

·论著·

265 例精细个体化 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢的疗效观察

田琦 蒋宁一 郑丽

510000 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院核医学科

通信作者: 蒋宁一, Email: ningyij@vip.tom.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2016.04.004

【摘要】目的 观察 265 例 Graves 甲亢患者精细个体化 ^{131}I 治疗后的疗效。**方法** 回顾性分析 265 例应用 ^{131}I 治疗的 Graves 甲亢患者的临床资料, 引入精细个体化治疗方案矫正系数, 根据甲状腺大小、最高吸碘率、是否为毒性结节性或毒性弥漫性甲状腺肿等指标对矫正系数进行精细化, 进而调整服 ^{131}I 的剂量, 跟踪随访至少 6 个月。**结果** 服药后 3 个月、6 个月患者临床症状显著改善, TSH、血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素较治疗前明显降低, ^{131}I 治疗后 3 个月和 6 个月的有效率分别为 63.4% 和 81.5%, 甲减率分别为 24.9% 和 27.9%。**结论** 精细个体化 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢能够明显改善患者的临床症状, 具有比较可靠的治疗效果。

【关键词】 格雷夫斯病; 甲状腺功能亢进症; 碘放射性同位素; 放射疗法; 精细个体化治疗

Therapeutic effect of fine individual ^{131}I treatment on Graves disease hyperthyroidism Tian Qi, Jiang Ningyi, Zheng Li

Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Corresponding author: Jiang Ningyi, Email: ningyij@vip.tom.com

【Abstract】Objective To evaluate the effect of fine individual ^{131}I treatment on patients with Graves disease hyperthyroidism. **Methods** Retrospective analysis was carried out to evaluate the effect of fine individual ^{131}I treatment on 265 cases of Graves disease hyperthyroidism. On the basis of thyroid size, the thyroid's maximum radioiodine uptake, and the toxic nodular, the individual treatment correction coefficient was introduced to appropriately adjust the ^{131}I dose. The therapeutic effect was evaluated through thyroid function tests 3 and 6 months post-treatment. **Results** The clinical symptoms in the 265 patients with Graves disease hyperthyroidism significantly improved after the fine individual ^{131}I treatment in 3 and 6 months. Out of the 265 Graves disease cases, the ^{131}I therapy was effective for 168 (63.4%) cases after 3 months of treatment, and the hypothyroidism incidence rate caused by the treatment was 66 (24.9%). The ^{131}I therapy was effective for 216 (81.5%) cases after 6 months of treatment, and the hypothyroidism incidence rate caused by the treatment was 74 (27.9%). **Conclusion** The fine individual ^{131}I treatment of Graves disease hyperthyroidism indicated a good curative effect, which is noteworthy and promising in clinical treatment.

【Key words】 Graves disease; Hyperthyroidism; Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Individualized treatment

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)是一种常见的内分泌疾病, 其中又以 Graves 甲亢最为多见, 发病率约为 1%, 男女比例为 1:4。目前主要治疗方法包括抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)治疗、放射性 ^{131}I 治疗及外科手术等, ATD 治疗虽然是最

常用的治疗手段, 但复发率高, 易发生过敏、肝功能损害及粒细胞下降等不良反应。手术治疗费用高并且有一定外科和麻醉风险, 手术后会留下永久疤痕, 而且还可能终生甲状腺功能减低(以下简称甲减)。而放射性 ^{131}I 治疗具有简单、方便、经济、

安全、有效、不良反应轻等优点，为 Graves 甲亢较为理想的治疗方法，本研究观察改良的常规 ¹³¹I 治疗剂量公式个体化给药治疗 Graves 甲亢的效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过门诊病历查询方法收集 2012 年 1 月至 2014 年 10 月于我院核医学科接受 ¹³¹I 个体化治疗的 265 例 Graves 甲亢患者的资料，其临床特征见表 1。所有患者均于治疗前签署了知情同意书。

表 1 265 例 Graves 甲亢患者临床特征

Table 1 Demographic characteristics and clinical features of 265 Graves hyperthyroidism patients		
变量	男(n=59)	女(n=206)
年龄/岁	38.31±14.40	34.59±11.13
诊断至 ¹³¹ I 治疗时间/月	46.47±36.22	47.50±33.96
2 h 摄碘率/%	38.69±19.72	48.39±21.41
24 h 摄碘率/%	64.12±14.87	74.98±16.80
TSH/(mU/L)	0.04±0.06	0.06±0.15
FT ₃ /(pmol/L)	17.75±11.35	20.15±14.03
FT ₄ /(pmol/L)	50.30±31.28	51.55±34.30
¹³¹ I 剂量/MBq	354.85±132.4	331.42±112.88
TRAb		
阳性	45(76.3%)	169(82.0%)
阴性	14(23.7%)	37(18.0%)
TPOAb		
阳性	46(78.0%)	171(83.0%)
阴性	13(22.0%)	35(17.0%)
ATD 治疗史		
有	41(69.5%)	172(83.5%)
无	18(30.5%)	34(16.5%)
突眼		
有	35(59.3%)	160(77.7%)
无	24(40.7%)	46(22.3%)

注：表中，FT₃：血清游离三碘甲状腺原氨酸；FT₄：血清游离甲状腺素；TRAb：促甲状腺素受体抗体；TPOAb：甲状腺过氧化物酶抗体；ATD：抗甲状腺药物；TSH 正常参考值为 0.30~4.50 mU/L；FT₃ 正常参考值为 3.50~6.50 pmol/L；FT₄ 正常参考值为 11.50~22.70 pmol/L。

1.2 治疗方法

1.2.1 治疗前准备

测定血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、TSH、促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin

antibody, TgAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid microsomal antibody, TPOAb)水平；停用 ATD 及富碘食物时间>2 周。常规进行 2、24 h 甲状腺吸碘率测定。使用美国 GE 公司双探头 Millennium VG with Hawkeye SPECT 仪，采用低能平行孔、高分辨率准直器进行甲状腺显像及显像后专用软件计算甲状腺质量。

1.2.2 治疗剂量确定

对常规治疗计量公式进行改良：(1)根据甲状腺大小在常规治疗公式上设置不同给药剂量，甲状腺质量为 20~50 g 时给药 185 MBq；甲状腺质量为 51~80 g 时给药 370 MBq；甲状腺质量>80 g 时给药 555 MBq。(2)根据甲状腺最高吸碘率(以 24 h 吸碘率为最高吸碘率)，乘以不同的给药系数，40%<最高吸碘率≤50%的系数为 1.1，50%<最高吸碘率≤60%的系数为 1.0，60%<最高吸碘率≤70%的系数为 0.9，70%<最高吸碘率≤80%的系数为 0.8，80%<最高吸碘率≤90%的系数为 0.7。(3)毒性结节性甲状腺肿的给药系数为 1.5~2.0。(4)参考甲状腺扫描或超声对甲状腺形态、软硬程度的测定，适当增加或减少剂量，对甲状腺粗圆、较硬者适当增加剂量，矫正系数增加 0.1，对甲状腺细长、较软者适当减少剂量，矫正系数减少 0.1。

1.2.3 给药方法

空腹口服，一次性给药，定期复查 FT₃、FT₄、TSH，必要时给予 β 受体阻滞剂等对症治疗。¹³¹I 由成都中核高通同位素股份有限公司提供。

1.3 甲状腺功能检测

分别于 ¹³¹I 治疗后 3 个月和 6 个月，使用美国西门子 ADVIA Centaur XP 全自动免疫分析仪检测 FT₃、FT₄ 和 TSH，选用美国西门子试剂盒，批号分别是：FT₃(67197212)、FT₄(70501065)、TSH(66160287)。

1.4 疗效判断标准

完全缓解：随访 6 个月以上，患者 Graves 甲亢症状和体征完全消失，血清甲状腺激素及 TSH 水平恢复正常；缓解：Graves 甲亢症状减轻，体征部分消失，血清甲状腺激素水平明显降低，但未降至正常水平；无效：患者症状和体征均无改善，血清甲状腺激素水平无明显降低；甲减：出现甲减的症状和体征，血清甲状腺素水平低于正常，TSH 高于正常。其中，完全缓解和甲减定义为 ¹³¹I 治疗有效。

1.5 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析, 等级资料以 $n(\%)$ 表示, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示; 计量资料比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

265 例 Graves 甲亢患者个体化 ^{131}I 治疗后 3 个月和 6 个月的有效率分别为 63.4% 和 81.5%, 甲减率分别为 24.9% 和 27.9% (表 2~表 3)。 ^{131}I 治疗后甲状腺功能结果见表 4。

表 2 Graves 甲亢患者 ^{131}I 治疗 3 个月后的治疗效果

Table 2 ^{131}I therapeutic effect for Graves hyperthyroidism patients after 3 months

性别	完全缓解	缓解	无效	甲减
男	20(37.3%)	11(18.6%)	12(20.3%)	16(27.1%)
女	82(39.8%)	31(15.0%)	43(20.9%)	50(24.3%)
合计	102(38.5%)	42(15.8%)	55(20.8%)	66(24.9%)

表 3 Graves 甲亢患者 ^{131}I 治疗 6 个月后的治疗效果

Table 3 ^{131}I therapeutic effect for Graves hyperthyroidism patients after 6 months

性别	完全缓解	缓解	无效	甲减
男	31(52.5%)	9(15.3%)	1(2.0%)	18(30.5%)
女	111(53.9%)	18(8.7%)	21(10.2%)	56(27.2%)
合计	142(53.6%)	27(10.2%)	22(8.3%)	74(27.9%)

3 讨论

Graves 甲亢是常见的内分泌疾病, 多发于青壮年(20~40 岁), 近年来流行病学调查显示, Graves 甲亢发病率在我国呈上升趋势, 其常用治疗方法包括外科手术、ATD 治疗、放射性 ^{131}I 治疗等^[1-2], 放

射性 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢后, 不良反应少, 且价格低廉, 是治疗 Graves 甲亢有效、安全、经济和实用的方法^[3-5]。

影响 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢疗效的主要因素包括年龄、性别、病程、最高吸碘率、病情、甲状腺大小、质地与治疗剂量等^[6-7]。田志远等^[8]研究结果显示, 不同甲状腺质量组、不同最高甲状腺吸碘率组、是否为毒性结节性或毒性弥漫性甲状腺肿各组间完全缓解率、缓解率、甲减率、无效率差异有统计学意义。甲状腺体积较小者易发生甲减, 而甲状腺体积较大者不易发生甲减, 但其治愈率也相对降低。最高吸碘率越高治愈率(包括完全缓解和甲减)越低, 甲状腺有多个结节的毒性结节性甲状腺肿一次性治愈率较低, 其近期永久甲减发生率更低。然而, 据国外文献统计, 8%~50% 的患者一次剂量治疗失败, 需再次治疗^[9]。Graves 甲亢治疗的目标是甲状腺功能恢复正常或甲减, 发生甲减后依靠甲状腺素替代治疗维持正常甲状腺功能, 影响 Graves 病疗效的关键因素就是 ^{131}I 治疗剂量的确定, 如果首次给予较低剂量, 在很大程度上将导致治疗失败并增加二次治疗的可能性^[10-11]。临床实践中, 由于个体差异, 没有一种计量方案能确保达到甲状腺功能恢复正常的目标, 只能尽可能做到提高治疗有效率和尽可能降低甲减的发生率, 所以个体化剂量方案在临床治疗中应该具有很好的应用价值, 是未来 ^{131}I 治疗方案的合适选择。

本研究通过对 Graves 甲亢 ^{131}I 治疗有效性的多因素分析, 寻找影响疗效的关键因素, 在临床治疗中加以权衡, 改良 Graves 甲亢常规 ^{131}I 治疗公式。根据甲状腺大小、最高吸碘率、是否为毒性结节性或毒性弥漫性甲状腺肿设置不同给药剂量和给药系

数, 对 Graves 甲亢患者实施个体化给药方案, 结果显示, 265 例 Graves 甲亢患者个体化 ^{131}I 治疗后 3 个月和 6 个月的有效率分别为 63.4% 和 81.5%, 甲减率分别为 24.9% 和 27.9%。此研究结果与国内外报道的结果非常相近, 傅宏亮等^[12]在对 299 例 Graves 甲亢患者 ^{131}I 治疗疗效的研究中报道, ^{131}I 治疗后 3 个月和 6 个月的有效率分别为 62.5%

表 4 Graves 甲亢患者 ^{131}I 治疗后的甲状腺功能指标($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Results of thyroid function tests for Graves hyperthyroidism patients after ^{131}I therapy($\bar{x} \pm s$)

甲状腺功能指标	治疗前	治疗后			治疗后		
		3 个月	t 值	P 值	6 个月	t 值	P 值
FT ₃ /(pmol/L) 男	17.75±11.35	9.45±5.67	3.634	<0.0001	8.73±4.67	12.541	<0.0001
女	20.15±14.03	11.89±7.34	4.327	<0.0001	7.87±5.67	14.856	<0.0001
FT ₄ /(pmol/L) 男	50.30±31.28	36.56±29.34	3.873	<0.0001	24.87±31.98	16.237	<0.0001
女	51.55±34.30	33.40±20.20	4.091	<0.0001	23.56±25.45	17.733	<0.0001
TSH/(mU/L) 男	0.04±0.06	1.18±0.76	-3.324	<0.001	4.31±1.09	-7.627	<0.0001
女	0.06±0.15	1.22±0.89	-2.643	<0.001	3.98±0.98	-5.675	<0.0001

注: 表中, FT₃: 血清游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 血清游离甲状腺素。

和83.0%；武海明等^[13]在对 278 例 Graves 甲亢患者¹³¹I 治疗疗效的研究中报道，3 个月和 6 个月的有效率分别为 64.3%和 84.6%；Alexander 和 Larsen^[14]在对 261 例 Graves 甲亢患者¹³¹I 治疗疗效的研究中报道，1 年有效率为 86.0%。本研究中的个体化治疗能够明显改善患者的临床症状，具有比较可靠的治疗效果。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 田琦、蒋宁一负责研究命题的提出、设计；田琦负责数据的获取、分析和论文起草；蒋宁一负责论文审阅；郑丽负责数据获取。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876–882. DOI: 10. 3760/j. issn. 0578–1426. 2007. 10. 035
- Drafting Group of the Chinese Medical Association Endocrinology Branch China. China thyroid disease treatment guidelines—hyperthyroidism[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(10): 876–882.
- [2] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(1): 92–104. DOI: 10. 11748/bjmy. issn. 1006–1703. 2014. 01. 030.
- Chinese Society of Nuclear Medicine. ¹³¹I treatment of Graves' hyperthyroidism Guide(2013 Edition)[J]. Labeled Immunoassays & Clin Med, 2014, 21(1): 92–104.
- [3] 万芳, 林秋玉, 赵红光, 等. ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症的研究进展[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2013, 39(4): 851–854. DOI: 10. 7694/jlxdxyb20130444.
- Wan F, Lin QY, Zhao HG, et al. Advanced research on ¹³¹I in treatment of hyperthyroidism[J]. J Jilin Univ (Med Edit), 2013, 39(4): 851–854.
- [4] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346–351. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253–9780. 2010. 05. 019.
- Jiang NY, Kuang AR, Tan J, et al. ¹³¹I therapy for Graves hyperthyroidism expert consensus (2010)[J]. Chin J Nucl Med, 2010, 30(5): 346–351.
- [5] 徐志勇, 周嘉强. ¹³¹I 治疗甲状腺疾病进展[J]. 全科医学临床与教育, 2012, 10(2): 170–172. DOI: 10.3969/j.issn.1672–3686. 2012. 02. 016.
- Xu ZY, Zhou JQ. ¹³¹I thyroid disease progression treatment[J]. Clin Edu Gen Prac, 2012, 10(2): 170–172.
- [6] 张永学, 黄钢. 核医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 209–233.
- Zhang YX, Huang G. Nuclear Medicine[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 209–233.
- [7] 武海明, 谭天秩, 匡安仁, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢疗效影响因素的研究[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23(5): 291, 293. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095–2848. 2003. 05. 024.
- Wu HM, Tan TZ, Kuang AR, et al. ¹³¹I treatment of hyperthyroidism Efficacy Study of Factors Affecting Graves[J]. Chin J Nucl Med, 2003, 23(5): 291, 293.
- [8] 田志远, 田丽霞, 付秀玲, 等. 影响 ¹³¹I 首次治疗甲状腺功能亢进症疗效因素分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(2): 206–207.
- Tian ZY, Tian LX, Fu XL, et al. Effect ¹³¹I Hyperthyroidism first treatment efficacy factors[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2010, 24(2): 206–207.
- [9] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Thyroid, 2011, 21(6): 593–646. DOI: 10. 1089/thy. 2010. 0417.
- [10] 马寄晓, 刘秀杰, 何作祥. 实用临床核医学[M]. 3 版. 北京: 中国原子能出版社, 2012: 288–293.
- Ma JX, Liu XJ, He ZX. Practical clinical nuclear medicine[M]. 3rd ed. Beijing: China Atomic Energy Press, 2012: 288–293.
- [11] 李少林, 王荣福. 核医学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 262.
- Li SL, Wang RF. Nuclear Medicine[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 262.
- [12] 傅宏亮, 杜学亮, 李佳宁, 等. 计算剂量方案行格雷夫斯病甲状腺功能亢进放射性碘治疗的疗效分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(7): 1039–1042. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674–8115. 2014. 07. 016.
- Fu HL, Du XL, Li JN, et al. Calculate dosage regimen row Graves' disease hyperthyroidism radioactive iodine treatment efficacy [J]. Shanghai Jiaotong Univ (Med Edit), 2014, 34(7): 1039–1042.
- [13] 武海明, 谭天秩, 匡安仁, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢近期疗效评价[J]. 山西医科大学学报, 2002, 33(6): 532–533. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007–6611. 2002. 06. 021.
- Wu HM, Tan TZ, Kuang AR, et al. Short-term effects of radioiodine treatment on Graves' hyperthyroidism[J]. J Shanxi Med Univ, 2002, 33(6): 532–533.
- [14] Alexander EK, Larsen PR. High dose of ¹³¹I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1073–1077. DOI: 10. 1210/jcem. 87. 3. 8333.

(收稿日期: 2016–03–19)