

¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021 版)

中华医学会核医学分会

通信作者: 李林, Email: lilinhuaxi@sina.com; 李思进, Email: lisjnm123@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201109-00405

Clinical guidelines for ¹³¹I treatment of Graves' hyperthyroidism (2021 edition)

Chinese Society of Nuclear Medicine

Corresponding authors: Li Lin, Email: lilinhuaxi@sina.com; Li Sijin, Email: lisjnm123@vip.163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201109-00405

格雷夫斯甲状腺功能亢进症(Graves' hyperthyroidism, GH)是一种常见的自身免疫性内分泌疾病,其发病率在经历上升后,近年逐渐趋于稳定。¹³¹I、抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)和手术均为甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的一线治疗方法。3 种方法治疗后患者生活质量无明显差异,可根据患者的病情、意愿、可利用的医疗条件进行个体化选择。¹³¹I 疗效确切、临床结局可预期、安全、方便。¹³¹I 治疗的目标是使患者达到非甲亢状态(non-hyperthyroid status),即恢复正常甲状腺功能;或发生甲状腺功能减退症(简称甲减)后补充甲状腺激素以达到并维持正常甲状腺功能,二者之一均为达到治疗目标。

中华医学会核医学分会于 2013 年组织专家制定了《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)》(简称 2013 版指南)^[1]。由于诊断和治疗技术的不断进步,指南亟需修订和更新。中华医学会核医学分会于 2019 年 6 月在武汉召开了指南更新启动会并成立指南编写委员会。经过 1 年多的努力,特别是在新型冠状病毒肺炎疫情常态化防控情况下,编写委员会成员克服困难,进行了多次线上交流沟通,最终成稿。本次指南修订以 2013 版指南为基本参考,秉承创新、传承、与时俱进的指导思想,根据近年来的研究进展及证据进行推荐(表 1);以临床问题为导向,增幅较多的主要是“问题”阐释部分。

本指南涉及 9 个方面:(1) GH 的定义和流行病学;(2) GH 诊断和治疗;(3) GH ¹³¹I 治疗原理、适应证和禁忌证;(4) GH ¹³¹I 治疗前准备;(5) GH ¹³¹I 治疗实施;(6) GH ¹³¹I 治疗后随访;(7)特殊情况处理;(8) 儿童及青少年 GH ¹³¹I 治疗;(9) GH ¹³¹I 治疗辐射安全问题。指南编撰采取问题条款和推荐条款并进模式,全文共计 38 项问题条款,41 项推荐条款。

表 1 ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的方案推荐分级

强度分级	推荐强度涵义
A	强力推荐。循证证据肯定,能够改善健康的结局,利大于弊
B	推荐。循证证据良好,能够改善健康的结局,利大于弊
C	推荐。基于专家意见
D	反对推荐。基于专家意见
E	反对推荐。循证证据良好,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利
F	强力反对推荐。循证医学肯定,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利
I	不推荐或者不作为常规推荐。推荐或反对推荐的循证证据不足、缺乏或结果矛盾,利弊无法评判

注:甲亢为甲状腺功能亢进症的简称

本指南仅代表当前的观点和认识,不具有强制性和法律约束力。随着科学研究的进展及实践经验的积累,指南中的相关内容将不断完善与更新。

一、GH 的发病机制和流行病学

问题 1: 甲亢的定义及分类

甲亢(hyperthyroidism)指甲状腺腺体不适当地持续合成和分泌过多甲状腺激素而引起的内分泌疾病。甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指任何原因导致血液循环中甲状腺激素过多的一组临床综合征,可分为甲亢型和非甲亢型。后者甲状腺腺体功能并无亢进,多是由于摄入过量外源性甲状腺激素或甲状腺炎性反应破坏甲状腺滤泡、使甲状腺激素进入血液增多所致^[2]。

按照发病部位和病因,甲亢可分为原发性甲亢和中枢性甲亢。原发性甲亢属于甲状腺腺体本身病变,包括 GH、多结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主高功能腺瘤、碘甲亢。中枢性甲亢又称为垂体性甲亢,是由于垂体肿瘤分泌过多的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)所致。在甲亢分类中,以 GH 最为多见,约占所有甲亢的 80%^[3]。

按照亢进程度,甲亢可分为临床甲亢和亚临床

甲亢。原发性临床甲亢的甲状腺功能特点是血清 TSH 降低,游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄) 水平升高;亚临床甲亢仅血清 TSH 降低,FT₃、FT₄ 水平正常^[4]。

问题 2: GH 的发病机制

GH 是一种器官特异性自身免疫性疾病,常发生于遗传易感的人群(特别是女性),吸烟、高碘饮食、应激、感染及妊娠等可促进发病,细胞免疫及体液免疫均参与了发病过程。该病的特征性自身抗体是 TSH 受体抗体(TSH receptor antibody, TRAb)^[3-5],这是一组多克隆抗体,主要包括甲状腺刺激性抗体(thyroid stimulating antibody, TSAb)和甲状腺刺激阻断性抗体(thyroid stimulation blocking antibody, TSBAb)。TSAb 是诱发 GH 的主要致病抗体,其通过激活 TSH 受体,促进甲状腺合成和分泌过多的甲状腺激素,导致 GH。

问题 3: GH 的患病率和发病率

甲亢患病率受调查人群的年龄、性别、种族等因素影响而存在差异^[2]。GH 是最常见的原发性甲亢类型,女性患病率高于男性,高发年龄段为 30~60 岁,但可以发生在任何年龄段。美国第 3 次健康及营养状况调查(1988 至 1994 年)在全美国人群中抽样调查了 17 353 名居民(年龄 ≥ 12 岁),TSH 诊断切点值为 <0.39 mU/L,结果显示甲亢患病率为 0.5%,亚临床甲亢患病率为 0.7%^[6]。根据中国人群碘营养状况与甲状腺疾病患病率调查,成年人的临床甲亢患病率为 0.78%,亚临床甲亢患病率为 0.44%,GH 患病率为 0.53%^[7]。GH 每年发病率约为 20/10 万~30/10 万^[6]。

二、GH 的诊断和治疗概述

问题 4: GH 的诊断标准

依据以下特征可初步诊断 GH:(1)心悸、多汗及易激动等交感神经兴奋性增高引发的高代谢症状和体征;(2)甲状腺弥漫性肿大(少数病例可无甲状腺肿大);(3)TSH 水平降低,FT₄ 水平升高;(4)血清 TRAb 阳性。

存在以下特征则有助于辅助 GH 的诊断:(1)浸润性突眼;(2)胫前黏液性水肿;(3)¹³¹I 摄碘率 (radioactive iodine uptake, RAIU)增高或甲状腺核素显像提示甲状腺摄取功能增强^[1]。

血清 TSH 水平对 GH 具有高的诊断灵敏度和特异性^[1,8-10];血清 TRAb 是诊断 GH 的特异性指标^[8];RAIU、甲状腺超声检查可辅助 GH 的诊断。

GH 患者 RAIU 多增高,但 RAIU 与病情严重程度无关。目前,RAIU 多用于¹³¹I 治疗剂量的计算及亚急性甲状腺炎等病变的鉴别诊断。甲状腺超声检查可明确有无结节并提示结节的良、恶性倾向。

少数 GH 患者临床表现不典型,以心房颤动、周期性肌肉麻痹、腹泻或阵发性高血压等为首表现。临床可能误诊这些患者,需结合血清 FT₄、TSH 测定及其他检查才能明确诊断。部分 GH 患者同时伴有高滴度的血清抗甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb),这提示并存慢性淋巴细胞性甲状腺炎^[11-12]。

问题 5: GH 的鉴别诊断

(1)非甲亢型甲状腺毒症。GH 作为甲亢最常见原因,需要与摄入过量外源性甲状腺激素或甲状腺炎破坏甲状腺滤泡所致的非甲亢型甲状腺毒症鉴别。甲状腺炎是甲状腺毒症的主要病因,包括慢性淋巴细胞性甲状腺炎、亚急性甲状腺炎、无痛性甲状腺炎及产后甲状腺炎等。与 GH 相比,此疾病表现为 FT₄ 的一过性增高、RAIU 降低、TRAb 阴性且不伴有浸润性突眼和胫前黏液性水肿。亚急性甲状腺炎患者的特征性表现为血清 FT₄ 水平升高,RAIU 下降或甲状腺核素显像示踪剂摄取弥漫减低的“分离现象”^[13]。

(2)甲状腺自主高功能腺瘤与毒性多结节性甲状腺肿。无 GH 自身免疫性疾病特征,如 TRAb 阳性以及自身抗体攻击导致的胫前黏液性水肿、浸润性突眼等。甲状腺核素显像有助于与 GH 鉴别,甲状腺自主高功能腺瘤呈“热结节”,其周围甲状腺组织部分显影或不显影,而多结节性毒性甲状腺肿为多发“热结节”或“冷、热结节”。

(3)中枢性甲减与垂体 TSH 腺瘤。中枢性甲减是指由于垂体、下丘脑,或者下丘脑-垂体门脉循环的疾病导致垂体促甲状腺素细胞受压、下丘脑-垂体门脉血流中断等原因造成 TSH 缺乏所引起的甲状腺功能异常,部分患者可表现为血清 TSH 水平低而 FT₄ 水平正常的“亚临床甲亢”假象,其病因以垂体腺瘤最为常见。部分垂体腺瘤分泌 TSH 增加导致甲亢,多伴随视野缺损等垂体瘤压迫症状以及溢乳等垂体激素分泌异常的表现。

(4)碘诱导的甲亢。碘诱导的甲亢常见于原有结节性甲状腺肿或隐匿性 GH 近期曾有碘暴露史(如行含碘造影剂检查、服用胺碘酮等富碘药)的患者,常发生于用碘后的数周至数月。胺碘酮诱导的

甲状腺毒症(amiodarone-induced thyrotoxicosis, AIT)分为 AIT I 型和 AIT II 型。AIT I 型是胺碘酮高含碘量诱导的甲亢,具有甲状腺腺体血流增强,RAIU 摄取降低、正常或增加,服用胺碘酮后发病时间短(平均 3 个月)的特点。AIT II 型则是胺碘酮对甲状腺滤泡上皮细胞的直接毒性作用导致的破坏性甲状腺炎,表现为 RAIU 减低,服用胺碘酮后发病时间长(平均 30 个月)的特点^[14]。

(5)其他原因。人为摄入甲状腺激素、卵巢甲状腺肿和功能性分化型甲状腺癌转移可导致外源性或内源性甲状腺激素过量。此外,甲状腺激素抵抗综合征、严重全身性疾病、妊娠及使用雌激素或糖皮质激素后等可引起 FT₄ 和(或)TSH 水平改变^[1]。

问题 6: GH 的治疗

GH 的治疗方法主要包括¹³¹I、ATD 和手术^[1,8]。¹³¹I 治疗相比其他 2 种治疗方法具有疗效好、不良反应少、起效迅速的优势(表 2)。Brito 等^[15]完成的美国人群 GH 治疗方法有效性与安全性调查显示,¹³¹I 治疗成功率(93%)仅次于手术治疗成功率(99%),而 ATD 治疗的成功率仅达 50%;¹³¹I 治疗不良反应发生率最低,仅为 6%,而 ATD 和手术治疗的不良反应发生率分别为 12%和 24%。

Okosieme 等^[16]对比分析了 4 189 例 GH 患者(女性 3 414 例,男性 775 例)和 16 756 例无 GH 病史人群(女性 13 656 例,男性 3 100 例)的临床资料,结果显示与无 GH 病史人群相比,GH 患者的全因死亡风险是 1.22 倍(95% CI:1.05~1.42),主要心血管不良事件的发生风险(如心肌梗死、心力衰竭、缺血性卒中或死亡)达 2.18 倍(95% CI: 1.91~2.48);¹³¹I 治疗可快速纠正甲亢状态,GH 患者的全因死亡风险由此可降低 50%。

在选择治疗方法时,应综合考虑患者病情(如甲状腺体积大小、病情轻重、病程长短、有无并发症等)、精神及心理状况、妊娠或哺乳状态及生育计划、治疗费用及可利用的医疗资源等多种生物-心

理-社会因素,与患者进行充分沟通交流,权衡利弊后做出治疗决策。

对于病程较短、甲状腺体积较小、FT₄ 轻度增高、TRAb 滴度较低,无 ATD 禁忌证者,可先考虑 ATD 治疗。对伴有压迫症状或甲状腺体积较大(> 80 g)、RAIU 较低、合并甲状腺癌或可疑恶性结节者,需考虑手术治疗。对于 ATD 治疗效果差、停用 ATD 复发、有药物不良反应或伴随并发症如心房颤动者,应优先考虑¹³¹I 治疗。

推荐 1:治疗 GH 主要有 3 种方法: ¹³¹I、ATD 和手术治疗,根据临床实际情况、患者意愿等选择具体的治疗方案(推荐级别:A)。

三、GH ¹³¹I 治疗的原理、适应证和禁忌证

问题 7: ¹³¹I 治疗 GH 的基本原理

碘是合成甲状腺激素的原料之一,甲状腺滤泡细胞通过钠/碘同向转运蛋白摄取¹³¹I。GH 患者 RAIU 多增高,¹³¹I 在甲状腺内的有效半衰期约为 3.5~4.5 d,1 次治疗剂量的¹³¹I 治疗对甲状腺的持续作用时间可达 30~60 d^[1]。

¹³¹I 衰变释放的 β 射线,在生物组织中的射程平均约 0.8 mm。吸收进入甲状腺的¹³¹I 衰变释放的能量几乎全部被甲状腺组织吸收^[17]。β 射线有较强的电离辐射能力,使甲状腺滤泡细胞变性和坏死,甲状腺激素合成分泌减少,甲状腺体积随之缩小,由此达到治疗 GH 的目的。¹³¹I 在甲状腺外组织分布少、滞留时间短,常规治疗 GH 的¹³¹I 用量对骨髓、性腺、肝和心脏产生的辐射量较低,不会引发相应脏器组织功能的损害。

问题 8: ¹³¹I 治疗 GH 的适应证和禁忌证

¹³¹I 治疗甲亢已有 80 年历史。有文献报道,59% 的北美医师首选¹³¹I 治疗 GH^[18]。随着对疾病认识的不断深入和理念的更新,近年来应用¹³¹I 治疗 GH 的临床实践发生了很大变化,¹³¹I 治疗后甲减的发生属于治疗后转归。美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA) 2016 版甲亢诊疗指南明确提出:

表 2 格雷夫斯甲亢不同治疗方法的利弊比较

治疗方法	利	弊
¹³¹ I	确切控制甲状腺毒症所需时间较短;避免手术风险;避免应用 ATD 治疗的潜在不良反应	为甲状腺破坏性治疗,可能因甲减需要终生应用甲状腺激素替代治疗;治疗后可能会加重部分患者的 GO;需要进行相关辐射防护
ATD	药源性甲减为可逆性;避免手术风险和辐射暴露	治疗持续时间较长;部分患者因药物不良反应须停药;治疗后疾病复发比例高
手术	迅速确切控制甲状腺毒症;避免辐射暴露;避免应用 ATD 治疗的潜在不良反应	为甲状腺破坏性治疗,可能在治疗后发生甲减,需要终生应用甲状腺激素替代治疗;手术本身可能存在潜在的风险

注:ATD 为抗甲状腺药物,GO 为格雷夫斯眼病;甲亢为甲状腺功能亢进症的简称,甲减为甲状腺功能减退症的简称

GH 患者¹³¹I 治疗后达到非甲亢状态,包括甲状腺功能恢复正常和发生甲减,均视为治疗成功^[8]。

¹³¹I 治疗 GH,既可作为成人 GH 的一线治疗方案,也可作为 ATD 治疗不佳患者的根治措施。¹³¹I 治疗尤其适用于下述情形^[24,8]:对 ATD 出现不良反应;ATD 疗效差或多次复发;有手术禁忌证或手术风险高;有颈部手术或外照射史;病程较长;老年患者(特别是伴发心血管疾病者);合并肝功能损伤;合并白细胞或血小板减少;合并骨骼肌周期性麻痹;合并心房颤动。

¹³¹I 治疗 GH 的禁忌证:妊娠患者;GH 患者合并疑似或确诊甲状腺癌;育龄期女性患者¹³¹I 治疗前应注意排除妊娠。

推荐 2: ¹³¹I 是成人 GH 的一线治疗方法(推荐级别:A)。

推荐 3: ¹³¹I 治疗尤其适用于下述情形:对 ATD 出现不良反应;ATD 疗效差或多次复发;有手术禁忌证或手术风险高;有颈部手术或外照射史;病程较长;老年患者(特别是伴有心血管疾病者);合并肝功能损伤;合并白细胞或血小板减少;合并心房颤动或骨骼肌周期性麻痹(推荐级别:C)。

推荐 4: 妊娠患者禁用¹³¹I 治疗(推荐级别:B)。

四、GH ¹³¹I 治疗前的准备

问题 9: ¹³¹I 治疗前与患者沟通和患者签署知情同意书

对确诊 GH 的患者,需让其充分了解各种治疗方法的优缺点,向患者说明治疗过程中可能出现的情况,推荐适宜的治疗方案并尊重患者的选择。如推荐¹³¹I 治疗,应详细介绍¹³¹I 治疗原理和方法、优缺点、潜在风险和对策等。当患者决定接受¹³¹I 治疗时,须认真阅读并签署治疗知情同意书。

问题 10: ¹³¹I 治疗前低碘饮食

¹³¹I 治疗前 1~2 周内应避免食用富碘的食物及海藻类的保健品。须避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)。如治疗前曾使用含碘造影剂或摄入富碘的食物或药物,治疗时间应推迟^[13,19]。有条件时各实验室应根据当地的尿碘参考范围,监测 GH 患者¹³¹I 治疗前尿碘水平^[20]。

问题 11: RAIU 检查

考虑到地域、饮食、生活和医疗条件差异等因素的影响,各实验室应建立当地的 RAIU 正常参考范围。一些食物和药物可影响甲状腺组织摄取¹³¹I(表 3),从而影响 RAIU 的测定结果^[13,19]。RAIU 测定前应仔细询问患者近期饮食和服药情况,以排除上

述干扰因素,必要时应暂缓检查。因 RAIU 检查所用放射性活度较低,近期内接受过其他放射性核素检查者也应暂缓此检查。此外,因¹³¹I 可通过胎盘屏障进入胎儿血液循环,也可由乳汁分泌,故妊娠患者禁用此项检查。哺乳期患者如行 RAIU 检查,建议中断哺乳^[21]。

表 3 影响甲状腺摄¹³¹I 率测定和¹³¹I 治疗的因素

影响因素	建议检查或治疗前停用时间
甲巯咪唑	3~5 d
丙硫氧嘧啶	1~2 周
含碘复合维生素	7~10 d
甲状腺激素(动物甲状腺组织提取或人工合成)	10~14 d(T ₃ 制剂);3~4 周(T ₄ 制剂)
海带、琼脂、卢戈液、含碘中草药	2~3 周
皮肤消毒用碘(聚维酮碘)	2~3 周
静脉用含碘增强造影剂	4~8 周(水溶性造影剂); 3 个月(脂溶性造影剂)
胺碘酮	3~6 个月

注:T₃为三碘甲状腺原氨酸,T₄为甲状腺素

推荐 5:对正在食(服)用影响甲状腺组织摄取¹³¹I 的食物或药物者,建议暂缓 RAIU 检查(推荐级别:B)。

推荐 6:妊娠患者禁忌 RAIU 检查(推荐级别:C)。

推荐 7:各实验室建立自己的 RAIU 参考值范围(推荐级别:C)。

问题 12: ¹³¹I 治疗前对严重基础疾病和(或)并发症的处理

¹³¹I 治疗前应对严重基础疾病和(或)并发症给予充分治疗。如心房颤动、心力衰竭或肺动脉高压等心血管并发症,肾功能衰竭,感染,外伤,控制较差的糖尿病以及脑血管或肺疾病等,肝功能衰竭,粒细胞缺乏症等。在¹³¹I 治疗前应与相关学科合作,给予规范的治疗,使其病情相对稳定。

推荐 8: ¹³¹I 治疗前应充分告知患者 GH 常用治疗方法的优缺点、可能的结局及处理方法。¹³¹I 治疗前应签署治疗知情同意书(推荐级别:A)。

推荐 9: ¹³¹I 治疗前应避免进食富碘食物和药物。近期如摄入富碘的食物,治疗时间应推迟至少 1 周。近期使用过含碘造影剂,治疗时间应推迟 1~3 个月(推荐级别:C)。

推荐 10: ¹³¹I 治疗前应注意严重基础疾病和(或)并发症的处理(推荐级别:B)。

问题 13: ¹³¹I 治疗前 β 肾上腺素能受体阻滞剂的应用

如果无用药禁忌,所有 GH 患者宜在¹³¹I 治疗前

使用 β 肾上腺素能受体阻滞剂,尤其是老年患者,或在静息状态下心率超过 90 次/min 者,或合并有心血管等全身性疾病者。 β 肾上腺素能受体阻滞剂有助于控制心率和收缩压,改善肌无力和肌震颤,同时改善易怒、情绪不稳定和运动不耐受的严重程度^[22]。 β 肾上腺素能受体阻滞剂包括非选择性阻滞剂(代表药物:普萘洛尔)和选择性 β_1 受体阻滞剂(代表药物:美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等)。普萘洛尔的应用经验最多,高剂量下该药物可阻止 FT_4 向 FT_3 的转化。合并支气管哮喘者忌用普萘洛尔。

问题 14: ^{131}I 治疗前 ATD 预处理

鉴于 ^{131}I 治疗后短期内甲亢症状可能加重,对重症、老年、血清 FT_4 明显增高(FT_4 大于正常上限值 2~3 倍)及随甲亢加重时产生并发症风险增高的 GH 患者,可考虑在 ^{131}I 治疗前应用 ATD 预处理。治疗药物首选甲硫咪唑, ^{131}I 治疗前 3~5 d 停用^[8]。对于临床症状不明显的中青年 GH 患者,即使 FT_4 水平较高,也可直接行 ^{131}I 治疗。

问题 15: ^{131}I 治疗前碘剂的应用

复方碘溶液在临床上常用于甲亢危象的治疗。国内也将其用于服用 ATD 合并肝损害或血象异常等不能继续服用 ATD 但伴有复杂或严重合并症、并发症的 GH 患者。复方碘溶液的停药时间是影响甲状腺摄 ^{131}I 及 ^{131}I 疗效的关键因素之一。有研究报告停用的最短时间是 4~7 d,既不会引起 GH 症状加重或反弹,又可使摄碘功能恢复,从而尽快行 ^{131}I 治疗^[23]。但目前关于复方碘溶液辅助 ^{131}I 治疗 GH 的研究较少,影响因素较多,需要更多高质量的研究加以验证。

问题 16: ^{131}I 治疗前锂剂的应用

碳酸锂可以抑制甲状腺激素的释放,从而使血清 FT_4 水平降低;短期应用有助于 GH 症状的控制^[24]。与碘剂不同,锂剂不影响甲状腺对 ^{131}I 的摄取。 ^{131}I 治疗前应用锂剂可减少 ^{131}I 的用量、提高 ^{131}I 的治愈率和安全性,但由于缺乏足够的循证医学研究,目前不建议也不反对将锂剂作为 GH ^{131}I 治疗前的辅助用药。

推荐 11: 如果无用药禁忌,所有 GH 患者 ^{131}I 治疗前应使用 β 肾上腺素能受体阻滞剂(推荐级别:A)。

推荐 12: 对有明显甲亢症状、血清 FT_4 水平明显升高(大于正常上限值 2~3 倍)的患者、老年患者,以及甲亢症状加重时可能引发严重并发症的 GH 患者,可考虑在 ^{131}I 治疗之前应用 ATD 预处理

(推荐级别:C)。

推荐 13: 不建议也不反对使用碘剂、锂剂作为 GH ^{131}I 治疗前的辅助用药(推荐级别:I)。

五、 ^{131}I 治疗 GH 的实施

问题 17: 确定 ^{131}I 治疗剂量的方法

确定治疗 GH ^{131}I 剂量的方法有 2 种: 计算剂量法和固定剂量法^[25]。(1) 计算剂量法。根据甲状腺质量和 RAIU 进行计算,通常每克甲状腺组织的剂量范围为 2.59~5.55 MBq(70~150 μ Ci)。口服 ^{131}I 活度(MBq 或 μ Ci) = [计划量(MBq 或 μ Ci/g) × 甲状腺质量(g)]/[最高 RAIU 或 24 h RAIU(%)]。这一公式在假定 ^{131}I 在甲状腺的有效半衰期为 5 d 的前提下设立,如有效半衰期差异较大,应相应调整 ^{131}I 剂量。(2) 固定剂量法。根据甲状腺的体积一次给予固定的剂量。如对于甲状腺 I 度肿大的患者,给予 185 MBq ^{131}I ; 甲状腺 II 度肿大的患者,给予 370 MBq ^{131}I ; 对于甲状腺 III 度肿大的患者,给予 555~1 110 MBq ^{131}I 。此方法简单,一次缓解率高。

计算剂量法的优点是可降低 ^{131}I 的使用剂量,特别是对于甲状腺较小的 GH 患者。固定剂量法方便操作,易于掌握。目前认为,计算剂量法与固定剂量法确定 ^{131}I 剂量治疗 GH 的疗效总体相当^[26]。

推荐 14: 确定治疗 GH ^{131}I 剂量的方法有计算剂量法和固定剂量法。各单位应因地制宜,选用 ^{131}I 剂量的确定方法(推荐级别:A)。

问题 18: 甲状腺体积的测定方法

甲状腺触诊可辅助判断甲状腺体积,弥补甲状腺核素平面显像评估甲状腺质量的不足,在了解甲状腺质地和有无结节、调整 ^{131}I 治疗剂量时有重要价值。

甲状腺超声测量甲状腺体积常用三维法。用 L 表示 1 叶甲状腺的长度, W 表示宽度, T 表示厚度(单位均为 cm); 采用下列公式计算出 1 叶的体积: $V = \pi/6 \cdot L \cdot W \cdot T$ 。2 叶体积之和是甲状腺总的体积,按比重 1.0 计算出甲状腺质量(g)^[27]。

甲状腺核素平面显像计算甲状腺体积的公式为: 甲状腺体积(cm^3) = 2 叶甲状腺平均高度(cm) × 2 叶正面投影面积(cm^2) × K (K 为常数,介于 0.23~0.32 之间,随显像条件不同而异)。甲状腺核素平面显像易受甲状腺大小、腺体厚度、腺体与周围本底放射性摄取比值等多种因素的影响^[28]。

推荐 15: ^{131}I 治疗 GH 前,建议采用甲状腺核素平面显像或甲状腺超声检查进行甲状腺体积的测算(推荐级别:B)。

推荐 16: 甲状腺触诊可作为估算甲状腺体积的辅助方法 (推荐级别: I)。

问题 19: GH ^{131}I 治疗剂量调整

无论采用哪种剂量法, 治疗前可参考下列因素进行剂量调整。

增加 ^{131}I 剂量的因素有: (1) 甲状腺体积较大、质地较硬者; (2) 年龄大、病程较长、长期 ATD 治疗者; (3) 有效半衰期较短者; (4) 首次 ^{131}I 治疗疗效差或无效者; (5) 合并心血管、肝功能异常患者。

减少 ^{131}I 剂量的因素有: (1) 病程短、甲状腺体积较小、质地较软者; (2) 未进行任何治疗或术后复发者; (3) ^{131}I 治疗后疗效明显但未完全缓解者; (4) 有效半衰期较长者。

推荐 17: GH ^{131}I 治疗剂量应根据患者的实际情况予以适当调整。对于反复复发、病程较长的患者, 应以达到甲减为治疗目标 (推荐级别: B)。

问题 20: ^{131}I 治疗的服药方法

多采用单次剂量法, 为保证充分吸收, 口服 ^{131}I 前至少禁食 2 h, 服 ^{131}I 后应适量饮水, 2 h 后可以进食。

推荐 18: 口服 ^{131}I 前、后 2 h 禁食 (推荐级别: C)。

问题 21: ^{131}I 治疗后的注意事项

嘱患者口服 ^{131}I 后不要揉压甲状腺, 注意休息, 避免感染、劳累和精神刺激, 以免病情加重。告知患者 ^{131}I 治疗产生疗效的大致时间及治疗后可能因一过性放射性甲状腺炎导致症状加重等问题。一般情况下建议患者 ^{131}I 治疗后 1~3 个月复查, 如病情较重或临床表现变化较大时, 应根据需要密切随诊。

推荐 19: ^{131}I 治疗后 1~3 个月复查, 如病情较重或临床表现变化较大时, 应根据需要密切随诊 (推荐级别: C)。

问题 22: ^{131}I 治疗后的早期反应及处理

GH 患者 ^{131}I 治疗后多无明显不适, 部分患者 ^{131}I 治疗后短期内可出现乏力、纳差、恶心、皮肤瘙痒、甲状腺肿胀等症状, 建议观察并对症处理。少数患者可因放射性甲状腺炎出现颈部疼痛, 可持续数周, 可采用非甾体抗炎药、糖皮质激素缓解疼痛。 ^{131}I 治疗一般不会影响血象, 个别患者出现暂时性白细胞降低, 必要时可给予升白细胞的药物。

推荐 20: 应密切观察并对症处理服 ^{131}I 后的早期反应 (推荐级别: C)。

问题 23: β 肾上腺能受体阻滞剂及 ATD 在 ^{131}I 治疗后的应用

^{131}I 治疗后早期 (1~2 周), 放射性甲状腺炎导致存储于滤泡内的甲状腺激素释放入血, 可使高代

谢症状加重。在无禁忌证的情况下, β 肾上腺能受体阻滞剂可用于所有 GH 患者, 尤其是老年患者和静息心率超过 90 次/min 或并存心血管疾病的 GH 患者。 ^{131}I 治疗后的一段时间内, 采用 β 肾上腺能受体阻滞剂可有效减轻症状, 减少并发症发生^[22]。

对于重症、伴有并发或合并症的 GH 患者, 应在 ^{131}I 治疗后 3~7 d 继续应用 ATD (首选甲硫咪唑) 控制症状, 此后的 4~6 周, 当 FT_4 趋向正常时逐渐减量停药^[8]。

推荐 21: ^{131}I 治疗后如无禁忌可用 β 肾上腺能受体阻滞剂缓解症状 (推荐级别: A)。

推荐 22: 重症或伴有并发及合并症的 GH 患者, ^{131}I 治疗后 3~7 d 可服用 ATD, 以预防或缓解病情加重 (推荐级别: B)。

六、 ^{131}I 治疗后的随访

问题 24: GH 的治疗转归

^{131}I 治疗 GH, 不存在既可以纠正甲亢又不会造成甲减的绝对理想剂量。多种因素会影响 ^{131}I 的效果。治疗后 1 年内发生的甲减与 ^{131}I 治疗剂量相关, 剂量越大, 一次性缓解率越高, 早期甲减发生率也随之增高。

由于辐射所致延迟效应、淋巴细胞浸润对甲状腺组织的破坏, 尤其在同时合并 TPOAb 阳性的 GH 患者, 即使 ^{131}I 治疗后甲状腺功能恢复正常, 其甲减发生率也为每年 2%~3%^[29]。

推荐 23: GH 的自然转归或治疗转归均可致甲减的发生 (推荐级别: B)。

问题 25: GH ^{131}I 治疗疗效的标准

GH ^{131}I 治疗疗效的标准包括: (1) 完全缓解或临床痊愈: 随访半年以上, 甲亢症状和体征完全消失, 血清 FT_4 恢复正常; (2) 出现甲减症状和体征, 血清 FT_4 低于正常, TSH 高于正常; (3) 部分缓解: 甲亢症状减轻, 体征部分消失, 血清 FT_4 降低, 但未恢复正常; (4) 无效: 症状和体征均无改善或反而加重, 血清 FT_4 无明显变化。

有关研究显示 1 次 ^{131}I 治疗 GH 的总有效率达 95%^[30]。与其他治疗方法相比, ^{131}I 治疗 GH 的有效率较高, 有较高的成本-效益比。

复发定义为 ^{131}I 治疗达完全缓解后, 再次出现甲亢症状和体征, FT_4 再次升高。 ^{131}I 治疗 GH 疾病复发率约为 1%~4%^[31]。

问题 26: ^{131}I 治疗后的随访

口服 ^{131}I 后, 一般在 2~4 周后逐渐出现效果, 临

床症状缓解,甲状腺体积缩小,随后症状逐渐消失。多数患者¹³¹I 治疗后 4~8 周的实验室检查示 FT₄ 趋于正常。¹³¹I 治疗 GH 缓解率较高,但甲状腺体积过大、过硬或伴有结节者,需多次治疗才能获得痊愈。

治疗后随访是¹³¹I 治疗 GH 重要的环节。轻、中度 GH 且无严重合并症者,可在治疗后 4~8 周随访,初步评价疗效。对于存在浸润性突眼者,推荐¹³¹I 治疗后 4 周尽早进行 FT₄ 检测,避免早发甲减致眼病加重。病情较重或临床表现变化较大者应视需要密切观察。之后每隔 4~8 周进行甲状腺功能监测,持续至半年,或直至患者发生甲减、行甲状腺激素替代治疗后达到稳定状态。如确定已完全缓解,随访问隔时间可延长,建议至少每年随访 1 次。

随访内容:(1)症状和体征;(2)实验室检查:FT₃、FT₄ 及 TSH,必要时可以检测 TRAb、TPOAb 及 TgAb;(3)伴有并发症的 GH 患者,应注意评价相关疾病症状、体征的控制情况及指标变化。

推荐 24:应定期检测 GH 患者症状、体征及甲状腺激素的变化(推荐级别:B)。

推荐 25:伴有并发症的 GH 患者应注意评估相关异常指标在¹³¹I 治疗后的变化(推荐级别:B)。

问题 27: ¹³¹I 治疗后甲减的表现及处理

¹³¹I 治疗后出现疲乏、嗜睡、体质量增加、畏寒、便秘、女性月经异常等,提示有甲减的可能,应及时复查。当 FT₄ 低于正常范围,TSH 仍处于受抑状态,应考虑甲减。部分患者的甲减为暂时性,随后甲状腺功能可恢复正常。出现甲减后根据 FT₄ 水平首选左甲状腺素片进行替代治疗并调整药物剂量。替代治疗的时机取决于甲状腺功能检测、临床症状及体格检查结果。在医师指导下调整用量,使 FT₄ 维持正常,在替代治疗期间应坚持定期随访。

推荐 26: ¹³¹I 治疗后应定期监测 FT₄ 水平,如出现甲减,可用左甲状腺素替代治疗,定期复查并调整用量(推荐级别:A)。

问题 28: ¹³¹I 再次治疗及其他方案选择

¹³¹I 治疗 3~6 个月后随访证实症状和体征未缓解或治疗无效的 GH 患者,可再次行¹³¹I 治疗。¹³¹I 再次治疗时,对前次治疗无效以及伴有并发症的患者,可适当增加 ¹³¹I 剂量^[32]。

少数甲状腺体积较大、质地较硬的 GH 患者需多次¹³¹I 治疗才能获得完全缓解。对于多次¹³¹I 治疗无效或复发的 GH 患者,应建议手术治疗。对于 FT₄ 正常、TSH 持续性受抑的 GH 患者,则需要密切监测,防止转变为临床型 GH。

推荐 27: ¹³¹I 治疗 3~6 个月后随访证实未获痊愈的 GH 患者,可再次行¹³¹I 治疗(推荐级别:A)。

推荐 28: ¹³¹I 多次治疗无效或复发的 GH 患者可考虑手术治疗(推荐级别:C)。

七、特殊情况处理

问题 29: GH 合并血液系统异常

GH 患者可合并血液系统的异常^[33],其机制尚不明确,可能与遗传易感性、免疫因素或合并病毒感染有关^[34]。临床上常见的是 ATD 治疗导致的白细胞减少,严重者可致粒细胞缺乏,主要临床表现是发热、咽痛、全身不适,引发败血症时,病死率较高^[35]。

GH 合并血液系统异常时,应慎用 ATD,必要时联合相关科室进行治疗。对粒细胞缺乏者应密切监测外周血象,除采用一般口服升白细胞药物外,应及时应用粒细胞集落刺激因子治疗,配合抗生素、糖皮质激素和免疫球蛋白等治疗,尽早选择足量的¹³¹I 进行治疗。¹³¹I 主要被功能亢进的甲状腺组织摄取,对骨髓的照射量小,不会引发白细胞及血小板的继续下降。

推荐 29: GH 合并造血系统严重异常时,应多学科联合诊治,病情趋向平稳时,尽早选择足量¹³¹I、以甲减为目标进行治疗(推荐级别:A)。

问题 30: GH 合并心脏功能异常

心脏是甲状腺激素调控的靶器官之一,甲状腺激素直接或者间接引起心脏电生理功能和结构改变^[36]。有文献报道约 10%~22% 的 GH 患者合并阵发或持续性心房颤动^[37]。

对于合并心房颤动的 GH 者,宜尽早进行¹³¹I 治疗,以甲减为治疗目标,尽快缓解甲亢,为心血管系统异常症状的缓解争取时间。治疗前全面评估心脏功能,及时联合心内科纠正心房颤动、心力衰竭等并发症。随着甲状腺功能恢复正常,阵发性心房颤动可消失。持续性心房颤动者,部分可恢复窦性心律。注意定期随访,及时纠正甲减,减少对心脏的影响^[38-40]。

推荐 30:对合并心房颤动的 GH 患者,推荐采用足量¹³¹I、以甲减为目标进行治疗,尽快使甲状腺功能恢复正常(推荐级别:A)。

问题 31: GH 合并骨骼肌功能异常

因甲状腺激素可引起肌酸代谢障碍,GH 可合并骨骼肌系统异常,主要包括肌无力、周期性麻痹和重症肌无力。GH 合并周期性麻痹者,与遗传、骨骼肌钠/钙通道病变及低钾血症等多种因素有关^[41]。

对 GH 合并骨骼肌功能异常者,可采用¹³¹I 治

疗。治疗前应采取相应措施(如补钾等)、请相关专科会诊协助纠正骨骼肌异常症状,治疗后注意加强监测病情变化,及时对症处理。GH 合并骨骼肌功能异常多数是可逆的,在 GH 有效控制后,骨骼肌症状可缓解和改善^[42-43]。

推荐 31: GH 合并骨骼肌功能异常,应采用¹³¹I 尽快控制、恢复甲状腺功能。治疗期间应密切监测,及时纠正肌病(推荐级别:B)。

问题 32: GH 合并肝功能异常

GH 合并肝功能异常与多种因素有关,可分为甲亢性肝损害、甲亢合并其他引起肝功能异常的疾病(如病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、心力衰竭等)和 ATD 相关肝损害^[44]。

GH 合并肝损害的治疗原则是针对病因,予以保肝治疗,根据肝损害程度和原因,决定是否继续 ATD 治疗。对于肝功能严重损害者,应在相关科室进行保肝治疗,待肝功趋向平稳,尽早采用足量¹³¹I,争取以甲减为目标进行治疗^[45-46]。

¹³¹I 主要被功能亢进的甲状腺组织吸收,肝脏摄取¹³¹I 量的较少,此外肝脏对辐射不敏感^[47],因此¹³¹I 治疗不会进一步加重肝脏的损害。GH 合并肝损害的患者多数在甲状腺功能得到有效控制后,肝功可逐渐恢复正常。

推荐 32: GH 合并肝损害者,在辅以保肝治疗的同时积极采用足量¹³¹I、以甲减为目标进行治疗(推荐级别:B)。

问题 33: 格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)

GO 是因自身免疫系统紊乱引起的眼眶内脂肪组织增多、水肿和眼外肌增粗的眼部病变^[48-49],约 25%~30%的 GH 患者合并 GO^[50]。

根据临床活动性评分(clinical active score, CAS)^[51],GO 分为活动期和静止期,以下 7 项表现各为 1 分:(1)自发性球后疼痛;(2)眼球运动时疼痛;(3)眼睑红斑;(4)结膜充血;(5)结膜水肿;(6)肉阜肿胀;(7)眼睑水肿。积分达到 3 分定为活动期 GO。积分越多,活动性越高。根据疾病的严重程度,分为轻度、中重度和视力威胁型(表 4)^[51]。

应积极联合眼科、内分泌科、放疗科、核医学科及甲状腺外科等,为 GO 患者提供个体化的治疗。

¹³¹I 治疗可能诱发或加重 GO,但与¹³¹I 用量无关^[52]。对处于活动期的轻度 GO 患者行¹³¹I 治疗时,应辅以糖皮质激素,同时密切监测甲状腺功能,及时纠正治疗后的早发甲减^[53]。对中度、重度活动性 GO 患者或威胁视力的活动性 GO 患者,原则上不推荐¹³¹I 治疗,但对于有 ATD 禁忌、手术风险大的患者,选择¹³¹I 治疗时,需联合糖皮质激素、放疗等进行综合治疗^[54]。

推荐 33:合并 GO 的 GH 患者,应多学科联合诊断和治疗,评价眼病活动性及严重程度,制定个体化治疗方案(推荐级别:B)。

推荐 34:轻度活动性 GO 者,¹³¹I 治疗时,同时应使用糖皮质激素(推荐级别:B)。

推荐 35:中、重度活动性 GO 或威胁视力的活动性 GO 患者,建议选用 ATD 或手术治疗(推荐级别:B)。

问题 34: 甲状腺危象的发生

甲状腺危象是一种罕见但危及生命的内分泌急症,伴有多器官、系统功能的失代偿改变,死亡率高,需要及时诊断和积极治疗^[55-56]。甲状腺危象的发生多有诱因,如感染、外伤和电解质紊乱等,¹³¹I 治疗本身极少诱发甲状腺危象^[57]。

八、儿童及青少年 GH 的¹³¹I 治疗

问题 35: 儿童及青少年 GH 的¹³¹I 治疗适应证

约 95%的儿童和青少年甲亢与 GH 有关。目前,针对此类 GH 患者的治疗意见不一,甲巯咪唑仍是目前首选的治疗药物。丙基硫氧嘧啶应用在儿童和青少年不良反应的发生率高,因此不建议使用^[8]。有研究显示,甲巯咪唑治疗 1~2 年后,仅 20%~30%的儿童和青少年 GH 患者停药 1 年后 FT₄ 能维持正常。如甲状腺体积明显肿大、TRAb 增高显著,提示缓解率较低,¹³¹I 或手术可作为治疗方案。

有研究提示甲状腺受到低剂量的照射[每克甲状腺组织的¹³¹I 用量<1.11 MBq(30 μCi)]诱发甲状腺癌的风险显著高于高剂量的照射[每克甲状腺组织的¹³¹I 用量>5.55 MBq(150 μCi)],这提示高剂量照射后剩余甲状腺组织越少,未来罹患甲状腺癌的风险越高。

表 4 格雷夫斯眼病(GO)严重程度评价

程度	症状
轻度	眼睑退缩<2 mm;轻度软组织受累;眼球突出度超过参考范围(中国人 18.6 mm)上限 3 mm 内;一过性或不存在复视及使用润滑型眼药水有效的角膜暴露症状
中重度	眼睑退缩≥2 mm;中度或重度软组织受累;眼球突出度超过参考范围上限 3 mm 以上非持续性或持续性复视
视力威胁型	在中度严重的 GO 基础上,威胁视力 GO,出现视神经病变和(或)伴角膜脱落

风险越低^[58-60]。因此,对儿童及青少年 GH 患者,如选择行¹³¹I 治疗,不能因年龄、体质量等因素减少¹³¹I 用量。ATA 2016 版甲亢诊疗指南提倡¹³¹I 治疗儿童及青少年 GH,以达到甲减为目标^[8]。¹³¹I 治疗后应定期监测甲状腺功能,如出现甲减,及时进行甲状腺激素替代治疗。

推荐 36:儿童及青少年 GH 患者,经 ATD 或手术治疗无效或复发,可行¹³¹I 治疗(推荐级别:A)。

推荐 37:儿童及青少年 GH 患者行¹³¹I 治疗,一次足量到位,以达到甲减为目标(推荐级别:B)。

推荐 38:儿童及青少年 GH 患者行¹³¹I 治疗后,应定期监测甲状腺功能,如出现甲减及时行甲状腺激素替代治疗(推荐级别:A)。

九、¹³¹I 治疗 GH,生殖遗传及辐射安全问题

问题 36:生殖遗传安全问题

卵巢和睾丸低或不摄取¹³¹I,¹³¹I 在 GH 患者体内排泄快,¹³¹I 治疗 GH 不会对睾丸和卵巢的功能产生损害,患者的生殖能力不会受到影响^[61-62]。接受¹³¹I 治疗的儿童及青少年 GH 患者的后代中,先天性畸形的比例并未增加。理论上¹³¹I 治疗导致基因损害的风险为 0.005%,而自发风险为 0.8%^[63]。考虑到甲状腺功能异常可能对妊娠的影响,接受¹³¹I 治疗的 GH 患者,应在至少 6 个月后、待甲状腺激素水平调整正常再考虑妊娠^[64]。

推荐 39:已接受¹³¹I 治疗的男性和女性 GH 患者应采取避孕、避孕措施至少 6 个月;¹³¹I 治疗后的女性患者,建议待甲状腺激素水平正常后再考虑妊娠(推荐级别:A)。

问题 37:¹³¹I 治疗 GH,患者自身的辐射安全问题

¹³¹I 治疗 GH 常用的剂量对患者形成的有效辐射剂量较低,不会对患者造成远期辐射危害。

¹³¹I 治疗甲亢是否引发甲亢患者肿瘤发生率及其肿瘤特异性死亡率增高,一直备受关注。甲亢治疗随访协作研究(Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study, TTFUS)的系列随访研究报告时间跨度 70 余年,包括 26 家医疗中心(美国 25 家,英国 1 家),覆盖了 1946 至 1964 年进行治疗的甲亢患者 35 000 余人。TTFUS 分别在 1968 年、1974 年、1998 年陆续报道了甲亢¹³¹I 治疗与患者肿瘤发生、肿瘤死亡风险的关系^[65-67]。结果显示,甲亢患者接受¹³¹I 治疗后,白血病发生率、甲状腺肿瘤发生率及癌症总体死亡率均未见增高,这表明甲亢¹³¹I 治疗是一种安全治疗方案。

推荐 40:¹³¹I 治疗 GH 对患者自身无明确的辐射危害(推荐级别:B)。

问题 38:¹³¹I 治疗 GH,公众人群的辐射安全管理

虽然接受¹³¹I 治疗的患者可对周围近距离人群构成少量 γ 辐射,其排泄物也可能对周围环境造成微量辐射污染,但这些辐射量有限,对周围人群和环境不会造成辐射危害^[68-69]。

¹³¹I 治疗 GH 应遵循以下辐射安全注意事项:

(1)¹³¹I 治疗剂量如大于 400 MBq,患者应住院隔离治疗。当体内¹³¹I 滞留量低于 400 MBq(患者 1 m 处的周围剂量当量率低于 23.3 μ Sv/h)时,方可出院^[70]。(2)服¹³¹I 后宜多喝水、多排便,排便时应避免尿液和粪便污染卫生间,排便后宜增加冲水次数。(3)为确保公众人群受照剂量不超过 1 mSv,参照国际原子能机构出版物相关推荐,根据服用¹³¹I 的剂量,GH 患者服用¹³¹I 后应在一段时间内避免接触单位同事、家人及儿童(表 5)^[71-72]。上述内容应由医务人员在实施治疗前对患者进行详细告知,建议向患者提供书面指导材料。

表 5 格雷夫斯甲亢患者服用¹³¹I 后
与同事和亲属接触的时间限制

¹³¹ I 用量 (MBq)	不上班 时间(d)	与伴侣不同床 时间(d)	限制接触儿童时间(d)		
			<2 岁	2~5 岁	>5 岁
200	0	15	15	11	5
400	3	20	21	16	11
600	6	24	24	20	14
800	8	26	27	22	16

注:甲亢为甲状腺功能亢进症的简称

推荐 41:GH 患者服用¹³¹I 后,应遵循辐射安全注意事项(推荐级别:A)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

编写委员会成员:李林(四川大学华西医院核医学科);李思进(山西医科大学第一医院核医学科、分子影像精准诊疗省部共建协同创新中心);高再荣(华中科技大学同济医学院附属协和和医院核医学科);谭建(天津医科大学总医院核医学科);汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科);林岩松(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室);关海霞(广东省人民医院内分泌科);马庆杰(吉林大学中日联谊医院核医学科);蒋宁一(中山大学附属第七医院核医学科);徐浩(暨南大学附属第一医院核医学科);张青(南昌大学第一附属医院核医学科);黄蕤(四川大学华西医院核医学科);傅宏亮(上海交通大学医学院附属新华医院核医学科);李雪娜(中国医科大学附属第一医院核医学科);刘斌(四川大学华西医院核医学科)

参 考 文 献

[1] 中华医学会核医学分会.¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013

- 版[J].中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-95. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- Chinese Society of Nuclear Medicine. Clinical guidelines for ¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(2): 83-95. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.02.002.
- [2] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 甲状腺功能亢进症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(12): 1118-1128. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.12.002.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of hyperthyroidism (2019)[J]. Chin J Gen Pract, 2019, 18(12): 1118-1128. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.12.002.
- [3] 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]. Endocr Pract, 2011, 17(3): 456-520. DOI: 10.4158/ep.17.3.456.
- [4] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, et al. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(4): 167-186. DOI:10.1159/000490384.
- [5] Yang F, Teng W, Shan Z, et al. Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism[J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(5): 613-618. DOI:10.1530/eje.0.1460613.
- [6] Burch HB, Cooper DS. Management of Graves disease: a review[J]. JAMA, 2015, 314(23): 2544-2554. DOI: 10.1001/jama.2015.16535.
- [7] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China[J]. Thyroid, 2020, 30(4): 568-579. DOI:10.1089/thy.2019.0067.
- [8] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis[J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI:10.1089/thy.2016.0229.
- [9] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ¹³¹I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.05.019.
- Jiang NY, Kuang AR, Tan J, et al. Expert consensus on ¹³¹I treatment of Graves hyperthyroidism[J]. Chin J Nucl Med, 2010, 30(5): 346-351. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.05.019.
- [10] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism[J]. Lancet, 2016, 388(10047): 906-918. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.
- [11] 滕卫平. 甲状腺功能亢进症//陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 591-599.
- Teng WP. Hyperthyroidism//Lu ZY, Zhong NS. Internal medicine [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 591-599.
- [12] 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[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- Chinese Society of Endocrinology Writing Committee on Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Diseases. Clinical guidelines for the diagnosis and management of thyroid diseases: hyperthyroidism[J]. Chin J Intern Med, 2007, 46(10): 876-882. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2007.10.035.
- [13] Giovanella L, Avram AM, Iakovou I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2514-2525. DOI:10.1007/s00259-019-04472-8.
- [14] Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines for the management of amiodarone-associated thyroid dysfunction[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(2): 55-66. DOI:10.1159/000486957.
- [15] Brito JP, Payne S, Singh Ospina N, et al. Patterns of use, efficacy, and safety of treatment options for patients with Graves' disease: a nationwide population-based study[J]. Thyroid, 2020, 30(3): 357-364. DOI:10.1089/thy.2019.0132.
- [16] Okosieme OE, Taylor PN, Evans C, et al. Primary therapy of Graves' disease and cardiovascular morbidity and mortality: a linked-record cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(4): 278-287. DOI:10.1016/S2213-8587(19)30059-2.
- [17] 刘斌, 田蓉, 欧晓红, 等. 分化型甲状腺癌转移灶碘代动力学及内照射吸收剂量的评估[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(1): 63-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.015.
- Liu B, Tian R, Ou XH, et al. Evaluation of ¹³¹I biokinetics and its absorbed dose in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(1): 63-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.01.015.
- [18] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4549-4558. DOI:10.1210/jc.2012-2802.
- [19] Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I 3.0[J]. J Nucl Med, 2012, 53(10): 1633-1651. DOI: 10.2967/jnumed.112.105148.
- [20] Ning P, Ren Q, Teng D, et al. Current iodine nutrition status and prevalence of thyroid disorders in Tibetan adults in an oxygen-deficient plateau, Tibet, China: a population-based study[J]. Thyroid, 2020, 30(5): 759-766. DOI:10.1089/thy.2019.0669.
- [21] Kloos RT. Survey of radioiodine therapy safety practices highlights the need for user-friendly recommendations[J]. Thyroid, 2011, 21(2): 97-99. DOI:10.1089/thy.2010.2102.com.
- [22] Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease[J]. Intern Med, 2012, 51(17): 2285-2290. DOI:10.2169/internalmedicine.51.7302.
- [23] 柴锦燕, 谭建, 张桂芝, 等. 复方碘溶液对格雷夫斯病患者摄¹³¹I 功能及¹³¹I 疗效的影响[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 24-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.007.
- Chai JY, Tan J, Zhang GZ, et al. Influence of compound iodine solution on ¹³¹I uptake and curative effect of ¹³¹I therapy in patients with Graves disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(1): 24-27. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.007.
- [24] 康玉国, 匡安仁, 管昌田. 碳酸锂联合¹³¹I 治疗 Graves 病的研究[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23(3): 165-166. DOI: 10.3760/

- cma.j.issn.2095-2848.2003.03.013.
- Kang YG, Kuang AR, Guan CT. Comparative study of ^{131}I with ^{131}I plus lithium carbonate in the treatment of Graves' hyperthyroidism [J]. *Chin J Nucl Med*, 2003, 23(3): 165-166. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2003.03.013.
- [25] 张永学, 黄钢. 核医学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010; 209-233.
- Zhang YX, Huang G. Nuclear medicine [M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010; 209-233.
- [26] Tamatea JA, Conaglen JV, Elston MS. Response to radioiodine therapy for thyrotoxicosis: disparate outcomes for anindigenous population [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 7863867. DOI:10.1155/2016/7863867.
- [27] Turcios S, Lence-Anta JJ, Santana JL, et al. Thyroid volume and its relation to anthropometric measures in a healthy cuban population [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(1): 55-61. DOI:10.1159/000371346.
- [28] Wang H, Yu D, Tan Z, et al. Estimation of thyroid volume from scintigraphy through 2D/3D registration of a statistical shape model [J]. *Phys Med Biol*, 2019, 64(9): 095015. DOI:10.1088/1361-6560/ab186d.
- [29] Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome [J]. *Endocr Rev*, 2012, 33(6): 920-980. DOI:10.1210/er.2012-1030.
- [30] Stachura A, Gryn T, Kaluza B, et al. Predictors of euthyrosis in hyperthyroid patients treated with radioiodine ^{131}I : a retrospective study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1): 77. DOI:10.1186/s12902-020-00551-2.
- [31] Knapska-Kucharska M, Oszukowska L, Lewiński A. Analysis of demographic and clinical factors affecting the outcome of radioiodine therapy in patients with hyperthyroidism [J]. *Arch Med Sci*, 2010, 6(4): 611-616. DOI:10.5114/aoms.2010.14476.
- [32] 杨吉生, 王强, 胡明造, 等. Graves 病再次 ^{131}I 治疗的剂量计算和病例选择 [J]. *中华核医学杂志*, 2001, 21(1): 16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.01.022.
- Yang JS, Wang Q, Hu MZ, et al. Dosage calculation and patient choice of the second ^{131}I treatment for Grave disease [J]. *Chin J Nucl Med*, 2001, 21(1): 16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2001.01.022.
- [33] Gianoukakis AG, Leigh MJ, Richards P, et al. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 70(5): 781-787. DOI:10.1111/j.1365-2265.2008.03382.x.
- [34] Plantinga TS, Arts P, Knarren GH, et al. Rare NOX3 variants confer susceptibility to agranulocytosis during thyrostatic treatment of Graves' disease [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(6): 1017-1024. DOI:10.1002/cpt.733.
- [35] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E49-53. DOI:10.1210/jc.2011-2221.
- [36] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 501-509. DOI:10.1056/NEJM200102153440707.
- [37] Carrillo-Sepúlveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, et al. Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(3): 560-570. DOI:10.1093/cvr/cvp304.
- [38] 黄蕤, 李林. 甲状腺功能亢进性心脏病临床特点与 ^{131}I 治疗安全处置探讨 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(24): 4109-4113. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.24.022.
- Huang R, Li L. Characteristics of hyperthyroid heart disease and radioiodine-131 treatment strategy [J]. *J Pract Med*, 2017, 33(24): 4109-4113. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.24.022.
- [39] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *Circulation*, 2014, 130(23): e199-267. DOI:10.1161/CIR.0000000000000041.
- [40] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(1): 104-132. DOI:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- [41] Lin SH, Huang CL. Mechanism of thyrotoxic periodic paralysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(6): 985-988. DOI:10.1681/ASN.2012010046.
- [42] Kung AW, Lau KS, Fong GC, et al. Association of novel single nucleotide polymorphisms in the calcium channel alpha 1 subunit gene (Ca (v) 1.1) and thyrotoxic periodic paralysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(3): 1340-1345. DOI:10.1210/jc.2003-030924.
- [43] Kung AW. Clinical review: thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(7): 2490-2495. DOI:10.1210/jc.2006-0356.
- [44] Otsuka F, Noh JY, Chino T, et al. Hepatotoxicity and cutaneous reactions after antithyroid drug administration [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(2): 310-315. DOI:10.1111/j.1365-2265.2012.04365.x.
- [45] Zhang Q, Guan Y, Xiang T, et al. Combination of molecular adsorbent recirculating system and radioiodine for the treatment of concurrent hyperthyroidism and severe liver dysfunction: a retrospective cohort study [J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2): 141-148. DOI:10.4158/EP161417.OR.
- [46] 张庆, 张伦理, 向天新, 等. 人工肝系统联合 ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症合并肝衰竭研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(10): 778-782. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.012.
- Zhang Q, Zhang LL, Xiang TX, et al. A study on artificial liver system combined with ^{131}I in treatment of hyperthyroidism complicated by liver failure [J]. *Chin J Hepatol*, 2016, 24(10): 778-782. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2016.10.012.
- [47] 张庆, 张青, 刘寄尘, 等. ^{131}I 联合分子吸附再循环系统治疗甲状腺功能亢进症合并重症肝损害 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2012, 32(4): 298-299. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.04.014.
- Zhang Q, Zhang Q, Liu JC, et al. Combination of ^{131}I with molecular adsorbent recirculating system for the treatment of hyperthyroidism complicated by liver failure [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 32(4): 298-299. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2012.04.014.

- [48] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-738. DOI:10.1056/NEJMra0905750.
- [49] 匡安仁, 李林. 核医学[M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2017: 252-253.
Kuang AR, Li L. Nuclear medicine[M]. 2nd ed. Beijing: High Education Press, 2017: 252-253.
- [50] Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49(1): 21-28. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00487.x.
- [51] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26. DOI:10.1159/000443828.
- [52] Watanabe N, Noh JY, Kozaki A, et al. Radioiodine-associated exacerbation of Graves' orbitopathy in the Japanese population: randomized prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(7): 2700-2708. DOI:10.1210/jc.2014-4542.
- [53] Shiber S, Stibel-Kalish H, Shimon I, et al. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2014, 24(10): 1515-1523. DOI: 10.1089/thy.2014.0218.
- [54] Kumari R, Chandra Saha B. Advances in the management of thyroid eye diseases: an overview[J]. *Int Ophthalmol*, 2018, 38(5): 2247-2255. DOI:10.1007/s10792-017-0694-0.
- [55] Isozaki O, Satoh T, Wakino S, et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: the taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(6): 912-918. DOI:10.1111/cen.12949.
- [56] Akamizu T. Thyroid storm: a Japanese perspective[J]. *Thyroid*, 2018, 28(1): 32-40. DOI:10.1089/thy.2017.0243.
- [57] Bourcier S, Coutrot M, Kimmoun A, et al. Thyroid storm in the ICU: a retrospective multicenter study[J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(1): 83-90. DOI:10.1097/CCM.0000000000004078.
- [58] Boice JD Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl[J]. *JAMA*, 2006, 295(9): 1060-1062. DOI:10.1001/jama.295.9.1060.
- [59] Boice JD Jr. Radiation-induced thyroid cancer—what's new? [J] *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97(10): 703-705. DOI: 10.1093/jnci/dji151.
- [60] Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies[J]. *Radiat Res*, 1995, 141(3): 259-277.
- [61] Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks[J]. *Ann Intern Med*, 1986, 105(6): 900-905. 10.7326/0003-4819-105-6-900.
- [62] 刘丽娜, 刘斌, 黄蕤, 等. 核医学诊疗的辐射防护与安全[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(12): 1888-1892. DOI:10.13929/j.1003-3289.201707009.
Liu LN, Liu B, Huang R, et al. Radiation protection and safety in nuclear medicine[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2017, 33(12): 1888-1892. DOI:10.13929/j.1003-3289.201707009.
- [63] Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, et al. Testicular function after ¹³¹I therapy for hyperthyroidism[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(4): 446-452. DOI:10.1111/j.1365-2265.2006.02613.x.
- [64] Bartalena L, Chiovato L, Vitti P. Management of hyperthyroidism due to Graves' disease: frequently asked questions and answers (if any)[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(10): 1105-1114. DOI: 10.1007/s40618-016-0505-x.
- [65] Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism. Preliminary report of the Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-Up Study[J]. *JAMA*, 1968, 205(12): 855-862.
- [66] Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, et al. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1974, 38(6): 976-998. DOI: 10.1210/jcem-38-6-976.
- [67] Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group[J]. *JAMA*, 1998, 280(4): 347-355. DOI:10.1001/jama.280.4.347.
- [68] American Thyroid Association Taskforce on Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ¹³¹I: practice recommendations of the American Thyroid Association[J]. *Thyroid*, 2011, 21(4): 335-346. DOI:10.1089/thy.2010.0403.
- [69] Liu B, Tian R, Peng W, et al. Radiation safety precautions in ¹³¹I therapy of Graves' disease based on actual biokinetic measurements[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(8): 2934-2941. DOI: 10.1210/jc.2015-1682.
- [70] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. WS 533-2017 临床核医学患者防护要求[S]. 2017-11-01.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS 533-2017 Requirements for patient radiation protection in clinical nuclear medicine[S]. 2017-11-01.
- [71] International Commission on Radiological Protection. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides[J]. *Ann ICRP*, 2004, 34(2): v-vi, 1-79. DOI:10.1016/j.icrp.2004.08.001.
- [72] International Atomic Energy Agency. Release of patients after radionuclide therapy[M]. Vienna: IAEA, 2009.

(收稿日期:2020-11-09)