·经验交流·

分化型甲状腺癌术后促甲状腺激素抑制治疗对女性骨密度的影响

邱海江 方孙阳 罗钧刚

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤，已上升至女性恶性肿瘤第3位。90%以上甲状腺癌为分化型甲状腺癌（differentiated thyroid carcinoma，DTC）。甲状腺癌根治术后需要长期服用左旋甲状腺素片，通过负反馈调节，抑制促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）的生成，使患者的远期复发风险降低。TSH抑制治疗需通过外源性给予超过生理剂量的甲状腺激素，可以导致女性患者骨质代谢的改变，但是否对女性DTC患者的骨密度（bone mineral density，BMD）产生影响，目前尚无定论。本文分别从TSH抑制程度和抑制时间对女性DTC术后患者的BMD进行了相关研究，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年1月至2015年6月在绍兴市中心医院手术治疗的甲状腺癌患者。纳入标准：①女性；②行甲状腺癌手术；③术后病理诊断为DTC；④术后行口服左甲状腺素片抑制治疗；⑤术后检测甲状旁腺功能正常；⑥家庭、生活习惯及营养状况良好；⑦患者知情同意；⑧经过本院医院伦理委员会同意。排除标准：①出现淋巴结转移；②出现对侧再发或远处转移需再次手术；③不能耐受大剂量左甲状腺素抑制治疗引起的心血管系统症状；④治疗期间失访；⑤患者自行加服补钙类药物；⑥治疗期间出现影响骨质代谢的其他疾病；⑦没有按时复查甲状腺功能或检测骨密度；⑧治疗期间出现绝经。最终入组178例患者，年龄30～79岁，平均年龄（51.28±3.65）岁；绝经前患者75例、绝经后患者103例；单侧甲状腺腺叶切除98例、双侧甲状腺腺叶切除80例；病理示乳头状癌149例、滤泡状癌29例。根据DTC患者的复发危险度分层[1]，将患者分为低危组和中、高危组，两组基线资料比较见表1，两组比较，差异均无统计学意义（P均＞0.05）。

表1 入组患者基线资料情况比较

一般资料		低危组	中、高危组
年龄/岁		48.56 ± 3.68	53.76 ± 2.97
月经/例（%）	未绝经	41（54.67）	34（45.33）
	绝经	52（50.48）	51（49.52）
甲状腺切除术/例（%）	单侧	45（45.92）	53（54.08）
	双侧	38（47.50）	42（52.50）
乳头状甲状腺癌/例（%）		79（53.02）	70（46.98）
滤泡状甲状腺癌/例（%）		13（44.83）	16（55.17）

1.2 方法 单侧甲状腺切除术后患者常规给予左甲状腺素片75 μg/d，双侧甲状腺切除术后患者给予左甲状腺素片125 μg/d，每4～6周复查甲状腺功能，并根据患者甲状腺功能及时调整剂量，每次调整量为12.5～50 μg，直至TSH达标。低危患者TSH控制在0.1～0.5 mU/L，中、高危患者TSH＜0.1 mU/L。治疗期间动态复查患者甲状腺球蛋白、甲状腺及颈部淋巴结B超及肺部CT，同时观察患者TSH抑制治疗的不良反应，根据DTC患者的复发危险和TSH抑制治疗的不良反应风险及时调整抑制目标。另采用双能X射线骨密度仪（由美国GE公司生产）测定股骨颈、髋关节及正位腰椎2、腰椎4的BMD。检查时受检者平卧于检查床上，正确定位扫描范围，并将双手置于扫描范围外；检查脊柱前后位时（腰椎2～4）嘱受检者双膝呈90°直角抬起（有专用垫），以使脊柱与检查床密切接触；检查股骨近端时，嘱受检者双足内展（有专用支架）以使股骨颈充分显露，并使股骨小粗隆位于股骨后方。

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.022
基金项目：绍兴市柯桥区科技计划项目（2016KZ032）
作者单位：312030 浙江绍兴，绍兴市中心医院普外科

1.3　测量指标　当TSH达标后，术后第1、2年每3个月检测甲状腺功能，第3年开始每6个月检测甲状腺功能，明确患者是否一直处于TSH抑制状态。另分别于术前、术后1年、术后2年、术后3年分别测定股骨颈、髋关节及正位腰椎2、腰椎4的BMD。

1.4　统计学方法　所有数据应用SSPS 19.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组内多组均数间比较采用F检验，多重比较采用Dunnett-t检验，组间比较采用独立样本t检验。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　绝经前DTC患者TSH抑制治疗后不同时间点各检测部位BMD比较见表2

表2　绝经前DTC患者TSH抑制治疗后BMD的变化/g/cm²

组别		术前	术后1年	术后2年	术后3年
低危组	股骨颈	0.95 ± 0.16	0.93 ± 0.23	0.89 ± 0.12	0.80 ± 0.21#
	髋关节	1.04 ± 0.23	1.03 ± 0.10	0.97 ± 0.23	0.87 ± 0.19#
	腰椎2	1.27 ± 0.24	1.25 ± 0.20	1.20 ± 0.28	1.18 ± 0.32
	腰椎4	1.30 ± 0.12	1.27 ± 0.18	1.23 ± 0.12	1.20 ± 0.22
中、高危组	股骨颈	0.92 ± 0.23	0.88 ± 0.27	0.85 ± 0.08	0.65 ± 0.12*#
	髋关节	1.04 ± 0.18	0.99 ± 0.16	0.96 ± 0.12	0.83 ± 0.08#
	腰椎2	1.26 ± 0.18	1.24 ± 0.12	1.21 ± 0.05	1.11 ± 0.05
	腰椎4	1.30 ± 0.09	1.26 ± 0.25	1.21 ± 0.12	1.15 ± 0.08

注：*：与低危组比较，$P<0.05$；#：与术前比较，$P<0.05$。

由表2可见，绝经前女性低危组术后1年、2年各检测部位BMD及术后3年腰椎2、腰椎4的BMD与术前比较，差异均无统计学意义（t分别=1.69、1.72、1.85、1.89、1.96、1.98、1.85、1.94、2.05、2.12，P均>0.05），但术后3年股骨颈、髋关节BMD较术前明显减少，差异有统计学意义（t分别=2.76、2.86，P均<0.05）。中、高危组术后1年、2年各检测部位BMD及术后3年腰椎2、腰椎4的BMD与术前比较，差异亦均无统计学意义（t分别=1.65、1.54、1.87、1.94、2.02、2.09、1.85、1.94、2.11、2.09，P均>0.05），但术后3年髋关节、股骨颈BMD减少，有统计学差异（t分别=3.28、3.89，P均<0.05）。术后3年，中、高危组股骨颈BMD较低危组明显减少（t=2.35，$P<0.05$）。

2.2　绝经后女性DTC患者TSH抑制治疗后不同时间点各检测部位BMD比较见表3

表3　绝经后DTC患者TSH抑制治疗后BMD的变化/g/cm²

组别		术前	术后1年	术后2年	术后3年
低危组	股骨颈	0.90 ± 0.15	0.89 ± 0.35	0.86 ± 0.21	0.80 ± 0.22#
	髋关节	0.98 ± 0.12	0.96 ± 0.20	0.95 ± 0.23	0.85 ± 0.12#
	腰椎2	1.13 ± 0.09	1.08 ± 0.23	1.10 ± 0.21	1.01 ± 0.21#
	腰椎4	1.26 ± 0.06	1.25 ± 0.21	1.21 ± 0.12	1.13 ± 0.26#
中、高危组	股骨颈	0.91 ± 0.24	0.88 ± 0.21	0.81 ± 0.18#	0.67 ± 0.14*#
	髋关节	0.95 ± 0.21	0.95 ± 0.23	0.80 ± 0.26#	0.72 ± 0.18*#
	腰椎2	1.15 ± 0.21	1.07 ± 0.18	1.08 ± 0.21	1.01 ± 0.04#
	腰椎4	1.25 ± 0.18	1.23 ± 0.22	1.20 ± 0.21	1.09 ± 0.06#

注：*：与低危组比较，$P<0.05$；#：与术前比较，$P<0.05$。

由表3可见，绝经后低危组女性TSH抑制治疗后1年、2年各检测部位的BMD和术前比较，差异无统计学意义（t分别=1.72、1.77、1.85、1.12、2.15、1.96、2.08、2.11，P均>0.05），术后3年各检测部位BMD减少，差异有统计学意义（t分别=2.71、3.50、2.85、2.12，P均<0.05）。中、高危组女性术后1年各检测

部位BMD及术后2年腰椎2、腰椎4的BMD与术前比较，差异均无统计学意义（t分别=1.73、1.71、1.92、1.08、2.12、2.12，P均>0.05），但术后2年股骨颈、髋关节BMD及术后3年各检测部位BMD明显减少，差异有统计学意义（t分别=3.10、2.94、4.71、3.60、2.91、3.12，P均<0.05）。术后3年，中、高危组股骨颈、髋关节BMD较低危组明显减少（t分别=3.69、3.57，P均<0.05）。

3 讨论

DTC是最常见的内分泌肿瘤，大多进展缓慢，预后良好。主要治疗方式为手术治疗、[13] Ⅰ治疗和术后长期TSH抑制治疗[2]。TSH的主要生理作用是促进甲状腺激素的合成及刺激甲状腺滤泡上皮细胞的增生，同样也可以刺激甲状腺肿瘤组织的生长[3]，因此TSH抑制治疗可以抑制残留肿瘤组织的生长。已有研究表明，TSH抑制治疗是减少DTC术后病人肿瘤复发、转移及死亡率的有效措施。Mazzaferri等[4]通过对1 528例DTC术后病人进行随访研究发现，初始治疗后40年内肿瘤复发率约为35%，其中66.7%主要发生在初治后10年内。Mc Griff等[5]进一步研究显示，TSH抑制治疗使DTC术后病人死亡风险下降27%，显著提高DTC病人的生活质量及总生存率。

TSH抑制治疗的作用及疗效已得到公认，但TSH抑制治疗对机体的影响也越来越引起国内外学者的关注，长期L-T4治疗，TSH水平降低，可影响人体内环境，干扰破骨细胞和成骨细胞的动态平衡，导致骨量代谢的改变。Abe等[6]研究发现，成骨细胞与破骨细胞均可表达TSH受体，直接调控和影响骨重建过程，TSH受体过表达可显著抑制破骨细胞生成，而TSH受体的减少易导致骨质疏松。同时，分子机制研究发现，TSH可以通过弱化RANK-L的JNK/C-jun和核因子-κB信号通路及减少肿瘤坏死因子-α生成来抑制破骨细胞，TSH抑制治疗后，患者TSH处于低水平状态，减弱了对破骨细胞形成和存活的抑制作用，从而影响骨代谢。

TSH抑制治疗对绝经前女性DTC患者骨密度的影响尚无定论，且存在争议。有研究表明，女性DTC患者行TSH抑制治疗，术后出现骨质疏松的风险增加了4.3倍，进一步行年龄分层研究发现，随着年龄的增长，骨质疏松或骨折风险明显上升[7]。但Jodar等[8]研究却表明，绝经前妇女行TSH抑制治疗平均5.6年后，脊椎及股骨颈骨密度未见明显差异。本研究数据显示，在绝经前女性中，无论是低危患者还是中、高危组，腰椎2、腰椎4的术后1年、2年、3年BMD和术前相比较，差异均无统计学意义（P均>0.05）。股骨颈和髋关节的BMD在术后1、2年检测时与术前比较差异无统计学意义（P均>0.05），但在术后3年，两组股骨颈和髋关节的BMD明显减少（P<0.05），而且中、高危组比低危组减少更明显（P<0.05）。说明对于绝经前女性，无论低危还是中、高危患者，TSH抑制水平高低和抑制时间的长短不会引起腰椎2、腰椎4的BMD改变，但是股骨颈和髋关节的BMD的影响会随着TSH抑制水平和抑制时间而改变。因此对于绝经前中、高危女性DTC患者，仍需密切关注术后风险，定期监测患者的骨密度，适时采取干预。

有研究表明TSH抑制治疗对绝经后女性骨密度影响较为显著[9,10]。绝经后女性卵巢功能逐渐衰退，雌激素分泌明显减少，骨吸收显著增加，骨代谢失调，骨量明显减少，骨质破坏增加；而另一面，L-T4疗法可加重绝经后女性骨量丢失[11]。Kim等[11]通过对126名DTC患者随访研究发现，绝经期女性DTC术后TSH抑制治疗可增加骨量流失，尤其在腰椎和股骨颈更为明显；研究同时发现，钙和维生素D的补充对于预防DTC患者在TSH抑制治疗中的骨丢失是有效的。本次研究数据显示，和术前比较，绝经后低危组女性患者术后3年各检测部位BMD明显减少（P<0.05），中、高危组女性术后2年股骨颈、髋关节BMD就明显减少（P<0.05），术后3年各检测部位BMD明显减少（P<0.05）。而且术后3年，中、高危组股骨颈、髋关节BMD较低危组明显减少（P<0.05）。结果提示TSH抑制治疗对绝经后中、高危女性股骨颈、髋关节的BMD影响尤为显著，第2年就出现BMD的减少，可导致股骨颈骨质疏松，髋关节骨量减少。对于绝经后低危患者，TSH抑制治疗3年后应接受抗骨质疏松的初级预防。对于中、高危患者，需常规接受抗骨质疏松的预防及及治疗，减少TSH抑制治疗中的骨量流失。

随着TSH抑制水平与时间的相互作用，对骨密度的远期影响不容忽视。在临床工作中需结合我国DTC病人双风险评估的分层标准及TSH抑制治疗的个体化目标[11]，进行合理治疗及预防措施，既降低DTC复发、转移和死亡风险，又减少不良反应，提高DTC病人的生存率和生活质量。

参考文献

1 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会.甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[S].中国肿瘤临床,2012,39(17):1249-1272.

2 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al.The diagnosis of osteoporosis[J].J Bone Miner Res, 1994, 9(8):1137-1141.

3 Brabant G.Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(4): 1167-1169.

4 Mazzaferri EL,Kloos RT.Current approaches to primary-therapy for papillary and follicular thyroid cancer[J]. J Clin Endocrinol Metab,2001,86(4):1447-1463.

5 Mc Griff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al.Effects of thyroidhormone suppression therapy on adverse clinical outcomesin thyroid cancer[J].Ann Med,2002,34(7-8):554-564.

6 Abe E, Marians RC, Yu W, et al.TSH is a negative regulator of skelet al remodeling[J].Cell,2003, 115(2):151-162.

7 Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al.Thyrotropin suppression increasesthe risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low-and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma[J].Thyroid, 2015, 25(3):300-307.

8 Jodar E, Begona LM, Garcia L, et al.Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid canceron levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass[J].Osteoporos Int, 1998, 8(4):311-316.

9 Baqi L,Payer J,Killinger Z,et al.The level of TSH appeared favourable in maintaing bone mineral density in postmenopausal women[J].Endocr Regul,2010,44(1): 9-15.

10 邱海江,方孙阳,罗钧刚,等.分化型甲状腺癌术后TSH抑制治疗对骨密度的影响[J].浙江医学,2018,40(12):1320-1323.

11 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.

（收稿日期　2018-01-26）
（本文编辑　蔡华波）

·经验交流·

腹膜外负压吸引预防切口感染121例临床分析

张竞

腹膜外负压吸引是利用负压原理充分引流腹膜外创面渗血、渗液及脓性分泌物,减少渗液积聚,使创面清洁,从而达到预防创口感染。目前被广泛应用于慢性创面,尤其是溃烂及创口感染等[1],也有报道用于腹部切口脂肪液化的防治[2]。但极少有报道用于预防切口感染。本次研究通过放置腹膜外负压吸引来预防阑尾穿孔切口感染,效果满意。

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.01.023

作者单位:321200　浙江金华,浙江大学医学院附属邵逸夫医院武义分院普外一科

1　资料和方法

1.1　一般资料　选择2008年1月至2017年11月浙江大学邵逸夫医院武义分院收治121例阑尾穿孔患者,术前均诊断急性弥漫性腹膜炎,阑尾炎伴穿孔。其中男性87例、女性34例;年龄20~85岁,平均(48.53±5.45)岁;合并症:肠梗阻6例、心血管疾病病史18例、慢性支气管炎11例、糖尿病13例、高血压18例、中重度肥胖患者16例。79例患者出现右下腹部疼痛,21例患者疼痛从剑突下转移至右下腹部,21例患者疼痛从脐周转移至右下腹部,均无放