

# 甲状腺功能亢进症治疗方法的比较和选择

汤建林 李玉莹 高柳艳 唐秀萍 胡红永

**【摘要】** 甲状腺功能亢进症(甲亢)是内分泌疾病中的常见多发病,抗甲状腺药物、外科手术和放射性碘治疗均为目前公认的治疗甲亢的有效方法。通过多年的临床实践和大量的分析研究,对上述三种治疗方法各自特点的认识进一步加深,在选择甲亢治疗方法的倾向方面也有了新的变化。众多学者在对三种治疗方法进行比较和评价后认为,在没有更好的生理学治疗方法产生之前,放射性碘治疗将保持其独特的地位,有成为甲亢首选疗法的趋势。

**【关键词】** 甲状腺功能亢进症; 抗甲状腺药; 外科手术; 碘放射性同位素; 近距离放射疗法

## The methods and options of the treatment for hyperthyroidism

TANG Jian-lin, LI Yu-ying, GAO Liu-yan, TANG Xiu-ping, HU Hong-yong,

(Department of Nuclear Medicine, Indirected Affiliated Hospital of the Dali College, The People's Hospital of the Dali Autonomous Prefecture, Yunnan Dali 671000, China)

**【Abstract】** Hyperthyroidism is a frequently-occurring endocrine disease. Antithyroid drugs, surgery and radioactive iodine therapy are currently accepted and effective methods of treatment for hyperthyroidism. Years of clinical practices and a lot of researches on each of the three treatment methods to further deepen the understanding of the characteristics, the choice of treatment for hyperthyroidism tend to have a new change. After comparing and evaluating the three treatments for hyperthyroidism, most scholars believe that radioactive iodine therapy to treat hyperthyroidism will maintain its unique position before the physiological treatment for hyperthyroidism is uncertainly discovered in the future.

**【Key words】** Hyperthyroidism; Graves disease; Antithyroid agents; Surgical procedures, operative; Iodine radioisotopes; Brachytherapy

甲状腺功能亢进症(甲亢)是内分泌疾病中的常见多发病,国外统计其患病率女性为1.0%~2.7%,男性为0.1%~0.2%<sup>[1]</sup>。国内高妍<sup>[2]</sup>报告,甲亢在女性人群中的患病率约为2%,年发生率高达0.2%~0.3%,其中Graves病约占所有甲亢患者的85%<sup>[3]</sup>。抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)、外科手术和放射性碘治疗仍为目前公认的治疗甲亢的三种有效方法。随着新的循证医学证据的不断出现,对三种治疗方法各自特点的认识进一步加深,在选择上述甲亢治疗方法的倾向方面有了新的变化。

## 1 ATD 治疗

ATD 治疗始于20世纪40年代初。现常用药物为甲巯咪唑(methylmercaptoimidazole, MMI)和硫脲

类衍生物丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)等。

### 1.1 作用机制

(1) 通过抑制甲状腺内过氧化物酶的活性而抑制甲状腺细胞内酪氨酸碘化及碘化酪氨酸的耦联,抑制三碘甲腺原氨酸、甲状腺素的合成。

(2) 抑制淋巴细胞产生自身抗体,使血液中的甲状腺自身抗体水平下降,提高长期缓解率。

(3) 大剂量的PTU还具有抑制外周血中甲状腺素向三碘甲腺原氨酸转化的作用。

### 1.2 适应证

主要应用于甲状腺肿大程度小(<30g)、病情较轻、甲状腺刺激性抗体滴度较低、孕妇及儿童患者,还用于<sup>131</sup>I治疗及手术前准备。ATD治疗在欧亚地区常作为甲亢的首选疗法。

### 1.3 剂量和疗程

国内多采用减量法,MMI初始用量为30~45mg/d(相当于PTU 300~450mg/d),临床症状缓解后开始减量,直至维持量用药。总疗程应在12~18

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.012

作者单位: 671000 云南大理,大理白族自治州人民医院核医学科

通信作者: 汤建林(E-mail: tj1128@163.com)

月, 短于12个月复发率增加, 长于18月亦不能显著增加缓解率。

#### 1.4 ATD 治疗甲亢的主要缺点

(1) 疗程长, 缓解率低, 复发率高(60%~80%)。

随着饮食中平均碘摄入量增加, 甲亢发病率增加, ATD 疗效降低, 缓解率下降<sup>[4]</sup>。

(2) ATD 的不良反应: 发生率为20%~30%。

MMI 的不良反应是剂量依赖性的, PTU 的不良反应则是非剂量依赖性的, 两药的交叉反应发生率为50%<sup>[5]</sup>。常见的不良反应是: ①粒细胞减少或缺乏是 ATD 的严重并发症, MMI 和 PTU 的并发症发生概率相等(0.3%左右), 且有交叉反应, 其中一种药物引起本症, 不能换用另一种药物, 其多在初次治疗的最初2~3月或再次治疗的1~2月内发生, 也可发生在服药的任何时候<sup>[6]</sup>; ②肝损伤, ATD 治疗期间可发生转氨酶升高, 少数出现药物性肝炎甚至肝坏死, 表现为变态反应性肝炎, 病死率为25%~30%<sup>[5]</sup>; ③多血管炎。应用 PTU 后其发生概率高于 MMI, 表现为多脏器损伤; ④ATD 关节炎综合征, 即严重的一过性游走性多关节炎。出现上述反应须立即停药, 并用糖皮质激素等积极治疗, 否则可危及生命<sup>[5,7]</sup>。

## 2 外科手术治疗

甲状腺次全切除术是最古老的甲亢治疗形式, 1909年 Kocher ET 因此项成就获得诺贝尔医学奖。

### 2.1 疗效及术式

通常, 此疗法的治愈率达95%, 复发率为0.6%~9.8%, 病死率为0<sup>[6]</sup>。现主张一侧行甲状腺全切, 另一侧次全切, 保留4~6g甲状腺组织, 或双侧甲状腺次全切, 每侧保留2~3g甲状腺组织<sup>[8]</sup>。也有主张用甲状腺全切术, 可使复发率降到3%以下, 但甲状腺功能减退(甲减)的发生率近100%<sup>[9]</sup>。

### 2.2 适应证和禁忌证

适应证: 中、重度甲亢长期药物治疗无效者, 甲状腺显著肿大和结节性甲状腺肿者, 妊娠中期药物治疗失败者, 对 ATD 不能耐受和拒绝<sup>131</sup>I 治疗者。

禁忌证: 严重突眼者, 妊娠早期和晚期及全身状态差而不能耐受手术者。

### 2.3 主要缺点

甲状腺次全切除术的常见合并症有: 疼痛、局

部出血、低钙血症、甲减和声带麻痹等。

永久性甲减: 发生率为4%~30%, 发生甲减的原因除手术损伤外, 甲亢病本身的自身免疫损伤也是致甲减的因素<sup>[6]</sup>。

甲状旁腺功能减退症: 分一过性和永久性, 前者一般于术后1~7d恢复, 后者(发生率为0~3.6%)需终生治疗。

喉返神经损伤: 发生率为0~3.4%。双侧损伤者后果严重。

除手术禁忌证外, 手术治疗的合并症及手术瘢痕对美容的影响是人们选择此项治疗的顾虑。因此, 随着<sup>131</sup>I 治疗应用的日益增多, 手术治疗明显减少, 在国内外仅占甲亢病例治疗数的3%~5%<sup>[10]</sup>。

## 3 <sup>131</sup>I 治疗

<sup>131</sup>I 治疗甲亢的方法简便, 适用范围广, 安全有效, 治愈率高达90%以上, 复发率低, 仅为1%~2%, 除甲减外无其他远期不良后果。

### 3.1 病理生理学基础及治疗原理

<sup>131</sup>I 进入人体后, 主要蓄积在甲状腺(甲亢时甲状腺摄<sup>131</sup>I率更高), 有效半衰期3~5d, 其余多在48h内由肾脏排出。被甲状腺摄取的<sup>131</sup>I 衰变时释放出的 $\beta$ 射线射程较短, 为2~3mm, 平均1mm(基本上被甲状腺组织吸收, 对甲状腺周围组织和器官影响较小), 通过“交叉火力”效应, 使甲状腺中心部位接受的辐射剂量大于腺体边缘部分, 给予适当剂量的<sup>131</sup>I, 则可利用辐射“切除”部分甲状腺组织, 达到治疗目的, 而其他组织器官受到的辐射剂量极小<sup>[6]</sup>。

### 3.2 适应证和禁忌证

适应证: 成年人 Graves 甲亢伴甲状腺肿大 II 度以上; ATD 治疗失败或过敏; 甲亢手术后复发; 甲亢性心脏病或甲亢伴其他病因的心脏病; 甲亢合并白细胞和(或)血小板减少或全血细胞减少; 老年甲亢; 甲亢合并糖尿病; 毒性多结节性甲状腺肿; 自主功能性甲状腺结节合并甲亢。

相对适应证: 青少年和儿童甲亢, 用 ATD 治疗失败、拒绝手术或有手术禁忌证; 甲亢合并肝、肾等脏器功能损害; 浸润性突眼。

禁忌证: 妊娠期及哺乳期妇女。

### 3.3 <sup>131</sup>I 治疗甲亢的安全性问题

基于以下新的循证医学证据, 现认为<sup>131</sup>I 治疗

甲亢方法简便、适用范围广、安全有效、治愈率高、复发率低、性价比最高,除甲减外无其他远期不良后果,除绝对禁忌证(妊娠期及哺乳期妇女)外, $^{131}\text{I}$ 治疗对几乎所有类型的甲亢都是安全和合适的。

### 3.3.1 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢没有使甲状腺癌和白血病等癌症发生率增高

在美国辐射卫生研究中心的支持下,由美国25个医院和英国1个医院组成的甲亢治疗随访研究协作组(Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group, CTTFSG)于1968年、1974年和1998年报告了3次随访结果,通过对1946~1964年用 $^{131}\text{I}$ 治疗的2.3万多例成年人甲亢患者的长期随访调查,证明在这些患者中包括甲状腺癌和白血病等癌症发病率和病死率均未增高,提供了 $^{131}\text{I}$ 治疗的长期安全性的根据<sup>[9]</sup>。国内用 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢已超过20万例,至2002年,仅报告2例甲状腺癌和5例白血病,分别低于普通人群的发病率3.9/10万及2.98/10万~3.90/10万<sup>[10]</sup>。

### 3.3.2 遗传损害及基因异常的发生率与普通人群无异

研究表明,人体自发突变率约为 $0.5 \times 10^{-6}$ (基因·世代),对人类因辐射致两倍突变率的剂量为0.2~2.0 Sv (20~200 rem),而 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢时,患者生殖器官所受到的剂量仅为上述剂量的1%~10%,因此不会增加基因及染色体变异的危险性<sup>[11]</sup>。现已证明, $^{131}\text{I}$ 治疗育龄妇女或青少年和儿童甲亢,没有降低患者的生育能力,也未增加遗传损害发生率<sup>[12]</sup>。

### 3.3.3 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢不会引起其他脏器的辐射损伤

从 $^{131}\text{I}$ 的生物学特性和辐射剂量学分析, $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢是安全的。美国医疗性内照射剂量评估第五号报告、国际辐射防护委员会和美国能源部橡树岭科学和教育研究所的报告对正常成年人(甲状腺 $^{131}\text{I}$ 摄取率为25%)给予 $^{131}\text{I}$  370 MBq后,全身受到的辐射剂量仅为7.10 cGy、骨髓为2.60~3.10 cGy、肝脏为1.30~4.80 cGy,男、女性腺受到的辐射剂量为0.88~1.8 cGy,均 $< 3$  cGy;而对甲亢患者上述相应组织器官的吸收剂量更低,故远不足以引起其他脏器辐射损伤<sup>[13-15]</sup>。

### 3.3.4 关于 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢后的甲减

$^{131}\text{I}$ 治疗甲亢后的甲减分为早发甲减和晚发甲减。早发甲减的发生率各家报道差异较大(5%~

40%),其发生率与 $^{131}\text{I}$ 的使用剂量密切相关。晚发甲减的发生率国外报道较高,10年后可达40%~70%<sup>[13]</sup>,国内则相对较低(国内外 $^{131}\text{I}$ 的使用剂量差别较大)。晚发甲减的发生原因,目前多学者认为与自身免疫及疾病自然转归及环境因素造成摄碘过多等有关<sup>[16]</sup>。

核医学和内分泌学专家一致认为,甲减是 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢难以避免的结果,同时认为 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢后的甲减不是一种严重的消极后果。这是数十年来 $^{131}\text{I}$ 治疗经验及对甲减的深入认识相结合的结果。因为甲减并非 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢所特有,不管用何种方法治疗,最终将以每年3%的比例发生<sup>[17]</sup>,而且自发性甲减可能是甲亢自然病史的一部分,并提出自毁性(burded-out)是Graves病的最终结果。况且,测定促甲状腺激素可灵敏、准确、特异地诊断甲减,应用左旋甲状腺素替代治疗易于纠正,可避免长期使用ATD所致的不良反应。因此,甲减不应影响 $^{131}\text{I}$ 作为甲亢治疗的首选方法,相反国外一些学者主张用一次大剂量去除甲状腺,随后再替代治疗,以达到高治愈率并减少甲状腺癌的危险<sup>[18]</sup>。

### 3.3.5 关于Graves眼病

轻度Graves眼病病程呈自限性,治疗以局部治疗和控制甲亢为主。中、重度Graves眼病需在上述治疗的基础上强化治疗,包括糖皮质激素治疗、眼眶放射治疗、眼眶减压手术等。其中,对甲亢做根治性治疗( $^{131}\text{I}$ 或者手术治疗)还是应用ATD控制,目前尚无定论。无论使用何种治疗方法控制甲亢,使甲状腺功能维持正常对Graves眼病都是有益的<sup>[19]</sup>。

### 3.3.6 关于 $^{131}\text{I}$ 治疗青少年甲亢

国内外的专家对此已经做了数十年的临床研究,证明其安全有效。美国《临床内分泌学与代谢杂志》于2004年发表了Read等的研究,再次证明 $^{131}\text{I}$ 治疗儿童和青少年甲亢是安全有效的,并为此配发了编者述评,认为无确切根据地顾虑 $^{131}\text{I}$ 治疗儿童甲亢是不必要的<sup>[20]</sup>。目前,美国对20岁以下的甲亢患者用 $^{131}\text{I}$ 治疗已较普遍,英国对10岁以下的甲亢患者也用 $^{131}\text{I}$ 治疗。考虑到遗传效应的长期性、文化背景及我国的人口政策等因素,对 $^{131}\text{I}$ 治疗甲亢时的年龄进行适当限制是合适的,但这并不排除对符合治疗条件的青少年甚至儿童选用 $^{131}\text{I}$ 治疗<sup>[16]</sup>。

### 3.4 医疗成本分析

据陈文贤等<sup>[21]</sup>分析,如用<sup>131</sup>I治疗全国现有的1400万例甲亢患者,与ATD治疗相比,可以节约经费274.2亿元。故<sup>131</sup>I治疗比用ATD和手术治疗具有明显的优势。

鉴于以上优势,自1995年以来,美国甲状腺学会和美国临床内分泌医师协会分别发表的甲亢和甲减治疗指南中均将<sup>131</sup>I作为治疗甲亢的首选方法<sup>[22-23]</sup>。在北美,<sup>131</sup>I已成为近70%甲亢患者的首选疗法,另有10%~15%的病例在ATD或手术治疗失败后应用<sup>[24]</sup>。

## 4 结语

综上所述,ATD、<sup>131</sup>I和手术均为目前公认的治疗甲亢的有效方法,三者的适应证也有许多交叉,各有优缺点,但均不能确保患者甲状腺功能永久恢复正常。国内外众多学者在对三种治疗方法进行比较和评价后认为,在没有更好的生理学治疗方法产生之前,放射性碘治疗将保持其独特的地位,有成为甲亢首选疗法的趋势。当面对一位甲亢患者时,不论是核医学、内分泌或外科医师,应客观地介绍各种治疗方法的优缺点,根据患者的诊断和病情特点及时推荐最佳治疗方案,实事求是地说明可能出现的并发症,让患者有充分的思想准备,尊重患者的选择。

## 参 考 文 献

- [1] 邢家骊. 131碘治疗甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 152.
- [2] 高妍. 应用基础研究指导临床实践, 提高 Graves 病的长期缓解率. 中华内分泌代谢杂志, 1995, 11(3): 131-132.
- [3] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [4] 高妍. Graves 病诊治中的几个问题. 中华内分泌代谢杂志, 2001, 17(4): 193-194.
- [5] 田硕涵, 周颖. 抗甲状腺药的进展与应用评价. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(6): 410-411.
- [6] 杨春明. 甲状腺功能亢进的外科治疗. 中国普通外科杂志, 2007, 16(1): 4-6.
- [7] Rudberg C, Johansson H, Akerström G, et al. Graves' disease in children and adolescents. Late results of surgical treatment. Eur J Endocrinol, 1996, 134(6): 710-715.
- [8] 匡安仁. 内分泌疾病的治疗 // 张永学. 核医学. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 353-358.
- [9] Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. JAMA, 1998, 280(4): 347-355.
- [10] 邢家骊. 131碘治疗甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 145-151.
- [11] 卢佩章. 甲状腺功能亢进症 // 马奇晓, 刘秀杰. 实用临床医学. 2版. 北京: 原子能出版社, 2002, 471-482.
- [12] 邢家骊. <sup>131</sup>I治疗甲状腺功能亢进症对性腺的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(6): 481-483.
- [13] [No authors listed]. Summary of current radiation dose estimates to humans from <sup>125</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>129</sup>I, <sup>131</sup>I, and <sup>132</sup>I as sodium iodide. J Nucl Med, 1975, 16(9): 857-860.
- [14] ICRP-53. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Ann ICRP, 1987, 18(1-4): 1-29.
- [15] Stabin MG, Stubbs JB, Toohey RE. Radiation dose estimates for radiopharmaceuticals. ORISE Document, April 30, 1996, available at [www.orise.orau.gov/reacts](http://www.orise.orau.gov/reacts)
- [16] 邢家骊. 131碘治疗甲状腺疾病. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 50-52.
- [17] Berg GE, Michanek AM, Holmberg EC, et al. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: significance of effective half-life measurements. J Nucl Med, 1996, 37(2): 228-232.
- [18] Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(11): 3767-3776.
- [19] 陈敏, 周翔天, 盛文, 等. 甲状腺相关性眼病研究治疗新进展. 国际眼科杂志, 2006, 6(4): 875-878.
- [20] Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4229-4233.
- [21] 陈文贤, 颜兵, 董延武, 等. 抗甲状腺药物和<sup>131</sup>I治疗甲亢的医疗成本分析. 中国卫生事业管理, 1999, 15(6): 302-305.
- [22] Singer PA, Cooper DS, Levy EC, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. JAMA, 1995, 273(10): 808-812.
- [23] Arbelle JE, Porath A. Practice guidelines for the detection and management of thyroid dysfunction, A comparative review of the recommendations. Clin Endocrinol, 1999, 51(1): 11-18.
- [24] Wartofsky L. Radioiodine therapy for Graves disease: case selection and restrictions recommended to patients in North America. Thyroid, 1997, 7(2): 213-216.

(收稿日期: 2008-12-17)