

全身骨显像对骨转移的早期诊断具有重要价值。

全身骨显像对于多个放射性浓聚灶不难作出骨转移的诊断,一般认为骨的良性病变很少呈现典型的多灶性。少数非转移性浓聚的常见原因有生理变异、病理因素、骨折、创伤、感染和手术等因素,且常表现为单发病灶,因此,判断骨显像示单个病灶的病例是否为假阳性,对于治疗方案的确定具有重要价值。本研究中的骨转移组病例全身骨显像有2例为阴性(4.35%),血清CA15-3、CEA水平测定疑似骨转移,后经CT或MRI确诊,说明骨显像结合血清CA15-3、CEA水平测定,能够提高骨转移诊断的准确性。另外,肿瘤标志物检测还有助于鉴别诊断,良性病变组3例骨显像阳性者血清CA15-3、CEA水平均在正常范围,而乳腺癌未转移组7例阳性者中有2例血清CA15-3、CEA水平轻度增高,5例在正常范围内。

研究结果表明,乳腺癌骨转移组血清CA15-3、CEA水平明显高于乳腺癌无骨转移组和良性病变

组,乳腺癌无骨转移组血清CA15-3、CEA水平略高于良性病变组,但差异无统计学意义,说明血清CA15-3、CEA水平增高程度与乳腺癌骨转移具有相关性,提示乳腺癌发生骨转移,应尽快进行全身骨显像,及时调整患者治疗方案;但血清CA15-3、CEA水平在乳腺癌早期较低,早期诊断意义不大。本研究提示,全身骨显像与血清CA15-3、CEA联合检测的临床实用性强,可有效提高乳腺癌骨转移诊断的敏感性和特异性。

## 参 考 文 献

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] 邹雄. 肿瘤标志在肿瘤早期诊断中的研究与应用进展. 中华检验医学杂志, 2002, 25(2): 71-72.
- [3] 郭旭霞, 段满乐, 杜肖刚, 等. 蛋白质芯片技术检测肿瘤标志物及临床应用. 临床检验杂志, 2004, 22(3): 224.
- [4] 刘晨梅, 侯敏, 张连祥, 等. 肺癌患者血清和胸水中肿瘤标志物联合检测的意义. 临床检验杂志, 2005, 23(2): 150.

(收稿日期: 2010-11-09)

# Graves 甲亢 $^{131}\text{I}$ 治疗前后血清 TRAb 动态变化及临床价值

钟兴祥 郑吉祥 蓝冠章 楼云龙

**【摘要】 目的** 通过测定 Graves 甲亢患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后血清促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平的动态变化, 探讨 TRAb 在  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 甲亢中的临床价值。**方法** 回顾性分析我院 2008 年至 2010 年 12 月收治的经  $^{131}\text{I}$  治疗的 Graves 甲亢患者, 其中有 3~18 个月完整随访资料者 128 例, 与 45 名健康对照者分别于  $^{131}\text{I}$  治疗前及治疗 3、6、12 和 18 个月后采用放射受体分析法动态测定其血清 TRAb 水平的变化, 并进行统计学分析。**结果** 45 名健康对照者血清 TRAb 水平为  $(2.95 \pm 1.48)$  U/L, 128 例 Graves 甲亢患者在  $^{131}\text{I}$  治疗前血清 TRAb 水平为  $(81.52 \pm 36.15)$  U/L, 高于健康对照者 ( $t=8.17$ ,  $P<0.01$ );  $^{131}\text{I}$  治疗 3 个月后患者血清 TRAb 水平 [ $(127.13 \pm 49.05)$  U/L] 明显高于治疗前 ( $t=4.92$ ,  $P<0.01$ ); 治疗 6 个月后患者血清 TRAb 水平 [ $(59.82 \pm 28.51)$  U/L] 开始降低, 与健康对照者比较差异有统计学意义 ( $t=6.89$ ,  $P<0.01$ ); 治疗 12 个月后患者血清 TRAb 水平 [ $(12.53 \pm 9.26)$  U/L] 明显降低, 与健康对照者比较差异有统计学意义 ( $t=2.29$ ,  $P<0.01$ ); 治疗 18 个月后患者血清 TRAb 水平 [ $(4.29 \pm 2.56)$  U/L] 与健康对照者比较差异无统计学意义 ( $t=1.53$ ,  $P>0.05$ )。**结论** 动态观察 Graves 甲亢患者  $^{131}\text{I}$  治疗前后 TRAb 水平的变化具有指导治疗、判断疗效、预测复发、鉴别甲状腺功能减退症等重要的临床价值。

**【关键词】** 格雷夫斯病; 碘放射性同位素; 受体, 促甲状腺素; 抗体; 动态变化

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.011

作者单位: 514031, 广东省梅州市人民医院核医学科

通信作者: 钟兴祥 (Email: zhxx\_hyy@163.com)

**Changes of serum TRAb after  $^{131}\text{I}$  radiotherapy in patients of Graves hyperthyroidism** ZHONG

Xing-xiang, ZHENG Ji-xiang, LAN Guan-zhang, LOU Yun-long. Department of Nuclear Medicine, The People's Hospital of Meizhou, Guangdong Meizhou 514031, China

Corresponding author: ZHONG Xing-xiang, Email: zhxx\_hyy@163.com

**[Abstract] Objective** To study the changes of serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) in patients of Graves' hyperthyroidism after  $^{131}\text{I}$  radiotherapy and explore its clinical significances. **Methods** A total of 128 patients and 45 normal controls were included in the study. Serum concentration of TRAb was measured by radioreceptor assay before and at 3, 6, 12 and 18 months after  $^{131}\text{I}$  radiotherapy. **Results** The TRAb level of 45 normal controls was  $(2.95 \pm 1.48)$  U/L. Abnormally higher TRAb level  $[(81.52 \pm 36.15) \text{ U/L}]$  was noted in patients before  $^{131}\text{I}$  treatment ( $t=8.17, P<0.01$ ). The TRAb titer increased further to  $(127.13 \pm 49.05) \text{ U/L}$  at 3 months after therapy ( $t=4.92, P<0.01$ ), before it dropped to  $(59.82 \pm 28.51) \text{ U/L}$  and  $(12.53 \pm 9.26) \text{ U/L}$  at 6 and 12 months respectively ( $t=6.89$  and  $t=2.29, P<0.01$ ). At 18 months after  $^{131}\text{I}$  radiotherapy, the level of TRAb  $[(4.29 \pm 2.56) \text{ U/L}]$  was back to normal with no difference to that of controls ( $t=1.53, P>0.05$ ).

**Conclusion** It is of great significance to measure serum concentrations of TRAb after  $^{131}\text{I}$  radiotherapy, which is of important clinical value for therapy guidance, efficacy assessment, recurrence prediction and hypothyroidism identification.

**[Key words]** Graves disease; Iodine radioisotopes; Receptors, thyrotrophin; Antibodies; Developmental changes

Graves 甲亢是常见的自身免疫性甲状腺疾病,是器官特异性自身免疫性疾病,又称毒性弥漫性甲状腺肿。Graves 甲亢患者神经兴奋性增强,组织代谢亢进,甲状腺弥漫性肿大,其主要病因是体内产生了针对甲状腺滤泡膜上促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)受体的自身抗体——促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)。这种抗体类似于 TSH,能与 TSH 受体结合,并激活其后的信号转导系统,导致甲状腺滤泡细胞增生、甲状腺激素合成分泌增多,临床上表现为甲状腺弥漫性肿大的高代谢症候群<sup>[1]</sup>。Graves 甲亢的发病例数占甲亢发病总数的 80%,用  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 甲亢已有 60 多年的历史,并已得到国内外广泛认可。Graves 甲亢患者的 TRAb 阳性率很高,可达 80%~90%,尤其是未经治疗的 Graves 甲亢患者,其 TRAb 阳性率可高达 95%。血清 TRAb 测定可以作为 Graves 甲亢的诊断、判断疗效、预测复发和鉴别甲状腺功能减退症(甲减)的良好指标,本研究对 128 例 Graves 甲亢患者接受  $^{131}\text{I}$  治疗前、治疗 3、6、12、18 个月后的 TRAb 水平的动态变化进行回顾性分析,报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

2008 年 6 月至 2010 年 12 月在我院核医学科

门诊经  $^{131}\text{I}$  放射治疗的 Graves 甲亢患者中,选取有 3~18 个月完整随访资料的患者 128 例,其中男性 29 例、女性 99 例,年龄 18~65 岁,平均 39.6 岁。其中,初诊者 36 例、抗甲状腺药物治疗效果不佳或不能坚持服药并复发者 90 例、术后复发者 2 例。128 例 Graves 甲亢患者血常规、肝功能、肾功能检查均正常,在病情允许的情况下,服用他巴唑的患者在  $^{131}\text{I}$  治疗前停药 3~5 d,服用丙基硫氧嘧啶的患者停药 2 周。

45 名健康对照者为无甲状腺疾病史、血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,  $\text{FT}_3$ )、游离甲状腺素(free thyroxine,  $\text{FT}_4$ )、超灵敏 TSH 水平正常的健康体检者,其中男性 13 例、女性 32 例,年龄 20~59 岁,平均 38.5 岁。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清各指标检测方法

Graves 甲亢患者于  $^{131}\text{I}$  治疗前及治疗 3、6、12、18 个月后分别空腹采取肘静脉血 5 ml,分离血清后置  $-20^\circ\text{C}$  保存备用。TRAb 的检测采用放射受体分析法,试剂盒由天津协和医学科技有限公司提供,仪器采用科大创新股份有限公司中佳分公司的 GC-1200 型  $\gamma$  放射免疫计数仪,TRAb 水平高于 12 U/L 视为阳性。 $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  和超灵敏 TSH 的检测采用时间分辨荧光免疫分析法,试剂盒由苏州新波生物技术有限公司提供,仪器采用美国 PE 公司的

Wallac VICTOR 1420 型多功能分辨荧光仪。

### 1.2.2 $^{131}\text{I}$ 治疗及随访

128 例 Graves 病患者均按临床诊疗指南采取口服  $^{131}\text{I}$  治疗<sup>[2]</sup>。治疗前检测患者血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、超灵敏 TSH、TRAb 水平及 3、6 和 24 h 的吸碘率,并检测甲状腺所摄  $^{131}\text{I}$  的有效半衰期,甲状腺静态显像结合触诊估算甲状腺质量。 $^{131}\text{I}$  治疗剂量先按以下公式计算:

$^{131}\text{I}$  治疗剂量(MBq)=

$$\frac{\text{每克甲状腺组织所需剂量(MBq)} \times \text{甲状腺质量(g)}}{\text{甲状腺 24h 摄 } ^{131}\text{I} \text{ 率(\%)}} \times 100$$

再考虑患者对  $^{131}\text{I}$  的敏感因素(如:甲状腺大小与质量、甲状腺所摄  $^{131}\text{I}$  的有效半衰期、患者年龄及病程的长短、是否曾用抗甲状腺药物或手术治疗等),并与血清 TRAb 水平作为设定  $^{131}\text{I}$  治疗计划量的重要指标,最后确定每例 Graves 病患者的个体化  $^{131}\text{I}$  治疗剂量。实施  $^{131}\text{I}$  治疗 3、6、12 和 18 个月后复查  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、超灵敏 TSH 和 TRAb 水平。

### 1.2.3 疗效评价

$^{131}\text{I}$  治疗疗效评价标准分为 4 种类型:①痊愈:症状和体征完全消失(或仅有轻微的甲状腺肿大),血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  水平恢复正常,超灵敏 TSH 水平恢复正常或稍偏低(亚临床甲亢状态);②好转:症状减轻,体征显著改善但未完全消失, $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  水平降至或接近正常范围;③无效:症状和体征无明显变化或反而加重, $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  水平一直高于正常;④甲减:患者出现甲减症状和(或)体征, $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  水平低于正常,超灵敏 TSH 水平高于正常<sup>[3]</sup>。

### 1.2.4 统计学处理

应用 SPSS10.0 软件进行统计学分析,TRAb 水平测定值均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

本研究 58 例治愈的 Graves 病患者,在治疗 3 个月后  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  水平与治疗前比较明显降低,超灵敏 TSH 水平明显升高;治疗 6、12、18 个月后, $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  及超灵敏 TSH 水平与治疗 3 个月比较无明显变化,并呈逐渐降低达到正常水平。

Graves 病患者不同时间血清 TRAb 水平及其阳性率见表 1。45 名健康对照者 TRAb 水平为  $(2.95 \pm 1.48)\text{U/L}$ ,128 例 Graves 病患者在  $^{131}\text{I}$  治疗前 TRAb

水平为  $(81.52 \pm 36.15)\text{U/L}$ ,高于健康对照者( $t=8.17$ ,  $P < 0.01$ );治疗 3 个月后 Graves 病患者 TRAb 水平  $[(127.13 \pm 49.05)\text{U/L}]$  明显高于治疗前( $t=4.92$ ,  $P < 0.01$ );治疗 6 个月后 TRAb 水平  $[(59.82 \pm 28.51)\text{U/L}]$  开始降低,与健康对照者比较差异有统计学意义( $t=6.89$ ,  $P < 0.01$ );治疗 12 个月后 TRAb 水平  $[(12.53 \pm 9.26)\text{U/L}]$  明显降低,与健康对照者比较差异有统计学意义( $t=2.29$ ,  $P < 0.01$ );治疗 18 个月后 TRAb 水平  $[(4.29 \pm 2.56)\text{U/L}]$  与健康对照者比较差异无统计学意义( $t=1.53$ ,  $P > 0.05$ )。

表 1  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 病患者不同时间血清 TRAb 水平及阳性率

	病例数	TRAb(U/L)	阳性率(%)
治疗前	128	$81.52 \pm 36.15$	87.5%(112/128)
治疗 3 个月后	128	$127.13 \pm 49.05$	87.5%(112/128)
治疗 6 个月后	128	$59.82 \pm 28.51$	71.8%(92/128)
治疗 12 个月后	128	$12.53 \pm 9.26$	23.4%(30/128)
治疗 18 个月后	128	$4.29 \pm 2.56$	7.8%(10/128)

$^{131}\text{I}$  治疗后不同时间、不同疗效的 Graves 病患者,其血清 TRAb 的阳性率不同(表 2)。 $^{131}\text{I}$  治疗后符合治愈标准的患者在 3~12 个月内血清 TRAb 水平仍可升高,但随时间的延长,TRAb 阳性率逐渐下降。

表 2  $^{131}\text{I}$  治疗后不同时间、不同疗效的 Graves 病患者的 TRAb 阳性率(%)

例数	疗效			
	治愈	好转	无效	甲减
治疗 3 个月后	128 86.2(50/58)	91.8(45/49)	100.0(8/8)	69.2(9/13)
治疗 6 个月后	128 59.7(43/72)	89.5(34/38)	100.0(8/8)	37.6(4/10)
治疗 12 个月后	128 3.5(3/85)	74.0(20/27)	100.0(5/5)	18.2(2/11)
治疗 18 个月后	128 0.0(0/83)	42.9(12/28)	60.0(3/5)	0.0(0/12)

## 3 讨论

目前,治疗 Graves 病的方法主要包括抗甲状腺药物治疗、外科手术及  $^{131}\text{I}$  放射治疗,其中, $^{131}\text{I}$  治疗方法因简便、经济、安全、治愈率高而复发率低的优势,被越来越多的 Graves 病患者采用。 $^{131}\text{I}$  被甲状腺组织主动摄取后衰变并放出  $\beta$  射线,由于其在组织内的平均射程为 1 mm,因此几乎完全被甲状腺组织吸收,病变甲状腺组织受到  $\beta$  射线的集中照射而破坏,从而使甲状腺激素的合成减少,达到治疗 Graves 病的目的。

TRAb 是在 T 淋巴细胞和一些细胞因子辅助下,由 B 淋巴细胞产生的具有异物性的特异免疫球蛋白,包括刺激型和抑制型两种类型,其中刺激型 TRAb 与 Graves 病关系密切,是导致 Graves 病发生、发展及复发的主要原因<sup>[4]</sup>。刺激型 TRAb 的作用在于:①模拟 TSH 的作用,与甲状腺细胞膜上的受体结合,并激活 cAMP 信号系统,从而导致甲状腺激素的合成和分泌增加;②促进甲状腺细胞生长而使甲状腺肿大;③抑制 Fas (一种细胞凋亡相关蛋白)在甲状腺上皮细胞上的表达,使 Fas 与 Fas 配体结合所引起的甲状腺上皮细胞上的表达受到抑制,导致甲状腺肿大<sup>[5]</sup>。

本研究采用放射受体分析法测定 TRAb 水平,<sup>131</sup>I 治疗前 Graves 病患者的 TRAb 阳性率为 87.5%,与文献报道的 75%~96% 相符<sup>[6]</sup>。由表 1 显示,TRAb 水平在治疗 3 个月后明显升高,达到最高值,明显高于治疗前,表明 <sup>131</sup>I 治疗 3 个月左右是 Graves 病患者免疫反应的高峰期。TRAb 的这种一过性增高被认为是 <sup>131</sup>I 治疗后 TSH 受体分子从被破坏的甲状腺滤泡细胞中释放入血,加重自身免疫反应所致,与文献报道相符<sup>[7]</sup>。在 <sup>131</sup>I 治疗 6 个月后,其免疫反应开始缓解,随着 <sup>131</sup>I 作用的逐渐消失,甲状腺组织修复,自身抗原释放减少,同时 <sup>131</sup>I 也破坏了甲状腺内激活的 T 淋巴细胞,使 TRAb 的产生逐渐减少,与文献报道相符<sup>[8]</sup>。<sup>131</sup>I 治疗 12 个月后,TRAb 水平开始明显降低,说明 Graves 病患者经 <sup>131</sup>I 治疗 1 年后是免疫缓解期。在治疗 18 个月后,TRAb 已降低至接近正常水平,与健康对照者比较差异无统计学意义,说明 Graves 病患者经 <sup>131</sup>I 治疗 1 年半左右后免疫反应达到完全缓解。

<sup>131</sup>I 治疗前的 112 例 TRAb 阳性患者中,有 10 例 TRAb 水平始终阳性,其中疗效好转者 7 例,无效者 3 例,说明 TRAb 持续阳性者的 Graves 病情较难控制,且 TRAb 水平越高,复发越早。这 10 例 TRAb 阳性患者仅占治疗总例数的 7.8%,提示 <sup>131</sup>I 治疗 Graves 病疗效好、复发率低。

由表 2 显示:<sup>131</sup>I 治疗后不同时间、不同疗效的 Graves 病患者,其 TRAb 阳性率不同,<sup>131</sup>I 治疗后符合治愈标准的患者在 3~12 个月内血清 TRAb 水平仍可升高,但随时间的延长,TRAb 阳性率逐渐下降。这说明在 Graves 病患者的 <sup>131</sup>I 治疗中,复查 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、超灵敏 TSH 水平仅能基本了解甲状

腺的功能状态以及垂体-甲状腺轴功能的恢复情况,而监测 TRAb 水平是非常重要的,只有 TRAb 转为阴性,才能说明 Graves 病已治愈。对于症状和体征消失且血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、超灵敏 TSH 恢复正常,而 TRAb 阳性的 Graves 病患者,必须做进一步的追踪观察。

<sup>131</sup>I 治疗的 128 例 Graves 病患者中,治疗 6 个月后有 10 例符合甲减的评价标准,其中 4 例 TRAb 水平呈阳性,经甲状腺素调理恢复正常后,逐步减量至停药,截至目前未见复发甲亢或继发甲减;另外 6 例甲减患者 TRAb 呈阴性,至今仍需甲状腺素维持治疗。<sup>131</sup>I 治疗后半年内发生甲减者,如果 TRAb 水平升高,预示可能为一过性甲减;如果 TRAb 水平较低,表明发生永久性甲减的可能性较大<sup>[9]</sup>。

综上所述,在 <sup>131</sup>I 治疗前后检测 Graves 病患者血清 TRAb 水平的动态变化,对于 Graves 病的诊断、指导治疗、判断疗效、预测复发和鉴别甲减等都具有重要的临床价值。

## 参 考 文 献

- [1] Takamura Y, Nakano K, Uruno T, et al. Changes in serum TSH receptor antibody (TRAb) values in patients with Graves' disease after total or subtotal thyroidectomy. *Endocr J*, 2003, 50(5): 595-601.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南核医学分册.北京:人民卫生出版社,2006:404.
- [3] 潘中允.放射性核素治疗学.北京:人民卫生出版社,2006:94-95.
- [4] 高研.Graves 病诊治中的几个问题.中华内分泌代谢杂志,2001,17(4):193-194.
- [5] Bojarska-Szymgin A, Janicki K, Pietura R, et al. Changes in TSH receptor antibody levels (TRAb) as markers of effectiveness of various therapies in Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med*, 2003, 58(1): 248-253.
- [6] Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001, 30(2): 315-337.
- [7] Chiovato L, Fiore E, Vitti P, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotropin-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(1): 40-46.
- [8] Bonnema SJ, Bartalena L, Tofe AD, et al. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(1): 1-11.
- [9] 匡安仁,李林.核医学.北京:高等教育出版社,2008:109.

(收稿日期:2011-01-21)