

·论著·

¹³¹I 治疗青少年及儿童格雷夫斯甲亢的临床应用随访研究

杨凡慧 陈跃 张春银

637000 南充, 川北医学院附属医院核医学科(杨凡慧); 646000 泸州, 西南医科大学附属医院核医学科(陈跃、张春银)

通信作者: 张春银, Email: zhangchunyin345@sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.004

【摘要】目的 探讨 ¹³¹I 治疗青少年及儿童格雷夫斯甲状腺功能亢进症(Graves 甲亢)的疗效及安全性。**方法** 89 例青少年及儿童 Graves 甲亢患者行 ¹³¹I 治疗。给药剂量采用公式法计算(2.59~4.44 MBq/g), 参考病程、甲状腺质量和最高摄碘率进行修正。均采用一次性空腹口服, 有合并症的给予相应处理。治疗后 3、6、12 个月随访, 以后每年随访 1 次。前瞻性随访观察所有患者 ¹³¹I 治疗后的治愈率、甲减率、甲状腺良恶性肿瘤发生情况、生长发育情况及后代健康情况。**结果** 随访至今的患者共 80 例, 失访 9 例(10.1%)。 ¹³¹I 治疗剂量范围为 177.6~555.0 MBq, 平均剂量为 203.5 MBq。随访至 12 个月, ¹³¹I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢痊愈率 82.50%, 有效率 98.75%, 无效率 1.25%; 随着时间的推移甲减发生率逐渐升高, 15 年甲减累计发生率为 35%。所有治疗患者生长发育均正常, 均育有后代, 后代智力及发育均正常。随访病例中无甲状腺癌、白血病等疾病发生。**结论** ¹³¹I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢安全且疗效好, 不良反应少, 值得临床推广应用。

【关键词】 格雷夫斯病; 青少年; 儿童; 近距离放射疗法; 碘放射性同位素

Follow-up study on children and adolescents with Graves hyperthyroidism after ¹³¹I treatment

Yang Fanhui, Chen Yue, Zhang Chunyin

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China(Yang FH); Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China(Chen Y, Zhang CY)

Corresponding author: Zhang Chunyin, Email: zhangchunyin345@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effects and safety of ¹³¹I treatment on children and adolescents with Graves disease. **Methods** In this study, 89 children and adolescents with Graves hyperthyroidism cases were treated using ¹³¹I. ¹³¹I was given at a dosage of 2.59 to 4.44 MBq per gram of thyroid tissue and calibrated according to the course of disease, thyroid weight, and the highest iodine rate. The treatment was via oral medication on an empty stomach once a day. All cases were required to undergo a proper medical follow-up at the end of 3, 6, and 12 months after treatment and once a year later. The cure, hypothyroidism rates and incidence rates of benign and malignant thyroid tumors and the health of their offspring were studied. The safety of radioiodine treatment for children and adolescents' growth, development were also evaluated. **Results** Follow-up was conducted on 80 cases, with 30 males and 50 females, aged from 6 to 19(12.2±2.3) years; nine patients were lost to follow-up(10.1%). The maximum dose of ¹³¹I ranged from 177.6 to 555 MBq per patient; the mean dose was 203.5 MBq. After one year of radioiodine treatment, the cure rate was 82.50%, and the effective rate was 98.75%; no efficiency is very low(1.25%). As time passed, the incidence of hypothyroidism increased, reaching 35% within 15 years. All cured patients had normal growth and produced offspring whose intelligence and development were normal. No one was diagnosed with thyroid carcinoma or leukemia in his/her medical

follow-ups. **Conclusions** Using ^{131}I for treating children and adolescents with Graves hyperthyroidism was effective and safe. The minimal side effects make it worthy of wide application in clinics.

【Key words】 Graves disease; Adolescent; Child; Brachytherapy; Iodine radioisotopes

格雷夫斯病(Graves disease, GD)是甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)最常见的原因之一。青少年及儿童格雷夫斯甲状腺功能亢进症(以下简称 Graves 甲亢)也并不少见,其治疗方式主要有手术、内科抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)和 ^{131}I 治疗。手术治疗风险大、创伤大; ATD 治疗时间长且易复发; ^{131}I 治疗方法简便、一次性治愈率高。国际上将青少年及儿童 Graves 甲亢一直列为 ^{131}I 治疗的适应证^[1],但国内对于青少年及儿童 Graves 甲亢是否采用 ^{131}I 治疗仍然存在诸多顾虑。为了探讨 ^{131}I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢的疗效及安全性,笔者收集了 1995 年 1 月 1 日至 1999 年 12 月 31 日 ATD 治疗无效或效果差的青少年及儿童 Graves 甲亢行 ^{131}I 治疗,对此进行前瞻性随访研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

从 1995 年 1 月 1 日至 1999 年 12 月 31 日,陆续对来西南医科大学附属第一医院(原泸州医学院附属医院)行 ATD 治疗且无效或效果差的 89 例青少年及儿童 Graves 甲亢患者行 ^{131}I 治疗并每年 1 次定期随访。本研究在治疗前均将 ^{131}I 治疗的优缺点以及可能发生的不良反应如实告之,患者及其家属均表示理解并签字同意。本研究获得了川北医学院附属医院伦理委员会的批准。

入选标准:(1)有 Graves 甲亢病史;(2)青少年(13~19 岁)、儿童(6~12 岁);(3)内科 ATD 治疗无效或效果差(≥ 2 年);(4)内科 ATD 过敏、WBC 降低($< 3.0 \times 10^9$ 个/L)。排除标准:(1)妊娠和哺乳患者;(2)急性心肌梗死患者;(3)严重肾功能障碍患者。

Graves 甲亢的诊断标准:(1)临床高代谢的症状和体征;(2)总 T₃, 5, 3', 5'-四碘甲状腺原氨酸(total thyroxine, TT₄)、游离 T₄(free T₄, FT₄)、总 T₃, 5, 3'-三碘甲状腺原氨酸(total triiodothyronine, TT₃)、游离 T₃(free T₃, FT₃)增高, TSH 降低;(3)甲状腺肿和(或)甲状腺结节(少数病例无此体征)。诊断辅助条件:(1)眼球突出或其他浸润性眼征;

(2)胫前黏液性水肿;(3)甲状腺 TSH 受体抗体增高。

1.2 ^{131}I 治疗方法与随访

治疗前准备:(1)停药 ATD 2 周;(2)禁食含碘丰富食物;(3)测甲状腺激素、血常规、心电图、肝肾功能、甲状腺摄碘功能,行甲状腺显像;(4)15~19 岁女性患者加测人绒毛膜促性腺激素;(5)患者及家属知情同意并签署知情同意书。给药剂量采用公式法计算, ^{131}I 活度为 2.59~4.44 MBq/g,参考病程及年龄、甲状腺质量、最高摄碘率进行修正。甲状腺质量由我科两位专科医师共同触诊而定。所有患者 ^{131}I 治疗均采用一次性空腹口服,有合并症的给予相应处理。治疗后 3、6、12 个月随访,以后每年随访 1 次。详细记录随访患者的治疗经过、甲状腺激素水平变化情况、甲状腺良恶性肿瘤发生情况、患者生育情况及后代健康情况。

1.3 疗效评估参考标准

(1)痊愈:随访半年以上,患者的甲亢症状和体征完全消失,血清 FT₃、FT₄ 及 TSH 恢复到正常水平;(2)好转:患者的甲亢症状减轻,体征未完全消失,血清 FT₃、FT₄ 未降到正常范围;(3)无效:患者的甲亢症状和体征无变化或反而加重,血清 FT₃、FT₄ 一直高于正常水平;(4)复发: ^{131}I 治疗后的患者已达治愈标准,再次出现甲亢的症状和体征,血清甲状腺激素水平再次升高;(5)甲状腺功能减退症(以下简称甲减):患者出现甲减症状,血清 FT₃、FT₄ 低于正常水平, TSH 高于正常水平。痊愈、好转和甲减为 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢有效。

2 结果

89 例青少年及儿童 Graves 甲亢患者中,行 ^{131}I 治疗并随访至今的患者 80 例,其中,男性 30 例、女性 50 例,年龄 6~19 岁,平均年龄(12.2 \pm 2.3)岁,失访 9 例(10.1%)。随访 142~221 个月,平均(183 \pm 23)个月,到 2013 年 12 月 31 日统计截止。患者服用 ^{131}I 治疗次数为:服 1 次者 71 例(88.75%),服 2 次者 8 例(10%),服 3 次者 1 例(1.25%)。第 1 次 ^{131}I 治疗的剂量范围为 177.6~555.0 MBq,平均剂量为 203.5 MBq,以后再次服 ^{131}I 间隔时间均大

于3个月。患者初次行¹³¹I治疗时,有6例患者在3d内出现轻度头晕、食欲下降、颈部不适等症状,未经特殊处理后好转。

治疗后3个月随访时,57例痊愈,痊愈率为71.25%(57/80);18例好转,好转率为22.50%(18/80);2例无效(2.50%);3例甲减(3.75%),有效率为97.50%(78/80)。2例无效患者及18例好转患者中6例再次行¹³¹I治疗,其余好转患者给予ATD治疗,3例甲减患者给予甲状腺激素替代治疗。治疗后6个月随访时65例痊愈,痊愈率为81.25%(65/80),15例好转,好转率为18.75%(15/80),无无效及甲减患者,有效率达100%(80/80)。15例好转患者采用ATD治疗。随访至第12个月,有1例患者Graves甲亢治疗无效(因未按医嘱服药),5例患者Graves甲亢好转,66例患者痊愈,8例患者发生甲减,甲减发生率为10.00%(8/80),¹³¹I治疗Graves甲亢有效率为98.75%(79/80),1例无效患者再次行¹³¹I治疗。随访至5年,12例发生甲减,5年甲减累计发生率为15.00%(12/80)。随访至10年,19例患者发生甲减,10年甲减累计发生率为23.75%(19/80)。随访至15年,28例患者发生甲减,15年甲减累计发生率为35.00%(28/80)(表1)。所有甲减患者均给予甲状腺激素替代治疗,无不良反应发生。治愈病例中无复发病例,未见不良反应发生,生长发育均正常。有1例女性患者患甲状腺右叶结节(手术后病理证实),随访病例中无甲状腺癌、白血病等疾病发生。

截至2013年12月31日,所有治疗患者均有后代,共计生育92个小孩,其中,男性52人、女性40人,年龄1~17岁,平均年龄(12±3.2)岁,智力及发育未见确切异常,无死婴。有2例甲减女性患者分别有1次自然流产史,流产期前患者未按

时服用甲状腺激素处于甲减状态。随访后代中甲状腺功能暂未发现异常,亦无甲状腺癌、白血病等疾病发生。

3 讨论

Graves甲亢是一种以免疫紊乱为主导的自身免疫性甲状腺疾病,此外还与遗传因素、精神因素和碘摄入量的异常等有关^[2]。青少年及儿童Graves甲亢症状、体征典型,结合实验室检查指标(血清甲状腺激素水平升高、TSH水平降低),不难诊断。近年来,青少年及儿童Graves甲亢有明显上升趋势,其中青少年Graves甲亢年发病率为3/10万,儿童年发病率为0.1/10万^[3];不同地区和国家青少年及儿童Graves甲亢的发病率又有区别,美国的年发病率为1/10 000,英国和爱尔兰的年发病率为1/10万^[4]。据统计,青少年及儿童Graves甲亢ATD治疗的复发率为30%左右,高于成人Graves甲亢复发率,同时有14%~25%的青少年及儿童Graves甲亢患者ATD治疗时会出现药物不良反应,如皮疹、白细胞减少症、中毒性肝病、血管炎等^[5],这就为青少年及儿童Graves甲亢的治疗带来了困扰。

本研究对80例ATD治疗无效或效果差的青少年及儿童Graves甲亢患者近20年的¹³¹I治疗实践及随访观察表明,¹³¹I治疗青少年及儿童Graves甲亢后3个月随访时,痊愈率为71.25%,好转率为22.50%,有效率为97.50%;6个月随访时痊愈率为81.25%,好转率为18.75%;1年后有效率为98.75%,这与国际水平相当(95%)^[6]。随着时间的推移,行¹³¹I治疗的青少年及儿童Graves甲亢患者的甲减发生率逐渐升高也不可否认,15年甲减累计发生率高达35.00%。大量研究表明,任何治疗Graves甲亢的方法都会不可避免地导致甲减发生^[7],陈丹云与陈棠华^[8]的研究结果也显示,¹³¹I与ATD治疗儿童Graves甲亢后总甲减及永久性甲减的发生率差异无统计学意义。甲减是一种好诊断好治疗的疾病,一旦出现甲减只要及时进行生理性替代治疗,不会带来严重的后果。所以,甲减不应成为¹³¹I治疗青少年及儿童Graves甲亢的顾虑。

¹³¹I治疗Graves甲亢已有60多年的历史,据不完全统计有超过1200例

表1 80例青少年及儿童Graves甲亢患者¹³¹I治疗后随访结果(例)

Table 1 The follow-up results of 80 adolescents and children with Graves hyperthyroidism after ¹³¹I treatment(case)

随访时间	痊愈	好转	无效	甲减	有效率
3个月	57(71.25%)	18(22.50%)	2(2.50%)	3(3.75%)	97.50%
6个月	65(81.25%)	15(18.75%)	0	0	100%
12个月	66(82.50%)	5(6.25%)	1(1.25%)	8(10.00%)	98.75%
5年	68(85.00%)	0	0	12(15.00%)	100%
10年	61(76.25%)	0	0	19(23.75%)	100%
15年	52(65.00%)	0	0	28(35.00%)	100%

注:表中,痊愈率+好转率+甲减率=有效率。

儿童及青少年 Graves 甲亢患者选择 ^{131}I 治疗, 其缓解率高达 95% 以上^[6]。1990 年至 2008 年, 11~19 岁的 Graves 甲亢患者选择 ^{131}I 治疗的例数上涨了 7.5 倍^[9]。国内 ^{131}I 治疗儿童及青少年 Graves 甲亢备受争议, 最主要的原因是顾虑其短期及远期的并发症。短期不良反应有恶心、颈部不适等症状, 能自行缓解, 可不予特殊处理, 情况严重者可加用非甾体类抗炎药。 ^{131}I 治疗后 Graves 甲亢危险主要发生于严重的甲亢和巨大甲状腺, 在 ^{131}I 治疗前可辅以 ATD 治疗, 以减小其发生的风险。长期研究表明, ^{131}I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢是安全有效的^[9], 这在本研究中亦得到证实。尽管在大自然或者医源性诊断中接受的低剂量辐射曝光(0.1~25.0 Gy/g) 与甲状腺癌发生的增加有相关性, 但是 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢时接受的相对高剂量的辐射能消融甲状腺组织, 可使甲状腺癌的发生率相对降低。美国甲状腺协会与临床内分泌医师协会(ATA)2011 年版甲亢指南指出, 青少年及儿童 Graves 甲亢的治疗方法可选择 ATD 治疗、 ^{131}I 治疗或者手术。5~10 岁患者 ^{131}I 治疗剂量应小于 370 MBq, 大于 10 岁者单位质量甲状腺 ^{131}I 治疗剂量可以大于 5.55 MBq/g^[11]。郑艳等^[10]在关于儿童和青少年 Graves 甲亢患者行 ^{131}I 治疗剂量的分析研究中, 建议所给予的 ^{131}I 应为成年人相应甲状腺质量所给 ^{131}I 总剂量的 63% 左右或每克剂量的 74% 左右。Read 等^[11]随访了 116 例接受 ^{131}I 治疗的青少年及儿童 Graves 甲亢患者(3.7~19.9 岁)26~36 年不等, 随访病例中无白血病及甲状腺癌的发生, 其中有 2 例患者患有单侧的甲状腺结节病, 术后病理证实为良性。该研究表明 ^{131}I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢没有其他遗传性损伤或者甲状腺问题, 这与本研究随访结果一致, 甲状腺恶性肿瘤的发生率不高于普通人群, 且暂未见该治疗对患者的生长发育和对其后代有相关负面影响。没有证据表明青少年及儿童 Graves 甲亢患者接受 ^{131}I 治疗后其后代发生先天性畸形的风险会增加, 而关于非甲状腺的癌症发生风险评估的远期并发症还未见报道^[12]。

综上所述, 通过国内外 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢的实践证明, ^{131}I 治疗青少年及儿童 Graves 甲亢是可行的, 安全有效且不良反应少, 值得临床应用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及

任何利益冲突。

作者贡献声明 杨凡慧负责命题设计、数据获取及分析、论文撰写; 陈跃负责病例收集; 张春银负责病例收集、命题提出、论文修订。

参 考 文 献

- [1] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. *Thyroid*, 2011, 21(6): 593-646. DOI: 10.1089/thy.2010.0417.
- [2] 潘中允. 实用核医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 177. Pan ZY. Practice of nuclear medicine[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 177.
- [3] Lavard L, Ranløv I, Perrild H, et al. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study[J]. *Eur J Endocrinol*, 1994, 130(6): 565-568.
- [4] Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a National population based study in the UK and Ireland[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2010, 72(3): 358-363. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2009.03717.x.
- [5] Ohye H, Minagawa A, Noh JY, et al. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution[J]. *Thyroid*, 2014, 24(2): 200-207. DOI: 10.1089/thy.2012.0612.
- [6] Rivkees SA. Pediatric graves' disease: controversies in management [J]. *Horm Res Paediatr*, 2010, 74(5): 305-311. DOI: 10.1159/000320028.
- [7] 谭天秩. 临床核医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1224. Tan TZ. Clinice of nuclear medicine[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 1224.
- [8] 陈丹云, 陈棠华. ^{131}I 与抗甲状腺药物治疗儿童 Graves 病的疗效对照研究[J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(7): 507-509. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1310.2005.07.007. Chen DY, Chen TH. Comparison of efficacy of ^{131}I and antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease in children[J]. *Chin J Pediatr*, 2005, 43(7): 507-509.
- [9] Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(3): CD006294[2016-11-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18646146>. DOI:10.1002/14651858.CD006294.pub2.
- [10] 郑艳, 赵德善, 付松海, 等. 儿童和青少年 Graves 甲亢患者 ^{131}I 治疗剂量的分析研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2013, 37(2): 69-73. Zheng Y, Zhao DS, Fu SH, et al. The dose analysis of ^{131}I treatment in pediatric patients with Graves hyperthyroidism[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2013, 37(2): 69-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2013.02.002.
- [11] 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]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4229-4233. DOI: 10.1210/jc.2003-031223.

first-line treatment for paediatric Graves' disease? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(7/8): 797-804. DOI: 10.1515/jpem-2014-0176.

[12] West JD, Cheetham TD, Dane C, et al. Should radioiodine be the

(收稿日期: 2016-11-21)

·读者·作者·编者·

本刊参考文献的著录格式

本刊参考文献执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。同一文献作者不超过 3 名时全部著录; 超过 3 名只著录前 3 名, 后依语种加表示“、等”的文字。题名后标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写, 可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>) 中的格式; 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。参考文献为中文时, 必须使用中英文双语著录。

著录格式: 主要责任者. 题名 [文献类型标志/文献载体标志, 电子文献是必选著录项目, 其他文献可选择标注]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页[引用日期]. 获取和访问路径. DOI.

中文期刊著录格式示例:

[1] 郁春景, 吴翼伟, 万卫星. P-gp 功能的 PET 显像剂的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2014, 38(6): 403-407. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.06.013.

Yu CJ, Wu YW, Wan WX. Progress in PET imaging evaluating of P-gp function[J]. Inter J Radiat Med Nucl Med, 2014, 38(6): 403-407.

英文期刊著录格式示例:

[2] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-Glycoprotein reveals a molecular basis for Poly-Specific drug binding[J]. Science, 2009, 323(5922): 1718-1722. DOI: 10.1126/science.1168750.

电子期刊著录格式示例:

[3] Maier FC, Kneilling M, Reischl G, et al. Significant impact of different oxygen breathing conditions on noninvasive in vivo tumor-hypoxia imaging using [¹⁸F]-fluoro-azomycin-arabino-furanoside([¹⁸F]FAZA) [J/OL]. Radiat Oncol, 2011, 6: 165[2015-09-09]. <http://www.ro-journal.com/content/6/1/165>. DOI: 10.1186/1748-717X-6-165.

书籍著录格式示例:

[4] 贺捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28.

He J, Chen WQ. 2012 Annual Report of China Cancer Registry[M]. Beijing: Press of Military Medical Sciences, 2012: 28.

本刊编辑部