

· 论 著 ·

120 例重症甲状腺功能亢进患者¹³¹碘化钠治疗效果的随访观察

李爱梅,冯雪凤,孙一文,陈德柱,郭万华

[摘要] 目的 回顾性分析重症甲状腺功能亢进(甲亢)患者¹³¹碘化钠(¹³¹I)治疗后的随访结果与剂量的关系。方法 选择 2005 年 1 月-2014 年 1 月就诊于南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科并接受¹³¹I 内照射治疗且随访时间大于 1 年的 120 例重症甲亢患者。入选标准:促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.005 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) > 50 pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) > 100 pmol/L。结果 在半固定剂量的前提下个体化剂量治疗 1 次或多次后,120 例中完全缓解率为 12.50% (15/120),1 年以上甲减发生率为 83.33% (100/120),以优甲乐 25~125 μg/d 替代治疗,患者复发率 4.17% (5/120)。结论 应在可能的范围内调整¹³¹I 到最适剂量减少甲减发生率,提高完全缓解率,提高患者满意度。

[关键词] 重症甲状腺功能亢进;¹³¹I 放射治疗;随访

[中图分类号] R581.1 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.03.004

Follow-up of 120 patients with severe Graves' disease after radioiodine therapy

LI Ai-mei, FENG Xue-feng, SUN Yi-wen, CHEN De-zhu, GUO Wan-hua. Nuclear Medicine Department of Nanjing Drum Tower Hospital, A Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008, China

[Abstract] Objective To investigate the incidence of hypothyroidism and factors affecting the treatment effect of radioiodine therapy for severe Graves' disease (GD) more than 1 years after treatment. Methods 120 cases of GD in Nanjing drum tower hospital of Nanjing university medical school from January 2005 to January 2014 were retrospectively studied. Data including blood tests TSH < 0.005 mIU/L, FT3 > 50 pmol/L and FT4 > 100 pmol/L, symptoms, signs, effective radioactive iodine uptake (RAIU), radioiodine doses and hypothyroidism incidences were collected. Hypothyroidism was also recorded. Student t-test was analyzed. Results The hypothyroidism incidence was 83.33% (100/120). Complete remission incidence was 12.50% (15/120). Recurrence incidence was 4.17% (5/120). Conclusion In order to decrease hypothyroidism incidence and enhance happiness, Optimum delivered ¹³¹I dose will be suggested to GD patients.

[Key words] severe Graves' disease; ¹³¹I radioiodine therapy; follow up

¹³¹碘化钠(sodium iodide, ¹³¹I)内照射法是临床治疗甲状腺功能亢进(hyperthyroidism, 甲亢)的非常成熟的方法,已有 70 余年历史,具有适应证宽且风险小的独特优势,得到了越来越高的认可度^[1]。王加林等^[2]总结了 101 例甲状腺功能亢进合并 2 型糖尿病患者¹³¹I 治疗的效果,认为甲亢合并 2 型糖尿病的患者宜尽早使用¹³¹I 治疗,使甲亢尽快痊愈,从而有利于患者血糖的控制和稳定。核医学科医师应为每位甲亢患者谋求效果最好且伤害最低的治疗方法。本研究分析 120 例重症甲亢患者¹³¹I 治疗效果的 1 年以上随访结果,总结如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2005 年 1 月-2014 年 1 月

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171363)
作者单位: 210009 江苏南京, 南京大学医学院附属南京鼓楼医院核医学科

就诊于南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科并接受¹³¹I 内照射治疗且随访时间大于 1 年的 120 例重症甲亢患者。入选标准:促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH) < 0.005 mIU/L,游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3) > 50 pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4) > 100 pmol/L,年龄 17~71 岁,平均 39.1 岁,女:男 = 3:1。其中 20 例合并房颤,4 例合并乙型肝炎,2 例合并丙型肝炎,1 例合并慢性肾炎,1 例合并精神分裂症,1 例曾行双侧甲状腺次全切术 20 余年,1 例有明确甲亢家族史,1 例合并干燥综合征,在治疗过程中专科密切随访相应病史,患者均顺利度过危险期(¹³¹I 治疗后第 1 个月)。

1.2 治疗方法 每位甲亢患者均记录病程和抗甲亢药物治疗情况,测定甲状腺功能 3 项指标(TSH、FT3、FT4)、甲状腺球蛋白抗体、甲状腺微粒体抗体、促甲状腺素受体抗体,检测甲状腺触诊质地和大小、

甲状腺最高或有效摄碘率(需 > 60%)。甲状腺 B 超提示无“冷结节”或“热结节”,由核医学科给予个体化治疗剂量。计量¹³¹I 剂量时,参照半固定剂量法^[2]:在估算甲状腺质量基础上进行计算。较小甲状腺(<30 g)剂量为 185 MBq,中等大小甲状腺(30~50 g)剂量为 370 MBq,较大甲状腺(>50 g)剂量为 555 MBq。通常采用标准公式求出¹³¹I 剂量:剂量(MBq) = 每克甲状腺组织期望值(KBq) × 甲状腺重量(g)/24 h 有效¹³¹I 摄碘率。治疗前需参考下列因素进行剂量调整。增加¹³¹I 剂量的因素有:①甲状腺较大和质地较硬者;②年龄大、病程较长、长期服用抗甲状腺药物治疗效果不佳者;③有效半衰期较短者;④首次¹³¹I 治疗疗效差或无效者;⑤伴有甲亢性心脏病、甲亢性肌病等严重合并症者等。减少剂量的因素有:①年龄小、病程短、甲状腺较小者;②未进行任何治疗或术后复发者;③经 1 次¹³¹I 治疗后疗效明显,但未完全缓解者;④有效半衰期较长者。其中 22 例接受 2 次治疗,2 例接受 3 次治疗。所有接受¹³¹碘化钠治疗患者治疗前均签署治疗知情同意书,其中 2 例危重患者因心功能不全于本院医务处备案。

1.3 随访记录 接受¹³¹I 内照射治疗的患者记录在册。常规治疗 3 个月、6 个月、1 年及 1 年以上长时间者门诊就诊时随访或电话随访。随访内容必须包括症状、体征、甲状腺功能 3 项和甲状腺自身抗体检测结果。

1.4 评价标准 评价甲亢疗效的参考标准^[3]如下:①完全缓解(临床治愈):随访半年以上,患者甲亢症状和体征完全消失,血清 FT3、FT4 基本恢复正常;②部分缓解:甲亢症状减轻,体征部分消失,血清 FT3、FT4 明显降低,但未降至正常水平;③无效:患者的症状和体征均无改善或反而加重,血清甲状腺素水平无明显降低;④复发:¹³¹I 治疗达完全缓解标准之后,再次出现甲亢症状和体征,血清甲状腺素水平再次升高;⑤甲状腺功能减退(甲减):¹³¹I 治疗后出现甲状腺功能减退症状和体征,血清甲状腺素水平低于正常,TSH 高于正常。通常,①、②、⑤均认为¹³¹I 治疗有效。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 21 统计软件进行分析,计量数据用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,年龄、性别、病程、甲状腺自身抗体、甲状腺有效摄碘率、目测甲状腺重量、抗甲状腺药物使用情况和¹³¹I 剂量进行单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效 在半固定剂量的前提下个体化剂量治

疗 1 次或多次后,120 例中有 15 例达到完全缓解标准,100 例出现不同程度甲状腺功能减退,以优甲乐 25~125 μg/d 替代治疗。5 例复发,其中 1 例曾有甲亢危象,复发率为 4.17%。治愈率为 95.83%,其中完全缓解率达 12.50%,见表 1。

表 1 120 例重症甲亢患者¹³¹I 治疗剂量疗效随访结果[n(%)]

分类	总数	完全缓解	甲减	复发
甲状腺肿大程度				
<30 g	5(4.17)	0(0.00)	5(4.17)	0(0.00)
30~50 g	49(40.83)	11(9.17)	37(30.83)	1(0.83)
>50 g	66(55.00)	4(3.33)	58(48.34)	4(3.33)
病程				
<2 年	55(45.83)	12(10.00)	42(35.00)	1(0.83)
2~5 年	12(10.00)	0(0.00)	12(10.00)	0(0.00)
>5 年	53(44.17)	3(2.50)	46(38.33)	4(3.33)
抗甲状腺药物 用药史				
有	110(91.67)	13(10.83)	92(76.67)	5(4.17)
无	10(8.33)	2(1.66)	8(6.67)	0(0.00)
治疗次数				
1	95(79.17)	10(8.33)	82(68.33)	3(2.50)
2	22(18.33)	5(4.17)	15(12.50)	2(1.66)
3	3(2.50)	0(0.00)	3(2.50)	0(0.00)

注:15 例为完全缓解,4 例为¹³¹I 治疗后服用抗甲状腺药物维持,1 例¹³¹I 治疗后行双侧甲状腺次全切术

2.2 单因素方差分析结果 年龄: $t = -0.384, P = 0.494$;性别: $t = -1.394, P = 0.624$;病程: $t = -3.004, P = 0.024$;甲状腺微粒体抗体: $t = -0.491, P = 0.371$;促甲状腺素受体抗体: $t = -3.074, P = 0.049$;甲状腺摄碘率: $t = -1.229, P = 0.036$;目测甲状腺质量: $t = -3.953, P = 0.013$;抗甲状腺药物使用情况: $t = -4.229, P = 0.016$;¹³¹I 剂量: $t = -1.985, P = 0.028$ 。病程、促甲状腺素受体抗体、摄碘率、目测甲状腺质量、¹³¹I 剂量为影响¹³¹I 治疗的有关因素。病程越短、症状越明显、抗甲状腺药物干预越少,有效摄碘率越高,体积越小。应注意给药量的控制,其甲减发生率明显高于病程长、症状不明显、抗甲状腺药物干预多、有效摄碘率相对低、甲状腺质量大的患者。

2.3 随访结果 追踪随访最长时间为 5 年,最短时间为 1 年,其中 80% 患者生活质量明显改善,自我感觉良好。15% 患者自我感觉较差,因甲状腺功能减退不能接受长期甲状腺素(优甲乐或雷替斯)替代治疗,经多次沟通后患者思想有所转变,能积极配合治疗。约 5% 患者表示失望。

3 讨论

甲亢患者应用¹³¹I 治疗有效。本研究分析了¹³¹I 治疗后随访超过 1 年的 120 例重症甲亢患者甲状腺功能的变化以及患者的主观感受,以期使患者获得最大的治疗效果。

实际工作中,多数患者会配合做甲状腺 B 超检查,因顾虑射线作用而抗拒甲状腺 SPECT 高锝酸盐(^{99m}TcO₄⁻)扫描检查。故本研究按甲状腺目测结合 B 超结果给予半固定¹³¹I 剂量,分为 3 档。个体化治疗剂量根据患者本人的病程、甲状腺¹³¹I 摄取率、抗甲状腺药物使用情况以及甲状腺功能各项指标等因素给予相应调整。对疗效不佳的病例及时进行再次或多次治疗,使 1 年以上治愈率达到 95.83%,其中完全缓解率为 12.50%,复发率为 4.17%。Ross^[4]提出¹³¹I 治疗甲亢的目标是完全“切除”甲状腺,足量的¹³¹I 能使 80%~90% 的患者发生甲状腺功能减退。美国甲状腺协会和美国临床内分泌医师协会联合发布的指南指出:¹³¹I 治疗的目标是使患者发生甲减以控制甲亢。此法非常有效,其推荐单次剂量为 370~555 MBq。本研究甲亢治愈率基本符合预期,而完全缓解率偏低。分析原因如下:①早期治疗过程患者多数未配合复查工作,常错过有效保护甲状腺的功能恢复期。¹³¹I 首次治疗 1 年内密切随访至关重要,可及时判断治疗情况,对发生甲减的病例子以及时适量替代治疗以补充甲状腺素不足,减轻患者不适,并不同程度地恢复甲状腺功能;②个体化剂量尤其是重症甲亢患者不可控因素较多,尤其是患者对射线的敏感性目前尚无法评估定量。Krohn 等^[5]研究认为甲状腺功能减退的发生与¹³¹I 最大吸收率有关,而与甲状腺¹³¹I 吸收剂量无直接关系。

Moura-Neto 等^[6]用 15 mci 剂量治疗 87 例甲亢患者,结果表明甲状腺质量过大(>62 g)者风险增高,因而两次或两次以上治疗必不可少。Lewis 等^[7]也得出同样的结论。关于本研究中¹³¹I 多次治疗的辐射安全问题,《指南》^[8]相关推荐共 5 条,其中 4 条为 A 级,建议高度重视。主要内容包括建立符合辐射安全的¹³¹I 治疗专区,严格控制治疗流程,保证患者及周围人群、环境辐射安全,确保¹³¹I 治疗患者信息及治疗剂量无误。Enes Romero 等^[9]研究 50 例小于 18 岁的未成年患者对¹³¹I 治疗的疗效,认为¹³¹I 对 5 岁以上儿童甲亢患者相对安全,不良反应较少。儿童接受¹³¹I 治疗安全性评估有类似报道^[10]。Cui 等^[11]收集大量数据显示,合理的时间和

空间隔离对于¹³¹I 治疗后患者周围密切接触人群的辐射安全至关重要,这也提醒医生应该告知患者及家属合理的防护措施,¹³¹I 治疗后的患者和密切接触者应遵循辐射安全注意事项,尽量将¹³¹I 治疗风险和辐射安全减至最低。

今后应多积累类似病例,总结经验,治疗全程评估患者心理状况及生活质量,并积极采取干预是促进甲亢患者最大程度康复的重要措施^[12]。努力探索甲亢患者的最优个体化治疗,减少患者不必要的担忧,以期获得患者更高的满意度^[13]。

【参考文献】

- [1] 黄 钢. 科学应用指南,合理首选甲状腺功能亢进¹³¹I 治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2013,33(2):81-82.
- [2] 王加林,王 猛,杨文娟,等.¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症合并 2 型糖尿病 101 例[J]. 东南国防医药,2011,13(2):109-112.
- [3] 中华医学会核医学分会.¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2013,33(2):83-95.
- [4] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. N Engl J Med,2011,364(6):542-550.
- [5] Krohn T, Hnscheid H, Müller B, et al. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not[J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(11):4109-4115.
- [6] Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15 mCi ¹³¹I-iodide therapy for Graves' disease[J]. Clin Nucl Med,2012,37(6):550-554.
- [7] Lewis A, Atkinson B, Bell P, et al. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen[J]. Ulster Med J,2013,82(2):85-88.
- [8] 蒋宁一. 对《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)》有关问题的解答[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2014,34(1):3-4.
- [9] Enes Romero P, Martín-Frías M, de Jesús M, et al. Efficacy of treatment with I(131) in paediatric Graves disease[J]. An Pediatr (Barc),2014,80(1):16-20.
- [10] Ostroumova E, Rozhko A, Hatch M, et al. Measures of thyroid function among Belarusian children and adolescents exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl nuclear plant[J]. Environ Health Perspect,2013,121(7):865-871.
- [11] Cui S, Jiao L, Tan J, et al. Estimating radiation absorbed dose of individuals nearby ¹³¹I-treated hyperthyroid patients[J]. Health Phys,2014,106(3):365-369.
- [12] 张海三,张红星,刘保平. Graves 病患者¹³¹I 治疗后疾病影响程度与生活质量变化[J]. 中华行为医学与脑医学杂志,2014,23(10):904-908.
- [13] 缪汉韬,陈敬芳,尹 宁,等. 2012 年某院健康体检人员甲状腺结节检出情况分析[J]. 东南国防医药,2014,14(1):86-88.

(收稿日期:2105-02-15;修回日期:2015-03-23)

(本文编辑:齐 名; 英文编辑:王建东)