

女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌发病风险的病例对照研究

郭天凤¹, 刘美霞², 柏品清¹, 汪正园², 臧嘉捷², 郭常义², 崔雪莹², 胡卉¹, 贾晓东³, 吴凡⁴

1. 上海市浦东新区疾病预防控制中心/复旦大学浦东预防医学研究院, 上海 200136

2. 上海市疾病预防控制中心, 上海 200336

3. 上海化学工业区医疗中心, 上海 201507

4. 复旦大学上海医学院, 上海 200032

摘要:

[背景] 乳头状甲状腺癌是多种致病因素共同作用的结果, 不同地区人群乳头状甲状腺癌的患病率存在较大差异, 且对女性人群危害更大。

[目的] 探讨女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌的关系, 为乳头状甲状腺癌的预防和控制提供基础数据。

[方法] 采用以医院为基础的 1:1 配对病例对照研究, 选择 2012 年 11 月至 2013 年 12 月在上海市两家医院首次确诊的 331 例女性乳头状甲状腺癌患者为病例组, 年龄相差 ± 3 岁的体检无甲状腺结节人群作为对照配对, 比较两组人群月经史、孕产史、妇科和乳腺病史的差异。

[结果] 单因素分析结果表明, 病例组中本科以下文化程度、已(在)婚、体力劳动为主者所占的比例明显高于对照组($P < 0.05$); 病例组中有甲状腺疾病家族史者所占的比例明显高于对照组($P < 0.05$); 病例组月经不规律(77.34%)、服用过避孕药或激素类药物(24.77%)、有妇科良性疾病史者(31.72%)、做过妇科手术者(9.67%)所占的比例明显高于对照组($P < 0.05$)。在调整了可能的混杂因素包括 CT 检查史、年龄、食用盐种类、每日总碘摄入量、文化程度、职业、婚姻状况、体重指数(BMI)及甲状腺疾病家族史后, 多因素分析结果提示月经不规律($OR=1.767$, 95% $CI:1.122\sim 2.782$; $P=0.014$)、手术停经($OR=12.787$, 95% $CI:3.202\sim 51.057$; $P < 0.001$)、怀孕次数 > 1 次($OR=2.490$, 95% $CI:1.196\sim 5.184$; $P=0.015$)、服用过避孕药或激素类药物($OR=2.389$, 95% $CI:1.338\sim 4.268$; $P=0.003$)可能是乳头状甲状腺癌的危险因素。

[结论] 女性月经不规律、手术停经、怀孕次数 > 1 次、有避孕药或激素类药物服用史可能是乳头状甲状腺癌的危险因素, 应加强健康教育, 防止避孕药滥用, 以降低该肿瘤的发生率。

关键词: 乳头状甲状腺癌; 生殖生育因素; 病例对照研究; 女性

Case-control study on association of female reproductive factors with risk of papillary thyroid cancer WU Tianfeng¹, LIU Meixia², BAI Pinqing¹, WANG Zhengyuan², ZANG Jiajie², GUO Changyi², CUI Xueying², HU Hui¹, JIA Xiaodong³, WU Fan⁴ (1. Shanghai Pudong District Center for Disease Control and Prevention/Pudong Institute of Preventive Medicine, Fudan University, Shanghai 200136, China; 2. Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China; 3. Shanghai Chemical Industry Park Medical Center, Shanghai 201507, China; 4. Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Background] Papillary thyroid cancer is the result of a variety of pathogenic factors. The prevalence of papillary thyroid cancer varies greatly in different regions, and the disease is more harmful to women.

[Objective] This study aims to explore the relationship between reproductive factors and papillary thyroid cancer, and to provide basic data for prevention and control of the disease.

[Methods] A 1:1 age (± 3 years) matched case-control study was conducted in 331 pairs of newly confirmed papillary thyroid cancer cases and controls from two hospitals in Shanghai from November 2012 to December 2013. Comparisons were made in the history of menstruation, pregnancy, gynecological and breast diseases, and other variables between the two groups.

[Results] The results of univariate analysis indicated that the proportions of education below

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20602

组稿专家

吴凡(复旦大学上海医学院), E-mail: wufan@shmu.edu.cn

基金项目

上海市公共卫生体系建设三年行动计划学科带头人项目(GWV-10.2-XD18); 上海市第五轮公共卫生体系建设三年行动计划重点学科项目(GWV-10.1-XK11); 上海市青年拔尖人才项目(研 2020-8); 上海市卫生健康委员会科研课题(20194Y0443); 达能营养中心膳食营养研究与宣教基金(DIC2019-03)

作者简介

郭天凤(1989—), 女, 硕士, 主管医师; E-mail: 714911251@qq.com
刘美霞(1976—), 女, 硕士, 副主任医师; E-mail: liumeixia@scdc.sh.cn

通信作者

贾晓东, E-mail: xdjia123@sina.com
吴凡, E-mail: wufan@shmu.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-12-27

录用日期 2021-09-20

文章编号 2095-9982(2021)11-1173-06

中图分类号 R181.23; R173

文献标志码 A

►引用

郭天凤, 刘美霞, 柏品清, 等. 女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌发病风险的病例对照研究[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(11): 1173-1178.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20602

Funding

This study was funded.

Correspondence to

JIA Xiaodong, E-mail: xdjia123@sina.com
WU Fan, E-mail: wufan@shmu.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-12-27

Accepted 2021-09-20

► To cite

WU Tianfeng, LIU Meixia, BAI Pinqing, et al. Case-control study on association of female reproductive factors with risk of papillary thyroid cancer[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(11): 1173-1178.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20602

bachelor degree, married, and mainly manual workers in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the proportion of those with a family history of thyroid diseases in the case group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$); the proportions of the cases with irregular menstruation (77.34%), a history of using oral contraceptive or hormone drugs (24.77%), a history of benign gynecological diseases (31.72%), and a history of gynecological surgery (9.67%) were significantly higher than the proportions in the control group ($P < 0.05$). After adjusting potential confounding factors such as history of CT examination, age, kinds of family salt, total iodine intake every day, education level, occupation, marital status, body mass index, and family history of thyroid diseases, the results of multiple logistic regression analysis showed that irregular menstruation ($OR = 1.767$, 95% CI : 1.122-2.782; $P = 0.014$), surgical menopause ($OR = 12.787$, 95% CI : 3.202-51.057; $P < 0.001$), pregnancy > 1 time ($OR = 2.490$, 95% CI : 1.196-5.184; $P = 0.015$), and the history of using oral contraceptive or hormone drugs ($OR = 2.389$, 95% CI : 1.338-4.268; $P = 0.003$) were the risk factors of papillary thyroid cancer.

[Conclusion] Irregular menstruation, surgical menopause, history of pregnancy, and history of using oral contraceptive or hormone drugs might be the risk factors of papillary thyroid cancer. To reduce the incidence of papillary thyroid cancer, strengthened health education and rational use of contraceptives are recommended.

Keywords: papillary thyroid cancer; reproductive factor; case-control study; female

乳头状甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤,更是威胁上海市居民健康的主要癌种,2015年上海市恶性肿瘤甲状腺癌粗发病率为52.34/10万,标化发病率为36.93/10万,女性标化发病率(39.12/10万)明显高于男性(21.48/10万),已成为重大的公共卫生问题^[1]。美国甲状腺癌的发病率位居女性肿瘤第5位,而在我国上海市浦东新区甲状腺癌发病率已跃居女性易发肿瘤第2位^[2-3]。尽管甲状腺癌病情进展较慢,死亡率较低,但其所致的社会经济负担和人群心理负担不容忽视^[4]。甲状腺癌有4种病理类型:乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌、髓样甲状腺癌和未分化甲状腺癌;其中,乳头状甲状腺癌是最常见的病理类型^[5]。目前有关乳头状甲状腺癌的病因学机制尚不明确,乳头状甲状腺癌的发病可能是环境暴露、社会经济、生活方式和遗传等多种因素共同作用下的结果^[6],但乳头状甲状腺癌发病率存在显著的性别差异^[7],提示女性特有的生殖生育因素可能与乳头状甲状腺癌的发病有关。基于此,本研究通过对上海市331对女性乳头状甲状腺癌病例和对照人群进行病例对照研究,探讨月经情况、孕产史、妇科病史和乳腺病史等生殖生育因素与乳头状甲状腺癌的关系,分析相关危险因素,为制定乳头状甲状腺癌防制策略提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组选自2012年11月至2013年12月在复旦大学附属肿瘤医院和上海交通大学医学院附属仁济医院(东院)头颈外科就诊的女性乳头状甲状腺癌新发原发病例,共331例。病例纳入标准:经术后病理切

片或细胞学检查,参照中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会2011年《分化型甲状腺癌诊治指南》确诊为乳头状甲状腺癌的女性患者,首次确诊时间不超过3个月。排除标准:(1)妊娠妇女和哺乳期妇女;(2)既往甲状腺癌病例或转移性甲状腺癌病例;(3)有自身免疫性疾病患者。对照主要来自同期两家医院的健康体检人群。所有对照均接受甲状腺B超检查,以确认没有甲状腺癌或甲状腺结节,并排除其他肿瘤患者。按照同性别、年龄相差不超过3岁的原则进行1:1匹配。本研究经上海市疾病预防控制中心伦理评审委员会批准(伦理审批号:IRB00001052-14021),所有调查对象入组前均签署知情同意书。

1.2 研究方法和内容

1.2.1 一般情况调查 采用自编调查表以面访方式对所有研究对象进行乳头状甲状腺癌生殖生育因素调查。主要包括:一般人口学资料(年龄、文化程度、婚姻状况、职业等)、生活行为习惯(吸烟与否、饮酒与否)、放射接触史(过去十年CT检查史)、食物频率调查膳食碘摄入水平(每日总碘摄入量)、家族史(甲状腺疾病家族史、恶性肿瘤家族史)。

1.2.2 女性生殖生育史相关因素评价 (1)月经情况:月经周期是否规律、月经初潮年龄、是否停经和停经原因;(2)生育情况:怀孕的次数(包括活产、死产、自然流产、人流、输卵管或其他宫外孕);(3)避孕药和激素类药物使用情况:避孕药服用史和激素类药物使用史[因治疗粉刺、不孕、子宫内膜异位症等原因长期(超过一个月)口服或注射激素类药物];(4)乳腺和妇科疾病史:乳腺良性疾病史(如乳腺纤维腺瘤、乳腺囊肿、乳腺小叶增生、乳房结节、导管乳头状瘤或导

管扩张症)和妇科手术史(如乳房切除、子宫切除、输卵管结扎或卵巢切除)。

1.2.3 体格检查 测量研究对象的身高、体重,连续3次取平均值。由专业超声医生行甲状腺B超检查。

1.3 相关定义

每日平均吸纸烟1支(或采用其他吸烟方式消耗相当于1支纸烟的烟草量)及以上,并且已经连续吸1年及以上为吸烟。平均每日饮酒1两(50 g)白酒及以上(1瓶啤酒相当于1两白酒,1杯约200 mL葡萄酒或黄酒相当于1两白酒),并且已经连续饮1年及以上为饮酒。体重指数(body mass index, BMI)分类标准^[8]: BMI < 18.5 kg·m⁻² 为低体重, 18.5 kg·m⁻² ≤ BMI < 24.0 kg·m⁻² 为正常, 24.0 kg·m⁻² ≤ BMI < 28.0 kg·m⁻² 为超重, BMI ≥ 28.0 kg·m⁻² 为肥胖;以体重(kg)除以身高的平方(m²)得出BMI。根据本研究对象月经初潮年龄的三分位数,将月经初潮年龄分为≤12、13~15、≥16岁三组。食用盐种类分为碘盐为主、非碘盐为主、碘盐非碘盐各半三类。每日总碘摄入量是通过食物频率调查问卷获得不同种类食物进食次数和平均每次食用量(g);用膳食中每类食物的碘含量(μg·g⁻¹),乘以此类食物的每日摄入量(g),即为从该类食物摄入的每日碘量(μg);通过各类食物摄入的碘量总和,即每日的总碘摄入量(μg·d⁻¹)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件,对病例组和对照组研究对象的特征进行描述性统计分析,计数资料以构成比表示,单因素分析采用 χ^2 检验。控制混杂因素后,采用多因素条件logistic回归分析评估女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌之间的关系,计算调整后的比值比(OR)及95%可信区间(CI)。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基本情况比较

病例组和对照组均以汉族为主,分别为325和327人,占98.19%和98.79%。病例组年龄(46.36±11.25)岁,对照组年龄(46.27±11.20)岁。病例组本科以下、已(在)婚、体力劳动为主的患者所占的比例明显高于对照组($P<0.05$),病例组与对照组BMI、甲状腺疾病家族史和过去十年CT检查次数的差异有统计学意义($P<0.05$),病例组与对照组在恶性肿瘤家族史、食用盐种类和每日总碘摄入量的构成比上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 女性乳头状甲状腺癌病例组和对照组的
基本情况比较[n(%)]

Table 1 Comparison of basic characteristics between female papillary thyroid cancer case group and control group [n (%)]

变量(Variable)	病例组(n=331) Case group	对照组(n=331) Control group	χ^2	P
文化程度(Education level)			35.931	<0.001
本科及以上 Bachelor degree and above	118(35.65)	195(58.91)		
本科以下 Below bachelor degree	213(64.35)	136(41.09)		
婚姻状况(Marriage status)			14.144	0.001
已(在)婚(Married)	281(84.90)	255(77.04)		
未婚、离婚或丧偶 Single/divorced/widowed	44(13.29)	50(15.11)		
缺失(Missing data)	6(1.81)	26(7.85)		
职业(Occupation)			24.902	<0.001
脑力劳动为主 Mainly mental work	228(68.88)	282(85.20)		
体力劳动为主 Mainly manual work	103(31.12)	49(14.80)		
吸烟(Smoking)			0.752	0.386
否(No)	318(96.07)	322(97.28)		
是(Yes)	13(3.93)	9(2.72)		
饮酒(Drinking)			2.784	0.095
否(No)	252(76.13)	233(70.39)		
是(Yes)	79(23.87)	98(29.61)		
体重(Body weight)			20.017	<0.001
偏瘦(Underweight)	19(5.74)	26(7.86)		
正常(Normal weight)	199(60.12)	242(73.11)		
超重(Overweight)	82(24.77)	49(14.80)		
肥胖(Obesity)	31(9.37)	14(4.23)		
恶性肿瘤家族史 Family history of cancer			0.019	0.890
无(No)	303(91.54)	302(91.24)		
有(Yes)	28(8.46)	29(8.76)		
甲状腺疾病家族史 Family history of thyroid diseases			19.027	<0.001
无(No)	258(77.95)	299(90.33)		
有(Yes)	73(22.05)	32(9.67)		
过去十年CT检查次数/次 Frequency of CT examination in the past ten years/times			11.775	0.003
0	125(37.77)	162(48.94)		
1~4	181(54.68)	158(47.73)		
≥5	25(7.55)	11(3.33)		
食用盐种类(Kinds of family salt)			0.239	0.887
非碘(Non-iodized salt)	116(35.05)	122(36.86)		
碘(Iodized salt)	192(58.00)	187(56.50)		
各半 Half non-iodized salt and half iodized salt	23(6.95)	22(6.64)		
总碘摄入量/(μg·d ⁻¹) Total iodine intake/(μg·d ⁻¹)			5.566	0.062
<120	276(83.38)	282(85.20)		
120.0~239.9	43(12.99)	46(13.90)		
≥240.0	12(3.63)	3(0.90)		

2.2 生殖生育因素比较

病例组月经不规律、服用过避孕药或激素类药物、有妇科良性疾病史、做过妇科手术的患者所占的比例明显高于对照组($P<0.05$)。病例组与对照组在月经初潮年龄、乳腺良性疾病史上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 女性乳头状甲状腺癌病例组和对照组的生殖生育因素比较 [n(%)]

变量(Variable)	病例组(n=331) Case group	对照组(n=331) Control group	χ^2	P
月经规律(Regular menstruation)			11.811	0.001
否(No)	256(77.34)	216(65.26)		
是(Yes)	75(22.66)	115(34.74)		
月经初潮年龄/岁 Age of menarche/years			4.256	0.119
≤12	43(12.99)	53(16.01)		
13~15	219(66.16)	228(68.89)		
≥16	69(20.85)	50(15.10)		
停经(Menopause)			26.264	<0.001
否(No)	233(70.39)	271(81.87)		
自然闭经 Natural menopause	65(19.64)	56(16.92)		
手术停经 Surgical menopause	33(9.97)	4(1.21)		
怀孕次数/次 History of pregnancy/times			6.646	0.036
0	58(17.52)	68(20.54)		
1	101(30.51)	124(37.46)		
>1	172(51.97)	139(42.00)		
服用避孕药或激素类药物 History of using oral contraceptive or hormone drugs			20.746	<0.001
否(No)	249(75.23)	294(88.82)		
是(Yes)	82(24.77)	37(11.18)		
乳腺良性疾病史 History of benign breast diseases			1.013	0.314
无(No)	289(87.31)	280(84.59)		
有(Yes)	42(12.69)	51(15.41)		
妇科良性疾病史 History of benign gynecological diseases			7.358	0.007
无(No)	226(68.28)	257(77.64)		
有(Yes)	105(31.72)	74(22.36)		
妇科手术史 History of gynecological surgery			4.959	0.026
无(No)	299(90.33)	314(94.86)		
有(Yes)	32(9.67)	17(5.14)		

2.3 多因素条件 logistic 回归分析

为探讨女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌发病风险之间的关系,以是否患乳头状甲状腺癌为应变量(否=0,是=1),在未加混杂因素,将女性生殖生育因素中有意义的变量纳入模型 1,结果显示,月经不规律、初潮年龄≥16 岁、自然闭经、手术停经、避孕药或激素类药物使用史、妇科良性疾病史与乳头状甲状腺癌发病风险增加有关。校正可能的混杂因素如 CT 检查史、年龄、食用盐种类、每日总碘摄入量、文化程度、职业、婚姻状况、BMI 及甲状腺疾病家族史,模型 2 结果显示月经不规律($OR=1.767$, 95% CI :1.122~2.782)、手术停经($OR=12.787$, 95% CI :3.202~51.057)、怀孕次数>1 次($OR=2.490$, 95% CI :1.196~5.184)、避孕药或激素类药物使用史($OR=2.389$, 95% CI :1.338~4.268)是乳头状甲状腺癌的危险因素。见表 3。

表 3 多因素条件 logistic 回归分析结果

变量(Variable)	模型1(Model 1)		模型2(Model 2) ^a	
	P	OR 95%CI	P	OR 95%CI
月经规律 Regular menstruation				
是(Yes)	—	1	—	1
否(No)	0.022	1.587 1.070~2.352	0.014	1.767 1.122~2.782
初潮年龄/岁 Age of menarche/years				
≤12	—	1	—	1
13~15	0.565	1.161 0.697~1.935	0.258	0.689 0.361~1.314
≥16	0.024	2.119 1.105~4.062	0.458	1.377 0.592~3.205
停经(Menopause)				
否(No)	—	1	—	1
自然闭经 Natural menopause	0.005	3.529 1.453~8.572	0.103	2.472 0.832~7.344
手术停经 Surgical menopause	<0.001	13.990 3.732~52.445	<0.001	12.787 3.202~51.057
怀孕次数/次 History of pregnancy/times				
0	—	1	—	1
1	0.719	1.126 0.591~2.144	0.607	1.213 0.582~2.526
>1	0.087	1.759 0.920~3.362	0.015	2.490 1.196~5.184
口服避孕药或激素类药物 History of using oral contraceptive or hormone drugs				
否(No)	—	1	—	1
是(Yes)	<0.001	2.702 1.656~4.409	0.003	2.389 1.338~4.268

续表 3

变量(Variable)	模型1(Model 1)		模型2(Model 2) ^a	
	P	OR 95%CI	P	OR 95%CI
妇科良性疾病史 History of benign gynecological diseases				
无(No)	—	1	—	1
有(Yes)	0.023	1.646 1.072~2.528	0.179	1.447 0.844~2.481

[注] 采用逐步回归分析方法。a: 控制的混杂变量为 CT 检查史、年龄、食用盐种类、每日总碘摄入量、文化程度、职业、婚姻状况、BMI 及甲状腺疾病家族史。

[Note] Stepwise regression analysis method is used. a: Confounding variables controlled are history of CT examination, age, kinds of family salt, total iodine intake every day, education level, occupation, marriage status, BMI, and family history of thyroid diseases.

3 讨论

乳头状甲状腺癌是头颈部常见的肿瘤,患病率呈整体上升趋势,是人类面临的重大挑战。作为乳头状甲状腺癌的高危人群,女性乳头状甲状腺癌发病率约是男性的 3 倍,造成较大的疾病负担,危害更严重。女性乳头状甲状腺癌发病率从生育期开始急剧上升,一般在 40~49 岁达到高峰,与大多数妇女接近更年期的年龄相一致。针对乳头状甲状腺癌的年龄以及性别分布特点,女性特有的生殖生育因素与乳头状甲状腺癌发病风险的关联在近些年的研究中备受关注^[9-10]。

以往有研究显示,乳头状甲状腺癌的发病率与月经周期、初潮年龄、更年期年龄、怀孕次数、人工绝经和流产有关^[11-13],与本研究结果不尽相同。但有关女性生殖生育因素与乳头状甲状腺癌关系的研究尚未得出一致的结论,Caini 等^[14]通过对 5 434 例来自不同国家的甲状腺癌病例的荟萃分析发现绝经年龄推迟以及有生育史的女性与甲状腺癌风险增加有关,口服避孕药等其他因素与甲状腺癌无关;Xhaard 等^[15]对 633 名在 35 岁前被诊断为分化型甲状腺癌的法国年轻女性中研究发现,初潮年龄小($OR=1.3, 95\% CI: 1.0\sim 1.8$)是甲状腺癌的危险因素。本研究发现病例组女性怀孕次数 > 1 次的比例明显高于对照组,多因素分析显示怀孕次数 > 1 次的 OR 值为 2.490,女性多次妊娠时内分泌容易处于紊乱的状态,怀孕次数越多所经历的雌性激素或者孕激素水平变化更多,提示怀孕次数可能与乳头状甲状腺癌的发生有关。本研究调整了可能的混杂因素 CT 检查史、年龄、食用盐种类、每日总碘摄入量、文化程度、职业、婚姻状况、BMI 及甲状腺疾病家族史后,结果显示月经周期不规律、手术停经、怀孕

次数 > 1 次和避孕药或激素类药物使用史可能是乳头状甲状腺癌的危险因素。

月经周期不规律通常是黄体期分泌的黄体酮水平不足所致,处于停经状态的女性黄体酮水平同样较低,本研究中手术停经女性发生乳头状甲状腺癌的风险是未停经者的 12.787 倍,与之前研究认为黄体酮缺乏会增加甲状腺癌风险的观点一致^[16],很多女性因为长时间过度劳累或有疾病导致停经,导致自身内分泌功能紊乱,体内的雌激素水平波动幅度比较大,也会影响经期,日本的一项研究发现手术停经与自然停经相比,甲状腺癌的风险增加($HR=2.34, 95\% CI: 1.43\sim 3.84$)^[17],提示停经原因与乳头状甲状腺癌之间关系需要进一步探究。本研究多因素分析结果提示,服用避孕药或激素类药物女性乳头状甲状腺癌风险是未服用女性的 2.389 倍,提示避孕药或激素类药物服用史与乳头状甲状腺癌风险有关联。口服避孕药的主要成分是雌激素和孕激素,生殖年龄处于精力充沛和生命旺盛时期的女性服用频率较高^[15],暴露于较高水平的雌激素可能会增加患乳头状甲状腺癌的发生风险,若同时长期暴露于雌孕激素周期性交替变化的作用下,或可引起雌激素代谢平衡失调,应尽量减少口服避孕药和激素类药物的滥用,以减少因激素水平紊乱所致的乳头状甲状腺癌风险的增加。

本研究的优点是基于上海市两家综合性医院开展的 1:1 配对的病例对照研究,以年龄相差 ± 3 岁配对能有效去除年龄这个混杂因素,以医院为基础的研究容易组织实施,病例依从性较高,适合于探索性的病因研究。本研究也有不足之处,如在询问研究对象有关生殖生育因素的暴露信息时可能存在回忆偏倚;以医院的病例作为研究对象进行病例对照研究时,可能存在入院率偏倚。

综上所述,本研究在校正了潜在的混杂因素后,发现月经不规律、手术停经、怀孕次数 > 1 次、避孕药服用史或激素类药物使用史可能是乳头状甲状腺癌的危险因素,应加强健康教育,提高人群认知水平,改善不良的生活方式,以期降低甲状腺癌的发生率。

(志谢:感谢上海市疾病预防控制中心邹淑蓉主任医师、上海市肿瘤医院吴毅主任医师、韩潮主任医师和仁济医院王家东主任医师在项目策划和实施阶段对本项目的大力支持。感谢上海市肿瘤医院和仁济医院参与病例和对照的招募和调查;感谢来自上海市区疾控的调查员;感谢所有调查对象的积极配合和无私奉献。)

参考文献

- [1] 鲍萍萍, 吴春晓, 张敏璐, 等. 2015年上海市恶性肿瘤流行特征分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(2): 81-99.
BAO PP, WU CX, ZHANG ML, et al. Report of cancer epidemiology in Shanghai, 2015[J]. *China Oncol*, 2019, 29(2): 81-99.
- [2] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7-30.
- [3] 冯莉莉, 杨琛, 孙乔. 2010—2014年上海市浦东新区甲状腺癌发病情况分析[J]. 上海预防医学, 2018, 30(7): 574-578.
FENG LL, YANG C, SUN Q. Incidence analysis of thyroid cancer in Pudong New Area of Shanghai, 2010-2014[J]. *Shanghai J Prev Med*, 2018, 30(7): 574-578.
- [4] BARROWS CE, BELLE JM, FLEISHMAN A, et al. Financial burden of thyroid cancer in the United States: an estimate of economic and psychological hardship among thyroid cancer survivors[J]. *Surgery*, 2020, 167(2): 378-384.
- [5] 汪洁英, 宁博, 陈钰玮, 等. 双酚A对甲状腺乳头状癌细胞KTC-1增殖的影响[J]. 环境与职业医学, 2020, 37(7): 712-718.
WANG JY, NING B, CHEN YW, et al. Effects of bisphenol A on proliferation of thyroid papillary carcinoma KTC-1 cells[J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(7): 712-718.
- [6] CHOI SW, RYU SY, HAN MA, et al. The association between the socioeconomic status and thyroid cancer prevalence; based on the Korean national health and nutrition examination Survey 2010-2011[J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(12): 1734-1740.
- [7] ZHANG D, TANG J, KONG D, et al. Impact of gender and age on the prognosis of differentiated thyroid carcinoma: a retrospective analysis based on SEER[J]. *Horm Cancer*, 2018, 9(5): 361-370.
- [8] 王芳, 陈翀, 金清清. 华东地区民航飞行员体质指数及影响因素分析[J]. 环境与职业医学, 2016, 33(12): 1166-1170.
WANG F, CHEN C, JIN QQ. Analysis of body mass index and related affecting factors among civil pilots in Eastern China[J]. *J Environ Occup Med*, 2016, 33(12): 1166-1170.
- [9] BLACKBURN BE, GANZ PA, ROWE K, et al. Reproductive and gynecological complication risks among thyroid cancer survivors[J]. *J Cancer Surviv*, 2018, 12(5): 702-711.
- [10] KABAT GC, KIM MY, WACTAWSKI-WENDE J, et al. Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and risk of thyroid carcinoma in postmenopausal women[J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(12): 2031-2040.
- [11] MANNATHAZHATHU AS, GEORGE PS, SUDHAKARAN S, et al. Reproductive factors and thyroid cancer risk: meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2019, 41(12): 4199-4208.
- [12] KIM H, KIM KY, BAEK JH, et al. Are pregnancy, parity, menstruation and breastfeeding risk factors for thyroid cancer? Results from the Korea national health and nutrition examination survey, 2010-2015[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 89(2): 233-239.
- [13] ZHU J, ZHU X, TU C, et al. Parity and thyroid cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(4): 739-752.
- [14] CAINI S, GIBELLI B, PALLI D, et al. Menstrual and reproductive history and use of exogenous sex hormones and risk of thyroid cancer among women: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(4): 511-518.
- [15] XHAARD C, RUBINO C, CLÉRO E, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in young women in France: a population-based case-control study[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180(10): 1007-1017.
- [16] HORN-ROSS PL, CANCHOLA AJ, MA H, et al. Hormonal factors and the risk of papillary thyroid cancer in the California Teachers Study cohort[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011, 20(8): 1751-1759.
- [17] SHIN S, SAWADA N, SAITO E, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of thyroid cancer in Japanese women: the Japan public health center-based prospective study[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2018, 27(4): 361-369.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)