

甲状腺癌及其危险因素

汪正园¹, 臧嘉捷¹, 吴凡²

1. 上海市疾病预防控制中心健康危害因素监测与控制所营养健康科, 上海 200336

2. 复旦大学上海医学院, 上海 200032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21300

摘要：甲状腺癌是常见的头颈部肿瘤,其发生与遗传因素和环境因素都有一定关系。目前,甲状腺癌发病率不断增加,但人们对甲状腺癌的发病机制和影响因素尚未完全了解。综合多项临床研究及流行病学调查结果发现,包括放射线暴露、女性激素代谢和肥胖等许多因素可能都与甲状腺癌的发生发展有着重要联系,但还有许多因素如膳食因素与甲状腺癌是否有关尚存争议,因此亟须通过更多的流行病学研究来探索和证实。“甲状腺肿瘤及其危险因素”专栏从女性生殖因素、人群膳食因素包括富碘食物摄入等方面入手,探讨这些因素与甲状腺肿瘤(结节)之间的关系,以期制订甲状腺癌的预防控制策略提供参考文献。

关键词：甲状腺癌;碘;放射;女性生殖;重金属;内分泌干扰物

Thyroid carcinoma and associated risk factors WANG Zhengyuan¹, ZANG Jiajie¹, WU Fan²
(1. Department of Nutrition and Health, Division of Health Risk Factors Monitoring and Control, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 2. Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Thyroid carcinoma is a common cervical tumor. Its occurrence is associated with genetic and environmental factors. The incidence rate of thyroid cancer is increasing. However, the pathogenesis and the influencing factors of thyroid carcinoma are not yet fully understood. Many clinical studies and epidemiological investigations have found that such factors as radiation exposure, female hormone metabolism, and obesity have important links with the occurrence of thyroid cancer, but its association with factors such as dietary factors remains controversial. Therefore, it is urgent to explore and validate the relationship between various factors and thyroid cancer through epidemiological studies. In order to provide reference for the prevention of thyroid cancer, this special column “Thyroid carcinoma and associated risk factors” focused on the associations of female reproductive factors and dietary factors (including intake of iodine-rich foods) with thyroid carcinoma (nodules).

Keywords: thyroid carcinoma; iodine; radiation; female reproduction; heavy metal; endocrine disruptor

甲状腺癌是临床上一种较为常见的头颈部恶性肿瘤。各国的研究均显示,甲状腺癌的发病率在世界范围内都呈上升趋势,据 GLOBOCAN 报道,2012 年全球甲状腺癌新发病例 29.6 万人,死亡 4 万人,标准化发病率为 4.0/10 万,其中男性为 1.9/10 万,女性为 6.1/10 万;且发病率以每年 4% 的增幅上升^[1]。全球甲状腺癌患病率最高者为韩国(52.8/10 万),其次是美国(13.2/10 万);发达国家的发病率高于发展中国家^[2-3]。近年来我国甲状腺癌发病率上升迅速,已跃居女性常见肿瘤第 8 位^[4],成为人类面临的重大公共卫生挑战之一。

《2019 中国肿瘤登记年报》显示:2015 年我国女性甲状腺癌发病处于高发肿瘤的第四位,标化发病率为 16.94/10 万;占全部恶性肿瘤发病的 8.49%,较 2014 年的 7.50% 上升了 13.2%^[5]。上海市肿瘤登记系统的数据显示:1981—2010 年间,上海市市区男、女性居民甲状腺癌标化发病率平均每年分别上升 7.71%(95% CI: 6.50%~8.95%) 和 7.05% (95% CI: 4.97%~9.18%);女性甲状腺癌标化发病率是男性的 2.59~4.09 倍^[6]。2015 年上海市甲状腺癌男、女性标化发病率分别为 19.76/10 万和 54.23/10 万,分别处于男性高发肿瘤的第六位及

组稿专家

吴凡(复旦大学上海医学院), E-mail: wufan@shmu.edu.cn

基金项目

上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划(2020-2022):重点学科项目(GWV-10.1-XK11),学科带头人项目(GWV-10.2-XD18),优秀青年人才项目(GWV-10.2-YQ22);上海市卫生健康委员会科研课题(2019Y0443);达能营养中心膳食营养研究与宣教基金(DIC2019-03);上海市青年拔尖人才基金(No. 2020-8)

作者简介

并列第一作者。

汪正园(1986—),男,博士,副主任医师;

E-mail: wangzhengyuan@scdc.sh.cn

臧嘉捷(1984—),女,博士,副主任医师;

E-mail: zangjiajie@scdc.sh.cn

通信作者



吴凡,复旦大学上海医学院副院长,《环境与健康》主编,兼任美国范德堡大学医学院、中国香港中文大学公共卫生学院客座教授,博士生导师,享受国务院特殊津贴专家。从事疾病控制和公共卫生科研、教学工作近 30 年,发表 SCI 论文 60 余篇。作为第一完成人或重要参与者获上海市科技进步奖一等奖和国家科技进步奖特等奖等多项奖项。荣获国家卫生计生突出贡献中青年专家、上海市领军人才、上海市巾帼创新奖、上海市三八红旗手标兵称号等荣誉。E-mail: wufan@shmu.edu.cn

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-07-04

录用日期 2021-09-09

文章编号 2095-9982(2021)11-1169-04

中图分类号 R12

文献标志码 C

引用

汪正园, 臧嘉捷, 吴凡. 甲状腺癌及其危险因素[J]. 环境与健康, 2021, 38(11): 1169-1172.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21300

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WU Fan, E-mail: wufan@shmu.edu.cn

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2021-07-04

Accepted 2021-09-09

To cite

WANG Zhengyuan, ZANG Jiajie, WU Fan. Thyroid carcinoma and associated risk factors[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(11): 1169-1172.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21300

女性的第二位, 高于全国各肿瘤登记点数据^[7]。最新的上海年报显示: 2018 年上海市甲状腺癌男、女性标化发病率为 21.98/10 万和 54.28/10 万, 分别处于男性高发肿瘤的第三位和女性的第一位。《2020 北京肿瘤登记年报》显示: 2017 年北京市甲状腺癌新增发病占全部新发癌症的 9.33%, 10 年间年均变化百分比为 26.07%, 是 10 年间发病率增长最快的肿瘤^[8]。甲状腺癌发病率的上升有一部分原因是检查手段的提升所致, 但是还存在检查手段不足以解释的上升现象^[9-10]。由此可见通过流行病学研究来分析甲状腺癌危险因素的重要性。

1 已基本明确的甲状腺癌危险因素

有很多因素在甲状腺癌的发生中发挥了重要作用, 目前研究较多且较明确的危险因素包含放射线暴露、女性激素、肥胖等。

1.1 放射线暴露

核武器或核电站产生的放射性物质以及医疗检查 (X 射线、CT 等) 是放射线辐射的主要来源。大量国外研究显示放射线辐射是甲状腺癌的独立致病因素, 国内也有研究证实放射线辐射是甲状腺损伤的独立危险因素^[11-12]。放射线暴露平均剂量超过 0.05~0.1 Gy 后, 发生甲状腺癌的风险增加; 且这种风险在儿童期更为重要, 在成人中随着暴露年龄增加而降低^[13]。现实生活中, 放射线在医学诊断、治疗中的应用越来越普遍, 因此分析放射线暴露对甲状腺癌的影响就显得愈加重要。近年来国内学者的研究也发现 CT 检查是甲状腺癌的危险因素之一, 其中头部 CT 与其关联度更高^[14-15]。此外, 相较于其他器官, 甲状腺对射线更敏感, 在放射线暴露下更易出现不正常的机体变化, 发生甲状腺癌的风险更高。因此, 针对放射线暴露这一甲状腺癌的危险因素, 研究其致病机制并提出防治策略十分必要。

1.2 女性激素

女性作为甲状腺癌的高危人群, 相较男性有更高的患病率, 女性乳头状甲状腺癌 (papillary thyroid cancer, PTC) 的发病率约为男性的 3 倍, 疾病负担较大, 危害更严重。女性甲状腺癌发病率自青春期开始急剧上升, 一般在 40~49 岁达到高峰, 在绝经后下降。大量流行病学研究显示: 甲状腺癌的发病率与月经周期、初潮年龄、更年期年龄、怀孕次数、人工绝经和流产有关^[16-17]。基于这些与女性生殖因素相关的特点推测, 甲状腺癌可能与雌激素有密切的关系。雌激素是

甲状腺良性和恶性细胞的有效生长因子, 这可能就是甲状腺结节和甲状腺癌患病率存在性别差异的最主要原因^[18]; 雌激素还参与了调节对甲状腺癌结局至关重要的血管生成和转移过程。目前有许多研究发现服用避孕药是甲状腺癌的危险因素, 而避孕药的主要成分就是孕激素和雌激素。

1.3 肥胖

体重指数是反映体型胖瘦的常用指标。一项在法国 40~65 岁妇女中开展的研究显示: 女性体重指数每增加 5 kg·m⁻², 甲状腺癌的风险增加 20%^[19]。2015 年我国学者对 32 项研究进行了 meta 分析, 结果显示除了髓样甲状腺癌外, 肥胖与甲状腺癌的风险增加有关; 且这一结果按性别、种族、年龄及是否吸烟分组后都得到了同样的结果^[20]。多项回顾性分析研究显示体重指数是发生甲状腺乳头状癌的独立危险因素, 且肥胖患者较超重患者的危险系数更高^[21-22]。

2 尚存争议的甲状腺癌危险因素

除了上述影响因素外, 大量研究表明, 甲状腺癌的发病还可能与碘、重金属及内分泌干扰物等因素有关, 但该部分研究目前尚无统一的定论。

2.1 碘

膳食在预防甲状腺癌中发挥着重要作用^[14], 国内外已开展的研究包括碘对甲状腺癌的影响, 以及膳食质量评分、膳食模式对甲状腺癌的影响等。

全球碘营养联盟主席 Michael Zimmermann 教授 2015 年发表在 *Thyroid Research* 上的文章指出, 碘缺乏是甲状腺癌特别是滤泡状甲状腺癌的危险因素, 食盐加碘减少了滤泡状甲状腺癌和未分化甲状腺癌的发生^[23]。也有研究显示食盐加碘后出现 PTC 发病率增加, 滤泡状甲状腺癌下降的情况^[24]。国际研究显示, 乳头状和滤泡状甲状腺癌的非浸润性亚型实际上是甲状腺内的一个小肿块, 看起来很像癌症, 但并不是癌症, 目前的治疗属于过度治疗^[25], PTC 的发病率被高估了, 因此食盐加碘后出现 PTC 发病率增加的说法也相应受到质疑。也有学者认为补碘后引起的甲状腺癌发病率增加的原因是, 长期缺碘引起的甲状腺良性病变在补碘后使甲状腺内 DNA 及异倍体增多^[26]。

研究碘与甲状腺癌关系时也经常对海带、紫菜等富碘食物的摄入进行分析, 长期食用富碘食物, 可降低因碘缺乏引起的甲状腺细胞异常增殖, 进而可诱导甲状腺癌细胞凋亡和降低细胞周期停滞, 阻止甲状腺癌变。但随着甲状腺疾病发病率的增加, 食盐加碘策

略的科学性在学术界以及疾病预防控制领域引起广泛讨论,也亟须通过分析流行病学研究来探索和证实碘摄入与甲状腺疾病的关系。

2.2 重金属

目前已有许多研究解释了微量元素和有毒金属对甲状腺功能的相互作用。2011—2012 年美国国家健康与营养调查的数据显示:血清游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)的水平与血清铜的水平呈正相关,而与男性的血清铁水平呈负相关;男性和女性的血液锰和血清铁水平升高与血清游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)水平升高有关;男性和女性的血清总甲状腺素(total thyroxine, TT4)与血清铜的水平呈正相关,与血清铁的水平呈负相关^[27]。当前大多数的病例-对照研究旨在评估多种金属暴露与 PTC 风险之间的关系,国内有研究分别采用了单因素和多因素模型来评估单一和同时暴露于 13 种金属的影响,发现尿中镉、铜、铁和铅的四分位数浓度增加与 PTC 风险升高相关;在单因素模型中观察到铅与 PTC 之间的剂量-反应关系,在多因素模型中仍然有统计学意义(以第一四分位数组为参照,第二、三、四四分位数组的 OR 分别为 1.39、3.32、7.62,趋势检验 $P < 0.001$)^[28]。

2.3 内分泌干扰物

内分泌干扰物来源于与生活密切相关的石油制品(汽车尾气排放)、垃圾焚烧、生活环境相关产品(电子、塑料、涂料等)、造纸、冶炼、化工、农药等,其在人体内可干扰正常的激素功能链,与甲状腺疾病密切相关^[29]。大量的动物实验及生态研究表明,这些内分泌干扰物能够干扰动物体内甲状腺激素代谢及生理作用,能够模拟、强化或抑制激素的作用,可能引发组织增生而致肿瘤发生;也可通过干扰代谢步骤影响与甲状腺激素合成有关的酶而发挥其毒性作用,最终导致甲状腺恶性结节的发生发展^[30]。内分泌干扰物与人类甲状腺疾病的关系尚未明确,但已有不少流行病学研究正在探索内分泌干扰物与甲状腺疾病的关系。

近年来甲状腺癌的发病率不断升高,为了更好地揭示各种因素在甲状腺疾病发生发展中的作用,为甲状腺疾病的预防、诊治新策略提供依据,亟须从流行病学角度来分析膳食(富碘食物)、重金属及内分泌干扰物等尚存争议的因素与甲状腺癌发生发展的关系。

本期“甲状腺肿瘤及其危险因素”专栏,包括 1 篇述评和 4 篇原创性论文。述评从甲状腺肿瘤的发病趋势、已基本明确的危险因素、尚存争议的危险因素等方面展开探讨;4 篇原创性论文均采用病例对照研究

设计,从膳食营养的角度,分别探讨了女性生殖生育因素、膳食质量、富碘食物摄入与乳头状甲状腺肿瘤的关系^[31-33]及膳食质量与甲状腺结节患病的关系^[34],期望本专栏的刊出可为探索甲状腺肿瘤及其危险因素提供有效证据。

参考文献

- [1] International Agency for Research on Cancer, WHO. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [EB/OL]. [2021-10-14]. <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
- [2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.
- [3] BRITO JP, AL NOFAL A, MONTORI VM, et al. The impact of subclinical disease and mechanism of detection on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in Olmsted county, Minnesota during 1935 through 2012 [J]. *Thyroid*, 2015, 25(9): 999-1007.
- [4] CHEN W, ZHENG R, BAAD E PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] 郝捷, 魏文强. 2019 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
HAO J, WEI W Q. China cancer registry annual report 2019 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [6] 周峰, 吴春晓, 郑莹, 等. 1981—2010 年上海市市区甲状腺癌的发病趋势 [J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(11): 997-1002.
ZHOU F, WU CX, ZHENG Y, et al. Temporal trend of thyroid cancer incidence in urban Shanghai, 1981-2010 [J]. *J Environ Occup Med*, 2015, 32(11): 997-1002.
- [7] 鲍萍萍, 吴春晓, 张敏璐, 等. 2015 年上海市恶性肿瘤流行特征分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(2): 81-99.
BAO PP, WU CX, ZHANG ML, et al. Report of cancer epidemiology in Shanghai, 2015 [J]. *China Oncol*, 2019, 29(2): 81-99.
- [8] 季加孚. 2020 北京肿瘤登记年报 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2021.
JI J F. Beijing cancer registry annual report 2020 [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2021.
- [9] BRITO JP, MORRIS JC, MONTORI VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours [J]. *BMJ*, 2013, 347: f4706.
- [10] MORRIS LG T, SIKORA AG, TOSTESON TD, et al. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care [J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 885-891.
- [11] 何玲, 王捷, 高艺莹. 中度骨髓型外照射急性放射病患者患甲状腺癌的病因概率分析 [J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(8): 625-626.

- HE L, WANG J, GAO YY. Probability analysis of the etiology of thyroid cancer in patients with moderate bone marrow-type external radiation acute radiation sickness[J]. *Chin J Radiol Med Prot*, 2014, 34(8): 625-626.
- [12] RON E, LUBIN JH, SHORE RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. 1995[J]. *Radiat Res*, 2012, 178(2): AV43-AV60.
- [13] IGLESIAS ML, SCHMIDT A, AL GHUZLAN A, et al. Radiation exposure and thyroid cancer: a review[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(2): 180-187.
- [14] 陈芳, 吴凯, 徐明星, 等. 基于病例对照研究的甲状腺癌危险因素Meta分析[J]. *中华地方病学杂志*, 2017, 36(4): 250-256.
- CHEN F, WU K, XU MX, et al. Meta-analysis of risk factors of thyroid cancer: base on case-control study[J]. *Chin J Endemiol*, 2017, 36(4): 250-256.
- [15] 张虹, 陈建华, 魏巍, 等. 乌鲁木齐甲状腺癌相关危险因素调查研究[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(12): 1446-1450.
- ZHANG H, CHEN JH, WEI W, et al. Investigation and research on the related risk factors for thyroid cancer in Urumqi[J]. *Chin Gen Pract*, 2016, 19(12): 1446-1450.
- [16] MANNATHAZHATHU AS, GEORGE PS, SUDHAKARAN S, et al. Reproductive factors and thyroid cancer risk: meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2019, 41(12): 4199-4208.
- [17] KIM H, KIM KY, BAEK JH, et al. Are pregnancy, parity, menstruation and breastfeeding risk factors for thyroid cancer? Results from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2015[J]. *Clin Endocrinol*, 2018, 89(2): 233-239.
- [18] DERWAHL M, NICULA D. Estrogen and its role in thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(5): T273-T283.
- [19] CLAVEL-CHAPELON F, GUILLAS G, TONDEUR L, et al. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the French E3N cohort[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(12): 2984-2990.
- [20] MA J, HUANG M, WANG L, et al. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 283-291.
- [21] 张亚杰, 熊斌, 谭文彬. 体重指数与乳头状甲状腺癌发生的关系研究[J]. *癌症进展*, 2018, 16(11): 1400-1403.
- ZHANG YJ, XIONG B, TAN WB. Relationship between BMI and papillary thyroid carcinoma[J]. *Cancer Progress*, 2018, 16(11): 1400-1403.
- [22] 贾晓蒙, 庞萍, 宋焯琼, 等. 体重指数与甲状腺乳头状癌患病风险的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(4): 296-300.
- JIA XM, PANG P, SONG YQ, et al. Association of body mass index and the risk of papillary thyroid carcinoma[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2017, 33(4): 296-300.
- [23] ZIMMERMANN MB, GALETTI V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies[J]. *Thyroid Res*, 2015, 8: 8.
- [24] LAURBERG P, CERQUEIRA C, OVESEN L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(1): 13-27.
- [25] NIKIFOROV YE, SEETHALA RR, TALLINI G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors[J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(8): 1023-1029.
- [26] KOWALSKA A, WALCZYK A, KOWALIK A, et al. Increase in papillary thyroid cancer incidence is accompanied by changes in the frequency of the *BRAF*^{V600E} mutation: a single-institution study[J]. *Thyroid*, 2016, 26(4): 543-551.
- [27] JAIN RB, CHOI YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function[J]. *Int J Environ Health Res*, 2016, 26(1): 75-91.
- [28] ZHANG C, WU HB, CHENG MX, et al. Association of exposure to multiple metals with papillary thyroid cancer risk in China[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(20): 20560-20572.
- [29] DIAMANTI-KANDARAKIS E, BOURGUIGNON JP, GIUDICE LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an endocrine society scientific statement[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(4): 293-342.
- [30] HILL RN, CRISP TM, HURLEY PM, et al. Risk assessment of thyroid follicular cell tumors[J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(8): 447-457.
- [31] 邬天凤, 刘美霞, 柏品清, 等. 女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌发病风险的病例对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(11): 1173-1178.
- WU Tianfeng, LIU Meixia, BO Pinqing, et al. Case-control study on association of female reproductive factors with risk of papillary thyroid cancer[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(11): 1173-1178.
- [32] 夏曼曼, 臧嘉捷, 程浩然, 等. 膳食质量与乳头状甲状腺癌关系的病例对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(11): 1179-1184, 1191.
- XIA Manman, ZANG Jiajie, CHENG Haoran, et al. Case-control study on relationship between diet quality and papillary thyroid carcinoma[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(11): 1179-1184, 1191.
- [33] 夏曼曼, 臧嘉捷, 程浩然, 等. 富碘食物摄入与乳头状甲状腺癌关系的病例对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(11): 1185-1191.
- XIA Manman, ZANG Jiajie, CHENG Haoran, et al. Case-control study on relationship between iodine-rich food intake and papillary thyroid carcinoma[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(11): 1185-1191.
- [34] 周蔚, 汪正园, 夏蓓, 等. 膳食质量与甲状腺结节患病关联的病例对照研究[J]. *环境与职业医学*, 2021, 38(11): 1192-1198.
- ZHOU Wei, WANG Zhengyuan, XIA Qian, et al. Case-control study on relationship between diet quality and thyroid nodules[J]. *J Environ Occup Med*, 2021, 38(11): 1192-1198.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 丁瑾瑜)