

# 探讨分化型甲状腺癌术后患者<sup>131</sup>I 治疗中胃肠道反应原因及预防措施

谢良骏 张峰 秦露平 张廷杰 李建芳 查悦明 程木华

**【摘要】 目的** 探讨<sup>131</sup>I 治疗中患者胃肠道反应发生的原因, 寻找预防胃肠道反应的方法。**方法** 分化型甲状腺癌术后接受<sup>131</sup>I 治疗的 479 例患者为研究对象, 治疗前测量其甲状腺功能水平, 治疗前及治疗过程中均予 2 种或以上胃肠道相关药物治疗, 包括甲氧氯普胺 (胃复安)、PPI、促胃肠动力药及胃黏膜保护类药。根据患者服用胃肠道相关辅助药物种类及数目不同进行分组。观察其在接受<sup>131</sup>I 治疗后是否出现胃肠道反应, 比较不同治疗方案患者出现胃肠道反应的差异。**结果** <sup>131</sup>I 治疗期间, 479 例胃肠道反应的发生率为 11.9%, 与 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 呈负相关, 与<sup>131</sup>I 剂量呈正相关 ( $P$  均  $< 0.05$ ), <sup>131</sup>I 是独立危险因素 ( $OR = 3.174$ ,  $95\% CI = 1.450 \sim 6.946$ ,  $P = 0.004$ )。服用胃肠动力药者胃肠道反应发生率低于未服者 ( $P = 0.032$ ), 而服用胃黏膜保护类药物者胃肠道反应发生率高于未服者 ( $P = 0.015$ ), 是否服用胃复安或 PPI 者间的胃肠道反应发生率比较差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ )。促胃肠动力药联合其它 1 种或 2 种药物方案的胃肠道反应发生率低于联合 3 种药物者 ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.003$ )。**结论** <sup>131</sup>I 治疗期间, 患者胃肠道反应与其甲状腺功能水平及<sup>131</sup>I 剂量有关, 促胃肠动力药可有效降低患者胃肠道反应的发生率。

**【关键词】** 分化型甲状腺癌; <sup>131</sup>I 治疗; 胃肠道反应; 危险因素; 预防措施

**Causes and preventive measures of gastrointestinal tract reaction in differentiated thyroid carcinoma patients after iodine-131 therapy** Xie Liangjun, Zhang Feng, Qin Luping, Zhang Tingjie, Li Jianfang, Zha Yueming, Cheng Muhua. Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author, Cheng Muhua, E-mail: chmarka@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the causes and preventive measures against the incidence of gastrointestinal tract reaction in differentiated thyroid carcinoma patients after iodine-131 therapy. **Methods** In total, 479 patients diagnosed with differentiated thyroid carcinoma received iodine-131 therapy after surgery. The level of thyroid function was measured before iodine-131 therapy. Before and during iodine-131 therapy, medicine treatment was delivered using metoclopramide, proton pump inhibitors (PPI), prokinetic agents and mucosal protective agents. All patients were assigned into different groups according to the type and quantity of adjuvant drugs. After iodine-131 therapy, the incidence of gastrointestinal tract reaction was observed and compared among different groups. **Results** During iodine-131 therapy, the incidence of gastrointestinal reaction was 11.9%, which was negatively correlated with FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> and positively correlated with the dose of iodine-131 (all  $P < 0.05$ ). Iodine-131 was an independent risk factor of the incidence of gastrointestinal reaction ( $OR = 3.174$ ,  $95\% CI = 1.450-6.946$ ,  $P = 0.004$ ). The risk of gastrointestinal reaction in the prokinetic agents group was significantly lower than that in their counterparts without intake of prokinetic agents ( $P = 0.032$ ), whereas it was considerably higher in the mucosal protective agents group compared with that in those without intake of mucosal protective agents ( $P = 0.015$ ). The risk of gastrointestinal reaction did not significantly differ according to the intake of metoclopramide or PPI (both  $P > 0.05$ ). The incidence of gastrointestinal reaction in patients receiving prokinetic agents in combination with 1 or 2 types of drugs was significantly lower than that in those intake of prokinetic agents plus three types of drugs ( $P = 0.002$ ,  $P = 0.003$ ). **Conclusions** Throughout

the iodine-131 therapy, the incidence of gastrointestinal reaction is correlated with the level of thyroid function and dosage of iodine-131. Use of prokinetic agents can effectively reduce the risk of gastrointestinal reaction.

**【Key words】** Differentiated thyroid carcinoma; Iodine-131 therapy; Gastrointestinal tract reaction; Risk factor; Preventive measure

分化型甲状腺癌(DTC)起源于甲状腺滤泡上皮细胞,主要包括甲状腺乳头状癌及甲状腺滤泡状癌,其发病率呈逐年增加趋势,尤其是在我国沿海地区<sup>[1-3]</sup>。“手术切除+<sup>131</sup>I内照射+左甲状腺素钠(优甲乐)抑制”治疗模式已成为治疗DTC的首选方式,该治疗方法可有效降低术后复发,提高患者生存质量,延长生存时间<sup>[4]</sup>。但<sup>131</sup>I治疗期间部分患者会出现不同程度的胃肠道反应,包括恶心及呕吐<sup>[5]</sup>。学者们对患者出现胃肠道反应的原因尚未统一,有人认为患者治疗期间处于甲状腺功能减退(甲减)状态,故易出现恶心、呕吐等不适,亦有人认为这与患者口服<sup>131</sup>I有关<sup>[6-7]</sup>。我国2014版《<sup>131</sup>I治疗分化型甲状腺癌指南》及2015年美国甲状腺学会《成人甲状腺结节与分化型甲状腺癌诊治指南》中关于如何治疗分化型甲状腺癌均作了详尽论述<sup>[4,8]</sup>。但笔者见涉及如何预防患者<sup>131</sup>I治疗期间出现胃肠道反应的研究甚少,在从“生物医疗模式”转入“生理-心理-社会医疗模式”的当今社会,减少患者胃肠道不良反应,改善患者治疗体验,已成为不可避免和亟待解决的问题。在本研究中,笔者通过分析行<sup>131</sup>I治疗的DTC术后住院患者的资料,探讨其出现胃肠道反应的影响因素,寻找有效预防该类患者胃肠道反应的治疗方案。

## 对象与方法

### 一、研究对象

本研究采用前瞻性研究方法,收集2013年5月至2016年8月我院DTC术后行<sup>131</sup>I清甲(50~100 mCi)或清灶(100~250 mCi)治疗的患者资料,所有患者均在<sup>131</sup>I治疗前停用优甲乐1个月或在术后未行优甲乐治疗而直接行<sup>131</sup>I治疗,且所有患者均无胃肠道疾病史。本研究共纳入479例患者,其中男140例、女339例,年龄(40.7±14.7)岁,行甲状腺癌术后3个月~4年(中位数1年),其中清甲者161例、清灶者318例。患者对本研究知情同意,行<sup>131</sup>I治疗前均签署知情同意书,本研究经我院伦理委员会批准。

### 二、研究方法

在<sup>131</sup>I治疗前5 d内检测患者甲状腺功能水平,

包括FT<sub>3</sub>(正常参考值3.5~6.5 pmol/L)、FT<sub>4</sub>(11.5~22.7 pmol/L)及TSH(0.55~4.78 μIU/ml),同时检测其甲状腺球蛋白水平,并行颈部甲状腺超声、甲状腺静态显像及甲状腺吸碘试验检查,用于指导<sup>131</sup>I治疗剂量(单位mCi)。

### 三、预防措施

在口服<sup>131</sup>I前3 d至口服后3 d内,随机给予患者2种或以上胃肠道相关辅助药物,包括甲氧氯普胺(胃复安)、PPI、促胃肠动力药及胃黏膜保护类药,用法分别为胃复安10 mg/次、每日3次,或再加口服<sup>131</sup>I前肌肉注射10 mg/次;PPI包括奥美拉唑20 mg/次、每日1次,或艾司奥美拉唑镁20 mg/次、每日1次;促胃肠动力药包括多潘立酮10 mg/次、每日3次,或莫沙必利5 mg/次、每日3次;因替普瑞酮及铝碳酸镁均具胃黏膜保护作用,故本次实验将其归类为胃黏膜保护类药,其中替普瑞酮50 mg/次、每日3次,或铝碳酸镁1 g/次、每日3次。

### 四、观察内容

根据患者服用胃肠道相关辅助药物种类及数目不同进行分组,按是否含有某一种药物分组及按联合药物种类多少分组。在患者口服<sup>131</sup>I治疗后,观察其是否出现胃肠道反应,观察内容包括恶心及呕吐,并比较不同治疗方案患者出现胃肠道反应的差异。

### 五、统计学处理

利用SPSS 20.0处理数据,计数资料用率表示,非正态分布计量资料用中位数(四分位数间距)表示,用秩和检验比较出现胃肠道反应患者间甲状腺功能水平及接受的<sup>131</sup>I治疗剂量差异,利用Spearman秩相关分析及多因素Logistic回归分析这些因素与胃肠道反应发生率的关系,用 $\chi^2$ 检验比较不同给药组间胃肠道反应发生率差异, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、胃肠道反应发生率及影响因素分析

479例口服<sup>131</sup>I后出现胃肠道反应者共57例(11.9%),清灶者明显高于清甲者[15.7%(50/318) vs. 4.3%(7/161),  $\chi^2 = 13.193$ ,  $P < 0.001$ ]。出

现胃肠道反应者血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 水平低于未出现者 [1.7 (0.7) pmol/L vs. 2.0 (0.9) pmol/L, *P* < 0.001; 4.5(2.0)pmol/L vs. 5.7(2.8)pmol/L, *P* < 0.001],<sup>131</sup>I 治疗剂量高于未出现者 [150 (50) mCi vs. 100 (50) mCi, *P* <0.001], 而两者间 TSH 水平比较差异无统计学意义 [91.783 (75.048) μIU/ml vs. 75.239 (69.230) μIU/ml, *P* = 0.066]。经 Spearman 秩相关检验, 患者是否发生胃肠道反应与 FT<sub>3</sub> (*r<sub>s</sub>* = -0.159, *P* < 0.001)、FT<sub>4</sub> (*r<sub>s</sub>* = -0.193, *P* < 0.001) 及<sup>131</sup>I 剂量 (剂量划分为 < 150 mCi 及 ≥150 mCi 2 个等级, *r<sub>s</sub>* = 0.192, *P* < 0.001) 相关, 但 Logistic 回归分析显示,<sup>131</sup>I 治疗剂量是胃肠道反应的独立危险因子 (*OR* = 3.174,

95% *CI* = 1.450 ~ 6.946, *P* = 0.004)。  
二、胃肠道反应预防措施  
1. 不同药物对降低胃肠道反应的影响  
各组间性别、年龄、甲状腺功能水平及<sup>131</sup>I 治疗剂量比较差异均无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。在服用的胃肠道相关预防药物中, 含有促胃肠动力药组胃肠道反应发生率低于不含该药组 (*P* = 0.032); 而含有胃黏膜保护类药组胃肠道反应发生率高于不含该药组 (*P* = 0.015); 胃肠道相关药物中是否含有胃复安或 PPI 对降低胃肠道反应发生率无明显影响 (*P* = 0.059 和 *P* = 0.893), 见表 1。1 例患者服用胃复安后出现了典型的锥体外系反应, 在停药并给予山莨菪碱 (654-2) 治疗后好转。

表 1 添加不同胃肠道相关药物对胃肠道反应发生率的影响		例 (%)			
分组方案	胃肠道反应		合计	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	无	有			
是否含有胃复安				3.564	0.059
含胃复安	306 (86.4)	48 (13.6)	354		
仅其他药	116 (92.8)	9 (7.2)	125		
是否含有 PPI				0.018	0.893
含 PPI	285 (88.0)	39 (12.0)	324		
仅其他药	137 (88.4)	18 (11.6)	155		
是否含有胃肠动力药				4.587	0.032
含胃肠动力药	189 (91.7)	17 (8.3)	206		
仅其他药	233 (85.3)	40 (14.7)	273		
是否含有胃黏膜保护药				5.899	0.015
含胃黏膜保护药	187 (84.2)	35 (15.8)	222		
仅其他药	235 (91.4)	22 (8.6)	257		
合 计	422	57	479		

2. 不同联合用药方式对降低胃肠道反应的影响  
促胃肠动力药联合 1 种或 2 种其他药物治疗方

案降低胃肠道反应发生率的效果优于联合 3 种其他药物治疗方案 (*P* = 0.002, *P* = 0.003), 而前 2 种治疗方案间差异无统计学意义 (*P* = 0.960), 见表 2。

表 2 促胃肠动力药联合不同数目其他药对胃肠道反应发生率的影响		例 (%)			
分 组	胃肠道反应		合计	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
	无	有			
联合 1 种药物	107 (93.0)	8 (7.0)	115	13.390	0.002 <sup>a</sup>
联合 2 种药物	78 (92.9)	6 (7.1)	84		0.960 <sup>b</sup>
联合 3 种药物	4 (57.1)	3 (42.9)	7		0.003 <sup>c</sup>
合 计	192	17	209		

注:<sup>a</sup> 为联合 1 种和联合 3 种药物组比较,<sup>b</sup> 为联合 1 种和联合 2 种药物组比较,<sup>c</sup> 为联合 2 种和联合 3 种药物组比较

## 讨 论

在本研究中,患者口服<sup>131</sup>I 治疗后出现胃肠道反应者占 11.9%,远低于以往研究报道结果,这可能是本研究使用了胃肠道相关药物预防获得了效果<sup>[5,9]</sup>。患者出现胃肠道反应与其甲状腺功能水平及接受<sup>131</sup>I 治疗剂量密切相关,甲状腺功能水平较低者及治疗剂量大者易出现胃肠道反应。有研究显示,当患者出现甲减时,其人体基础代谢率降低,胃肠道蠕动功能低下,肠壁组织黏液水肿,易出现胃肠道反应,如恶心、呕吐、食欲减退等,在补充优甲乐治疗后症状缓解<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,清灶治疗者胃肠道反应发生率高于清甲者,且接受的<sup>131</sup>I 治疗剂量是其胃肠道反应的独立危险因素,即剂量越大,胃肠道反应发生率越高。大剂量<sup>131</sup>I 治疗常引起胃肠道局部放射性炎症水肿,这可能是导致患者出现恶心、呕吐的主要原因<sup>[10-11]</sup>。

以往关于如何有效地预防患者出现胃肠道反应的报道较少,在 DTC <sup>131</sup>I 治疗临床指南中亦罕有涉及<sup>[4]</sup>。本研究结果显示,在给予促胃肠动力药预防治疗后,患者胃肠道反应发生率比未给予促胃肠动力药患者低。患者因胃肠道疾病所致的胃肠道反应如恶心及呕吐等,主要是由于胃壁受到各种因素刺激胃壁神经末梢,引起恶心、呕吐的神经传导所致<sup>[12]</sup>。利用<sup>131</sup>I 对 DTC 患者术后清甲或清灶治疗时,<sup>131</sup>I 进入胃内后,大量滞留于胃内,对局部胃壁造成辐射并可能形成放射性胃炎,这很可能是引起患者胃肠道反应的重要原因之一<sup>[10]</sup>。促胃肠动力药一方面可加快胃肠蠕动,促进胃排空,缩短<sup>131</sup>I 滞留于胃内的时间,从而可减少胃壁受照时间和剂量,降低放射性胃炎的发生率;另一方面其可增加贲门括约肌张力,抑制呕吐发生,故有利于预防胃肠道反应的发生<sup>[13-14]</sup>。<sup>131</sup>I 与非放射性碘一样,其人体主要吸收部位在小肠,故使用促胃肠动力药后,促使<sup>131</sup>I 进入小肠,并不影响其吸收,因而不会减少其有效吸收剂量<sup>[12]</sup>。

本研究结果还显示,在给予胃黏膜保护类药物(替普瑞酮及铝碳酸镁)后,患者胃肠道反应的发生率反而高于未服该类药物治疗患者。替普瑞酮具有增加胃黏液、保护胃黏膜作用,适应证为急性胃炎、慢性胃炎急性加重期及胃黏膜病变等<sup>[15]</sup>。铝碳酸镁可在胃黏膜表面形成保护层,具有抗酸和保护胃黏膜双重作用,主要用于与胃酸有关的胃部不适<sup>[16]</sup>。这类胃黏膜保护药可将胃黏膜表面与胃酸

及胃蛋白酶隔绝,预防和治疗胃黏膜糜烂和溃疡具有一定作用,而对胃壁黏膜下层的保护作用相对较弱且起效较慢。<sup>131</sup>I 为中射程放射性药物,其发出的 $\beta$ 射线可达 1~2.5 mm,而其发出的 $\gamma$ 射线则可透射人体<sup>[11]</sup>。因此,胃黏膜保护类药物在胃壁表面形成的保护层无法阻挡<sup>131</sup>I 对胃壁黏膜下层神经末梢的刺激。当<sup>131</sup>I 在胃内长时间滞留时,即使服用了该类药物治疗,<sup>131</sup>I 发出的射线仍可对胃壁产生刺激,引起恶心或呕吐。此外,由于铝碳酸镁在中和胃酸时,可产生二氧化碳气体,当气体达到一定量时,可能引起腹胀,加剧患者恶心感,这是本研究中使用胃黏膜保护类药物后患者胃肠道反应发生率不降反升的潜在原因。

此外,胃复安及 PPI 对本组患者胃肠道反应的发生率无明显影响。胃复安属于中枢类镇吐药,可用于治疗多种病因所致的恶心、呕吐等,但其本身会引起恶心、呃逆等胃肠道反应<sup>[17]</sup>。且一旦用药过量,易引起锥体外系反应,表现为肌张力增高、面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等症状<sup>[18-19]</sup>。本研究中即有 1 例出现了典型的锥体外系反应。PPI 为抑酸药,对基础胃酸分泌和刺激的胃酸分泌均产生抑制<sup>[20]</sup>。尽管如此,其与本研究中胃黏膜保护类药物相似,无法防止<sup>131</sup>I 引起黏膜下层神经末梢的刺激,因而亦无法预防胃肠道反应的发生。尽管如此,PPI 对于预防和治疗胃炎、胃溃疡仍具有显著作用,可用于防治放射性胃炎,在<sup>131</sup>I 治疗过程中对胃壁具有重要的保护作用。

综上所述,在<sup>131</sup>I 治疗过程中,患者甲状腺功能水平及接受<sup>131</sup>I 治疗剂量与其胃肠道反应发生相关,<sup>131</sup>I 治疗剂量是独立危险因素。促胃肠动力药在预防<sup>131</sup>I 治疗过程中发生胃肠道反应具有显著作用,应常规用于<sup>131</sup>I 治疗中。虽然 PPI 制剂无法降低患者胃肠道反应的发生率,但因其可防治放射性胃炎,因此亦应作为<sup>131</sup>I 治疗中的胃肠道保护药。促胃肠动力药联合 1 种或 2 种药物对降低胃肠道反应发生率作用相当,为减少药物不良反应和减轻患者经济负担,建议使用促胃肠动力药联合 1 种药物的方案,其中由于胃复安可引起锥体外系反应,而胃黏膜保护药可能增加胃肠道反应发生率,因此,促胃肠动力药联合 PPI 制剂为本研究得出的最优方案。由于无既往研究或指南提供如何有效降低胃肠道反应发生率的依据,本研究对所有患者均给予了 2 种或以上胃肠道相关药物治疗,是否单独使用促胃肠动力药即可降低胃肠道反应发生率,仍需进行

后续研究加以证实。

### 参 考 文 献

- [1] 刘玉琴, 张书全, 陈万青, 陈莉莉, 张思维, 张小栋, 郑荣寿. 中国 2003-2007 年甲状腺癌发病死亡现状及流行趋势分析. 中华流行病学杂志, 2012, 33 (10): 1044-1048.
- [2] 王永森, 赵琳. 内陆至沿海迁移人群甲状腺疾病的调查分析. 中国全科医学, 2017, 20 (12): 1486-1490.
- [3] 杨雷, 王宁. 甲状腺癌流行病学研究进展. 中华预防医学杂志, 2014, 48 (8): 744-748.
- [4] 中华医学会核医学分会.  $^{131}\text{I}$  治疗分化型甲状腺癌指南 (2014 版). 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34 (4): 264-278.
- [5] 代文莉, 崔邦平.  $^{131}\text{I}$  治疗分化型甲状腺癌的不良反应. 中华核医学与分子影像杂志, 2012, 32 (6): 474-477.
- [6] 栾兆生, 周雯, 李艳玲, 王建新, 王其国, 和燕. 核素 $^{131}\text{I}$  治疗分化型甲状腺癌辐射并发症的防治. 中国辐射卫生, 2013, 22 (6): 762-764.
- [7] 凌丽. 左旋甲状腺素钠治疗亚临床甲状腺功能减低症的临床效果. 中外医学研究, 2016, 14 (11): 130-131.
- [8] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; the American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016, 26 (1): 1-133.
- [9] Kita T, Yokoyama K, Higuchi T, Kinuya S, Taki J, Nakajima K, Michigishi T, Tonami N. Multifactorial analysis on the short-term side effects occurring within 96 hours after radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Ann Nucl Med*, 2004, 18 (4): 345-349.
- [10] Pashnehsaz M, Takavar A, Izadyar S, Zakariaee SS, Mahmoudi M, Paydar R, Geramifar P. Gastrointestinal side effects of the radioiodine therapy for the patients with differentiated thyroid carcinoma two days after prescription. *World J Nucl Med*, 2016, 15 (3): 173-178.
- [11] 潘中允. 放射性核素治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 14-67.
- [12] 姚泰. 生理学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 288-301.
- [13] 唐岚, 樊宏伟, 倪猛, 牛思. 不同促胃肠动力药在糖尿病胃轻瘫患者中的治疗效果观察. 中国现代药物应用, 2016, 10 (1): 146-147.
- [14] Amano T, Ariga H, Kurematsu A, Yamato S, Morioka S, Masaka A, Kanazawa M, Fukudo S. Effect of 5-hydroxytryptamine receptor 4 agonist mosapride on human gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (9): 1303-1309.
- [15] 周湘华, 郑兴, 赵其辉. 替普瑞酮对阿司匹林致胃黏膜损伤的保护作用分析. 中国医药指南, 2014, 12 (29): 146-146.
- [16] 沈飞, 冀子中, 陈淑洁, 王岚, 方燕飞, 姒健敏. 铝碳酸镁对实验性胃溃疡的疗效及其机制探讨. 胃肠病学, 2016, 21 (3): 151-155.
- [17] 逢铭源, 王乐强. 临床应用胃复安的不良反应. 山东医药工业, 2002, 21 (1): 27-29.
- [18] 闫鸿涛, 盛新华. 胃复安引起锥体外系反应 1 例. 实用医药杂志, 2015, (7): 622-622.
- [19] Tianyi FL, Agbor VN, Njim T. Metoclopramide induced acute dystonic reaction: a case report. *BMC Res Notes*, 2017, 10 (1): 32.
- [20] Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, Meng L, Zhang HW, Wang YQ. A review of the novel application and potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Adv Ther*, 2017, 34 (5): 1070-1086.

(收稿日期: 2017-04-06)

(本文编辑: 洪悦民)