

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01012

¹³¹I 治疗后早发甲减及难治性甲亢患者临床特征分析

曹晶珠[△], 季明[△], 邹大进^{*}

第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

[摘要] **目的** 探讨甲状腺功能亢进症(甲亢)行¹³¹I 治疗后出现早发甲状腺功能减退(甲减)及难治性甲亢患者的临床特点。**方法** 回顾性分析单次行¹³¹I 治疗后3个月内发生甲减的甲亢患者和难治性甲亢患者的相关临床指标,并与同期的对照组患者进行比较分析。**结果** 共纳入246例甲亢患者,早发甲减组甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。难治性甲亢组病程、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素受体抗体(TRAAb)、3h摄碘率、口服¹³¹I 剂量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01);促甲状腺激素(TSH)和TPOAb水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。**结论** TPOAb水平与¹³¹I 治疗后早发甲减关系密切;难治性甲亢患者病程更长, FT_3 、 FT_4 、TRAAb水平更高。

[关键词] 格雷夫斯病; ¹³¹I 治疗; 早发甲状腺功能减退症; 难治性甲状腺功能亢进症

[中图分类号] R 581.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-1012-04

Clinical characteristics of patients with early hypothyroidism after ¹³¹I therapy and patients with refractory hyperthyroidism

CAO Jing-zhu[△], JI Ming[△], ZOU Da-jin^{*}

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical characteristics of patients with early hypothyroidism after ¹³¹I therapy and patients with refractory hyperthyroidism. **Methods** The clinical data of patients with early hypothyroidism after receiving ¹³¹I treatment in three months and patients with refractory hyperthyroidism were retrospectively analyzed in the present study, and the clinical data of them were compared with the patients in the control group. **Results** A total of 246 patients of hyperthyroidism were included. The thyroid peroxidase antibody (TPOAb) level of the early hypothyroidism group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Patients in the refractory hyperthyroidism group had significantly longer disease course and significantly higher levels of free triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyrotrophin receptor antibody (TRAAb), 3 h iodine uptake, and ¹³¹I dose compared with the control group ($P < 0.05$ or 0.01); while thyroid stimulating hormone (TSH) and TPOAb levels of the refractory hyperthyroidism group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$ or 0.01). **Conclusion** TPOAb level is closely related to patients with early hypothyroidism after receiving ¹³¹I treatment. Patients with refractory hyperthyroidism have longer disease course and higher levels of FT_3 , FT_4 and TRAAb.

[Key words] Graves disease; ¹³¹I therapy; early hypothyroidism; refractory hyperthyroidism

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9):1012-1015]

格雷夫斯甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)的治疗方法主要有抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)、¹³¹I 和手术治疗,前两者最为常用,其中¹³¹I 因服用简便、疗效确切、效价比高、安全性好,成为目前首选的治疗方案^[1-3]。但是不同的甲亢患者接受¹³¹I 治疗后却会出现截然不同的结局。在临床上,

一部分患者接受单次¹³¹I 治疗后3个月内即发生甲状腺功能减退症(早发甲减),而另外一部分甲亢患者¹³¹I 治疗疗效差,需要反复多次行¹³¹I 治疗。这是临床上提高¹³¹I 治疗疗效必须解决的难题,因此本研究针对上述特殊病例的临床资料进行回顾性分析,总结此类患者的临床特点,为患者选择合适的治疗

[收稿日期] 2015-06-11 **[接受日期]** 2015-08-21

[作者简介] 曹晶珠, 硕士, 住院医师. E-mail: 18006260@qq.com; 季明, 硕士, 主治医师. E-mail: 490853342@qq.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161394, E-mail: zwj22@medmail.com.cn

方法提供指导。

1 资料和方法

1.1 研究对象及分组 第二军医大学长海医院内分泌科 2011 年 1 月至 2014 年 12 月行¹³¹I 治疗的甲亢患者共 1 725 例,选取其中仅行 1 次¹³¹I 治疗后 3 个月促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH) > 5.6 mIU/L,合并或不合并游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)低于正常,有或无甲减症状的患者 69 例作为早发甲减组,年龄 19~63 岁。另选取同期 69 例甲亢患者(¹³¹I 治疗后 3 个月 TSH < 5.6 mIU/L)为对照组,年龄 18~59 岁。每组男性均为 30 例,女性均为 39 例。多次行¹³¹I 治疗的患者 54 例为难治性甲亢组,年龄 14~71 岁,另选取 1 次行¹³¹I 治疗即治愈的甲亢患者 54 例为对照组(临床治愈标准为随访半年以上,甲亢症状和体征完全消失,FT₃、FT₄ 在正常范围),年龄 14~71 岁。每组男性均为 21 例,女性均为 33 例。

1.2 观察指标 通过查询内分泌科、核医学科资料及电话随访,详细记录所有患者的年龄、病程、¹³¹I 治疗前停用 ATD(丙基硫氧嘧啶和他巴唑)的时间、¹³¹I 治疗前 FT₃、FT₄、TSH、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)、甲状腺球蛋白(thyroglobulin,

Tg)、甲状腺 3 h 摄碘率、24 h 摄碘率、口服¹³¹I 剂量、甲状腺超声、甲状腺 ECT。

1.3 治疗 所有患者行¹³¹I 治疗前低碘饮食至少 1~2 周,避免摄入含碘食物或药物,停用 ATD,进行充分沟通及签署知情同意书。¹³¹I 口服剂量(MBq) = 计划用量(MBq/g) × 甲状腺质量(g) / 甲状腺 24 h 最高摄碘率,每克甲状腺组织计划用量为 2.59~4.44 MBq(70~120 μCi),计划量根据患者病程、甲状腺质地、年龄做适当调整。治疗后随访 3~60 个月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 和 GraphPad Prism 6 统计软件分析数据。所有连续变量,如数据符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的以中位数(范围)表示,组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney 检验)。组间分类变量比较采用 χ^2 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 早发甲减组与对照组临床资料对比 结果(表 1)显示:早发甲减组与对照组年龄、病程、¹³¹I 治疗前停 ATD 的时间、FT₃、FT₄、TSH、TgAb、TRAb、Tg、甲状腺 3 h 摄碘率、24 h 摄碘率差异均无统计学意义。口服¹³¹I 剂量早发甲减组中位数为 7.0 mCi,对照组的为 6.65 mCi,差异无统计学意义。B 超主要为多发结节性、结节网格样、弥漫性非均质性改变 3 种表现,两组差异均无统计学意义。早发甲减组 TPOAb 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 ¹³¹I 治疗后早发甲减组与对照组临床指标的比较

临床指标	早发甲减组(N=69)	对照组(N=69)	P 值
男/女 n/n	30/39	30/39	1
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	41.1 ± 12.0	37.9 ± 11.4	0.113
病程(月), 中位数(最小值-最大值)	8(1-240)	10.5(1-180)	0.951
甲状腺肿大程度(I/II/III) n/n/n	10/26/33	19/44/6	0.125
¹³¹ I 治疗前 ATD(无/丙硫/他巴唑) n/n/n	32/12/24	36/7/26	0.444
¹³¹ I 治疗前停 ATD 时间(周) ^a , 中位数(最小值-最大值)	6(1-96)	12(1-144)	0.518
B 超(多发结节性/结节网格样/弥漫性) n/n/n	7/26/36	12/20/37	0.348
FT ₃ _{CB} / (pmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	26.6 ± 10.9	27.3 ± 13.1	0.738
FT ₄ _{CB} / (pmol · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	63.88(7.07-100.00)	62.19(9.68-100.00)	0.697
TSH _{CB} / (mIU · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	0.01(0.01-0.05)	0.01(0.01-1.71)	0.054
TPOAb _{CB} / (IU · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	340.00(12.7-358.5)	206.85(5.0-600.0)	0.019
TgAb _{CB} / (IU · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	95.45(0.1-4 000.0)	175.2(10.0-4 000.0)	0.41
TRAb _{CB} / (IU · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	14.565(1.16-740.00)	10.870(0.30-40.00)	0.048
Tg _{CB} / (ng · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	36.625(0.1-631.8)	20.200(0.1-660.2)	0.697
3 h 摄碘率(%), $\bar{x} \pm s$	52.4 ± 21.4	53.2 ± 18.3	0.825
24 h 摄碘率(%), $\bar{x} \pm s$	74.8 ± 14.6	71.4 ± 12.1	0.132
¹³¹ I 剂量(mCi), 中位数(最小值-最大值)	7.0(5.0-8.0)	6.65(5.0-8.5)	0.09

^a: 早发甲减组服用 ATD(丙基硫氧嘧啶和他巴唑)的患者有 36 例,对照组有 33 例。ATD: 抗甲状腺药物; FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸; FT₄: 游离甲状腺素; TSH: 促甲状腺激素; TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体; TgAb: 抗甲状腺球蛋白抗体; TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; Tg: 甲状腺球蛋白

2.2 早发甲减组¹³¹I治疗后甲状腺激素变化 图1可见,早发甲减组¹³¹I治疗后FT₃、FT₄逐步下降,第1个月下降最为明显,TSH第3个月明显升高。

2.3 难治性甲亢组与对照组临床资料的对比 结果(表2)显示:难治性甲亢组中行¹³¹I治疗2次的有50例,3次的有3例,4次的有1例。两组患者年龄、治疗前停ATD时间、B超表现、TgAb、Tg、24h摄碘率差异均无统计学意义。但难治性甲亢组病程中位数为24个月,高于对照组($P < 0.01$);难治性甲亢组FT₃、FT₄、TRAb、3h摄碘率、口服¹³¹I剂量高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);难治性甲亢组TSH和TPOAb

水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

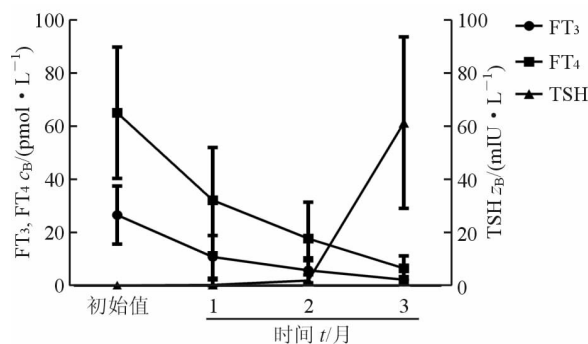


图1 早发甲减组¹³¹I治疗后甲状腺激素的变化

FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄: 游离甲状腺素;TSH: 促甲状腺激素. $n=69, \bar{x} \pm s$

表2 难治性甲亢组与对照组临床指标比较

临床指标	难治性甲亢组(n=54)	对照组(n=54)	P值
男/女 n/n	21/33	21/33	0.747
年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	39.5 ± 13.5	40.6 ± 10.3	0.651
病程(月), 中位数(最小值-最大值)	24(6-312)	6(1-180)	<0.001
甲状腺肿大程度(I/II/III) n/n/n	21/14/19	17/33/4	0.365
¹³¹ I治疗前ATD(无/丙硫/他巴唑) n/n/n	8/12/34	34/4/16	<0.001
¹³¹ I治疗前停ATD时间(周) ^a	4(1-96)	4(1-48)	0.516
B超(多发结节性/结节网格样/弥漫性肿大) n/n/n	16/20/18	9/13/32	0.065
FT ₃ c _B /(pmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	32.1 ± 12.7	26.7 ± 13.7	0.043
FT ₄ c _B /(pmol · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	79.98(20.92-100.00)	59.405(9.68-190.96)	0.006
TSH z _B /(mIU · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	0.008(0.01-0.02)	0.01(0.01-1.71)	<0.001
TPOAb z _B /(IU · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	80.35(3.36-675.47)	20.00(5.40-600.00)	0.042
TgAb z _B /(IU · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	94.73(0.40-2 484.00)	116.20(10.00-1 495.00)	0.930
TRAb z _B /(IU · L ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	19.81(1.74-300.00)	9.655(0.30-40.00)	<0.001
Tg p _B /(ng · mL ⁻¹), 中位数(最小值-最大值)	39.35(0.02-751.40)	39.20(0.1-660.0)	0.580
3h摄碘率(%), $\bar{x} \pm s$	64.3 ± 17.3	50.7 ± 19.8	<0.001
24h摄碘率(%), $\bar{x} \pm s$	73.7 ± 13.5	70.4 ± 13.4	0.214
¹³¹ I剂量(mCi), 中位数(最小值-最大值)	7.0(5.0-8.0)	6.45(5.0-8.5)	0.001

^a: 去除未服ATD(丙基硫氧嘧啶和他巴唑)的病例后,难治性甲亢组有46例,对照组有20例。ATD: 抗甲状腺药物;FT₃: 游离三碘甲状腺原氨酸;FT₄: 游离甲状腺素;TSH: 促甲状腺激素;TPOAb: 甲状腺过氧化物酶抗体;TgAb: 抗甲状腺球蛋白抗体;TRAb: 促甲状腺激素受体抗体;Tg: 甲状腺球蛋白

3 讨论

¹³¹I治疗甲亢的原理是通过¹³¹I释放β射线破坏滤泡上皮,减少甲状腺激素的分泌,具有快速、不良反应少、疗效确切等优势。在一些国家被视为治疗格雷夫斯甲亢的首选。本研究发现年龄与¹³¹I疗效无明显关系,这与文献[1]报道一致。¹³¹I治疗前停ATD时间在两组间比较均无统计学意义,可能与停

药时间均较长有关,无论丙基硫氧嘧啶或他巴唑均停药至少4周。甲状腺肿大程度及口服¹³¹I剂量在两个对照组中差异均无统计学意义,但早发甲减组及难治性甲亢组Ⅲ度肿大均明显高于其对照组,甲状腺肿大程度对最终治疗结果的具体影响仍有待进一步探讨。

多数甲亢患者行¹³¹I治疗后会因自身免疫性因素发生自发性甲减。有研究显示不管¹³¹I剂量如何,

在治疗后10年有50%以上会出现甲减^[2]。而我国甲减发生率相比国外报道低,可能与我国剂量较保守且根据患者情况积极调整剂量有关。所以仅少数患者1次¹³¹I治疗后3个月即发生甲减。既往研究表明,高滴度TPOAb和TgAb提示可能并存桥本甲状腺炎,预示¹³¹I治疗后甲减的发生率可能增高^[3]。本研究仅发现早发甲减组TPOAb水平高于其对照组,提示对于初发甲亢且合并高滴度的TPOAb可考虑行甲状腺穿刺及病理检查,明确是否合并桥本甲状腺炎或暂缓用¹³¹I治疗或酌情减少¹³¹I剂量,以预防早期甲减的发生。虽然一般建议患者¹³¹I治疗后1~3个月复查^[4],但针对高滴度TPOAb、¹³¹I治疗剂量较大者,建议治疗后3个月内每月随访甲状腺功能。刘剑锋等^[5]建议症状较重者可替代治疗,并持续监测甲状腺功能,以鉴别是暂时性还是永久性甲减。

有研究显示¹³¹I治疗格雷夫斯甲亢的疗效,一次性治疗缓解率约为50%~80%,总有效率达95%,复发率为1%~4%^[6]。本研究发现,多次行¹³¹I治疗者占4年所有行¹³¹I治疗患者百分比为3.1%(54/1725)。该组患者平均病程长、曾口服ATD患者比例高,B超提示在难治性甲亢组多发结节和结节网格样改变占66.7%(36/54),提示甲状腺组织增生更加明显。FT₃、FT₄、TRAb、3h摄碘率均较对照组升高。TRAb为提示甲亢自身免疫严重程度的重要指标,我院TRAb正常值范围为0~1.75IU/L,该组治疗前TRAb阳性率为100%,对照组仅为71.7%。均表明难治性甲亢组患者甲亢病情重,单次行¹³¹I疗效差。另再次行¹³¹I时所有患者TPOAb水平相比初次行¹³¹I均升高,其中10例TPOAb>600IU/mL,35例TPOAb>340IU/mL,提示多次

行¹³¹I后远期甲减发生风险增加。

综上所述,¹³¹I治疗的疗效受多重因素影响,且多重因素之间存在交互关系。受随访资料不全等因素制约,本研究从1725例患者中选择300余例进行分析,存在一定的选择性偏倚,结果具有局限性。未来需完善更多患者资料,以寻找治疗甲亢的最佳方案。

[参考文献]

- [1] Erem C, Kandemir N, Hacıhasanoğlu A, Ersöz H O, Ukinç K, Kocak M. Radioiodine treatment of hyperthyroidism: prognostic factors affecting outcome [J]. *Endocrine*, 2004, 25: 55-60.
- [2] Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease [J]. *CMAJ*, 2003, 168: 575-585.
- [3] Ahmad A M, Ahmad M, Young E T. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146: 767-775.
- [4] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗格雷夫斯甲亢指南(2013版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29: 448-459.
- [5] 刘剑锋, 张友仁, 邢家骊, 叶根耀. ¹³¹I治疗甲亢后早发甲低的临床分析 [J]. *中华核医学杂志*, 2004, 24: 245-246.
- [6] Watson A B, Brownlie B E, Frampton C M, Turner J G, Rogers T G. Outcome following standardized 185 MBq dose ¹³¹I therapy for Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988, 28: 487-496.

[本文编辑] 贾泽军