

文章编号: 1001-098X(2001)04-0145-04

## 增强 DTC 病灶摄取 $^{131}\text{I}$ 功能的措施

丁昊, 叶斌, 雷勇

(四川大学华西医学中心附一院核医学科, 成都 610041)

**摘要:** 甲状腺癌是常见的内分泌系统恶性肿瘤, 其中分化型甲状腺癌 (DTC) 约占 80%。目前治疗 DTC 的最佳方案为甲状腺近全切除术 +  $^{131}\text{I}$  治疗 + 甲状腺激素抑制治疗, 这种综合治疗可以有效地降低 DTC 的复发率。DTC 的  $^{131}\text{I}$  治疗包括两个方面, 一是术后残留甲状腺的去除, 二是转移灶的治疗。重组人促甲状腺激素、利尿剂、碳酸锂、维甲酸等四类药物可用于增强 DTC 术后残余甲状腺与转移灶摄取  $^{131}\text{I}$  的功能, 研究表明, 这些措施的应用可以明显提高疗效。

**关键词:** 分化型甲状腺癌; 放射性碘治疗; 摄碘率

**中图分类号:** R817.5      **文献标识码:** A

用  $^{131}\text{I}$  治疗分化型甲状腺癌 (DTC) 时, 为促进病灶摄取  $^{131}\text{I}$  所采取的措施包括: (1) 停药甲状腺激素 4~6 周, 促进 TSH 的分泌, 增强 DTC 病灶 (包括术后残余甲状腺组织及 DTC 转移灶) 摄取  $^{131}\text{I}$ ; (2) 低碘饮食, 降低患者血清碘池, 增加服  $^{131}\text{I}$  后放射性碘与非放射性碘比值。

采取上述措施后, 术后残余甲状腺  $^{131}\text{I}$  一次去除率为 70%~80%; 存在 DTC 转移处的患者, 即使经多次重复治疗, 其转移灶的完全消除率仅为 48%。所以, 采用其他一些增强 DTC 病灶摄取  $^{131}\text{I}$  能力的方法已成为提高疗效的重要手段之一。

### 1 重组人促甲状腺激素 (rhTSH)

DTC 术后病人停用甲状腺激素 4~6 周, 可使病人处于甲低状态以促进 TSH 的分泌, 增强功能性甲状腺组织摄取  $^{131}\text{I}$ 。但是这样一个长期的甲低状态往往使病人难以耐受, 而且 TSH 长期处于高水平有促使癌细胞生长的作用。

有学者提出采用外源性 TSH 来提高 DTC 病灶摄取  $^{131}\text{I}$  的能力。在 20 世纪 50~70 年代, 牛 TSH 开始应用于人体, 但牛 TSH 为异种蛋白, 其免疫原性往往引起人体产生抗牛 TSH 抗体, 使再次使用时

效价下降, 并可引起严重的过敏反应, 限制了其临床应用。随着基因工程技术的发展, rhTSH 可望被广泛应用于临床。

#### 1.1 rhTSH 的用量及用法

使用 rhTSH 时无须停用甲状腺激素, rhTSH 的用量与用法目前尚无统一标准, 常用的剂量有 rhTSH 5~10U 连续 2~3d 肌注或 20~30U 一次肌注后再给予  $^{131}\text{I}$ 。

Durski JM 等<sup>[1]</sup>采用 rhTSH 0.9mg (4.9U/mg) 连续 2d 肌注, 测定血中峰值药物浓度最低为 51mU/L, 最高为 127mU/L, 48h 平均血药浓度为 22mU/L。

Meier CA 等<sup>[2]</sup>分别采用 rhTSH 20U 30U 一次肌注, 连续监测血药浓度, 结果 rhTSH 在注药后 2~8h 即达到峰值, 峰值药物浓度分别为 309±150 510±150mU/L。在注药后 24h, 其血药浓度分别为 173±73 463±148mU/L, 且在注药后 48h 仍能有效地保持在 20mU/L 以上。

上述给药方法均能保证在给予  $^{131}\text{I}$  后 48h, TSH 水平仍保持在 20mU/L 以上, TSH 高于这一水平并不能进一步促进 DTC 病灶摄取  $^{131}\text{I}$ 。

#### 1.2 不良反应

使用 rhTSH 后, 约 9.2% 的病人可出现轻、中度的头痛, 约 6.1% 的病人可出现恶心, 约 3.5% 的病人可出现疲乏不适感, 用量越大出现上述反应的可能性越大。使用 rhTSH 一个月后, 患者体内未检测到抗 rhTSH 抗体, 重复使用 rhTSH 的患者中亦是如此。

#### 1.3 实验研究

Meier CA 等<sup>[2]</sup>对比研究了使用 rhTSH 及停用

收稿日期: 2001-04-16

作者简介: ①丁昊 (1975-), 男, 四川自贡人, 四川大学华西医学中心附一院核医学科硕士研究生, 主要从事分子核医学研究。

②叶斌 (1969-), 女, 四川成都人, 四川大学华西医学中心附一院核医学科, 硕士, 主要从事分子核医学研究。

③雷勇 (1970-), 男, 湖南衡阳人, 四川大学华西医学中心附属一院核医学科硕士研究生, 主要从事分子核医学研究。

审校者: 四川大学华西医学中心附一院核医学科 匡安仁

甲状腺激素两种方法对 DTC 病灶摄<sup>131</sup>I 功能的影响,结果 63% 的病人显像结果一致,3 例病人使用 rhTSH 后显示出更多的病灶(包括两处肺部转移灶,一处颈部转移灶),3 例在停用甲状腺激素后显示出更多的病灶(一处为肺部,两处为颈部转移灶);定量测定 DTC 术后残留甲状腺的摄碘率,68% 的患者使用 rhTSH 后的摄碘率显著低于停用甲状腺激素后的摄碘率;另外,73% 的患者在使用 rhTSH 后血清甲状腺球蛋白(Tg)水平较使用前增加 2 倍以上,但其增加幅度低于停用甲状腺激素后。

Haugen BR 等<sup>[3]</sup>对 195 例 DTC 患者(包括乳头状、滤泡型、混合型及 Hurthle 细胞癌)所做的研究表明,在使用 rhTSH 及停用甲状腺激素的情况下分别进行<sup>131</sup>I 全身显像,89% 的患者显像结果一致,在不一致的患者中,2 例为使用 rhTSH 后显示了更多的病灶,8 例为停用甲状腺激素后显示了更多的病灶;在刺激 Tg 合成方面,使用 rhTSH 后血清 Tg 水平较使用前平均增加 2 倍以上,停用甲状腺激素的血清 Tg 水平又较使用 rhTSH 平均增加 2 倍以上。

上述资料显示,停用甲状腺激素促进 DTC 病灶摄碘功能和促进人甲状腺球蛋白(hTg)合成的作用更强,但必须考虑到下列因素的影响<sup>[4]</sup>:(1)停用甲状腺激素后患者往往处于甲低状态,甲低状态下肾小球滤过率降低,直接导致<sup>131</sup>I 在血中的清除率下降(下降约 1/3),从而导致<sup>131</sup>I 在体内滞留延长(服<sup>131</sup>I 后 48h,甲功正常者体内保留的<sup>131</sup>I 仅为甲低者的 1/2),在校正这一因素后,Haugen BR 等<sup>[3]</sup>发现,使用 rhTSH 与停用甲状腺激素的两组病人在甲状腺床部位的 48h 摄碘率并无显著差异;(2)应用 rhTSH 持续时间较短(一般为 1~3d),可能尚未发挥对 DTC 病灶的最大刺激作用,因此有必要延长 rhTSH 的连续应用时间,进行进一步的研究

## 2 利尿剂

### 2.1 原理

随着血清无机碘浓度的降低,由于放射性碘与非放射性碘的比值增高,DTC 病灶摄取<sup>131</sup>I 亦相应增加。这一方面可通过传统的低碘饮食降低碘的摄入,另一方面可通过使用利尿剂来促进碘的排出。

利尿剂促进 I<sup>-</sup> 的排出从而降低血清碘池的作用与利尿剂能促进 Cl<sup>-</sup> 的排出有关。Cl<sup>-</sup>、I<sup>-</sup> 同属于卤族元素,化学性质相似,二者在肾小球的滤过和在肾小管的重吸收存在高度相关性,故凡是可使 Cl<sup>-</sup>

排出增加的利尿剂,均可起到降低血清碘池的作用。

### 2.2 实验研究

采用汞利尿剂(例如汞撒利),祥利尿剂(例如利尿酸),噻嗪类利尿剂(例如双氢克尿噻)以及渗透性利尿剂(例如甘露醇)进行研究的结果表明,除汞利尿剂外,均明显地增强了 DTC 病灶的摄碘功能

#### 2.2.1 利尿酸

具体用法是患者常规低碘饮食和停用甲状腺激素后,每 9h 口服 50mg 利尿酸,连续 4d。研究结果表明,给予利尿酸后,DTC 转移灶 24h 摄碘率较使用利尿酸前增加 95%~206%,平均增加 134%,有效半衰期在使用利尿酸前后无明显差异。

#### 2.2.2 甘露醇

具体方法是常规停用甲状腺激素和禁碘后于 1h 内静脉滴入 20% 甘露醇溶液 4000ml,在随后 6h 内静脉滴入 10% 甘露醇溶液 4000ml。研究结果表明,DTC 病灶 24h 摄碘率较使用甘露醇前有明显的提高,平均提高 84%。

#### 2.2.3 双氢克尿噻

具体方法是常规停用甲状腺激素和禁碘后给予双氢克尿噻 100mg,一日两次,连用 4~5d。研究结果表明,使用双氢克尿噻后可使 DTC 转移灶辐射吸收剂量较使用前增强 48%~283%,平均增强 146%。

由于甘露醇及利尿酸均为强效利尿剂,易导致水电解质紊乱,在使用过程中需严密监测水和电解质情况,及时调整,并需密切观察肾功能及生命体征,因此难以在门诊病人中开展。而双氢克尿噻为中等强度利尿剂,引起水和电解质紊乱的危险相对较小,且其毒性较低,易于开展,因而可在门诊病人中应用。

### 2.3 存在的问题及解决方法

Maruca J 等<sup>[5]</sup>的研究发现,利尿剂在促进 DTC 病灶摄碘功能的同时,体内的总吸收剂量亦上升了 19%~111%,平均升高 68%。虽然这对 DTC 病灶的吸收剂量的提高作出了部分的贡献(约占转移灶吸收剂量提高百分率的 46%),但使全身受到了更多的不必要的照射。产生这种现象的原因可能与使用利尿剂后血容量的下降有关,因血容量的下降直接影响肾小球的滤过率,而肾小球滤过率的下降导致了<sup>131</sup>I 排出的减少,故<sup>131</sup>I 在体内的滞留引起全身吸收剂量上升。但是,使用甘露醇后在提高 DTC 病灶摄碘功能的同时未见全身吸收剂量的增加,这可能与甘露醇在利尿的同时还有扩张血容量的作用有

关。患者口服<sup>131</sup>I后18~24h, DTC病灶对<sup>131</sup>I的摄取达到最高峰,故解决使用利尿剂后所致全身吸收剂量的增加可采用以下两个方案:(1)在口服<sup>131</sup>I后18~24h,迅速扩张患者的血容量;(2)在口服<sup>131</sup>I后18~24h,再次使用利尿剂,促进体内多余<sup>131</sup>I排出,因<sup>131</sup>I一旦被摄取则迅速转化为有机碘,此时使用利尿剂不会影响DTC病灶摄取<sup>131</sup>I。

### 3 碳酸锂

#### 3.1 原理

碳酸锂是精神科用于治疗躁狂症的一种药物。临床应用中发现,长期服用碳酸锂的患者中,有15%~35%会出现亚临床或临床甲低的表现。进一步的研究发现,锂离子有抑制甲状腺释放甲状腺激素的作用,这一作用可能与锂离子抑制了TSH对甲状腺苷酸环化酶活性的促进作用有关<sup>[6,7]</sup>。

#### 3.2 用法及注意事项

碳酸锂250mg口服,每日3~4次,或按照10mg/(kg·d)给予,连续1~2周。一般认为,碳酸锂阻止甲状腺激素释放的有效血药浓度为0.6~1.2mmol/L,因此需经常监测患者的血药浓度,并根据监测的结果调整碳酸锂的用量<sup>[6]</sup>。由于碳酸锂的有效血药浓度与中毒浓度(一般在1.5mmol/L以上)极为接近,故血锂浓度的监测很有必要。另外,由于99%以上的锂是从肾脏排泄的,同时<sup>131</sup>I治疗之前停用甲状腺激素所致的甲低状态会导致肾小球滤过率的下降,若肾脏功能较差,可因血锂排出的减少而致锂中毒,所以使用碳酸锂前需对肾功能进行监测。

#### 3.3 实验研究

使用碳酸锂后对DTC病灶早期摄碘率的影响尚无一致结论,如Pons F等<sup>[8]</sup>报道,6例DTC患者的13处转移灶使用碳酸锂后,9处转移灶24h摄碘率下降(下降96%~76%),4处上升(上升6.2%~63%);12例DTC患者术后残余甲状腺,7例使用碳酸锂后24h摄碘率有上升(上升19.5%~150%),4例有下降(下降20%~50%),1例无明显变化。但晚期摄碘率均有明显升高,如Koong SS等<sup>[6]</sup>报道,15例DTC患者的33处转移灶在服用碳酸锂后48h摄碘率提高至原来的1.9±0.45倍;7例术后残留甲状腺使用碳酸锂后48h摄碘率提高至原来的3.83±0.79倍。此外,碳酸锂有延长DTC病灶有效半衰期的作用。Pons F等<sup>[8]</sup>报道,DTC转移灶有效半衰期从2.7±0.8d延长至6.6±3.5d,残

留甲状腺有效半衰期从2.9±0.7d延长至3.1±1.0d;Koong SS等<sup>[6]</sup>报道,服用碳酸锂后,转移灶有效半衰期延长至原来的1.26±0.6倍,残留甲状腺的有效半衰期为原来的1.43±0.16倍。

碳酸锂对DTC病灶早期与晚期摄碘功能的影响存在一定的差异,这可能与以下一些因素有关:

(1)测量的时间点不同。前者是服碘后24h而后者是48h,碳酸锂通过抑制甲状腺激素的释放而提高摄碘率的效应在后一时间点可能更明显;(2)显像的剂量不同。Pons F等的研究系通过显像的方法测定病灶摄<sup>131</sup>I率,每个病人都经历了两阶段的显像,采用的<sup>131</sup>I显像剂量为74~185MBq,而Koong SS等采用的显像剂量为55.5MBq,一般认为,显像剂量大于74MBq就有可能导致“击晕”效应,故可能系“击晕”效应影响了DTC病灶的早期摄碘功能。

### 4 维甲酸

#### 4.1 原理

在DTC的发生发展过程中,约30%的患者会出现肿瘤组织的失分化,包括TSH受体的丢失(可导致TSH抑制治疗的失败)和肿瘤组织摄碘能力部分或完全的丧失(可导致<sup>131</sup>I治疗效果不佳)<sup>[10]</sup>。

维甲酸是维生素A的具有生物活性的代谢产物,对多种组织细胞的形态发育、增殖和分化起着重要的作用。维甲酸通过激活特异的核受体进行信号传递而发挥调节作用。其受体包括两类,即RARs和RXRs,每一类又分为若干个亚型,其中RARs主要包括RAR $\alpha$ 与RAR $\beta$ 两种亚型。RAR $\alpha$ 的激活与维甲酸介导的促分化作用有关,RAR $\beta$ 的低表达与多种上皮细胞性肿瘤的发生有关,其具体作用机制尚待进一步研究<sup>[9,10]</sup>。

#### 4.2 用法及不良反应

维甲酸用于诱导DTC组织再分化的剂量为0.9~1.0mg/kg体重,使用时间为1.5~3个月。常见的副作用为皮肤干燥,小部分病人可发生转氨酶升高及高脂血症,但病人往往能较好地耐受,且在停药后恢复正常<sup>[9,10]</sup>。

#### 4.3 评价维甲酸诱导再分化的几项指标

(1)摄碘功能的恢复或加强这是最直接、最有力的证据。(2)5-脱碘酶活性,该酶的作用是将T<sub>4</sub>脱碘转变为T<sub>3</sub>,其活性与甲状腺癌的分级和预后直接相关,5-脱碘酶基因的启动子上存在着维甲酸反应元(RARE),故可作为维甲酸诱导有效的指标。(3)

血清 T<sub>g</sub>, DTC组织经诱导分化后将导致 T<sub>g</sub>合成功能的恢复,从而使得血清 T<sub>g</sub>升高,但这也许是肿瘤发展的结果(如肿瘤的生长及蔓延)。若将维甲酸诱导治疗后<sup>131</sup>I摄碘能力的恢复作为诱导治疗有效指标,则有研究表明,维甲酸诱导有效组的血清 T<sub>g</sub>水平显著高于无效组。(4)碱性磷酸酶活性,可作为维甲酸诱导有效的又一指标<sup>[9,10]</sup>。

#### 4.4 实验研究

多项研究表明,维甲酸能使30%~50%因失分化而丧失摄碘功能的DTC组织恢复摄碘功能,从而得以进行<sup>131</sup>I治疗<sup>[9,10]</sup>。

#### 5 结语

使用rhTSH可使病人在不停用甲状腺激素的情况下,有效地促进DTC病灶摄取<sup>131</sup>I,又避免了患者长时间停药的不适和长期TSH水平增高导致癌组织进一步发展和蔓延的可能;使用利尿剂可以有效地提高病灶的摄<sup>131</sup>I功能;碳酸锂的使用可有效地延长<sup>131</sup>I在DTC病灶的有效半衰期;维甲酸可诱导失分化DTC病灶再分化,恢复其摄碘功能。上述措施单独或合并应用可以有效地增强<sup>131</sup>I在DTC病灶的吸收剂量,有望使DTC患者残余甲状腺的去除和转移灶的治疗进入到一个新的阶段。

#### 参考文献:

- [1] Durski JM, Weigel RJ, McDougall IR, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the management of differentiated thyroid cancer [J]. Nucl Med Commun, 2000, 21(6): 521-528.
- [2] Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients

- with thyroid carcinoma (phase I/II study) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(1): 188-196.
- [3] Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 3877-3885.
- [4] Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma [J]. N Engl J Med, 1997, 337(13): 888-896.
- [5] Maruca J, Santner S, Miller K, et al. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma: concise communication [J]. J Nucl Med, 1984, 25(10): 1089-1093.
- [6] Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, et al. Lithium as a potential adjuvant to <sup>131</sup>I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(3): 912-916.
- [7] Ang ES, Teh HS, Sundram FX, et al. Effect of lithium and oral thyrotrophin-releasing hormone (TRH) on serum thyrotrophin (TSH) and radioiodine uptake in patients with well differentiated thyroid carcinoma [J]. Singapore Med J, 1995, 36(6): 606-608.
- [8] Pons F, Carrio L, Estorch M, et al. Lithium as an adjuvant of Iodine-131 uptake when treating patients with well differentiated thyroid carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 1987, 12(8): 644-647.
- [9] Grunwald F, Menzel C, Bender H, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 1998, 39(11): 1903-1906.
- [10] Simon D, Koehle J, Reiners C, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma [J]. World J Surg, 1998, 22(6): 569-574.

## The augmentation of <sup>131</sup>I uptake of DTC

DING Hao, YIE Bin, LEI Yong

(Department of Nuclear Medicine, The First University Hospital, West China Medical Center, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

**Abstract** Thyroid cancer is one of the most common endocrinal carcinomas, and the differentiated thyroid carcinoma (DTC) is about 80 percent of it. The up-to-date scheme of DTC therapy is surgery+ radioiodine therapy+ thyroxine inhibition; it effectively reduce the risk of recurrence of DTC. Radioiodine therapy of DTC include two aspects, one is the ablation of thyroid remnant and the other is the therapy of metastasis. The methods to increase the radioiodine uptake in lesions of DTC are reviewed in this article. Studys suggest these methods could increase the uptake of radioiodine in lesions of DTC obviously.

**Key words** differentiated thyroid carcinoma; radioiodine therapy; radioiodine uptake