

临床血清学研究

DOI: 10.11699/cyxh20130524

新疆昌吉回族自治州结节性甲状腺肿术后血清促甲状腺素水平与复发关系的研究

曾剑锋¹, 杨跃超², 郭红², 吴亚涛², 刘雨雄², 卢璟²

(1. 福建医科大学附属第二医院普通外科, 泉州 362000; 2. 新疆昌吉回族自治州人民医院普通外科, 昌吉 831100)

【摘要】目的:研究新疆昌吉州结节性甲状腺肿术后血清促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平与复发的关系及影响因素, 进一步探讨结节性甲状腺肿术后抑制血清 TSH 值的合适水平。**方法:**回顾性分析新疆昌吉回族自治州人民医院 781 例结节性甲状腺肿手术患者, 按性别、年龄、最大结节径、结节数目及施行手术方式的不同分别统计不同术后血清 TSH 值范围内的患者例数, 统计分析术后复发率的差异。**结果:**结节性甲状腺肿术后复发组血清 TSH 水平为 (3.21 ± 1.34) mIU/L, 明显高于未复发组患者的 (1.09 ± 0.63) mIU/L, ($t=20.344$ 9, $P=0.000$ 0)。结节性甲状腺肿患者手术后随着血清中 TSH 水平的降低, 复发率逐渐降低, 但当 TSH 水平降低至 1.0 mIU/L 以下, 其复发率并不再继续下降。术后血清 TSH 水平在 4.5 mIU/L 以下, 甲状腺切除的范围越大, 其复发的机会就越低。当 TSH 水平超过 4.5 mIU/L, 仅甲状腺次全切除组复发率小于甲状腺部分切除术组及腺叶切除+峡部切除组, 后两组复发率差异无统计学意义($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)。**结论:**在切除足够的甲状腺后, 抑制 TSH 至 1.0 mIU/L 以下水平, 能够最大限度地防止术后复发, 同时又可能降低因应用左旋甲状腺素带来的不良作用。

【关键词】促甲状腺素; 结节性甲状腺肿; 复发**【中国图书分类法分类号】**R653**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-18

作者介绍: 曾剑锋, Email: bjbjian126@yahoo.com.cn,

研究方向: 甲状腺外科。

与脂质稳乱、胰岛素低抗和炎症有关, 而 HDL-C 是保护因素。故推测在高脂血症、胰岛素低抗、炎症及其它危险因素的暴露下, E-FABP 与 FASN 可能通过长链脂肪酸、氧化低密度脂蛋白等物质或其它途径激活上调相互促进表达, 而 E-FABP 的表达可能因 FASN 的过度表达而上调, 可能作为 FASN 信号系统的下游信号分子, 结合和转运 FASN 的合成产物至巨噬细胞等脂肪酸利用场所, 从而促使 AS 的发生发展。总之, 本研究初步表明, 股 AS 与血浆 E-FABP、FASN 水平相关联且随着脂质稳乱、胰岛素低抗和炎症等危险因素的增加, 表达水平越高, E-FABP、FASN 可能成为新的诊断与评价人股 AS 的循环标志。

参 考 文 献

- [1] Packard R R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J]. Clin Chem, 2008, 54(1): 24-38.
- [2] Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism[J]. J Appl Genet, 2006, 47(1): 39-48.
- [3] 李 华. 乳腺癌中脂肪酸合成酶相关信号转导分子的研究[D]. 四

川: 四川大学, 2007.

Li H. Detection and expression of FAS correlated signals in human breast cancer tissues[D]. Sichuan: Sichuan University, 2007.

- [4] Layne M D, Patel A, Chen Y H, et al. Role of macrophage-expressed adipocyte fatty acid binding protein in the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2733-2735.

- [5] Sharma M K, Denovan-Wright E M, Degraeve A, et al. Sequence, linkage mapping and early developmental expression of the intestinal-type fatty acid-binding protein gene (fabp2) from zebrafish (Danio rerio) [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2004, 138(4): 391-398.

- [6] Agardh H E, Folkersen L, Ekstrand J, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis[J]. J Intern Medicine, 2011, 269(2): 200-210.

- [7] Puig T, Aguilar H, Cufi S, et al. A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6): R131.

- [8] Schneider J G, Yang Z, Chakravarthy M V, et al. Macrophage fatty acid synthase deficiency decreases diet-induced atherosclerosis[J]. J Biol Chem, 2010, 285(30): 23398-23409.

- [9] Felton C V, Crook D, Davies M J, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques[J]. Lancet, 1994, 344(8931): 1195-1196.

(责任编辑: 关蕴良)

Relationship between postoperative serum thyroid-stimulating hormone concentration and recurrence of nodular goiter in Changji Hui autonomous prefecture of Xinjiang

ZENG Jianfeng¹, YANG Yuechao², GUO Hong², WU Yatao², LIU Yuxiong², LU Jing²

(1. Department of General Surgery, the Second Affiliated Hospital, Fujian Medical University;

2. Department of General Surgery, People's Hospital of Changji Hui Autonomous Prefecture)

[Abstract] **Objective:** To study of relationship between postoperative serum thyroid-stimulating hormone (TSH) concentration and recurrence of nodular goiter in Changji Hui autonomous prefecture of Xinjiang and its influencing factors and to further investigate the appropriate level of serum TSH suppression after nodular goiter operation. **Methods:** Retrospective analysis was made on 781 cases of nodular goiter in People's Hospital of Changji Hui Autonomous Prefecture. Number of cases within different serum TSH values was counted based on different genders, ages, maximum nodule diameters, nodule numbers and operation modes. Differences in recurrence rates were statistically analyzed. **Results:** Concentration of serum TSH was significantly higher in those with nodular goiter recurrence than in those without recurrence (3.21 ± 1.34 mIU/L vs. (1.09 ± 0.63) mIU/L ($t=20.344$, $P=0.000$)). With the reduction of postoperative serum TSH level, recurrence rate in patients with nodular goiter was gradually reduced. But when serum TSH level was reduced to less than 1.0 mIU/L, recurrence rate was no longer declined. When postoperative serum TSH level was lower than 4.5 mIU/L, the larger the thyroidectomy ranges, the lower the recurrence rates. When serum TSH concentration was higher than 4.5 mIU/L, recurrence rate was lower in subtotal thyroidectomy group than in partial thyroidectomy group and lobectomy+isthmusectomies group, with no significant difference in recurrence rate between the latter two groups ($\chi^2=0.000$, $P=1.000$). **Conclusions:** Excising enough thyroid and suppressing TSH to less than 1.0 mIU/L can maximally prevent the recurrence and minimize the adverse effects due to the application of levothyroxine.

[Key words] thyroid-stimulating hormone; nodular goiter; recurrence

新疆是甲状腺疾病的高发区,尤其以结节性甲状腺肿为多见。结节性甲状腺肿术后复发率较高,促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)是甲状腺生长的刺激因素之一。目前术后常规使用左旋甲状腺素替代治疗及抑制 TSH 分泌,但具体应抑制 TSH 至何种水平尚无统一意见,亦未见确定性研究报道^[1]。本研究试图通过对新疆昌吉回族自治州人民医院 781 例结节性甲状腺肿患者术后血清 TSH 值作回顾性分析,探索术后血清 TSH 水平与结节性甲状腺肿术后复发的关系及其他影响因素,进一步探讨抑制结节性甲状腺肿术后血清 TSH 值的合适水平,以指导临床术后左旋甲状腺素的合理使用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入本研究的对象同时满足以下 2 个条件:①2005 年 7 月至 2011 年 8 月期间行手术治疗的结节性甲状腺肿患者;②术后病理学诊断为结节性甲状腺肿。同时应排除:既往有甲状腺手术史、甲状腺功能亢进或减退病史、亚急性甲状腺炎或桥本甲状腺炎病史及头颈部照射史。满足本研究条件的患者共 781 例。年龄 15~86 岁,中位年龄 46 岁。男 126 例(16.13%),女 655 例(83.87%),男女比 1.0:5.2。手术方式包括:甲状腺部分切除术 276 例、腺叶切除+峡部切除 215 例、甲状腺次全切除 290 例。

1.2 研究方法

所有患者术后 1 周切口愈合后给予左旋甲状腺素 25~200 μ g,每天 1 次,口服,疗程为 1 至 3 年。服药期间每 1~2 月复查 1 次甲状腺功能(包括 T3、T4、TSH)及甲状腺彩超,随访时间 1~3 年。记录每个患者术后的血清 TSH 值并计算其均数及标准差,分别统计不同血清 TSH 值范围内的患者例数,包括复发和未复发例数。计算切除标本的最大结节径:(最大结节长径+最大结节短径)/2 及结节数目;计数最大结节径 ≥ 3 mm 的结节总数。根据最大结节径大小划分为两个不同结节径组:大结节组(最大结节径 ≥ 30 mm),小结节组(最大结节径 < 30 mm);根据结节数目划分为两个不同结节数组:多发结节组(结节数目 ≥ 3 个),少发结节组(结节数目 < 3 个)。按性别、年龄、最大结节径、结节数目及施行手术方式的不同分别统计不同血清 TSH 值范围内的患者例数,包括复发和未复发例数。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料描述以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,但在进行率的两两比较时,检验水准调整为 $\alpha'=212/(k-1)$,即 $\alpha'=0.05/2(4-1)=0.00833$ 。

2 结果

2.1 术后血清 TSH 水平与结节性甲状腺肿术后复发的关系

结节性甲状腺肿术后复发组血清 TSH 水平为 (3.21 ± 1.34) mIU/L,明显高于未复发组的 (1.09 ± 0.63) mIU/L, ($t=$

20.344 9, $P=0.000\ 0$)。血清 TSH 参考值范围:0.3~4.5 mIU/L^[2]。将此范围分为 4 组,包括 I 组:TSH 值 ≤ 0.3 mIU/L、II 组:0.3 mIU/L<TSH 值 ≤ 1.0 mIU/L、III 组:1.0 mIU/L<TSH 值 ≤ 4.5 mIU/L 和 IV 组:TSH 值 >4.5 mIU/L。4 组之间复发率差异有统计学意义($\chi^2=34.018$, $P=0.000$)。进一步行组间率两两比较[检验水准调低为 $\alpha/2(k-1)$,即 $0.05/2(4-1)=0.008\ 33$]发现:I 组和 II 组复发率差异无统计学意义,III 组复发率高于 I 组和 II 组,而 IV 组则高于其他 3 组,见表 1。

表 1 结节性甲状腺肿术后血清 TSH 水平不同区间的复发与未复发病例

Tab.1 Cases with and without recurrences after nodular goiter operation with different serum TSH values

术后 TSH 水平 (mIU/L)	未复发例数 (n)	术后复发例数 (n)	例数 (n)	χ^2 值	P 值
I 组	186	37	223	0.002 ^a	0.968 ^a
II 组	223	46	269	7.191 ^b	0.007 ^b
III 组	149	56	205	7.642 ^c	0.006 ^c
IV 组	47	37	84		
合计	605	176	781	34.018	0.000

注:a, I、II 组之间比较,b, II、III 组之间比较,c, III、IV 组之间比较

2.2 术后血清 TSH 水平与患者年龄、性别的关系

将研究病例分为 <45 岁组和 ≥ 45 岁 2 个年龄组,在 III 组、IV 组 2 组中,高年龄组较低年龄组术后容易复发(III 组 $\chi^2=5.005$, $P=0.025$; IV 组 $\chi^2=4.285$, $P=0.038$)。而 I~IV 组,男女两个性别组所有患者复发率差异无统计学意义(I~IV 组 P 均大于 0.05)。

2.3 术后血清 TSH 浓度与结节大小和结节数目的关系

不同结节数目和大小的结节性甲状腺肿术后患者,在 I~IV 组术后复发的例数及所占比例见表 2。由表可见,在 III、IV

组两组中,大结节组和多结节组术后复发率较高。而 I、II 组两组不同结节大小、数目的患者术后复发率差异无统计学意义。

2.4 术后血清 TSH 浓度与切除范围的关系

在术后血清 TSH 水平不超过 4.5 mIU/L 时,术后复发率随着手术切除范围的扩大而下降,复发率由高到低为:甲状腺部分切除术组>腺叶切除+峡部切除组>甲状腺次全切除手术组。而当术后血清 TSH 水平超过 4.5 mIU/L 时,则仅甲状腺次全切除组复发率小于甲状腺部分切除术组及腺叶切除+峡部切除组,后两组复发率差异无统计学意义($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)。

3 讨论

结节性甲状腺肿是由于甲状腺素分泌不足而引起的甲状腺代偿性增殖性疾病。目前针对结节性甲状腺肿的治疗主要采用手术进行治疗,但术后复发率较高,国内为 18%~30%^[3],国外文献报道为 10.7%^[4],本组术后复发率为 22.54%(176/781)。造成该病术后复发的原因较多,有研究表明,复发与疾病的生物特征及甲状腺素抑制治疗密切相关。而再次手术时因甲状腺周围解剖结构紊乱,局部黏连,手术风险与难度增大,并发症增加^[5]。因此,如何有效防止术后复发成为外科医生共同致力解决的问题。

TSH 是一种由腺垂体分泌的促甲状腺生长因子,具有促进甲状腺滤泡上皮细胞增生、甲状腺激素合成及释放的作用。结节性甲状腺肿术后的患者,通常需要服用左旋甲状腺素片,一方面可以预

表 2 不同区间术后血清 TSH 值的结节性甲状腺肿术后复发情况及影响因素

Tab.2 Recurrent condition after nodular goiter operation with different serum TSH values and its influencing factors

术后 TSH 水平		I 组			II 组			III 组			IV 组		
复发情况(例数)		复发	未复发	统计值	复发	未复发	统计值	复发	未复发	统计值	复发	未复发	统计值
年龄	<45 岁	21	117	$\chi^2=0.494$	28	126	$\chi^2=0.210$	21	82	$\chi^2=5.005$	3	12	$\chi^2=4.285$
	≥ 45 岁	16	69	$P=0.300$	18	95	$P=0.387$	35	67	$P=0.025$	34	35	$P=0.038$
性别	男	6	22	$\chi^2=0.541$	5	40	$\chi^2=1.367$	8	32	$\chi^2=1.340$	6	7	$\chi^2=0.028$
	女	31	164	$P=0.309$	41	183	$P=0.171$	48	117	$P=0.247$	31	40	$P=0.868$
最大结节径	大结节	12	88	$\chi^2=2.762$	19	93	$\chi^2=0.003$	38	71	$\chi^2=6.674$	3	12	$\chi^2=4.285$
	小结节	25	98	$P=0.068$	27	130	$P=0.548$	18	78	$P=0.010$	34	35	$P=0.038$
结节数目	多发	23	111	$\chi^2=0.079$	31	120	$\chi^2=2.856$	40	69	$\chi^2=10.315$	2	11	$\chi^2=5.127$
	少发	14	75	$P=0.464$	15	103	$P=0.062$	16	80	$P=0.001$	35	36	$P=0.024$
手术切除范围	甲状腺部分切除	22	35	$\chi^2=30.342$ $P=0.000$	29	64	$\chi^2=23.567$ $P=0.000$	38	44	$\chi^2=28.897$ $P=0.000$	22	22	$\chi^2=7.246$ $P=0.027$
	腺叶切除+峡部切除	9	44	$\chi^2=6.340^a$ $P=0.012^a$	13	72	$\chi^2=6.219^a$ $P=0.013^a$	12	37	$\chi^2=6.206^a$ $P=0.013^a$	14	14	$\chi^2=0.000^a$ $P=1.000^a$
	甲状腺次全切除	6	107	$\chi^2=5.979^b$ $P=0.014^b$	4	87	$\chi^2=5.982^b$ $P=0.014^b$	6	68	$\chi^2=6.333^b$ $P=0.012^b$	1	11	$\chi^2=6.222^b$ $P=0.013^b$

注:a,甲状腺部分切除组与腺叶切除+峡部切除组之间比较,b,腺叶切除+峡部切除组与甲状腺次全切除组之间比较

防甲状腺功能低下。另一方面可以有效抑制 TSH 的水平,抑制甲状腺的增生,防止复发。但使用左旋甲状腺素抑制 TSH 至何种水平目前仍停留在经验性用药的阶段,具体确定性指标尚未形成统一意见,亦未见相关研究报道^[1]。

本研究表明术后血清 TSH 水平与结节性甲状腺肿术后复发有相关性,与既往多数文献报道基本一致。有报道认为,应使用足够的外源性甲状腺制剂对 TSH 分泌进行抑制,使 TSH 达到或接近于零^[6]。作者对正常 TSH 范围进一步分区间分析,结果显示结节性甲状腺肿患者手术后随着血清中 TSH 水平的降低,复发的概率逐渐降低。但当 TSH 水平降低到 1.0 mIU/L 以下,其复发率并不再继续下降。由此可见,应用左旋甲状腺素只需将 TSH 水平抑制到 1.0 mIU/L 以下即可。考虑到其可能造成高代谢症状、心血管方面的异常以及对骨代谢的影响如骨质疏松等不良作用^[7],过度抑制并无益处。

结节性甲状腺肿术后复发的另一个影响因素是手术方式^[8],本研究中作者发现,术后 TSH 水平在 4.5 mIU/L 以下时,甲状腺切除的范围越小,其复发的机会就越高。可见,如果结节性甲状腺肿手术切除范围不够,即使应用大剂量左旋甲状腺素抑制 TSH 至极低水平亦不能降低其术后的复发率。因此,这种做法并不值得推荐。当然,任凭 TSH 水平升高也是不可取的。不仅因为术后复发率随 TSH 水平升高而升高,并且作者发现,当术后 TSH 水平在 4.5 mIU/L 以上,甲状腺部分切除和腺叶切除+峡部切除的术后复发率差异无统计学意义,说明手术切除范围的扩大在术后血清 TSH 水平超过 4.5 mIU/L 时已开始逐渐失去意义。

另外,作者发现,女性结节性甲状腺肿的发病率远高于男性,但其复发率与性别并无明显联系。而年龄超过 45 岁、最大结节径超过 30 mm 及结节数目大于 3 个的结节性甲状腺肿患者,若手术后 TSH 水平在 1.0 mIU/L 以上,其复发率要比年龄小于 45 岁、最大结节径小于 30 mm 及结节数目少于 3 个的患者高。但若术后 TSH 水平在 1.0 mIU/L 以下,则其复发率与年龄、最大结节、径结节数目并无明显关系,这与前述 TSH 水平在 1.0 mIU/L 处是一个分界点的结论是一致的。结合手术后未复发 605 例患者的 TSH 总体水平(1.09 ± 0.63) mIU/L 分析,作者认为将 TSH 抑制在 1.0 mIU/L 以下是比较理想、适当的做法。

综上所述,结节性甲状腺肿术后复发与术后血清 TSH 水平密切相关,同时亦受手术方式的影响。比较合理的措施是:在切除足够的甲状腺后,必须使用甲状腺素,但只需将 TSH 抑制至 1.0 mIU/L 水平以下即可。这样能够最大限度地防止结节性甲状腺肿术后复发,同时又尽可能地降低因应用左旋甲状腺素带来的不良作用。因本研究只局限于新疆昌吉回族自治州地区,适用于全国范围应用的可行性和安全性尚需要进一步实施多地区、多中心对照研究来进一步评价和确定。

参 考 文 献

- [1] 李雪芹,秦淑兰,朱程,等.左旋甲状腺素治疗良性甲状腺结节的 Meta 分析[J].南昌大学学报(医学版),2012,52(3):28-30.
- [2] Li X Q, Qin S L, Zhu C, et al. Meta-analysis of effects of levothyroxine on benign thyroid nodules[J]. Journal of Nanchang University (Medical Science), 2012, 52(3): 28-30.
- [3] 魏子坤.提高对血清促甲状腺激素正常值范围的认识[J].放射免疫学杂志,2009,22(2):129-131.
- [4] Wei Z K. Improving awareness of the normal range of serum thyroid-stimulating hormone[J]. Journal of Radioimmunology, 2009, 22(2): 129-131.
- [5] 徐勇,魏祥,陈勇,等.结节性甲状腺肿术后复发的临床分析[J].中国当代医药,2010,17(26):24-25.
- [6] Xu Y, Wei X, Chen Y, et al. Clinical analysis of nodular goiter recurrence[J]. China Modern Medicine, 2010, 17(26): 24-25.
- [7] Zambudio A R, Rodriguez J, Riquelme J, et al. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery[J]. Ann Surg, 2004, 240(1): 18-25.
- [8] 陈国富.甲状腺疾病再次手术治疗的临床分析[J].中国现代普通外科进展,2012,15(6):487-489.
- [9] Chen G F. Clinical analysis of reoperation on thyroid disease[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2012, 15(6): 487-489.
- [10] 朱少惠.左甲状腺素预防结节性甲状腺肿术后复发的临床观察[J].中国医院药学杂志,2006,26(12):1522-1523.
- [11] Zhu S H. Clinical observation of levothyroxine preventing recurrence after surgery of nodular goiter[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2006, 26(12): 1522-1523.
- [12] 朱有志,陈祥锦,崔文霞.分化型甲状腺癌术后左甲状腺素钠个体化治疗 102 例临床分析[J].福建医药杂志,2012,34(1):88-91.
- [13] Zhu Y Z, Chen X J, Cui W X. Clinical analysis of individual treatment of levothyroxine sodium tablets after surgery of differentiated thyroid carcinoma[J]. Fujian Medical Journal, 2012, 34(1): 88-91.
- [14] Prades J M, Dumollard J M, Timoshenko A, et al. Multinodular goiter: surgical management and histopathological findings[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2002, 259(4): 217-221.

(责任编辑:关蕴良)