

文章编号: 1001-098X(2000)03-0097-04

¹³¹I 治疗甲状腺疾病的研究趋向

卢倜章

(天津医科大学总医院核医学科,天津 300052)

摘要: 目前, ¹³¹I 治疗甲状腺疾病的研究有两个主要趋向。首先, 治疗甲状腺疾病的应用范围有所扩大, 过去我们仅用 ¹³¹I 治疗 Graves 病、Plummer 氏病或毒性结节性甲状腺肿伴甲亢以及甲状腺癌, 而现在还用于一些甲状腺功能正常的甲状腺疾病, 例如非毒性多结节甲状腺肿、单纯弥漫性甲状腺肿, 甚至甲状腺囊肿。由于 ¹³¹I 治疗较其他方法安全、简便, 价格便宜, 因而扩大其应用范围是十分合理的; 第二, ¹³¹I 与其他药物联合应用以减少甲低的发生以及提高其治疗效果, 称之为综合性治疗, 其所用药物有抗甲状腺药物、肾上腺能 β 受体阻滞剂、甲状腺激素、糖皮质激素及中医中药等。

关键词: ¹³¹I; 甲状腺疾病; 放射性核素治疗; 综合性治疗

中图分类号: R817.5

文献标识码: A

自 1942 年 Hertz 应用 ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症 (简称甲亢) 以来已达 60 年之久。随着时间的推移, ¹³¹I 治疗甲状腺疾病的范围日益扩大, 新经验不断产生, 趋向日益明显, 结合国内外文献与亲身体会, 归纳为扩大 ¹³¹I 治疗范围和提倡 ¹³¹I 的综合性治疗两个方面

1 扩大 ¹³¹I 对甲状腺疾病的治疗范围

¹³¹I 治疗不仅对甲亢, 而且对甲状腺功能 (简称甲功) 正常甚至低下的某些疾病亦能适用

1.1 甲亢的治疗

1.1.1 格雷氏病 (Graves 病, 简称 GD)

① 1997 年我国卫生部医政司主编的《核医学诊断与治疗规范》(简称《规范》) 中规定, 甲亢患者年龄 < 25 岁应列为相对适应症^[1], 本人认为可列入适应症, 对此国外多数学者早已认可^[2]。但有一点应指出, 根据我国计划生育政策, 一般情况下只生一个孩子, 故对女性未婚或已婚而尚未生育者应慎重对待, 必须取得患者本人及其家属同意。对哺乳妇女, 只要断奶不再哺乳, 亦可用 ¹³¹I 治疗。男性用 ¹³¹I 治疗则不受上述限制

② 对甲状腺 ¹³¹I 的有效半衰期 < 3d 者, 《规范》列为相对适应症, 亦应改列为适应症。因为该半衰期在 ¹³¹I 治疗前与后的测定结果不尽相同^[3], 故对治疗

剂量的决定, 没有确切的重大影响。

③ 对白细胞或血小板减少患者, 《规范》列为相对适应症, 亦可改为适应症。其理由一是目前升血球药物甚多且有明显疗效; 其次, 即使血象减少者 (我们遇到 1 例白细胞仅为 $2.2 \times 10^9 / L$), 服 ¹³¹I 后依然可以恢复正常。

④ 对甲亢合并中度或重度突眼者, 近年来不少学者提倡用 ¹³¹I, 甚至 de Groot 等认为应是首选^[4]。但一般认为, 应同时用肾上腺皮质激素 (突眼轻者可不用) 并在出现甲低时及时服用甲状腺激素, 这样既可避免永久性甲低的发生, 又能取得明显的突眼治疗效果^[5]。有一点值得注意, 近年来有人发现 ¹³¹I 治疗后, 有的患者血内促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 及甲状腺刺激抗体 (TSAb) 反而升高, 但单纯用抗甲状腺药物或手术治疗者无此现象, 故提出是否可能日后增加突眼严重程度^[5]; 但有的报道持反对意见, 因此有待今后进一步研究^[4, 5]。

1.1.2 功能自主性甲状腺瘤 (Plummer 氏病) 伴甲亢

此病不是自身免疫甲状腺疾病, 《规范》中未提及此病, 但国内外已用 ¹³¹I 治疗 40 余年。多数学者认为, 只要甲状腺核素显像时, 其热结节外组织的放射性被抑制, 不论其甲状腺吸 ¹³¹I 率 < 35% 或有效半衰期 < 3d, 均可用 ¹³¹I 治疗^[6], 剂量应酌情增加^[2, 3, 6]。但结节外组织放射性未被抑制或结节内出现猫头鹰眼 (表明有坏死病灶), 最好用手术治疗^[2, 7]。小的无甲亢症状的功能自主性腺瘤一般无需治疗^[2]。

1.1.3 单发或多发结节性甲状腺肿伴甲亢

收稿日期: 2000-03-03

作者简介: 卢倜章 (1923-), 男, 浙江杭州人, 天津医科大学总医院核医学科教授, 主要从事临床核医学尤其是甲状腺疾病的研究

此病也不是自身免疫疾病。单发结节显像为冷结节时,应首选手术治疗,只有冷结节转变为温或热结节时,才考虑用¹³¹I。对多发性结节伴甲亢者,应首选¹³¹I治疗,且剂量宜大^[2,6,7]。

1.1.4 碘致甲亢

我国自1996年实行全民食用加碘食盐以防治碘缺乏病以来,全国不少地区出现甲亢发病率增高,称碘致甲亢^[8]。该病是否有自身免疫疾病趋向尚有争议。由于该病较轻,以往多主张用抗甲状腺药物治疗。近年发现该病心血管症状明显,需用肾上腺能β受体阻滞剂、纠正心律不齐的药物,甚至抗凝剂、抗血栓等药物,使药物治疗变得复杂困难。手术治疗,也因心血管症状明显且年龄较大,易患甲状腺功能自主性病变,而且常常不是单个结节而是功能自主性“细胞群”分散在甲状腺内,手术无法彻底清除^[8]。因而,近年来更多学者主张首选¹³¹I治疗,因为有些患者甲状腺吸¹³¹I率还是高的,容易取得满意疗效,既简单易行且价格低廉,单独用¹³¹I治疗后心血管症状往往也得到控制。

1.2 甲亢正常的甲状腺疾病

1.2.1 非毒性多结节甲状腺肿(NTMNG)

本病不是自身免疫性疾病,多见于碘缺乏病区,发病率达10%,非缺碘地区亦有为4%^[9]。该病用甲状腺激素治疗的不足之处为:①甲状腺缩小不甚明显;②患者年龄常较大,易有心血管症状,故用药后反而使症状加剧,同时,由于常伴有甲状腺功能自主性病变,用药后易诱发甲亢;③停药以后甲状腺结节易复发。因而目前多不主张用甲状腺激素治疗。对于手术治疗,其最大优点为:①压迫症状迅速解除。②能消除甲状腺肿内可能存在的甲状腺癌隐患。③肿块切除后达到美容目的。但手术最大缺点是术后结节复发率高,10年内为10%~20%,30年可达45%,故常常需做第二次手术,有人报道二次手术率达13%,此时手术合并症如永久性喉返神经损伤及甲状旁腺功能减退等均有所增加^[10]。因而,Maurer等综述文献后认为:凡NTMNG甲状腺结节大且年龄大者应首选¹³¹I治疗,这样门诊治疗费用低,治疗后一般不会使甲状腺肿变得更大而产生压迫症状加重^[9]。但有的学者提出,若系胸骨后或胸腔内甲状腺肿且压迫上腔静脉时,仍应首选手术,有手术禁忌者可慎用¹³¹I治疗。本病¹³¹I治疗后很少发生永久性甲低,有人报道仅7%(随访13年)^[9]。疗效方面,有人用¹³¹I治疗960例,甲状腺肿明显缩小或消失者一次

剂量后为48%,二次剂量后达35%,所剩17%患者需用三次剂量,上述剂量均为分次小剂量^[11]。但是有一点值得注意,有人观察到年龄较大的本病患者常伴有甲状腺功能自主性病变,¹³¹I可能导致甲状腺抗原释放使血内TRAb及TSAb增高,认为容易诱发自身免疫性甲亢^[12]。

1.2.2 无甲亢的弥漫性甲状腺肿或功能自主性甲状腺腺瘤

这些多为年轻患者为了美容而提出。可应用小剂量¹³¹I,然后根据情况如用¹³¹I后出现甲低时,应适当加用甲状腺激素以达到既使甲状腺肿缩小甚至消失,又不产生甲低的良好效果。由于本疗法系初步开展,应尽量宣传,取得患者的理解、支持和配合。

1.2.3 甲状腺囊肿

本病亦属于非毒性结节性甲状腺肿的一种类型,过去常用手术治疗,但遗留手术疤痕影响容貌,且复发率较高。现考虑可用局部针刺手术将囊内液体抽出再注入¹³¹I或其他药物以达到不再复发而一次治愈的目的。不留手术疤痕而且抽出液可检查排除甲状腺癌的隐患,也是本疗法的优点。

1.3 甲亢低下的甲状腺疾病

1.3.1 ¹³¹I去除分化型甲状腺癌术后残留甲状腺组织及治疗分化型甲状腺癌转移灶

《规范》中已有明确规定^[1],而且国内外治疗逾30年,治疗原则与方法均无大的更改,适应症亦无大的争议^[2,7,9]。国内唐谨^[16]及马寄晓在1995年对此病分别已有专文讨论,在此不再叙述。

1.3.2 桥本氏病

本病常有甲低,手术及¹³¹I治疗治疗应属禁忌,但出现机械性压迫症状时为例外。此时如患者有手术禁忌症或不愿手术,¹³¹I仍为较理想的治疗方法,其疗效与非毒性多结节甲状腺肿相同,同样能达到解除压迫症状的目的^[9]。

2 提倡¹³¹I的综合性治疗

本治疗是指¹³¹I与其他方法联合应用。过去对甲亢患者曾尝试过¹³¹I与过氯酸钾或碳酸锂等联合治疗,未能取得理想效果,但用¹³¹I结合手术及甲状腺激素等联合治疗分化型甲状腺癌及其转移灶已有30余年历史,经久不衰,其疗效至今为国内外公认,堪称¹³¹I综合性治疗的范例。本文限于篇幅仅以常见的GD为例,对其¹³¹I综合治疗略加阐述。

与¹³¹I联合应用的主要药物有抗甲状腺药物

(ATD) 肾上腺能 β 受体阻滞剂、甲状腺激素及肾上腺皮质激素。

(1) ATD 该药使甲状腺内过氧化物酶的活性受到抑制,影响碘的有机化及偶联作用,使得甲状腺内碘池的容积变小, ^{131}I 的有效半衰期缩短,进而影响 ^{131}I 的疗效,故服 ^{131}I 前不应服 ATD 如已服用,应停 3~5d(我们的经验是停 7d)后再服 ^{131}I ,才不会影响疗效^[2,13]。服 ^{131}I 后 1d即可开始或继续服用 ATD^[2]。

(2) 肾上腺能 β 受体阻滞剂 此药在任何时间服用均不影响 ^{131}I 的疗效。此药不仅降低心率、改善心律紊乱,对 GD亦有直接的治疗作用(但不如 ATD明显),而且副作用甚少,因而主张更多地与 ^{131}I 联合应用^[2]。

(3) 甲状腺激素 该药内含碘且对促甲状腺激素(TSH)有负反馈作用,肯定影响甲状腺对 ^{131}I 的摄取,服 ^{131}I 前不能用。本药主要解决甲低问题,很少在甲亢患者中早期应用(但有人早期用于治疗突眼或使甲状腺肿缩小,也有一定疗效),因为甲低时患者突眼常加重(机制不清),及早应用甲状腺激素治疗可起到预防作用。近年来发现,外源性甲状腺激素能抑制内源性 TSH的分泌,使甲状腺抗原释放减少,并认为又可直接抑制甲状腺抗原的释放或直接作用于 B淋巴细胞。以上措施均使 TSAb减少,从而大大降低了复发率,ATD单独使用 3年的复发率为 34.7%,而 ATD加甲状腺激素联合使用时降低至 1.7%。故 ^{131}I 治疗中,甲状腺激素是应该考虑的联合应用药物,一般应在服 ^{131}I 后适当时期服用^[2,13]。

(4) 糖皮质激素 从理论上讲,GD是自身免疫性疾病,应该用免疫抑制药根治,但至今未找到理想药物。对甲亢症状严重或突眼较重者均应加服糖皮质激素,在用 ^{131}I 前及后均可,最好在服 ^{131}I 后^[2,5]。有人报道,服 ^{131}I 后应该用大剂量服 1个月,然后减量,直至 3个月停药,可取得明显疗效^[4,5]。对甲亢症状轻者或突眼轻者不宜常规服用,因该药长期服用的副作用多,患者不易接受。其他一些免疫抑制剂如硫唑嘌呤、细胞因子拮抗剂、环磷酰胺、环孢霉素 A等均有一定疗效。

(5) 其他药物 主要是中药,丸、丹、膏、散、片、汤药等种类繁多。与 ^{131}I 联合治疗时须注意一点,含碘以及影响甲状腺摄取 ^{131}I 的中药不应在用 ^{131}I 前服

用,可在服 ^{131}I 后酌情服用。如果中药内未含上述成分,如甲亢舒等则不受上述限制,与 ^{131}I 联合治疗后能提高治疗率,降低早期甲低率。

综上所述,由于 ^{131}I 治疗甲状腺疾病安全、副作用少、价格低廉且疗效较好,故近年来其使用范围日益扩大是必然趋向。但是, ^{131}I 目前尚不是最理想的药物,应该与其他药物或方法联合应用,互相取长补短以达到提高疗效的目的,故而近年来出现 ^{131}I 综合性治疗的趋向也是容易理解的。

参考文献:

- [1] 谭天秩.放射性核素治疗 [A].中华人民共和国卫生部医政司.核医学诊断与治疗规范 [C].北京:科学出版社,1997.280~289.
- [2] Howard J D, Donald A M, Michael K. Advances in the management of patients with thyroid diseases [J]. Semin Nucl Med, 1995, 25: 205~220.
- [3] 何广仁.临床与医学 [M].北京:原子能出版社,1995.303.
- [4] de Groot LJ, Gorman CA, Pinchera A, et al. Therapeutic controversies radiation and Graves' ophthalmopathy [J]. J Clin Endocr Metab, 1995, 80: 339.
- [5] 田蓉. ^{131}I 治疗甲亢和 Graves' 眼病 [J].国外医学·放射医学核医学分册,1999,23(6): 251~253.
- [6] Beckers C. Radioiodine Therapy, Thyroid International [J]. Brussels, Belgium, 1995.
- [7] John CH. Radioiodine Therapy of hyperthyroidism [A] John CH, William CE, Ronald DN [J]. Nuclear Medicine [C], New York Thieme Medical Publishers, Inc, 1996. 951~973.
- [8] 陈祖培,舒延清.碘致性甲状腺机能亢进 [J].中国地方病杂志,2000,19: 73~75.
- [9] Maurer AH, Charkes D. Radioiodine treatment for nontoxic multinodular goiter [J]. J Nucl Med, 1999, 40: 1313~1316.
- [10] Seiler CA, Glaser C, Wagner H E. Thyroid gland surgery in an endemic region [J]. World J Surg, 1995, 20: 593~596.
- [11] Kay TW, d'Emden MC, Andrews JT, et al. Treatment of nontoxic multinodular goiter with radioactive iodine [J]. Am J Med, 1998, 19~20.
- [12] Huysmans AK, Hermus RM, Edebrock MA, et al. Autoimmune hyperthyroidism occurring late after radio-iodine treatment for volume reduction of large multinodular goiters [J]. Thyroid, 1997, 7: 535~539.
- [13] Milchael AW. Thyroid and thyroid therapy [A]. Milchael AW (eds). Textbook of Nuclear Medicine [M]. USA: Raven lippincott, 1998. 153~187.

Current trend of research on ^{131}I therapy for thyroid diseases

LU Ti-zhang

(Department of Nuclear Medicine, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract At present time, there are two current trends of research on ^{131}I therapy for thyroid diseases. The first is extension of the application on the field of thyroid diseases. Formerly, we use the ^{131}I only on the hyperthyroidism of Graves disease, plummer's disease or toxic nodular goiter as well as thyroid cancer, but now, also for some thyroid diseases with normal thyroid function, such as nontoxic multinodular goiter, simple diffuse goiter even the thyroid cyst. It seems quite rational to use the ^{131}I more widely, because it is really safe, easy and cheaper than others. The second trend is using ^{131}I combined together with other drugs in order to reduce the occurrence of hypothyroidism and enhance the therapeutic effect. Authors call it as combined therapy. Drugs recommended for such therapy are antithyroid drugs, β -adrenergic receptor blocking agents, thyroid hormone, glucocorticoid as well as Chinese herb drugs and so on.

Key words ^{131}I ; thyroid diseases; radionuclide therapy; combined therapy

文章编号: 1001-098X(2000)03-0100-04

放射免疫治疗计划研究

徐志勇

(中国医学科学院 中国协和医科大学 放射医学研究所物理剂量室,天津 300192)

摘要: 放射免疫治疗(RIT)计划是通过收集治疗前病人的特定信息如活度分布等来指导具体治疗,它的目的是使病人的肿瘤灶得到治疗剂量的同时周围的重要器官在耐受量以内。要得到好的RIT疗效,必须知道以下三点:带有放射性核素的载体在病人体内的空间分布和定量;在这种分布下肿瘤灶和重要器官的吸收剂量;用CT或MRI以及CT或MRI与其它放射影像结合起来获得肿瘤和重要器官的体积。本文总结和探讨了目前使用的各种放射免疫治疗计划及这些治疗计划中使用的活度定量方法、体积确定方法和吸收剂量计算方法。

关键词: 放射免疫治疗计划; 图像融合; 剂量点核; Monte Carlo 输运

中图分类号: R144.1 文献标识码: A

1 引言

放射免疫治疗(RIT)是一种革新的、有前途的临床治疗方法,近来随着McAb(单克隆抗体)的发展,在癌症治疗中应用放射性核素标记抗体的方法也得到了发展,但是也存在着一些问题限制了它在临床上的应用,如放射性标记抗体的低摄入、靶/非靶比低和肿瘤内抗体非均匀分布等问题。

为了证明个体病人放射免疫治疗是否合适,首

先推荐用痕量放射性标记的抗体进行初步研究。在痕量分布的基础上,选择一种(特定的)放射性核素标记的抗体,确定真实治疗的施用活度数量,估计肿瘤灶和重要正常器官吸收剂量的分布。这个过程就是放射免疫治疗计划^[1]。

放射免疫治疗计划在预测以个人剂量学为基础的治疗的相对利益上已经成为重要工具。它的目的:(1)在注射治疗前确定靶和重要正常器官的最优化分布的剂量,(2)治疗期间估计吸收剂量的真实传递分布,(3)治疗后评价放射免疫治疗计划的疗效和预测可能的并发症。

2 活度定量

对所感兴趣的肿瘤和正常器官进行活度测量后,才能计算肿瘤和正常器官的吸收剂量,知道了吸收剂量,临床应用放射免疫治疗病人时才能了解肿瘤-

收稿日期: 1999-12-28

作者简介: 徐志勇(1970-),男,浙江奉化人,常州肿瘤医院工程师,现在中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所,硕士研究生,主要从事物理剂量的研究。

审校者: 中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 张良安

中国医学科学院中国协和医科大学放射医学研究所 戴光复