

- adiponectin in postmenopausal women with endometrial cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(5):669-675.
- [19] LI X, ZHANG D, VATNER DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2020, 117(51):32584-32593.
- [20] NAGARAJUA GP, RAJITHAA B, ALIYAD S, et al. The role of adiponectin in obesity-associated female-specific carcinogenesis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 31: 37-48.
- [21] LIZHI, ZHANG, KE, et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in endometrial carcinoma by the AdipoRs/AMPK pathway [J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137(2):311-320.
- [22] WU XM, YAN Q, ZHANG ZB, et al. Acip30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(5): 1488-1496.
- [23] CREAN-TATE KK, OFER R. Leptin regulation of cancer stem cells in breast and gynecologic cancer [J]. *Endocrinology*, 2018, 159(8): 3069-3080.
- [24] ELLIS PE, BARRON GA, BERMANO G. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 158(2):507-516.
- [25] ANETA CP, ANITA CC, ANNA J, et al. Evaluation of biologically active substances promoting the development of or protecting against endometrial cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 13(11): 1363-1372.
- [26] ZHANG Y, LIU LL, LI C, et al. Correlation analysis between the expressions of leptin and its receptor (ObR) and clinicopathology in endometrial cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2014, 14(5): 353-359.
- [27] DALEY-BROWN D, HARBUZARIU A, KURIAN AA, et al. Leptin-induced Notch and IL-1 signaling crosstalk in endometrial adenocarcinoma is associated with invasiveness and chemoresistance [J]. *World J Clin Oncol*, 2019, 10(6):22-233.
- [28] YANG X, WANG J. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: a review [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9:744.
- [29] RAY A, FORNSAGLIO J, DOGAN S, et al. Gynaecological cancers and leptin: a focus on the endometrium and ovary [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2018, 10(1):5-18.
- [30] MÉNDEZ-LÓPEZ LF, ZAVALA-POMPA A, EI CORTÉS-GUTIÉRREZ, et al. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors [J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(1):228-235.
- [31] CYMBALUK-PŁOSKA A, CHUDECKA-GLAZ A, JAG-ODZIŃSKA A, et al. Evaluation of biologically active substances promoting the development of or protecting against endometrial cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1363-1372.
- [32] LIU LL, WANG LJ, ZHENG JD, et al. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 198-201.

(收稿日期:2021-12-24,修回日期:2022-01-25)

引用本文:曹晨燕,王建华,黄驰,等.颈围与甲状腺癌关系研究进展[J].安徽医药,2023,27(4):644-647.DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.04.003.

◇ 综述 ◇



颈围与甲状腺癌关系研究进展

曹晨燕,王建华,黄驰,费宗奇,马丙娥,顾青青

作者单位:南京中医药大学附属中西医结合医院甲状腺乳腺外科,江苏 南京 210028

通信作者:王建华,男,主任医师,副教授,博士生导师,研究方向为甲状腺乳腺外科疾病的临床和基础,Email: 311w@163.com

基金项目:江苏省卫健委课题(BJ18029)

摘要: 颈围是反映上身脂肪组织分布及中心型肥胖的更好指标且测量简便易行。越来越多的研究表明,中心型肥胖与甲状腺癌的发生、发展及预后密切相关。初步研究发现,颈围过大与甲状腺癌发生密切相关,颈围过大会增加甲状腺癌的手术难度且影响病人的预后。现仍需更多的研究来明确颈围与甲状腺癌的相关性以及对手术和预后的影响,这将有助于颈围过大的肥胖甲状腺癌病人的防治。

关键词: 甲状腺肿瘤; 颈; 甲状腺切除术; 肥胖; 手术难度; 综述

Research progress on the relationship between neck circumference and thyroid carcinoma

CAO Chenyan, WANG Jianhua, HUANG Chi, FEI Zongqi, MA Bing, GU Qingqing

Author Affiliation: Department of Thyroid and Breast Surgery, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China

Abstract: Neck circumference is a better indicator of upper body adipose tissue distribution and central obesity and is easy to mea-

sure. More and more studies have shown that central obesity is closely related to the occurrence, development and prognosis of thyroid carcinoma. Preliminary studies have found that oversized neck circumference is closely related to the occurrence of thyroid carcinoma. Oversized neck circumference increases the operative difficulty of thyroid carcinoma and affects the prognosis of patients. More studies are needed to clarify the association between neck circumference and thyroid carcinoma and its impact on surgery and prognosis, which will be helpful for the prevention and treatment of obese thyroid carcinoma patients with oversized neck circumference.

Key words: Thyroid neoplasms; Neck; Thyroidectomy; Obesity; Operative difficulty; Review

随着经济发展和人民生活方式的转变,以及超声技术的进步与普及,甲状腺癌的检出率大幅度增长^[1]。近年来,众多临床研究表明中心型肥胖与甲状腺癌密切相关^[2-4]。对比其他肥胖测定指标,颈围(neck circumference, NC)也是反映中心型肥胖的指标之一^[5-6]。虽然甲状腺位于颈部,但颈围大小与甲状腺癌之间关系的文献报道并不多,下面就这两者之间关系展开研究。

1 颈围与甲状腺癌发生风险密切相关

颈围即经喉结下缘的颈部水平周径,是反映肥胖程度,尤其是颈部皮下脂肪或呼吸道周围脂肪沉积程度的重要指标^[5],具体测量方法为:受试者直立,头部以眼耳平面定位,皮尺的上缘定位于颈部甲状软骨突起处(在男性为喉结,女性需用手扪及骨性突起)的正下方,用软尺贴皮肤(避免压迫皮肤)与颈的长轴成直角测量周径,以厘米为单位,精确至小数点后一位。

生活方式的转变也使得肥胖成为一个全球性的健康问题。目前全世界约20%~30%的人口超重或肥胖^[7]。近10年,甲状腺癌以每年增长4%的速度成为我国增长最快的恶性肿瘤^[1]。甲状腺癌的发病因素涉及种族、性别、放射史、家族史、基因突变、碘摄入异常等。国际癌症研究机构(IARC)于2016年提出肥胖是甲状腺癌、绝经后乳腺癌等13种恶性肿瘤的发病危险因素^[8]。在40~65岁人群中,体质指数(BMI)每增加5 kg/m²,患甲状腺癌的风险增加21%^[9]。

肥胖引起甲状腺癌的发病机制较为复杂,尚未完全明晰。目前主流猜想包括高胰岛素血症和非高胰岛素血症两条路径。长期肥胖会导致胰岛素抵抗及高胰岛素血症。胰岛素抵抗具有促增殖作用,与体内高水平的血清胰岛素样生长因子1(IGF-1)可共同作用于甲状腺细胞,从而促进肿瘤增殖^[2]。非高胰岛素血症相关作用路径可能包括肥胖病人瘦素呈高表达、脂联素下调、雌激素/雄激素比例失衡、促甲状腺激素分泌过多等。其通过升高血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等水平,减弱肿瘤抑制因子(如P53)的活性,促进甲状腺肿瘤生长和存活^[3]。

肥胖按脂肪分布部位的不同分为外周型肥胖和中心型肥胖。现代人高发肥胖尤其是中心型肥胖是甲状腺癌发病的重要危险因素之一^[4]。研究表明颈围是反映中心型肥胖的较佳指标,也与其他人体测量数据有很好的相关性^[5-6]。并且,校正其他人体测量值后分析发现,颈围与心脏代谢紊乱因素(如胰岛素抵抗,代谢综合征和心血管疾病的风险)之间也存在显著的正相关性^[10-11]。由于其受天气、饮食、运动等因素的影响较小,因此颈围的测量更为准确且简便易行。

由此可见,肥胖是甲状腺癌发生的重要危险因素之一,颈围过大与甲状腺癌发生密切相关。

2 颈围过大增加甲状腺癌的麻醉风险及手术难度

目前临床上甲状腺癌大多需要手术治疗,手术方案则依据疾病的分型、分期以及病人自身情况个性化制定,术后根据具体情况辅以内分泌抑制治疗、同位素治疗等以减少术后复发。甲状腺癌手术包括了甲状腺切除术和颈淋巴结清扫两个步骤,其中根据甲状腺腺体的切除范围可分为腺叶加峡部切除术和甲状腺全切除术,颈淋巴结清扫一般分为中央区淋巴结清扫、颈侧区淋巴结清扫等。颈部作为甲状腺癌的手术部位,颈围的大小可作为术前评估的一部分以预测甲状腺癌手术难度,使术者能更为简易直观地预测手术时长与难度,在术前提提高警惕,做好充足的准备。

目前,国内外学者注意到颈围与颈肌强度呈显著正相关^[12]。这与颈围较大的病人手术姿势不易摆到位,术野暴露不够充分,淋巴结清扫不易彻底,同时较厚的脂肪层为手术操作带来困难这一普遍观点相符。甲状腺癌术前常规行喉镜检查以明确声带情况,并常采用气管插管通气下的全身麻醉。声门暴露不佳会增加二者的操作困难,增加甲状腺癌围手术期相关并发症的发病率。研究显示,颈围>40 cm、BMI>25 kg/m²及颈围/甲颈距离(neck circumference/thyromental distance, NC/TMD)≥5.85是声门暴露困难的影响因素^[13-14]。术前评估期间应综合考虑颈围和NC/TMD的测量,明确手术风险。

在对比肥胖与体质质量正常的分化型甲状腺癌的病人手术效果时发现^[15],肥胖病人手术时间较

长,术中出血量较多,术后第一天引流量及总引流量均较多,术后拔管时间长,手术难度增加。

3 颈围过大与甲状腺癌病人的临床病理特征、并发症及预后相关

肥胖与乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的复发和进展风险增加有关是众所周知的,潜在的机制包括脂肪细胞因子、炎性因子和癌细胞之间的相互作用、非编码RNA的差异化表达等^[16]。但是,肥胖与甲状腺癌更具有侵袭性的病理特征和较差的预后是否相关,这仍需深入研究。韩国学者Kim等^[17]发现肥胖与甲状腺乳头状癌病人的肿瘤大小、淋巴结转移、晚期TNM分期和多灶性有关。2017年,有研究在收集并分析了796例中国甲状腺癌病人的临床数据后得出,肥胖不仅是甲状腺癌发病率升高的危险因素,还与其腺外侵袭风险呈正相关^[18]。但相关文献在对白种人的研究中未发现肥胖与侵袭性的临床病理特征之间存在联系^[19-20]。这些研究认为,肥胖不影响甲状腺癌病人的初始风险、治疗反应及复发风险。而O'Neill等^[21]则持相反观点,他们通过对PubMed等多个数据库进行检索,纳入35 237例甲状腺癌病人分析得出,肥胖与甲状腺癌的肿瘤大小、多灶性、甲状腺外侵、淋巴结转移呈正相关。这提示肥胖与甲状腺癌的病理特征之间的关系可能与种族或脂肪分布的差异有关。而大多数证实肥胖和甲状腺癌侵袭性临床病理特征之间相关的研究都来自亚洲人群,主要是中国和韩国。由于亚洲人与白种人在体质、饮食习惯等方面的差异,与白种人相比,亚洲人更多表现为中心性肥胖^[22]。

与目前猜想一致的是,2019年Li等^[23]在收集了13 995例中国甲状腺癌病人的信息并分析研究得出,无论男女,肥胖均增加了肿瘤长径($OR_{男}=1.539$, $OR_{女}=1.521$)和多灶性($OR_{男}=1.659$, $OR_{女}=1.449$)的风险。2020年Wang等^[24]通过对1 579例甲癌病人研究发现,肥胖病人甲状腺外侵($OR=1.99$)与晚期TNM分期($OR=2.94$)的风险更高。另外Kim等^[25]通过研究401例肿瘤长径 <2 cm的甲状腺癌病人得出结论,颈围与男性的肿瘤大小显著相关($P=0.001$),而女性则无相关性($P=0.930$)。有颈侧区淋巴结转移的男性颈围明显大于无颈侧区淋巴结转移的男性。与低颈围亚组相比,中/大颈围亚组的男性肿瘤大小和淋巴结转移的发生率增加($P=0.009$)。颈围是男性淋巴结颈侧区转移的预测指标。并利用ROC分析得出用于识别男性颈侧区淋巴结转移的颈围截止点为41.6 cm,灵敏度为80.0%,特异度为67.3%($P<0.004$)。

同时肥胖病人颈部脂肪层较厚,伤口易液化,且易患有高血压、心脏病、脑出血及糖尿病等疾病,这些基础疾病会影响病人术后切口的愈合及术后并发症的发生。Zhang等^[26]通过对2 678例甲状腺全切病例分析发现,BMI >30 kg/m²会显著增加病人术后发生颈部血肿的可能性,术后出血的风险增加近6倍。有研究表明,颈围增加4 cm是预测甲状腺切除术后出血的较好指标^[27]。这与肥胖病人术后血浆纤维蛋白原不足显著相关^[28]。术后出血是甲状腺术后最凶险的并发症,易发生血肿压迫气管,导致呼吸困难甚至窒息,目前尚无简单可靠的方法用于早期发现。持续负压吸引可能是潜在方法。颈围增加则是对术后出血这一并发症的直接警示,有助于早期发现并及时手术干预。有研究也发现肥胖病人甲状腺癌术后出血及感染、副神经和喉上及喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退和低钙血症的发病风险较正常组高($P<0.05$)^[29-30]。

此外,Lee等^[31]发现肥胖与患甲状腺癌的女性病人的BRAF基因突变率呈正相关。因为BRAF基因突变与甲状腺癌的不良预后有显著的相关性,这一研究结果也促使人们思考并关注,肥胖是否与临床上甲状腺癌更差的预后相关。目前有关肥胖与甲状腺癌预后的研究较少。胰岛素抵抗是肥胖发生中的核心环节^[32]。2015年Aydin等^[33]研究发现胰岛素抵抗增加了甲状腺癌的持续患病风险。2016年何华楠^[34]通过对117例PTC复发病病人分析得出血脂异常的病人中位复发时间为25个月(正常为43个月),BMI ≥ 25 kg/m²的超重或肥胖病人的中位复发时间为25个月(正常为55个月),伴有血脂异常或BMI ≥ 25 kg/m²的PTC病人的复发时间明显短于血脂正常或体质量正常的病人($P=0.001$)。

4 小结

现有研究发现颈围与甲状腺癌密切相关。颈围过大,喉镜检查困难,气管插管风险提高,颈肌强度增大,淋巴结转移数量增多,清扫难度增加,这些情况都使得手术难度增加、预后更差,术者应在术前准备时对颈围较大的情况保持警惕。术后对颈部进行监测,利于早期识别并及时手术干预术后出血这一并发症。

同时,关于生活方式干预对肥胖的甲状腺癌病人人体质量管理的进一步研究是必要的。重度肥胖病人在适度地减重后再进行甲状腺癌手术,可以降低手术难度及减少并发症的发生、改善预后。在预测甲状腺癌的发生、发展、治疗与预后时,颈围有其独特的价值且操作简便,而颈围与甲状腺癌的关系及其内在机制仍需要更多的临床研究来证实。

参考文献

- [1] 田文, 郝洪庆. 甲状腺癌病人生存现状分析[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(5): 489-493.
- [2] 周悦, 闫爽. 肥胖、胰岛素抵抗及 IGF-1 水平与甲状腺乳头状癌关系的初步研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2020, 54(4): 383-386, 391.
- [3] 于洋, 关海霞. 肥胖与甲状腺癌: 已知证据的思考和未来研究的展望[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1): 5-9.
- [4] 周悦, 闫爽. 肥胖与甲状腺癌的关系[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1520-1523, 1528.
- [5] 王娟秀, 马思思, 何文霜, 等. 中老年人群颈围与肥胖的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 708-709.
- [6] ZHAO L, HUANG GL, XIA FZ, et al. Neck circumference as an independent indicator of visceral obesity in a Chinese population[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 85.
- [7] NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10026): 1377-1396.
- [8] LAUBY-SECRETAN B, SCOCCIANI C, LOOMIS D, et al. Body fatness and cancer--viewpoint of the iarc working group[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2016, 375(8): 794-798.
- [9] CLAVEL - CHAPELONFRANÇOISE, GUILLASGWENAËLLE, LAURA TONDEUR, et al. Risk of differentiated thyroid cancer in relation to adult weight, height and body shape over life: the french E3N cohort[J]. *International Journal of Cancer*, 2010, 126(12): 2984-2990.
- [10] PREIS SR, MASSARO JM, HOFFMANN U, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the framingham heart study[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010, 95(8): 3701-3710.
- [11] YANG GR, YUAN SY, FU HJ, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing community diabetes study 4[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2465-2467.
- [12] 夏凌, 李交杰, 顾一伟, 等. 颈围和体质指数与颈肌强度的相关性[J]. 解放军预防医学杂志, 2013, 31(5): 432-433.
- [13] 左娜. 支撑喉镜下声门暴露困难的影响因素研究[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2019.
- [14] DE CASSAI A, PAPACCIO F, BETTETO G, et al. Prediction of difficult tracheal intubations in thyroid surgery. Predictive value of neck circumference to thyromental distance ratio[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0212976. DOI: 10.1371/journal.pone.0212976.
- [15] 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]. 济南: 山东大学, 2017.
- [16] 李干斌, 韩加刚, 王振军. 肥胖促进恶性肿瘤发生的机制探讨及研究进展[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(10): 996-998.
- [17] KIM SH, PARK H S, KIM KH, et al. Correlation between obesity and clinicopathological factors in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Surgery Today*, 2015, 45(6): 723-729.
- [18] WU CH, WANG L, CHEN WJ, et al. Associations between body mass index and lymph node metastases of patients with papillary thyroid cancer: a retrospective study[J/OL]. *Medicine*, 2017, 96(9): e6202. DOI: 10.1097/MD.0000000000006202.
- [19] GAŚIOR-PERCZAK D, PAŁYGA I, SZYMONEK M, et al. The impact of BMI on clinical progress, response to treatment, and disease course in patients with differentiated thyroid cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204668. DOI: 10.1371/journal.pone.0204668.
- [20] GRANI G, LAMARTINA L, MONTESANO T, et al. Lack of association between obesity and aggressiveness of differentiated thyroid cancer[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019, 42(1): 85-90.
- [21] O'NEILL RJ, ELWAHAB SABD, KERIN MJ, et al. Association of BMI with clinicopathological features of papillary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Surg*, 2021, 45: 2805-2815.
- [22] 何威. 中国人与美国白人脂肪及脂肪分布的种族对比研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [23] LI CL, DIONIGI G, ZHAO YS, et al. Influence of body mass index on the clinicopathological features of 13,995 papillary thyroid tumors[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020, 43(9): 1283-1299.
- [24] WANG H, WANG P, WU Y, et al. Correlation between obesity and clinicopathological characteristics in patients with papillary thyroid cancer: a study of 1579 cases: a retrospective study[J/OL]. *PeerJ*, 2020, 8: e9675. DOI: 10.7717/peerj.9675.
- [25] KIM MR, KIM SS, HUH JE, et al. Neck circumference correlates with tumor size and lateral lymph node metastasis in men with small papillary thyroid carcinoma[J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2013, 28(1): 62-71.
- [26] ZHANG XU, DU W, FANG Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 7075.
- [27] EZZY MA, ELSHAFFI MH, SHARAAN MA. Measuring neck circumference to predict and detect haemorrhage following thyroid surgery. A case series and literature review[J]. *Journal of Surgical Case Reports*, 2021, 2021(4): rjab089.
- [28] SHARMA S, UPRICHARD J, MORETTI A, et al. Use of thromboelastography to assess the combined role of pregnancy and obesity on coagulation: a prospective study[J]. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 2013, 22(2): 113-118.
- [29] 金秋凤. 身高体重指数对甲状腺癌伴侧颈淋巴结转移患者手术并发症及满意度的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [30] 魏洪亮, 李信, 温鑫鑫, 等. 肥胖对甲状腺癌全切术后甲状旁腺功能的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2802-2805.
- [31] LEE J, LEE CR, KU CR, et al. Association between obesity and BRAFV600E mutation status in patients with papillary thyroid cancer[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2015, 22 Suppl 3: S683-S690.
- [32] 张卫欢, 郭智慧, 李秋云, 等. 肥胖合并高胰岛素血症的综合治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2020, 24(11): 2153-2156.
- [33] AYDIN S, AKSOY A, AYDIN S, et al. Today's and yesterday's of pathophysiology: biochemistry of metabolic syndrome and animal models[J]. *Nutrition*, 2014, 30(1): 1-9.
- [34] 何华楠. 代谢综合征及其组分与复发甲状腺乳头状癌相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

(收稿日期: 2021-10-17, 修回日期: 2021-11-01)