

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.030

## 治疗前血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$ 对分化型甲状腺癌术后患者首次 131 碘清甲治疗效果的影响\*

白亚楠 朱德苑 刘元奎 徐杨杨 田凯凯 刘志翔<sup>Δ</sup>

(潍坊医学院附属医院核医学科 山东 潍坊 261031)

**摘要 目的:**探讨治疗前血清甲状腺球蛋白(Tg)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)、血管内皮生长因子(VEGF)、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )对分化型甲状腺癌术后患者首次 131 碘清甲治疗效果的影响。**方法:**选择 2019 年 10 月至 2021 年 10 月在我院接受诊治的分化型甲状腺癌患者 120 例作为甲状腺癌组,另选取同期在我院体检的健康体检者 70 例作为健康对照组,比较两组研究对象血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平。甲状腺癌组患者术后实施首次 131 碘清甲治疗,根据治疗效果将患者分为清甲治疗成功组(n=75)、清甲治疗失败组(n=45),比较两组患者血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的危险因素。**结果:**甲状腺癌组血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显高于健康对照组( $P<0.05$ )。清甲治疗成功组治疗前血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显低于清甲治疗失败组( $P<0.05$ )。单因素分析结果显示,清甲治疗成功组与清甲治疗失败组性别、年龄、病理类型比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组 131 碘首次治疗前促甲状腺激素(TSH)水平、原发病灶直径、淋巴结远处转移、手术方式存在统计学差异( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,131 碘首次治疗前低 TSH 水平、原发病灶直径较大、存在淋巴结远处转移、甲状腺腺叶切除手术方式、治疗前高血清 Tg 水平、高血清 TgAb 水平、高血清 VEGF 水平、高血清 MIP-1 $\alpha$  水平是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素( $P<0.05$ )。**结论:**分化型甲状腺癌患者血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平明显高于健康人群;低 131 碘首次治疗前 TSH 水平、原发病灶直径较大、出现淋巴结远处转移、甲状腺次全切手术方式、治疗前高血清 Tg 水平、高血清 TgAb 水平、高血清 VEGF 水平、高血清 MIP-1 $\alpha$  水平是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素。

**关键词:**分化型甲状腺癌;131 碘清甲治疗;巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ ;血管内皮生长因子;甲状腺球蛋白抗体

中图分类号:R736.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)02-361-06

## Effects of Serum Tg, TgAb, VEGF, MIP-1 $\alpha$ before Treatment on the Efficacy of First 131 Iodide Remnant Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer after Surgery\*

BAI Ya-nan, ZHU De-yuan, LIU Yuan-kui, XU Yang-yang, TIAN Kai-kai, LIU Zhi-xiang<sup>Δ</sup>

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261031, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of serum thyroglobulin (Tg), thyroglobulin antibody (TgAb), vascular endothelial growth factor (VEGF) and macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ ) before treatment on the therapeutic effect of first 131 iodide remnant ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer after surgery. **Methods:** A total of 120 patients with differentiated thyroid cancer who were diagnosed and treated in our hospital from October 2019 to October 2021 were selected as the thyroid cancer group, and 70 healthy people who underwent physical examination in our hospital in the same period were selected as the healthy control group. The levels of serum Tg, TgAb, VEGF and MIP-1 $\alpha$  were compared between the two groups. Patients in the thyroid cancer group received the first 131 iodide remnant ablation treatment after surgery, and they were divided into the successful remnant ablation treatment group (n=75) and the failed remnant ablation treatment group (n=45) according to the therapeutic effect. The levels of serum Tg, TgAb, VEGF and MIP-1 $\alpha$  in patients in the two groups were compared. Univariate and multivariate Logistic regression were used to analyze the risk factors influencing the success rate of the first 131 iodide remnant ablation treatment in patients with differentiated thyroid cancer after surgery. **Results:** The levels of serum Tg, TgAb, VEGF and MIP-1 $\alpha$  in thyroid cancer group were significantly higher than those in healthy control group ( $P<0.05$ ). The levels of serum Tg, TgAb, VEGF and MIP-1 $\alpha$  in successful remnant ablation treatment group before treatment were significantly lower than those in failed remnant ablation treatment group ( $P<0.05$ ). Univariate analysis showed that there were no significant differences in gender, age and pathological type between successful remnant ablation treatment

\* 基金项目:潍坊市科学技术发展计划项目(2020GX024);山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WSB28001)

作者简介:白亚楠(1997-),女,硕士研究生,研究方向:核医学诊断、放射性核素治疗,E-mail: 18863669373@163.com

<sup>Δ</sup> 通讯作者:刘志翔(1966-),男,硕士,主任医师,研究方向:核医学治疗及检查,E-mail: liuzhixiang1105@126.com

(收稿日期:2022-04-29 接受日期:2022-05-25)

group and failed remnant ablation treatment group ( $P>0.05$ ). There were statistically significant differences in thyroid stimulating hormone (TSH) level, primary lesion diameter, distant lymph node metastasis and surgical method between the two groups at the first 131 iodine before treatment ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that first 131 iodine before treatment low TSH level, large primary lesion diameter, distant lymph node metastasis, lobectomy of thyroid gland, high serum Tg level, high serum TgAb level, high serum VEGF level and high serum MIP-1 $\alpha$  level before treatment were the independent risk factors influencing the success rate of the first 131 iodide remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer after surgery ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of serum Tg, TgAb, VEGF and MIP-1 $\alpha$  in patients with differentiated thyroid cancer are significantly higher than those in healthy people. Low first 131 iodine before treatment TSH level, large primary lesion diameter, distant lymph node metastasis, subtotal thyroidectomy, high serum Tg level before treatment, high serum TgAb level, high serum VEGF level and high serum MIP-1 $\alpha$  level are independent risk factors affecting the success rate of the first 131 iodide remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer after surgery.

**Key words:** Differentiated thyroid cancer; 131 iodine remnant ablation therapy; Macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ; Vascular endothelial growth factor; Thyroglobulin antibody

**Chinese Library Classification(CLC): R736.1 Document code: A**

**Article ID: 1673-6273(2023)02-361-06**

## 前言

甲状腺肿瘤是临床常见的内分泌系统肿瘤,随着现代生活节奏的加快与生活压力的不断增加,甲状腺肿瘤发病率呈逐年上升趋势,严重危害患者身心健康<sup>[1]</sup>。分化型甲状腺癌的发病率占所有甲状腺肿瘤的90%左右,分化型甲状腺癌的病理类型主要为甲状腺滤泡状癌和甲状腺乳头状癌<sup>[2]</sup>。甲状腺切除手术+131碘清除甲状腺残余组织(简称清甲)为目前临床治疗分化型甲状腺癌最为常用的治疗方案<sup>[3]</sup>。甲状腺切除手术并不能彻底清除甲状腺组织,术后仍留存有微小病灶,131碘清甲治疗可有效清除残留甲状腺组织,多数患者经治疗后预后良好,但仍然有少部分患者治疗效果不佳,存在转移或者复发风险<sup>[4]</sup>。因此,探讨分化型甲状腺癌患者术后首次131碘清甲治疗效果及影响因素对治疗方案的选择具有积极意义。甲状腺球蛋白(Tg)是合成甲状腺激素的前体蛋白,由甲状腺上皮细胞产生,与促甲状腺激素水平呈正相关,可与甲状腺球蛋白抗体(TgAb)共同作为判定机体是否存在甲状腺肿瘤的重要肿瘤标志物<sup>[5]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)通过与血管内皮上受体结合,参与包括甲状腺肿瘤在内的多种肿瘤细胞的转移、侵袭以及抵抗放、化疗治疗的过程<sup>[6]</sup>。巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )是一种趋化因子,研究发现,其在自身免疫性甲状腺疾病的发生发展中具有一定的参与作用<sup>[7]</sup>。本研究通过探讨治疗前血清Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$ 对分化型甲状腺癌术后患者首次131碘清甲治疗效果的影响,为分化型甲状腺癌患者临床治疗效果和预后评估提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2019年10月至2021年10月在我院接受诊治的分化型甲状腺癌患者120例作为甲状腺癌组,其中:男50例,女70例;年龄20~70岁,平均年龄(42.62 $\pm$  6.23)岁;病理类型:乳头状癌108例,滤泡状癌12例;肿瘤直径0.4~2.15(0.97 $\pm$  0.22)cm;手术方式:甲状腺全切术81例,甲状腺次全切术39例;合并颈部淋巴结转移17例、肺转移7例、骨转移3例;131碘首次治疗前促甲状腺激素(TSH) $\geq$ 30 mU/L。纳入标准: $\odot$  20

岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 70岁; $\odot$  单发肿瘤患者; $\odot$  常规二维超声检查确定甲状腺有结节,具备手术指征,术后切除及病理证实为分化型甲状腺癌患者<sup>[8]</sup>; $\odot$  临床病历资料完整患者。排除标准: $\odot$  患侧甲状腺既往存在手术史; $\odot$  有精神病史者; $\odot$  甲状腺肿瘤复发患者; $\odot$  存在甲状腺手术禁忌症者; $\odot$  已接受131碘清甲治疗者; $\odot$  合并其他类型恶性肿瘤。另选取同期在我院体检的健康体检者70例作为健康对照组,其中:男29例,女41例,年龄20~70岁,平均年龄(43.65 $\pm$  7.33)岁。纳入标准:临床资料完整。排除标准: $\odot$  既往有甲状腺病史; $\odot$  既往有恶性肿瘤病史; $\odot$  既往有自身免疫性疾病病史者; $\odot$  既往接受131碘清甲治疗者。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经我院伦理委员会批准通过,所有研究对象均自愿参与并签署知情同意书。

### 1.2 方法

抽取所有研究对象清晨空腹外周静脉血3 mL,以3500 r/min的速率离心10 min分离血清,静置于-80 $^{\circ}$ C冰箱待测。采用放射免疫分析法检测血清Tg、TgAb、TSH水平,采用酶联免疫吸附试验测定血清VEGF、MIP-1 $\alpha$ 水平,检测仪器:Varioskan LUX全自动酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。试剂盒均购自北京利德曼生化股份有限公司,严格按照说明书进行操作。

### 1.3 疗效判定

甲状腺癌组患者术后实施首次131碘清甲治疗,根据治疗效果将患者分为清甲治疗成功组(治疗后24周131碘全身显像发现甲状腺床无131碘浓聚影,残留甲状腺组织完全去除,甲状腺24 h摄取131碘率 $<$ 1%, $n=75$ )、清甲治疗失败组(治疗后24周131碘全身显像发现甲状腺床有131碘浓聚影,残留甲状腺组织未完全去除,甲状腺24 h摄取131碘率 $\geq$ 1%, $n=45$ )。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计数资料以 $n$ (%)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,单因素和多因素Logistic回归分析影响分化型甲状腺癌患者术后首次131碘清甲治疗成功率的危险因素,以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

## 2 结果

甲状腺癌组血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.1 两组血清指标比较

表 1 两组血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Tg( $\mu\text{g/L}$ )	TgAb(IU/mL)	VEGF(pg/mL)	MIP-1 $\alpha$ (ng/L)
Thyroid cancer group	120	2.22 $\pm$ 0.43	2367.45 $\pm$ 578.43	392.55 $\pm$ 40.78	64.13 $\pm$ 10.74
Healthy control group	70	1.04 $\pm$ 0.11	1543.13 $\pm$ 572.28	342.45 $\pm$ 33.43	21.25 $\pm$ 5.44
t		22.511	9.513	8.710	31.132
P		0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 清甲治疗成功组与清甲治疗失败组治疗前血清指标比较

120 例甲状腺癌组患者术后实施首次 131 碘清甲治疗, 其中 75 例患者清甲治疗成功, 清甲治疗成功率为 62.50%, 根据

治疗效果将患者分为清甲治疗成功组 (n=75) 和清甲治疗失败组 (n=45)。清甲治疗成功组治疗前血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显低于清甲治疗失败组 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 清甲治疗成功组与清甲治疗失败组治疗前血清指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum indexes before treatment between successful remnant ablation treatment group and failed remnant ablation treatment group ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	n	Tg(ng/mL)	TgAb(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	MIP-1 $\alpha$ (ng/L)
Successful remnant ablation treatment group	75	1.24 $\pm$ 0.27	1743.62 $\pm$ 460.15	362.16 $\pm$ 45.02	54.92 $\pm$ 8.40
Failed remnant ablation treatment group	45	2.06 $\pm$ 0.58	2467.75 $\pm$ 620.16	418.19 $\pm$ 50.25	75.19 $\pm$ 11.32
t		10.512	7.307	6.317	11.206
P		0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.3 影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的单因素分析

单因素分析结果显示, 清甲治疗成功组与清甲治疗失败组

性别、年龄、病理类型比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组 131 碘首次治疗前 TSH 水平、原发病灶直径、淋巴结远处转移、手术方式存在统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的单因素分析 (n, %)

Table 3 Univariate analysis of influencing the success rate of the first 131 iodine remnant ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer after surgery (n, %)

Factors	Successful remnant ablation treatment group (n=75)	Failed remnant ablation treatment group (n=45)	$\chi^2/t$	P
Gender(n)			0.448	0.503
Male	33(44.00)	17(37.78)		
Female	42(56.00)	28(62.22)		
Age(years)			0.394	0.530
<45	44(58.67)	29(64.44)		
$\geq 45$	31(41.33)	16(35.56)		
Pathologic types			1.834	0.176
Papillary carcinoma	68(90.67)	37(82.22)		
Follicular carcinoma	7(9.33)	8(17.78)		
First 131 iodine before treatment TSH level(mIU/L)			4.657	0.031
<30	25(33.33)	24(53.33)		

≥30	50(66.67)	21(46.67)		
Primary lesion diameter( cm)			4.511	0.034
≤2.0	45(60.00)	18(40.00)		
>2.0	30(40.00)	27(60.00)		
Distant lymph node metastasis			9.023	0.003
Yes	24(32.00)	27(60.00)		
No	51(68.00)	18(40.00)		
Surgical method			7.928	0.019
Total cut	54(72.00)	22(48.89)		
Subtotal cut	17(22.67)	15(33.33)		
Lobectomy	4(5.33)	8(17.78)		

#### 2.4 影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的多因素分析

术后首次 131 碘清甲治疗结果为因变量(赋值:成功=0,失败=1),将表 2、表 3 中  $P<0.05$  的指标纳入多因素 Logistic 回归模型并赋值,131 碘首次治疗前 TSH 水平 ( $<30 \text{ mIU/L}=1, \geq 30 \text{ mIU/L}=0$ )、原发病灶直径 ( $\leq 2.0=0, >2.0=1$ )、淋巴结远处转移(有=1,无=0)、手术方式(全切=0,次全切=1,腺叶切除

=2),Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  均原值输入,进行多元线性回归分析。结果显示,131 碘首次治疗前低 TSH 水平、原发病灶直径较大、存在淋巴结远处转移、甲状腺腺叶切除手术方式、治疗前高血清 Tg 水平、高血清 TgAb 水平、高血清 VEGF 水平、高血清 MIP-1 $\alpha$  水平是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的多因素分析

Table 4 Multifactor analysis of the success rate of the first 131 iodide remnant ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer after surgery

Factors	95%CI	$\beta$	SE	OR	Wald $\chi^2$	P
First 131 iodine before treatment TSH level	1.378~2.789	1.847	0.799	1.578	5.892	0.012
Primary lesion diameter	1.075~1.890	1.352	0.630	1.259	4.604	0.032
Distant lymph node metastasis	1.285~3.452	2.988	1.103	2.849	7.338	0.007
Surgical method	1.006~2.410	1.598	1.074	1.050	7.786	0.005
Tg	1.143~2.434	1.834	0.892	1.245	6.324	0.010
TgAb	1.170~2.589	1.483	0.676	1.406	4.806	0.028
VEGF	1.699~2.471	2.089	0.879	1.876	6.473	0.020
MIP-1 $\alpha$	1.050~2.731	1.654	0.684	1.191	5.842	0.016

### 3 讨论

甲状腺切除术是目前临床治疗分化型甲状腺癌的主要方法,甲状腺切除术后由于仍有 1%~2%的甲状腺癌组织残留,故患者在术后通常采取 131 碘清甲治疗<sup>[9]</sup>。甲状腺切除手术+131 碘清除甲状腺残余组织(简称清甲)为目前临床治疗分化型甲状腺癌最为常用的治疗方案<sup>[10]</sup>。131 碘衰变时释放的  $\beta$  射线可使分化型甲状腺癌细胞变性、坏死,从而达到清除残余病灶的治疗目的<sup>[11]</sup>。临床研究发现,虽然多数分化型甲状腺癌患者术后经 131 碘清甲治疗后预后良好,但仍然有少部分患者受各类因素影响,治疗效果不佳,存在转移或者复发风险<sup>[12]</sup>。因此,探讨影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗效果的因素,为患者采取最佳治疗方案以及下一步治疗、随诊方案的选择提供参考具有重要临床意义,对提高患者 131 碘清甲治疗

的临床有效率具有积极作用<sup>[13]</sup>。近年来,随着临床检验技术的不断进步发展,血清标志物检测因其具有快速、操作简单、检测精准等优势,被逐渐广泛应用于临床疾病的诊断以及预后判断中。

本研究结果发现,甲状腺癌组血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显高于健康对照组。清甲治疗成功组治疗前血清 Tg、TgAb、VEGF、MIP-1 $\alpha$  水平均明显低于清甲治疗失败组。多元线性回归分析显示,治疗前高血清 Tg 水平、高血清 TgAb 水平、高血清 VEGF 水平、高血清 MIP-1 $\alpha$  水平是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素。分析原因是因为 Tg 是由甲状腺滤泡细胞合成并分泌的一种大分子糖蛋白,储存在甲状腺滤泡细胞内<sup>[14]</sup>。正常甲状腺组织以及分化型甲状腺癌细胞均具有合成并分泌 Tg 的功能,且血清 Tg 水平与分化型甲状腺癌患者术后残余肿瘤组织与残余甲状腺组织体积成正比,故 Tg 表达水平可能作为临床

监测肿瘤复发及转移和治疗疗效评估的标志物<sup>[15]</sup>。有学者认为,经综合治疗后,若患者体内无残留的分化型甲状腺癌组织以及残留的正常甲状腺组织,则 Tg 的理论值应接近于 0<sup>[16]</sup>。TgAb 是甲状腺疾病患者自身免疫过程中分泌的一种自体抗体,其表达水平与血清 Tg 水平呈正相关,亦可作为分化型甲状腺癌的肿瘤标志物,用于检测患者病情变化<sup>[17]</sup>。分化型甲状腺癌患者经手术治疗后,Tg 合成急剧减少,在机体免疫系统的反应下,抗原刺激减少,TgAb 水平逐渐降低<sup>[18]</sup>。因此分化型甲状腺癌患者术后血清 Tg、TgAb 水平越高,往往提示术后残留的分化型甲状腺癌组织或甲状腺组织较多,每单位体积甲状腺癌组织对碘摄入的浓度越低,因此对碘的敏感度越低,首次 131 碘清甲治疗效果越差。

趋化因子具有调控免疫炎症细胞渗出、趋化到感染部位、靶组织的作用,参与多种自身免疫性疾病的发生发展过程<sup>[19]</sup>。MIP-1 $\alpha$  是体内重要的一种趋化因子,能够特异性趋化中性粒细胞、淋巴细胞、单核巨噬细胞穿过血管内皮细胞向靶组织迁移,还能够刺激效应细胞分泌炎症因子介导炎症反应<sup>[20]</sup>。临床研究发现,MIP-1 $\alpha$  在多种自身免疫性疾病以及恶性肿瘤中呈现高表达<sup>[21]</sup>。甲状腺滤泡上皮能够分泌 MIP-1 $\alpha$ ,而 MIP-1 可以趋化单核细胞和活化巨噬细胞,从而促使 T 淋巴细胞以及单核细胞向病变部位聚集,调节白三烯等炎症因子的释放,介导甲状腺组织炎症反应,其释放大量的溶菌酶会使患者免疫功能严重受损,导致机体对抗肿瘤细胞的能力下降,从而致使分化型甲状腺癌组织细胞增多<sup>[22]</sup>。因此分化型甲状腺癌患者术后血清 MIP-1 $\alpha$  水平越高,提示释放出的溶菌酶增多,免疫功能受损严重,术后残留的分化型甲状腺癌组织细胞越多,每单位体积甲状腺癌组织对碘摄入的浓度越低,因此对碘的敏感度越低,首次 131 碘清甲治疗效果越差。VEGF 是一种特异性的促血管内皮细胞生长因子,在肿瘤组织血管形成以及肿瘤细胞的生长侵袭过程中发挥重要作用,为肿瘤对周围组织的侵袭、转移灶生长、转移提供最佳微环境,在包括分化型甲状腺癌在内的多种肿瘤组织中呈现高表达<sup>[23]</sup>。研究发现,分化型甲状腺癌组织中 VEGF 阳性表达率明显高于正常甲状腺组织,且其阳性表达率与肿瘤 TNM 分期、淋巴结转移率呈正相关<sup>[24]</sup>。张建阳等学者研究发现,甲状腺乳头状癌组织 VEGF 阳性表达者 131 碘清甲治疗敏感比例低于阴性表达者,提示 VEGF 可能参与 131 碘清甲治疗抵抗<sup>[25]</sup>。故分化型甲状腺癌患者术后血清 VEGF 水平越高,VEGF 对 131 碘清甲治疗抵抗作用越强,首次 131 碘清甲治疗效果越差。

此外,本研究结果发现,低 131 碘首次治疗前 TSH 水平、原发病灶直径较大、出现淋巴结远处转移、甲状腺腺叶切除手术方式亦是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素。TSH 具有促进甲状腺激素合成、调节甲状腺细胞的增殖的作用,而碘作为甲状腺激素合成最不可或缺或原料之一,较高的 TSH 水平能够促进甲状腺癌患者术后残留癌灶组织以及甲状腺组织对 131 碘进行充分摄取,进而促进首次 131 碘清甲的治疗效果<sup>[26]</sup>。研究表明,术后血清 TSH 水平 > 30 mIU/L 的甲状腺癌患者摄取 131 碘的能力更强,可获得更好的治疗效果<sup>[27]</sup>。甲状腺癌切除术包括腺叶切除、次全切以及全切,手术切除甲状腺面积越广泛,提示残留的甲状腺组

织或病灶体积越小,Tg 与 TgAb 分泌量越少,垂体分泌的 TSH 水平相对较高,从而有利于提高残余甲状腺组织对 131 碘的摄取能力,单位组织摄取的 131 碘的剂量越多,故患者术后首次 131 碘清甲治疗效果越好<sup>[28]</sup>。原发病灶直径、合并淋巴结转移亦是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的危险因素,研究发现,原发病灶直径越大,患者往往预后相对越差,且相同治疗剂量下对碘的敏感度会降低,导致 131 碘的摄取量降低,首次 131 碘清甲治疗效果越差<sup>[29]</sup>。而出现淋巴结出现远处转移的甲状腺癌患者转移灶易竞争性摄取 131 碘,导致残余甲状腺组织对 131 碘的摄取量降低,因此患者术后首次 131 碘清甲治疗不佳<sup>[30]</sup>。

综上所述,131 碘首次治疗前低 TSH 水平、原发病灶直径较大、存在淋巴结远处转移、甲状腺次全切手术方式、治疗前高血清 Tg 水平、高血清 TgAb 水平、高血清 VEGF 水平、高血清 MIP-1 $\alpha$  水平是影响分化型甲状腺癌患者术后首次 131 碘清甲治疗成功率的独立危险因素。

#### 参考文献(References)

- [1] Giannoula E, Iakovou I, Verburg FA. Long term quality of life in differentiated thyroid cancer patients after thyroidectomy and high doses of 131I with or without suppressive treatment [J]. *Hell J Nucl Med*, 2018, 21(1): 69-73
- [2] 王冰, 郝洪庆, 万政, 等. 单中心 9662 例甲状腺癌流行病学特征及临床病理特征分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2021, 15(4): 342-347
- [3] 王源波, 贾茜, 鲁雪妮, 等. 中高危分化型甲状腺癌患者 131 碘治疗前刺激性甲状腺球蛋白与治疗后期临床转归的相关性[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(3): 437-441
- [4] Zhong Y, He J, Zhang C, et al. Treatment of Differentiated Thyroid Cancer and Recurrent Laryngeal Nerve Function with 131 Iodine Based on Positron Emission Tomography/Computed Tomography Image Segmentation Algorithm [J]. *World Neurosurg*, 2021, 149(5): 428-435
- [5] Zhang W, Deng H, Pan M, et al. Influence of endogenous TgAb upon serum Tg measurement results and Tg positive rate in patients with differentiated thyroid carcinoma [J]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 2013, 30(4): 803-807
- [6] 李小峰, 孙新宇, 郝光军, 等. 腹腔内贝伐珠单抗辅助卵巢癌术后化疗对患者血清 AFP、VEGF、TGF- $\beta$ 1、MIF 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(2): 379-382
- [7] 海江, 张海莲, 杨慧, 等. 乳腺癌 MRI IVIM-DWI 参数与 MIP-1 $\alpha$ 、PDGF 表达相关性及其临床诊断价值研究 [J]. *医疗卫生装备*, 2022, 43(1): 67-71
- [8] 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
- [9] 蒲岚, 朱红梅, 林雪皎, 等. 分化型甲状腺癌患者术后行碘 131 治疗效果观察[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(3): 142-143
- [10] 孔紫巍. 分化型甲状腺癌碘 131 治疗后的外周血细胞改变 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(5): 476-479
- [11] 林岩松. 分化型甲状腺癌的碘-131 治疗现状和进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(1): 62-68
- [12] Jin P, Feng H, Ouyang W, et al. Radiation dose rates of differentiated thyroid cancer patients after 131I therapy[J]. *Radiat Environ Biophys*,

- 2018, 57(2): 169-177
- [13] Verburg FA, Mäder U, Giovannella L, et al. Low or Undetectable Basal Thyroglobulin Levels Obviate the Need for Neck Ultrasound in Differentiated Thyroid Cancer Patients After Total Thyroidectomy and 131I Ablation[J]. *Thyroid*, 2018, 28(6): 722-728
- [14] 李从心, 侯敏, 任超, 等. 中低危分化型甲状腺癌经 131I 治疗后短期 Tg 转阴情况的动态监测[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(3): 351-355
- [15] 梁丽媚, 刘绍明, 袁建均, 等. 甲状腺癌患者超声血管化指数与肿瘤标志物和血管新生指标水平的相关性 [J]. *临床超声医学杂志*, 2020, 22(9): 660-663
- [16] 戚新春, 朱洁. 超声检查与 SPECT/CT 显像在分化型甲状腺癌术后残留甲状腺组织诊断中的应用价值比较 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(6): 709-712
- [17] 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(6): 1340-1342
- [18] 南楠, 鲜于志群, 赵明, 等. 甲状腺球蛋白抗体与分化型甲状腺癌 131I 治疗效果的关系研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2021, 45(9): 545-551
- [19] 陈东平, 罗茜, 黄佩, 等. 趋化因子 CCL3、CCL4 在儿童免疫性血小板减少症中的表达及临床意义 [J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40(2): 95-100
- [20] 杨雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 血清 TTF-1、MIP-1 $\alpha$  水平与甲状腺乳头状微小癌的关系研究[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(5): 735-738
- [21] 武鸿文, 梅艳, 王乔, 等. 血清 MIP-1 $\alpha$ 、S-TK1 对于甲状腺癌术后放射性 131I 治疗效果评估的临床价值[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(11): 1088-1095
- [22] 范勇. MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、RANTES 与自身免疫性疾病的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(15): 2247-2249
- [23] 方芳, 韩路, 方开峰. 超声参数联合血清 VEGF、IL-17、sIL-2R 对甲状腺癌的诊断效能及与病理特征的关联 [J]. *中国临床研究*, 2020, 33(8): 5
- [24] 刘平贤, 张浩, 王征, 等. ABCG2、VEGF 及 miRNA-23a 与乳腺癌术后同侧锁骨上淋巴结转移的关系 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(11): 1900-1904
- [25] 张建阳, 冉程, 席永昌, 等. 甲状腺乳头状癌肺转移患者 131I 治疗效果及与乏氧诱导因子-1 $\alpha$  和血管内皮生长因子表达的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(11): 1098-1101
- [26] 梁昌平, 徐颖, 何涛. 131I 治疗前不同撤药时间对分化型甲状腺癌患者甲状腺激素、血脂、心血管相关因素的影响及其临床分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29(3): 408-412, 437
- [27] 王永宁, 刘姗姗, 刘玉林, 等. 131I 去除分化型甲状腺癌术后残余组织的临床疗效及其影响因素 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(4): 578-582
- [28] Doi SA, Woodhouse NJ, Thalib L, et al. Ablation of the thyroid remnant and I-131 dose in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis revisited[J]. *Clin Med Res*, 2007, 5(2): 87-90
- [29] Iwano S, Ito S, Kamiya S, et al. Unexpected radioactive iodine accumulation on whole-body scan after I-131 ablation therapy for differentiated thyroid cancer[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2020, 82(2): 205-215
- [30] 周倩, 王瑞华, 刘保平, 等. 高危分化型甲状腺癌手术及 131I 治疗后疗效分类及影响因素分析 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(11): 664-669

(上接第 339 页)

- [23] Zhang M, Zhao Y, Zhang H, et al. Molecular characterization of Coxsackievirus A16 strains isolated from children with severe hand, foot, and mouth disease in Yunnan, Southwest China, during 2009-2015[J]. *J Med Virol*, 2019, 91(1): 155-160
- [24] Li Q, Wang Y, Xue W, et al. Immunomodulatory effects of platelets on the severity of hand, foot, and mouth disease infected with enterovirus 71[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(4): 814-822
- [25] Liu XM, Cui ZZ, Jing SJ, et al. Levels of lymphocyte subsets, immunoglobulins, and complement C3 and C4 in children with hand-foot-mouth disease [J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2019, 21(12): 1203-1207
- [26] Xu N, Yang J, Zheng B, et al. The Pyrimidine Analog FNC Potently Inhibits the Replication of Multiple Enteroviruses [J]. *J Virol*, 2020, 94(9): 345-348
- [27] Jin J, Wang W, Ai S, et al. Enterovirus 71 Represses Interleukin Enhancer-Binding Factor 2 Production and Nucleus Translocation to Antagonize ILF2 Antiviral Effects[J]. *Viruses*, 2019, 12(1): 223-227
- [28] Liou A T, Liao C C, Chou S F, et al. Hypoxia and therapeutic treatment of EV-A71 with an immune modulator TLR7 agonist in a new immunocompetent mouse model [J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 93-99
- [29] Messacar K, Spence-Davison E, Osborne C, et al. Clinical characteristics of enterovirus A71 neurological disease during an outbreak in children in Colorado, USA, in 2018: an observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(2): 230-239
- [30] Phan Q T, Phung L K, Truong K H, et al. Assessing the efficacy and safety of magnesium sulfate for management of autonomic nervous system dysregulation in Vietnamese children with severe hand foot and mouth disease[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 737
- [31] Stelzer-Braid S, Wynn M, Chatoor R, et al. Next generation sequencing of human enterovirus strains from an outbreak of enterovirus A71 shows applicability to outbreak investigations [J]. *J Clin Virol*, 2020, 122(9): 104216