· 继续教育 ·

核医学在甲状腺良性疾病临床处治中的应用(第 1 部分):甲状腺功能亢进症

肖柳　杨柳(译)　李林(审校)
四川大学华西医院核医学科,成都　610041

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2021, 62(3): 304-312

The role of nuclear medicine in the clinical management of benign thyroid disorders, part 1: hyperthyroidism

Giuliano Mariani[1], Massimo Tonacchera[2], Mariano Grosso[3], Francesca Orsolini[2], Paolo Vitti[2], H. William Strauss[4]
[1]Department of Translational Research and Advanced Technologies in Medicine and Surgery, Regional Center of Nuclear Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; [2]Endocrinology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy; [3]Regional Center of Nuclear Medicine, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy; [4]Molecular Imaging and Therapy Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York
Corresponding author: Giuliano Mariani, Email: giuliano.mariani@med.unipi.it
原文 DOI:10.2967/jnumed.120.243170

【摘要】 甲状腺良性疾病,尤其是甲状腺功能亢进症(简称甲亢)和甲状腺功能减退症(简称甲减),是最常见的内分泌疾病。甲亢常见的病因是自身免疫性甲亢(格雷夫斯病,即 GD)、毒性多结节性甲状腺肿(TMNG)、毒性甲状腺腺瘤(TAs);其他少见病因包括破坏性甲状腺炎(胺碘酮导致的甲状腺功能异常)和人为甲亢。GD 主要由促甲状腺激素受体抗体(TRAb)引起;TMNG 和 TAs 由体细胞功能激活获得突变引起。甲亢患者典型的实验室表现为促甲状腺激素(TSH)降低,游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)和游离甲状腺素(FT_4)升高,以及 GD 患者 TSH 受体自身抗体升高。超声检查主要用于明确甲状腺大小、血供以及甲状腺结节的位置、大小、数目及影像特征。甲状腺超声和实验室检查是明确甲亢病因的一线诊断方法。甲状腺显像(^{131}I 或 $^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺显像)可用于鉴别不同类型的甲亢,为 ^{131}I 治疗提供策略指导。甲状腺显像可帮助鉴别 GD、TMNG、TAs 和破坏性甲状腺炎。$^{99}Tc^{m}O_4^-$ 可鉴别胺碘酮导致的 1 型和 2 型甲亢。测定甲状腺摄碘率(RAIU)有助于明确甲亢 ^{131}I 治疗的放射性活度。治疗甲亢的方案主要包括抗甲状腺药物(ATD)治疗、手术或 ^{131}I 治疗。当患者 ATD 治疗失败、或有手术治疗禁忌或拒绝手术,可以考虑 ^{131}I 治疗。对于 TMNG 或 TAs 患者,^{131}I 治疗目的在于恢复正常甲状腺功能。对于 GD 患者,^{131}I 治疗的目的在于诱发甲减,这种状态易通过口服甲状腺激素替代疗法治疗。可根据甲状腺大小和 RAIU 的计算剂量法指导 ^{131}I 治疗的放射性活度。^{131}I 治疗的早期毒性及不良反应(甲状腺床区轻微疼痛)可通过非甾体抗炎药来处理;晚期毒性及不良反应主要是甲减和辐射诱导的恶性肿瘤(发生率极低)。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;毒性多结节性甲状腺肿;毒性甲状腺腺瘤;破坏性甲状腺炎;胺碘酮导致的甲状腺功能异常;自身免疫性

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220315-00071

甲状腺是人体最大的内分泌腺。血液循环中充足的甲状腺激素对于机体组织和器官功能的正常运行具有重要作用。甲状腺疾病是最常见的内分泌疾病[1]。欧洲 1 项关于 1975 至 2012 年甲状腺功能异常的 meta 分析显示,临床甲状腺功能减退症(简称甲减)和甲状腺功能亢进症(简称甲亢)的发病率分别为 3.05%和 0.75%,而未明确诊断的甲减和甲亢发病率更高,分别为 4.94%和 1.72%,提示近 11%的人群存在甲状腺功能异常[2]。相比之下,美国有研究显示,1.2%的人群存在甲状腺功能异常(0.5%临床甲亢和甲减,0.7%亚临床甲亢和甲减[3-4])。美国甲状腺协会提示,超过 12%的美国人一生中会出现甲状腺功能异常。特殊人群甲状腺功能异常发生率更高,如老年人[5-6]或肥胖人群[7]。

本文重点讨论核医学在甲状腺良性疾病诊治中的作用,涵盖了甲状腺常见的良性疾病。甲状腺结节为恶性的可能性低于 5%,而甲状腺癌占所有恶性肿瘤的比例不到 1%。

碘的发现纯属偶然。1792 至 1815 年,欧洲战乱不断,法国是主要参战国之一。法国人由此需要充足的火药,火药主要由硫磺(10%)、木炭(15%)、硝酸钾(75%)混合而成。制作火药耗尽了木材,因此法国人通过燃烧海草获得木炭和硝酸钾。Bernard Courtois 和他的父亲负责生产硝酸钾。1811 年,Courtois 燃烧海草生产硝酸钾时,加入了过多的硫酸,导致生成了紫色云,而紫色云在邻近低温金属物体上凝结成碘晶体。

过量的酸可能氧化了凝结的碘晶体,进而形成碘,氧化后的碘升华为紫色的水蒸气。为了明确紫色晶体的性质,Courtois 将样本交给法国化学家 Joseph-Louis Gay-Lussac 和英国化学家 Humphry Davy。Gay-Lussac 证明这种晶体是 1 种新元素,并根据希腊语 ioeides 将其命名为 iode,意为紫罗兰色。Davy 又将 iode 改为 iodin,即目前常说的碘(iodine)。

瑞士内科医师 Jean-Francxois Coindet 曾用烧过的海绵和海藻治疗甲状腺肿,他认为海藻活性成分主要为碘。1819 年,他发现给予甲状腺肿患者碘酒, 1 周内可使甲状腺缩小。1820 年,他发表了研究结果;1896 年,Baumann 报告甲状腺内存在大量的碘[8]。

一、甲亢的临床表现

在碘摄入充足的人群(成人 150 μg/d)中,80%的甲亢由自身免疫性甲亢[格雷夫斯病(Graves disease, GD)]所致。在碘缺乏人群中,毒性多结节性甲状腺肿(toxic multinodular goiter, TMNG)是甲亢的最常见原因,这是 1 种非免疫相关的疾病[9];约 5%的甲亢由毒性甲状腺腺瘤(toxic thyroid adenomas, TAs)所致。上述疾病多见于女性,男女比例 1∶6。其他导致甲亢的病因[如人为甲亢或垂体产生过量的促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)]非常少见[10]。垂体产生过量 TSH 的主要原因包括分泌 TSH 的垂体腺瘤(占比低于 1%的垂体腺瘤)和垂体甲状腺素抵抗[10]。GD 和 TAs 的发病高峰为 40 岁,TMNG 好发于 30~60 岁。

甲亢的临床症状主要有对称性震颤、怕热、多汗、体质量下降(尽管食欲增加)、多动、精神紧张、注意力不集中、代谢快、心动过速、心律失常(期前收缩、心房颤动)、肠蠕动加快(大便次数增加)、近端肌无力、月经量减少或闭经、情绪不稳定、易怒。甲状腺激素对机体的作用见表 1。年轻的甲亢患者常表现出上述典型症状,75 岁以上的患者症状通常不典型,如表现为冷漠、乏力、情绪不稳定、气促。心房颤动、充血性心力衰竭、缺血性急性冠状动脉综合征也常见于老年甲亢患者。

0.2%的妊娠患者可出现 GD 导致的甲状腺毒症。但部分出现妊娠一过性甲状腺毒症主要是由于妊娠早期(12~16 周)人绒毛膜促性腺激素升高,模拟 TSH 的作用,刺激 TSH 受体(TSH receptor, TSHR)。妊娠一过性甲状腺毒症发生率为 1%~3%,妊娠中期自然好转。这种情况主要与妊娠呕吐、体质量下降、脱水和电解质紊乱有关,与甲状腺肿和甲状腺相关眼病无关。妊娠期间其他原因导致的甲亢非常少见。

部分 GD 患者会出现浸润性突眼,少部分会出现浸润性皮肤病和杵状指。甲状腺相关眼病主要表现为双眼刺激症状,结膜和眼睑充血,突眼可导致眼睑闭合不全、角膜干燥、溃疡、感染、复视、不同程度的视神经病变。不到 5%的 GD 患者会出现皮肤改变,如色素沉着、无凹陷性水肿,这些改变通常发生于下肢皮肤。甲状腺相关眼病患者应由眼科专家行进一步评估。骨密度减少通常发生于亚临床甲亢和临床甲亢患者。较大的 TMNG 患者可能出现气管异位、气管及食管受压,进而引发梗阻症状。

二、甲亢的病理生理学改变

环境因素,如食物碘摄入过多[11]、吸烟[12]、情绪应激可诱发具有多重易感等位基因[特别是主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA4)和蛋白质酪氨酸磷酸酶非受体 22 型(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22, PTPN22)基因位点]的遗传易感性患者发生 GD[13]。作为器官特异自身免疫性疾病,GD 主要由血液循环中的自身抗体[主要是免疫蛋白(immunoglobulin, Ig)G1 型]直接作用于 TSHR 所致。在大多数患者中,TSHR 抗体(TSHR antibodies, TRAb)结合 TSHR 后,通过增加细胞内环磷酸腺苷的浓度刺激甲状腺分泌过量的甲状腺激素。TRAb 同时可与甲状腺细胞和眼眶成纤维细胞表面的胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)1 受体相互作用。抗体-受体复合物促进细胞内环状单磷酸腺苷的激活,进而使甲状腺滤泡细胞增生(引起甲状腺肿大)、血供增加、甲状腺激素合成与分泌增加,导致甲亢[14]。另外,眼眶后和胫前软组织也发现有 TSHR 的表达,导致相应部位的症状与体征。除了遗传易感性,吸烟也是 GD 环境剂量依赖的危险因素,特别是发生 GD 眼病的危险因素。吸烟是 GD 治疗后复发的危险因素,也是^{131}I 治疗后突眼等相关症状加重的高危因素,是甲状腺相关眼病激素治疗和球后放疗预后不佳的危险因素。吸烟造成上述改变的病理生理学基础尚不明确,可能机制是吸烟增加免疫反应白细胞介素-1 的产生,进而刺激眼眶成纤维细胞生长。除此之外,吸烟还可导致成纤维细胞乏氧,促进透明质酸的合成和脂肪形成[12,15]。参与外源性物质生物转化的酶基因编码多态性也与吸烟相关 GD

表 1 儿童和成人甲状腺激素的主要生理作用总结

作用的组织和器官	基本生理作用	甲状腺激素分泌过多的效应
所有组织和器官	广泛调节机体功能活动和新陈代谢	基础代谢率和产热量增加;不耐热和出汗;体质量减轻
心血管和呼吸系统	最佳的心率、每搏输出量和心肌收缩力;血管阻力;最佳的呼吸频率	心悸、心律失常、收缩期血压升高、呼吸过快和呼吸短促
神经系统	维持整体功能	失眠、情绪不稳、易怒、震颤、突眼、周围神经反射亢进、注意力不集中
胃肠道	维持最佳的肠蠕动	胃肠道蠕动增加伴排便次数增多
皮肤及其附属器官	促进角质形成细胞、成纤维细胞、竖毛肌和其他平滑肌细胞、皮脂腺细胞、血管内皮细胞、毛囊细胞和指甲形成细胞的生长	浸润性皮肤病和杵状指、脱发、末端甲生长伴剥离
肌肉骨骼系统	维持最佳的骨骼肌生长和骨骼矿物质成分形成	近端肌无力;骨矿物质含量减少;脆性骨折
生殖系统	维持男女性腺功能	月经稀少;不孕;流产

注:靶组织和器官的最佳功能与甲状腺激素的正常水平相关

易感性有关[16]。抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体通常存在于 GD 患者血清中。

当甲状腺功能性结节和无功能性结节同时存在时，TMNG 会导致甲亢。随着病程的延长，这些结节表现为自主分泌，不受 TSH 的调控[17]。TMNG 摄碘不均匀，因而碘甲状腺显像既可表现为冷结节，也可为热结节[18]。

TAs 是 1 种单克隆的边界清楚且包膜完整清晰的良性肿瘤，分泌甲状腺激素不受 TSH 的调控。其特点是碘转运和碘化率增加，甲状腺过氧化物酶和钠碘转运体信使 RNA 表达增加。大多数情况下，功能获得性 TSHR 基因突变局限于腺瘤组织（体细胞突变），导致腺苷酸环化酶和细胞内环状单磷酸腺苷的增加，造成甲状腺细胞增殖速率增加[19-20]。与 TAs 相似，功能获得性 TSHR 基因突变是 TMNG 结节形成的原因[17]。同一基因的胚系突变导致其他罕见的家族型非免疫性甲亢[20]。TAs 的 TSHR 体细胞突变率高达 82%，TMNG 高功能结节的 TSHR 体细胞突变率达 60%[21]。碘缺乏对甲状腺功能自主的发展也有重要作用[22]。

三、实验室检查

血清游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT_3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT_4）水平升高，同时 TSH 水平降低或被抑制可确诊甲亢。亚临床甲亢是指血清 TSH 水平降低，FT_3 和 FT_4 正常。GD 合成三碘甲状腺原氨酸（triiodothyronine，T_3）增加，导致患者 T_3 与甲状腺素（thyroxine，T_4）的比值增加。甲亢合并其他严重基础疾病可能会出现 FT_4 升高，FT_3 正常，TSH 检测不到，这主要是因为 T_4 向反 T_3（reverse T_3，rT_3）（无功能的激素）转换增加，而外周组织活跃的 T_3 水平未见增加[23]。由于每个 T_3 分子包含 3 个碘原子，而每个 T_4 分子包括 4 个碘原子，因此 T_3 是碘缺乏情况下甲状腺合成的主要激素。当碘缺乏时，T_3 水平增加（T_3 型甲状腺毒症），T_4 正常，TSH 检测不出。TSHR 是 GD 眼病的主要抗原，严重双眼受累的甲亢患者 TRAb 水平升高，TRAb 升高幅度与疾病严重程度相关。同样，出现胫前黏液性水肿的甲亢患者 TRAb 水平一般明显升高。

四、胺碘酮导致的甲状腺功能异常

胺碘酮是阵发性和持续性心房颤动患者维持窦性心律的最有效药物，可导致甲亢。胺碘酮导致的甲状腺功能异常发生率为 2%～24%。1%～10%的接受胺碘酮治疗的患者会发生甲亢。胺碘酮诱发的甲亢（amiodarone-induced thyrotoxicosis，AIT）包括 2 种类型。1 型 AIT 发生于甲状腺功能本身异常的患者，原因是过量的碘造成过多的甲状腺激素合成与分泌。维持剂量 200 mg/d 的胺碘酮包含 75 mg 的碘（约为平均每日需碘量的 500 倍）。2 型 AIT 是 1 种破坏性甲状腺炎，胺碘酮导致甲状腺滤泡细胞破坏，释放已合成的甲状腺激素，通常发生于本身无甲状腺疾病基础的患者。

AIT 典型实验室检查结果是血清 TSH 水平降低，FT_4 升高，但超过 80%的患者 FT_3 正常。AIT 的临床表现主要包括不明原因的体质量下降、四肢近端肌无力、心律失常加重、心绞痛、怕热等。然而，AIT 通常不出现甲亢的典型临床表现，因为胺碘酮降低了外周组织 T_4 向 T_3 的转换。

五、超声检查

超声检查可以明确甲状腺大小、血供，发现甲状腺结节的位置、大小、数目和特征。大多数 GD 患者的甲状腺超声表现为弥漫性肿大且呈低回声，这主要是由于甲状腺内血流量增加、细胞密度增加、胶质含量减少及不同程度的淋巴细胞浸润（图 1）。彩色多普勒超声中甲状腺血供丰富（与甲亢严重程度相关）（图 2），可借此帮助鉴别 GD 和甲状腺毒症的其他原因，如破坏性甲状腺炎、外源性甲状腺素摄入过多（人为甲状腺毒症），这些改变甲状腺血供一般不增加。彩色多普勒超声也可帮助鉴别 1 型和 2 型 AIT，后者常表现为血供减少。

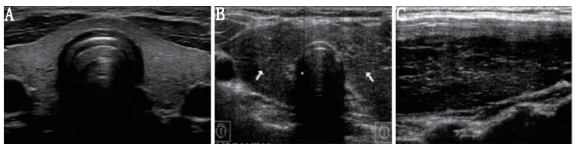

图 1　甲状腺超声表现。A.正常甲状腺典型轴向超声可见甲状腺实质均匀、回声与邻近肌肉相近；B，C.格雷夫斯病（GD）典型轴向和纵向见实质回声弥漫性降低（箭头示）且不均匀

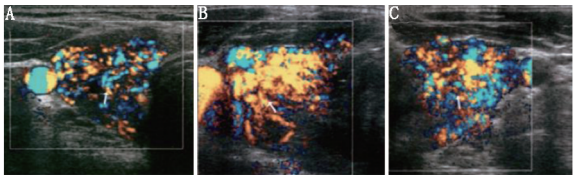

图 2　GD 彩色多普勒超声示甲状腺双叶血供弥漫性增加（轴向；右叶：A，B；左叶：C）

TMNG 的甲状腺常比弥漫性甲状腺肿的甲状腺大，通常回声不均匀且合并大小不等及回声不均的结节（图 3）。这些结节部分具有功能，部分是无功能的。超声引导下细针穿刺活组织检查（简称活检）一般只考虑穿刺无功能结节，因为甲状腺显像表现为热结节者为肿瘤的概率极低[24]。TAs 超声通常表现为实性、等或低回声且边界清楚的结节，结节边缘或结节内、结节周围血供丰富（图 4）。

图 3　超声示甲状腺内多发大小不一、回声不均匀结节，符合毒性多结节性甲状腺肿

六、甲状腺显像

通常甲状腺显像可以观察到以甲亢为特征的碘转换增加。如果患者显像前数周未口服抗甲状腺药物（antithyroid drugs，ATD）或使用碘对比剂（表 2），高功能甲状腺组织的甲状腺显像通常表现为明显摄取 ^{123}I 或 ^{131}I 及 $^{99}Tc^{m}O_4^-$。GD 表现为弥漫性高摄取（图 5A），因为 GD 患者甲亢的原因是血液循环中的 TRAb 可以靶向结合于所有表达 TSHR 的甲状腺细胞。TAs 或 TMNG 通常表现为局灶高摄取的结节，主要是由于这些患者的TSH是被抑制的，结节外的正常甲状腺组

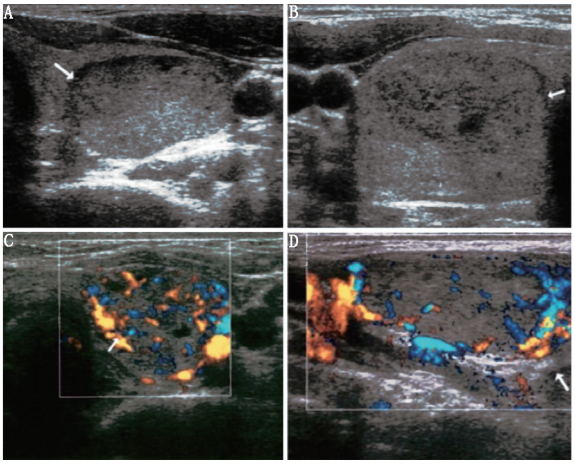

图 4 毒性腺瘤超声特点(轴向:A,B,C;纵向:D)。实性低回声或等回声结节(A,B)且边界清楚(箭头示);彩色多普勒超声示结节内(C)或结节周围(D)血供丰富(箭头示)

织多处于无功能状态,不摄取碘或$^{99}Tc^{m}O_4^-$(图 5B)。TMNG 患者的不同结节可表现出不同程度的摄取,甲状腺显像呈斑片状改变(图 5C);较大的结节部分区域不摄取并不罕见,提示这些区域功能退变。GD 或毒性结节性甲状腺肿明显摄取碘或$^{99}Tc^{m}O_4^-$,正常唾液腺的生理性摄取会降低。

表 2 影响甲状腺^{131}I 摄取的因素及^{131}I 治疗前推荐的最短停药时间

因素	停药时间
甲状腺相关药物	
抗甲状腺药物[a]	3~7 d 至 2~3 周
氯酸盐	1 周
碘化药物或物质	
胺碘酮	3~6 个月
静脉对比剂[b]	2~4 周
含碘制剂	4 周
复方碘溶液或过饱和 KI 溶液	4~6 周
海带或海藻	2~4 周
油基对比剂[c]	3~6 个月

注:[a]甲巯咪唑、卡比马唑和丙硫氧嘧啶:甲巯咪唑停药时间较长,丙硫氧嘧啶停药时间较短;[b]目前使用的非离子对比剂经肾快速清除,因此需要的停药时间可能更短;[c]目前临床实践很少使用

亚急性甲状腺炎甲亢期、破坏性甲状腺炎和人为甲状腺毒症的甲状腺显像通常表现为显像剂摄取降低或缺乏(图 5D)。在 AIT 中,有 2 种病理生理机制导致甲状腺显像不摄取或低摄取。^{131}I 或$^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺显像不能将 1 型 AIT(胺碘酮治疗引起的高碘负荷减少了非 TMNG 背景下碘转运和有机化)与 2 型 AIT(胺碘酮导致的甲状腺炎释放过多的甲状腺激素)区分开来。$^{99}Tc^{m}$-甲氧基异丁基异腈(methoxy-isobutylisonitrile, MIBI)显像可以鉴别 1 型和 2 型 AIT, 1 型 AIT 表现为 MIBI 摄取,而 2 型 AIT 表现为 MIBI 摄取减低或缺乏[25]。

七、甲状腺摄碘率(radioiodine uptake, RAIU)测定

RAIU 测定对甲状腺功能异常的诊断作用不大[26],但其能提供甲亢^{131}I 治疗相关的基本信息[27-29]。RAIU 可帮助评估甲亢^{131}I治疗前的辐射吸收剂量,以根据个体实际需要剂量调整给予的^{131}I 治疗剂量(个体化治疗),遵循原则是以尽可能低的剂量达到治疗目的[30]。

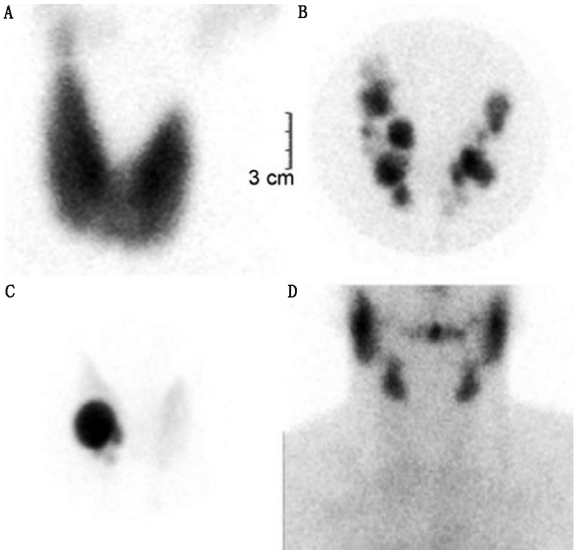

图 5 不同类型甲状腺功能亢进症(简称甲亢)$^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺显像图像特点。A.格雷夫斯病(GD)患者,甲状腺弥漫性摄取$^{99}Tc^{m}O_4^-$;B.毒性多结节性甲状腺肿患者,双叶多发不同程度摄取结节伴结节周围甲状腺组织低摄取;C.单发高功能结节患者,右叶明显高摄取结节,余甲状腺组织几乎不摄取;D.亚急性甲状腺炎甲亢期患者,甲状腺不摄取,唾液腺生理性摄取

在由 GD、TMNG、TAs 引起甲亢的患者中,其 3~4 h 和 24 h-RAIU 值均高于甲状腺功能正常的人群(图 6)。少数患者甲状腺激素排泌过早者可以测定 6 h-RAIU, 因为 24 h-RAIU 比 6 h-RAIU 值低[31]。

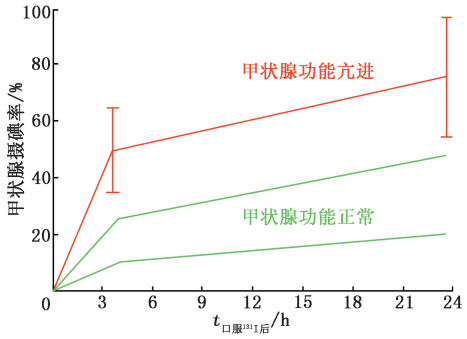

图 6 口服^{131}I 后 4 和 24 h 利用外部 γ 探测器测定甲状腺摄碘率(RAIU)的示意图。绿线代表甲状腺功能正常受试者观察到的 RAIU 值,实际值可能因地理区域不同而不同,主要取决于膳食中碘摄入量;红线代表 25 例 GD 患者于 University Hospital of Pisa 核医学中心行^{131}I 治疗前测定的 RAIU 值(95% *CI*)

部分核医学中心通过$^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺显像评估甲状腺功能,方法是测定 20 min $^{99}Tc^{m}O_4^-$ 摄取百分比。甲状腺功能正常者该参数为注射活度的 0.5%~2%[32]。然而,$^{99}Tc^{m}O_4^-$ 甲状腺显像并不能帮助确定^{131}I 治疗剂量。

八、甲亢的^{131}I 治疗

甲亢的治疗方案主要有 3 种[33-35]:ATD 治疗(在不同阶段抑制甲状腺激素合成,如碘吸收、碘有机化、甲状腺激素的

合成与释放)、手术、^{131}I 治疗。

多数国家治疗甲亢首选 ATD(丙硫氧嘧啶和卡比马唑或其活性代谢物甲巯咪唑)。虽然 ATD 起效快(血清甲状腺激素水平恢复正常、症状和体征改善),但 ATD 减量或停药后易复发,TMNG 复发率高达 90%[36],GD 复发率为 40%~50%[37]。为降低复发,ATD 疗程须达数月至数年。长期口服 ATD 可能出现轻微(皮疹)到严重(如粒细胞缺乏或肝炎)的药物不良反应。因此,口服 ATD 的患者必须定期进行实验室检查和临床随访。不能通过药物控制的复发性 GD 和 TMNG 患者可以选择手术,特别是甲状腺肿大压迫邻近结构者首选手术。手术也适用于严重 GD 眼病患者。

1. ^{131}I 的作用机制。^{131}I 治疗甲亢 94%的辐射生物效应源于^{131}I 释放的 β 射线,最大能量为 0.61 MeV,平均 0.192 MeV,软组织内平均射程 0.4 mm,最大 3 mm。^{131}I 对组织的辐射生物效应包括间接效应(主要通过辐射与水分子相互作用而产生自由基,自由基与细胞内重要大分子相互作用)和直接效应(辐射沉积在细胞核内造成 DNA 单链和双链损伤,导致细胞死亡)。这种联合的放射生物学效应导致细胞凋亡或坏死,甲状腺滤泡破坏,甲状腺实质被纤维化组织取代。因此,^{131}I 治疗效果可与手术直接切除甲状腺组织相媲美。

^{131}I 治疗 TAs 和 TMNG 的目的是恢复正常甲状腺组织功能,^{131}I 治疗 GD 的目的是实现甲减。TMNG 和 TAs 通过^{131}I 治疗甲状腺功能恢复正常是可行的,因为只有体细胞突变的结节引起 TSHR 的自主激活才能浓聚^{131}I。结节外的甲状腺组织基本不受高功能结节内部的辐射生物损伤。当高功能结节因辐射诱导的细胞凋亡或坏死而退化时,结节外的正常甲状腺组织功能将恢复正常或接近正常[38-39]。

GD 所有甲状腺滤泡细胞会受到血液循环中 TRAb 的刺激作用。在这种情况下,^{131}I 治疗后若甲状腺功能恢复正常,提示^{131}I 治疗诱导了大部分但不是全部甲状腺细胞的凋亡或坏死,残留了足够的正常甲状腺组织,以确保甲状腺激素的合成与分泌,维持血液循环中正常甲状腺激素水平。然而,血液循环中的 TRAb 水平未恢复正常(引起 GD 的病理生理机制仍存在),残存的正常甲状腺滤泡细胞继续受到 TRAb 的刺激作用,不可避免地会导致甲亢复发。因此,对 GD 患者行^{131}I 治疗的目的是永久性甲减——必须行口服甲状腺激素替代治疗[34-35]。

2. ^{131}I 治疗的适应证。不能耐受 ATD 治疗或药物治疗效果不佳、轻中度眼病、拒绝或因并发症不能耐受手术的 GD、TMNG、TAs 患者可考虑行^{131}I 治疗[28,33-35,40]。重度 GD 眼病者^{131}I 治疗应仔细权衡可能出现的毒性及不良反应(见下文)。

虽然^{131}I 治疗是一线治疗选择,但在美国选择^{131}I 治疗甲亢呈下降趋势[41]。2016 年美国甲状腺协会指南指出,除了不耐受 ATD 或 ATD 疗效不佳适合^{131}I 治疗,下述情况也可考虑^{131}I 治疗:合并其他基础疾病增加手术风险、颈部既往手术史或颈部接受辐射史、缺乏经验丰富的甲状腺外科医师、低钾性周期性瘫痪、肺动脉高压引起的右心衰竭、充血性心力衰竭。

除了上述适应证,2018 年欧洲甲状腺协会甲亢管理指南推荐轻度甲亢(TSH 水平 0.1~0.39 U/L、只要有可转变成重度甲亢以及增加急性心血管事件和死亡率的风险的因素)也可考虑^{131}I 治疗,尤其是大于 65 岁的老年人。

3. ^{131}I 治疗的禁忌证。虽然^{131}I 治疗甲亢的绝对和相对禁忌证存在差异,但某些绝对禁忌证是明确的。妊娠和哺乳期是^{131}I 治疗的绝对禁忌证。其他禁忌证(部分指南认为是绝对禁忌证,但部分指南认为是相对禁忌证)包括不能遵守辐射安全防护原则、合并或怀疑甲状腺癌、^{131}I 治疗后 6 个月内计划妊娠、甲亢未控制。GD 眼病患者(尤其是吸烟者)应谨慎考虑^{131}I 治疗,因为辐射引起的细胞损伤会导致甲状腺抗原释放到血液循环,增强免疫原性刺激,导致 TRAb 的合成增加,从而加重 GD 眼病或^{131}I 治疗后出现突眼[42-45]。

^{131}I 治疗前必须详细询问并记录患者病史,主要包括既往甲亢治疗方案,如 ATD 的疗程和剂量、是否行含碘对比剂的影像学检查、是否服用胺碘酮或其他含碘药物、近期是否服用含碘食物。^{131}I 治疗前需完善实验室检查(明确甲亢)、甲状腺显像、RAIU 测定、超声评估甲状腺大小(甲状腺肿大向下延伸至胸腔可行 MRI 检查)、育龄期女性妊娠试验阴性[40]。根据甲状腺结节危险分层系统(美国放射学会甲状腺影像报告和数据系统;https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/TIRADS)[46],甲状腺结节(尤其甲状腺显像结果表现为无功能结节者)超声出现以下特征应考虑细针穿刺活检:实性、低回声、纵横比大于 1、边界不清楚、腺外侵犯、沙粒状钙化。鉴于此,甲状腺结节超声表现分为 5 类[TR1(良性)~TR5(高度可疑恶性)]。TR3~TR5 类结节可考虑细针穿刺活检。但对于小于 1 cm 的结节,即便超声怀疑高度恶性结节,应暂避免细针穿刺活检,推荐密切随访。

对于甲状腺明显肿大者(特别是甲状腺体积大于 80 cm^3 并向下延伸至胸腔者),辐射引起的炎性反应可引起甲状腺肿胀,导致气管受压狭窄,特别是甲状腺肿大病程较长者更易出现治疗后气管狭窄,因为长时间的甲状腺肿大会导致气管软骨退化。临床医师必须向患者详细说明^{131}I 的治疗方案、可能的并发症和不良反应、其他的治疗方案、治疗结局。必须建议哺乳期妇女停止母乳喂养,^{131}I 治疗应推迟到哺乳期结束后进行,以尽量减少对婴儿和乳腺的辐射剂量。

4. ^{131}I 治疗的准备。^{131}I 治疗前准备的目的在于使功能亢进的甲状腺组织(GD:所有甲状腺组织;TMNG 和 TAs:高功能结节)更好地浓聚^{131}I。^{131}I 治疗前卡比马唑和甲巯咪唑应至少停药 2~3 周,丙硫氧嘧啶至少停药 3 d。如果停药期间甲亢症状反复,可给予 β 受体阻滞剂缓解症状。如果甲亢患者(尤其针对老年患者和合并心脏病和其他严重的系统性疾病者)选择^{131}I 作为首选治疗方案,可进行短疗程的 ATD 治疗,这样可阻断酪氨酸的碘化,而甲状腺滤泡细胞在 TRAb 作用下继续释放已合成的甲状腺激素,从而消耗甲状腺内储备的甲状腺激素[40,47]。

^{131}I 治疗前,患者须停服含碘药物至少 2~3 周,但胺碘酮需停药数月,并监测尿碘[28]。部分欧洲医疗中心建议患者^{131}I 治疗前坚持 10~15 d 低碘饮食[48],但在美国低碘饮食只适用于甲状腺癌的^{131}I 治疗。部分医疗中心^{131}I 治疗前 7 d 给予患者锂剂(250 mg,3 次/d)以阻止^{131}I 从甲状腺内释放且不影响甲状腺浓聚^{131}I[49-50],但这一方案并未被广泛运用。

5. ^{131}I 放射性活度的计算。计算方法仍存争议。固定剂量法(185、370、555 MBq)较常用,其经验性根据甲亢的严重程度、甲状腺大小和 RAIU 值给予单一固定剂量[51];部分国家门诊治疗甲亢能给予的最大^{131}I 放射性活度为 555 MBq。另外,^{131}I 治疗剂量的确定可以基于 MIRD 计算公式,给予靶组织固定吸收剂量方案,其主要利用甲状腺质量和 24 h RAIU[27-28],或甲状腺内^{131}I 的有效半衰期决定治疗活度[52]。^{131}I 治疗 GD 推荐吸收剂量为 150~300 Gy, 治疗自主高功能结节吸收剂量为 300~400 Gy[29,40]。部分学者认为每克甲状腺组织给予 3.7~5.5 MBq 的治疗剂量可使甲状腺组织达 100~150 Gy 的吸收剂量[24];其他一些研究认为每克甲状腺组织 3~8 MBq 的治疗剂量能够达到理想的治愈率[28]。

用于计算固定放射性活度或甲状腺吸收剂量[28-29,53-56]的方法实例见补充材料(http://jnm.snmjournals.org)。

为了使口服^{131}I 后在胃肠道达最大吸收,口服^{131}I 前必须禁食 4 h。嘱患者口服^{131}I 后 1 h 内饮水至少 1 L。

6. ^{131}I 治疗效果。^{131}I 治疗甲亢的疗效评估主要通过临床表现和实验室检查,疗效评估时间通常是治疗后 3、6 和 12 个月[34,41]。对于 GD 患者,大多数学者评估^{131}I 疗效主要通过观察甲状腺功能是否恢复正常或甲减(左旋甲状腺素替代治疗);对于高功能结节,^{131}I 治疗目的是恢复正常甲状腺功能和缩瘤,主要通过超声评估,偶尔可采用甲状腺显像。

7. ^{131}I 治疗的毒性及不良反应。(1)早期。^{131}I 治疗的早期毒性及不良反应主要是由于辐射引起的甲状腺细胞或滤泡的急性损伤。这种损伤导致储存于滤泡胶质的甲状腺激素迅速释放,引起血液循环中 FT_3 和 FT_4 一过性升高,多发生于^{131}I 治疗后 5~10 d。因此,甲亢相关临床症状和心律失常可能会加重,可给予 β 受体阻滞剂缓解。若条件允许,^{131}I 治疗后 3~4 d 可继续给予 ATD,初次剂量通常与^{131}I 治疗前口服 ATD 剂量一致,并逐渐减量,2~4 周内停止。

辐射引起的炎性反应也可引起甲状腺疼痛和肿胀,可根据严重程度给予甾体或非甾体抗炎药。对于甲状腺明显肿大(特别是向下延伸至胸腔者),肿胀可能引起呼吸困难,可予糖皮质激素治疗。与高剂量^{131}I 治疗甲状腺癌不同,甲亢^{131}I 治疗很少发生由于唾液腺生理性摄^{131}I 而引起的涎腺炎。

(2)晚期。固定剂量法能使约 80%的甲亢患者达治疗成功(甲减)。6 个月后复查未实现甲减的患者可考虑再行^{131}I 治疗,约 90%在 2 次^{131}I 治疗后可实现甲减。2 次^{131}I 治疗未实现甲减者可考虑手术。密切随访^{131}I 治疗失败者非常重要,因为^{131}I 治疗后每年约有 5%的患者会发生甲减[57]。

^{131}I 治疗单发的高功能结节发生甲减的概率低于 10%。一般^{131}I 治疗后 3~12 个月甲状腺功能恢复正常[38,58-60]。^{131}I 治疗 TMNG 后 8 年内甲减的发生率为 20%~75%[58]。^{131}I 治疗后,甲状腺组织逐渐被纤维瘢痕组织取代[59],超声上表现为乏血供和粗糙的高回声[61]。

^{131}I 治疗后,部分 GD 患者会新发 GD 眼病或原有眼病加重[38],尤其是吸烟者、严重甲亢合并 TRAb 升高者、甲亢病程较短者,这主要是由于破坏的甲状腺细胞释放甲状腺抗原,进而刺激眼病相关免疫反应[42-45,62]。当^{131}I 治疗甲亢合并突眼时,应考虑预防性口服糖皮质激素降低甲亢相关眼病加剧的可能性[63]。

高剂量^{131}I 治疗甲状腺癌造成男性和女性生育功能的受损已有报道[64-67],但最近的研究分析不支持这一观点[68]。虽然^{131}I 治疗甲亢(剂量相对较低)并不降低患者生育能力,但推荐^{131}I 治疗后女性应至少避孕 6 个月,以确保甲状腺功能恢复正常和稳定的左旋甲状腺素替代治疗。推荐男性^{131}I 治疗后至少避育 4 个月,以恢复精子正常的生成周转。

^{131}I 治疗甲状腺癌后担心辐射导致的恶性肿瘤是老生常谈的话题[69-71],但这一问题并未被后续的研究所证实[72-73]。最近^{131}I 治疗甲亢会增加恶性肿瘤的发生率引起广泛关注[74],但这一观点并不被支持[75-79]。

英国国家健康和保健医学研究所(https://www.nice.org.uk/guidance/ng145)最新发布的指南支持^{131}I 治疗甲亢安全有效。在欧洲,约 77%的内分泌学家为首诊甲亢且无合并症的患者选择 ATD 作为一线治疗方案;北美有 40%的专家选择 ATD 治疗,^{131}I 治疗甲亢在北美仍然是首选的治疗方案。在欧洲,^{131}I 治疗前给予患者 ATD 治疗以使甲状腺功能恢复正常非常常见;但在北美,^{131}I 治疗前给予 ATD 治疗一般只用于合并心血管疾病的患者[80]。

参 考 文 献

[1] Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51.

[2] Garmendia Madariaga A, Palacios SS, Guillèn-Grima F, GalofrèJC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:923-931.

[3] Singer PA, Cooper DS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee, American Thyroid Association. *JAMA*. 1995;273:808-812.

[4] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T_4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES Ⅲ). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:489-499.

[5] Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43:55-68.

[6] Jasim S, Gharib H. Thyroid and aging. *Endocr Pract*. 2018;24:369-374.

[7] van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2020;182:11-21.

[8] Baumann E. On the normal occurrence of iodine in the animal body [in German]. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1895;21:319-330.

[9] Dremier S, Coppée F, Delange F, Vassart G, Dumont JE, Van Sande J. Clinical review 84: thyroid autonomy: mechanism and clinical effects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4187-4193.

[10] McDermott MT, Ridgway EC. Central hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27:187-203.

[11] Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goitre in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland Denmark and Iceland. *J Intern Med*. 1991;229:415-420.

[12] Wiersinga WM. Smoking and thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)*.

2013;79:145-151.

[13] Eschler DC, Hasham A, Tomer Y. Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;41:190-197.

[14] Orgiazzi J, Williams DE, Chopra IJ, Solomon DH. Human thyroid adenyl cyclasestimulating activity in immunoglobulin G of patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976;42:341-354.

[15] Metcalfe RA, Davies RAP, Weetman AP. Analysis of fibroblast-stimulating activity in IgG from patients with Graves' dermopathy. *Thyroid*. 1993;3:207-212.

[16] Bufalo NE, Santos RB, Cury AN, et al. Genetic polymorphisms associated with cigarette smoking and the risk of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:982-987.

[17] Tonacchera M, Chiovato L, Pinchera A, et al. Hyperfunctioning thyroid nodules in toxic multinodular goiter share activating thyrotropin receptor mutations with solitary toxic adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:492-498.

[18] Krohn K, Wohlgemuth S, Gerber H, Paschke R. Hot microscopic areas of iodinedeficient euthyroid goitres contain constitutively activating TSH receptor mutations. *J Pathol*. 2000;192:37-42.

[19] Parma J, Van Sande J, Swillens S, Tonacchera M, Dumont J, Vassart G. Somatic mutations causing constitutive activity of the thyrotropin receptor are the major cause of hyperfunctioning thyroid adenomas: identification of additional mutations activating both the cyclic adenosine 39, 59-monophosphate and inositol phosphate-Ca21 cascades. *Mol Endocrinol*. 1995;9:725-733.

[20] Tonacchera M, Van Sande J, Parma J, et al. TSH receptor and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:621-633.

[21] Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, et al. Activating thyrotropin receptor mutations are present in nonadenomatous hyperfunctioning nodules of toxic or autonomous multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2270-2274.

[22] Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003;24:102-132.

[23] Köhrle J. Thyroid hormones and derivatives: endogenous thyroid hormones and their targets. *Methods Mol Biol*. 2018;1801:85-104.

[24] Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Med J Aust*. 2018;209:92-98.

[25] Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone- induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:423-429.

[26] Giovanella L, Avram AM, Iakovu I, et al. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2514-2525.

[27] Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33:920-980.

[28] Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I 3.0. *J Nucl Med*. 2012;53:1633-1651.

[29] Hänscheid H, Canzi C, Eschner W, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry Ⅱ. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:1126-1134.

[30] Bacher K, Thierens HM. Accurate dosimetry: an essential step towards good clinical practice in nuclear medicine. *Nucl Med Commun*. 2005;26:581-586.

[31] Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Accuracy considerations when using early (four- or six-hour) radioactive iodine uptake to predict twenty-four-hour values for radioactive iodine dosage in the treatment of Graves' disease. *Thyroid*. 2000;10:779-787.

[32] Macauley M, Shawgi M, Ali T, et al. Assessment of normal reference values for thyroid uptake of technetium-99m pertechnetate in a single centre UK population. *Nucl Med Commun*. 2018;39:834-838.

[33] Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, et al. American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*. 2011;21:593-646.

[34] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-1421.

[35] Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7:167-186.

[36] Freitas JE. Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *Semin Nucl Med*. 2000;30:88-97.

[37] Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. The European multicenter study group on antithyroid drug treatment: a prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:1516-1521.

[38] Ross DS, Ridgway EC, Daniels GH. Successful treatment of solitary toxic thyroid nodules with relatively low-dose iodine-131, with low prevalence of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1984;101:488-490.

[39] Nygaard B, Hegedüs L, Nielsen KG, Ulriksen P, Hansen JM. Long-term effect of radioactive iodine on thyroid function and size in patients with solitary autonomously functioning toxic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:197-202.

[40] Stokkel MPM, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, Dietlin M, Luster M. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2218-2228.

[41] Brito JP, Schilz S, Singh Ospina N, et al. Antithyroid drugs: the most common treatment for Graves' disease in the United States—a nationwide populationbased study. *Thyroid*. 2016;26:1144-1145.

[42] Tallstedt L, Lundell G, Torring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:1733-1738.

[43] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1998;338:73-78.

[44] Acharya SH, Avenell A, Philip S, Burr J, Bevan JS, Abraham P. Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69:943-950.

[45] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:69-75.

[46] Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR thyroid imaging, reporting and data system (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:587-595.

[47] Kyrilli A, Tang BN, Huyge V, et al. Thiamazole pretreatment low-

ers the ^{131}I activity needed to cure hyperthyroidism in patients with nodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2261-2267.

[48] Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, et al. Reevaluation of stringent low iodine diet in outpatient preparation for radioiodine examination and therapy. *Endocr J*. 2005;52:237-240.

[49] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:499-503.

[50] Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Thyroid*. 2002;12:399-405.

[51] Marinelli LD, Quimby EH, Hine GJ. Dosage determination with radioactive isotopes; practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1948;59:260-281.

[52] Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:1489-1495.

[53] Müller B, Bares R, Büll U. The effective half-life of ^{131}I during the treatment of autonomous thyroid disease with radioiodine [in German]. *Nucl Med (Stuttg)*. 1991;30:71-76.

[54] Kobe C, Eschner W, Wild M, et al. Radioiodine therapy of benign thyroid disorders: what are the effective thyroidal half-life and uptake of ^{131}I? *Nucl Med Commun*. 2010;31:201-205.

[55] Traino AC, Di Martino F, Grosso M, et al. A predictive mathematical model for the calculation of the final mass of Graves' disease thyroids treated with ^{131}I. *Phys Med Biol*. 2005;50:2181-2191.

[56] Orsini F, Traino AC, Grosso M, et al. Personalization of radioiodine treatment for Graves' disease: a prospective, randomized study with a novel method for calculating the optimal ^{131}I-iodide activity based on target reduction of thyroid mass. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;56:496-502.

[57] Nygaard B, Hegedüs L, Gervil M, et al. Influence of compensated radioiodine therapy on thyroid volume and incidence of hypothyroidism in Graves' disease. *J Intern Med*. 1995;238:491-497.

[58] Kahraman D, Keller C, Schneider C, et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76:297-303.

[59] Dobyns BM, Vickery AL, Maloof F, Chapman EM. Functional and histologic effects of therapeutic doses of radioactive iodine on the thyroid of man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953;13:548-567.

[60] De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906-918.

[61] English C, Casey R, Bell M, Bergin D, Murphy J. The sonographic features of the thyroid gland after treatment with radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42:60-67.

[62] Regalbuto C, Salamone S, Scollo C, Vigneri R, Pezzino V. Appearance of anti TSH-receptor antibodies and clinical Graves' disease after radioiodine therapy for hyperfunctioning thyroid adenoma. *J Endocrinol Invest*. 1999;22:147-150.

[63] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol*. 2008;158:273-285.

[64] Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grünwald F, Klingmüller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:503-507.

[65] Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16:667-670.

[66] Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:925-934.

[67] Evranos B, Faki S, Polat SB, Bestepe N, Ersoy R, Cakir B. Effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: a prospective pilot study. *Thyroid*. 2018;28:1702-1707.

[68] Nies M, Cantineau AEP, Arts EGJM, et al. Long-term effects of radioiodine treatment on female fertility in survivors of childhood differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2020;30:1169-1176.

[69] de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, et al. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer*. 1997;75:734-739.

[70] Lang BH, Wong IO, Wong KP, Cowling BJ, Wan KY. Risk of second primary malignancy in differentiated thyroid carcinoma treated with radioactive iodine therapy. *Surgery*. 2012;151:844-850.

[71] Silva-Vieira M, Carrilho Vaz S, Esteves S, et al. Second primary cancer in patients with differentiated thyroid cancer: does radioiodine play a role? *Thyroid*. 2017;27:1068-1076.

[72] Verkooijen RB, Smit JW, Romijn JA, Stokkel M. The incidence of second primary tumors in thyroid cancer patients is increased, but not related to treatment of thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:801-806.

[73] Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2007;17:1277-1288.

[74] Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Bouville A, et al. Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism. *JAMA Intern Med*. 2019;179:1034-1042.

[75] Struja T, Schuetz P. Use of radioactive iodine treatment in patients with hyperthyroidism? A case for shared decision making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2407.

[76] Giovanella L, Verburg FA. Use of radioactive iodine treatment in patients with hyperthyroidism: a case for shared decision making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2408-2409.

[77] Zhang X, Shan G, Liu Q, Lin Y. Regarding the manuscript entitled "Association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism." *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:2410-2411.

[78] Taylor PN, Okosieme EO, Chatterjee K, Boelaert K. Joint statement from the Society for Endocrinology and the British Thyroid Association regarding "association of radioactive iodine treatment with cancer mortality in patients with hyperthyroidism." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;92:266-267.

[79] Giovanella L, Verburg FA, Ovčariček PP, et al. "Quid autem vides festucam in oculo fratris tui et trabemin oculo tuo non vide" on the hyperthyroidism-induced mortality and antithyroid drug-induced side effects in the era of radioiodine fake news. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1342-1344.

[80] Bartalena L, Burch HB, Burman KD, Kahaly GJA. 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:115-120.

(收稿日期:2022-03-15)