

## • 甲状腺疾病专栏 •

## 肥胖与甲状腺癌:临床新启示

孟祥慧 徐书杭 蔡可英 刘超

【摘要】 甲状腺癌的患病率逐年增加,越来越多的研究表明肥胖可能增加其患病风险,且女性肥胖人群的甲状腺癌患病率显著增加。目前认为,胰岛素抵抗、高胰岛素血症、脂肪因子、促甲状腺激素和雌激素是较有可能参与肥胖致甲状腺癌过程的重要因素。但仍需要更多研究明确肥胖对甲状腺癌的影响及其机制,这将有助于肥胖和甲状腺癌的防治。

【关键词】 肥胖;甲状腺癌

**Obesity and thyroid cancer: a new clinical implication** Meng Xianghui\*, Xu Shuhang, Cai Keying, Liu Chao. \*Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Along with the rising prevalence of thyroid cancer, more and more evidence showed that obesity might play an important role in thyroid tumorigenesis. This association is stronger in female. Insulin resistance, hyperinsulinemia, adipokines, thyrotropin and estrogen may participate in the development of obesity-related thyroid cancer. However, further research is required to clarify the effects of obesity on thyroid tumour and the underlying mechanism, which is essential to the treatment and prevention of both diseases.

【Key words】 Obesity; Thyroid cancer

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 87-89)

甲状腺癌是内分泌系统最为常见的恶性肿瘤,近年来其患病率显著升高。尽管得益于超声技术的进步,微小甲状腺癌在早期即可被检出,但仍无法完全解释甲状腺癌逐渐增加的患病率。传统认为其发病机制涉及基因突变、既往射线接触史、生长因子及其受体的过度表达等。越来越多的研究发现,日益增加的肥胖患病率与包括甲状腺癌在内的各类实体瘤存在独立相关性,这值得临床医师关注。

### 1 肥胖可增加甲状腺癌的患病风险

目前,大部分研究都支持超重或肥胖可增加甲状腺癌的患病风险。Renahan 等<sup>[1]</sup>检索了截至 2007 年 11 月的 221 个数据库,共计 141 篇文章,研究涉及全身 15 个部位的 20 种肿瘤,系统地分析了肥胖与多器官肿瘤的关系。通过对其中 5 项有关体重指数与甲状腺癌的前瞻性研究进行荟萃分析发现,体重指数每增加 5 kg/m<sup>2</sup>,男性和女性甲状腺癌发病的相对危险分别增加 1.33(95% CI: 1.04 ~ 1.70)、1.14(95% CI: 1.06 ~ 1.23)。对 20 世纪 80 ~ 90 年代 12 个

病例对照研究的分析也显示,体重指数每增加 5 kg/m<sup>2</sup>,甲状腺癌患病风险增加 1.07 倍,而体重每增加 5 kg,患病风险增加 1.04 倍<sup>[2]</sup>。另一项类似研究也证实,肥胖是甲状腺癌的独立危险因素<sup>[3]</sup>。但也有一些流行病学研究未能发现两者间的相关性。如对 145 000 名奥地利成年人平均随访 9.9 年之后发现,尽管超重或肥胖与结肠癌、胰腺癌存在相关性,但并不增加甲状腺癌的患病风险<sup>[4]</sup>。Iribarren 等<sup>[5]</sup>对 204 964 人平均随访 20 年,其中 196 例发生甲状腺癌(73 例男性,123 例女性),进一步分析亦未发现超重或肥胖与甲状腺癌之间存在相关性。

值得关注的是,性别可能影响二者的相关性。对新喀里多尼亚进行的人口调查研究发现,女性体重指数与其甲状腺癌风险显著相关,而男性并无此相关性<sup>[6]</sup>。最近一项来自韩国的大规模研究,对甲状腺功能正常的 15 068 名受试对象进行甲状腺彩超发现,独立于年龄、吸烟史、促甲状腺激素水平,肥胖仅与女性甲状腺癌风险显著相关<sup>[7]</sup>。Meinhold 等<sup>[8]</sup>的研究还发现,只有体重指数在 35 kg/m<sup>2</sup> 以上的女性,其甲状腺癌风险与体重正常人群相比有显著增加。同样,一项来自法国共纳入 91 909 名中年女性的队列研究发现,体重或体重指数与甲状腺癌风险之间存在正相关,相比体重指数为 18.5 ~ 22 kg/m<sup>2</sup> 的女性人群,体重指数为 22 ~ 25 kg/m<sup>2</sup> 及 30 kg/m<sup>2</sup> 以上的女性

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.005

作者单位: 210028 南京,中国中医科学院江苏分院,南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区(孟祥慧,徐书杭,刘超); 221006 徐州医学院第二附属医院内分泌科(蔡可英)

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

甲状腺癌风险分别增加 39% 和 76%, 且体重指数每增加  $5 \text{ kg/m}^2$ , 甲状腺癌风险相应增加 21%。其中, 对于月经初潮至成年期间体重增幅较大的女性, 其患有甲状腺癌的风险最大<sup>[9]</sup>。尽管这一结论得到了不少研究的支持, 但仍有部分研究并不支持, 甚至结论相反。2010 年, 一项对 484 326 名美国人随访 8 年的前瞻性研究发现, 随着体重指数增加, 男性甲状腺癌的患病率随之增加, 女性则无此现象<sup>[10]</sup>。故有学者认为, 尽管较多证据表明肥胖或超重女性甲状腺癌患病率增加, 但可能与大部分研究中男性甲状腺癌患病率较低和患病人数较少有关。

肥胖是否与甲状腺癌的临床-病理特征相关, 目前仍不够清楚。Engeland 等<sup>[11]</sup>对 200 万挪威人口进行的大规模调查研究, 并对甲状腺癌进行组织病理学类型分析, 发现体重指数与乳头状甲状腺癌(PTC)、滤泡状甲状腺癌(FTC)患病风险呈正相关, 且对女性患者更为明显, 但甲状腺髓样癌患病风险却与之呈负相关。美国的一项前瞻性研究结果也支持体重指数与 PTC、FTC 间的相关性, 而由于未分化型甲状腺癌例数有限, 故未能发现两者间的相关性<sup>[10]</sup>。有部分研究进一步分析肥胖对不同 PTC 病理学特征的影响。对 443 例 18 岁以上且行甲状腺全切术后的 PTC 患者进行分析, 按体重指数分为 4 组, 正常组 ( $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$ )、超重组 ( $25 \sim 29.9 \text{ kg/m}^2$ )、肥胖组 ( $30 \sim 39.9 \text{ kg/m}^2$ ) 和病态肥胖组 ( $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ), 结果发现, 体重指数与肿瘤的进展和分期密切相关, 病态肥胖组患者处于 III 或 IV 期几率更高<sup>[12]</sup>。韩国学者通过对 2 057 例 PTC 患者回顾性分析发现, 高体重指数和肿瘤体积、甲状腺包膜外侵犯及 TNM 分期进展亦高度相关, 但不同体重指数组之间肿瘤的复发率并无差异<sup>[13]</sup>。也有部分研究结论与之并不一致, 如体重指数与分化型甲状腺癌分期、血管侵犯、肿瘤复发无显著相关性, 却与淋巴结转移、肿瘤侵袭力呈负相关<sup>[14]</sup>。总之, 有关肥胖对甲状腺癌的临床-病理学特征的影响及预后评估的作用, 仍有待进一步研究。

## 2 肥胖与甲状腺癌相关性的机制

肥胖促进甲状腺癌发生的机制比较复杂, 涉及到体内多种激素的调节和作用。除了传统认为的肥胖致炎性反应作用外, 胰岛素/胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、促甲状腺激素 (TSH)、瘦素与脂联素等脂肪因子、雌激素等可能参与体内甲状腺肿瘤的发生。

**2.1 胰岛素/IGF-1** 长期的肥胖促进了胰岛素抵抗的发生, 继发高胰岛素血症, 这在甲状腺癌的发生、发展中发挥重要作用。Rezzonico 等<sup>[15]</sup>研究发现, 与对照组相比, 甲状腺癌组胰岛素抵抗率显著增加 ( $50\% \text{ vs. } 10\%, P < 0.001$ )。胰岛素有类似生长因子

的功能, 通过上调肝细胞生长因子受体及减少胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)-1/IGFBP2, 引起 IGF-1 水平升高, 后者通过下游信号途径, 包括磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 和 Ras/Raf/ 丝裂原活化蛋白激酶, 发挥促进癌细胞增殖, 减少癌细胞凋亡的作用。Chen 等<sup>[16]</sup>发现, 二甲双胍可以抑制该通路, 阻断未分化型甲状腺癌细胞 DNA 合成, 从而抑制肿瘤发生, 并可拮抗胰岛素的促增殖作用, 减少甲状腺肿瘤干细胞的克隆形成率, 与阿霉素有明显协同作用, 有效降低阿霉素的耐药性。因此, 胰岛素/IGF-1 信号通路可能与甲状腺形态学异常的发生机制相关, 参与了甲状腺细胞的异常增殖。

**2.2 TSH** 流行病学数据显示, 在甲状腺激素水平正常的情况下, TSH 水平与肥胖患病率存在独立的相关性, 而甲状腺癌患者有较高的 TSH 水平, 且后者与甲状腺癌的肿瘤进展呈正相关<sup>[17]</sup>。不少人体在体和动物实验也说明, TSH 与其他如胰岛素和 IGF-1 等生长因子具有相互作用, 单独或联合对甲状腺滤泡上皮细胞具有促增殖作用。因此, 肥胖患者高 TSH 水平很有可能直接促进甲状腺肿瘤的发生。

**2.3 脂肪因子** 近年来, 脂肪组织也被认为具有内分泌功能, 可分泌多种脂肪因子, 如瘦素、脂联素等。甲状腺癌患者的瘦素水平显著高于健康个体, 而且瘦素及其受体在进展型的 PTC 癌细胞中呈过表达状态<sup>[18]</sup>。瘦素可通过作用于其受体, 调节 PTC 细胞增殖, 抑制其凋亡<sup>[19]</sup>。对于不同类型的甲状腺肿瘤细胞株, 瘦素的作用可能有差异, 如其可加强 PTC 细胞的迁移能力, 却抑制未分化型甲状腺癌和 FTC 细胞的迁移能力<sup>[20]</sup>。另外, 脂联素在体内分布也较广泛, 在代谢与肿瘤的发生中发挥重要作用, 其水平与甲状腺癌风险呈负相关<sup>[21]</sup>。体外研究也证实, 与肿瘤周围组织标本相比, 甲状腺癌组织可高表达脂联素受体, 且与甲状腺包膜外侵袭、多灶性和 TNM 分期呈负相关, 因此该受体的高表达可能有助于改善肿瘤预后<sup>[22]</sup>。

**2.4 雌激素** 女性易发甲状腺结节和甲状腺癌, 提示雌激素在甲状腺癌的发病中发挥重要作用。而女性在成年早期阶段出现超重或肥胖, 可能导致甲状腺癌患病风险更高, 也可能与该阶段雌激素水平较高有关<sup>[23]</sup>。在女性超重和肥胖患者中, 过多的外周脂肪芳香化增加了血雌激素水平, 极易超过雌激素负荷的阈值, 进而诱发免疫功能失调, 促有丝分裂和细胞增殖。该过程在青春期向成人阶段过渡时最为明显, 该阶段体内激素变化较为明显<sup>[24]</sup>。既往许多研究已证实, 雌激素可促进动物或人的正常甲状腺细胞、各类甲状腺肿瘤细胞的增殖, 甚至还可以促进甲状腺干

细胞增殖,降低其分化,进而可能参与肿瘤形成<sup>[25]</sup>。因此,尽管目前尚无足够的临床证据,但雌激素极有可能参与了肥胖促甲状腺癌发病的过程。

**2.5 运动** 缺乏运动等不良生活方式是目前肥胖发病的重要原因。缺乏运动是否也可能参与甲状腺癌的发生,也引起学者们的注意。在 Leitzmann 等<sup>[10]</sup>的研究中,运动水平与甲状腺癌无关。对既往 5 项研究的汇总分析则发现,超重与肥胖患者的运动水平与甲状腺癌呈正相关,但这并不见于体重正常的患者<sup>[26]</sup>。另一项长达 15 年的随访研究却显示,相比运动较少组,长期运动的女性甲状腺癌患病率较低<sup>[27]</sup>。目前,此类研究并无定论,运动对肥胖患者甲状腺癌的患病风险影响尚不能完全肯定。最新的研究显示,肌肉可以分泌多种因子,其中 Irisin 可以促进脂肪组织消耗能量,降低体重,并减轻饮食诱发的胰岛素抵抗,改善血糖。而运动可以显著增加体内 Irisin 的水平,进而改善胰岛素抵抗,这是否可能是其影响肿瘤发生的机制尚不得而知<sup>[28]</sup>。

### 3 结语

肥胖与甲状腺癌都是影响公众健康、患病率较高的内分泌代谢性疾病。目前的研究认为,肥胖可能是甲状腺癌发病的重要原因,尤其对于女性患者,尽管对此仍有不一致的结论。胰岛素抵抗/高胰岛素血症、脂肪因子、TSH、雌激素乃至缺乏运动都有可能参与肥胖患者甲状腺癌的发生。由于肥胖的患病率逐年增加,如能进一步明确肥胖是否参与甲状腺癌的发生、发展及其机制,将为肥胖和甲状腺癌的预防和治疗提供更多思路。

### 参 考 文 献

- [1] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. *Lancet*, 2008, 371(9612): 569-578.
- [2] Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors[J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(2): 137-144.
- [3] Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(3): 464-472.
- [4] Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(9): 1062-1067.
- [5] Iribarren C, Haselkorn T, Tekawa IS, et al. Cohort study of thyroid cancer in a San Francisco Bay area population[J]. *Int J Cancer*, 2001, 93(5): 745-750.
- [6] Guignard R, Truong T, Rougier Y, et al. Alcohol drinking, tobacco smoking, and anthropometric characteristics as risk factors for thyroid cancer: a countrywide case-control study in New Caledonia[J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 166(10): 1140-1149.
- [7] Han JM, Kim TY, Jeon MJ, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6): 879-886.
- [8] Meinhold CL, Ron E, Schonfeld SJ, et al. Nonradiation risk factors for thyroid cancer in the US Radiologic Technologists Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(2): 242-252.
- [9] 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.
- [10] Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, et al. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(12): 2947-2956.
- [11] Engeland A, Tretli S, Akslen LA, et al. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(3): 366-370.
- [12] Harari A, Endo B, Nishimoto S, et al. Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients [J]. *Arch Surg*, 2012, 147(9): 805-811.
- [13] Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Associations between body mass index and clinico-pathological characteristics of papillary thyroid cancer [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(1): 134-140.
- [14] Paes JE, Hua K, Nagy R, et al. The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4244-4250.
- [15] Rezzónico JN, Rezzónico M, Pusiol E, et al. Increased prevalence of insulin resistance in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009, 7(4): 375-380.
- [16] Chen G, Xu S, Renko K, et al. Metformin inhibits growth of thyroid carcinoma cells, suppresses self-renewal of derived cancer stem cells, and potentiates the effect of chemotherapeutic agents [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): E510-E520.
- [17] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1134-1145.
- [18] Hedayati M, Yaghmaei P, Pooyamanesh Z, et al. Leptin: a correlated Peptide to papillary thyroid carcinoma? [J]. *J Thyroid Res*, 2011, 2011: 832163.
- [19] Uddin S, Bavi P, Siraj AK, et al. Leptin-R and its association with PI3K/AKT signaling pathway in papillary thyroid carcinoma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2010, 17(1): 191-202.
- [20] Cheng SP, Yin PH, Hsu YC, et al. Leptin enhances migration of human papillary thyroid cancer cells through the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways [J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(5): 1265-1271.
- [21] Mitsiades N, Pazaitou-Panayiotou K, Aronis KN, et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: in vivo and in vitro studies [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): E2023-E2028.
- [22] Cheng SP, Liu CL, Hsu YC, et al. Expression and biologic significance of adiponectin receptors in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 65(2): 203-210.
- [23] Brindel P, Doyon F, Rachédi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study [J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(5): 581-590.
- [24] Pappa T, Alevizaki M. Obesity and Thyroid Cancer: A Clinical Update [J]. *Thyroid*, 2013 Sep 25. [Epub ahead of print]
- [25] Xu S, Chen G, Peng W, et al. Oestrogen action on thyroid progenitor cells: relevant for the pathogenesis of thyroid nodules? [J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(1): 125-133.
- [26] Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Physical activity, diabetes, and thyroid cancer risk: a pooled analysis of five prospective studies [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, [Epub ahead of print]
- [27] Cash SW, Ma H, Horn-Ross PL, et al. Recreational physical activity and risk of papillary thyroid cancer among women in the California Teachers Study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2013, 37(1): 46-53.
- [28] Kelly DP. Medicine. Irisin, light my fire [J]. *Science*, 2012, 336(6077): 42-43.

(收稿日期: 2013-11-05)