

乳头状甲状腺癌的配对病例对照研究

朱虔兮 边建超 沈强 汤洪伟 张宏伟 吴毅

【摘要】 目的 探讨乳头状甲状腺癌(PTC)的危险因素。方法 采用以医院为基础的配对病例对照研究,按性别、年龄(± 3 岁)和籍贯配对,共收集 205 对病例和对照,进行统一的问卷调查。用 Epi Info 6.0 建立数据库,用 SPSS 11.5 软件进行单因素和多因素条件 logistic 回归分析。结果 多因素条件 logistic 回归分析表明,经常饮茶和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素,OR 值分别为 0.456 和 0.221;CT 检查史、肿瘤家族史和出生时母亲年龄 ≤ 22 岁是 PTC 的危险因素,OR 值分别为 12.935、7.027 和 3.729。对女性研究对象进行的多因素条件 logistic 回归分析显示,CT 检查史、出生时母亲年龄 ≤ 22 岁和妇科疾病史是 PTC 的危险因素,OR 值为 107.453、29.246 和 59.521;常吃豆制品和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素,OR 值分别为 0.025 和 0.144。结论 CT 检查史、肿瘤家族史和出生时母亲年龄 ≤ 22 岁是 PTC 的危险因素;经常饮茶和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素;CT 检查史、出生时母亲年龄 ≤ 22 岁和妇科疾病史是女性 PTC 的危险因素;常吃豆制品和 20 年前经济水平高是女性 PTC 的保护因素。

【关键词】 乳头状甲状腺癌; 配对病例对照研究; 危险因素; 保护因素

A matched case-control study of papillary thyroid carcinoma ZHU Qian-xi^{*}, BIAN Jian-chao, SHEN Qiang, TANG Hong-wei, ZHANG Hong-wei, WU Yi. *Department of Epidemiology, Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai 200032, China*
Corresponding author: BIAN Jian-chao, Email: jcbian@shmu.edu.cn

【Abstract】 Objective In order to explore the risk factors of the papillary thyroid carcinoma(PTC), a hospital-based matched case-control study was carried out in Shanghai. **Methods** Matched by gender, age (± 3 years old) and native place, 205 pairs of cases and controls were recruited and studied. Database was established with Epi Info 6.0 software. Univariate and multivariate conditional logistic regression analysis were carried out with SPSS 11.5 software. **Results** Data from multivariate conditional logistic regression analysis showed that often drinking tea and having better economic living standard 20 years ago were protective factors of PTC, with ORs of 0.456 and 0.221 respectively. Personal history of CT examination, familial history of cancer and the mother's age was older than 22 years when the research subject was delivered, were risk factors of PTC, with ORs of 12.935, 7.027 and 3.729 respectively. Results data from multivariate analysis on female subjects showed that the history of CT examination, mother's age was older than 22 (when the subject was delivered) and the history of gynecological disease were the risk factors of PTC, with ORs of 107.453, 29.246 and 59.521 respectively. Taking bean products frequently and having higher standard of living 20 years ago were the protective factors of PTC, with ORs of 0.025 and 0.144 respectively. **Conclusion** History of CT examination, familial history of cancer and the mother's age(older than 22 when the subject was delivered) were the risk factors of PTC. Frequent tea drinking habit and having higher standard of living 20 years ago were the protective factors of PTC. History of CT examination, mother's age(older than 22 when the subject was delivered) and the history of gynecological disease appeared the risk factors of PTC for women. Habit on frequent bean products taking and had higher standard of living 20 years ago were the protective factors of PTC to women.

【Key words】 Papillary thyroid carcinoma; Matched case-control study; Risk factors; Protective factors

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30371236)

作者单位:200032 上海市计划生育科学研究所流行病室(朱虔兮);复旦大学公共卫生学院流行病学教研室(边建超、汤洪伟);复旦大学附属肿瘤医院头颈外科(沈强、吴毅);复旦大学附属中山医院普外科(张宏伟)

通讯作者:边建超,Email: jcbian@shmu.edu.cn

甲状腺癌是常见的内分泌腺恶性肿瘤,其类型包括乳头状甲状腺癌(papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状甲状腺癌、未分化癌和髓样癌,其中以 PTC 最多见,约占甲状腺癌的 60%~80%。我国甲状腺癌的年均发病率为 1.49/10 万。2000 年上海市甲状腺癌的发病率男性为 2.0/10 万,女性为 6.8/10 万^[1],明显高于全国平均水平。近年来,甲状腺癌的发病率呈上升趋势,尤以 PTC 的升高更为明显^[2]。然而,迄今为止,我国对甲状腺癌进行的流行病学研究还很少。本文旨在通过以医院为基础的配对病例对照研究,广泛探讨 PTC 的危险因素。

对象与方法

1. 调查对象:以 2001 年 9 月至 2004 年 1 月复旦大学附属肿瘤医院经病理检查或细针穿刺细胞学检查确诊的 PTC 患者为病例组,以复旦大学附属中山医院同期非肿瘤、非甲状腺相关疾病的住院患者为对照组,按性别、年龄(± 3 岁)和籍贯配对,共收集 205 对病例和对照。

2. 调查内容:采用统一的调查表对病例和对照进行面谈式问卷调查。调查内容包括一般情况(性别、年龄、籍贯、职业、文化程度和婚姻状况等)、个人健康史、放射暴露史(放疗史、X 线和 CT 检查史、电视和电脑的接触情况等)、家族史、职业史、生活习惯(饮食、吸烟和饮酒等)、负性生活事件(离婚、丧偶、亲属重病或死亡、事业受挫和严重经济损失等)和家庭经济状况等。对女性调查对象还详细询问其月经史、生育史和既往妇科疾病史(不孕症、子宫肌瘤、卵巢囊肿及其他)等内容。所有暴露信息均为患者尚未发现患疾病之前的信息。

3. 统计学分析:首先用 Epi Info 6.0 软件建立数据库,然后用 SPSS 11.5 软件对数据进行单因素和多因素条件 logistic 回归分析。

结 果

1. 一般情况:共收集 205 对病例和对照,其中男性 52 对,占 25.4%,女性 153 对,占 74.6%。病例性别比约为 1:3,男女患者均以 30~60 岁为主。病例组年龄范围为 11~78 岁,平均年龄为 44.9 岁 ± 1.0 岁;对照组年龄范围为 14~78 岁,平均年龄为 44.7 岁 ± 1.0 岁。

2. 单因素条件 logistic 回归分析:经常吃豆制品、肉类、蛋类和水果、经常饮茶、使用电脑、使用自

来水和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素;甲状腺腺瘤病史、放疗史、CT 检查史、核磁共振检查史、肿瘤家族史、出生时母亲年龄 ≤ 22 岁、经常吃海鲜、花生和负性生活事件是 PTC 的危险因素。女性月经不调、怀孕、生育史、避孕药服用史和妇科疾病史是 PTC 的危险因素;初潮年龄 ≤ 13 岁、月经规律年龄 ≤ 15 岁或 > 20 岁是 PTC 的保护因素(表 1)。

表 1 PTC 的单因素条件 logistic 回归分析

因素	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
甲状腺腺瘤病史	2.565	6.109	0.013	13.000(1.701~99.375)
放疗史	2.079	3.844	0.049	8.000(1.001~63.962)
CT 检查史	2.100	23.575	0.000	8.167(3.499~19.064)
核磁共振检查史	1.792	5.504	0.019	6.000(1.343~26.808)
出生时母亲年龄(岁)				
23~30				1.000
≤ 22	0.815	8.305	0.004	2.259(1.298~3.933)
> 30	-0.007	0.001	0.979	0.993(0.590~1.672)
肿瘤家族史	1.478	23.128	0.000	4.385(2.401~8.009)
海鲜	2.048	14.855	0.000	7.750(2.736~21.955)
豆制品	-0.529	5.807	0.016	0.589(0.383~0.906)
肉类	-0.709	10.448	0.001	0.492(0.320~0.756)
蛋类	-0.872	15.032	0.000	0.418(0.269~0.650)
花生	0.565	7.195	0.007	1.759(1.164~2.658)
水果	-0.642	8.097	0.004	0.526(0.338~0.819)
饮用自来水	0.663	4.057	0.044	0.515(0.270~0.982)
饮茶	-0.594	14.968	0.000	0.552(0.409~0.746)
使用电脑	-0.324	4.282	0.039	0.724(0.533~0.983)
20 年前经济水平	-0.909	20.578	0.000	0.403(0.272~0.597)
负性生活事件	1.099	9.957	0.002	3.000(1.516~5.936)
月经初潮年龄(岁)				
14~16				1.000
≤ 13	-0.843	5.924	0.015	0.430(0.218~0.849)
> 16	0.565	2.668	0.102	1.760(0.893~3.469)
月经规律年龄(岁)				
16~20				1.000
≤ 15	-1.553	21.908	0.000	0.212(0.110~0.405)
> 20	-1.841	4.888	0.027	0.159(0.031~0.812)
月经不调	0.865	4.212	0.040	2.375(1.040~5.425)
怀孕	1.386	4.612	0.032	4.000(1.129~14.175)
生育史	1.179	4.249	0.039	3.250(1.060~9.967)
避孕药服用史	1.253	4.883	0.027	3.500(1.152~10.633)
妇科疾病史	1.012	6.004	0.014	2.750(1.224~6.177)

3. 多因素条件 logistic 回归分析:将单因素分析中有意义的因素引入多因素条件 logistic 模型中进行分析,结果显示,当调整了当前经济水平和职业因素后,经常饮茶和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素;CT 检查史、肿瘤家族史和出生时母亲年龄 ≤ 22 岁是 PTC 的危险因素;经常食用豆制品是可能的保护因素;负性生活事件是可疑的危险因素(表 2)。

表2 PTC的多因素条件 logistic 回归分析

因素	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
CT 检查史	2.560	8.300	0.004	12.935(2.267~73.806)
肿瘤家族史	1.950	8.029	0.005	7.027(1.824~27.069)
出生时母亲年龄(岁)				
23~30				1.000
≤22	1.316	4.572	0.033	3.729(1.116~12.458)
>30	-0.226	0.155	0.694	0.798(0.259~2.459)
豆制品	-1.046	3.833	0.050	0.351(0.123~1.001)
饮茶	-0.786	4.595	0.032	0.456(0.222~0.935)
20年前经济水平	-1.508	9.958	0.002	0.221(0.087~0.565)
负性生活事件	1.475	3.808	0.051	4.370(0.994~19.222)

4. 女性的多因素条件 logistic 回归分析:本研究共收集女性病例和对照 153 对,占总人数的 74.6%,故将女性生育因素引入模型,进一步对女性研究对象进行多因素条件 logistic 回归分析。结果显示,经常吃豆制品和 20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素;CT 检查史、出生时母亲年龄≤22 岁和妇科疾病史是 PTC 的危险因素;肿瘤家族史是 PTC 的可疑危险因素;经常饮茶和负性生活事件不再是 PTC 的影响因素(表 3)。未发现因素间存在交互作用。

表3 女性 PTC 的多因素条件 logistic 回归分析

因素	β 值	χ^2 值	P 值	OR 值(95% CI)
CT 检查史	4.677	4.872	0.027	107.453(1.689~6837.084)
肿瘤家族史	3.357	3.680	0.055	28.707(0.930~886.230)
出生时母亲年龄(岁)				
23~30				1.000
≤22	3.376	4.519	0.034	29.246(1.301~657.347)
>30	-1.075	0.662	0.416	0.341(0.026~4.544)
豆制品	-3.688	5.793	0.016	0.025(0.001~0.504)
20年前经济水平	-1.935	4.292	0.038	0.144(0.023~0.901)
妇科疾病史	4.086	4.187	0.041	59.521(1.188~2982.036)

讨 论

1. 电离辐射与人类健康的关系越来越受到人们的关注。基础研究发现,大剂量电离辐射的致癌机制可能是:当电离辐射与原子的外层电子碰撞后,发生能量传递,使电子电离;离位的电子进一步与其他分子反应,生成电离对和高度活泼的自由基;这种自由基与 DNA 发生共价结合,造成 DNA 损伤,破坏基因的完整性,使细胞向恶性转变,从而影响个体对肿瘤的易感性^[3,4]。而低剂量辐射可诱导细胞适应性反应、免疫兴奋效应和抑制肿瘤效应,但具体机制尚未研究清楚^[5]。本研究也显示 CT 检查史是 PTC 的危险因素,而未发现 X 射线检查史与 PTC 存在关联。我们推测可能是因为每次 CT 照射的有效剂量

一般为 10 mGy 以上,而 X 射线检查时的有效剂量约为 1 mGy 左右,虽然均为非职业照射,但大剂量和小剂量对患者产生影响的机制并不相似,进而导致两种照射与 PTC 关系的分析结果并不一致。但由于这两因素在病例组和对照组中的暴露比例均较低,OR 值的可信区间较大,无论结果显示有或无显著性都有待继续探讨。

2. 肿瘤家族史是 PTC 的可能危险因素。洪卫等^[6]也发现甲状腺癌患者中有恶性肿瘤家族史的比例较高。肿瘤存在家族史的原因既可能是家族成员共同的环境暴露,也可能是其共同的遗传基础,如机体存在某些易感基因或机体所处的激素水平对肿瘤易感^[7]。

3. 本研究仅显示经常食用豆制品可能与 PTC 有关,未发现其他饮食习惯与 PTC 存在关联。有研究显示,大豆中的金雀异黄酮是酪氨酸激酶抑制剂,可在恶性细胞侵袭、循环扩散、着床克隆和血管新生等过程中起作用,对肿瘤细胞的生长和侵袭扩散都具有较强的、特异的抑制作用^[8]。此外,对所有研究对象的分析表明饮茶是 PTC 的保护因素,但仅对女性分析时未发现此关联,这可能是由于女性中饮茶的比例较低所致。茶叶的保护作用可能是因为茶叶中含丰富的维生素 C、维生素 E、茶多酚和硒,它们具有很强的清除自由基的能力,可阻断前致癌物转变成致癌物,抑制致癌剂的致癌作用^[9]。

4. 负性生活事件可能会增加个体对 PTC 的易感性。国内有研究显示负性生活事件与肝癌有关^[10]。负性生活事件通过过度刺激中枢神经系统,导致大脑功能失调、自身免疫系统功能降低,且可能增加一些致癌因素对具有特种遗传素质的人产生作用的可能性,致使体内某些细胞发生癌变连续反应,最终可能导致某一局部器官肿瘤的发生^[11]。

5. 曾有多项研究报道社会阶层低与食管癌、宫颈癌和肝癌等有关^[12]。然而 Fincham 等^[13]的研究表明社会经济水平、收入或职业威望并不影响患癌的危险性。本研究中,20 年前经济水平高是 PTC 的保护因素,提示 20 年前经济水平的差异可能导致行为、生活习惯和心理因素等方面的差异,进而影响 PTC 的发生。

6. 多项研究显示,月经不调、首次怀孕年龄早、口服避孕药、子宫切除和卵巢切除都可能使发生甲状腺癌的危险性增高^[14-16]。本研究也显示妇科疾病史是 PTC 的危险因素。PTC 女性多发,且高发于

30~60 岁年龄段。这些均提示 PTC 的发生可能与女性激素有关。女性 PTC 患者的雌激素受体和孕激素受体表达较高,PTC 可能为女性激素依赖性肿瘤^[17]。雌激素可提高腺垂体对下丘脑分泌的促甲状腺释放激素的敏感性,促进腺垂体分泌促甲状腺激素,从而促进甲状腺组织的生长和甲状腺激素的分泌。此外,雌激素的分泌存在正反馈和负反馈两种调节。动物实验表明,雌激素可以诱发甲状腺肿瘤的发生,然而,甲状腺肿瘤形成后,雌激素又会抑制肿瘤的生长和转移^[18]。雌激素的此种特性可能与甲状腺癌女性多发,且预后较好的特点有关。在妊娠时,甲状腺功能明显加强,主要是由于雌激素增加了甲状腺结合蛋白的浓度。在正常妇女中甲状腺结合蛋白的水平高于男性 10%~20%,而在妊娠期间,甲状腺结合蛋白水平增加 50%,进而导致垂体促甲状腺激素水平大幅增加。此外,在非孕的正常女性中腺垂体促甲状腺激素的水平也是变化的,在月经期其腺垂体促甲状腺激素水平高于男性^[19]。这有助于解释甲状腺癌在育龄妇女中高发的现象。

综上所述,某些饮食习惯、心理因素和生育因素可能与 PTC 的发生存在某种联系。由于本研究结果受到样本量的限制,有些分析结果波动较大,尤其是在分析女性 PTC 患者的影响因素时,这种现象更为明显,因此,还很难确定各因素与 PTC 是否存在真正的关联,或是因混杂造成的假关联。今后的研究需扩大样本量,对可疑的危险因素进行更细致的分层分析,控制偏倚,深入探讨其与 PTC 发生之间的关系。

参 考 文 献

1 上海市肿瘤研究所. 2000 年上海市恶性肿瘤发病率. 肿瘤, 2003, 23:532.

- 2 Salabe GB. Etiology of thyroid cancer: an epidemiological overview. *Thyroidology*, 1994, 6: 11-19.
- 3 Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science*, 1999, 286: 1897-1905.
- 4 鄂征, 主编. 癌变机理研究. 第 1 版. 北京: 北京出版社, 1999. 19-81.
- 5 周平坤. 低剂量辐射兴奋效应. 见: 夏寿萱, 主编. 放射生物学. 北京: 军事医学科学出版社, 1998. 219-233.
- 6 洪卫, 谭康, 周意. 恶性肿瘤家族史与甲状腺癌发病关系的统计分析. *数理医药学杂志*, 2001, 14: 241.
- 7 朱虔兮, 边建超, 沈强, 等. X 线交错互补修复基因 1 多态与乳头状甲状腺癌的遗传易感性. *中华流行病学杂志*, 2004, 25: 702-705.
- 8 Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm*, 2000, 57: 135-155.
- 9 沈靖. 嗜好与肝癌. *中国行为医学杂志*, 1993, 2(3): 53-54.
- 10 朱益民, 方顺源. 乙肝病史、肿瘤家族史和心理因素对肝癌的交互作用. *卫生研究*, 2000, 29: 92-93.
- 11 周英. 心理社会因素与恶性肿瘤. *新医学*, 2000, 31: 433, 436-437.
- 12 汪永录, 周汉高, 顾公望. 肝癌研究进展. 第 1 版. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1999. 3.
- 13 Fincham SM, Ugnat AM, Hill GB, et al. Is occupation a risk factor for thyroid cancer? *Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. J Occup Environ Med*, 2000, 42: 318-322.
- 14 Luoto R, Grenman S, Salonen S, et al. Increased risk of thyroid cancer among women with hysterectomies. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188: 45-48.
- 15 Przybylik-Mazurek E, Szybinski Z. Biological risk factors for differentiated thyroid cancer. *Wiad Lek*, 2001, 54 suppl 1: 157-162.
- 16 Picchi P, Faloci C, Salabe GB. Reproductive history, contraceptives and cigarette smoke as risk factors for cancer of the thyroid in women. Case-control study. *Minerva Endocrinol*, 2001, 26 (2): 53-57.
- 17 刘保坚, 周爱军, 朱桂兰, 等. 女性激素受体与甲状腺癌、腺瘤及结节性甲状腺肿生长的相关性研究. *实用肿瘤杂志*, 1998, 13: 224-225.
- 18 Palyi L, Peter I, Daubner D, et al. Establishment, characterization and drug sensitivity of a new anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Arch Cell Pathol*, 1993, 63: 263-269.
- 19 徐从高. 肿瘤病因学. 见: 德维塔, 等, 主编, 徐从高, 主译. 癌—肿瘤学原理和实践. 第 5 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2000. 340-342.

(收稿日期: 2005-09-15)

(本文编辑: 张林东)

· 消息 ·

本刊近期连载“如何撰写高质量的流行病学研究论文”系列讲座

近些年来,特别是在 2003 年 SARS 疫情之后,有关公共卫生的宏观思维和流行病学方法的理论已深入到疾病预防控制系统和医学临床、科研多领域,但在实际工作中如何正确应用流行病学的思维和方法,如何对公共卫生决策进行“循证”,还需要学习系统的理论和实际的训练,有关这方面的需求已声声可闻。为此本刊特邀北京大学医学部公共卫生学院流行病与卫生统计学系詹思延教授组织编写了“如何撰写高质量的流行病学研究论文”系列讲座,共分 8 讲,其题目分别是:①观察性研究的报告规范;②遗传关联性研究及其 Meta 分析的报告规范;③诊断试验真实性研究的报告规范;④随机对照试验报告规范;⑤群组随机对照试验报告规范;⑥非随机对照试验报告规范;⑦随机对照试验 Meta 分析的报告规范;⑧统计模型报告规范。本刊将从 2006 年第 6 期起以“系列讲座”栏目形式逢双月刊出。敬请读者悉阅。

本刊编辑部