

利拉鲁肽减肥诱发甲状腺乳头状癌一例

封娟毅¹ 宋广义^{1*} 任培德² 范丽强¹

1. 西安交通大学第二附属医院核医学科 陕西 西安 710000

2. 西安交通大学医学部22级 陕西 西安 710000

摘要：目的：对1例利拉鲁肽减肥诱发甲状腺乳头状癌患者临床诊断展开探究。方法：选取甲状腺结节患者1例，经利拉鲁肽注射治疗后甲状腺超声检查结果建议甲状腺右叶结节细针穿刺病理，以明确病情。结果：甲状腺右叶结节细针穿刺病理结果提示为甲状腺乳头状癌。结论：利拉鲁肽用于临床减肥中容易引起不良事件，一旦有不适感需及时接受诊断检查。

关键词：利拉鲁肽；减肥；甲状腺乳头状癌

前言：糖尿病是我国发病率较高的慢性病之一，其中大多数为2型糖尿病，肥胖及超重是该病的高发人群。利拉鲁肽是一种安全性较强的降糖药，以葡萄糖依赖的方式作用于胰岛细胞，增强胰岛素的分泌，并抑制胰高血糖素的分泌，起到降低血糖的作用，同时可以减轻体重，极少发生低血糖。2011年正式在中国上市，糖尿病指南中推荐用于肥胖型糖尿病患者。随着生活水平的提高，肥胖率在全球范围内呈显著上升趋势，而中国超重和肥胖问题也愈发突出，肥胖引起多种疾病发病风险增高，越来越多的人开始重视肥胖问题，利拉鲁肽也被一些人用于减肥，但其存在的不良反应也不容忽视，尤其在胰腺、甲状腺及心血管系统安全方面的不良反应还存在一些争议。本文报道应用利拉鲁肽减肥后甲状腺结节增大并确诊甲状腺癌一例。

临床资料：患者女，58岁，发现甲状腺结节4年余，超声检查考虑良性，未进行相关治疗，定期观察，结节变化不明显。2022年6月7日复查甲状腺超声显示甲状腺左侧叶16.5mm×14.2mm×43mm，右侧叶17.2mm×12.4mm×44mm，峡部1.8mm。甲状腺双侧叶回声不均匀，右叶近前包膜可探及3.9mm×3.5mm低回声结节，内可见强回声钙化斑，左侧叶可探及2.6mm×2.2mm低回声结节，均边界清晰，形态规则；超声提示：甲状腺双侧叶低回声结节，考虑结节性甲状腺肿（如图1）。甲功FT3、FT4、T3、T4、TSH、甲状腺球蛋白及甲状腺球蛋白抗体均正常。继续观察。2023年3月20日超声显示，甲状腺大小变化不大，回声不均匀，右叶近前包膜可探及3.8mm×3.2mm低回声结节，内可见强回声钙化斑，左侧叶下极可探及3.2mm×2.7mm低回声结节，边界

欠清，纵横比>1；超声提示甲状腺双叶低回声结节（如图2）。甲功显示TSH5.43μIU/mL（参考值：0.27-4.2μIU/mL），而FT3、FT4、T3、T4、甲状腺球蛋白及甲状腺球蛋白抗体正常。开始服用左甲状腺素钠25μg/日。



图1 2022.6.7甲状腺右叶结节超声图像



图2 2023.3.20甲状腺右叶结节超声图像

通讯作者：宋广义，通讯邮箱：Email: 1795619611@qq.com

2023年4月患者因体重超重，使用利拉鲁肽注射治疗，0.6mg/次，1次/日，脐周皮下注射，1周后加量至1.2mg/次，1周后再次加量至1.8mg/次，共注射4个月，至穿刺发现甲状腺结节恶变停止。2023年8月15日复查甲状腺超声显示甲状腺双叶大小变化不大，右叶近前包膜可探及4.3mm×3.6mm低回声结节，内可见强回声钙化斑，左侧叶下极可探及3.5mm×2.7mm低回声结节，边界欠清，纵横比>1；超声提示甲状腺双侧叶低回声结节，右侧叶结节较前次增大，建议超声造影排除甲状腺Ca（如图3）。甲功显示TSH4.24μIU/mL，而FT3、FT4、T3、T4、甲状腺球蛋白及甲状腺球蛋白抗体仍然正常。2023年8月25日甲状腺右叶结节细针穿刺病理结果显示：涂片血液背景散在增生滤泡上皮，轻度核异性，并见核内包涵体，提示符合甲状腺乳头状癌（如图4）。

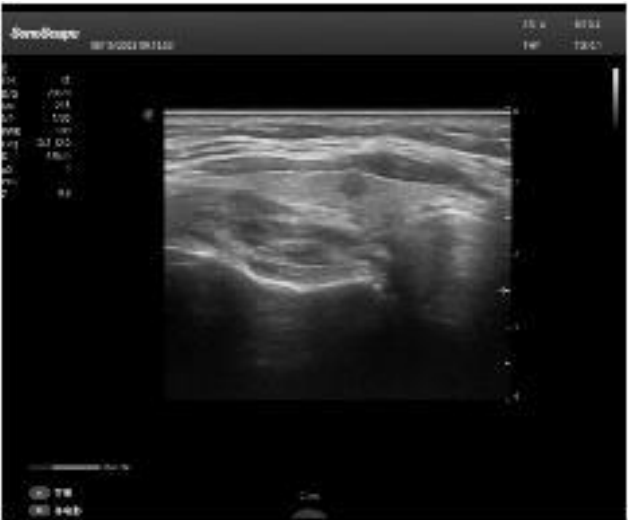


图3 2023.8.15甲状腺右叶结节超声图像

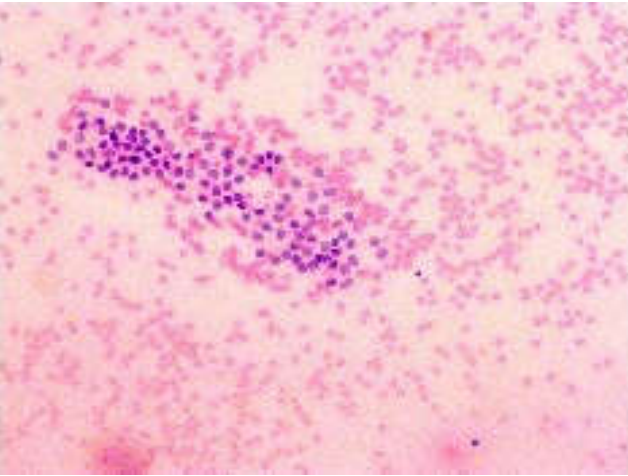


图4 甲状腺右叶结节穿刺病理图片（HE×400）

讨论：利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1受体激动剂（Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, GLP-

1RA），与细胞膜上的胰高血糖素样肽-1受体结合后，可

增加胰岛素原合成，增加葡萄糖诱导的胰岛素分泌，并增加β细胞功能，提高胰岛素敏感性，抑制胰高血糖素，减少肝糖原的输出，减少胃排空，降低食欲，减少食物摄入，从而降低血糖并降低体重。胰高血糖素样肽-1受体激动剂促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素升高具有血糖浓度依赖性，因此低血糖的发生率低，临床研究也显示出了其良好的降糖和减肥效果^[1,2,3]。近年来被越来越多用于减肥，备受青睐。胰高血糖素样肽-1受体还广泛分布于胰腺外组织、器官，引起一些不良反应，如恶心、呕吐、腹泻等胃肠道功能紊乱，胰腺炎和胆囊疾病等，随着使用人群增加及使用时间的延长，报告的不良事件也不断增加，如其引起甲状腺癌的作用也不容忽视。

在动物实验中利拉鲁肽可诱发啮齿类动物甲状腺髓样癌^[4]，且胰高血糖素样肽-1受体在人甲状腺有低量表达^[5]。虽然有研究显示人甲状腺髓样癌细胞系TT中有胰高血糖素样肽-1受体的表达，胰高血糖素样肽-1受体激动剂对TT细胞的增值、降钙素分泌及细胞信号通路相关蛋白的表达无明显影响^[6]，但基于FAERS数据库对利拉鲁肽不良反应信号的挖掘分析，显示有甲状腺恶性肿瘤风险^[7]。

甲状腺乳头状癌在甲状腺癌中占比最高，利拉鲁肽将甲状腺C细胞肿瘤的不良事件记录入说明书，但对甲状腺乳头状癌的影响研究不多。曾曦等的研究显示甲状腺乳头状癌组织中GLP-1受体和CKI7均高表达，CKI7表达与甲状腺乳头状癌的肿瘤直径、临床分期及颈部淋巴结转移明显相关^[8]。刘睿等通过测定甲状腺乳头状癌细胞系胰高血糖素样肽-1受体表达情况发现人乳头状癌细胞中有胰高血糖素样肽-1受体表达，用利1nmol/L及10nmol/L拉鲁肽处理癌细胞72小时后，发现对癌细胞增值无明显促进作用，对Akt、Erk通路无明显作用^[9]。而钟玲等人在对美国FAERS数据库2010年1月1日至2024年3月31日的司美格鲁肽和利拉鲁肽不良事件原始数据分析后显示，利拉鲁肽不良事件信号强度排名第1位为甲状腺C细胞增生，信号主要集中于良性、恶性及性质不明的肿瘤，其中涉及甲状腺肿瘤4项（甲状腺髓样癌、甲状腺乳头状癌、甲状腺滤泡癌、甲状腺腺瘤），其中甲状腺乳头状癌74例次^[10]。

甲状腺结节生长缓慢，恶性率较低^[11,12]。本例病例在使用了利拉鲁肽后，甲状腺结节生长加速，并形成病理明确诊断的甲状腺乳头状癌，本例患者使用利拉鲁肽4个月，而刘睿等的研究只测定作用于细胞72小时的结果，延长一段时间后是否会引起细胞增值异常尚需进一步研究。虽然尚未发现胰高血糖素样肽-1受体激动剂对甲状腺乳头状癌发生的确切机制，以及利拉鲁肽对甲状腺乳头状癌

发病率影响的明确研究结果,一些实验研究及真实发生的不良事件仍显示具有一定的风险,鉴于此,建议使用利拉鲁肽时应谨慎,尤其患有甲状腺疾病的患者,应在医师指导下使用并监测甲状腺。

参考文献

[1]唐昀,胡婷.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病的效果与药学分析[J].临床合理用药.2024,17(18):88-91.

[2]张敏,叶茂,于静.利拉鲁肽的分子结构及其药理作用[J].湖北民族学院学报医学版.2011.28(1):67-70.

[3]蔡柳,唐墨为.利拉鲁肽联合短期胰岛素泵强化治疗初诊肥胖2型糖尿病的疗效[J].临床合理用药.2024,17(24):83-85.

[4]Bierre Knudsen L,Madsen LW,Andersen S,et al.Glucagonlike peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation[J].Endocrinology,2010,151(4):1473-1486.

[5]Hegedüs L,Moses AC,Zdravkovic M,et al.GLP-1 and calcitonin concentration in humans:lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 Aanalogue,liraglutide[J].Jlin End

ocrinolMetab,2011,96(3)853-860.

[6]郭锐,刘睿,关海霞.胰高糖素样肽-1受体激动剂对甲状腺髓样癌细胞生长和增殖的影响[J].解放军医药杂志 2016,28(7):43-46.

[7]伏箫燕,陈力,陈成,等.基于FAERS数据库利拉鲁肽不良反应信号挖掘与分析[J].中国医院药学杂志,2020,40(18):1957-1961.

[8]曾曦,陈嘉,田奕.GLP-1R和CK17在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义[J].重庆医学,2017,46(7):919-922.

[9]刘睿,王红,郭慧玲,等.胰高血糖素样肽-1受体激动剂对甲状腺乳头状癌细胞生长和增殖的影响[J].现代肿瘤医学,2015,23(8):1033-1036.

[10]钟玲,曾慧妍,袁鑫,等.基于美国FAERS数据库的利拉鲁肽和司美格鲁肽不良事件信号挖掘与分析[J].中国药物警戒.2025,22(3):305-312.

[11]李燕云,邹大中,陈华,等.良性甲状腺结节自然病程的B超随访[J].中国医学创新,2023(5):156-162.

[12]Durante C, Costante G, Lrcisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules[J].JAMA, 2015,313(9):926-935.