

• 论 著 •

血清 HbA1c、LAG-3 与 2 型糖尿病患者合并甲状腺结节的相关性*

杨晓月¹,宋红红²,胡少珍¹,潘 颖¹,鲍晓雪³,闫文英⁴

1. 河北医科大学第三医院药剂科,河北石家庄 050000;2. 任丘友谊医院内科,
河北沧州 062550;3. 河北医科大学第三医院内分泌科,河北石家庄 050000;4. 河北医科大学
第三医院临床药学部,河北石家庄 050000

摘 要:**目的** 探究血清糖化血红蛋白(HbA1c)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)与 2 型糖尿病(T2DM)患者合并甲状腺结节的相关性。**方法** 纳入河北医科大学第三医院 2021 年 7 月至 2022 年 7 月收治的 T2DM 合并甲状腺结节患者 120 例,设为研究组;同期选取单纯 T2DM 患者(无甲状腺结节)100 例作为对照组。根据甲状腺结节的病理学检查结果将研究组分为良性结节组(85 例)和恶性结节组(35 例)。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 LAG-3 水平;全自动糖化血红蛋白分析仪检测所有研究对象 HbA1c 水平。采用 Spearman 法分析 T2DM 合并甲状腺结节患者血清中 HbA1c、LAG-3 与甲状腺影像报告与数据系统(TI-RADS)评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HbA1c、LAG-3 水平对 T2DM 合并甲状腺结节的诊断价值。**结果** 与对照组比较,研究组 HbA1c 水平升高($P<0.05$),LAG-3 水平降低($P<0.05$)。与良性结节组比较,恶性结节组血清中 LAG-3 水平降低($P<0.05$),HbA1c 水平升高($P<0.05$)。Spearman 法分析结果显示,T2DM 合并甲状腺结节患者 HbA1c 水平与 TI-RADS 评分呈正相关($r=0.378,P<0.001$);血清 LAG-3 水平与 TI-RADS 评分呈负相关($r=-0.472,P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,HbA1c 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的危险因素($P<0.05$),LAG-3 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的保护因素($P<0.05$)。HbA1c、LAG-3 联合诊断 T2DM 合并甲状腺结节优于二者单独诊断($Z_{\text{二者联合-HbA1c}}=2.542,P=0.011$; $Z_{\text{二者联合-LAG-3}}=3.098,P=0.002$)。**结论** T2DM 合并甲状腺结节患者血清 LAG-3 水平明显降低,HbA1c 水平明显升高,二者与甲状腺结节的恶性程度有关。

关键词:糖化血红蛋白; 淋巴细胞活化基因-3; 糖尿病; 甲状腺结节

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.007 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2024)02-0160-05 **文献标志码:**A

Correlation between serum HbA1c,LAG-3 and thyroid nodules in patients with type 2 diabetes mellitus*

YANG Xiaoyue¹,SONG Honghong²,HU Shaozhen¹,PAN Ying¹,BAO Xiaoxue³,YAN Wenying⁴

1. Department of Pharmacy,the Third Hospital of Hebei Medical University,Shijiazhuang,Hebei 050000,China;2. Department of Internal Medicine,Renqiu Friendship Hospital,Cangzhou, Hebei 062550,China;3. Department of Endocrinology,the Third Hospital of Hebei Medical University,Shijiazhuang,Hebei 050000,China;4. Department of Clinical Pharmacy,the Third Hospital of Hebei Medical University,Shijiazhuang,Hebei 050000,China

Abstract: Objective To explore the correlation between serum glycosylated hemoglobin (HbA1c),lymphocyte activation gene-3 (LAG-3) and thyroid nodules in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 120 T2DM patients with thyroid nodules admitted to the Third Hospital of Hebei Medical University from July 2021 to July 2022 were included as the study group,and 100 simple T2DM patients (without thyroid nodules) were included as the control group during the same period. According to the pathological examination results of thyroid nodules,the study group was grouped into a benign nodule group (85 cases) and a malignant nodule group (35 cases). Enzyme linked immunosorbent assay was applied to detect the serum LAG-3 level of all study subjects. Fully automated glycated hemoglobin analyzer was applied to detect HbA1c level in all study subjects. Spearman method was applied to analyze the correlation between serum HbA1c,LAG-3,and thyroid imaging report and data system (TI-RADS) scores in patients with T2DM and

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20221211)。
作者简介:杨晓月,女,主管药师,主要从事药学方向的研究。

thyroid nodules. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of T2DM with thyroid nodules. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of HbA1c and LAG-3 levels in T2DM with thyroid nodules. **Results** Compared with the control group, the level of HbA1c in the study group was obviously higher ($P<0.05$), while the level of LAG-3 was obviously lower ($P<0.05$). Compared with the benign nodule group, the serum LAG-3 level in the malignant nodule group was obviously lower ($P<0.05$), while the level of LAG-3 was obviously lower ($P<0.05$). Spearman analysis showed a positive correlation between HbA1c level and TI-RADS score in T2DM patients with thyroid nodules ($r=0.378, P<0.001$), while the serum LAG-3 level was negatively correlated with TI-RADS score ($r=-0.472, P<0.001$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that HbA1c was a risk factor for the occurrence of thyroid nodules in T2DM patients ($P<0.05$), and LAG-3 was a protective factor for the occurrence of thyroid nodules in T2DM patients ($P<0.05$). The combination of HbA1c and LAG-3 in the diagnosis of T2DM with thyroid nodules was superior to their individual diagnosis ($Z_{\text{combination-HbA1c}}=2.542, P=0.011; Z_{\text{combination-LAG-3}}=3.098, P=0.002$). **Conclusion** Patients with T2DM combined with thyroid nodules have obviously lower serum LAG-3 level and higher HbA1c level, and the two are related to the malignancy of thyroid nodules.

Key words: glycosylated hemoglobin; lymphocyte activation gene-3; type 2 diabetes mellitus; thyroid nodules

糖尿病是常见的内分泌疾病,通常是因患者胰岛素抵抗或胰岛 β 细胞功能下降所致,其中 2 型糖尿病(T2DM)是最常见的糖尿病类型^[1-2]。现阶段,很多研究者发现 T2DM 患者出现甲状腺结节的情况较多, T2DM 与甲状腺结节之间存在一定相关性,甲状腺激素能够调节糖脂代谢和胰岛功能, T2DM 也在一定程度上影响甲状腺的结构和功能^[3-4]。T2DM 患者出现甲状腺结节的风险增加,约有 60% 的 T2DM 患者同时存在甲状腺结节。糖尿病病程、年龄、胰岛素是甲状腺结节发生的危险因素^[3]。尽早诊断和识别糖尿病合并甲状腺结节,及时对症治疗是改善甲状腺结节的有效方式之一。糖化血红蛋白(HbA1c)是红细胞中血红蛋白与血糖的结合体,其与血糖水平呈正相关,能够在一定程度上反映糖尿病的严重程度,参与糖尿病的发生与发展^[5]。淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)是免疫球蛋白家族的跨膜蛋白,能活化淋巴细胞,参与免疫应答的负反馈调节^[6]。吴玲等^[7]研究发现,分化型甲状腺癌患者血清 LAG-3 水平明显降低, LAG-3 参与了分化型甲状腺癌的发生与发展,是诊断分化型甲状腺癌的生物标志物。但 HbA1c、LAG-3 在 T2DM 合并甲状腺结节患者中的表达及其与疾病的相关性鲜有报道。基于此,本研究分析了 HbA1c、LAG-3 与 T2DM 患者合并甲状腺结节的相关性,以期临床对 T2DM 合并甲状腺结节的诊断提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入河北医科大学第三医院 2021 年 7 月至 2022 年 7 月收治的 T2DM 合并甲状腺结节患者 120 例,设为研究组,其中男 45 例,女 75 例;年龄 28~65 岁,平均(48.25 $\pm$ 5.49)岁。同期选取单纯 T2DM 患者(无甲状腺结节)100 例作为对照组,其中

男 40 例,女 60 例;年龄 27~68 岁,平均(49.05 $\pm$ 5.24)岁。两组患者的性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经过河北医科大学第三医院医学伦理委员会审核批准。

纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》中 T2DM 相关的诊断标准^[8];(2)临床资料完整;(3)经全数字彩色超声诊断仪检查发现甲状腺出现结节;(4)获得研究对象或其家属的知情同意;(5)T2DM 与甲状腺结节均为初发,入组前未接受过相应治疗。**排除标准:**(1)妊娠期、哺乳期女性;(2)心理障碍或精神疾病者;(3)伴有心、肝、肾等重要脏器功能障碍者;(4)有甲状腺手术史者;(5)合并重症感染者;(6)伴有免疫系统疾病者。

根据细针穿刺甲状腺结节的细胞病理学检查结果,将研究组分为良性结节组(85 例)和恶性结节组(35 例)。

1.2 仪器与试剂 人血清 LAG-3 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自美国 R&D 公司;全自动糖化血红蛋白分析仪(AS1000)购自美国 Beckman 公司。

1.3 方法

1.3.1 一般资料的收集 收集所有研究对象的年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、促甲状腺激素(TSH)等临床指标。

1.3.2 标本的收集与储存 所有入组患者空腹采集外周血 4 mL 于采集管中。室温静置 30 min 后以 5 000 r/min 离心,取上清液即为血清。将其分装于无菌 EP 管中,放在-20℃贮存。

1.3.3 甲状腺影像报告与数据系统(TI-RADS)分

级 采用超声诊断仪对所有患者进行颈部超声检查，根据颈部超声检查结果，采用 TI-RADS 分级对患者进行甲状腺结节评分，评分标准见表 1。后续研究中将 TI-RADS 分级转化为分数进行相关性分析。

表 1 TI-RADS 分级标准		
分级	分数 (分)	评级标准
1 级	1	甲状腺为正常形态
2 级	2	甲状腺结节呈海绵样、囊性、胶质性的结节回声等良性形态
3 级	3	部分结节可见血流特征声像,且无可疑超声特征
4 级	4	1~3 个可疑超声特征
5 级	5	4~5 个可疑超声特征

1.3.4 HbA1c、LAG-3 水平检测 取患者血清,按照人血清 LAG-3 ELISA 试剂盒说明书方法,使用酶标仪在 450 nm 下测定血清的吸光度,根据绘制好的标准曲线计算患者血清 LAG-3 水平。采用全自动糖化血红蛋白分析仪检测 HbA1c 水平。

1.4 统计学处理 本研究数据采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,所有计量数据经检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 法分析 T2DM 合并甲状腺结节患者 HbA1c、LAG-3 与 TI-RADS 评分的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HbA1c、LAG-3 水平对 T2DM 合并甲状腺结节的诊断价值,曲线下面积(AUC)的比较行 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与研究组一般临床资料的比较 与对照组比较,研究组年龄、男女比例、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、冠心病史、TC、TG、LDL-C、FBG、FINS、TSH 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),HDL-C 水平降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 研究组与对照组一般临床资料的比较[($\bar{x} \pm s$)或 n/n]				
临床指标	对照组($n=100$)	研究组($n=120$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	49.05±5.24	48.25±5.49	1.099	0.273
男/女	40/60	45/75	0.144	0.705
BMI(kg/m ²)	25.15±2.49	25.62±2.60	1.361	0.175
吸烟史(有/无)	57/43	73/47	0.332	0.565
饮酒史(有/无)	68/32	92/28	2.066	0.151
高血压史(有/无)	35/65	53/67	1.910	0.167
冠心病史(有/无)	14/86	21/99	0.499	0.480
TC(mmol/L)	5.35±0.76	5.49±0.68	1.441	0.151
TG(mmol/L)	2.30±0.32	2.39±0.43	1.731	0.085
HDL-C(mmol/L)	1.32±0.19	1.20±0.18	4.801	<0.001

续表 2 研究组与对照组一般临床资料的比较[($\bar{x} \pm s$)或 n/n]				
临床指标	对照组($n=100$)	研究组($n=120$)	t/χ^2	P
LDL-C(mmol/L)	3.54±0.42	3.61±0.47	1.154	0.250
FBG(mmol/L)	7.48±0.76	7.53±0.79	0.476	0.635
FINS(IU/mL)	11.74±1.88	11.95±2.04	0.788	0.432
TSH(IU/mL)	1.93±0.35	2.02±0.44	1.655	0.099

2.2 对照组与研究组 HbA1c、LAG-3 水平比较 与对照组比较,研究组血清中 LAG-3 水平降低($P < 0.05$),HbA1c 水平升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 对照组与研究组 HbA1c、LAG-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	HbA1c(%)	LAG-3(μg/L)
对照组	100	8.16±0.98	735.14±136.58
研究组	120	9.31±1.12	605.90±117.05
t		8.022	7.558
P		<0.001	<0.001

2.3 良性结节组与恶性结节组 HbA1c、LAG-3 水平比较 与良性结节组比较,恶性结节组血清中 LAG-3 水平降低($P < 0.05$),HbA1c 水平升高($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 良性结节组与恶性结节组 HbA1c、LAG-3 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	HbA1c(%)	LAG-3(μg/L)
良性结节组	85	8.83±1.07	656.25±124.02
恶性结节组	35	10.47±1.25	483.62±100.13
t		7.260	7.307
P		<0.001	<0.001

2.4 Spearman 法分析 T2DM 合并甲状腺结节患者 HbA1c、LAG-3 水平与 TI-RADS 评分的相关性 Spearman 法分析显示,T2DM 合并甲状腺结节患者平均 TI-RADS 评分为(3.75±0.48)分,HbA1c 水平与 TI-RADS 评分呈正相关($r = 0.378, P < 0.001$);血清 LAG-3 水平与 TI-RADS 评分呈负相关($r = -0.472, P < 0.001$)。见图 1、2。

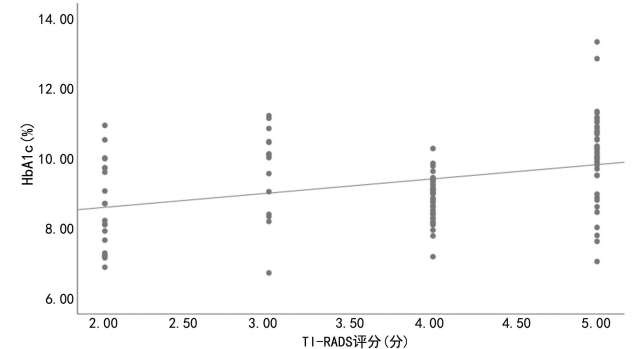


图 1 T2DM 合并甲状腺结节患者 HbA1c 水平与 TI-RADS 评分的相关性

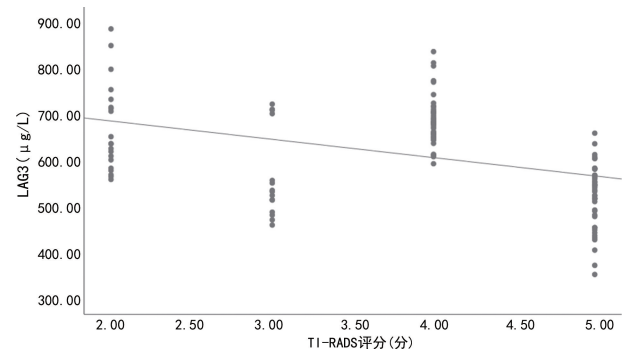


图 2 T2DM 合并甲状腺结节患者血清 LAG-3 水平与 TI-RADS 评分的相关性

2.5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素

以 T2DM 患者是否发生甲状腺结节

为因变量,以 HbA1c、LAG-3、HDL-C 水平为自变量,赋值如下,T2DM 患者发生甲状腺结节=1、未发生=0,HbA1c、LAG-3、HDL-C 均为实测值。多因素 Logistic 回归分析结果显示,HbA1c 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的危险因素($P<0.05$),LAG-3 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的保护因素($P<0.05$),见表 5。

2.6 HbA1c、LAG-3 水平对 T2DM 合并甲状腺结节的诊断价值分析

HbA1c、LAG-3 水平与二者联合诊断 T2DM 合并甲状腺结节的 AUC 分别为 0.782、0.761 和 0.839,二者联合检测的 AUC 大于 HbA1c、LAG-3 单项诊断($Z_{\text{二者联合-HbA1c}}=2.542,P=0.011$; $Z_{\text{二者联合-LAG-3}}=3.098,P=0.002$)。见表 6、图 3。

表 5 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并甲状腺结节的影响因素

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
HbA1c	1.737	0.320	29.481	<0.001	5.683	3.035~10.641
LAG-3	-0.263	0.102	6.631	0.010	0.769	0.630~0.940
HDL-C	0.810	0.845	0.918	0.339	2.247	0.429~11.773

表 6 HbA1c、LAG-3 水平对 T2DM 合并甲状腺结节患者的诊断价值

变量	AUC	最佳截断值	95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
HbA1c	0.782	8.97%	0.722~0.835	65.00	82.00	0.470
LAG-3	0.761	722.69 μg/L	0.699~0.815	90.00	50.00	0.400
二者联合	0.839	—	0.784~0.885	63.00	92.00	0.550

注:—表示无数据。

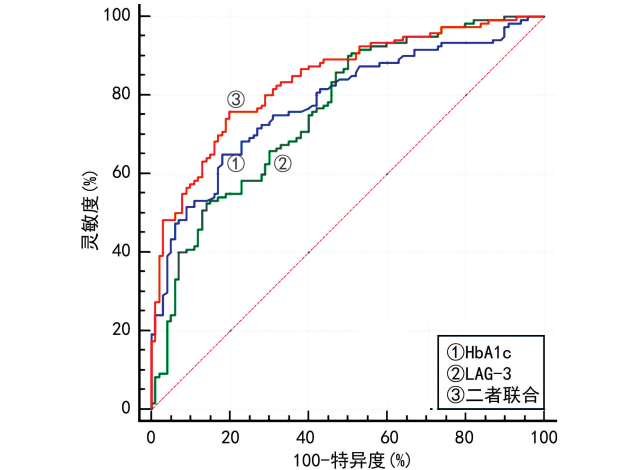


图 3 HbA1c、LAG-3 水平诊断 T2DM 合并甲状腺结节的 ROC 曲线

3 讨 论

T2DM 与甲状腺结节、甲状腺癌等甲状腺疾病关系密切,有研究发现,T2DM 患者中,甲状腺结节的发生率正在逐年上升^[9]。通常认为,T2DM 患者出现甲状腺结节与血糖水平升高、高胰岛素血症等密切相关;高胰岛素血症通过激活蛋白激酶相关信号途径,促进血清胰岛素样生长因子-1 水平升高,进一步促进

甲状腺细胞增殖与分化,参与甲状腺结节的形成^[10-11]。而血糖水平的升高通过影响糖脂代谢、细胞能量平衡、甲状腺相关激素如 TSH 等方式促进甲状腺结节的形成^[12]。因此,积极探索诊断和识别糖尿病合并甲状腺结节的有效生物标志物,对于及时控制病情、改善患者生活质量、防治甲状腺癌具有积极意义。

HbA1c 是诊断糖尿病的有效生物标志物之一,其是血红蛋白的糖化化合物,其水平升高提示患 T2DM 的可能性升高^[13]。近年来研究者们也发现,HbA1c 可能参与 T2DM 合并甲状腺结节的发生与发展。夏东俊^[14]研究发现,T2DM 患者 HbA1c 水平与甲状腺结节的发生密切相关;T2DM 患者 HbA1c 水平越高,其发生甲状腺结节的风险越高。张琴等^[15]研究发现,T2DM 合并甲状腺恶性结节患者较良性结节患者血清 HbA1c 水平升高,HbA1c 水平的变化与 T2DM 患者甲状腺结节恶性程度密切相关。赵建美等^[16]研究发现,HbA1c 水平是初发 T2DM 合并甲状腺结节的危险因素。本研究结果显示,与对照组比较,研究组 HbA1c 水平升高;与良性结节组比较,恶性结节组 HbA1c 水平升高。说明 HbA1c 水平可能与 T2DM 合并甲状腺结节的发生和进展密切相关,且

Spearman 法分析结果显示, T2DM 合并甲状腺结节患者 HbA1c 水平与 TI-RADS 评分呈正相关 ($P < 0.05$), 说明 HbA1c 水平的升高可以在一定程度上提示 T2DM 患者发生甲状腺结节的风险增加。

LAG-3 是一种免疫球蛋白, 能够在多种免疫细胞表面表达, 其水平能够一定程度上反映肿瘤如甲状腺癌的恶性程度^[17]。张扬等^[18]研究发现, 老年分化型甲状腺癌患者治疗后的血清 LAG-3 水平明显高于治疗前, 说明外科手术切除联合碘-131 治疗能够升高血清 LAG-3 水平, 提高治疗效果。吴玲等^[7]研究发现, 分化型甲状腺癌患者血清 LAG-3 水平明显降低, LAG-3 参与了分化型甲状腺癌的发生与发展, 是诊断分化型甲状腺癌的生物标志物。本研究结果显示, 与对照组比较, 研究组血清中 LAG-3 水平明显降低; 与良性结节组比较, 恶性结节组血清中 LAG-3 水平明显降低。Spearman 法分析结果显示, T2DM 合并甲状腺结节患者血清 LAG-3 水平与 TI-RADS 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。这说明 LAG-3 可能在 T2DM 合并甲状腺结节的发生中起着重要作用, 低表达的 LAG-3 可能促进 T2DM 合并甲状腺结节的进展。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示, HbA1c 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的危险因素, LAG-3 是 T2DM 患者发生甲状腺结节的保护因素。此外, 本研究还分析了 HbA1c、LAG-3 联合诊断 T2DM 合并甲状腺结节的 AUC 为 0.839, 大于 HbA1c、LAG-3 单项诊断的 AUC, 这些结果提示 HbA1c、LAG-3 联合诊断 T2DM 合并甲状腺结节的有效性提高, 对临床诊断和治疗具有一定的参考价值。

综上所述, T2DM 合并甲状腺结节患者血清 LAG-3 水平明显降低, HbA1c 水平明显升高, 二者与甲状腺结节的恶性程度有关。但 HbA1c、LAG-3 在 T2DM 合并甲状腺结节中的具体作用机制还尚未明确, 后期将设计试验进行论证。

参考文献

[1] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 88-98.

[2] TINAJERO M G, MALIK V S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2021, 50(3): 337-355.

[3] 张晶镔, 肖越, 于浩, 等. 甲状腺功能正常 2 型糖尿病患者发生甲状腺结节危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(3): 257-260.

[4] 李小勤, 崔凡, 钱增堃, 等. 2 型糖尿病患者体内胰岛素样

生长因子 1 与甲状腺结节的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(2): 53-56.

[5] 苏军华, 何天乐, 李敏, 等. 血清胆红素、糖化血红蛋白及血脂联合检测在 2 型糖尿病合并冠心病的临床作用[J]. 河北医药, 2021, 43(24): 3783-3785.

[6] SAINI S, MAKER A V, BURMAN K D, et al. Molecular aberrations and signaling cascades implicated in the pathogenesis of anaplastic thyroid cancer[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2019, 1872(2): 188-202.

[7] 吴玲, 徐高峰. 血清 DKK-1、LAG-3 和 SII 在分化型甲状腺癌诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(3): 348-352.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.

[9] KALRA S, AGGARWAL S, KHANDELWAL D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(6): 2035-2044.

[10] ZHANG H M, FENG Q W, NIU Y X, et al. Thyroid nodules in type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Med Sci, 2019, 39(4): 576-581.

[11] GRIMMICOVA 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.

[12] CONDORELLI R A, CANNARELLA R, AVERSA A, et al. Effects of slow-acting metformin treatment on the hormonal and morphological thyroid profile in patients with insulin resistance[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(10): 1987-1998.

[13] BAECHLE C, SCHERLER W, LANG A, et al. Is HbA1c a valid surrogate for mortality in type 2 diabetes? Evidence from a meta-analysis of randomized trials[J]. Acta Diabetol, 2022, 59(10): 1257-1263.

[14] 夏东俊. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与其甲状腺结节发生风险的关系[J]. 当代医药论丛, 2021, 19(16): 33-34.

[15] 张琴, 牛敏, 霍琴琴, 等. 2 型糖尿病合并甲状腺结节患者脂代谢、IGF-1 及 HbA1c 水平与结节性质的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(18): 1971-1974.

[16] 赵建美, 费玉玲, 邵岩. 糖脂代谢与初发 2 型糖尿病合并甲状腺结节的相关性[J]. 医疗装备, 2022, 35(11): 101-104.

[17] MARUHASHI T, SUGIURA D, OKAZAKI I M, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): 107-120.

[18] 张扬, 刘娜, 张秋菊, 等. 老年分化型甲状腺癌患者应用外科手术切除联合 131I 治疗的临床疗效及并发症情况[J]. 中华地方病学杂志, 2022, 41(11): 914-917.