

·临床核医学·

^{131}I 治疗非 Graves' 甲状腺功能亢进及非毒性甲状腺肿后诱发 Graves' 病

覃伟武

【摘要】 ^{131}I 治疗非 Graves' 甲亢及非毒性甲状腺肿后数月, 少部分患者体内出现促甲状腺激素受体抗体并诱发 Graves' 病 (GD), 发病率在 0.05% ~5% 之间。其发病机制假设有通过自身免疫反应介导等。通过监测体内甲状腺自身抗体水平变化、甲状腺显像, 可以预测 ^{131}I 治疗后 GD 的发生。其治疗方法有抗甲状腺药物治疗、再次放射性 ^{131}I 治疗、手术治疗。

【关键词】 碘放射性同位素; 放射疗法; 格雷夫斯病; 甲状腺功能亢进症; 甲状腺肿

【中图分类号】 R817.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)06-0325-03

Induction of Graves' disease in patients with non-autoimmune hyperthyroidism or nontoxic goiter after radioiodine treatment

QIN Wei-wu

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

【Abstract】 Thyrotropin receptors antibodies may occur and induce Graves' disease (GD) several months after radioiodine therapy in a small number of patients with non-autoimmune hyperthyroidism or nontoxic goiter. The prevalence of radiation-induced GD is between 0.05% and 5%. The hypothesis of this disease includes induction by autoimmune reaction and others. Detection of the thyroid autoantibodies or of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pertechnetate scan can forecast the appearance of GD. Antithyroid drugs, again radioiodine therapy and surgery are the treatments.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Graves' disease; Hyperthyroidism; Goiter

^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)和非毒性甲状腺肿具有安全、经济、简单、疗效确切的特点, 可使肿大的甲状腺缩小, 解除压迫的症状, 改善外观。在丹麦、新西兰等国, 使用 ^{131}I 治疗非毒性甲状腺肿已成为常规方法^[1]。关于 ^{131}I 治疗的副作用, 通常报道有近期反应, 如颈部不适、胃肠道反应、暂时性甲状腺炎等; 远期反应, 如甲状腺功能减退症等。近年来, 有报道 ^{131}I 治疗非 Graves' 病(Graves' disease, GD)甲亢及非毒性甲状腺肿 2~14 个月后, 患者出现 GD, 其发病机制不是很清楚, 大多数观点认为治疗后自身免疫性抗体即促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptors antibody, TRAb)的出现是发病过程中的关键。

1 ^{131}I 治疗非 Graves' 甲亢及非毒性甲状腺肿诱发 GD 的发病率

甲亢按病因分类有甲状腺性、垂体性、妇产科疾病引起、医源性、小儿甲亢, 其中甲状腺性甲亢又可以分为: 毒性弥漫性甲状腺肿(GD)、毒性结节性甲状腺肿、毒性甲状腺腺瘤(功能自主性甲状腺腺瘤)、碘甲亢(Jod-Basedow 病)、亚急性甲状腺炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)、甲状腺癌引起的甲亢。 ^{131}I 治疗非 Graves' 甲亢及非毒性甲状腺肿后诱发的 GD 中, 非 Graves' 甲亢主要包括毒性结节性甲状腺肿^[2-4]、毒性甲状腺腺瘤^[5,6]。Nygaard 等^[7]应用 ^{131}I 治疗 191 例非毒性甲状腺肿后 9 例患者出现 GD, 发病率为 5%; 而他的另一项研究中, ^{131}I 治疗 149 例毒性结节性甲状腺肿后 6 例患者出现 GD, 发病率为 4%^[8]。Weiss 等^[9]在一项多中心合作研究中用 ^{131}I 治疗 2867 例毒性甲状腺腺瘤后 19 例(0.66%)出现 GD, 这与其他研究报道的 ^{131}I 治疗毒性甲状腺腺瘤后 GD 的发病率在 0.05%~2.5% 基本一致。

2 发病机制假说

2.1 身免疫反应

^{131}I 治疗后大量的甲状腺滤泡上皮细胞被破坏, 促甲状腺激素受体 (thyroid stimulating hormone receptor, TSHR) 或其他甲状腺自身抗原释放进入血液循环, 被抗原递呈细胞识别、内吞、部分被降解, 形成抗原肽, 进而结合在主要组织相容性复合体 II 类分子的肽结合槽, 以复合物的形式表达在抗原递呈细胞表面, 由 T 细胞受体识别并结合主要组织相容性复合体 II 类分子复合物, 在第二信号即协同共刺激信号的辅助下活化 $\text{CD4}^+\text{T}$ 淋巴细胞, 分泌细胞因子, 刺激自身克隆样增生, 同时诱发 B 细胞分化、成熟, 产生相应的抗体 (如 TRAb) 而导致 GD。此外, 活化的 T 细胞分泌的细胞因子也诱发甲状腺滤泡上皮细胞成为抗原递呈细胞, 从而引发免疫应答级联反应, 导致 GD 的出现。支持此项假设的依据有: ^{131}I 治疗非 Graves' 甲亢及非毒性甲状腺肿后, 甲状腺体积变小明显组的 GD 发病率较高^[6]。

2.2 潜在的 GD

用于检测患者体内 TRAb 水平的常用方法是放射受体分析法, 其基本原理是待测的 TRAb 与 ^{125}I 标记的促甲状腺激素 (thyrotropic hormone, TSH) 竞争性结合 TSHR, 通过测定放射性复合物的量来计算出患者体内的 TRAb 水平, 所用的 TSHR 有两种: 猪的甲状腺细胞膜来源、重组人 TSHR。Giovannella 等^[10]指出, 用猪甲状腺细胞膜来源 TSHR 的 TRAb 药盒检测, 有 85% GD 患者 TRAb 为阳性, 而用重组人 TSHR 的 TRAb 药盒, 有 97% 的 GD 患者 TRAb 为阳性。有多项研究表明, 部分治疗前患者有潜在的 GD 存在, 由于猪甲状腺细胞膜来源 TSHR 的 TRAb 药盒的敏感性欠佳, 不能排除治疗前潜在的 GD 患者, 因此推测, ^{131}I 治疗后出现 GD 可能是由于部分患者治疗前存在潜在的 GD^[7,9]。鉴于重组人 TSHR 的 TRAb 药盒的高敏感性, 用此药盒检测基本上可以排除治疗前潜在的 GD 患者。但是, Wallaschofski 等^[11]用猪甲状腺细胞膜来源 TSHR、重组人 TSHR 的 TRAb 药盒分别检测 1428 例、1408 例 ^{131}I 治疗前后的毒性甲状腺腺瘤患者, 结果发现 ^{131}I 治疗后 GD 的发病率各为 1.05%、1.2%, 差别无统计学意义, 即用高灵敏度的 TSH

受体抗体分析法不能减少 ^{131}I 治疗毒性甲状腺腺瘤后 GD 的发病率, 因而推测, ^{131}I 治疗后触发了甲状腺病理性免疫是 ^{131}I 治疗介导 GD 发病的病理生理机制, 即 ^{131}I 治疗后介导自身免疫性抗体 TRAb 的产生是 GD 的发病机制, 而非治疗前潜在的 GD。

3 如何预测 GD 的发生

3.1 监测体内甲状腺自身抗体水平

3.1.1 甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb)

甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase, TPO) 是甲状腺激素合成的关键酶, 相对分子质量为 107×10^3 , 由 933 个氨基酸残基构成一种糖蛋白^[11], 碘离子氧化、酪氨酸碘化、碘化酪氨酸耦联等均在 TPO 催化作用下进行。TPOAb 与 TPO 结合后可以抑制 TPO 酶活性, 使甲状腺激素合成减少, 因而在自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD) 发病中起一定作用, 是甲状腺自身免疫及其易感性的重要标志物, 在自身免疫性甲状腺炎和甲状腺相关性眼病参与补体介导的细胞毒作用和抗体依赖性细胞毒作用。在 GD 中, TPOAb 免疫损伤作用并不很突出, 但随着 ^{131}I 治疗后患者体内 TPOAb 水平的升高, TRAb 出现的比率增高, 二者存在显著的相关性, 即 TPOAb 水平的升高是 GD 出现的危险因子, 监测患者体内 TPOAb 水平可以预示 ^{131}I 治疗后 GD 出现^[3,7,8,12]。

3.1.2 甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)

甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 是一种相对分子质量为 66×10^3 的糖蛋白, 其抗体 TgAb 出现在小部分 AITD 患者体内, 是 AITD 的重要标志物, 具有诊断意义。在轻度和中度碘缺乏地区, TgAb 和 TPOAb 在人群中的出现率分别为 13.0% 和 13.1%^[13], Hollowell 等^[14]在一项流行病学调查报告中指出, TgAb 和 TPOAb 在甲状腺疾病中存在一定的相关性, 仅出现二者之一的情况在甲状腺疾病中的概率较少, TPOAb 是 ^{131}I 治疗介导 GD 出现的危险因子, 因此 TgAb 也可以作为监测的指标之一。

3.2 甲状腺 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 显像

通过甲状腺 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 显像, 可以了解甲状腺的解剖结构及其功能状况。Hirsch 等^[15]对 375 例毒性甲状腺腺瘤行 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 显像发现, ^{131}I 治疗后 GD 的

发生率与治疗前甲状腺 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 显像的结果有显著相关性: 86 例单结节型的及 220 例多结节型的 GD 发生率均为 0, 而 38 例结节-弥漫性和 31 例弥漫性毒性甲状腺腺瘤的 GD 发生率则分别为 18% 和 7%, 即如果甲状腺 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 显像为结节-弥漫性或弥漫性毒性甲状腺腺瘤的患者, 经 ^{131}I 治疗后 GD 的发生率较高。Wallaschofski 等^[3]亦有类似报道。

4 治疗方法与疗效

^{131}I 治疗后的 GD 病其本质上与自然发生的 GD 是一样的, 因此根据患者临床表现、实验室检查可以基本诊断, 其治疗方法主要有 3 种: 抗甲状腺药物 (anti-thyroid drug, ATD) 治疗、再次 ^{131}I 治疗、手术治疗, 少部分临床症状轻、能自然缓解患者也可做随诊治疗。经资料统计表明, 半数以上 ^{131}I 治疗后诱发的 GD 患者选用再次 ^{131}I 治疗^[6,7]。 ^{131}I 治疗后诱发的 GD 患者经 ATD、再次 ^{131}I 治疗或手术治疗后, 甲亢高代谢症状均消除, 如果 ATD 治疗缓解后复发, 给予 ^{131}I 治疗后也可治愈。综合考虑, ^{131}I 治疗甲亢具有安全有效、方法简便、适用范围广、治愈时间短、费用低廉等优点, 美国临床内分泌协会和美国甲状腺学会均将 ^{131}I 作为治疗甲亢的首选方法。

总之, ^{131}I 治疗非 Graves' 甲亢及非毒性甲状腺肿后只有少部分患者出现 GD, 鉴于 ^{131}I 治疗具有安全、经济、简单、疗效确切的特点, 仍不失为一种优良的治疗方法, 特别对于 TSH 受到抑制的患者, 可作为首选的治疗方法。

参 考 文 献

- Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbsk FN, et al. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*, 2003, 24(1): 102-132.
- Meller J, Siefker U, Hamann A, et al. Incidence of radioiodine induced Graves' disease in patients with multinodular toxic goiter. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(5): 235-239.
- Wallaschofski H, Muller D, Georgi P, et al. Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goitre by radioiodine treatment. *Horm Metab Res*, 2002, 34(1): 36-39.
- Cseke B, Balazs C. Development of Basedows disease after radioiodine therapy for nodular goiter. *Orv Hetil*, 2003, 144 (47): 2327-2329.
- Schmidt M, Gorbauch E, Dietlein M, et al. Incidence of postradioiodine immunogenic hyperthyroidism/Graves' disease in relation to a temporary increase in thyrotropin receptor antibodies after radioiodine therapy for autonomous thyroid disease. *Thyroid*, 2006, 16 (3): 281-288.
- Dunkelmann S, Wolf R, Koch A, et al. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(10): 1428-1434.
- Nygaard B, Knudsen JH, Hegedus L, et al. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' disease, a side-effect of ^{131}I treatment in patients with nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82 (9): 2926-2930.
- Nygaard B, Faber J, Veie A, et al. Transition of nodular toxic goiter to autoimmune hyperthyroidism triggered by ^{131}I therapy. *Thyroid*, 1999, 9(5): 477-481.
- Weiss M, Gorges R, Hirsch C, et al. Incidence of immunogenic hyperthyroidism after radioiodine therapy of focal thyroid gland autonomy. Results of a multicenter study. *Med Klin (Munich)*, 1999, 94(5): 239-244.
- Giovanella L, Ceriani L, Garancini S. Evaluation of the 2nd generation radio-receptional assay for anti-TSH receptor antibodies (TRAb) in autoimmune thyroid diseases. *Q J Nucl Med*, 2001, 45 (1): 115-119.
- Rapoport B, McLachlan S M. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest*, 2001, 108(9): 1253-1259.
- Custro N, Ganci A, Scafidì V, et al. Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 (2): 106-110.
- Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 58(1): 36-42.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): NHANES II. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(2): 489-499.
- Hirsch C, Spyra JL, Langhammer HR, et al. Occurrence of immune hyperthyroidism after radioiodine therapy of autonomous goiter. *Med Klin (Munich)*, 1997, 92(3): 130-137.

(收稿日期: 2006-05-10)