doi:10.11659/jjssx.03E018081

·临床研究·

分化型甲状腺癌术后激素水平变化及对促甲状腺激素抑制治疗的指导

方学庆,周 立,唐 民 (池州市人民医院普外微创科,安徽 池州 247000)

[摘 要] **目的** 探讨分化型甲状腺癌手术治疗后血清三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺激素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)水平随时间的变化及其对促甲状腺激素抑制治疗的指导价值。**方法** 选取2012年1月至2017年12月于我院接受手术治疗的分化型甲状腺癌患者120例,依据手术方式的不同将患者分为甲状腺全切除组($n=55$)和患侧腺叶及峡部切除组($n=65$),于术后第1、2、4、6、8、14天检测2组患者T3、T4、FT3、FT4和TSH水平。**结果** 甲状腺全切除组患者术后血清T3和FT3总体呈下降趋势,但术后第6天一过性增高,高于术后第4天水平,术后第14天血清T3和FT3低于正常参考范围。术后至第4天血清T4、FT4呈上升趋势,之后呈下降趋势,于术后第14天低于正常参考范围。血清TSH于术后第2天开始升高,于术后第6天超过正常参考范围,至术后第14天呈上升趋势。患侧腺叶及峡部切除组患者血清T3、FT3水平于术后第6天前呈下降趋势,术后第6天至14天呈上升趋势,第14天时其水平低于正常参考范围;血清T4、FT4于术后第2天达高峰后下降,术后第14天处于正常范围;术后血清TSH于术后4天内呈下降趋势,至术后第8天超过术前水平,术后第14天达正常参考值上限。**结论** 分化型甲状腺癌手术治疗后其甲状腺相关激素呈动态变化规律,临床上应根据其变化规律确定促甲状腺激素抑制治疗时机。

[关键词] 分化型甲状腺癌;术后;激素水平;促甲状腺激素抑制治疗
[中图分类号] R653 [文献标识码] A [收稿日期] 2018-03-27

Hormone levels and its guiding value for thyroid stimulating hormone therapy in postoperative patients with differentiated thyroid cancer

FANG Xue-qing, ZHOU Li, TANG Min (Department of Minimally Invasive Surgery, People's Hospital of Chizhou, Chizhou Anhui 247000, China)

Abstract: Objective Our study was aimed to analyze the differentiated thyroid carcinoma of three iodine thyroid original glycine(T3), thyroid hormone(T4) and free iodine thyroid original thyroid hormones(FT3) and free amino acid(FT4), and thyroid stimulating hormone (TSH) level changes over time after thyroid cancer surgery and its guiding value of thyroid-stimulating hormone suppression therapy. **Methods** The clinical data of 120 cases of differentiated thyroid cancer patients undergoing surgical treatment admitted to our hospital from January 2012 to December 2017 were selected and divided into total thyroidectomy group($n=55$) and lateral adenoids and isthmic resection group($n=65$) according to the surgery method. Analyzed the T3, T4, FT3, FT4 and TSH levels in the first, 2nd, 4th, 6th, 8th and 14th days after surgery, and the guiding value for the treatment of thyroid suppression hormone. **Results** The serum T3 and FT3 in patients with total

study[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016, 24(4): 1228-1235. doi: 10.1007/s00167-014-3320-y.

[12] 翁科捷,钟志刚,张育锋,等. 手术治疗踝关节骨折合并下胫腓联合韧带损伤的临床疗效分析[J]. 临床医学工程, 2016, 23(5): 641-642. doi: 10.3969/j.issn.1674-4659.2016.05.0641.

[13] 顾 旻,姬 健. 手术治疗踝关节骨折合并下胫腓联合韧带损伤的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(23): 115-116. doi: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2016.23.081.

[14] 王 立. 踝关节骨折合并下胫腓联合韧带损伤应用手术治疗的临床分析[J]. 医疗装备, 2016, 29(6): 126-127. doi: 10.3969/j.issn.1002-2376.2016.06.099.

[15] Snedden MH, Shea JP. Diastasis with low distal fibula fractures: an anatomic rationale[J]. Clin Orthop Relat Res, 2001(382): 197-205. doi: 10.1097/00003086-200101000-00027.

[16] Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Briggs SM, et al. The ability of the Lauge-Hansen classification to predict ligament injury and mechanism in ankle fractures: an MRI study[J]. Orthop Trauma, 2006, 20(4): 267-272. doi: 10.1097/00005131-200604000-00006.

[17] 吴少科,郑 鸿,陈 航,等. 修复与不修复下胫腓前韧带在下胫腓联合损伤治疗中的疗效比较[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2013, 28(2): 122-124. doi: 10.7531/j.issn.1672-9935.2013.02.009.

[18] Naqvi GA, Shafqat A, Awan N. Tightrope fixation of ankle syndesmosis injuries: clinical outcome, complications and technique modification[J]. Injury, 2012, 43(6): 838-842. doi: 10.1016/j.injury.2011.10.002.

[19] Degroot H, Al-Omari AA, El Ghazaly SA. Outcomes of suture button repair of the distal tibiofibular syndesmosis[J]. Foot Ankle Int, 2011, 32(3): 250-256. doi: 10.3113/FAI.2011.0250.

[20] De Vil J, Bonte F, Claes H, et al. Bolt fixation for syndesmotic injuries[J]. Injury, 2009, 40(11): 1176-1179. doi: 10.1016/j.injury.2009.02.013.

(编辑:魏 源)

thyroidectomy showed a decreasing trend after operation, but the 6th day was higher than the 4th day after surgery. The serum T3 and FT3 were lower than normal reference range in the 14th day after surgery. After surgery, T4 and FT4 showed an upward trend in the 4th day, followed by a downward trend, which was below the normal reference range in the 14th day after surgery. The serum TSH began to rise in the 2nd day after surgery, and exceeded the normal reference range for the sixth day after surgery, and increased in the 14th day after surgery. The serum levels of T3, FT3 had declined in 6 days, 6 days to 14 days was on the rise, 14 days the level was below the normal reference range in the side lobes and isthmic resection group. The serum T4 and FT4 decreased at postoperative 2 days, and was in normal range on the 14th day after surgery. The serum TSH showed a downtrend in 4 days after surgery, and exceeded the preoperative level on the 8th day, and reached the upper limit of normal reference value on the 14th day after surgery. **Conclusion** Hormones related the thyroid showed a dynamic change pattern after the operation in the differentiated thyroid carcinoma, and the timing of the treatment should be determined according to its change rule.

Keywords: differentiated thyroid cancer; postoperation; hormone levels; thyroid suppression hormone therapy

甲状腺肿瘤作为临床上常见的一种内分泌肿瘤，近年来在全球的发病率呈逐年上升趋势，且分化型甲状腺癌在甲状腺肿瘤中发病率最高[1-2]。目前，手术治疗是治疗甲状腺肿瘤的主要治疗方法，但手术后患者并未能完全获得治愈，为达到治愈患者的目的，常常采用促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）抑制治疗[3-4]。由于甲状腺癌具有生长缓慢、恶性程度低、病死率低、患者预后尚可等特点，在甲状腺肿瘤患者行手术治疗后使用 TSH 抑制治疗可显著延长患者生存时间[5]。但在甲状腺肿瘤术后何时给予患者 TSH 抑制治疗可达到良好治疗效果，对于甲状腺肿瘤术后 TSH 抑制治疗的介入时间选择方面目前仍存在分歧。有学者认为，在甲状腺肿瘤术后立即给予 TSH 抑制治疗[6]；也有学者认为可根据观察患者甲状腺结节的大小确定治疗时机[7]。本研究尝试分析分化型甲状腺癌术后相关激素水平变化及其对促甲状腺激素抑制治疗介入时间的指导价值，以期为临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月至 2017 年 12 月于我院接受手术治疗的分化型甲状腺癌患者 120 例，均为首次发病、首次手术治疗，术前未接受化学及放射治疗。纳入标准：①术前甲状腺功能正常；②术后病理为分化型甲状腺癌。排除标准：①服用过抗抑郁或精神性药物；②合并意识、沟通和精神异常；③合并严重心、肝、脑、肺等终末期疾病；④合并下丘脑-垂体轴相关疾病；⑤合并甲亢或甲减病史。本次研究取得我院伦理委员会批准。

依据手术方式的不同将患者分为甲状腺全切除组和患侧腺叶及峡部切除组。甲状腺全切除组共 55 例患者，其中男 5 例，女 50 例，平均（44.24 ± 8.64）岁；术后病理证实为甲状腺乳头状癌共 54 例，甲状腺滤泡状癌 1 例。患侧腺叶及峡部切除组共 65 例患者，其中男 6 例，女 59 例，平均（45.34 ± 9.88）岁；术后病理证实为甲状腺乳头状癌共 63 例，甲状腺滤泡状癌 2 例。

1.2 治疗及检测

所有患者由同一组医师施行手术，术中严格遵循如下要点：①甲状腺手术为清洁手术，术中严格执行无菌原则；②在处理甲状腺上血管时应当紧贴甲状腺上极，注意保护喉上神经；③在处理甲状腺下血管时，可离开甲状腺腺体结扎，也可以选择在包膜内分别结扎后进入甲状腺的血管分支；④在处理甲状腺峡部时应当注意保护气管；⑤术后密切观察切口渗血、渗液，有无吞咽困难、声音嘶哑及呼吸困难。

所有患者均于术前 1 天、术后第 1、2、4、6、8、12 天采集空腹静脉血。出院患者在门诊采集空腹静脉血。采集血样采用全自动血清免疫分析进行检验，检验方法为电化学发光免疫分析法。检测内容包括血清三碘甲状腺原氨酸（T3）、甲状腺激素（T4）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离甲状腺激素（FT4）和促甲状腺激素（TSH）水平，分析患者术后激素变化情况。TSH > 2 mU/L 时或连续 2 次呈现上升的趋势，介入 TSH 抑制剂治疗。

1.3 观察指标

观察 2 组患者术前及术后各个时间点血清甲状腺相关激素水平变化并与正常范围值进行比较。血清 T3 水平 1.3 ~ 3.1 nmol/L 为正常范围，血清 FT3 水平 3.95 ~ 6.8 pmol/L 为正常范围，血清 T4 水平 66 ~ 181 nmol/L为正常范围，血清 FT4 水平 12 ~ 22 pmol/L 为正常范围，血清 TSH 水平 0.27 ~ 4.2 mU/L 为正常范围[4]。

1.4 统计学方法

使用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示计量资料，采用 t 检验比较差

异。术后各个时间点激素水平比较采用单因素方法分析,百分比(%)的比较使用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甲状腺全切除术后甲状腺激素水平

单因素方差分析显示,甲状腺全切除组患者血清T3、FT3、T4、FT4、TSH水平在术后第1、2、4、6、8、14天比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。术后血清T3和FT3总体呈下降趋势,但术后第6天一过性增高,高于术后第4天水平,术后第14天血清T3和FT3低于正常参考范围。T4、FT4术后至第4天呈上升趋势,之后呈下降趋势,于术后第14天低于正常参考范围。血清TSH于术后第2天开始升高,于术后第6天超过正常参考范围,至术后第14天呈上升趋势,见表1。

2.2 患侧腺叶及峡部切除术后甲状腺激素水平

单因素方差分析显示,患侧腺叶及峡部切除组患者血清T3、FT3、T4、FT4、TSH水平在术后第1、2、4、6、8、14天比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。患侧腺叶及峡部切除组患者血清T3、FT3水平与术后第6天前呈下降趋势,术后第6天至14天呈上升趋势,第14天时其水平低于正常参考范围。血清T4、FT4于术后2天达高峰后下降,与术后第14天处于正常范围;术后血清TSH于术后4天内呈下降趋势,至术后第8天超过术前水平,术后第14天达正常参考值上限,见表2。

表1 甲状腺全切除组患者术后甲状腺相关激素水平变化($\bar{x}\pm s, n=120$)

时间	TSH(mU/L)	T3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)
术前	2.48±0.17	1.87±0.06	4.91±0.07	108.26±3.45	17.01±0.76
术后第1天	0.83±0.08	1.37±0.05	3.80±0.04	110.33±4.11	18.28±0.73
术后第2天	1.41±0.17	1.31±0.02	3.36±0.08	114.87±5.21	20.12±0.68
术后第4天	4.73±0.21	1.12±0.05	2.75±0.12	92.33±4.12	16.35±0.48
术后第6天	6.54±0.26	1.22±0.07	2.98±0.09	77.25±4.07	13.22±0.47
术后第8天	12.35±0.21	0.93±0.07	2.16±0.08	72.43±5.38	9.87±0.83
术后第14天	15.11±0.13	0.69±0.04	1.45±0.07	71.77±4.07	7.02±0.54
F	53593	1291	5630	987	3469
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表2 患侧腺叶及峡部切除组术后甲状腺相关激素水平变化($\bar{x}\pm s, n=120$)

时间	TSH(mU/L)	T3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)
术前	2.66±0.21	1.68±0.02	4.55±0.07	107.35±3.25	17.11±0.69
术后第1天	1.98±0.17	1.65±0.04	4.50±0.06	118.23±3.58	19.45±0.53
术后第2天	1.22±0.13	1.55±0.03	4.26±0.08	129.19±3.88	22.21±0.47
术后第4天	1.68±0.18	1.48±0.05	4.07±0.09	116.23±4.68	19.16±0.51
术后第6天	1.93±0.24	1.56±0.06	4.21±0.22	119.64±3.80	17.90±0.48
术后第8天	2.96±0.27	1.67±0.08	4.25±0.17	114.01±3.17	15.23±0.79
术后第14天	4.67±0.41	1.79±0.03	4.35±0.12	97.67±2.87	13.49±0.29
F	1818	296	73.41	503	2254
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

分化型甲状腺癌是甲状腺肿瘤中最常见的一种类型,其在甲状腺肿瘤中所占比例为95%。目前以手术为主的综合治疗是分化型甲状腺癌的主要治疗方法,术后的TSH抑制治疗也包括在内[8-9]。分化型甲状腺癌是一种激素依赖性肿瘤,其癌细胞来源于甲状腺滤泡细胞,因此其治疗主要根据其组织学表现、生物学特征和对治疗的反应情况等进行调整[10-11]。同时,下丘脑-垂体-甲状腺轴与甲状腺激素的合成与分泌密切相关[12-13]。其过程如下,下丘脑通过释放促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone,TRH)刺激垂体产生TSH,TSH具有促进甲状激素合成与分泌的功能,可刺激TSH的释放及T3、T4的合成[11-14]。由于下丘脑-垂体-甲状腺轴形成的是一个负反馈过程,机体产生的甲状腺激素可反过来通过负反馈作用抑制TRH和TSH的产生,因此,机机体内T3、T4的水平变化对TSH的分泌可产生显著影响,并且在临床上,TSH水平可作为判断甲状腺功能的一种特异性指标[15]。本研究尝试分析分化型甲状腺癌术后相关激素水平变化及其对促甲状腺激素抑制治疗介入时间的指导价值,以期为临床诊疗提供参考。

一项对甲状腺癌术后相关激素水平变化及意义的研究结果显示,全甲状腺切除组术后 血清 T3、FT3 呈逐渐下降趋势,于术后第 2 天下降至正常参考值以下,并与术后第 5 天呈现出一过性升高,后于术后第 7 天再次下降;术后血清 T4、FT4 呈一过性升高,于术后第 2 天达到高峰,但均处于正常值范围内,后逐渐下降,于术后第 7 天下降至正常参考值左右,血清 FT4 降低至正常参考值之下;术后血清 TSH 呈一过性降低,于术后第 1 天降低程度最为显著,第 2、4、5、6、7 天逐渐升高,超过术前水平及正常参考值;进而得出结论甲状腺癌术后相关激素的水平呈现动态变化趋势,临床医师可根据其动态变化选择给予 TSH 抑制治疗的时间以获得最佳治疗效果[16]。

我们的研究显示,在全切除组中,患者术后血清 T3、FT3、T4、FT4、TSH 的变化趋势,即血清 T3、FT3、T4、FT4 总体呈下降趋势,TSH 呈上升趋势。由于甲状腺全切,导致机体甲状腺激素整体下降,但机体可代偿性的发生 T4 向 T3 转化过程,但由于腺体完全切除,使得 T4 唯一来源缺失,进而导致 T3 水平再一次下降,且相比于术前同样明显降低,而 TSH 由于血清 T3、FT3、T4、FT4 总体呈下降趋势而反馈性升高。对甲状腺患侧腺叶及峡部切除组血清 T3、FT3、T4、FT4、TSH 的变化趋势分析,得出由于手术切除导致剩余的腺体仍无法满足正常机体所需,最终会发生血清 T4、FT4 的水平上升,血清 T3 和 FT3 的下降,而血清 TSH 由于血清 T4、FT4 的升高处于下降趋势。由此可见,2 组血清 TSH 不同的变化趋势是由机体甲状腺激素的变化趋势所决定,可进一步说明血清 TSH 是反映甲状腺功能的一项敏感指标。

综上所述,分化型甲状腺癌手术治疗后其甲状腺相关激素呈动态变化规律,对不同的手术方式,应根据甲状腺相关激素动态变化选择 TSH 抑制治疗最佳介入时间。

[参考文献]

[1] 陈祯勇. 分化型甲状腺癌外科治疗的研究进展[J]. 当代医学,2013,19(2):12 - 13. doi:10.3969/j.issn.1009 - 4393.2013.2.007.

[2] 宋 凡,易红良. 女性甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗研究进展[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,15(5):397 - 400. doi:10.3760/cma.j.issn.1673 - 0860.2018.05.015.

[3] 张娟娟,王少华. 精准医学理念指导下的分化型甲状腺癌诊治进展[J]. 医学研究生学报,2015,28(12):1322 - 1326. doi:10.16571/j.cnki.1008 - 8199.2015.12.020.

[4] 晏龙强,李富新,章 帅,等. 甲状腺癌行甲状腺全切除术后甲状旁腺激素水平变化的影响因素分析[J]. 中国全科医学,2015(29):3579 - 3581. doi:10.3969/j.issn.1007 - 9572.2015.29.018.

[5] 程若川. 分化型甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗分析[J]. 中国肿瘤,2015,24(6):456 - 460. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2017.03.048.

[6] 廖安迪,张王峰,胡达堂,等. 促甲状腺激素抑制疗法对分化型甲状腺癌患者术后复发率及转移率的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(17):100 - 102. doi:10.7619/jcmp.201617031.

[7] 关海霞. 甲状腺微小癌术后促甲状腺激素抑制治疗认识和挑战[J]. 中国实用外科杂志,2016,36(5):524 - 527. doi:10.7619/jcmp.201617031.

[8] Heidari Z,Nikbakht M,Mashhadi MA,et al. Vitamin D deficiency associated with differentiated thyroid carcinoma:a case-control study[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2017,18(12):3419 - 3422. doi:10.22034/APJCP.2017.18.12.3419.

[9] 王志宏,张 浩,张 平,等. 甲状腺腺叶切除术后血清促甲状腺激素变化的临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(11):955 - 958. doi:10.3760/cma.j.issn.1000 - 6699.2017.11.008.

[10] Sollini M,Cozzi L,Chiti A,et al. Texture analysis and machine learning to characterize suspected thyroid nodules and differentiated thyroid cancer:Where do we stand? [J]. Eur J Radiol,2018,99:1 - 8. doi:10.1016/j.ejrad.2017.12.004.

[11] 钟学兵. 甲状腺癌术后相关激素水平与患者预期疗效的关系[J]. 中国实用医刊,2016,43(23):32 - 35. doi:10.3760/cma.j.issn.1674 - 4756.2016.23.012.

[12] 何 强. 促甲状腺激素抑制治疗对分化型甲状腺癌术后的疗效及安全性分析[J]. 实用癌症杂志,2017,32(3):511 - 513. doi:10.3969/j.issn.1001 - 5930.2017.03.048.

[13] 殷剑光,谈 坚. 结节性甲状腺肿术后促甲状腺激素抑制治疗研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2017,26(11):1466 - 1471. doi:10.3978/j.issn.1005 - 6947.2017.11.015.

[14] 潘 明,张轶西,丁 巍,等. 激素替代治疗甲状腺术后甲状旁腺功能减退的研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(5):728 - 732. doi:10.3978/j.issn.1005 - 6947.2015.05.022.

[15] 张 旭. 不同甲状腺切除术式患者手术前后血钙及甲状旁腺激素变化研究[J]. 当代医学,2016,22(34):46 - 47. doi:10.3969/j.issn.1009 - 4393.2016.34.032.

[16] 谢 强. 甲状腺癌术后相关激素水平的变化及意义[J]. 中国现代普通外科进展,2016,19(1):28 - 31. doi:10.3969/j.issn.1009 - 9905.2016.01.010.

(编辑:魏 源)