

# 促甲状腺激素治疗分化型甲状腺癌的疗效

周诗洋 崔敏

暨南大学附属珠海医院(珠海市人民医院) 广东 珠海 519000

**【摘要】:** 甲状腺癌是常见的甲状腺恶性肿瘤。促甲状腺激素抑制治疗能够抑制促甲状腺激素依赖性肿瘤复发和转移,降低癌肿相关性死亡。本文则分析促甲状腺激素理论基础和对甲状腺癌复发和转移作用,促甲状腺激素抑制治疗目标和效果,为甲状腺癌临床治疗提供参考意见。

**【关键词】:** 促甲状腺激素; 甲状腺癌; 复发率; 转移率

## Effect of Thyroid Hormone on Differentiated Thyroid Cancer

Shiyang Zhou, Min Cui

Jinan University Affiliated Zhuhai Hospital (Zhuhai People's Hospital) Guangdong Zhuhai 519000

**Abstract:** Thyroid cancer is a common malignant tumor of the thyroid gland. Thyroid hormone suppression therapy can inhibit the recurrence and metastasis of thyroid hormone dependent cancer, and reduce cancer-related death. This article analyzes the theoretical basis of thyroid hormone and its effect on recurrence and metastasis of thyroid cancer, as well as the goal and effect of thyroid hormone inhibiting treatment, so as to provide reference for clinical treatment of thyroid cancer.

**Keywords:** Thyroid hormone; Thyroid cancer; Recurrence rate; Transfer rate

### 前言

根据国家癌症中心的统计数据显示:1988~1992年中国甲状腺癌发病率为1.78/10万,2014年已上升至12.40/10万<sup>[1]</sup>。二十余年来,在中国甲状腺癌的发病率以每年约20%的速度持续增长,平均每2.5人中就有一个甲状腺癌患者,而在世界范围内甲状腺癌的发病率也以6%的速度逐年递增<sup>[2]</sup>。促甲状腺激素(TSH)是由腺垂体分泌的内分泌激素,其作用在于促进甲状腺滤泡细胞生长以及甲状腺激素的合成和分泌。由于分化型甲状腺癌细胞仍保留有甲状腺滤泡细胞的功能,在TSH刺激的作用下,可促使癌细胞生长,因此,在分化型甲状腺癌术后可以通过服用超生理剂量的甲状腺激素类药物将TSH抑制在较低的水平,来降低肿瘤复发的风险<sup>[3]</sup>。

### 1 甲状腺癌概念

根据国家癌症中心的统计数据显示:1988至1992年中国甲状腺癌发病率为1.78/10万,2014年已上升至12.40/10万。二十余年来,在我国甲状腺癌的发病率以每年约20%的速度持续增长,平均每2.5人中存在一例甲状腺患者,而在世界范围内甲状腺癌的发病率也以6%的速度逐年递增。2018年全球最新肿瘤预估数据显示:我国2018年甲状腺癌的世标发病率约为10.1/10万,男、女世标发病率分别为4.8/10万和15.8/10万,女性数量约是男性的3.3倍。甲状腺癌已成为城市女性中发病率最高的癌症之一。甲状腺是位于人体颈部甲状软骨下方,气管两旁,形状似蝴蝶。甲状腺分为左右两叶和峡部。甲状腺癌诱发因素主要包括:放射性照射、遗传因素、疾病因素、碘摄入异常、雌激素水平异常等<sup>[4]</sup>。①放射性照射:婴幼儿时期头部或颈部受到放射线照射,易诱发甲状腺癌,但成年人较为少见。②遗传因素:甲状腺癌发病与遗传因素有关,将近有25%左右

甲状腺髓样癌有家族遗传性倾向,家族中有甲状腺癌病史者患病率较高。③疾病因素:家族性多发性息肉、甲状腺功能减退或亢进病因素也是诱发甲状腺癌常见诱因。④碘摄入异常:碘摄入过多或不足都会影响甲状腺正常功能,甲状腺功能受到影响,癌变几率明显提高。⑤雌激素水平异常:雌激素、孕酮的水平异常未及时纠正,不仅会诱发内分泌紊乱,易合并甲状腺癌。甲状腺癌临床表现:①颈部肿物,吞咽时,颈部有肿物移动;或者吞咽困难,颈部有压迫感,要警惕甲状腺癌的可能,尽早就诊。肿物可能压迫器官,使呼吸困难、声音沙哑、吞咽有阻塞感等。②甲状腺结节,淋巴结肿大:甲状腺乳头状癌位置较深,肿瘤体积小,几乎没有症状,很难发现。仅有的症状可能发生甲状腺结节和局部淋巴结肿大。滤泡细胞癌也表现为结节性甲状腺肿,质地相当硬,可累及整片甲状腺。③呼吸不畅:甲状腺癌会侵犯到气管,引起呼吸不畅,睡觉时会打鼾。出现原因不明的打鼾时,也可考虑甲状腺是否出问题。甲状腺癌病理分型中常见的乳头状癌,约占甲状腺癌的90%。其他病理分型还包括:甲滤泡状癌,占比不足5%。髓样癌,具有家族遗传性,占比1%-2%。未分化癌,预后十分差,但是占比仅有2%-3%。

### 2 促甲状腺激素理论基础和对甲状腺癌复发和转移作用

#### 2.1 促甲状腺激素理论基础

甲状腺激素是一种酪氨酸的碘衍生物,包括四碘甲腺原氨酸(T<sub>4</sub>)和三碘甲腺原氨酸(T<sub>3</sub>)。二者都具有活性,但T<sub>3</sub>的活性比T<sub>4</sub>大5倍。甲状腺主要分泌的激素是T<sub>4</sub>,占总量的90%以上,但T<sub>4</sub>几乎最终都会在外周组织中,经脱碘酶的作用下变为T<sub>3</sub>[5]。血液中的T<sub>3</sub>大部分(75%)都是由T<sub>4</sub>转化而来。二者在血液中是两种形式运输方式,

与血浆蛋白结合或游离状态,只有游离状态的才可以被细胞摄取而发挥生物活性,但游离的在血液中含量很少,两种甲状腺激素均有99%以上和血浆蛋白结合。与血浆蛋白结合的是没有生物活性的,而二者可相互转化形成动态平衡。甲状腺激素起效缓慢,作用时间长。在向人注射大量的甲状腺素后,在2至3天之内基本上看不到对代谢率的影响,从而表明在甲状腺素活性开始之前有很长的潜伏期。一旦开始活动,活动就会逐渐增加并在10到12天内达到最大值。此后,它以约15天的半衰期降低。一些活动持续长达6周至2个月。促甲状腺激素抑制理论:甲状腺激素和癌细胞表面的甲状腺受体结合,利用cAMP信号通路调节甲状腺特异基因,甲状腺球蛋白、甲状腺过氧化物酶和钠碘转运体等的表达,同时还能调节细胞增殖分化。

### 2.2 促甲状腺激素对甲状腺癌复发和转移作用

1937年有学者将促甲状腺激素抑制治疗用于分化型甲状腺癌至今,已经有70余年历史,目前已经成为甲状腺癌术后常规的辅助方法。当前有较多研究证实促甲状腺激素抑制对复发和转移的甲状腺癌患者利大于弊。分化型甲状腺癌(DTC)包括乳头状癌和滤泡状癌,这类癌细胞膜表面有TSH受体表达,促甲状腺激素(TSH)与TSH受体结合后,可以刺激甲状腺组织复发和增生。分化型甲状腺癌术后采取促甲状腺激素抑制治疗,极术后患者口服超生理剂量的甲状腺激素,将促甲状腺激素抑制在正常下限或者低下限以下,甚至监测不到的程度,从而达到抑制甲状腺激素。口服甲状腺激素不仅能够纠正甲状腺切除后甲状腺激素的不足,还能抑制TSH分泌,从而抑制分化型甲状腺癌的复发。梅艳<sup>[6]</sup>等人研究TSH抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者的影响。结果发现,TSH低水平抑制疗法能够明显提高甲状腺癌术后患者的FT3、FT4水平,且低水平TSH有利于抑制复发和转移,积极改善患者的免疫功能,短时间内对骨代谢及骨密度无显著影响。张锐江<sup>[7]</sup>等人研究促甲状腺激素抑制疗法在甲状腺全切除术后中的应用效果。结果发现,TSH抑制疗法在甲状腺全切除术后应用效果显著,可维持正常的甲状腺功能,可有效抑制切除癌组织周围组织中STAT3的阳性表达,提高TIPE2的阳性表达,降低血清Tg、VEGF、TSGF、CD44V6、sIL-2R水平,抑制复发及转移。

## 3 促甲状腺激素抑制治疗目标和效果

### 3.1 促甲状腺激素抑制治疗目标

促甲状腺激素抑制水平与分化型甲状腺癌的复发、转移和癌症相关死亡的关系密切,特别是对高危分化型甲状腺癌患者,这种关联性更加明确。肿瘤复发的危险性越高,要求对甲状腺激素抑制水平越低。2009年美国甲状腺协会和欧洲甲状腺协会对于促甲状腺激素抑制上提出了具体方法。对于高危组并且肿瘤持续存在的患者,美国甲状腺协会和欧洲甲状腺协会意见相同,建议把促甲状腺激素抑制 $< 0.1\text{mU/L}$ ,对于刚治疗的低危患者,美国甲状腺协会建议将促甲状腺激素抑制为 $0.1\text{-}0.5\text{mU/L}$ ,欧洲甲状腺协会建议将促甲状腺激素抑制 $< 0.1\text{mU/L}$ 。对于高危组无瘤随访患者,美国甲状腺协会建议甲状腺激素维持在 $0.1\text{-}0.05\text{mU/L}$ 5-10年。欧洲甲状腺协会建议促甲状腺激素抑制 $< 0.01\text{mU}$ 3-5年。无病随访的低危组的患者,均建议将促

甲状腺激素抑制在正常值下限。需要注意:不是所有的甲状腺癌细胞表面都有受体表达,对那些不表达促甲状腺激素抑制的甲状腺癌,如未分化癌,髓样癌,某些低分化的DTC,即使将促甲状腺激素抑制到很低的水平也不能抑制肿瘤生长。

### 3.2 促甲状腺激素抑制效果

孔锡根<sup>[8]</sup>等人研究抑制剂量促甲状腺激素对分化型甲状腺癌术后患者甲状腺功能及骨骼系统风险影响。结果发现,采取促甲状腺激素抑制治疗后,FT4、FT3水平提高,TSH明显降低,ALP、磷、钙水平明显改善,不良事件发生率也较低。说明实施抑制剂量TSH治疗,不仅可以补足甲状腺激素的生理需要量,还可以降低癌灶增殖风险、降低骨骼系统不良事件发生风险。金文琪<sup>[9]</sup>等人研究促甲状腺激素(TSH)抑制治疗对甲状腺癌术后患者的效果。结果发现,采取促甲状腺激素抑制治疗后,FT3、FT4水平明显升高,TSH水平明显降低。采取促甲状腺激素抑制治疗后患者3年复发率与远处转移率较低。说明分化型甲状腺癌术后患者采取促甲状腺激素(TSH)抑制疗法效果更为显著,可改善肝功及甲状腺功能,降低复发率。赵富利<sup>[10]</sup>等人研究TSH抑制疗法对老年甲状腺癌患者甲状腺全切除术后疗效上发现,TSH抑制疗法效果也较佳,能够改善血清Tg、TSH、CEA水平。付岳亚<sup>[11]</sup>等人研究促甲状腺激素抑制疗法用于分化型甲状腺癌产生良好的预防复发及转移效果。结果发现,采取促甲状腺激素抑制治疗后复发率较低,不良反应也较少。王丽卓<sup>[12]</sup>等人研究促甲状腺激素抑制疗法在分化型甲状腺癌术后产生的效果。结果发现,采取促甲状腺激素抑制疗法后患者三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素含量明显增高。患者不良反应发生率明显较低,患者降低复发率,转移率较低。说明采用促甲状腺激素抑制疗法,可以减少患者的不良反应,降低复发率,转移率较低。有学者还发现,分化型甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗患者中,和促甲状腺激素长期维持在 $1\text{mU/L}$ 或者更高水平相比较,促甲状腺激素抑制在 $\leq 0.05\text{mU/L}$ 水平的患者有更低的复发率。有学者在研究多因素发现,促甲状腺激素抑制程度是肿瘤复发的独立预测因素。对于促甲状腺激素抑制治疗促甲状腺激素具体值,还需进一步研究。

## 4 结语

综上所述,促甲状腺激素抑制治疗分化型甲状腺癌疗效较佳,能够改善甲状腺功能,降低患者复发率与远处转移率,并且安全性较高,值得临床积极研究,合理应用。

### 参考文献:

- [1] 王欣,赵丰,闫爽.促甲状腺激素抑制疗法对分化型甲状腺癌患者骨代谢、CD44V6、sIL-2R水平的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(23):34-38.
- [2] 牛洁,葛明芹,任旖琳等.甲状腺肿瘤患者血清炎症细胞因子表达情况及与甲状腺激素的相关性分析[J].中华内分泌外科杂志,2022,16(04):452-456.
- [3] 吴炜杰,景建敏,高建青等.促甲状腺激素抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者TRAb、TPOAb、TgAb的影响[J].中国老年学杂志,2022,42(06):1340-1342.

[4] 王丽卓. 促甲状腺激素抑制疗法在分化型甲状腺癌术后的应用 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(23): 113-116.

[5] 王欣, 赵玉珠. 促甲状腺激素与甲状腺癌发病及病理特征的关系研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(05): 424-427.

[6] 梅艳, 王乔, 赵力威等. TSH 抑制疗法对分化型甲状腺癌术后患者免疫功能及骨代谢的影响 [J]. 重庆医学, 2021, 50(08): 1381-1384.

[7] 张锐江, 关阳铭. 促甲状腺激素抑制疗法在甲状腺全切术后中的应用效果分析 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(28): 111-115.

[8] 孔锡根, 刘庆仪, 许文顺等. 抑制剂量甲状腺激素对分化型甲状腺癌术后患者甲状腺功能及骨骼系统风险的影

响 [J]. 黑龙江医学, 2022, 46(04): 389-391.

[9] 金文琪, 姚鑫. 探讨促甲状腺激素 (TSH) 抑制治疗对甲状腺癌术后患者的疗效 [J]. 中国医学文摘 (耳鼻咽喉科学), 2022, 37(01): 97-99.

[10] 赵富利, 康艳丽, 马瑜瑾等. TSH 抑制疗法对老年甲状腺癌患者甲状腺全切除术后的疗效分析及对血清 Tg、TSH、CEA 水平的影响 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 1970-1973.

[11] 付岳亚. 促甲状腺激素抑制疗法用于分化型甲状腺癌治疗中的价值研究 [J]. 黑龙江中医药, 2021, 50(01): 423-424.

[12] 王丽卓. 促甲状腺激素抑制疗法在分化型甲状腺癌术后的应用 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(23): 113-116.