

The Feasibility Study of ^{131}I Radionuclide Therapy in Hyperthyroidism Patients with Peak Forward

Linghua Kong¹, Xueqin Wang², Kaikai Gu¹, Bin Gao¹, Dongjuan Li¹

¹Department of Nuclear Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu

²Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong Jiangsu

Email: klinghua@163.com

Received: Aug. 9th, 2018; accepted: Aug. 28th, 2018; published: Sep. 4th, 2018

Abstract

Objective: To investigate the efficacy of ^{131}I nuclide therapy in hyperthyroidism with peak forward and its clinical significance. **Methods:** According to the diagnostic criteria of Graves' disease, 64 patients with hyperthyroidism who had peak forward were controlled by ATD. After one week of discontinuation of methimazole, or at least two weeks after discontinuation of propylthiouracil, and finishing relevant examination, ^{131}I radionuclide therapy can be conducted. Taking into account the peak forward, effective shortened half-life and respectively, according to course, size, texture and other factors, radionuclide treatment may increase the dose of 50% - 100% in patients. TSH, FT3 and FT4 were performed at 1, 3 and 6 months after treatment with ^{131}I radionuclide in 64 patients with Graves' disease. Graves' disease efficacy criteria were cured, improved, ineffective, hypothyroidism. **Results:** In the first time, 36 patients were cured (56.25%), 23 patients were improved (35.94%), 3 patients were ineffective (4.69%) and 2 patients were hypothyroidism (3.13%); in the second time, 17 patients were cured (26.56%), 8 patients were improved (12.50%), no patient was ineffective (0%) and 2 patients were hypothyroidism (1.56%); in the third time, 5 patients were cured (7.81%), 3 patients were improved (4.69%), and no patient was hypothyroidism (0%); in the fourth time, 3 patients were cured (4.69%), no patient was improved (0%), and no patient was hypothyroidism (0%). **Conclusion:** In hyperthyroidism with peak forward, according to the general treatment of hyperthyroidism radionuclide therapy, due to the short effective half-life, efficacy is poor, but in fact by increasing the dose, taking multiple treatment, the method can still achieve better therapeutic effect. High-dose iodine radioisotope therapy is still a good treatment for patients with peak forward who are reluctant to undergo surgical treatment, after ATD therapy with liver damage or leukopenia.

Keywords

Graves' Disease, Peak Forward, Radiotherapy, Iodine Radioisotopes, Curative Effect

高峰前移的甲亢患者 ^{131}I 核素治疗可行性的探讨

孔令华¹, 王雪芹², 顾凯凯¹, 高彬¹, 李冬娟¹

¹南通大学第二附属医院核医学科, 江苏 南通

²南通大学第二附属医院内分泌科, 江苏 南通

Email: klinghua@163.com

收稿日期: 2018年8月9日; 录用日期: 2018年8月28日; 发布日期: 2018年9月4日

摘要

目的: 为了探讨¹³¹I核素治疗Graves病对甲亢高峰前移患者是否具有疗效, 以及方法学的研究。**方法:** 根据Graves病诊断标准, 排除其它相关影响因素, 对64例高峰前移的甲亢患者一般经ATD控制病情, 在甲硫咪唑停药一周, 丙基硫氧嘧啶停药至少2周后, 完善相关检查, 行¹³¹I核素治疗, 考虑到高峰前移, 有效半衰期缩短, 分别根据病程、大小、质地等影响因素通过比一般患者加大剂量50%~100%进行治疗。分别于治疗后1、3、6个月进行TSH、FT3、FT4。Graves病疗效判定标准依次为治愈、好转、无效、甲减。**结果:** 6个月¹³¹I核素治疗后复查64例Graves病患者一次性治愈36例(56.25%), 好转23例(35.94%), 无效3例(4.69%), 甲减2例(3.13%), 仍然高峰前移3例(4.69%); 二次治愈17例(26.56%), 好转8例(12.5%), 无效0例(0%), 甲减1例(1.56%); 三次治愈5例(7.81%), 好转3例(4.69%), 甲减0例(0%); 四次治愈3例(4.69%), 好转0例(0%), 甲减0例(0%)。**结论:** 甲亢高峰前移的患者, 按照一般甲亢核素治疗方法, 由于有效半衰期较短, 疗效较差, 但实际上通过加大剂量, 多次治疗, 还是可以取得较好的治疗效果。对于那些内科ATD治疗后致肝功能损害或白细胞下降, 但又不愿意手术治疗的高峰前移患者来说, 大剂量碘放射性同位素治疗仍不失为一个较好的治疗手段。

关键词

格雷夫斯病, 高峰前移, 放射疗法, 碘放射性同位素, 疗效

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在临床工作中发现有不少甲亢患者高峰前移, 按照传统观念, 有效半衰期 < 3.5 天的患者不太适合¹³¹I 治疗甲亢, 但这当中有许多患者内科抗甲状腺药物治疗后致肝功能损害[1]或白细胞下降[2], 不适合抗甲状腺药物(ATD)治疗[3], 而许多患者都不愿意手术治疗, 治疗甲亢的三种主要手段似乎都不适合, 为此在患者知情同意的情况下我们进行了甲亢高峰前移患者的碘放射性同位素治疗的研究, 并对方法学作了探讨, 现报道如下:

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

根据《美国甲状腺学会关于甲状腺疾病诊断治疗指南》中的 Graves 病的诊断标准, 选择 2013 年 5 月~2018 年 4 月间, 排除药物、饮食、亚急性甲状腺炎等相关因素, 确诊为甲亢伴高峰前移的甲亢患者 64 例, 2 小时摄碘率平均为 72.75 ± 15.1 , 24 小时摄碘率平均为 66.80 ± 16.9 。甲亢的病程从 2 个月~30 年, 其中男性 11 例, 女性 53 例, 年龄范围在 20~69 岁, 平均 40.40 ± 12.5 岁。

2.2. 治疗方法

患者¹³¹I治疗前禁食含碘食物、药物2~4周,对甲状腺质量比大、症状较重的患者,先予ATD控制其症状,待症状缓解后甲硫咪唑停药一周,丙硫氧嘧啶停药至少2周,然后进行TSH、FT3、FT4、TPOAb、TRAb,空腹摄碘试验,再用¹³¹I治疗,治疗用¹³¹I剂量按文献[1]确定,并在此基础上分别根据病程、大小、质地等影响因素通过比一般患者加大剂量50%~100%进行治疗。¹³¹I Na口服液由成都中核高通同位素股份有限公司提供,放化纯度>98%。并根据患者病情需要分别给予 β 受体阻滞剂、口服降糖药或注射胰岛素等药物进行对症治疗。

2.3. 随访

¹³¹I治疗后1、3、6个月复查TSH、FT3、FT4等,并观察临床症状、甲状腺肿大及恢复情况。TSH、FT3、FT4的测定方法采用化学发光法,仪器为ROCHE Elecsys 2060。

2.4. 疗效评价

1) Graves病疗效评价标准:①治愈:患者的甲亢症状和体征完全消失,血清FT3、FT4恢复到正常水平。②好转:患者的甲亢症状减轻,体征未完全消失,血清FT3、FT4未降到正常范围,或曾降到正常范围后又超过正常值。③无效:患者的甲亢症状和体征无变化或反而加重,血清FT3、FT4一直高于正常。④甲状腺功能减退症(简称甲减):患者出现甲减症状,血清FT3、FT4低于正常,TSH高于正常。

3. 结果

¹³¹I治疗后1、3、6个月复查TSH、FT3、FT4等,并观察临床症状、甲状腺肿大及恢复情况。6个月的随访结果,¹³¹I核素治疗后复查64例Graves病患者一次性治愈36例(56.25%),好转23例(35.94%),无效3例(4.69%),甲减2例(3.13%),仍然高峰前移3例(4.69%);二次治愈17例(26.56%),好转8例(12.5%),无效0例(0%),甲减1例(1.56%);三次治愈5例(7.81%),好转3例(4.69%),甲减0例(0%);四次治愈3例(4.69%),好转0例(0%),甲减0例(0%)。

4. 讨论

甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism,简称甲亢),是由多种原因引起的甲状腺功能亢进和(或)血循环中甲状腺激素水平增高所致的一组常见的内分泌病[4],临床上以高代谢征群、甲状腺肿大,突眼症、神经及心血管系统功能紊乱为特征,病理上甲状腺可呈弥漫性,结节性或混合性肿大等表现。Graves病或毒性弥漫性甲状腺肿是最主要的甲亢类型。

甲亢的治疗方法主要有三种:内科抗甲状腺药物(ATD)治疗、核医学科的¹³¹I碘治疗、外科的手术治疗。

内科ATD治疗主要是使用甲硫咪唑(MMI,国产的甲硫咪唑商品名为他巴唑,进口的甲硫咪唑商品名为赛治)和丙硫氧嘧啶(PTU)进行治疗。两种药物治疗甲亢的机理不同。总体来说,ATD治疗有效率大概30%~50%。ATD治疗的优点是:治疗温和缓慢,治疗过程中能及时调整药量,不会产生永久性甲减,是青少年尤其是儿童患者的首选治疗方法。缺点是:1)疗程长,一般需要1年半至2年半时间;治愈总体费用较高。2)停药后容易复发,对于肿大的甲状腺组织西药治疗效果较差。3)抗甲亢药物容易引起白细胞减少,粒细胞减少或者粒细胞缺乏[2]。4)抗甲亢药容易引起肝功能受损[1]。5)抗甲亢药物容易引起皮肤过敏,出现皮肤瘙痒、皮疹,小血管炎等。6)甲亢水平容易反复。所以治疗期间需要经常抽血化

验检查, 如果发生上述的副作用, 则要求立即停药或者减量, 并对症处理。

^{131}I 碘治疗甲亢的原理是: 碘是合成甲状腺激素的主要原料。 ^{131}I 碘进入体内后, 90%以上被甲状腺所摄取。由于 ^{131}I 碘能释放 β 射线, 破坏甲状腺滤泡细胞, 甲状腺体积缩小, 使甲状腺激素的合成和分泌减少, 从而达到治疗甲亢的目的。 ^{131}I 碘治疗甲亢使用方便, 价格便宜, 控制症状快, 复发率低, 有效率达 95%以上。大部分患者只需服用一次 ^{131}I 碘就可以达到治疗目的。被喻为“不开刀的手术治疗”, 现已成为首选治疗方法[5]。少数患者一次 ^{131}I 碘治疗控制不好, 需要半年后进行第二次、甚至第三次的 ^{131}I 碘治疗才能控制好甲亢症状。80%以上的甲亢患者 ^{131}I 碘治疗后半年至一年可以治愈。另外, ^{131}I 碘治疗不会引起肝、肾功能及造血功能的损害。因此, ^{131}I 碘的适应症为: 1) 内科 ATD 治疗引起肝功能异常或白细胞降低的或者 ATD 过敏的甲亢患者的治疗。2) 内科药物治疗后反复发作的, 或者复发的甲亢患者。3) 甲亢术后复发的患者。 ^{131}I 碘治疗的缺点是可能发生甲减。一年内发生的甲减(早发甲减)可以通过甲状腺激素替代治疗后, 大部分人可恢复正常; 一年后出现的甲减(晚发甲减)需要较长时间的调理或终生甲状腺激素替代治疗。另外, ^{131}I 碘治疗甲亢对生育是没有影响的, 也不会引发其他肿瘤如白血病, 甲状腺癌等。

手术治疗是通过甲状腺次全切除术来治疗甲亢的。优点是具有治愈率高、复发率低的特点, 短期内即可控制甲亢症状并能消除肿大的甲状腺组织。适合于甲亢伴有结节的病人, 以及极度肿大的甲状腺, 压迫气管引发气促、呼吸困难等呼吸道压迫症状的甲亢患者。手术的缺点: 手术费用较高, 有创伤性, 对患者来说是一个身体上的考验。手术治疗的效果与手术医生的临床经验有关, 除颈部有疤痕外, 有可能造成喉返神经受损、甲状旁腺功能低下等手术并发症的风险。导致患者术后出现声嘶, 抽筋等症状。手术后几年有部分患者也会出现甲亢术后复发或者出现甲减。

甲亢高峰前移的患者, 按照一般甲亢核素治疗方法, 由于有效半衰期较短, 疗效较差, 不适合 ^{131}I 治疗甲亢, 但这当中有许多患者内科 ATD 治疗后致肝功能损害或白细胞下降, 不适合 ATD, 而许多患者都不愿意手术治疗, 治疗甲亢的三种主要手段似乎都不适合。放射性物质所发出的辐射照射主要源于两个方面: 1) 放射线的直接作用, 射线是一种看不见的粒子形式的能量波, 通过游离或激发作用对细胞有直接杀伤作用, 当剂量过大时, 射线产生的电离辐射导致细胞中的 DNA 双链断裂、交叉, 使整个细胞受到破坏。2) 辐射激发细胞内或环境中的水分子而产生了自由基或 H_2O_2 等中间产物, 这些化性活泼的中间产物与细胞上重要的分子起作用而造成细胞的伤害。由于细胞中水分子较多, 因此辐射对细胞的作用以这种为主。另外甲癌、甲亢治疗时, 口服放射性碘化钠液体, 对胃来说虽然是一过性的, 但是不大量饮水同样会引起胃损伤, 会恶心、呕吐、食欲下降。因此, 高峰前移不应该成为甲亢治疗的障碍。

通过本次试验研究可知, 绝大多数高峰前移甲亢患者尽管高峰前移, 但摄碘率较高[6] [7], 2 小时摄碘率百分数: 72.75 ± 15.1 ; 24 小时摄碘率百分数: 66.8 ± 16.9 能够保证甲状腺的有效摄取, 尽管高峰前移, 但甲亢的高摄取率有一定的弥补治疗效果的作用[8], 且 24 小时下降的幅度并不太大, 个别高峰前移的数值落差大的, 剂量也要适当加大。放射性碘驻留时间相对较短, 但通过增加剂量 50%~100%, 多次治疗, 还是可以取得较好的治疗效果。对于那些内科 ATD 治疗后致肝功能损害或白细胞下降, 但又不愿意手术治疗的高峰前移患者来说, 大剂量碘放射性同位素治疗仍不失为一个较好的治疗手段。尽管通过加大剂量, 取得了较好的治疗效果, 解决了高峰前移病人的难题, 但在如何最优化, 以及更快地解决这类病人的痛苦方面还有待进一步研究。

参考文献

- [1] Liaw, Y.F., Huang, M.J., Fan, K.D., Li, K.L., Wu, S.S. and Chen, T.J. (1993) Hepatic Injury during Propylthiouracil Therapy in Patients with Hyperthyroidism. A Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, **118**, 424-428.

<https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-6-199303150-00005>

- [2] Totterman, T.H., Karlsson, F.A., Bengtsson, M. and Mendel-Hartvig, I. (1987) Induction of Circulating Activated Suppressor-Like T Cells by Methimazole Therapy for Graves' Disease. *The New England Journal of Medicine*, **316**, 15-22. <https://doi.org/10.1056/NEJM198701013160104>
- [3] Meyer-Gessner, M., Benker, G., Olbricht, T., Windeck, R., Cissewski, K., Reiners, C. and Reinwein, D. (1989) Side Effects of Antithyroid Therapy of Hyperthyroidism. A Study of 1256 Continuously Treated Patients. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, **114**, 166-171.
- [4] McLachlan, S.M., Nagayama, Y. and Rapoport, B. (2005) Insight into Graves' Hyperthyroidism from Animal Models. *Endocrine Reviews*, **26**, 800-832. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0023>
- [5] Meier, D.A., Bnll, D.R., Becker, D.R., *et al.* (2002) Procedure Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I. *Journal of Nuclear Medicine*, **43**, 856-861.
- [6] Wartofsky, L., Ransil, B.J. and Ingbar, S.H. (1970) Inhibition by Iodine of the Release of Thyroxine from the Thyroid Glands of Patients with Thyrotoxicosis. *Journal of Clinical Investigation*, **49**, 78-86. <https://doi.org/10.1172/JCI106225>
- [7] Emerson, C.H., Anderson, A.J., Howard, W.J. and Utiger, R.D. (1975) Serum Thyroxine and Triiodothyronine Concentrations during Iodide Treatment of Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **40**, 33-36. <https://doi.org/10.1210/jcem-40-1-33>
- [8] Philippou, G., Koutras, D.A., Pipingos, G., Souvatzoglou, A. and Mouloupoulos, S.D. (1992) The Effect of Iodide on Serum Thyroid Hormone Levels in Normal Persons, in Hyperthyroid Patients, and in Hypothyroid Patients on Thyroxine Replacement. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **36**, 573-578. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02267.x>

Hans 汉斯

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2161-8712, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: acm@hanspub.org