

不同剂量碘-131 对甲状腺癌术后患者抑癌基因表达、甲状腺激素及染色体畸变的影响

杨志森¹, 耿丽², 田贵金¹, 郝娜娜³, 柳树凯⁴, 张秀梅⁵

(1. 河北省邯郸市第一医院 综合外科, 河北 邯郸, 056000;

2. 华北医疗健康集团邯矿总院 内科, 河北 邯郸, 056000;

3. 河北省邯郸市中心医院 神经内一科, 河北 邯郸, 056000;

4. 河北省邯郸市临漳县医院 普外科, 河北 邯郸, 056000;

5. 河北省邯郸市第一医院 耳鼻喉科, 河北 邯郸, 056000)

摘要: **目的** 探讨不同剂量碘-131 (¹³¹I) 治疗对甲状腺癌(TC)术后患者抑癌基因表达、甲状腺激素及染色体畸变的影响。**方法** 回顾性分析 120 例 TC 术后首次行¹³¹I 治疗患者的临床资料, 根据¹³¹I 治疗剂量分为低剂量组 48 例、中剂量组 40 例、高剂量组 32 例。比较 3 组患者¹³¹I 治疗后抑癌基因表达、甲状腺激素及染色体畸变的差异。**结果** 与低剂量组患者比较, 中剂量组、高剂量组患者 *CCNG2*、*PTEN* 基因的 mRNA、蛋白表达量均升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组患者的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)水平均较治疗前降低, 且高剂量组最低, 低剂量组最高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 7 d, 3 组患者的染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 高剂量¹³¹I 可促进 TC 术后患者抑癌基因表达, 降低甲状腺激素水平, 不会增高染色体畸变率, 在患者耐受情况下可作为¹³¹I 治疗的理想剂量。

关键词: 碘-131; 甲状腺癌; 抑癌基因; 甲状腺激素; 染色体畸变

中图分类号: R 736.1; R 730.55 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)17-088-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211901

Effects of different doses of iodine-131 on tumor suppressor gene expression, thyroid hormone and chromosomal aberrations in patients after thyroid cancer surgery

YANG Zhisen¹, GENG Li², TIAN Guijin¹, HAO Nana³, LIU Shukai⁴, ZHANG Xiumei⁵

(1. Department of General Surgery, the First Hospital of Handan City in Hebei Province, Handan, Hebei, 056000;

2. Department of Internal Medicine, General Hospital of Handan Mining Group of North China Medical

and Health Group, Handan, Hebei, 056000; 3. First Department of Neurology, Handan City Central

Hospital in Hebei Province, Handan, Hebei, 056000; 4. Department of General Surgery, Linzhang

County Hospital of Handan City in Hebei Province, Handan, Hebei, 056000; 5. Department of

Otorhinolaryngology, the First Hospital of Handan City in Hebei Province, Handan, Hebei, 056000)

Abstract: **Objective** To explore the effects of different doses of iodine-131 (¹³¹I) on tumor suppressor gene expression, thyroid hormone and chromosomal aberrations in patients after thyroid cancer (TC) surgeries. **Methods** Clinical materials of 120 patients with the first time ¹³¹I treatment after TC operation were analyzed retrospectively, and they were divided into low dose group ($n = 48$), medium dose group ($n = 40$) and high dose group ($n = 32$) according to the dose of ¹³¹I treatment. The differences of tumor suppressor gene expression, thyroid hormone and chromosomal aberrations after ¹³¹I treatment were compared among the three groups. **Results** Compared with the low dose group, the mRNA and protein expressions of *CCNG2* and *PTEN* genes in the medium dose group and high dose group were significantly higher ($P < 0.05$). After treatment, the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT₃) and free thyroxine (FT₄) in the three groups were significantly

lower than those before treatment, and the high-dose group was the lowest and the low-dose group was the highest ($P < 0.05$). At 7 days after treatment, the total chromosome aberration rate as well as bicentromeric body and centromeric ring rate of the three groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** High dose ^{131}I treatment for patients with TC after surgery can promote the expression of tumor suppressor genes and reduce the level of thyroid hormone without increasing the rate of chromosomal aberrations, which can be used as the ideal dose of ^{131}I treatment under the patient's tolerance.

Key words: iodine-131; thyroid cancer; tumor suppressor gene; thyroid hormone; chromosomal aberration

甲状腺癌(TC)是最常见的甲状腺恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的1%^[1]。目前,TC多采用以手术治疗为主,辅以术后内分泌治疗、碘-131(^{131}I)治疗的综合治疗^[2]。研究^[3]证实, ^{131}I 所发射的 β 粒子及 γ 射线具有强电离辐射作用,可有效清除残余甲状腺组织。然而, ^{131}I 治疗作为一种放射疗法,会对患者机体造成较大影响, ^{131}I 剂量选择仍存在较大争议。研究^[4]显示,TC术后行 ^{131}I 治疗会对患者机体造成放射性损伤,且会干扰基因表达。目前,关于不同剂量 ^{131}I 治疗对TC术后患者放射性损伤及基因表达情况影响的报道较少。本研究回顾性分析不同剂量 ^{131}I 治疗对TC患者术后抑癌基因表达、甲状腺激素及染色体畸变的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 1 月—2020 年 5 月 120 例 TC 术后首次行 ^{131}I 治疗患者的临床资料。纳入标准:① 经术后病理活检确诊者;② 无颈部

淋巴结转移或远处转移者;③ 术后首次行 ^{131}I 治疗者;④ 临床资料完整者;⑤ 患者及其家属知情。排除标准:① 合并严重心、肝、肾功能障碍者;② ^{131}I 治疗不耐受者;③ 合并其他恶性肿瘤者;④ 术后接受其他治疗者;⑤ 临床资料不完整者;⑥ 妊娠、哺乳期及 1 年内有生育计划者;⑦ 不愿参与本研究者;⑧ 预计生存期 < 12 个月者。根据 ^{131}I 治疗剂量不同分为低剂量组 48 例、中剂量组 40 例、高剂量组 32 例。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法

所有患者术后均接受 X 线、胸部 CT、甲状腺超声扫描以及血常规、肝肾功能、甲状腺激素及甲状腺吸碘率测定等检查。 ^{131}I 治疗前 3 ~ 4 周停用左甲状腺素,并严格执行禁碘饮食,确保血清促甲状腺激素 $\geq 30 \text{ mU/L}$ 。服用 ^{131}I 前 3 d,连续口服泼尼松(天津天药药业股份有限公司,国药准字 H12020689)10 mg/次,3 次/d,连用 10 d;5 d 后递减为 10 mg/次,2 次/d,预防放射性炎症所致水肿。

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

一般资料		低剂量组 (n = 48)	中剂量组 (n = 40)	高剂量组 (n = 32)
性别	男	18 (37.50)	14 (35.00)	10 (31.25)
	女	30 (62.50)	26 (65.00)	22 (68.75)
年龄/岁		44.68 $\pm$ 11.25	45.17 $\pm$ 10.82	44.86 $\pm$ 11.43
肿瘤直径/cm		0.83 $\pm$ 0.23	0.92 $\pm$ 0.17	0.93 $\pm$ 0.25
治疗至手术时间/月		2.20 $\pm$ 0.58	2.29 $\pm$ 0.46	2.21 $\pm$ 0.51
肿瘤类型	乳头状癌	34 (70.83)	28 (70.00)	22 (68.75)
	滤泡癌	14 (29.17)	12 (30.00)	10 (31.25)
TNM 分期	I 期	12 (25.00)	14 (35.00)	8 (25.00)
	II 期	26 (54.17)	24 (60.00)	20 (62.50)
	III 期	10 (20.83)	2 (5.00)	4 (12.50)
手术方式	单侧腺叶联合峡叶切除	38 (79.17)	34 (85.00)	24 (75.00)
	甲状腺全切	10 (20.83)	6 (15.00)	8 (25.00)

低剂量组空腹一次性口服 ^{131}I (成都中核高通同位素股份有限公司,国药准字 H10983120,规格 3 700 MBq) 1.85 ~ 2.22 GBq; 中剂量组空腹一次性口服 ^{131}I 2.59 ~ 2.96 GBq; 高剂量组空腹

一次性口服 ^{131}I 3.33 ~ 3.70 GBq。 ^{131}I 治疗后 2 h 口服维生素 C 片(湖南九典制药股份有限公司,国药准字 H43021720,规格 50 mg) 200 mg/次,5 ~ 6 次/d,连用 7 d。嘱患者每天多喝水,并坚持

清水漱口。清除术后残留的甲状腺组织(清甲)后 3~5 d 口服左甲状腺素(Merck KGaA Darmstadt, 批准文号 H20140052, 规格 50 μg/片×100 片),初始剂量为 25 μg/d, 逐渐调整为 2.1 μg/kg, 直至血清促甲状腺激素维持在参考范围下限值水平,并继续保持低碘饮食。

1.3 观察指标

抑癌基因表达:采集所有患者术中切除的 TC 组织标本,先行病理学检查确定组织性质,然后用生理盐水冲洗,晾干后于液氮中冷冻保存。取待检组织标本,参照 RNA 提取试剂盒说明书提取总 RNA,并反转录为 cDNA,以 cDNA 为模板行 PCR 扩增,扩增基因包括抑癌基因 *CCNG2*、*PTEN*,根据扩增曲线对 *CCNG2*、*PTEN* 基因的 mRNA 水平行半定量分析。取待检组织标本,滴加 RI-PA 裂解液后混匀,获得蛋白样本,根据免疫印迹法行 Western-blot 检测,抗体孵育后显影获取目的蛋白条带图,根据蛋白灰度值对 *CCNG2*、*PTEN* 基因的蛋白水平行半定量分析。

甲状腺激素:分别于¹³¹I 治疗前、治疗后 6 个月抽取 5 mL 空腹外周血,3 000 转/min 离心处理 10 min,分离血清,-80 ℃ 冷存待检。采用电化学发光法检测待测血清样本中的促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)水平,检测采用罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪及配套试剂盒。

染色体畸变:分别于¹³¹I 治疗前、治疗后 7 d、治疗后 3 个月、治疗后 6 个月采集空腹外周血淋

巴细胞,肝素抗凝并置入培养基中,37 ℃ 下培养 48 h,细胞收集前 6 h 滴加秋水仙素,制片,低倍镜下观察到每个视野中分布 2~5 个分裂相,高倍镜下观察到染色体分布均匀即可。每份标本观察 1 000 个中期分裂相,记录总畸变率和双着丝粒体及着丝粒环率。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 软件处理。计数资料以 [*n*(%)] 表示,组间比较行交叉表 χ^2 检验,两两成对比较行连续校正 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较行单因素方差分析,重复测量数据采用重复测量方差分析,两两成对比较行 LSD-*t* 检验,组内治疗前后比较行配对样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者抑癌基因表达比较

与低剂量组比较,中剂量组、高剂量组 *CCNG2*、*PTEN* 基因的 mRNA、蛋白表达量均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),但中剂量组与高剂量组差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.2 3 组患者甲状腺激素水平变化比较

治疗前,3 组 TSH、FT₃、FT₄ 水平比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05);治疗后,3 组 TSH、FT₃、FT₄ 水平均较治疗前降低,且高剂量组最低,低剂量组最高,差异均有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

表 2 3 组患者抑癌基因表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CCNG2 基因		PTEN 基因	
		mRNA 水平	蛋白水平	mRNA 水平	蛋白水平
低剂量组	48	197.01 ± 17.91	179.54 ± 17.37	169.65 ± 23.35	206.63 ± 29.24
中剂量组	40	278.60 ± 29.57*	301.16 ± 21.24*	315.18 ± 33.46*	345.03 ± 46.78*
高剂量组	32	280.93 ± 31.13*	297.30 ± 28.96*	318.29 ± 46.69*	350.88 ± 39.96*

与低剂量组比较,**P* < 0.05。

表 3 3 组患者甲状腺激素水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后 6 个月
TSH/(mU/L)	低剂量组(<i>n</i> = 48)	66.41 ± 18.34	56.81 ± 15.57*
	中剂量组(<i>n</i> = 40)	67.25 ± 18.25	50.28 ± 12.29*#
	高剂量组(<i>n</i> = 32)	66.84 ± 18.59	44.00 ± 9.72*#△
FT ₃ /(pmol/L)	低剂量组(<i>n</i> = 48)	20.62 ± 3.68	12.11 ± 3.56*
	中剂量组(<i>n</i> = 40)	21.31 ± 3.26	9.32 ± 2.23*#
	高剂量组(<i>n</i> = 32)	20.88 ± 3.52	6.66 ± 1.73*#△
FT ₄ /(pmol/L)	低剂量组(<i>n</i> = 48)	82.69 ± 17.74	57.14 ± 8.59*
	中剂量组(<i>n</i> = 40)	84.25 ± 16.28	52.22 ± 6.24*#
	高剂量组(<i>n</i> = 32)	83.13 ± 18.57	47.65 ± 4.71*#△

TSH: 促甲状腺激素; FT₃: 游离三碘甲腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素。

与治疗前比较,**P* < 0.05;与低剂量组比较,#*P* < 0.05;与中剂量组比较,△*P* < 0.05。

2.3 3 组患者染色体畸变情况比较

治疗前, 3 组染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 7 d, 3 组染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率均高于治疗前, 差异有统计学意义($P<$

0.05); 治疗后 3、6 个月, 3 组染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率与治疗前比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 3 组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 3 组患者染色体畸变情况比较($\bar{x} \pm s$) %

指标	组别	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
染色体总畸变率	低剂量组($n=48$)	1.10 $\pm$ 0.35	2.63 $\pm$ 0.71*	1.13 $\pm$ 0.35	1.10 $\pm$ 0.30
	中剂量组($n=40$)	1.11 $\pm$ 0.34	2.79 $\pm$ 0.65*	1.15 $\pm$ 0.32	1.12 $\pm$ 0.33
	高剂量组($n=32$)	1.09 $\pm$ 0.33	2.98 $\pm$ 0.44*	1.18 $\pm$ 0.37	1.10 $\pm$ 0.34
双着丝粒体及着丝粒环率	低剂量组($n=48$)	0.03 $\pm$ 0.01	1.00 $\pm$ 0.24*	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
	中剂量组($n=40$)	0.03 $\pm$ 0.01	1.10 $\pm$ 0.23*	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01
	高剂量组($n=32$)	0.03 $\pm$ 0.01	0.98 $\pm$ 0.30*	0.04 $\pm$ 0.01	0.02 $\pm$ 0.01

与治疗前比较, * $P<0.05$ 。

3 讨论

TC 是一类常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其中分化型 TC (甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡癌) 约占 90% [5]。分化型 TC 具有分化程度高、隐匿灶多、转移灶摄碘能力强等特点, 临床中多采用手术联合¹³¹I 和甲状腺激素的方案治疗。手术切除原发病灶后, ¹³¹I 治疗可清除残留甲状腺组织, 降低术后复发风险 [6-7]。

胡永全等 [8] 研究表明, ¹³¹I 进入人体后可被正常甲状腺组织和 TC 组织摄取, 从而使¹³¹I 中的 β 粒子及 γ 射线发挥杀伤 TC 细胞的作用。既往研究 [9] 表明, TC 患者术后行¹³¹I 治疗的有效率可达 90% 以上, 且¹³¹I 剂量越大, 杀伤癌细胞效果越明显。但¹³¹I 剂量过大将导致周围腺体不同程度的损伤。因此, TC 患者术后行¹³¹I 治疗的剂量选择是临床讨论的热点 [10]。

TC 发生、进展过程中, 癌细胞中的多种基因表达出现异常 [11]。¹³¹I 杀伤癌细胞主要依靠抑制促癌基因表达及促进抑癌基因表达实现。*CCNG2*、*PTEN* 基因均与 TC 发生有关, 二者所编码蛋白是调节细胞周期的重要因子。*CCNG2* 可与透明带抗原 (PPZA) 结合成复合物抑制细胞周期进程, 而 *PTEN* 可激活 P13K/Akt 信号通路, 促使细胞周期停滞于 G₁ 期 [12-13]。本研究应用 3 种不同剂量¹³¹I 治疗 TC 术后患者, 结果表明, 中剂量组、高剂量组患者 *CCNG2*、*PTEN* 基因的 mRNA 及蛋白表达水平均高于低剂量组患者, 提示不同剂量¹³¹I 均可促进 TC 术后患者 *CCNG2*、*PTEN* 基因表达, 中、高剂量¹³¹I 效果相当且均较低剂量¹³¹I 强。此外, 经¹³¹I 治疗 6 个月后, 3 组患者的 TSH、FT₃、FT₄ 水平均较治疗前降低, 且¹³¹I 剂量越高,

TSH、FT₃、FT₄ 水平越低, 说明不同剂量¹³¹I 均具备清甲作用, 且高剂量¹³¹I 作用更为显著。

外周血淋巴细胞的染色体畸变率是评估机体放射性损伤的指标之一, 其中又以双着丝粒体及着丝粒环率最为敏感 [14]。本研究结果显示, 3 组患者治疗前的染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率均处在正常范围内; ¹³¹I 治疗后 7 d, 3 组患者的染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率均升高, 表明短期内 (7 d) ¹³¹I 治疗会对机体造成点放射损伤, 但¹³¹I 治疗后 3、6 个月, 3 组患者染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率均恢复至正常范围, 表明碘放射损伤致使染色体总畸变率、双着丝粒体及着丝粒环率升高是可逆的, 且增大¹³¹I 剂量并不会使患者染色体畸变率升高, 分析原因可能是机体受¹³¹I 治疗产生的染色体损伤有阈值以及本研究纳入样本较少。本研究认为, 虽然 TC 患者术后接受不同剂量¹³¹I 治疗未见染色体畸变率明显升高, 但仍有必要定期检测染色体畸变情况, 以对机体受辐射损伤程度进行评估。

综上所述, 高剂量¹³¹I 治疗 TC 术后患者可促进其抑癌基因表达, 降低甲状腺激素水平, 不会增高染色体畸变率, 在患者耐受情况下可作为¹³¹I 治疗的理想剂量。本研究局限在于样本量较少, 仅比较了短期内抑癌基因表达、甲状腺激素水平及染色体畸变率变化, 同时未评估不同剂量下的治疗反应, 仍需大样本、长时间随访研究予以验证。

参考文献

[1] 程远, 向森, 路慧彬. 干扰 PTX3 表达对甲状腺癌细胞 TPC-1 增殖、侵袭及 TLR4/NF- κ B 通路蛋白表达的影响[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2020, 55(3): 355-359.

胃黏膜的萎缩、IM 和 Dys, 与西药常规方案对比, 具有明显的治疗优势, 且用药安全, 可重复性强。

参考文献

[1] 魏睦新. 中西医结合诊治胃癌前病变基础与临床[M]. 南京: 东南大学出版社, 2018; 3-5.

[2] FIGUEIREDO C, CAMARGO M C, LEITE M, *et al.* Pathogenesis of gastric cancer: genetics and molecular classification[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2017, 400: 277-304.

[3] 谢文瑞, 吴礼浩, 张敏, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见在广东地区的应用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2020, 37(7): 491-494.

[4] CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, *et al.* A model for gastric cancer epidemiology[J]. *Lancet*, 1975, 2(7924): 58-60.

[5] 蔺焕萍, 王峰, 周晓燕, 等. 李守朝教授治疗胃癌前病变临证经验拾萃[J]. *陕西中医*, 2021, 42(1): 103-105.

[6] 张丹, 魏睦新, 王平, 等. 化痰消瘀方治疗胃癌前病变的临床疗效[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(4): 241-243.

[7] 冯小可, 林贞妍, 刘璇, 等. 化痰消瘀方逆转胃癌前病变效果及对胃液外泌体 miRNA 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(9): 936-939, 970.

[8] 崔国良, 冯小可, 吴娟, 等. 化痰消瘀方治疗胃癌前病变的分子机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 172-179.

[9] 房静远, 杜奕奇, 刘文忠, 等. 中国慢性胃炎共识意见(2017

年, 上海)[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(11): 670-687.

[10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 113-118.

[11] 李军祥, 陈詒, 吕宾, 等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017 年)[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2018, 26(2): 121-131.

[12] 代丹, 王佳, 吴浩然, 等. 莪术、三七、黄芪治疗萎缩性胃炎经验—全小林三味小方撷萃[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(10): 1273-1275.

[13] 徐怡, 陈途, 陈明. 丹参的化学成分及其药理作用研究进展[J]. *海峡药学*, 2021, 33(5): 45-48.

[14] 杜晓妍, 吴娇, 茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(5): 496-500.

[15] 王楠, 顾笑妍, 吴怡, 等. 鸡内金的临床应用及药理作用研究概况[J]. *江苏中医药*, 2021, 53(1): 77-81.

[16] 刘帆, 侯林, 张晓平, 等. 薏苡仁多糖抗肿瘤作用及免疫作用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(3): 123-126.

[17] 王骁, 范焕芳, 李德辉, 等. 白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J]. *中国药房*, 2019, 30(10): 1428-1431.

[18] 金顺琪, 张露蓉. 半枝莲药理效应及临床应用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(8): 194-198.

[19] 李君, 杨杰. 仙鹤草主要化学成分与药理作用研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2020, 39(4): 54-60.

[20] 陈翀, 徐力. 基于网络药理学的藤梨根治疗胃癌前病变机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(14): 2077-2081.

(本文编辑: 周冬梅)

(上接第 91 面)

[2] 郝珊瑚, 纪立秋, 王治国, 等. 黄芪注射液联合¹³¹I 核素治疗分化型甲状腺癌临床研究[J]. *西部中医药*, 2020, 33(3): 97-100.

[3] DARLENE M, PHILLIPS W T, WALKER R C, *et al.* To Use or Not to Use ¹³¹I in Thyroid Cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(9): 670-671.

[4] 樊雪缘, 杨绮, 周凡, 等. 颈淋巴结清除术前不同剂量¹³¹I 对甲状腺癌患者唾液腺功能和生活质量的影响及作用机制研究[J]. *癌症进展*, 2019, 17(18): 2147-2150.

[5] 孙东丽, 刘炯, 申素纲, 等. 不同治疗方法对IV期分化型甲状腺癌的疗效比较[J]. *中国基层医药*, 2019, 26(9): 1110-1113.

[6] 王建, 袁凯, 张理. 不同剂¹³¹I 治疗中低危分化型甲状腺癌的疗效比较[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(S2): 77-79.

[7] 冯志平, 邓智勇, 宋元华, 等. ¹³¹I 治疗术后分化型甲状腺癌的疗效及其影响因素[J]. *昆明医科大学学报*, 2017, 38(4): 72-75.

[8] 胡永全, 申勇, 袁超, 等. ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌肺转移的疗效及影响因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(1): 34-36.

[9] 王庆兰, 李敬芳, 孙小英, 等. 高放射剂量对甲状腺癌脑

转移患者生存期及肿瘤标志物水平的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(11): 186-188.

[10] 赵乌云, 张雅峰. 大剂量¹³¹I 治疗对分化型甲状腺癌术后清除残余甲状腺及转移灶的效果与影响因素[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2019, 41(3): 253-255.

[11] 鹿泉麟, 孙子渊. 甲状腺癌相关基因研究进展[J]. *山东医药*, 2020, 60(32): 98-101.

[12] 李宗禹, 徐金锴, 赖婧玥, 等. miR-93-5p 靶向 *CCNG2* 基因对甲状腺癌细胞增殖和凋亡的影响及其机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(19): 3325-3330.

[13] 刘春杰, 刘宇, 邓学坤, 等. miR-32 通过调控 PI3K/Akt 信号通路影响骨肉瘤细胞的增殖[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(6): 662-667.

[14] LUSIYANTI Y, LUBIS M, SURYADI, *et al.* Molecular Damage Evaluation and Chromosome Aberration in Blood Lymphocyte of Medical Radiation Workers [C]//2nd Bakti Tunas Husada-Health Science International Conference (BTH-HSIC 2019). 2020. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.200523.082>.

(本文编辑: 梁琥)