

· 甲状腺疾病专栏 ·

## <sup>131</sup>I 治疗甲状腺功能亢进症的进展

邢家骝

(军事医学科学院附属医院核医学科, 北京 100071)

**【摘要】**本文介绍美国甲状腺学会和美国临床内分泌医师学会近年发表的《甲状腺功能亢进症和其他原因引起的甲状腺毒症处理指南》中有关<sup>131</sup>I治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的要点,同时介绍近年来国内外用<sup>131</sup>I治疗甲亢的进展,重点介绍我国不用抗甲状腺药物预处理而直接用<sup>131</sup>I治疗难治性重度甲亢的经验。

**【关键词】**碘同位素;甲状腺功能亢进症;进展

**【中图分类号】** R581.1

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00026

## Advances of <sup>131</sup>I in the treatment of hyperthyroidism

XING Jialiu

(Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China)

**【Abstract】** The guidelines of management of hyperthyroidism has been published by American Thyroid Association (ATA) and American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) in 2011. This article introduced its key points related to <sup>131</sup>I therapy for hyperthyroidism, and the advances of <sup>131</sup>I in the treatment of hyperthyroidism at home and abroad in recent years. Our clinical experiences on <sup>131</sup>I in the treatment of refractory severe hyperthyroidism without antithyroid drug pretreatment in China were highlighted particularly.

**【Key words】** iodine isotopes; hyperthyroidism; advances

### 1 美国用<sup>131</sup>I治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的最新论点

美国甲状腺学会(American Thyroid Association, ATA)和美国临床内分泌医师学会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)2011年6月发表了《甲状腺功能亢进症和其他原因引起的甲状腺毒症处理指南》<sup>[1]</sup>,引用了美欧等国356篇文献,以循证医学为依据,全面阐述了甲亢的治疗问题,反映了现代甲亢治疗的最新水平,其中与<sup>131</sup>I有关内容的要点如下。

#### 1.1 治疗甲亢的3种选择

甲亢的治疗有3种选择:<sup>131</sup>I,抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)和甲状腺切除术。在美国,医师最常选择<sup>131</sup>I治疗甲亢。

#### 1.2 <sup>131</sup>I治疗甲亢的目的

<sup>131</sup>I治疗甲亢的目的是使患者成为甲状腺功能

减退(甲减)以控制甲亢。

#### 1.3 <sup>131</sup>I治疗甲亢的适应证

<sup>131</sup>I治疗甲亢的适应证:(1)计划怀孕的患者;(2)老年患者;(3)外科手术风险较高的患者;(4)曾手术或颈部外照射治疗后的患者;(5)无法行甲状腺大部分切除术患者或有ATD使用禁忌证的患者。

#### 1.4 <sup>131</sup>I治疗的禁忌证

<sup>131</sup>I治疗的禁忌证:(1)妊娠;(2)哺乳期;(3)合并或怀疑甲状腺癌;(4)不能遵守放射安全指导的患者;(5)计划在4~6个月内怀孕的患者。

#### 1.5 <sup>131</sup>I治疗前患者的准备

<sup>131</sup>I治疗前患者需要做如下准备:(1)Graves病患者,如临床症状非常明显或FT<sub>4</sub>达到正常上限的2~3倍时,在<sup>131</sup>I治疗前需使用β受体阻滞剂。(2)Graves病患者,如临床症状非常明显或FT<sub>4</sub>

达到正常上限的2~3倍时,在<sup>131</sup>I治疗前需用甲硫咪唑(methimazole, MMI)预处理,但作者小组中有1人认为无此必要。

### 1.6 用锂预处理甲亢

用锂预处理甲亢后可减少<sup>131</sup>I治疗Graves甲亢的用量和减少ATD撤药后甲状腺激素反跳,但此法缺乏充分的证据,尚未广泛应用。

### 1.7 <sup>131</sup>I治疗毒性多结节性甲状腺肿或毒性腺瘤

毒性多结节性甲状腺肿或毒性腺瘤应行<sup>131</sup>I治疗,但超过80g的大甲状腺肿需手术切除。

### 1.8 儿童和青少年Graves病患者的处理

5岁以下的Graves病儿童应避免用<sup>131</sup>I治疗。ATD治疗只能令小部分儿童Graves病得到长期缓解,大部分最终要施行<sup>131</sup>I或手术治疗。儿童的<sup>131</sup>I治疗应1次足量,以达到甲减。

### 1.9 亚临床甲亢的管理

亚临床甲亢的治疗与临床甲亢相似,<sup>131</sup>I治疗适用于大多数亚临床甲亢患者。因为毒性多结节性甲状腺肿是亚临床甲亢的常见病因,所以<sup>131</sup>I治疗特别适用于老年亚临床甲亢患者。

### 1.10 Graves眼病患者甲亢的管理

(1) Graves眼病不明显或合并非活动性Graves眼病时,可单用<sup>131</sup>I、MMI或甲状腺切除术治疗。(2) Graves甲亢伴随轻度活动性眼病的患者,如吸烟或存在其他眼病恶化危险因素的,选择<sup>131</sup>I治疗后需接受糖皮质激素联合治疗。(3) Graves甲亢合并中度至重度Graves眼病时,如选择<sup>131</sup>I治疗,需联合使用糖皮质激素。

## 2 中国用<sup>131</sup>I治疗甲亢的适应证

我国由1957年开始用<sup>131</sup>I治疗甲亢,已经积累了相当丰富的经验。中华医学会内分泌学会于2008发布的“中国甲状腺疾病诊治指南”中提出<sup>131</sup>I治疗甲亢的适应证、相对适应证和禁忌证如下<sup>[2]</sup>。适应证:(1) 25岁以上,Graves甲亢伴甲状腺肿大Ⅱ度以上;(2) ATD治疗失败或过敏;(3) 甲亢手术后复发;(4) 甲亢性心脏病或甲亢伴其他病因的心脏病;(5) 甲亢并白细胞和(或)血小板减少或全血细胞减少;(6) 甲亢合并肝、肾等脏器功能损害;(7) 老年甲亢;(8) 甲亢并糖尿病;(9) 毒性多结节性甲状腺肿;(10) 自主功能性甲状腺结节合并甲亢。相对适应证:(1) 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;(2)

浸润性突眼。对轻度和稳定期的中、重度浸润性突眼可单用<sup>131</sup>I治疗甲亢,对进展期患者,在<sup>131</sup>I治疗前后加用泼尼松。禁忌证:妊娠,哺乳。

2010年中华核医学杂志发表我国核医学专家对<sup>131</sup>I治疗Graves甲亢的共识,提出<sup>131</sup>I治疗Graves甲亢的适应证和禁忌证如下<sup>[3]</sup>。适应证:Graves甲亢患者均适用治疗。尤其适合下列情形:ATD疗效差或多次复发者;病程较长或中老年患者;对ATD过敏或出现其他不良反应;甲亢合并肝功能损伤;甲亢合并白细胞或血小板减少;甲亢合并心脏病;其他特殊类型甲亢。禁忌证:妊娠和哺乳期患者。

## 3 国内外用<sup>131</sup>I治疗甲亢的进展

近年来国内外用<sup>131</sup>I治疗甲亢有下述5方面的进展。

### 3.1 <sup>131</sup>I治疗难治性重度甲亢<sup>[4]</sup>

对于老年甲亢和甲亢合并心脏病等患者,迄今国内外许多专著和“指南”,都要求预先用ATD使甲状腺功能正常或好转后再用<sup>131</sup>I治疗。例如,上述ATA和AACE 2011年6月发表的“甲亢和其他原因引起的甲状腺毒症诊治指南”提出:对于重度甲亢、老年甲亢、合并房颤、心力衰竭、肺动脉高压、肾功能衰竭、感染、创伤、控制不好的糖尿病、脑血管等病的甲亢患者,需考虑用ATD预处理甲亢。对于甲亢症状明显、FT<sub>4</sub>比正常上限高2~3倍的甲亢患者,也需考虑用ATD预处理甲亢。但是,临床上常可以遇到不能用ATD治疗的重度甲亢、甲亢性心脏病、甲亢并有肝功能明显异常和(或)黄疸、甲亢并有重度血细胞减少(白细胞 $< 3.0 \times 10^9/L$ ;血小板 $< 60 \times 10^9/L$ ;血红蛋白 $< 60.0g/L$ )等难治性重度甲亢患者。这些患者往往病情危重,不能用ATD或手术治疗,怎么办?我国医师的实践证明,对这些患者,在综合治疗的基础上及时用<sup>131</sup>I治疗甲亢是比较安全有效的疗法,对某些危重甲亢患者,例如甲亢心脏病并黄疸、全血细胞减少;甲亢并巨大甲状腺肿;甲亢合并自身免疫性血小板减少症;甲亢并I型糖尿病等等,<sup>131</sup>I治疗是唯一挽救生命的疗法。我国在这方面已经积累了丰富的经验<sup>[5]</sup>。

<sup>131</sup>I能够安全有效地治疗难治性重度甲亢的依据:(1) <sup>131</sup>I的生物学特点决定了<sup>131</sup>I可以安全有效地治疗难治性重度甲亢。因为<sup>131</sup>I在体内主要蓄积在甲状腺内,而对其他脏器所致的吸收剂量很小。国外研究,假定正常成人甲状腺摄<sup>131</sup>I率(radioactive iodine uptake, RAIU)为25%,投给<sup>131</sup>I 370MBq(10mCi)后,<sup>131</sup>I对甲状腺所致的吸收剂量为13000cGy,可以

达到治疗甲亢的目的。而红骨髓、卵巢、睾丸、肝脏、胃壁、心脏壁和全身的吸收剂量依次为2.6~3.1cGy、1.4~1.8cGy、0.88~1.0cGy、1.3~4.8cGy、13~17cGy、1.3~2.1cGy、2.1和7.1cGy<sup>[5]</sup>。这样的吸收剂量远不足以引起相应脏器的辐射损伤。因为人体一次全身照射吸收剂量小于50cGy时,对全身各脏器的功能没有可见的不良影响<sup>[6]</sup>。(2)<sup>131</sup>I引起的急性放射性甲状腺炎属于电离辐射的确定性效应,其剂量约为200Gy。<sup>131</sup>I治疗甲亢时,甲状腺的吸收剂量一般都不超过200Gy,不致于引起急性放射性甲状腺炎从而诱发甲亢危象。军事医学科学院附属医院核医学科用<sup>131</sup>I治疗难治性重度甲亢已超过1000例,没有1例诱发甲亢危象。如果囿于<sup>131</sup>I治疗重度甲亢等需先用ATD治疗的观念,有些患者因而失去了<sup>131</sup>I治疗的时机,导致不良后果,是很遗憾的事。

### 3.2 <sup>131</sup>I治疗儿童和青少年甲亢<sup>[7]</sup>

性腺是对电离辐射高度敏感的器官之一,但电离辐射造成性腺不孕是有阈剂量的。急性照射后暂时性不孕的剂量阈值睾丸为15cGy,卵巢为65cGy;永久性不孕的剂量阈值睾丸为3.5Gy,卵巢为2.5~6.0Gy<sup>[8]</sup>。在器官形成以前,胎儿受照射剂量小于5cGy时,电离辐射影响器官形成的作用极小或不存在。辐射剂量小于一定水平对于胎儿的风险基本为零<sup>[9]</sup>。

Glaser等<sup>[10]</sup>预测儿童Graves病缓解的可能性:前瞻性多中心研究(2008)的结论提出,儿童甲亢对ATD治疗反应迅速且年龄较大(>14~15岁)者,最可能达到早期缓解,应继续ATD治疗。如果ATD治疗3个月后甲状腺激素水平仍然高于正常,且初始TT<sub>3</sub>>5.883nmol/L者,很可能早期缓解,应改用<sup>131</sup>I或手术治疗。

### 3.3 <sup>131</sup>I治疗甲亢对Graves眼病的影响

国外报告,<sup>131</sup>I治疗甲亢合并突眼尤其是吸烟的甲亢患者后,15%~20%患者可能加重原有的Graves眼病或新发生Graves眼病。吸烟、重度甲亢、促甲状腺激素受体抗体增高和<sup>131</sup>I治疗后甲减是Graves眼病加重或新发生Graves眼病的危险因素<sup>[11]</sup>。Baltalena等<sup>[12]</sup>认为,这样的病例不多,而且可以用肾上腺皮质激素预防,<sup>131</sup>I根治甲亢后有利于Graves眼病的恢复,<sup>131</sup>I合用于治疗甲亢合并突眼的患者。

英国皇家医师协会(Royal College of Physicians, RCP)2007年提出,对于ATD治疗后甲亢复发伴明显眼病需<sup>131</sup>I治疗甲亢者,可在<sup>131</sup>I治疗前2~3d开始用泼尼松0.4~0.5mg/kg,连续1个月,以

后2个月中逐渐减量至停用<sup>[13]</sup>。

欧洲Graves眼病研究组2008年发表“共识声明”认为,对甲亢并活动性Graves眼病患者,在<sup>131</sup>I治疗后1~3d用泼尼松0.3~0.5mg/kg,以后逐渐减量至3个月左右停用,用1~2个月可能有同样的效果。对甲亢并非活动性Graves眼病患者可以只用<sup>131</sup>I治疗<sup>[13]</sup>。美国《Thyroid》杂志评论指出,“共识声明”同样适合于北美的医师和患者<sup>[14]</sup>。

国外许多医师用眼球后放疗对大多数Graves眼病患者作第一线治疗。曲宝林等<sup>[15]</sup>用直线加速器治疗Graves眼病患者104例,认为眼球后照射可作为严重进行性Graves眼病的一线治疗方法,并宜尽早进行放疗。Marquez等<sup>[16]</sup>报告98%的Graves眼病患者对眼球后放疗效果满意。Wakelkamp等<sup>[17]</sup>研究结果表明眼球后照射治疗Graves眼病是安全有效的方法。

### 3.4 <sup>131</sup>I治疗亚临床甲亢

对亚临床甲亢的治疗原来没有共识的意见。McDermott等<sup>[18]</sup>调查185名ATA会员对亚临床甲亢的处理意见,认为对Graves甲亢引起者用ATD,对毒性结节性甲状腺肿引起者用<sup>131</sup>I治疗。

RCP(2007)考虑<sup>131</sup>I治疗亚临床甲亢的条件:

(1)TSH持续<0.1mU/L;(2)合并心脏病;(3)有基础甲状腺病<sup>[12]</sup>。Vaidya等提出3个虚拟病例向英国279名内分泌医师调查<sup>131</sup>I治疗良性甲状腺病的意见。虚拟病例2是1位75岁女性亚临床甲亢患者,窦性心律,TSH持续<0.1mU/L,FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>正常。63%受调查者建议<sup>131</sup>I治疗<sup>[19]</sup>。

ATA和AACE 2011年明确提出,亚临床甲亢的治疗和临床甲亢相似,<sup>131</sup>I治疗适用于大多数亚临床甲亢患者,特别适用于老年亚临床甲亢患者。

### 3.5 <sup>131</sup>I治疗桥本甲亢

桥本甲亢是指桥本甲状腺炎与Graves甲亢合并存在,如果RAIU升高,适合用<sup>131</sup>I治疗。但桥本甲状腺炎一过性甲状腺毒症,不适合用<sup>131</sup>I治疗。

## 4 结 语

ATD、手术和<sup>131</sup>I三种治疗甲亢的方法是“同盟军”,各有适用范围,医师应该根据病情选用某种方法对患者进行合理的个体化治疗。

ATD治疗的适应证<sup>[20,21]</sup>:(1)初治甲亢,病程较短,病情在中度以下,甲状腺肿大在Ⅱ度以下;(2)儿童和青少年甲亢;(3)孕妇甲亢;(4)活动性Graves眼病;(5)甲亢术前准备;(6)放射性碘治疗后的辅助治疗。

手术治疗的适应证：(1) ATD治疗无效、甲状腺明显肿大，压迫邻近器官；(2) 甲状腺有冷结节；(3) 胸骨后甲状腺肿伴甲亢；(4) ATD治疗无效又顾虑用<sup>131</sup>I治疗的患者；(5) 孕妇甲亢需手术治疗者。

<sup>131</sup>I治疗的适应证：对于不适合ATD或手术治疗的甲亢患者，除孕妇外，都可以选用<sup>131</sup>I治疗。<sup>131</sup>I在治疗难治性重度甲亢方面尤其具有优势。除甲减外，<sup>131</sup>I治疗甲亢没有其他的严重并发症，在安全性方面优于ATD和手术。甲亢有严重并发症者，应不失时机地尽早用<sup>131</sup>I治疗。

【参考文献】

[1] Bahn 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.

[2] 《中国甲状腺疾病诊治指南》编委会. 中国甲状腺疾病诊治指南[M]. 北京: 中华医学会内分泌学分会, 2008: 19-20.

[3] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. <sup>131</sup>I治疗Graves甲亢专家共识(2010年)[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(5): 346-351.

[4] 邢家骝. <sup>131</sup>I治疗难治性重度甲状腺功能亢进症[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(3): 182-184.

[5] 邢家骝, 丁勇. <sup>131</sup>I治疗难治性重度甲状腺功能亢进症[A]//邢家骝, 朱家瑞, 丁勇. 碘-131治疗甲状腺疾病[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 148-149.

[6] Fowler JF. Biological effects of radiation[A]//Wilson MA. *Textbook of Nuclear Medicine*[M]. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 487-495.

[7] 邢家骝. <sup>131</sup>I治疗甲状腺功能亢进症对性腺的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(6): 481-483.

[8] GBZ 107-2002, 放射性性腺疾病诊断标准[S].

[9] Hee-Myung Park. The Thyroid Gland[A]//Henkin RE. *Nuclear Medicine*[M]. 2nd ed. Philadelphia: Mosby, 2006: 790-819.

[10] Glaser NS, Styne DM. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective,

multicenter study[J]. *Pediatrics*, 2008, 121(3): e481-488.

[11] Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(10): 994-1001.

[12] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, *et al.* Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 333-346.

[13] Royal College of Physicians. Radioiodine in the management of benign thyroid disease: Clinical guidelines. 2007[EB/OL]. <http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/radioiodine-management-benign-thyroid-disease.pdf>, 2007-03/2008-08.

[14] Bahn R. The EUGOGO consensus statement on the management of Graves' orbitopathy: equally applicable to North American clinicians and patients[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 281-282.

[15] 曲宝林, 王迎选, 崔书祥. Graves眼病放射治疗104例临床观察[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17(4): 211-212.

[16] Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, *et al.* Long-term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51(3): 766-774.

[17] Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, *et al.* Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy: Is it safe? A long-term follow-up study[J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(8): 1557-1562.

[18] McDermott MT, Woodmansee WW, Haugen BR, *et al.* The management of subclinical hyperthyroidism by thyroid specialists[J]. *Thyroid*, 2003, 13(12): 1133-1139.

[19] Vaidya B, Williams GR, Abraham P, *et al.* Radioiodine treatment for benign thyroid disorders: results of a nationwide survey of UK endocrinologists[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2008, 68(5): 814-820.

[20] Cooper DS. Antithyroid drugs[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(9): 905-917.

[21] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 第13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1264-1266.

(编辑: 周宇红)