

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.02.015

文章编号: 1005-8982(2016)02-0068-04

临床论著

## <sup>131</sup>I 联合促甲状腺激素抑制治疗对分化型 甲状腺癌血生化及骨密度的影响

唐丽芬<sup>1</sup>, 邵小南<sup>2</sup>

(1. 江苏省常州市前黄人民医院 内科, 江苏 常州 213172; 2. 苏州大学附属第三医院  
核医学科, 江苏 常州 213003)

**摘要:目的** 观察术后 <sup>131</sup>I 联合促甲状腺激素(TSH)抑制治疗的分化型甲状腺癌(DTC)患者,研究 TSH 抑制治疗对血生化及骨密度(BMD)的影响。**方法** 选择 DTC 术后患者 44 例,均在术后使用 <sup>131</sup>I 清除残余甲状腺,“清甲”治疗后及时给予甲状腺素片行 TSH 抑制治疗,TSH 抑制至 <0.1 mU/L。“清甲”治疗 6 个月左右,进行“清甲”是否成功的“评估”或“清灶”治疗。患者 2 次入院均空腹测定血生化全套,包括谷丙转氨酶(GPT)、谷草转氨酶(GOT)、碱性磷酸酶(AKP)、血糖(GLU)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、钙(Ca)、磷(P)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、降钙素(CT)、骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)、25 羟维生素 D3(VD3);2 次入院均测定腰椎(L<sub>1-4</sub>)、左股骨颈(Neck)、左大转子(Troch)、左沃氏三角区(Ward's)的 BMD(g/cm<sup>2</sup>)。2 次入院数据的差值以  $\Delta$  表示,如  $\Delta$ GPT=GPT<sub>1</sub>-GPT<sub>2</sub>。**结果** ①年龄和 Ward<sub>1</sub> 呈负相关,而且年龄和 Neck<sub>2</sub>、Ward<sub>2</sub> 负相关更明显,多元回归方程也有一致结果(Ward<sub>2</sub>=1.001-0.008);年龄与  $\Delta$ Ward 呈正相关。②术后时间间隔平均 60.5 d,与  $\Delta$ BGP 呈负相关,与 4 个部位 BMD 无显著相关性。③TSH 抑制时间与 BGP<sub>2</sub> 呈负相关,与 Neck<sub>2</sub> 呈正相关。**结论** 短期内(6 个月左右)<sup>131</sup>I 联合 TSH 抑制治疗对 BMD 的影响较小,仅表现为年龄和 Ward 呈负相关,且越是高龄患者治疗后 Ward 更低、 $\Delta$ Ward 越大;术后时间间隔及 TSH 抑制时间对 BMD 的影响不显著。

**关键词:** <sup>131</sup>I; TSH 抑制治疗;分化型甲状腺癌;血生化;骨密度

**中图分类号:** R817.5

**文献标识码:** A

### Effect of combined <sup>131</sup>I and TSH suppressive therapy on bone mineral density and blood biochemical indexes in patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery

Li-fen Tang<sup>1</sup>, Xiao-nan Shao<sup>2</sup>

(1. Department of Internal Medicine, People's Hospital of Qianhuang, Changzhou, Jiangsu 213172, China; 2. Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of thyroid-stimulating hormone (TSH) suppressive therapy on bone mineral density (BMD) and blood biochemical indexes in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) who had received <sup>131</sup>I after surgery. **Methods** This study recruited 44 patients with DTC who had received <sup>131</sup>I ablation therapy and were taking LT4 after surgery (TSH < 0.1 mU/L). After 6 month of ablation therapy, these patients would be hospitalized again to assess whether therapy was successful or the removal of metastases was needed. The patients' blood biochemical indexes were analyzed when they were hospitalized at the first time and the second time. Those blood biochemical indexes included GPT, GOT, AKP, GLU, BUN,

收稿日期:2015-10-14

[通信作者] 邵小南, E-mail: scorey@sina.com

Cr, Ca, P, TC, TG, HDL, LDL, CT, BGP and PTH. Besides, the indexes including the BMD of L1-L4, Neck, greater Troch and Ward's triangle were analyzed. The differences in the values were expressed as  $\Delta$ . For example,  $\Delta\text{GPT} = \text{GPT}_1 - \text{GPT}_2$ . **Results** A negative correlation was found between age and Ward<sub>1</sub>, and the negative correlations of age with Neck<sub>2</sub> and Ward<sub>2</sub> were more obvious. The multiple regression equation also supported those results (Ward<sub>2</sub> = 1.001 - 0.008 year). Age was positively correlated to  $\Delta\text{Ward}$ . The postoperative time interval (at average of 60.5 days) was negatively correlated to  $\Delta\text{BGP}$  and had no significant correlation with BMD of any part. The TSH suppression time was negatively correlated to BGP<sub>2</sub> and positively correlated to Neck<sub>2</sub>. **Conclusions** The combination of <sup>131</sup>I and TSH suppressive therapy has little influence on BMD in a duration of 6 months. Age is negatively correlated to Ward. The older the patients, the lower the Ward and the larger the  $\Delta\text{Ward}$ . Neither postoperative time interval nor TSH suppression time has significant effect on BMD.

**Keywords:** <sup>131</sup>I; TSH suppressive therapy; DTC; blood biochemical index; BMD

分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)是一个越来越普遍的且主要影响女性的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。由于分化型甲状腺癌预后良好,90%的患者能存活 15 年以上,因此,患者可以接受长期的左旋甲状腺素(levothyroxine, LT<sub>4</sub>)抑制治疗<sup>[2]</sup>。甲状腺激素对加速骨代谢和骨量丢失有重要作用<sup>[3]</sup>。甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)和加速骨转换之间有明确的关系,它会减少骨质密度,导致骨质疏松症,并增加骨折率<sup>[4-5]</sup>。然而,尚无决定性的证据表明亚临床甲亢会影响骨骼完整性,且是骨质疏松症的危险因子。造成争议结果的原因包括所选患者的异质性(不同人种、性别、年龄、月经状况等)、不同的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)抑制水平及抑制时间、不同的骨密度(bone mineral density, BMD)测定方法等<sup>[6]</sup>。文献报道 TSH 抑制治疗对中国人骨密度的影响研究较少,本文对术后 <sup>131</sup>I 联合 TSH 抑制治疗的 DTC 患者进行分析,研究 TSH 抑制治疗对血生化及骨密度的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

DTC 术后患者 44 例,年龄 24 ~ 75 岁,其中男 12 例,绝经前女 21 例,绝经后女 11 例,3 组年龄(41.7 ± 13.6)vs(40.3 ± 7.4)vs(58.4 ± 5.6)岁。患者均在术后使用 <sup>131</sup>I 清除残余甲状腺(以下简称清甲),术后至“清甲”时间间隔(60.5 ± 46.0)d。“清甲”治疗后及时给予甲状腺素片行 TSH 抑制治疗,TSH 抑制至 <0.1 mU/L。“清甲”治疗 6 个月左右进行“清甲”是否成功的“评估”或“清灶”治疗,两次治疗间的抑制时间(143.2 ± 25.9)d。两次 <sup>131</sup>I 治疗前均停用甲状腺素片,使 TSH>30 mU/L。研究对象均无肝、肾、

骨关节疾病或其他内分泌疾病,未服用避孕药、雌激素或其他可能影响骨密度的药物。

### 1.2 研究方法

患者两次入院均空腹测定血生化全套,包括谷丙转氨酶(GPT)、谷草转氨酶(GOT)、碱性磷酸酶(AKP)、血糖(GLU)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、钙(Ca)、磷(P)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、降钙素(CT)、骨钙素(BGP)、甲状旁腺激素(PTH)、25 羟维生素 D3(VD3);两次入院均采用美国 HOLOGIC 双能 X 线骨密度仪(Discovery-Wi)测定腰椎(L<sub>1-4</sub>)、左股骨颈(Neck)、左大转子(Troch)、左沃氏三角区(Ward's)的骨密度(g/cm<sup>2</sup>)。两次入院数据的差值以  $\Delta$  表示,如  $\Delta\text{GPT} = \text{GPT}_1 - \text{GPT}_2$ 。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同数据间的关系用相关分析或多元回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与血生化及骨密度相关分析,见表 1。

年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与  $\Delta$  血生化及  $\Delta$  骨密度相关分析,见表 2。

年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与  $\Delta$  血生化及骨密度回归分析,结果如下:①年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与各项  $\Delta$  血生化多元线性回归分析,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );②年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与  $\Delta$  骨密度多元线性回归分析,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );③年龄、术后间隔

表 1 年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与血生化及骨密度相关分析结果

指标	年龄		术后间隔时间		抑制治疗时间	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
GPT <sub>1</sub>	-0.083	0.591	0.104	0.502	0.002	0.990
GOT <sub>1</sub>	0.024	0.875	-0.078	0.616	0.145	0.347
AKP <sub>1</sub>	-0.032	0.839	-0.186	0.226	-0.144	0.351
GLU <sub>1</sub>	0.273	0.073	-0.236	0.123	-0.051	0.743
BUN <sub>1</sub>	-0.147	0.341	0.332	0.028 <sup>†</sup>	0.082	0.599
Cr <sub>1</sub>	0.003	0.984	0.134	0.386	-0.252	0.099
Ca <sub>1</sub>	-0.195	0.204	-0.138	0.372	-0.165	0.283
P <sub>1</sub>	-0.205	0.183	-0.108	0.485	0.354	0.018 <sup>†</sup>
TC <sub>1</sub>	0.077	0.620	0.007	0.965	-0.153	0.321
TG <sub>1</sub>	-0.115	0.459	-0.098	0.525	-0.072	0.641
HDL <sub>1</sub>	0.127	0.410	0.030	0.848	-0.077	0.620
LDL <sub>1</sub>	0.348	0.021 <sup>†</sup>	0.017	0.911	0.010	0.949
CT <sub>1</sub>	-0.138	0.451	-0.060	0.745	0.037	0.842
BGP <sub>1</sub>	0.207	0.178	-0.284	0.061	-0.178	0.247
PTH <sub>1</sub>	0.243	0.122	-0.064	0.680	-0.105	0.497
VD <sub>3</sub> (1)	-0.088	0.569	0.183	0.234	0.044	0.775
GPT <sub>2</sub>	-0.165	0.285	0.030	0.847	-0.138	0.372
GOT <sub>2</sub>	-0.036	0.816	0.008	0.957	-0.191	0.214
AKP <sub>2</sub>	0.119	0.440	-0.089	0.564	-0.187	0.224
GLU <sub>2</sub>	0.153	0.320	-0.186	0.228	-0.259	0.089
BUN <sub>2</sub>	-0.137	0.374	0.042	0.788	0.037	0.813
Cr <sub>2</sub>	-0.166	0.282	0.115	0.457	-0.179	0.245
Ca <sub>2</sub>	-0.250	0.102	-0.166	0.282	-0.294	0.053
P <sub>2</sub>	-0.078	0.616	0.127	0.411	0.235	0.125
TC <sub>2</sub>	0.061	0.693	-0.041	0.790	-0.176	0.252
TG <sub>2</sub>	-0.103	0.507	-0.106	0.494	-0.130	0.399
HDL <sub>2</sub>	0.010	0.950	-0.119	0.442	-0.021	0.894
LDL <sub>2</sub>	0.275	0.071	0.093	0.549	0.116	0.453
CT <sub>2</sub>	0.200	0.493	-0.025	0.931	0.088	0.765
BGP <sub>2</sub>	0.314	0.038 <sup>†</sup>	0.024	0.879	-0.337	0.025 <sup>†</sup>
PTH <sub>2</sub>	0.152	0.324	-0.042	0.789	-0.121	0.453
VD <sub>3</sub> (2)	0.157	0.307	0.054	0.782	0.166	0.283
L <sub>1-4</sub> (1)	-0.257	0.137	0.075	0.669	0.042	0.812
Neck <sub>1</sub>	-0.291	0.090	0.073	0.676	0.241	0.163
Troch <sub>1</sub>	-0.268	0.120	0.240	0.164	-0.019	0.915
Ward <sub>1</sub>	-0.512	0.002 <sup>†</sup>	-0.150	0.389	0.068	0.698
L <sub>1-4</sub> (2)	-0.140	0.664	-0.206	0.521	0.129	0.690
Neck <sub>2</sub>	-0.660	0.020 <sup>†</sup>	-0.136	0.673	0.666	0.018 <sup>†</sup>
Troch <sub>2</sub>	-0.548	0.065	-0.274	0.389	0.454	0.138
Ward <sub>2</sub>	-0.816	0.001 <sup>†</sup>	-0.352	0.262	0.465	0.127

注: †P<0.05

时间、抑制治疗时间与 Ward<sub>2</sub> 多元线性回归分析 (L<sub>1-4</sub>、Neck、Troch 之间比较差异无统计学意义, 未列举): R<sub>2</sub>=0.670, F=5.426, P=0.025, 回归方程 Ward<sub>2</sub>=1.001~0.008。

表 2 年龄、术后间隔时间、抑制治疗时间与 Δ 血生化及 Δ 骨密度相关分析结果

指标	年龄		术后间隔时间		抑制治疗时间	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Δ GPT	0.112	0.470	0.058	0.710	0.156	0.311
Δ GOT	0.051	0.743	-0.058	0.708	0.280	0.065
Δ AKP	-0.189	0.218	-0.181	0.240	-0.001	0.996
Δ GLU	0.255	0.095	-0.136	0.379	0.323	0.033 <sup>†</sup>
Δ BUN	-0.009	0.955	0.286	0.060	0.044	0.776
Δ Cr	0.170	0.271	0.043	0.781	-0.119	0.441
Δ Ca	0.088	0.571	0.047	0.762	0.190	0.216
Δ P	-0.147	0.340	-0.241	0.116	0.157	0.308
Δ TC	0.047	0.764	0.085	0.584	0.002	0.991
Δ TG	0.044	0.776	0.073	0.638	0.159	0.303
Δ HDL	0.126	0.414	0.209	0.173	-0.054	0.727
Δ LDL	0.052	0.739	-0.078	0.615	-0.108	0.484
Δ CT	-0.262	0.365	-0.060	0.839	0.068	0.817
Δ BGP	-0.103	0.507	-0.341	0.024 <sup>†</sup>	0.159	0.304
Δ PTH	0.102	0.508	-0.025	0.871	0.025	0.873
Δ VD <sub>3</sub>	-0.201	0.191	0.086	0.578	-0.111	0.471
Δ L <sub>1-4</sub>	-0.298	0.347	0.497	0.100	0.057	0.860
Δ Neck	0.290	0.361	-0.038	0.906	-0.360	0.251
Δ Troch	0.419	0.175	-0.017	0.958	-0.368	0.240
Δ Ward	0.739	0.006 <sup>†</sup>	0.098	0.762	-0.235	0.463

注: †P<0.05

### 3 讨论

本组资料年龄与 LDL<sub>1</sub> 呈正相关, 说明随着年龄的增加, LDL 升高, 与韦爱青等<sup>[6]</sup>的结果一致。有研究发现, 血清 BGP 随年龄的增长而升高, 反映骨转换的增加<sup>[7]</sup>, 本组资料显示年龄与 BGP<sub>2</sub> 呈正相关, 支持上述观点。众所周知, 年龄影响骨密度, 所以本组资料中年龄和 Ward<sub>1</sub> 呈负相关, 而且年龄和 Neck<sub>2</sub>、Ward<sub>2</sub> 的负相关性更明显, 多元回归方程也有一致结果 (Ward<sub>2</sub>=1.001~0.008)。可以认为, 年龄对 TSH 抑制治疗后的骨密度影响更大, 越是高龄患者治疗后的骨密度更低, 这也解释了结果中年龄与 Δ Ward 呈正相关。

文献报道<sup>[9]</sup>,术后早期(3个月以内)接受TSH抑制治疗的患者,较术后晚期(>12个月)骨量丢失明显,说明术后时间间隔是影响骨密度的因素之一。本组资料,术后时间间隔平均60.5d,与 $\Delta$ BGP呈负相关,与骨密度无显著相关性。可能原因为,虽然术后时间间隔较短(平均<3个月),但鉴于两次BMD测定的时间间隔较短(仅为6个月左右),所以BMD变化不明显,仅表现为对BGP的影响,且术后时间间隔越短, $\Delta$ BGP越大,骨转换变化越明显。术后时间间隔与BUN1呈正相关,可能与治疗前停药所致甲减状态有关。

关于TSH抑制时间对骨密度的影响,目前存在争议。有报道LT<sub>4</sub>抑制治疗1年内椎体BMD的变化比随后的几年都高<sup>[9]</sup>。Ribot等<sup>[10]</sup>也认为,即使LT<sub>4</sub>替代治疗,而非TSH抑制,在第1年内会导致骨量丢失。然而Reverter等<sup>[5]</sup>发现,30年以上的TSH抑制也不会导致骨矿物质丢失。本研究中的抑制时间与P<sub>1</sub>呈正相关,无临床意义。抑制时间与BGP<sub>2</sub>呈负相关,与Neck<sub>2</sub>呈正相关,说明抑制时间并不影响骨密度,支持Reverter等的结果。本研究显示,抑制时间与 $\Delta$ GLU呈正相关性,这种由抑制时间引起的血糖变化可能与治疗前停药所致甲减状态有关。

大部分学者认为,甲亢和加速骨转换之间有明确的关系,且对髌关节及前臂的皮质骨的影响远远超过脊柱骨小梁<sup>[4-5]</sup>。Kim等<sup>[8]</sup>发现,与其他继发性骨质疏松比,甲状腺全切除术和LT<sub>4</sub>治疗后骨质流失并不严重,术后早期接受抑制治疗者腰椎丢失0.9%,股骨颈丢失1.3%。本组资料通过各项参数相关性分析发现,仅年龄对Ward<sub>2</sub>有负面影响,可见短期内<sup>131</sup>I联合TSH抑制治疗对骨密度的影响较小。

本研究显示,短期内(6个月左右)<sup>131</sup>I联合TSH抑制治疗对骨密度的影响较小,仅表现为年龄和

Ward呈负相关,越是高龄患者治疗后Ward更低、 $\Delta$ Ward越大;术后时间间隔及TSH抑制时间对骨密度的影响不显著。

#### 参 考 文 献:

- [1] Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer[J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.
- [2] Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton[J]. *Clinical endocrinology*, 2004, 61(3): 285-298.
- [3] Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, et al. Bone mineral density in hyperthyroidism[J]. *Clinical Endocrinology*, 2004, 61(4): 466-472.
- [4] Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy and bone[J]. *Thyroid*, 1994, 4(3): 319-326.
- [5] Reverter JL, Holgado S, Alonso N, et al. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma[J]. *Endocrine-related cancer*, 2005, 12(4): 973-981.
- [6] 韦爱青. 年龄与血脂的关系及临床意义[J]. *医学理论与实践*, 2011, 24(22): 2688-2689.
- [7] 胡小军, 匡荣彬. 骨代谢标志物在老年骨质疏松症诊疗中的意义[J]. *中国组织工程研究*, 2015(7): 1013-1017.
- [8] Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin suppressing therapy on bone metabolism in patients with well differentiated thyroid carcinoma[J]. *Bone*, 2015, 71: 101-105.
- [9] Fujiyama K, Kiriyama T, Ito M, et al. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women[J]. *Thyroid*, 1995, 5(1):13-17.
- [10] Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM, et al. Bone mineral density and thyroid hormone therapy[J]. *Clin Endocrinol*, 1990, 33(2): 143-154.

(张西倩 编辑)