

¹³¹I治疗Graves病对甲状腺相关眼病转归的相关因素分析

段炼 陆克义 陈霞 李险峰 孙斌 赵德善 刘建中 李思进

【摘要】目的 分析Graves病¹³¹I治疗后甲状腺相关眼病(TAO)转归的相关影响因素。方法 对562例¹³¹I治疗的Graves病患者进行随访研究,其中,¹³¹I治疗前伴TAO的患者243例,未伴TAO的患者319例。随访观察TAO的好转、无变化及进展三级转归情况,进行有序多分类Logistic回归分析。结果 随访的未伴TAO的患者中,出现10例新发TAO(3.13%);伴TAO的243例中,好转134例(55.14%),无变化99例(40.74%),进展10例(4.12%)。伴TAO与不伴TAO的Graves病进展率差异无统计学意义($\chi^2=0.576$, $P>0.05$),单纯性突眼组与浸润性突眼组间患者的进展率差异有统计学意义($\chi^2=11.893$, $P<0.05$),其好转率差异亦有统计学意义($\chi^2=10.621$, $P<0.05$)。¹³¹I治疗后,TAO的转归及各相关因素经有序多分类Logistic回归分析显示,¹³¹I治疗前,吸烟史、促甲状腺素水平、TAO的分类、治疗后甲状腺功能异常是¹³¹I治疗后TAO转归的危险因素,¹³¹I治疗后,合用强的松是TAO转归的保护因素。结论 ¹³¹I治疗对Graves病伴或不伴TAO患者的进展无明显影响,且早期控制危险因素,合理应用强的松有利于TAO的转归。

【关键词】格雷夫斯病;碘放射性同位素;Graves眼病;因素分析;统计学

Related factors of thyroid-associated ophthalmopathy in patients with Graves' disease after ¹³¹I treatment DUAN Lian*, LU Ke-yi, CHEN Xia, LI Xian-feng, SUN Bin, ZHAO De-shan, LIU Jian-zhong, LI Si-jin. *Department of Nuclear Medicine, Department of Nuclear Medicine, Heping Hospital of Changzhi Medical College, Shanxi Changzhi 046000, China

Corresponding author: LI Xian-feng, Email: lixianfeng-lxf@263.net

【Abstract】Objective To analysis the related factors of thyroid-associated ophthalmopathy(TAO) in patients with Graves' disease after ¹³¹I treatment. **Methods** Five hundred and sixty two patients with Graves' disease were followed up after ¹³¹I treatment, included 243 cases with TAO and 319 cases without TAO. Logistic multivariate regression analysis was used to analyse the data of the improvement of the TAO, stability and progression. **Results** Of the patients without TAO, 10 new cases of TAO were diagnosed (3.13%). Of the patients with TAO, 134 (55.14%) had experienced improvement, 99 (40.74%) cases with stable disease and 10 (4.12%) cases with progressed disease. The progression rate were no difference between the part of patients with and without TAO ($\chi^2=0.576$, $P>0.05$), and were difference between simple and invasive prominent eyes groups ($\chi^2=11.893$, $P<0.05$). The rate of improvement between simple and invasive prominent eyes groups also had statistical significance ($\chi^2=10.621$, $P<0.05$). By Logistic analysis, the history of smoking, low levels of TSH, severity of TAO, and dysfunction of thyroid were risk factors of deterioration of TAO, treatment with glucocorticoid is protection factors. **Conclusion** ¹³¹I therapy had no obviously influence between Graves' disease with and without TAO, and early controlling the risk factors and treatment with glucocorticoid could prevent aggravation of TAO.

【Key words】Graves disease; Iodine radioisotopes; Graves ophthalmopathy; Factors analysis, statistical

Graves病又称毒性弥漫性甲状腺肿,是一种自

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2011.04.009

作者单位:046000,山西长治医学院附属和平医院核医学科(段炼);030001太原,山西医科大学第一医院核医学科(陆克义,陈霞,赵德善,刘建中,李思进,段炼),放疗科(李险峰),眼科(孙斌)

通信作者:李险峰(Email: lixianfeng-lxf@263.net)

身免疫性疾病,其主要临床特征是甲亢、甲状腺弥漫性肿大、胫前黏液水肿及甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)。有文献报道,35%~40%的Graves病患者伴有TAO^[1]。¹³¹I治疗Graves病因其疗效好、经济简便,已被临床所接受,并逐渐

成为治疗Graves病的主要方法之一，但¹³¹I治疗对TAO的转归是否有影响及其影响程度尚存在争论。本研究通过随访在我院接受¹³¹I治疗的Graves病患者，观察其治疗后TAO的转归情况，探讨相关因素对TAO转归的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2006年3月至2008年2月在我院行¹³¹I治疗的562例Graves病患者，其中男性198例、女性364例，年龄14~78岁，平均35岁。562例患者中，伴TAO的Graves病患者243例（男性99例、女性144例，占所有患者的43.24%），其中单纯性突眼者198例，浸润性突眼者45例。对所有患者均建立了治疗档案，随访主要依据档案记录，部分患者进行了电话随访及临床复诊。

1.2 诊断方法

1.2.1 ¹³¹I治疗前是否伴有TAO的诊断

①确定患者是否有自身免疫性甲状腺疾病。测定血清游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素、促甲状腺激素受体抗体及甲状腺过氧化物酶抗体等水平，以观察甲状腺功能是否异常，是否有自身免疫性甲状腺疾病的迹象。②以突眼计测量眼球突出度，正常人一般为12~14mm，双眼差<2mm，如超过之可视为突眼。轻度突眼为增加3~4mm，重度突眼为增加8mm以上，其中间值为中度突眼。③单纯性突眼表现为突眼、眼裂增大、上眼睑挛缩，少数有复视甚至眼睑下垂等；浸润性突眼除上述外还伴有疼痛、畏光、流泪、充血、水肿甚至角膜溃疡等。④诊断时除外结膜炎、角膜炎等眼科疾病，排除颅内、球后肿瘤等。诊断有困难时，采用眼部超声或CT测定眼外肌直径等指标的变化，这是诊断的重要依据。

1.2.2 ¹³¹I治疗及治疗后TAO转归的判断

Graves病患者均按临床诊疗指南采取口服¹³¹I治疗，治疗前检测甲状腺功能及3、6和24h的摄¹³¹I率，甲状腺静态显像结合触诊估算甲状腺质量，根据每例患者对¹³¹I敏感因素，按下式计算个性化的¹³¹I治疗剂量：

$$\text{¹³¹I治疗剂量(MBq)=}$$

$$\frac{\text{每克甲状腺组织所需剂量(MBq)} \times \text{甲状腺质量(g)}}{\text{甲状腺24h摄}^{131}\text{I率}(\%)}$$

参考NO SPECS分类标准^[2]，对¹³¹I治疗前和¹³¹I治疗后最后一次随访情况进行对比，将TAO的转归分为好转、无变化、进展（恶化及新发）3种情况。好转为治疗后减轻一级或同一年级中降低一度以上者；无变化为治疗前后无变化；进展为治疗后增加一级或同一年级中增加一度以上者或治疗前无眼病治疗后出现。根据眼病指数评分方法，将TAO转归分为7级，其中，0级和1级均为非浸润性突眼，2~6级属于浸润性突眼，病变较重；每一级又分轻、中、重3度。将各级中的数值相加即得眼病指数数，治疗后眼病指数降低即为好转，增加则为进展。

根据NO SPECS分类标准及眼病指数评分方法，将562例Graves病患者分为不伴突眼、单纯性突眼和浸润性突眼3组。根据Graves病患者TAO转归距服用¹³¹I的时间，分别计算¹³¹I治疗后3个月、6个月、9个月……36月、39月、42月内的TAO好转率和进展率；随后分析¹³¹I治疗前TAO的分级对其转归的影响等。

1.3 统计学方法

用SPSS 12.0软件进行分析，统计数值均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示；对不伴突眼组、单纯性突眼组、浸润性突眼组转归的组间比较，用多个样本率两两比较的 χ^2 分割法， $P < 0.05$ 为有统计学意义；对随访人群中影响TAO转归的因素采用有序多分类Logistic回归分析。

2 结果

2.1 ¹³¹I治疗Graves病后TAO的转归

¹³¹I治疗后3个月至42月内的TAO好转率、进展率见图1。从图1可以看出，服用¹³¹I后3~18月，TAO好转率明显升高，21月时累计好转率达22.78%，21月后好转率的增加趋于平缓；TAO进

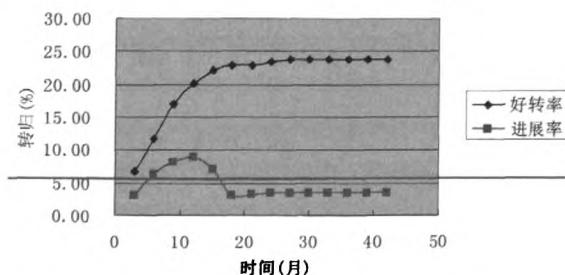


图1 ¹³¹I疗后甲状腺相关眼病的好转和进展随时间变化情况

展率在¹³¹I治疗后3个月开始发生,于¹³¹I治疗后12个月达高峰8.90%,随后明显下降,于24月后稳定于3.56%。高峰的出现与一过性TAO的发生有关,其中有32例患者(5.69%,不伴TAO11例,单纯性突眼12例,浸润性突眼9例)出现一过性TAO或一过性TAO进展,其于¹³¹I治疗后3~9个月出现,至6~18月消失,平均持续3.6±2.2月。

2.2 ¹³¹I治疗前TAO的分级对其转归的影响

伴突眼与不伴突眼的Graves病患者的发展率差异无统计学意义($\chi^2=0.576$, $P>0.05$),单纯性突眼组患者的发展率显著高于浸润性突眼组($\chi^2=11.893$, $P<0.05$),而好转率显著低于浸润性突眼组($\chi^2=10.621$, $P<0.05$)。各组TAO转归情况见表1。

表1 不同组甲状腺相关眼病¹³¹I治疗后的转归情况
[例数(%)]

	例数	好转	无变化	进展
不伴突眼组	319	-	-	10(3.13)
单纯性突眼组	198	119(60.10)	75(37.88)	4(2.02)
浸润性突眼组	45	15(33.33)	24(53.33)	6(13.33)
合计	562	134(55.14)	99(40.74)	20(3.56)

注:表中,“-”表示无此项内容。

2.3 ¹³¹I治疗Graves病前后TAO转归的相关因素

¹³¹I治疗前伴TAO的243例患者,经¹³¹I治疗后好转134例、无变化99例和发展10例。TAO的转归影响相关因素包括性别、年龄、吸烟史、Graves病病程、治疗前TAO的情况、甲状腺质量(g)、¹³¹I剂量、眼病的分类分级、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素、治疗后甲状腺功能、¹³¹I治疗后早期合用强的松等(表2)。

经SPSS软件用有序多分类Logistic回归分析眼病的不同转归与影响相关因素关系,发现患者性

别、年龄、Graves病病程、¹³¹I剂量、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素等因素均不入选Logistic回归方程,吸烟史、促甲状腺激素、TAO分级、治疗后甲状腺功能、¹³¹I治疗后早期合用强的松等因素均入选Logistic回归方程(表3)。

对入选相关因素经有序多分类Logistic回归分析,得到Logistic回归方程如下:

$$Y_1 = \text{Logit}(P_{y=好转}) = (P_{y=好转}) / (1 - (P_{y=好转})) \\ = -0.799 + [-4.958X_{10} - 1.642(X_{11}=0) - 1.277(X_{11}=1) + 0.402 \\ (X_{12}=0) - 1.242(X_3=0) - 1.670(X_5=1)] \quad (1)$$

式中,Logit($P_{y=好转}$)为好转;($P_{y=好转}$)为好转率; X_{10} 为促甲状腺素水平; $X_{11}=0$ 为甲状腺激素水平低下; $X_{11}=1$ 为甲状腺激素水平正常; $X_{12}=0$ 为未合用强的松; $X_3=0$ 为不吸烟; $X_5=1$ 为单纯性突眼。

$$Y_2 = \text{Logit}(P_{y=无变化}) = [(P_{y=好转}) + (P_{y=无变化})] / P_{y=进展} \\ = 4.918 + [-4.958X_{10} - 1.642(X_{11}=0) - 1.277(X_{11}=1) + 0.402 \\ (X_{12}=0) - 1.242(X_3=0) - 1.670(X_5=1)] \quad (2)$$

式中,($P_{y=无变化}$)为无变化率;($P_{y=进展}$)为进展率。

上述两方程经平行性检验,可以使用ordinal regression过程进行分析($P=0.143$),分析结果如下:

TAO的转归与吸烟史、促甲状腺激素、TAO分级、¹³¹I治疗后甲状腺功能、¹³¹I治疗后早期合用强的松均有关。其中,有吸烟史、促甲状腺激素水平、单纯性TAO、¹³¹I治疗后甲状腺功能异常(甲状腺功能减退和甲状腺功能亢进)是TAO转归的危险因素(OR值<1.0)。例如,吸烟OR值=0.289,表示吸烟组与不吸烟组比较,经¹³¹I治疗后,吸烟组TAO的好转率是不吸烟组的0.289倍。而¹³¹I治疗后早期合用强的松是TAO转归的保护因素(OR值=1.495>1.0),即¹³¹I治疗后早期合用强的松组是未用强的松组好转率的1.495倍。

表2 243例伴甲状腺相关眼病的Graves病患者一般情况

影响因素	好转	无变化	进展
性别(男/女)	42/92	49/50	8/2
吸烟(有/无)	106/28	57/42	2/8
年龄(岁)	38.2±12.3	31.8±17.8	41.2±20.1
¹³¹ I剂量(MBq)	240.13±128.39	271.58±192.77	301.92±289.71
甲状腺质量(g)	60.52±18.37	54.39±28.74	69.47±24.55
治疗前甲状腺相关眼病分级(单纯性突眼/浸润性突眼)	119/15	75/24	4/6
游离三碘甲状腺原氨酸	29.35±15.26	26.88±19.42	30.47±19.43
游离甲状腺素	32.47±25.84	46.37±29.51	69.42±32.16
促甲状腺激素	0.23±0.64	0.11±0.39	0.02±0.18
¹³¹ I治疗后甲状腺功能(甲减/正常/甲亢)	26/105/3	20/72/7	3/5/2

表3 243例甲状腺相关眼病患者有序多分类 Logistic 回归分析结果

	参数($\bar{x} \pm s$)	χ^2 值	OR值	P值
应变量	[Y_1] -0.799 ± 2.808	0.081	—	0.776
	[Y_2] 4.198 ± 2.812	2.229	—	0.135
自变量	[$X_3=0$] -1.243 ± 0.930	5.024	0.289	0.025
	[$X_3=1$] -1.670 ± 0.586	8.133	0.188	0.040
$[X_{10}]$	-4.958 ± 4.878	4.599	0.132	0.032
	[$X_{11}=1$] -1.277 ± 0.788	6.635	0.279	0.010
$[X_{11}=0]$	-1.642 ± 0.882	7.550	0.194	0.006
	[$X_{12}=0$] 0.402 ± 0.469	14.261	1.495	0.000

注：表中， $X_3=0$ 表示不吸烟， $X_3=1$ 表示单纯性突眼， X_{10} 表示促甲状腺激素水平， $X_{11}=1$ 表示甲状腺激素水平正常， $X_{11}=0$ 表示甲状腺激素水平低下， $X_{12}=0$ 表示未合用强的松。

3 讨论

应用¹³¹I治疗Graves病已有60多年的历史，其效果是显著的，但由于放射性¹³¹I会引起甲状腺抗原释放、激活累及眼眶的自身免疫反应，在某些患者身上可引起眼病的发生或使已发生的眼病进一步恶化。TAO是Graves病的主要临床特征，二者关系密切。Hamilton等^[3]对165例(伴发TAO的患者占68%)接受¹³¹I治疗甲状腺功能亢进的患者进行了随访，发现软组织炎症、眼外肌运动受限等伴随症状在甲状腺功能正常后1~5年渐渐消失，92%的患者症状体征有明显改善，甚至痊愈；而眼球突出者仅8.2%出现改善，41.8%的患者无变化，50%的患者眼突出度甚至出现1.5 mm或1.5 mm以上的增加。Werner等^[4]报道，443例弥漫性中毒性甲状腺肿患者给予¹³¹I的平均剂量为222 MBq，10年的随访期间，290例未伴TAO的患者新发9例TAO(3.1%)，伴TAO的病例中6例出现恶化，恶化率为3.9%，此结果与甲状腺切除手术和抗甲状腺药物治疗后TAO的新发和恶化率并无明显区别。本研究结果与文献报道一致，且¹³¹I治疗前眼病越严重，¹³¹I治疗后眼病的转归越差。本研究中出现发展的病例正好处于Graves病的活动期中，因此，可能是TAO自然病程的发展结果，尚有待长期随访的进一步证实。

大量流行病学资料显示，吸烟可引起或加重TAO的进展。Bartalena等^[5]对1730例甲状腺功能异常患者的回顾性研究证明，吸烟与TAO、Graves病相关，吸烟者中64.2%的患者患有TAO，47.9%

患者患有Graves病，且吸烟的数量与TAO的严重程度相关，重度吸烟者中47.6%的患者患有中到重度TAO，仅有24.7%的患者眼部症状较轻。Tellez等^[6]对155例Graves病患者的研究发现，71.1%的有吸烟史或曾经吸烟者伴发TAO，无吸烟史者伴发TAO的仅有41.7%；进一步研究吸烟与TAO发生的量效关系发现：吸烟量为20支/d以上的Graves病患者，TAO的发生率为60%，吸烟量为10支/d以下的Graves病患者，TAO的发生率为40%，不吸烟的Graves病患者，TAO的发生率仅为20%；未伴TAO组中，吸烟人数仅占17.75%，单纯性突眼组中吸烟人数上升到28.52%，浸润性突眼组中吸烟人数所占的比率明显增高，达到57.78%。本研究经Logistic多元回归分析证实，吸烟是TAO转归的危险因素，因此，吸烟的Graves病患者接受¹³¹I治疗前要嘱其戒烟，以减少或避免TAO发生或发展的风险。

本研究显示，甲状腺功能的异常是TAO转归的危险因素，与Tellez等^[6]的研究结果一致，甲亢越重，越易诱发或加重TAO；而甲减的患者，因其促甲状腺激素水平升高，可能增加球后组织促甲状腺激素受体，导致眼病发展。另外，Bonnema等^[7]报道，抗甲状腺药物可影响¹³¹I治疗甲亢的效果，尤其是丙基硫氧嘧啶，其半衰期虽短，但丙基硫氧嘧啶及其代谢产物更易持续地浓聚于甲状腺中，导致甲状腺对¹³¹I的相对抵抗，从而影响¹³¹I治疗甲亢的效果。因此，¹³¹I治疗前2周就应停用丙基硫氧嘧啶。但咪唑类药物(如他巴唑)一般对¹³¹I治疗效果的影响不大，在治疗前3~5 d停药即可。由于本研究中相应的临床资料不全，所以对使用抗甲状腺药物的种类、疗程以及停药时间等是否影响TAO的发病率未能进行分析。

本研究经Logistic多元回归分析证实，治疗早期加用糖皮质激素是TAO转归的保护因素。糖皮质激素治疗TAO的用法有口服、局部(球后或结膜下)和静脉注射3种途径，口服给药强的松60~100 mg/d，奏效后逐渐减量，疗程3~6个月，总有效率>60%，停药后复发并不少见。其作用机制是通过抑制细胞因子(cytokines)来抑制免疫黏附，使眼球后合成纤维细胞细胞间黏附因子1表达及细胞DNA合成减少，减少炎症细胞浸润，减轻免疫反应。笔者曾应用^{99m}Tc-奥曲肽的眼眶显像预测TAO

患者眼部的炎性反应程度，指导早期加用糖皮质激素治疗方案和评价疗效^[9]。Acharya 等^[9]也证实，¹³¹I 治疗 Graves 病患者前应用糖皮质激素是预防 TAO 发展的有益保护因素。

综上所述，¹³¹I 治疗前伴 TAO 的患者，治疗后眼病半数以上好转，只有极少数早期出现暂时的发展，其程度往往较轻，一般不需要特殊治疗即可自行恢复；¹³¹I 治疗前伴有浸润性突眼的患者，¹³¹I 治疗后眼病的转归较差。在临床 ¹³¹I 治疗 Graves 病前应尽力早期控制危险因素，对高危人群早期加用糖皮质激素，以促使 TAO 好转，避免 TAO 的发展。

参 考 文 献

- [1] Cheviet L, Fiore E, Vitter P, et al. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: role of thyroid-stimulating and thyrotrophic-blocking antibodies and of radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(1): 40-46.
- [2] Van Dyk HJ. Orbital Graves' diseases. A modification of the "NO SPECS" classification. *Ophthalmology*, 1981, 88(6): 479-483.
- [3] Hamilton HE, Schultz RO, De Cowin EL. The endocrine eye lesion in hyperthyroidism. Its incidence and course in 165 patients treated for thyrotoxicosis with iodine. *Arch Intern Med*, 1960, 105: 675-685.
- [4] Werner SC, Coelho B, Ouimby EH. Ten year results of I-131 therapy in hyperthyroidism. *Bull N Y Acad Med*, 1957, 33(11): 783-806.
- [5] Bartalena L, Martino E, Marcocci C, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*, 1989, 12(10): 733-737.
- [6] Tellez M, Cooper J, Edmonds C. Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992, 96(3): 291-294.
- [7] Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD, et al. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(1): 1-11.
- [8] 段炼, 李险峰, 陆克义, 等. ^{99m}Tc-奥曲肽眼眶显像在甲状腺相关眼病中的临床应用. *中华眼科杂志*, 2006, 42(12): 1068-1072.
- [9] Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(6): 943-950.

(收稿日期: 2011-04-01)

¹⁸F-FDG PET-CT 在胰腺癌诊治中的应用

吴冰 石洪成

【摘要】 胰腺癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤，其预后差、5 年生存率低，早期诊断具有重要的意义。¹⁸F-FDG PET-CT 集功能影像与解剖成像于一体，能够反映肿瘤组织的代谢和细胞增生水平，以及肿瘤组织与周围结构的毗邻关系。因此，其在胰腺癌的诊断、分期、疗效评价及预后的判断等方面具有较为明显的优势。该文综述了¹⁸F-FDG PET-CT 在胰腺癌诊治中的应用价值。

【关键词】 胰腺肿瘤；正电子发射断层摄影术；体层摄影术，X 线计算机；氟脱氧葡萄糖 F18

¹⁸F-FDG PET-CT for the clinical application of pancreatic cancer WU Bing, SHI Hong-cheng. Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China
Corresponding author: SHI Hong-cheng, Email: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn

【Abstract】 Pancreatic cancer is one of the common malignant tumors in the digestive system, which has poor prognosis and low of 5-years survival rate, so for the early diagnosis of pancreatic cancer is extremely important. ¹⁸F-FDG PET-CT imaging system combines the functional and anatomical imaging in one, it not only to reflect the metabolism of tumor tissue, hyperplasia of the level, but also to reflect the anatomy of the tumor and surrounding tissue relationship. ¹⁸F-FDG PET-CT has its advantages for the diagnosis of pancreatic cancer, differential diagnosis, staging and prognosis. This review focuses on ¹⁸F-FDG PET-CT for the clinical