

文章编号: 1674-8115(2010)09-1055-04

· 论 著 ·

影响¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症疗效的临床多因素分析

侯莎莎, 王 辉, 傅宏亮, 吴震宇, 杜学亮, 蒋宁一

(上海交通大学 医学院附属新华医院核医学科, 上海 200092)

摘要: 目的 综合分析¹³¹I治疗甲状腺功能亢进症(甲亢)后疗效的影响因素。方法 对接受¹³¹I治疗的164例甲亢患者进行1、3、6、12个月跟踪随访,收集其一般资料、临床资料、实验室检查和甲状腺功能检查等资料,采用二项分类 Logistic 回归分析法进行回顾性分析。结果 多因素二项分类 Logistic 回归分析显示,治疗前有无突眼($F=5.171, P<0.05$)、游离甲状腺素(FT_4)水平($F=4.714, P<0.05$)和24 h最高吸¹³¹I率($F=4.314, P<0.05$)是影响¹³¹I治疗效果的主要因素;对患者进行 Logistic 回归判别,治愈率和未愈率的准确率分别为87.8%和45.5%,总准确率为70.7%。结论 ¹³¹I治疗甲亢的疗效受多种因素影响,治疗前主要根据患者有无突眼、 FT_4 水平和24 h最高吸¹³¹I率适当调整剂量;同时,采用个体化治疗,尽量考虑多种影响因素,可提高甲亢治愈率,降低治疗失败率。

关键词: 甲状腺功能亢进症; ¹³¹I治疗; 疗效; 二项分类 Logistic 回归分析

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2010.09.009

中图分类号: R540.76

文献标志码: A

Analysis of influencing factors for therapeutic effects of ¹³¹I therapy for hyperthyroidism

HOU Sha-sha, WANG Hui, FU Hong-liang, WU Zhen-yu, DU Xue-liang, JIANG Ning-yi

(Department of Nuclear Medicine, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract: *Objective* To analyse the influencing factors for therapeutic effects of ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. *Methods* One hundred and sixty-four patients undergoing ¹³¹I therapy for hyperthyroidism were followed up for 1, 3, 6 and 12 months. The information of patients including general conditions, clinical findings, laboratory data and results of thyroid function tests were collected, and retrospective analysis was carried out with binary Logistic regression analysis. *Results* Multi-variate binary Logistic regression analysis revealed that exophthalmos ($F=5.171, P<0.05$), free thyroxine (FT_4) levels ($F=4.714, P<0.05$) and 24 h ¹³¹I uptake rate before treatment ($F=4.314, P<0.05$) were major influencing factors for therapeutic effects of ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. The positive and negative prediction accuracy of therapeutic effects were 87.8% and 45.5%, respectively, and the total prediction accuracy was 70.7%. *Conclusion* The dose of ¹³¹I administered in the therapy of hyperthyroidism depends on exophthalmos, FT_4 levels and 24 h ¹³¹I uptake rate before treatment. Influencing factors should be comprehensively considered in individual therapy so as to decrease the incidence of failure and reach the optimal therapeutic effect.

Key words: hyperthyroidism; ¹³¹I radioactive therapy; curative effect; binary Logistic regression analysis

目前,¹³¹I作为 Graves 病、复发的 Graves 病和毒性结节性甲状腺肿等甲状腺功能亢进症(甲亢)的一线治疗方案,具有方法简便、实用范围广、安全有效、治愈时间短、费用低廉和极少复发等优点。从自 20 世纪 40 年代应用 ¹³¹I 治疗甲亢以来,如何取得 ¹³¹I 治疗的最佳疗效以及减少副反应,如甲状腺功能减退(甲减),已逐渐成为研究的热点。影响 ¹³¹I 治疗甲亢

的效果有很多因素^[1-2],本研究对 164 例 ¹³¹I 治疗甲亢的患者进行回顾性分析,探讨影响 ¹³¹I 治疗效果的因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2007 年 12 月—2009 年 2 月在上海交通大

基金项目:公益性行业科研专项经费资助项目(20080208)(Scientific Research Specific Project for Public Industry, 20080208)。

作者简介:侯莎莎(1983—),女,硕士生;电子信箱:housha515@sina.com。

通讯作者:王 辉,电子信箱:wanghuishanghai@hotmail.com。

学医学院附属新华医院核医学科确诊为甲亢且进行¹³¹I治疗的患者164例,其中男性50例,女性114例;平均年龄(42.16±13.53)岁。依靠患者病史、症状、体征及血清游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT₃)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)、促甲状腺素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)的检测等相关实验室检查确诊,触诊、甲状腺B超及甲状腺核素显像无结节,并排除其他疾病。¹³¹I治疗前均停用抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)、含碘食物和含碘药物2周以上。随访时间为放射性¹³¹I治疗后第1、3、6和12个月4次随访,治疗和随访资料完整。随访方式为电话和门诊随访,随访内容包括患者一般情况、自觉症状、体征、血清学FT₃、FT₄和TSH检查等。治疗后12个月,依据患者随访资料及相关检查对¹³¹I治疗Graves'病的疗效进行评价。

1.2 方法

1.2.1 观察因素及其量化 ①自变量因素:年龄(X_1),单位岁;性别(X_2),男性记为1,女性记为2;病程(X_3),单位年;¹³¹I治疗前用ATD药史(X_4),未接受过ATD治疗记为1,接受过ATD治疗记为2;甲状腺质量(X_5),单位g;突眼(X_6),无突眼记为1,有突眼记为2;TSH(X_7),单位mU/L;FT₃(X_8),单位pmol/L;FT₄(X_9),单位pmol/L;TRAb(X_{10}),单位IU/mL;TPOAb(X_{11}),单位U/mL;TgAb(X_{12}),单位U/mL;24h最高吸¹³¹I率(X_{13});实际给¹³¹I的剂量(X_{14}),单位mCi(1 mCi = 3.7×10^7 Bq);②因变量因素:疗效(Y),未愈记为1,治愈记为2。

1.2.2 ¹³¹I剂量计算方法 甲亢患者在治疗前行甲状腺吸¹³¹I率测定、甲状腺功能生化检查和甲状腺显像,根据甲状腺显像以及经验丰富的核医学医师触诊估算甲状腺质量。根据以下公式计算¹³¹I理论剂量^[3]: ^{131}I 治疗剂量(μCi) = ^{131}I 计划量($100 \mu\text{Ci/g}$) × 甲状腺质量(g)/甲状腺最高吸¹³¹I率(%),实际给药剂量根据甲状腺的大小、质地软硬、有无结节和年龄等因素适当增减。采用一次空腹口服,服后2h进餐,口服¹³¹I溶液由上海新科公司提供,均为空腹一次性服用。本研究¹³¹I治疗剂量为3~8 mCi,平均(5.56±1.28) mCi。

1.2.3 疗效评价 疗效标准分为3类:①治愈:临床症状、体征完全消失,血FT₃、FT₄和TSH恢复正常或低下;②好转:甲亢症状和体征部分消失,血FT₃、

FT₄和TSH水平下降但仍高于正常;③无效:甲亢症状和体征无改善或反而加重,FT₃、FT₄和TSH无降低;甲减:FT₃和FT₄降低,TSH增高并有明显临床症状,需药物替代治疗。甲减是治愈的一种表现,可表现为FT₃和FT₄降低,TSH增高并有明显临床症状,需药物替代治疗,故甲减患者已归为治愈范围之内。¹³¹I治疗后每第1、3、6、12个月门诊复查FT₃、FT₄、TSH及血常规1次,并对疗效及并发症发生情况进行观察。

1.2.4 主要仪器和试剂 采用BL-9600型自动化学发光分析仪(天津贝尔公司)及专用试剂测定FT₃、FT₄、TSH、甲状腺球蛋白(thyroglobulin, TG)、TPOAb和TgAb;采用的HH6008型甲状腺功能测定仪(北京核海高技术有限公司)测定甲状腺¹³¹I率;甲状腺显像采用APEX SPX型双探头单光子发射型计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)(GE,美国)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析,多因素二项分类逐步向前剔除法进行Logistic回归判别分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹³¹I治疗甲亢疗效分析

¹³¹I治疗12个月后,依据患者随访资料及相关检查发现,164例甲亢患者中治愈者98例(59.8%);甲亢好转者28例(17.1%);未愈者38例(23.2%)。98例治愈患者中,20例(20.4%)甲状腺功能恢复正常,78例(79.6%)发生早发甲减。其中一过性甲减发生率为76.9%(60/78),在总例数中的发生率为36.6%(60/164),发展为永久性甲减的发生率为23.1%(18/78),在总例数中的发生率为11.0%(18/164)。

2.2 ¹³¹I治疗甲亢疗效的多变量因素结果分析

采用多因素二项分类逐步向前剔除法Logistic回归分析对所有原因变量进行筛选,选入变量的概率为0.05,剔除变量的概率为0.10。统计学发现,有无突眼(X_6)($F = 5.171, P < 0.05$)、FT₄水平(X_9)($F = 4.714, P < 0.05$)、24h最高吸¹³¹I率(X_{13})($F = 4.314, P < 0.05$)具有统计学意义,是影响¹³¹I治疗甲亢后疗效的主要因素(表1)。

2.3 疗效判别

Logistic回归方程为: $Y = 6.547 - 1.435X_6 - 0.014X_9 - 4.263X_{13}$,回归方程似然比检验统计量 $X^2 =$

14.199, $P=0.003$, 回归方程具有统计学意义。多因素二项分类逐步向前剔除法 Logistic 回归分析对所有原因变量进行筛选, 选入变量的概率为 0.05, 剔除变量的概率为 0.10。根据方程所计算的概率值, 以 0.5 为界, $P<0.5$ 的判为未治愈, $P>0.5$ 的判为治愈。164 例甲亢患者¹³¹I 治疗后, 98 例在 12 个月内治愈, Logistic 回归判别为 86 例, 其准确率为 87.8%; 在 12 个月内 66 例未治愈患者中 Logistic 回归判别为 30 例, 其准确率为 45.5%, 总准确率为 70.7% (116/164)。从 Logistic 回归判别分析的结果可以看出, 未治愈的判别正确率为 45.5%, 治愈的判别正确

率为 87.8%, 该分析判别正确率逐步上升, 所以可用于新病例在¹³¹I 治疗后效果的预测。

统计发现, 在实际给碘剂量一定的条件下 (3 ~ 8 mCi), 突眼、治疗前 FT₄ 和 24 h 最高吸¹³¹I 率是影响治疗效果的主要因素, 与治愈率成反比关系, 即随着突眼、治疗前 FT₄ 和 24 h 最高吸¹³¹I 率的增高, 治愈率逐渐下降; 并且, 在实际给碘剂量一定的条件下 (3 ~ 8 mCi), 突眼、治疗前 FT₄ 和 24 h 最高吸¹³¹I 率与甲减也成反比关系; 其中 Graves' 病伴有 Graves' 眼病的患者治疗时应谨慎, 预防加重突眼症状。临床上各种因素的影响使得甲减的发生不可避免和不可预测。

表 1 Logistic 回归方程中的变量和常数

Tab 1 Variables and constants of Logistic regression equation

观察因素	系数估计值	标准误	Wald 统计量	自由度	P 值	比数比值
X ₆	-1.435	0.562	6.511	1	0.011	0.238
X ₉	-0.014	0.007	4.291	1	0.038	0.986
X ₁₃	-4.263	2.158	3.902	1	0.048	0.014
常数	6.547	2.037	10.328	1	0.001	696.980

2.4 甲减发生情况

在本研究中, 在平均使用 (5.56 ± 1.28) mCi 剂量下, 164 例甲亢患者¹³¹I 治疗后 6 个月内早发甲减发生率为 41.46% (68/164), >6 个月早发甲减发生率为 6.10% (10/164)。¹³¹I 治疗 12 个月后, 早发甲减患者中一过性甲减发生率为 76.92% (60/78), 在总例数中发生率为 36.59% (60/164); 发展为永久性甲减发生率为 23.08% (18/78), 在总例数中发生率为 10.98% (18/164)。¹³¹I 治疗 12 个月后好转率为 17.1% (28/164)。

3 讨论

甲亢¹³¹I 治疗是指甲亢患者口服适当剂量的放射性¹³¹I 制剂, 进入血中的¹³¹I 被甲状腺组织高度摄取后, 释放出 β 射线“放射性切除”部分甲状腺组织而又保留一定量的甲状腺组织, 从而达到治疗目的, 使甲状腺功能恢复正常。

¹³¹I 治疗甲亢的疗效是其治疗领域中关注的首要问题, 由于受到个体差异以及性别、年龄、甲状腺的质量、病程、有无突眼、24 h 吸碘率、实际使用¹³¹I 剂量等多种因素影响, 导致治疗时剂量过小达不到治疗效果, 剂量过大可导致甲减发生概率升高。为此, 找出甲亢¹³¹I 治疗的影响因素进行剂量优化, 可以对甲亢¹³¹I 治疗起到一定指导作用, 同时也可以提高患者的生活质量。

本研究应用逐步向前剔除法 Logistic 回归多因素

分析结果显示, 突眼、治疗前 FT₄、24 h 最高吸¹³¹I 率是影响治疗效果的主要因素, 而其他因素对疗效则无统计学意义。突眼、治疗前 FT₄ 水平、24 h 最高吸¹³¹I 率回归系数都为负值 (为保护因素), 即与治愈率成反比; 说明随着突眼、治疗前 FT₄ 水平、24 h 最高吸¹³¹I 率的增高, 治愈率逐渐下降; 并且, 在实际给碘剂量一定的条件下 (3 ~ 8 mCi), 突眼、治疗前 FT₄ 水平和 24 h 最高吸¹³¹I 率与甲减也成反比关系, 这与一些研究^[4-5] 相同; 由此看出, 高剂量¹³¹I 治疗甲亢适合突眼、治疗前 FT₄ 水平、24 h 最高吸¹³¹I 率增高的人群。在治疗此类患者时, 确定治定方案时可以上调¹³¹I 剂量。

在 Graves 病患者中, Graves 眼病的发病率较高, Graves 病伴有 Graves 眼病的患者选择甲亢¹³¹I 治疗需谨慎。Bartalena 等^[6] 报道, 活动期 Graves 眼病患者给予¹³¹I 治疗, 可能使眼部症状恶化, 但给予糖皮质激素可以防止其发生。Acharya 等^[7] 系统评价得到相同的结论, 但认为与抗甲状腺药物相比, ¹³¹I 治疗 Graves 眼病可加重 Graves 眼病的风险虽小但很明确, Graves 眼病治疗前预防性应用糖皮质激素对治疗有益处。但最近亦有研究者^[8-9] 指出, 血清 TRAb 水平的检测对预测 Graves 眼病的发生有决定性作用; Graves 病伴有 Graves 眼病的吸烟患者, 无论是 ATD 治疗还是甲亢¹³¹I 治疗, 均可加重眼部症状, 故对于血 TRAb 值高且伴有 Graves 眼病的吸烟患者, 甲亢¹³¹I 治疗前要预防性应用糖皮质激素或戒烟。

治疗前甲状腺激素水平对甲亢 ^{131}I 的疗效也有一定影响。本研究发现,治疗前 FT_4 水平越高,治愈率越低,甲亢 ^{131}I 治疗时要使用高剂量。Amit等^[4]研究发现,血清 FT_4 水平高的患者采用高剂量 ^{131}I 治疗,血清 FT_4 水平低患者采用低剂量 ^{131}I 治疗,两组疗效比较差异有统计学意义。

甲状腺摄碘率(radioactive iodine uptake,RAIU)是影响治疗结果的另一重要因素,是确定甲亢 ^{131}I 治疗剂量的三大要素之一。本研究发现,24 h最高吸 ^{131}I 越高,治愈率越低。Kristoffersen等^[5]研究了72例甲亢患者,得出相同结论。其可能的原因是:①24 h最高吸 ^{131}I 率是计算 ^{131}I 治疗剂量的重要参数,治疗剂量与其成反比。24 h吸 ^{131}I 率高导致 ^{131}I 治疗剂量偏低,而治疗剂量低又可降低患者对 ^{131}I 的摄取率,称为甲状腺抑制现象^[10];②24 h最高吸 ^{131}I 率反映甲状腺功能处于更加亢进的状态,或者甲状腺细胞抵制性更强,从而抵抗电离辐射的破坏;③24 h吸 ^{131}I 率高的患者,可能由于 ^{131}I 在甲状腺内转运速度更快, ^{131}I 停留时间更短,使其治愈率显著下降^[11]。

本次得到的Logistic回归方程对治愈效果的预测能力尚可(准确率70.7%),判别的正确率逐步上升,所以可用于预测 ^{131}I 治疗新病例的效果。

甲减是治愈的一种。 ^{131}I 治疗甲亢后,以12个月为界,甲减可分为早发甲低和晚发甲低,而早发甲减按其转归又可分为为一过性甲减和永久性甲减。一过性甲减指 ^{131}I 治疗5个月内,在未使用ATD药物和碘剂条件下血清甲状腺素低于正常,但甲状腺功能在随后1~4个月自发恢复正常者。永久性甲减指 ^{131}I 治疗12个月内发生且有明显的临床表现,给予左旋甲状腺素替代治疗4个月后甲状腺功能仍未恢复者。本研究永久性甲减发生率略偏高,但与Vijayakumar等^[12]报道早发甲减发生率为57%,相比之下本研究甲减发生率偏低;甲减的发生率按每年2%~3%的比例逐年递增,并且取决于自身原发的生物学因素及甲状腺受放射性碘辐射损伤后引起甲状腺自身免疫性损害,故永久性甲减的发生率是一个缓慢的、潜在的、自发的变化过程。

由于本研究病例数量有限,没有列入 T_3 型甲亢患者,所以得到的疗效与 FT_3 数值无关。所以对于 T_3 型甲亢患者的治疗应另外考虑。除本研究涉及到的因素外,有资料^[13]表明,血TRAb水平也是甲亢 ^{131}I 治疗效果的一个影响因素。因此我们选择应用 ^{131}I 治疗甲亢时,对于伴有突眼、治疗前 FT_4 水平、24 h最高吸 ^{131}I 率增高的患者要上调 ^{131}I 剂量,同时采用个体化

治疗,尽量考虑多种影响因素,尽可能避免治疗失败,达到最理想的治疗效果。

参考文献:

- [1] Boelaert K, Syed AA, Manji N, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ^{131}I for hyperthyroidism[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 70(1): 129-138.
- [2] Ceccarelli C, Bencivelli W, Vitti P, et al. Outcome of radioiodine- ^{131}I therapy in hyperfunctioning thyroid nodules: a 20 years' retrospective study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(3): 331-335.
- [3] 李少林. 临床核医学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 345.
- [4] Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3611-3617.
- [5] Kristoffersen US, Hesse B, Rasmussen AK, et al. Radioiodine therapy in hyperthyroid disease: poorer outcome in patients with high 24 hours radioiodine uptake[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2006, 26(3): 167-170.
- [6] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci G. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspective[J]. Endocr Rev, 2000, 21(2): 168-199.
- [7] Acharya SH, Avenell A, Philip S, et al. Radioiodine therapy for Graves disease and the effect on ophthalmopathy: a systematic review[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2008, 69(6): 943-950.
- [8] Eckstein A, Mann K, Kahaly CJ, et al. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology[J]. Med Klin (Munich), 2009, 104(5): 343-348.
- [9] Träsk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine- ^{131}I [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10): 3700-3707.
- [10] Sabri O, Zimny M, Schreckenberger M, et al. Does thyroid stunning exist? A model with benign thyroid disease[J]. Eur J Nucl Med, 2000, 27(11): 1591-1597.
- [11] Walter MA, Christ-Grain M, Eckard B, et al. Radioiodine therapy in hyperthyroidism: inverse correlation of pretherapeutic iodine uptake level and post-therapeutic outcome[J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34(5): 365-370.
- [12] Vijayakumar V, Ali S, Nishino T, et al. What influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism[J]? Clin Nucl Med, 2006, 31(11): 688-689.
- [13] Kaise K, Kaise N, Yoshida K, et al. Thyrotropin receptor antibody activities significantly correlate with the outcome of radioiodine (^{131}I) therapy for hyperthyroid Graves' disease[J]. Endocrinol Jpn, 1991, 38(4): 429-433.