

- related ablation strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(4): 499-506.
- [24] Kumar A, Bal CS. Differentiated thyroid cancer. *Indian J Pediatr*, 2003, 70(9): 707-713.
- [25] 王全林, 刘玲. 分化型甲状腺癌术后 ^{131}I 首次去除残留组织效果的影响因素. *华西医学*, 2001, 16(1): 55-56.
- [26] 季鸿, 朱瑞森, 余永利, 等. 甲状腺癌术后 ^{131}I 首次清除剩余甲状腺疗效分析. *中华核医学杂志*, 2001, 21(2): 91-92.
- [27] Simon D, Koehle J, Reiners C, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*, 1998, 22(6): 569-574.
- [28] Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(1): 49-64.
- [29] Cho JY. A transporter gene (sodium iodine symporter) for dual purposes in gene therapy: imaging and therapy. *Curr Gene Ther*, 2002, 2(4): 393-402.

(收稿日期: 2009-09-15)

^{131}I 治疗甲亢的现状和研究进展

王春梅 王雪梅

【摘要】 甲状腺功能亢进症(甲亢)是由多种病因导致甲状腺激素分泌过多的自身免疫性疾病。治疗的方法目前主要包括: 抗甲状腺药物治疗、 ^{131}I 治疗以及手术治疗。 ^{131}I 已被公认为治疗成人及儿童甲亢的有效、安全、简便的方法。目前, ^{131}I 治疗甲亢的研究趋势主要集中在两个方面, 即 ^{131}I 治疗甲亢存在的问题和远期安全性。

【关键词】 甲状腺功能亢进症; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 抗甲状腺药

The development and current status of ^{131}I treatment for hyperthyroidism

WANG Chun-mei, WANG Xue-mei

(Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Hyperthyroidism is an autoimmune disease in which excessive amounts of thyroid hormones circulate in the blood. The treatments for hyperthyroidism mainly include antithyroid drugs, ^{131}I treatment, and surgery. ^{131}I had been verified as an effective, safe, simple method to treat adult and children hyperthyroidism. Current research trends of ^{131}I treatment mainly are problems of ^{131}I treatment of hyperthyroidism and its long-term security.

【Key words】 Hyperthyroidism; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Antithyroid agents

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由多种病因导致甲状腺激素分泌过多引起的自身免疫性疾病, 年发生率高达 0.2%~0.3%。近年来的调查表明, 随着我国碘盐的普及, 甲状腺疾病的发病率逐年上升^[1]。

目前, 治疗甲亢的常用方法有 3 种: 抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)治疗、手术治疗及 ^{131}I 治疗。ATD 治疗甲亢的目的是达到稳定、正常的甲

状腺功能, 此方法可使 40%~60% 的症状得到缓解, 但是复发率高, 即使经过长期治疗, 停药后复发率仍高达 60%~80%^[2], 且常发生药物不良反应, 如粒细胞减少、肝功能受损等。甲状腺次全切除术能使 90%~95% 的患者获得痊愈, 手术的病死率在 1% 左右, 4%~5% 的患者术后甲亢复发^[3], 而且手术风险较大, 可引起喉返神经损伤、甲状旁腺功能减退等, 同时永久性甲状腺功能减低(甲减)的发生率也比较高。 ^{131}I 治疗甲亢已有 60 多年的历史, 在欧美等发达国家, ^{131}I 治疗已成为治疗甲亢最常用的方法。本文就 ^{131}I 治疗甲亢的几个重要方面的现状与进展予以综述。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2010.01.008

基金项目: 内蒙古自治区应用研究与开发项目 (08sf ^{131}I 应用技术与开发)

作者单位: 010050 呼和浩特, 内蒙古医学院附属医院核医学科

通信作者: 王雪梅 (E-mail: wangxuemei2260@yahoo.com.cn)

1 ^{131}I 治疗甲亢的现状

在我国, ^{131}I 治疗甲亢开始并不为大众所认可, 其中最重要的因素就是 ^{131}I 治疗甲亢后所引发的甲减等并发症。然而, 经过半个多世纪的临床实践和系统的远期随访资料研究, 使人们重新认识了 ^{131}I 治疗甲亢的价值。到 2004 年, 全世界用 ^{131}I 治疗的甲亢患者约有 300 余万例, 国内也已超过 20 万例^[4]。陈华等^[5]对接受 ^{131}I 治疗的 543 例 Graves 病患者进行 5 年随访, 结果发现 5 年总有效率为 89.2%, 总治愈率为 83.3%, 复发率为 2.9%。Kraft 等^[6]对在 1974 年至 2005 年间治疗的 868 例甲亢患者(女性 766 例, 男性 102 例, 年龄 33~86 岁)进行的随访研究发现, ^{131}I 治疗甲亢的一次治愈率为 91.9%。

除妊娠或哺乳期妇女绝对禁用 ^{131}I 治疗、15 岁以下的儿童及青少年甲亢患者慎用 ^{131}I 治疗外, 大多数患者可采用 ^{131}I 作为甲亢的决定性治疗方案。 ^{131}I 治疗尤其适用于年老体弱、伴有心脏病或其他严重疾病的甲亢患者, 手术治疗后复发的甲亢患者也宜采用 ^{131}I 治疗^[7]。综合考虑各方面的因素, ^{131}I 治疗甲亢具有疗效好、方法简便等优点。

2 ^{131}I 治疗甲亢存在的问题

2.1 治疗剂量的确定

患者所接受的 ^{131}I 剂量大小会直接影响治疗效果, 其中包括甲亢复发率和甲减发生率, 通常情况下甲亢治愈率随 ^{131}I 剂量的加大而增加。目前, ^{131}I 剂量的确定仍是许多学者探讨的问题, 临床上常见的应用方案有固定剂量法和计算剂量法。固定剂量法简单易行, 常用剂量为 555 MBq (15 mCi), 约 60% 的患者在治疗后 3~4 个月症状缓解。李林等^[8]通过观察接受固定剂量 (555 MBq) ^{131}I 治疗的 38 例 Graves 病患者发现, ^{131}I 固定剂量法能使亢进的甲状腺功能迅速恢复正常, 但是, 随着很多影响治疗效果的相关因素被逐渐认识, 目前大多数学者都摒弃固定剂量法而主张根据患者的病情制定个性化的最佳剂量, 于是提出了各式各样的计算公式, 但主要是根据最高摄碘率 (或 24 h 摄碘率) 和甲状腺质量这两个重要参数来确定^[9]。国外专家主张以甲状腺质量用 3.7~4.44 MBq/g (100~200 $\mu\text{Ci/g}$) 治疗甲亢, 我国核医学专家主张 ^{131}I 治疗应个体化, 一般以甲状腺质量用 2.59~4.44 MBq/g (70~120 $\mu\text{Ci/g}$) 治疗, 尽可能减少甲减

的发生。

2.2 甲减问题

虽然采用 ^{131}I 治疗甲亢在国外已成为首选, 但目前在我国还未能普遍推广, 其主要原因是该法可引起高发生率的甲减。国外学者统计, 给予大剂量治疗的患者 1 年内甲减的发生率至少为 50%, 而给予小剂量的患者也会在 25 年内至少有 50% 出现甲减, 且每 2 年递增 3%^[10]。戴红等^[11]通过对 Graves 病患者服用 ATD、 ^{131}I 或手术治疗后甲状腺功能改变的长期回顾性研究了解到, 3 组 Graves 病患者中 ATD 所致甲减发生率约为 6.3%; ^{131}I 治疗导致的甲减发生率最高, 约为 38.9%, 而且随着时间的延长甲减发生率逐渐增多; 甲状腺次全切除术后甲减发生率约为 30.0%, 与 ^{131}I 治疗组相仿, 但该组医源性甲减发病最快, 1 年内的发病率已达 20.0%。

^{131}I 治疗甲亢而引起甲减的原因可能是辐射使甲状腺上皮细胞核受到损伤, 以致不能分裂再生而致。 ^{131}I 剂量越大, 这种损伤越大, 甲减发生率越高。国内有学者对 1959~2006 年间治疗的 3603 例甲亢患者所做的回顾性研究发现, 甲减的累积发生率为 29.17%, 并且认为甲减的发生率与性别、摄碘率、治疗前 ATD 的使用及治疗次数等有关^[12]。

目前, 在 ^{131}I 治疗甲亢多数治愈标准的确定中, 把甲减作为 ^{131}I 治疗后的并发症还是治疗目标仍存在分歧。国外多数学者认为, ^{131}I 治疗甲亢后发生甲减是不可避免的, 并认为甲减是 ^{131}I 治疗的目标, 因而多数学者主张一次性固定大剂量 ^{131}I 治疗甲亢, 使其成为甲减后终生用甲状腺素替代治疗, 这样可以尽快纠正甲亢, 减少复发, 并减少经济费用^[13]。但我国国情不同, 甲亢患者难以承受甲减带来的生理、心理、经济等方面的压力和负担, 因此一些学者对治疗甲亢的 ^{131}I 剂量确定主张既要提高治愈率, 又要尽量减少甲减的发生率^[14]。在学术和临床领域, 关于 ^{131}I 治疗甲亢而引发的甲减问题仍在探讨中。

2.3 ATD 使用的问题

在过去的 60 年中, 人们已经在应用 ATD 作为 ^{131}I 治疗的辅助疗法中积累了相当多的经验, 但是关于 ATD 是否影响 ^{131}I 的作用一直存在争议。Shi 等^[15]调查了 199 例首次用 ^{131}I 治疗 Graves 病患者, 观察他巴唑、丙基硫氧嘧啶 (propylthiouracil, PTU) 对 ^{131}I 疗效的影响, 发现 ^{131}I 治疗前连续或间断服用

PTU 与他巴唑,降低了 ^{131}I 的疗效, ^{131}I 治疗前单独使用他巴唑的患者对治疗无太大影响,但PTU的使用与治疗失败相关。El Refaei等^[16]对ATD治疗后复发的58例Graves病患者于停药2d后服用固定剂量370 MBq ^{131}I ,随访1年后进行疗效的评定,结果发现,有19%的患者治疗无效,15.5%的患者甲状腺功能正常、65.5%的患者发生甲减(治愈率81%);研究还发现, ^{131}I 治疗甲亢的治愈率与使用ATD无关,而与甲状腺质量及甲状腺摄 ^{131}I 率有关,如果治疗前未连续2年用ATD,不会降低 ^{131}I 治疗甲亢的治愈率。有学者研究发现,ATD不影响甲状腺摄 ^{131}I 率,但降低甲状腺细胞的敏感性、抵抗 ^{131}I 的辐射作用,缩短有效半衰期,加快 ^{131}I 的代谢“周转”(turnover),需增加10%的用 ^{131}I 量^[17-18]。但另据文献报道, ^{131}I 治疗Graves病前的ATD治疗对其疗效无明显影响^[19]。

当前,大多数学者的观点认为, ^{131}I 治疗时使用他巴唑的甲亢患者,在病情允许的情况下应停用他巴唑1~4周后再进行 ^{131}I 治疗,而使用PTU的甲亢患者,在病情允许的情况下应停PTU2周后再进行 ^{131}I 治疗或可考虑加大剂量^[20]。

2.4 ^{131}I 治疗甲亢的安全性问题

2.4.1 恶性肿瘤发病率与总体病死率问题

由于 ^{131}I 发出的射线具有电离辐射效应,因此有学者认为暴露于其辐射下的患者的恶性肿瘤发生概率及总体病死率会增加。儿童时期头颈部放射性治疗史是甲状腺癌发病的重要因素之一^[21],所以 ^{131}I 治疗甲亢是否会诱发甲状腺癌的问题引起研究者的高度关注。Franklyn等^[22]随访了1984~2002年间接受 ^{131}I 治疗后的2668例甲亢患者,年龄均大于40岁,给予剂量相对较小的 ^{131}I 治疗,标准化病死率比值仅为1.14,提示 ^{131}I 治疗可能导致甲状腺癌发病率轻度增加。患者病死原因主要是与甲亢相关的心功能不全和心律失常所导致的心血管疾病,但是病死率的增加只是在那些没有甲状腺素替代治疗以及亚临床甲减的人群中, ^{131}I 治疗后出现明显甲减的患者进行甲状腺素替代治疗的人群病死率与普通人群病死率相似。

^{131}I 治疗甲亢是否诱发甲状腺以外的其他恶性肿瘤,也是研究者关心的问题。对英国伯明翰地区7417例甲亢患者的随访研究结果显示,曾接受 ^{131}I 治疗的甲亢患者的癌症总体标准化发病比值为

0.83,标准化病死率比值为0.90,低于普通人群;其中,胰腺、气管、支气管、膀胱、淋巴造血系统的癌症发病率均低于普通人群,虽然小肠癌高于普通人群的预期值,但是其绝对发病率仍然很低,研究人员考虑这可能与 ^{131}I 在胃肠道吸收有关^[23]。在我国20多万的治疗病例中,仅有2例甲状腺癌和5例白血病的报道,分别低于普通人群的发病率0.39/万和0.298万~0.39/万^[24]。因此, ^{131}I 治疗对恶性肿瘤发病率及总体病死率的影响应结合多种因素综合考虑,而不能从单一因素下结论。

2.4.2 对生育能力及遗传安全的影响

性腺是对电离辐射高度敏感的器官之一,但电离辐射造成性腺丧失生殖能力是有阈剂量的, ^{131}I 治疗甲亢时,患者性腺的吸收剂量一般都小于这个阈剂量。据联合国资料估算,接受370 MBq(10 mCi) ^{131}I 治疗的女性甲亢患者,卵巢吸收量约为14 mGy,远不足以引起生育能力的改变,此辐射剂量与钡灌肠和子宫输卵管造影相当^[25]。Ceccarelli等^[26]研究发现,17例男性Graves病患者经 ^{131}I 治疗后45d,睾丸激素与促黄体生成激素比值以及睾丸激素明显下降,但是一年后恢复到正常水平,患者的精液成分及浓度没有下降。他们还发现,67%的甲亢患者 ^{131}I 治疗前存在精子活动力偏低,治疗后得到明显的改善,推测可能是 ^{131}I 治疗后睾丸间质细胞及生发上皮细胞发生轻微修复的结果,进一步论证了 ^{131}I 治疗甲亢不是使男性精液检验结果变得更糟糕,而是使已有生育障碍的甲亢患者的生育能力得到改善。假定无阈剂量,性腺受0.03 Gy(3 rad)照射后,遗传损害的危险度为0.48/万活胎,比自发畸形危险度0.8%(80/万)小2个以上数量级^[20]。以上研究表明, ^{131}I 治疗甲亢是安全的,不会增加生殖和遗传危险性。

3 展望

大量临床实践证明, ^{131}I 治疗甲亢具备了很多传统治疗手段所没有的优点,治疗的适应证有逐渐放宽的趋势。在大量医学研究人员和临床医师的努力研究下,基本否定了 ^{131}I 治疗甲亢疾病过程中存在的致癌、白血病、遗传效应等潜在危险,为进一步认识和研究 ^{131}I 治疗甲亢拓展了更加广阔的空间,也为今后的临床治疗提供了更有利的理论依据。此外,使用 ^{131}I 治疗甲亢的医疗手段也在逐步的成

熟和规范,相关指南也正在进一步完善,随着人们对“甲减无害”的观点被进一步接受, ^{131}I 一定會在甲亢疾病的临床治疗中发挥更加重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 玉超勇. Graves 病研究新进展. 医学综述, 2008, 14(18): 2805-2807.
- [2] 刘艳, 付立武, 魏月芳, 等. ^{131}I 与抗甲状腺药物治疗 Graves 甲亢的疗效评价. 河南科技大学学报(医学版), 2008, 26(4): 265-266.
- [3] 祝学光. 外科学, 颈部疾病. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 337-338.
- [4] 陈再君. ^{131}I 治疗甲状腺疾病的研究现状. 临床荟萃, 2004, 19(4): 228-229.
- [5] 陈华, 宋丁. ^{131}I 治疗 Graves 病甲状腺机能亢进症的 5 年随访研究. 华西医学, 2008, 23(2): 272-273.
- [6] Kraft O, Stepien A. Functional autonomies of thyroid and efficacy of radioiodine therapy. Cancer Biother Radiopharm, 2007, 22(2): 261-267.
- [7] 肖海鹏, 王深明. 甲状腺机能亢进症的临床诊疗思维. 新医学, 2005, 36(1): 53-55.
- [8] 李林, 沈绍群. ^{131}I 固定剂量法治疗甲亢近期疗效观察. 四川大学学报(医学版), 2005, 36(5): 752-753.
- [9] 熊星辉, 覃伟武. ^{131}I 治疗甲亢的进展与现状. 中国临床新医学, 2009, 2(3): 301-303.
- [10] Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3611-3617.
- [11] 戴红, 陈炎斌, 张笑丹, 等. 不同方法治疗 Graves 病的回顾性对比研究. 武警医学, 2008, 19(8): 693-696.
- [12] Jin JH, Zhang XJ, Yu HM, et al. Outcome of radioiodine-131 therapy in Graves disease: A retrospective analysis for 3603 cases. J Nucl Med, 2008, 49(Suppl 1): 89P.
- [13] Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(3): 978-983.
- [14] 龙少康, 王小玲, 梁新蓉, 等. ^{131}I 治疗甲亢及引起甲减危险因素的国内外研究概况. 现代预防医学, 2009, 36(5): 991-992.
- [15] Shi GM, Xu Q, Zhu CY, et al. Influence of propylthiouracil and methimazole pre-treatment on the outcome of iodine-131 therapy in hyperthyroid patients with Graves' disease. J Int Med Res, 2009, 37(2): 576-582.
- [16] El Refaei SM, Shawkat W. Long-term carbimazole intake does not affect success rate of radioactive ^{131}I in treatment of Graves' hyperthyroidism. Nucl Med Commun, 2008, 29(7): 642-648.
- [17] Walter MA, Müller-Brand J, Müller B. Antithyroid drugs and radioiodine and the absence of evidence. J Nucl Med, 2007, 48(8): 1403-1404.
- [18] Walter MA, Briel M, Christ-Crain M, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 2007, 334(7594): 514.
- [19] 郑薇, 谭建, 贾春霞, 等. 抗甲状腺药物对 ^{131}I 治疗 Graves 病疗效影响. 中外医疗, 2008, 27(7): 3-5.
- [20] 孙云钢, 蒋宁一. ^{131}I 治疗 Graves' 病的临床应用进展. 中国医疗前沿, 2009, 4(4): 26-28.
- [21] Rivkees S. Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the ^{131}I . J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4227-4228.
- [22] Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. JAMA, 2005, 294(1): 71-80.
- [23] Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. Lancet, 1999, 353(9170): 2111-2115.
- [24] Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (^{131}I) effects on male fertility. Curr Opin Urol, 2008, 18(6): 598-601.

(收稿日期: 2009-10-03)

《国际放射医学核医学杂志》第四届编辑委员会通讯委员名单

(以下按姓氏汉语拼音排序)

查金顺	陈黎波	陈文新	陈志军	高再荣	关宴星
贺小红	黄建敏	鞠永健	李宝生	李 雨	李百龙
李殿富	刘功传	刘建军	刘晓东	刘 毅	缪蔚冰
农天雷	秦永德	任志刚	沈江帆	史春梦	田 琼
汪 静	王伯岑	王春祥	王善强	魏月芳	徐 蓉
徐 颖	杨爱民	杨 波	杨吉刚	张照辉	朱国英
朱应葆	邹 跃	邹仲敏			