

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.026

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210220.1023.004.html\(2021-02-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210220.1023.004.html(2021-02-20))

## TSH 抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者免疫功能及骨代谢的影响

梅艳,王乔,赵力威,武鸿文,徐蓉生  
(四川省肿瘤医院核医学科,成都 610000)

**[摘要]** **目的** 探讨促甲状腺激素(TSH)抑制疗法对甲状腺癌术后患者甲状腺激素水平、免疫功能及骨代谢的影响。**方法** 选择2018年1月至2019年1月该院收治的86例甲状腺癌患者作为研究对象,分为观察组43例和对照组43例。所有患者均在完成手术及放射性<sup>131</sup>I清除剩余甲状腺组织后接受药物TSH抑制治疗,观察组口服左甲状腺素钠片2.5 μg/kg,对照组口服左甲状腺素钠片2.0 μg/kg。比较不同抑制水平下两组患者的游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、TSH、T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)、钙(Ca)、磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)及骨密度水平。**结果** 治疗前,两组的FT3、FT4、TSH水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组的FT3、FT4水平均升高,TSH水平均降低,且观察组的变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平均升高,CD8<sup>+</sup>水平均降低,且观察组的变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组的Ca、P、ALP、骨密度水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组的Ca、P、ALP、骨密度均无显著变化( $P>0.05$ )。**结论** TSH低水平抑制疗法能够明显提高甲状腺癌术后患者的FT3、FT4水平,低水平TSH有利于抑制复发和转移,积极改善患者的免疫功能,短时间内对骨代谢及骨密度无显著影响。

**[关键词]** 甲状腺肿瘤;促甲状腺激素;抑制治疗;免疫功能;骨代谢;骨密度

**[中图分类号]** R736.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1381-04

## Effects of TSH inhibition therapy on immune function and bone metabolism after operation in patients with differentiation thyroid cancer

MEI Yan, WANG Qiao, ZHAO Liwei, WU Hongwen, XU Rongsheng  
(Department of Nuclear Medicine, Sichuan Provincial Tumor Hospital,  
Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effect of TSH inhibition therapy on the thyroid hormones levels, immune function and bone metabolism after operation in the patients with thyroid cancer. **Methods** Eighty-six patients with thyroid cancer in this hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the study subjects and randomly divided into the observation group (43 cases) and control group (43 cases). All patients received the medication TSH inhibition treatment after completing operation and radioactive <sup>131</sup>I removing remaining thyroid tissue. The observation group orally took levothyroxine sodium tablet 2.5 μg/kg and the control group orally took levothyroxine sodium tablet 2.0 μg/kg. The levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), TSH, T cell subsets (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), calcium (CA), phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP) and bone mineral density under different inhibiting levels were compared between the two groups. **Results** The levels of FT3, FT4 and TSH before treatment had no statistical differences between the two groups ( $P>0.05$ ); after treatment, the levels of FT3 and FT4 in the two groups all were increased, while the TSH level was decreased, moreover the change range of the observation group was larger than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Before treatment, the levels of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> had no statistical differences between the two groups ( $P>0.05$ ); after treatment, the

levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the two groups were increased, while the CD8<sup>+</sup> level was decreased, moreover the change range in the observation group was larger than that in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Before treatment, the levels of Ca, P, ALP and BMD had no statistical difference between the two groups ( $P > 0.05$ ); after treatment, Ca, P, ALP and BMD in the two groups had no significant change ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The TSH low level inhibition therapy can significantly increase the levels of FT3 and FT4 after operation in the patients with thyroid cancer, the low level TSH is conducive to inhibit the recurrence and metastasis, actively improve the immune function of the patients. Within a short time, it has no significant effect on bone metabolism and bone density.

**[Key words]** thyroid cancer; thyroid stimulation hormone inhibition therapy; immunofunction; bone metabolism; bone density

甲状腺癌是内分泌系统常见的恶性肿瘤,其发病率约占全部恶性肿瘤的 1% 左右,且发病率具有逐渐上升趋势,对我国居民的生命健康造成严重威胁<sup>[1-2]</sup>。大多数甲状腺癌分化程度高,且生长缓慢。对不同低、中、高危甲状腺癌患者进行分层,采用手术、<sup>131</sup>I 治疗和促甲状腺激素(TSH)抑制的综合治疗可以有效控制甲状腺癌的复发/转移<sup>[3-5]</sup>。本研究对比分析左甲状腺素钠片(LT4)不同剂量下 TSH 抑制疗法对甲状腺癌术后患者甲状腺激素水平、免疫功能及骨代谢的影响,为选择适宜的治疗方案提供科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 86 例甲状腺癌患者作为研究对象。(1)纳入标准<sup>[6]</sup>:接受甲状腺全切手术治疗及术后放射性<sup>131</sup>I 清除剩余甲状腺组织;无淋巴结及其他部位转移;(2)排除标准:伴有严重心、肝、肾等重要器官功能障碍;合并其他恶性肿瘤;再次入院的复发患者;孕产妇或哺乳期妇女;近半年内服用过免疫抑制剂类药物;近半年内服用过雌激素、糖皮质激素等影响骨代谢的药物;因甲状腺功能亢进而停药、治疗依从性差等未能完成治疗者。按照随机数字表法对 86 例患者进行分组,分为观察组 43 例和对照组 43 例。

观察组中男 13 例,女 30 例;年龄 26~78 岁,平均(52.47±11.14)岁;病理类型分别为乳头状癌 34 例,滤泡状癌 7 例,混合型甲状腺癌 2 例;Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 14 例;均采用全切手术治疗;术后<sup>131</sup>I 治疗剂量 2.96~4.44 GBq;低危患者(MACIS 评分小于 6 分)25 例,中危患者(MACIS 评分 6~7 分)11 例,高危患者(MACIS 评分大于 7 分)7 例。对照组中男 15 例,女 28 例;年龄 24~79 岁,平均(53.84±12.38)岁;病理类型分别为乳头状癌 36 例,滤泡状癌 6 例,混合型甲状腺癌 1 例;Ⅰ期 9 例,Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 13 例;均采用全切手术治疗;术后<sup>131</sup>I 治疗剂量 2.96~4.44 GBq;低危患者(MACIS 评分 < 6 分)24 例,中危患者(MACIS 评分 6~7 分)14 例,高危患者

(MACIS 评分 > 7 分)5 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

所有患者均在完成手术及放射性<sup>131</sup>I 清除剩余甲状腺组织后接受药物治疗。观察组给予 TSH 抑制疗法,药物为 LT4(深圳市中联制药有限公司,国药准字 H20010522,规格 50 μg × 100 片),常用剂量 1.5~2.5 μg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>,常用剂量治疗达到控制标准即可维持此剂量。抑制标准:Ⅰ期者血浆 TSH 水平 1.0~2.0 mU/L,Ⅱ期和Ⅲ期者血浆 TSH 水平 0.5~1.0 mU/L,Ⅳ期者血浆 TSH 水平控制在 0.5 mU/L 以下。对照组给予甲状腺素常规剂量。

### 1.3 观察指标

分别于用药前及用药 1 年后采集两组患者清晨空腹静脉血 5 mL,经离心处理后收集血清。采用全自动生化分析仪(海华医疗器械有限公司生产,型号 Mindray BS-380)检测 FT3、FT4、TSH 水平;采用流式细胞仪(美国 BD 公司生产,型号 FACSCanto II)测定 T 细胞亚群,包括 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平。采用上海索莱宝生物科技有限公司的试剂盒测定血清钙(Ca)、磷(P)及碱性磷酸酶(ALP)。采用艾科瑞全身型双能 X 线骨密度仪检测骨密度,部位包括股骨干、股骨大转子、Ward 三角、L2-4 椎体。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,分别运用独立样本 *t* 检验与配对 *t* 检验比较组间及组内差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组甲状腺激素水平比较

治疗前,两组的 FT3、FT4、TSH 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组的 FT3、FT4 水平均升高,TSH 水平均降低,且观察组的变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 两组免疫功能比较

治疗前,两组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后,两组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平均升高,CD8<sup>+</sup> 水平均降低,且观察组的变化幅度大于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**表 1 两组甲状腺激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

时间	组别	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)
治疗前	观察组	2.12 ± 0.35	11.16 ± 3.38	4.01 ± 0.43
	对照组	2.11 ± 0.40	11.20 ± 3.41	4.08 ± 0.47
	<i>t</i>	0.123	0.055	0.721
	<i>P</i>	0.902	0.957	0.473
治疗后	观察组	6.76 ± 1.41 <sup>a</sup>	21.11 ± 3.05 <sup>a</sup>	0.15 ± 0.04 <sup>a</sup>
	对照组	4.10 ± 0.85 <sup>a</sup>	17.04 ± 2.62 <sup>a</sup>	2.65 ± 0.48 <sup>a</sup>
	<i>t</i>	10.595	6.638	34.035
	<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

### 2.3 两组骨代谢生化指标及骨密度水平比较

治疗前,两组的 Ca、P、ALP、骨密度水平差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后,两组的 Ca、P、ALP、骨密度水平均无显著变化 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**表 2 两组免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )**

时间	组别	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
治疗前	观察组	52.11 ± 6.15	28.43 ± 4.12	37.58 ± 5.42
	对照组	52.46 ± 6.26	28.51 ± 4.05	37.35 ± 5.41
	<i>t</i>	0.373	0.091	0.197
	<i>P</i>	0.710	0.928	0.844
治疗后	观察组	64.20 ± 7.58 <sup>a</sup>	41.41 ± 4.62 <sup>a</sup>	24.45 ± 3.34 <sup>a</sup>
	对照组	59.25 ± 6.60 <sup>a</sup>	34.25 ± 4.37 <sup>a</sup>	30.53 ± 3.70 <sup>a</sup>
	<i>t</i>	3.230	7.383	7.999
	<i>P</i>	0.002	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

**表 3 两组骨代谢生化指标及骨密度水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

时间	组别	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	ALP(U/L)	骨密度			
					股骨干	股骨大转子	Ward三角	L2-4椎体
治疗前	观察组	2.14 ± 0.35	1.09 ± 0.28	87.58 ± 26.77	1.08 ± 0.11	0.76 ± 0.07	0.88 ± 0.13	1.05 ± 0.05
	对照组	2.13 ± 0.38	1.12 ± 0.34	88.25 ± 26.36	1.09 ± 0.08	0.77 ± 0.08	0.89 ± 0.11	1.06 ± 0.08
	<i>t</i>	0.127	0.447	0.117	0.482	0.617	0.385	0.695
	<i>P</i>	0.899	0.666	0.907	0.631	0.539	0.701	0.489
治疗后	观察组	2.17 ± 0.34	1.06 ± 0.30	84.18 ± 25.08	1.10 ± 0.09	0.81 ± 0.09	0.89 ± 0.10	1.08 ± 0.09
	对照组	2.16 ± 0.33	1.09 ± 0.35	85.09 ± 26.33	1.11 ± 0.12	0.82 ± 0.07	0.90 ± 0.10	1.09 ± 0.07
	<i>t</i>	0.138	0.427	0.164	0.437	0.575	0.464	0.575
	<i>P</i>	0.890	0.671	0.870	0.663	0.567	0.644	0.567

### 3 讨 论

甲状腺癌是临床上常见的内分泌系统恶性肿瘤,其中分化型甲状腺癌(DTC)最为常见,占比高达 94% 左右,DTC 恶性程度低,手术切除是较为有效的治疗手段<sup>[7]</sup>。TSH 通过 TSH 受体的信号介导刺激促进癌变组织生长,因此术后容易发生复发或增生<sup>[8-9]</sup>。通过给予 IT4 抑制 TSH 的分泌,低水平 TSH 可以明显降低患者复发/转移的概率<sup>[10-11]</sup>。

IT4 是常用的外源甲状腺激素药物,常规剂量 2.0 μg/kg 可将 FT3、FT4、TSH 控制在较低水平,属于甲状腺素常规抑制疗法;对于分层、反应不同的患者,抑制剂量 2.5 μg/kg 可将 TSH 控制在理想水平<sup>[5]</sup>。本研究分别采取不同 IT4 剂量 TSH 不同水平下的抑制疗法,结果显示,治疗后两组的 FT3、FT4 水平均升高 ( $P < 0.05$ ),TSH 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组的 FT3、FT4 水平高于对照组,TSH 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ ),与张志健等<sup>[12]</sup>的研究结论一致。提示常规剂量 IT4 可维持正常的甲状腺激素水

平,而抑制剂量可使 TSH 维持在低水平状态。

恶性肿瘤的发生发展与机体免疫功能密切相关,免疫系统对肿瘤细胞具有显著的杀灭作用,当免疫功能降低时,免疫细胞难以到达靶部位发挥杀灭功效,相关研究发现,大部分甲状腺癌患者的免疫功能均处于低下状态<sup>[13]</sup>。T 细胞亚群是反映免疫功能的重要指标,其中 CD3<sup>+</sup> 代表成熟 T 淋巴细胞,CD4<sup>+</sup> 能够上调免疫功能,CD8<sup>+</sup> 是抑制型 T 淋巴细胞,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平降低及 CD8<sup>+</sup> 水平升高均说明机体免疫功能下降<sup>[14]</sup>。本次研究结果显示,治疗后两组的 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平均升高 ( $P < 0.05$ ),CD8<sup>+</sup> 水平均降低 ( $P < 0.05$ ),且观察组的变化幅度大于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示 TSH 抑制疗法能够更有效地改善 DTC 患者的免疫功能,与田克强等<sup>[15]</sup>的研究结论一致。分析原因,可能是 TSH 抑制疗法降低了 TSH 的分泌,从而降低肿瘤复发与转移的风险,有利于机体免疫功能的恢复<sup>[16]</sup>。

IT4 不仅可抑制 TSH 分泌,还能够调控骨骼的

生长与发育,过量的 IT4 可能增强破骨细胞活性,导致骨量丢失、骨质疏松等风险增加<sup>[17]</sup>。本次研究结果显示,治疗前后,两组的 Ca、P、ALP、骨密度均无显著变化( $P>0.05$ ),说明常规剂量及抑制剂量的 IT4 治疗均未对钙、磷代谢及骨密度产生明显影响,与唐润薇<sup>[18]</sup>的研究结论一致。本研究观察期限为 1 年,时间较短,而骨代谢及骨密度变化是一个长久缓慢的过程,因此尚需延长随访期做进一步观察研究。

综上所述,TSH 抑制疗法能够提高 DTC 术后患者的 FT3、FT4 水平,抑制 TSH 分泌,对患者的免疫功能具有积极改善作用,短时间内对骨代谢及骨密度无显著影响,值得临床借鉴。

## 参考文献

- [1] 姜仲坪,魏捷,李文,等. 手术+<sup>131</sup>I+TSH 抑制治疗对Ⅳ期分化型甲状腺癌患者的疗效分析[J]. 肿瘤药学,2018,8(4):596-599,603.
- [2] SHUAI L, JUN S, ZHAO W J, et al. Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: an updated meta-analysis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(24):802-802.
- [3] 王凯,李南林. 腔镜辅助甲状腺切除手术治疗分化型甲状腺癌的疗效分析[J]. 临床医学研究与实践,2017,2(21):62-63.
- [4] 王晓书,唐媛媛,孙易红. 促甲状腺激素抑制疗法对甲状腺癌患者可溶性白细胞介素-2 受体、白细胞分化抗原 44 变异型 6、肿瘤特异性生长因子、外周血 T 淋巴细胞亚群及预后的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(22):3274-3276.
- [5] 孟昭忠,李闯,王超. 促甲状腺激素抑制疗法对老年甲状腺癌患者免疫功能、预后及血清 CD44V6、TSGF 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(5):1086-1089.
- [6] HAUGEN, BRYAN R, ALEXANDER, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1):1-133.
- [7] LIU Z, CHEN S, HUANG Y, et al. Synergic effects of histology subtype, tumor size, and lymph node metastasis on distant metastasis in differentiated thyroid cancer [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(20):533.
- [8] WANG R, YANG L, JIN S, et al. Thyroid stimulating hormone suppression time on cardiac function of patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18:189.
- [9] HUI G, WU WK, XU Y, et al. Effects of prenatal phthalate exposure on thyroid hormone concentrations beginning at the embryonic stage [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13106.
- [10] 徐校成,王可敬. 分化型甲状腺癌术后应用促甲状腺激素抑制疗法的价值探讨[J]. 中华全科医学,2015,13(5):740-742.
- [11] GIOVANELLA L, PICCARDO A. A "new/old method" for TSH stimulation: could a Third Way to prepare DTC patients for <sup>131</sup>I remnant ablation possibly exist? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(2):221-223.
- [12] 张志健,莫艳平,陈超,等. 甲状腺癌根治术后不同剂量优甲乐抑制治疗对糖脂代谢、骨代谢的影响[J]. 岭南现代临床外科,2019,19(2):169-173.
- [13] 王燕,潘在用,林志刚. 促甲状腺激素抑制疗法对老年甲状腺癌患者免疫功能及血清 CD44V6、FT3、FT4 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(5):1110-1113.
- [14] ZENG W, O'BRIEN R L, BORN W K, et al. Characterization of Mouse gammadelta T Cell Subsets in the Setting of Type-2 Immunity[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1799:135-151.
- [15] 田克强,罗克勃,谢黎明,等. 促甲状腺激素抑制疗法在老年甲状腺癌患者中的应用效果[J]. 中国医学创新,2018,15(36):41-44.
- [16] 魏巧兰,李和玲,张斌. 促甲状腺激素抑制疗法对甲状腺癌术后患者预后及癌周组织 TIPE2、STAT3 表达的影响[J]. 实用癌症杂志,2017, 32(8):1260-1263.
- [17] 周菱,杨玲,蔡亮. 等. TSH 抑制治疗分化型甲状腺癌对骨密度影响的 Meta 分析[J]. 国际放射医学核医学杂志,2019,43(1):53-60.
- [18] 唐润薇. 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[J]. 药物评价研究,2016,39(5):821-824.