

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.11.024

❖ 临床研究 ❖

微波消融术对比常规外科手术治疗甲状腺乳头状癌对循环肿瘤细胞、甲状腺激素及 miR-146a 的影响

崔启超, 李银杏, 杨瑞, 马江荣

(中国人民解放军东部战区总医院超声诊断科, 江苏 南京 210018)

【摘要】目的: 探讨微波消融术对比常规外科手术治疗甲状腺乳头状癌对循环肿瘤细胞、甲状腺激素及 miR-146a 的影响。方法: 选取 108 例甲状腺乳头状癌患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为微波消融组及常规组, 每组各 54 例。微波消融组患者行微波消融术治疗; 常规组行患者常规外科手术治疗, 术后随访 1 个月。比较两组患者围术期指标、甲状腺激素[游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及促甲状腺激素(TSH)]、肿瘤标志物[糖类抗原(CA125)及糖类抗原(CA153)]、循环肿瘤细胞、炎症因子[白细胞介素 6(IL-6)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]水平、miR-146a 水平、生活质量(EORTC QLQ-C30 评分)及并发症发生情况。结果: 微波消融组患者手术时间、术中出血量、住院费用及 VAS 评分均低于常规组($P < 0.05$)。术后 1 个月, 微波消融组患者 FT3 水平高于常规组($P < 0.05$); TSH、CA125 及 CA153 水平均低于常规组($P < 0.05$)。术后 3 d, 两组患者循环肿瘤细胞、IL-6 及 TNF- α 水平均升高($P < 0.05$), 且微波消融组低于常规组($P < 0.05$)。术后 1 d、3 d 及 7 d, 微波消融组患者 miR-146a 表达水平均低于对照组($P < 0.05$)。术后 1 个月, 两组患者 EORTC QLQ-C30 中各维度评分水平均升高($P < 0.05$), 且微波消融组高于常规组($P < 0.05$)。微波消融组患者并发症总发生率低于常规组($P < 0.05$)。结论: 相较于常规外科手术, 微波消融术治疗甲状腺乳头状癌效果较好, 可稳定甲状腺激素水平, 减缓循环肿瘤细胞分泌, 降低炎症反应、miR-146a 表达及并发症发生风险, 提高患者生活质量。

【关键词】微波消融术; 甲状腺乳头状癌; 循环肿瘤细胞; 甲状腺激素; miR-146a

【中图分类号】 R736.1 **【文献标志码】** A

Effect of microwave ablation on circulating tumor cells, thyroid hormones, and miR-146a in comparison with conventional surgical treatment of papillary thyroid cancer

CUI Qi-chao, LI Yin-xing, YANG Rui, MA Jiang-rong

(Department of Diagnostic Ultrasonography, General Hospital of the Eastern Theater of Operations, People's Liberation Army, Nanjing 210018, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of microwave ablation on circulating tumor cells, thyroid hormones, and miR-146a in comparison with conventional surgical treatment of papillary thyroid cancer. **Methods:** 108 patients with papillary thyroid cancer were selected for inclusion, and divided into the microwave ablation group and the conventional group according to the treatment modality used by the patients, 54 cases in each group. Perioperative indices, thyroid hormones [free triiodothyronine (FT3), thyroid-stimulating hormone (TSH)], tumor markers [glycoantigen (CA125) and glycoantigen (CA153)], circulating tumor cells, inflammatory factors [Interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor α (TNF- α)], miR-146a, quality of life (EORTC QLQ-C3 score) and complications were recorded and compared between the two groups. **Results:** The procedure time, intraoperative bleeding, hospitalization cost and VAS score level were lower in the microwave ablation group than in the conventional group ($P < 0.05$). At 1 month after the operation, the level of FT3 was higher in the microwave ablation group than in the conventional group, and the levels of TSH, CA125 and CA153 were lower than those in the conventional group ($P < 0.05$). At 3 d postoperatively, the levels of circulating tumor cells, IL-6 and TNF- α were higher in both groups compared with the preoperative period, and the levels of each index in the microwave ablation group were lower than those in the conventional group ($P < 0.05$). At 1, 3 and 7 d postoperatively, miR-146a levels were lower in the microwave ablation group than in the control group ($P < 0.05$). At 1 month postoperatively, the levels of each dimension score in the EORTC QLQ-C30 were higher in both groups compared with the preoperative level, and the levels of each score in the microwave ablation group were higher than those in the conventional group ($P < 0.05$). The complication rate was lower in the microwave ablation group than in

基金项目: 江苏省南京市卫生科技发展专项资金项目(ZKX22064)

作者简介: 崔启超(1981-), 男, 住院医师。E-mail: 13814060095@163.com

the conventional group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with conventional surgery, the use of microwave ablation for the treatment of papillary thyroid cancer is more effective, facilitates the stabilization of postoperative thyroid hormone levels, slows down the secretion of circulating tumor cells, and reduces the inflammatory response, miR-146a expression, and the risk of complications, which helps to improve the quality of life of patients.

[Key words] Microwave ablation; Papillary thyroid cancer; Circulating tumor cells; Thyroid hormones; miR-146a

甲状腺乳头状癌是一种常见的甲状腺癌类型,发病率逐年增高,通常表现为甲状腺肿块,可导致患者出现吞咽困难、声音沙哑、颈部淋巴结肿大及甲状腺功能异常等症状,对患者生活质量及生命健康造成影响^[1-2]。目前临床常采用手术治疗,但不同手术方式的治疗效果不同。外科手术为较常用的一种方式,可对病变位置进行完全切除,但可能导致术后并发症发生风险较高,不利于患者预后。微波消融术为一种微创介入治疗,已被广泛应用于多种癌症的治疗,可避免常规外科手术形成的大创口,有利于患者术后恢复^[3]。研究^[4-5]表明,循环肿瘤细胞及 miR-146a 与癌症患者预后质量密切相关,可用于治疗效果及预后的判断。目前临床尚无微波消融术对比常规外科手术治疗甲状腺乳头状癌对循环肿瘤细胞及 miR-146a 影响的相关研究。本研究旨在探讨微波消融术对比常规外科手术治疗甲状腺乳头状癌对循环肿瘤细胞、甲状腺激素及 miR-146a 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月中国人民解放军东部战区总医院收治的 108 例甲状腺乳头状癌患者为研究对象,根据治疗方式不同分为微波消融组及常规组,每组各 54 例。本研究经医院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)患者均经超声引导下细针穿刺病理活检确诊为甲状腺乳头状癌;(2)患者最大结节直径 ≤ 10 mm;(3)患者均在本院接受微波消融术治疗或常规外科手术治疗;(4)经影像学检测,均未发生颈部淋巴结转移,且病灶未侵犯甲状腺包膜及周围重要器官;(5)患者治疗依从性较好,且临床资料完整。排除标准:(1)患有精神类疾病或无法正常沟通者;(2)伴有颈部手术史者;(3)肝、肾及心功能不全者,或伴有凝血功能障碍者;(4)伴有甲状腺功能减退、亢进或其他甲状腺病变者;(5)伴有其他部位恶性肿瘤者,或合并自身免疫性疾病者。

1.2 方法

常规组患者行常规外科手术:患者取仰卧位,头部呈后仰状,并垫高肩部,行气管插管全身麻醉。对手术区域进行常规消毒铺巾。选择切口位

置,位于患者颈前锁骨上方 1 cm 处,沿水平方向作一 5 cm 切口。将甲状腺充分暴露,对患者患侧甲状腺峡部及侧叶进行切除,同时清扫同侧中央区淋巴结。术后采用负压引流 3 d。微波消融组患者行微波消融术治疗:患者取平卧位,并建立静脉通道。在术前采用西门子 ACUSON Oxana3 超声诊断仪对患者病变部位进行再一次探查,并确认病变位置及范围等状况,同时明确穿刺路径。对手术区域进行常规消毒铺巾,并进行局部麻醉。在超声实时引导下,注射生理盐水,以确保在甲状腺周围形成“液体隔离带”。依靠超声引导及定位,将消融针置入患者病灶内。以 30 W 的功率启动电源并进行消融,待消融强回声气影覆盖整个甲状腺病灶后,随即将消融针取出。完成后立即进行超声造影。若病灶内未发现造影剂进入,则判断为病灶完全消融。若发现肿瘤未完全消融,需要再次进行消融治疗。随后检查是否存在活动性出血。术后在手术区域冰敷 6 h。术后随访 1 个月。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	微波消融组 ($n=54$)	常规组 ($n=54$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	47.61 \pm 7.43	48.11 \pm 7.73	0.342	0.733
男/女	12(22.22)/42(77.78)	11(20.37)/43(79.63)	0.056	0.813
体质量指数(kg/m ²)	23.45 \pm 2.81	23.72 \pm 2.93	0.486	0.628
结节最大直径(mm)	7.82 \pm 1.54	7.95 \pm 1.61	0.429	0.669
合并疾病				
高血压	15(27.78)	17(31.48)	0.183	0.669
糖尿病	8(14.81)	10(18.52)	0.273	0.601
冠心病	6(11.11)	5(9.26)	0.102	0.750

1.3 观察指标

(1)围术期指标:包括手术时间、术中出血量、住院费用及疼痛程度。其中疼痛程度于术后 1 d 采用疼痛视觉模拟评分法视觉模拟评分表(VAS)评分评估,总分 10 分,得分越高则表示疼痛感越强烈^[6]。(2)甲状腺激素:术前及术后 1 个月采用全自动生化分析仪(贝登医疗器械有限公司,型号:BS-280)检测患者游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)及促甲状腺激素(TSH)水平。(3)肿瘤标志物:术前及术后 1 个月采用试剂盒测量患者糖类抗原 125(CA125)及糖类抗原 153(CA153)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。(4)循环肿瘤细胞:术前及术后 3 d 采用 Navios EX6COLORS/2LASER 型流式

细胞仪检测患者循环肿瘤细胞水平。(5)炎症因子水平:术前及术后 3 d 采用酶联免疫吸附法测量两组患者白细胞介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。(6)miR-146a 表达水平:术前、术后 1 d、术后 3 d 及术后 7 d 采用 PCR 检测患者血清 miR-146a 水平。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 下变性 10 min \rightarrow 95 $^{\circ}$ C 下变性 15 s \rightarrow 60 $^{\circ}$ C 退火 \rightarrow 延伸 60 s,共 40 个循环;miR-146a 的引物为 5'-ACCACCGACTTGTGACA-3'及 5'-ATAACCTACCAGGACCA-3'。(7)生活质量:术前及术后 1 个月采用癌症患者生活质量测定量表 (EORTC QLQ-C30)^[7] 评分评估,包括为躯体、角色、认知、情绪及社会 5 个维度,各维度标准分 100 分,分值越高,则表示生活质量越好。(8)并发症发生情况:包括饮水呛咳、术后出血、声音嘶哑及肿胀等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS21.0 软件对数据处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对样本 *t* 检验;计数资料以 [*n*(%)] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期指标比较

微波消融组患者手术时间、术中出血量、住院费用及 VAS 评分低于常规组,差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者围术期指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	围术期指标			
	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	住院费用 (万元)	VAS 评分 (分)
微波消融组 (<i>n</i> = 54)	29.33 \pm 2.93	4.94 \pm 1.02	1.21 \pm 0.19	1.02 \pm 0.49
常规组 (<i>n</i> = 54)	49.83 \pm 4.37	14.33 \pm 2.20	1.87 \pm 0.39	2.15 \pm 0.66
<i>t</i> 值	28.632	28.455	11.180	10.102
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者甲状腺激素及肿瘤标志物水平比较

表 5 两组患者循环肿瘤细胞及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	循环肿瘤细胞 ($\times 10$ 个/mL)		IL-6 (pg/mL)		TNF- α (ng/L)	
	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d	术前	术后 3 d
微波消融组 (<i>n</i> = 54)	20.46 \pm 3.48	25.83 \pm 4.70 *	4.11 \pm 1.25	4.96 \pm 1.56 *	29.56 \pm 3.44	36.42 \pm 4.17 *
常规组 (<i>n</i> = 54)	20.63 \pm 3.55	30.52 \pm 5.12 *	4.18 \pm 1.06	6.88 \pm 1.67 *	28.92 \pm 3.20	43.25 \pm 4.48 *
<i>t</i> 值	0.251	4.959	0.314	6.174	1.001	8.200
<i>P</i> 值	0.802	<0.001	0.754	<0.001	0.319	<0.001

* *P* < 0.05, 与同组术前比较。

2.5 两组患者 miR-146a 水平比较

术前,两组患者 miR-146a 水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。术后 1、3 及 7 d,微波消融组 miR-146a 水平均低于常规组 (*P* < 0.05)。见表 6。

术前,两组患者 FT3 及 TSH 水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。术后 1 个月,常规组 FT3 水平降低 (*P* < 0.05),且低于微波消融组 (*P* < 0.05);两组 TSH 水平均升高,且常规组高于微波消融组 (*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组患者甲状腺激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FT3 (pmol/L)		TSH (mIU/L)	
	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
微波消融组 (<i>n</i> = 54)	4.15 \pm 0.51	4.02 \pm 0.83	1.59 \pm 0.46	2.58 \pm 0.60 *
常规组 (<i>n</i> = 54)	4.18 \pm 0.62	3.70 \pm 0.76 *	1.72 \pm 0.51	11.33 \pm 2.14 *
<i>t</i> 值	0.275	2.090	1.391	32.699
<i>P</i> 值	0.784	0.039	0.167	<0.001

* *P* < 0.05, 与同组术前比较。

2.3 两组患者肿瘤标志物水平比较

术前,两组患者 CA125 及 CA153 水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。术后 1 个月,两组患者 CA125 及 CA153 水平均降低,且微波消融组低于常规组 (*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CA125 (U/mL)		CA153 (kU/L)	
	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
微波消融组 (<i>n</i> = 54)	58.34 \pm 9.19	16.43 \pm 2.75 *	49.48 \pm 6.78	19.54 \pm 3.77 *
常规组 (<i>n</i> = 54)	59.20 \pm 10.42	17.66 \pm 2.98 *	50.36 \pm 6.32	22.40 \pm 4.14 *
<i>t</i> 值	0.455	2.229	0.698	3.753
<i>P</i> 值	0.650	0.028	0.487	<0.001

* *P* < 0.05, 与同组术前比较。

2.4 两组患者循环肿瘤细胞及炎症因子水平比较

术前,两组患者循环肿瘤细胞、IL-6 及 TNF- α 水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。术后 3 d,两组患者循环肿瘤细胞、IL-6 及 TNF- α 水平均升高,但微波消融组低于常规组, (*P* < 0.05)。见表 5。

表 6 两组患者 miR-146a 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-146a 水平			
	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 7 d
微波消融组 (<i>n</i> = 54)	3.52 \pm 0.87	4.18 \pm 0.95	5.02 \pm 0.89	3.41 \pm 0.62
常规组 (<i>n</i> = 54)	3.56 \pm 0.79	5.76 \pm 1.43	7.07 \pm 1.54	4.83 \pm 0.93
<i>t</i> 值	0.251	6.742	8.512	9.435
<i>P</i> 值	0.802	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 两组患者生活质量比较

术前, 两组患者 EORTC QLQ-C30 各维度评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 1 个月,

两组患者 EORTC QLQ-C30 各维度评分均升高 ($P < 0.05$), 且微波消融组高于常规组 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 两组患者生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	躯体		角色		认知		情绪		社会	
	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月	术前	术后 1 个月
微波消融组 ($n=54$)	31.43 ± 5.24	36.91 ± 4.79 *	48.37 ± 5.81	54.28 ± 5.31 *	41.37 ± 7.38	47.72 ± 8.42 *	50.41 ± 7.24	58.20 ± 7.50 *	43.50 ± 8.29	49.87 ± 6.31 *
常规组 ($n=54$)	30.93 ± 4.91	34.28 ± 5.14 *	48.78 ± 6.06	52.24 ± 5.07 *	41.02 ± 6.84	44.67 ± 7.08 *	51.31 ± 6.76	55.13 ± 7.02 *	44.35 ± 9.38	47.41 ± 5.98 *
t 值	0.512	2.751	0.359	2.042	0.256	2.037	0.668	2.196	0.499	2.079
P 值	0.610	0.007	0.720	0.044	0.799	0.044	0.506	0.030	0.619	0.040

* $P < 0.05$, 与同组术前比较。

2.7 两组患者并发症发生情况比较

微波消融组患者发生饮水呛咳 1 例, 声音嘶哑 1 例, 并发症发生率为 3.70%。常规组患者发生饮水呛咳 2 例, 术后出血 1 例, 声音嘶哑 3 例, 肿胀 2 例, 并发症发生率为 14.81%。微波消融组并发症发生率低于常规组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 3.967$, $P = 0.046$)。

3 讨论

甲状腺乳头状癌是甲状腺中最常见的恶性肿瘤, 占比 $> 80\%$, 发病机制与遗传、环境暴露及放射线照射等因素相关, 如未能及时治疗, 病情可能恶化并转移至其他器官, 严重影响患者生活质量及生命安全^[8]。常规外科手术虽可有效切除癌组织, 但创口较大, 对甲状腺功能影响显著, 患者术后恢复较慢^[9]。微波消融术作为一种新兴的微创治疗方式, 可在超声引导下精准消融肿瘤组织, 最大限度保留正常甲状腺组织, 减少术后功能受损风险, 且创伤小、恢复快^[10]。

本研究结果显示, 两组患者术后循环肿瘤细胞水平均升高, 但微波消融组低于常规组 ($P < 0.05$)。分析原因可能是微波消融术通过高温作用于肿瘤组织, 引起坏死凝固, 术中造成创口较小, 且利于避免对周围组织造成损伤, 从而使得较少循环肿瘤细胞的释放, 而采用常规外科手术将造成较大的创口, 并且对周围组织造成一定损伤及刺激, 从而促使循环肿瘤细胞更易释放至体液中。杜学铅等^[11]研究同样表明, 3D 腔镜甲状腺全切术中造成损伤较小利于降低术后循环肿瘤细胞水平, 并促进循环肿瘤细胞代谢。miR-146a 是具内源性免疫应答调节作用的基因调控分子, 参与调控炎症反应及免疫调节, 其表达水平与肿瘤发生、发展、治疗及预后密切

相关^[12]。两组患者 miR-146a 水平经治疗后均呈先升高后下降趋势, 且微波消融术治疗后 miR-146a 水平低于常规外科手术治疗 ($P < 0.05$)。分析原因可能是两种手术均会对患者造成创口, 因此会引起炎症反应, 从而导致 miR-146a 水平升高, 但微波消融术引起的炎症反应较小。更强烈的炎症反应可能导致 miR-146a 水平呈短期较大波动, 而较低的炎症反应则波动较为平稳。随着伤口愈合和炎症过程的缓解, miR-146a 表达水平会逐渐回落。

本研究结果显示, 微波消融组手术时间、术中出血量、住院费用及 VAS 评分水平低于常规组 ($P < 0.05$), 与张娜等^[13]研究结果相似。分析原因可能为微波消融术是一种微创治疗方式, 操作相对简便, 无需大规模切除组织, 通过皮肤上小孔插入微波探头直接作用于肿瘤部位, 避免传统手术的大刀伤口, 减少术中出血量、手术时间及康复时间。此外整个手术过程仅需局部麻醉即可完成, 术后疼痛感轻微, 从而大大减轻了患者的手术压力和痛苦, 因此能缩减住院时间及降低手术风险, 二者均可减少患者住院费用, 从而降低患者经济负担。相较于常规外科手术治疗, 采用微波消融术治疗患者炎症反应水平较低 ($P < 0.05$), 甲状腺激素异常波动水平较小 ($P < 0.05$), 肿瘤标志物降低水平较明显 ($P < 0.05$), 与黄钰等^[14]研究一致。分析原因可能是微波消融术对患者造成的组织创伤较小, 有助于降低术后炎症反应程度, 且术中通过热量直接作用于肿瘤组织, 不仅有助于减少肿瘤组织体积及活性, 降低肿瘤标志物水平, 又可避免对甲状腺功能过度破坏, 能够较好保留正常甲状腺组织, 利于维持甲状腺功能平衡。有研究^[15]表明, 采用微波消融治疗更利于降低并发症发生风险及改善肿瘤患者生活质量, 与本研究结果一致。

(下转第 1553 页)