

• 诊治分析 •

高复发风险分化型甲状腺癌患者术后左旋
甲状腺素钠剂量需求的影响因素分析

薛世航, 曾熹海, 林威, 吴海燕, 黄芳, 宋坚

【关键词】 甲状腺肿瘤, 癌; 甲状腺功能减退; 复发

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.025

【中图分类号】 R736.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)12-1630-04

甲状腺癌患者术后易出现甲状腺功能减退, 需要进行长期的激素替代治疗, 同时需抑制促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的分泌, 以降低疾病复发风险^[1]。常用的药物为左旋甲状腺素钠片(levothyroxine sodium, LS), 它是一种精确模拟人体自然分泌的甲状腺激素—四碘甲状腺原氨酸(T₄)结构的人工合成钠盐, 可在体内高效转化为活性更强的三碘甲状腺原氨酸(T₃), 参与调节一系列生理活动^[2-3]。LS的给药方案至关重要, 剂量过高或者过低均会导致各种并发症, 包括心悸、焦虑失眠、疲劳、皮肤干燥、骨矿物质密度下降、血脂异常及心律失常等^[4]。当前关于甲状腺术后个体化药物剂量的研究仍较少, 我国相关指南也无明确定论^[1], 临床上多采用常规剂量, 并根据术后随访的检验结果来逐步调整。部分患者需要经历一段时间的剂量调整才能使甲状腺素和TSH控制在理想水平, 这一过程可能对疾病控制和患者的生理状态产生不利影响。因此, 本研究通过对高复发风险的分化型甲状腺癌患者术后LS剂量进行分析, 旨在为甲状腺癌术后患者提供合适的药物剂量参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月至2024年6月象山县第一人民医院医疗健康集团收治的521例高复发风险分化型甲状腺癌并行手术治疗患者。纳入标

准:(1)年龄>18岁, 不限性别;(2)病理确诊为分化型甲状腺癌(乳头状癌和滤泡状癌);(3)接受了标准的甲状腺手术治疗;(4)临床资料完整, 认知功能正常, 能配合定期随访;(5)根据2015版的美国甲状腺协会(ATA)指南, 符合高复发风险分层。排除标准:(1)存在影响甲状腺功能的严重系统性疾病;(2)术后随访数据不完整或关键临床信息缺失;(3)术前或术后接受了放射性碘治疗;(4)接受过其他非标准甲状腺手术或治疗方案;(5)术后无远处转移;(6)随访期间更换LS品牌患者。本研究获得象山县第一人民医院医疗健康集团伦理委员会批准, 所有研究者均同意参加本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 LS控制目标 根据我国发布的甲状腺癌诊疗指南(2022年版)^[1], 针对高复发风险的甲状腺癌患者, 术后建议控制TSH<0.1 mU/L, 因此本次研究设定控制TSH<0.1 mU/L时的LS剂量为目标剂量。

1.2.2 初始剂量及随访计划 本研究所使用的LS[优甲乐, 默克制药(江苏)有限公司, 德国Merck Serono GmbH集团, 50 μg/粒]。根据临床经验, 予单侧甲状腺切除术后患者LS初始剂量为50 μg/d, 双侧甲状腺术后初始剂量为100 μg/d。每4~6周检测TSH水平, 根据检测结果动态调整剂量直至达到目标剂量。

1.3 统计方法 采用R 4.3.2软件进行统计学分析, 计量资料以均数±标准差表示, 采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。相关性分析采用Pearson相关分析, 并进一步构建二次回归模型。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022C6012)

作者单位: 315700 浙江省象山, 象山县第一人民医院医疗健康集团

通信作者: 薛世航, Email: 15088866218@163.com

2 结果

2.1 基线资料 单侧 347 例, 双侧 174 例。单侧甲状腺术后患者 LS 目标剂量为 $(104.64 \pm 15.58) \mu\text{g}$, 双侧甲状腺术后患者 LS 目标剂量为 $(142.22 \pm 25.63) \mu\text{g}$ 。3 个月时, 311 例(59.7%)达到了 LS 目标剂量, 所有患者在 6 个月时均达到了 LS 目标剂量, 达到目标剂量平均时间为 $(110.62 \pm 28.01) \text{d}$, 见表 1。

2.2 不同临床特征患者 LS 剂量比较 无论双侧还是单侧甲状腺术后患者, 男性 LS 剂量均高于女性(均 $P < 0.05$), 绝经状态、是否患有糖尿病 LS 剂量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。男性 LS 剂量分布范围比女性患者更小, 见图 1。无论是单侧还是双侧甲状腺术后患者, 男性与女性的每千克、每平方米 LS 剂量差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.3 不同临床特征患者与 LS 剂量的相关性 体质

量与 LS 剂量存在正相关性(均 $P < 0.05$)。年龄、体表面积、身高及基础代谢率与剂量均无相关性(均 $P > 0.05$), 见表 4。

2.4 体质量和 LS 剂量关系的二次方程构建 单侧组回归方程为 $y = -6.83X^2 + 324.73X + 116.67$, 其中 y 代表甲状腺素剂量(μg), X 代表体质量(kg), 方程决定系数(R^2)为 0.414。双侧组回归方程为 $y = 20.08X^2 + 467.32X + 123.69$, R^2 为 0.570, 见图 2。

3 讨论

目前已经有很多关于甲状腺功能减退 LS 剂量调整的研究, 认为 $1.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 是使升高的 TSH 恢复正常所需的 LS 平均剂量^[5]。但是甲状腺恶性肿瘤患者不但需要替代治疗, 同时需要一定水平的 TSH 抑制治疗, 当前关于这方面的剂量调整研究仍较少。如何精确调整 LS 剂量以达到最佳 TSH 抑制效果, 同时避免药物过量或不足, 仍然是临床实践中

表 1 基线资料

指标	单侧组($n=347$)	双侧组($n=174$)	总体($n=521$)
性别(男/女, 例)	58/289	39/135	97/424
年龄(岁)	43.5 $\pm$ 13.4	44.1 $\pm$ 11.9	43.7 $\pm$ 12.9
体质量(kg)	54.18 $\pm$ 14.47	56.67 $\pm$ 14.39	54.93 $\pm$ 15.58
身高(cm)	167.40 $\pm$ 10.53	168.12 $\pm$ 9.82	167.64 $\pm$ 10.30
体质量指数(kg/m^2)	23.56 $\pm$ 4.10	24.37 $\pm$ 4.73	23.83 $\pm$ 4.33
体表面积(m^2)	1.7 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2
糖尿病史[例(%)]	50(14.4)	24(13.8)	74(14.2)
整体剂量($\mu\text{g}/\text{d}$)	109.29 $\pm$ 27.18	148.97 $\pm$ 30.79	121.86 $\pm$ 28.07
3 个月达到目标剂量比例[例(%)]	214(61.7)	97(55.7)	311(59.7)
6 个月达到目标剂量比例[例(%)]	347(100.0)	174(100.0)	521(100.0)
全部达到目标剂量时间(d)	107.17 $\pm$ 27.88	117.51 $\pm$ 27.05	110.62 $\pm$ 28.01

表 2 不同临床特征患者 LS 剂量比较

特征	单侧			双侧		
	剂量(μg)	t 值	P 值	剂量(μg)	t 值	P 值
男性	115.88 $\pm$ 14.42	6.37	< 0.05	149.82 $\pm$ 21.69	2.11	< 0.05
女性	102.38 $\pm$ 19.17			140.02 $\pm$ 25.28		
已绝经女性	102.97 $\pm$ 13.18	0.56	> 0.05	141.16 $\pm$ 24.24	0.28	> 0.05
未绝经女性	101.85 $\pm$ 13.90			140.84 $\pm$ 26.02		
糖尿病(有)	105.54 $\pm$ 16.74	1.48	> 0.05	143.21 $\pm$ 26.41	1.84	> 0.05
糖尿病(无)	104.16 $\pm$ 14.98			141.24 $\pm$ 24.54		

注: LS 为左旋甲状腺素钠片

表 3 不同性别患者单位体质量和体表面积 LS 剂量比较

组别	性别	每千克 LS 剂量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	t 值	P 值	每平方米 LS 剂量($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	t 值	P 值
单侧组	男	1.94 $\pm$ 0.49	1.59	> 0.05	81.54 $\pm$ 18.62	0.11	> 0.05
	女	1.85 $\pm$ 0.43			80.98 $\pm$ 17.11		
双侧组	男	2.51 $\pm$ 0.84	1.19	> 0.05	115.51 $\pm$ 30.13	0.16	> 0.05
	女	2.45 $\pm$ 1.79			113.62 $\pm$ 28.17		

注: LS 为左旋甲状腺素钠片

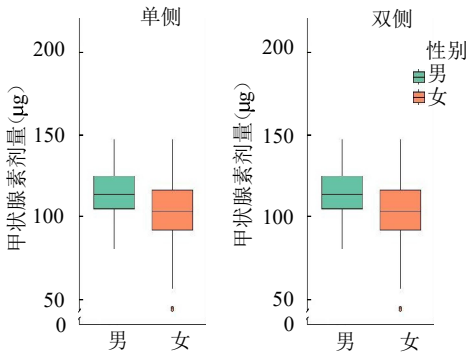


图1 不同性别患者LS剂量分布箱线图

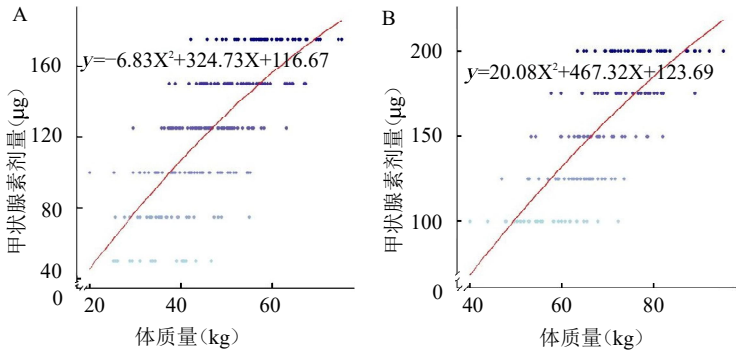


图2 甲状腺素剂量和体质量的二次回归模型

表4 不同临床特征患者与LS剂量的相关性

特征	单侧		双侧	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.18	> 0.05	0.17	> 0.05
体表面积	0.14	> 0.05	0.14	> 0.05
体质量指数	0.15	> 0.05	0.24	> 0.05
体质量	0.56	< 0.05	0.52	< 0.05
身高	0.17	> 0.05	0.22	> 0.05
基础代谢率	0.25	> 0.05	0.19	> 0.05

的一大挑战。

Di Donna等^[6]研究发现,LS的需求与体质量、体质量指数(BMI)和术前平均红细胞体积之间存在相关性。Zaborek等^[7]研究显示,基于体质量和BMI的泊松回归模型提高了剂量预测的准确性,正确预测率达到60.9%($P < 0.05$)。Al-Dhahri等^[8]研究发现,体表面积是LS剂量的预测因子;同时,还发现男性需要剂量高于女性,但是这种差异并不明显,本研究结果与之基本一致。

本研究结果显示男性LS剂量均高于女性,并且分布范围更为狭窄。有研究认为男性在激素代谢和吸收方面不同于女性,可能导致LS需求较低^[9]。然而,考虑到男性有较大的体质量和体表面积,这可能会增加LS需求量,本研究进一步探讨了每千克、每平方米LS需求量,结果显示,不同性别间每千克、每平方米LS剂量差异均无统计学意义,这提示单纯性别因素可能并非LS剂量的主要决定因素,应进一步考虑其他因素。因此,本研究进一步分析不同临床病理特征与LS剂量的相关性,结果显示体质量与LS剂量呈正相关,并据此构建了体质量和LS剂量关系的二次回归方程模型。尽管二次回归模型展示了较好的拟合效果,但相关系数分别为0.414和0.570,这表明仍有较多变异未被解释,其他未纳入模型的因素,如年龄、性别、体表面积及基础代谢率等

可能同样影响LS剂量需求。此外,方程显示体质量较低和较高的个体,预测误差较大,提示模型在极端体质量情况下的拟合能力需要改进。但总体来说,体质量仍然是影响LS剂量最为关键因素,据此构建的模型有一定的临床预测能力。

总体而言,想从单一因素完全预测LS剂量是不切实际的,影响LS剂量需求的因素非常多,如患者是否规范服用药物,由于食物摄入会减少LS吸收,因此患者是否空腹服药会影响其剂量需求^[9-10]。同时服用其他药物可能改变对LS剂量需求,钙/铁/多种维生素补充剂、质子泵抑制剂、胆酸结合剂和磷结合剂均是常见的干扰物^[11]。绝经状态也会影响LS的剂量需求,这是由于雌激素水平波动会影响甲状腺激素代谢,较高的雌激素水平增加甲状腺激素和蛋白质的结合,从而降低游离甲状腺激素的可用性^[12-14]。基于此,可以推断服用雌激素药物、妊娠状态会增加LS的需求量^[13]。年龄的增长可能导致机体对药物的代谢和反应能力发生变化,从而影响LS的剂量需求^[15-16]。

LS剂量设定是一个综合考虑多种因素的过程,需要医生根据患者的具体情况进行精细化的调整和优化。对于甲状腺癌术后患者,应首先根据体质量推算出LS大概剂量需求,再根据年龄、绝经状态、身体状态、合并药物等进一步调整。但是这种方案仍然不够精确,未来的研究应该开发一种将个体化因素引入剂量的预测模型,例如机器学习算法,可以同时考虑体质量、年龄、性别、绝经状态、基础代谢率、合并症、手术方式及药物代谢酶的基因多态性等,将这些变量与患者的TSH、游离T4等临床指标进行动态关联,以实现最佳的药物剂量控制。

综上所述,体质量可作为LS剂量关键预测因

素。未来可通过更多个体化因素的预测模型,为甲状腺激素替代治疗中的 LS 剂量调整提供更为精准和科学的依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 甲状腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(12): 1343-1363.
- [2] UPADHYAY U, VORA P A, PATEL R, et al. Levothyroxine sodium-thyroid hormone replacement therapy for hypothyroidism: A review of patent literature[J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2023, 17(3): 245-256.
- [3] RIIS K R, LARSEN C B, BONNEMA S J. Potential risks and benefits of desiccated thyroid extract for the treatment of hypothyroidism: A systematic review[J]. *Thyroid*, 2024, 34(6): 687-701.
- [4] JANSEN H I, BOELEN A, HEIJBOER A C, et al. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1130661.
- [5] FISH L H, SCHWARTZ H L, CAVANAUGH J, et al. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans[J]. *N Engl J Med*, 1987, 316(13): 764-770.
- [6] DIDONNA V, SANTORO M G, DE WAURE C, et al. A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease[J]. *Thyroid*, 2014, 24(12): 1759-1764.
- [7] ZABOREK N A, CHENG A, IMBUS J R, et al. The optimal dosing scheme for levothyroxine after thyroidectomy: A comprehensive comparison and evaluation[J]. *Surgery*, 2019, 165(1): 92-98.
- [8] AL-DHAHRI S F, AL-ANGARI S S, ALHARBI J, et al. Optimal levothyroxine dose in post-total thyroidectomy patients: A prediction model for initial dose titration[J]. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*, 2019, 276(9): 2559-2564.
- [9] SKELIN M, LUCIJANIC T, AMIDZIC KLARIC D, et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: A review[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2): 378-403.
- [10] SANDE C M, TONDI RESTA I, LIVOLSI V A. The thyroid pathologist meets therapeutic pharmacology[J]. *Endocr Pathol*, 2023, 34(1): 48-56.
- [11] IRVING S A, VADIVELLOO T, LEESE G P. Drugs that interact with levothyroxine: An observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS)[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(1): 136-141.
- [12] COHEN-LEHMAN J, DAHL P, DANZI S, et al. Effects of amiodarone therapy on thyroid function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6: 34-41.
- [13] MAZER N A. Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women[J]. *Thyroid*, 2004, 14(Suppl 1): S27-S34.
- [14] SANTINI F, PINCHERA A, MARSILI A, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 124-127.
- [15] YAMADA S, HORIGUCHI K, AKUZAWA M, et al. The impact of age- and sex-specific reference ranges for serum thyrotropin and free thyroxine on the diagnosis of subclinical thyroid dysfunction: A multicenter study from Japan[J]. *Thyroid*, 2023, 33(4): 428-439.
- [16] MCGRIF N J, CSAKO G, GOURGIOTIS L, et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer[J]. *Ann Med*, 2002, 34(7/8): 554-564.

收稿日期:2024-10-14

(本文编辑:吴迪汉)