



单广良，研究员、博士生导师。主要研究方向是国民健康调查和基本生理参数标准研究，负责2007年全国糖尿病调查，2012年全国慢性阻塞性肺疾病调查和2010年全国肺动脉高压多中心临床研究的研究方案设计、数据管理和分析。主持了国家十二五科技支撑计划项目、科技部基础性工作专项重点项目、863计划项目和国家自然科学基金等项目。现任国家脑肿瘤登记平台方法学专家顾问、国家呼吸疾病临床医学研究中心学术委员会委员、国家卫计委重症医学质控评价中心组成员、中国老年保健医学研究会数据分析分会副主任委员、中华流行病学协会会员、中国西部研究与发展促进会人口与健康专业委员会委员、欧洲心脏病学会会员。

中国甲状腺癌的流行现状和影响因素

董 芬, 张 彪, 单广良

中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院, 流行病学与卫生统计学系, 北京 100005

[摘要] 近30年, 全球甲状腺癌发病率逐年上升, 中国甲状腺癌发病率亦呈上升趋势。2012年中国新发病例数和死亡数已占全球15.6%和13.8%; 国内甲状腺癌发病率在东部最高而中部最低, 城市高于农村, 女性高于男性, 中年人群高发。电离辐射、碘摄入量、雌激素与遗传因素是甲状腺癌的危险因素。通过核事故服用碘化钾、减少医疗辐射暴露、完善地区碘监测系统及建立适宜碘盐标准来预防甲状腺癌发生。

[关键词] 甲状腺癌; 分布; 危险因素; 预防

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2016.01.008

中图分类号: R73-31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2016)01-0047-06

Distribution and risk factors of thyroid cancer in China DONG Fen, ZHANG Biao, SHAN Guangliang (Department of Epidemiology & Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences Chinese Academy of Medical Sciences & School of Basic Medicine Peking Union Medical College, Beijing 100005, China)

Correspondence to: SHAN Guangliang E-mail: guangliang_shan@hotmail.com

[Abstract] Incidence of thyroid cancer has continuously increased in the last three decades globally. A similar trend of thyroid cancer incidence appeared in China. New cases and deaths of thyroid cancer in China accounted for 15.6% and 13.8% of the global new cases and deaths in 2012. The incidence in East China was the highest while that in Middle China was the lowest. Thyroid cancer was more common in urban areas than in rural counterparts. The incidence was substantially higher in female patients than male. Thyroid cancer occurred most commonly in middle age. Radiation exposure, iodine sufficiency or deficiency, sex hormone and genetic mutations were risk factors for thyroid cancer. To prevent it, potassium iodide should be taken to prevent radiation fallout in nuclear accidents, unnecessary exposure to radiation from medical imaging is reduced, iodine surveillance system is improved and appropriate standards for iodized salt are established.

[Key words] Thyroid cancer; Distribution; Risk factors; Prevention

甲状腺癌是内分泌系统和头颈部肿瘤中最常见的恶性肿瘤,其主要病理分型分为乳头状癌和滤泡状癌^[1]。近30年,除非洲地区因疾病诊断技术受限之外,世界大多数地区甲状腺癌发病率呈持续上升趋势^[2-3]。2012年,全球甲状腺癌新发病例数约为298 000例,死亡例数40 000例,虽有37%的新发病例来自欧美地

区,但死亡主要发生在亚洲。我国甲状腺癌新发病例数占全球新发病例数的15.6%,死亡数占13.8%(图1)^[3]。2013中国肿瘤登记数据显示^[4],2010年全国甲状腺癌发病率为4.12/10万,男性1.93/10万,女性6.42/10万;同期全国甲状腺癌死亡率为0.34/10万,男性0.23/10万,女性0.46/10万。

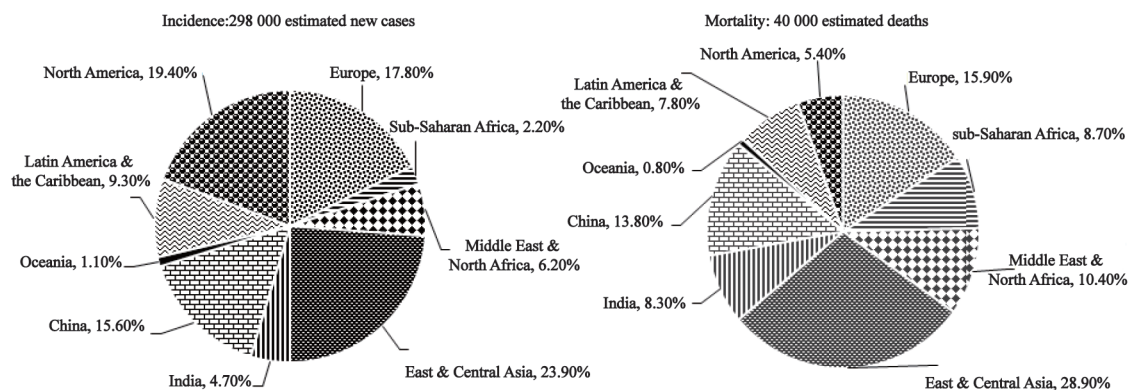


图1 2012年甲状腺癌新发病例数与死亡例数的地区构成^[3]

Fig. 1 Proportions of new cases and deaths by major world regions for thyroid cancer, 2012^[3]

1 国外甲状腺癌流行情况

北美与欧洲地区甲状腺癌发病率高,亚洲地区低;女性发病率显著高于男性;甲状腺癌已是女性第8位最常见的恶性肿瘤,在男性中是第18位;与我国邻近的韩国女性人群甲状腺癌发病率居全球首位,达89/10万,已为该国女性最常见的恶性肿瘤^[3]。在意大利,甲状腺癌是45岁以下女性第二大常见的恶性肿瘤^[5]。在种族中,甲状腺癌发病率存在差异。一项关于甲状腺癌种族差异的研究发现,白人和黑人发病率的年增长速度较亚洲人快^[6];美国国立癌症研究所收集1992—2004年甲状腺癌数据显示,非拉美裔白人甲状腺癌发病率的年均增长率最高,黑人次之,亚裔和美印第安人最低^[7]。

2 我国甲状腺癌流行情况

2.1 地区分布

2.1.1 区域分布

第三次全国肿瘤死因调查显示^[8],我国东、中、西部地区甲状腺癌死亡率稍有不同,东部最高,西部其次,中部最低。《2012中国

肿瘤登记年报》显示^[9],在城市中大连市的甲状腺癌发病率最高,在农村中福建省长乐市的发病率最高,这两个地区均位于我国沿海。

2.1.2 城乡分布

全国城市甲状腺癌发病率及死亡率均高于农村地区,2010年城市甲状腺癌发病率为5.34/10万,农村为2.88/10万,城市标化发病率为农村的1.85倍;城市甲状腺癌死亡率为0.43/10万,农村为0.26/10万,城市标化死亡率为农村的1.4倍^[4]。

2.2 时间分布

近20年,我国甲状腺癌发病率一直呈上升趋势^[10]。中国肿瘤登记数据显示^[9,11-12],2003—2009年甲状腺癌发病率逐年上升,死亡率较为稳定(图2)。国内多个肿瘤监测点数据显示地区甲状腺癌发病率在近年内有所增加,如浙江嘉善县男性甲状腺癌标化发病率由1988—2002年的0.48/10万上升至2003—2012年的2.15/10万,女性标化发病率由1.21/10万快速上升至8.30/10万^[13];上海市浦东新区登记

的甲状腺癌发病率由2002年的6.71/10万上升至2009年的20.08/10万，在恶性肿瘤的发病顺位中跃居第7位^[14]。

对于甲状腺癌发病率随时间逐年升高，有学者指出其可能原因是愿意到医院进行癌症检查或治疗的患者数量增多、癌症检测水平的提高及暴露于辐射人群的增多^[2-3]，但肿瘤登记点的代表性和人群覆盖范围、癌症漏报以及登记数据质量等均会对甲状腺癌发病率和死亡率的估计产生影响。不同的调查研究往往会得到不同的结果，如基于全国第三次死因回顾抽样

调查的中国肿瘤死亡报告显示，2004—2005年中国甲状腺癌的死亡率及中标率分别为0.22/10万和0.14/10万^[8]，而同时期肿瘤登记数据得到的甲状腺癌的死亡率及中标率分别为0.48/10万和0.23/10万^[11]。两项调查的结果存在较大差异，主要是由于死因抽样调查与肿瘤登记数据在抽样设计(多阶段分层整群抽样vs固定的调查点)、样本调查点数量(158 vs 32)和数据获取方式(据死亡名单进行死因调查vs医院上报)等方面存在差异。

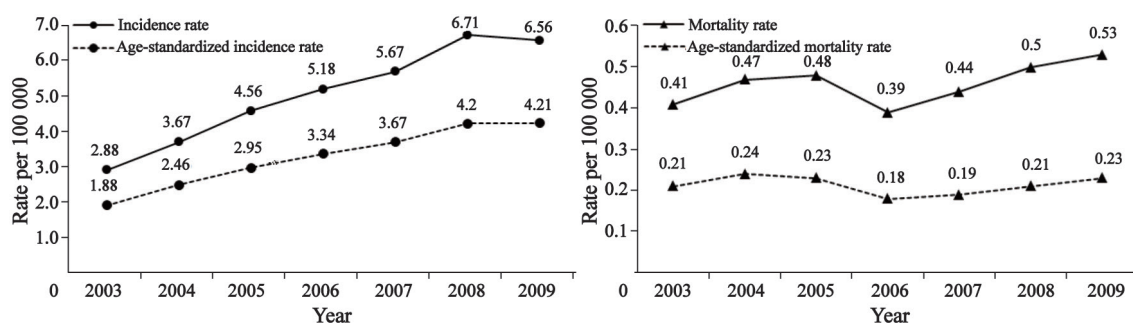


图2 2003—2009年甲状腺癌发病与死亡趋势^[9,11-12]

Fig. 2 Incidence and mortality trends of thyroid cancer from 2003 to 2009^[9,11-12]

2.3 人群分布

2.3.1 性别分布

《2012中国肿瘤登记年报》显示^[9]，我国女性甲状腺癌发病率普遍高于男性，城市男女发病性别比为1:3.2，农村男女发病性别比为1:3.85。在人体各部位发生的肿瘤中，甲状腺部位发生肿瘤的比例，男性仅为0.98%，而女性高达3.99%。甲状腺肿瘤死亡在人体所有部位肿瘤死亡的比例在男性占0.17%，而女性高达0.51%。

2.3.2 年龄分布

甲状腺癌发病率在0~14岁处于较低水平，女性从15岁开始快速升高，在45~54岁年龄组达到高峰，男性从15岁缓慢上升，60~64岁达到高峰^[4]。然而，有部分地区甲状腺癌发病高峰前移，如浦东新区前移至40~44岁，提示中青年应成为甲状腺癌重点防治人群^[14]。甲状腺癌死亡率随年龄增加逐渐上升^[4,8]，男性在

70~74岁、女性在85岁以上达到高峰^[4]。45~54岁为女性的绝经年龄段，一项Meta分析结果表明女性绝经年龄是乳头状甲状腺癌的一个独立危险因素^[15]。

3 甲状腺癌的危险因素

甲状腺癌病因目前尚未十分明了，但根据国内外甲状腺癌在地区、性别和种族分布中所呈现的差异可推断一些可能的致病因素。如：中国肿瘤登记数据显示沿海地区发病率处于最高水平，提示环境因素(如饮食)与甲状腺癌发病之间存在关联；由于女性发病率高于男性，雌激素成为重点研究的甲状腺癌病因之一；种族间发病率差异反映遗传因素在甲状腺癌发生中起着一定的作用。

3.1 电离辐射

暴露于电离辐射是甲状腺癌一个比较明确的危险因素，核电站或核武器产生的放射物及一些医疗检查是电离辐射的主要来源^[3]，如切

尔诺贝尔核电厂事故产生的核污染物、暴露于头颈部和胸背部上端的X射线或CT检查^[16-17]。职业暴露也是辐射来源, 一项有关医疗放射人员癌症发病率与风险评估的中国研究表明, 发生甲状腺癌风险与职业暴露X射线有关^[18]; 另一项关于瑞典口腔医护人员长期暴露于低剂量X射线的研究显示, 女性发生甲状腺乳头状癌风险与X射线暴露存在剂量反应关系^[19]。

3.2 碘摄入量

多项流行病学调查表明, 碘摄入量与甲状腺癌的发生及其病理类型有关。关海霞等^[20]学者对辽宁和河北两省低碘、适碘和高碘三类地区14周岁及以上人群进行甲状腺癌流行病学调查, 发现高碘地区甲状腺癌发病率高, 且患者均为乳头状癌, 这与过高的碘摄入量有关。随后, 对3 761名居民甲状腺疾病的5年随访发现, 碘的超足量和过量摄入可诱发和促进甲减和自身免疫甲状腺炎的发生和发展^[21]。自1996年国内实施食盐碘化政策以来, 越来越多的临床医师观察到甲状腺疾病患者增多, 而且甲状腺癌的病理类型分布已发生改变: 乳头状癌发病增加, 滤泡状癌发病减少^[22]。

除过高的碘摄入会导致甲状腺癌外, 过低的碘摄入同样会引起甲状腺癌。1992年一项关于碘摄入量与甲状腺癌关系的动物实验结果表明, 碘缺乏与过量均能促进甲状腺癌发生, 但机制不同^[23]。在人群研究中, 碘摄入量与甲状腺疾病发生风险呈U形曲线, 即过高或过低碘摄入均会增加甲状腺疾病的发生风险^[24]。另有研究显示, 碘的长期过高或过低摄入均可导致脑垂体过度分泌促甲状腺激素^[25], 而这会导致甲状腺滤泡上皮细胞显著增生, 引起甲状腺肿, 最后突变成甲状腺癌^[26]。碘过高或过低摄入除了增加甲状腺癌发生风险外, 也会影响甲状腺癌的病理类型, 有研究发现在碘充足地区乳头状癌发病率升高, 而在碘缺乏地区滤泡状癌发病率升高^[20,25]。

3.3 雌激素

多项研究表明, 甲状腺癌组织中有雌激素受体(estrogen receptor, ER)的表达, 雌激素

本身可能为促癌物, 其代谢中2-羟基化反应增强可能与甲状腺癌发生有关^[27]。也有研究表明, 2种ER亚型ER α 与ER β 的比例可能影响甲状腺癌的发生: ER α 具有促进癌细胞增殖的作用, 其激动剂可增强甲状腺癌细胞增殖及抗凋亡蛋白Bcl-2的表达; ER β 则相反, 促进甲状腺癌细胞的凋亡, 其激动剂抑制细胞增殖并增强Bax表达。ER α 与ER β 比例失衡可能会改变细胞行为从而导致甲状腺癌发生^[28]。有体外分子生物学实验证明了雌激素与甲状腺癌发生之间的关系, 但在以人群为基础的研究中尚未得到一致的结论^[3]。此外, 雌激素还会增强甲状腺癌细胞黏附、迁移和侵袭, 促进甲状腺癌转移^[29], 这也解释了雌激素促进甲状腺癌发展的原因。

3.4 遗传因素

甲状腺癌发病水平的种族差异提示遗传因素对甲状腺癌的影响。有研究表明, 家族史是甲状腺癌的危险因素, 约5%患者有相同类型的甲状腺癌家族史, 家族性甲状腺癌比散在发生的甲状腺癌预后差^[1]。在遗传研究方面发现, 原癌基因突变、错配修复基因突变和抑癌基因失活等会导致甲状腺癌变。原癌基因*BRAF*突变是甲状腺癌常见的基因突变^[3], 其15外显子突变使激酶活性增加, 持续激活MAPK通路, 引起细胞增殖分化, 导致肿瘤发生^[30]。有研究显示, 错配修复*hMLH1*基因的异常甲基化与甲状腺乳头状癌有关, 可能促进癌症的发生, 在临床上具有判断甲状腺乳头状癌的多发原发灶和颈淋巴结转移的潜在价值^[31]; 另一错配修复基因*hMSH2*指导的蛋白在甲状腺癌组织高表达, 可能间接反映肿瘤的存在, 是甲状腺癌发生的早期标志物^[32]。在抑癌基因方面, 已有研究表明控制细胞周期的*p53*基因可阻止受损的DNA重新复制, 其突变发生在癌症晚期, 对甲状腺癌分级与预后具有重要提示作用^[30]。

4 甲状腺癌的预防

虽然甲状腺癌的病因研究结果存在不确定性, 但对已明确的致病因素如暴露电离辐射可进行有效预防。服用碘化钾是在核事故中保护

公众的医学应急措施之一^[33]，其能有效阻止甲状腺对放射性碘的吸收，应在事故前后及时服用碘化钾，核电站需储备足够的碘化钾以备事故发生后及时分发给应急救援人员和周边居民来预防甲状腺癌的发生^[33-34]。对于医疗检查中的电离辐射，美国食品药品监督管理局于2010年倡导减少不必要的医疗辐射暴露，以影像检查的合理性与暴露剂量的最优化为原则保护患者安全^[35]。

碘摄入量过高或过低均与甲状腺疾病有关，因此有学者提出监测各地区水碘，结合当地饮用水的碘含量，选择因地制宜的碘盐标准；建立和完善碘缺乏病监测系统，开展有关碘盐、水碘和尿碘的分布调查，为国家制定甲状腺癌防治策略提供依据^[36]。

5 结语

作为内分泌系统和头颈部最常见的恶性肿瘤之一，甲状腺癌近年内在国内外的发病水平均呈上升趋势，我国沿海地区发病率较其他地区高，城市高于农村，人群中女性高于男性，中年人群高发。甲状腺癌的危险因素除了电离辐射是已明确的因素外，碘摄入量、雌激素与遗传因素也与甲状腺癌发生风险有关。通过以上对甲状腺癌分布特征及危险因素的了解，可识别高危人群，为甲状腺癌的科学化与精准化预防提供科学依据。

[参 考 文 献]

- [1] 杨雷,王宁.甲状腺癌流行病学研究进展[J].中华预防医学杂志,2014,48(8):744-748.
- [2] PELLEGRITI G, FRASCA F, REGALBUTO C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors [J]. J Cancer Epidemiol, 2013, 965212.
- [3] WHO/IARC. World Cancer Report 2014 [M]. Lyon: IARC Press, 2014: 738-750.
- [4] 杨雷,郑荣寿,王宁,等.2010年中国甲状腺癌发病与死亡情况[J].中华预防医学杂志,2014,48(8):663-668.
- [5] DAL MASO L, LISE M, ZAMBON P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects [J]. Ann Oncol, 2011, 22(4): 957-963.
- [6] MAGRENI A, BANN D V, SCHUBART J R, et al. The effects of race and ethnicity on thyroid cancer incidence [J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 141(4): 319-323.
- [7] YU G P, LI J C, BRANOVAN D, et al. Thyroid cancer incidence and survival in the national cancer institute surveillance, epidemiology, and end results race/ethnicity groups [J]. Thyroid, 2010, 20(5): 465-473.
- [8] 赵平,孔灵芝.中国肿瘤死亡报告-全国第三次死因回顾抽样调查[M].北京:人民卫生出版社,2010:245-246.
- [9] 赫捷,陈万青.2012中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012:105-108.
- [10] 孙嘉伟,许晓君,蔡秋茂,等.中国甲状腺癌发病趋势分析[J].中国肿瘤,2013,22(9):690-693.
- [11] 赵平,陈万青,孔灵芝.中国癌症发病与死亡2003-2007[M].北京:军事医学科学出版社,2012:193-204.
- [12] 赫捷,赵平,陈万青.2011中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012:85-87.
- [13] 姚开颜,马万里,马新源.嘉善县1988-2012年甲状腺癌发病趋势分析[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(17):181-185.
- [14] 闫蓓,杨黎明,杨琛,等.上海市浦东新区2002-2009年甲状腺癌发病情况的趋势分析[J].肿瘤,2012,32(12):987-991.
- [15] WANG P, LV L, QI F, et al. Increased risk of papillary thyroid cancer related to hormonal factors in women [J]. Tumour Biol, 2015, 36(7): 5127-5132.
- [16] BAKER S R, BHATTI W A. The thyroid cancer epidemic: is it the dark side of the CT revolution? [J]. Eur J Radiol, 2006, 60(1): 67-69.
- [17] MEMON A, GODWARD S, WILLIAMS D, et al. Dental X-rays and the risk of thyroid cancer: a case-control study [J]. Acta Oncologica, 2010, 49(4): 447-453.
- [18] WANG J X, ZHANG L A, LI B X, et al. Cancer incidence and risk estimation among medical X-ray workers in China, 1950-1995 [J]. Health Phys, 2002, 82(4): 455-466.
- [19] WINGREN G, HALLQUIST A, HARDELL L. Diagnostic X-ray exposure and female papillary thyroid cancer: A pooled analysis of two Swedish studies [J]. Eur J Cancer Prev, 1997, 6: 550-556.
- [20] 关海霞,腾卫平,杨世明,等.不同碘摄入量地区甲状腺癌的流行病学研究[J].中华医学杂志,2001,81(8):457-458.
- [21] 腾晓春,腾笛,单忠艳,等.碘摄入量增加对甲状腺疾病影响的五年前瞻性流行病学研究[J].中华内分泌代谢杂志,2006,22(6):512-517.
- [22] 关海霞,单忠艳,米小轶,等.普遍食盐碘化前后甲状腺癌发病变化的11年患者资料分析[J].中国医科大学学报,2006,35(3):284-285.
- [23] KANNO J, ONODERA H, FURUTA K, et al. Tumor-promoting effects of both iodine deficiency and iodine excess in the rat thyroid [J]. Toxicol Pathol, 1992, 20(2): 226-235.
- [24] LAURBERG P, BULOW PEDERSEN I, KNUDSEN N, et al. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease [J]. Thyroid, 2001, 11(5): 457-469.

- [25] KNOBEL M, MEDEIROS-NETO G. Relevance of iodine intake as a reputed predisposing factor for thyroid cancer [J] . *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2007, 51(5): 701-712.
- [26] 吴 恋, 于健春, 康维明, 等. 碘营养状况与甲状腺疾病 [J] . *中国医学科学院学报*, 2013, 35(4): 363-368.
- [27] 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.
- [28] ZENG Q, CHEN G G, VLANTIS A C, et al. Oestrogen mediates the growth of human thyroid carcinoma cells via an oestrogen receptor-ERK pathway [J] . *Cell Prolif*, 2007, 40(6): 921-935.
- [29] 姚 姣, 曹仁贤, 文 芳. 雌激素作为甲状腺癌治疗靶点的研究进展 [J] . *现代医药卫生*, 2014, 30(1): 60-62.
- [30] 周玉龙, 狄建忠, 张 频. 甲状腺癌相关基因的研究进展 [J] . *中国医药导刊*, 2012, 14(7): 1226-1231.
- [31] 陆晓筱, 葛明华, 凌志强, 等. 甲状腺乳头状癌中*hMLH1*、*NIS*和*TSHR*基因异常甲基化的相互关系及临床意义 [J] . *肿瘤*, 2013, 33(5): 446-453.
- [32] 王朝晖, 吕 申, 郭丽英. p53和hMSH2蛋白在甲状腺乳头状癌组织表达的意义 [J] . *现代肿瘤医学*, 2010, 18(11): 2121-2123.
- [33] 鲁华玉, 赵青玉, 高家峰, 等. 核事故医学应急中碘化钾合理使用及其储备 [C] . 2004: 190-193.
- [34] NAGATAKI S, NYSTROM E. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer [J] . *Thyroid*, 2002, 12(10): 889-896.
- [35] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Initiative to reduce unnecessary radiation exposure from medical imaging [EB/OL] . <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationSafety/RadiationDoseReduction/ucm2007191.htm>, 2015-12-01.
- [36] 张乐升. 碘摄入量与地方病碘防治政策探讨 [J] . *医药前沿*, 2014, (4): 119.

(收稿日期: 2015-12-22)