

· 论 著 ·

砷和雌激素水平与甲状腺乳头状癌的关联研究

买哈巴·木合塔尔¹, 古丽达娜·塔布斯别克², 马晓薇¹, 李宏昀¹, 江志红¹, 黎飞海¹, 吴军¹

1.新疆医科大学公共卫生学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2.阿勒泰海关, 新疆 阿勒泰 836500

摘要: **目的** 分析砷和雌激素水平与甲状腺乳头状癌的关联, 为预防甲状腺乳头状癌提供依据。**方法** 选择2018年在新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市2家三甲医院治疗的57例甲状腺乳头状癌患者纳入病例组, 同期57名甲状腺功能正常的健康体检者为对照; 通过问卷调查收集研究对象的性别、年龄、民族、职业和甲状腺疾病史等资料。采用高效液相-氢化物发生原子分光光度法检测血清二甲基砷酸(DMA)和一甲基砷酸(MMA); 采用放射免疫法检测血清甲状腺激素(TSH); 采用酶联免疫吸附试验检测雌二醇(E₂); 采用蛋白质印迹法检测雌激素受体(ER)α和ERβ。采用多因素logistic回归模型分析砷和雌激素与甲状腺乳头状癌的关联。**结果** 病例组男性16例, 占28.07%; 女性41例, 占71.93%; 年龄为(42.63±11.01)岁。对照组男性21人, 占36.84%; 女性36人, 占63.16%; 年龄为(40.89±11.30)岁。病例组与对照组的年龄($\chi^2=0.373$, $P=0.542$)、性别($\chi^2=1.000$, $P=0.317$)和民族($\chi^2=0.291$, $P=0.590$)构成差异均无统计学意义。病例组血清TSH、E₂、ERα、ERβ、DMA和MMA分别为2.85(1.61)μmol/L、74.93(120.44)pmol/L、1.49(1.13)、1.59(0.55)、116.02(100.48)μg/L和56.92(47.90)μg/L, 均高于对照组的2.45(1.79)μmol/L、61.60(37.35)pmol/L、0.70(0.31)、0.72(0.36)、32.33(56.06)μg/L和27.90(24.99)μg/L, 差异有统计学意义($Z=-2.414$ 、 -2.292 、 -4.923 、 -5.167 、 -5.448 、 -4.019 , 均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示, DMA($OR=1.013$, $95\%CI: 1.003\sim 1.024$)和E₂($OR=1.020$, $95\%CI: 1.004\sim 1.036$)水平与甲状腺乳头状癌患病存在统计学关联。**结论** 砷负荷增加、E₂水平升高可能与甲状腺乳头状癌的发生发展有关。

关键词: 甲状腺乳头状癌; 砷; 雌激素; 促甲状腺激素

中图分类号: R114 文献标识码: A 文章编号: 2096-5087(2022)06-0577-04

Associations of arsenic and estrogen levels with the risk of papillary thyroid carcinoma

Maihaba Muhetaer¹, Gulidana Tabusibieke², MA Xiaowei¹, LI Hongyun¹, JIANG Zhihong¹, LI Feihai¹, WU Jun¹

1.School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2.Altay Customs, Altay, Xinjiang 836500, China

Abstract: Objective To examine the associations of arsenic and estrogen levels with the risk of papillary thyroid carcinoma, so as to provide insights into prevention of papillary thyroid carcinoma. **Methods** Totally 57 patients with papillary thyroid carcinoma admitted to two tertiary hospitals in Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region in 2018 were selected as the case group, while 57 subjects with normal thyroid functions during the same period were selected as the control group. Subjects' gender, age, ethnicity, occupation and medical history of thyroid disease were collected using questionnaire surveys. Serum dimethyl arsenic acid (DMA) and monomethyl arsenic acid (MMA) were determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to hydride generation-atomic fluorescence spectrometry (HG-AFS), serum thyroid hormone (TSH) by radioimmunoassay, estradiol (E₂) by enzyme-linked immunosorbent assay and estrogen receptor ERα and ERβ by western blotting. The associations of arsenic and estrogen levels with the risk of papillary thyroid carcinoma were evaluated using a multivariable logistic regression model. **Results** There were 16 males (28.07%) and 41 females (71.93%) in the case group, with a mean age of (42.63 ± 11.01) years, and there were 21 males

DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.06.006

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C147);
新疆维吾尔自治区十四五特色学科-公共卫生与预防医学

作者简介: 买哈巴·木合塔尔, 硕士研究生在读

通信作者: 吴军, E-mail: wuj1997@sohu.com

(36.84%) and 36 females (63.16%) in the control group, with a mean age of (40.89±11.30) years. There were no significant differences between the case and control groups in terms of age ($\chi^2=0.373$, $P=0.542$), gender ($\chi^2=1.000$, $P=0.317$) or ethnic composition ($\chi^2=0.291$, $P=0.590$). The serum levels of TSH [2.85 (1.61) vs. 2.45 (1.79) $\mu\text{mol/L}$], E_2 [74.93 (120.44) vs. 61.60 (37.35) pmol/L], $ER\alpha$ [1.49 (1.13) vs. 0.70 (0.31)], $ER\beta$ [1.59 (0.55) vs. 0.72 (0.36)], DMA [116.02 (100.48) vs. 32.33 (56.06) $\mu\text{g/L}$] and MMA [56.92 (47.90) vs. 27.90 (24.99) $\mu\text{g/L}$] were all significantly higher in the case group than in the control group ($Z=-2.414$, -2.292 , -4.923 , -5.167 , -5.448 and -4.019 , all $P<0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed DMA ($OR=1.013$, 95% CI : 1.003–1.024) and E_2 levels ($OR=1.020$, 95% CI : 1.004–1.036) were associated with the risk of papillary thyroid carcinoma. **Conclusion** Increased arsenic load and elevated estradiol levels may be associated with the risk of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; arsenic; estrogen; thyroid-stimulating hormone

甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤,其发生发展与饮食、环境、激素水平和辐射暴露等有关^[1]。2017—2019年乌鲁木齐市甲状腺癌以甲状腺乳头状癌为主,占58.33%~66.50%^[2]。甲状腺乳头状癌组织中雌激素受体(estrogen receptor, ER)水平明显升高^[3]。砷具有雌激素样作用,可干扰激素水平。研究发现,砷暴露与甲状腺乳头状癌发病存在关联,可促进甲状腺乳头状癌的发生^[4-5];还可增加促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)含量,从而影响甲状腺功能^[6]。本研究收集2018年1—12月乌鲁木齐市甲状腺乳头状癌患者和健康体检者的实验室检测资料,分析砷和雌激素水平与甲状腺乳头状癌的关联,为预防甲状腺乳头状癌提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择2018年乌鲁木齐市2家三甲医院治疗的57例甲状腺乳头状癌患者纳入病例组。纳入标准:临床诊断为甲状腺乳头状癌,病理检查临床分期为T₁N₀M₀,病历资料完整。排除标准:既往有甲状腺功能异常、甲状腺炎病史或甲状腺手术史。选择同期甲状腺功能正常的健康体检者57名为对照。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审查(20200326-08)。研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 由经过统一培训的调查人员通过问卷调查收集性别、年龄、民族、职业和甲状腺疾病史等资料。抽取清晨空腹静脉血5 mL,分离血清,1.5 mL离心管分装,-40℃保存备检。采用高效液相-氢化物发生原子分光光度法检测血清二甲基砷酸(dimethyl arsenic acid, DMA)和一甲基砷酸(mono-methyl arsenic acid, MMA)。采用放射免疫法检测血清TSH。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测雌二醇(estradiol, E₂)。采用蛋白质印迹法检测雌激素受体ER α 和ER β 。比较病例组与对照组TSH、E₂、ER α 、ER β 、DMA和MMA水平。

1.3 统计分析 采用EpiData 3.0软件建立数据库,

采用SPSS 26.0软件统计分析。定性资料采用相对数描述,组间比较采用 χ^2 检验。定量资料不服从正态分布,采用中位数和四分位数间距[M(Q_R)]描述,组间比较采用Mann-Whitney U检验。采用多因素logistic回归模型分析砷和雌激素与甲状腺乳头状癌的关联。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 病例组男性16例,占28.07%;女性41例,占71.93%;年龄为(42.63±11.01)岁。对照组男性21人,占36.84%;女性36人,占63.16%;年龄为(40.89±11.30)岁。病例组从事脑力劳动的比例低于对照组(P<0.05)。病例组与对照组的年龄、性别和民族构成比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。见表1。

表1 病例组与对照组的基本情况比较[n(%)]

Table 1 Comparison of general information between the case group and the control group [n (%)]

项目 Item	病例组 Case group	对照组 Control group	χ^2 值	P 值
年龄/岁 Age/Year			0.373	0.542
≤55	50 (87.72)	52 (91.23)		
>55	7 (12.28)	5 (8.77)		
性别 Gender			1.000	0.317
男 Male	16 (28.07)	21 (36.84)		
女 Female	41 (71.93)	36 (63.16)		
民族 Ethnicity			0.291	0.590
汉族 Han	48 (84.21)	50 (87.72)		
少数民族 Minority	9 (15.79)	7 (12.21)		
职业 Occupation			15.339	<0.001
脑力劳动 Mental labor	34 (59.65)	52 (91.23)		
体力劳动 Physical labor	23 (40.35)	5 (8.77)		

2.2 病例组与对照组砷和雌激素检测结果比较
 病例组 TSH 为 2.85 (1.61) $\mu\text{mol/L}$ 、 E_2 为 74.93 (120.44) pmol/L 、 $ER\alpha$ 为 1.49 (1.13)、 $ER\beta$ 为 1.59 (0.55)、DMA 为 116.02 (100.48) $\mu\text{g/L}$ 、MMA 为 56.92 (47.90) $\mu\text{g/L}$ 。病例组血清 TSH、 E_2 、 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 、DMA 和 MMA 水平均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.3 砷和雌激素与甲状腺乳头状癌关联的多因素 logistic 回归分析
 以患甲状腺乳头状癌为因变量 (0=否, 1=是), 以职业、TSH、 E_2 、DMA 和 MMA 为自变量 (因雌激素与雌激素受体结合发挥作用, 故未纳入 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$) 进行多因素 logistic 回归分析。结果显示, 血清 E_2 和 DMA 水平与甲状腺乳头状癌患病存在统计学关联 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 病例组与对照组砷和雌激素相关检测指标比较 [$M(Q_n)$]

Table 2 Comparison of arsenic- and estrogen-related indicators between the case group and the control group [$M(Q_n)$]

项目 Item	病例组 Case group	对照组 Control group	Z 值	P 值
TSH/ ($\mu\text{mol/L}$)	2.85 (1.61)	2.45 (1.79)	-2.414	0.016
E_2 / (pmol/L)	74.93 (120.44)	61.60 (37.35)	-2.292	0.022
$ER\alpha$	1.49 (1.13)	0.70 (0.31)	-4.923	<0.001
$ER\beta$	1.59 (0.55)	0.72 (0.36)	-5.167	<0.001
DMA/ ($\mu\text{g/L}$)	116.02 (100.48)	32.33 (56.06)	-5.448	<0.001
MMA/ ($\mu\text{g/L}$)	56.92 (47.90)	27.90 (24.99)	-4.019	<0.001

表 3 砷和雌激素与甲状腺乳头状癌关联的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariable logistic regression analysis of factors affecting papillary thyroid carcinoma

变量 Variable	参照组 Reference	β	$s_{\bar{x}}$	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
职业 Occupation							
体力劳动 Physical labor	脑力劳动 Mental labor	-1.607	0.732	4.816	0.028	0.201	0.048~0.842
E_2		0.020	0.008	5.999	0.014	1.020	1.004~1.036
DMA		0.013	0.005	6.272	0.012	1.013	1.003~1.024
常量 Constant		-3.233	1.337	5.844	0.016	0.039	

3 讨论

甲状腺癌常见的病理类型包括甲状腺乳头状癌、未分化癌、滤泡状癌和髓样癌, 其中甲状腺乳头状癌占比较高, 与多数肿瘤好发于老年人不同, 甲状腺乳头状癌的患病年龄集中在 29~45 岁^[7]。乌鲁木齐市调查结果显示, 2017 年甲状腺癌以甲状腺乳头状癌和滤泡状癌为主; 2018 年以甲状腺乳头状癌和髓样癌为主; 2019 年以甲状腺乳头状癌和滤泡状癌为主^[2]。本研究纳入甲状腺乳头状癌患者 57 例, 年龄为 (42.63 \pm 11.01) 岁; 对照组 57 人, 年龄为 (40.89 \pm 11.30) 岁, 2 组研究对象的年龄、性别和民族构成差异均无统计学意义。

本研究结果显示, 体力劳动与甲状腺乳头状癌患病存在统计学关联, 与张北雁等^[8]的研究结论一致。病例组血清 MMA 和 DMA 水平均高于对照组, 且 DMA 水平与甲状腺乳头状癌存在统计学关联, 提示砷代谢产物含量增加可能与甲状腺乳头状癌的发生有关。既往研究发现, 饮用水低水平砷暴露与甲状腺功能减退有关^[9]。长时间砷暴露可导致甲状腺激素紊

乱, 引起甲状腺损伤, 增加甲状腺疾病的患病风险^[10-11]。

国内外研究关于甲状腺乳头状癌与 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 表达的关系仍有争议: 有研究表明甲状腺乳头状癌中存在 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 的表达^[12]; 另有研究未在甲状腺乳头状癌组织中检测到 ER 的表达^[3]。雌激素及其受体在甲状腺癌的发病机制和病程进展中发挥重要作用, 受雌激素水平影响, 青年女性患甲状腺癌的风险更高^[13]。雌激素可显著提高 $ER\alpha$ 水平, 促进甲状腺乳头状癌的发生发展^[12, 14]。病例组血清 E_2 、 $ER\alpha$ 和 $ER\beta$ 水平高于对照组, 与 LIU 等^[15] 和金东岭等^[16] 的研究结果一致, 可能与砷发挥雌激素样作用与 E_2 竞争性结合 ER, 使游离性 E_2 增多有关, 也可能是由于环境内分泌干扰物与天然雌激素发挥协同作用, 诱导雌激素效应。HAYMART 等^[11] 研究发现, 甲状腺癌患者 TSH 水平显著升高。本研究结果显示, 病例组血清 $ER\alpha$ 、 $ER\beta$ 和 TSH 水平高于对照组, 考虑与砷通过调节雌激素水平影响甲状腺功能及其受体表达有关^[17]。多因素分析未发现血清 TSH 与甲状腺乳头状癌的统计学关联, 考虑与样本量较小有关。

综上所述, 砷负荷增加和雌激素水平升高可能与甲状腺乳头状癌发生有关。本研究存在以下不足: 样本量较少, 未全面考虑与甲状腺乳头状癌发生有关的混杂因素; 采用横断面研究方法, 在病因研究中存在一定的局限性, 今后可通过队列研究增加样本量进一步证实研究结论。

参考文献

- [1] 任艳军, 张铁威, 刘庆敏, 等. 杭州市居民膳食模式与甲状腺癌的病例对照研究 [J]. 预防医学, 2020, 32 (11): 1081-1085.
REN Y J, ZHANG T W, LIU Q M, et al. Dietary patterns and thyroid cancer: a case-control study in Hangzhou residents [J]. Prev Med, 2020, 32 (11): 1081-1085.
- [2] 南琳, 才仁, 林海, 等. 乌鲁木齐某三甲医院 2017 年—2019 年甲状腺癌临床特征及颈部淋巴结转移危险因素分析 [J]. 中国病案, 2021, 22 (4): 54-57.
NAN L, CAI R, LIN H, et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid cancer and risk factors of cervical lymph node metastasis in a third-grade A hospital in Urumqi from 2017 to 2019 [J]. Chin Med Rec, 2021, 22 (4): 54-57.
- [3] 刘菊林, 吴跃龙, 李静, 等. ER、EGFR 在分化型甲状腺癌中的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13 (5): 908-910, 927.
LIU J L, WU Y L, LI J, et al. Expression and clinical significance of estrogen receptor and epidermal growth factor receptor in the differentiated thyroid carcinoma [J]. Prog Mod Biomed, 2013, 13 (5): 908-910, 927.
- [4] 郭宏宇, 郝光, 夏雅娟, 等. 慢性砷暴露对雌鼠血清雌二醇、孕酮水平的影响 [J]. 卫生研究, 2011, 40 (1): 120-121.
GUO H Y, HAO G, XIA Y J, et al. Effects on serum estradiol and progesterone of female mice exposed to arsenic chronically [J]. J Hyg Res, 2011, 40 (1): 120-121.
- [5] AU W Y, LANG B H, FONG B M W, et al. Thyroid arsenic content and papillary thyroid carcinoma arising 10 years after oral arsenic trioxide therapy for refractory acute promyelocytic leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55 (5): 1184-1185.
- [6] MOLIN M, ULVEN S M, DAHL L, et al. Arsenic in seafood is associated with increased thyroid-stimulating hormone (TSH) in healthy volunteers—a randomized controlled trial [J]. J Trace Elem Med Biol, 2017, 44: 1-7.
- [7] 王明军. 分化型甲状腺癌颈淋巴结转移超声特征及病理类型相关性分析 [J]. 实用癌症杂志, 2019, 34 (7): 1154-1156.
WANG M J. Ultrasound features of cervical lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer and their correlation with pathological types [J]. Pract J Cancer, 2019, 34 (7): 1154-1156.
- [8] 张北雁, 刘庄, 王颖. 北京某高校教职工甲状腺疾病检出情况分析 [J]. 当代医学, 2017, 23 (9): 57-58.
ZHANG B Y, LIU Z, WANG Y. Analysis of thyroid diseases detected in teaching staff of a university in Beijing [J]. Contemp Med, 2017, 23 (9): 57-58.
- [9] GONG G, BASOM J, MATTEVADA S, et al. Association of hypothyroidism with low-level arsenic exposure in rural West Texas [J]. Environ Res, 2015, 138: 154-160.
- [10] 孙洪杰. 砷的甲状腺毒性及对甲状腺内分泌系统的影响 [D]. 南京: 南京大学, 2016.
SUN H J. Thyroid toxicity of arsenic and its effect on thyroid endocrine system [D]. Nanjing: Nanjing University, 2016.
- [11] HAYMART M R, REPPLINGER D J, LEVERSON G E, 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.
- [12] HUANG Y, DONG W, LI J, et al. Differential expression patterns and clinical significance of estrogen receptor- α and β in papillary thyroid carcinoma [J/OL]. BMC Cancer, 2014, 14 (2014-05-29) [2022-03-13]. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-383>.
- [13] 李兴佳, 徐书杭, 刘超. 雌激素及其受体与甲状腺癌的关系 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (4): 273-276.
LI X J, XU S H, LIU C. Relationship between estrogen, its receptors and thyroid cancer [J]. Int J Endocrinol Metab, 2016, 36 (4): 273-276.
- [14] 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.
- [15] LIU J, CHEN G, MENG X Y, et al. Serum levels of sex hormones and expression of their receptors in thyroid tissue in female patients with various types of thyroid neoplasms [J]. Pathol Res Pract, 2014, 210 (12): 830-835.
- [16] 金东岭, 李联祥, 刘现军, 等. 雌激素受体 ER α 、ER β 亚型与 Ki-67 在不同甲状腺病变组织中的表达及其意义 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33 (9): 1109-1112.
JIN D L, LI L X, LIU X J, et al. Expression and significance of estrogen receptor subsets ER α , ER β and Ki-67 in tissues of different thyroid diseases [J]. Med J Chin PLA, 2008, 33 (9): 1109-1112.
- [17] 李宏昀, 马晓薇, 江志红, 等. 大鼠砷暴露致雌激素效应及对甲状腺功能的影响 [J]. 实用预防医学, 2021, 28 (12): 1415-1420.
LI H Y, MA X W, JIANG Z H, et al. Estrogenic effect of arsenic exposure and its effect on thyroid function in rats [J]. Pract Prev Med, 2021, 28 (12): 1415-1420.

收稿日期: 2021-11-16 修回日期: 2022-03-13 本文编辑: 吉兆洋