

## $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢的进展与现状

熊星辉(综述), 覃伟武(审校)

基金项目: 广西科学技术攻关项目(桂科攻 0143070)

作者单位: 530021, 南宁, 广西医科大学第一附属医院

作者简介: 熊星辉(1982-), 男, 硕士研究生。

通信作者: 覃伟武, 男, 广西医科大学第一附属医院核医学科主任。E-mail: weiwuqin@sina.com。

[摘要]  $^{131}\text{I}$  治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)是核素治疗学中最古老、最成熟、最完善的治疗方法, 在甲亢的各种治疗方法中具有独特而重要的地位。随着对其的重新认识和治疗范围的扩大, 放射性碘治疗必将发挥越来越重要的作用。

[关键词]  $^{131}\text{I}$ ; 甲状腺功能亢进症; 放射性碘治疗

[中图分类号] R581.1 [文献标识码] B [文章编号] 1674-3806(2009)03-0301-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.03.038

The development and current status of  $^{131}\text{I}$  therapy for hyperthyroidism XIONG Xing-hui, QIN Wei-wu. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] The  $^{131}\text{I}$  therapy for hyperthyroidism is the earliest and the most complete therapy in radioiodine therapy, it acts as a special and important role in the therapies for hyperthyroidism, and will play a more and more important role with its being reunderstood and its scope of treatment being widened.

[Key words]  $^{131}\text{I}$ ; Hyperthyroidism; Radioiodine therapy

甲状腺功能亢进症(Graves 病)是一种临床常见的内分泌疾病。长期以来, 治疗甲亢主要有 3 种方法: 抗甲状腺药物(anti-thyroid drug, ATD)治疗、手术治疗和放射性碘治疗。抗甲状腺药物治疗简便、疗效明显, 但是复发率高, 有关资料显示高达 60%~80%<sup>[1]</sup>, 且可使粒细胞减少, 长期使用可引起转氨酶的升高; 甲状腺次全手术治愈率高, 复发率低, 但是手术的成本和风险较大, 可引起喉返神经损伤以及甲状腺功能低下症(甲低)的发生率较高等。1942 年 Hamilton 首次报道  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢, 60 余年以来, 全世界接受  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢的患者已超过 300 万, 大量的临床实践和理论研究逐渐改变了对  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢的看法。 $^{131}\text{I}$  治疗的范围逐渐扩大。在美国等北美国家,  $^{131}\text{I}$  已是治疗 Graves 病最常用的方法<sup>[1]</sup>。本文将就  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢的几个重要方面的进展与现状予以综述。

### 1 各地区间的差异

由于世界各个国家、地区的科技、文化发展的差异性, 对放射性碘治疗的看法也存在较大的差异。美国是最早采用  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢的国家, 大量的临床治疗积累了较丰富的经验, 因此在  $^{131}\text{I}$  的治疗上比较宽松, 目前已将  $^{131}\text{I}$  作为甲亢的首选治疗。欧洲对  $^{131}\text{I}$  相对谨慎, 英国 90 年代的调查<sup>[2]</sup> 显示 25 周岁以下的女性患者接受  $^{131}\text{I}$  治疗的患者不到 1%, 而

ATD 治疗失败以后使用  $^{131}\text{I}$  的比例也只有 16.5%, 他们宁愿使用 ATD 高的失败率也不愿意接受  $^{131}\text{I}$  治疗后的甲低; 而在国内则对  $^{131}\text{I}$  普遍认识不足, 多数医生对  $^{131}\text{I}$  的安全性有所顾及, 多采用手术和药物治疗。随着治疗经验的积累和认识的加深, 各地区使用  $^{131}\text{I}$  治疗的患者比例均明显增多, 美国目前有 2/3 甲亢病人用  $^{131}\text{I}$  治疗, 欧洲虽然顾及到甲低后使用合成甲状腺素代替疗法能否真正完全替代甲状腺分泌的甲状腺素功能<sup>[3]</sup> 而仍然以药物治疗为主, 但对于复发危险增加、甲状腺体积增大、甲状腺自身抗体水平升高的甲亢病人, 已用  $^{131}\text{I}$  作为一线治疗药; 在国内, 虽无具体统计数据, 但  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢已经较为普遍, 地区之间仍然存在较大差别, 手术治疗已经较少使用。

### 2 适应证

2.1 年龄问题: 限制接受  $^{131}\text{I}$  治疗的年龄主要是考虑到两个方面的原因: 首先是甲低的问题, 过去认为青少年甲状腺对放射线较敏感, 容易造成甲低, 但目前认为甲低为甲亢自然病史的一部分, 并非  $^{131}\text{I}$  治疗所独有的, 一部分人于次全甲状腺切除和 ATD 治疗之后, 甚至有人提出未经治疗也可自发地发生甲低。而且迅速治疗甲亢, 有利于正常生长发育, 提高生活质量。其次是早期普遍担心  $^{131}\text{I}$  在青少年容易诱发癌和遗传性疾病, 因此较早的治疗适应证都要求接受  $^{131}\text{I}$  治疗

的患者年龄>25岁。Read<sup>[4]</sup>等报道107例3~19岁GD患者接受<sup>131</sup>I治疗,对该组患者随访时间为26~36年,没有1例发生甲状腺癌或白血病。有统计分析对1000余例经<sup>131</sup>I治疗的儿童GD相继随访5~15年,甚至超过20年,也未显示甲状腺恶性肿瘤风险有所增加。因此学者呼吁<sup>[5]</sup>,我们不应该因为担心没有证据支持的风险而去拒绝用<sup>131</sup>I治疗青少年和儿童的甲亢。

**2.2 重度甲亢问题:**美国学者Hamburger<sup>[6]</sup>早在60年代就要求对一些重症患者使用<sup>131</sup>I不要持保守态度,认为在重症患者,尤其是年龄较大以及合并甲状腺心脏病的患者合理使用<sup>131</sup>I可以迅速控制病情。而保守的常规治疗将导致严重的后果。此外,他还建议一些严重的患者给予平常双倍的治疗剂量。英国1990年甲亢与甲低治疗手册<sup>[7]</sup>达成共同认识认为,对于老年人甲亢来说,<sup>131</sup>I是首选的治疗方法。国内的甲状腺诊疗规范也已经将甲亢性心脏病或甲亢伴其它病因的心脏病、老年甲亢等的患者列入放射性碘的适应证范畴。

### 3 确定治疗剂量的方法

<sup>131</sup>I治疗甲亢的理想目标是一次性地给予足量的<sup>131</sup>I迅速可靠地“放射性切除”合适的甲状腺体积,消除体内的高内分泌状态<sup>[8,9]</sup>。长期以来,对什么是最好的确定剂量和方法一直存在争议<sup>[10]</sup>,在<sup>131</sup>I治疗的早期,出于对<sup>131</sup>I的谨慎态度,大都采用较小剂量的固定剂量法,随着临床实践和研究的深入,安全性顾虑的减少,固定剂量得以逐渐增大。此外,很多影响治疗效果的相关因素被逐渐认识,因此,目前大多数学者都摒弃固定剂量法而主张根据病人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,各不尽相同,但大都主要根据最高摄碘率(或24小时摄碘率)和甲状腺重量这两个重要参数来确定。目前在国内,绝大多数医生采用计算剂量法。与此同时,国外不少专家认为目前在治疗甲亢的各种剂量方法中,没有一种能使甲状腺功能保持长期正常而不发生甲状腺功能减退症(甲减)剂量。所以,<sup>131</sup>I治疗甲亢的现实目标是治愈甲亢,而不是避免甲减的发生。Leslie<sup>[11]</sup>对4种剂量法做了疗效分析(低剂量固定剂量法235 MBq、高剂量固定剂量法350 MBq、低剂量调整剂量法2.96 MBq/g甲状腺、高剂量调整剂量法4.44 MBq/g甲状腺),研究结果显示,固定剂量法和计算剂量法的疗效没有明显的区别,但是固定剂量法却简化了治疗的步骤,降低了治疗成本;计算剂量法中,采用什么公式,每克甲状腺组织给予多少剂量同样是一直以来争议的话题。Howarth<sup>[12]</sup>等通过57例Graves病90Gy和60Gy组的疗效进行了评价,认为:如果治疗的目的在于迅速和彻底地治愈甲亢,那么甲状腺组织的吸收剂量应该>90 Gy;要想获得80%以上的治愈率(包括甲状腺功能正常和甲减),其治疗剂量要>120 Gy;如果治疗的目的在于长期控制甲亢并且减少和延缓甲减的出现,则60Gy吸收剂量要优于90Gy。Qin等<sup>[13]</sup>在此基础上提出优化小剂量法,患者治疗分两步:第一步所有患者计划治疗剂量按1.85 MBq/g甲状腺(45±6)Gy计算,第二步未治愈的患者再行第2次治疗,既进一步降低了甲低发生率,又提高

甲亢的治愈率。Muhammad等<sup>[14]</sup>通过59例患者的比较分析后认为,如果把放射敏感性和抗甲状腺药物的使用影响因素也列入制定剂量的考虑因素,能够进一步提高临床疗效。

### 4 死亡率升高的问题

Metso<sup>[15]</sup>报道接受<sup>131</sup>I治疗后的患者各种原因死亡率较普通人群标准死亡率有所升高,但是死亡率的升高是<sup>131</sup>I治疗所引起的还是甲亢本身所引起的则很难分辨。Franklyn<sup>[16]</sup>认为<sup>131</sup>I治疗后造成甲减,由于临床TSH检测技术限制及患者自身原因,部分患者甲状腺素代替治疗剂量低于理想剂量,导致亚临床甲减,而亚临床甲减可引起心肌收缩功能的改变,从而导致死亡率的升高。

### 5 治疗后的突眼问题

本世纪前有不少学者<sup>[17]</sup>认为,<sup>131</sup>I治疗GD可能会引起浸润性突眼加重,认为其机理为放射性碘破坏了甲状腺组织,从而使大量甲状腺抗原释放到血液中去,而甲状腺和眼眶组织抗原存在同一表位,因而甲状腺组织自身抗体同样作用于眼眶组织,引起突眼或突眼加重,并主张用<sup>131</sup>I治疗甲亢后用糖皮质激素预防突眼的发生<sup>[18]</sup>。目前普遍认为Graves眼病与甲亢并不成平行的关系,可以发生在甲亢的任何阶段,且严重程度与甲亢的严重程度无相关性。曾有人报道抗甲状腺药治疗后新发突眼与突眼加重均高于<sup>131</sup>I治疗后。可见<sup>131</sup>I治疗甲亢并不会引起突眼加重。Liao等<sup>[19]</sup>最新的研究结果显示眼球前脂肪细胞可能在甲亢相关突眼发病机制中有重要的作用。

### 6 展望

<sup>131</sup>I治疗甲亢60多年的历史 and 半个多世纪的临床实践以及系统的远期随访资料业已证明,<sup>131</sup>I治疗甲亢是安全的,不会影响生育、诱发甲状腺癌及其他肿瘤等,不会诱发和加重突眼,不受年龄限制,青少年接受治疗是安全有效的。而且具有方法简便、治愈时间短、费用低廉以及极少复发等优点,国内外已有越来越多的医生和病人愿意用<sup>131</sup>I治疗甲亢。从医疗成本分析,<sup>131</sup>I治疗比用ATD和手术治疗也具有明显优势<sup>[20]</sup>。在没有更好的方法出现以前它必将继续在甲亢治疗学上保持其独特的地位<sup>[21]</sup>。因此,今后对<sup>131</sup>I治疗甲亢的研究趋势将是使甲亢的治疗得到最优化,如何简化<sup>131</sup>I治疗甲亢的流程,如何降低治疗成本,如何进一步提高安全性,使<sup>131</sup>I能够最大限度的为人类服务的问题。

### 参考文献

- 1 邢家骝. 碘-131治疗甲状腺疾病[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:150-160.
- 2 Baxter MA, Stewart PM, Daykin J, et al. Radioiodine therapy for hyperthyroidism in young patients - perception of risk and use[J]. Q J Med, 1993, 86: 495-499.
- 3 Toft A, Sandeep Tc. Radioiodine treatment of hyperthyroidism[J]. BMJ, 2007, 334: 483-484.
- 4 Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-Year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4229-

- 4233.
- 5 Rivkees S. Radioactive iodine use in childhood Graves' disease: time to wake up and smell the I-131[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89(9):4227-4228.
- 6 Hamburger JI, Kadian G, Rossin Hvv, et al.  $^{131}$ I Therapy for hyperthyroidism: A Plea for less conservatism in complicated cases[J]. J Nucl Med, 1964, 5(9):675-680.
- 7 Takacs Ik, Szaolcs I, Goth M, et al. Consensus statement on management of hypothyroidism and hyperthyroidism. Long term treatment is not safe in elderly patients with toxic nodular hyperthyroidism[J]. BMJ, 1996, 313:1487.
- 8 Utiger RD. The Thyroid[M]. sixth ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Co, 1991:887-916.
- 9 Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years[J]. J Nucl Med, 1993, 34: 1638-1641.
- 10 Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves' disease case selection and restrictions recommended to patients in North America[J]. Thyroid, 1997, 7(2):213-216.
- 11 Leslie WD, Ward L, Salamon EA, et al. A randomized comparison of radio iodine dose in Graves' hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2003, 88(3): 978-983.
- 12 Howarth D, Epstein M, Lan L. et al. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves disease: a clinical outcome study[J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(10):1489-1495.
- 13 Qin L, Shao ML. Comparative study of low dose  $^{131}$ I treatment in patients with Graves disease[J]. Foreign Med Science Radio Med Nucl Med, 2005, 29(3): 112-114.
- 14 Muhammad W, Faarug S, Hussain A, et al. Quantitative analysis of the factors responsible for over or under dose of  $^{131}$ I therapy patients of hyperthyroidism[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2008, 128(1):90-97.
- 15 Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Increased cardiovascular and cancer mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2190-2196.
- 16 Franklyn JA. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism[J]. JAMA, 2005, 294:71-80.
- 17 Banalem L. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 1998, 338-373.
- 18 Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy of hyperthyroidism[J]. N Engl J Med, 1989, 321:1349.
- 19 Liao Y, Zhang X. Studies on the effects of preadipocytes on the pathogenesis of Thyroid Associated ophthalmopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47: 601.
- 20 陈文贤, 颜兵, 等. 抗甲状腺药物和 $^{131}$ I治疗甲亢的成本分析[J]. 中国卫生事业管理, 1999, 6:302.
- 21 Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, et al. Current trends in the management of Grave's disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 70:1518-1524.
- [收稿日期 2008-12-10][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

## 新进展综述

### 脂联素与临床相关疾病的研究进展

张玉斗, 李少华

作者单位: 255091 淄博, 山东理工大学医院, 淄博市中医院

作者简介: 张玉斗(1970-), 男, 副主任医师, 研究方向: 临床消化疾病的诊断与治疗。E-mail: sdlgzhyd@sdut.edu.cn。

**[摘要]** 目的 综述脂联素与临床相关疾病的最新研究进展。方法 通过文献检索收集有关脂联素的资料并进行综述。结果 关于脂联素与临床相关疾病的研究比较热门。结论 脂联素是临床相关疾病的生物指标, 在临床相关疾病的研究和防治中具有重要作用。

**[关键词]** 脂联素; 相关疾病; 生物指标

**[中图分类号]** R 544 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)03-0303-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.03.039

Research development of adiponectin in clinical-related diseases ZHANG Yu-dou, LI Shao-hua. Hospital Attached to Shandong University of Technology, 255091, China

**[Abstract]** Objective This paper has summed up the research development adiponectin in clinical-related diseases. Methods The data of adiponectin were obtained by document retrieval and integrated. Results Docu-