

石墨烯热疗对良性甲状腺结节的疗效

任慧雅¹, 高宏博², 李月秋³, 李爱红¹, 张桂玲¹, 李静华⁴

1. 保定市第一医院内分泌科, 河北 保定 071000; 2. 保定市第一中心医院心内科, 河北 保定 071000; 3. 烯旺新材料科技股份有限公司, 广东 深圳 518057; 4. 承德医学院中医学院治未病研究室, 河北 承德 067000

【摘要】目的:探讨石墨烯热疗对良性甲状腺结节的影响。**方法:**选取良性甲状腺结节患者97例,随机分为对照组(47例)和治疗组(50例),对照组不接受任何干预措施,治疗组接受4个疗程共120 d的石墨烯护颈带治疗。超声测量两组患者治疗前后甲状腺结节最大直径、最大横截面面积,并采用直接化学发光法检测治疗前后两组患者甲状腺功能(FT_3 、 FT_4 和促甲状腺激素)。结果:对照组治疗前后甲状腺结节最大直径、最大横截面面积无明显变化($P>0.05$);经过治疗后,治疗组甲状腺结节最大直径减小(0.17 ± 0.13) cm($P<0.05$),最大横截面面积减小(0.41 ± 0.45) cm²($P<0.05$)。两组患者治疗前后甲状腺功能无明显变化($P>0.05$)。**结论:**石墨烯热疗可缩小良性甲状腺结节的最大直径和最大横截面面积,对甲状腺功能无明显影响,具有良好的临床应用前景。

【关键词】甲状腺结节;石墨烯;热疗;最大直径;最大横截面面积

【中图分类号】R312;R581

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)04-0487-05

Therapeutic effects of graphene thermal therapy for benign thyroid nodules

REN Huiya¹, GAO Hongbo², LI Yueqiu³, LI Aihong¹, ZHANG Guilin¹, LI Jinghua⁴

1. Department of Endocrinology, Baoding No.1 Hospital, Baoding 071000, China; 2. Department of Cardiology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, China; 3. Grahope New Materials Technologies Inc., Shenzhen 518057, China; 4. Department of Preventive Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde 067000, China

Abstract: Objective To explore the responses of benign thyroid nodules to graphene thermal therapy. **Methods** A total of 97 patients with benign thyroid nodules were enrolled in this study and then randomly divided into control group ($n=47$) and treatment group ($n=50$). Control group did not receive any intervention measure, while treatment group received 4 courses (120 days) of graphene neck protection bandage treatment. The maximum diameter and maximum cross-sectional area of the thyroid nodules before and after treatment in both groups were measured with ultrasound. Thyroid functions (FT_3 , FT_4 and thyroid stimulating hormone) in both groups before and after treatment were detected by direct chemiluminescence. **Results** The maximum diameter and maximum cross-sectional area of the thyroid nodules before and after treatment showed no obvious changes in control group ($P>0.05$). However, the maximum diameter and maximum cross-sectional area of the thyroid nodules in treatment group were reduced by (0.17 ± 0.13) cm and (0.41 ± 0.45) cm², respectively ($P<0.05$). The thyroid functions remained stable in both groups before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Graphene thermal therapy which can reduce the maximum diameter and maximum cross-sectional area of benign thyroid nodules and has no significant effects on the thyroid functions is worthy of clinical application.

Keywords: thyroid nodule; grapheme; thermal therapy; maximum diameter; maximum cross-sectional area

前言

甲状腺结节是临床常见的甲状腺疾病,其临床

检出率为19%~67%^[1],我国健康体检人群甲状腺结节患病率为32.0%~49.5%^[2-5],并以良性结节为主。临床对良性甲状腺结节的处理主要采用定期随访,相关指南不建议常规使用促甲状腺激素(Thyroid Stimulating Hormone, TSH)抑制治疗等非手术治疗^[6-7]。石墨烯是一种新型的二维纳米材料,具有良好的力学、光热学及生物相容性,有研究发现石墨烯及其衍生物可用于肿瘤的光热/光动力治疗^[8]。本研

【收稿日期】2018-11-11

【基金项目】保定市科学技术研究与发展指导计划(12ZF001)

【作者简介】任慧雅,硕士,主任中医师,研究方向:甲状腺疾病的诊治,

E-mail: 783735141@qq.com

究采用随机、开放、空白对照、前瞻性临床试验以探索石墨烯体外热疗对良性甲状腺结节的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取在保定市第一医院体检科检出的甲状腺结节患者共97例,其中,男28例,女69例,并随机分为对照组和治疗组。对照组47例,平均年龄(44.19±11.96)岁,体质量指数(24.78±3.39) kg/m²;治疗组50例,平均年龄(47.94±9.54)岁,体质量指数(24.42±2.94) kg/m²。

1.2 入选标准

入选标准包括:(1)年龄≤75岁;(2)超声证实为单发或多发实质性结节,最大结节直径为5~25 mm;(3)甲状腺功能在正常范围内。排除标准包括:(1)甲状腺功能异常;(2)甲状腺高功能腺瘤;(3)亚急性甲状腺炎;(4)桥本甲状腺炎;(5)甲状腺结节中有囊性成分;(6)颈部手术、放射治疗史;(7)恶性肿瘤病史。

1.3 治疗方法

对照组不实施任何干预。治疗组使用石墨烯材料制成的护颈带,将温度调至39℃,戴在患者甲状腺结节部位,每人每天佩戴石墨烯护颈带30 min。连续佩戴20 d后休息10 d为一个疗程,4个疗程(共120 d)后复查甲状腺超声。

1.4 观察指标

对照组和治疗组患者于治疗前后应用飞利浦HD9行甲状腺超声检测,探头型号为L12-5,频率为8.8 MHz,设备深度(DPT)为40 mm,增益(GAIN)为33/100 dB, TGC调至中央。记录治疗前后两组患者甲状腺结节最大直径(Maximum Diameter, MD),治疗前为MD1,治疗后为MD2;最大横截面面积(Maximum Cross-Sectional Area, CSA),治疗前为CSA1,治疗后为CSA2。多发实性结节以最大甲状腺结节为准。空腹抽取静脉血3 mL,分离血清检测甲状腺功能(参考值:FT₃ 3.5~6.5 pmol/L; FT₄ 11.5~22.7 pmol/L; TSH 0.35~5.50 mIU/L),检测设备为西门子XP,检测方法为直接化学发光法。超声检查及化验检查均由同一名高年资专业技师医师进行操作,以减少人为干扰因素。

1.5 统计学处理

运用SPSS 22.0统计软件包进行统计学分析。计量资料采用均值±标准差表示,并采用 t 检验进行比较;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,并采用卡方分析进行比较; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

治疗前两组患者年龄、性别、体质量指数及甲状腺结节MD和CSA比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组间一般资料的比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.1 Comparison of general information between two groups (Mean±SD)

组别	n	年龄/岁	性别		体质量指数/kg·m ²	MD1/cm	CSA1/cm ²
			男	女			
对照组	47	44.19±11.96	17(36.2%)	30(63.8%)	24.78±3.39	0.91±0.35	1.86±1.36
治疗组	50	47.94±9.54	11(22.0%)	39(78.0%)	24.42±2.94	0.77±0.36	1.53±1.54

MD1:治疗前最大直径;CSA1:治疗前最大横截面直径

2.2 两组患者治疗前后甲状腺功能变化

两组患者治疗前甲状腺功能比较,差异均无统

计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者甲状腺功能比较,差异亦无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 治疗前后甲状腺功能比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.2 Comparison of thyroid function before and after treatment (Mean±SD)

组别	n	治疗前			治疗后		
		FT ₃ /pmol·L ⁻¹	FT ₄ /pmol·L ⁻¹	TSH/mIU·L ⁻¹	FT ₃ /pmol·L ⁻¹	FT ₄ /pmol·L ⁻¹	TSH/mIU·L ⁻¹
对照组	47	4.97±0.57	16.39±2.53	1.90±1.11	5.12±0.77	16.21±2.12	1.93±1.12
治疗组	50	4.96±0.47	16.15±1.87	1.77±1.05	5.01±0.49	16.17±2.10	1.89±1.16

TSH:促甲状腺激素

2.3 治疗前后两组甲状腺结节MD和CSA比较

对照组经过120 d的观察,结果显示MD1与MD2及CSA1与CSA2比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组经过120 d的治疗,MD1与MD2比较发现治疗后甲状腺结节MD减小(0.17 ± 0.13) cm;CSA1与CSA2比较发现治疗后甲状腺结节CSA减小(0.41 ± 0.45) cm²,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 治疗前后甲状腺结节最大直径和最大横截面面积比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of the maximum diameter and maximum cross-sectional area of the thyroid nodule before and after treatment (Mean \pm SD)

组别	n	治疗前		治疗后	
		MD1/cm	CSA1/cm ²	MD2/cm	CSA2/cm ²
对照组	47	0.91 \pm 0.35	1.86 \pm 1.36	0.93 \pm 0.36	1.90 \pm 1.40
治疗组	50	0.77 \pm 0.36	1.53 \pm 1.54	0.61 \pm 0.31* [△]	1.12 \pm 1.24* [△]

*治疗前后比较, $P<0.05$;[△]治疗组与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

甲状腺结节是临床常见的内分泌疾病,主要为良性结节。甲状腺在多种因素作用下促进甲状腺滤泡进入有丝分裂期,产生具有高生长潜力的新滤泡,在甲状腺内不均匀生长,导致单侧或双侧甲状腺腺叶增大,在腺叶局部形成甲状腺结节。甲状腺结节

的手术治疗创伤较大,术后甲状腺功能降低事件时有发生,切口癰痕表现明显,并发症较多。此外,TSH抑制治疗的剂量不易选择,对内分泌及心血管系统干扰大,且停药后复发率高^[9]。

石墨烯是一种单原子层蜂窝状的二维原子晶体,是世界上最薄的新型二维纳米材料,厚度仅为0.35 nm,独特的结构赋予石墨烯优异的电学、光学、机械和热学性能。石墨烯纳米材料在生物医学领域中具有巨大的应用潜力,独特的物理、化学和力学特性可支持成纤维细胞、骨髓间充质干细胞和神经干细胞等多种细胞的生长^[10]。近期以石墨烯材料为代表的新型抗菌剂的研发为人们所关注^[11],以石墨烯材料作为抗菌材料可能对牙齿护理^[12]和伤口愈合^[13]有益,其抗菌活性除与其独特的物理化学特性、大小、形态和表面功能基团有关外,微生物类型、环境以及石墨烯材料与不同微生物成分之间的相互作用也有一定的影响^[14-16]。近年来基于石墨烯及其衍生物制备的远红外发射棉织物广泛应用于生物医疗以及人体保健等领域^[17-18]。石墨烯薄膜远红外线波长为4~14 μ m,在远红外线波长范围内,石墨烯加热膜发热的红外线谱图和人体的红外线谱图有着相似的谱图特征(图1)。石墨烯的能量峰值在9 μ m左右,在科学界被称为“生命之光”,其医疗效果主要体现在热效应和非热效应这两种。



图1 石墨烯发热膜的红外线谱图

Fig.1 Infrared spectrum of graphene thermal film

肿瘤光热治疗是继手术、放疗、化疗和免疫疗法后又一重要的肿瘤治疗手段^[19-21]。热疗对肿瘤细胞的杀伤作用已为细胞学研究所证实,其临界温度约为43 $^{\circ}$ C。肿瘤热疗的基本原理是在对机体加热时,由于肿瘤组织自身的组织结构不健全,散热较正常组织慢,使肿瘤组织的温度较正常组织高出5~10 $^{\circ}$ C,而恶性肿瘤细胞对高热敏感,热疗后肿瘤细胞被杀死或逐渐凋亡,而正常组织不受损失^[22]。

远红外线的非热效应(图2)是生物体中提供细

胞能量的方法,主要是三磷酸腺苷水解,而远红外线的振动能量与三磷酸腺苷水解的能量非常接近,远红外线的能量可以被蛋白质吸收并提供其能量,这个能量可以在人体内透过生化反应从一个巨分子传递到另一个巨分子,从而调控蛋白质磷酸化,调控蛋白质活性,实现能量共振传递,医学上可以提升细胞对抗逆境的能力,临床上可以改善血液循环、减缓疼痛、消除炎症、促进伤口愈合、提高机体免疫力等^[23]。

本研究中的石墨烯护颈带由石墨烯薄膜经电加

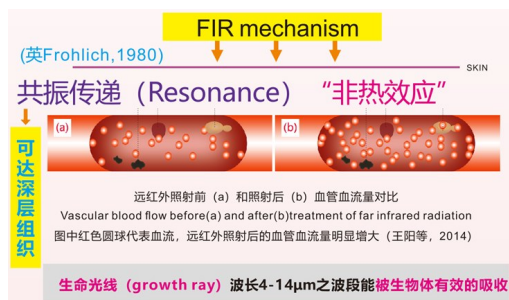


图2 远红外线的非热效应

Fig.2 Nonthermal effect of far infrared radiation

热至39℃,可发出与人体自发辐射红外线波长范围相一致的远红外,通过共振传递和温热效应渗透到人体皮下组织细胞深处,致使毛细血管扩张,从而改善微循环和促进损伤组织修复。滕艳杰等^[24]发现经中远红外线照射可以使荷瘤鼠肝脏内超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化酶活性明显升高,增强肿瘤宿主清除氧自由基的能力,从而减少对机体的损害。

本研究采用深圳烯旺新材料科技股份有限公司生产的石墨烯薄膜制作而成的护颈带进行甲状腺结节治疗,将远红外线治疗与热疗有机结合。研究结果显示,经过120 d的治疗后,治疗组甲状腺结节MD和CSA均明显缩小,差异有统计学意义($P<0.05$),而对照组无明显变化;两组患者治疗前后甲状腺功能均无明显变化。表明石墨烯热疗对良性甲状腺结节有一定的治疗效果,并且对甲状腺功能无明显影响。

随着体检工作在我国广泛普及,甲状腺结节的检出率越来越高,部分病人由于对甲状腺结节的恐惧而导致心理压力增大,严重影响其生活质量。石墨烯热疗可缩小良性甲状腺结节,同时不影响甲状腺功能,试验过程中未见不良反应。石墨烯护颈带使用方法简便,佩戴时不影响一般工作及正常生活,是治疗良性甲状腺结节的一种新的方法和策略,具有良好的临床应用前景。

【参考文献】

- [1] 牡丹,张静波,任海林,等.北京45-50岁居民碘营养状况与甲状腺结节关系[J].中国公共卫生,2017,33(5):783-785.
DU D, ZHANG J B, REN H L, et al. Correlation between iodine nutrition and thyroid nodule among 45-50 years old residents in Beijing [J]. Chinese Journal of Public Health, 2017, 33(5): 783-785.
- [2] 徐小炮,姜涌斌,刘梅,等.健康体检人群甲状腺结节患病情况及相关因素分析[J].中华保健医学杂志,2018,20(3):210-212.
XU X B, JIANG C B, LIU M, et al. Analysis of the prevalence and relevant factors of thyroid nodules among physical examination population [J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2018, 20(3): 210-212.
- [3] 霍立双,刘丰雨,高琛,等.我国大陆地区甲状腺结节患病率Meta分析[J].河北医科大学学报,2017,38(2):138-141.

- HUO L S, LIU F Y, GAO C, et al. Prevalence of thyroid nodules in mainland China: a Meta-analysis [J]. Journal of Hebei Medical University, 2017, 38(2): 138-141.
- [4] 郭奕瑞,刘颖,张莉.健康体检人群甲状腺结节患病率及相关因素分析[J].现代防医学,2016,43(22):4063-4065.
GUO Y R, LIU Y, ZHANG L. Analysis of the prevalence and relevant factors of thyroid nodule among the population undergoing routine physical examinations [J]. Modern Preventive Medicine, 2016, 43(22): 4063-4065.
- [5] 林旋,郎江明,魏爱生,等.健康体检人群甲状腺结节发病危险因素的病例对照研究[J].广东医学,2018,39(4):604-607.
LIN X, LANG J M, WEI A S, et al. Study of case control on risk factors of thyroid nodules among physical examination population [J]. Guangdong Medical Journal, 2018, 39(4): 604-607.
- [6] BRYAN R, HAUGEN, ERIK K, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? [J]. Arch Intern Med, 2016, 156(19): 2165.
- [7] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会外科学分会内分泌学组,中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,等.甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南[J].中华核医学与分子影像杂志,2013,33(2):96-115.
Society of Endocrinology of Chinese Medical Association, Endocrinology Group of Surgical Branch of Chinese Medical Association, Head and Neck Oncology Committee of Chinese Anti-Cancer Association, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma [J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2013, 33(2): 96-115.
- [8] KIM H, LEE D, KIM J, et al. Photothermally triggered cytosolic drug delivery via endosome disruption using a functionalized reduced graphene oxide [J]. ACS Nano, 2013, 7(8): 6735-6746.
- [9] BIONDI B, COOPER D S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction [J]. Endocr Rev, 2008, 29(1): 76-131.
- [10] AKHAVAN O, GHADERI E, ABOUEI E, et al. Accelerated differentiation of neural stem cells into neurons on ginseng-reduced graphene oxide sheets [J]. Carbon, 2014, 66: 395-406.
- [11] VISWANATHAN S, NARAYANAN T N, ARAN K, et al. Graphene protein field effect biosensors: glucose sensing [J]. Mater Today, 2015, 18(9): 513-522.
- [12] HE J L, ZHU X D, QI Z N, et al. Killing dental pathogens using antibacterial graphene oxide [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(9): 5605-5611.
- [13] FAN Z J, LIU B, WANG J Q, et al. A novel wound dressing based on Ag/graphene polymer hydrogel: effectively kill bacteria and accelerate wound healing [J]. Adv Funct Mater, 2014, 24(25): 3933-3943.
- [14] LI J, WANG G, ZHU H, et al. Antibacterial activity of large-area monolayer graphene film manipulated by charge transfer [J]. Sci Rep, 2014, 4(3): 4359.
- [15] AKHAVAN O, GHADERI E, ESFANDIAR A. Wrapping bacteria by graphene nanosheets for isolation from environment, reactivation by sonication, and inactivation by near-infrared irradiation [J]. J Phys Chem B, 2011, 115(19): 6279-6288.
- [16] PHAM V T, TRUONG V K, QUINN M D, et al. Graphene induces formation of pores that kill spherical and rod-shaped bacteria [J]. ACS Nano, 2015, 9(8): 8458-8467.
- [17] 胡希丽,田明伟,朱士凤,等.基于石墨烯整理的远红外发射棉织物[J].成都纺织高等专科学校学报,2016,33(2):11-14.
HU X L, TIAN M W, ZHU S F, et al. Far infrared emitting cotton

- fabric based on graphene finishing[J]. Journal of Chengdu Textile College, 2016, 33(2): 11-14.
- [18] 曲丽君, 田明伟, 迟淑丽, 等. 部分石墨烯复合纤维与制品的研发[J]. 纺织学报, 2016, 37(10): 170-177.
- QU L J, TIAN M W, CHI S L, et al. Research and development of some graphene composite fibers and products [J]. Journal of Textile Research, 2016, 37(10): 170-177.
- [19] SAHU A, CHOI W I, LEE J H, et al. Graphene oxide mediated delivery of methylene blue for combined photodynamic and photothermal therapy[J]. Biomaterials, 2013, 34(26): 6239-6248.
- [20] DEMBERELDORJ U, CHOI S Y, GANBOLD E O, et al. Gold nanorod-assembled pegylated graphene-oxide nanocomposites for photothermal cancer therapy[J]. Photochem Photobiol, 2014, 90(3): 659-666.
- [21] YANG K, HU L L, MA X X, et al. Multimodal imaging guided photothermal therapy using functionalized graphene nanosheets anchored with magnetic nanoparticles[J]. Adv Mater, 2012, 24(14): 1868-1872.
- [22] 中日医学科技交流协会热疗专业委员会, 中华医学会放疗分会热疗专业委员会. 中国肿瘤热疗临床应用指南(2017.V1.1)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(4): 369-375.
- Sino Japan Science and Technology Association, Chinese Medical Association Radiotherapy Branch Thermotherapy Specialized Committee. Chinese application guide of clinical application of tumor hyperthermia (2017.V1.1)[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2017, 26(4): 369-375.
- [23] 吕晓宁, 李鸣皋. 远红外线生物学效应及其在组织修复中的临床应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(46): 9147-9150.
- LÜ X N, LI M G. Biological effects and clinical application of far-infrared rays in tissue repair[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2009, 13(46): 9147-9150.
- [24] 滕艳杰, 赵慧. 中远红外线对荷瘤鼠S-180肝脏MDA, SOD和GSH-Px的影响[J]. 黑龙江医药科学, 1999, 22(6): 8-9.
- XI Y J, ZHAO H. Effects of fat and middle infra-red ray on MDA, SOD and GSH-Px in the S-180 tumor rat [J]. Heilongjiang Medicine and Pharmacy, 1999, 22(6): 8-9.

(编辑:谭斯允)