

甲状腺疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001878

分化型甲状腺癌术后不同 TSH 抑制水平对育龄女性患者血清抗米勒管激素的影响

邢颖¹, 刘晓莉², 孙辉², 张广², 边学海², 关海霞¹

(1. 中国医科大学附属第一医院内分泌科、内分泌研究所、辽宁省内分泌疾病重点实验室, 沈阳 110001;

2. 吉林大学中日联谊医院甲状腺外科、吉林省外科转化医学重点实验室, 长春 130033)

【摘要】目的:分析育龄期女性分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)患者进行术后促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制治疗期间,不同 TSH 抑制水平对其血清抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)的影响,探讨 TSH 抑制治疗对育龄女性卵巢储备是否存在负面干扰。**方法:**DTC 研究对象来自吉林大学中日联谊医院 DTC 患者术后随访项目,选取其中 20~48 岁、未停经且规律接受左甲状腺素(levothyroxine, LT4)进行术后 TSH 抑制治疗超过 3 年的女性患者,记录其一般临床资料和月经史;采集静脉血、分离血清,化学发光免疫测定法检测其血清 TSH、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和 AMH 水平。健康对照组来自中国医科大学附属第一医院体检中心,既往身体健康,均为女性,按与 DTC 患者组年龄匹配选取;入选研究者收集其体检剩余血清检测 TSH、FT4、FT3 和 AMH。**结果:**DTC 术后 TSH 抑制治疗组($n=98$)和健康对照组($n=40$)研究对象年龄无统计学差异($P=0.89$);2 组血清 AMH 水平分别为 $1.19(0.58\sim 2.21)$ ng/mL 和 $1.15(0.22\sim 2.72)$ ng/mL,组间比较无明显统计学差异($P=0.89$)。将 DTC 育龄女性患者按不同 TSH 抑制水平分为 4 个亚组:TSH <0.1 mIU/L 组($n=26$)、 0.1 mIU/L $\leq$ TSH <0.4 mIU/L 组($n=23$)、 0.4 mIU/L $\leq$ TSH <2.0 mIU/L 组($n=36$)和 TSH ≥ 2.0 mIU/L 组($n=13$),各亚组与健康对照组研究对象的血清 AMH 水平分别为 $1.20(0.71\sim 1.62)$ 、 $1.01(0.57\sim 2.22)$ 、 $1.25(0.67\sim 2.83)$ 和 $0.92(0.10\sim 2.81)$ ng/mL,差异没有统计学意义($P=0.58$)。DTC 患者血清 AMH 水平与 TSH、FT4 和 FT3 水平均无显著相关性(TSH: $P=0.97$;FT4: $P=0.46$;FT3: $P=0.24$,均 $P>0.05$)。**结论:**作为反映卵巢储备的良好指标,血清 AMH 水平在 DTC 术后抑制治疗后与同龄健康女性无明显差异,提示不同程度的 TSH 抑制治疗未影响育龄患者的卵巢储备即生育潜能。

【关键词】分化型甲状腺癌;促甲状腺激素抑制治疗;育龄女性;卵巢储备;抗米勒管激素

【中图分类号】R581.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-16

Influence of thyroid stimulating hormone suppression therapy after differentiated thyroid cancer surgery on serum anti-müllerian hormone level in women of childbearing age

Xing Ying¹, Liu Xiaoli², Sun Hui², Zhang Guang², Bian Xuehai², Guan Haixia¹

(1. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, Liaoning Provincial Key Laboratory of Endocrine Diseases, The First Hospital of China Medical University; 2. Department of Thyroid Surgery, China-Japan Union Hospital Affiliated to Jilin University, Jilin Provincial Key Laboratory of Surgical Translational Medicine)

【Abstract】Objective: To investigate the influence of postoperative thyroid stimulating hormone(TSH) suppression on serum anti-müllerian hormone(AMH) level in women of childbearing age with differentiated thyroid cancer(DTC), and to observe whether TSH suppression therapy has negative interference on ovarian reserve in women of childbearing age. **Methods:** The DTC subjects were selected

作者介绍:邢颖, Email: xingying_bj@sina.com,

研究方向:甲状腺癌的临床诊断及治疗。

通信作者:关海霞, Email: hxguan@vip.126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81702652);辽宁省高等学校优秀人才支持计划资助项目(编号:LJQ2015114);沈阳市中青年科技创新人才支持计划资助项目(编号:RC170058);辽宁省重点研发计划指导计划资助项目(编号:2017225008)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181030.0906.002.html>
(2018-10-31)

from the patients enrolled in the postoperative follow-up program conducted by China-Japan Union Hospital of Jilin University. The female patients, aged 20-48 years, who did not experience menopause and regularly received levothyroxine(LT4) for postoperative TSH suppression for more than 3 years were enrolled, and their general clinical data and menstrual history were recorded. Venous blood samples were collected and serum was separated. Chemiluminescence immunoassay was used to

measure the serum levels of TSH, free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), and AMH. After being matched for age, healthy female individuals who underwent physical examination in the Physical Examination Center in The First Affiliated Hospital of China Medical University were enrolled as healthy control group, and their serum samples were collected to measure the levels of TSH, FT4, FT3, and AMH. **Results:** There was no significant difference in age between postoperative TSH suppression group with 98 patients and healthy control group with 40 individuals. There was also no significant difference in serum AMH level [median (interquartile range)] between the two groups [1.19 (0.58–2.21) ng/mL vs. 1.15 (0.22–2.72) ng/mL, $P=0.89$]. The women of childbearing age with DTC were further divided into four subgroups according to the level of TSH suppression, i.e., TSH < 0.1 mIU/L group with 26 patients, 0.1 mIU/L $\leq$ TSH < 0.4 mIU/L group with 23 patients, 0.4 mIU/L $\leq$ TSH < 2.0 mIU/L group with 36 patients, and TSH $\geq$ 2.0 mIU/L group with 13 patients; the serum AMH levels in these subgroups were 1.20 (0.71–1.62), 1.01 (0.57–2.22), 1.25 (0.67–2.83), and 0.92 (0.10–2.81) ng/mL, respectively, and there was no significant difference in serum AMH level between these four subgroups and the healthy control group ($P=0.58$). In the patients with DTC, serum AMH level was not correlated with TSH, FT4, and FT3 in TSH suppression patients (all $P>0.05$). **Conclusion:** As a good indicator of ovarian reserve, serum AMH level shows no significant difference between women with DTC undergoing postoperative suppression therapy and healthy women of the same age, suggesting that TSH suppression therapy does not affect ovarian reserve, i.e., reproductive potential, in DTC patients of childbearing age.

[Key words] differentiated thyroid cancer; thyroid stimulating hormone suppression therapy; woman of childbearing age; ovarian reserve; anti-müllerian hormone

分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 是最常见的内分泌系统恶性肿瘤。近年来其发病率增速之快, 已经引起了诸方关注^[1-2]。现阶段, 对于绝大多数确诊为 DTC 的患者, 甲状腺手术、术后促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 抑制治疗和长期随访监测是重要的管理方案^[3]。由于 DTC 是一种预后相对良好、患者生存期较长的恶性肿瘤, 而 TSH 抑制治疗需要在术后长期应用, 故不能忽视其潜在的副反应。

2012 年, 我国发布了《甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南》^[4], 其中提出 DTC 术后 TSH 抑制治疗的个体化目标应“基于 DTC 患者的肿瘤复发危险度和 TSH 抑制治疗的副作用风险”的双风险评估而设立。有关 TSH 抑制治疗对心血管、骨骼、神经系统的负面影响已有诸多报道^[5-6], 但对育龄女性卵巢功能的影响鲜有报道。而随着 DTC 发病率上升, 育龄女性患者数量随之增加, 其中相当比例仍将面临生育的需求。TSH 抑制治疗是否会造成育龄女性的卵巢功能损伤, 从而干扰其正常排卵和顺利怀孕, 是医患均关注的问题。因此, 探讨 DTC 术后 TSH 抑制治疗对卵巢储备的影响, 有切实的临床意义和应用价值。

为了回答上述问题, 课题组设计了本研究。鉴于抗米勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 是迄今为止最便利、最理想的评估卵巢储备的指标^[7-9],

本研究选取育龄期女性, 比较了接受不同程度 TSH 抑制治疗的 DTC 患者和健康对照的血清 AMH 水平, 由此推断 TSH 抑制治疗对育龄女性卵巢储备是否存在负面干扰。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

DTC 研究对象来自吉林大学中日联谊医院 DTC 患者术后随访项目。所有 DTC 患者均于 2008 至 2011 年间在该院确诊并接受手术治疗, 术后给予 TSH 抑制治疗, 目标依据复发风险而设定。2015 至 2016 年, 上述患者接受了全面的随访复查。随访中, 选取其中 20–48 岁、尚未停经且规律接受左甲状腺素 (levothyroxine, LT4) 进行术后 TSH 抑制治疗超过 3 年的女性患者, 除了常规随访内容, 记录其一般临床资料和月经史。采集患者空腹静脉血, 4 h 内分离血清冻存。

TSH 抑制治疗组纳入标准为: ①经术后病理确诊为 DTC 的育龄女性; ②术后接受 TSH 抑制治疗; ③TSH 抑制治疗不少于 1 年; ④有不少于 1 年的定期随访资料。

健康对照组来自 2016 年于中国医科大学附属第一医院体检中心进行健康体检者。均为女性, 既往身体健康, 尚未停经, 入组前 1 年曾检测甲状腺功能提示正常, 按与 DTC 患者组年龄匹配选取。确定入选研究者后, 记录其一般资料和月经史, 当日收集其体检采血的剩余血清并冻存。

健康对照组纳入标准为: ①年龄与 TSH 抑制治疗组患者匹配; ②流行病学研究中获得的健康者; ③体检中涵盖甲状腺功能检测且结果正常。

上述 2 组研究对象均排除下述情况:既往有卵巢肿瘤、手术或放疗史;既往曾患其他恶性肿瘤、肝肾功能明显异常、内分泌代谢病(如皮质醇增多症、卵巢早衰、先天性肾上腺增生、多囊卵巢综合征、糖尿病等)疾病史;服用避孕药物或干扰卵巢功能的其他药物。

1.2 实验室检测指标和方法

甲状腺功能指标 TSH、游离甲状腺激素(free thyroxine, FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)均采用(电)化学免疫发光法测定(美国雅培公司试剂盒)。各项指标正常参考值:FT3 2.63~5.7 pmol/L, FT4 9.01~19.05 pmol/L, TSH 0.35~4.94 mIU/L。各项指标的批内差和批间差分别为:均 TSH<5%, 均 FT4<8%, 均 FT3<8%。

AMH 采用免疫化学发光法测定(美国贝克曼公司试剂盒)。其检测批间差和批内差分别为 6%和 5%。

结合指南提出的基于双风险评估的 DTC 术后 TSH 抑制治疗目标,将 DTC 育龄女性患者按不同 TSH 抑制水平分为 4 个亚组:TSH<0.1 mIU/L 组($n=26$)、 $0.1 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 0.4 \text{ mIU/L}$ 组($n=23$)、 $0.4 \text{ mIU/L} \leq \text{TSH} < 2.0 \text{ mIU/L}$ 组($n=36$)和 $\text{TSH} \geq 2.0 \text{ mIU/L}$ 组($n=13$),统计各亚组上述指标间的差异及相关性。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 23.0(美国 IBM)软件对数据进行统计分析。因血清 AMH 及 TSH 水平不符合正态分布,故采用中位数及四分位数间距描述,组间数据比较采用秩和检验。计数资料采用卡方检验进行比较。血清 AMH 与甲状腺功能指标的相关性采用 Spearman 相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

1.4 伦理学

本研究获中国医科大学附属第一医院伦理学委员会批准。

2 结果

2.1 DTC 术后 TSH 抑制治疗组和健康对照组一般情况及甲状腺功能的比较

TSH 抑制治疗组($n=98$)和健康对照组($n=40$)的中位年龄分别为 42.0 岁和 41.5 岁,无统计学差异。2 组研究对象中

近 2 年月经规律者的比例分别为 88.8%和 90.0%($P=0.93$)。7 例(7.1%)DTC 患者术后 1 年曾发生一过性停经<6 个月,均自行恢复。TSH 抑制治疗组和健康对照组的甲状腺功能检测结果有统计学差异,抑制治疗组的血清 TSH 低于健康对照,而 FT4 和 FT3 高于对照组(均 $P=0.000$)。见表 1。

2.2 DTC 术后 TSH 抑制治疗组和健康对照组 AMH 水平的比较

TSH 抑制治疗组和健康对照组研究对象血清 AMH 水平分别为 1.19(0.58~2.21) ng/mL 和 1.15(0.22~2.72) ng/mL,组间比较无明显统计学差异($P=0.890$)。如图 1 所示。

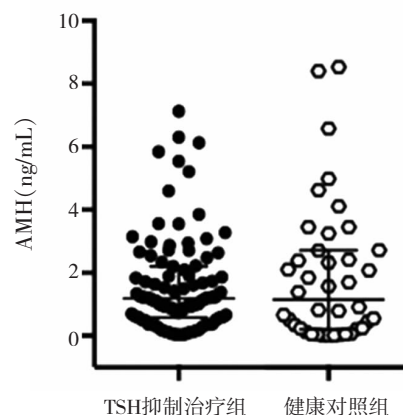


图 1 DTC 术后 TSH 抑制治疗组和健康对照组的 AMH 水平

2.3 DTC 术后 TSH 抑制治疗组患者 AMH 水平的亚组分析

将 TSH 抑制治疗组的患者按不同 TSH 抑制水平分为 4 个亚组,见表 2,各亚组与健康对照组研究对象的血清 AMH 水平分别为 1.20(0.71,1.62)、1.01(0.57,2.22)、1.25(0.67,2.83)、0.92(0.10,2.81)和 1.15(0.22,2.72) ng/mL,差异没有统计学意义($Z=2.890$, $P=0.580$)。

2.4 DTC 术后 TSH 抑制治疗组患者 AMH 水平与甲状腺功能指标的相关性

Spearman 相关性分析显示:DTC 患者血清 AMH 水平与 TSH、FT4 和 FT3 水平均无显著相关性(TSH: $r=0.004$, $P=0.970$; FT4: $r=-0.076$, $P=0.460$; FT3: $r=-0.120$, $P=0.240$)。如图 2、3、4 所示。

表 1 DTC 术后 TSH 抑制治疗组和健康对照组的一般情况及甲状腺功能[M(Q_1 , Q_3)]

指标	DTC 术后 TSH 抑制治疗组	健康对照组	Z 值	P 值
例数(n)	98	40	—	—
年龄(岁)	42.0(37.0,44.3)	41.5(36.5,46.0)	-0.130	0.890
TSH 抑制治疗时长(月)	39.2(36.2,51.7)	—	—	—
TSH(mIU/L)	0.40(0.09,1.24)	1.60(1.00,2.31)	-5.280	0.000
FT3(pmol/L)	5.26(4.58,5.92)	4.05(3.81,4.33)	-7.450	0.000
FT4(pmol/L)	20.80(18.70,22.60)	13.77(12.73,14.78)	-8.480	0.000
AMH(ng/mL)	1.19(0.58,2.21)	1.15(0.22,2.72)	-0.350	0.890

注:数据结果以中位数(百分位数区间)表示

表 2 不同 TSH 抑制程度的术后 DTC 患者的 AMH 水平 $[M(Q_1, Q_3)]$

指标	<0.1 mIU/L	0.1~0.4 mIU/L	0.4~2.0 mIU/L	≥ 2.0 mIU/L	健康对照组	Z 值	P 值
例数(n)	26	23	36	13	40	—	—
年龄(岁)	42.5(36.0, 45.3)	38.0(37.0, 45.0)	41.0(35.0, 43.0)	43.0(41.0, 45.0)	41.5(36.5, 46.0)	3.95	0.41
TSH 抑制治疗时长(月)	40.5(36.8, 55.1)	38.8(36.0, 50.6)	39.4(36.3, 52.0)	39.7(36.0, 51.1)	—	—	—
TSH(mIU/L)	0.04(0.01, 0.08)	0.19(0.14, 0.25)	0.89(0.53, 1.33)	3.54(2.25, 9.84)	1.60(1.00, 2.31)	114.15	0.000
FT3(pmol/L)	5.68(5.36, 7.21)	5.57(4.96, 6.38)	4.84(4.57, 5.35)	4.23(3.18, 4.58)	4.05(3.81, 4.33)	90.39	0.000
FT4(pmol/L)	22.50(20.35, 25.80)	20.80(20.20, 22.20)	20.50(18.48, 22.00)	16.60(13.70, 20.30)	13.77(12.73, 14.78)	89.96	0.000
AMH(ng/ml)	1.20(0.71, 1.62)	1.01(0.57, 2.22)	1.25(0.67, 2.83)	0.92(0.10, 2.81)	1.15(0.22, 2.72)	2.89	0.58

注:数据结果以中位数(百分位数区间)表示

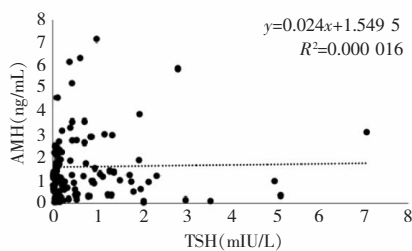


图 2 TSH 抑制治疗组血清 AMH 水平与 TSH 的相关性

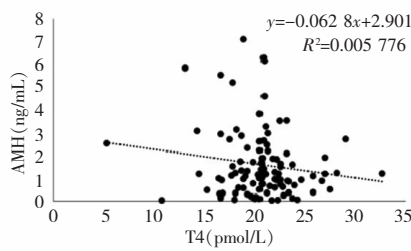


图 3 TSH 抑制治疗组血清 AMH 水平与 FT4 的相关性

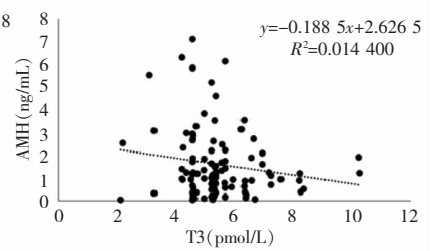


图 4 TSH 抑制治疗组血清 AMH 水平与 FT3 的相关性

3 讨论

历史记载的有关 DTC 术后 TSH 抑制治疗的信息源头可追溯至 80 年前。1937 年, Dunhill^[10]报道了通过给予大剂量甲状腺片有效控制 DTC 术后远处转移病灶的病例。1954 年, Balme^[11]发表了 LT4 可以抑制甲状腺癌肺转移病灶生长的临床报道。1980 年, Carayon 等^[12]研究发现 DTC 细胞保留了部分正常甲状腺细胞的功能, 通过表达 TSH 受体与 TSH 结合, 从而刺激癌细胞生长, 这为 TSH 抑制治疗提供了有力的理论依据。1994 年, Mazzaferri 和 Jhiang^[13]通过对 1 355 例 DTC 患者 30 年的随访提出术后 TSH 抑制治疗可使 DTC 患者普遍获益。随后, DTC 术后应用外源性 LT4 进行 TSH 抑制治疗成为 DTC 治疗的重要组成部分之一^[10]。但随着对甲状腺疾病的深入剖析和诊治方案改进, DTC 术后 TSH 抑制治疗所致的负效应也慢慢浮出水面。由于 TSH 抑制是 DTC 术后持续实施的治疗手段, 其目标常常要求低于 TSH 正常范围下限, 特别是 2012 年我国指南颁布之前, 很多 DTC 患者的 TSH 甚至被抑制至 0.1 mIU/L 以下, 这造成患者暴露于长期、慢性医源性亚临床甲状腺毒症状态^[14]。已有多项研究表明, 即便甲状腺激素水平尚未明显增高, 亚临床甲状腺毒症已可对人体心血管系统、骨骼系统、神经系统等造成不良

影响^[5-6, 12]。较同龄正常甲状腺功能状态者而言, TSH 降低的老年人(尤其是 65 岁以上者)心房颤动发病率更高^[13]; 2013 年的 1 项研究也显示, DTC 患者的 TSH 几何均数每下降 10 倍, 心血管疾病死亡风险增加 3.08 倍^[14]。回顾性和前瞻性调查均显示, 亚临床甲状腺毒症显著增加绝经后女性椎骨和髌部骨折的发生率^[6]; 实验性研究提示, TSH 降低导致其通过抑制核因子 κ B 受体活化因子配体(RANKL)诱导破骨细胞生成、刺激成骨细胞分化、增加骨量的作用减弱^[15]。而近几年的研究则发现, TSH 降低可能影响认知功能^[16], 并与抑郁的发生有关^[17]。不过, Flynn 等^[22]研究显示, TSH 抑制治疗的副作用可能存在量效关系, 在 TSH 轻度抑制组(0.03~0.39 mU/L)中, 心血管事件和骨折事件的发生率与 TSH 正常组无明显差异, 而 TSH 明显抑制组(<0.03 mU/L)上述两类事件的发生率明显增加^[18]。

近年来基于各种原因, DTC 发病率不断攀升, 育龄期女性 DTC 患者也越来越常见。这部分人群在接受术后 TSH 抑制治疗, 特别是需要将 TSH 抑制到低于正常值范围以下时, 难免会提出这一策略是否会影响其未来生育能力的疑虑。尤其目前我国已调整“计划生育”政策, 计划二胎妊娠中的女性中, 也不乏偏高龄的育龄 DTC 术后患者, 她们对 TSH 抑制治疗是否导致卵巢功能损伤更为在意。事实上, 她们的担忧并非毫无根据。甲状腺功能与生殖

健康关系密切,临床甲状腺功能亢进症和临床甲状腺功能减退症都可能造成卵巢功能异常、月经紊乱或闭经等表现,从而影响妊娠和生育^[19-20]。但是,TSH 抑制治疗中常见的亚临床甲状腺毒症能否有同样的危害,目前没有确凿的证据。而且,回顾既往的研究,有关 DTC 治疗手段对卵巢功能影响的研究为数不多,且多集中于放射性碘(radio active iodine,RAI)治疗后的观察,结果显示:RAI 治疗后 1 年内,8%~27% 的女性患者出现一过性停经;RAI 治疗后的女性患者绝经年龄较早^[21]。上述种种显然不能帮助医生解答 TSH 抑制治疗患者提出的疑问。因此,本研究选择卵巢储备作为切入点,意在丰富对 TSH 抑制治疗可能产生的副反应的认识。

卵巢储备意味着卵巢能够提供健康和成功怀孕受精的卵细胞的能力,即生育潜能。卵巢储备减低意味着存留卵子量降到阈值,以致影响了生育潜能,导致生育力低下^[22]。传统的评估卵巢储备的方法包括^[23-24]:①卵泡发育监控。通过超声进行窦卵泡计数,并检测卵巢总体情况和卵巢容积等,虽可靠性高,但实施过程复杂、费用较高。②卵泡刺激素、雌二醇测定和 FSH/黄体生成素比值。这些激素测定均属于间接评估卵巢储备的手段,且在月经周期的不同时间段数值变化大,因此评估的准确性有限。AMH 检测试剂问世为评估卵巢储备提供了良好工具^[25]。AMH 也被称为米勒管抑制物质(Müllerian inhibition substance,MIS),属于组织生长因子 β 超家族。在女性中,AMH 特异性地由始基卵泡池内启动生长后的卵泡中的颗粒细胞产生,主要由窦前卵泡和小窦状卵泡分泌,从原始卵泡起持续到卵泡直径约 8 mm 时停止^[26]。颗粒细胞分泌到卵泡液中的 AMH 可进入血液循环,故取血清标本可检测 AMH。研究发现,AMH 水平与窦卵泡计数有较强的正相关关系^[27],且它在月经周期过程中的变异性很小,因此被美国妇产科协会(American Congress of Obstetricians and Gynecologists,ACOG)推荐用于月经周期中任意时间的卵巢储备评估^[28]。除了目前已知的预测绝经年龄、诊断卵巢早衰、预测促排卵反应、诊断两性畸形等作用领域外,AMH 在诸如判断妇科手术损伤、化疗对性腺毒性、妇科肿瘤患者生育时机选择等方面的应用也在不断开拓^[26-29]。因此,本研究也通过 AMH 检测来反映研究对象的卵巢储备功能。

本研究结果提示:年龄匹配的 DTC 术后 TSH 抑制治疗组与健康对照组相比,AMH 水平无明显差

异;不同 TSH 抑制程度下的研究对象,AMH 水平无明显差异;TSH 抑制治疗者 AMH 水平与 TSH、FT4 和 FT3 水平均无显著相关性。值得一提的是,纳入本研究的 DTC 患者,术后 TSH 抑制治疗期并非短暂,而是均在 3 年以上,因此体现的是较长时间抑制 TSH 对卵巢储备的影响,这为解除育龄患者对坚持 TSH 抑制治疗的忧虑增添了证据砝码。

然而,尽管没有看到 TSH 抑制治疗对育龄女性生殖潜能带来副作用,尽管育龄女性往往在 TSH 抑制治疗的心血管和骨骼副作用方面属于低危人群,这并不意味着在对这个 DTC 患者群体实施术后 TSH 抑制治疗时,随意设定过低的 TSH 抑制治疗目标。近 20 余年的循证医学证据提示:复发风险低危的 DTC 患者无需将 TSH 抑制太低,复发风险中高但治疗反应良好的 DTC 患者应当适时放宽 TSH 抑制目标^[30-32]。而且,现今 TSH 抑制治疗的涵义已不是早期倡导的“一刀切”地将 TSH 降至正常值以下甚至检测不出,部分患者 TSH 抑制目标可设定为正常参考范围低值,也就是说,这种“抑制”是相对“甲状腺激素替代”而言的^[3]。因此,课题组坚持奉行适度医疗的理念,帮助育龄 DTC 患者在术后 TSH 抑制治疗的获益和风险上、在疾病控制和生存质量上达到最佳平衡。

本研究存在的不足之处在于:样本量较小;检测所用血清经过一次冻融;缺乏内源性亚临床甲亢患者作为对照,无法说明外源性和内源性因素所致的 TSH 减低对卵巢储备的影响有无差别。

综上所述,本研究得到如下结论:作为反映卵巢储备的良好指标,血清 AMH 水平在 DTC 术后 3 年以上抑制治疗后与同年龄健康女性无明显差异,提示不同程度的 TSH 抑制治疗未影响育龄患者的卵巢储备即生育潜能,患者无须因为生育计划而终止 TSH 抑制治疗。

参 考 文 献

- [1] Lim H,Devesa SS,Sosa JA,et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States 1974–2013[J]. JAMA,2017,317(13):1338–1348.
- [2] Kitahara CM,Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer[J]. Nat Rev Endocrinol,2016,12(11):646–653.
- [3] Haugen BR,Alexander EK,Bible KC,et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer;The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated

- thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2016, 26(1): 1-133.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会外科学分会内分泌学组, 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会, 等. 甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 779-797.
- [5] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9821): 1142-1154.
- [6] Biondi B, Cooper DS. Subclinical hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2411-2419.
- [7] Rosen MP, Johnstone E, McCulloch CE, et al. A characterization of the relationship of ovarian reserve markers with age[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 238-243.
- [8] Jamil Z, Fatima SS, Cheema Z, et al. Assessment of ovarian reserve: anti-Müllerian hormone versus follicle stimulating hormone[J]. *J Res Med Sci*, 2016, 21: 100.
- [9] Jamil Z, Fatima SS, Ahmed K, et al. Anti-Müllerian hormone: above and beyond conventional ovarian reserve markers[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 5246217.
- [10] Dunhill TP. Surgery of the thyroid gland[J]. *British Medical Journal*, 1937, 1: 460-461.
- [11] Balme HW. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine[J]. *Lancet*, 1954, 263(6816): 812-813.
- [12] Carayon P, Thomasmorvan C, Castanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer; membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, 51(4): 915-920.
- [13] Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer[J]. *American Journal of Medicine*, 1994, 97(5): 418-428.
- [14] 关海霞. 从经验到循证, 理性设定分化型甲状腺癌 TSH 抑制治疗目标[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(9): 694-696.
- [15] Carle A, Andersen SL, Boelaert K, et al. Management of endocrine disease: subclinical thyrotoxicosis: prevalence, causes and choice of therapy[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(6): R325-337.
- [16] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [17] Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(1): 39-55.
- [18] Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(32): 4046-4053.
- [19] Sampath TK, Simic P, Sendak R, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats[J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(6): 849-859.
- [20] Rieben C, Segna D, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4945-4954.
- [21] Kim EY, Kim SH, Rhee SJ, et al. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and risk of depression among the general population with normal free T4 levels[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 58: 114-119.
- [22] Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, 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.
- [23] Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health[J]. *Endocr Rev*, 2010, 31(5): 702-755.
- [24] Polyzos NP, Sakkas E, Vaiarelli A, et al. Thyroid autoimmunity, hypothyroidism and ovarian reserve: a cross-sectional study of 5000 women based on age-specific AMH values[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(7): 1690-1696.
- [25] Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(3): 479-490.
- [26] Grynnerup AG, Lindhard A, Sorensen S. Recent progress in the utility of anti-Müllerian hormone in female infertility [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26(3): 162-167.
- [27] Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, et al. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(8): 486-493.
- [28] Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, et al. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? [J]. *BJOG*, 2005, 112(10): 1384-1390.
- [29] Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, et al. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(4): 486-496.
- [30] 刘曼琳, 杨冬梓. 抗苗勒管激素的相关影响因素研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(5): 381-384.
- [31] van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(1): 221-227.
- [32] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e9-17.
- [33] Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6): 2059-2067.
- [34] 关海霞, 梁楠. 分化型甲状腺癌的动态风险评估——从疾病特点出发的新理念[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(11): 1536-1543.
- [35] Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3270-3279.
- [36] Diessl S, Holzberger B, Mader U, et al. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(4): 586-592.

(责任编辑:唐秋姗)