

^{131}I 治疗 Graves 甲状腺功能亢进症中碳酸锂的应用

查金顺 黄春玲 蒋婷吟 蒋艳

【摘要】 ^{131}I 治疗 Graves 甲状腺功能亢进症(甲亢)的有效性取决于其在甲状腺内的滞留时间,且受治疗前抗甲状腺药物使用、肿大甲状腺容积和甲状腺 24 h 摄碘率等因素的影响。锂具有阻止有机碘和甲状腺激素自甲状腺内释出的作用而不影响甲状腺对 ^{131}I 的摄取,因此, ^{131}I 治疗 Graves 甲亢前后辅以短程、小剂量碳酸锂,具有提高甲状腺摄碘率、延长 ^{131}I 在甲状腺内的有效半衰期的作用。使用碳酸锂辅助 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢可增加甲状腺的受照剂量,从而减少有效半衰期短的患者服用 ^{131}I 的量和全身放射性照射量,并改善甲亢治愈率。 ^{131}I 辅以碳酸锂短程治疗因甲状腺毒症得到快速控制并避免了因 ^{131}I 治疗前抗甲状腺药物停用、不能耐受或无效的患者短期甲状腺毒症的恶化,和防止 ^{131}I 治疗后血清甲状腺激素水平短期升高,而被认为是有益的。另外,就快速控制甲亢而言,不管甲状腺肿的大小,碳酸锂均可增强 ^{131}I 治疗的有效性,同时也可提高巨大甲状腺肿患者甲亢的永久控制率。由于碳酸锂有助于预防放射性碘相关的血清游离甲状腺激素浓度的升高并可加强甲状腺毒症的控制,这对年长、严重甲亢、有心血管疾病或其他严重非甲状腺疾病基础的高危患者来说特别重要,因为,即便是甲状腺毒症的一个短暂恶化,也可能导致严重的后果。 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢前后辅以小剂量碳酸锂治疗安全有效。

【关键词】 格雷夫斯病; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法; 碳酸锂; 化学疗法, 辅助

Application of lithium carbonate on radioiodine treatment of Graves' hyperthyroidism ZHA Jin-shun*, HUANG Chun-ling, JIANG Ting-yin, JIANG Yan. *Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: ZHA Jin-shun, Email: zjs630805@126.com

【Abstract】 Effectiveness of radioiodine for Graves' hyperthyroidism depends on retention time of ^{131}I in the thyroid, and may be effected by several factors, including previous treatment with antithyroid drugs, goiter volume, 24 h thyroidal radioactive iodine uptake and so on. A short course of therapy with low dose of lithium carbonate increased retention of ^{131}I in the thyroid and prolong the intrathyroidal effective half-life of ^{131}I before and after ^{131}I therapy in patients with Graves' disease, because of the actions that lithium blocks the release of organic iodine and thyroid hormone from the thyroid gland without affecting thyroidal radioactive iodine uptake. Therefore, using lithium as adjunct to radioiodine therapy increases the radiation dose delivered to the thyroid, to result in reduced the activity required and whole-body radiation dose in patients with very short effective half-life, and so improve the cure rate of hyperthyroidism. A short course of lithium carbonate therapy can be considered a useful adjunct to ^{131}I therapy for obtaining a more rapid control of thyrotoxicosis and avoiding its transient exacerbation because of methimazole withdrawal prior to ^{131}I administration or in patients who cannot tolerate or do not respond to antithyroid drugs, and for helping to prevent the radioiodine-associated increase in serum free thyroid hormone concentrations. In addition, lithium carbonate enhances the effectiveness of ^{131}I therapy, in terms of prompter control of hyperthyroidism in patients with small or large goiters. At the same time, lithium also may increases the rate of permanent control of hyperthyroidism in patients with large goiters. In summary, in the short-term lithium plays an important role as an adjunct to ^{131}I , since it helps to prevent the ^{131}I -associated increase in serum free thyroid hormone concentrations and allows a more prompt control of thyrotoxicosis. This is of particular importance in highrisk patients, such as the elderly, those with severe hyperthyroidism, underlying cardiovascular disorders, or other severe nonthyroidal illness for

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.007

作者单位: 362000 泉州, 福建医科大学附属第二医院核医学

科(查金顺,黄春玲,蒋婷吟),图书馆(蒋艳)

通信作者: 查金顺(Email: zjs630805@126.com)

whom even a transient exacerbation of the thyrotoxicosis may be dangerous. Treatment with a relatively low dose of lithium before and after ^{131}I therapy offers a safe and effective alternative means of controlling thyrotoxicosis in patients with Graves disease.

【Key words】 Graves disease; Iodine radioisotopes; Brachytherapy; Lithium carbonate; Chemotherapy, adjuvant

放射性碘治疗 Graves 甲状腺功能亢进症(甲亢)已为人们所熟知。已有研究证实,放射性碘治疗 Graves 甲亢的有效性取决于其在甲状腺内的滞留量、有效半衰期、治疗前抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)的使用、甲状腺肿的大小和甲状腺 24 h 摄碘率等因素;而放射性碘治疗 Graves 甲亢前停用 ATD 以及放射性甲状腺炎,则可能导致放射性碘治疗后甲亢病情的短暂恶化^[1-3]。国内外研究证实,碳酸锂具有提高甲状腺摄碘率、延长放射性碘在甲状腺内的有效半衰期等作用,有益于 Graves 甲亢的放射性碘治疗^[6-12]。但因对碳酸锂治疗不良反应的担心,以及在何时开始服用、服用多久和放射性碘治疗结果评价等方面尚存争议,因此,长期以来就放射性碘治疗 Graves 甲亢常规辅以碳酸锂的治疗仍未获得一致意见。本文通过对可查询到的近十余年已发表文献的分析,拟就碳酸锂在放射性碘治疗 Graves 甲亢中的应用情况作一梳理,以期能更为清晰的认识其应用价值,充分发挥其在放射性碘治疗 Graves 甲亢中的作用,使 Graves 甲亢的放射性碘治疗更趋完善。

1 碳酸锂的药理作用

1.1 概述

1949 年,碳酸锂首次被作为镇静剂使用,并自此成为双相型精神障碍的主要用药之一。碳酸锂以锂离子的形式发挥作用,但其稳定情绪或抗抑郁的作用机制至今尚不清楚^[3]。碳酸锂口服的吸收快而完全,单次服药后 4 h 其血药浓度达峰,半衰期为 12~24 h;锂离子不与血浆和组织蛋白相结合,随体液分布于全身,在各组织中浓度不一,其中在甲状腺和肾脏中浓度最高,最后经肾脏排出。其治疗剂量为 0.9~1.5 g/d,与中毒剂量较接近;常见口干、腹泻、恶心、呕吐等消化道和视物模糊、嗜睡、双手细震颤等神经系统的不良反应,短期服用一般无不良反应,但长期、大量服用需监测血清锂离子浓度。中毒症状多表现为意识模糊、震颤、

反射亢进等脑病综合征,甚至肾功能损害、昏迷、休克等。

1.2 碳酸锂对甲状腺功能的作用和影响

锂离子具有抑制甲状腺激素合成、阻止有机碘和甲状腺激素自甲状腺内释出的作用,其作用机制尚不十分清楚。锂离子被甲状腺浓聚,随之使甲状腺内的碘离子浓度增高,由此增强了碘阻断酪氨酸的氧化、碘化及耦联反应而抑制甲状腺激素的合成;甲状腺内碘离子浓度的升高抑制了甲状腺球蛋白的水解作用,从而减少了甲状腺激素的释放;抑或锂离子降低了甲状腺内腺苷酸环化酶的活性,进而阻断调节甲状腺激素转运的环磷腺苷的循环而抑制甲状腺激素的释放^[3,7]。

研究证实,长期服用碳酸锂将导致血清甲状腺激素水平下降,反馈性地引起促甲状腺激素合成和分泌增多,后者刺激甲状腺细胞增生,甲状腺滤泡上皮细胞核酸和蛋白质合成增加,使甲状腺体积增大,且这些影响似乎在抗甲状腺抗体水平增高的情况下更大^[14-17]。因此,长期服用碳酸锂的双相型障碍精神病患者常并发甲状腺肿和甲状腺功能减退症(甲减),Cayköylü 等^[18]报道,此类锂盐治疗的患者甲状腺肿的发生率约为 50%,甲减总体发生率为 20%~30%。另外,碳酸锂还可能抑制甲状腺素(thyroxine, T_4)脱碘,从而抑制周围 T_4 转变为三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T_3),但 Cayköylü 等的研究结果则提示 T_4 向 T_3 的转化增多,不过发生这种情况的患者未观察到相应的症状和体征,虽然如此,也应引起我们在今后的临床实践中高度重视。

2 Graves 甲亢 ^{131}I 治疗前的碳酸锂预处理

碳酸锂具有迅速抗甲状腺的作用,与 ATD 合用可弥补其起效较慢的不足,但由于 ATD 规律治疗的有效性和碳酸锂长期服用可能对中枢神经系统、肾脏等组织器官产生不良反应,因此,一般不将其作为甲亢的常规用药。Graves 甲亢用 ^{131}I 治疗前的短期碳酸锂预处理主要是缓解甲亢症状,其

次是有利于甲状腺摄碘率低或有效半衰期短的患者^[19]的¹³¹I治疗^[19]。

2.1 Graves 甲亢¹³¹I治疗前使用ATD对治疗结果的影响

¹³¹I治疗前接受ATD治疗的Graves甲亢患者一般是决定行¹³¹I治疗前因病情无缓解或加重而一直服用ATD者,或者是担心¹³¹I治疗后短期甲状腺毒症恶化的患者,后者使用ATD的理由是减少¹³¹I治疗前甲状腺激素的贮存量,理论上降低¹³¹I治疗后的甲状腺毒症恶化或甲状腺危象风险。但大多数研究者认为,由于ATD的抗辐射性,¹³¹I治疗前使用ATD可降低¹³¹I的治疗效果,并导致¹³¹I治疗后甲亢的复发率增高^[1,6,20-22]。

一项调查显示,¹³¹I治疗前一周的ATD治疗增加了¹³¹I治疗的失败率,虽然何时停用ATD尚无明确的界定,但对于甲硫咪唑(methimazole)来说至少应在¹³¹I治疗前4d停止服用,否则将降低¹³¹I的治愈率,而对于丙硫氧嘧啶(propylthiouracil,PTU)来说,即使是在¹³¹I治疗前4~15d停止服用,也与¹³¹I治疗失败率显著增高有关;该项调查引用另一个荟萃分析的结果提示,与¹³¹I治疗前无PTU或ATD治疗者比较,¹³¹I治疗前4~7d停止服用PTU的患者,单次¹³¹I治疗后一年的失败率增高了2倍,其原因可能是较之甲硫咪唑需要更大剂量的PTU才能获得正常的甲状腺功能,而此结果将导致PTU的更大抗辐射效应^[20]。根据该循证学调查结果,他们建议:¹³¹I治疗前至少4d应停止服用ATD,以防治疗失败(A级);即便是¹³¹I治疗前的4~15d停止服用ATD,PTU预处理也会降低¹³¹I的治疗效果,因此如果使用了PTU,至少应在¹³¹I治疗前2周停止服用(B级);常规辅助ATD治疗防止症状性甲亢无循证学基础(A级)。

Bogazzi等^[9]的研究显示,¹³¹I治疗前的PTU治疗与¹³¹I治疗的失败有关,而甲硫咪唑可能不影响治愈率,且ATD预处理患者¹³¹I治疗后的血清甲状腺激素水平较未行预处理者低;ATD停止服用与血清游离甲状腺素(free thyroxine,FT₄)和游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT₃)浓度的增高有关;¹³¹I治疗前停用甲硫咪唑与¹³¹I治疗后2d的血清FT₄和FT₃水平的快速升高有关,5d后接近平稳期,并认为这种血清甲状腺激素浓度的升高可通过停用甲硫咪唑后服用碳酸锂来预防。

Burch等^[21]在一项前瞻性的随机研究中发现,ATD预处理患者停止服用ATD后,大多数患者血清甲状腺激素水平短暂升高,¹³¹I治疗后少有进一步升高的,相反,非ATD预处理者¹³¹I治疗后,甲状腺激素水平大多迅速下降,分析显示,ATD预处理后甲状腺毒症的急性恶化与高水平TSH受体自身抗体的存在有关。该研究最后认为,ATD预处理不能预防¹³¹I治疗后甲状腺毒症的恶化,且病情可能发展成更为严重的甲状腺毒症。因此建议,多数患者接受¹³¹I治疗前不需予以ATD预处理,因为ATD预处理增加了¹³¹I治疗失败的风险。

2.2 碳酸锂预处理

研究显示,碳酸锂类似于无机碘,具有抗甲状腺作用,并已证明300mg/d、一日服用3次的疗法有效^[2]。由于碳酸锂阻断碘和甲状腺激素自甲状腺的释放且不影响甲状腺摄碘率,因此,¹³¹I治疗Graves甲亢前给予碳酸锂治疗,可避免因停用ATD及¹³¹I给予后病情的短暂恶化。

一项回顾性随机对照的研究显示,从停用甲硫咪唑日开始,短程(19d)服用碳酸锂的Graves甲亢患者于2~5d后检测血清游离甲状腺激素水平无变化,而对照组(未行碳酸锂预处理)却明显升高;¹³¹I治疗后30d内,对照组患者FT₄值升高,但碳酸锂预处理组则无此变化,同时,甲状腺内的放射性明显高于对照组(两组均接受相同的¹³¹I剂量);碳酸锂预处理组较对照组甲亢治愈率高但无显著差异;而较之对照组,碳酸锂预处理组的甲亢得到迅速控制并有显著性差异^[6]。据此,研究认为,碳酸锂治疗是¹³¹I治疗获得甲状腺毒症迅速控制和避免因停用甲硫咪唑及¹³¹I给予后病情短暂恶化的一个有用的辅助治疗手段。多个研究获得了上述类似的结果^[2,7-8,23]。

Bogazzi等^[2]报道,使用碳酸锂的目的主要是临时控制不能服用ATD或碘化物的Graves甲亢患者的甲状腺毒症,给予碳酸锂800~1200mg/d可使35%以上患者的血清甲状腺激素水平降低,且大多数患者在治疗后的2周内临床甲状腺功能正常。该研究观察了6例因ATD的不良作用或其治疗无效的Graves甲亢和毒性多结节性甲状腺肿患者在甲状腺切除术或¹³¹I治疗前碳酸锂治疗的有效性,结果显示,所有患者皆获得了手术和¹³¹I治疗的良好结果,无甲状腺危象发生,且未发现并发症和碳

酸锂的不良作用。此研究结果提示:为了快速控制甲状腺毒症并避免因¹³¹I治疗前停用甲硫咪唑所产生的病情短暂恶化、患者不能耐药或对ATD治疗无反应,短程的碳酸锂预治疗有利于¹³¹I的治疗;此外,对于巨大甲状腺肿而又有甲状腺切除术禁忌证(如心脏疾病)的患者,¹³¹I治疗辅以碳酸锂可能有助于更快速控制甲亢。

Ng等^[7]对13例因有ATD治疗不良反应或ATD治疗无效而拟行¹³¹I或手术治疗的甲亢患者予以500~1500 mg/d碳酸锂的治疗,用以控制甲状腺毒症,结果显示:8例患者对碳酸锂治疗反应满意,其FT₄水平均在用药1~2周内降低了40%以上,且临床表现得到改善;另有4例在治疗后3~5周内获得满意疗效;这12例患者中,1例发生碳酸锂中毒(初始碳酸锂剂量为750 mg/d,治疗17 d后出现恶心、呕吐、颤抖、小脑综合征和反应迟钝等临床症状),其血清碳酸锂水平高达3.4 mmol/L(超过了<1.5 mmol/L的安全范围,另外的11例均<1 mmol/L),虽然该患者的肾功正常,但可能有潜在的碳酸锂中毒危险性,故未再服用碳酸锂,停药并给予血液透析处理后中毒症状逐渐恢复正常;13例中另有1例对碳酸锂治疗未获得满意疗效(该患者具有巨大甲状腺肿、Graves眼病体征,FT₄水平大于100 pmol/L,500~1500 mg/d碳酸锂治疗8周后FT₄水平降低了48.3%,但治疗12至16周后,FT₄水平开始反弹,升至55.0~71.5 pmol/L,血清碳酸锂水平在0.3~3.4 mmol/L。研究者因此认为,低剂量的碳酸锂治疗是控制甲亢的另一个安全有效的治疗方法。

Hoogenberg等^[8]报道,1例有明显¹³¹I治疗抵抗伴巨大甲状腺肿的Graves甲亢患者,采用碳酸锂预治疗后,改善了¹³¹I治疗的效果。该患者曾两次接受370 MBq和555 MBq的¹³¹I治疗,但无缓解,后一直接受ATD协同周期性左旋甲状腺素替代治疗,终止ATD治疗6周后,甲状腺毒症仍然存在且摄碘高峰前移,两次使用1110 MBq的¹³¹I,希望能使甲状腺功能正常,但仍未成功,由于患者不愿手术,遂予以碳酸锂预治疗(睡前服用1600 mg),一周后,甲状腺摄¹³¹I率测定显示,无摄碘高峰前移,继之使用1110 MBq¹³¹I治疗加用碳酸锂,连续治疗2周,治疗后12周发生甲减,需左旋甲状腺素替代治疗,此情况持续2年多。Bogazzi等^[23]认

为,ATD的停用常与血清游离甲状腺激素浓度升高有关,因此,ATD停用后和¹³¹I治疗前给予锂剂短期治疗,可防止因停ATD而产生的血清游离甲状腺激素浓度升高,并可加强甲状腺毒症的控制。这对于诸如年长、严重甲亢、有心血管疾病或其他严重非甲状腺疾病基础的高危患者来说特别重要,因为即便是甲状腺毒症一个短暂的恶化,也可能导致严重的后果。

3 Graves 甲亢¹³¹I治疗后的碳酸锂治疗

一般认为,¹³¹I的治疗引起甲状腺滤泡腔内贮存的甲状腺激素大量释放入血,导致一过性甲状腺毒症甚至甲状腺危象,我们较早前的一个研究也证实了此点^[24]。因此,如何防止¹³¹I治疗后可能发生的甲状腺毒症是临床实践中不可回避的一个问题。一直以来,临床多采用服用¹³¹I后给予ATD的方法来防止可能发生的甲状腺毒症。已知ATD可抑制过氧化物的产生,使甲状腺对放射性电离作用的易感性降低,限制预期的¹³¹I致细胞损伤作用而降低其疗效。但是,何时使用ATD才能既达到控制甲状腺毒症又能获得¹³¹I疗效最大化的目的,目前尚未获得共识。Mijnhout等^[20]在一项调查后提出的循证学建议是:¹³¹I治疗后7 d内不应开始ATD治疗(A级),因为ATD的抗氧化性能强且能降低甲状腺内的代谢(D级);对于有甲状腺毒症并发症的高危患者,特别是年长(大于70岁)和合并心脏病患者,可辅以有限的治疗。调查者认为,¹³¹I治疗后,常规使用ATD以防症状性甲亢尚无充分证据。

无机碘可阻断来自甲状腺有机碘的释放,但因其会降低甲状腺对放射性碘的摄取和再循环,故不作为¹³¹I治疗的辅助剂使用。碳酸锂阻断有机碘和甲状腺激素从甲状腺的释放而不影响甲状腺对放射性碘的摄取。因此,碳酸锂被认为可辅助¹³¹I用于甲状腺毒症的治疗。早在1976年,Turner等^[25]就报道了16例弥漫性甲状腺肿的患者给予标准化185 MBq¹³¹I治疗剂量前后1周服用碳酸锂400 mg/d的临床研究结果提示:小剂量碳酸锂的治疗增加了甲状腺内¹³¹I的滞留,对于有效半衰期较短的患者可能有利于增强¹³¹I治疗效果,或有利于使年轻患者获得全身辐射剂量的最小化。在随后的30多年里,已查询到的国内外一系列放射性碘辅以碳酸锂治疗甲亢的研究均获得了与Turner等研究结

果一致的结论^[1-2,4-8,10-12,23]。Bogazzi 等^[2]的一项研究发现, ¹³¹I+ 碳酸锂治疗组对甲亢的治愈率较单独 ¹³¹I 治疗组高, 甲亢症状得到较早的控制, 甲状腺肿的回缩更为有效和快速(多发生于 ¹³¹I 治疗后的第一周内); 但在研究末期(1年), 两组间无显著差异。据此研究者认为, 就快速控制甲亢而言, 不管甲状腺肿大小, 碳酸锂均可增强 ¹³¹I 治疗的有效性, 在较大甲状腺肿的患者中, 碳酸锂提高了甲亢的永久控制率, 因此建议: 对巨大甲状腺肿和有甲状腺切除术禁忌证、活动性突眼或心脏疾病的 Graves 甲亢患者给予碳酸锂 + ¹³¹I 治疗。3年后, Bogazzi 等^[6]在另一同类研究中进一步证实, 从 ¹³¹I 治疗之日开始持续服用碳酸锂 6 d 的患者, 2~5 d 时, 检测血清游离甲状腺激素水平无变化, 而对照组却明显升高; ¹³¹I 治疗后 30 d 内, 对照组患者平均 FT₄ 值升高, 但加用碳酸锂者则无此变化, 同时, 甲状腺内的放射性明显高于对照组(两组均接受了相同的 ¹³¹I 剂量); 加用碳酸锂组甲亢治愈率较对照组高但无显著差异; 而加用碳酸锂者的甲亢得到迅速控制并有显著性差异。据此研究者认为, 碳酸锂治疗患者中 ¹³¹I 治疗有效性的增高与甲状腺内 ¹³¹I 的滞留增多有关; 由于观察到 ¹³¹I 治疗前后服用碳酸锂的两组血清甲状腺激素浓度在 ¹³¹I 治疗后无差异, 而提示可在放射性碘治疗后 1 周停用碳酸锂。

在 ¹³¹I 治疗多结节甲状腺肿和甲状腺癌术后清除治疗的研究中, 也证实了辅以碳酸锂治疗的有益作用。Vannucchi 等^[26]在对多结节性甲状腺肿患者进行 ¹³¹I 治疗后给予碳酸锂以防 ¹³¹I 所致的甲亢, 结果发现: 辅以碳酸锂治疗可减少 ¹³¹I 致甲亢的发生, 同时, ¹³¹I 治疗后甲状腺容积的减少也使甲状腺结节明显缩小。另有一项分化型甲状腺癌术后 ¹³¹I 清除治疗的研究也证实, ¹³¹I 治疗后 3 d 内服用碳酸锂治疗(450 mg/d)者的疗效较好^[9]。

Dunkelmann 等^[4]的研究发现, ¹³¹I 辅以碳酸锂治疗(¹³¹I 治疗后服用碳酸锂 885 mg/d, 持续 2 周)的 Graves 甲亢患者, 甲状腺受照剂量增加了 39%, 且在患者中, 甲状腺几乎可保留 30% 的 ¹³¹I 活性。为降低 ¹³¹I 治疗所需服用的放射性剂量和全身放射性照射量, 该研究建议, 对有效半衰期非常短的患者可辅以碳酸锂治疗; 但研究最后认为, 碳酸锂作为 ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢的一个辅助用药, 虽然能有效延长 2/3 患者甲状腺内 ¹³¹I 的有效半衰期, 但一般

不推荐常规使用, 除非患者的有效半衰期非常短。

另外, 有人在一项最新的辅助药物对 ¹³¹I 治疗甲亢有效性影响的研究中, 将 200 例甲亢患者分为 5 组: 其中 3 组分别于 ¹³¹I 治疗后服用甲硫咪唑、碳酸锂和强的松, 另外 2 组分别为吸收剂量不同(150~200 Gy、250~350 Gy)的单独 ¹³¹I 治疗组, 结果显示: 甲硫咪唑可以降低 ¹³¹I 的治疗效果, 而碳酸锂则未影响治疗结果, 强的松增强了 ¹³¹I 治疗的有效性^[27]。

有研究认为, ¹³¹I 治疗辅以碳酸锂对甲亢患者的治愈率无明显的改善作用, Bal 等^[23]对 350 例甲亢患者进行了一项随机对照研究, 从服用碘之日开始, 服用碳酸锂 900 mg/d, 持续 3 周, 所有患者于 ¹³¹I 治疗前使用 ATD, 使甲状腺功能正常, 结果显示: 仅 ¹³¹I 治疗组和 ¹³¹I+ 碳酸锂治疗组在 ¹³¹I 首次治疗后的治愈率(甲状腺功能正常或甲减)无显著统计学差异, 同时发现, 有效半衰期非常短和巨大甲状腺肿(>40 g)患者(理论上, 对这些患者辅以碳酸锂应增强 ¹³¹I 治疗的效果)的治愈率也与仅 ¹³¹I 治疗组无显著差异。由此该研究认为, 碳酸锂作为 ¹³¹I 治疗甲亢的一个辅助用药无作用价值。Bogazzi 等^[23]则认为, Bal 等的研究存在设计上的缺陷, 因此所得结论不合理, 因为 Bal 等的研究是在 ¹³¹I 治疗后 3 个月才对甲状腺功能作首次评估, 所以其结果不能说明 ¹³¹I 治疗后的短期内给予碳酸锂是无益的。而 Bogazzi 等的研究证实, ¹³¹I 治疗后 2 周给予碳酸锂则显著降低了因 ¹³¹I 治疗所致的血清甲状腺激素水平的升高, 合用碳酸锂治疗的患者较仅接受 ¹³¹I 治疗的患者甲状腺内 ¹³¹I 的滞留显著增高, 由此认为, 只有当 ¹³¹I 治疗后每隔一周检测一次甲状腺功能并持续 1~2 个月的情况下, 才能说明碳酸锂在停用 ATD 和 ¹³¹I 治疗后游离甲状腺激素浓度急剧上升上的预防作用。虽然 Bogazzi 等的研究也认同 Bal 等“长期(1~2年)随访后甲状腺最终的大小与单独行 ¹³¹I 治疗的患者中所观察到的并无差别”的观点, 但最后仍坚持认为, 辅以碳酸锂治疗可使甲状腺肿更为迅速地缩小。

4 ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢前后碳酸锂使用的安全性

甲状腺肿、甲减和肾性尿崩症等碳酸锂的不良作用多在双相型精神障碍患者的治疗中有报道, 这些患者的神经系统和消化系统等不良反应也偶有

报道,不过一般仅见于长期用药者。就¹³¹I辅以碳酸锂治疗甲亢而言,甲减本来就是一个¹³¹I治疗可预期的结果,而甲状腺肿多随¹³¹I的治疗进程而缩小。所以,我们要讨论的安全性是针对中枢神经系统障碍和肾性尿崩症等甲状腺外脏器的不良作用。

一般认为,短期碳酸锂治疗的不良作用是不存在的,在我们所回顾的文献中仅有一例发生锂中毒,但无肾功能损伤,且经停药和血液透析治疗后恢复正常^[7]。虽然碳酸锂的治疗剂量与中毒剂量较接近,但这里所指的治疗剂量(推荐0.9~1.5g/d)是针对双相型精神障碍治疗而言,而多数¹³¹I治疗Graves甲亢研究中所给予的碳酸锂剂量为0.5~0.9g/d,其血清锂水平不超过所推荐的治疗剂量的水平,且服药的时间范围一般为1~2周(极少数持续服药超过4周的患者,其血清锂水平也在<1.5mmol/L的安全范围内),因此,¹³¹I辅以碳酸锂治疗甲亢时,严重并发症的发生是极为罕见的。但是,由于99%以上的锂是经肾脏排泄的,因此肾脏功能不良的患者应慎用。

5 结语

综上所述,¹³¹I治疗Graves甲亢前后,短程、小剂量碳酸锂辅助治疗安全有效,其作用归纳如下:①提高了甲状腺摄碘率、延长了¹³¹I在甲状腺内的有效半衰期;②提高甲亢治愈率;③有效降低了对ATD耐药、有不适反应或¹³¹I治疗前甲亢严重者的血清甲状腺激素水平,改善了甲状腺功能;④满足了摄碘率较低的Graves病患者对¹³¹I治疗的要求,同时也提高了治愈率、减少了¹³¹I的使用量和盲目性;⑤防止了ATD停药和¹³¹I治疗后甲状腺激素水平的升高;⑥较早控制了甲亢症状并使肿大的甲状腺迅速缩小。不过,如下一些¹³¹I辅以碳酸锂治疗Graves甲亢中的问题尚未见文献报道,有待进一步研究:①如何才能确定既可获得满意疗效又避免不良反应的最佳碳酸锂用量及其疗程?②对于甲状腺肿的缩小,碳酸锂发挥的作用大小和机制是什么?③碳酸锂对¹³¹I治疗后近期和远期甲减发生的影响程度分别是多少等。

参 考 文 献

[1] Akin F, Yaylali GF, Bastemir M. The use of lithium carbonate in the preparation for definitive therapy in hyperthyroid patients. *Med*

Princ Pract, 2008, 17(2): 167-170.

- [2] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(2): 499-503.
- [3] Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid*, 2002, 12(5): 399-405.
- [4] Dunkelmann S, Künstner H, Nabavi E, et al. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy in Graves' disease for prolonging the intrathyroidal effective half-life of radioiodine. Useful or not?. *Nuklearmedizin*, 2006, 45(5): 213-218.
- [5] 王长修. 低摄¹³¹I率Graves病患者¹³¹I治疗时加用碳酸锂的临床价值. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(1): 32.
- [6] Bogazzi F, Bartalena L, Campomori A, et al. Treatment with lithium prevents serum thyroid hormone increase after thionamide withdrawal and radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(10): 4490-4495.
- [7] Ng YW, Tiu SC, Choi KL, et al. Use of lithium in the treatment of thyrotoxicosis. *Hong Kong Med J*, 2006, 12(4): 254-259.
- [8] Hoogenberg K, Beentjes JA, Piers DA. Lithium as an adjunct to radioactive iodine in treatment-resistant Graves thyrotoxicosis. *Ann Intern Med*, 1998, 129(8): 670.
- [9] Barbaro D, Grosso M, Boni G, et al. Recombinant human TSH and ablation of post-surgical thyroid remnants in differentiated thyroid cancer the effect of pre-treatment with furosemide and furosemide plus lithium. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(2): 242-249.
- [10] 李舜, 林映芬, 张家云, 等. 碳酸锂与丙基硫氧嘧啶对Graves病重型甲亢¹³¹I碘疗效影响的比较. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(19): 2963-2965.
- [11] 杨宾, 王伟, 翁孝刚, 等. ¹³¹I联合碳酸锂治疗Graves病疗效观察. *中国误诊学杂志*, 2006, 6(11): 2111-2112.
- [12] 赵辉, 张智勇, 徐晓红, 等. ¹³¹I合并小剂量碳酸锂治疗老年性甲状腺机能亢进的临床探讨. *临床内科杂志*, 2007, 24(10): 716.
- [13] Tang SW. Using lithium. *Hong Kong Med J*, 2006, 12(4): 253.
- [14] Kirov G. Thyroid disorders in lithium-treated patients. *J Affect Disord*, 1998, 50(1): 33-40.
- [15] Dalan R, Leow MK, Jong M. Multiple endocrinopathies associated with lithium therapy. *Endocr Pract*, 2007, 13(7): 758-763.
- [16] Saunders BD, Saunders EF, Gauger PG. Lithium therapy and hyperparathyroidism: an evidence-based assessment. *World J Surg*, 2009, 33(11): 2314-2323.
- [17] Arlt S, Burkhardt D, Wiedemann K. Thyrotoxicosis after iodine contrast medium administration: rapid mood swing to mania and subsequent psychotic depression in a patient with bipolar disorder during lithium therapy. *Pharmacopsychiatry*, 2008, 41(4): 163-165.
- [18] Cayköylü A, Capoğlu I, Ünüvar N, et al. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res*, 2002, 30(1): 80-84.

- [19] 菅昌田. ^{131}I 治疗甲亢的最佳化. 国外医学·放射医学核医学分册, 1997, 21(5): 252-256.
- [20] Mijnhout GS, Franken AA. Antithyroid drug regimens before and after ^{131}I -therapy for hyperthyroidism: evidence-based?. Neth J Med, 2008, 66(6): 238-241.
- [21] Dunkelmann S, Kuenstner H, Nabavi E, et al. Change in the intrathyroidal kinetics of radioiodine under continued and discontinued antithyroid medication in Graves' disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(2): 228-236.
- [22] Burch HB, Solomon L, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (^{131}I) ablation for Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(7): 3016-3021.
- [23] Bogazzi F, Bartalena L, Pinchera A, et al. Adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid, 2002, 12(12): 1153-1154.
- [24] 查金顺, 张桂仙, 舒娜翎, 等. 甲亢用 ^{131}I 治疗前后动态检测甲状腺功能变化的临床研究. 标记免疫分析与临床, 1999, 6(3): 135-140.
- [25] Turner JG, Brownlie BE, Rogers TC. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. Lancet, 1976, 1 (7960): 614-615.
- [26] Vannucchi G, Chiti A, Mannavola D, et al. Radioiodine treatment of non-toxic multinodular goitre: effects of combination with lithium. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005, 32(9): 1081-1088.
- [27] Oszukowska L, Knapska-Kucharska M, Makarewicz J, et al. The influence of thiamazole, lithium carbonate, or prednisone administration on the efficacy of radioiodine treatment(^{131}I) in hyperthyroid patients. Endokrynol Pol, 2010, 61(1): 56-61.

(收稿日期: 2010-12-21)

心肌灌注显像与冠状动脉钙化积分对冠心病风险评估的研究现状及相互关系

邵晓梁 王跃涛

【摘要】 冠心病是严重威胁人类健康的常见病和多发病。早期诊断冠心病, 无创、准确地进行心脏不良事件的风险评估并及时干预, 是亟待解决的临床问题。风险评估模型对于心脏风险评估的有效性虽已被众多临床试验所证实, 但仍有局限性。心肌灌注显像及冠状动脉钙化积分以及两者结合, 为冠心病诊断及心脏风险的评估提供了新的思路。

【关键词】 冠状动脉疾病; 危险性评估; 心肌灌注显像; 冠状动脉钙化积分

The progress of interrelationship between myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium score in cardiac risk assessment SHAO Xiao-liang, WANG Yue-tao. Department of Nuclear Medicine, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China
Corresponding author: WANG Yue-tao, Email: yuetao-w@163.com

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is a common and frequently occurring disease which seriously threaten the health of human beings. So diagnosing CHD early and assessing the cardiac risk accurately and non-invasively that is a clinical problem which is urgent need for solving. Although the effectiveness of risk assessment algorithms have been proved by lots of clinical trials, but still has some limitations. The combination of myocardial perfusion imaging and coronary artery calcium score is promising in CHD diagnosis and cardiac risk assessment.

【Key words】 Coronary disease; Risk assessment; Myocardial perfusion imaging; Coronary artery calcium score

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD) 是世

界范围内导致患者残疾和过早病死的主要原因之一, 据世界卫生组织报道, 2004年, 全球约有1.7亿人死于CVD, 约占所有病死人数的29%, 而其中因冠心病致死者约为7200万人, 约占所有CVD

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.02.008

作者单位: 213003 常州, 江苏省常州市第一人民医院核医学科

通信作者: 王跃涛 (Email: yuetao-w@163.com)