS, et al. The Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic cancer treated with chemoradiotherapy[J]. Gut Liver, 2018, 12(3):342-352.
- 8 Li C, Li J, Li S, et al. Prognostic significance of inflammatory markers LMR, PLR, MPV, FIB in intermediate- and high-risk papillary thyroid carcinoma[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:984157.
- 9 Moldoveanu D, Pravongviengkham V, Best G, et al. Dynam-

- ic neutrophil-to-lymphocyte ratio: A novel prognosis measure for triple-negative breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(10):4028-4034.
- 10 Akboga MK, Balci KG, Maden O, et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease[J]. *Biomark Med*, 2016, 10(4):375-383.
- 11 Dincgez Cakmak B, Dundar B, Ketenci Gencer F, et al. TWEAK and monocyte to HDL ratio as a predictor of metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(1):66-71.
- 12 Onalan E. The relationship between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(4):1081-1086.
- 13 Ulusoy EK, Bolatturk OF, Gol MF. Relation between the novel marker monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio and severity in multiple sclerosis[J]. *Indian Acad Neurol*, 2020, 23(3):275-279.
- 14 Song JL, Li LR, Yu XZ, et al. Association between metabolic syndrome and clinicopathological features of papillary thyroid cancer[J]. *Endocrine*, 2022, 75(3):865-871.
- 15 Yin D T, He H, Yu K, et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Surg*, 2018, 57:66-75.
- 16 Miele C, Rochford JJ, Filippa N, et al. Insulin and insulin-like growth factor - I induce vascular endothelial growth factor mRNA expression via different signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(28):21695-21702.
- 17 Manzella L, Massimino M, Stella S, et al. Activation of the IGF axis in thyroid cancer: Implications for tumorigenesis and treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13):3258.
- 18 Garduño-García Jde J, Alvirde-García U, López-Carrasco G, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 163(2):273-278.
- 19 Shinkov A, Borissova A M, Kovatcheva R, et al. The prevalence of the metabolic syndrome increases through the quartiles of thyroid stimulating hormone in a population-based sample of euthyroid subjects[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2014, 58(9):926-932.
- 20 Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1):1-4.
- 21 Fussey JM, Beaumont RN, Wood AR, et al. Does obesity cause thyroid cancer? A mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(7):e2398-2407.
- 22 Wu WX, Feng JW, Ye J, et al. Influence of obesity parameters on different regional patterns of lymph node metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *Int J Endocrinol*, 2022, 2022(379):7955.
- 23 Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives[J]. *Metabolism*, 2019, 92:121-135.
- 24 Dietlein M, Kahaly G, Kobe C, et al. Obesity, energy regulation and thyroid function: Is borderline elevated TSH-level the cause or secondary phenomenon of obesity[J]. *Nuklearmedizin*, 2008, 47(5):181-187.
- 25 Fan YL, Li XQ. Expression of leptin and its receptor in thyroid carcinoma: Distinctive prognostic significance in different subtypes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(2):261-267.
- 26 Huang Y, Liu Y, Mo G, et al. Inflammation markers have important value in predicting relapse in patients with papillary thyroid carcinoma: A long-term follow-up retrospective study[J]. *Cancer Control*, 2022, 29:1-14.
- 27 Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression [J]. *Nature*, 2019, 566(7745):553-557.
- 28 Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer[J]. *Blood*, 2015, 126(5):582-588.

(收稿日期 2024-09-05)

(本文编辑 葛芳君)