

单次¹³¹I 治疗甲亢 5 年随访疗效分析

李建芳 秦露平 谢良骏 刘思安 刘彤 程木华

【摘要】 目的 探讨单次¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)的疗效及 5 年内甲状腺功能减退症发生率(甲减率)与复发率的变化规律。**方法** 收集接受¹³¹I 治疗的 317 例患者的临床资料,其中为单次¹³¹I 治疗后的患者纳入疗效的全部资料,若为多次¹³¹I 治疗患者则仅纳入第 1 次疗效的资料,比较不同性别患者的疗效及不同年龄段(≤ 29 岁组、30~49 岁组及 ≥ 50 岁组)男女患者的甲减率,计算随访 5 年内的复发率。**结果** 317 例治疗后半年总有效率为 92.7% (治愈率 46.1%、甲减率 35.3%、好转率 11.3%),无效率为 7.3%、复发率为 0%。女性的疗效优于男性($P < 0.001$)。治疗后半年, ≤ 29 岁组女性患者甲减率高于男性($P < 0.05$),女性患者中不同年龄段患者甲减率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 ≤ 29 岁组的女性患者甲减率均高于 30~49 岁组及 ≥ 50 岁组女性患者(P 均 < 0.05)。连续随访 5 年的患者共 154 例,¹³¹I 治疗后半年、3 年时男女患者的甲减率比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。而¹³¹I 治疗后 1、5 年时女性患者甲减率均高于男性患者(P 均 < 0.05)。¹³¹I 治疗后半年及 1、3、5 年患者总体的甲减率分别为 37.0%、42.2%、44.2% 及 47.4%,随时间变化总体呈增高趋势。¹³¹I 治疗后 1、3 及 5 年复发率分别为 0.6%、1.3% 及 1.3%。**结论** ¹³¹I 治疗甲亢疗效肯定,女性青年患者甲减率高于中老年患者。随访至 1、5 年时,女性甲减率高于男性。治疗后 5 年内患者甲减率呈逐年增高的趋势,而复发率一直维持极低水平。

【关键词】 ¹³¹I; 甲状腺功能亢进症; 治疗效果; 甲状腺功能减退症

Five-year follow-up of clinical efficacy of single ¹³¹I therapy in hyperthyroidism patients Li Jianfang, Qin Luping, Xie Liangjun, Liu Sian, Liu Tong, 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 evaluate the clinical efficacy of single ¹³¹I therapy in the treatment of hyperthyroidism and explore the changing pattern of hypothyroidism rate and recurrence rate in 5-year follow-up. **Methods** Clinical data of 317 patients with hyperthyroidism treated with ¹³¹I therapy were collected. Among them, all clinical data of patients receiving single ¹³¹I therapy were included. For those receiving multiple ¹³¹I treatment, the clinical data during the first therapy were obtained. During 5-year follow-up, the hypothyroidism rates were statistically compared according to age (≤ 29 , 30-49 and ≥ 50 years old) and gender (male and female), the recurrence rates were calculated. **Results** At 6 months after single radioiodine therapy, the overall effective rate was 92.7% (46.1% for cure rate, 35.3% for hypothyroidism rate and 11.3% for improvement rate), the ineffective rate was 7.3% and the recurrence rate was 0%. The clinical efficacy in female patients was significantly higher than that in their male counterparts ($P < 0.001$). At 6 months after corresponding treatment, the hypothyroidism rate in female patients aged ≤ 29 years was significantly higher than those in their male counterparts ($P < 0.05$). The hypothyroidism rate significantly differed in female patients according to age ($P < 0.05$). The hypothyroidism rate in female patients aged ≤ 29 years was significantly higher compared with those in their counterparts aged 30-49 and ≥ 50 years (both $P < 0.05$). In total, 154 patients were followed up for 5 years. The hypothyroidism rate did not significantly differ between male and female patients at 6-month and 3-year after ¹³¹I treatment (both $P > 0.05$). At 1- and 5-year following ¹³¹I therapy, the hypothyroidism rate in female patients was significantly higher than that in male counterparts (both $P < 0.05$). At 6-

month, 1-, 3- and 5-year after ^{131}I therapy, the overall hypothyroidism rate was 37.0%, 42.2%, 44.2% and 47.4%, respectively, which tended to increase over time. The recurrent rate was calculated as 0.6%, 1.3% and 1.3% at 1-, 3- and 5-year after ^{131}I therapy. **Conclusions** The ^{131}I therapy is an efficacious treatment of hyperthyroidism. The hypothyroidism rate in young female patients is higher compared with that in the middle-aged and elderly counterparts. During 1- and 5-year follow-up, the hypothyroidism rate in female patients is higher than that in male counterparts. At 5 years after corresponding treatment, the hypothyroidism rate tends to increase year by year, whereas the recurrence rate remains extremely low.

【Key words】 ^{131}I ; Hyperthyroidism; Clinical efficacy; Hypothyroidism

甲状腺功能亢进症(甲亢)是临床常见病和多发病,近年来在我国呈上升趋势^[1]。 ^{131}I 治疗是甲亢患者安全治疗手段之一^[2-4]。尽管国内关于 ^{131}I 治疗甲亢疗效的研究较多,但关于其远期疗效的研究却较少,故在本研究中,笔者探讨了单次 ^{131}I 治疗甲亢的疗效,性别、年龄对甲状腺功能减退症发生率(甲减率)的影响以及5年内甲减率及复发率的变化规律。

对象与方法

一、研究对象

选取我院2005年1月至2012年5月收治的确诊为甲亢的317例患者为研究对象,均根据临床症状、体征、甲状腺功能、超声及甲状腺静态显像等结果确诊。317例中男106例、女211例,年龄(36.9 ± 11.8)岁,病程(31 ± 42)个月。317例均为单次或第1次接受 ^{131}I 治疗,采用个体化剂量方案给药,患者对治疗方案均知情同意。

二、方法

收集317例患者的临床资料,分析 ^{131}I 治疗的效果及随访情况,317例中为单次 ^{131}I 治疗后的患者则纳入治疗效果的全部资料,若为多次 ^{131}I 治疗后的患者则仅纳入第1次治疗效果的资料,比较不同性别患者的疗效及不同年龄段(≤ 29 岁组、30~49岁组及 ≥ 50 岁组)男女患者的甲减率。本研究中患者 ^{131}I 治疗、随访及疗效评价方法如下。

1. ^{131}I 治疗

根据患者甲状腺质量和24 h内最高摄碘率计算剂量,利用甲状腺静态显像数据估算甲状腺质量,计算公式为甲状腺质量(g) = 两叶平均高度(cm) × 两叶正面投影面积(cm^2) × 0.32,同时结合触诊(主要判断患者甲状腺厚径);甲状腺24 h内最高摄碘率于禁碘饮食及停用抗甲状腺药物2周以后检测。通常每克甲状腺组织的 ^{131}I 治疗剂量范围为2.59~4.44 MBq。口服 ^{131}I 活度(MBq) = 计划量(MBq/g) × 甲状腺质量(g)/最高摄碘率。同时

考虑患者甲状腺质地、大小、年龄、病程、治疗史、有效半衰期及并发症等情况对 ^{131}I 治疗剂量进行适当调整。另外,不同患者根据 ^{131}I 治疗后的情况给予一定剂量的抗甲状腺药物或甲状腺素片治疗。

2. 随访

采用门诊随访结合电话随访方式,317例均随访半年以上,314例患者随访1年,282例患者随访3年,153例患者随访5年。门诊随访时记录患者的症状、体征、实验室检查、药物史及发生甲减的时间。

3. 疗效评价

参考文献[5]的疗效标准:①临床治愈(治愈),随访半年以上,患者甲亢症状和体征完全消失,血清总三碘甲腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)、 FT_3 、 FT_4 恢复正常;②甲减,治疗后出现甲减症状和体征,血清甲状腺激素水平低于正常,TSH高于正常, ^{131}I 治疗半年后一直服用左甲状腺素;③部分缓解(好转),甲亢症状减轻,体征部分消失,血清 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 、 FT_4 明显降低,但未降至正常水平;④无效,患者的症状和体征均无改善或反而加重,血清甲状腺激素水平无明显降低;⑤复发, ^{131}I 治疗达治愈标准之后,再次出现甲亢症状和体征,血清甲状腺激素水平再次升高。其中,治疗总有效数 = 治愈数 + 甲减数 + 好转数。

三、统计学处理

应用SPSS 13.0处理数据, ^{131}I 治疗后半年时男女患者间疗效比较采用Wilcoxon秩和检验,不同性别、不同年龄段患者甲减率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,多重比较采用Bonferroni法校正检验水准, $P < 0.05/3 = 0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、 ^{131}I 治疗后半年男、女患者疗效比较

317例患者甲状腺质量(50.0 ± 21.1)g,服

用¹³¹I 剂量范围 129.5 ~ 1 073 MBq, 平均剂量为 (310.8 ± 114.7) MBq。317 例治疗后半年总有效率为 92.7% (治愈率 46.1%、甲减率 35.3%、好转率 11.3%), 无效率为 7.3%、复发率为 0%。女

性的疗效优于男性($Z = -10.977, P < 0.001$), 但男、女患者间总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.123, P = 0.289$), 见表 1。

表 1 ¹³¹ I 治疗后半年男女患者疗效比较						例 (%)
性 别	例数	治愈	甲减	好转	无效	总有效
男	106	46 (43.4)	35 (33.0)	15 (14.2)	10 (9.4)	96 (90.6)
女	211	100 (47.4)	77 (36.5)	21 (9.9)	13 (6.2)	198 (93.8)
合计	317	145 (46.1)	112 (35.3)	36 (11.3)	23 (7.3)	294 (92.7)

二、¹³¹I 治疗后半年不同年龄段男女患者甲减率的比较

治疗后半年, ≤29 岁组女性患者甲减率高于男性($\chi^2 = 5.598, P = 0.018$), 30 ~ 49 岁组及 ≥50 岁组男女患者甲减率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.035, P = 0.852; \chi^2 = 1.930, P = 0.165$)。女性患者中不同年龄段患者甲减率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 8.885, P = 0.012$), 其中 ≤29 岁组的女性患者甲减率均高于 30 ~ 49 岁组及 ≥50 岁组女性患者($\chi^2 = 6.129, P = 0.013; \chi^2 = 6.541, P = 0.011$)。男性患者及男女总体不同年龄段的患者甲减率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.390, P = 0.499; \chi^2 = 2.920, P = 0.232$)。

表 2 ¹³¹ I 治疗后半年不同年龄段男女患者甲减率的比较						例 (%)
年龄段(岁)	性别	例数	甲减例数	甲减率	χ^2 值	P 值
≤29	男	34	9	(26.5)	5.598	0.018
	女	58	30	(51.7)		
	合计	92	39	(42.4)		
30 ~ 49	男	53	18	(34.0)	0.035	0.852
	女	123	40	(32.5)		
	合计	176	58	(33.0)		
≥50	男	19	8	(42.1)	1.930	0.165
	女	30	7	(23.3)		
	合计	49	15	(30.6)		

三、¹³¹I 治疗后 5 年内的甲减率及复发率

连续随访 5 年的患者共 154 例, 其中男 51 例、女 103 例。¹³¹I 治疗后半年、3 年时男女患者的甲减率比较差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.593, P = 0.207; \chi^2 = 3.211, P = 0.073$)。而¹³¹I 治疗后 1、5 年时女性患者甲减率均高于男性患者($\chi^2 = 4.632, P = 0.031; \chi^2 = 5.516, P = 0.019$), 见表

3。¹³¹I 治疗后半年及 1、3、5 年患者总体的甲减率分别为 37.0%、42.2%、44.2% 及 47.4%, 随时间变化总体呈增高趋势。¹³¹I 治疗后半年及 1、3、5 年复发率分别为 0、0.6% (1/154)、1.3% (2/154) 及 1.3% (2/154)。

表 3 ¹³¹ I 治疗后随访 5 年内男女患者甲减率比较						例 (%)
随访时间	性别	例数	甲减例数	甲减率	χ^2 值	P 值
半年	男	51	15	(29.4)	1.593	0.207
	女	103	41	(39.8)		
	合计	154	57	(37.0)		
1 年	男	51	15	(29.4)	4.632	0.031
	女	103	49	(47.6)		
	合计	154	65	(42.2)		
3 年	男	51	17	(33.3)	3.211	0.073
	女	103	50	(48.5)		
	合计	154	68	(44.2)		
5 年	男	51	17	(33.3)	5.516	0.019
	女	103	55	(53.4)		
	合计	154	73	(47.4)		

讨 论

¹³¹I 是治疗甲亢的有效手段之一^[6-8]。近期一项大样本(2 125 例)回顾性研究表明单次¹³¹I 治疗甲亢的有效率为 95.6% (治愈率为 52.4%、甲减率为 21.2%、好转率为 22.0%)^[9]。本研究显示单次¹³¹I 治疗甲亢半年后的总有效率为 92.7%, 也达到了 90% 以上, 但本研究的甲减率高于上述报道, 这可能与使用的¹³¹I 剂量略高有关。另外, 本研究中的好转率低于上述报道, 这可能是更多的患者的转归为甲减而造成好转率相对减少。

有研究结果显示, 将甲亢患者分为 <20 岁组、

20~40 岁组、40~60 岁组、>60 岁组，其甲减率分别为 3.8%、5.0%、9.1% 及 16.3%，比较差异有统计学意义^[10]。本研究中≤29 岁组、30~49 岁组及≥50 岁组的甲减率分别为 42.4%、33.0% 及 30.6%，比较差异无统计学意义，这种结果的不同可能与分组差异有关。有研究表明甲状腺越小，患者甲减率越高^[7]。本研究中 317 例的甲状腺质量为 (50.0±21.1)g，较文献 [10] 患者的平均质量 60 g 轻，甲减率较其高。本研究结果显示≤29 岁女性患者的甲减率高于男性，≤29 岁女性患者的甲减率高于 30~49 岁组、≥50 岁组女性患者，这提示在初次¹³¹I 治疗时，我们应该重视年轻女性患者甲减的发生情况。

本研究结果显示，患者的甲减率随时间变化呈增高趋势，有文献报道¹³¹I 治疗后 2~15 年甲减率每年的平均增长率约 4.8%^[11]。甲减率随时间增高的趋势原因不明，最近国内有研究表明晚发甲减与性别、抗甲状腺药物有一定关系，与年龄、病程、摄碘率、激素和自身抗体水平、甲状腺大小和质地、¹³¹I 剂量等无明显相关性，提示甲亢疾病内在的自然转归可能是晚发甲减的主要原因^[12]。¹³¹I 治疗后 1、5 年女性患者甲减率高于男性，其原因之一可能是男、女性患者对¹³¹I 的敏感性不同；原因之二可能是部分患者失访引起的选择性偏倚。目前国内文献报道¹³¹I 治疗甲亢的复发率为 1.73%~2.38%，本研究显示¹³¹I 治疗后 1、3 及 5 年复发率分别为 0.6%、1.3% 及 1.3%，均提示¹³¹I 治疗甲亢复发率极低^[13-14]。

总之，¹³¹I 治疗甲亢疗效肯定，女性患者青年组甲减率高于中老年组。随访至 1 年和 5 年时，女性甲减率高于男性。治疗后 5 年内患者甲减率呈逐年增高的趋势，而复发率一直维持极低水平。在本研究中笔者无进一步探讨伴有结节与不伴结节甲亢患者疗效的差别，另外也无考虑抗甲状腺药物对¹³¹I 疗效的影响，均有待今后进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 李敬彦, 蒋宁一. 放射性¹³¹I 治疗 Graves 甲亢合并重症肝损害一例. 新医学, 2013, 44 (12): 866-868.

[2] 严达尊, 廖浪霞, 李锡福, 王影, 顾秀兰. 育龄女性甲亢患者碘-131 治疗前后血清性激素变化及生育情况随访. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (15): 2023-2025.

[3] Ding Y, Xing J, Fang Y, Wang Y, Zhang Y, Long Y. ¹³¹I therapy for 345 patients with refractory severe hyperthyroidism: Without antithyroid drug pretreatment. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241 (3): 290-295.

[4] Lewis A, Atkinson B, Bell P, Courtney H, McCance D, Mullan K, Hunter S. Outcome of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. Ulster Med J, 2013, 82 (2): 85-88.

[5] 蒋宁一, 林岩松, 关海霞, 谭建, 李林, 高再荣, 陆汉魁, 吴艺捷, 管樑, 袁卫红, 金刚, 包建东, 黄钢. ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版). 标记免疫分析与临床, 2014, 21 (1): 92-104.

[6] Sheehan MT, Doi SA. Transient hypothyroidism after radioiodine for Graves' disease: challenges in interpreting thyroid function tests. Clin Med Res, 2016, 14 (1): 40-45.

[7] Krohn T, Hanscheid H, Muller B, Behrendt FF, Heinzel A, Mottaghy FM, Verburg FA. Maximum dose rate is a determinant of hypothyroidism after ¹³¹I therapy of Graves' disease but the total thyroid absorbed dose is not. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (11): 4109-4115.

[8] Cepková J, Horáček J, Vižďa J, Doležal J. Radioiodine treatment of Graves' disease-dose/response analysis. Acta Medica (Hradec Kralove), 2014, 57 (2): 49-55.

[9] 王任飞, 谭建, 张桂芝, 何雅静. 2125 例甲状腺功能亢进患者¹³¹I 治疗的回顾性分析. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (5): 421-426.

[10] 周敏, 索艳君. 标准化¹³¹I 治疗不同年龄段 Grave's 甲亢的对比研究. 临床和实验医学杂志, 2015, 14 (21): 1798-1801.

[11] Tavintharan S, Sundram FX, Chew LS. Radioiodine (I-131) therapy and the incidence of hypothyroidism. Ann Acad Med Singapore, 1997, 26 (1): 128-131.

[12] 马玉波, 顾爱春, 徐枫, 潘懿范. 442 例 Graves 病¹³¹I 治疗后晚发甲减相关因素分析. 标记免疫分析与临床, 2015, 22 (2): 97-100.

[13] 宋补昌, 李晓峰, 丰波. 碘 131 与抗甲状腺药物治疗甲亢疗效对比. 中国伤残医学, 2013, 21 (11): 33-34.

[14] 王静. 甲状腺功能亢进症经碘 131 与抗甲状腺药物治疗的效果评价. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4 (53): 10449.

(收稿日期: 2018-04-06)

(本文编辑: 洪悦民)