

甲状腺肿瘤的影响因素研究进展^{*}

戈月平 综述,周玲玲[△]审校(台州学院医学院,浙江台州 318000)

【关键词】 甲状腺肿瘤; 激素; 环境; 遗传

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.036 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)04-0516-02

甲状腺肿瘤是内分泌系统常见恶性肿瘤之一,发病率在头颈部肿瘤中居于第一位,约占全身所有恶性肿瘤的 3%,女性发病率高于男性^[1-2]。近年来,中国甲状腺肿瘤的发病率呈不断上升的趋势,已由过去的 1/10 万左右上升到(3~4)/10 万左右。目前,甲状腺肿瘤具体的病因尚不清楚,影响甲状腺肿瘤发生、发展的因素也尚未完全明确。本文主要对甲状腺肿瘤的影响因素进行综述分析,以期为临床寻找更有效的诊断和治疗手段提供参考。

1 激素影响

1.1 促甲状腺激素(TSH) 近几年,血清 TSH 水平增高对甲状腺肿瘤的影响受到了广泛的关注。国外已有研究报道,甲状腺肿瘤的发病率与血清 TSH 水平密切相关,当 TSH 水平在正常范围内时,甲状腺肿瘤的发生率随着 TSH 水平的升高而升高;而当 TSH 水平超过正常范围时,甲状腺肿瘤的发生率比在正常范围内有更为明显的升高^[3]。国内也有相关研究显示,TSH 水平超过正常范围者中,甲状腺肿瘤患者所占比例明显高于 TSH 在正常范围内的人群中此类患者所占的比例^[4]。在血清 TSH 水平超过正常范围时,TSH 可能通过以下三个方面在甲状腺肿瘤的发生和发展中起一定作用:第一,甲状腺肿瘤患者功能区的 TSH 受体可能发生突变和信号转导的改变^[5];第二,TSH 与相应受体结合可间接刺激甲状腺细胞分泌胰岛素样生长因子及血管内皮生长因子等,这些因子在肿瘤的发生和生长中可能起重要作用^[6];第三,TSH 可能通过抗氧化酶 1-硫氧还蛋白 1-缺氧诱导因子 1(Prx1-Trxl-HIF-1)信号转导通路促进甲状腺肿瘤的侵袭和转移^[7]。此外,甲状腺肿瘤细胞体外培养以及动物模型实验研究结果显示,TSH 可以促进甲状腺肿瘤细胞的生长和新生血管的形成^[8],并且还能有效抑制恶性肿瘤细胞的凋亡^[9]。马峻峰等^[10]对行全或近全甲状腺切除术的分化型甲状腺肿瘤(DTC)患者进行了术后 TSH 抑制治疗研究,结果显示,抑制 TSH 可明显降低患者的术后复发率和转移率。以上研究结果均提示,TSH 在甲状腺肿瘤的发生和发展中可能起重要作用。因此,TSH 分泌水平升高是影响甲状腺肿瘤的危险因素之一。

1.2 雌激素 女性甲状腺肿瘤的发病率高于男性,因此,可以推测甲状腺肿瘤的发生可能与雌激素的分泌水平有关。已有研究表明,甲状腺肿瘤组织可表达雌激素受体(ER),而更有学者认为雌激素本身就是一种促癌物质^[11]。甲状腺是性激素依赖性器官,雌激素和孕激素可通过结合 ER 和孕激素受体(PR)发挥其生物学作用。性激素也可调节甲状腺组织中相应受体的表达水平,并可通过调节受体浓度而影响甲状腺细胞的增殖能力,进而影响甲状腺的生长。有研究显示,甲状腺肿瘤的分化程度越高,其性激素受体的表达水平也越高^[12]。已有

体外实验发现雌激素水平升高,ER 阳性的乳头状甲状腺癌(PTC)原代培养细胞的增殖能力增强^[11]。据此也可推测雌激素可能也是甲状腺肿瘤的重要促发因素之一。

2 环境因素

2.1 电离辐射 电离辐射暴露可能与甲状腺肿瘤发病率相关,且已有较多的研究结果显示,电离辐射暴露程度与 PTC 的发病率密切相关,尤其是儿童时期受到电离辐射刺激,更是诱发甲状腺肿瘤的危害因素之一^[13-15]。有研究证明,多种疾病的儿童患者,如头癣、胸腺、头颈部疾病、恶性肿瘤等,在接受外部医疗照射后,甲状腺肿瘤的发病率有所增高^[16],头颈和上胸部 CT 扫描次数增多,也可引起甲状腺肿瘤发病率的增高^[17-18]。此外,苏联的切尔诺贝利核电站泄漏事故,日本长崎及广岛的原子弹爆炸,都导致当地甲状腺肿瘤的发病率显著升高,说明核辐射也是诱发甲状腺肿瘤的明确因素^[19]。电离辐射是日常生活中极有可能接触到的危险因素,应给予高度的关注。

2.2 碘的摄入 碘是人体所必需的重要元素之一,也是合成甲状腺激素的必需原料。现有的关于碘影响甲状腺肿瘤的报道分为两类。第一类指出甲状腺肿瘤发病率与日常生活中的碘摄入量差异并无直接关系^[19]。另有研究则表明,碘摄入量增多是引起甲状腺肿瘤发病率增高的重要因素之一,自然低碘摄入地区的甲状腺肿瘤发病率相对较低,而高碘摄入地区的甲状腺肿瘤发病率相对较高,其中对 PTC 发病率的影响尤为突出^[20-21]。良性甲状腺疾病的发生与碘缺乏有关,而碘的过量摄入则会影响甲状腺功能,并且增加甲状腺肿瘤的发病风险。因此,甲状腺肿瘤的发生与碘的摄入量也密切相关,日常生活中应注意碘的摄取量。

2.3 生化污染 随着生化产业的发展,环境污染程度日益严重,已成为影响人类健康的重要危险因素之一。与此同时,在世界范围内,甲状腺肿瘤的发病率呈上升趋势,尤其是近十年来,甲状腺肿瘤的发病人数急剧增加^[22]。甲状腺肿瘤发病人数增加与环境污染因素有直接或间接关系。在美国,每年平均有 1 700 例甲状腺肿瘤患者死亡,而新发病例数已达到 4.467 万,占内分泌恶性肿瘤患者的 95%左右^[23]。国内的流行病学调查结果也显示,随着环境污染程度的日渐严重,甲状腺肿瘤的发病率也呈逐年上升的趋势^[24]。因此,环境污染,尤其是生化污染中的环境内分泌干扰物(EEDs)对甲状腺肿瘤发病过程中的作用已越来越受到广泛的重视。

3 遗传因素

3.1 家族史 一般而言,有 DTC 家族史者发生 DTC 的可能性较无 DTC 家族史者更大。PTC 患者的分布则具有家族聚集性,一级亲属有甲状腺肿瘤病史是诱发甲状腺肿瘤的高危因

^{*} 基金项目:浙江省教育厅科研计划项目(Y201121830);浙江省大学生科技创新活动计划项目(2012R428024);

台州学院学生科研项目(12XS48)。

[△] 通讯作者,E-mail:zjtzll@sina.com。

素之一,并且发病率调查结果显示,一级亲属、二级家属、一般人群发病率依次呈下降趋势,亲属血缘关系越低,发病率越低,且下降的幅度有所不同^[18]。PTC 的发生可能是受多因子、多基因的影响,与其他甲状腺肿瘤的影响因素相比,遗传因素可能是 PTC 较主要的危险因素^[25]。因此,遗传因素也是甲状腺肿瘤的重要危险因素之一。

3.2 血清免疫学 甲状腺肿瘤的发生、发展在时间和空间上是以多个原癌基因激活或抑癌基因失活为基础的多步骤过程,不同的病理类型有其相对特异性的基因改变。T1799A BRAF 基因突变是 PTC 中主要的基因突变,可作为不良影响因子促使 PTC 的发生,并且影响预后^[20-21]。galectin-3 在甲状腺恶性肿瘤和肿瘤灶区表达水平较高,而在正常组织中不表达,说明 galectin-3 可能是免疫细胞学诊断甲状腺肿瘤潜在的靶标。

4 其他因素

除上述影响因素外,甲状腺肿瘤的发病率还与社会关系、心理因素等密切相关。工作或生活中的压力过大、初孕或初育年龄过高、脾气暴躁、处世态度悲观等因素都增加了甲状腺肿瘤的发病风险。而且,上述因素与环境、遗传等因素协同作用时,可导致甲状腺肿瘤的发病率进一步增加。由此可见,社会、心理因素无形地损害着人类的健康,应当引起必要的重视。

5 总 结

TSH 水平升高、雌激素水平高、辐射暴露、碘摄入过量、家族遗传史以及社会、心理压力等均为诱发甲状腺肿瘤的危险因素。甲状腺肿瘤作为一种多因素疾病,应充分了解其各种危险因素。随着甲状腺肿瘤危险因素研究的逐渐深入,将对甲状腺肿瘤的诊断、预防和治疗提供新思路,对甲状腺肿瘤治疗药物的研发也具有重大价值。

参考文献

- [1] Abdul Ksiraj, Hussain AR, Al-Rasheed M, et al. Demethylation of TMS1 gene sensitizes thyroid cancer cells to TRAIL-induced apoptosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): 215-224.
- [2] Xing J, Liu R, Xing M, et al. The BRAFT1799A mutation confers sensitivity of thyroid cancer cells to the BRAFFV600E inhibitor PLX4032(RG7024)[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(4): 958-962.
- [3] Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson CE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(3): 809-814.
- [4] 史良凤, 关海霞, 李玉朱, 等. 术前血清促甲状腺素水平与甲状腺结节良恶性关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 213-214.
- [5] Carayon P, Thomas-Morvan C, Castanas E, et al. Human thyroid cancer; membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1980, 51(4): 915-920.
- [6] Samadi A, Loo P, Mukerji R, et al. A novel HSP90 modulator with selective activity against thyroid cancers in vitro[J]. Surgery, 2009, 146(6): 1196-1207.
- [7] 刘翔, 高明. 促甲状腺素抗氧化传导通路与甲状腺乳头状癌侵袭力的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(4): 287-291.
- [8] Hoelting T, Coretzki PE, Duh QY. Follicular thyroid cancer

- cells; a model of metastatic tumor in vitro (review) [J]. Oncol Rep, 2001, 8(1): 3-8.
- [9] Kebebew E, Klark OH. Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach[J]. World J Surg, 2000, 24(8): 942-951.
- [10] 马俊峰, 唐波, 李铁汉, 等. 促甲状腺激素抑制疗法在分化型甲状腺癌治疗中的作用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2009, 16(5): 348-355.
- [11] 陈禹存. 甲状腺癌相关危险因素的 1:1 配对病例对照研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [12] Tucker MA, Boice JD Jr, Hoffman DA. Second cancer following cutaneous melanoma and cancers of the brain, thyroid, connective tissue, bone, and eye in Connecticut, 1935-82[J]. Natl Cancer Inst Monogr, 1985, 20(68): 161-189.
- [13] 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.
- [14] Mihailescu DV, Schneder AB. Size, number, and distribution of thyroid nodules and the risk of malignancy in radiation-exposed patients who underwent surgery[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6): 2188-2193.
- [15] Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(1): 75-86.
- [16] Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study[J]. Lancet, 2005, 365(9476): 2014-2023.
- [17] Baker SR, Bhatti WA. The thyroid cancer epidemic; is it the dark side of the CT revolution[J]. Eur J Radiol, 2006, 60(1): 67-69.
- [18] Horn-Ross PL, Morris JS, Lec M, et al. Iodine and thyroid cancer risk among women in a multiethnic population; the Bay Area Thyroid Cancer Study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001, 10(9): 979-985.
- [19] 吕艳艳, 朱本章. 碘摄入和甲状腺发病率[J]. 国外医学: 医学地理分册, 2008, 29(1): 33-34.
- [20] Guan H, Ji M, Bao R, et al. Association of High Iodine Intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(5): 1612-1617.
- [21] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China[J]. N Engl J Med, 2006, 354(26): 2783-2793.
- [22] McNeil C. Annual cancer statistics report raises key questions[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(22): 1598-1599.
- [23] Jemal A, Siegel R, Xu J. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277-300.
- [24] 敖小凤, 高志红. 甲状腺癌流行现状研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2008, 16(2): 217-219.
- [25] 朱度兮, 边建超, 沈强, 等. 遗传因素在乳头状甲状腺癌发生中的作用[J]. 中国预防医学杂志, 2004, 5(5): 321-323.