

### 【临床研究】

and the expression of VEGF in cancer tissues.

**Key words:** differentiated thyroid cancer;bone metastasis;bone pain;iodine-131

甲状腺癌是临床常见的恶性肿瘤,近年来,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。约 90% 的甲状腺癌为分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC),包括乳头状甲状腺癌和滤泡状甲状腺癌。大部分甲状腺癌患者的临床预后较好,生存率超过 90%<sup>[2]</sup>;但仍有 4%~8% 的乳头状甲状腺癌和 15%~19% 的滤泡状甲状腺癌发生血行转移,常见的远处转移部位是肺和骨<sup>[3]</sup>。据报道,2%~13% 的 DTC 患者发生骨转移,生存率为 14%~21%<sup>[4]</sup>。目前,手术切除仍是 DTC 骨转移的首选治疗方法,手术切除方式尚有一定争议<sup>[5]</sup>,一期手术治疗原发灶和转移灶,再辅以放射性核素及激素替代抑制治疗。放射性核素碘-131(iodine-131,<sup>131</sup>I)治疗因禁忌证少、不良反应发生率低、疗效确切而被广泛应用<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨<sup>131</sup>I 治疗 DTC 骨转移患者的临床效果及影响因素。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 1 月至 2017 年 12 月于自贡市第一人民医院和重庆医科大学附属第二医院行甲状腺切除术的 DTC 骨转移患者为研究对象,均符合 DTC 诊断标准,且经病理学检查和全身骨显像明确骨转移,并排除患有陈旧性骨折、骨退行性变者。本研究共纳入 DTC 骨转移患者 86 例,男 37 例,女 49 例;年龄 16~79(53.7±8.9)岁,<45 岁者 31 例,≥45 岁者 55 例;病理类型:乳头状癌 31 例,滤泡状癌 42 例,混合性癌 13 例;手术方式:甲状腺全切术 56 例,甲状腺次全切术 19 例,部分甲状腺切除术 11 例;仅伴有骨转移者 32 例,合并其他部位转移者 54 例(颈部淋巴结转移 17 例,肺转移 25 例,纵隔转移 6 例,肌肉转移 4 例,肾转移 2 例)。

**1.2 <sup>131</sup>I 治疗方法** 所有患者术后给予<sup>131</sup>I 治疗,患者每次治疗前停用任何含碘药物,低碘饮食 4 周;常规行血常规、血清游离三碘甲腺原氨酸、游离甲状腺素及全身骨扫描检查。首次给予<sup>131</sup>I 口服溶液(北京原子高科股份有限公司,国药准字 H10960247)3.70~4.81 GBq,空腹口服;以后根据患者病情及治疗反应情况给予第 2 次<sup>131</sup>I 口服液 5.55~7.40 GBq,空腹口服,根据患者治疗效果治疗 2~4 次,连续治疗间隔时间为 4~6 个月,<sup>131</sup>I 累积剂量 14.80~34.41 GBq。

1.3 疗效判定标准

**1.3.1 骨痛缓解标准** 完全缓解:<sup>131</sup>I 治疗后患者

无骨痛;部分缓解:治疗后患者骨痛明显减轻,睡眠基本不受影响,能正常生活;轻度缓解:治疗后患者骨痛有轻微减轻,但缓解不明显,睡眠受干扰;无效:治疗后患者骨痛无减轻或加剧<sup>[7]</sup>。完全缓解、部分缓解和轻度缓解视为有效。

**1.3.2 <sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶疗效标准** 有效(治疗敏感):血清甲状腺球蛋白(thyroglobulin, Tg)下降幅度≥25%,影像学检查发现转移灶消失、缩小或减少;无效(治疗抵抗):血清 Tg 水平下降幅度<25%或升高,影像学检查发现转移灶无明显变化或增大、增多、有新转移灶<sup>[8]</sup>。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计数资料以百分率表示,采用 $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

**2.1 DTC 骨转移患者<sup>131</sup>I 治疗后骨痛缓解情况与临床病理特征的关系** 86 例 DTC 骨转移患者中,66 例患者有骨痛症状,<sup>131</sup>I 治疗后 55 例骨痛缓解,11 例未缓解,治疗有效率为 83.3%(55/66)。<sup>131</sup>I 治疗 DTC 骨转移患者骨痛的有效率与患者年龄、性别、肿瘤病理类型及是否合并其他部位转移无相关性( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 66 例伴有骨痛的 DTC 骨转移患者<sup>131</sup>I 治疗后骨痛缓解情况

Tab. 1 Bone pain relief in 66 DTC patients with bone metastasis and bone pain after <sup>131</sup>I treatment

因素	n	骨痛缓解		$\chi^2$	P
		有效/例(%)	无效/例(%)		
年龄					
≥45 岁	51	42(82.4)	9(17.6)	0.132	>0.05
<45 岁	15	13(86.7)	2(13.3)		
性别					
男	27	23(85.2)	4(14.8)	0.028	>0.05
女	39	32(82.1)	7(17.9)		
病理类型					
乳头状癌	26	22(84.6)	4(15.4)	1.903	>0.05
滤泡状癌	30	25(83.3)	5(16.7)		
混合性癌	10	8(80.0)	2(20.0)		
转移					
仅有骨转移	24	19(79.2)	5(20.8)	0.471	>0.05
合并其他部位转移	42	36(85.7)	6(14.3)		

**2.2 DTC 骨转移患者<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶效果与临床病例特征的关系** 结果见表 2。86 例患者<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶有效 48 例,无效 38 例,清除 DTC 转移灶有效率为 55.8%(48/86)。<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶效果与患者的年龄、肿瘤病理类型、肿瘤转移情

况及癌组织中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达水平有相关性 ( $P<0.05$ ),而与患者性别无相关性 ( $P>0.05$ )。

表 2 86 例 DTC 骨转移患者<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶效果及其与临床病例特征的关系

Tab.2 Relationship between the effect of <sup>131</sup>I in removing metastases and clinicopathological features in 86 DTC patients with bone metastasis

因素	n	清除转移灶效果		$\chi^2$	P
		有效/例(%)	无效/例(%)		
年龄					
≥45 岁	55	23(41.8)	32(58.2)	12.119	<0.05
<45 岁	31	25(79.6)	6(19.4)		
性别					
男	37	19(51.4)	18(48.6)	0.046	>0.05
女	49	29(59.2)	20(40.8)		
病理类型					
乳头状癌	31	27(87.1)	4(12.9)	22.821	<0.05
滤泡状癌	42	16(38.1)	26(61.9)		
混合性癌	13	5(38.5)	8(61.5)		
转移					
仅有骨转移	32	28(87.5)	4(12.5)	13.760	<0.05
合并其他部位转移	54	20(37.0)	34(63.0)		
癌组织中 VEGF 表达					
阳性	56	26(46.4)	30(53.6)	9.046	<0.05
阴性	30	24(80.0)	6(20.0)		

3 讨论

DTC 约占甲状腺癌的 90%,是常见的甲状腺癌类型。与其他恶性肿瘤相比,DTC 的预后相对较好;然而,DTC 患者发生转移时,其预后往往受到明显影响,且生存率显著下降<sup>[4]</sup>。骨转移是 DTC 转移中比较常见的一种,以手术治疗为主,为避免因手术残留而导致的术后局部复发及远处转移,术后需要进行放射性核素治疗、激素替代抑制治疗、化学治疗、放射治疗等。由于 DTC 细胞对<sup>131</sup>I 比较敏感,而其他组织对<sup>131</sup>I 不敏感,临床上常使用<sup>131</sup>I 治疗 DTC 转移,以抑制甚至清除病灶,从而降低肿瘤复发率,提高患者生存率<sup>[9]</sup>。

<sup>131</sup>I 治疗 DTC 骨转移的临床效果常以骨痛缓解程度、血清 Tg 水平下降程度、影像学检查骨转移病灶变化等进行评价<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,66 例有骨痛症状患者在<sup>131</sup>I 治疗后 55 例骨痛缓解,11 例未缓解,治疗有效率为 83.3%(55/66);<sup>131</sup>I 治疗 DTC 骨转移骨痛有效率与患者的年龄、性别、病理类型及是否合并其他部位转移无相关性。有研究显示,DTC 骨转移患者<sup>131</sup>I 治疗后骨痛缓解情况较常规化学治疗效果更好<sup>[10]</sup>。因此,结合本研究结果可知,<sup>131</sup>I 治疗对 DTC 骨转移患者的骨痛缓解效果较好,且不受患者的年龄、性别、肿瘤病理类型及是否合并其他部位转移等因素影响。另外,本研究结果

显示,86 例患者<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶有效 48 例,无效 38 例,清除 DTC 转移灶有效率为 55.8%(48/86);<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶效果与患者的年龄、肿瘤病理类型、肿瘤转移情况及癌组织中 VEGF 表达水平有相关性,而与患者性别无相关性。有研究显示,手术后残留甲状腺组织的大小、肿瘤转移部位、患者年龄、DTC 病理类型、<sup>131</sup>I 剂量及治疗次数等与<sup>131</sup>I 治疗效果有相关性<sup>[11]</sup>,这与本研究结果相似,提示患者年龄、DTC 病理类型及合并其他部位转移会直接影响<sup>131</sup>I 的治疗效果。VEGF 是一种特异性的内皮细胞生长因子,其在血管生成过程中发挥重要作用,而肿瘤转移、转移灶生长、肿瘤对周围组织的侵袭均与血管生成有关<sup>[12]</sup>。有研究显示,DTC 组织中 VEGF 阳性表达率显著高于良性甲状腺结节及正常甲状腺组织,且其阳性表达率与淋巴结转移、TNM 分期相关<sup>[13]</sup>。同时,VEGF 表达与食管癌的放射治疗和化学治疗效果密切相关,其高表达常提示肿瘤对放射治疗和化学治疗不敏感,患者预后不良<sup>[14]</sup>。因此,VEGF 对预测肿瘤转移及评估治疗效果有重要意义。本研究结果显示,VEGF 阴性表达患者<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶有效率显著高于阳性患者,提示 VEGF 阳性表达对<sup>131</sup>I 治疗抵抗,降低其治疗效果。

综上所述,<sup>131</sup>I 能够有效缓解 DTC 骨转移患者的骨痛症状,并对患者手术后 DTC 转移灶清除有一定效果,但<sup>131</sup>I 清除 DTC 转移灶效果与患者的年龄、肿瘤病理类型、肿瘤转移情况及癌组织中 VEGF 表达水平密切相关。

参考文献:

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China,2015[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(2):115-132.

[2] HAUGEN B R. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; what is new and what has changed [J]. *Cancer*,2017,123(3):372-381.

[3] 莫景菊. 分化型甲状腺癌骨转移的相关危险因素分析[D]. 南宁:广西医科大学,2017.

[4] MAZZIOTTI G, FORMENTI A M, PANAROTTO M B, et al. Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience[J]. *Endocrine*,2018,59(1):90-101.

[5] 王苏,姜孝奎,武文杰,等. 精细被膜解剖技术在分化型甲状腺癌手术中的应用[J]. *新乡医学院学报*,2017,34(7):690-692,696.

[6] CHO J S, PARK M H, RYU Y J, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer[J]. *Ann Surg Treat Res*,2015,88(4):187-192.

指标,可对机体微血管系统发挥作用,加速机体细胞因子及黏附分子表达,促使凝血系统激活,介导微循环血栓形成,进而造成心肌细胞损伤<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患儿血清 CK-MB、CK、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均低于对照组,说明采用磷酸肌酸钠治疗可明显减轻机体炎症反应,改善患儿预后。此外,詹陈洪<sup>[22]</sup>研究指出,CK-MB、CK 等心肌酶谱指标为反映心肌损伤的灵敏标志物,当心肌损伤时,其可被大量释放入血,且表达水平和心肌损伤程度密切相关。本研究结果显示,治疗后观察组患儿血清 CK-MB、CK 水平低于对照组,表明采用磷酸肌酸钠治疗可有效减轻患儿心肌损伤,起到保护心肌作用。

综上所述,HIE 合并心肌损伤患儿予以磷酸肌酸钠治疗可明显提高临床效果,改善患儿心功能,减轻机体炎症反应,且可起到良好的心肌保护作用。

参考文献:

[1] ANCORA G,TESTA C,GRANDI S,*et al.* Prognostic value of brain proton MR spectroscopy and diffusion tensor imaging in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated by brain cooling [J]. *Neuroradiology*,2013,55(8):1017-1025.

[2] 王来栓,邹亮燕. 间充质干细胞移植治疗新生儿缺氧缺血性脑病研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2018,33(2):81-85.

[3] SRINIVASAKUMAR P,ZEMPEL J,WALLENDORF M,*et al.* Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: electrographic seizures and magnetic resonance imaging evidence of injury[J]. *J Pediatr*,2013,163(2):465-470.

[4] 贾文婷,马兰,王静,等. 38 例新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损害的临床分析[J]. 中华全科医学,2013,11(4):570.

[5] 刁玉巧,江莲,曲凡,等. 心肌营养素-1 在新生儿缺氧缺血性脑病心肌损伤中的检测价值[J]. 四川大学学报(医学版),2015,46(6):929-930.

[6] 曾庆煌,曾仁和. 重组人促红细胞生成素联合外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1582-1583.

[7] 王昌乐. 复方丹参注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志

2016,25(20):2257-2259.

[8] 李丽,杜逸亭,赵利秋. 磷酸肌酸钠治疗新生儿缺氧缺血性心肌损伤的临床观察[J]. 四川医学,2013,34(1):75-76.

[9] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:107-110.

[10] 刁玉巧,江莲,曲凡,等. 心肌营养素-1 在新生儿缺氧缺血性脑病中的变化及与心肌损伤的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2015,12(12):1684-1685.

[11] GANO D,CHAU V,POSKITT K J,*et al.* Evolution of pattern of injury and quantitative MRI on days 1 and 3 in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Pediatr Res*,2013,74(1):82-87.

[12] 聂丹丹. 新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损害 51 例临床分析[J]. 中国实用医药,2013,8(12):118-119.

[13] 谢筠. 新生儿缺血缺氧性脑病合并心肌损害的临床治疗效果分析[J]. 吉林医学,2013,34(2):228.

[14] 郭俊珍. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠对新生儿缺氧缺血性脑病疗效的探讨[J]. 山西医药杂志,2016,45(8):933-935.

[15] 罗秀玲,戴欣钰,冯艳琴,等. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠穴位注射联合针刺对新生儿缺血缺氧性脑病 RCBF 及 CK-BB 的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(3):400-402.

[16] 刘宏达,邵祥忠,孙森森,等. 丹红注射液联合单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度的影响[J]. 世界中医药,2018,13(12):3031-3034.

[17] 李爱丽. 磷酸肌酸钠治疗新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损伤[J]. 中国实用医刊,2016,43(8):48-49.

[18] 谭敬峰,廖沛光. 单唾液酸四己糖神经节苷脂钠联合应用磷酸肌酸钠治疗 HIE 合并心肌损害的效果观察[J]. 河北医药,2016,38(4):552-554.

[19] 张建宁. NGF 联合胞二磷胆碱+脑蛋白水解物对新生儿缺氧缺血性脑病神经行为发育及血清指标的影响[J]. 海南医学院学报,2016,22(19):2325-2328.

[20] 吴立新. 单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效及对血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(14):1524-1526.

[21] 王鑫,姜泓. 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019,36(2):194-197.

[22] 詹陈洪. 新生儿缺氧缺血性脑病心肌酶谱改变及其临床意义的探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(34):4302-4304.

( 本文编辑:孟 月 英文编辑:孟 月 )

( 上接第 553 页 )

[7] 刘利利,赵锐. 临床分析癌症疼痛的药物治疗和护理[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(92):306.

[8] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南:2014 版[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2014,34(4):264-278.

[9] 李龙山,孙鹏飞. 分化型甲状腺癌治疗的现状和进展[J]. 中华普通外科学文献:电子版,2017,11(3):208-212. DOI: 10.3877/cma.j. issn. 1674-0793. 2017. 03. 019.

[10] 盛方军,王姘,杨璐,等. 比较分析<sup>131</sup>I 与放化疗治疗分化型甲状腺癌骨转移的临床疗效及对患者的生存影响[J]. 中国地方病防治杂志,2016,31(2):131-133.

[11] 陶衍能,陈汉华,韦令欣. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌骨转移的

疗效评价[J]. 中华全科医学,2012,10(12):1896-1897.

[12] CHENG X K,LIN W R,JIANG H,*et al.* MicroRNA-129-5p inhibits invasiveness and metastasis of lung cancer cells and tumor angiogenesis via targeting VEGF [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2019,23(7):2827-2837.

[13] KILIC I,GULDIKEN S,SIPAH I T,*et al.* Investigation of VEGF and IL-8 gene polymorphisms in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Clin Lab*,2016,62(12):2319-2325.

[14] 吴旻,陆艳荣,张瑾榕. AGGF1 和 HIF-1 $\alpha$  及 VEGF 表达与食管鳞癌放疗预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(17):1159-1164.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )