

甲状腺乳头状癌与体质量指数等指标的相关性分析

储昭新, 钱永祥, 严建明, 陈洁, 陈相彪,

朱培培, 浦宸辰, 游培珏

(苏州大学附属太仓医院 普外科, 江苏 太仓, 215400)

摘要: **目的** 探讨甲状腺乳头状癌(PTC)与年龄、性别、体质量指数(BMI)及甲状腺功能的相关性。**方法** 回顾性分析662例PTC患者(PTC组)和842例甲状腺良性结节(BTN)患者(BTN组)的临床资料,比较2组年龄、性别、BMI和甲状腺功能水平,采用Logistic回归分析评价甲状腺乳头状癌的危险因素,并比较2组不同年龄患者的BMI水平差异。**结果** PTC组年龄、血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)水平低于BTN组,男性占比、BMI和促甲状腺激素(TSH)水平高于BTN组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic多因素分析提示,低年龄、男性、高TSH、低 FT_3 、高BMI是PTC的危险因素。 ≤ 40 岁患者中,PTC组肥胖者占比高于BTN组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** PTC患者BMI偏高,提示肥胖可能与PTC发病相关。男性、低年龄、高BMI、低 FT_3 、高TSH是PTC的危险因素。40岁及以下PTC患者的肥胖率高于BTN患者。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 甲状腺结节; 体质量指数; 促甲状腺激素; 游离三碘甲状腺原氨酸

中图分类号: R 736.1; R 581 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)13-064-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211081

Correlations between papillary thyroid carcinoma and indicators including body mass index

CHU Zhaoxin, QIAN Yongxiang, YAN Jianming, CHEN Jie,

CHEN Xiangbiao, ZHU Peipei, PU Chenchen, YOU Peijue

(Department of General Surgery, Taicang Hospital Affiliated to Soochow University, Taicang, Jiangsu, 215400)

Abstract: Objective To investigate the correlations between papillary thyroid carcinoma (PTC) and age, gender, body mass index (BMI), as well as thyroid function. **Methods** The clinical data of 662 cases with PTC (PTC group) and 842 cases with benign thyroid nodules (BTN) (BTN group) was retrospectively analyzed. Age, gender, BMI and thyroid function level were analyzed between the two groups. Logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of PTC. The difference in BMI level of patients with differed age stratification between the two groups was compared. **Results** Compared with BTN group, age and serum free tri-iodothyronine (FT_3) level in the PTC group were lower, while the male ratio, BMI and thyroid stimulating hormone (TSH) level were higher ($P < 0.05$). Logistic multivariate analysis showed that younger age, male, high level of TSH, low level of FT_3 and high BMI were risk factors of PTC. Among patients ≤ 40 years old, the proportion of obese patients in the PTC group was higher than that in the BTN group ($P < 0.05$). **Conclusion** BMI of patients with PTC is higher, suggesting that obesity may be related to occurrence of PTC. Gender, younger age, high BMI, low FT_3 and high TSH are risk factors of PTC. The obesity rate of PTC patients is higher than that of BNT in young people aged under 40 years.

Key words: papillary thyroid carcinoma; thyroid nodule; body mass index; thyroid stimulating hormone; free tri-iodothyronine

甲状腺癌是最常见的内分泌肿瘤,女性发病率约是男性的3倍^[1]。青少年恶性肿瘤中,甲状

腺癌的发病率列于首位^[2]。甲状腺癌的病因尚不明确,目前唯一公认的危险因素是儿童时期

收稿日期: 2021-03-13

基金项目: 江苏省苏州市2018年度产业技术创新专项,民生科技-医疗卫生应用基础研究项目(SYSD2018039); 江苏省太仓市医药卫生应用基础研究专项基金(TC2019JCYL08)

通信作者: 钱永祥, E-mail: qyx412000@163.com

的电离辐射,而其他因素(肥胖、吸烟、激素暴露和某些环境污染物)也可能起作用。近年来,随着饮食结构、生活习惯和工作习惯的改变,居民肥胖率快速升高,甲状腺乳头状癌(PTC)的发病率也快速攀升。研究^[3-4]认为肥胖是导致甲状腺癌发病率升高的重要病因之一,但也有研究^[5-6]持相反观点。本研究分析了 PTC 与年龄、性别、体质指数(BMI)及甲状腺功能的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 1 月—2019 年 12 月在苏州大学附属太仓医院甲乳外科连续接受治疗的 1 504 例甲状腺疾病患者的临床资料。纳入标准:① 临床资料完整者;② 经术后病理学检查诊断为 PTC 或甲状腺良性结节(BTN)者,BTN 包括甲状腺腺瘤、结节性甲状腺肿、桥本甲状腺炎;③ 年龄 > 18 岁者。排除标准:① 再次手术患者;② 非乳头状癌患者,即滤泡状癌、髓样癌和未分化癌患者。1 504 例患者中,男 356 例,女 1 148 例。根据病理学诊断结果,将 1 504 例甲状腺疾病患者分为 PTC 组($n=662$)和 BTN 组($n=842$)。

1.2 方法

经医院伦理委员会批准,调取 2015 年 1 月—2019 年 12 月在甲乳外科接受甲状腺手术患者的性别、年龄、身高、体质量、术后病理和术前游离三

碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺素(TSH)水平。所有资料经过人工复检,排除资料不全及不符合纳入标准的患者。根据身高、体质量计算体质量指数(BMI),计算公式为 $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[7]将纳入患者分为 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 组(体质量过低)、 $BMI 18.5 \sim < 24.0 \text{ kg/m}^2$ 组(体质量正常)、 $BMI 24.0 \sim < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 组(超重)和 $BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 组(肥胖)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较行 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]描述,结合 χ^2 检验组间数据,采用二元 Logistic 回归分析法确定 PTC 的危险因素,以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PTC 组和 BTN 组的临床特征比较

BTN 组患者 842 例,平均年龄(52.93 ± 12.38)岁,其中男 179 例,女 663 例;PTC 组患者 662 例,平均年龄(47.34 ± 12.87)岁,其中男 177 例,女 485 例。2 组年龄、性别、BMI 水平、 FT_3 水平、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。PTC 组男性、 $TSH \geq 3.0 \text{ mIU/L}$ 者占比高于 BTN 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床特征比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$]

指标	BTN 组($n=842$)	PTC 组($n=662$)	t/χ^2	P
年龄/岁	52.93 ± 12.38	47.34 ± 12.87	8.471	<0.001
性别				
男	179(21.26)	177(26.74)	6.156	0.013
女	663(78.74)	485(73.26)		
BMI/(kg/m^2)	23.73 ± 3.21	24.10 ± 3.46	-2.123	0.034
BMI				
$< 18.5 \text{ kg/m}^2$	28(3.33)	24(3.63)	3.362	0.339
$18.5 \sim < 24.0 \text{ kg/m}^2$	440(52.26)	322(48.64)		
$24.0 \sim < 28.0 \text{ kg/m}^2$	297(35.27)	239(36.10)		
$\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$	77(9.14)	77(11.63)		
FT_3 /(pmol/L)	5.11 ± 0.71	4.98 ± 0.67	3.613	<0.001
FT_4 /(pmol/L)	17.01 ± 2.93	16.79 ± 3.02	1.409	0.159
TSH/(mIU/L)	1.90 ± 2.14	2.99 ± 5.27	-5.009	<0.001
TSH				
$< 3.0 \text{ mIU/L}$	737(87.53)	537(81.12)	11.762	0.001
$\geq 3.0 \text{ mIU/L}$	105(12.47)	125(18.88)		

BTN: 甲状腺良性结节; PTC: 甲状腺乳头状癌; BMI: 体质量指数; FT_3 : 游离三碘甲状腺原氨酸;

FT_4 : 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺素。

2.2 影响 PTC 发生的多因素分析

将年龄、性别、BMI 和血清 TSH、 FT_3 纳入

Logistic 多因素分析,结果显示,低年龄、男性、高 TSH、低 FT_3 、高 BMI 是 PTC 的危险因素($P <$

0.05), 会增大 PTC 发生风险。见表 2。

2.3 不同年龄段患者 BMI 分布情况

参照相关文献^[8-9]并结合年龄阶段差异将患者按年龄划分为 ≤40 岁亚组、41~64 岁亚组和 ≥

65 岁亚组。PTC 组 ≤40 岁患者肥胖率高于 BTN 组 ≤40 岁患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组其他年龄亚组肥胖率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 影响 PTC 发生的多因素分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% CI
性别	-0.382	0.130	8.687	0.003	0.682	0.529~0.880
年龄	-0.039	0.004	76.853	<0.001	0.962	0.954~0.971
BMI	0.041	0.017	6.199	0.013	1.042	1.009~1.076
FT ₃	-0.396	0.094	17.678	<0.001	0.673	0.560~0.810
TSH	0.478	0.153	9.741	0.002	1.613	1.195~2.178

BMI: 体质质量指数; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; TSH: 促甲状腺素。

表 3 2 组不同年龄段患者 BMI 分布情况 [*n*(%)]

组别		BMI			
		<18.5 kg/m ²	18.5~<24.0 kg/m ²	24.0~<28.0 kg/m ²	≥28.0 kg/m ²
BTN 组 (<i>n</i> =842)	≤40 岁亚组 (<i>n</i> =119)	8(6.72)	62(52.10)	44(36.98)	5(4.20)
	41~64 岁亚组 (<i>n</i> =577)	16(2.77)	296(51.30)	204(35.36)	61(10.57)
	≥65 岁亚组 (<i>n</i> =146)	4(2.74)	82(56.16)	49(33.56)	11(7.54)
PTC 组 (<i>n</i> =662)	≤40 岁亚组 (<i>n</i> =199)	12(6.03)	103(51.76)	62(31.16)	22(11.05)*
	41~64 岁亚组 (<i>n</i> =403)	8(1.98)	190(47.15)	155(38.46)	50(12.41)
	≥65 岁亚组 (<i>n</i> =60)	4(6.67)	29(48.33)	22(36.67)	5(8.33)

BMI: 体质质量指数; BTN: 甲状腺良性结节; PTC: 甲状腺乳头状癌。与 BTN 组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来,分化型甲状腺癌(DTC)的发病率在全球范围内快速升高,其中 PTC 的发病率急剧上升,引起了临床的广泛关注。鉴于甲状腺癌同期病死率增长不明显,有观点认为甲状腺癌的爆发增长可完全归因于高分辨率 B 超的早期筛查和过度诊断,但也有观点认为甲状腺癌是相对惰性的肿瘤,其发病率增长可能是多因素造成的,包括肥胖在内的其他因素也助长了甲状腺癌发病率升高的趋势^[10]。1980 年以来,肥胖症患者率在 70 多个国家中增加了 1 倍^[11]。根据中国标准,中国成人肥胖率已从 1992 年的 3.6% 增至 2012 年的 12.2%^[7,12]。

肥胖是仅次于吸烟的第 2 位常见可预防和可改变的致癌因子^[3]。BMI 是最常用的反映肥胖的指标,也是最容易获得的临床指标,根据计算公式,以临床患者常规采集的身高、体质质量指标即可快速计算出 BMI。本研究发现,PTC 组 BMI 高于 BTN 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果提示,高 BMI 和 TSH ≥ 3.0 mIU/L 会增加 PTC 发生风险,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与部分研究^[13-14]结论一致,但也有研

究^[5]与本研究得出相反结论。但仅用 BMI 反映肥胖情况可能是不准确的,临床实践中还需考虑到其局限性,可参考患者的肌肉比例、水肿情况、年龄和性别等情况进行综合考量^[7]。大多数情况下,不同研究的争议源于研究者使用了不同方法来评估肥胖状况,而被评估者的族裔也可能带来结果偏倚。综合应用多个指标如内脏脂肪组织、皮下脂肪组织、腰围、腰臀比和 BMI,可能更有利于全面判断肥胖在个人层面的确切状况。

肥胖引起甲状腺疾病的机制较复杂,被较为广泛接受的假说是高胰岛素血症及非高胰岛素血症机制。长期肥胖会导致胰岛素产生抵抗,从而演变为高胰岛素血症。胰岛素是人体不可或缺的生长因子,其能够基于对甲状腺癌细胞中相关蛋白酶的激活,促进肿瘤增殖。非高胰岛素血症的机制主要涉及雌激素/雄激素比例失调、脂肪因子数量变化、低度慢性炎症、免疫反应失调和氧化应激损伤 DNA 等^[15-16]。肥胖会导致脂联素减少和瘦素增加。脂联素下调可以升高血管内皮生长因子(VEGF)和 B 细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)水平,减弱肿瘤抑制因子(如 P53)的活性,促进肿瘤生长和存活^[17]。瘦素可以增加 VEGF、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的表达,

从而促进甲状腺癌进展和转移^[18]。多数肥胖患者的 TSH 水平高于其他类型患者,血清 TSH 是甲状腺细胞增殖的重要生长因子,可能通过激活 PI3K-AKT 和 RAS-BRAF 通路在甲状腺癌的发生、发展中发挥作用^[19]。FRANCO A T 等^[20]观察甲状腺特异性 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(BRAF)敲入小鼠模型发现,TSH 在 BRAF 诱发 PTC 的发病机制中起着关键作用。本研究观察结果显示,TSH ≥ 3.0 mIU/L 会增大 PTC 发生风险,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

本研究发现,PTC 组 ≤ 40 岁患者肥胖率高于 BTN 组 ≤ 40 岁患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ITO Y 等^[9]将 1 235 例低危甲状腺微小乳头状癌患者按照年龄分组,并进行平均 5 年的随访研究,发现 < 40 岁组甲状腺乳头状微小癌在癌灶大小、新出现淋巴结转移等方面与 ≥ 40 岁组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。贾晓蒙等^[8]发现,40 岁以下男性中,相较于 BTN 组,甲状腺癌组超重和肥胖比率更高。由此提示,年龄 40 岁以下人群更应注意控制 BMI,对于选择暂时随访的肥胖甲状腺癌疑似患者应加强随访监控,而年龄、性别等甲状腺癌患病风险相关因素的机制研究仍需进一步深入。

综上所述,PTC 患者 BMI 偏高,提示肥胖可能与 PTC 发病相关。男性、低年龄、高 BMI、低 FT₃、高 TSH 是 PTC 的危险因素。合理膳食、加强运动、控制体质量可能有助于降低 PTC 发病风险,进而减轻医疗负担。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] MILLER K D, FIDLER-BENAOUDIA M, KEEGAN T H, *et al.* Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(6): 443-459.
- [3] MATRONE A, FERRARI F, SANTINI F, *et al.* Obesity as a risk factor for thyroid cancer[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020, 27(5): 358-363.
- [4] KITAHARA C M, PFEIFFER R M, SOSA J A, *et al.* Impact of overweight and obesity on US papillary thyroid cancer incidence trends (1995-2015)[J]. J Natl Cancer Inst, 2020, 112(8): 810-817.
- [5] HANDELSMAN R S, ALVAREZ A L, PICADO O, *et al.* Inverse Relationship of BMI to TSH and Risk of Papillary Thyroid Cancer in Surgical Patients[J]. J Surg Res, 2019, 244: 96-101.
- [6] FUSSEY J M, BEAUMONT R N, WOOD A R, *et al.* Does obesity cause thyroid cancer? A Mendelian randomization study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(7): e2398-e2407.
- [7] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 35-36.
- [8] 贾晓蒙, 庞萍, 宋焯琼, 等. 体质量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.
- [9] ITO Y, MIYAUCHI A, KIHARA M, *et al.* Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation[J]. Thyroid, 2014, 24(1): 27-34.
- [10] KITAHARA C M, SOSA J A. The changing incidence of thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(11): 646-653.
- [11] GBD 2015 Obesity Collaborators, AFSHIN A, FOROUZAN-FAR M H, *et al.* Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. N Engl J Med, 2017, 377(1): 13-27.
- [12] JIA W. Obesity in China: its characteristics, diagnostic criteria, and implications[J]. Front Med, 2015, 9(2): 129-133.
- [13] 周悦, 闫爽. 肥胖、胰岛素抵抗及 IGF-1 水平与甲状腺乳头状癌关系的初步研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(4): 383-386, 391.
- [14] EISSA M S, ABDELLATEIF M S, ELESAWY Y F, *et al.* Obesity and Waist Circumference are Possible Risk Factors for Thyroid Cancer: Correlation with Different Ultrasonography Criteria[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 6077-6089.
- [15] 于洋, 关海霞. 肥胖与甲状腺癌: 已知证据的思考和未来研究的展望[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1): 5-9.
- [16] 任健超. 肥胖相关男性性腺功能减退症的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(6): 67-70.
- [17] ZHOU Y Y, YANG Y, ZHOU T C, *et al.* Adiponectin and thyroid cancer: insight into the association between adiponectin and obesity[J]. Aging Dis, 2021, 12(2): 597-613.
- [18] MELE C, SAMÀ M T, BISOFFI A A, *et al.* Circulating adipokines and metabolic setting in differentiated thyroid cancer[J]. Endocr Connect, 2019, 8(7): 997-1006.
- [19] RAHMAN S T, PANDEYA N, NEALE R E, *et al.* Obesity Is Associated with-Mutated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2020, 30(10): 1518-1527.
- [20] FRANCO A T, MALAGUARNERA R, REFETOFF S, *et al.* Thyrotrophin receptor signaling dependence of Braf-induced thyroid tumor initiation in mice[J]. PNAS, 2011, 108(4): 1615-1620.

(本文编辑: 陆文娟)