

影响甲状腺癌发生的社会环境因素分析

霍诗睿 张 波

摘 要 甲状腺癌是最常见的头颈部恶性肿瘤,为全球发生率上升最快的癌症之一。许多社会环境因素和甲状腺癌有关,探究这些危险因素对甲状腺癌的预防和诊治、减轻医疗负担有重要意义。本文从环境、社会经济、饮食、过度诊断等方面对影响甲状腺癌发生的因素进行综述。

关键词 甲状腺癌 危险因素 社会环境因素 流行病学

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.007

甲状腺癌是最常见的头颈部恶性肿瘤,为全球范围内发生率上升最快的癌症之一。甲状腺癌起源于滤泡上皮或者滤泡旁上皮,病理类型分为乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌,85%~90%为预后良好的分化型甲状腺癌。许多社会环境因素与甲状腺癌有关,如各类物理、化学因素、经济和医疗发达程度、饮食习惯等。这些因素随着社会发展在不断变化,因此探究这些危险因素对甲状腺癌的预防和诊治、减轻医疗负担有重要意义。

一、甲状腺癌的流行病学和疾病负担

根据世界卫生组织(WHO)发布的世界癌症数据,2018年甲状腺癌新发病例56.7万例,占全部新发癌症病例的3.1%,世标率为6.7/10万,发生率居全球第9位。在女性癌症发生率当中,甲状腺癌位居第5位,为10.2/10万,是男性的3倍^[1]。我国甲状腺癌发病情况同全球类似,呈逐年上升的趋势。据《中国肿瘤登记年报》数据显示,我国甲状腺癌发生率由2005年的4.30/10万上升到2014年的12.29/10万(年度变化百分比11.00%, $P < 0.05$)^[2]。2018年中国甲状腺癌发病19.4万例,世标率为10.1/10万,发生率居所有恶性肿瘤的第7位。甲状腺癌给人群带来的疾病负担日益加重。在全球范围内甲状腺癌导致伤残损失生命年由1990年的0.6/10万上升至2016年的1.1/10万。患者常出现精神健康状况

下降、容易疲劳和失眠的情况,青年女性患者还要面对癌症带来的生育忧虑。有医疗机构统计,患者首次确诊甲状腺癌后治疗费用以每年4%的速度增长,预计在2019年超过直肠癌,2039年超过结肠癌。美国高分化甲状腺癌诊疗费用将在2030年超过35亿美元。而我国年均甲状腺癌费用可能会高达10亿元人民币以上^[3,4]。

二、影响甲状腺癌的环境因素

电离辐射是甲状腺癌危险因素之一,包含核设施造成的辐射污染以及医疗手段等产生的辐射。碘辐射污染是较为明确的甲状腺癌危险因子,且与甲状腺癌发病风险存在一定的剂量效应关系。Zupunski等^[5]对比了切尔诺贝利事件后污染区患甲状腺癌的儿童和未患甲状腺的儿童甲状腺 I^{131} 辐射量,发现甲状腺 I^{131} 辐射量达到0.1Gy以上时,OR值显著提高。辐射量达到1Gy时,OR = 3.34 (95% CI: 2.04 ~ 5.93, $P < 0.05$)。另有生态学研究开始关注正常核设施产生的辐射是否增加甲状腺癌发病的风险,但研究结果相互矛盾。Demoury等^[6]研究发现,在Fleurus核设施20km的范围内,随着辐射量增加,甲状腺癌发生率也随之上升。Desbiolles等^[7]调查法国核电站周围的居民癌症发生率后却发现,居住在核电站附近的女性患甲状腺癌的风险降低(RR = 0.86, 95% CI: 0.77 ~ 0.96, $P < 0.05$)。医疗手段产生的电离辐射也可能是甲状腺癌的危险因子,尤其是长期暴露于放射医疗环境下的工作人员^[8]。有研究指出长期接受低剂量照射的医务工作者甲状腺功能可能会发生变化,男性受到的影响更大^[9]。但医疗手段产生的辐射是否与甲状腺癌有关仍需要进一步研究。

紫外线(ultraviolet, UV)是多种癌症的危险因素,尤其是皮肤黑色素瘤。UV辐射量在一定范围内

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2018-IM-3-003);中日友好医院引进人才项目(2019-RC-2)

作者单位:100029 北京中医药大学(霍诗睿);100029 北京,中日友好医院超声医学科(张波)

通讯作者:张波,主任医师,博士生导师,电子信箱:zora19702006@163.com

可能是甲状腺癌的保护因素,超过一定量则可能成为危险因素。Lin 等^[10]研究发现,UV 辐射量与甲状腺癌存在非线性关系,UV 辐射量在 $236.8 \sim 253.7 \text{ J/m}^2$ 时,甲状腺癌的发病风险随 UV 暴露量增高而降低 ($\text{HR} = 0.26$, $95\% \text{ CI}: 0.54 \sim 0.89$, $P < 0.05$),超过 253.7 J/m^2 ,甲状腺癌的发病风险也可能降低,但并不显著 ($\text{HR} = 0.87$, $95\% \text{ CI}: 0.69 \sim 1.09$, $P < 0.05$)。

化学污染物能够扰乱人类的内分泌功能,可能与甲状腺癌有关的主要是重金属、塑化剂^[11]。镉是一种被国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 列为致癌物质的重金属。Chung 等^[12]发现高浓度的镉可能与女性中晚期甲状腺癌 ($\text{OR} = 1.397$, $95\% \text{ CI}: 1.078 \sim 1.811$, $P < 0.05$)。双酚 A 是结构类似雌激素的塑化剂。研究发现双酚 A 会导致生殖系统功能紊乱,甚至增加患癌症的倾向,而胚胎和婴儿对 BPA 最为敏感^[13]。日本学者发现饮用水源于信浓川 - 阿贺野川水系的新泻县女性甲状腺癌的发病比高于对照地区 (标化发病比 $119.5:78.6$, $P < 0.05$)。该水系中双酚 A 在日本全国范围内都处于较高的浓度^[14]。

空气污染已经成为影响人类健康的一大隐患,国际癌症研究机构在 2013 年将 PM 2.5 列为人类致癌物。但空气污染是否与甲状腺癌相关存在争议。Turner 等^[15]的大型前瞻性队列研究揭示户外 PM2.5 与甲状腺癌无关 ($\text{HR} = 0.62$, $95\% \text{ CI}: 0.34 \sim 1.12$, $P < 0.05$)。Cong^[16]在上海的一项回顾性队列研究纳入了 550000 例新发癌症患者,显示废气排放造成的空气污染可能与甲状腺癌有关 ($r = 0.716$, $P = 0.000$)。

三、影响甲状腺癌的社会经济学因素

人类发展指数 (human development index, HDI) 用于衡量国家发展水平,主要分为 3 个维度,即预期寿命、教育水平和国民总收入。Soheylizad 等^[17]对 HDI 的各项指标和甲状腺癌发生率、病死率之间的关系进行分析,结果显示甲状腺癌的发生率和病死率在贫穷国家和富有国家之间存在不平衡。发生率在发达国家更高,病死率在贫穷国家更高。与发生率不平衡有关的 HDI 指标是出生预期寿命、平均受教育年龄、期望受教育年龄,发生率随该 3 项指标增高而增高;造成病死率不平衡的 HDI 指标是平均受教育年龄、期望受教育年龄以及城市化程度,病死率随该 3 项指标增高而降低。Goodarzi 等^[18]以 HDI 描述甲状腺癌发病和死亡的分布情况,得出的结论与 Soheyl-

izad 等^[17]的研究结果一致,同时指出人均国民收入、平均受教育年、出生预期寿命、期望受教育年与甲状腺癌的发生率呈正相关;出生预期寿命的增加会显著增加甲状腺癌的发生率和病死率。

收入、教育、医疗资源与甲状腺癌的发生可能存在联系。Sprague 等^[19]研究发现,威斯康星州甲状腺癌的发生率和家庭收入 ($r = 0.25$)、大学学历 ($r = 0.24$)、医疗保险 ($r = 0.41$) 之间呈中等相关。但 Hanley 等^[20]在佛特蒙州农村地区开展的调查显示,甲状腺癌与居民的平均家庭收入、高等教育程度、医疗资源可及性没有相关性。这提示社会经济学因素与甲状腺癌的关系存在城市和农村的地区差异,农业地区甲状腺癌的发病还可能受到环境因子、饮食、生活方式等混杂因子的影响。

四、影响甲状腺癌发病的饮食因素

碘的摄入量与甲状腺癌的关系存在争议。过高或者过低的碘摄入量都有可能增加患甲状腺癌的风险。目前发现,长期缺乏碘可能增加患甲状腺滤泡癌的风险,过量的碘摄入可能与患甲状腺乳头状癌有关^[21]。但碘摄入量和甲状腺癌之间的剂量反应关系并不明确,且现实中碘的摄入量受多种因素的影响,例如饮食结构、地理位置等。Zhang 等^[22]研究发现,尽管浙江省舟山市岱山县居民的碘摄入量低于对照的 3 个县,但甲状腺癌发生率远高于其他 3 个县。原因可能是岱山县靠海,盐来源充足,居民喜食富碘的海产,较少食用加碘盐,导致碘摄入量不足。

硒能维持甲状腺正常功能,也可能是潜在的甲状腺癌保护因素。Wu 等^[23]对陕西省 2 个县居民的饮食以及甲状腺疾病发病情况分析后,认为充足的硒元素摄入也许能降低多种甲状腺疾病的风险。缺硒元素的居民相对于硒充足的居民,患甲状腺疾病的比例更高 ($3.8\% \text{ vs } 2.1\%$, $P = 0.001$),而硒充足地区的居民更常饮用绿茶和富含硒的绿茶。

过多的摄入亚硝酸盐可能会增加结多种消化道肿瘤的风险,同时也是潜在的甲状腺癌危险因素。Xie 等^[24]开展的 Meta 分析指出,过多的亚硝酸盐摄入可能会增加患甲状腺癌的风险,与低水平亚硝酸盐摄入的人群比较,相对风险度合并效应值 $\text{RR} = 1.52$, $95\% \text{ CI}: 1.12 \sim 2.05$ 。

饮食结构在随经济社会发展发生改变,也带来了潜在的甲状腺癌风险。Aglago 等^[25]的调查显示非洲居民食用非家禽肉类与甲状腺癌的发病呈正相关;动物脂肪的消耗与女性甲状腺癌呈明显的正相关,但与

男性甲状腺癌呈负相关;食用植物根茎类淀粉与甲状腺癌呈负相关。研究提到 2000 ~ 2015 年非洲居民的饮食结构从以植物为主转换到以肉类、高脂、高糖为主。这提示饮食结构对甲状腺癌发病可能存在一定的影响,应当提倡更健康的饮食结构,控制动物来源的食物,摄入更多膳食纤维。

五、过度诊断

随着社会和医学的不断进步,越来越多的甲状腺癌患者在早期就能得到确诊。福岛核泄露事件后,当地医疗机构对 28 万儿童进行了甲状腺癌的筛查,发生率达到 313/100 万,但经过日本国内和国际的专家再次调查后发现,甲状腺癌发生率升高是因为医疗机构使用了更敏感的超声仪器以及更加严格的检查程序^[11]。

很多甲状腺癌尤其是隐匿性乳头状癌的患者并没有临床症状,因此在确诊后会给患者带来不必要的疾病负担。韩国在 1999 年后对甲状腺癌进行了全国范围的付费筛查,2011 年发生率为 1993 年的 15 倍。因此 2014 年韩国医生成立了预防甲状腺过度诊断的联盟,并公开致信政府不建议对甲状腺癌进行超声筛查,随后韩国 2014 年第二季度到 2015 年第一季度的甲状腺癌手术量相比 2013 年第二季度到 2014 年第一季度下降了 35%^[26]。同样有研究发现,澳大利亚的甲状腺癌患者中仅 38% 出现症状。年轻患者相比老年患者更少出现甲状腺癌症状,所以因出现症状而被确诊的概率较低(现患比为 0.46,95% CI: 0.31 ~ 0.68);甲状腺微小癌在甲状腺切除术后或良性甲状腺结节监测的患者里更易被发现[现患比分别为 3.87(95% CI: 2.81 ~ 5.32)和 2.21(95% CI: 1.53 ~ 3.18)]。因此学者提倡应该将隐匿性甲状腺癌和有临床意义的甲状腺癌进行区分,才能减少过度诊断^[27]。

六、展望

甲状腺癌的发生率在全球呈现上升趋势。许多环境和社会因素都可能影响甲状腺癌的发生。其中与甲状腺癌有明确关系的是环境辐射,尤其是核泄漏造成的辐射污染。紫外线辐射、化学污染和空气污染与甲状腺癌发病可能存在一定的相关性,但仍然需要更多的研究提供证据。社会经济发展程度较高意味着人群可以接受到更好的医疗条件,甲状腺癌患者在早期就可以被确诊,但也带来过度医疗的弊端,因此需要开发更合理的诊断工具鉴别有临床意义的甲状腺癌患者。饮食能影响甲状腺癌的发病,碘过量和碘

缺乏都可能增加患甲状腺癌风险;充足的硒摄入可能是甲状腺癌的保护因素,因此饮食对甲状腺癌的影响应该受到更多的重视。此外,由于甲状腺癌的病因和发病机制十分复杂,为给该疾病的诊断、治疗、预防提供更多的依据,除了应用常见的临床研究方法如病例对照、横断面研究、队列研究等,在个体水平上对研究甲状腺癌的病因进行因果判断,还应提倡进行生态学研究,从群体水平上探索相关的风险因子。

参考文献

- 1 王宁,刘硕,杨雷,等. 2018 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 87-97
- 2 张洁,闫贻忠,王丹,等. 2005-2014 年中国肿瘤登记地区甲状腺癌发病的时间趋势分析[J]. 现代预防医学, 2020, 47(4): 577-582
- 3 李斐,李舍予. 全球甲状腺癌疾病负担[J]. 中国全科医学, 2018, 21(26): 3155-3159
- 4 吴爽,叶雅雯,张彬,等. 青年女性甲状腺癌患者生育忧虑现状及影响因素分析[J]. 护理学杂志, 2019, 34(7): 65-68
- 5 Zupunski L, Ostroumova E, Drozdovitch V, *et al.* Thyroid cancer after exposure to radioiodine in childhood and adolescence: 131I-related risk and the role of selected host and environmental factors[J]. *Cancers*, 2019, 11(10): 1481-1497
- 6 Demoury C, Shutter HD, Faes C, *et al.* Thyroid cancer incidence near nuclear sites in Belgium: an ecological study at small geographical level[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(11): 3034-3043
- 7 Desbiolles A, Roudier C, Gorla S, *et al.* Cancer incidence in adults living in the vicinity of nuclear power plants in France, based on data from the French network of cancer registries[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(5): 899-909
- 8 韩婧,康骅. 甲状腺癌的发病现状及影响因素[J]. 实用预防医学, 2018, 25(7): 894-897
- 9 马微,时庆华,陈丹,等. 江西省 2014 年部分医用放射工作人员甲状腺功能分析[J]. 中国职业医学, 2017, 44(6): 774-777
- 10 Lin SW, Wheeler DC, Park Y, *et al.* Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6): E1015-E1023
- 11 Foire M, Conti FO, Caltabiano R, *et al.* Role of emerging environmental risk factors in thyroid cancer: a brief review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(7): 1185
- 12 Chung H, Nam JS, Ahn CW, *et al.* Some elements in thyroid tissue are associated with more advanced stage of thyroid cancer in Korean women[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171(1): 54-62
- 13 Boas M, Feldt-Rasmussen U, Main KM. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 355(2): 240-248
- 14 山本正治. 水道水源別にみたがん標準化罹患比の生態学的研究[J]. 日本衛生学雑誌, 1999, 54(3): 526-533
- 15 Turner MC, Krewski D, Diver WR, *et al.* Ambient air pollution and

- cancer mortal – ity in the cancer prevention study II [J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(8): 087013
- 16 Cong X. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China [J]. Environ Sci Pollut Rese, 2018, 25(1): 13067 – 13078
- 17 Soheylzad M, Khazaei S, Jenabi E, *et al.* The Relationship between human devel – opment index and its components with thyroid cancer incidence and mortality: using the decomposition approach [J]. Int Endocrinol Metab, 2018, 16(4): e65078
- 18 Goodarzi E, Moslem A, Feizhaddad H, *et al.* Epidemiology, incidence and mortality of thyroid cancer and their relationship with the human development index in the world: an ecology study in 2018 [J]. Adva Human Biol, 2019, 9(2): 162 – 167
- 19 Sprague BL, Andersen SW, Tren – tham – Dietz A. Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access [J]. Cancer Causes Control, 2008, 19(6): 585 – 593
- 20 Hanley JP, Jackson E, Morrissey LA, *et al.* Geospatial and temporal analysis of thyroid cancer incidence in a rural population [J]. Thyroid, 2015, 25(7): 812 – 822
- 21 Zimmermann MB, Galetti V. Iodine intake as a risk factor for thyroid cancer: a comprehensive review of animal and human studies [J]. Thyroid Resea, 2015, 8(1): 8
- 22 Zhang YL, Li P, Liu ZY, *et al.* Does rela – tively low iodine intake contribute to thyroid cancer? An ecological comparison of epidemiology [J]. Medicine: Baltimore, 2019, 98(41): e17539
- 23 Wu Q, Rayman MP, Lv H, *et al.* Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4037 – 4047
- 24 Xie L, Mo M, Jia HX, *et al.* Association between dietary nitrate and nitrite intake and site – specific cancer risk: evidence from observational studies [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 56915 – 56932
- 25 Aglago EK, Bray F, Zotor F, *et al.* Tem – poral trends in food group availability and cancer incidence in Africa: an ecological analysis [J]. Public Health Nutrition, 2019, 22(14): 2569 – 2580
- 26 Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, *et al.* Thyroid cancer screening in South Korea increases detection of papillary cancers with no impact on other subtypes or thyroid cancer mortality [J]. Thyroid, 2016, 26(11): 1535 – 1540
- 27 Rahman S, Mcleod D, Pandeya N, *et al.* Understanding pathways to the diagnosis of thyroid cancer: are there ways we can reduce overdiagnosis? [J]. Thyroid, 2019, 29(3): 341 – 348

(收稿日期: 2020 – 09 – 26)

(修回日期: 2020 – 09 – 29)

(上接第 23 页)

- 11 Yu S, Wang D, Shao Y, *et al.* SP1 – induced lncRNA TINCR overexpression contributes to colorectal cancer progression by sponging miR – 7 – 5p [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(5): 1389 – 1403
- 12 张晓红, 南琼, 吴秀方, 等. MicroRNA – 7 – 5p 在人结直肠癌组织中的表达及其对 CaCo2 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(1): 67 – 71
- 13 Li P, Wood K, Mamon H, *et al.* Raf – 1: A kinase currently without a cause but not lacking in effects [J]. Cell, 1991, 64: 479 – 482
- 14 Ren G, Liu X, Mao X, *et al.* Identification of frequent BRAF copy number gain and alterations of RAF genes in Chinese prostate cancer [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2012, 51: 1014 – 1023
- 15 Jiang Q, Cheng L, Ma D, *et al.* FBXL19 – ASI exerts oncogenic function by sponging miR – 431 – 5p to regulate RAF1 expression in lung cancer [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1): BSR20181804
- 16 Wang F, Jiang C, Sun Q, *et al.* miR – 195 is a key regulator of Raf1 in thyroid cancer [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 3021 – 3028
- 17 Borovski T, Vellinga TT, Laoukili J, *et al.* Inhibition of RAF1 kinase activity restores apicobasal polarity and impairs tumour growth in human colorectal cancer [J]. Gut, 2017, 66(6): 1106 – 1115
- 18 吴文新, 段银燕, 吕贵华, 等. 散发性大肠管状腺瘤癌变过程中 JNK1 Raf – 1 和 Livin 的表达及其意义 [J]. 中华肿瘤杂志, 2010, 9: 671 – 675
- 19 Minoo P, Zlobec I, Baker K, *et al.* Loss of raf – 1 kinase inhibitor protein expression is associated with tumor progression and metastasis in colorectal cancer [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(5): 820 – 827
- 20 Chen J, Fujii K, Zhang L, *et al.* Raf – 1 promotes cell survival by antagonizing apoptosis signal – regulating kinase 1 through a MEK – ERK independent mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(14): 7783 – 7788
- 21 Subramanian RR, Yamakawa A. Combination therapy targeting Raf – 1 and MEK causes apoptosis of HCT116 colon cancer cells [J]. Int J Oncol, 2012, 41(5): 1855 – 1862
- 22 Liu Z, Liu Y, Li L, *et al.* MiR – 7 – 5p is frequently downregulated in glioblastoma microvasculature and inhibits vascular endothelial cell proliferation by targeting RAF1 [J]. Tumour Biol, 2014, 35(10): 10177 – 10184
- 23 Gao D, Qi X, Zhang X, *et al.* hsa_circRNA_0006528 as a competing endogenous RNA promotes human breast cancer progression by sponging miR – 7 – 5p and activating the MAPK/ERK signaling pathway [J]. Mol Carcinog, 2019, 58(4): 554 – 564
- 24 Glover AR, Zhao JT, Gill AJ, *et al.* MicroRNA – 7 as a tumor suppressor and novel therapeutic for adrenocortical carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 36675 – 36688

(收稿日期: 2020 – 09 – 29)

(修回日期: 2020 – 11 – 27)