

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.13.019

甲状腺全切除术联合同位素治疗乳头状甲状腺癌对患者 MMP-2、MMP-9 和 PTEN 的影响

张铁泉, 邓清[△], 乐问津, 鲁号峰, 黄强, 李宓
(湖北省荆州市第一人民医院肝胆外科 434000)

摘要:目的 探讨应用甲状腺全切除术联合同位素治疗乳头状甲状腺癌对患者基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)的影响。**方法** 选择 2014 年 4 月至 2015 年 2 月收治的 45 例乳头状甲状腺癌患者的临床资料,观察患者治疗后的疗效、并发症发生情况及术后随访情况,同时对分析患者治疗前后 MMP-2、MMP-9 表达水平及血清 P53、PTEN 及缺氧诱导因子(HIF)-1 α 水平。**结果** 45 例患者均顺利完成手术,术中及住院期间无患者死亡,其治疗总有效率为 95.55%;6 例患者出现并发症,其发生率为 13.33%;2 例患者肿瘤复发,其发生率为 4.44%。患者治疗后 MMP-2、MMP-9 表达水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗后血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平较治疗前明显改善,患者治疗后血清 P53 及 HIF-1 α 水平明显低于治疗前,而 PTEN 水平明显高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 乳头状甲状腺癌患者应用甲状腺全切除术联合同位素进行治疗,疗效显著,对患者的 MMP-2 与 MMP-9 表达水平及血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平均有明显的改善作用,且安全性较高。

关键词:乳头状甲状腺癌; 甲状腺全切除术; 同位素; 基质金属蛋白酶; 第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因; 缺氧诱导因子-1 α

中图分类号:R739.91;R653 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)13-1930-04

Effects of total thyroidectomy combined with isotope therapy on MMP-2, MMP-9 and PTEN in patients with papillary thyroid carcinoma

ZHANG Tiequan, DENG Qing[△], LE Wenjin, LU Hao Feng, HUANG Qiang, LI Mi
(Department of Liver and Gall Surgical, the First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate the Effects of total thyroidectomy combined with isotope therapy on matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and homologous loss of phosphatase on chromosome 10 in patients with papillary thyroid carcinoma-phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome ten (PTEN) in patients with papillary thyroid carcinoma. **Methods** The clinical data of 45 patients with papillary thyroid carcinoma admitted from April 2014 to February 2015 were selected. The expression of MMP-2 and MMP-9 and the levels of serum P53, PTEN and HIF-1 α were measured before and after treatment. The levels of MMP-2 and MMP-9 were measured before and after treatment. **Results** A total of 45 patients were successfully completed surgery, intraoperative and hospital stay without patients died, the total effective rate of 95.55%; 6 patients with complications, the incidence was 13.33%; 2 patients with tumor recurrence, the incidence was 4.44%. The expression of MMP-2 and MMP-9 in patients treated with treatment was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). The levels of P53, PTEN and HIF-1 α in the patients were significantly improved compared with those before treatment. The levels of serum P53 and HIF-1 α were significantly lower than those before treatment, while the level of PTEN was significantly higher than that before treatment statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For papillary thyroid cancer patients, thyroidectomy combined with isotope has better effect, which could improve the expression of MMP-2 and MMP-9 in serum, as well as the levels of serum P53, PTEN and HIF-1 α and it has higher security.

Key words: papillary thyroid carcinoma; total thyroidectomy; isotope; therapeutic effect; PTEN; hypoxia duciblefactors-1 α

甲状腺癌是临床常见的内分泌肿瘤之一,近年来该病的发病率呈现逐年上升的趋势,其中常见的甲状腺癌类型就是乳头状甲状腺癌,有资料显示,乳头状甲状腺癌患者约占甲状腺癌的 80%^[1]。目前,治疗乳头状甲状腺癌的主要方法是采用手术结合甲状腺激素的模式进行治疗。临床研究资料显示:采用甲状腺全切除术对乳头状甲状腺癌患者进行手术治疗,术后联合同位素及甲状腺激素抑制治疗,疗效确切,但对于采用甲状腺全切除术联合同位素是否对患者血清基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因(PTEN)的影响却少有报道^[2-3]。本研究旨在探讨乳头状甲状腺癌应用甲状腺全切除术联合同位素治疗对患者 MMP-2、MMP-9 和 PTEN 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月至 2015 年 2 月本院收治的 45 例乳头状甲状腺癌患者为研究对象,所有患者治疗间隙与治疗后均需终生口服甲状腺激素(LT4),其中男 10 例,女 35 例(绝经前 13 例,绝经后 22 例);年龄 47~67 岁,平均(48.7±4.5)岁;体质量 60~81 kg,平均(63.8±4.6)kg;病程 1 个月至 8 年,平均(4.8±1.6)年;肿瘤平均直径为(1.9±0.8)cm。纳入标准:(1)所有患者均因在健康体检时发现自己发觉甲状腺肿块,且经术中快速的病理检查,病理检查结果均为乳头状甲状腺癌,并按照 1987 年国际抗癌协会(UICC)制定的乳头状甲状腺癌临床分期(TNM)标准^[4]进行分期;(2)所有患者及其家属均签署知情同意书,并同意参与本次研究,且均能坚持治疗及依从性也较好;(3)本研究通过本院相关伦理委员会的批准,所有病例均签署知情同意书。排除标准:(1)既往有甲状腺疾病病史;(2)有严重疾病史且需长期服药;(3)有精神病史或神经性病变患者;(4)已接受相关治疗并可能对观测指标造成影响;(5)有严重心、肝、肾损伤影响代谢。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均采用全身麻醉复合硬膜外阻滞麻醉,然后行外科手术,将峡部和双侧甲状腺全切除。所有患者术前及术后均采用甲状腺激素抑制治疗,服用左甲状腺素(优甲乐,德国默克公司生产,规格:25 μg×60 片,生产批号:20131201),每次 100~200 μg,每天 1 次,并嘱咐患者需终身服用,均在术后 1 个月内使用¹³¹I 将残余的甲状腺组织及乳头状甲状腺癌转移病灶进行清除。治疗过程中应密切观察患者的甲状腺激素水平,以此对优甲乐的剂量进行调整,直至甲状腺激素水平值降到 0.5 μU/mL 以下。

1.2.2 疗效判定 治疗 2 个月后,依据实体瘤疗效评价标准对两组患者疗效进行评价,显效为患者的甲状腺肿瘤病变消失或患者的甲状腺肿瘤病灶范围缩小≥50%;有效为患者的甲状腺肿瘤病灶缩小在 25%~50%,且未发现新的病灶;无效为患者的甲状腺肿瘤病灶无明显缩小或出现新的病灶。总有效率=显效率+有效率。

1.2.3 观察指标及检测方法 所有患者治疗前 1 d 及治疗 2 个月后采集静脉血 5 mL,加入乙二胺四乙酸三钾(EDTA-K₃)抗凝管中混匀,置于 5 000 r/min 的离心机上进行 10 min 的分离血清操作,最后上层血清置于 EP-pendorf 管中,放置于温度<80 ℃冰箱中冷冻待用。采用山西博达制药有限公司生产的酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒,严格按照试剂盒操作说明,采用酶联免疫吸附试验对患者血清中的 MMP-2、MMP-9 表达水平进行测定。采用美国 Biosite(博适)公司提供的 Triage R 诊断仪及湖南安塞生物有限责任公司提供的免疫试剂盒,严格按照试剂盒操作说明,采用荧光免疫法对血清 P53 抗体、PTEN 及缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)进行测定,所有操作均严格按照试剂盒操作说明进行。

1.3 统计学处理 所有统计数据均统一整理,采用 SPSS17.0 软件包进行分析,符合正态性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用配对 *t* 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析 45 例患者均顺利完成手术,术中及住院期间无患者死亡,其中显效 40 例,有效 3 例,无效 2 例,治疗总有效率为 95.55%。

2.2 患者治疗前后 MMP-2、MMP-9 水平比较 患者治疗后 MMP-2、MMP-9 水平均较治疗前明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 患者治疗前后 MMP-2、MMP-9 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

项目	<i>n</i>	MMP-2	MMP-9
治疗前	45	117.54±8.75	487.76±97.86
治疗后	45	56.94±7.67	192.92±43.01
<i>t</i>		34.937	18.503
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 患者治疗前后血清 P53、PTEN 及 HIF-1α 水平比较 经过对患者治疗前后的血清 P53、PTEN 及 HIF-1α 水平进行分析研究,结果显示:患者治疗后血清 P53、PTEN 及 HIF-1α 水平较治疗前均有明显改善,患者治疗后血清 P53 及 HIF-1α 水平明显低于治

疗前,而 PTEN 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 患者并发症发生情况 45 例患者中 6 例患者出现并发症,发生率为 13.33%,其中 2 例(4.44%)患者出现甲状旁腺损伤,1 例(2.22%)患者出现甲状腺功能低下,1 例(2.22%)患者出现手足麻木,2 例(4.44%)患者出现喉返神经损伤。

表 2 患者治疗前后血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

项目	n	P53	PTEN	HIF-1 α
治疗前	40	11.49 \pm 1.51	0.23 \pm 0.03	0.95 \pm 0.15
治疗后	40	5.12 \pm 0.58	0.82 \pm 0.16	0.52 \pm 0.09
t		3.555 2	4.415 5	11.713 3
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.5 随访情况 治疗 2 个月后,所有患者均接受为期 3 个月至 2 年的术后随访,无一例患者失访。随访结果显示:45 例患者中 2 例患者肿瘤复发,发生率为 4.44%,其中 1 例(2.22%)患者甲状腺肿瘤复发,1 例(2.22%)患者发生淋巴结转移。无患者出现肝功能损伤,无患者出现骨髓抑制及肺组织纤维化等。

3 讨 论

近年来,发生甲状腺癌的风险增加^[5]。在临床医学上将甲状腺癌分为分化型与未分化型两大类,其中最为常见的就是分化型甲状腺癌,分化型甲状腺癌中又以乳头状甲状腺癌最为常见^[6]。临床上治疗分化型甲状腺癌患者的方法主要是行甲状腺切除外科手术,术后结合甲状腺素及同位素进行辅助治疗。且有相关研究表明:发生甲状腺肿瘤的主要危险因素是甲状腺癌患者体内垂体分泌能够加速患者体内甲状腺激素的生长,因此抑制患者体内的甲状腺激素水平能抑制患者肿瘤因子的扩散及转移等,以此达到抑制患者体内肿瘤因子的生长、扩散及转移的目的^[7]。在患者行甲状腺切除术后采用¹³¹I 进行辅助治疗,¹³¹I 治疗的目的主要是清除术后残余的甲状腺癌细胞及已转移的病灶。且有相关资料显示:甲状腺全切除术联合同位素对分化型甲状腺癌患者进行治疗,其疗效确切^[8]。本次研究表明,甲状腺全切除术联合同位素治疗的患者其总有效率为 95.55%,整体生存率较高,与上述报道一致。

恶性肿瘤产生与发展的重要因素就是患者肿瘤表面细胞的基底膜和细胞外基质的破坏与降解。有学者提出,癌细胞的发生及发展分为 3 个步骤,即癌细胞接近患者细胞基底膜,其次是对局部蛋白进行分解,最后是癌细胞发展^[9]。MMPs 是与锌结合具有降解肿瘤细胞外基质活性的一类酶性物质,在肿瘤的扩散与转移中起着重要的作用。而 MMP-2 与 MMP-9

是最为重要的一部分,其中 MMP-2 可以对患者体内明胶 IV、V、VII、X 型胶原进行降解,而 MMP-9 是 MMPs 酶家族中分子结构最大的元素,它不仅能够破坏和降解肿瘤表面的基底膜和外基质,还能促进新生血管的生成,以此来促进肿瘤的扩散和转移^[10-11]。且有研究资料显示,MMP-2 与 MMP-9 在恶性肿瘤的产生及发展的过程中起着重要作用^[12]。因此对肿瘤患者治疗时,应密切关注患者的 MMP-2 与 MMP-9 表达水平^[13]。在本次研究中,治疗后所有患者的 MMP-2、MMP-9 表达水平较治疗前显著降低,因此说明甲状腺全切除术联合同位素对乳头状甲状腺癌患者进行治疗对患者的 MMP-2、MMP-9 表达具有较好的改善作用。有资料显示:肿瘤患者血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平与肿瘤的生长、侵袭、转移、繁殖等存在着密切关系,因此对肿瘤患者治疗时,应关注患者血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平的变化,这样更有利于掌握患者的病情^[14-15]。在本次研究中,对所有患者治疗前后的血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平进行比较分析,结果显示,所有患者治疗后血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平均较治疗前得到了明显改善,因此说明甲状腺全切除术联合同位素对乳头状甲状腺癌患者进行治疗,对患者的血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平具有较好的改善效果。本研究 45 例患者均接受为期 3 个月至 2 年的术后随访,无死亡病例,其中 6 例患者出现并发症,其发生率为 13.33%;2 例患者肿瘤复发,其发生率为 4.44%。本研究结果显示乳头状甲状腺癌患者使用甲状腺全切除术联合同位素进行治疗,可以有效改善患者存活期,同时还具有降低并发症及肿瘤复发发生率的作用,因此乳头状甲状腺癌患者使用甲状腺全切除术联合同位素进行治疗安全性较高。

本研究通过观察 45 例乳头状甲状腺癌患者治疗后的疗效、并发症发生情况、术后随访情况及治疗前后 MMP-2、MMP-9、P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平,证实了采用乳头状甲状腺癌患者应用甲状腺全切除术联合同位素进行治疗,疗效显著,对患者的 MMP-2 与 MMP-9 水平及血清 P53、PTEN 及 HIF-1 α 水平均有明显的改善作用,且安全性较高。

参考文献

[1] 王洪波,孙清阳,孙涛. 甲状腺全切除术治疗乳头状甲状腺癌 68 例临床分析[J]. 吉林医学,2010,31(28):4865-4867.
 [2] 伍植文,罗胜,赖立扬,等. 甲状腺全切除术联合同位素治疗乳头状甲状腺癌 38 例的疗效[J]. 实用临床医学,2012,13(11):37-39.
 [3] I LIADOU P K, EFFRAIMIDIS G, KONSTANTINOS M, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis(下转第 1935 页)

因此,动作电位波幅下降,可以作为以轴索为主的损伤的判断依据,远端潜伏期延长可以作为以脱髓鞘为主的损伤的判断依据。本次研究结果显示,胫神经 F 波最短潜伏期异常共 22 例(6.53%),F 波异常共 28 例(8.31%);运动传导无波形中腓总神经(7.26%)所占比例最高,运动传导速度或远端运动潜伏期中正中神经、尺神经、腓神经、胫神经异常比例高于波幅异常比例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该结果显示,DPN 电生理运动神经表现为腓总神经异常,动作电位波幅下降,F 波异常,远端潜伏期延长。本次研究显示,感觉传导无波形腓肠神经(27.09%)和腓浅神经(24.02%)所占比例较高,感觉神经波幅异常比例明显高于传导速度或远端感觉潜伏期异常比例,差异有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 患者电生理特征主要表现为以远端感觉神经轴索受损为主,下肢受累程度高于上肢,临床可对糖尿病患者的临床电生理特征进行检查,若出现远端感觉神经轴索受损,则及时治疗。

综上所述,DPN 患者电生理特征主要表现为以远端感觉神经轴索受损为主,下肢受累程度高于上肢,临床可根据这些特点,对 DPN 患者尽早诊断,尽早治疗。

参考文献

[1] 车春晖,魏笑凡,黄华品,等. 糖尿病周围神经病患者神经电生理与临床症状相关分析[J]. 中华全科医师杂志, 2016,15(5):366-370.

[2] 杜婷婷,吴光,朴虎男. 糖尿病周围神经病神经电生理检查研究进展[J]. 延边大学医学学报,2013,36(1):72-76.

[3] 赵朝晖,丁银姬. 糖尿病周围神经病及神经根病电生理检查的应用价值[J]. 河北医药,2010,32(4):413-415.

[4] 边红霞,霍晓东,岳森,等. 糖尿病周围神经病的神经电生理特点[J]. 实用医技杂志,2011,18(7):685-686.

[5] 郑培,安沂华,王晓东,等. 糖尿病周围神经病变神经电生理特点分析[J]. 解放军医学院学报,2013,34(6):590-592.

[6] 中华医学会神经病学分会肌电图和临床神经电生理学组. 肌电图规范化检测和临床应用共识(一)[J]. 中华神经科杂志,2008,41(4):279-283.

[7] 胡宪忠,姚军. 糖尿病周围神经病患者神经病理及临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(10):57-58.

[8] 杨丹鲍,海萍,黄山. 糖尿病周围神经病变患者的电生理检查结果及患病危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2016,24(6):540-542.

[9] 张淑敏,陈淑慧,窦萍. 糖尿病周围神经病变的临床神经电生理研究进展[J]. 山西医药杂志,2012,41(9):908-910.

[10] LUPACHYK S, WATCHO P, OBROSOV A A, et al. Endoplasmic reticulum stress contributes to prediabetic peripheral neuropathy [J]. Exp Neurol, 2013, 247 (3): 342-348.

(收稿日期:2018-02-14 修回日期:2018-05-10)

(上接第 1932 页)

is associated with invasive characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents [J]. Eur J Endocrinol,2015,173(6):827-833.

[4] 康厚香. 甲状腺全切除术联合同位素治疗乳头状甲状腺癌患者的临床疗效分析[J]. 医学美学美容(中旬刊), 2014(9):193-194.

[5] 苏磊,桑剑锋,姚永忠,等. 甲状腺全切除治疗原发性甲状腺功能亢进症合并甲状腺癌 24 例[J]. 实用医学杂志, 2012,28(4):616-617.

[6] TAN A, STEWART C J, GARRETT K L, et al. Novel BRAF and KRAS mutations in papillary thyroid carcinoma arising in struma ovarii[J]. Endocr Pathol, 2015, 26 (4):296-301.

[7] CHEN M J, SHEN M P, LI Y Y, et al. GC-MS-based metabolomic analysis of human papillary thyroid carcinoma tissue[J]. Int J Mol Med,2015,36(6):1607-1614.

[8] 随华,耿秀琴,周艳红. 长期小剂量甲疏咪唑与碘 131 治疗对复发甲状腺功能亢进患者骨密度、心脏功能以及生化指标的影响[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(3):282-284.

[9] KIM S K, WOO J W, LEE J H, et al. Chronic lymphocytic

thyroiditis and BRAF V600E in papillary thyroid carcinoma[J]. Endocr Relat Cancer,2016,23(1):27-34.

[10] 王光茂,原银萍,赵翠秀,等. 结肠癌组织 MMP-2 和 MMP-9 及 VEGF 表达临床意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2011,18(16):1267-1269.

[11] 陈俊香,蔡广研,卓莉,等. 基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 基因转染对肾小管上皮细胞 PTEN 表达的影响[J]. 南方医科大学学报,2013,33(5):635-641.

[12] 陈友权,于燕妮. 胃癌中 SDF-1、CXCR4、MMP-2 和 MMP-9 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012,28(2):135-139.

[13] HOWITT B E, CHANG S, ESZLINGER M, et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma[J]. Am J Clin Pathol, 2015,144(6):850-857.

[14] 李新军,付丽梅,付明霞,等. 联合检测乳腺癌组织中 PTEN、p53 和 EGFR 表达的临床病理意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2015,31(9):986-990.

[15] 霍根柱. 甲状腺乳头状癌的临床诊断与外科手术治疗分析[J]. 河南医学研究,2014,23(2):50-51.

(收稿日期:2017-10-26 修回日期:2018-01-23)