

弥漫性甲状腺机能亢进患者¹³¹I治疗前后的 T₃抑制试验和TRH试验

Tamai H等, J Nucl Med 21: 240~245, 1980 (英文)

如果给药充足的话,放射性碘能在全部患毒性甲状腺肿患者中引起甲状腺功能减退或甲状腺机能亢进的缓解。放射性碘治疗的优点是显著的疗效以及不会损坏除了甲状腺以外的器官。目前治疗中唯一使用的同位素是¹³¹I。T₃抑制试验的临床应用价值已在Grave氏病的诊断和硫氮类药物疗效的估计方面得到了证实。血清促甲状腺素(TSH)对促甲状腺素释放激素(TRH)刺激的反应性对鉴别正常代谢状态与甲状腺机能亢进状态也是有用的。然而,关于二种试验在¹³¹I治疗后Grave氏病程中的关系,并未明确说明。本组研究在Graves'病患者¹³¹I治疗前后进行T₃抑制试验和TRH试验以观察:(1)T₃抑制力(可控制性)和TRH反应性之间的关系;(2)对T₃抑制和TRH试验反应的变化;(3)血清甲状腺激素浓度与T₃抑制试验和TRH试验之间的关系。

资料和方法

本组病人(男8人,女55人,平均年龄为43.6岁)选自200余名接受¹³¹I治疗的Graves'病患者,他们均符合甲状腺功能正常的标准,血清T₄浓度和T₃摄取(T₃-U)正常(至少在治疗后6个月和2年时间内正常)。¹³¹I治疗前,全部患者均用抗甲状腺药物进行过1~2个月的治疗。在达到临床甲状腺功能正常状态以后,病人接受¹³¹I治疗,并继续用抗甲状腺药物进行治疗2~3个月以维持T₃-U,血清T₄、T₃和TSH的浓度在各自的正常范围内(T₃-U,23~35%, T₄, 5.0~13.5μg/dl, T₃, 80~180ng/dl, TSH, <5μU/ml)。给这些患者服的¹³¹I平均剂量为每人5.9mCi或每克甲状腺组织80μCi。如图1所示,在63名Graves'病患者中反复进行了T₃抑制试验和TRH试验。分别于治疗后的6个月(第Ⅰ阶段)、12个月(第Ⅱ阶段)、18个月(第Ⅲ阶段)和24个月(第Ⅳ阶段)进行了T₃抑制试验,并于首次就诊(第Ⅰ阶段)及¹³¹I治疗后第6、12、18和24个月分别进行TRH试验。全部患者临床上处于甲状腺功能正常,并且其血

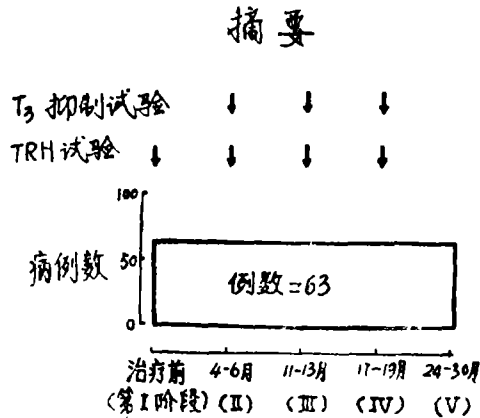


图1: 本研究的一般摘要。63名未经治疗的Graves'病患者用¹³¹I进行治疗。血清T₄、T₃、T₃-U和TSH浓度至少6个月检查一次,并于治疗前和治疗后2年内每6个月做一次TRH和T₃抑制试验。注:第Ⅴ阶段上方有两个向下的箭头。

清T₄浓度和T₃摄取值都至少在治疗后的6个月和2年内正常范围。关于T₃抑制试验,可抑制的定义为每天服T₃75μg,共8天后,24小时甲状腺吸¹³¹I率减少至原来吸¹³¹I的50%或更低。TRH试验是静脉注射TRH500μg,并分别于注射前(0分)以及注射后15、30、60及90分钟抽血测量TSH浓度。当基础TSH值小于2.0μU/ml,并且峰值大于6.2μU/ml时(或当基础TSH值大于2.0μU/ml,但二个值的差值超过5μU/ml时),即认为TRH反应阳性。而当TRH的峰值大于35μU/ml时,我们称对TRH过强反应。血清T₄和T₃浓度及T₃-U均由市售药盒测定,而血清TSH浓度由双抗体法测定。由T测验和CochranQ测验估计其统计学意义。

结 果

表1列出了TRH反应者和T₃可抑制者的频度。百分数是TRH有反应或T₃可抑制的病人数与同期检查的病人数相比较而得到的。治疗后约6个月,63名患者中的19名(31%)患者对TRH产生反应。到12个月,对TRH有反应者曾一度减少。治疗后2年,63名中

表1 ^{131}I 治疗后患者TRH有反应和 T_3 可抑制的频度

治 疗 后	T+, S+*	T+, S-*	T-, S+*	T-, S-*	总T+数	总S+数
4~6月 (第Ⅰ阶段)	8	11	3	41	19/63 (30.5%)	11/63 (17.4%)
11~13月 (第Ⅱ阶段)	7	4	2	50	11/63 (17.4%)	9/63 (14.2%)
17~19月 (第Ⅲ阶段)	12	6	3	42	18/63 (28.5%)	15/63 (23.8%)
24~30月 (第Ⅳ阶段)	26	10	1	26	36/63 (57.1%)**	27/63 (42.8%)**

* T+ : TRH有反应, S+ : T_3 可抑制, T- : TRH无反应, S- : T_3 不能抑制 最大TSH浓度 (平均值±标准误)
 $\text{T}+ = 48.7 \pm 4.7 \mu\text{U}/\text{ml}$ (N=84); $\text{T}- = 0.94 \pm 0.05 \mu\text{U}/\text{ml}$ (N=168)**; ^{131}I 吸收试验 (平均值±2个标准差), T_3 抑制前: $\text{S}+ = 33.6 \pm 1.1\%$; $\text{S}- = 42.8 \pm 0.8\%$, T_3 抑制后 $\text{S}+ = 13.6 \pm 0.7\%$ (N=82)**; $\text{S}- = 41.5 \pm 0.8\%$ (N=190)

** $P < 0.01$ 差别非常显著

有36名(57%)对TRH有反应性。 T_3 可抑制的病人百分数治疗后6个月时为17%, 12个月为14%, 18个月为24%, 而在24~30个月则为43%。TRH反应者治疗后第18及第24个月之间以及 T_3 可抑制者治疗后第18及第24个月之间百分率的增加是有意义的(由Cochran Q试验确定)。TRH试验有反应和 T_3 抑制试验可抑制者在80%以上的患者中是符合的。

^{131}I 治疗后患者对TRH反应和 T_3 抑制试验的变化简要地用图2A和B表示。图中表示出观察达2年之久的TRH反应及 T_3 抑制从阴性变为阳性以及从阳性转变成阴性的患者数。关于TRH试验(图2A), 在0~6个月和18~24个月之间, TRH可反应者在上升。相反, 在6和12个月之间, 19名TRH有反应者中有10名又转变为对TRH无反应。关于 T_3 抑制试验(图2B), 在0和6个月之间, 11名患者变为可抑制的; 在

6至12个月, 可抑制和不能抑制的病人数几乎相等。然而, 这些在18和24个月反应发生变化的人中, 成为可抑制的患者明显超过不可抑制的患者总数。表2简要列出了血清 T_3 和 T_4 浓度及甲状腺吸 ^{131}I 率随着TRH和

表2 血清 T_3 、 T_4 浓度及甲状腺吸 ^{131}I 率随TRH及 T_3 抑制试验改变而发生的变化*

	TRH无反应	TRH有反应
血 清 T_3 (ng/ml)	$1.5 \pm 0.1^{**}$	1.2 ± 0.1 ($P < 0.05$)
血 清 T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	10.1 ± 0.4	9.5 ± 0.3 (N.S)
甲状腺吸 ^{131}I 率(%)	38.9 ± 2.0	33.6 ± 1.9 (N.S)
	T_3 不能抑制	T_3 可抑制
血 清 T_3 (ng/ml)	1.4 ± 0.1	1.2 ± 0.1 (N.S)
血 清 T_4 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	9.3 ± 0.3	9.5 ± 0.4 (N.S)
甲状腺吸 ^{131}I 率(%)	36.9 ± 2.3	33.4 ± 2.2 (N.S)

* 数值来自Ⅰ→Ⅱ、Ⅱ→Ⅲ、Ⅲ→Ⅳ阶段

** 平均值±标准误

T_3 抑制试验改变而发生的变化情况。血清 T_3 浓度随着TRH试验的改变而明显减少, 而 T_4 的浓度和甲状腺吸 ^{131}I 率并不随着TRH试验的变化而改变。 T_3 抑制力的变化并不伴有血清 T_4 、 T_3 浓度或甲状腺吸 ^{131}I 率的改变。图3示血清 T_3 浓度和TRH反应性之间的关系。纵行为患者数(以每个阶段病人总数的百分率表示)。例如, 第Ⅰ阶段的病人, T_3 浓度低于正常的仅占第Ⅰ阶段病人总数的3%。53%的病人血清 T_3 浓度正常, 并且他们中约50%对TRH有反应。第Ⅱ阶段血清

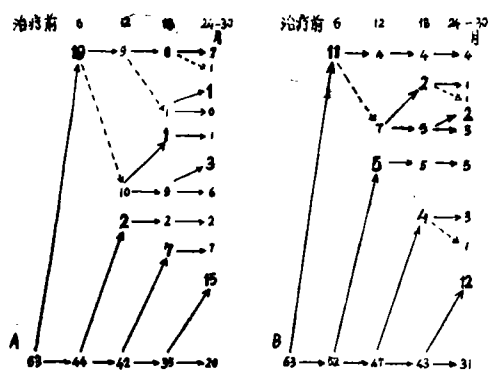


图2 对TRH和 T_3 抑制试验的反应性

A: TRH试验在各阶段反应的变化

B: T_3 抑制试验各阶段的变化

→从无反应发展为反应, 或从 T_3 不能抑制发展为 T_3 可抑制的病人数

---→从有反应到无反应, 或从 T_3 能抑制发展为 T_3 不可抑制

* 此处原文似有误——审者注

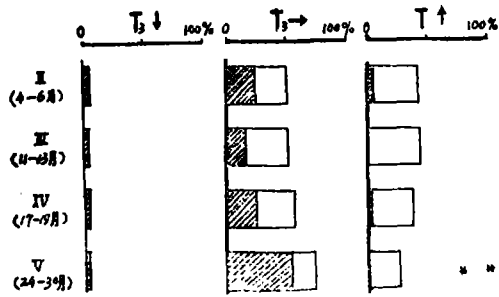


图3 血清 T_4 浓度和TRH试验阳性反应率的关系
 阴影: TRH反应阳性者 空白: 对TRH无反应者** $P < 0.01$

T_4 浓度高于正常的病人百分率为44%，但他们之中仅2%对TRH有反应。在血清 T_4 浓度正常的患者，TRH反应者在第Ⅳ和第Ⅴ阶段明显增加。图4表示血清 T_4 浓度和 T_3 抑制力间的关系。象在TRH试验一样，注意到 T_3 可抑制的病人在治疗后的第Ⅴ阶段显著增加。虽然血清 T_4 的浓度和 T_3 -U均属正常，血清 T_3 浓度高

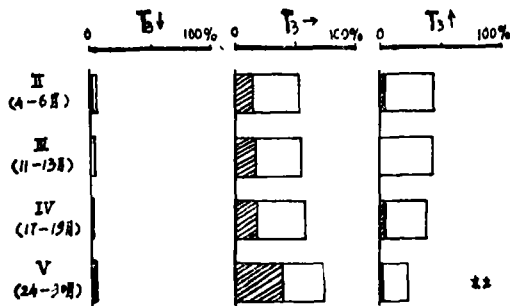


图4 血清 T_4 浓度和可抑制病人间的关系
 阴影: 可抑制的病人 空白: 不能抑制的病人
 ** $P < 0.01$

于正常的患者几乎占这些患者的1/3，并且大部分血清 T_3 浓度高的患者也是 T_3 不能抑制的。表3列出了 ^{131}I 治疗后（Ⅰ-Ⅴ阶段）通过252次测定而确定的基础TSH浓度，甲状腺吸 ^{131}I 率和血清 T_4 及 T_3 浓度的相关系数。血清 T_4 和 T_3 浓度与甲状腺吸 ^{131}I 明显相关，但与基础血清TSH浓度逆相关。图5表示各个阶段TRH反应阳性者中对TRH过强反应的发生率。对TRH过强

反应的人数分别在 ^{131}I 治疗后6个月为12%（8/19），12个月为45%（5/11），18个月为44%（8/18），24~30个月为78%（28/36）。在第Ⅰ、Ⅱ和第Ⅳ阶段中，过强反应的百分率之间无明显差异。但是，在第Ⅴ阶段，TRH过强反应的人数明显增加。在49名过强反应者中，血清 T_4 和 T_3 浓度的平均值分别为 $8.2 \pm 0.9 \mu\text{g/dl}$ 和 $1.2 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ ，而35名反应正常者分别为 $9.4 \pm 0.3 \mu\text{g/dl}$ 和 $1.2 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ 。血清 T_4 浓度在TRH过强反应者

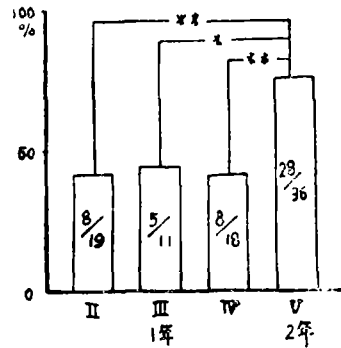


图5 每个阶段TRH过强反应者的百分率。数据表示过强反应者的百分率（对TRH过强反应人数）/（对TRH反应阳性人数）

表3 基础血清TSH浓度、甲状腺吸 ^{131}I 率及血清 T_4 和 T_3 浓度间的相关系数*

	血清TSH	甲状腺吸 ^{131}I 率
血清 T_4	-0.49 ($P < 0.01$)	0.23 ($P < 0.05$)
血清 T_3	-0.39 ($P < 0.01$)	0.40 ($P < 0.01$)

* 数据来自 ^{131}I 治疗后（Ⅰ-Ⅴ阶段）252次的测量结果

中比在TRH正常反应者中发生有意义降低（ $P < 0.05$ ）。为了研究在这些病人的预后估计方面基础TSH是否会比TRH反应更好，表4列出了基础TSH值正常和过强反应者的人数及基础TSH浓度大于 $5 \mu\text{U/ml}$ 的患者数。所有血清TSH浓度大于 $5 \mu\text{U/ml}$ 的患者均出现对TRH过强反应。但是，在过强反应者的50%以上，其基础血清TSH浓度小于 $5 \mu\text{U/ml}$ 。

表4 基础血清TSH浓度和TRH试验间的关系

阶段	Ⅰ	Ⅱ	Ⅳ	Ⅴ
全部病人的基础TSH平均值($\mu\text{U/ml}$)	3.7 ± 1.6	1.5 ± 0.5	3.0 ± 1.3	3.7 ± 1.3
TSH高于 $5 \mu\text{U/ml}$ 的病人数	4	3	5	8
正常反应的病人数	11	6	10	8
过强反应的病人数	8	5	8	28

讨 论

虽然 ^{131}I 治疗也有明显的不足之处,但其优点是明显的疗效和不损害甲状旁腺、喉返神经及甲状腺以外的其它器官。尽管最初时甲状腺功能正常,但在治疗后很多年会有值得注意的甲状腺机能减退的发病率出现。随访病人治疗后10~20年,甲状腺功能减退的发病率在30~70%之间。即使在治疗后二年内,放射性碘引起的甲状腺机能减退也可在5~25%的病人中出现。然而,本研究的目的并不在于只是观察 ^{131}I 治疗后甲亢或甲状腺机能减退的发病率,而是要观察治疗后血清 T_4 浓度正常,临床甲状腺功能正常的患者各种甲状腺功能情况。在本研究中,TRH反应的人数和 T_3 可抑制的患者在增加,分别在24~30个月达到57%和43%。大部分 T_3 可抑制的患者是对TRH有反应的。虽然TRH反应者的人数和 T_3 可抑制的病人在增加,但在6和12个月中,19名TRH反应者中的10名和11名 T_3 可抑制患者中的7名从阳性反应变成阴性反应。这些不良的变化推测可能是由于 ^{131}I 治疗暂时性效果或是由于 ^{131}I 治疗后给予1~2个月的抗甲状腺药物的作用所致。

关于血清 T_3 、在第I、II和第IV阶段,虽然其血清 T_4 和 T_3 -U浓度均属正常,血清 T_3 浓度高于正常的患者仍约占40%。所有血清 T_3 浓度低于正常的患者,不论在哪个阶段,都对TRH有反应,而几乎所有 T_3 浓度高于正常的患者均对TRH无反应。并且,大部分血清 T_3 浓度高的患者都是 T_3 不能抑制的。血清

T_3 浓度测定在亚临床甲状腺机能亢进的诊断中显得非常重要。

可是,即使在那些血清 T_4 和 T_3 浓度在正常界限范围内的患者中,仍有许多人表现出对TRH试验有过强反应。 ^{131}I 治疗后6个月,TRH出现过强反应者占有反应者总数之42% (8/19),12个月时占45% (5/11),18个月时占44% (8/18),而在24~30个月时则占78% (28/36)。血清 T_4 浓度在TRH过强反应者中要比TRH正常反应者中发生有意义的减低。TRH过强反应者看来是甲状腺机能减退的初始症状。如表4所示,过强反应者中,50%患者其基础血清TSH浓度低于 $5\mu\text{U/ml}$,所以,我们相信,TRH试验在预测 ^{131}I 治疗患者的预后方面是重要的。

在本研究中,在 ^{131}I 治疗后的第二年底为止,尽管临床上甲状腺功能正常,但约有50%的患者对TRH无反应并且 T_3 不能抑制。所以,TRH无反应或 T_3 不能抑制似不能作为重复进行 ^{131}I 治疗的指征。从以上对患者所进行的 ^{131}I 治疗前和治疗后二年Graves'病的病程研究,我们发现:(1) T_3 可抑制和对TRH有反应的患者在增加,到 ^{131}I 治疗后二年可达50%病例,并且血清 T_3 浓度在 T_3 不能抑制和对TRH无反应患者中也是高的;(2) ^{131}I 治疗后6个月,二种试验的结果不是估计预后的可靠指标;(3)即使血清 T_4 和 T_3 浓度正常,隐性甲状腺机能减退也可在 ^{131}I 治疗后二年内开始;(4)对TRH无反应或对 T_3 抑制有耐受力,并不是病人需要重复进行 ^{131}I 治疗的证据。

(任均田译 张弛校 林祥通审)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐对癌症患者进行 骨闪烁显象时有关脊椎的异常积集

小山田日吉丸等, Radioisotopes 29:13~18, 1980 (日文)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phosphate)对骨闪烁显象和寻找骨转移灶是不可缺的检查方法。但由于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐对一些不寻常的良性骨病灶也积集,故不能一见有积集就称为转移灶。本文着重讨论脊椎方面有关骨闪烁显象异常积集的临床意义。脊椎积集象有一部分是良性病变,例如变形性脊椎病和椎间盘变性等同骨转移灶的积集,多少显示一些微细的差异,对阅读闪烁图象有一定帮助。

用简单的操作方法就可以标记各种 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐,用于骨闪烁显象,对寻找骨转移灶是不可缺少的。临床上骨闪烁显象剂开始用 ^{85}Sr ,经过 $^{87\text{m}}\text{Sr}$ 、 ^{18}F 而发展到 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐。所有这些骨闪烁显象剂,对转移灶皆呈阳性图象。用 ^{85}Sr 骨闪烁显象公认能比X线早期发现骨转移灶,用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -磷酸盐做全身闪烁显象,经验丰富的医生可以有把握地指出多发的骨转移灶。