

抑制剂量的甲状腺激素对 40 例分化型甲状腺癌患者骨生化和骨密度的影响

唐润薇

上海市普陀区利群医院 普外科, 上海 200060

摘要: **目的** 探究不同剂量促甲状腺激素 (TSH) 对分化型甲状腺癌术后患者骨生化和骨密度的影响。**方法** 选取上海市普陀区利群医院 2013 年 1 月—2015 年 1 月收治的分化型甲状腺癌术后患者 80 例, 随机分为对照 (常规剂量) 组和治疗 (抑制剂量) 组各 40 例, 所有患者术后 1 个月行 ^{131}I 清除残余甲状腺组织, 随后给予对照组左旋甲状腺素钠片 $2.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ 口服, 治疗组 $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$ 。另取同期参加体检的健康志愿者 40 例为正常对照组。治疗 1 年后比较 3 组甲状腺功能、骨生化和骨密度情况。**结果** 治疗后, 正常对照组的游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、血清游离甲状腺素 (FT4) 和 TSH 差异均无统计学意义; 治疗组 FT3 和 FT4 高于对照组, TSH 低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组血清中钙、磷和碱性磷酸酶 (ALP) 含量差异均无统计学意义。3 组 L_{2-4} 椎体、Ward 三角、股骨大转子 and 股骨干 4 个部位的骨密度 (BMD) 差异均无统计学意义。**结论** 分化型甲状腺癌术后给予常规剂量左旋甲状腺素可维持正常生理需求, 而抑制剂量可将甲状腺功能维持在亚临床甲亢状态。不同剂量左旋甲状腺素对骨代谢和 BMD 的影响较小。

关键词: 分化型甲状腺癌; 左旋甲状腺素; 甲状腺功能; 骨生化; 骨密度

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 05- 0814 -04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.05.021

Effect of thyroid stimulating hormone with inhibiting dose on bone biochemical and bone mineral density in 40 cases of postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma

TANG Run-wei

Department of general surgery, Putuo District Liqun Hospital in Shanghai, Shanghai 200060, China

Abstract: Objective To explore the different doses of levothyroxine on bone biochemical indexes and bone mineral density in postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma. **Methods** Totally 80 cases of postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma treated in Putuo District Liqun Hospital in Shanghai from January 2013 to January 2015 were selected. They were randomly divided into control group (conventional dose, $n=40$) and treatment group (inhibitory dose, $n=40$). ^{131}I clearance of residual thyroid tissue was performed in all patients after 1 month of operation. The patients in control group were given levothyroxine sodium $2.0\text{ }\mu\text{g/kg}$ and the patients in treatment group were given $2.5\text{ }\mu\text{g/kg}$. Other 40 healthy patients were the same as normal control group. The thyroid function, biochemical indexes, and bone mineral density were compared among three groups after one year. **Results** There were no significant differences in FT3, FT4, and TSH between normal control groups and that of after treatment. The FT3 and FT4 of treatment group were higher than those of control group ($P < 0.05$), and the TSH of treatment group was lower than that of control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in biochemical indexes and bone mineral density among three groups. **Conclusion** The effect of dose of levothyroxine is tiny on biochemical indexes and bone mineral density in postoperative patients with differentiated thyroid carcinoma, conventional dose of it can maintain normal physiological needs, while its inhibitory dose can maintain thyroid function in subclinical hyperthyroidism.

Key words: differentiated thyroid carcinoma; levothyroxine; thyroid function; bone biochemistry; bone density

甲状腺癌是最常见的甲状腺恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的 1%, 若不及时治疗, 瘤体过大可对

气管、喉部神经产生压迫, 一旦发生转移预后较差; 甲状腺癌根据组织学可分为分化型和未分化型, 前

收稿日期: 2016-05-05

基金项目: 上海市普陀区 2013 年临床重点专科项目 (qzd-2013-03)

作者简介: 唐润薇, 主治医师, 研究方向为甲状腺疾病的诊断与治疗。Tel: 13816700755 E-mail: tangrunwei80@163.com

者恶性程度较低,手术治疗效果好^[1]。术后放射性¹³¹I治疗与甲状腺激素替代或抑制治疗目前已成为国际公认的理想方案,但其是否会对患者的骨代谢产生影响,尚存在较大分歧^[2]。有人认为甲状腺激素可加速骨代谢和骨量丢失,导致骨质疏松症和骨折。根据以往的经验,临床上将2.0 μg/kg的外源甲状腺激素视为替代剂量,2.5 μg/kg则为抑制剂量^[3]。抑制剂量的甲状腺激素在降低甲状腺癌复发率方面具有优势,但要综合评估其对骨密度影响,尤其是合并骨质疏松的老年患者^[4]。本研究旨在探索不同剂量的甲状腺激素对分化型甲状腺癌术后患者骨生化指标及骨密度的影响,以寻找最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经上海市医学伦理委员会同意,选取上海市普陀区利群医院2013年1月—2015年1月收治的分化型甲状腺癌住院患者80例,其中男32例,女48例,年龄45~68岁,平均(56.8±4.7)岁。

纳入标准:(1)经病理确诊为分化型甲状腺癌,行甲状腺全切术;(2)术后应用放射性¹³¹I清除残余甲状腺组织;(3)无颈部淋巴结或其他部位的转移;(4)可遵医嘱服用药物,随访时间>12个月。

排除标准:(1)手术造成甲状旁腺损伤的患者;(2)治疗过程中游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和血清游离甲状腺素(FT4)明显升高并出现甲状腺功能亢进症状被迫停药者;(3)合并肝、肾功能不全、骨关节病或其他内分泌疾病;(4)治疗期间同时服用影响骨代谢的药物,如糖皮质激素、雌激素等;(5)合并神经精神类疾病者。

根据随机数表法将患者分为对照(常规剂量)组和治疗(抑制剂量)组,各40例,两组性别比、年龄、肿瘤大小及术后¹³¹I用量差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。另取同期门诊体检的40例健康志愿者为正常对照组,其中男13例、女27例,年龄46~67岁,平均(57.1±4.9)岁。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

表1 常规剂量和抑制剂量组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on general data between conventional dose group and inhibition dose group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	性别/例		平均年龄/岁	肿瘤大小/cm	术后 ¹³¹ I用量/mCi
		男	女			
对照(常规剂量)	40	13	27	57.3±4.8	2.2±0.7	103.5±11.5
治疗(抑制剂量)	40	19	21	56.5±4.6	2.3±0.8	102.8±10.9

1.2 诊断标准

参考第8版《外科学》关于甲状腺癌的诊断依据^[5]:(1)颈部肿块质硬、固定,伴或不伴有压迫症状;(2)颈部淋巴结肿大;(3)存在多年的甲状腺肿块,短期内迅速增大;(4)颈部超声表现为典型的实质低回声区、不规则的边缘和结节周边缺乏低回声晕;(5)细针穿刺细胞学检查为分化型甲状腺癌。符合(1)~(4)条中任意1条以及(5)条的即可诊断为分化型甲状腺癌。

1.3 治疗方法

所有患者常规行甲状腺全切除术,术后1个月行¹³¹I清除残余甲状腺组织,随后给予对照组左旋甲状腺素钠片(德国Merck KGaA公司产品,规格0.5 μg/片,产品批号H20130052、H20140076)2.0 μg/kg口服,治疗组口服同一药品2.5 μg/kg。定期监测甲状腺功能,对照组维持FT3、FT4和TSH于正常范围,治疗组维持FT3和FT4在正常上限,

TSH低于0.3 mIU/L,两组均治疗1年。治疗过程中FT3和FT4明显升高并出现甲状腺功能亢进症状者立即停药,并在医生指导下调整治疗方案。

1.4 评价指标

1.4.1 甲状腺功能及骨生化 用药前及用药1年后于清晨抽取患者空腹静脉血5 mL,经抗凝、离心等处理后获得血清,通过Mindray BS-380全自动生化分析仪(深圳市海华医疗器械有限公司)检测FT3、FT4和TSH水平。使用上海索莱宝生物科技有限公司生产的生化试剂盒(批号20120601、20140830)检测血清钙、磷和碱性磷酸酶(ALP)水平。

1.4.2 骨密度 用药前及用药1年后采用美国Hologic公司生产的HOLOG IC Discovery A全身型双能X线骨密度仪,检测部位为L₂₋₄椎体、Ward三角、股骨大转子及股骨干。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0统计学软件进行数据分析,计

量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料用率表示, 应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 甲状腺功能比较

用药前, 治疗组和对照组 FT3、FT4 低于正常对照组, TSH 高于正常对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组和治疗组上述指标的差异均无统计学意义。与用药前相比, 用药 1 年后治疗组和对照组 FT3 和 FT4 水平上升、TSH 下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 正常对照组的 FT3、FT4 和 TSH 较治疗前差异无统计学意义。治疗组 FT3 和 FT4 高于对照组, TSH 低于

对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 骨生化指标比较

用药前及用药 1 年后 3 组血清钙、磷和 ALP 水平的差异均无统计学意义, 用药前后组内比较差异均无统计学意义。见表 3。

2.3 骨密度值比较

用药前及用药 1 年后 3 组 L₂₋₄ 椎体、Ward 三角、股骨大转子和股骨干 4 个部位的骨密度值比较, 差异均无统计学意义。与用药前相比, 对照组和治疗组用药 1 年后各部位骨密度值略有升高, 但差异无统计学意义。见表 4。

表 2 3 组甲状腺功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

Table 2 Comparison on thyroid function among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	剂量/($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	FT3/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		FT4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		TSH/($\text{mIU} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	用药 1 年后	治疗前	用药 1 年后	治疗前	用药 1 年后
正常对照	0	4.3 $\pm$ 0.7	4.4 $\pm$ 0.8	18.2 $\pm$ 2.9	18.5 $\pm$ 2.7	2.86 $\pm$ 0.65	2.88 $\pm$ 0.62
对照	2.0	2.1 $\pm$ 0.6 [*]	4.3 $\pm$ 0.9 [▲]	11.3 $\pm$ 3.4 [*]	18.0 $\pm$ 2.8 [▲]	4.13 $\pm$ 0.54 [*]	2.75 $\pm$ 0.60 [▲]
治疗	2.5	2.3 $\pm$ 0.7 [*]	6.6 $\pm$ 1.3 ^{▲▲}	11.6 $\pm$ 3.7 [*]	26.7 $\pm$ 3.2 ^{▲▲}	4.21 $\pm$ 0.60 [*]	0.16 $\pm$ 0.09 ^{▲▲}

与正常对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与对照组比较, [▲] $P < 0.05$; 与同组治疗前比较, ^{▲▲} $P < 0.05$

^{*} $P < 0.05$ vs normal control group, [▲] $P < 0.05$ vs control group, ^{▲▲} $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 3 3 组骨生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

Table 3 Comparison on bone biochemical among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	剂 量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	钙/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		磷/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)		ALP/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	
		治疗前	用药 1 年后	治疗前	用药 1 年后	治疗前	用药 1 年后
正常对照	0	2.20 $\pm$ 0.38	2.17 $\pm$ 0.37	1.19 $\pm$ 0.34	1.22 $\pm$ 0.33	82.6 $\pm$ 25.3	81.7 $\pm$ 27.5
对照	2.0	2.14 $\pm$ 0.37	2.19 $\pm$ 0.36	1.09 $\pm$ 0.30	1.08 $\pm$ 0.32	87.2 $\pm$ 29.2	84.4 $\pm$ 26.8
治疗	2.5	2.15 $\pm$ 0.41	2.16 $\pm$ 0.35	1.13 $\pm$ 0.36	1.10 $\pm$ 0.35	88.4 $\pm$ 28.3	85.2 $\pm$ 27.2

表 4 3 组各部位骨密度值比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

Table 4 Comparison on bone density value in different positions among three groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	剂 量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	观察时间	骨密度/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$)			
			L ₂₋₄ 椎体	Ward 三角	股骨大转子	股骨干
正常对照	0	治疗前	1.10 $\pm$ 0.08	0.94 $\pm$ 0.13	0.82 $\pm$ 0.09	1.14 $\pm$ 0.11
		用药 1 年后	1.12 $\pm$ 0.08	0.95 $\pm$ 0.12	0.83 $\pm$ 0.08	1.15 $\pm$ 0.09
对照	2.0	治疗前	1.07 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.12	0.76 $\pm$ 0.08	1.10 $\pm$ 0.09
		用药 1 年后	1.10 $\pm$ 0.07	0.90 $\pm$ 0.11	0.79 $\pm$ 0.09	1.12 $\pm$ 0.10
治疗	2.5	治疗前	1.06 $\pm$ 0.09	0.89 $\pm$ 0.09	0.77 $\pm$ 0.08	1.09 $\pm$ 0.10
		用药 1 年后	1.08 $\pm$ 0.10	0.91 $\pm$ 0.10	0.80 $\pm$ 0.07	1.12 $\pm$ 0.12

3 讨论

3.1 甲状腺癌的治疗情况

分化型甲状腺癌约占全部甲状腺癌的 94%, 多

见于中年女性, 根据组织学可分为乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌^[6]。《甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》^[7]中提出, 分化型甲状腺癌应采取手

术+ ^{131}I +甲状腺素综合治疗,手术应全部切除或近全部切除术以提高高危患者的存活率,并保证切除完全以降低肿瘤复发率。术后 ^{131}I 可清除大部分残余的甲状腺组织,对降低肿瘤复发意义重大。

3.2 TSH 抑制治疗

TSH 抑制治疗是分化型甲状腺癌术后的基础治疗,由于分化型甲状腺癌的癌细胞表面存在 TSH 受体并可接受 TSH 刺激,因此术后患者极易复发及增生,而常规治疗甲状腺功能减退的剂量无法达到抑制肿瘤复发的目的,因此需要长期服用大于替代剂量的左旋甲状腺素,尤其是未选择甲状腺全切除术的患者^[8]。从本研究的结果来看,治疗 1 年后,常规剂量组和正常对照组的 FT3、FT4 和 TSH 差异均无统计学意义。抑制剂量组 FT3 和 FT4 高于常规剂量组, TSH 低于常规剂量组 ($P<0.05$)。与马文杰^[9]等的结论一致,说明常规剂量左旋甲状腺素可维持正常生理需求,而抑制剂量可将甲状腺功能维持在亚临床甲亢状态。

3.3 甲状腺激素对骨代谢的影响

研究证实,甲状腺癌术后的甲状腺素替代治疗可干扰骨代谢过程,增加了骨质疏松及病理性骨折的风险,但具体机制尚未阐明^[10]。关海霞等^[11]认为与甲状腺激素的剂量有关,抑制剂量的甲状腺激素可通过降低 TSH 水平而影响钙、磷及 ALP 的代谢,但 Flynn 等^[12]认为短期内 TSH 抑制治疗并未对分化型甲状腺癌术后患者的骨生化及骨密度产生明显影响。本研究结果显示,3 组血清中钙、磷和 ALP 水平差异均无统计学意义,3 组 L₂₋₄ 椎体、Ward 三角、股骨大转子及股骨干 4 个部位的骨密度差异均无统计学意义,与杨淑英等^[13]的结论一致,说明左旋甲状腺素的剂量对短期内骨代谢未产生明显影响。但 ALP 的含量略高于正常人,提示破骨细胞和成骨细胞的活性增高,骨转换率增高,上述过程可能与 TSH 的信号传导有关, TSH 与 TSH 受体结合后,与 G 蛋白偶联,继而激活细胞内 cAMP 信号通路,成骨细胞和破骨细胞上也存在 TSH 受体, TSH 水平的变化可直接影响骨的重建。本研究观察时间 1 年,而骨密度的变化是个缓慢过程,虽然未发现甲状腺功能变化对骨密度产生显著影响,但是还应对本研究所选对象继续随访,观察长期影响。

3.4 存在不足与改进建议

本研究主要存在两点不足:(1)左旋甲状腺素的剂量较局限,应增加剂量梯度并延长随访时间以

探究维持甲状腺功能和骨代谢的最佳剂量;(2)绝经是骨质疏松症的危险因素之一,本研究未将处于绝经后 5 年内的女性病例剔除,对结果可能有一定影响,在今后的研究中可以将此类患者单独分析,探究 TSH 水平是否增加绝经后女性的骨折风险。

参考文献

- [1] 王玉,贺亮,蒋森,等.分化型甲状腺癌患者术后 TSH 抑制剂治疗对骨密度影响的前瞻性研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 76-82.
- [2] 鹿存芝,鹿峰,王亚楠,等.分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 联合左旋甲状腺素治疗对患者骨代谢标志物与骨密度的影响 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(86): 24-25.
- [3] 张金赫,尹吉林,邓伟民,等.甲状腺癌术后短期甲状腺机能减退对骨密度及脂肪分布的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(7): 747-749.
- [4] Cheng X, Hookway E S, Kashima T, et al. The role of calcium and nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate (NAADP) in human osteoclast formation and resorption [J]. *Calcif Tissue Int*, 2015, 96(1): 73-79.
- [5] 谭介恒,凌文龙,蓝秋丽.分化型甲状腺癌诊断和治疗的国内进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(18): 2986-2988.
- [6] 唐丽芬,邵小南. ^{131}I 联合促甲状腺激素抑制治疗对分化型甲状腺癌血生化及骨密度的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(2): 68-71.
- [7] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会,中华医学会核医学分会,中国抗癌学会头颈肿瘤专业委员会.甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(17): 1249-1272.
- [8] 曹斐,张惠,朱凡,等. ^{131}I 联合 TSH 抑制治疗对术后分化型甲状腺癌患者骨生化及骨密度的影响 [J]. 江苏医药, 2016, 42(3): 312-314.
- [9] 马文杰,易璐茜,于明香.甲状腺疾病与骨质疏松关系的研究进展 [J]. 复旦大学学报: 医学版, 2012, 39(4): 418-426.
- [10] 刘勇,周珍,彭小春. ^{131}I 联合左旋甲状腺素对分化型甲状腺癌术后患者骨代谢的影响 [J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 286-287.
- [11] 关海霞,滕卫平.分化型甲状腺癌的研究新进展 [J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 61-63.
- [12] Flynn R W, Bonellie S R, Jung R T, et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 186-193.
- [13] 杨淑英,任媛,郭晋纲,等.双能 X 线骨密度联合核素骨显像对分化型甲状腺癌骨转移患者骨量变化的分析 [J]. 山西医药杂志, 2015, 44(15): 1765-1766.