

分类号：  
学号：2015211033

密级：非密  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 肥胖与分化型甲状腺癌临床病理特征 的关系探讨

学位申请人	刘欣菊
指导教师	卢宁
申请学位类别	临床医学硕士
专业名称	肿瘤学
研究方向	肿瘤化疗与生物免疫治疗
所在学院	医学院

中国·新疆·石河子

2018年5月

分类号：  
学 号：2015211033

密 级：非 密  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 肥胖与分化型甲状腺癌临床病理特征 的关系探讨

学 位 申 请 人	刘欣菊
指 导 教 师	卢 宁
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	肿瘤学
研 究 方 向	肿瘤化疗与生物免疫治疗
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2018年5月

**Discussion of the Relationship between Obesity and Clinical  
Pathological Characteristics of Differentiated Thyroid Cancer**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Medicine**

By

**Liu Xin-ju**

**(Oncology)**

Dissertation Supervisor: Prof. Lu Ning

May, 2018

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：刘欣菊

时间：2018年5月28日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：刘欣菊

时间：2018年5月28日

导师签名：

刘欣菊

时间：2018年5月28日

## 摘要

**目的：**探讨肥胖与分化型甲状腺癌临床病理特征的关系，明确肥胖对其的影响和意义。

**方法：**回顾性分析新疆军区总医院 2007 年 1 月至 2017 年 10 月间行手术治疗，术后病理明确诊断为 DTC 的 330 例患者的病例资料。以 BMI 中国标准对其肥胖程度进行评估，统计分析不同肥胖程度的 DTC 患者临床病理特征情况和肥胖与 DTC 临床病理特征的关系。结合临床资料进行单因素及多因素 Logistic 回归分析，明确肥胖对 DTC 临床病理特征的影响和意义。

**结果：**

(1) 本研究收集有 335 例 TC，PTC 316 例 (94.33%)、FTC 14 例 (4.18%)、MTC 3 例 (0.90%)、ATC 2 例 (0.60%)。DTC 共 330 例 (98.51%)，其 BMI 为  $24.39 \pm 3.46 \text{Kg/m}^2$ ，年龄为  $43.65 \pm 12.16$  岁，最大瘤灶直径为  $1.57 \pm 1.32 \text{cm}$ ，男性 121 例 (36.67%)，女性 209 例 (63.33%)；小于 45 岁 180 例 (54.55%)，45 岁及以上 150 例 (45.45%)；单灶性肿瘤 234 例 (70.91%)，多灶性肿瘤 96 例 (29.09%)；无淋巴结转移 196 例 (59.39%)，淋巴结转移 134 例 (40.61%)；无远处转移 324 例 (98.18%)，远处转移 6 例 (1.82%)；I 期 259 例 (78.48%)，I 期以上 71 例 (21.52%)。

(2) 330 例 DTC 患者偏瘦 ( $\text{BMI} < 18.5$ ) 10 例 (3.03%)、正常 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ) 141 例 (42.73%)、偏胖 ( $24 \leq \text{BMI} < 28$ ) 128 例 (38.79%)、肥胖 ( $28 \leq \text{BMI} < 30$ ) 31 例 (9.39%)、重度肥胖 ( $30 \leq \text{BMI} < 40$ ) 20 例 (6.06%)。男性相比女性、多灶性肿瘤组相比单灶性肿瘤组、淋巴结转移组相比无淋巴结转移组、TNM 分期 I 期以上组相比 I 期组，超重率增加，差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。而不同病理类型、有无远处转移组间超重率差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

(3) 330 例 DTC 患者正常组 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ) 141 例、超重组 ( $\text{BMI} \geq 24$ ) 179 例。两组性别、瘤灶数量、最大瘤灶直径、淋巴结转移、TNM 分期间有统计学差异，超重组较正常组男性比例大 ( $P < 0.001$ )、更易发生多灶性肿瘤 ( $P=0.048$ ) 且最大瘤灶直径更大 ( $P=0.044$ )、更易发生淋巴结转移 ( $P=0.004$ )、I 期以上比例更高 ( $P=0.014$ )；在年龄、远处转移间无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

(4) 330 例 DTC 患者偏胖组 ( $24 \leq \text{BMI} < 28$ ) 128 例、肥胖组 ( $\text{BMI} \geq 28$ ) 51 例。两组瘤灶数量、淋巴结转移间有统计学差异，肥胖组较偏胖组更易发生多灶性肿瘤 ( $P=0.006$ ) 和淋巴结转移 ( $P=0.044$ )。在性别、年龄、最大瘤灶直径、远处转移、TNM 分期间无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

(5) 超重 DTC 患者中，随肥胖程度的增加，多灶性肿瘤发生率、淋巴结转移率均增加 ( $P$  均  $< 0.05$ )。多因素分析显示肥胖为 DTC 多灶性肿瘤发生 ( $P=0.001$ )、淋巴结转移 ( $P=0.030$ ) 的危险因素。

**结论：**

(1) 本研究中，超重 DTC 患者相比正常 DTC 患者有更高的男性比例、多灶性肿瘤发生率、淋巴结转移率且最大瘤灶直径更大，I 期以上比率更高。肥胖与 DTC 多灶性肿瘤、淋巴结转移等临床病理特征有关。

(2) 超重 DTC 患者中，随肥胖程度增加，多灶性肿瘤发生率和淋巴结转移率增加，肥胖是其多灶性肿瘤发生和淋巴结转移的危险因素。肥胖或 BMI 有助于评估 DTC 多灶性肿瘤发生和淋巴结转移的风险。

**关键词：**分化型甲状腺癌；肥胖；体质指数；临床病理特征；关系

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate and discuss the relationship between obesity and clinical pathological characteristics of differentiated thyroid cancer (DTC), clarify the influence and significance of obesity on the clinical pathological features of DTC.

**Methods:** Review the medical records of 330 patients definitely diagnosed as DTC by pathology with the surgery treatment in Xinjiang Military Region General Hospital between January 2007 and October 2017. With body mass index (BMI) Chinese standard to evaluate the degree of obesity, statistical analyse the clinical pathological features of different obese levels DTC patients, and the relationship between obesity and clinical pathological features of DTC. Combined with clinical data, single factor analysis and multifactor Logistic regression analysis were performed to identify the influence and significance of obesity on the clinical pathological features of DTC.

### Results:

(1) In this study, collected 335 TC, PTC 316 cases (94.33%), FTC 14 cases (4.18%), MTC 3 cases (0.90%), ATC 2 cases (0.60%). DTC 330 cases (98.51%), the BMI was  $24.39 \pm 3.46\text{Kg/m}^2$ , age was  $43.65 \pm 12.16$  years old, maximal tumor diameter was  $1.57 \pm 1.32\text{cm}$ ; 121 cases (36.67%) were men, 209 cases (63.33%) were women; 180 cases (54.55%) less than 45, 45 years old and above 150 cases (45.45%); Unifocal TC 234 cases (70.91%), multifocal TC 96 cases (29.09%); Without lymph node metastasis 196 cases (59.39%), 134 cases (40.61%) with; No distant metastasis 324 cases (98.18%), 6 cases (1.82%) with; TNM stage I period 259 cases (78.48%), more than I period 71 cases (21.52%).

(2) The 330 DTC patients, including underweight (BMI < 18.5) in 10 cases (3.03%), normal ( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ) in 141 cases (42.73%), chubby ( $24 \leq \text{BMI} < 28$ ) in 128 cases (38.79%), obese ( $28 \leq \text{BMI} < 30$ ) in 31 cases (9.39%), severely obese ( $30 \leq \text{BMI} < 40$ ) in 20 cases (6.06%). Men compared with women, multifocal tumor compared with isolated tumor, lymph node metastasis compared with the not, more than I period compared with I period, overweight rate increased obviously; The differences were all statistically significant (all  $P < 0.05$ ). And the differences of the overweight rate in different pathological types and different distant metastasis were not statistically significant (all  $P > 0.05$ ).

(3) In the 330 DTC patients, normal group ( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ) 141 cases, overweight group ( $\text{BMI} \geq 24$ ) 179 cases. Significant differences were seen in gender, number of cancer, maximal tumor diameter, lymph node metastasis and TNM stages between the two groups; Overweight group compared with normal group, showed higher incidences of male ( $P < 0.001$ ), multifocal tumor ( $P = 0.048$ ), lymph node metastasis ( $P = 0.004$ ), I period above ( $P = 0.014$ ), and maximal tumor diameter was greater ( $P = 0.044$ ); But no statistical differences in age, distant metastases (all  $P > 0.05$ ).

(4) In the 330 DTC patients, chubby group ( $24 \leq \text{BMI} < 28$ ) 128 cases, obese group ( $\text{BMI} \geq 28$ ) 51 cases. Significant differences were seen in the number of cancer, lymph node metastasis between the two groups; Obese group compared with chubby group, showed higher incidences of multifocal tumor ( $P = 0.006$ ), lymph node metastasis ( $P = 0.044$ ); No significant differences were seen in gender, age, maximal tumor diameter, distant metastasis, TNM staging between the two groups (all  $P > 0.05$ ).

(5) In the overweight DTC patients, with the increase of obesity degree, the incidences of multifocal tumor, lymph node metastasis increased (all  $P < 0.05$ ). Multiple factors analysis showed that obesity was the risk factor for multifocal tumor occurrence ( $P = 0.001$ ) and lymph node metastasis ( $P = 0.030$ ) of DTC.

**Conclusion:**

(1) In this study, Overweight DTC patients compared with normal DTC patients showed higher incidences of male, multifocal tumor, lymph node metastasis, I period above and maximal tumor diameter was bigger. Obesity was significantly correlated with clinic-pathological features such as multifocal tumor, lymph node metastasis of DTC.

(2) In the overweight DTC patients, with the increase of obesity degree, the incidences of multifocal tumor and lymph node metastasis increased; Obesity was the risk factor of the multifocal tumor occurrence, lymph node metastasis of DTC. obesity or BMI helps to risk assessment of multifocal tumor occurrence and lymph node metastasis in DTC patients.

**Key words:** Differentiated thyroid cancer; Obesity; Body mass index; Clinical pathological features; Relationship

# 目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	II
英文缩略语表.....	V
前 言.....	1
资料与方法.....	3
1 病例资料.....	3
2 研究方法.....	3
3 数据分析.....	4
结 果.....	5
1 不同病理类型甲状腺癌的构成比.....	5
2 分化型甲状腺癌患者不同临床病理因素分组的超重率情况.....	5
2.1 总体情况.....	5
2.2 不同临床病理因素分组间超重率比较.....	6
3 正常组与超重组分化型甲状腺癌临床病理特征比较.....	7
4 正常组、偏胖组、肥胖组分化型甲状腺癌的临床病理特征比较.....	8
5 分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的危险因素分析.....	10
5.1 影响分化型甲状腺癌癌灶数量的单因素分析.....	10
5.2 分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的多因素分析.....	11
6 分化型甲状腺癌淋巴结转移的危险因素分析.....	12
6.1 影响分化型甲状腺癌淋巴结转移的单因素分析.....	12
6.2 分化型甲状腺癌淋巴结转移的多因素分析.....	13
讨 论.....	14
结 论.....	18
参考文献.....	19
综 述.....	22
参考文献.....	26
致 谢.....	29
附 录.....	30
作者简介.....	33
导师评阅表.....	34

## 英文缩略语表

英文缩写	英文全名	中文译名
BMI	body mass index	体质指数
TC	thyroid carcinoma	甲状腺癌
DTC	differentiated thyroid carcinoma	分化型甲状腺癌
PTC	papillary thyroid carcinoma	甲状腺乳头状癌
FTC	follicular thyroid carcinoma	甲状腺滤泡样癌
MTC	medullary thyroid carcinoma	甲状腺髓样癌
ATC	anaplastic thyroid carcinoma	甲状腺未分化癌
FMTc	familial medullary thyroid carcinoma	家族性甲状腺髓样癌
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
TNM	tumor-nodes-metastasis	肿瘤-淋巴结-转移
ASCO	American Society of Clinical Oncology	美国临床肿瘤协会
ER	estrogen receptor	雌激素受体
PR	progesterone receptor	孕激素受体
TSH	thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
IGF-1	insulin-like growth factor-1	胰岛素样生长因子-1
OR	odds ratio	优势比
CI	confidence interval	置信区间

## 前 言

### (Introduction)

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是头颈部和内分泌系统最常见的来源于甲状腺上皮细胞的恶性肿瘤。据统计,近 30 年来,甲状腺癌发病率持续快速增长,引起了人们的广泛关注<sup>[1]</sup>。甲状腺癌好发于女性,约为男性的 3 倍,为女性十种最常见的恶性肿瘤之一,陈万青教授 2016 年 1 月《Cancer Statistic in China, 2015》指出:甲状腺癌发病率呈上升趋势且涨幅显著,其中乳头状癌上升最为明显<sup>[2]</sup>。甲状腺癌发病机制复杂,病理类型较多,包括乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC)、滤泡状癌 (follicular thyroid carcinoma, FTC)、髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC)、未分化癌 (anaplastic thyroid carcinoma, ATC)、低分化癌 (poorly differentiated thyroid carcinoma) 等,其中乳头状癌为主要类型,占总数 79%-94%<sup>[1]</sup>。乳头状癌和滤泡样癌又为分化性甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC)。目前普遍认为甲状腺癌的起病与多种因素有关,主要包括放射线、遗传易感性、癌基因改变、女性激素、饮食因素、甲状腺良性疾病等<sup>[3]</sup>。起初,人们认为甲状腺癌发病率增涨原因可能与早期诊断率提高或是碘摄入量增加等有关,但这都不能完全解释其发病率增长现状。随着社会经济的发展,人们生活水平的提高,生活方式的改变,肥胖患者也不断增加,这对甲状腺癌危险因素的研究方面提供了新的思路。

有调查报告显示 1975 年至 2014 年间,男性肥胖率增加了两倍,女性肥胖率增加了一倍有余,而中国肥胖人口位居世界首位<sup>[4]</sup>。正常男性成人脂肪组织重量占体重的 15%~18%,女性占 20%~25%,逐年龄增长,体脂所占体例相应增加。肥胖是指由于体内脂肪细胞体积和数量增加,脂肪组织分布异常而形成的一种由多种因素相互作用的慢性代谢性疾病<sup>[5]</sup>。世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 将肥胖定义为可能导致健康损害的异常或过多的脂肪堆积。当体脂增加使体重超过标准体重 20% 或 BMI 大于 24kg/m<sup>2</sup> 便称为肥胖症,作为一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,肥胖早在 1948 年就被 WHO 列入疾病分类名单 (ICD 编码 E66),目前在一些发达国家和地区人群中的患病情况已达到流行的程度<sup>[6]</sup>。

肥胖的评估包括体质指数 (body mass index, BMI)、人体测量学、双能 X 线吸收法、超声、CT、红外线感应法等多种方法。体质指数,即身体质量指数,为身体肥胖的测量指数,是国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准,由体重 (Kg) 除以身高的平方 (m<sup>2</sup>) 得出,是世界公认的一种评定肥胖程度的分级方法。BMI 主要用于统计用途,中立而可靠,是与体内脂肪总量密切相关的指标<sup>[7]</sup>。BMI 值原为一种用于公众健康研究的统计工具,经常作为肥胖的替代指标应用于临床流行病学研究,常出现在国内外研究中,已是人们熟知的指标,例如有研究显示过高或过低的 BMI 水平可增

加相关疾病的死亡风险。由于 BMI 简单、实用，可反映全身性超重和肥胖，目前，也已变为一般大众的纤体指标，是人们对自身健康认知与健康管理的熟知且重视的一项关于肥胖的重要指标。

众所周知，肥胖给健康带来严重威胁，甚至肿瘤。大量研究已证明，肥胖是多种恶性肿瘤发生的重要危险因素，并与肿瘤的发生、发展存在关系<sup>[8]</sup>。此外肥胖不仅增加恶性肿瘤发生风险，而且可能加速恶性肿瘤患者的死亡<sup>[9]</sup>。且有大量研究证明脂肪因子、炎症因子、胰岛素抵抗是肥胖与肿瘤发生、发展的关键因素<sup>[10]</sup>。BMI 是最常用评价肥胖的综合指标之一。不少研究提示 BMI 与恶性肿瘤之间存在一定的联系，已发现 BMI 与结肠癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、食管鳞癌和绝经后乳腺癌等恶性肿瘤的发生有关<sup>[11]</sup>。

目前国内有综述报道，国外相关研究大部分支持超重或肥胖可增加甲状腺癌的患病风险<sup>[12]</sup>。比如有研究发现，女性如在成年早期阶段出现超重或肥胖，将有更高的甲状腺癌患病风险<sup>[13]</sup>。且国外有病例对照研究结果显示随着 BMI 增加，甲状腺癌患病风险也将增加。但也有一些流行病学研究结果并不一致，未发现肥胖可增加甲状腺癌患病风险<sup>[14]</sup>。这是否与甲状腺癌患者的性别、年龄、病理类型等临床病理特征因素有关，目前尚不是特别清楚。目前国内虽有大量关于高 BMI 水平与多种肿瘤如消化道肿瘤、乳腺癌、肺癌等相关研究，但其中 BMI 在甲状腺癌中研究相对较少。综上所述，有关肥胖对甲状腺癌和其临床病理特征的影响及评估等作用，仍有待进一步研究。由于肥胖和甲状腺癌的患病率逐年增加，如能进一步明确肥胖是否参与甲状腺癌的发生、发展及其机制，了解肥胖与甲状腺癌临床病理特征关系，将为甲状腺癌的预防和治疗提供更多思路，也为肥胖患者进一步敲响警钟。

## 资料与方法

### (Materials & Methods)

#### 1 病例资料

##### 1.1 病例收集

收集新疆军区总医院 2007 年 1 月至 2017 年 10 月间行甲状腺癌根治术或改良根治术，术后病理明确确诊为分化型甲状腺癌的 330 名患者的病例资料。包括患者性别、年龄、既往史、放射史、家族史、身高、术前体重、病理类型、癌灶数量、最大癌灶直径、淋巴结转移及远处转移情况、TNM 分期等。

肿瘤分期根据美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer, AJCC）甲状腺癌 TNM 分期标准（2010 年第七版）（见附录）。是否肥胖及肥胖程度，根据世界卫生组织（World Health Organization, WHO）BMI 中国标准进行评估（见附录）。

##### 1.2 病例纳入与病例排除标准

###### 1.2.1 病例纳入标准：

- 1) 经过病理组织学或细胞学证实确诊为分化型甲状腺癌者；
- 2) 经合理甲状腺癌切除术治疗及术后辅助治疗；
- 3) 具有完整可靠的临床资料者；
- 4) 术前甲状腺功能正常者。

###### 1.2.2 病例排除标准：

- 1) 未经病理组织学或细胞学证实确诊为分化型甲状腺癌者；
- 2) 临床资料不全患者；
- 3) 有放射史、甲状腺良性疾病史、家族史等患者；
- 4) 术前甲功异常者；
- 5) BMI 不适用人群者；
- 6) 有改变自身 BMI 值意识和行动患者；
- 7) 有服用致肥胖或影响消化吸收等药物者；
- 8) 伴有其他严重疾病及外伤者；
- 9) 甲状腺癌病理类型合并多种类型者；
- 10) 伴有其他部位原发肿瘤者。

#### 2 研究方法

##### 2.1 治疗方案

分化型甲状腺癌患者经合理甲状腺癌根治术或改良根治术治疗，术后合理辅助治疗（如定期监测甲状腺功能，经医师指导合理补充左甲状腺素钠片；根据患者情况经医师建议合理  $^{131}\text{I}$  治疗等）；

## 2.2 临床指标的检测及分组

术前均有监测患者的甲状腺功能，并于入院时由护理人员正规测量患者的身高和体重。以患者的身高和术前体重，计算患者体质指数（BMI）=体重（Kg）除以身高的平方（m<sup>2</sup>），单位 kg/m<sup>2</sup>。根据 BMI 中国标准对患者是否肥胖及肥胖程度进行评估和分组：偏瘦（BMI<18.5），正常（18.5≤BMI<24），超重（BMI≥24），偏胖（24≤BMI<28），肥胖（28≤BMI<30），重度肥胖（30≤BMI<40），极重度肥胖（BMI≥40）。

将 BMI 正常（18.5≤BMI<24）者分为正常组，认为这组患者正常，无肥胖。

将 BMI 超重（BMI≥24）者分为超重组，认为这组患者脂肪已超标，已出现肥胖，BMI>24 便可称为“肥胖症”，且随着 BMI 值的增加，肥胖程度增加。

将 BMI 偏胖（24≤BMI<28）者分为偏胖组，认为患者脂肪轻度超标，轻度肥胖。

将 BMI 肥胖及以上（BMI≥28）者分为肥胖组，认为这组患者脂肪超标，肥胖，肥胖程度高于偏胖组。

## 3 数据分析

统计学方法应用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$  检验或是秩和检验，定量资料采用  $t$  检验或是秩和检验；多因素分析采用 Logistic 回归分析；以  $P<0.05$  认为差异有统计学意义。

### 3.1 分析不同病理类型甲状腺癌的构成比

计数资料以数量，百分率（ $n, \%$ ）表示。

### 3.2 分析分化型甲状腺癌的不同临床病理因素分组间的超重率

计数资料以数量（ $n$ ）表示；超重率以百分率（ $\%$ ）表示，两独立样本计量资料等级变量间比较采用非参数秩和检验。

### 3.3 比较正常组和超重组分化型甲状腺癌的临床病理特征

计数资料以数量，百分率（ $n, \%$ ）表示，两独立样本计数资料比较采用 $\chi^2$  检验。

计量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两独立样本计量资料比较正态方差齐采用两独立样本  $t$  检验，正态方差不齐采用  $t'$  检验，不符合正态采用非参数秩和检验。

### 3.4 比较正常组、偏胖组、肥胖组分化型甲状腺癌的临床病理特征

计数资料以数量，百分率（ $n, \%$ ）表示，两独立样本计数资料比较采用 $\chi^2$  检验。

计量资料以均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，两独立样本计量资料比较正态方差齐采用两独立样本  $t$  检验，正态方差不齐采用  $t'$  检验，不符合正态采用非参数秩和检验。

### 3.5 分化型甲状腺癌患者多灶性肿瘤发生的危险因素分析

单因素分析计数资料采用 $\chi^2$  检验（同上），计量资料采用  $t$  检验（同上）。

多因素分析采用 Logistic 回归分析。

### 3.6 分化型甲状腺癌患者淋巴结转移的危险因素分析

单因素分析计数资料采用 $\chi^2$  检验（同上），计量资料采用  $t$  检验（同上）。

多因素分析采用 Logistic 回归分析。

## 结果

### (Results)

#### 1 不同病理类型甲状腺癌的构成比

收集分化型甲状腺癌的同时也收集到其他病理类型的甲状腺癌，共有335例甲状腺癌患者，其中乳头状癌316例（94.33%）、滤泡样癌14例（4.18%）、髓样癌3例（0.90%）、未分化2例（0.60%），主要为分化型甲状腺癌，约占总数的98.51%。详见图1。

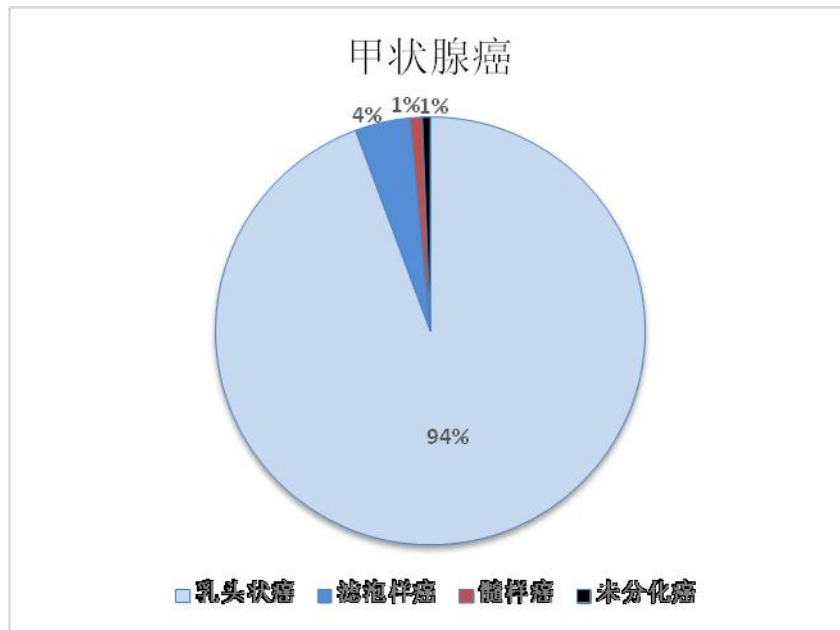


图1 本研究不同病理类型甲状腺癌组成情况

FIG. 1 the composition of thyroid carcinoma in different pathological types

#### 2 分化型甲状腺癌患者不同临床病理因素分组的超重率情况

##### 2.1 总体情况

所收集的330例分化型甲状腺癌患者，平均术前BMI值为 $24.39 \pm 3.46 \text{Kg/m}^2$ ，平均年龄为 $43.65 \pm 12.16$ 岁，平均最大瘤灶直径为 $1.57 \pm 1.32 \text{cm}$ ，其中男性121例（36.67%），女性209例（63.33%）；小于45岁180例（54.55%），45岁及以上150例（45.45%）；孤立性肿瘤234例（70.91%），多灶性肿瘤96例（29.09%）；无淋巴结转移196例（59.39%），有淋巴结转移134例（40.61%）；无远处转移324例（98.18%），有远处转移6例（1.82%）；TNM分期I期259例（78.48%），I期以上71例（21.52%）。

330例DTC患者，根据BMI中国标准评估：偏瘦（ $\text{BMI} < 18.5$ ）10例（3.03%）、正常（ $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ）141例（42.73%）、超重（ $\text{BMI} \geq 24$ ）179例（54.24%）、偏胖（ $24 \leq \text{BMI} < 28$ ）128例（38.79%）、肥胖（ $28 \leq \text{BMI} < 30$ ）31例（9.39%）、重度肥胖（ $30 \leq \text{BMI} < 40$ ）20例（6.06%），无极重度肥胖者。

## 2.2 不同临床病理因素分组间超重率比较

将 330 例 DTC 患者根据不同临床病理因素进行分组, 计算各组患者的超重率, 超重率为该组人群的 BMI 超重人群除以该组总人数。

比较不同临床病理因素分组间的超重率, 经非参数秩和检验结果显示, 男性相比女性、多灶性肿瘤组相比单灶性肿瘤组、淋巴结转移组相比无淋巴结转移组、TNM 分期 I 期以上组相比 I 期组, 超重率均明显增加, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。而不同年龄、病理类型、远处转移情况的 DTC 患者的超重率差异均无统计学意义 ( $P$  均  $>0.05$ )。详见表 1。

表 1 分化型甲状腺癌不同临床病理因素分组的超重率比较

Table 1 Overweight rate comparison of DTC patients with different clinical pathological factors group

分组	n	BMI 水平					超重率	Z	P
		偏瘦 (n=10)	正常 (n=141)	偏胖 (n=128)	肥胖 (n=31)	重度肥胖 (n=20)			
性别									
男	121	1	34	60	16	10	71.07%	-4.627	<0.001**
女	209	9	107	68	15	10	44.50%		
年龄 (岁)									
<45	180	8	81	62	16	13	50.56%	-1.170	0.242
≥45	150	2	60	66	15	7	58.67%		
病理类型									
PTC	316	8	136	122	31	19	54.43%	-0.886	0.376
FTC	14	2	5	6	0	1	50.00%		
癌灶数量									
单灶	234	7	108	93	19	7	50.85%	-2.805	0.005**
多灶	96	3	33	35	12	13	62.50%		
淋巴结转移									
无	196	4	97	74	15	6	48.50%	-2.864	0.004**
有	134	6	44	54	16	14	62.69%		
远处转移									
无	324	8	139	126	31	20	54.63%	-1.809	0.070
有	6	2	2	2	0	0	33.33%		
TNM 分期									
I	259	7	120	98	20	14	50.97%	-2.419	0.016*
> I	71	3	21	30	11	6	66.20%		

注: 超重率=超重人数/该组总人数。PTC: 乳头状甲状腺癌、FTC: 滤泡状甲状腺癌。多灶性甲状腺肿瘤定义为单侧或双侧腺体内存在 2 个或 2 个以上癌灶者。采用 Z 检验; \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ 。

### 3 正常组与超重组分化型甲状腺癌临床病理特征比较

对比正常组 ( $18.5 \leq \text{BMI} < 24$ ) 与超重组 ( $\text{BMI} \geq 24$ ) 分化型甲状腺癌的临床病理特征。经  $\chi^2$  检验或是  $t$  检验统计分析结果显示, 两组间性别、癌灶数量、最大癌灶直径、淋巴结转移、TNM 分期的差异均有统计学意义, 超重组较正常组分化型甲状腺癌患者男性比例大 ( $P < 0.001$ )、更易发生多灶性肿瘤 ( $P = 0.048$ ) 且最大癌灶直径更大 ( $P = 0.044$ )、更易发生淋巴结转移 ( $P = 0.004$ )、I 期以上比率更高 ( $P = 0.014$ ); 但在年龄、远处转移情况间无统计学差异 ( $P$  均  $> 0.05$ )。详见表 2。

表 2 正常组与超重组分化型甲状腺癌患者临床病理特征比较

Table 2 Comparison of the clinic-pathological features between normal group and overweight group

临床病理因素	<i>n</i>	正常组 ( <i>n</i> =141)	超重组 ( <i>n</i> =179)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别[ <i>n</i> (%) ]					
男	120	34 (24.11)	86 (48.04)	19.273	<0.001**
女	200	107 (75.89)	93 (51.96)		
年龄[岁, <i>n</i> (%) ]					
<45	172	81 (57.45)	91 (50.84)	1.386	0.239
$\geq 45$	148	60 (42.55)	88 (49.16)		
病理类型					
PTC	308	136 (96.45)	172 (96.09)	0.029	0.865
FTC	12	5 (3.55)	7 (3.91)		
癌灶数量[ <i>n</i> (%) ]					
单灶	227	108 (76.60)	119 (66.48)	3.914	0.048*
多灶	93	33 (23.40)	60 (33.52)		
最大癌灶平均直径 ( <i>cm</i> , $\bar{x} \pm s$ )		1.421 $\pm$ 1.1760	1.715 $\pm$ 1.3742	-2.021	0.044*
淋巴结转移[ <i>n</i> (%) ]					
无	192	97 (68.79)	95 (53.07)	8.123	0.004**
有	128	44 (31.21)	84 (46.93)		
远处转移[ <i>n</i> (%) ]					
无	316	139 (98.58)	177 (98.88)	0.000 $\Delta$	1.000 $\Delta$
有	4	2 (1.42)	2 (1.12)		
TNM 分期[ <i>n</i> (%) ]					
I	252	120 (85.11)	132 (73.74)	6.086	0.014*
> I	68	21 (14.89)	47 (26.26)		

注: 计数资料 (*n*, %) 表示, 采用  $\chi^2$  检验;  $\Delta$  理论频数  $1.76 < 5$ , 选校正  $\chi^2$  值。计量资料 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用  $t$  检验。

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

#### 4 正常组、偏胖组、肥胖组分化型甲状腺癌的临床病理特征比较

根据中国 BMI 标准将超重组进一步分为偏胖组 ( $24 \leq \text{BMI} < 28$ )、肥胖组 ( $\text{BMI} \geq 28$ )。对正常组、偏胖组、肥胖组三组分化型甲状腺癌临床病理特征进行两两对比。详见表 3。

表 3 正常组、偏胖组、肥胖组分化型甲状腺癌患者临床病理特征

Table 3 The clinicaopathologic features in normal group, chubby group, obese group DTC patients

临床病理因素	<i>n</i>	正常组 ( <i>n</i> =141)	偏胖组 ( <i>n</i> =128)	肥胖组 ( <i>n</i> =51)
性别[ <i>n</i> (%) ]				
男	120	34 (24.11)	60 (46.88)	26 (50.98)
女	200	107 (75.89)	68 (53.12)	25 (49.02)
年龄[ <i>y</i> , <i>n</i> (%) ]				
<45	172	81 (57.45)	62 (48.44)	29 (56.86)
≥45	148	60 (42.55)	66 (51.56)	22 (43.14)
病理类型[ <i>n</i> (%) ]				
PTC	308	136 (96.45)	122 (95.31)	50 (98.04)
FTC	12	5 (3.55)	6 (4.69)	1 (1.96)
癌灶数量[ <i>n</i> (%) ]				
单灶	227	108 (76.60)	93 (72.66)	26 (50.98)
多灶	93	33 (23.40)	35 (27.34)	25 (49.02)
最大癌灶平均直径 ( <i>cm</i> , $\bar{x} \pm s$ )		1.421±1.1760	1.741±1.4935	1.651±1.0254
淋巴转移[ <i>n</i> (%) ]				
无	192	97 (68.79)	74 (57.81)	21 (41.18)
有	128	44 (31.21)	54 (42.19)	30 (58.82)
远处转移[ <i>n</i> (%) ]				
无	316	139 (98.58)	126 (98.44)	51 (100.00)
有	4	2 (1.42)	2 (1.56)	0 (0.00)
TNM[ <i>n</i> (%) ]				
I	252	120 (85.11)	98 (76.56)	34 (66.67)
> I	68	21 (14.89)	30 (23.44)	17 (33.33)

经 $\chi^2$  检验或是  $t$  检验统计分析结果显示:

正常组与偏胖组在性别间有统计学差异。偏胖组较正常组分化型甲状腺癌患者男性比例更大 ( $P<0.001$ )。

正常组与肥胖组在性别、癌灶数量、淋巴结转移、TNM 分期间有统计学差异。肥胖组较正常组分化型甲状腺癌患者男性比例大 ( $P<0.001$ )、更易发生多灶性肿瘤 ( $P=0.001$ ) 和淋巴结转移 ( $P=0.001$ )、I 期以上比率更高 ( $P=0.005$ )。

偏胖组与肥胖组在癌灶数量间有统计学差异,肥胖组较偏胖组分化型甲状腺癌患者更易发生多灶性肿瘤 ( $P=0.006$ )。

结合上述所有结果,进一步发现,肥胖与 DTC 多灶性肿瘤发生、淋巴结转移很有关联。且在超重的 DTC 患者中,随着肥胖程度增加,分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生率、淋巴结转移率均增加 ( $P$  均  $<0.05$ )。详见表 4。

表 4 正常组、偏胖组、肥胖组分化型甲状腺癌临床病理特征两两比较

Table 4 Comparison of the clinic-pathological features in normal group, chubby group, obese group

临床病理因素	正常组比偏胖组		正常组比肥胖组		偏胖组比肥胖组	
	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
性别	15.290	$<0.001^{**\star}$	12.583	$<0.001^{**\star}$	0.246	0.620
年龄	2.187	0.139	0.005	0.942	1.036	0.309
病理类型	0.223	0.637	0.311	0.577	0.178 $^{\Delta}$	0.673 $^{\Delta}$
癌灶数量	0.551	0.458	11.656	0.001 $^{**\star}$	7.689	0.006 $^{**\star}$
最大癌灶平均直径	3.962	0.048 $^*$	1.235	0.219	0.393	0.695
淋巴结转移	3.494	0.062	12.060	0.001 $^{**\star}$	4.053	0.044 $^*$
远处转移	0.000 $^{\Delta}$	1.000 $^{\Delta}$	0.731 $^{\square}$	0.395 $^{\square}$	0.012 $^{\square}$	0.912 $^{\square}$
TNM 分期	3.188	0.074	8.022	0.005 $^{**\star}$	1.844	0.174

注: 计数资料 ( $n, \%$ ),  $\chi^2$  检验; 计量资料 ( $\bar{x}\pm s$ ),  $t$  检验。 $\Delta$  理论频数  $<5$ , 选校正 $\chi^2$  值;  $\square T<1$ , 结果无意义。 $\star$ BONFERRONI 校正 结果有意义。 $^* P<0.05$ ,  $^{**} P<0.01$ 。

## 5 分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的危险因素分析

### 5.1 影响分化型甲状腺癌癌灶数量的单因素分析

通过对几种可能影响分化型甲状腺癌癌灶数量的因素采用 $\chi^2$ 检验或是 $t$ 检验进行单因素分析。结果显示,最大癌灶直径( $P=0.010$ )、肥胖( $P=0.001$ )对DTC癌灶数量有影响,差异具有统计学意义。而患者的性别( $P=0.775$ )、年龄( $P=0.461$ )、肿瘤的病理类型( $P=0.107$ )等因素对DTC癌灶数量无明显影响。详见表5。

表5 DTC多灶性肿瘤发生的单因素分析  
Table 5 Single factor analysis of DTC multifocal tumor occurrence

临床病理因素	<i>n</i>	单灶 DTC 组 ( <i>n</i> =227)	多灶 DTC 组 ( <i>n</i> =93)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别[ <i>n</i> (%) ]					
男	120	84 (37.00)	36 (38.71)	0.082	0.775
女	200	143 (63.00)	57 (61.29)		
年龄[岁, <i>n</i> (%) ]					
<45	172	125 (55.07)	47 (50.54)	0.544	0.461
≥45	148	102 (44.93)	46 (49.46)		
病理类型					
PTC	308	216 (95.15)	92 (98.92)	1.659 <sup>△</sup>	0.198 <sup>△</sup>
FTC	12	11 (4.85)	1 (1.08)		
最大癌灶平均直径 ( <i>cm</i> , $\bar{x} \pm s$ )		1.467±1.2163	1.875±1.4416	-2.580	0.010*
BMI 水平					
正常	141	108 (47.58)	33 (35.48)	3.914	0.048*
偏胖	128	93 (40.97)	35 (37.63)	0.306	0.580
肥胖及以上	51	26 (11.45)	25 (26.88)	11.712	0.001**

注: 计数资料 (*n*, %),  $\chi^2$  检验; <sup>△</sup> 理论频数  $3.49 < 5$ , 选校正 $\chi^2$  值。计量资料 ( $\bar{x} \pm s$ ),  $t$  检验。

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

## 5.2 分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的多因素分析

进一步行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在本研究中, 经变量筛选后危险因素有: 肥胖 ( $P=0.001$ , OR: 3.042, 95% CI: 1.544-5.944)、最大癌灶直径 ( $P=0.015$ , OR: 1.254, 95% CI: 1.044-1.505), 且 OR 值均  $>1$ , 肥胖及最大癌灶直径是分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的危险因素, 提示肥胖和癌灶直径大的分化型甲状腺癌患者肿瘤易成多灶性。详见表 6、表 7。

表 6 DTC 多灶性肿瘤发生的可能影响因素赋值表  
Table 6 Factors may effect DTC multifocal tumor occurrence assignment table

因素	变量	赋值说明
最大癌灶直径	X1	连续变量
肥胖程度	X2	正常=0, 偏胖=1, 肥胖及以上=2
癌灶数量	Y	单灶=0, 多灶=1

表 7 DTC 多灶性肿瘤发生的多因素 Logistic 回归分析结果表  
Table 7 Multiple factors Logistic regression analysis result table of DTC multifocal tumor occurrence

变量	B	标准误	Wals	df	P 值	OR	EXP(B) 的 95% C.I	
							下限	上限
正常			11.216	2	0.004			
偏胖	0.132	0.286	0.213	1	0.645	1.141	0.652	1.997
肥胖及以上	1.113	0.346	10.342	1	0.001**	3.042	1.544	5.994
最大癌灶直径	0.226	0.093	5.877	1	0.015*	1.254	1.044	1.505
常量	-1.525	0.248	37.743	1	0.000	0.218		

注: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

## 6 分化型甲状腺癌淋巴结转移的危险因素分析

### 6.1 影响分化型甲状腺癌淋巴结转移的单因素分析

通过对几种可能影响分化型甲状腺癌淋巴结转移的因素采用 $\chi^2$ 检验或是 $t$ 检验进行单因素分析,可以看出,患者的性别( $P<0.001$ )、年龄( $P=0.005$ )、肿瘤的病理类型( $P=0.047$ )、最大癌灶直径( $P<0.001$ )、癌灶数量( $P<0.001$ )、肥胖( $P=0.003$ )均对 DTC 淋巴结转移有影响,差异具有统计学意义。详见表 8。

表 8 DTC 淋巴结转移单因素分析  
Table 8 Single factor analysis of DTC lymph node metastasis

临床病理因素	<i>n</i>	无淋巴结转移组 ( <i>n</i> =192)	淋巴结转移组 ( <i>n</i> =128)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
性别[ <i>n</i> (%) ]					
男	120	57 (29.69)	63 (49.22)	12.500	<0.001**
女	200	135 (70.31)	65 (50.78)		
年龄[岁, <i>n</i> (%) ]					
<45	172	91 (47.40)	81 (63.28)	7.796	0.005**
≥45	148	101 (52.60)	47 (36.72)		
病理类型					
PTC	308	181 (94.27)	127 (99.22)	3.929 <sup>△</sup>	0.047 <sup>△*</sup>
FTC	12	11 (5.73)	1 (0.78)		
最大癌灶平均直径 ( <i>cm</i> , $\bar{x}\pm s$ )					
		1.272±1.1952	2.056±1.3056	-5.542	<0.001**
癌灶数量					
单灶	227	154 (80.21)	73 (57.03)	20.011	<0.001**
多灶	93	38 (19.79)	55 (42.97)		
BMI 水平					
正常	141	97 (50.52)	44 (34.37)	8.123	0.004*
肥胖	128	74 (38.54)	54 (42.19)	0.425	0.514
肥胖及以上	51	21 (10.94)	30 (23.44)	8.957	0.003**

注: 计数资料 (*n*, %),  $\chi^2$  检验;  $\Delta$  理论频数  $4.8 < 5$ , 选用校正 $\chi^2$  值。计量资料 ( $\bar{x}\pm s$ ),  $t$  检验。

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

## 6.2 分化型甲状腺癌淋巴结转移的多因素分析

行多因素 Logistic 回归分析结果显示, 在本研究中, 经变量筛选后危险因素有: 肥胖 ( $P=0.030$ , OR: 2.284, 95% CI: 1.081-4.823)、最大癌灶直径 ( $P<0.001$ , OR: 1.977, 95% CI: 1.531-2.553)、癌灶数量 ( $P=0.017$ , OR: 1.626, 95% CI: 1.091-2.425), 男性 ( $P=0.018$ , OR: 1.910, 95% CI: 1.117-3.266), 且 OR 值均 $>1$ , 提示肥胖、最大癌灶直径、多灶性肿瘤、男性是分化型甲状腺癌淋巴结转移的危险因素, 而患者的年龄、肿瘤的病理类型虽对分化型甲状腺癌淋巴结转移有影响, 但并非其危险因素。详见表 9、表 10。

表 9 DTC 淋巴结转移可能影响因素赋值表

Table 9 Factors may effect DTC lymph node metastasis assignment table

因素	变量	赋值说明
性别	X1	女=0, 男=1
年龄(岁)	X2	连续变量
病理类型	X3	乳头状癌=0, 滤泡状癌=1
最大癌灶直径	X4	连续变量
癌灶数量	X6	单灶=0, 多灶=1
肥胖程度	X5	正常=0, 偏胖=1, 肥胖及以上=2
淋巴结转移	Y	无=0, 淋巴结转移=1

表 10 DTC 淋巴结转移多因素 Logistic 回归分析结果表

Table 10 Multiple factors Logistic regression analysis result table of DTC lymph node metastasis

变量	B	标准误	Wals	df	P 值	OR	EXP(B) 的 95% C.I	
							下限	上限
性别(1)	0.647	0.274	5.589	1	0.018*	1.910	1.117	3.266
年龄(岁)	-0.020	0.011	2.990	1	0.084	0.980	0.958	1.003
病理类型(1)	-3.838	1.275	9.059	1	0.003*	0.022	0.002	0.262
最大癌灶直径	0.682	0.131	27.267	1	$<0.001^{**}$	1.977	1.531	2.553
癌灶数量(1)	0.486	0.204	5.690	1	0.017*	1.626	1.091	2.425
正常			4.688	2	0.096			
偏胖	0.260	0.294	0.783	1	0.376	1.297	0.729	2.310
肥胖及以上	0.826	0.381	4.688	1	0.030*	2.284	1.081	4.823
常量	-1.701	0.607	7.847	1	0.005	0.183		

注: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ 。

## 讨 论

### (Discussions)

甲状腺癌发病机制复杂且病理类型较多，是头颈部和内分泌系统最常见的恶性肿瘤。据统计，近年来其发病率持续增涨，其中乳头状癌比例从 70% 增加至大约 90%<sup>[2]</sup>。研究已证明，甲状腺癌的危险因素与放射性、遗传易感性、癌基因改变、女性激素、饮食因素和甲状腺良性疾病等有关<sup>[3]</sup>。如有研究发现甲状腺组织中存在雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 及孕激素受体 (progesterone receptor, PR)，且分化型甲状腺癌中 ER、PR 的阳性表达率高于正常甲状腺组织和良性甲状腺病变<sup>[15]</sup>。很多研究也表明暴露于 X 射线和 $\gamma$ 射线，乳头状癌和滤泡样甲状腺癌的发病率升高<sup>[16]</sup>。大约有 20% 的髓样癌属于家族性甲状腺髓样癌 (familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)，一小部分的乳头状和滤泡性甲状腺癌也有家族遗传性。甲状腺乳头状癌有特征性的 *RET* 和 *TRK* 重排，甲状腺滤泡性癌中常伴有 *RAS* 基因突变和 *PAX8-PPAR $\gamma$*  基因重排。大部分遗传性甲状腺髓样癌患者具有 *RET* 原癌基因的突变<sup>[17]</sup>，未分化癌中最常见 *TP53* 突变。甲状腺癌的两种主要类型 (乳头状和滤泡性) 可能分别与高碘和缺碘饮食有关。而甲状腺的一些良性增生性疾病，如结节性甲状腺肿和甲状腺腺瘤可恶变为癌。

甲状腺癌的患病率逐年增加且升高显著，给人们的健康带来严重危害和经济负担。尽管得益于超声技术的进步，微小甲状腺癌在早期即可被检出，但仍无法完全解释甲状腺癌逐渐增加的患病率<sup>[12]</sup>。滕卫平指出，国际主流观点是可能与碘摄入量增加有关。此后，国家有关部门颁布了新的食盐加碘国家标准，但甲癌患病率仍持续增加。有学者指出：甲状腺癌发病率上升，不是补碘惹的祸<sup>[18]</sup>。改革开放以来，社会经济飞速发展，人们生活水平不断提高，生活方式逐渐改变，肥胖人口数量也不断增加。肥胖已成为不容忽视的健康问题。随着对甲状腺癌的各项研究，肥胖逐渐走入人们的研究视野并得到医生、研究人员乃至普通大众的重视。

大量研究已证明，肥胖是许多疾病的危险因素，如脂代谢异常、糖尿病、心血管疾病、睡眠呼吸暂停综合症、肥胖性相关肿瘤等，严重威胁人们健康。肥胖不仅是多种恶性肿瘤发生的重要危险因素，也与肿瘤的发生、发展存在关系<sup>[8]</sup>。此外肥胖不仅增加恶性肿瘤发生风险，而且可能加速恶性肿瘤患者的死亡<sup>[9]</sup>。且有大量研究证明脂肪因子、炎症因子、胰岛素抵抗是肥胖与肿瘤发生、发展的关键因素<sup>[10]</sup>。BMI 是最常用评价肥胖的综合指标之一。不少研究提示 BMI 与恶性肿瘤之间存在一定的联系，目前已发现 BMI 与结肠癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、食管鳞癌和绝经后乳腺癌等恶性肿瘤的发生有关<sup>[11]</sup>。但 BMI 与恶性肿瘤发病风险的相关性因肿瘤不同而存在差异<sup>[19]</sup>。

目前国内有综述报道，国外相关研究大部分支持超重或肥胖可增加甲状腺癌的患病风险<sup>[12]</sup>。如女性在成年早期阶段出现超重或肥胖，将有更高的甲状腺癌患病风险<sup>[13]</sup>。国

外有病例对照研究结果显示 BMI 每增加  $5\text{kg}/\text{m}^2$ ，甲状腺癌患病风险将增加 1.07 倍<sup>[20]</sup>。并且有研究显示肥胖是甲状腺癌的独立危险因素<sup>[21]</sup>。但也有一些流行病学研究结果并不一致，未发现肥胖可增加甲状腺癌患病风险<sup>[14]</sup>。这是否与甲状腺癌患者的性别、年龄、病理类型等临床病理因素有关，目前尚不是特别明确。

本研究通过排除有放射史、良性甲状腺疾病史、家族史，最大可能地排除放射、良性甲状腺疾病、遗传等因素干扰，共收集了 335 例甲状腺癌患者的病例资料。其中 DTC 共 330 例，占总数 98% 以上，PTC 316 例，达总数 94.33%，FTC 14 例，约 4.18%。MTC、ATC 极少，共 5 例。这和不同病理类型的甲状腺癌的发病率有关，与陈万青教授相关报道也较一致<sup>[2]</sup>。本文通过对本研究入组的 330 例 DTC 患者进行回顾性病例分析，以 BMI 中国标准对 330 例 DTC 患者是否肥胖和肥胖程度进行评估，以临床病理因素如性别、年龄、肿瘤病理类型，癌灶数量、淋巴结转移情况、远处转移情况、TNM 分期进行分组，发现男性、多灶性、有淋巴结转移以及 I 期以上的 DTC 患者相比与其各自对照组的超重率明显增高，差异均有统计学意义（ $P$  均  $<0.05$ ）。考虑肥胖与男性、多灶性、有淋巴结转移以及 I 期以上的 DTC 更有关。但肥胖与远处转移 DTC 患者无关，PTC、FTC 患者间超重率差异无统计学意义（ $P$  均  $>0.05$ ）。

进一步比较超重和 BMI 正常的 DTC 患者的临床病理特征，经统计分析，发现超重组 DTC 患者较正常组 DTC 患者男性比例大、肿瘤癌灶数量更多且最大癌灶直径更大、更易发生淋巴结转移、I 期以上比率更高，差异均有统计学意义（ $P$  均  $<0.05$ ）；但在年龄、远处转移情况间无统计学差异（ $P$  均  $>0.05$ ）。将超重组根据中国 BMI 标准又分为偏胖组（ $24 \leq \text{BMI} < 28$ ）、肥胖组（ $\text{BMI} \geq 28$ ）。对比肥胖组、偏胖组 DTC 临床病理特征，发现肥胖组 DTC 患者较偏胖组 DTC 患者，更易发生多灶性肿瘤和淋巴结转移（ $P$  均  $<0.05$ ）。两组间性别、年龄、最大癌灶直径、远处转移、TNM 分期的差异均无统计学差异（ $P$  均  $>0.05$ ）。提示随着肥胖程度增加，DTC 多灶性肿瘤发生率、淋巴结转移率均增加（ $P$  均  $<0.05$ ）。

对影响 DTC 多灶性肿瘤发生及淋巴结转移可能的因素进一步行多因素 Logistic 回归分析，结果显示，在本研究中，肥胖和最大癌灶直径均是 DTC 多灶性肿瘤发生的危险因素（ $P$  均  $<0.05$ ），提示肥胖和癌灶直径大的 DTC 患者肿瘤易成多灶性。最大癌灶直径、癌灶数量、肥胖是 DTC 淋巴结转移的危险因素（ $P$  均  $<0.05$ ），提示肥胖、癌灶直径大以及癌灶数量多的 DTC 患者易发生淋巴结转移；同时也发现在本研究中，男性也是 DTC 淋巴结转移的危险因素（ $P < 0.05$ ）。而年龄、肿瘤病理类型虽对 DTC 淋巴结转移有影响，但并非其危险因素（ $P$  均大于 0.05）。

关于性别，2013 年韩国学者对甲状腺功能正常的 15068 名受试对象进行甲状腺彩超发现，肥胖仅与女性甲状腺癌风险显著相关<sup>[22]</sup>。但一项对 484326 名美国人随访 8 年的前瞻性研究发现，BMI 与男性甲状腺癌的患病率呈正相关，女性却无此现象<sup>[23]</sup>。本研究结果显示男性较女性 DTC 超重率增高，且超重组男性比率明显高于正常组，多因素分

析还提示男性可能是 DTC 淋巴结转移的危险因素。考虑肥胖与男性分化型甲状腺癌更相关,与后者较一致。这不排除和肥胖的流行病学特点有关,因有报道显示 1975 年至 2014 年间,女性肥胖率增加了一倍多,而男性肥胖率却增加了两倍<sup>[4]</sup>。此外,相比报道的女性甲癌发病率为男性的 3 倍,本样本中男性比率相对较多,当然这与本研究样本量较小有关,但不能排除是否为男性甲状腺癌发病率增涨更快所致。而男性甲状腺癌发病率增速大也不能排除与男性肥胖率增涨更大有关。

年龄分界在 AJCC 甲状腺癌 TNM 分期占重要地位,诊断年龄是甲状腺癌预后的独立危险因素,与预后息息相关,45 岁及以上往往有更高的 TNM 分期。本研究中小于 45 岁患者偏多,以 AJCC 甲状腺癌 TNM 分期标准第七版中年龄分界 45 岁分组,未发现肥胖与分化型甲状腺癌年龄有关联。甲状腺癌的发病年龄相对年轻,发病率随年龄的增长而上升<sup>[1]</sup>。但有研究显示甲状腺癌发病高危年龄组已逐渐集中于 45~64 岁<sup>[24]</sup>。

甲状腺癌的病理类型较多,不同病理类型的甲状腺癌发病率差异很大,大部分为乳头状癌,占 90%以上,其次为滤泡样癌,髓样癌、未分化癌等极少。研究中共收集有 335 例甲状腺癌患者,主要为 DTC,由于不同类型的肿瘤在临床表现、治疗方法及预后等方面差异较大,为排除干扰,未将髓样癌、未分化癌共 5 例纳入分析。经统计分析后发现肥胖在 PTC、FTC 之间无统计学差异。不排除和病例样本量差异较大有关,考虑主要与滤泡样癌发病率较乳头癌低,或是和本研究样本量较少有关。已有研究发现 BMI 与乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌患病风险呈正相关,但甲状腺髓样癌患病风险却与之呈负相关<sup>[25]</sup>。美国一项前瞻性研究结果也支持体重指数与 PTC、FTC 间的相关性,而由于未分化型甲状腺癌例数有限,故未能发现两者间的相关性<sup>[23]</sup>。本研究中,髓样癌、未分化癌数量极少,未能进一步分析。目前仍需更多相关方面的研究进一步明确。

多灶性甲状腺肿瘤定义为单侧或双侧腺体内存在 2 个或 2 个以上癌灶者<sup>[26]</sup>。本研究中多灶性 DTC 患者超重率较单灶性 DTC 患者明显增高,超重的 DTC 患者较 BMI 正常的 DTC 患者易于出现多灶性肿瘤,且随着肥胖程度增加,多灶性肿瘤发生率增加,多因素分析显示肥胖和最大癌灶直径均是分化型甲状腺癌多灶性肿瘤发生的危险因素。而有研究发现:多灶性 PTC 较单灶性 PTC 侵袭性强,更易发生转移、浸润,并建议多灶性甲状腺癌行全甲状腺切除加中央区淋巴结清扫是安全、必要的<sup>[27]</sup>。

肿瘤最大直径是 TNM 分期的重要指标,癌灶直径越大往往易于转移、浸润, TNM 分期也越高。本研究中超重的 DTC 患者最大癌灶直径较 BMI 正常的 DTC 患者大,在本研究中也证实了最大癌灶直径是 DTC 患者淋巴结转移的危险因素,同时也发现它也是 DTC 患者肿瘤多灶性发生的危险因素。同样有研究<sup>[26]</sup>也发现最大肿瘤直径是中央区淋巴结转移的独立危险因素。

本研究中淋巴结转移的 DTC 患者超重率较无淋巴结转移的 DTC 患者明显增加。超重的 DTC 患者较 BMI 正常的 DTC 患者更易发生淋巴结转移,且随着肥胖程度的增加,淋巴结转移率增加。多因素分析显示肥胖和肿瘤最大直径、癌灶数量均为 DTC 淋巴结转移的危险因素。同样也发现 TNM I 期以上的 DTC 患者超重率较其对照组增加。超重

的 DTC 患者较 BMI 正常的 DTC 患者 TNM I 期以上比率更高, 由于本研究中 III、IV 期患者较少, 并未将 TNM 各个分期的患者均做分析, 考虑这与甲状腺癌相比其他肿瘤, 恶性程度相对较低, 预后往往较好有关。但远处转移 DTC 患者 BMI 偏瘦人数却较其对照组增多, 且超重的 DTC 患者较 BMI 正常的 DTC 患者在远处转移情况间无统计学差异。可能由于远处转移患者往往病程较长, 疾病消耗所致。这也与本研究中远处转移以及 III、IV 期患者较少不无关系。

Harari<sup>[28]</sup>等对 443 例 18 岁以上且行甲状腺全切术后的 PTC 患者进行分析发现, BMI 与肿瘤的进展和分期密切相关, 病态肥胖组患者处于 III 或 IV 期几率更高。另有研究通过对 2057 例 PTC 患者回顾性分析发现, 高 BMI 水平和肿瘤体积、甲状腺包膜外侵犯及 TNM 分期进展亦高度相关<sup>[29]</sup>。也有部分研究结论与之并不一致, 如 BMI 与分化型甲状腺癌分期、血管侵犯、肿瘤复发无显著相关性, 并与淋巴结转移、肿瘤侵袭力呈负相关<sup>[30]</sup>。本研究中淋巴结转移、TNM 分期部分结论与前者较一致, 但远处转移部分结论却与后者较一致。

目前不少研究认为肥胖导致的高雌激素水平、胰岛素抵抗、体内高水平的促甲状腺激素、炎症因子及脂肪因子的异常表达、高血糖、高血脂等是肥胖导致甲状腺癌的发生密切相关<sup>[31]</sup>。例如过多的外周脂肪芳香化可增加血雌激素水平, 若超过雌激素负荷的阈值, 可诱发免疫功能失调, 促进有丝分裂和细胞增殖。有研究发现相较正常甲状腺和良性甲状腺病变组织, 甲状腺癌中 ER、PR 阳性表达率更高<sup>[32]</sup>。肥胖很可能通过雌激素促进了甲状腺癌发病的过程。此外, TSH 水平与甲状腺癌的肿瘤进展呈正相关<sup>[33]</sup>, 肥胖患者的高 TSH 水平也很可能促进甲状腺肿瘤的发生。

同理, 肥胖也可能通过上述途径促进甲状腺癌的进展。此外也有临床医生猜测, 可能也存在病人就诊因素原因。例如, 大部分甲状腺癌患者初期无明显临床症状, 部分病人是因发现颈部包块或是结节就诊, 部分患者是体检或是因其他疾病就诊时发现。而肥胖患者体型较往往正常 BMI 患者庞大, 不易发现颈部包块, 当发现时, 肿瘤已相对较大, 病程已相对较长, 但在这方面原因目前还没有相关研究。

甲状腺癌和肥胖患病率持续增加, 虽然甲状腺癌预后较好, 但也给人们的健康带来严重损害和沉重的经济负担。而合并肥胖症的甲状腺癌患者, 有更高的健康损害程度、手术治疗风险及其他疾病患病率, 同时预后相对较差, 复诊率高。如有研究发现肥胖的 DTC 患者手术效果较差, 相比正常 TC 患者手术时间长、术中出血较多, 术后并发症发生率也高<sup>[34]</sup>。同时中国已成为肥胖大国, 肥胖是多种疾病的病因, 已成为人们不容忽视的问题。疾病重在预防, 希望本研究能对甲状腺癌患者的评估及诊治起到一定帮助, 为肥胖人群的健康进一步敲响警钟, 全民应提高公众意识, 有健康的生活方式, 适当增加体育锻炼, 保持合适的体重, 减少肥胖相关疾病的患病率和对健康的进一步损害。如能进一步明确肥胖其对甲状腺癌的影响和机制, 这将为甲状腺癌的预防和治疗提供更多新的思路。

## 结 论

### (Conclusion)

(1) 本研究中, 超重的 DTC 患者相比正常的 DTC 患者有更高的男性比例、多灶性肿瘤发生率、淋巴结转移率且最大癌灶直径更大, I 期以上比率更高。肥胖与 DTC 多灶性肿瘤发生、淋巴结转移等临床病理特征有关。

(2) 在超重的 DTC 患者中, 随着肥胖程度的增加, 多灶性肿瘤发生率和淋巴结转移率增加, 肥胖是其多灶性肿瘤发生和淋巴结转移的危险因素。肥胖程度或 BMI 有助于评估 DTC 多灶性肿瘤发生和淋巴结转移的风险。

### 本研究的局限性:

(1) 体质指数: BMI 实用简单, 能反应全身肥胖程度, 但有一定适用条件。可进一步加入更先进、精确的测量和监测方法, 如双能 X 线吸收法、超声、CT、红外线感应法、监测血脂等, 更全面、精确评估患者的体脂情况和肥胖程度。

(2) 研究数量: 因调查时间有限, 本研究共纳入 330 例 DTC, 样本量存在不足; 因 MTC、ATC 发病率少、未能探讨肥胖与其病理特征的关系。可扩大样本量进一步研究。

(3) 适用范围: 本研究对象以本省甚至本市人口为主, 对其他地区是否有参考价值需进一步商榷。下一步可扩大研究范围, 如联合多地区多单位进行调查研究。

(4) 回顾性研究: 鉴于本课题为回顾性研究, 且入组例数较少, 存在一定的异质性, 仍需大样本量的基础研究对其发生发展机制进行深入探索。

## 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] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistic in China, 2015[J]. CA: A Cancer journal for Clinjicians, 2016 Mar-Apr; 66(2): 115-147.
- [3] Xhaard C, Rubino C, CléroE, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of Differentiaed thyroid cancinoma in young women in France: Apopulation-basedcase-control-study[J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(10): 1007-1017.
- [4] Global adult weight survey report[R]. The Lancet, 2016.
- [5] 李晶晶. 拒绝肥胖远离肿瘤[J]. 抗癌之窗, 2014 (8):19-21.
- [6] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9):711-717.
- [7] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [8] Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection[J]. Cancer Res, 2014, 74(7): 1885-1889.
- [9] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371(9612): 569-578.
- [10] 赵丹鹤, 朱蒙蒙, 叶洪娟, 等. 肥胖相关因素与肿瘤相关性研究进展[J]. 肿瘤研究与临床. 2016, 28(6):426-429.
- [11] Wiseman M. The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(3): 253-256.
- [12] 孟祥慧, 徐书杭, 蔡可英, 等. 肥胖与甲状腺癌临床新启示[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014. 3, 34(2):87 -89.
- [13] Brindel P, Doyon F, Rachédi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study[J]. Cancer Causes Control, 2009, 20(5):581-90.
- [14] Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145. 000 adults in Austria[J]. Br J Cancer, 2005 Oct 31; 93 (9): 1062-7.
- [15] 邓建伟, 李晓曦, 师天雄, 等. 分化型甲状腺癌组织中雌激素受体和孕激素受体表达的临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(24):2091-2093.
- [16] 杨英, 付士波, 李修义. 切尔诺贝利核事故与甲状腺癌[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2007, 27(4):413- 415.

- [17] 马晓英, 赵咏桔. 甲状腺髓样癌的诊断与筛查[J]. 国外医学(内分泌学分册), 2003, 23(z1):37-39.
- [18] 苏晓辉, 刘辉, 申红梅, 等. 甲状腺癌发病率上升, 不是碘惹的祸[J]. 中国盐业, 2017. 11(6):27-29.
- [19] 郭兰伟, 李霓, 王刚, 等. BMI与恶性肿瘤发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2014. 3, 35(3):231-236.
- [20] Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors[J]. Cancer Causes Control, 2000 Feb; 11(2): 137-144.
- [21] Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers, 2011, 20(3): 464-472.
- [22] Han JM, Kim TY, Jeon MJ, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(6): 879-886.
- [23] Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, et al. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer[J]. Int J Cancer, 2010, 126(12): 2947-2956.
- [24] 周峰, 吴春晓, 郑莹, 等. 1981-2010年上海市市区甲状腺癌的发病趋势[J]. 环境与职业医学, 2015, 32(11):997-1002.
- [25] Engeland A, Tretli S, Akslen LA, et al. Body size and thyroid cancer in two million Norwegian men and women[J]. Br J Cancer. 2006, 95(3): 366-370.
- [26] 殷德涛, 韩飏, 张亚原, 等. 多灶性甲状腺癌乳头状癌的临床病理及颈淋巴结转移特征[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(5):556-559.
- [27] 韩靓, 蒋斌, 徐新江, 等. 多灶性甲状腺癌的危险因素评估和治疗策略[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2016, 16(5):322-325.
- [28] Harari A, Endo B, Nishimoto S, et al. Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients[J]. Arch Surg, 2012, 147(9): 805-811.
- [29] Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Associations between body mass index and clinic-pathological characteristics of papillary thyroid cancer[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2013, 78(1): 134-140.
- [30] Paes JE, Hua K, Nagy R, et al, The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes: a clinicopathological cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(9): 4244-4250.
- [31] 周悦, 闫爽. 肥胖与甲状腺癌的关系[J]. 医学综述杂志, 2017. 4, 23(8):1520-1523.
- [32] 董丽儒, 彭涛, 刘楠, 等. ER、PR、Her2/neu在甲状腺乳头状癌的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2015. 12, 23(24):3577-3599.

- [33] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1134-1145.
- [34] 柴佳威. 肥胖对分化型甲状腺癌发病率及手术效果的影响[D]. 山东大学, 2017:1-47.

## 综 述

# 体质指数在甲状腺癌中的研究进展

刘欣菊 综述 卢宁 审校

**摘要:** 甲状腺癌 (TC) 是头颈部和内分泌系统最常见的恶性肿瘤, 发病机制复杂, 且病理类型较多。据统计, 近 30 年来, 甲状腺癌发病率持续快速增长, 引起了人们的广泛关注。同时, 肥胖人口数量也不断增加, 已成为不容忽视的健康问题。肥胖给人们健康带来严重威胁。有研究发现, 肥胖是多种恶性肿瘤的危险因素, 与肿瘤的发生、发展有关。这为甲状腺癌发病率持续增涨的原因提供了新的启示。体质指数 (BMI) 是身体肥胖的测量指数, 可靠中立、简便实用, 在临床流行病学研究中应用广泛, 在普通大众生活中也被熟知。现将甲状腺癌和肥胖的现状, 以及反应肥胖的 BMI 与甲状腺癌间的研究现状作以综述。

**关键词:** 甲状腺癌; 肥胖; BMI; 研究进展

### 1. 甲状腺癌及其发病率增涨

甲状腺癌 (thyroid carcinoma, TC) 是来源于甲状腺上皮细胞的恶性肿瘤。其病理类型较多, 包括乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌、未分化癌、低分化癌, 乳头状癌与滤泡样癌又称为分化性甲状腺癌。不同类型的肿瘤在临床表现、治疗方法及预后等方面不同。甲状腺癌的患病率逐年增加, 近年来升高显著<sup>[1]</sup>。陈万青教授 2016 年 1 月《Cancer Statistic in China, 2015》指出: 作为女性十种最常见肿瘤的甲状腺癌, 发病率从 2000 年至 2011 年呈上升趋势, 且发病率涨幅显著。其中乳头状癌上升最为明显, 比例从 70% 增加至现在大约 90%。

甲状腺癌的患病率逐年增加且升高显著, 给人们健康带来严重危害和经济负担。尽管得益于超声技术的进步, 微小甲状腺癌在早期即可被检出, 但仍无法完全解释甲状腺癌逐渐增加的患病率<sup>[2]</sup>。滕卫平指出, 国际主流观点是可能与碘摄入量增加有关。此后, 国家有关部门颁布了新的食盐加碘国家标准, 但甲状腺癌患病率仍持续增加。有学者指出: 甲状腺癌发病率上升, 不是补碘惹的祸<sup>[3]</sup>。甲状腺癌病因有很多, 一般认为甲状腺癌的起病与多种因素有关, 包括放射性、遗传易感性、癌基因改变、女性激素、饮食因素和甲状腺良性疾病等<sup>[4]</sup>。早期诊断率提高与碘摄入量增加等不能完全解释甲状腺癌发病率增长现状。随着对甲状腺癌的各项研究, 肥胖逐渐走入人们研究的视野, 并得到医生、研究人员乃至普通大众的重视。

### 2. 肥胖率持续增长

肥胖是指由于体内脂肪细胞体积和数量增加, 脂肪组织分布异常而形成的一种由多种因素相互作用的慢性代谢性疾病<sup>[5]</sup>。正常男性成人脂肪组织重量占体重的 15%~18%, 女性占 20%~25%, 逐年龄增长, 体脂所占体例相应增加。肥胖给人们健康带来严重威

胁,如心血管疾病、糖尿病等,甚至肿瘤。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)已将肥胖定义为可能导致健康损害的异常或过多的脂肪堆积。作为一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,肥胖早在1948年就被WHO列入疾病分类名单(ICD编码E66)<sup>[6]</sup>。

随着社会经济的增长,人民生活水平的提高,生活习惯的改变,肥胖人口数量不断增加,有调查报告显示1975年至2014年间,男性肥胖率增加了两倍,女性肥胖率增加了一倍有余,而中国肥胖人口位居世界首位<sup>[7]</sup>。目前在一些发达国家和地区人群中的患病情况已达到流行的程度<sup>[6]</sup>,肥胖已成为不容忽视的健康问题。

### 3. 体质指数是反应肥胖的重要指标

肥胖的评估包括体质指数、人体测量学、双能X线吸收法、超声、CT、红外线感应法等多种方法,其中以体质指数最常见和熟知。体质指数,即身体质量指数(body mass index,BMI)为身体肥胖的测量指数,是国际上常用的衡量人体胖瘦程度以及是否健康的一个标准,由体重(Kg)除以身高的平方( $m^2$ )得出,是世界公认的一种评定肥胖程度的分级方法。BMI主要用于统计用途,中立而可靠,是与体内脂肪总量密切相关的指标<sup>[8]</sup>。BMI值原为一种用于公众健康研究的统计工具,经常作为肥胖的替代指标应用于临床流行病学研究,常出现在国内外研究中。例如有研究显示过高或过低的BMI水平可增加相关疾病的死亡风险<sup>[9]</sup>。由于人种、国家等的不同情况,也制定了不同BMI标准。但BMI并不适用于所有人群,如:未满18岁、运动员、正在做重量训练、怀孕或哺乳中、身体虚弱或久坐不动的老人。由于BMI简单、实用,可反映全身性超重和肥胖,目前已变为一般大众的纤体指标,是人们对自身健康认知与健康管理的熟知且重视的一项关于肥胖的重要指标。

### 4. 肥胖与肿瘤相关研究进展

大量研究已证明,肥胖是多种恶性肿瘤发生的重要危险因素,并与肿瘤的发生、发展存在关系<sup>[10]</sup>。如肥胖与食管癌、胃癌、胰腺癌、肝癌、结直肠癌<sup>[11,12]</sup>、绝经后妇女的乳腺癌<sup>[13]</sup>、子宫内膜癌<sup>[14]</sup>、肾癌、前列腺癌、黑色素瘤<sup>[15,16,17]</sup>、白血病<sup>[18]</sup>等恶性肿瘤存在关联性。此外,Bergstrom等<sup>[19]</sup>还总结出,肥胖对肿瘤的相对危险度,子宫内膜癌为2.5%、绝经后女性乳腺癌为1.3%、肾细胞癌为1.8%、胆囊癌为1.8%,结肠癌为1.3%。根据欧洲的肥胖发病率(男性为13%,女性为19%),肥胖对所有相关肿瘤总的归因危险度男性为1.3%、女性为3.5%,对前列腺癌的归因危险度为1.6%。此外肥胖不仅增加恶性肿瘤发生风险,而且可能加速恶性肿瘤患者的死亡<sup>[15]</sup>。

经研究,肥胖患者的葡萄糖耐量受损、高脂血症、胰岛素抵抗和高胰岛素血症,以及循环中激素、胰岛素样生长因子-1及其结合蛋白的水平改变、脂肪细胞分泌的一些炎症介质、脂肪因子等可能与肿瘤发病或是肿瘤细胞增殖、分化、转移相关<sup>[20-24]</sup>。例如有报道发现高浓度IGF-1与脑胶质瘤和前列腺癌的发病风险呈正相关<sup>[25,26]</sup>。脂肪细胞因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、单核细胞趋化因子蛋白-1、纤溶酶原激活物抑制-1、脂联素、瘦素等这些炎症分子能够引起一种长期的低度慢性炎症状态,肥胖有关的低度慢性炎症状态与大肠癌发生发展有关<sup>[27]</sup>。此外许多癌症都与性激素水平的变化有

关<sup>[28]</sup>。雄激素和雌激素能够强有力地促进细胞发生有丝分裂，进而促进多种肿瘤的进展。雄激素为雌激素的前体，由过量的脂肪组织产生。有文献报道称绝经后乳腺癌患者循环血液中 SHBG 低，而总的和游离激素水平升高<sup>[29]</sup>。另脂肪组织也可能作为肿瘤细胞迁移和新生血管生成的细胞来源，直接影响肿瘤的进展<sup>[30]</sup>。

有研究证明避免超重或者肥胖、积极减肥有预防多种恶性肿瘤，如乳腺癌、子宫内膜癌、食管癌、结肠癌和肾细胞癌等的作用<sup>[31]</sup>。肥胖性相关肿瘤也日益成为不容忽视的问题，严重危害人们的健康，增加社会负担。美国临床肿瘤协会（ASCO）已声明：肥胖或增加肿瘤发病风险致力于减少肥胖对肿瘤发病的影响，并且做出了具体实施方案的声明。波士顿 Dana-Farber 肿瘤中心的 Ligibel，该声明的作者指出肥胖正在快速代替烟草成为了首个可预防的肿瘤发病因素。

### 5. 肥胖与甲状腺癌相关研究

同样也有研究表明肥胖可能增加甲状腺癌患病风险，女性甲状腺癌的发病率约为男性的 3 倍，研究已证明女性激素是甲状腺癌的危险因素。还有有研究发现甲状腺癌中 ER、PR 阳性表达率高于正常甲状腺组织和良性甲状腺病变<sup>[32]</sup>。女性在成年早期阶段出现超重或肥胖，可能导致甲状腺癌患病风险更高，也可能与该阶段雌激素水平较高有关<sup>[33]</sup>。在女性超重和肥胖患者中，过多的外周脂肪芳香化增加了血雌激素水平，极易超过雌激素负荷的阈值，进而诱发免疫功能失调，促有丝分裂和细胞增殖。虽目前无足够的临床证据，但雌激素极有可能参与了肥胖促甲状腺癌发病的过程。也流行病学数据显示，在甲状腺激素水平正常的情况下，TSH 水平与甲状腺癌的肿瘤进展呈正相关<sup>[34]</sup>。TSH 与胰岛素和 IGF-1 等生长因子具有相互作用，单独或联合对甲状腺滤泡上皮细胞具有促增殖作用。因此，肥胖患者高 TSH 水平很有可能直接促进甲状腺肿瘤的发生。关于对肥胖促进甲状腺癌发生的机制还有很多研究，目前认为，肥胖致炎性反应、胰岛素/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、瘦素与脂联素等脂肪因子、促甲状腺激素和女性激素等是可能参与肥胖致甲状腺癌过程的重要因素。

BMI 是最常用评价肥胖的综合指标之一，研究已发现 BMI 与结肠癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、食管鳞癌和绝经后乳腺癌等恶性肿瘤的发生有关<sup>[35]</sup>。Renehan 等<sup>[15]</sup>通过对 5 项有关体重指数与甲状腺癌的前瞻性研究进行荟萃分析发现，体重指数每增加  $5\text{kg}/\text{m}^2$ ，甲状腺癌发病的相对危险男性增加 1.33(95%CI: 1.04-1.70)，女性增加 1.14(95%CI: 1.06-1.23)。还有病例对照研究分析也显示，体重指数每增加  $5\text{kg}/\text{m}^2$ ，甲状腺癌患病风险增加 1.07 倍<sup>[36]</sup>。但也有一些流行病学研究表明，超重或肥胖并不增加甲状腺癌的患病风险<sup>[37]</sup>。如 2013 年韩国对甲状腺功能正常的 15068 名受试对象进行甲状腺彩超发现，肥胖仅与女性甲状腺癌风险显著相关<sup>[38]</sup>。虽有较多证据表明肥胖与女性甲状腺癌相关，但仍有部分研究结论不支持。一项对 484326 名美国人随访 8 年的前瞻性研究发现，体重指数与男性甲状腺癌的患病率呈正相关，女性却无此现象<sup>[39]</sup>。

有研究进一步分析肥胖对不同 PTC 病理学特征的影响。对 443 例 18 岁以上且行甲状腺全切除术后的 PTC 患者进行分析，结果发现，体重指数与肿瘤的进展和分期密切相关

关，病态肥胖组患者处于III或IV期几率更高<sup>[40]</sup>。另有研究通过对 2057 例 PTC 患者回顾性分析发现，高体重指数和肿瘤体积、甲状腺包膜外侵犯及 TNM 分期进展亦高度相关，但不同体重指数组之间肿瘤的复发率并无差异<sup>[41]</sup>。也有部分研究结论与之并不一致，如体重指数与分化型甲状腺癌分期、血管侵犯、肿瘤复发无显著相关性，却与淋巴结转移、肿瘤侵袭力呈负相关<sup>[42]</sup>。

目前大量国外研究支持肥胖是甲状腺癌发病的危险原因，尤其对于女性患者，尽管对此仍有不一致的结论。由于肥胖和甲状腺癌的患病率逐年增加，给人们健康带来严重威胁和沉重的经济负担，已成为不容忽视的健康问题。仍需要更多研究明确肥胖对甲状腺癌的影响及其机制，而有关肥胖对甲状腺癌的临床病理学特征的影响及预后评估的作用，也仍有待进一步研究。如能进一步明确肥胖是否参与甲状腺癌的发生、发展及其机制，将为甲状腺癌的预防和治疗提供更多思路，也为肥胖患者进一步敲响警钟。

## 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer Statistic in China, 2015[J]. CA: A Cancer journal for Clinicians, 2016 Mar-Apr; 66(2): 115-147.
- [2] 孟祥慧, 徐书杭, 蔡可英, 等. 肥胖与甲状腺癌临床新启示[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014.3, 34(2):87-89.
- [3] 苏晓辉, 刘辉, 申红梅, 等. 甲状腺癌发病率上升, 不是部碘惹的祸[J]. 中国盐业, 2017. 11(6):27-29.
- [4] Xhaard C, Rubino C, CléroE, et al. Menstrual and reproductive factors in the risk of Differentiaed thyroid cancinoma in young women in France: Apopulation-basedcase-control study[J]. Am J Epidemiol, 2014, 180(10): 1007-1017.
- [5] 李晶晶. 拒绝肥胖远离肿瘤[J]. 抗癌之窗, 2014(8):19-21.
- [6] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(9):711-717.
- [7] Global adult weight survey report[R]. The Lancet, 2016.
- [8] WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
- [9] Wiseman M. The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. Proc Nutr Soc, 2008, 67(3): 253-256.
- [10] Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection[J]. Cancer Res, 2014, 74(7): 1885-1889.
- [11] Nakajima T E, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokines as new promising markers of colorectal tumors: adiponectin for colorectal adenoma, and resistin and visfatin for colorectal cancer[J]. Cancer Sci, 2010, 101(5): 1286-1291.
- [12] 陈瑛罡. BMI 指数与大肠癌发生机制的相关性研究[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2015, 4(3):27-30.
- [13] Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, et al. Hyperresistinemia is associated with postmenopausal breast cancer[J]. Menopause, 2013. 20(8): 845-851.
- [14] Hlavna M, Kohut L, Lipkova J, et al. Relationship of resistin levels with endometrial cancer risk[J]. Neoplasma, 2011, 58(2): 124-128.
- [15] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies[J]. Lancet, 2008, 371 (9612): 569-578.
- [16] Byers T, Sedjo RL. Does intentional weight loss reduce cancer risk? [J]. Diabetes Obes

- Metab, 2011, 13(12): 1063-1072.
- [17] Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies[J]. Lancet, 2009, 373(9669): 1083-1096.
- [18] Polednak AP. Trends in incidence rates for obesity-associated cancers in the U.S[J]. Cancer Detect. 2003; 27(6): 415-21.
- [19] Bergstrom A, sani P, enet V, et al. overweight as an avoidable cause of cancer in Europe [J].Int J Cancer, 2001, 91(3): 420-430.
- [20] Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)- I , IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis[J]. The Lancet, 2004. 363(9418): 1346-1353.
- [21] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance[J]. J Clin Invest. 2000, 106(4): 473-481.
- [22] Merchav S. The haematopoietic effects of growth hormone and insulin-like growth Factor- I [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 1998, 11(6): 677-686.
- [23] Cottam DR, Mattar SG, Eid G, et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss[J]. Obes Surg, 2004, 14(5): 589-600.
- [24] 赵丹鹤, 朱蒙蒙, 叶洪娟, 等. 肥胖相关因素与肿瘤相关性研究进展[J]. 肿瘤研究与临床. 2016, 28(6) 426-429.
- [25] Rohrmann S, Linseisen J, Becker S, et al. Concentrations of IGF- I and IGFBP-3 and brain tumor risk in the European Prospective Investigation in to cancer and nutrition[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers, 2011, 20(10): 2174-2182.
- [26] Price AJ, Allen NE, Appleby PN, et al. Insulin-like growth factor- I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers, 2012, 21(9): 1531-1541.
- [27] Sikalidis AK, Varamini B. Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(4): 785-790.
- [28] Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies[J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 630: 148-165.
- [29] Longo VD, Fontana L. Calorie restriction and cancer prevention: metabolic and molecular mechanisms[J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(2): 89-98.
- [30] Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, et al. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models[J]. Cancer Res, 2009, 69(12): 5259-5266.

- [31] Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence[J]. *Eur J Cancer*, 2002, 11(2): 94-100.
- [32] 邓建伟, 李晓曦, 师天雄, 等. 分化型甲状腺癌组织中雌激素受体和孕激素受体表达的临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(24):2091-2093.
- [33] Brindel P, Doyon F, Rachédi F, et al. Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study[J]. *Cancer Causes Control*, 2009, 20(5): 581-590.
- [34] Fiore E, Vitti P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(4): 1134-1145.
- [35] Wiseman M. The second world cancer research fund/american institute for cancer research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(3): 253-256.
- [36] Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, et al. A pooled analysis of thyroid cancer studies.V. Anthropometric factors[J]. *Cancer Causes Control*, 2000, 11(2): 137-144.
- [37] Rapp K, Schroeder J, Klenk J, et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145.000 adults in Austria[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(9): 1062-1067.
- [38] Han JM, Kim TY, Jeon MJ, et al. Obesity is a risk factor for thyroid cancer in a large, ultrasonographically screened population[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 168(6): 879-886.
- [39] Leitzmann MF, Brenner A, Moore SC, et al. Prospective study of body mass index, physical activity and thyroid cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(12): 2947-2956.
- [40] Harari A, Endo B, Nishimoto S, et al. Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients[J]. *Arch Surg*, 2012, 147(9): 805-811.
- [41] Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Associations between body mass index and clinicopathological characteristics of papillary thyroid cancer[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2013, 78(1): 134-140.
- [42] Paes JE, Hua K, Nagy R, et al, The relationship between body mass index and thyroid cancer pathology features and outcomes:a clinicopathological cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(9): 4244-4250.

## 致 谢

衷心感谢我的导师卢宁副教授在我三年的学习、生活和工作期间，对我无微不至的关怀和爱护。感谢导师在课题设计和实施过程中的悉心指导和无私帮助；感谢他在我临床实习期间给予我耐心细致的指导；感谢他在生活上也给予我无微不至的关怀。他高尚的人格，严以律己和宽厚待人的作风，渊博深厚的专业知识、勤恳的工作作风，严谨缜密的治学态度和积极进取的精神时时刻刻都在影响着我，鼓励着我，使我终身受益！

感谢新疆军区总医院肿瘤科黄建国主任、董雅璐、张婧、李铮、王勇强、谢伟、吴林波、陈帆、侯梅华老师及其他老师在我临床实习期间对我毫无保留、耐心细致的指导和关爱，使我学到了基础的临床专业知识和科研思维。

感谢石河子大学医学院第一附属医院巩平主任、张示杰老师、吴向未老师、郭淑霞老师、李述刚老师等所有老师在开题、中期考核、预答辩时给予我极其宝贵的意见和帮助！感谢及研究生部全体老师对我的学业的悉心指导和监督！

深切而真挚的感谢我的父母亲及家人，他们用浓浓的亲情，无私的为我提供经济和精神上的坚强支持，是我的坚强后盾，没有他们，就没有我的今天！

衷心感谢黄宇靖、乔健、李国正同学，感谢我的师姐周萍、杨秀丽、樊璐璐，师兄殷航、钱门龙、万闹，同门师圆圆，师妹张玲倩给予我的精神支持、帮助和鼓励！感谢我的全体舍友在这三年来曾给予的热心帮助和鼓励，我无法一一列举，在此表示深深的谢意！

再次向所有关心、爱护和帮助过我的老师、同学、亲人和朋友致以最诚挚的敬意和衷心的感谢！

研究生：刘欣菊

2018年5月

## 附录

### 美国癌症联合委员会 AJCC 甲状腺癌 TNM 分期（2010 年第七版）

#### T: 原发肿瘤

所有的分级可再分为：（a）孤立性肿瘤（b）多灶性肿瘤（其中最大者决定分级）

注：未分化癌 T 分期与分化性甲状腺癌相同

TX 原发肿瘤不能估计

T0 没有原发肿瘤证据

T1 肿瘤最大径 $\leq 2\text{cm}$ ，且在甲状腺内

T1a 肿瘤最大径 $\leq 1\text{cm}$ ，且在甲状腺内

T1b 肿瘤最大径 $> 1\text{cm}$ ， $\leq 2\text{cm}$ ，且在甲状腺内

T2 肿瘤最大径 $> 2\text{cm}$ ， $\leq 4\text{cm}$ ，且在甲状腺内

T3 肿瘤最大径 $> 4\text{cm}$ ，且在甲状腺内，或任何肿瘤伴最小甲状腺外浸润（如累及胸骨甲状肌或甲状腺周围软组织）

T4a 适度进展性疾病

任何肿瘤浸润超过包膜浸润皮下软组织、喉、气管、食管、喉返神经

T4b 远处转移

肿瘤浸润椎前筋膜或包绕颈动脉或纵膈血管

所有未分化癌均为 T4 期

T4a 甲状腺内未分化癌

T4b 未分化癌累计甲状腺外

#### N: 区域淋巴结

区域淋巴结包括颈中央区、劲侧区、和纵膈上淋巴结

NX 区域淋巴结不能评估

N0 无区域淋巴结转移

N1 区域淋巴结转移

N1a VI区转移（气管前、气管旁、喉前/Delphian 淋巴结）

N1b 单侧、双侧或对侧颈部（I-V区）、咽后壁或纵膈上淋巴结（VII区）

#### M: 远处转移

M0 无远处转移

M1 有远处转移

乳头状或滤泡样癌 45 岁以下

I 期	任何 T	任何 N	M0
II 期	任何 T	任何 N	M1

乳头状或滤泡样癌 45 岁及以上

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1-3	N0-N1a	M0
IVA 期	T1-T4a	任何 N	M0
IVB 期	T4b	任何 N	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

髓样癌（所有年龄）

I 期	T1	N0	M0
II 期	T2	N0	M0
III 期	T1-3	N0-N1a	M0
IVA 期	T1-T4a	任何 N	M0
IVB 期	T4b	任何 N	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

未分化癌（所有年龄，所有未分化癌均为 T4 期）

IVA 期	T4a	任何 N	M0
IVB 期	T4b	任何 N	M0
IVC 期	任何 T	任何 N	M1

## 不同体质指数参考标准

	WHO 标准	亚洲标准	中国标准	相关疾病发病危险性
偏瘦	<18.5			低（但其它疾病危险性增加）
正常	18.5-24.9	18.5-22.9	18.5-23.9	平均水平
超重	≥25	≥23	≥24	
偏胖	25.0-29.9	23-24.9	24-27.9	增加
肥胖	30.0-34.9	25-29.9	28-29.9	中度增加
重度肥胖	35.0-39.9	≥30	≥30	严重增加
极重度肥胖	≥40.0			非常严重增加

体质指数（body mass index, BMI）由体重（Kg）除以身高的平方（m<sup>2</sup>）得出。最理想的体质指数是 22。并不是每个人都适用 BMI 的，如：

1. 未满 18 岁；
2. 是运动员；
3. 正在做重量训练；
4. 怀孕或哺乳中；
5. 身体虚弱或久坐不动的老人。

## 作者简介

刘欣菊，女，生于1990年5月，共青团员，籍贯四川省遂宁市。2014年6月毕业于安徽蚌埠医学院临床医学专业，获医学学士学位。2015年顺利考取石河子大学医学院硕士研究生，主要从事肿瘤化疗与生物免疫治疗相关工作。2015年8月起在石河子大学医学院肿瘤学专业学习。2015年10月起在新疆军区总医院进行住院医师规范化培训(内科基地)。已通过国家英语四级考试及研究生学位英语和执业医师资格考试。已完成国家住院医师规范化培训结业考试。

### 在学期间主要参与的研究项目

参与导师“驻疆部队官兵慢性疲劳综合症的调查和心理干预治疗的研究(CLJ6J005)(军队后勤科研计划面上项目)”科研项目

### 在学期间发表的文章

- 1.刘欣菊，黄宇靖，卢宁，甲状腺癌患者1005例的体质量指数分布情况分析，《肿瘤研究与临床》已录用，待编。
- 2.刘欣菊，乔健，卢宁，肥胖与分化型甲状腺癌临床病理特征的关系探讨，审稿中。

### 获奖情况：

荣获石河子大学学业三等奖学金。

参与石河子大学医学院首届临床医学专业学位研究生案例大赛获“一等奖”。

## 石河子大学硕士研究生学位论文

### 导师评阅表

研究生姓名	刘欣菊	学制	3
专业	肿瘤学	研究方向	肿瘤化疗与生物免疫治疗

学术评语：

本研究探讨了肥胖与分化型甲状腺癌临床病理特征的关系，明确了肥胖对其的影响和意义，选题结合临床，设计合理，研究工作具有一定的临床意义。论文内容与题目相符，结构完整，格式规范，层次清楚，条理分明，语言通顺，内容完整。文献材料收集较完整，数据资料较充分，论述过程尚严谨，思路较清晰，综合运用了所学知识解决问题，分析方法选用得当，结果可信。论文撰写较认真，推理基本符合逻辑，结论具有一定的临床意义。

该论文反映出作者在本门学科方面具有一定的理论基础，经过三年的学习，基本掌握了本专业的常用知识，具备了一定的科研能力。基本达到了临床专业型硕士学位论文的要求。

指导教师签字：



2018年 5月 28 日