

# 血脂水平与甲状腺癌的相关性研究及进展

郝 娅, 张生军

延安大学附属医院普通外科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

## 摘 要

甲状腺癌是常见的头颈部肿瘤。在过去的五十年里, 甲状腺癌的发病率翻了一番, 这不能单独用已确定的甲状腺癌危险因素来解释, 例如甲状腺癌家族史、电离辐射暴露和以前的甲状腺疾病。肥胖是目前公认的代谢综合征的一部分, 代谢综合征还包括高血压、血脂异常和葡萄糖耐受不良。除BMI和甲状腺癌风险外, 关于代谢因素的数据很少。肥胖与脂质代谢紊乱有关, 血脂与甲状腺癌的关系尚不清楚。本文主要针对血脂水平与甲状腺癌的相关性研究及进展进行综述。

## 关键词

甲状腺癌, 甘油三酯, 胆固醇, 载脂蛋白A1

# Research and Progress on the Correlation between Serum Lipid Level and Thyroid Cancer

Ya Hao, Shengjun Zhang

Department of General Surgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Thyroid cancer is a common head and neck tumor. Over the past 50 years, the incidence of thyroid cancer doubled. It cannot separate with established thyroid cancer risk factors alone to explain, such as family history of thyroid cancer, ionizing radiation exposure, and thyroid disease. Obesity is now recognized as part of the metabolic syndrome. Metabolic syndrome includes hypertension, dyslipidemia and glucose intolerance. There is little data on metabolic factors other than BMI and thyroid cancer risk. Obesity is associated with lipid metabolism disorder, and the relationship

between lipid and thyroid cancer is not clear. This article mainly reviews the research and progress of the correlation between blood lipid level and thyroid cancer.

## Keywords

Thyroid Cancer, Triglyceride, Cholesterol, Apolipoprotein A1

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

甲状腺癌(thyroid cancer, TC)是最常见的内分泌恶性肿瘤,约占全世界所有癌症诊断的 2.1%,其中约 77%发生在女性,大约 90%的甲状腺癌是分化的[1]。自 20 世纪 70 年代以来,全世界大部分地区,包括美国、加拿大、欧洲、澳大利亚、亚洲和南美洲部分地区,都报道了甲状腺癌发病率迅速上升和相对稳定的死亡率[2]。2020 年全球癌症统计报告指出,全球甲状腺癌新发病例 586,202 例,位居全球第九位,死亡病例 43,646 例,分别占发病和死亡总数的 3.0%和 0.4% [3]。随着城市化的进行,过量的能量摄入、运动量减少以及久坐等不良生活方式的形成,代谢综合征逐渐成为世界范围内不断升级的公共卫生问题[4]。代谢综合征(Met S)是几种代谢紊乱的集合,包括中枢性肥胖、高血压、血脂异常(高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白胆固醇-HDL-C)和糖耐量受损[5]。在甲状腺癌中,脂质代谢和肿瘤进展之间的联系很少被研究,血脂与甲状腺癌的关系亦不清楚。因此研究者们应把方向转换到甲状腺癌患者人群的血脂水平上,为甲状腺癌的科学化预防提供新思路。

## 2. 血脂与甲状腺癌

甲状腺癌(thyroid cancer)是一种起源于甲状腺滤泡上皮或滤泡旁上皮细胞的恶性肿瘤,也是头颈部最为常见的恶性肿瘤[6]。血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称,与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。近 30 年来,中国人群的血脂水平逐步升高,血脂异常患病率明显增加[7]。最早在 1909 年的一项研究中指出,在不含酒精固定的情况下肿瘤切片中存在“脂肪性”的晶体,这一观察结果第一次将胆固醇和癌症联系起来[8]。越来越多的研究证明,血脂水平与许多肿瘤的发生与发展密切相关。

## 3. 各血脂指标与甲状腺癌的发生

### 3.1. 甘油三酯

冰岛的一项队列研究[9]揭示了 STG 水平高与两性结肠直肠癌、男性甲状腺癌以及女性宫颈癌、子宫内膜癌和膀胱癌之间的关系;奥地利的一项大型队列研究调查显示, TG 浓度越高,甲状腺癌的风险就高约 2 倍[10]。炎症是高甘油三酯血症与癌症风险相关的一个机制, STG 浓度可能与胆汁酸排泄、循环激素或肿瘤细胞的能量供应有关[11]。高 TG 水平在脂质氧化过程中会产生一系列过氧化物,这些过氧化物会导致细胞代谢受损,增加自由基含量,从而诱发甲状腺的病理改变[12]。此外,肿瘤发生涉及代谢重编程和脂质代谢异常,脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FASN)在脂质代谢中发挥重要作用,并与肿瘤相关信号通路相关,其中最常见的是 PI3K-AKT 信号通路[13]。丙酮酸羧化酶(PC)是癌细胞三羧酸循环中重要的间溶酶。PC 介导的脂肪生成增加了甲状腺癌细胞的侵袭性。PC 通过 AKT/mTOR/SREBP1c 信号通路

促进脂肪酸合成和 TC 进程[14]。

### 3.2. 胆固醇

随着生活方式因素的改变, 全球成年人血浆胆固醇水平升高的患病率为 39% (男性为 37%, 女性为 40%) [15]。近年来, 高血清胆固醇被认为与癌症的发展有关, 尽管结果并不一致。已经提出了胆固醇和致癌可能相关的几个潜在机制[11]。脂质是细胞膜的主要组成部分, 对各种生物功能包括细胞生长和分裂, 维持细胞的完整性至关重要。胆固醇是胆汁酸和类固醇激素的前体, 可导致肿瘤血管生成增加, 减少肿瘤细胞凋亡, 增加肿瘤细胞增殖。其中一种机制涉及到胆固醇在细胞膜中的重要作用, 它可能影响各种信号通路[16]和相关蛋白, 如细胞存活激酶 Akt [17]。来自德国一个大型初级保健提供者数据库的数据, 显示总胆固醇水平的升高与癌症呈负相关[18], 针对胆固醇代谢可能是治疗预后不良甲状腺肿瘤的一种新的治疗策略。Giovanna 等提出, 胆固醇可能是甲状腺癌变过程中的关键分子, 特别是 27-OH, 可能影响 TC 的发生发展。因此, 以胆固醇转运和 27-HC 合成为靶点可能是未来控制 TC 发展的治疗策略。胆固醇/27-HC 与 TC 的因果关系有待进一步研究[19]。

### 3.3. 载脂蛋白 A1

载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1)是高密度脂蛋白载脂蛋白家族成员, 与细胞增殖、凋亡、自噬等生物学行为有关[20]。载脂蛋白 a1 被证实与多种癌症相关, 并可作为潜在的生物标志物用于膀胱癌等多种癌症的检测和诊断。甲状腺癌患者血清载脂蛋白 a1 水平较低, 提示载脂蛋白 a1 可能在甲状腺癌中发挥抗肿瘤作用[21]。黄坤 寨等人首次研究发现甲状腺癌组织和细胞 ApoA1 表达明显增加, 且转移型甲状腺癌组织 ApoA1 增加得更明显。ApoA1 在转移型甲状腺癌中表达上调, 敲低 ApoA1 表达可能通过阻断 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 抑制 EMT 介导的甲状腺癌细胞侵袭和迁移[22]。近年国外有文献曾报道 Apo-A1 水平与男性 PTC 患者呈负相关, Apo-A1 水平较高的患者更有可能肿瘤体积较小。PTC 与血脂水平之间存在的性别差异为我们探索 PTC 肿瘤的发生提供了新的线索, PTC 患者脂质代谢的潜在分子机制有待进一步研究[23]。载脂蛋白 a1 是否具有抗肿瘤作用存在争议。

## 4. 血脂水平影响甲状腺癌的发生的研究进展

1999 年首次报道了甲状腺癌和他汀类药物可能的关联[24], 当时 Vitale 等人体外研究表明, 他汀类药物通过蛋白质合成和基于 caspase 酶的机制, 在增殖的甲状腺细胞中诱导凋亡[25]。Smith 等人发现, 使用他汀类药物增加甲状腺癌风险的潜在机制[26]。它们也可能通过抑制抗肿瘤免疫反应而造成肿瘤细胞在显微镜下逃逸和增殖[27]。在 2006 年对大鼠进行的一项研究中, HMG-CoA 还原酶抑制剂通过 p21 Ras-MAPK (丝裂原激活蛋白激酶)通路调节抑制丙基硫脲嘧啶诱导的甲状腺肿, 他汀类药物可能为良性和恶性增殖性甲状腺疾病提供一种新的治疗选择[26]。低强度的他汀类药物被认为具有抗血管生成的特性, 这可能有助于降低甲状腺癌的风险。Lakshya 等最新研究结果可以为他汀类药物的使用和降低甲状腺癌风险之间的关联提供证据[28]。目前还没有在 TC 患者中使用他汀类药物的临床试验, 但数据表明他汀类药物值得进一步研究作为抗 TC 药物[29]。

## 5. 总结与展望

近年来, 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。代谢综合征与癌症的相关性研究已经成为热点, 血脂异常作为代谢综合征的重要组成部分, 目前亦有越来越多的研究去验证甲状腺癌与血脂指标间的关系, 然而各血脂指标异常是否会影响甲状腺癌发生与发展, 以及他汀类药物运用于甲状腺癌的治疗是否有助于降低甲状腺癌的风险尚无统一结论, 无法给出预防甲状腺癌发生发展

的科学性指导建议, 因此有必要进行大样本前瞻性多中心的研究。

## 参考文献

- [1] Kitahara, C.M. and Sosa, J.A. (2016) The Changing Incidence of Thyroid Cancer. *Nature Reviews Endocrinology*, **12**, 646-653. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
- [2] Kilfoy, B.A., et al. (2009) International Patterns and Trends in Thyroid Cancer Incidence, 1973-2002. *Cancer Causes & Control*, **20**, 525-531. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9260-4>
- [3] 李哲轩, 张阳, 周彤, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [4] 李宾, 姜晓峰. 代谢综合征的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(24): 2996-3001.
- [5] Carioca, A.A.F., Steluti, J., de Carvalho, A.M., et al. (2021) Plasma Metabolomics Are Associated with Metabolic Syndrome: A Targeted Approach. *Nutrition*, **83**, Article ID: 111082.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 甲状腺癌诊疗规范(2018 年版) [J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2019, 13(1): 1-15.
- [7] 佚名. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2016.
- [8] White, C.P. (1909) On the Occurrence of Crystals in Tumors. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, **13**, 3-10. <https://doi.org/10.1002/path.1700130103>
- [9] Tulinius, H., Sigfússon, N., Sigvaldason, H., et al. (1997) Risk Factors for Malignant Diseases: A Cohort Study on a Population of 22,946 Icelanders. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **6**, 863-873.
- [10] Ulmer, H., Borena, W., Rapp, K., et al. (2009) Serum Triglyceride Concentrations and Cancer Risk in a Large Cohort Study in Austria. *British Journal of Cancer*, **101**, 1202-1206. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605264>
- [11] Radišauskas, R., Kuzmickienė, I., Milinavičienė, E., et al. (2016) Hypertension, Serum Lipids and Cancer Risk: A Review of Epidemiological Evidence. *Medicina*, **52**, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.03.002>
- [12] 张美娜, 万雪婷. 南昌市第三医院健康体检人群甲状腺结节与血脂水平, 胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 江西医药, 2021, 56(2): 4.
- [13] Zhang, J., Song, Y., Shi, Q., et al. (2021) Research Progress on FASN and MGLL in the Regulation of Abnormal Lipid Metabolism and the Relationship between Tumor Invasion and Metastasis. *Frontiers of Medicine*, **15**, 649-656. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0830-0>
- [14] Liu, C., Zhou, X., Pan, Y., et al. (2021) Pyruvate Carboxylase Promotes Thyroid Cancer Aggressiveness through Fatty Acid Synthesis. *BMC Cancer*, **21**, Article No. 722. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08499-9>
- [15] Pedersen, K.M., Olak, Y., Bojesen, S.E., et al. (2020) Low High-Density Lipoprotein and Increased Risk of Several Cancers: 2 Population-Based Cohort Studies Including 116,728 Individuals. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00963-6>
- [16] Mondul, A.M., Weinstein, S.J., Virtamo, J. and Albanes, D. (2011) Serum Total and HDL Cholesterol and Risk of Prostate Cancer. *Cancer Causes & Control*, **22**, Article No. 1545. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9831-7>
- [17] Oh, H.Y., Lee, E.J., Yoon, S., Chung, B.H., Cho, K.S. and Hong, S.J. (2007) Cholesterol Level of Lipid Raft Microdomains Regulates Apoptotic Cell Death in Prostate Cancer Cells through EGFR-Mediated Akt and ERK Signal Transduction. *The Prostate*, **67**, 1061-1069. <https://doi.org/10.1002/pros.20593>
- [18] Loosen, S.H., Kostev, K., Luedde, M., et al. (2021) Low Blood Levels of High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterol Are Positively Associated with Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 4-11. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03867-1>
- [19] Revilla, G., Pons, M., Baila-Rueda, L., et al. (2019) Cholesterol and 27-Hydroxycholesterol Promote Thyroid Carcinoma Aggressiveness. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10260. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46727-2>
- [20] Gebhard, C., Maafi, F., Stähli, B.E., et al. (2018) Apolipoprotein A-I Proteolysis in Aortic Valve Stenosis: Role of Cathepsin S. *Basic Research in Cardiology*, **113**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0689-7>
- [21] Yao, X.L., Gordan, E.M., Figueroa, D.M., et al. (2016) Emerging Roles of Apolipoprotein E and Apolipoprotein A-I in the Pathogenesis and Treatment of Lung Disease. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, **55**, 159-169. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0060TR>
- [22] 黄坤寨, 肖方森, 张福星, 等. 载脂蛋白 A1 通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路调控 EMT 在甲状腺癌转移中的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(1): 9-14.
- [23] Ma, M., Wang, M., Zhang, Z., et al. (2021) Apolipoprotein A1 Is Negatively Associated with Male Papillary Thyroid Cancer Patients: A Cross-Sectional Study of Single Academic Center in China. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article

- No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00714-9>
- [24] Robbins, R.J. (2003) Statins Sentence Thyroid Cancer Cells to Death Rho. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **88**, 3019-3020.
- [25] Mario, V., Di, M.T., Guido, R., *et al.* (1999) Prenyltransferase Inhibitors Induce Apoptosis in Proliferating Thyroid Cells through a p53-Independent CrmA-Sensitive, and Caspase-3-Like Protease-Dependent Mechanism. *Endocrinology*, **140**, 698-704. <https://doi.org/10.1210/endo.140.2.6494>
- [26] Smith, P.F., Grossman, S.J., Gerson, R.J., *et al.* (1991) Studies on the Mechanism of Simvastatin-Induced Thyroid Hypertrophy and Follicular Cell Adenoma in the Rat. *Toxicologic Pathology*, **19**, 197-205. <https://doi.org/10.1177/019262339101900301>
- [27] Mascitelli, L. and Goldstein, M.R. (2015) Statin Immunomodulation and Thyroid Cancer. *Clinical Endocrinology*, **82**, 620. <https://doi.org/10.1111/cen.12600>
- [28] Trivedi, L.U., Mbuntum, L.F., Halm, E.A., *et al.* (2021) Is Statin Use Associated with Risk of Thyroid Diseases? Results of a Retrospective Cohort Study. *Annals of Pharmacotherapy*, **55**, 1110-1119. <https://doi.org/10.1177/1060028020986552>
- [29] Kushchayeva, Y., Jensen, K., Burman, K.D., *et al.* (2014) Repositioning Therapy for Thyroid Cancer: New Insights on Established Medications. *Endocrine-Related Cancer*, **21**, R183-R194. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0473>