

## <sup>131</sup>I 治疗 Graves 病 783 例疗效观察及影响因素分析

蔡敏 李险峰 陈海滨 李思进

**【摘要】**目的 观察 <sup>131</sup>I 治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的疗效及分析影响因素。方法 Graves 病患者 783 例,服用 <sup>131</sup>I 前记录患者性别、年龄、病程、甲状腺肿大程度和性质、甲亢程度、服用抗甲状腺药(ATD)情况、甲状腺质量、有无结节、24 h 摄 <sup>131</sup>I 率、<sup>131</sup>I 总剂量、每克甲状腺给予 <sup>131</sup>I 剂量、血清甲状腺激素及甲状腺自身抗体水平,量化各指标值,治疗 3、6、12 及 24 个月后分别观察患者症状和体征的变化情况,按完全缓解(包括甲状腺功能减退症)、部分缓解进行评价。统计分析使用 SAS8.2 软件包,采用 CMH 卡方检验(CMH $\chi^2$ )、Wilcoxon 秩和检验及 Logistic 回归。结果疗效与服用 <sup>131</sup>I 后的时间存在线性关系(CMH $\chi^2=69.21$ ,  $P<0.01$ );服用 <sup>131</sup>I 12 个月后甲状腺质量、急躁、易惊、食欲亢进、心悸等症状和体征均有明显的改善( $P$ 值均 $<0.05$ );Logistic 回归结果显示:年龄、甲状腺 24 h 摄 <sup>131</sup>I 率、甲状腺质量、每克甲状腺组织 <sup>131</sup>I 剂量、结节对疗效的影响有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。结论 服用 <sup>131</sup>I 后随访期内疗效较好,甲状腺质量、急躁、易惊、食欲亢进、心悸等症状和体征明显改善。对于年龄偏大、甲状腺 24 h 摄 <sup>131</sup>I 率高、甲状腺质量大、甲状腺有结节的患者,疗效较差,应适当增加服 <sup>131</sup>I 剂量;反之,应减少。

**【关键词】** Graves 病; 甲状腺功能亢进症; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法

### Multiple factor analysis of the therapeutic effect of <sup>131</sup>I in treating 783 cases of Graves disease

CAI Min<sup>1</sup>, LI Xian-feng<sup>1</sup>, CHEN Hai-bin<sup>2</sup>, LI Si-jin<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, The First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. The Clinical Drug Evaluation Center of the Second Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**【Abstract】** Objective To study the factors influencing therapeutic effect of <sup>131</sup>I in treating 783 cases of Graves disease. **Methods** The values of various indexes were quantized on influencing factors such as age, sex, course of disease, mass of thyroid gland, the absorbed dose of <sup>131</sup>I per gram of thyroid gland, the given dose of <sup>131</sup>I, thyroid 24 h <sup>131</sup>I uptaking percentage, thyroid hormone and thyroid autoantibodies. The assessment of the therapeutic effect was made according to complete remission (including hypothyroidism) and partial remission after <sup>131</sup>I therapy. CMH $\chi^2$ , Wilcoxon signed-rank test and Logistic regression were used to analyze the variable parameters before the treatment. **Results** The therapeutic effect of <sup>131</sup>I is significant in the follow-up period (CMH $\chi^2=69.21$ ,  $P<0.01$ ). The mass of thyroid, rashness, bulimia, etc, were relieved significantly (all the values of  $P<0.05$ ) after <sup>131</sup>I therapy for 12 months. The therapeutic effect was related to such factors as age thyroid mass, the absorbed dose of <sup>131</sup>I per gram of thyroid gland, thyroid 24 h <sup>131</sup>I uptaking percentage, etc (all the values of  $P<0.05$ ). **Conclusion** In those older patients and those whose thyroid 24 h <sup>131</sup>I uptaking percentage is higher, thyroid mass is bigger, thyroid gland is with noduses, the given dose of <sup>131</sup>I should be increased. Conversely decreased.

**【Key words】** Graves disease; Hyperthyroidism; Iodine radioisotope; Brachytherapy

Graves 病 (Graves disease, GD) 又称弥漫性毒性甲状腺肿, 其占甲状腺功能亢进症(甲亢)的 80% 以上。甲亢的常规治疗方法有三种: 服用抗甲状腺

药物 (antithyroid drug, ATD)、切除术治疗及 <sup>131</sup>I 治疗。其中, <sup>131</sup>I 治疗甲亢是核素治疗学最古老、应用最广泛的典范性治疗方法, 由于其疗效好、简便安全、不良反应小、费用低, 越来越多的学者已将其作为治疗成年人 Graves 甲亢的首选方法。本研究总结了山西医科大学第一医院核医学科对 783 例

作者单位: 1. 030001 太原, 山西医科大学第一医院核医学科 (蔡敏, 李险峰, 李思进); 2. 030001 太原, 山西医科大学第二医院药品临床评价中心 (陈海滨)

通讯作者: 蔡敏 (E-mail: c.m1113@163.com)

Graves 病患者行  $^{131}\text{I}$  治疗的疗效及其影响因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

2003 年 1 月至 2005 年 2 月在我科接受  $^{131}\text{I}$  (由北京原子高科有限公司提供) 治疗的 783 例 GD 患者, 其中男性 196 例、女性 587 例, 年龄 19~68 岁, 平均 (40.9±11.8) 岁。以上患者均符合 GD 的诊断标准: 明显的高代谢症状和体征、甲状腺肿大、血清游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronone,  $\text{FT}_3$ )、游离甲状腺素 (free thyroxine,  $\text{FT}_4$ ) 增高, 血清促甲状腺激素 (serum thyroid-stimulating hormone, sTSH) 降低。另外, 促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 增高 (>5U/L) 对 GD 有特异的诊断价值。

### 1.2 观察方法

服用  $^{131}\text{I}$  前记录患者性别、年龄、病程、甲状腺肿大程度和性质、甲亢程度、服用 ATD 情况、停用 ATD 时间、甲状腺质量、有否结节、24 h 摄  $^{131}\text{I}$  率、服用  $^{131}\text{I}$  剂量、与甲亢相关的生化指标 [血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、sTSH、甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺微粒体抗体 (thyroid thyroid microsomal antibody, TMAb)] 水平, 并观察心悸、气短、食欲亢进、急躁、易惊、眼球突出、结节情况、血压及白细胞等症状和体征。

$^{131}\text{I}$  剂量 (MBq 或  $\mu\text{Ci}$ ) = 每克甲状腺  $^{131}\text{I}$  剂量 (MBq 或  $\mu\text{Ci}$ ) × 甲状腺质量 (g) / 甲状腺最高 (或者 24 h) 摄  $^{131}\text{I}$  率 (%)<sup>[1]</sup>

甲状腺质量 (g) = 0.316 × 两叶平均高度 × 面积<sup>[1]</sup>, 并结合甲状腺显像及经验触诊进行质量估算。

在患者停用 ATD 至少 2 周后采取一次口服  $^{131}\text{I}$ 。治疗后 3、6、12、24 个月分别观察患者上述症状和体征的变化情况。

量化各观测指标予以赋值: 女性赋值为 0、男性为 1; 年龄 ≤ 20 岁、21~40 岁、41~60 岁及 > 60 岁者分别赋值为 1、2、3、4; 病程 ≤ 6 个月、7~12 个月、13~24 个月及 > 24 个月者分别赋值为 1、2、3、4; 服用 ATD ≤ 6 个月、7~12 个月、13~24 个月及 > 24 个月者分别赋值为 1、2、3、4; 甲状腺 24 h 摄  $^{131}\text{I}$  率 ≤ 50%、51%~60%、61%~70%、71%~80%、81%~90% 及 > 90% 者分别赋值为 1、2、3、4、5、6;  $\text{FT}_3$  ≤ 3.2 pmol/L、3.3~9.3 pmol/L 及 > 9.3

pmol/L 者分别赋值为 1、2、3;  $\text{FT}_4$  ≤ 8.6 pmol/L、8.7~25.8 pmol/L 及 > 25.8 pmol/L 者分别赋值为 1、2、3; sTSH ≤ 0.3  $\mu\text{IU/ml}$ 、0.4~5.0  $\mu\text{IU/ml}$  及 > 5.0  $\mu\text{IU/ml}$  者分别赋值为 1、2、3; TgAb ≤ 2.1 及 > 2.1 者分别赋值为 1、2; TMAb ≤ 2.1 及 > 2.1 者分别赋值为 1、2; 甲状腺质量 ≤ 30 g、31~60 g、61~90 g、> 90 g 分别赋值为 1、2、3、4; 每克甲状腺组织给予  $^{131}\text{I}$  剂量 (即计划剂量) ≤ 2.22 MBq (≤ 60  $\mu\text{Ci}$ )、2.23~3.70 MBq (60.1~100  $\mu\text{Ci}$ ) 及 > 3.70 MBq (100  $\mu\text{Ci}$ ) 者分别赋值为 1、2、3; 无结节者赋值为 0, 有结节者赋值为 1。

### 1.3 疗效判定标准<sup>[2]</sup>

①完全缓解: 包括甲状腺功能恢复正常 (患者甲亢症状和体征完全消失, 血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  及 sTSH 完全恢复正常)。

②部分缓解: 甲亢症状和体征减轻, 血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  较治疗前有下降, sTSH 较治疗前有升高, 但均未恢复到正常水平。

③甲状腺功能减退症 (甲减): 血清  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$  正常或低于正常, sTSH 高于正常。

### 1.4 统计学处理

数据管理采用 EpiData3.02 软件, 统计采用 SAS8.2 软件包, 统计方法采用 Cochran-Mantel-Haensel 卡方检验 ( $\text{CMH}\chi^2$ )、Wilcoxon 秩和检验及 Logistic 回归。

## 2 结果

### 2.1 疗效评价

Graves 病患者经  $^{131}\text{I}$  治疗后不同时间完全缓解、部分缓解、甲减产生的变化结果见表 1。

表 1 Graves 病患者给予  $^{131}\text{I}$  后随时间变化的疗效 [病例数 (占总病例数的百分比, %)]

疗后观测时间(月)	部分缓解	完全缓解	甲减
3	212 (27.08)	461 (58.88)	110 (14.05)
6	156 (19.92)	484 (61.81)	143 (18.26)
12	93 (11.88)	516 (65.90)	174 (22.22)
24	83 (10.60)	542 (69.22)	158 (20.18)

表 1 的数据经按时间分层卡方检验的线性趋势  $\text{CMH}\chi^2$  分析, 结果  $\text{CMH}\chi^2=69.21$ ,  $P<0.01$ , 提示疗效与服  $^{131}\text{I}$  后的时间存在线性趋势, 随着观测时间的延长, 部分缓解率逐渐降低, 完全缓解率逐渐上升, 甲减发生率逐渐上升; 但甲减病例数在 24 个月时比 12 个月时减少 16 例, 提示有一过性甲减

患者, 24个月时恢复正常。

表2为单项症状和体征疗效评价的秩和检验结果, 提示: 给予<sup>131</sup>I后12个月, 甲状腺质量、急躁、易惊、食欲亢进、心悸等症状和体征均有明显的改善( $P<0.05$ )。其余症状, 如气短、眼球突出、结节情况、血压、白细胞等也均有改善, 但未见统计学差异。

表2 Graves病患者<sup>131</sup>I治疗后12个月单项症状和体征评分变化分析

	治疗前	治疗后	配对秩和统计量	P值
甲状腺质量(g)	78±31	25±13	55242	0.0001
急躁	3.1±0.9	2.3±0.5	6165	0.0168
易惊	2.8±0.9	1.8±0.6	7605	0.0066
食欲亢进	2.7±0.8	1.8±0.7	7322	0.0057
心悸	2.4±0.7	1.7±0.6	5049	0.0441

### 2.2 <sup>131</sup>I治疗Graves病疗效的影响因素分析

给予<sup>131</sup>I后12个月, 为筛选对Graves病患者疗效的影响因素, 经Logistic回归模型拟合变量筛选, 按 $\alpha_{入册}=0.15$ 水平筛选, 结果显示年龄、甲状腺24h摄<sup>131</sup>I率、甲状腺质量、每克甲状腺组织<sup>131</sup>I剂量及结节对疗效的影响有统计学意义(见表3)。

表3 Graves病患者<sup>131</sup>I治疗后12个月疗效影响因素 Logistic回归变量筛选

疗效影响因素	回归系数(b)	标准误(Sb)	Wald $\chi^2$	P值	OR值
年龄	-0.8015	0.4287	4.5906	0.0321	0.617
24h摄 <sup>131</sup> I率	-0.4728	1.2489	6.3031	0.0121	0.835
甲状腺质量	-0.8969	0.4106	6.6015	0.0138	0.586
每克甲状腺组织 <sup>131</sup> I剂量	0.8679	0.4138	4.7908	0.0286	1.983
有否结节	-0.4571	0.7439	4.0440	0.0443	0.572

由表3可见, 年龄、24h摄<sup>131</sup>I率、甲状腺质量、结节与疗效呈负相关, 提示随着年龄、甲状腺24h摄<sup>131</sup>I率、甲状腺质量的增加, 同时伴有甲状腺结节者, 完全缓解(包括甲减)的概率降低; 但每克甲状腺组织<sup>131</sup>I剂量与疗效呈正相关, 即每克甲状腺组织<sup>131</sup>I剂量增加, 完全缓解(包括甲减)的概率升高。相对危险度(OR值)统计结果显示: 年龄每增加20岁, 治愈的概率是原来的61.7%, 表明随着年龄的增加, 治愈率降低; 24h摄<sup>131</sup>I率每增加10%, 治愈的概率是原来的83.5%, 表明随着24h摄<sup>131</sup>I率的提高, 治愈率降低; 甲状腺质量每增加30g, 治愈的概率是原来的58.6%, 表明随着甲状腺质量的增加, 治愈率降低; 每克甲状腺组织<sup>131</sup>I剂量每增加1级, 治愈的概率是原来的1.983

倍, 表明随着每克甲状腺组织<sup>131</sup>I剂量的增加, 治愈率升高; 有结节者治愈的概率是无结节者的57.2%, 表明随着结节的增加, 治愈率降低。

## 3 讨论

### 3.1 疗效分析

本研究结果表明, <sup>131</sup>I治疗能迅速控制并治愈Graves病, 而且随着治疗后时间的延长, 缓解率逐渐上升。给予<sup>131</sup>I后出现的甲减, 属于治疗后疾病转归的一个阶段<sup>[3]</sup>。国内有学者将甲减可能出现的并发症与反复甲亢对身体的危害相比较, 认为后者的危害大一些<sup>[4]</sup>, 而多数临床医师已倾向于采取足够剂量的<sup>131</sup>I, 经一次治疗即使甲状腺功能达到正常状态, 而将甲减的发生率控制在可接受的水平<sup>[1]</sup>。通常在<sup>131</sup>I治疗后6个月时, 患者可能由于电离辐射引起暂时性的甲状腺碘有机化障碍, 导致体内FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>下降, 但由于甲状腺细胞的碘摄取功能正常, 经过一段时间修复, 患者的FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>水平可恢复正常<sup>[5]</sup>。给予<sup>131</sup>I后12个月, 甲状腺质量减少, 急躁、易惊、食欲亢进、心悸等症状和体征的减轻都有统计学意义, 说明经过<sup>131</sup>I治疗, 患者生活质量的提高是显著的。

### 3.2 影响因素分析

本研究中, 甲状腺质量是影响<sup>131</sup>I疗效的最主要因素, 甲状腺质量越大, 缓解(包括甲减)率越低, 分析其原因可能为<sup>[2]</sup>: ①甲状腺越大, 其质量越难准确估计, 估计的质量常偏小, 因此给予的治疗剂量偏小; ②<sup>131</sup>I治疗时甲状腺对 $\beta$ 射线能量的吸收不均匀, 腺体中心部位吸收大于外周, 因此大的甲状腺外周组织受<sup>131</sup>I照射少, 治疗后保留的甲状腺组织多于体积小甲状腺组织保留量。因此, 准确测定甲状腺质量对提高疗效有重要意义。

低年龄患者<sup>131</sup>I治疗后效果较好, 可能系低龄患者对于射线的敏感性更高, 另外由于其基础代谢率较高, 甲状腺组织摄取<sup>131</sup>I的能力较强, 因此同等剂量的核素对儿童产生的辐射生物学效应大于成年人。对于年龄偏小的患者, 应当适当减少<sup>131</sup>I的剂量, 以减少甲减的发生。

庞华等<sup>[6]</sup>分析随着甲状腺24h摄<sup>131</sup>I率增高而治愈(包括甲减)率降低的原因为: 确定<sup>131</sup>I剂量时, 甲状腺24h摄<sup>131</sup>I率采用示踪剂量测定, 其值通常较治疗剂量者高<sup>[7]</sup>, 故可能导致<sup>131</sup>I剂量不足;

且 24 h 摄  $^{131}\text{I}$  率越大者受  $^{131}\text{I}$  剂量不足的影响越大。

本研究发现, 甲状腺结节影响  $^{131}\text{I}$  疗效, 其原因可能为: 结节内部血液循环较差, 且摄  $^{131}\text{I}$  能力低, 致使结节中  $^{131}\text{I}$  浓度低于应有水平。临床数据提示: 甲状腺有结节的患者, 应加大  $^{131}\text{I}$  剂量。

本研究结果认为,  $\text{FT}_3$ 、 $\text{FT}_4$ 、 $\text{sTSH}$ 、 $\text{TgAb}$  及  $\text{TMAb}$  水平对疗效的影响无统计学意义, 与国外文献报道一致<sup>[7]</sup>。有研究表明, 给予  $^{131}\text{I}$  前服用 ATD 会影响  $^{131}\text{I}$  摄取率和有效半衰期, 降低  $^{131}\text{I}$  疗效, 因此在  $^{131}\text{I}$  治疗前应至少停用 ATD 一周<sup>[26]</sup>。我科在  $^{131}\text{I}$  治疗前均要求患者停用 ATD 及禁碘至少 2 周, 因此, 给予  $^{131}\text{I}$  前服用 ATD 的疗程并无统计学意义。

多数研究报道,  $^{131}\text{I}$  有效半衰期延长, 患者治愈(包括甲减)的概率升高<sup>[2,6,8]</sup>, 但由于来我科  $^{131}\text{I}$  治疗者均为门诊患者, 等待治疗时间短, 无法记录有效半衰期, 因此无法给出具体统计值。

#### 4 结论

为提高  $^{131}\text{I}$  的疗效, 应采取个性化剂量方案, 对于年龄偏大、甲状腺 24 h 摄  $^{131}\text{I}$  率高、甲状腺质

量大和有结节的患者, 可适当增加  $^{131}\text{I}$  剂量或在疗效不佳的基础上行二次治疗。反之, 应减少  $^{131}\text{I}$  剂量, 以减少甲减的发生率。

#### 参 考 文 献

- [1] 张永学. 核医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 355, 189, 393.
  - [2] 武海明, 谭天秩, 匡安仁, 等.  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 甲亢疗效影响因素的研究[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23(5): 291-293.
  - [3] 郭一玲, 冯程, 汤学民, 等. 影响  $^{131}\text{I}$  治疗甲状腺功能亢进效果及剂量因素分析[J]. 中国地方病学杂志, 2004, 23(3): 248-250.
  - [4] 唐武儒, 刁丽娜, 韦南仕, 等.  $^{131}\text{I}$  治疗 225 例甲亢患者的疗效分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2006, 13(1): 57-58.
  - [5] 方毅, 刘剑锋, 张友仁, 等.  $^{131}\text{I}$  治疗甲亢后 61 例早发甲状腺功能减低分析[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(2): 168-169.
  - [6] 庞华, 谭本旭, 罗加.  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 病疗效影响因素分析[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23(6): 337-338.
  - [7] Véliz J, Plineda G, Arancibia P, et al. Treatment of diffuse hyperthyroid goiter with radioiodine: influence of propylthiouracil pretreatment[J]. Rev Med Chil, 2000, 128(8): 609-612.
  - [8] 耿建, 陈勇, 计学理, 等.  $^{131}\text{I}$  治疗 Graves 病 320 例疗效影响因素分析[J]. 山西职工医学院学报, 2005, 15(1): 16-18.
- (收稿日期: 2007-11-27)
- 
- (上接第 71 页)
- [4] Nguyen TM, Subramanian IV, Kelekar A, et al. Kringle 5 of human plasminogen, an angiogenesis inhibitor, induces both autophagy and apoptotic death in endothelial cells[J]. Blood, 2007, 109(11): 4793-4802.
  - [5] Wang H, Schultz R, Hong Y, et al. Cell surface-dependent generation of angiostatin4.5[J]. Cancer Res, 2004, 64(1): 162-168.
  - [6] Griffioen AW, Molema G. Angiogenesis: potentials for pharmacologic intervention in the treatment of cancer, cardiovascular diseases, and chronic inflammation[J]. Pharmacol Rev, 2000, 52(2): 237-268.
  - [7] Wang H, Doll JA, Jiang K, et al. Differential binding of plasminogen, plasmin, and angiostatin4.5 to cell surface beta-actin: implications for cancer-mediated angiogenesis[J]. Cancer Res, 2006, 66(14): 7211-7215.
  - [8] Gonzalez-Gronow M, Kalfa T, Johnson CE, et al. The voltage-dependent anion channel is a receptor for plasminogen kringle 5 on human endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2003, 278(29): 27312-27318.
  - [9] Gao G, Li Y, Gee S, et al. Down-regulation of vascular endothelial growth factor and up-regulation of pigment epithelium-derived factor: a possible mechanism for the anti-angiogenic activity of plasminogen kringle5[J]. J Biol Chem, 2002, 277(11): 9492-9497.
  - [10] Tarui T, Miles LA, Takada Y. Specific interaction of angiostatin with integrin alpha(v)beta(3) in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2001, 276(43): 39562-39568.
  - [11] Davidson DJ, Haskell C, Majest S, et al. Kringle 5 of human plasminogen induces apoptosis of endothelial and tumor cells through surface-expressed glucose-regulated protein 78[J]. Cancer Res, 2005, 65(11): 4663-4672.
  - [12] Yang X, Cheng R, Li C, et al. Kringle 5 of human plasminogen suppresses hepatocellular carcinoma growth both in grafted and xenografted mice by anti-angiogenic activity[J]. Cancer Biol Ther, 2006, 5(4): 399-405.
  - [13] Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(6): 1957-1971.
  - [14] 李彪, 赵龙, 张一帆, 等. 重组人纤溶酶原 Kringle5 的标记及其肿瘤显像[J]. 上海第二医科大学学报, 2005, 25(12): 1218-1220.
  - [15] 尹桂芝, 李彪, 张大东, 等. 重组人纤溶酶原 Kringle 5 的  $^{125}\text{I}$  标记及其体内代谢[J]. 黑龙江医药科学, 2007, 30(1): 51-53.
- (收稿日期: 2007-09-16)