

¹³¹I 治疗男性甲状腺亢进症周期性麻痹的临床观察： 与抗甲状腺药物治疗比较

苏莉 陈璟 赵明

【摘要】 目的 评价 ¹³¹I 治疗男性甲状腺功能亢进症(甲亢)周期性麻痹的临床疗效。方法 100 例已确诊的男性甲亢周期性麻痹病例, 分成 ¹³¹I 治疗组(50 例)和抗甲状腺药物(ATD)治疗组(50 例), 分别治疗后随访 3 年, 比较两组的治疗疗效、甲状腺功能减退症(甲减)发生率、甲亢周期性麻痹的复发率及治疗的副反应(粒细胞减低、肝功能受损、药源性皮疹的发生)。结果 ¹³¹I 治疗组治疗总有效率为 80%, 高于 ATD 治疗组(52%), 二者差异有极显著性($\chi^2=8.73, P<0.01$); ¹³¹I 治疗组甲亢周期性麻痹的复发率及副反应的发生均明显低于 ATD 治疗组 ($\chi^2=18.92, P<0.01$; $\chi^2=11.11, P<0.01$); 但 ¹³¹I 治疗组的甲减发生率高于 ATD 治疗组 ($\chi^2=6.35, P<0.05$)。结论 ¹³¹I 治疗明显优于传统的 ATD 治疗, 能有效控制男性甲亢周期性麻痹的反复发作, 且用药安全, 副反应少。

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 低钾性周期性麻痹; 碘放射性同位素; 抗甲状腺药; 对比研究

【中图分类号】 R817.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)06-0366-04

Clinical evaluation of the treatment in male patient with thyrotoxic periodic paralysis: ¹³¹I treatment compared with antithyroid drug therapy

SU Li¹, CHEN Jing², ZHAO Ming²

(1. Department of Nuclear Medicine, Central Hospital of Xiao Gan City, Hubei Xiaogan 432000, China;

2. Department of Nuclear Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

【Abstract】 Objective To evaluate clinical efficacy of ¹³¹I treatment for thyrotoxic periodic paralysis.

Methods 100 male patients with thyrotoxic periodic paralysis were divided equally into two groups, and treated with ¹³¹I or antithyroid drugs (ATD). They were followed up regularly for 3 years with the cure rate, the incidence of hypothyroidism, the recurrence rate of thyrotoxic periodic paralysis and the side effects, which included granulocytopenia, liver function damage and skin rash from medicinal herbs resource.

Results The cure rate of ¹³¹I therapy and ATD therapy for thyrotoxic periodic paralysis is 80% and 52%, respectively. And there is significant difference between them ($\chi^2=8.73, P<0.01$). The group of ATD therapy has a higher recurrence rate of thyrotoxic periodic paralysis and more side effects ($\chi^2=18.92, P<0.01$; $\chi^2=11.11, P<0.01$). While the group of ¹³¹I therapy has a higher incidence of hypothyroidism ($\chi^2=6.35, P<0.01$). **Conclusions** ¹³¹I is preferable to effectively control the recurrent attacks of thyrotoxic periodic paralysis.

【Key words】 Hyperthyroidism; Hypokalemic periodic paeralysis; Iodine radioisotopes; Antithyroid agents; Comparative study

周期性麻痹为甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)较常见的神经肌肉并发症, 临床发病率占甲亢患者的 4%~6%, 多为男性青壮年发病, 男女之比

为 70:1^[1]。表现为反复发作的迟缓性骨骼肌瘫痪或无力, 严重的可发生呼吸肌麻痹、心肌过速、室性早搏和血压升高而危及生命。本病发作迅速, 常伴有低钾, 短期内可恢复。对其最有效的治疗方法在于控制体内甲状腺激素水平。本研究对发作间期的男性甲亢周期性麻痹应用 ¹³¹I 进行治疗与传统的抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗作对比

作者单位: 1. 432000, 湖北省孝感市中心医院核医学科(苏莉);
2. 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院核医学科
(陈璟、赵明)

通讯作者: 苏莉(E-mail: suli945@163.com)

研究,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

所用显像仪器为 SIEMENS E.CAM SPECT 单探头; ^{131}I 由中国原子能科学研究院同位素研究所武汉办事处提供; 他巴唑由北京市燕京药业有限公司生产(5mg/片); 丙基硫氧嘧啶由上海复星朝晖药业有限公司生产(50mg/片)。

1.2 病例

所选病例为 2000 年 4 月~2004 年 6 月在本院核医学科门诊就诊和收治住院的确诊男性甲亢周期性麻痹患者 100 例。患者甲状腺激素的血清浓度及甲状腺摄碘率均符合甲亢的诊断标准,其中 56 例以低血钾性麻痹为首发症状就诊,30 例是先有甲亢症状而后发生周期性麻痹,14 例为甲亢与周期性麻痹同时出现。100 例患者中,存在发作诱因的有 75 例,无明显诱因发作的有 25 例。其中涉及的诱因包括:过度劳累(25 例)、上呼吸道感染(18 例)、腹泻(8 例)、暴饮暴食(23 例)及 ATD 减量过快(1 例)。发作次数 1~9 次。病例分两组: ^{131}I 治疗组 50 例和 ATD 治疗组 50 例。 ^{131}I 治疗组年龄 18~45(34.7±7.2)岁,发作时血钾浓度为 2.0~3.3mmol/L,甲状腺轻度肿大 28 例、中度肿大 13 例、重度肿大 9 例。ATD 治疗组年龄 15~49(31.4±6.8)岁,发作时血钾浓度为 2.2~3.4mmol/L,甲状腺轻度肿大 26 例、中度肿大 20 例、重度肿大 4 例。所有患者均排除其他神经系统疾病。

1.3 治疗方法

两组患者发作期均在临床行静脉或口服补钾治疗,心率>90 次/min 者加服心得安。于发作间期分别予以以下治疗。

1.3.1 ^{131}I 治疗

治疗前停止服用影响甲状腺摄碘功能的药物或食物;行血常规、血生化、心电图及甲状腺核素扫描检查,并测定甲状腺功能(游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺素)、2 h 和 24 h 甲状腺摄 ^{131}I 率。治疗剂量根据甲状腺大小、摄 ^{131}I 率、病程的长短、临床症状和体征,以及实验室结果来进行个体化综合确定,本组患者甲状腺质量在行甲状腺核素扫描中通过程序 User Protocols-thyroid weigh 来自动获取。依据公式:

$$^{131}\text{I} \text{ 总量(MBq)} = \frac{\text{甲状腺质量(g)} \times (2.6 \sim 3.7) (\text{MBq/g})}{\text{甲状腺最高吸 } ^{131}\text{I} \text{ 率}(\%)}$$

计算 ^{131}I 用量。剂量<555 MBq 的采用一次口服法,剂量>555 MBq 或有合并症者采用分次给药法,首剂给予总量的 1/2~2/3,间隔 2~3 d 给完全量^[2]。本组给予 ^{131}I 量为 222~832.5 MBq,平均 340.4 MBq。治疗后补钾 2~4 周,定期复查血常规、血生化及甲状腺功能,随访 3 年。

1.3.2 ATD 治疗

治疗前进行血常规、血生化、心电图及甲状腺功能(游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺素)检查。用药分三个阶段:①“控制阶段”:给予丙基硫氧嘧啶 100mg,3 次/d 或他巴唑 10mg,3 次/d;②“减量阶段”:治疗 4~9 周后,待甲亢症状缓解,游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素恢复正常,开始每 2~3 周减量一次,每次减丙基硫氧嘧啶 50~100 mg 或他巴唑 5~10 mg;③“维持阶段”:2~3 个月后,当患者病情控制良好时,每日给予丙基硫氧嘧啶 25~50 mg 或他巴唑 2.5~5 mg,总疗程 1~1.5 年,随访 3 年,定期复查血常规、血生化及甲状腺功能。

1.3.3 疗效判定

显效是指甲亢及周期性麻痹症状消失,游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺素及血钾检查恢复正常;有效是指仍有甲亢症状或有周期性麻痹发作,但发作次数明显减少,发作症状明显减轻;无效是指治疗前后周期性麻痹发作频率及临床症状无明显变化。

复发评定:甲亢周期性麻痹复发是指已经治愈患者再次出现甲亢症状和体征,血清甲状腺激素水平异常,伴周期性麻痹发作。

1.3.4 统计学方法

两组数据资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 临床疗效比较

^{131}I 和 ATD 治疗男性甲亢周期性麻痹的结果见表 1。结果表明, ^{131}I 治疗组明显优于 ATD 治疗组 ($\chi^2=8.73, P<0.01$)。

表 1 ^{131}I 和 ATD 治疗男性甲亢周期性麻痹的疗效比较

	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
^{131}I 治疗	26	14	10	80.0
ATD 治疗	12	14	24	52.0

2.2 甲减发生率

根据治疗后对病例3周、6周、1年、2年、3年随访,¹³¹I和ATD治疗男性甲亢周期性麻痹后不同时间甲减的发生率见表2,结果表明,¹³¹I治疗组甲减发生率高于ATD治疗组,二者差异有显著性($\chi^2=6.35$, $P<0.05$)。

表2 ¹³¹I和ATD治疗男性甲亢周期性麻痹后不同时间甲减发生率

	3周 (例)	6周 (例)	1年 (例)	2年 (例)	3年 (例)	合计 (例)	总发生率 (%)
¹³¹ I治疗	3	5	2	1	1	12	24.0
ATD治疗	0	1	0	1	1	3	6.0

2.3 复发率

两组病例分别经¹³¹I和ATD治疗后,ATD治疗组有29例患者出现甲亢周期性麻痹复发,复发率为58%,高于¹³¹I治疗组(复发8例,复发率为16%),二者差异具有极显著性意义($\chi^2=18.92$, $P<0.01$)。

2.4 其他副反应

甲亢周期性麻痹病例经ATD治疗后,发生粒细胞减低(5例)、肝功能受损(1例)、药源性皮疹(4例),而¹³¹I治疗后无这些副反应,两组差异有极显著性意义($\chi^2=11.11$, $P<0.01$),见表3。

表3 ¹³¹I和ATD治疗男性甲亢周期性麻痹后副反应比较(例)

	粒细胞减少	肝功能受损	发生药源性皮疹	合计
¹³¹ I治疗	0	0	0	0
ATD治疗	5	1	4	10

3 讨论

甲亢周期性麻痹的发病机制目前尚不十分清楚。一般认为:(1)与钾的代谢和分布异常有关。过量的甲状腺激素促进 Na^+ , K^+ -ATP酶活性的增加,使钾离子大量转移到细胞内,导致血钾降低;甲状腺激素兴奋交感神经使儿茶酚胺分泌增多,也促进钾的利用;在某些诱因作用下如高碳水化合物饮食或静脉滴注葡萄糖和胰岛素,钾离子快速转移到细胞内,可诱发本症。(2)有报道认为其发病与某些遗传因素有关:甲亢周期性麻痹的发生存在有明显的种族差别^[3]。Mciver等^[4]报道90%以上患者为亚洲人,少数是北美印第安人。Kung等^[5]发现甲亢合并周期性麻痹与钙通道 $\alpha 1$ 亚基因表达异常有关。

本次观察的病例在发作时血钾水平低于正常范围,补钾治疗后肌力均恢复正常,反复发作的病例为甲亢未得到完全控制者,符合甲状腺功能正常后甲亢周期性麻痹可停止发作的观点^[6]。在补钾盐的基础上控制体内甲状腺激素水平是甲亢周期性麻痹最有效的治疗方法^[7,8]。本症的发生与甲亢的严重程度不呈平行关系,其发作与甲状腺大小、甲状腺功能以及吸碘率不成比例,临床上常被误诊和漏诊,延误治疗时间。因此对男性不明原因的肢体对称周期性麻痹的患者不仅要查血钾水平、心电图,还要常规筛查甲状腺功能,尽早明确诊断。

传统的ATD治疗甲亢周期性麻痹的原理是通过ATD抑制甲状腺中碘的氧化和有机化,达到减少甲状腺激素的合成,但停药后一般甲亢更易复发。¹³¹I治疗是利用甲状腺有高度选择性摄取碘的功能破坏甲状腺组织,减少甲状腺激素的合成和分泌,起到治疗作用,而¹³¹I衰变时放射出的 β 射线,具有能量低(90.4%的能量为191.7keV)、射程短(2~3mm)的特点,故基本上可完全被甲状腺组织吸收。¹³¹I在甲状腺内有效半衰期多数为4~6d,因而对邻近组织(如甲状旁腺)的损伤甚微。故¹³¹I治疗简便,治疗后3~4个月绝大多数患者甲状腺功能水平可达正常。在¹³¹I治疗后一周内有可能出现周期性麻痹,这是¹³¹I治疗早期甲状腺组织被破坏,大量甲状腺素释放入血所引起。故临床应在¹³¹I治疗前后给予心得安,降低组织对 β 肾上腺刺激的反应,防止周期性麻痹的发生。¹³¹I治疗组复发8例,复发率为16%,都因临床治疗给予¹³¹I剂量偏小,未能很好控制甲亢,行¹³¹I二次治疗后随访,周期性麻痹未再发作;ATD治疗组复发29例,复发率为58%,其中20例患者停药4~6个月后周期性麻痹复发,9例因工作过度劳累及酗酒诱发周期性麻痹。此外,ATD治疗后,甲亢周期性麻痹的复发率及副反应(粒细胞减少、肝功能受损及药源性皮疹发生)的发生率均明显高于¹³¹I治疗组。所以在用药期间需定期密切观察白细胞、粒细胞的变化。

本组研究中,¹³¹I治疗组甲减的发生率为24%,高于ATD治疗组(6%)。甲减的发生可能与¹³¹I投放剂量、患者甲状腺组织对辐射的敏感性以及患者自身的免疫状况有关^[9]。一旦发生甲减,可用甲状腺激素替代疗法:一过性甲减的症状一般较轻,

且较为短暂,经治疗后可恢复;永久性甲减患者及时给予外源性甲状腺激素替代疗法即可维持正常甲状腺功能。经随访¹³¹I治疗组中8例一过性甲减患者服优甲乐2~3个月,甲减症状消失,甲状腺功能恢复正常;4例永久性甲减患者长期服用优甲乐。此12例患者均未再出现周期性麻痹发作。

ATD治疗组中,5例药物性粒细胞减少患者停用ATD后给予对症治疗,待白细胞 $>3.0 \times 10^9/L$ 时行¹³¹I治疗,患者甲亢均得到控制,未出现周期性麻痹发作,其中4例患者血常规恢复正常,仅1例¹³¹I治疗前已确诊为粒细胞减少症的患者白细胞仍偏低($3.5 \times 10^9/L$)。由此证实,¹³¹I治疗后患者外周血细胞水平与治疗前无明显改变,只要合理、适当的给予剂量,不致于引起粒细胞的减少。

参 考 文 献

- 江蓓,张宝珠.甲亢肌病的表现及其处理.中国实用内科杂志,1997,17(12):713-714.
- 吴华.核医学临床指南.第1版.北京:科学出版社,1999.182.
- Dzialowski I, Weber J, Doerfler A, et al. Brain tissue water uptake after middle cerebral artery occlusion assessed with CT. J Neuroimaging, 2004, 14(1): 42-48.
- Meiver B, Rae P, Beckett G, et al. Lack of effect of thyroxine in patients with Graves, hyperthyroidism who are treated with an antithyroid drug. N Engl J Med, 1996, 334(4): 220-224.
- Kung A, Wlaur KS, Fong GC, et al. Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel $\alpha 1$ subunit gene (Cav1.1) and thyrotoxic periodic paralysis. J Clin Endocrinol Metab, 2004, (3): 1340-1345.
- 金美娟,徐建平.甲状腺功能亢进症合并周期性麻痹20例临床分析.现代中西医结合杂志,2006,15(6):738-739.
- Reisin RC, Martinez O, Moran M, et al. Thyrotoxic periodic paralysis in Caucasians. Report of 8 cases. Neurologia, 2000, 15(6): 222-225.
- Lin SH. Thyrotoxic periodic paralysis. Mayo Clin Proc, 2005, 80(7): 960-961.
- 艾比拜·玉素甫,胡尔西达·牙合甫.甲状腺功能亢进合并周期性麻痹51例临床分析.新疆医科大学学报,2004,27(4):416.
- 刘长江,李龙,高健青,等.碘-131治疗甲亢长期随访疗效分析.核技术,2006,29(11):838-841.
- 江蓓,张宝珠.甲亢肌病的表现及其处理.中国实用内科杂志,1997,17(12):713-714.
- 吴华.核医学临床指南.第1版.北京:科学出版社,1999.182.
- curr Probl Cardiol, 2006, 31(9): 557-629.
- Gerson MC, McGuire N, Wagoner LE. Sympathetic nervous system function as measured by I-123 metaiodobenzylguanidine predicts transplant-free survival in heart failure patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Card Fail, 2003, 9(5): 384-391.
- Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: consensus statement from the cardiac imaging committee, council on clinical cardiology, and the cardiovascular imaging and intervention committee, council on cardiovascular radiology and intervention, american heart association. Circulation, 2005, 111(5): 682-696.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. Circulation, 2003, 107(23): 2900-2907.
- De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, et al. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. Am J Cardiol, 2002, 90(8): 827-832.
- Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. J Nucl Med, 2004, 45(2): 164-168.
- Dussol B, Bonnet JL, Sampol J, et al. Prognostic value of inducible myocardial ischemia in predicting cardiovascular events after renal transplantation. Kidney Int, 2004, 66(4): 1633-1639.
- Hase H, Joki N, Ishikawa H, et al. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate at the beginning of haemodialysis treatment in patients with end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(5): 1161-1167.
- Noel Bairey Merz C, Shaw LJ, Reis SE, et al. Insights from the NHBII sponsored Women's Ischaemic Syndrome Evaluation (WISE) study Part II. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(Suppl): 21S-29S.
- Naidoo VV. Review of gated SPECT imaging in women with suspected coronary heart disease. J Nucl Cardiol, 2006, 13(4): 474-479.

(收稿日期: 2007-07-03)

(收稿日期: 2007-02-12)

(上接第365页)