

预防性中央区淋巴结清扫对 cN₀ 甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者免疫功能及预后的影响

韩晓刚, 孟庆杰, 刘向华, 印玉龙, 赵昕辉, 张浩萌, 吕勇刚
西北大学附属医院·西安市第三医院甲乳外科, 陕西 西安 710018

【摘要】 目的 探讨预防性中央区淋巴结清扫对淋巴结阴性(cN₀)甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者免疫功能及预后的影响。方法 回顾性分析 2019 年 12 月至 2020 年 12 月西安市第三医院收治的 200 例 cN₀ 甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者的临床资料, 将 59 例实施患侧甲状腺腺叶+峡部切除手术治疗者纳入对照组, 141 例联合实施预防性中央区淋巴结清扫的手术治疗者纳入观察组。比较两组患者围术期基本情况(手术时间、术中出血量、住院时间)和术前、术后 1 个月的淋巴细胞免疫功能[辅助性 T 淋巴细胞(CD4)、杀伤性 T 淋巴细胞(CD8)]、甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)], 并比较两组患者术后 1 个月内的并发症情况以及两组随访 6 个月的无瘤生存期。**结果** 两组患者的手术时间、术中出血量和住院时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 术后 1 个月, 观察组患者的 CD4、CD8 淋巴细胞水平分别为(32.23±3.19)%、(24.42±3.11)%, 对照组分别为(38.44±3.26)%、(28.65±3.33)%, 观察组患者的 CD4、CD8 淋巴细胞水平较术前均明显降低, 且明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 术后 1 个月, 观察组患者的 TSH、FT3、FT4 水平分别为(11.16±3.11) IU/mL、(3.62±0.64) pmol/L、(14.53±3.51) pmol/L, 对照组分别为(13.34±3.32) IU/mL、(3.34±0.61) pmol/L、(13.42±3.03) pmol/L, 两组患者的 TSH 较术前均明显升高, 且观察组明显低于对照组, FT3、FT4 水平较术前均明显降低, 且观察组明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组患者术后并发症总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$); 随访 6 个月, 观察组平均无瘤生存期为 162 d, 与对照组的 152 d 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对 cN₀ 甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者实施预防性中央区淋巴结清扫, 能降低患者淋巴免疫功能, 使其甲状腺功能得到部分恢复, 具有较高的临床应用价值。

【关键词】 甲状腺微小乳头状癌; 桥本甲状腺炎; 预防性中央区淋巴结清扫; 淋巴结阴性; 免疫功能

【中图分类号】 R736.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)08—1001—04

Effect of prophylactic central lymph node dissection on the immune function and prognosis of patients with cN₀ thyroid micropapillary carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis. HAN Xiao-gang, MENG Qing-jie, LIU Xiang-hua, YIN Yu-long, ZHAO Xin-hui, ZHANG Hao-meng, LV Yong-gang. Department of Thyroid and Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an No.3 Hospital, Xi'an 710018, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the effect of prophylactic central lymph node dissection on the immune function and prognosis of patients with lymph node-negative (cN₀) thyroid micropapillary carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis. **Methods** The clinical data of 200 patients with cN₀ thyroid micropapillary carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis treated in Xi'an No.3 Hospital between December 2019 and December 2020 were retrospec-

基金项目: 陕西省西安市科技计划项目(编号: 2019115213YX007SF040)

通讯作者: 吕勇刚, E-mail: lvygwyt@163.com

症因子分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 422-424.

[9] 王红, 苗红玲. 七氟烷静吸复合麻醉与丙泊酚静脉麻醉对老年冠心病患者行腹腔镜手术围术期心脏血流动力学、心电图及术后认知功能的影响[J]. 中国全科医学, 2019, 22(S1): 145-148.

[10] YASUAKI S, NAOYUKI H, YUSUKE Y, et al. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury through unacylated ghrelin-induced activation of the JAK/STAT pathway [J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(4): 50.

[11] 杨天明, 赵路远, 黄鸿乔, 等. 氢吗啡酮用于全麻插管对老年人血流动力学和应激水平的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(6): 857-860.

[12] 周遊, 马长胜. 血清 cTnI、CK-MB 及超声心动图检测对老年急性心肌梗死患者诊断的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 531-533.

[13] 吴志林, 朱轶. 右美托咪定通过 Trx1/AMPK 通路减轻心肌缺血再灌注损伤中的氧化应激[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2020, 49(4): 32-35.

[14] 王娟, 宁凤华. 右美托咪定在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者非心脏手术麻醉诱导中应用价值的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 97-100.

[15] 张邵, 董文理, 龙超, 等. 氢吗啡酮预处理对大鼠视网膜缺血-再灌注损伤的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(2): 71-75.

[16] 王玉洁, 徐懋. 鞘内注射阿片类药物用于骨科手术后镇痛的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志, 2019, 35(3): 306-309.

[17] 梁娜, 王白云, 刘悻敏, 等. 氢吗啡酮对小儿扁桃腺切除术后全麻苏醒期谵妄的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(9): 556-559.

(收稿日期: 2021-09-03)

tively analyzed. Among them, 59 cases who underwent thyroid lobectomy and isthmus resection of the affected side were included in control group, and 114 cases who were treated with surgical treatment of prophylactic central lymph node dissection were selected as observation group. The perioperative basic status (surgical time, intraoperative blood loss, length of hospital stay), lymphocyte immune function [helper T lymphocyte (CD4), killer T lymphocyte (CD8)] and thyroid function [thyroid stimulating hormone (TSH), total triiodothyronine (TT3), total thyroxine (TT4)] before surgery and at 1 month after surgery were compared between the two groups. The complications within 1 month after surgery and tumor-free survival time at 6 months of follow-up in the two groups were compared. **Results** There were no significant differences in surgical time, intraoperative blood loss, and length of hospital stay between the two groups ($P>0.05$). At 1 month after surgery, the levels of lymphocytes CD4 and CD8 were (32.23±3.19) % and (24.42±3.11) % in observation group, and (38.44±3.26) % and (28.65±3.33) % in control group; and the levels of lymphocytes CD4 and CD8 in observation group were significantly decreased compared with those before surgery, which were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). At 1 month after surgery, the levels of TSH, FT3, and FT4 were (11.16±3.11) IU/mL, (3.62±0.64) pmol/L, and (14.53±3.51) pmol/L in observation group, and (13.34±3.32) IU/mL, (3.34±0.61) pmol/L, and (13.42±3.03) pmol/L in control group; the TSH level in both groups was significantly increased compared to those before surgery, and those of the observation group were significantly lower than those of the control group; and the levels of FT3 and FT4 were significantly reduced compared with those before surgery, while the levels of observation group were significantly higher than those of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of complications between the two groups ($P>0.05$). After 6 months of follow-up, the average tumor-free survival time of observation group was not statistically different from that of control group (162 d vs 152 d), $P>0.05$. **Conclusion** Prophylactic central lymph node dissection for patients with cN₀ thyroid micropapillary carcinoma complicated with Hashimoto's thyroiditis can reduce the lymphatic immune function and partially restore the thyroid function, which has high clinical application value.

【Key words】 Thyroid micropapillary carcinoma; Hashimoto's thyroiditis; Prophylactic central lymph node dissection; Lymph node-negative; Immune function

甲状腺微小乳头状癌是指 1 cm 以下的特殊类型甲状腺癌,其发生原因与碘缺乏、激素慢性刺激等因素有关^[1]。而桥本甲状腺炎是一种常见的自身免疫性甲状腺疾病,临床常表现为弥漫性甲状腺肿大,其发病机制可能是机体免疫耐受遭受破坏,产生针对自体甲状腺的免疫应答反应^[2]。目前手术切除是临床治疗甲状腺微小乳头状癌的首选方案,但由于甲状腺是人体重要的内分泌器官,因此在手术过程中应尽量保留甲状腺组织。临床研究发现,颈部淋巴结转移是甲状腺微小乳头状癌复发率增高的危险因素之一,并且有部分淋巴结阴性(cN₀)患者术后发现隐匿性颈淋巴结转移,然而临床上是否给予预防性中央区淋巴结清扫仍存在一定争议^[3]。对此,本研究旨在探讨预防性中央区淋巴结清扫对 cN₀ 甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 12 月至 2020 年 12 月西安市第三医院收治的 200 例 cN₀ 甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者的临床资料。纳入标准:符合甲状腺微小乳头状癌诊断标准^[4];伴有桥本甲状腺炎;无淋巴结转移;病灶均处于单侧;临床资料完整且已接受随访。排除标准:合并其他免疫系统疾病者;合并其他恶性肿瘤者;有颈部手术史者;合并其他甲状腺疾病者。将 59 例实施患侧甲状腺腺叶+峡部切除手术治疗者纳入对照组,141 例联合实施预防性中央区淋巴结清扫的手术治疗者纳入观察组。对照

组患者中男性 17 例,女性 42 例;年龄 27~55 岁,平均(41.16±9.77)岁;病程 6~20 个月,平均(12.81±3.44)个月;肿瘤直径 0.3~1.0 cm(患者存在多个病灶时以最大肿瘤计算),平均(0.62±0.18) cm;病灶个数:<3 个 25 例,≥3 个 34 例。观察组患者中男性 39 例,女性 102 例;年龄 28~54 岁,平均(40.47±9.02)岁;病程 7~21 个月,平均(13.62±3.97)个月;肿瘤直径 0.3~1.0 cm,平均(0.65±0.21) cm;病灶个数:<3 个 60 例,≥3 个 81 例。两组患者的临床资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 手术方法

1.2.1 对照组 该组患者实施患侧甲状腺腺叶+峡部切除手术治疗。具体方法:患者行全身麻醉,取仰卧、颈过伸位,沿胸骨柄切迹上 1.5~2 横指或取适当的颈部皮肤皱褶做切口,切口长度一般为 4~6 cm,成弧形。分离皮瓣,上皮瓣分离到甲状软骨切迹,下皮瓣分离到胸骨柄切迹,直至甲状腺。分离颈前肌群,探查甲状腺病灶,游离腺叶,可以先游离侧面离断甲状腺中静脉,显露喉返神经及离断甲状腺下动、静脉,完整切除患侧腺叶和峡部,全程解剖喉返神经及分支,原位保护甲状旁腺,术后冲洗缝合留置引流管。

1.2.2 观察组 该组患者则在对照组基础上联合实施预防性中央区淋巴结清扫。具体方法:在进行患侧腺叶及峡部切除手术过程中实施预防性中央区淋巴结清扫,清扫范围为甲状软骨下方、胸骨切迹上方、椎前筋膜前和患侧颈动脉鞘内侧到气管对侧缘之

间,清除喉前、气管前、气管旁、喉返神经周围脂肪淋巴组织。甲状腺切除术后常规予预防性补钙,所有患者术后均行促甲状腺素抑制治疗。

1.3 观察指标 ①围术期基本情况:比较两组患者围术期基本情况,包括手术时间、术中出血量、住院时间。②淋巴细胞免疫功能:于手术前、术后1个月抽取两组患者空腹静脉血5 mL,使用1 500 r/min离心机离心,离心半径为15 cm,离心时间为10 min,去除上层清液,采用淋巴细胞分离液梯度离心法分离外周血单个核细胞,将部分分离出的核细胞制成悬液再进行分管标记辅助性T淋巴细胞(CD4)、杀伤性T淋巴细胞(CD8),最后使用贝克曼库尔特商贸有限公司生产的流式细胞仪检测。③甲状腺功能:于手术前、术后1个月晨起时抽取两组患者静脉血3 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,使用全自动化学发光免疫分析仪(深圳市爱康生物科技有限公司)及配套试剂检测血清促甲状腺激素(TSH)、总三碘甲腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)。④并发症情况:比较两组患者术后1个月内的并发症情况。⑤无瘤生存期:术后随访6个月,比较两组患者的无瘤生存期。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0软件进行数据统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;无瘤生存期以Kaplan-Meier曲线描述,组间生存期比较采取Log Rank检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表3 两组患者手术前后的甲状腺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TSH (IU/mL)		FT3 (pmol/L)		FT4 (pmol/L)	
		手术前	术后1个月	手术前	术后1个月	手术前	术后1个月
观察组	141	8.58±1.19	11.16±3.11 ^a	3.96±0.48	3.62±0.64 ^a	15.76±2.28	14.53±3.51 ^a
对照组	59	8.47±1.33	13.34±3.32 ^a	3.95±0.54	3.34±0.61 ^a	15.71±2.40	13.42±3.03 ^a
t值		0.575	4.431	0.129	2.860	0.139	2.111
P值		0.565	0.000	0.897	0.004	0.889	0.036

注:与本组手术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的并发症比较 术后1个月内,两组患者的并发症总发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.030, P=0.862>0.05$),见表4。

表4 两组患者的并发症比较(例)

组别	例数	甲状腺功能障碍	旁腺损伤	低钙麻木	总发生率(%)
观察组	141	3	2	3	5.68
对照组	59	1	0	2	5.08

2.5 两组患者无瘤生存期比较 观察组患者平均无瘤生存期为162 d (95%CI=155.374~169.563),与对照组的152 d (95%CI=139.437~165.953)比较差异无统计学意义(Log Rank $\chi^2=1.401, P=0.236$),见图1。

2 结果

2.1 两组患者的围术期基本情况比较 两组患者的手术时间、术中出血量、住院时间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者的围术期基本情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(mL)	住院时间(d)
观察组	141	94.77±29.81	247.68±78.65	9.42±2.51
对照组	59	86.42±25.44	227.43±66.62	9.13±2.17
t值		1.883	1.733	0.774
P值		0.061	0.084	0.439

2.2 两组患者手术前后的淋巴细胞免疫功能比较 术后1个月,观察组患者的CD4、CD8淋巴细胞水平较手术前均明显降低,且明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者手术前后的淋巴细胞免疫功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD4 (%)		CD8 (%)	
		手术前	术后1个月	手术前	术后1个月
观察组	141	38.97±4.55	32.23±3.19 ^a	29.17±3.91	24.42±3.11 ^a
对照组	59	39.66±5.78	38.44±3.26	29.53±3.30	28.65±3.33
t值		0.900	12.474	0.620	8.589
P值		0.368	0.001	0.535	0.001

注:与本组手术前比较,^a $P<0.05$ 。

2.3 两组患者手术前后的甲状腺功能比较 术后1个月,两组患者的TSH较手术前均明显升高,且观察组明显高于对照组,FT3、FT4水平较手术前均明显降低,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

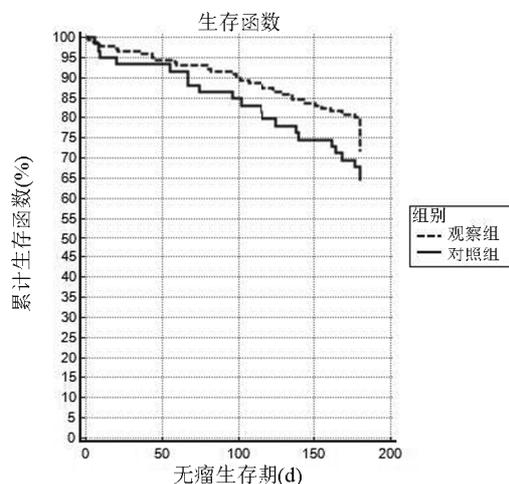


图1 两组患者无瘤生存期比较

3 讨论

甲状腺微小乳头状癌是一种恶性度较轻的甲状腺癌,具有多中心性特点,常伴发结节性甲状腺肿瘤和桥本氏病等其他良性疾病。临床上通常采用手术切除进行治疗。在甲状腺微小乳头状癌手术中是否进行预防性中央区淋巴结清扫目前仍存在较大争议^[5]。本次研究中两组手术时间、术中出血量、住院时间比较差异无统计学意义,其原因可能是肿瘤切除和中央区淋巴结清扫均能在手中完成,不会扩大手术创伤;且在初次手术时解剖部位清晰,淋巴结清扫彻底且迅速。故在进行甲状腺腺叶+峡部切除手术治疗过程中,进行预防性中央区淋巴结清扫,不会影响其围术期基本情况。

淋巴结作为人体重要的免疫器官参与着免疫应答反应^[6]。cN₀甲状腺微小乳头状癌患者淋巴结检测结果为阴性,其免疫功能通常与正常人无明显差异。然而本次研究对象伴有桥本甲状腺炎,其免疫功能相对正常人而言均处于过强表现^[7]。而本研究发现术后 1 个月,观察组 CD4、CD8 淋巴细胞水平较手术前均有明显降低,且明显低于对照组,其原因可能是观察组实施预防性中央区淋巴结清扫,切除部分淋巴结,患者淋巴免疫功能受损,使得其 CD4、CD8 淋巴细胞水平出现明显降低,其免疫功能出现明显下降^[8]。

甲状腺微小乳头状癌患者进行手术切除后其甲状腺功能会出现减退表现。而本次研究中患者合并有桥本甲状腺炎,临床表现为 FT3、FT4 等甲状腺激素分泌受损。TSH 作为垂体分泌用来促进甲状腺完成生理活动的促进激素,其水平会出现明显升高^[9]。本研究发现术后 1 个月,两组 TSH 较手术前均有明显升高,FT3、FT4 水平较手术前均有明显降低,且观察组变化更显著,这说明观察组患者甲状腺功能优于对照组,其原因可能是 cN₀甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者因自身免疫力过强,预防性中央区淋巴结清扫切除部分淋巴组织,削弱患者自身免疫功能,使其机体对自体甲状腺的免疫应答反应减弱,甲状腺功能得到部分恢复。而由于反馈抑制机制,对照组患者垂体感知其甲状腺功能减弱,大量分泌 TSH^[10],从而使得其 TSH、FT3、FT4 水平出现明显差异。

研究表明,预防性中央区淋巴结清扫会使患者遭受不必要的手术创伤^[11]。并且其手术范围越大,术后出现低钙血症、喉返神经损伤等并发症的概率也越高^[12]。本次研究术后 1 个月内,两组并发症总发生率比较差异无统计学意义,这可能是由于外科医师手术经验丰富,在进行预防性中央区淋巴结清扫时,能做到有效保留甲状旁腺和喉返神经情况,从而有效降低手术并发症的发生。因此临床上需更应根据患者肿瘤风险慎重考虑,且进行手术切除医师,应熟悉喉返神经及喉上神经的解剖及保护,重视甲状旁腺的识别和原位血管化功

能保留,尽可能减少术后并发症的发生^[13]。临床研究指出中央区淋巴结转移是甲状腺癌的主要转移途径之一,同时也是复发和远处转移的危险因素之一^[14]。预防性中央区淋巴结清扫能有效降低患者术后复发情况,能在不延长切口的情况下,清除可能转移的中央区淋巴结,并且术后标本检查能更准确地判断疾病分期和进行复发危险度分层,从而准确指导临床 TSH 治疗水平以及是否需进行术后放射碘治疗,有效减小术后复发情况^[15]。然而本研究随访 6 个月,观察组平均无瘤生存期为 162 d 与对照组的 152 d 比较差异无统计学意义,这可能与样本量过少或随访时间过短有关,可扩大样本量和延长随访时间进行深入研究。

综上所述,对 cN₀甲状腺微小乳头状癌伴桥本甲状腺炎患者实施预防性中央区淋巴结清扫,会降低患者淋巴免疫功能,但能使其甲状腺功能得到恢复,对其预后有利。

参考文献

- [1] 王慧芳,于博,赵文君,等. cN₀甲状腺微小乳头状癌右侧喉返神经后淋巴结转移及清扫研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(5): 603-610.
- [2] 王金秋,张立,章佳波,等. 甲状腺乳头状微小癌 cN₀期中央区淋巴结转移相关因素分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(4): 279-283.
- [3] 师帅,付言涛. cN₀期甲状腺乳头状癌中央区淋巴结预防性清扫的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(11): 1376-1384.
- [4] 高明,葛明华,嵇庆海,等. 甲状腺微小乳头状癌诊断与治疗中国专家共识(2016版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(10): 405-411.
- [5] 解孝章,郑炳行,邓建伟. 300例cN₀甲状腺微小乳头状癌的随访研究[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(5): 569-573.
- [6] 熊建霞,杨易戎,张海涛,等. 桥本氏甲状腺炎与甲状腺乳头状癌的免疫学关系[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(10): 2757-2763.
- [7] 谭志巍,陈仕高. 桥本氏甲状腺炎合并甲状腺乳头状微小癌患者的超声特点与临床参数的相关性分析[J]. 影像科学与光化学, 2020, 38(3): 470-475.
- [8] 李如茵,李晓斌. 桥本甲状腺炎与甲状腺乳头状癌发生机制的研究进展[J]. 国际外科学杂志, 2021, 48(2): 128-132.
- [9] 石相如,徐晓娅,江剑辉,等. 甲状腺全切联合颈VI区淋巴结清扫对cN₀期甲状腺乳头状癌患者血PTH、Ca²⁺、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 865-867, 871.
- [10] 沈文亮,吕晶,黑虎,等. cN₀期甲状腺微小乳头状癌侧颈淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(5): 551-557.
- [11] 赵铁铮,任意,王玉文. 甲状腺乳头状癌患者临床病理特征及中央区淋巴结转移危险因素分析[J]. 中国医药, 2019, 14(3): 389-391.
- [12] 刘晶华,陈路增,陈蕾,等. 甲状腺乳头状癌合并桥本甲状腺炎的超声造影与 BRAF~(V600E)突变分析[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(3): 222-224.
- [13] 唐杰东. 喉返神经监测技术在分化型甲状腺癌中央区淋巴结清扫术中的临床应用价值[J]. 中国医学创新, 2020, 17(30): 134-137.
- [14] 王兴,李伟文,邵明涛,等. 分化型甲状腺癌中央区淋巴结转移患者临床病理特征及转移危险因素分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 32(7): 493-497.
- [15] 刘威,王聪,薛安慰,等. 单侧cN₀甲状腺癌病人中央区淋巴结转移特性及其预防性清扫[J]. 外科理论与实践, 2021, 26(2): 159-162.

(收稿日期:2021-08-05)