

甲状腺全切术治疗对 DTC 患者炎症反应、神经营养因子的影响及其与喉返神经损伤的相关性

张天昊¹, 安杰¹, 李金¹, 李锦行², 姜战武¹, 郝志伟¹

(保定市第一中心医院东院, 1. 普通外二科; 2. 产科, 河北 保定 071000)

【摘要】目的: 探究甲状腺全切术治疗对分化型甲状腺癌 (DTC) 患者炎症反应、神经营养因子的影响及其与喉返神经 (RLN) 损伤的相关性。方法: 选取 285 例 DTC 患者为研究对象。所有患者均行甲状腺全切术治疗。记录患者围术期指标、RLN 损伤情况。比较患者术前、术后 12、24 h 及 3、7、30 d 的炎症反应指标 [白细胞介素 6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、神经营养因子 [脑源性神经营养因子 (BDNF)、神经生长因子 (NGF)] 水平, 同时比较有无 RLN 损伤患者术后 12 h 的上述指标水平。采用 Pearson 法分析炎症反应指标、神经营养因子水平之间的相关性。结果: 手术时间 (88.35 \pm 7.64) min; 术中出血量 (23.24 \pm 6.98) mL; 术后引流量 (97.41 \pm 14.23) mL; 术后住院时间 (7.56 \pm 3.54) d。患者 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均随时间发展而呈先升高后降低的趋势 ($P < 0.05$)。患者 BDNF、NGF 水平均随时间发展而呈先降低后升高的趋势 ($P < 0.05$)。患者 RLN 损伤发生率为 13.68%。RLN 损伤组术后 12 h 的 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平高于无 RLN 损伤组 ($P < 0.05$), BDNF、NGF 水平低于无 RLN 损伤组 ($P < 0.05$)。RLN 损伤组患者 IL-6、CRP、TNF- α 水平均随时间发展而呈先升高后降低的趋势 ($P < 0.05$), 而 BDNF、NGF 水平均随时间发展而呈先降低后升高的趋势 ($P < 0.05$)。IL-6、CRP、TNF- α 水平之间及 BDNF、NGF 之间均呈正相关关系 ($P < 0.05$), IL-6、CRP、TNF- α 水平与 BDNF、NGF 水平均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。结论: 甲状腺全切术治疗 DTC 患者具有手术时间短、创伤小、术后恢复快的优点, 对炎症反应、神经营养因子的影响较为轻微; 但该手术会引起一定的 RLN 损伤, 且炎症反应和神经营养因子均与 RLN 损伤有密切联系。

【关键词】 甲状腺全切术; 分化型甲状腺癌; 炎症反应; 神经营养因子; 喉返神经损伤

【中图分类号】 R736.1 **【文献标志码】** A

Influence of the therapy with total thyroidectomy on inflammatory response, neurotrophic factors in DTC patients and their correlation with recurrent laryngeal nerve injury

ZHANG Tian-hao¹, AN Jie¹, LI Jin¹, LI Jin-hang², JIANG Zhan-wu¹, HAO Zhi-wei¹

(1. Department of General Surgery II; 2. Department of Obstetrics, East Hospital of Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective: To explore the influence of the therapy with total thyroidectomy on inflammatory response and neurotrophic factors in patients with differentiated thyroid cancer (DTC) and their correlation with recurrent laryngeal nerve (RLN) injury. **Methods:** A total of 285 DTC patients were selected as the research subjects. All patients underwent the total thyroidectomy. Perioperative indexes and RLN injury were recorded. Inflammatory response indexes [interleukin (IL) -6, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor (TNF)- α], neurotrophic factors [brain derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF)] before surgery and 12 h, 24 h, 3 d, 7 d, 30 d after surgery, and the levels of the above indexes at 12 h after surgery in patients with or without RLN injury were compared. Pearson method was used to analyze the correlation between the levels of inflammatory response indexes and neurotrophic factors. **Results:** The surgery time was (88.35 \pm 7.64) min, the intraoperative bleeding volum was (23.24 \pm 6.98) mL, the postoperative drainage volume was (97.41 \pm 14.23) mL, and the postoperative hospitalization time was (7.56 \pm 3.54) d. The levels of IL-6, CRP and TNF- α were firstly increased and then decreased with the development of time ($P < 0.05$). The levels of BDNF and NGF were firstly decreased and then increased with the development of time ($P < 0.05$). The incidence of RLN injury was 13.68%. The levels of IL-6, CRP and TNF- α at 12 h after surgery in RLN injury group were higher compared with in non-RLN injury group ($P < 0.05$), and the levels of BDNF and NGF were lower compared with the non-RLN injury group ($P < 0.05$). In RLN injury group, the levels of IL-6, CRP and TNF- α were firstly increased and then decreased with the development of time ($P < 0.05$), while the levels

of BDNF and NGF were firstly decreased and then increased with the development of time ($P < 0.05$). The levels of IL-6, CRP, TNF- α and BDNF, NGF were positively correlated ($P < 0.05$), and the levels of IL-6, CRP, TNF- α were negatively correlated with the levels of BDNF, NGF ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy with total thyroidectomy in DTC patients has the advantages of short operation time, less trauma and quick postoperative recovery, and the influence on inflammatory response and neurotrophic factors was slight. However, this surgery can cause certain RLN injury, and inflammatory response and neurotrophic factors were closely related to RLN injury.

【Key words】 Total thyroidectomy; Differentiated thyroid cancer; Inflammatory response; Neurotrophic factors; Recurrent laryngeal nerve injury

甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤,相较于其他恶性肿瘤预后较好,但其患病人数增加速度排名所有恶性肿瘤的第一位,给患者和其家庭及社会带来了沉重负担^[1-2]。其可根据组织学特征分为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)和未分化型甲状腺癌,其中 DTC 又分为滤泡状癌和乳头状癌等^[3]。目前,常见的甲状腺癌为 DTC,临床上常采用甲状腺全切除术进行治疗,可有效缓解肿瘤压迫、改善临床症状^[4]。但甲状腺全切除术中牵拉、电灼等手术操作,都会对喉返神经(recurrent laryngeal nerve, RLN)造成损伤,从而导致神经效应丧失及出现声嘶等表现,影响患者生活质量及术后恢复^[5-6]。手术的创伤性会使机体产生炎性反应,诱导多种炎性因子合成,可在一定程度上影响手术操作对周围神经的损伤程度。研究^[7]指出,RLN 损伤后会出现神经纤维变性和神经再生不佳,而神经营养因子在神经纤维的生长、发育、再生等过程中均具有重要作用。而目前,虽有研究探讨了甲状腺全切除术治疗 DTC 患者的疗效,但尚未对 DTC 患者术后发生 RLN 损伤与术后炎性反应、神经营养因子的相关性进行探讨。基于此,本课题组欲分析甲状腺全切除术治疗对 DTC 患者炎性反应、神经营养因子的影响及其与 RLN 损伤的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月保定市第一中心医院收治的 285 例 DTC 患者为研究对象。其中男性 134 例,女性 151 例;年龄(51.48 ± 10.36)岁;病程(10.47 ± 3.20)月;病理类型:乳头状癌 252 例,滤泡状癌 33 例;肿瘤位置:左侧 153 例,右侧 132 例。该研究经医院伦理委员会审核批准[伦理批件号:(2021)0010 号]。纳入标准:(1)经颈部超声或穿刺检查确诊为甲状腺癌;(2)术后病理检查证实为 DTC;(3)具有甲状腺全切除术的指征;(4)预计生存时间 >1 年;(5)患者均自愿参与研究,并签订知情同意书。排除标准:(1)存在其他甲状腺疾病;(2)肿瘤已发生转移;(3)除 DTC 外还有其他恶性肿瘤的患者;(4)凝血功能异常;(5)不能耐受手

术;(6)合并严重心、肝、肾、脑等重要脏器疾病。

1.2 方法

所有患者均行甲状腺全切除术治疗:指导患者取仰卧位,暴露颈部,给予常规颈部消毒及铺上无菌单,采取全麻麻醉。于胸骨上方约 2 cm 处作一 2 ~ 4 cm 的切口,游离皮瓣上缘,将甲状腺完全暴露出来,分离甲状腺组织,然后切除腺叶、峡部腺叶、侧腺叶。切除过程中需注意保护 RLN,以防止对 RLN 造成损伤。保留 RLN 周边及甲状腺周边组织,彻底缝合止血后,逐层缝合切口。围手术期密切监测生命体征,术后定期复查甲状腺功能,常规使用抗生素。

1.3 观察指标

1.3.1 围术期指标 记录患者手术时间、术中出血量、术后引流量及术后住院时间。

1.3.2 炎性反应、神经营养因子指标 分别于术前、术后 12、24 h 及 3、7、30 d,采集患者清晨空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,低温保存待测。仪器为酶标仪(迈瑞,MR-96A),采用酶联免疫吸附法检测炎性反应指标[白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、神经营养因子[脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)]水平,试剂盒从上海江莱生物科技有限公司购买。术前、术后 12、24 h 及 3、7、30 d 获取的所有血清样本均在取样后的同一时间,使用同一试剂和仪器进行检测。

1.3.3 RLN 损伤情况 记录患者 RLN 损伤的发生情况,并计算发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行处理与分析。计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者围术期指标情况

各组患者手术时间为(88.35 ± 7.64)min;术中出血量为(23.24 ± 6.98)mL;术后引流量为(97.41 ± 14.23)mL;术后住院时间为(7.56 ± 3.54)d。

2.2 患者手术前后炎症反应指标比较

先升高后降低的趋势 ($P < 0.05$)。见表 1。

患者 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均随时间发展呈

表 1 患者手术前后炎症反应指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 285$)

指标	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 3 d	术后 7 d	术后 30 d
IL-6 (ng/L)	2.30 \pm 0.82	3.24 \pm 0.88 *	2.42 \pm 0.59 *#	2.37 \pm 0.45#	2.34 \pm 0.52#	2.32 \pm 0.42# Δ
CRP (mg/L)	21.78 \pm 3.43	25.76 \pm 2.93 *	22.36 \pm 3.39 *#	22.21 \pm 3.16#	22.10 \pm 2.68#	21.85 \pm 2.10# Δ
TNF- α (pg/mL)	22.56 \pm 3.45	25.71 \pm 3.29 *	22.30 \pm 2.73#	23.11 \pm 3.45# Δ	22.86 \pm 2.86# Δ	22.89 \pm 3.44# Δ

* $P < 0.05$,与术前比较;# $P < 0.05$,与术后 12h 比较; $\Delta P < 0.05$,与术后 24h 比较。

2.3 患者手术前后神经营养因子比较

难 4 例,窒息 4 例。

患者 BDNF、NGF 水平均随时间发展呈先降低后升高的趋势 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 RLN 损伤组和无 RLN 损伤组术后 12 h 炎症反应、神经营养因子比较

2.4 患者 RLN 损伤情况

患者 RLN 损伤发生率为 13.68% (39/285),其中声音嘶哑 14 例,失声 9 例,饮水呛咳 8 例,呼吸困

RLN 损伤组术后 12 h 的 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均高于无 RLN 损伤组 ($P < 0.05$);BDNF、NGF 水平均低于无 RLN 损伤组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 患者手术前后神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}, n = 285$)

指标	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 3 d	术后 7 d	术后 30 d
BDNF	3 270.28 \pm 74.28	3 150.59 \pm 77.81 *	3 249.75 \pm 245.85#	3 261.29 \pm 79.58#	3 261.71 \pm 76.91#	3 267.91 \pm 74.63#
NGF	30.73 \pm 6.03	24.71 \pm 5.15 *	30.11 \pm 15.17#	29.50 \pm 9.06#	29.31 \pm 7.36#	30.16 \pm 4.87#

* $P < 0.05$,与术前比较;# $P < 0.05$,与术后 12 h 比较。

表 3 RLN 损伤组和无 RLN 损伤组术后 12 h 炎症反应、神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-6 (ng/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	BDNF (pg/mL)	NGF (pg/mL)
RLN 损伤组 ($n = 39$)	4.19 \pm 0.92	27.69 \pm 3.54	27.02 \pm 3.79	3 116.99 \pm 75.13	20.55 \pm 5.83
无 RLN 损伤组 ($n = 246$)	3.08 \pm 0.78	25.45 \pm 2.72	25.51 \pm 3.17	3 155.99 \pm 77.00	24.21 \pm 4.86
t 值	8.006	3.775	2.373	-2.979	-4.241
P 值	<0.001	<0.001	0.022	0.003	<0.001

2.6 RLN 损伤组患者手术前后炎症反应、神经营养因子比较

RLN 损伤组患者 IL-6、CRP、TNF- α 水平均随时间发展呈先升高后降低的趋势 ($P < 0.05$),而 BDNF、NGF 水平均随时间发展呈先降低后升高的趋势 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.7 患者炎症反应指标、神经营养因子水平的相关性分析

IL-6、CRP、TNF- α 水平之间及 BDNF、NGF 之间均呈正相关关系 ($P < 0.05$),IL-6、CRP、TNF- α 水平与 BDNF、NGF 水平均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 RLN 损伤组患者手术前后炎症反应、神经营养因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 39$)

指标	术前	术后 12 h	术后 24 h	术后 3 d	术后 7 d	术后 30 d
IL-6 (ng/L)	2.55 \pm 0.94	4.19 \pm 0.97 *	2.38 \pm 0.57 *#	2.55 \pm 0.50# Δ	2.40 \pm 0.53 *# \blacktriangle	2.38 \pm 0.38 *# \blacktriangle
CRP (mg/L)	23.86 \pm 3.78	27.69 \pm 3.54 *	23.73 \pm 4.33#	22.58 \pm 3.61 *# Δ	23.25 \pm 3.36 *# \blacktriangle	22.50 \pm 2.11 *# Δ ∇
TNF- α (pg/mL)	24.14 \pm 4.11	27.02 \pm 3.79 *#	23.93 \pm 2.97#	23.81 \pm 3.30#	23.38 \pm 2.42 *# Δ	24.08 \pm 2.58#
BDNF (pg/mL)	3 266.92 \pm 72.95	3 116.58 \pm 75.13 *	3 261.82 \pm 112.28#	3 257.01 \pm 93.43#	3 260.41 \pm 58.66#	3 262.27 \pm 66.18#
NGF (pg/mL)	28.80 \pm 7.11	20.55 \pm 5.83 *	28.23 \pm 8.60#	29.14 \pm 7.22#	28.96 \pm 6.67#	28.89 \pm 4.89#

* $P < 0.05$,与术前比较;# $P < 0.05$,与术后 12 h 比较; $\Delta P < 0.05$,与术后 24 h 比较; $\blacktriangle P < 0.05$,与术后 3 d 比较; $\nabla P < 0.05$,与术后 7 d 比较。

表 5 患者炎症反应指标、神经营养因子水平的相关性分析

指标		CRP	TNF- α	BDNF	NGF
IL-6	r 值	0.323	0.124	-0.212	-0.206
	P 值	<0.001	0.036	<0.001	<0.001
CRP	r 值		0.202	-0.143	-0.220
	P 值		0.001	0.016	<0.001
TNF- α	r 值			-0.356	-0.185
	P 值			<0.001	0.002
BDNF	r 值				0.134
	P 值				0.023

3 讨论

本研究显示,手术时间为(88.35 ± 7.64) min;术中出血量为(23.24 ± 6.98) mL;术后引流量为(97.41 ± 14.23) mL;术后住院时间为(7.56 ± 3.54) d。与传统甲状腺切除术相比,甲状腺全切术中,术者可完整、清晰地观察到手术视野血管、病灶区肿瘤组织,能够尽可能地将病灶切除干净,并避免不必要的组织切除,有助于手术的顺利进行;同时肿瘤切除完整,患者术后恢复较快,可使患者早日出院且甲状腺全切术手术切口较小,可减少对组织造成的损伤。另外,本研究还发现,患者 RLN 损伤发生率为 13.68%,其中声音嘶哑 14 例,失声 9 例,饮水呛咳 8 例,呼吸困难 4 例,窒息 4 例。可能是这些患者肿瘤较为复杂,手术过程中不能完全暴露甲状腺,切除时出血量较多,影响对 RLN 的观察,进而导致 RLN 受损。且术中牵拉甲状腺或推开气管,以充分显露手术视野,也可导致 RLN 损伤^[8]。RLN 损伤可造成神经支配肌肉功能丧失,导致声带主要固定在旁正中或正中位置,从而引起声音嘶哑。同时,如果 RLN 受损严重,则可能会失声。而 RLN 损伤后,患者喉肌运动下降,在吞咽过程中喉无法完全上升,会厌无法完全遮盖喉口,声门闭合不全,因而会表现为饮水呛咳的症状。此外,患者出现呼吸困难或窒息的症状,可能是双侧 RLN 受损所致。

甲状腺全切术所引起的手术应激,可激活免疫系统,扩大机体炎症反应,促进炎症因子合成;同时,应激还可激活神经内分泌系统,进一步下调神经营养因子的表达。IL-6、CRP、TNF- α 作为临床常用的炎症因子指标,其水平高低可反映炎症反应的严重程度^[9-10]。BDNF 可维持机体正常生理功能及神经元分化、生长、生存等,其水平升高,可促进神经元的重塑及修复^[11]。NGF 属于神经营养因子家族,在调节神经系统功能中具有重要作用^[12]。本研究显示,患者 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均随时间发展呈先升高后降低的趋势,而患者 BDNF、NGF 水平均随时间

发展则呈先降低后升高的趋势。说明甲状腺全切术治疗 DTC 患者可引起炎症反应,并抑制神经营养因子的表达,但随着时间的进展,上述指标可逐渐恢复。甲状腺全切术在浅层与深层筋膜之间进行操作,可减少机体创伤,所引起的应激反应较轻;同时,手术视野清晰,可减少对甲状腺周围神经的切割,减轻手术创伤及应激反应,有助于纠正上述指标的表达水平。

本研究显示,RLN 损伤组术后 12 h 的 IL-6、CRP 及 TNF- α 水平均高于无 RLN 损伤组,BDNF、NGF 水平均低于无 RLN 损伤组;通过相关性分析发现,IL-6、CRP、TNF- α 水平之间及 BDNF、NGF 之间均呈正相关关系,IL-6、CRP、TNF- α 水平与 BDNF、NGF 水平均呈负相关关系。可见炎症反应和神经营养因子均与甲状腺全切术所致 RLN 损伤有着密切联系,并且炎症反应指标和神经营养因子互相影响。在甲状腺全切术过程中,麻醉、牵拉甲状腺等操作均会引起强烈的应激和炎症反应,炎症反应越大,所生成的炎症因子越多,越容易造成 RLN 损伤。另外,减少神经纤维变性和促进神经再生是缓解 RLN 损伤的关键。神经营养因子是一类蛋白质因子,不仅可以减少神经变性,还能够刺激轴突生长、促进神经再生。BDNF、NGF 是临床常见的神经营养因子,可有效促进神经再生,对减轻 RLN 损伤具有重要意义。由此可知,IL-6、CRP 及 TNF- α 等炎症因子水平过高,会扩大神经炎症反应,从而抑制 BDNF、NGF 等神经营养因子表达,则会增加 RLN 损伤的风险。一项动物实验研究^[13]发现,通过将含 NGF 的胶原支架植入到兔子 RLN 损伤的部位,可以对 RLN 损伤进行修复,减轻 RLN 的损伤。

综上,甲状腺全切术治疗 DTC 患者具有手术时间短、创伤小、术后恢复快的优点,对炎症反应、神经营养因子的影响较为轻微;但该手术会引起一定的 RLN 损伤,且炎症反应和神经营养因子均与 RLN 损伤有密切联系。

参考文献

- [1] 丁育松,蒋灵军,张志刚.¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌术后患者 TSH、Tg 水平与远期预后相关性分析[J].健康研究,2022,8(2):227-230,233.
- [2] 杨朝霞,袁小燕,李为.¹³¹I 治疗甲状腺乳头状癌临床疗效及对甲状腺相关抗体和基质金属蛋白酶水平的影响[J].中医学科学杂志,2021,49(3):340-343.

(下转第 537 页)