

¹³¹I 放射性治疗甲状腺功能亢进症的近期预后分析

王菊梅

(安徽省立医院内分泌科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨影响¹³¹I 放射性治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的近期预后的相关因素,为改善病人的预后提供依据。方法 回顾性分析行¹³¹I 放射性治疗的 200 例甲亢病人的临床资料,随访半年,探索¹³¹I 放射性治疗甲亢后半年内的临床疗效与相关因素的关系。结果 ¹³¹I 放射性治疗后半年:甲亢痊愈率 40.5%,好转率 46.0%,甲减发生率 13.5%。病人服碘之前有无抗甲状腺药物(ATD)治疗、服碘剂量、甲状腺的大小及进行¹³¹I 放射性治疗的次数等因素是影响治愈的独立相关因素。病人服碘前甲状腺质地、服碘剂量、甲状腺大小、行¹³¹I 治疗的次数等因素是影响好转的独立相关因素。病人性别、服碘剂量、24 h 摄碘率等因素是影响甲减发生的独立相关因素。结论 ¹³¹I 放射性治疗是治疗甲亢比较理想的方法,碘治疗用量是决定疗效的关键性因素,在碘疗确定剂量时应考虑多种因素,尤其是进行¹³¹I 放射性治疗的次数、服碘前有无 ATD 治疗、性别、甲状腺的大小、24 h 摄碘率等的影响。

关键词: ¹³¹I 放射性治疗;甲状腺功能亢进症;预后因素;Cox 回归分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.07.019

Related factors of prognosis in patients with hyperthyroidism following ¹³¹I radioactive therapy

WANG Jumei

(Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital, Hefei, Anhui 230001, China)

Abstract: Objective To analyze the related factors of prognosis in patients with hyperthyroidism following ¹³¹I radioactive therapy and to provide a foundation for concerning improvement of regimen. Methods We retrospectively analyzed 200 patients with hyperthyroidism during hospitalization for ¹³¹I radioactive therapy. All patients with hyperthyroidism were followed up for half a year in order to explore the relationship of curative effect of ¹³¹I radioactive therapy and the influence factors. Results Half a year after ¹³¹I radioactive therapy, the observations showed the healing rate was 40.5%, the recovery rate was 46.0%, and the incidence of hypothyroidism was 13.5%. ATD treatment or not before ¹³¹I radioactive therapy, iodine dose, the size of the thyroid and the frequency of ¹³¹I radioactive therapy were independently related to the recovery rate of regimen. Variables such as gender, iodine dose and 24-hour radioactive iodine uptake percentagewere the independent factors for the incidence of hypothyroidism. Conclusions ¹³¹I radioactive therapy is an ideal method for treating hyperthyroidism. Iodine dosage is the determinant factor in the treatment. Various factors should be considered before deciding the dose of iodine, including the frequency of ¹³¹I radioactive therapy, ATD treatment prior to iodine therapy or not, gender, the size of the thyroid gland and 24 h-iodine intake rate.

Key words: ¹³¹I-therapy; Hyperthyroidism; Prognostic factor; Cox'S proportional hazard regression model

随着经济的快速发展和工作节奏越来越快,我国甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism,简称甲亢)的发病率呈现出逐年上升的趋势^[1]。有报道称,2015年甲亢的发病率为2%~3%^[2-3]。¹³¹I放射性治疗目前已经成为临床治疗甲亢的首选方式,但相当一部分病人在治疗后的一段时间内可能会出现甲亢复发或者转变成甲减。本文通过回顾性分析行¹³¹I放射性治疗的200例甲亢病人的临床资料,探究影响¹³¹I放射性治疗甲亢的近期预后相关因素,为提高¹³¹I放射性治疗的近期预后效果提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2013年3月—2015

年3月在安徽省立医院内分泌科住院行¹³¹I放射性治疗的200例甲亢病人的临床资料。记录病人的一般情况,碘治疗前甲亢治疗史,病程,触摸甲状腺质地,记录此次治疗前服碘次数。所有病人在接受¹³¹I放射性治疗前,均征得病人及家属同意并签署知情同意书。本研究得到了安徽省立医院医学伦理委员会批准。

1.2 ¹³¹I放射性治疗的治疗量的确定方式及相关指标检测 采用个体化计量,¹³¹I使用剂量(mCi)=甲状腺估重(g)×每克甲状腺组织使用剂量(μCi/g)/24 h摄碘率(%)。服碘前至少空腹2 h,一次口服。血清总三碘甲状腺原氨酸(TT3),血清总甲状腺

素(TT4),游离 T3(FT3),游离 T4(FT4),抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPoAb),甲状腺球蛋白抗体(TGAb)采用化学发光法,同时检测甲状腺静态显像,并测定甲状腺 2 h 及 24 h 摄碘率。

1.3 随访期及研究因素 随访半年,探索¹³¹I 放射性治疗甲亢病人半年内的临床疗效与下列因素的关系:性别、年龄、服碘剂量、服碘前甲亢的总病程、碘治疗前治疗史、是否有甲状腺结节、甲状腺的大小(根据影像学检测结果进行估算)、甲状腺质地、24 h 摄碘率,摄碘高峰是否前移;服用碘之前有无 ATD 治疗,如 ATD 治疗的药物种类[硫脲类+咪唑类、硫脲类、咪唑类和其他];血清中相关激素,抗体的浓度[包括 FT3、FT4、TT3、TT4、促甲状腺激素(TSH)、TPoAb、TGAb 等];行¹³¹I 放射性治疗的次数。根据半年内的疗效将治疗效果分为痊愈、好转和甲减 3 种。

1.4 统计学方法 全部数据经统计学处理。对病人的临床资料及随访结果首先进行标准化处理,并对其进行量化。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 Student's *t*-test 对两组独立数据进行统计学分析,Cox 比例风险回归模型分析与甲亢预后相关影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病人的一般临床资料 共 200 例甲亢病人(男 78 例,女 122 例),平均年龄(45.8 ± 20.6)岁;病程(12.15 ± 8.32)年,FT3(6.35 ± 5.33) pmol · L⁻¹,FT4(18.21 ± 15.10) pmol · L⁻¹,TSH(0.10 ± 0.07) mIU · L⁻¹,碘剂量(6.28 ± 3.81) mCi,碘治疗前曾行手术治疗 19 例,药物治疗 21 例;治疗前甲状腺质地(软 89 例,中等 29 例,坚硬 82 例);碘治疗 1 次的病人 110 例,2 次的病人 88 例,3 次的病人 2 例。

2.2 疗效评估

2.2.1 不同预后病人的一般临床资料 200 例病人接受碘治疗后,81 例痊愈,痊愈率为 40.5%;92 例好转,好转率为 46.0%;27 例发生甲减,发生率为 13.5%。一般临床资料见表 1。

2.2.2 分析因素数量化 对病人的临床资料及随访结果首先进行标准化及赋值处理,以符合统计学要求,量化结果参见表 2。

2.2.3 相关因素分析 病人服碘之前有无 ATD 治疗、服碘剂量、甲状腺的大小及进行¹³¹I 放射性治疗的次数等因素是影响治愈的独立相关因素。病人服碘前甲状腺质地、服碘剂量、甲状腺大小、行¹³¹I 治疗的次数等因素是影响好转的独立相关因素。

病人性别、服碘剂量、24 h 摄碘率等因素是影响甲减发生的独立相关因素。见表 3,4。

表 1 不同预后病人的一般临床资料/ $\bar{x} \pm s$			
指标	痊愈(<i>n</i> = 81)	好转(<i>n</i> = 92)	甲减(<i>n</i> = 27)
年龄/岁	44.67 ± 19.35	43.98 ± 20.01	40.56 ± 19.16
病程/年	13.24 ± 7.98	14.11 ± 8.36	10.67 ± 7.87
FT3/pmol · L ⁻¹	7.36 ± 5.49	7.44 ± 5.48	6.05 ± 4.91
FT4/pmol · L ⁻¹	20.14 ± 16.71	20.02 ± 16.28	18.01 ± 14.76
TSH/mIU · L ⁻¹	0.08 ± 0.04	0.14 ± 0.07	0.16 ± 0.09
TGAb/IU · mL ⁻¹	125.56 ± 65.06	105.34 ± 45.86	652.34 ± 227.91
TPoAb/IU · mL ⁻¹	97.13 ± 32.38	68.86 ± 22.46	661.70 ± 232.58
碘剂量/mCi	7.03 ± 4.67	6.86 ± 4.13	6.16 ± 4.22

表 2 分析因素量化表		
分析因素	变量名称	数据的编码及数量化
病人性别	A1	男性 = 1; 女性 = 0
病人年龄	A2	岁
病人服碘量	A3	mCi
病人服碘前的总病程	A4	月
病人的碘疗前治疗史	A5	未治疗 = 1; 手术治疗 = 2; ATD 药物治疗 = 3
是否有甲状腺结节	A6	有 = 1; 无 = 0
甲状腺的大小	A7	g
病人的 24 h 摄碘率	A8	%
摄碘高峰是否前移	A9	是 = 1; 否 = 0
服用碘之前是否有 ATD 治疗	A10	是 = 1; 否 = 0
血清中甲状腺激素及相关激素抗体的浓度 ^a	A11	—
进行 ¹³¹ I 放射性治疗的次数	A12	次
服碘前甲状腺的质地	A13	软 = 1; 中等 = 2; 硬 = 3

注:^a 包括 FT3、FT4、TT3、TT4、sTSH、TPoAb、TGAb、TRAb 等。

表 3 甲亢病人经 ¹³¹ I 放射性治疗后 不同预后相关定性因素							
影响因素	变量 名称	痊愈		好转		甲减	
		χ ² 值	P 值	χ ² 值	P 值	χ ² 值	P 值
性别	A1	0.518	0.531	0.619	0.445	0.619	0.049
服碘前总病程	A4	8.921	0.612	9.921	0.612	19.921	0.612
是否有甲状腺 结节	A6	0.567	0.458	10.567	0.458	11.667	0.458
摄碘高峰是否 前移	A9	6.952	0.004	9.992	0.154	1.788	0.154
服碘前是否有 ATD 治疗	A10	7.891	0.002	6.891	0.202	6.567	0.202
服碘前甲状腺 质地	A13	7.986	0.187	8.986	0.007	6.003	0.617

表 4 甲亢病人经¹³¹I 放射性治疗后不同预后相关因素的多因素 Cox 回归分析结果

影响因素	治疗前	服碘剂量	痊愈			好转			甲减		
	是否 ATD 治疗		甲状腺大小	治疗次数	甲状腺质地	服碘剂量	甲状腺大小	治疗次数	性别	服碘剂量	24 h 摄碘率
变量名称	A10	A3	A7	A12	A13	A3	A7	A12	A1	A3	A8
回归系数	0.116	-0.124	0.191	-0.091	2.986	-0.138	0.004	-0.938	-0.002	0.638	-0.001
标准误	0.476	0.406	0.458	0.410	0.007	0.002	0.001	0.002	0.049	0.002	0.003
Wald 值 χ^2	7.987	11.779	4.978	8.768	21.876	20.978	16.987	19.281	11.881	51.891	21.991
P 值	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002	0.005	0.001	0.001	0.001	0.009
RR	1.982	0.981	1.004	0.867	8.986	0.992	1.201	0.950	1.002	2.879	1.031

3 讨论

 甲亢是指由较多种病因导致甲状腺激素分泌失调引起的以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征。目前临床上治疗方法分为药物、外科手术切除和¹³¹I 放射性治疗^[4]。¹³¹I 放射出的 β 射线能选择性地破坏甲状腺腺泡上皮,使甲状腺激素的生成减少,达到类似甲状腺次全切除手术的目的,因其具有简洁、方便、经济、安全的特点已成为临床治疗甲亢的首选方式。但是接受¹³¹I 放射性治疗的相当一部分病人在治疗后的一段时间内可能会出现复发、甲减甚至无效。

 有学者认为可通过探究各因素影响甲亢预后的能力,对不同病人实施个性化治疗^[5]。本研究结果提示:未接受 ATD 治疗、甲状腺小、服碘剂量大、进行¹³¹I 放射性治疗次数多的甲亢病人容易痊愈,且病人的服碘剂量对于甲亢病人经¹³¹I 放射性治疗后治愈的影响最大。目前主要有 3 种方法用于确定碘疗剂量:小剂量多次给药法,固定剂量法及个体化治疗剂量法^[6-7]。剂量过小达不到治疗效果,但剂量过大可导致甲减发生率增加,本研究采用个体化治疗剂量法,结果显示放射碘治疗剂量越大,治愈和发生甲减的风险越大。本研究发现未接受 ATD 治疗的病人,¹³¹I 治疗后容易痊愈,其原因可能为口服 ATD 增强了甲状腺细胞对射线的耐受性,降低了人体对¹³¹I 射线的敏感性;ATD 可通过抗过氧化物酶来抑制甲状腺激素的合成,使碘不能被有机化,致使碘在甲状腺内滞留时间缩短,更新增快,影响¹³¹I 的有效半衰期和(或)甲状腺摄碘率。

 甲状腺质地坚硬、甲状腺小、服碘剂量大、进行¹³¹I 放射性治疗的次数多的甲亢病人容易好转,服碘前甲状腺的质地对于甲亢病人经¹³¹I 放射性治疗后好转的影响最大。本研究结果提示甲状腺质地越软,¹³¹I 放射性治疗后甲亢越容易好转,上述结果与叶继锋等^[8]研究结果一致,其可能机制包括:质地硬的甲状腺内纤维结缔组织含量较多,较多的

纤维结缔组织间隔可削弱¹³¹I 射线在甲状腺内的“交叉火力”作用;此外¹³¹I 衰变发射的 B 射线射程在质地偏硬的甲状腺组织中缩短,导致其对甲状腺滤泡的杀伤力减弱。我们的研究首次探索了¹³¹I 放射性治疗后好转的独立相关因素,对于探究影响¹³¹I 放射性治疗的预后因素具有重要的意义。

 作为¹³¹I 治疗后最常见的并发症,甲减分为早发甲减和晚发甲减,一般认为前者可在 1 年内恢复正常,而后者多为永久性甲减。关于甲减的发生率国内外报道结果不一,2000 年 Giovanella 等对 189 例¹³¹I 治疗甲亢病人进行研究发现早发甲减发生率为 74%,国内文献[9-10]报道早发甲减的发生率为 5.17%~5.9%,有研究认为甲减发生率按每年 2%~3%的比例逐年增加,¹³¹I 治疗后 8~10 年甲减累计发生率可达 50%~70%。我们的研究显示:女性 24 h 摄碘率低、服碘剂量大易出现甲减,其中碘剂量大小的影响最大,其原因可能为¹³¹I 治疗 2~3 个月后,短期内甲状腺内碘有机化发生障碍,但由于甲状腺摄碘能力正常,经过一定时间修复后甲状腺激素水平可恢复正常^[11],但即使准确计算放射碘剂量,未被破坏的甲状腺组织在 TRAb 等作用下仍可能使甲亢复发。这也提醒临床工作者,对早发甲减的病人可应用甲状腺素补充治疗,但因甲状腺功能可能自然恢复,故应密切定期随访,及时调整药物治疗剂量,避免过度的甲状腺激素补充治疗。

参考文献

[1] 白耀. 甲状腺疾病[M]//白耀. 甲状腺病学——基础与临床. 北京:科学技术文献出版社,2014:244-276.

[2] SINGER PA, COOPER DS, LEVY EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association[J]. JAMA, 1995, 273(10):808-812.

[3] ARBELLE JE, PORATH A. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction. A comparative review of the recommendations[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1999, 51(1): 11-18.