

促甲状腺激素抑制疗法对老年甲状腺癌患者预后及血清 CD4 4V6 表达水平的影响

高建强¹, 王娟¹, 缪英霞², 余飞³

(1. 上海市静安区闸北中心医院核医学科, 上海 200070; 2. 上海市长海医院血液科, 上海 200433; 3. 上海市第十人民医院核医学科, 上海 200072)

【摘要】目的: 研究促甲状腺激素(TSH)抑制疗法对老年甲状腺癌患者预后及血清 CD4 4V6 表达水平的影响。**方法:** 100 例老年甲状腺癌患者, 采用随机数字表法分为观察组($n = 50$)和对照组($n = 50$)。两组患者均行甲状腺全切除术或次全切除术, 观察组术后给予 TSH 抑制疗法, 对照组术后给予甲状腺素替代疗法。分别于治疗前和治疗后 3 个月观察两组患者免疫功能指标水平, CD4 4V6、FT4、FT3 水平。随访 5 年, 记录两组患者复发、转移等情况。**结果:** 与治疗前相比, 两组患者治疗后 CD4⁺、CD3⁺ 等水平显著升高, 且观察组高于对照组($P < 0.01$); 两组患者 CD8⁺、CD4 4V6 水平明显降低, 且观察组低于对照组($P < 0.01$)。与治疗前比, 治疗后两组患者血清 FT4、FT3 水平显著增高, 且观察组明显高于对照组($P < 0.01$)。观察组患者治疗 3 年、5 年后淋巴结转移、远处转移及复发比例明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论:** TSH 抑制疗法可降低老年甲状腺癌患者血清 CD4 4V6 水平, 提高患者免疫功能, 对于改善患者预后具有较高的临床价值。

【关键词】 甲状腺癌; 老年; 预后; CD4 4V6

【中图分类号】 R736 **【文献标志码】** A

The effect of thyroid stimulating hormone inhibitory therapy on prognosis and serum CD4 4V6 Level in elderly patients with thyroid carcinoma

GAO Jian-qiang¹, WANG Juan¹, MIAO Ying-xia², YU Fei³

(1. Department of Nuclear Medicine, Zhabei Central Hospital, Jing'an District, Shanghai 200070; 2. Department of Hematology, Chang-hai Hospital, Shanghai 200433; 3. Department of Nuclear Medicine, Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 200072, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of thyroid stimulating hormone (TSH) inhibitory therapy on prognosis and serum CD44V6 Level in elderly patients with thyroid carcinoma. **Methods:** 100 elderly patients with thyroid cancer were selected. They were divided into observation group ($n = 50$) and control group ($n = 50$) by random number table method. Total thyroidectomy or subtotal thyroidectomy was performed in both groups. TSH inhibition therapy was given in the observation group after operation and thyroxine replacement therapy was given in the control group after operation. The immune function index level, CD4 4V6, FT4 and FT3 levels were observed before and 3 months after treatment. Following up for 5 years, the recurrence and metastasis of the two groups were recorded. **Results:** Compared with before treatment, the levels of CD4⁺ and CD3⁺ in the two groups increased significantly after treatment ($P < 0.01$), and those in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). The levels of CD8⁺ and CD4 4V6 in the two groups decreased significantly ($P < 0.01$), and those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). Compared with before treatment, the levels of FT4 and FT3 in the two groups increased significantly after treatment, and the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.01$). The rates of lymph node metastasis, distant metastasis and recurrence in the observation group were significantly lower than those in the control group after 3 and 5 years of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** TSH inhibitory therapy can reduce the level of CD4 4V6 in serum of elderly patients with thyroid cancer and improve the immune function of patients. It has high clinical value for improving the prognosis of patients.

【Key words】 Thyroid carcinoma; Elderly; Prognosis; CD4 4V6

甲状腺癌是由多种因素引起的一种恶性肿瘤, 其分化程度较高、生长速度缓慢, 可通过手术等进行

综合治疗, 且预后较好^[1]。老年患者由于体质的特殊性往往伴发多种基础疾病, 同时免疫功能、手术耐

受性及癌细胞分化程度均不及青壮年,因此预后较差^[2]。黏附分子 CD4 4V6(CD4 4V6)可降低肿瘤细胞的黏附性,在肿瘤侵袭、转移过程中发挥重要作用,可作为评价预后的敏感指标。促甲状腺激素(TSH)是一种可促进甲状腺生长的激素,可促进癌细胞生长,与肿瘤的发生、发展及术后的预后情况密切相关^[3],因此,TSH 抑制疗法对提高治疗效果及改善预后至关重要,但目前关于具体的 TSH 控制水平尚存在较大争议。因此,本研究旨在探究 TSH 抑制疗法对老年甲状腺癌患者预后及血清 CD4 4V6 表达水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 1 月至 2013 年 5 月本院收治的 100 例老年甲状腺癌患者,所有患者均符合《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[4]中诊断标准,且均经病理证实。采用随机数字表法将 100 例老年甲状腺癌患者分为观察组($n = 50$)和对照组($n = 50$)。纳入标准:(1)符合手术指征并行手术治疗;(2)近 1 个月未使用激素类药物;(3)治疗后随访时间 >5 年。排除标准:(1)有手术、化疗、放疗者;(2)合并心肝肾等严重的器质性疾病;(3)存在意识障碍;(4)依从性差者。本院医学伦理委员会审核并通过本研究。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

临床资料	对照组($n = 50$)	观察组($n = 50$)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	19/31	21/29	0.167	0.683
年龄(岁)	66.54 ± 4.20	66.59 ± 4.26	0.059	0.953
病理类型			0.178	0.673
乳头状癌	34	32		
滤泡癌	16	18		
TNM 分期			0.713	0.398
I ~ II 期	35	31		
III ~ IV 期	15	19		
手术方式			0.421	0.517
全切术	36	33		
次全切术	14	17		

1.2 治疗方法

两组患者均行甲状腺全切术或次全切术,颈部淋巴结清扫根据患者具体情况进行。术后 4 周,两组患者均给予 2 590 ~ 3 700 kBq(70 ~ 100 μ Ci)/g¹³¹I 清除残留甲状腺及残余的肿瘤组织,直至清除残留组织成功,经扫描未见颈部具有浓聚灶且无转移

证据者可实施下一步治疗。

观察组给予 TSH 抑制疗法。观察组患者给予左甲状腺素钠片(深圳市中联制药有限公司)75 ~ 150 μ g/d。同时每年均需监测患者的血浆 TSH 浓度,终身监控甲状腺素水平以指导用药剂量。

对照组给予甲状腺素替代疗法。对照组患者给予左甲状腺素钠片口服治疗,初期剂量为 50 μ g/d,清晨顿服,用药 2 周后剂量调整为 100 μ g/d。

对照组的 TSH 水平需处于正常范围内(0.30 ~ 0.50 mIU/L);观察组的 TSH 水平控制在 0.05 ~ 0.10 mIU/L。在治疗过程中,若出现甲状腺功能亢进,需停止用药,并且根据医务人员的指导合理调整治疗方案。

所有患者出院后至少随访 5 年。采用电话随访和回院复查两种方式,每 3 个月电话随访 1 次,每 6 个月患者回院复查 1 次,观察有无复发、淋巴结转移和远处转移。

1.3 观察指标

(1)治疗前与治疗 3 个月后,两组患者分别抽取静脉血 5 mL,采用流式细胞仪检测 T 细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺;另外取血液标本,3 000 rpm 离心 10 min,取血清,采用双抗夹心酶联免疫分析法检测 CD4 4V6 水平。(2)采用全自动生化分析仪检测三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平。(3)比较两组患者治疗后 3 年、5 年的复发率、淋巴结转移率和远处转移率。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。CD4⁺、CD3⁺ 与 CD8⁺ 水平,CD4 4V6 水平以及 FT4、FT3 水平均为计量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;淋巴结转移、远处转移及复发的比例为计数资料,以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的免疫功能比较

与治疗前比较,治疗后,两组患者 CD4⁺、CD3⁺ 水平均升高,且观察组高于对照组($P < 0.01$);CD8⁺ 水平降低,且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血清 CD4 4V6 水平比较

治疗前,对照组与观察组患者血清 CD4 4V6 水平分别为(511.41 ± 33.02) ng/mL、(513.60 ± 32.86) ng/mL;治疗 3 个月后,对照组与观察组患者血清 CD4 4V6 水平分别为(383.87 ± 26.23) ng/mL、(323.73 ± 21.67) ng/mL。与治疗前相比,两组患者

治疗 3 个月后的血清 CD4 4V6 水平明显降低,且观察组低于对照组($P < 0.001$)。

2.3 两组患者治疗前后血清 FT4、FT3 水平的比较

表 2 两组患者治疗前后免疫功能的比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD4 ⁺		CD3 ⁺		CD8 ⁺	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组($n=50$)	28.55 ± 4.02	34.38 ± 4.49 *	54.33 ± 7.25	59.35 ± 7.70 *	36.68 ± 5.62	30.63 ± 3.80 *
观察组($n=50$)	28.63 ± 4.05	41.54 ± 4.75 *	54.69 ± 7.36	64.32 ± 7.68 *	37.45 ± 5.51	24.57 ± 3.46 *
<i>t</i> 值	0.099	7.746	0.246	3.231	0.692	8.338
<i>P</i> 值	0.921	<0.001	0.806	0.001	0.491	<0.001

* $P < 0.01$,与 治疗前比较。

表 3 两组患者治疗前后血清 FT4、FT3 水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	FT4		FT3	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
对照组($n=50$)	1.63 ± 0.12	1.94 ± 0.19 *	0.63 ± 0.05	0.80 ± 0.08 *
观察组($n=50$)	1.64 ± 0.11	2.35 ± 0.24 *	0.64 ± 0.07	1.29 ± 0.10 *
<i>t</i> 值	0.434	9.471	0.822	27.056
<i>P</i> 值	0.665	<0.001	0.413	<0.001

* $P < 0.01$,与 治疗前比较。

2.4 两组患者预后情况的比较

观察组患者治疗 3 年、5 年后淋巴结转移、远处转移及复发的比例明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者预后情况的比较 [$n(\%)$]

组别	治疗 3 年后			治疗 5 年后		
	淋巴结转移	远处转移	复发	淋巴结转移	远处转移	复发
对照组($n=50$)	2(4.00)	1(2.00)	1(2.00)	3(6.00)	2(4.00)	3(6.00)
观察组($n=50$)	8(16.00)	9(18.00)	8(16.00)	11(22.00)	11(22.00)	12(24.00)
χ^2 值	4.000	7.111	4.396	4.332	7.162	6.353
<i>P</i> 值	0.046	0.008	0.036	0.037	0.007	0.012

3 讨论

随着我国老龄化的加剧,老年甲状腺癌的患病率也呈逐渐升高的趋势,由于老年人的身体特质与甲状腺癌的特殊性,使得老年甲状腺癌患者的预后较差^[5]。目前,手术仍然是甲状腺癌的主要治疗方式,手术治疗易造成术后甲状腺功能的减退,因此,术后需要严格控制甲状腺素水平^[6]。

机体的免疫功能参与恶性肿瘤的发生、发展,大部分甲状腺癌患者的免疫功能紊乱,从而极大降低了自身免疫系统对肿瘤的抵抗能力^[7-8]。T 淋巴细胞是衡量机体免疫功能的重要指标,当 CD3⁺、

与 治疗前比较,治疗 3 个月后,两组患者的血清 FT4、FT3 水平均增高,且观察组明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 3。

CD4⁺ 比例降低、CD8⁺ 比例升高时,表明机体免疫能力降低^[9-10]。白细胞介素-2(IL-2)可促进 T 细胞生长增殖,调节免疫应答,而可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)是一种重要的免疫抑制剂,当两者结合后,IL-2 的生物效应便被抑制,进而抑制了活化性 T 细胞的增殖,导致免疫功能降低;孟昭忠等^[11]研究发现,甲状腺激素组患者治疗 1 个月后 sIL-2R 水平显著低于 TSH 抑制疗法组患者。本研究结果显示,治疗后观察组患者的 CD4⁺、CD3⁺ 水平均高于对照组,而 CD8⁺ 水平低于对照组,这提示老年甲状腺癌患者术后给予 TSH 抑制疗法治疗,可调节老年甲状腺癌患者 T 淋巴细胞平衡,进而显著改善老年甲状腺癌患者的免疫功能,且作用优于甲状腺素替代疗法。

CD4 4V6 是一类跨膜糖蛋白,可降低肿瘤细胞的黏附性,因此在肿瘤侵袭、转移过程中发挥重要的作用,也可作为评价预后的敏感指标^[12-13]。TSH 抑制疗法可升高老年甲状腺癌患者血清 FT4、FT3 水平,维持患者术后的正常生理需求;同时甲状腺癌为激素依赖性肿瘤,TSH 抑制疗法可通过调节垂体功能反馈性地抑制 TSH 的分泌,进而达到抑制肿瘤生长和复发的目的^[14-15]。本研究结果显示,TSH 抑制疗法可降低甲状腺癌老年患者血清中 CD4 4V6 水平,进而降低术后肿瘤细胞的侵袭与转移能力,有利于改善预后,且效果优于甲状腺素替代疗法。分析 TSH 抑制疗法对 CD4 4V6 作用的机制,可能为通过调控甲状腺素水平而抑制 CD4 4V6 水平,但具体的作用机制尚待进一步深入研究。

综上所述,TSH 抑制疗法可降低老年甲状腺癌患者血清 CD4 4V6 水平,改善患者的免疫功能,同时也可以改善患者预后,术后行 TSH 抑制治疗具有较高的临床价值,值得临床重视。

(下转第 871 页)