

碘-131 治疗甲亢的现状

马 娅¹, 于文霞¹, 赵蔚冲², 孟 斌¹, 孙自平¹, 高梅兰¹

中图分类号: R817.8 文献标识码: A 文章编号: 1004-714X(2004)03-0233-02

甲亢是一种常见的自身免疫性疾病, 长期以来, 抗甲状腺药物治疗(ATD), 手术治疗及放射性碘治疗都是甲亢治疗的常用方法。抗甲状腺药物治疗肯定, 但疗程长(至少 1~2 a), 复发率高(可达到 60%~80%)^[1], 可使粒细胞减少; 甲状腺次全切除术长期缓解率高, 复发率低, 但有一定的危险性, 手术并发症如喉返神经损伤、甲状旁腺机能减退; ¹³¹I 治疗甲亢已有了 50 多年的历史, 目前治疗已超过 200 万人^[1], 半个多世纪的临床实践和系统的远期随访资料阐明和重新认识了人们关切的许多问题。业已证明, ¹³¹I 治疗甲亢具有方法简便、安全有效、治愈时间短、费用低廉以及极少复发等优点, 国内外已有越来越多的医生和病人愿意用 ¹³¹I 治疗甲亢。在美国等北美国家, ¹³¹I 已是治疗甲亢最常用的方法。从医疗成本分析, ¹³¹I 治疗比用 ATD 和手术治疗具有明显优势。据陈文贤^[2] 等分析, 如用 ¹³¹I 治疗全国现有的 1 400 万甲亢病人, 与 ATD 治疗比较, 可以节约经费 274.2 亿元。可以说, 在没有更好的方法以前它必将继续在甲亢治疗学上保持其独特的地位。

1 ¹³¹I 治疗甲亢的原理

甲状腺具有高选择性摄取¹³¹I 的能力, 甲亢时甲状腺浓聚的碘化物可高达血浆的几百倍。¹³¹I 衰变为¹³¹Xe 时放射出 95% 的 β 射线, 该射线能量低, 在甲状腺内的平均射程只有 2~4 mm, 所以它的电离作用只限于甲状腺细胞组织本身, 一般不会造成甲状腺周围组织例如甲状旁腺、喉返神经等的辐射损伤^[3]。¹³¹I 在甲状腺内的有效半减期平均为 3.5~5 d 左右, 因此¹³¹I 治疗可使部分甲状腺组织受到 β 射线的集中照射, 使甲状腺组织细胞产生炎症、萎缩、直至功能丧失等变化, 从而减少甲状腺激素的形成, 达到治疗的目的。

2 ¹³¹I 对性腺、骨髓等脏器的影响

¹³¹I 的生物学特点就是它进入人体后主要蓄积在甲状腺内, 其余的多在 48 h 内由尿排出^[4]。因此, 治疗剂量¹³¹I 对其他脏器所致的吸收剂量很小。Robertson^[5] 等推算出当投给甲亢病人 370 MBq(10 mCi)、甲状腺摄碘率大于 30% 时, 病人的卵巢或者睾丸的吸收剂量不大于 3 cGy。这个剂量相当于钼灌肠或子宫输卵管造影时病人受到的 X 射线剂量。假定没有阈值剂量, 性腺受到 3 cGy 照射后遗传损害的危险度为 4.8/100000 活胎, 这比自发性畸形危险度 0.8% 小 2 个数量级以上。因此, Robertson 等认为, 仅以遗传损害为依据, 限制年轻病人用¹³¹I 治疗甲亢是没有依据的。McEwan^[6] 计算用¹³¹I 治疗甲亢时红骨髓和血液的吸收剂量, 认为病人红骨髓的平均吸收剂量为 0.59 cGy/mCi, 骨髓和血液的平均吸收剂量的比值为 0.70。因此引起白血病的可能性很小。Dobyns^[7] 等观察了¹³¹I 治疗 21 714

例、手术治疗 11 732 例、ATD 治疗 12 387 例的甲亢病人, 三组比较未发现¹³¹I 治疗组白血病发病率有增高。国内亦报道白血病的发生与自然发病率相似。¹³¹I 治疗甲亢时对其他脏器所致的吸收剂量也很小。Berman^[8] 等 1975 年报告, 将¹³¹I 370 MBq 投给甲状腺功能正常(甲状腺吸碘率 25%) 的成人时, ¹³¹I 对甲状腺所致的吸收剂量为 130 Gy, 而全身的吸收剂量仅为 0.07 Gy, 卵巢 0.014 Gy, 睾丸 0.0088 Gy, 红骨髓 0.026 Gy, 肝脏 0.048 Gy, 胃壁 0.14 Gy。甲亢病人的吸碘率远大于 25%, 更多的¹³¹I 蓄集在甲状腺内, 对身体其他脏器所致的吸收剂量更小。

3 ¹³¹I 致甲状腺癌的问题

目前, 没有确切的证据认为¹³¹I 治疗甲亢会引起甲状腺癌的发病率增加。Saenger 等^[9] 于 1968 年报告, 他们随访了用¹³¹I 治疗的 22 000 名甲亢病人和手术或单用 ATD 治疗的 14 000 名病人做比较, 平均随访 8.2 a, 没有发现用¹³¹I 治疗的甲亢病人中甲状腺癌或白血病的发病率升高。Franklyn^[10] 等在 1999 年的报告中指出甲状腺癌发病率数目的增多可能和甲亢本身有关, 而不是与¹³¹I 治疗有关, 甲状腺癌的绝对风险是小的。Ghadban^[11] 通过对 1984~1999 年¹³¹I 治疗的 215 例 185~555 MBq(5~15 mCi) 甲亢病人进行 2~10 a 的随访认为¹³¹I 治疗不会增加死亡率和甲状腺癌的发生率。我国由 1958~1984 年用¹³¹I 治疗甲亢超过 10 万例, 文献报告的甲状腺癌仅 2 例^[12]。这些报告证实了¹³¹I 治疗的远期安全性。学者们认为¹³¹I 治疗后使甲状腺滤泡受到损害, 滤泡细胞不能重新分裂, 因而不能形成恶性生长。但是对于毒性结节性甲状腺肿的患者¹³¹I 治疗后甲状腺癌的危险可能更大, 对于这一结果, 据推测可能为原发甲亢的甲状腺比多发结节性甲状腺更易被¹³¹I 全部破坏, 而毒性结节性甲状腺肿患者其残留照射后组织有癌变的风险。

4 ¹³¹I 治疗后引起的细胞毒性

詹喜焱等^[13] 的研究表明, 60 例¹³¹I 治疗的甲亢患者, 服碘后的第 6 天比服用前一天姊妹染色体交换(SCE) 频率和染色体畸变率明显升高, 六个月以后对这些患者的检查发现淋巴细胞 SCE 频率和染色体畸变率恢复到治疗前水平。由此可见, 服用治疗剂量的¹³¹I 是对甲亢患者的遗传物质造成一定的损害, 但是这种染色体损伤只是暂时的, 是可恢复的。Gutierrez^[14] 等采用微核试验方法检测了¹³¹I 治疗的甲亢患者和甲状腺癌患者的外周静脉血中淋巴细胞的染色体损伤情况, 研究发现采用¹³¹I 治疗后的 1 周、1 个月、3 个月, 甲亢组患者微核平均数升高, 而在治疗后 6 个月, 微核数却与治疗前 3 个月无区别。在甲状腺癌组, 治疗后 1 周微核数增加 2 倍, 虽然以后有所下降, 但直到治疗后 1 a 微核数仍高于治疗前水平。这表明¹³¹I 治疗能诱导外周血淋巴细胞染色体损伤, 甲亢患者的治疗剂量比较小, 此损伤可恢复, 而甲状腺癌患者的治疗剂量大, 损伤不易恢复。这都说明了甲亢的¹³¹I 治疗剂量所引起的染色体的损伤是

作者单位: 1 山东省医学科学院放射医学研究所, 山东 济南 250062; 2 济南市中心医院

作者简介: 马娅(1978~), 女, 土家族, 湖南石门人, 医师, 从事核医学工作。

(1) 该医院放射科射片室改建后未经卫生部门的验收即违规投入使用是造成本次事故的直接原因。

(2) 三名同室工作人员临床表现基本相仿, 表明此事是由同种原因造成的。症状及临床表现存在差异, 是由于三人处的被照射位置不同, 王某基本属于直射, 其余两人较远, 属散射, 且王某在办公室的时间较另外两人长。

(3) 放射防护监督部门要加强对放射场所的预防性卫生监督 and 经常性卫生监督, 提高单位领导的法制观念和防护意识, 保护工作人员和公众的安全与健康。射线装置应用单位应严格遵守《放射线同位素与射线装置放射防护条例》, 切勿因小失大。

(收稿日期: 2004-03-18)

暂时性的,可恢复的,进一步说明了甲亢¹³¹I 治疗的安全性。

5 ¹³¹I 治疗后是否引起甲亢危象的问题

一般认为甲亢危象的发病是由于存储在甲状腺内的激素大量进入血液所致。一些学者认为,¹³¹I 治疗甲亢可引起放射性甲状腺炎,大量甲状腺激素由甲状腺“倾倒”入血液中使甲亢症状加重甚至引起甲亢危象,主张对病人先用 ATD 治疗,等甲亢功正常后再用¹³¹I 治疗甲亢。阎长庚^[15]曾报告¹³¹I 治疗甲亢后发生危象 3 例,¹³¹I 用量分别为 129.5 MBq(3.5 mCi)、259 MBq(7 mCi)和 222 MBq(6 mCi)。服¹³¹I 后发生危象的时间依次为 2 d、12 h 和 3 d。但是 Tamagna^[16]对 14 名¹³¹I 治疗甲亢的患者进行观察后认为 RAI 治疗后对于大多数病人来说,不会引起血清 T3、T4 水平的明显改变。Burch^[17]等曾提出用¹³¹I 治疗的甲亢病人血中甲状腺激素短时升高是停用 ATD 的结果而不是¹³¹I 治疗的结果。我国常用的¹³¹I 治疗甲亢的剂量一般不超过 3.7 MBq/g 甲状腺,¹³¹I 对甲状腺所致的吸收剂量一般不超过 100 Gy,在这样的条件下,一般不会引起放射性甲状腺炎,不致使甲亢症状加重,更不会引起甲亢危象。对于文献报道的¹³¹I 治疗甲亢后发生甲亢危象的病例,大多可能是多种因素引起的,所以我们在¹³¹I 治疗甲亢的过程中应该要积极改善病人的整体状况,比如用心得安减慢心率,根据病情分别给予强心、利尿、抗心律失常等等。嘱病人一定要注意休息,对于病情比较严重的病人要留院观察。

6 ¹³¹I 治疗后的甲状腺功能减退症等问题

¹³¹I 治疗甲亢的最主要的缺点是甲减的发生率高。Beling^[18]于 1961 年首先报道¹³¹I 治疗甲亢可引起甲减并发症,以后有一系列这方面的报告。国外甲减发生率在¹³¹I 治疗后第一年 20%左右(早期甲减),以后以每年 3%~5%的速度递增(晚期甲减),5 a 时约为 30%,10 a 时约为 40%,有的报告高达 67.9%^[11]。我国学者关于¹³¹I 治疗甲亢后甲减发生率高低的报告不一致,有报告综合^[1]1977~1991 发表的 11 篇¹³¹I 治疗甲亢共 4 167 例 5~24 a 后的资料,早期甲减为(2.5±1.7)% (0~10%),晚期甲减为(12.7±17.3)% (2.2%~59.8%)。早期甲减的原因与¹³¹I 的能量和病人甲状腺对辐射的敏感性有关,晚期甲减的原因可能既与¹³¹I 剂量有关,也与病人自身免疫状态有关,文献报告认识不一,有待进一步研究。但合理确定¹³¹I 治疗剂量对减少早期甲减和晚期甲减都有重要意义。

近年来,有一些报道提出,¹³¹I 治疗甲亢后可能会加重原有的甲亢眼病或新发生甲亢眼病。Lind^[19]认为甲亢合并突眼时,¹³¹I 治疗会加重眼病,他提倡在用¹³¹I 治疗伴突眼时应该加用 3 个月的激素治疗。Bartalena^[20]等报告对 443 名有轻度突眼眼病或没有眼病的 Graves 甲亢病人进行研究,结果显示¹³¹I 治疗甲亢后出现眼征或原有眼征加重多于仅用 MMI 治疗组。他认为¹³¹I 治疗后所产生的眼病加重是暂时的,可以用强的松来预防。

¹³¹I 对于青少年的安全问题,目前还没有统一的论述。综合考虑各方面的因素,¹³¹I 治疗甲亢有疗效好、方法简便、费用低廉等优点,而且目前基本否定甲状腺癌、白血病及遗传危险性。应该进一步研究和解决目前的问题,合理的扩大¹³¹I 在临床上的应用。

参考文献:

[1] 邢家骧. 碘-131 治疗甲状腺疾病[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 150—160.

[2] 陈文贤, 颜兵, 董延武. 抗甲状腺药物和碘-131 治疗甲亢的医疗成本分析[J]. 中国卫生事业管理, 1999, (6): 302—305.

[3] 高绪文, 李继莲. 甲状腺疾病[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1999. 257.

[4] 朱孝彭, 李章. 放射毒理学[M]. 第二版. 北京: 原子能出版社, 1992. 411—415.

[5] Robertson JS, Goman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism[J]. J Nucl Med, 1976, 17: 826—835.

[6] McEvan AC. Absorbed dose in the marrow during ¹³¹I therapy[J]. Brit J Radiol, 1977, 50: 329—331.

[7] 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.

[8] Bemon M, Braveman LE, Burke J, et al. MIRD dose estimate report No. 5[J]. J Nucl Med, 1975, 16: 857—860.

[9] Saenger EL, Thoma GE, Tompkins EA. Incidence of leukemia following treatment of hyperthyroidism[J]. JAMA, 1968, 205(12): 855—862.

[10] Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study[J]. Lancet, 1999, 353: 2111—2115.

[11] Ghadban WK, Zirie MA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication[J]. Saudi Med, 2003, 24(4): 347—351.

[12] 徐家麒, 朱寿芬, 姚中一. ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症后的甲状腺癌—附 2 例报告及文献复习[J]. 中华核医学杂志, 1984, 4: 15—16.

[13] 詹喜焱, 代军. 甲亢患者服用¹³¹I 治疗前后淋巴细胞 SCE 频率和染色体畸变率的研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 1998, 15(4): 258.

[14] Gutierrez S, Carbonell E, Galofre P, Greus A, Marcos R. Cytogenetic damage after ¹³¹I-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test[J]. Eur J Nucl Med, 1999, 26(12): 1589—1596.

[15] 阎长庚. ¹³¹I 治疗甲亢发生甲状腺危象 3 例报告[J]. 实用内科杂志, 1981, 1: 85.

[16] Tamagna EL, Levine GA, Hershman JM. Thyroid-hormone concentrations after radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. J Nucl Med, 1979, 20(5): 387—391.

[17] Burch HB, Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Discontinuing antithyroid drug therapy before ablation with radioiodine in Graves disease[J]. Am Intern Med, 1994, 121: 553—559.

[18] Beling U, Einhorn J. Incidence of hypothyroidism and recurrences following ¹³¹I treatment of hyperthyroidism[J]. Acta Radio (stockh), 1961, 56: 275—288.

[19] Lind P. Strategies of radioiodine therapy for Graves' disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(2): 453—457.

[20] Bartalena L, Pinchera M, Martino E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 1998, 338(2): 73—78.