

复方碘溶液对格雷夫斯病患者摄¹³¹I 功能及¹³¹I 疗效的影响

柴锦燕 谭建 张桂芝 张瑞国 王任飞

天津医科大学总医院核医学科 300052

通信作者:王任飞, Email: roslyn_en@163.com

【摘要】目的 探讨停用复方碘溶液不同时间对格雷夫斯病(GD)患者摄¹³¹I 功能及¹³¹I 疗效的影响。**方法** 回顾性纳入 2012 年 1 月至 2016 年 11 月首次接受¹³¹I 治疗 GD 的患者 1 585 例(男 415 例,女 1 170 例;年龄 17~62 岁),分为预治疗组(¹³¹I 治疗前服用过复方碘溶液)85 例[停用复方碘溶液 4~7 d 组(A 组)35 例,停用 8~14 d 组(B 组)28 例,停用 15~30 d 组(C 组)22 例]和对照组(未服用复方碘溶液)1 500 例。比较 4 组患者的最高摄¹³¹I 率(RAIU)、有效半衰期、¹³¹I 治疗前的游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)和游离甲状腺素(FT₄)水平,并进行疗效评价。采用单因素方差分析、Ridit 分析和 χ^2 检验分析数据。**结果** A~C 组与对照组最高 RAIU 分别为(64.86±13.20)%、(67.40±9.10)%、(73.46±4.65)%和(74.14±9.87)%,差异无统计学意义($F=1.658, P>0.05$)。4 组有效半衰期差异亦无统计学意义($F=0.651, P>0.05$)。A~C 组与对照组患者的 FT₃ 水平分别为(11.90±4.85)、(15.51±2.95)、(22.08±2.31)和(23.98±4.98) pmol/L($F=13.972, P<0.01$),其中 A 组与 B 组明显低于对照组及 C 组(t 值:6.57~12.08, 均 $P<0.05$);上述 4 组 FT₄ 水平分别为(25.65±11.95)、(32.33±6.25)、(68.41±13.94)和(73.65±21.55) pmol/L($F=21.238, P<0.01$),A 组与 B 组 FT₄ 水平明显低于对照组及 C 组(t 值:36.09~48.00, 均 $P<0.01$)。预治疗组与对照组患者总体疗效比较差异无统计学意义($u=0.397, P>0.05$);4 组间完全缓解率差异亦未见统计学意义($\chi^2=1.169, P>0.05$)。**结论** ¹³¹I 治疗 GD 前使用复方碘溶液行预治疗,停药后 2 周内行¹³¹I 治疗;为避免¹³¹I 治疗后出现甲亢加重,建议停用 4~7 d 即可行¹³¹I 治疗。

【关键词】 格雷夫斯病;放射疗法;碘放射性同位素;碘化物;治疗效果

基金项目:国家自然科学基金(81501510)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.007

Influence of compound iodine solution on ¹³¹I uptake and curative effect of ¹³¹I therapy in patients with Graves disease

Chai Jinyan, Tan Jian, Zhang Guizhi, Zhang Ruiquo, Wang Renfei

Department of Nuclear Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Wang Renfei, Email: roslyn_en@163.com

【Abstract】Objective To investigate the influence of different time discontinuation of compound iodine solution on ¹³¹I uptake and curative effect of ¹³¹I therapy in patients with Graves disease (GD). **Methods** A total of 1 585 patients (415 males, 1 170 females; age range: 17–62 years) treated with ¹³¹I therapy for the first time between January 2012 and November 2016 were enrolled in this retrospective study. All patients were divided into preliminary treatment group ($n=85$) and control group (no iodine solution taking, $n=1 500$). Preliminary treatment group including 4–7 d discontinuation subgroup (group A, $n=35$), 8–14 d discontinuation subgroup (group B, $n=28$) and 15–30 d discontinuation subgroup (group C, $n=22$). The highest radioactive iodine uptake (RAIU), effective half-life, free triiodothyronine (FT₃) and free thyroxine (FT₄) levels before ¹³¹I therapy were compared, and curative effects were evaluated. One-way analysis of variance, Ridit analysis and χ^2 test were used to analyze the data. **Results** The highest RAIU in group A, group B, group C and control group was (64.86±13.20)%, (67.40±9.10)%, (73.46±4.65)% and (74.14±9.87)%, respectively ($F=1.658, P>0.05$). No significant difference was found in the effective half-life among 4 groups ($F=0.651, P>0.05$). FT₃ level in group A and group B ((11.90±4.85) and (15.51±2.95) pmol/L) was significantly lower than that in control group ((23.98±4.98) pmol/L) and group C ((22.08±2.31) pmol/L; $F=13.972, t$ values: 6.57–12.08, all $P<0.05$). FT₄ level in group A and group B ((25.65±11.95) and (32.33±6.25) pmol/L) was obviously lower than that in control group ((73.65±21.55) pmol/L) and group C ((68.41±13.94) pmol/L; $F=21.238, t$ values: 36.09–48.00, all $P<0.01$). The overall curative effect of preliminary treatment group and that of control group were not statis-

tically significant ($u=0.397$, $P>0.05$), and no significant difference was found in the complete remission rates among 4 groups ($\chi^2=1.169$, $P>0.05$). **Conclusions** If pretreatment with compound iodine solution is used before ^{131}I therapy in GD, it is feasible to carry out ^{131}I therapy within 2 weeks after withdrawal. In order to avoid the possibility of severe hyperthyroidism after ^{131}I therapy, it is recommended that radioiodine treatment should be carried out after discontinuation for 4–7 d.

【Key words】 Graves disease; Radiotherapy; Iodine radioisotopes; Iodides; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81501510)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.007

^{131}I 治疗快速简便、质优价廉、不良反应少、治疗效果良好,已成为大多数成年格雷夫斯甲状腺功能亢进症(简称甲亢)患者首选或重点选择的治疗手段^[1-2]。甲状腺摄 ^{131}I 功能是格雷夫斯病(Graves disease, GD)患者实施 ^{131}I 治疗前剂量制定的重要因素之一^[3-6],对于合并肝损害、血象异常等不能使用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)的患者及伴有复杂、严重合并症或并发症的患者,临床上可考虑给予复方碘溶液迅速控制甲亢病情。但使用复方碘溶液可能会影响甲状腺摄 ^{131}I 功能,进一步影响 ^{131}I 的治疗效果。本研究探讨了停用复方碘溶液不同时间对 GD 患者摄 ^{131}I 功能及 ^{131}I 治疗效果的影响,以指导临床实施 ^{131}I 治疗 GD 前更加合理地使用复方碘溶液。

资料与方法

1.研究对象。回顾性纳入 2012 年 1 月至 2016 年 11 月于本科首次接受 ^{131}I 治疗、随访半年以上且临床资料齐全的 1 585 例 GD 患者作为研究对象,患者病史 2 个月至 30 年,其中男 415 例、女 1 170 例,年龄 17~62 岁,均为一次性给予 ^{131}I 治疗。诊断及入选标准^[2,7]:(1)有高热代谢症状和体征;(2)体格检查和影像学检查显示甲状腺弥漫性肿大,也可无明显甲状腺肿大;(3)血清促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)浓度降低,血清甲状腺激素浓度升高;(4)有眼球突出和其他浸润性眼征;(5)有胫前黏液性水肿;(6)促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)阳性;(7)甲状腺摄 ^{131}I 率增高,或核素显像提示甲状腺摄取功能增强。前 3 项为诊断必备条件,后 4 项为诊断辅助条件。不符合上述标准以及合并可疑恶性甲状腺结节者排除在外。

1 585 例患者中预治疗组 85 例(^{131}I 治疗前服用过复方碘溶液),再进一步分为 3 组:停用复方碘溶液 4~7 d 组(A 组)35 例、停用 8~14 d 组(B 组)28 例、停用 15~30 d 组(C 组)22 例,均未服用或已停用 ATD 2 周至半年,予复方碘溶液控制甲亢病情[一

般使用 14~42(29.5±10.5) d]。对照组 1 500 例(未服用复方碘溶液)。预治疗组合并肝功能损害的患者占 40%,合并白细胞减少症的患者占 40%,合并心房颤动的患者占 11.8%,合并低钾周期性麻痹的占 8.2%。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2.甲状腺激素水平的测定。患者常规进行病史采集、体格检查,早晨空腹静脉取血,采用美国雅培公司进口化学发光免疫分析试剂盒分别测定预治疗组及对照组 ^{131}I 治疗前的游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT_3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT_4)水平。

3.甲状腺摄 ^{131}I 率(radioactive iodine uptake, RAIU)及有效半衰期的测定。采用 F2003/50G γ 计数器(安徽中科中佳科学仪器有限公司)测定甲状腺摄 ^{131}I 功能。患者口服 Na^{131}I 74 kBq,分别测量服用后 24、48 和 72 h 患者甲状腺区域的放射性计数,由系统程序自动算出 4 组患者甲状腺 24 h RAIU、最高 RAIU 及有效半衰期等参数^[8]。

4. ^{131}I 剂量的确定。采用美国 GE 公司 Vingmed Ultrasound Vivid Five 超声仪测量每例患者的甲状腺大小(均由 2 位以上医师复测),甲状腺总体积为双叶甲状腺长、宽、厚的乘积之和,换算为甲状腺质量[甲状腺质量(g)=0.479×甲状腺体积(cm^3)]^[9]。按公式计算 ^{131}I 理论治疗剂量[0.67×预计甲状腺吸收剂量(Gy/g)×甲状腺质量(g)/甲状腺最高摄 ^{131}I 率(%)×有效半衰期(d)]^[7]。其中预计甲状腺组织吸收剂量为 100 Gy/g,0.67 为校正系数。调整理论剂量,得到个体化 ^{131}I 治疗剂量(具体方法见相关指南中推荐 22^[2]),对患者行空腹一次性给予。

5.疗效评价。患者 ^{131}I 治疗后随访半年以上,根据《 ^{131}I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)》及 2013 版的《 ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南》的疗效评价标准^[2,7]对其进行疗效评价。疗效分为:(1)完全缓解(临床治愈):甲亢症状和体征完全消失,血清 FT_3 、 FT_4 恢复正常。(2)部分缓解(好转):甲亢症状减轻,体征部分消失,血清 FT_3 、 FT_4 明显下降,但尚未达到正常水平。(3)无效或复发:甲亢症状和

体征均无明显改善或反而加重,血清 FT_3 、 FT_4 水平无明显下降,或 ^{131}I 治疗达完全缓解标准之后,血清 FT_3 、 FT_4 一度恢复正常后又再次升高,症状再次出现且较前变化不明显。(4) 甲状腺功能减退(简称甲减):患者出现甲减症状和体征,血清 FT_3 、 FT_4 低于正常,TSH 高于正常。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间最高 RAIU、有效半衰期及 ^{131}I 治疗前 FT_3 、 FT_4 水平的比较采用单因素方差分析,两两比较行最小显著差异 t 检验;预治疗组与对照组 2 组间的总体疗效比较采用 Ridit 分析,多组间完全缓解率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

3 个预治疗组及对照组患者的年龄、性别、病程、甲状腺质量等一般资料差异均无统计学意义(表 1)。3 个预治疗组(A~C)组和对照组的 ^{131}I 治疗剂量分别为 (5.47 ± 1.12) 、 (5.59 ± 1.22) 、 (5.36 ± 1.34) 和 (3.71 ± 0.40) MBq/g,差异有统计学意义($F = 3.467$, $P = 0.031$);其中,A~C 组的 ^{131}I 治疗剂量明显高于对照组(t 值:45.20~51.40,均 $P < 0.05$)。A~C 组的最高 RAIU 分别为 $(64.86 \pm 13.20)\%$ 、 $(67.40 \pm 9.10)\%$ 、 $(73.46 \pm 4.65)\%$,对照组最高 RAIU 为 $(74.14 \pm 9.87)\%$,4 组间差异无统计学意义($F = 1.658$, $P > 0.05$)。A~C 组的有效半衰期分别为 (4.37 ± 2.39) 、 (5.18 ± 2.06) 和 (5.30 ± 1.61) d,对照组的有效半衰期为 (5.63 ± 1.38) d,其中 A 组的有效半衰期略低于另外 3 组,但 4 组间差异并无统计学意义($F = 0.651$, $P > 0.05$)。

表 1 不同组别患者的一般资料及相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 男/女 | 年龄(岁) | 病程(年) | 甲状腺质量(g) |
|------------------|-------|--------------------|----------|----------|-----------|
| A 组 | 35 | 11/24 | 45.2±6.3 | 15.2±4.1 | 45.1±10.9 |
| B 组 | 28 | 7/21 | 42.8±7.3 | 12.1±2.8 | 42.8±7.3 |
| C 组 | 22 | 6/16 | 39.1±4.3 | 13.8±4.6 | 41.2±8.4 |
| 对照组 | 1 500 | 391/1 109 | 40.2±3.9 | 11.2±2.2 | 39.0±6.6 |
| F 或 χ^2 值 | | 0.543 ^a | 1.141 | 1.279 | 0.448 |
| P 值 | | 0.909 | 0.363 | 0.315 | 0.722 |

注:A~C 组分别为停用复方碘溶液 4~7 d、8~14 d 和 15~30 d 组,对照组不服用复方碘溶液;^a 为 χ^2 值

A~C 组患者的 FT_3 水平分别为 (11.90 ± 4.85) 、 (15.51 ± 2.95) 和 (22.08 ± 2.31) pmol/L,对照组 FT_3 水平为 (23.98 ± 4.98) pmol/L,4 组间 FT_3 水平差异有统计学意义($F = 13.972$, $P < 0.01$)。进一步分析显示,A 组与 B 组的 FT_3 水平明显低于对照组及 C 组(t 值:

6.57~12.08,均 $P < 0.05$)。A~C 组患者的 FT_4 水平分别为 (25.65 ± 11.95) 、 (32.33 ± 6.25) 和 (68.41 ± 13.94) pmol/L,对照组 FT_4 水平为 (73.65 ± 21.55) pmol/L,4 组间差异有统计学意义($F = 21.238$, $P < 0.01$);其中,A 组与 B 组的 FT_4 水平明显低于对照组及 C 组(t 值:36.09~48.00,均 $P < 0.01$)。

以对照组为总体,Ridit 分析预治疗组平均 R 值为 0.51(95% CI :0.45~0.57),包括 0.5 在内,即使用复方碘溶液不影响 ^{131}I 的总体疗效。85 例预治疗组患者完全缓解率为 47.1%(40/85),部分缓解率为 30.6%(26/85),无效或复发率为 7.1%(6/85),甲减率为 15.3%(13/85);对照组相应数据依次为 52.8%(792/1 500)、22.1%(331/1 500)、4.1%(62/1 500) 和 21.0%(315/1 500),2 组间总体疗效差异无统计学意义($u = 0.397$, $P > 0.05$),即是否应用复方碘溶液不会影响 ^{131}I 对 GD 的总体疗效。进一步研究显示,3 个预治疗组 ^{131}I 治疗后甲亢完全缓解率依次为 45.7%(16/35)、46.4%(13/28)、50.0%(11/22),而对照组的完全缓解率为 52.8%(792/1 500);A 组甲亢完全缓解率轻度低于另外 3 组,但 4 组间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.169$, $P > 0.05$)。

讨 论

碘是合成甲状腺激素的必需原料,对甲状腺功能有双重影响。复方碘溶液的短期使用属于超生理大剂量碘摄入,在临床上常用于治疗甲亢危象,可在短时间内迅速控制甲亢病情,主要机制为:复方碘溶液可在短期内影响甲状腺的碘代谢,减少碘池,阻止甲状腺对 ^{131}I 的摄取,降低甲状腺 RAIU,抑制蛋白水解酶,减少甲状腺球蛋白的分解,从而抑制甲状腺素的合成和释放,迅速降低血清中甲状腺激素水平。碘剂还能减少甲状腺的血流量,减轻腺体充血,使腺体缩小变硬。复方碘溶液多用于甲亢患者术前准备。本课题组也常将其用于甲亢危象、先兆甲亢危象、甲亢患者服用 ATD 后合并肝损害或血象异常等不能继续服用 ATD 者、伴有复杂或严重合并症或并发症的甲亢患者、 ^{131}I 治疗后甲亢症状加重等的紧急处理。复方碘溶液最长使用时间不宜超过 2 个月,因该溶液有胃肠道刺激性,建议使用滴管将其滴至面包片或馒头上服用,或用温水充分稀释后服用。

24 h RAIU 是 GD 患者实施 ^{131}I 治疗前计算治疗剂量的重要参考指标之一^[10-12]。使用复方碘溶液可能会影响甲状腺的碘代谢,在短期内可影响甲状腺 RAIU,从而影响甲状腺的摄 ^{131}I 功能及 ^{131}I 疗效。

复方碘溶液的停药时间是影响甲状腺摄¹³¹I 功能及¹³¹I 疗效的关键因素之一。2013 年《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南》建议复方碘溶液¹³¹I 治疗前停用的时间为 2~3 周^[9]。但在停用复方碘溶液 2~3 周内仍会有部分患者甲亢症状再次加重,所以有必要研究复方碘溶液停用的最短时间,既不会引起甲状腺功能反弹,又可使甲状腺 RAIU 恢复正常,从而尽快行¹³¹I 治疗控制甲亢病情。

因给予复方碘溶液后患者依存性有差异,每例患者对预治疗的反应不同,以及合并症控制情况不同,故本研究中有不同停药时间的分组。本研究结果显示,停用复方碘溶液 4~7 d 或停 8~14 d 对甲亢患者的最高 RAIU 及¹³¹I 治疗完全缓解率均无明显影响,且 2 周内未发现因停用复方碘溶液而导致的甲状腺激素明显反弹。因此对于不能使用 ATD、合并严重合并症及并发症者,给予复方碘溶液控制甲亢病情后,可选择停药后 2 周内实施¹³¹I 治疗。考虑到服¹³¹I 后可能出现的一过性甲亢加重,建议停用 4~7 d 即可尽快实施¹³¹I 治疗,既减少患者痛苦,又可降低¹³¹I 治疗的风险。疗效分析显示,是否应用复方碘溶液不会影响¹³¹I 治疗 GD 的效果。对于经过复方碘溶液预治疗后采取¹³¹I 治疗的 GD 患者,如停用时间短、RAIU 相对较低、病情较重,可考虑适当增加¹³¹I 剂量,以期取得更为满意的临床效果。

本研究历时近 5 年,样本量大(1 585 例),资料较为完整,但尚存不足之处:人体碘代谢复杂,受多种因素影响,研究中使用复方碘溶液的患者例数较少(85 例),且不同医院对复方碘溶液使用量、使用时间、停用时间的把控,¹³¹I 治疗剂量的把握和经验均会影响¹³¹I 治疗的效果。有待积累更多病例,延长随访时间,进行更完善的研究加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Bahn CRS, 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] 蒋宁一,林岩松,关海霞,等. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南[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.

Jiang NY, Lin YS, Guan HX, et al. 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.

[3] 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.

[4] Šfiligoj D, Gaberšček S, Mekjavič PJ, et al. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease [J]. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(6): 560-565. DOI:10.1097/MNM.0000000000000285.

[5] Willegaignon J, Sapienza MT, Coura-Filho GB, et al. Graves' disease radioiodine-therapy: choosing target absorbed doses for therapy planning[J]. *Med Phys*, 2014, 41(1): 012503. DOI:10.1118/1.4846056.

[6] Wang J, Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Br J Radiol*, 2016: 20160418. DOI:10.1259/bjr.20160418.

[7] 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 for 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.

[8] 王任飞,谭建,张桂芝,等. 2 125 例甲状腺功能亢进患者¹³¹I 治疗的回顾性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 421-426. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.05.010.

Wang RF, Tan J, Zhang GZ, et al. Analysis of 2 125 patients with hyperthyroidism after ¹³¹I therapy: a retrospective study[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2015, 31(5): 421-426. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.05.010.

[9] 谭建,任晖,卢倜章. 甲状腺触诊法与 B 超法(坐与卧位)的比较研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2001, 16(1): 18-19. DOI:10.3969/j.issn.1001-1889.2001.01.007.

Tan J, Ren H, Lu TZ. Thyroid palpation and ultrasound method (sitting and lying position) comparative study[J]. *Chin J Control Endemic Dis*, 2001, 16(1): 18-19. DOI:10.3969/j.issn.1001-1889.2001.01.007.

[10] Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, et al. Thiamazole pretreatment lowers the ¹³¹I activity needed to cure hyperthyroidism in patients with nodular goiter [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(6): 2261-2267. DOI:10.1210/jc.2015-1026.

[11] Subramanian M, Baby MK, Seshadri KG. The effect of prior anti-thyroid drug use on delaying remission in high uptake Graves' disease following radioiodine ablation [J]. *Endocr Connect*, 2016, 5(1): 34-40. DOI:10.1530/EC-15-0119.

[12] Zhang R, Zhang G, Wang R, et al. Prediction of thyroidal ¹³¹I effective half-life in patients with Graves' disease [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 80934-80940. DOI:10.18632/oncotarget.20849.

(收稿日期:2018-05-26)