

基于全球疾病负担2021数据分析膳食因素与甲状腺癌发病率的相关性

陈科宇^{1,2}, 段艳婷^{3,4}, 徐加杰^{1,2,3,4}

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053
2. 杭州医学院附属人民医院 浙江省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科中心头颈外科, 浙江 杭州 310014
3. 全省头颈肿瘤精准医学研究重点实验室, 浙江 杭州 310014
4. 浙江省头颈部恶性肿瘤临床医学研究中心, 浙江 杭州 310014

[摘要] **目的:**探讨膳食因素与甲状腺癌发病率的相关性。**方法:**提取全球疾病负担(GBD)2021数据库中1990—2021年194个国家/地区甲状腺癌发病数据及15种膳食因子的人均摄入量数据。在膳食因子层面,首先进行共线性诊断,随后对膳食暴露变量进行Z-score标化并以甲状腺癌年龄标化发病率为结局变量,构建采用伽马分布和对数连接函数的贝叶斯广义线性混合模型,估计各膳食因子的后验回归系数及相对变化倍数。在膳食模式层面,采用主成分分析提取膳食模式,计算并标化膳食模式得分后评估不同膳食模式与甲状腺癌年龄标化发病率之间的统计学关联强度。同时,结合社会人口学指数(SDI)、性别和年龄分层分析,评估不同发展水平和人群特征关联强度的异质性。**结果:**全球甲状腺癌年龄标化发病率1990—2021年呈上升趋势且存在显著的地区差异,女性发病率持续高于男性,发病率随年龄增长而上升。膳食暴露分析显示,膳食纤维、豆类和坚果摄入量呈全球性增长趋势,反式脂肪酸摄入量普遍下降,含糖饮料和动物源性食物的摄入模式呈现显著的SDI分层特征。贝叶斯广义线性混合模型识别出11种与甲状腺癌发病显著相关的膳食因子,其中豆类、水果、含糖饮料、红肉、反式脂肪酸和钠与甲状腺癌年龄标化发病率呈正相关,坚果、膳食纤维、加工肉类、牛奶和蔬菜则呈负相关。共识别出三种膳食模式,膳食模式1(红肉、加工肉类、含糖饮料和牛奶高载荷)以及膳食模式2(水果、豆类、蔬菜和多不饱和脂肪酸载荷较高,并伴含糖饮料中度载荷)的得分与甲状腺癌年龄标化发病率呈正相关,膳食模式3(坚果、 ω -3脂肪酸高载荷)的得分与甲状腺癌年龄标化发病率呈负相关。**结论:**甲状腺癌发病率全球上升与膳食结构变化可能存在关联,经历营养转型的部分中等发展水



收稿日期(Received):2025-08-19 修改返回日期(Revised):2026-01-24 接受日期(Accepted):2026-03-30 网络预发表日期(Online):2026-06-12

基金项目(Funding):浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02056)

第一作者(First author):陈科宇,硕士研究生,主要从事头颈部肿瘤临床诊疗研究;E-mail:506607814@qq.com;ORCID:0000-0003-0571-9412

通信作者(Corresponding author):徐加杰,副主任医师,硕士生导师,主要从事头颈部肿瘤研究;E-mail:xujiajie@hmc.edu.cn;ORCID:0000-0001-5539-3831

平国家/地区表现得更为突出。

[关键词] 甲状腺癌;膳食暴露评估;全球疾病负担研究;贝叶斯广义线性混合模型;社会人口学指数

[中图分类号] R736.1 [文献标志码] A

Ecological analysis of the association between dietary factors and thyroid carcinoma incidence based on GBD 2021 data

CHEN Keyu^{1,2}, DUAN Yanting^{3,4}, XU Jiajie^{1,2,3,4} (1. Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Otolaryngology & Head and Neck Center, Zhejiang Provincial People's Hospital, Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China; 3. Zhejiang Key Laboratory of Precision Medicine Research on Head & Neck Cancer, Hangzhou 310014, China; 4. Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Head & Neck Cancer, Hangzhou 310014, China)

Corresponding author: XU Jiajie, E-mail: xujiajie@hmc.edu.cn, ORCID: 0000-0001-5539-3831

[Abstract] **Objective:** To examine the association between dietary factors and thyroid carcinoma incidence. **Methods:** Data on thyroid carcinoma incidence and per capita intake of 15 dietary factors in 194 countries and territories from 1990 to 2021 were extracted from the Global Burden of Disease (GBD) 2021 database. At the dietary factor level, collinearity diagnostics were first performed, continuous dietary exposure variables were standardized using Z-scores before model fitting, and Bayesian generalized linear mixed models with a gamma distribution and log link function were fitted using the age-standardized incidence rate of thyroid carcinoma as the outcome to estimate posterior regression coefficients and rate ratios (per one-standard-deviation increase in each dietary exposure). At the dietary pattern level, principal component analysis was used to derive dietary patterns. After calculating and standardizing the dietary pattern scores, the statistical strength of the association between different dietary patterns and the age-standardized incidence rate of thyroid carcinoma was evaluated. Heterogeneity in the associations was further assessed by stratified analyses according to the sociodemographic index (SDI), sex, and age. **Results:** From 1990 to 2021, the global age-standardized incidence rate of thyroid carcinoma increased and showed marked regional variation. Incidence remained consistently higher in females than in males, and the age-specific incidence rates increased with age. Analysis of dietary exposure indicated that intake of dietary fiber, legumes, and nuts increased globally, whereas trans fat intake generally declined. Intake patterns of sugar-sweetened beverages and animal-source foods showed pronounced SDI-related differences. Bayesian generalized linear mixed model identified 11 factors significantly associated with the age-standardized incidence rate of thyroid carcinoma. Intake of legumes, fruits, sugar-sweetened beverages, red meat, trans fats, and sodium was positively associated with thyroid carcinoma incidence, whereas intake of nuts, dietary fiber, processed meat, milk, and vegetables was negatively associated

with thyroid carcinoma incidence. Three dietary patterns were identified, scores for pattern 1 (characterized by high loadings of red meat, processed meat, sugar-sweetened beverages, and milk) and pattern 2 (characterized by high loadings of fruits, legumes, vegetables, and polyunsaturated fatty acids, accompanied by a moderate loading of sugar-sweetened beverages) were positively associated with thyroid carcinoma incidence. In contrast, the score for dietary pattern 3 (characterized by high loadings of nuts and omega-3 fatty acids) was negatively associated with thyroid carcinoma incidence.

Conclusion: The global increase in thyroid carcinoma incidence may be associated with changes in dietary structure, especially in medium-development countries undergoing nutritional transition.

[**Key words**] Thyroid cancer; Dietary exposure assessment; Global Burden of Disease; Bayesian generalized linear mixed model; Sociodemographic index

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(6): 540-550.]

[**缩略语**] 全球疾病负担(Global Burden of Disease, GBD); 社会人口学指数(socio-demographic index, SDI); 可信区间(confidence interval, CI); 相对变化倍数(relative rate ratio, RR)

近三十年来甲状腺癌在全球范围内呈现显著的流行病学转变,已成为发病率增速最快的内分泌系统恶性肿瘤。全球癌症统计数据显示,2020年甲状腺癌新发病例达58.6万例,增长速度远超大多数实体瘤^[1-2]。甲状腺癌的发生通常与一系列已知的危险因素相关,包括辐射暴露、甲状腺结节或肿物病史、家族遗传背景、女性以及低碘饮食等^[3-4]。研究表明,膳食结构对癌症发生具有重要影响,尤其是大量摄入红肉以及加工肉类被认为是癌症发病率增加的重要因素^[5]。有研究探索了饮食因素与甲状腺癌风险的关系,但其多聚焦于单一食物分析,仅少数研究涉及食物组合(即膳食模式)相关数据,但研究结论尚不明确^[6]。此外,现有证据大多来自特定人群的队列研究,缺乏全球代表性,这可能掩盖了由区域饮食文化和经济发展差异所塑造的宏观层面膳食与甲状腺癌的关联。

基于最新流行病学数据和先进统计技术,GBD 2021 数据库提供了涵盖人口统计学特征的综合健康指标,为深入分析全球疾病的长期趋势提供了可能。本研究基于GBD 2021 数据库分析1990—2021 年全球不同国家/地区甲状腺癌发病率与膳食摄入量的变化趋势,评估不同膳食因子(如豆类、水果、含糖饮料等)与甲状腺癌发病率之

间的相关性,以期为甲状腺癌的防控提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

甲状腺癌发病率数据来源于GBD 2021 疾病和伤害估计研究^[7],膳食暴露数据提取自GBD 2021 膳食暴露估计数据集,该数据集于2024 年6月5日更新,包含15种膳食因子在194个国家/地区的人均日摄入量估计(单位g/d或%能量/d,其中%能量表示该膳食因子供能占总膳食能量摄入的百分比)。这15种膳食因子的选择遵循GBD研究风险因子纳入标准,即风险因子对疾病负担或公共卫生政策具有显著意义、存在充足的暴露水平估计数据的流行病学证据强度。研究纳入的膳食因子包括牛奶、坚果、 ω -3 脂肪酸、多不饱和脂肪酸、钠、红肉、蔬菜、豆类、钙、含糖饮料、加工肉类、水果、膳食纤维、全谷物和反式脂肪酸^[7-8]。

SDI数据同样来源于GBD 2021 数据库。该指数是综合反映国家/地区社会经济发展水平的复合指标,由滞后分布收入人均值、15岁及以上人群平均受教育年限和25岁以下女性总和生育率三项指标分别标准化至0~1后取几何平均得到,取值范围为0~1,数值越高表示发展水平越高^[9]。

1.2 协变量

为确保膳食因子与甲状腺癌发病率相关性分析的准确性,本研究纳入多个潜在混杂因素作为协变量,包括性别(男性、女性、男女合计)、年份(1990—2021)、年龄组(25岁及以上人群按5岁年龄间隔划分为15组)和SDI[低SDI(<0.5)、中低SDI(0.5~<0.6)、中SDI(0.6~<0.7)、中高SDI(0.7~<0.8)和高SDI(≥ 0.8)]。

1.3 数据处理和建模

在膳食因子层面,为降低多重共线性对参数估计稳定性的影响,首先对膳食因子进行共线性诊断。鉴于不同膳食暴露变量的原始计量单位不同,包括g/d和%能量/d,本研究在纳入模型前对膳食暴露变量进行Z-score标化处理,以提高不同膳食因子效应量解释的可比性。在此基础上,采用贝叶斯广义线性混合模型评估膳食因子与甲状腺癌年龄标化发病率之间的关联。该模型以甲状腺癌年龄标化发病率作为结局变量,年龄结构差异已在年龄标化过程中得到校正;因此,数据集中年龄组变量主要用于年龄别发病率及膳食摄入量的描述性分层分析,未作为模型协变量纳入。考虑到年龄标化发病率为正值且常呈右偏分布,结局变量采用伽玛分布并使用对数连接函数。模型固定效应纳入共线性筛选后保留的膳食因子以及标化年份。同时在SDI分组和性别分组层面引入随机效应结构,以表征不同发展水平及性别层面的异质性;其中SDI分组设置随机截距,并允许SDI在不同SDI分组间呈现不同斜率,性别设置随机截距,从而在分层结构下对关联强度进行估计。模型采用马尔可夫链蒙特卡罗抽样获得后验估计,报告固定效应回归系数 β 的后验均值及95%CI。采用对数连接函数, β 表示解释变量与甲状腺癌年龄标化发病率期望值之间在对数尺度上的关联强度,将 β 指数化得到RR,即 $RR=\exp(\beta)$ 。在其他变量保持不变的条件下,RR表示相应膳食因子暴露水平每增加1个标准差时,甲状腺癌年龄标化发病率期望值的相对变化倍数:RR>1表示发病率升高,RR<1表示发病率降低。当 β 的95%CI不包含0,即等价于RR的95%CI不包含1时,认为该膳食因子与甲状腺癌年龄标化发病率存在统计学证据支持的关联。

在膳食模式层面,为从整体膳食结构角度刻画膳食因子的共变特征并用于模式归类,进一步

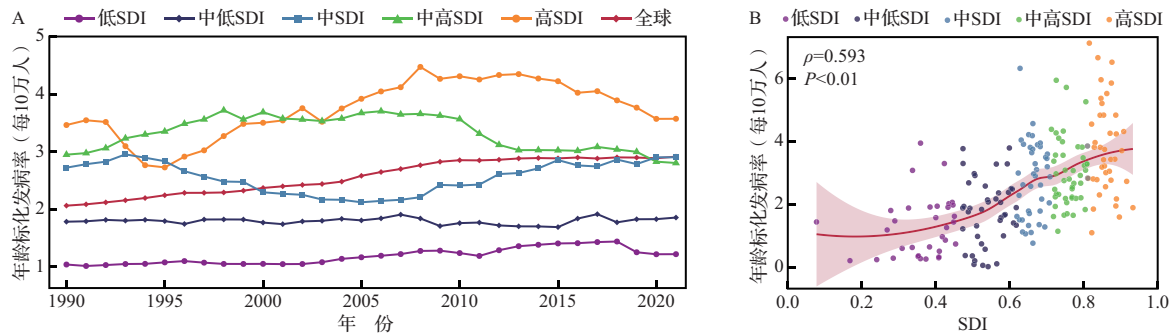
对膳食因子矩阵进行主成分分析。分析前先进行适用性检验,包括KMO(Kaiser-Meyer-Olkin)检验和Bartlett球形检验,以判断相关矩阵是否适合降维;随后结合平行分析和碎石图确定应保留的成分数。考虑到不同膳食模式之间可能存在相关性,在成分提取后采用斜交旋转获得可解释性更强的载荷矩阵。依据预设载荷阈值(以载荷绝对值较高者作为该成分的主要贡献因子)识别各成分的特征性膳食因子并完成膳食模式命名;计算各成分的膳食模式得分,并进行极性统一和标化处理,以保证不同膳食模式得分方向与尺度的一致性。进一步在与膳食因子模型一致的贝叶斯广义线性混合模型中,以膳食模式得分作为解释变量,评估不同膳食模式与甲状腺癌年龄标化发病率之间的统计学关联强度。

所有数据处理、统计分析和可视化均使用R统计软件完成。GBD数据访问采用“easyGBDR”包;模型构建采用“brms”包和“bayesplot”包;数据可视化采用“ggplot2”包、“tidyverse”包、“corrplot”包等。

2 结 果

2.1 1990—2021年全球甲状腺癌发病率变化趋势

附表1展示了1990年和2021年全球甲状腺癌发病率。全球甲状腺癌年龄标化发病率从1990年每10万人2.06例上升至2021年每10万人2.91例,这一上升趋势在不同SDI地区幅度不一(图1A)。其中高SDI地区由每10万人3.55例升至4.49例,低SDI地区由每10万人1.13例升至1.69例。值得注意的是,中SDI和中低SDI地区增幅最为显著,分别由每10万人1.35例升至2.71例和由每10万人1.05例升至1.96例,近三十年几乎翻倍。相关性分析提示SDI与年龄标化发病率呈显著正相关(图1B, $\rho=0.593$, $P<0.01$)。性别方面,女性发病率始终高于男性:1990年男性为每10万人1.22例、女性为每10万人2.86例,至2021年分别增至每10万人1.98例和3.83例,女性约为男性的1.9~2.3倍。年龄分层显示发病率随年龄增长而上升,25~29岁组较低(1990年每10万人0.78例;2021年每10万人1.43例),随后逐步攀升,并在75~79岁达到峰值(1990年每10万人7.77例;2021年每10万人9.40例),80岁及以上年龄组发



A: 1990—2021年全球不同SDI地区甲状腺癌年龄标准化发病率变化趋势; B: SDI与甲状腺癌年龄标准化发病率的相关性分析散点图. SDI: 社会人口学指数.

图1 1990—2021年全球甲状腺癌发病率时间变化趋势及与SDI的相关性

Figure 1 Global trends in thyroid carcinoma incidence from 1990 to 2021 and its association with the sociodemographic index

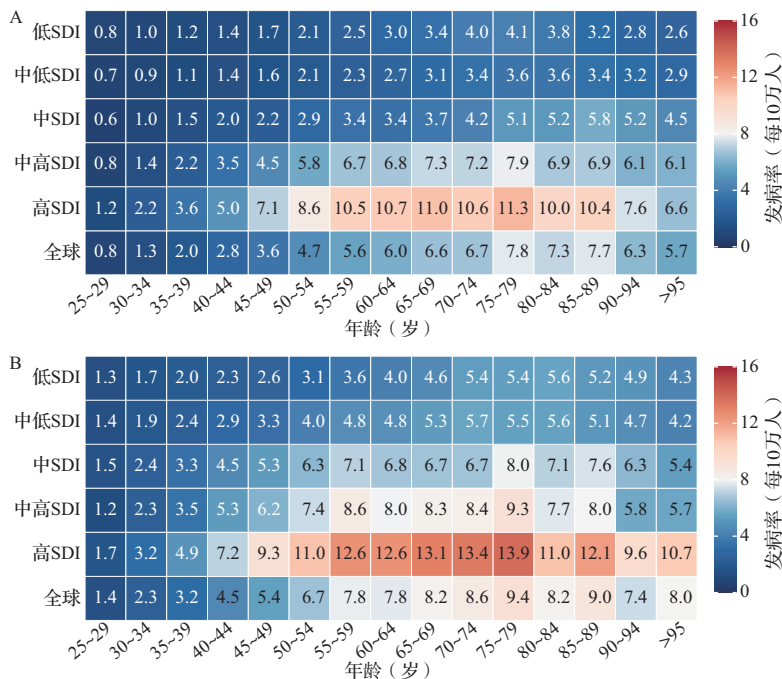
病率总体低于该峰值,并伴有小幅波动。各SDI地区均表现出相似的年龄相关分布特征,即发病率总体随年龄增长而升高,在高龄阶段达到较高水平后趋于波动(图2)。结果提示,30多年间全球甲状腺癌年龄标准化发病率总体呈上升趋势,尤其是中SDI和中低SDI地区增幅较为明显,女性发病率始终高于男性,且发病率随年龄增长而升高。

2.2 1990—2021年全球膳食摄入变化趋势

部分膳食因子的摄入量呈现出跨区域一致性

趋势。膳食纤维的摄入量总体呈上升趋势,以低SDI地区增幅最为显著,从14.10 g/d增至22.20 g/d;豆类摄入量在所有SDI地区均有大幅增长,在高SDI地区增幅尤为突出,从6.39 g/d增至26.54 g/d;坚果摄入量在多数SDI地区同样有所增加;反式脂肪酸的摄入量在全球大部分地区均呈下降趋势,在高SDI地区和中高SDI地区尤为明显;红肉摄入量在多数地区亦有不同程度下降。部分膳食因子摄入趋势表现出明显的SDI分层差异。含糖饮料和牛奶在高SDI地区的摄入量维持在较高水

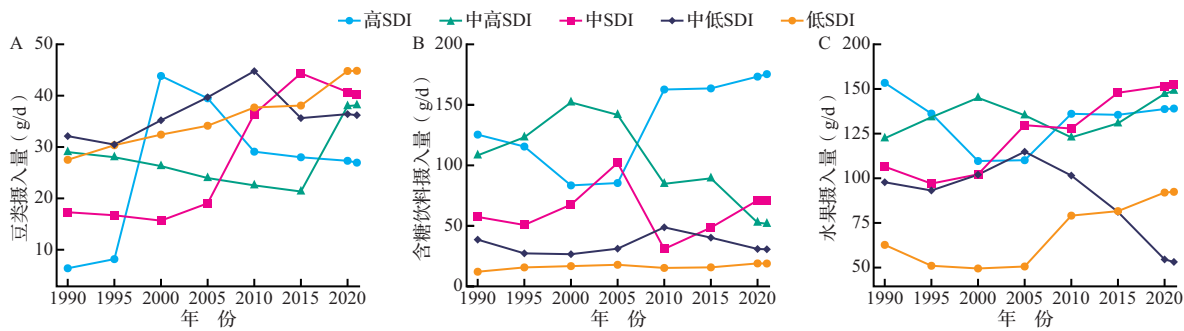
平,而在低SDI和中低SDI地区的摄入量则持续偏低。蔬菜、水果及全谷物等的摄入趋势表现出更复杂且不均衡变化,其中蔬菜摄入量在高SDI地区及中高SDI地区显著增加,但在中、中低及低SDI地区却呈下降趋势;水果摄入量在中高、中及低SDI地区有所增长,而高及中低SDI地区则出现下降,特别是中低SDI地区的降幅超过50%;全谷物的摄入量在高SDI组下降,但在中及中低SDI组则有显著增长。见附表2和图3。附图1展示了2021年不同SDI地区各年龄段人群的膳食摄入情况。在所有SDI地区,水果和蔬菜的摄入量均呈



A: 1990年; B: 2021年. SDI: 社会人口学指数.

图2 1990年和2021年不同SDI地区甲状腺癌发病率年龄别分布

Figure 2 Age-specific distribution of thyroid carcinoma incidence across SDI regions in 1990 and 2021



A: 豆类,呈跨区域一致性趋势;B: 含糖饮料,呈SDI分层差异;C: 水果,呈复杂且不平衡变化. SDI: 社会人口学指数.

图3 1990—2021年三类代表性膳食因子的摄入量变化
Figure 3 Changes in the intake of three representative dietary factors from 1990 to 2021

现出相似的年龄相关趋势,即摄入量自青年期起逐渐上升,在中老年阶段达到较高水平后略有下降。豆类摄入量亦呈现一定的年龄相关变化和SDI分层差异,整体上表现为随SDI升高而摄入量降低的负向梯度趋势,其中低SDI和中SDI地区摄入水平相对较高,高SDI地区最低;各SDI地区豆类摄入量总体自青年期至中老年阶段略有升高,随后在高龄阶段下降或趋于波动。此外,加工肉类、红肉及含糖饮料摄入量表现出更明显的SDI差异,高SDI地区年轻人群的摄入量总体高于较低SDI地区。以加工肉类为例,在高SDI地区,25~29岁人群的摄入量约为48.7 g/d,随后随年龄增长逐渐下降,至80~84岁时降至约24.4 g/d。结果提示,1990—2021年全球膳食摄入发生明显变化,整体呈现出跨地区一致性变化和SDI分层差异并存的特征。

2.3 膳食结构与甲状腺癌发病率的相关性分析

对15个膳食因子进行共线性诊断结果显示(图4A),牛奶、红肉和加工肉类等动物源性食物之间总体呈正相关,其中牛奶与红肉的相关性较强($r=0.70$),牛奶与加工肉类、红肉与加工肉类之间亦呈正相关,同时牛奶、红肉和加工肉类与含糖饮料摄入也呈正相关。植物性食物及相关营养因子之间同样存在一定相关性,如坚果与 ω -3脂肪酸、膳食纤维与豆类、水果与蔬菜等均呈正相关。相比之下,全谷物与多数其他膳食因子总体呈负相关,但仍与钠、坚果、豆类和 ω -3脂肪酸呈弱正相关。值得注意的是,在15个膳食因子中钙摄入与牛奶摄入存在高度正相关,相关系数超过0.80,提示两者之间存在较强共线性。考虑到在同一多变量模型中同时纳入钙和牛奶可能导致回归系数估计不稳定,并影响结果解释的独立

性,因此后续贝叶斯广义线性混合模型及主成分分析均剔除钙,仅纳入其余14个膳食因子。在纳入其余14个膳食因子的贝叶斯广义线性混合模型中(图4B),共11个膳食因子与甲状腺癌年龄标化发病率存在具有统计学意义的关联。其中,豆类($RR=1.141$, 95%CI: 1.127~1.154)、水果($RR=1.046$, 95%CI: 1.035~1.058)、含糖饮料($RR=1.041$, 95%CI: 1.026~1.055)、红肉($RR=1.032$, 95%CI: 1.018~1.047)、反式脂肪酸($RR=1.024$, 95%CI: 1.014~1.034)及钠($RR=1.022$, 95%CI: 1.012~1.034)与甲状腺癌年龄标化发病率呈正相关;坚果($RR=0.889$, 95%CI: 0.880~0.899)、膳食纤维($RR=0.901$, 95%CI: 0.891~0.911)、加工肉类($RR=0.963$, 95%CI: 0.951~0.975)、牛奶($RR=0.976$, 95%CI: 0.960~0.992)及蔬菜($RR=0.979$, 95%CI: 0.968~0.991)与甲状腺癌年龄标化发病率呈负相关。

为进一步评估膳食组合与甲状腺癌年龄标化发病率的相关性,对14种膳食因子进行主成分分析,最终提取出三种膳食模式。膳食模式1中红肉、加工肉类、含糖饮料和牛奶载荷较高;膳食模式2中水果、豆类、蔬菜和多不饱和脂肪酸载荷较高,含糖饮料载荷处于中等水平;膳食模式3中坚果和 ω -3脂肪酸载荷较高(图5A)。将三种膳食模式得分纳入贝叶斯广义线性混合模型,结果显示三种膳食模式与甲状腺癌年龄标化发病率均存在具有统计学意义的关联(图5B)。其中,膳食模式1,即西方化混合摄入模式,得分与甲状腺癌年龄标化发病率呈正相关($RR=1.022$, 95%CI: 1.005~1.041);膳食模式2,即植物性混合膳食模式,得分与甲状腺癌年龄标化发病率亦呈正相关($RR=1.014$, 95%CI: 1.006~1.022);膳食模式3,即健康脂肪模式,得分则与甲状腺癌年龄标化发病

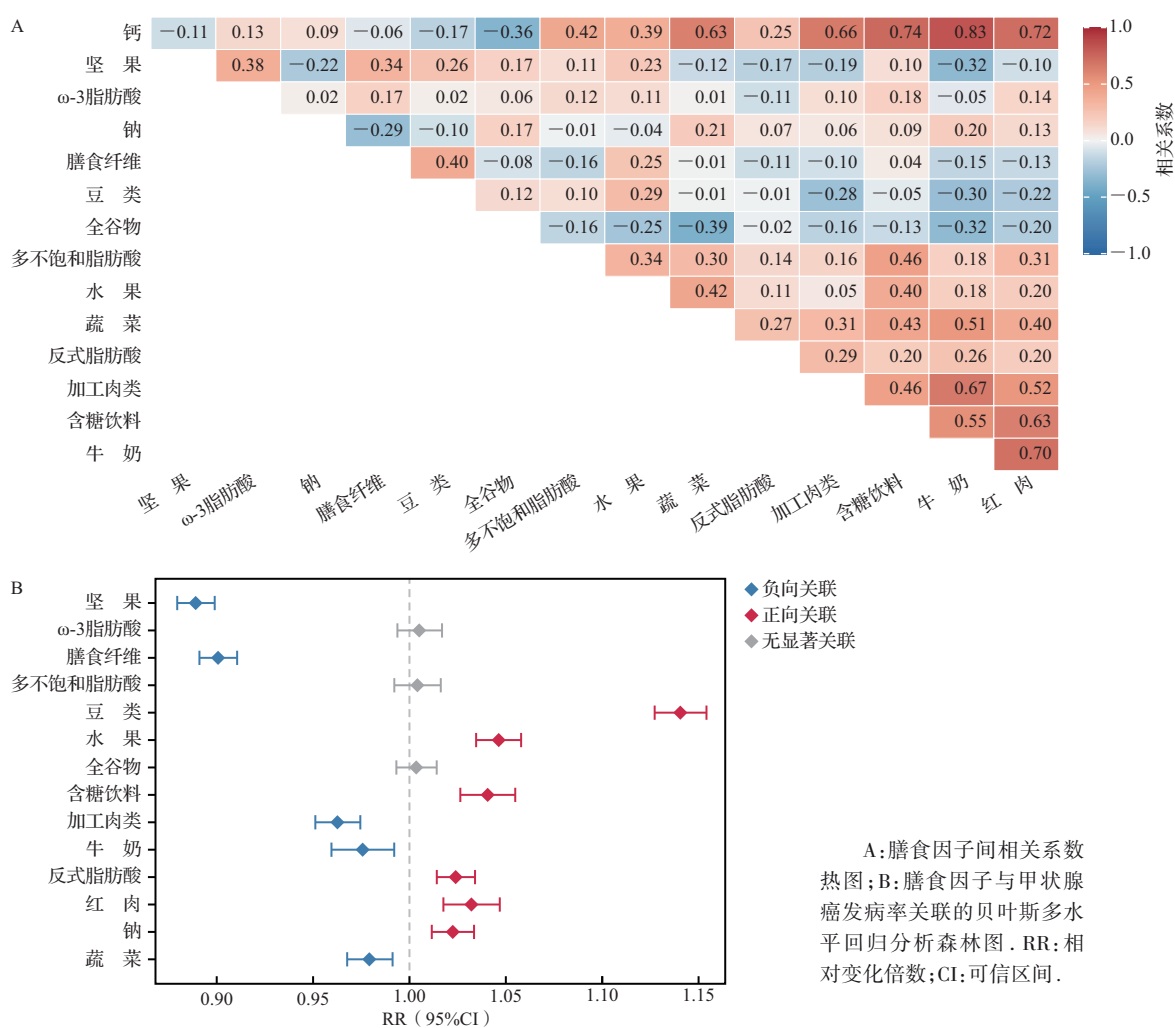


图4 不同膳食因子间的相关性及与甲状腺癌发病率的贝叶斯多水平回归分析结果

Figure 4 Correlations among dietary factors and Bayesian multilevel regression results for their associations with thyroid carcinoma incidence

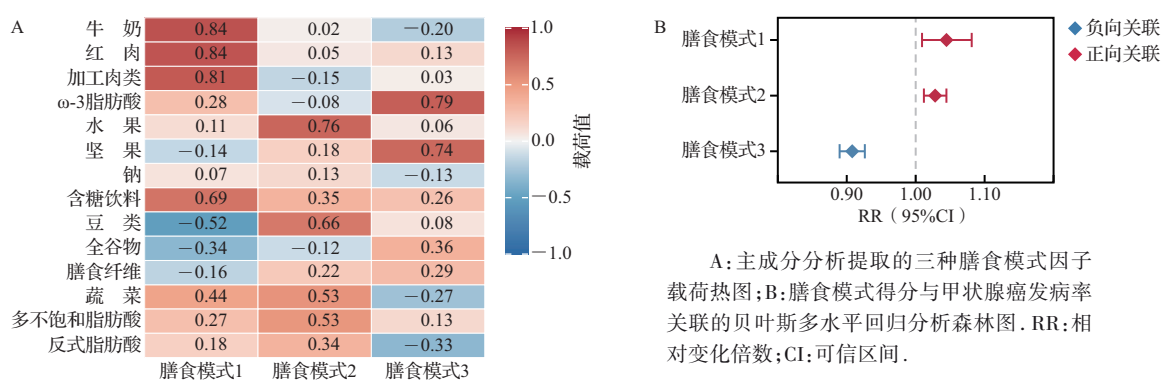


图5 膳食模式载荷及与甲状腺癌发病率的贝叶斯多水平回归分析结果

Figure 5 Dietary patterns and Bayesian multilevel regression results for their associations with thyroid carcinoma incidence

率呈负相关(RR=0.954, 95%CI: 0.945~0.963)。综上, 不同膳食因子及其组合模式与甲状腺癌年龄标化发病率的关联方向存在差异, 甲状腺癌发病

率差异可能与整体膳食结构有关, 但这种关联不能简单等同于单一膳食因子的独立效应, 也不宜直接解释为因果关系。

3 讨 论

甲状腺癌已成为全球最常见的内分泌系统恶性肿瘤,且其发病率在过去几十年显著上升^[1-2]。本文资料展示了1990—2021年全球194个国家/地区的数据,系统评估了膳食模式与甲状腺癌发病率的相关性。全球甲状腺癌年龄标化发病率从1990年的2.06/10万增至2021年的2.91/10万。进一步SDI分层分析显示不同发展水平地区的流行病学差异。中SDI和中低SDI地区发病率分别增长101%和87%,高于高SDI地区(26%)和低SDI地区(50%)。该差异可能源于多重机制。中等发展水平国家/地区正经历快速的医疗卫生体系现代化,超声等影像学检查的普及导致甲状腺微小癌大量检出^[10-12]。同时,这些地区正在从传统的植物性膳食向西方化的高能量密度膳食模式转变,这可能与甲状腺癌发病率上升相关^[13-14]。而高SDI地区在2000—2015年诊断高峰后,部分国家/地区采取了更谨慎的甲状腺结节管理策略,部分解释了发病率上升放缓现象^[15-16]。

过去三十年,全球膳食模式呈现“趋同”和“分化”并存的特点。膳食纤维、豆类和坚果摄入量的全球增长反映了国际营养指南推广和植物性饮食运动的影响^[17]。反式脂肪酸摄入量下降是全球政策干预的成果。世界卫生组织2018年启动的消除工业反式脂肪酸倡议已在多国实施^[18]。然而,部分膳食因子的SDI分层趋势显示营养不平等加剧。高SDI地区含糖饮料的高消费与食品工业发达和饮料市场渗透相关^[19]。值得警惕的是,跨国食品公司正将营销重心转向中低收入国家/地区,可能导致这些地区含糖饮料消费在未来十年快速增长^[20]。

在单一膳食因子层面,本文资料通过贝叶斯广义线性混合模型识别出11种与甲状腺癌发病率存在统计学证据支持关联的膳食因子:豆类、水果、含糖饮料、红肉、反式脂肪酸及钠与更高的甲状腺癌发病率相关;坚果、膳食纤维、加工肉类、牛奶及蔬菜与更低的发病率相关。豆类中富含植物蛋白及多种植物化学成分。早期动物实验显示,在无碘或碘缺乏饮食条件下给予去脂大豆可诱导大鼠甲状腺增大、滤泡上皮增生,甚至出现具有甲状腺癌特征的病变,而补充少量碘可抑制甲状腺增大^[21]。后续实验进一步提示,在

N-亚硝基二异丙醇胺启动的F344大鼠甲状腺肿瘤发生模型中,碘缺乏条件下过量去脂大豆喂养可显著增强甲状腺滤泡性腺瘤和腺癌形成,而在正常碘条件下未观察到类似促进作用^[22]。上述证据主要来自动物实验和特定高剂量、碘缺乏条件,目前仍缺乏足够的人群研究证据支持豆类摄入与甲状腺癌风险升高之间存在直接关联。本文资料显示水果与甲状腺癌发病率呈正相关,与常见营养流行病学认识存在一定差异。这一现象可能提示水果摄入与糖负荷、能量摄入结构或其他代谢相关指标之间存在复杂共变。既往研究中,果糖负荷与尿酸升高、氧化应激及慢性炎症等过程相关,而这些过程常被视为肿瘤微环境相关线索^[23]。同时小鼠肠道肿瘤模型研究提示果糖相关代谢状态与脂肪酸合成等代谢通路存在联系,并可能与肿瘤细胞增殖相关^[24]。研究显示,含糖饮料摄入与乳腺癌、结直肠癌、胆道癌等风险升高相关^[25-26]。本文资料也提示含糖饮料摄入量与甲状腺癌发病率呈正相关。高糖负荷常与胰岛素抵抗、高胰岛素状态等代谢表型相关,后者通过激活胰岛素样生长因子-1信号通路促进细胞增殖和抑制凋亡^[25, 27]。红肉富含的血红素铁可能与活性氧生成、氧化应激及DNA损伤等过程相关,这些过程亦常被用作解释肿瘤发生发展的潜在机制线索^[28]。反式脂肪酸摄入多与炎症标志物水平及不利代谢特征相关^[29-30]。钠与甲状腺癌发病率呈正相关,亦可能与慢性炎症、氧化应激或加工食品摄入结构等指标的共同变化有关,但其生态学层面的具体对应机制仍需进一步研究。加工肉类富含的亚硝酸盐、多环芳烃等暴露成分在国际癌症研究机构的证据框架中被归入较高致癌证据等级^[31]。而本文资料中加工肉类摄入与甲状腺癌发病率呈负向相关,与既有流行病学认知存在偏离。该差异可能更多反映生态学研究中的系统性偏倚和暴露误分类,而非提示真实的保护性关联。其一,在低至中SDI地区,加工肉类摄入量普遍较低,同时甲状腺癌的登记质量和医疗可及性有限,可能导致发病率被系统性低估,从而出现表观的反向关联。其二,GBD研究使用国家/地区平均摄入量作为暴露指标,难以反映人群内部在烹饪方式和肉制品种类上的差异。例如,高温煎炸培根和低温腌制火腿在致癌物形成途径和暴露谱系上存在显著差

异^[32],此类差异在聚合指标下易被平滑,从而稀释甚至改变统计关联方向。因此,本文资料显示的负相关反映的可能是非因果性的统计学关联,需要在更精细的个体层面暴露测量和研究设计中进一步检验。本文资料提示,蔬菜摄入与甲状腺癌发病率负相关。已有研究提示,较高蔬菜摄入与较低甲状腺癌风险相关^[33];肠道菌群及肠-甲状腺轴可能参与甲状腺癌发生发展,推测膳食纤维与甲状腺癌风险相关^[34]。目前关于坚果摄入与甲状腺癌发病率之间关系的直接研究仍较少。有研究提示包含坚果等成分的地中海膳食模式与甲状腺癌呈负相关,提示坚果相关膳食结构可能与较低甲状腺癌发病水平相关^[35]。牛奶富含的维生素D和必需脂肪酸等成分在既往研究中常与抗炎、免疫调节等过程相关^[36-37]。

在膳食模式层面,本文资料识别出三种具有代表性的膳食模式:西方化混合摄入模式(膳食模式1)在红肉、加工肉类、含糖饮料及牛奶上载荷较高,指向能量密度较高且加工食品占比更大的膳食构成,其与甲状腺癌发病率呈正相关,可能提示该类膳食结构与代谢-炎症相关指标存在共变,并与既往研究中胰岛素抵抗、慢性低度炎症及内分泌信号通路改变等机制假设一致^[6,25,27]。健康脂肪模式(膳食模式3)在坚果和 ω -3脂肪酸上呈高载荷,与甲状腺癌发病率呈负相关,可能对应更低系统性炎症水平的饮食结构特征。而植物性混合膳食模式(膳食模式2)在蔬菜、水果、豆类和多不饱和脂肪酸上载荷较高,同时含糖饮料亦具有中度载荷,其与甲状腺癌发病率呈轻度正相关。提示植物性成分增加并不必然对应更低的甲状腺癌发病率:一方面,模式内部各成分对总体方向的贡献并非简单叠加,可能存在相互抵消和交互作用;另一方面,植物性饮食的潜在健康效应受到碘营养状况、肥胖水平、食物强化政策、筛查强度及社会经济结构等情境因素调节。例如,在乳制品与海产品构成膳食碘重要来源的地区,若饮食结构向更高比例植物性食物转变,同时缺乏有效的碘盐推广或植物性替代食品碘强化,则人群总体碘摄入量下降的可能性增加,并可能与促甲状腺激素水平变化等因素共同作用于甲状腺相关通路^[38]。本文资料中膳食模式分析结果更适于从人群结构层面描述饮食构成的共变特征与总体膳食谱系差异,但其结论的阐

释仍应遵循生态学证据的推断层级,避免对个体层面膳食效应作超出数据支持范围的延伸。

本文资料的主要局限性在于其生态学研究属性。GBD 2021 膳食暴露为国家/地区层面的人群平均摄入估计值,结局为年龄标化发病率,所识别的关联主要是指宏观尺度上膳食结构与发病率变动之间的统计对应关系,其解释应限定在生态学层面,而不能等同于个体层面的暴露-结局效应大小与方向。换言之,研究缺乏个体层面暴露与结局的联合分布信息,因而存在生态学谬误风险。例如,一个国家/地区豆类平均摄入量更大且甲状腺癌发病率更高,并不能推测摄入豆类更多的个体患病风险更高。此外,国家/地区均值会掩盖巨大的组内异质性,包含地区、城乡、年龄、烹饪方式和食物结构差异,可能导致暴露误分类和残余混杂。尤其是与甲状腺癌高度相关的筛查强度、影像学可及性、诊断策略变化和登记质量差异,可能与膳食结构高度共变,从而影响关联方向和强度。尽管采用贝叶斯多水平框架对时间趋势和分层异质性进行建模,并量化不确定性,但该方法并不能消除聚合数据固有的生态推断限制。

综上所述,本文资料基于GBD 2021 数据系统评估了膳食暴露指标与甲状腺癌年龄标化发病率之间的生态学关联,结果显示,含糖饮料、红肉等膳食因子摄入水平较高的国家/地区总体上对应较高的甲状腺癌发病率,而坚果、蔬菜及膳食纤维等摄入水平较高的国家/地区总体上对应较低的甲状腺癌发病率;西方化混合摄入模式与较高的甲状腺癌发病率相关,而以坚果和 ω -3脂肪酸为主要特征的健康脂肪模式与较低的甲状腺癌发病率相关。上述从全球公共卫生视角揭示了膳食结构变化与甲状腺癌疾病负担之间的宏观统计联系,可为甲状腺癌负担的趋势监测、营养相关风险因素识别以及后续个体水平研究的暴露优先排序提供参考。鉴于本文资料属于生态学相关性分析,相关发现主要用于描述国家/地区层面的统计对应关系和生成研究假设,不能直接推断个体层面的因果关系。未来应开展具备个体膳食暴露测量、碘营养状态评估、筛查强度校正及混杂因素控制的前瞻性队列研究或病例对照研究,以进一步检验特定膳食因子/膳食模式与甲状腺癌风险之间在个体层面的关联,并结

合机制研究探索潜在生物学通路。

本文附加文件见电子版。



志谢 本研究得到浙江省“尖兵领雁+X”科技计划(2025C02056)支持

Acknowledgements This study was supported by “Pioneer” and “Leading Goose” R&D Program of Zhejiang (2025C02056)

作者贡献 陈科宇、段艳婷和徐加杰参与论文选题和 design 或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions CHEN Keyu, DUAN Yanting and XU Jiajie participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究使用的全球疾病负担(GBD)2021数据库中甲状腺癌发病率及膳食暴露数据均为公开可获取数据,所有分析所用数据均可通过GBD官方数据库访问:
<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study are publicly available from the Global Burden of Disease (GBD) 2021 database, accessible via <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J].

CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[2] SEIB C D, SOSA J A. Evolving understanding of the epidemiology of thyroid cancer[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48(1): 23-35.
[3] 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.
[4] YANE K, KITAHORI Y, KONISHI N, et al. Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms[J]. Cancer Lett, 1994, 84(1): 59-66.
[5] FARVID M S, SIDAHMED E, SPENCE N D, et al. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(9): 937-951.
[6] SCHULZE M B, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ M A, FUNG T T, et al. Food based dietary patterns and chronic disease prevention[J]. BMJ, 2018, 361: k2396.
[7] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990—2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2133-2161.
[8] GBD 2021 Risk Factors Collaborators. Global burden and strength of evidence for 88 risk factors in 204 countries and 811 subnational locations, 1990—2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2162-2203.
[9] GBD 2021 Forecasting Collaborators. Burden of disease scenarios for 204 countries and territories, 2022—2050: a forecasting analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403(10440): 2204-2256.
[10] AHN H S, KIM H J, WELCH H G. Korea’s thyroid-cancer “epidemic”: screening and overdiagnosis[J]. N Engl J Med, 2014, 371(19): 1765-1767.
[11] VACCARELLA S, FRANCESCHI S, BRAY F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(7): 614-617.
[12] DAL MASO L, LISE M, ZAMBON P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991—2005: time trends and age-period-cohort effects[J]. Ann Oncol, 2011, 22(4): 957-963.
[13] POPKIN B M. The nutrition transition and obesity in the developing world[J]. J Nutr, 2001, 131(3): 871S-873S.
[14] ZAMORA-ROS R, RINALDI S, TSILIDIS K K, et al. Energy and macronutrient intake and risk of differentiated thyroid carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study[J]. Int J

- Cancer**, 2016, 138(1): 65-73.
- [15] YI K H. The revised 2016 Korean thyroid association guidelines for thyroid nodules and cancers: differences from the 2015 American Thyroid Association guidelines [J]. **Endocrinol Metab**, 2016, 31(3): 373-378.
- [16] OH C M, LIM J, JUNG Y S, et al. Decreasing trends in thyroid cancer incidence in South Korea: what happened in South Korea?[J]. **Cancer Med**, 2021, 10(12): 4087-4096.
- [17] ALCORTA A, PORTA A, TÁRREGA A, et al. Foods for plant-based diets: challenges and innovations[J]. **Foods**, 2021, 10(2): 293.
- [18] DOWNS S M, THOW A M, LEEDER S R. The effectiveness of policies for reducing dietary trans fat: a systematic review of the evidence[J]. **Bull World Health Organ**, 2013, 91(4): 262-269H.
- [19] MALIK V S, WILLETT W C, HU F B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2013, 9(1): 13-27.
- [20] MONTEIRO C A, MOUBARAC J C, CANNON G, et al. Ultra-processed products are becoming dominant in the global food system[J]. **Obes Rev**, 2013, 14(S2): 21-28.
- [21] KIMURA S, SUWA J, ITO M, et al. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats[J]. **Gan**, 1976, 67(5): 763-765.
- [22] NISHIKAWA A, IKEDA T, SON H Y, et al. Pronounced synergistic promotion of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine-initiated thyroid tumorigenesis in rats treated with excess soybean and iodine-deficient diets[J]. **Toxicol Sci**, 2005, 86(2): 258-263.
- [23] NAKAGAWA T, LANASPA M A, MILLAN I S, et al. Fructose contributes to the Warburg effect for cancer growth[J]. **Cancer Metab**, 2020, 8(1): 16.
- [24] GONCALVES M D, LU C, TUTNAUER J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice[J]. **Science**, 2019, 363(6433): 1345-1349.
- [25] MAKAREM N, BANDERA E V, NICHOLSON J M, et al. Consumption of sugars, sugary foods, and sugary beverages in relation to cancer risk: a systematic review of longitudinal studies[J]. **Annu Rev Nutr**, 2018, 38: 17-39.
- [26] PAN B, LAI H, MA N, et al. Association of soft drinks and 100% fruit juice consumption with risk of cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. **Int J Behav Nutr Phys Act**, 2023, 20(1): 58.
- [27] GALLAGHER E J, LEROITH D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality [J]. **Physiol Rev**, 2015, 95(3): 727-748.
- [28] BASTIDE N M, PIERRE F H F, CORPET D E. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved[J]. **Cancer Prev Res**, 2011, 4(2): 177-184.
- [29] MICHA R, MOZAFFARIAN D. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2009, 5(6): 335-344.
- [30] MATTA M, HUYBRECHTS I, BIESSY C, et al. Dietary intake of trans fatty acids and breast cancer risk in 9 European countries[J]. **BMC Med**, 2021, 19(1): 81.
- [31] BOUVARD V, LOOMIS D, GUYTON K Z, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat [J]. **Lancet Oncol**, 2015, 16(16): 1599-1600.
- [32] GIBIS M, KRUIWANNUS M, WEISS J. Impact of different pan-frying conditions on the formation of heterocyclic aromatic amines and sensory quality in fried bacon[J]. **Food Chem**, 2015, 168: 383-389.
- [33] JUNG S K, KIM K, TAE K, et al. The effect of raw vegetable and fruit intake on thyroid cancer risk among women: a case-control study in South Korea[J]. **Br J Nutr**, 2013, 109(1): 118-128.
- [34] GORINI F, TONACCI A. Tumor microbial communities and thyroid cancer development—the protective role of antioxidant nutrients: application strategies and future directions[J]. **Antioxidants (Basel)**, 2023, 12(10): 1898.
- [35] BARREA L, MUSCOGIURI G, DE ALTERIIS G, et al. Adherence to the Mediterranean diet as a modifiable risk factor for thyroid nodular disease and thyroid cancer: results from a pilot study[J]. **Front Nutr**, 2022, 9: 944200.
- [36] NGUYEN L T D, GUNATHILAKE M, LEE J, et al. Association between dietary habits and incident thyroid cancer: a prospective cohort study[J]. **Front Nutr**, 2023, 10: 1104925.
- [37] RODRÍGUEZ-ALCALÁ L M, CASTRO-GÓMEZ M P, PIMENTEL L L, et al. Milk fat components with potential anticancer activity: a review[J]. **Biosci Rep**, 2017, 37(6): BSR20170705.
- [38] BATH S C. Thyroid function and iodine intake: global recommendations and relevant dietary trends[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2024, 20(8): 474-486.

[本文编辑 余 方 刘丽娜]