

- 2 张承刚. 放射性¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症的方法学. 见: 张承刚主编. 甲状腺疾病核素治疗学. 第一版, 北京: 原子能出版社, 2003. 188-189.
- 3 王勤奋, 李宝兰, 张承刚. 治疗甲状腺功能亢进症的疗效评价. 见: 张承刚主编. 甲状腺疾病核素治疗学. 第一版, 北京: 原子能出版社, 2003. 325-326.
- 4 段东等. ¹³¹I治疗青少年甲亢的临床观察. 重庆医科大学学报 2002, 27(1): 96-99.
- 5 徐海青, 吴边. ¹³¹I合并小剂量碳酸锂治疗 Graves 病的临床探讨. 国际放射医学核医学杂志, 2006, 30(3): 151-152.

(收稿日期: 2007-04-04)

甲状腺功能亢进症治疗方法的选择

陈丹云 静进

【摘要】甲状腺功能亢进症(甲亢)的治疗方法主要有内科抗甲状腺药物、¹³¹I和手术治疗, 三种治疗方法各有优势以及不足之处, 因此, 长期以来对甲亢患者治疗方法的选择存在争议, 不同国家优先应用的方法也不尽相同。

【关键词】甲状腺功能亢进症; 丙硫氧嘧啶; 甲巯咪唑; 碘放射性同位素; 甲状腺切除术; 对比研究

【中图分类号】R581.05 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007)04-0228-04

Hyperthyroidism: a review of the treatment options

CHEN Dan-yun¹, JING Jin²

(Center of Treatment for Hyperthyroidism, Dongshan Division, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University Guangzhou, 510080, China)

【Abstract】Hyperthyroidism is commonly treated with anti-thyroid medications, radioactive iodine, or surgery. Three kinds of treatments have their own advantages and disadvantages. Therefore, the treatment of hyperthyroidism is still controversial. With regard to the first choice, strategies vary among different countries.

【Key words】Hyperthyroidism; Propylthiouracil; Methimazole; Iodine isotopes; Thyroidectomy; Comparative study

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是由于多种病因导致甲状腺激素分泌过多而引起的疾病, 最常见的病因有毒性弥漫性甲状腺肿(Graves'病)、毒性结节性甲状腺肿和毒性甲状腺腺瘤。我国一组流行病学调查表明, 其总发病率为3%, 女性为4.1%, 男性为1.6%^[1]。甲亢的治疗方法主要有内科抗甲状腺药物、¹³¹I和手术治疗, 这三种方法旨在抑制甲状腺激素的合成和释放, 促使甲状腺功能恢复正常, 但都有潜在的、严重的副作用。长期以来, 对患者治疗方法的选择存在争议, 不同治疗方法对患者长期健康的影响也不同。

1 抗甲状腺药物治疗

抗甲状腺药物即硫脲嘧啶类药, 于1940年起

用于甲亢治疗^[2], 为口服药, 容易被患者接受。其作用机制是通过抑制甲状腺细胞内的过氧化酶系统, 使被摄入甲状腺细胞内的碘化物不能被氧化为活性碘, 以致腺体中的酪氨酸不能被碘化, 使一碘酪氨酸和二碘酪氨酸的合成受阻, 同时也抑制碘化酪氨酸的缩合过程, 从而抑制甲状腺激素的合成。临床常用的此类物主要有丙硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)和甲巯咪唑(methylmercaptoimidazole, MMI), 此类药物不影响碘的吸收, 也不影响已合成的甲状腺激素的释放, 只能等已合成的甲状腺激素消耗后才能起作用, 因此起效慢, 大多于用药后2~3周或者更长时间症状才开始缓解, 1~2个月血中的甲状腺激素水平才逐渐恢复正常。此外, 硫脲嘧啶类药还可以通过免疫抑制作用, 抑制促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)的水平^[3]。

由于抗甲状腺药物治疗的疗程长, 合理规则用药需经初治期、减量期及维持期, 至少需1.5年的

作者单位: 1. 510080 广州, 中山大学附属第一医院东山院区甲亢治疗中心(陈丹云); 2. 510089 广州, 中山大学公共卫生学院(静进)

通讯作者: 陈丹云(E-mail: chendanyun@sohu.com)

治疗,而且需定期随访,缓解率低,复发率较高,经0.5~1.5年的治疗后,20%~40%的患者可获得完全缓解,复发率高达60%~80%^[2]。近10年来,由于饮食中平均碘摄入量增加,不仅使甲亢发病率增高,而且影响抗甲状腺药物的治疗效果,使甲状腺功能控制到正常状态所需的时间延长,长期缓解率降低^[2,3]。西班牙北部一项多中心研究表明,抗甲状腺药物停药后46±33月,1、3、5、10年甲亢的复发率分别是42.9%、59.8%、67.9%、78.9%^[4]。Quadbeck等^[5]认为,抗甲状腺药物治疗甲亢后停药4周促甲状腺激素低于正常值提示可能复发,同时,TRAb高于10 U/L者有较高的复发率。回顾性和前瞻性的研究证据表明,甲状腺明显肿大、严重的生物化学疾病(severe biochemical disease)、血清较高的三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T₃)/甲状腺素(thyroxine, T₄)比值、多次复发和TRAb过高都提示抗甲状腺药物治疗预后较差^[6]。

抗甲状腺药物的副作用较常见,较轻的有皮肤过敏、关节痛、胃肠不适等,约占5%,MMI与PTU出现的频率相似,最严重而常见的副作用是粒细胞重度减少或缺乏,PTU约占0.37%,MMI约占0.35%,多在初次治疗的90 d内发生,在老年患者中严重者可以致死^[7]。用PTU治疗期间,有28%患者的转氨酶升高,少数出现药物性肝炎或肝坏死,可危及生命或需要肝移植。MMI也可引起肝中毒胆汁淤积,年龄大和大剂量用药是危险因素^[8]。近年来不断有报道提示,用PTU治疗的患者中出现抗嗜中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA),并且可以导致自身免疫性血管炎^[9,10]。Guma等^[11]认为,ANCA可归因于抗甲状腺药物或甲亢自身免疫疾病所致,未发现MMI引起ANCA增高,而杀菌/通透性增加蛋白阳性的患者用抗甲状腺药物治疗更容易复发,需要¹³¹I治疗。

临床上选择PTU还是MMI很大程度上是根据处方医生的喜好。尽管PTU还能抑制外周组织T₄向T₃的转化,但是,这一作用在临床上的意义还不是很确定。PTU在北美使用更常见,怀孕和哺乳期妇女应使用PTU,因为PTU通过胎盘和进入乳汁的量较MMI少。但MMI也有其优势,研究表明,相等的剂量时,MMI较PTU更加有效,它能使血清中甲状腺激素迅速降低,从而使症状得到缓

解^[12]。MMI的半衰期长,可以每日一次服药,提高了患者的依从性,而PTU需要一日多次服药,故很多医生和患者宁愿使用MMI^[6]。

2 ¹³¹I治疗

¹³¹I治疗甲亢的原理是口服¹³¹I后绝大部分蓄积在甲状腺内,其发射的β射线可破坏甲状腺滤泡性细胞,使部分细胞水肿、坏死,腺内白细胞浸润,经过无菌性炎症过程,继而使甲状腺细胞萎缩、纤维化而失去功能,甲状腺功能通常在6~18周内恢复正常。¹³¹I治疗甲亢方法简便,除怀孕和哺乳期禁用外,适用范围广,安全有效。自1941年Hertz等首次用放射性碘治疗甲状腺疾病,半个多世纪以来,全世界已有200余万例甲亢患者接受了¹³¹I治疗。

¹³¹I治疗没有引起后代出生缺陷、不育或致癌,患者性腺所暴露的剂量相当于钡灌肠或子宫输卵管造影时患者性腺所受到的X射线剂量^[12]。尽管有报道称¹³¹I治疗后致使甲状腺癌和小肠癌增加,死亡率事件增高,但受影响的仅是少数,且这一危险性是否来源于放射性碘仍不大清楚。

¹³¹I治疗与突眼的发生和恶化相关,有15%的治疗患者受到影响,但同期给予类固醇治疗可以阻止突眼的发生和恶化,其中,受影响的患者中2/3突眼是轻微、暂时的,且不需要干预^[13]。加用类固醇治疗也不会影响¹³¹I治疗甲亢的效果^[14]。

获得正常的甲状腺功能且减少甲状腺功能减退症(简称甲减)的发生是¹³¹I的治疗目标,但事实上很难做到。尝试用低剂量的¹³¹I常常导致治疗失败或持续处于亚临床甲亢状态。相反,采用大剂量¹³¹I治疗,10年后甲减的发生率至少达到50%,因为从治疗后第二年起,由于白细胞浸润和组织的破坏,甲减按每年2%~3%递增^[15]。因此,很多内分泌专家主张用大剂量的¹³¹I以确保长期的甲状腺功能正常。一个固定的单一剂量的给药方法为:较小的甲状腺给185 MBq、中等的甲状腺给370 MBq、较大的甲状腺给555 MBq,这种固定剂量的治疗效果较好^[13]。Giovannella等^[16]认为,单一剂量法非常有效,它避免了复杂而不严密的计算方法,同时甲减不应该被看作是¹³¹I治疗的间接结果(尤其对Graves'病),控制甲亢和预防复发才是临床治疗的主要目标。芬兰一组2043例前瞻性队列研究表明,服用¹³¹I单

一剂量 259 MBq, Graves' 病和毒性多结节性甲状腺肿的累积甲减的发生率在 1、10、25 年分别是 24%、59%、82% 和 4%、15%、32%^[15]。另外需要注意, ¹³¹I 治疗前服用 PTU 可导致疗效降低^[16]。

3 外科手术治疗

甲状腺次全切除术是最古老的甲亢治疗方式, 1909 年 Kocher ET 因该项成就获得诺贝尔医学奖。手术治疗的效果取决于外科医生的技术和经验, 而且费用较高, 常见的并发症有疼痛、局部出血、低血钙、甲减和声带麻痹等, 死亡率成人 0.5%, 儿童为 0.08%^[17]。甲状腺次全切除术的并发症和手术瘢痕对美容的影响是人们选择此项治疗的顾虑, 而年老体弱尤其合并心肺等疾病的患者往往不能承受手术。随着 ¹³¹I 治疗应用的增多, 手术治疗在国内外仅占甲亢治疗病例的 3%~5%^[17]。

Stocker 等^[18]认为甲状腺切除术仅用于下面几种情况: 巨大甲状腺肿的患者、不能耐受抗甲状腺药物治疗和 (或) 拒绝 ¹³¹I 治疗的患者、抗甲状腺药物治疗失败的孕妇患者在怀孕的第 4~6 个月、¹³¹I 治疗后所致突眼恶化的患者、合并“冷结节”的甲亢患者、细针穿刺活检怀疑或确诊甲状腺癌的患者。Franklyn 等^[19]认为, 甲减的发生率与手术的范围有关, 在 25 年内大约为 50%。

4 治疗方法的选择

抗甲状腺药物是我国和欧亚等国家目前治疗甲亢主要采取的方法, 其主要原因是部分学者对 ¹³¹I 治疗甲亢引起甲减的顾虑, 把甲减看作是 ¹³¹I 治疗的一个不安全因素。随着对 ¹³¹I 生物学效应的认识和临床实践经验的积累, 我国 ¹³¹I 治疗甲亢的适应证近年来已有逐渐扩大和松动的倾向, 认为 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合理的^[20]。

1995 年以来, 美国甲状腺学会和临床内分泌医师协会分别发表的甲亢和甲减的治疗指南中均将 ¹³¹I 作为治疗甲亢的首选方法。到目前为止, 北美最流行的治疗甲亢的方法是放射性碘^[3], 普遍的反映是对 ¹³¹I 安全有效的信心以及考虑到外科手术潜在的并发症和抗甲状腺药物治疗较高的复发率。

英国的甲亢治疗指南是可以处方抗甲状腺药物 12~18 个月, ¹³¹I 或手术治疗前也可以用抗甲状腺

药物, 但抗甲状腺药物不能治愈毒性结节性甲状腺肿; ¹³¹I 是甲亢进展期的一线治疗, 除怀孕和哺乳期外适用于任何年龄包括小孩, 主要后遗症是治疗后所引起的甲减, 治疗后 4 个月内应避免怀孕, ¹³¹I 可以致甲亢性突眼恶化但皮质类固醇可以减少这种并发症的危险; 毒性结节性甲状腺肿选择 ¹³¹I; 外科手术特别适用于拒绝 ¹³¹I 或甲状腺明显肿大而引起颈部压迫症状的患者^[21]。英国的一份循证医学证据表明, 抗甲状腺药物应服用 12~18 个月, 即便如此, 随机临床试验结果中复发率超过 50% 以及患者最后高的退出率均提示应考虑其他治疗方法如 ¹³¹I, 故 ¹³¹I 常常被认可为一线的治疗方法^[22]。

葡萄牙学者认为, 抗甲状腺药物仍是轻度甲亢、小甲状腺病灶、儿童青少年和怀孕患者的首选, 手术现在已很少应用, ¹³¹I 使用的增加是因为长时间证明它安全、价廉和有效^[23]。

在德国, 抗甲状腺药物治疗失败或出现副作用或外科手术有风险者常用 ¹³¹I; 甲状腺不大或轻度肿大的患者, ¹³¹I 治疗特别有效; ¹³¹I 优先用于高 TRAb 和吸烟的患者; 儿童很少用 ¹³¹I, 相反, 老年甲亢者使用 ¹³¹I 很宽松, 包括亚临床甲亢和有心脏体征者^[24]。

伊朗学者 Azizi 等^[25]则认为, 长期持续 MMI 治疗甲亢是安全的, 它引起的并发症和费用没有超过 ¹³¹I 治疗。

综上所述, 甲亢的治疗方法超过半个世纪都没有改变, 最佳疗法的选择还有待于进一步的研究和评价。我国有学者提出, 对甲亢治疗方法的选择应该注意三个原则: 首先是正确掌握三种方法的适应证、相对适应证和禁忌证, 其次考虑治疗医院在甲亢治疗方面有什么特长, 最后考虑患者及其家属的意愿^[3]。

参 考 文 献

- 1 白耀, 主编. 甲状腺病学—基础与临床. 北京: 科学技术文献出版社, 2003. 244-636.
- 2 张承刚, 主编. 甲状腺疾病核素治疗学. 北京: 原子能出版社, 2003. 166-349.
- 3 Bolanos F, Gonzalez-Ortiz M, Duron H, et al. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin*, 2002, 54 (4): 307-310.
- 4 Menendez E, Anda E, Barberia JJ, et al. Recurrence and prognostic factors after treatment with antithyroid agents in Graves-Basedow disease. Multicenter study in Northern Spain. *Rev Clin Esp*, 2000,

- 200 (2): 69-73.
- 5 Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, et al. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid*, 2005, 15 (9): 1047-1054.
 - 6 Cooper DS. Hyperthyroidism. *Lancet*, 2003, 362 (9382): 459-468.
 - 7 Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*, 2005, 352 (9): 905-917.
 - 8 Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. *Endocr Pract*, 2002, 8 (3): 222-224.
 - 9 高莹, 赵明辉, 叶华, 等. 19例丙基硫氧嘧啶引起抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎的临床分析. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22 (2): 124-126.
 - 10 Gao Y, Zhao MH, Guo XH, et al. The prevalence and target antigens of antithyroid drugs induced antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in Chinese patients with hyperthyroidism. *Endocr Res*, 2004, 30 (2): 205-213.
 - 11 Guma M, Salinas I, Reverter JL, et al. Frequency of antineutrophil cytoplasmic antibody in Graves' disease patients treated with methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (5): 2141-2146.
 - 12 Streetman DD, Khanderia U. Diagnosis and treatment of Graves disease. *Ann Pharmacother*, 2003, 37 (7-8): 1100-1109.
 - 13 Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*, 2003, 168 (5): 575-585.
 - 14 Giovanella L, De Palma D, Ceriani L, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism using a simplified dosimetric approach. *Clinical results. Radiol Med (Torino)*, 2000, 100 (6): 480-483.
 - 15 Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, et al. Long-term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004, 61 (5): 641-648.
 - 16 Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*, 2004, 14 (7): 525-530.
 - 17 康增寿, 戴维信, 杜永昌. ¹³¹I 治疗儿童 Graves' 甲亢安全、有效. *国外医学·放射医学核医学分册*, 2001, 25 (4): 149-152.
 - 18 Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, et al. Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid*, 2002, 12 (4): 305-311.
 - 19 Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 1994, 330 (24): 1731-1738.
 - 20 邢家骥, 主编. 131 碘治疗甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 265-267.
 - 21 Gittoes NJ, Franklyn JA. Current treatment guidelines. *Drugs*, 1998, 55 (4): 543-553.
 - 22 Abraham P, Avenell A, Park CM, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153 (4): 489-498.
 - 23 Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2004, 48 (1): 159-165.
 - 24 Reiners C. Radioiodine therapy for Graves' disease: problems and new developments. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 2004, 98 (suppl 5): 55-62.
 - 25 Azizi F, Ataie L, Hedayati M, et al. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *Eur J Endocrinol*, 2005, 152 (5): 695-701.

(收稿日期: 2007-03-12)

(上接第 207 页)

- 33-38.
- 7 YeungHWD, GrewalRK, GonenM, et al. Patterns of ¹⁸F-FDG uptake in adipose tissue and muscle: A potential source of false-positives for PET. *J Nucl Med*, 2003, 44(11): 1789-1796.
 - 8 Engel H, Steinert H, Buck A, et al. Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations. *J Nucl Med*, 1996, 37(3): 441-446.
 - 9 Barrington SF, Maisey MN. Skeletal muscle uptake of fluorine-¹⁸F-FDG: effect of oral diazepam. *J Nucl Med*, 1996, 37(7): 1127-1129.
 - 10 Rousseau C, Bourbonloux E, Campion L, et al. Brown fat in breast cancer patients: analysis of serial ¹⁸F-FDG PET/CT scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 785-791.
 - 11 Bar-Shalom R, Gaitini D, Keidar Z, et al. Non-malignant FDG uptake in infradiaphragmatic adipose tissue: a new site of physiological tracer biodistribution characterized by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(8): 1105-1113.
 - 12 Kim S, Krynycky BR, Machac J, et al. Concomitant paravertebral FDG uptake helps differentiate supraclavicular and suprarenal brown fat uptake from malignant uptake when CT coregistration is not available. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(3): 127-130.
 - 13 Minotti AJ, Shah I, Keller K. Positron emission tomography/computed tomography fusion imaging in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med*, 2004, 29(1): 5-11.
 - 14 Lin D, Jacobs M, Percy T, et al. High 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose uptake on positron emission tomography in hibernoma originally thought to be myxoid liposarcoma. *Mol Imaging Biol*, 2005, 7(3): 201-202.
 - 15 Christensen CR, Clark PB, Morton KA. Reversal of hypermetabolic brown adipose tissue in ¹⁸F-FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*, 2006, 31(4): 193-196.
 - 16 Tatsumi M, Engles JM, Ishimori T, et al. Intense ¹⁸F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. *J Nucl Med*, 2004, 45 (7): 1189-1193.
 - 17 Gelfand MJ, O' Hara SM, Curtwright LA, et al. Pre-medication to block [18F]FDG uptake in the brown adipose tissue of pediatric and adolescent patients. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(10): 984-990.
 - 18 Garcia CA, Van Nostrand D, Atkins F, et al. Reduction of brown fat 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose uptake by controlling environmental temperature prior to positron emission tomography scan. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(1): 24-29.
 - 19 Belhocine T, Shastri A, Driedger A, et al. Detection of ^{99m}Tc-sestamibi uptake in brown adipose tissue with SPECT-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(1): 149.

(收稿日期: 2007-02-15)