

甲状腺乳头状癌患者术后血清 MMIF 和 IL-6 表达水平与 甲状旁腺功能减退持续时间的相关性研究

那将超, 狄长安 (北京市平谷区医院普外科, 北京 101200)

摘要: 目的 探究甲状腺乳头状癌患者术后血清巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage movement inhibitory factor, MMIF) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-6 表达水平与甲状旁腺功能减退持续时间的关系。方法 选取北京市平谷区医院 2020 年 5 月~2022 年 2 月 133 例甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退患者, 根据甲状旁腺功能减退持续时间的中位数将其分为长时组 (> 8 周, $n=65$) 和短时组 (≤ 8 周, $n=68$)。酶联免疫吸附法检测血清 MMIF 和 IL-6 水平, 并分析二者与甲状旁腺功能减退持续时间的关系。结果 长时组和短时组的年龄、女性占比、体质量指数、肿瘤直径、双侧中央区淋巴结清扫占比、术后引流量、包膜侵犯占比、甲状旁腺意外切除占比、术前血钙和甲状旁腺激素、术后第 1 天的肿瘤坏死因子- α 水平, 差异均无统计学意义 ($t/\chi^2/Z=0.123 \sim 1.401$, 均 $P > 0.05$)。与短时组相比, 长时组的手术时间 [114 (102, 139) min vs 101 (95, 114) min]、术后第 1 天的 MMIF (2.38 ± 0.26 ng/ml vs 2.09 ± 0.19 ng/ml) 和 IL-6 水平 [14.10 (12.47, 15.13) ng/L vs 12.42 (11.61, 13.38) ng/L] 均升高, 差异具有统计学意义 ($Z/t=3.419 \sim 7.185$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 分析结果显示 \log_{10} (甲状旁腺功能减退持续时间) 与 MMIF 呈正相关关系 ($r=0.397$, $P=0.000$)。Spearman 分析结果显示甲状旁腺功能减退持续时间与手术时间和 IL-6 均呈正相关关系 ($r_s=0.363$, $P=0.000$; $r_s=0.281$, $P=0.001$)。线性回归分析结果显示手术时间 ($t=2.734$, $P=0.007$)、MMIF ($t=4.265$, $P=0.000$) 和 IL-6 ($t=3.006$, $P=0.003$) 均与甲状旁腺功能减退持续时间独立相关。结论 MMIF 和 IL-6 与甲状旁腺功能减退持续时间呈正相关关系, 二者水平高提示患者甲状旁腺功能减退持续时间长。

关键词: 巨噬细胞移动抑制因子; 白细胞介素-6; 甲状腺乳头状癌; 甲状旁腺功能减退

中图分类号: R736.1; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-191-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.036

Correlation between Postoperative Serum MMIF and IL-6 Expression Levels and Duration of Hypoparathyroidism in Patients with Papillary Thyroid Cancer

NA Jiang-chao, DI Chang-an (Department of General Surgery, Beijing Pinggu Hospital, Beijing 101200, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between postoperative serum macrophage movement inhibitory factor (MMIF) and interleukin-6 (IL-6) expression levels and the duration of postoperative hypoparathyroidism in patients with papillary thyroid cancer. **Methods** 133 patients with postoperative hypoparathyroidism in papillary thyroid cancer in Beijing Pinggu Hospital from May 2020 to February 2022 were selected as the study subjects. Patients were divided into the long duration group (> 8 weeks, $n=65$) and the short duration group (≤ 8 weeks, $n=68$) based on the median duration of hypoparathyroidism. Serum MMIF and IL-6 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and their relationship with the duration of hypoparathyroidism was analyzed. **Results** The differences of age, proportion of females, body mass index, tumour diameter, percentage of lymph node dissection in the central region bilaterally, postoperative drainage, percentage of envelope violations, accidental parathyroidectomy, preoperative blood calcium and parathyroid hormone, and tumour necrosis factor- α on postoperative day 1th in the long duration group and the short duration group were not statistically significant ($t/\chi^2/Z=0.123 \sim 1.401$, all $P > 0.05$). Compared with the short duration group, the levels of operative time [114 (102, 139) min vs 101 (95, 114) min], MMIF (2.38 ± 0.26 ng/ml vs 2.09 ± 0.19 ng/ml) and IL-6 [14.10 (12.47, 15.13) ng/L vs 12.42 (11.61, 13.38) ng/L] in the long duration group were elevated ($Z/t=3.419 \sim 7.185$, all $P < 0.05$). Pearson analysis showed a positive correlation between \log_{10} (duration of hypoparathyroidism) and MMIF ($r=0.397$, $P=0.000$). Spearman analysis showed a positive correlation between the duration of hypoparathyroidism and both the operation time and IL-6 ($r_s=0.363$, 0.281 , $P=0.000$, 0.001). Linear regression analysis showed that operation time ($t=2.734$, $P=0.007$), MMIF ($t=4.265$, $P=0.000$) and

基金项目: 北京市平谷区医院科研项目 (pgyy2021-05)。

作者简介: 那将超 (1980-), 男, 硕士, 副主任医师, 主要从事甲状腺手术相关研究。

通讯作者: 狄长安 (1965-), 男, 本科, 主任医师, Email: pinggudca65@163.com。

IL-6 ($t=3.006$, $P=0.003$) were all independently associated with the duration of hypoparathyroidism. **Conclusion** MMIF and IL-6 were positively correlated with the duration of hypoparathyroidism. The high levels of MMIF and IL-6 indicate that the duration of hypoparathyroidism would be long.

Keywords: macrophage migration inhibitory factor; interleukin-6; papillary thyroid cancer; hypoparathyroidism

全甲状腺切除术患者中约 20% ~ 30% 伴暂时性甲状旁腺功能减退, 约 1% ~ 7% 伴永久性甲状旁腺功能减退^[1-3]。临床主要用钙制剂治疗甲状旁腺功能减退, 维持钙稳态平衡, 避免发生手足抽搐、呼吸肌痉挛及心血管疾病等^[4]。了解甲状旁腺功能减退持续时间可辅助医师精准制定钙制剂补充剂量, 维持钙稳态平衡。巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MMIF) 和白细胞介素 (interleukin, IL) -6 与甲状旁腺功能减退有关^[5-6], 肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) - α 降低与甲状旁腺全切除有关^[7]。关于上述指标与甲状旁腺功能减退持续时间的关系鲜有报道。本研究主要分析 MMIF, TNF- α 和 IL-6 与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退持续时间的关系, 以期精准制定钙制剂补充剂量, 维持钙稳态提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取北京市平谷区医院 2020 年 5 月 ~ 2022 年 2 月的 133 例甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退的患者作为研究对象, 年龄 38.26 ± 5.19 岁, 女性 117 例, 体质指数 (body mass index, BMI) $23.05 \pm 1.90 \text{ kg/m}^2$, 中位肿瘤直径 $6(5, 7) \text{ mm}$, 中位手术时间 $107(98, 127) \text{ min}$, 双侧中央区淋巴结清扫 56 例, 术后引流量 $81.69 \pm 11.64 \text{ ml}$, 包膜侵犯 37 例, 甲状旁腺意外切除 24 例, 术前血钙和甲状旁腺激素分别为 $2.33 \pm 0.13 \text{ mmol/L}$ 和 $46.95 \pm 9.95 \text{ ng/L}$; 术后第 1 天的 MMIF, TNF- α 和 IL-6 水平分别为 $2.23 \pm 0.27 \text{ ng/ml}$, $48.84 \pm 6.35 \text{ ng/L}$ 和 $13.02(11.87, 14.63) \text{ ng/L}$ 。纳入标准: ①术前穿刺或术中病理确诊为甲状腺乳头状癌; ②首次行甲状腺全切+中央区淋巴结清扫; ③术后甲状旁腺功能减退。排除标准: ①术前甲状旁腺激素或血钙水平异常; ②有甲状腺或甲状旁腺手术史; ③术前三个月有感染性疾病史; ④既往有心血管疾病史或恶性肿瘤。该研究符合《赫尔辛基宣言》, 受试者均签署知情同意书, 经北京市平谷区医院医学伦理委员会批准 (2021-科 015-01)。

1.2 仪器与试剂 UniCel Dx C800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司), COBSE601 型电化学发光免疫分析仪 (德国罗氏公司), iMark 酶标仪 [伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司], TDL5M 型低温离心机 (杭州川一实验仪器有限公司), 人 MMIF 试剂盒 (武汉华美生物工程有限公司), 人

TNF- α 试剂盒和人 IL-6 试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 甲状旁腺功能减退标准及治疗方案: 将术后第 1 天空腹血钙 $< 2.1 \text{ mmol/L}$ 或甲状旁腺激素 $< 15.0 \text{ ng/L}$ 定义为甲状旁腺功能减退^[8]。血钙 $< 1.9 \text{ mmol/L}$ 或伴相关症状者, 静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 $1 \sim 2 \text{ g}$ /天或口服钙制剂 $1 \sim 3 \text{ g}$ /天, 严重者加服骨化三醇 $0.25 \sim 0.50 \mu\text{g}$ /天, 直至血钙水平正常。每 1 ~ 2 周复查血钙和甲状旁腺激素水平 1 次。

1.3.2 观察指标: 于术前和术后第 1 天抽取患者空腹肘部静脉血 5 ml , 3000 r/min 离心 10 min , 取上清。用电化学发光免疫分析仪检测术前甲状旁腺水平; 用全自动生化分析仪检测术前血钙水平; 用酶联免疫法检测术后第 1 天的 MMIF, TNF- α 和 IL-6 水平, 具体操作严格按照操作规程和试剂说明书进行。

1.4 统计学分析 用 SPSS 23.0 软件行统计学分析。计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验比较二组间差异。计数资料用例 (%) 表示, 用 χ^2 检验比较组间差异。用 Pearson 分析甲状旁腺功能减退持续时间与 MMIF 相关性, 用 Spearman 分析甲状旁腺功能减退持续时间与手术时间和 IL-6 相关性。用线性回归分析甲状旁腺功能减退持续时间的相关影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 长时组和短时组临床资料比较 见表 1。患者中位甲状旁腺功能减退持续时间 $8(6, 10)$ 周。根据患者甲状旁腺功能减退持续时间将其分为长时组 (> 8 周, $n=65$) 和短时组 (≤ 8 周, $n=68$)。二组的年龄、性别构成、BMI, 肿瘤直径、双侧中央区淋巴结清扫占比、术后引流量、包膜侵犯占比、甲状旁腺意外切除占比、术前血钙和甲状旁腺激素、术后第 1 天的 TNF- α 水平差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。长时组的手术时间、术后第 1 天的 MMIF 和 IL-6 水平均高于短时组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.2 甲状旁腺功能减退持续时间与 MMIF 和 IL-6 相关性 因甲状旁腺功能减退持续时间不服从正态分布, 故将其进行对数转换, Pearson 分析结果显示其与 MMIF 呈正相关关系 ($r=0.397$, $P=0.000$)。Spearman 分析结果显示甲状旁腺功能减退持续时

间与手术时间和 IL-6 均呈正相关关系 ($r_s=0.363$, $P=0.000$; $r_s=0.281$, $P=0.001$)。

表 1 长时组与短时组临床资料比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%), M (P_{25} , P_{75})]

项目	长时组 ($n=65$)	短时组 ($n=68$)	χ^2/Z	P
年龄 (岁)	38.51 \pm 5.16	38.07 \pm 5.24	0.481	0.631
女性	59 (90.77)	58 (85.29)	0.941	0.332
BMI (kg/m^2)	23.03 \pm 1.86	23.07 \pm 1.96	0.123	0.902
肿瘤直径 (mm)	6 (5, 7)	6 (4, 7)	0.594	0.552
手术时间 (min)	114 (102, 139)	101 (95, 114)	4.379	0.000
双侧中央区淋巴结清扫	24 (36.92)	32 (47.06)	1.401	0.237
术后引流量 (ml)	82.46 \pm 11.49	80.96 \pm 11.81	0.745	0.458
包膜侵犯	19 (29.23)	18 (26.47)	0.126	0.723
甲状旁腺意外切除	13 (20.00)	11 (16.18)	0.329	0.567
血钙 (mmol/L)	2.27 \pm 0.20	2.31 \pm 0.14	1.280	0.203
甲状旁腺激素 (ng/L)	51.55 \pm 9.96	49.17 \pm 9.76	1.397	0.165
MMIF (ng/ml)	2.38 \pm 0.26	2.09 \pm 0.19	7.185	0.000
TNF- α (ng/L)	48.53 \pm 6.51	49.13 \pm 6.22	0.543	0.588
IL-6 (ng/L)	14.10 (12.47, 15.13)	12.42 (11.61, 13.38)	3.419	0.001

2.3 甲状旁腺功能减退持续时间的相关影响因素见表 2。因甲状旁腺功能减退持续时间不服从正态分布, 故将其进行对数转换。将甲状旁腺功能减退持续时间作为因变量, 将手术时间、MMIF 和 IL-6 作为自变量, 纳入线性回归分析, 结果显示手术时间、MMIF 和 IL-6 均与甲状旁腺功能减退持续时间独立相关 ($P < 0.05$)。

表 2 甲状旁腺功能减退持续时间的相关影响因素

类别	非标准化系数 B	SE	标准化系数 B	t	P
手术时间	0.002	0.001	0.215	2.734	0.007
MMIF	0.227	0.053	0.334	4.265	0.000
IL-6	0.021	0.007	0.228	3.006	0.003

注: 线性回归方程 $F=15.001$, $P=0.000$, 调整 $r^2=0.241$ 。

3 讨论

术后甲状旁腺功能减退的主要原因是甲状旁腺紧邻甲状腺, 其体积小、位置不固定, 手术时易损伤甲状旁腺或切除, 亦或损伤与甲状旁腺连接的血管, 最终导致甲状旁腺激素分泌减少, 引发低钙血症^[9-12]。调查显示甲状腺切除术后患者甲状旁腺功能减退至恢复的中位时间为 8 周, 2/3 的患者在 18 周内恢复^[13]。本研究患者中位甲状旁腺功能减退持续时间 8 (6, 10) 周, 与调查结果相近。本研究主要分析 MMIF, TNF- α 和 IL-6 与甲状腺乳头状癌术后甲状旁腺功能减退持续时间的关系。

MMIF 是一种 T 细胞分泌的可溶性蛋白, 其与自身免疫性甲状腺炎患者甲状腺切除手术难度、手

术时间及术后并发症, 如喉返神经损伤和甲状旁腺功能减退等有关^[5]。据报道, MMIF 可抑制巨噬细胞迁移, 调节 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平, 在机体免疫炎症方面有着重要作用^[14-15]。有研究^[6]证实 IL-6 可通过上调甲状旁腺和肾脏中钙感受体下调甲状旁腺激素和 1, 25-二羟基维生素 D3 水平, 诱发低钙血症。此外, 维持性血液透析患者甲状旁腺全切后, 机体 TNF- α 和 IL-6 水平降低^[7], 提示二者与甲状旁腺切除有关。

本研究结果显示长时组的手术时间、MMIF 和 IL-6 水平均高于短时组, 该结果提示手术时间、MMIF 和 IL-6 可能与甲状旁腺功能减退持续时间有关。此外, Pearson 分析结果显示 \log_{10} (甲状旁腺功能减退持续时间) 与 MMIF 呈正相关关系, Spearman 分析结果显示甲状旁腺功能减退持续时间与手术时间和 IL-6 均呈正相关关系, 进一步说明手术时间、MMIF 和 IL-6 可能与甲状旁腺功能减退持续时间有关。

本研究线性回归分析结果显示手术时间、MMIF 和 IL-6 均与甲状旁腺功能减退持续时间独立相关。手术时间长短在一定程度上反映手术难度, 手术时间长、手术难度大、损伤甲状旁腺或切除、亦或损伤与甲状旁腺连接的血管的风险增加, 此外, 对甲状旁腺的损伤程度亦或增加, 因此, 患者甲状旁腺功能减退持续时间增加。既往已有文献证实 MMIF 与甲状旁腺功能减退有关^[5], IL-6 可靶向甲状旁腺和肾脏中钙感受体下调甲状旁腺激素和

1, 25-二羟基维生素D3水平,诱发低钙血症^[6]。此外,还有研究^[16]证实低血钙可增强系统性红斑狼疮患者免疫细胞活化,增加IL-6等炎症细胞因子分泌。MMIF作为T细胞分泌的蛋白,亦有可能受低血钙状态影响。MMIF和IL-6均与甲状旁腺功能减退持续时间独立相关,推测其原因是机体低血钙状态可促进免疫细胞活化,增加MMIF和IL-6分泌;此外,MMIF和IL-6与机体的甲状旁腺激素和1, 25-二羟基维生素D3水平亦存在一定关系,可借此调控机体血钙水平。MMIF、IL-6与血钙相互影响,故此,二者水平可反映甲状旁腺功能减退情况及其持续时间。关于上述机制仍需开展基础研究予以证实。

综上所述,MMIF和IL-6与甲状旁腺功能减退持续时间呈正相关关系,二者水平高提示患者甲状旁腺功能减退持续时间长。本研究样本量偏小,单中心研究,还需开展大样本、多中心研究验证本研究结论。此外,未探究MMIF和IL-6影响甲状旁腺功能减退持续时间的病理生理机制,下一步将针对上述不足进行补充。

参考文献:

- [1] Díez J J, ANDA E, SASTRE J, et al. Late recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: a case-control study[J]. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et Métabolisme*, 2021, 53(10): 654-661.
- [2] FREY S, MIRALLIÉ E. Postoperative hypoparathyroidism: Prevention is mandatory[J]. *Surgery*, 2022, 172(2): 775-776.
- [3] WU Yingjun, WANG Jianbiao, LI Feibo, et al. Fine-needle pricking test of the parathyroid gland during thyroid surgery in predicting parathyroid function[J]. *International Journal of Endocrinology*, 2022, 2022: 8747680.
- [4] 陈曦, 陈海珍. 甲状腺术后甲状旁腺功能减退的药物治疗[J]. *中国实用外科杂志*, 2018, 38(6): 619-624. CHEN Xi, CHEN Haizhen. Drug therapy of postoperative hypoparathyroidism [J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2018, 38(6): 619-624.
- [5] CHONG K H, WU M H, CHEN C W, et al. Preoperative serum macrophage migration inhibitory factor level correlates with surgical difficulty and outcome in patients with autoimmune thyroiditis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(18): 4034.
- [6] HENDY G N, CANAFF L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and Calcium homeostasis[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2016, 49: 37-43.
- [7] 周小春, 王晓玲, 马志刚, 等. 维持性血液透析患者甲状旁腺全切术后营养不良和炎症状态的评价[J]. *中国血液净化*, 2020, 19(12): 807-810. ZHOU Xiaochun, WANG Xiaoling, MA Zhigang, et al. Evaluation of malnutrition and inflammation after total parathyroidectomy in maintenance hemodialysis patients [J]. *Chinese Journal of Blood Purification*, 2020, 19(12): 807-810.
- [8] 郑建伟, 蔡淑艳, 宋慧敏, 等. 甲状腺全切除术后第一天血清全段甲状旁腺激素水平评估术后发生永久性甲状旁腺功能减退症的价值[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8): 626-630. ZHENG Jianwei, CAI Shuyan, SONG Huimin, et al. Clinical value of intact parathyroid hormone levels on the first day after total thyroidectomy on prediction for permanent hypoparathyroidism [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(8): 626-630.
- [9] SPINELLI C, GHIONZOLI M, BERTOCCHINI A, et al. Factors associated with postoperative hypocalcemia following thyroidectomy in childhood[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2022, 69(8): e29576.
- [10] PEREIRA C, VARGHESE B. Vitamin D3 levels in predicting transient hypocalcemia after parathyroidectomy[J]. *Cureus*, 2022, 14(7): e26576.
- [11] PULIANI G, HASENMAJER V, SIMONELLI I, et al. Safety and efficacy of PTH 1-34 and 1-84 therapy in chronic hypoparathyroidism: a meta-analysis of prospective trials[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2022, 37(7): 1233-1250.
- [12] ABDELRAHIM H S, AMER A F, MIKHAEL N R. Indocyanine green angiography of parathyroid glands versus intraoperative parathyroid hormone assay as a reliable predictor for post thyroidectomy transient hypocalcemia[J]. *Journal of Investigative Surgery*, 2022, 35(7): 1484-1491.
- [13] GUGLIELMETTI L, SCHMIDT S, BUSCH M, et al. How long does it take to regain normocalcaemia in the event of postsurgical hypoparathyroidism? a detailed time course analysis[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(11): 3202.
- [14] 邢文静, 卢相琴, 齐敬聪, 等. 血清高尔基体糖蛋白73与MIF水平联合检测对原发性肝癌的诊断和预后价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 66-70, 75. XING Wenjing, LU Xiangqin, QI Jingcong, et al. Study on the diagnostic and prognostic value of serum golgiglycoprotein 73 combined with MIF level in primary liver cancer [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 66-70, 75.
- [15] KIM J A, KIM Y Y, LEE S H, et al. Neuroprotective effect of macrophage migration inhibitory factor(MIF) in a mouse model of ischemic stroke[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(13): 6975.
- [16] DU Xue, ZHAO Di, WANG Ying, et al. Low serum calcium concentration in patients with systemic lupus erythematosus accompanied by the enhanced peripheral cellular immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 901854. .

收稿日期: 2022-08-03

修回日期: 2022-09-02