

甲状腺肿大在甲亢患者中的发生率及¹³¹I治疗疗效分析

周新建,赵媛,朱玉莲,朱迎春,魏来

(北京中医药大学东方医院,北京 100078)

摘要: [目的] 观察甲状腺肿大在甲状腺功能亢进症(甲亢)发病人群中的发生率及¹³¹I治疗效果。[方法] 30名健康志愿者进行超声甲状腺体积的测量,建立甲状腺大小正常参考值。485例临床确诊的甲亢患者在抗甲状腺药物(ATD)或者¹³¹I治疗前测量甲状腺体积,依据结果分成肿大和正常两组。其中169例患者采用了¹³¹I治疗,观察比较正常组和肿大组的疗效,并与ATD治疗病例相比较。[结果] 30名健康志愿者甲状腺体积B超正常参考值为(16.9±6.6)ml。未经治疗的甲亢患者中,甲状腺肿大340例,占70.1%;145例甲状腺体积正常,占29.9%。¹³¹I治疗169例,分为甲状腺体积正常组47例(27.8%)和肿大组122例(72.2%)。随访后正常组与肿大组比较,甲功正常分别为23例(48.9%)和71例(58.2%)($\chi^2=3.29, P>0.05$),晚发甲减分别为18例(38.3%)和24例(19.7%)($\chi^2=6.30, P<0.05$),未愈分别为6例(12.8%)和27例(22.1%)($\chi^2=1.89, P>0.05$)。¹³¹I治疗169例与ATD治疗225例比较,甲功正常分别为94例(55.6%)和142例(63.1%)($\chi^2=2.25, P>0.05$),晚发甲减分别为42例(24.8%)和2例(0.9%)($\chi^2=55.90, P<0.01$),未愈分别为33例(19.5%)和81例(36.0%)($\chi^2=12.70, P<0.01$)。[结论] 甲亢发病人群中甲状腺肿大的发生率为70.1%,甲状腺体积与功能不相关。¹³¹I治疗后随访甲功正常和未愈两组无差异,而晚发甲减肿大组明显低于正常组,甲减是¹³¹I治疗甲亢的一种自然转归。ATD治疗相对于¹³¹I治疗,具有较高的未愈率和较低的甲减发生率。

关键词: 甲状腺功能亢进症;甲状腺体积;超声检查;放射性碘;放射核素疗法

中图分类号: R581.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2014)11-0893-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.11.B005

The Frequency of Goitre in Patients with Hyperthyroidism and Response of ¹³¹I Treatment

ZHOU Xin-jian, ZHAO Yuan, ZHU Yu-lian, et al.

(Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the frequency of goitre in patients with hyperthyroidism and the response of ¹³¹I treatment. [Methods] Thyroid volume was measured by ultrasonography in 30 cases of healthy volunteers, in order to establish reference value of normal thyroid volume. Thyroid volume was measured prior to antithyroid drugs (ATD) or ¹³¹I therapy in 485 cases of hyperthyroidism, and divided into two groups based on goitre or normal volume. Of the 485 cases, 169 cases were treated with ¹³¹I. The response was compared in normal and goitre groups, as well as in ATD treated patients. [Results] Thyroid volume of normal volunteers was (16.9±6.6)ml. Among untreated hyperthyroidism patients, 340 cases were goitre (70.1%), 145 cases were normal thyroid volume (29.9%). 169 cases with ¹³¹I treatment were divided into 47 cases of normal thyroid volume group (27.8%) and 122 cases of goitre group (72.2%). Euthyroid occurred in 23 cases (48.9%) in normal thyroid volume group and 71 cases (58.2%) in goitre group ($\chi^2=3.29, P>0.05$), while the late hypothyroidism, 18 cases and 24 cases ($\chi^2=6.30, P<0.05$); unresponsive, 6 cases and 27 cases ($\chi^2=1.89, P>0.05$), respectively. Euthyroid occurred in 94 cases (55.6%) of ¹³¹I treatment group and 142 cases (63.1%) of ATD treatment group ($\chi^2=2.25, P>0.05$), while the late hypothyroidism, 42 cases and 2 cases ($\chi^2=55.90, P<0.01$); unresponsive, 33 cases and 81 cases ($\chi^2=12.70, P<0.01$), respectively. [Conclusions] The frequency of goitre in hyperthyroidism patients is 70.1%. The incidence of euthyroid and hyperthyroid have no difference between normal thyroid volume group and goitre group, while the late hypothyroidism in goitre group is lower than that in normal group. Hypothyroidism is an inevitable natural outcome of ¹³¹I therapy for hyperthyroidism. Compared with ¹³¹I treatment, ATD treatment has higher proportion of unresponsive and lower proportion of hypothyroidism.

Subject words: hyperthyroidism; thyroid volume; ultrasonography; radioiodine isotope; radionuclide therapy

基金项目: 北京中医药大学临床自主创新课题(2011jyb22jsy-084)

通讯作者: 赵媛, 主治医师, 硕士; 北京中医药大学东方医院核医学科, 北京市丰台区芳星园一区6号(100078); E-mail: cuishang2012@163.com

收稿日期: 2014-07-14; **修回日期:** 2014-08-06

甲状腺功能亢进症(甲亢)是一种常见的内分泌病变,在人群中的患病率达 1%~2%^[1,2]。格雷夫斯病(Graves disease, GD)是其最常见病因,属于自身免疫性甲状腺病,占有甲亢的 85%左右。大多数甲亢患者有程度不等的甲状腺肿大。随着患者知识的提高和诊断方法的改进,提高就诊使该病得以早期诊断。临床发现有部分患者并无甲状腺肿大^[3]。本研究使用较客观、简便、准确和实用的超声检查方法,建立超声检查的甲状腺体积正常参考值,观察甲状腺肿大和正常甲状腺体积在甲亢人群中的发生率及进一步评估 ¹³¹I 对其的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

正常组:30 名健康志愿者,其中男性 11 名,女性 19 名。年龄 30~60 岁,平均(41±8)岁,均进行超声检查,测量甲状腺体积,建立超声检查测量的正常值。检查前签署知情同意书并经北京东方医院伦理审查委员会审查通过。

甲亢组:2003 年 8 月至 2013 年 7 月于东方医院确诊的甲亢患者共 485 例,诊断标准参见指南^[1]。均为初诊患者,曾做过甲状腺次全切除手术和 ¹³¹I 治疗后复发者除外。其中男性 144 例,女性 341 例,年龄 23~72 岁,平均(43±12)岁,病史 0.5~24 年,平均(4.3±5.2)年。抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)或者 ¹³¹I 治疗前超声检查测量甲状腺体积,依据结果分正常和肿大两组。其中 169 例患者采用了 ¹³¹I 治疗,观察比较正常和肿大两组的疗效。并与采用 ATD 治疗的患者进行疗效对比。

1.2 超声检查

超声(ultrasonography, US)测算甲状腺体积,US 仪器为 GE 公司 LOGIQ9 超声仪。使用三维法计算体积,取仰卧位,颈部伸展,测量两叶和峡部的最大长径 L,上下横扫测量最大宽度 W 和厚度 T(单位均为 cm);体积(ml)= $\pi/6 \times L \times W \times T$,三叶之和为甲状腺总体积,按比重 1.0g/ml 计算出质量(单位 g)。长径大于一个截面时做好衔接,其分界加头发丝作为标记,最大时需三个截面衔接。

1.3 ¹³¹I 治疗

采用口服法,剂量 MBq=[甲状腺质量(g)×(2.6~

4.1)MBq]/[24h 摄碘率(%)]。

1.4 统计学处理

¹³¹I 治疗前后甲状腺质量非正态分布,用四分位数表示。两样本间行卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性。采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。

2 结果

2.1 超声检查参考值设定

30 名健康志愿者 B 超检查甲状腺体积正常参考值为(16.9±6.6)ml,按 $\bar{x} \pm 2s$ 计算高限为 30.1ml。结合核医学临床医师的经验,以 30.0ml 作为甲状腺体积正常参考值高限。

2.2 总体情况

未经治疗的 485 例甲亢患者中,甲状腺肿大(体积 ≥ 30.1ml)340 例(Figure 1),占 70.1%;145 例甲状腺体积正常(≤ 30.0ml)(Figure 2),占 29.9%。



Figure 1 Ultrasound characteristics of goitre

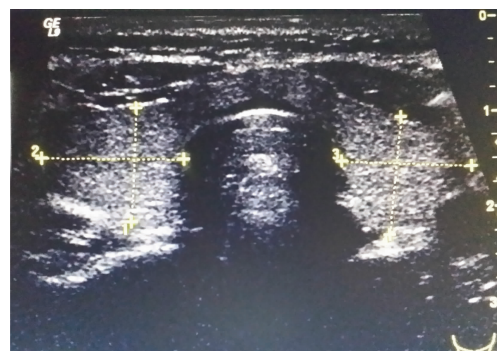


Figure 2 Ultrasound characteristics of normal volume of thyroid gland

2.3 ¹³¹I 治疗疗效分析

¹³¹I 治疗 169 例, 分为甲状腺体积正常组 47 例 (27.8%), 平均体积为 (23.2±4.3)ml; 肿大组 122 例 (72.2%), 平均体积为 (55.6±18.4)ml。随访 1~11 年后, 甲状腺体积正常组和肿大组甲功正常分别为 23 例 (48.9%) 和 71 例 (58.2%) ($\chi^2=3.29, P>0.05$), 晚发甲减分别为 18 例 (38.3%) 和 24 例 (19.7%) ($\chi^2=6.30, P<0.05$), 未愈分别为 6 例 (12.8%) 和 27 例 (22.1%) ($\chi^2=1.89, P>0.05$) (Table 1)。169 例患者治疗前甲状腺质量为 9.8~125.4g (四分位数为 36.2、49.3、65.8g), 治疗后为 6.1~53.0g (四分位数为 19.3、26.7、32.6g)。经 ¹³¹I 治疗 (169 例) 与 ATD 治疗 (225 例), 随访 1.5~2.0 年后比较发现, 两组甲功正常 94 例 (55.6%) 和 142 例 (63.1%) ($\chi^2=2.25, P>0.05$), 晚发甲减分别为 42 例 (24.8%) 和 2 例 (0.9%) ($\chi^2=55.90, P<0.01$), 未愈分别为 33 例 (19.5%) 和 81 例 (36.0%) ($\chi^2=12.70, P<0.01$) (Table 2)。

Table 1 Comparison of ¹³¹I effect in normal volume and goitre group [n(%)]

Groups	N	Euthyroid	Hypothyroid	Hyperthyroid
Normal group	47	23(48.9)	18(38.3)	6(12.8)
Goitre group	122	71(58.2)	24(19.7)	27(22.1)
χ^2		3.29	6.30	1.89
P		>0.05	<0.05	>0.05

Table 2 Comparison of the effect between ¹³¹I and ATD therapy

Groups	N	Euthyroid	Hypothyroid	Hyperthyroid
¹³¹ I group	169	94(55.6)	42(24.8)	33(19.5)
ATD group	225	142(63.1)	2(0.9)	81(36.0)
χ^2		2.25	55.90	12.70
P		>0.05	<0.01	<0.01

3 讨论

甲亢是一种常见病, 引起的病因包括 Graves 病、多结节性甲状腺肿伴甲亢 (毒性多结节性甲状腺肿)、甲状腺自主性高功能腺瘤、碘甲亢、垂体性甲亢、绒毛膜促性腺激素 (HCG) 相关性甲亢等。其中以 Graves 病最为常见, 占有甲亢的 85% 左右。目前, 针对甲亢的治疗方法有 ATD、甲状腺次全切除手术或 ¹³¹I 治疗, 患者随机分配至以上任一种治疗后长期生活质量和满意度是等同的^[2]。在美国, 医生最常选择 ¹³¹I 治疗; 在我国, 更多医生倾向于 ATD 治

疗; 而外科手术治疗的应用较前两者减少。诊断一旦确立, 医生和患者间需对治疗选择进行讨论, 包括护理、获益、恢复的速度、缺点、潜在副作用和费用。医生要做的是基于良好临床判断为患者提供建议, 而最后决定则需结合患者的个人价值观和偏好^[3]。

ATD 主要有甲巯咪唑 (MMI)、丙基硫氧嘧啶 (PTU) 等。ATD 治疗 Graves 病的缓解率在 30%~70% 不等, 平均 50%。适用于病情轻, 甲状腺轻、中度肿大的甲亢患者。年龄在 20 岁以下、妊娠甲亢、年老体弱或合并严重心、肝、肾疾病不能耐受手术者均宜采用药物治疗。手术治疗的适应证主要为甲状腺较大的中、重度甲亢且长期 ATD 无效或效果不佳; 结节性甲状腺肿伴甲亢; 对周围脏器有压迫或胸骨后甲状腺肿; 尤其疑似与甲状腺癌并存者; 儿童 ATD 效果差; 妊娠期甲亢 ATD 不佳者^[4]。手术存在不可避免的并发症^[3]: ①永久性甲减。国外文献报告其发生率为 4%~30%, 一项国外内科医生随访研究显示, 随访 10 年永久性甲减的发生率为 43%。解释术后甲减发生的原因除了手术损伤以外, Graves 病本身的自身免疫损伤也是致甲减的因素; ②甲状旁腺功能减退症: 分为一过性甲状旁腺功能减退症和永久性甲状旁腺功能减退症。前者是由于甲状旁腺部分损伤或供应血管损伤所致, 一般在术后 1~7 天内恢复; 后者的发生率为 0~3.6%, 需要终生治疗; ③喉返神经损伤, 发生率为 0~3.4%。如果损伤是单侧性的, 患者出现发音困难。症状可以在术后数周内恢复, 可能遗留声音嘶哑的后遗症; 如果损伤是双侧性的, 患者可以出现气道阻塞, 需要紧急处理。近年来随着 ¹³¹I 治疗的增多, 手术治疗较以前减少。

甲亢 ¹³¹I 治疗, 依靠 ¹³¹I 发出的 β 射线对甲状腺消融治疗, 始于 20 世纪 40 年代, ¹³¹I 治疗具有简便、价廉、疗效好、复发率低等优点, 大规模随访证实该法的有效性和安全性^[5-8]。目前已成为治疗甲亢的主要方法之一, 是美国和西方国家治疗成人甲亢的首选疗法。甲状腺质量是 ¹³¹I 治疗甲亢计算治疗投药量的最主要, 也是不易精确测量的参数。体外测算方法有触诊法, 放射性核素平面显像法及超声法较为常用; 触诊法, 要求医师具有一定的临床经验, 有经验的医师对甲状腺大小的估算误差较小, 但平均误差与手术比较高达 40%^[3]。1952 年 Allen 和 Goodwin 首先报道核素扫描法计算甲状腺质量, 为较准确实

用方法,之后有许多学者做了许多改进,由于是平面图,缺少腺体厚度,平均误差约 20%;1974 年以来,US 法广泛应用甲状腺体积的测量,误差 5%左右,是目前应用最常用的简单实用方法,具有无创、无辐射、简便、重复性好等优点;US 反映组织的解剖结构和体积,不足是无法判定甲状腺的软硬度,也不能了解腺体及结节功能状态。将核素显像、US 和触诊三者结合起来才能比较准确地判定甲状腺功能质量。CT、MRI、SPECT、 ^{123}I 和 ^{124}I PET 测量甲状腺质量法也有报道,对浅表甲状腺腺小器官与 US 比较并无优势。甲状腺肿大与否与甲状腺功能不完全相关。早期以甲状腺肿大诊断甲亢存在一定误差。本文以超声检查,发现甲亢患者中甲状腺肿大发生率为 70.1%;而有 29.9%的甲亢患者没有甲状腺肿大,与文献相一致^[9]。

本组资料,采用 US 测量甲状腺正常参考值为 $(16.9 \pm 6.6)\text{ml}$,但数量只有 30 例,需要更大样本的积累。经 ^{131}I 治疗患者,甲状腺治疗后均有明显的缩小进而治愈甲亢,本组患者缩小约 50%。文献认为甲亢的治疗与甲状腺的原始质量密切相关,甲状腺肿大于 60g 的患者疗效差,容易治疗失败,在给 ^{131}I 时要加大投药量^[5]。肿大组的晚发甲状腺减退症明显低于正常组;而两组间甲状腺功能正常和未愈发生率无差异。提示甲减是 ^{131}I 治疗甲亢的一种自然转轨,尤其小甲状腺患者。对病史短的小甲状腺体积患者,应以低剂量 ^{131}I 为宜。ATD 治疗与 ^{131}I 治疗相比,具有较高的未愈率,对于未愈的患者应及时选择 ^{131}I 或者甲状腺次全切除手术治疗。

参考文献:

- [1] Chinese Society of Nuclear Medicine. Handbook of ^{131}I in the treatment of Graves's disease (2013)[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2013, 29(6):448-459. [中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南 (2013 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29 (6):448-459.]
- [2] Profilo MA, Sisti E, Marcocci C, et al. Thyroid volume and severity of Graves' orbitopathy[J]. Thyroid, 2013, 23(1): 97-102.
- [3] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Thyroid, 2011, 21(6):593-646.
- [4] Phitayakorn R, Morales-Garcia D, Wanderer J, et al. Surgery for Graves' disease: a 25-year perspective[J]. Am J Surg, 2013, 206(5):669-673.
- [5] Isgoren S, Daglitz G, Demir H, et al. Radioiodine therapy in Graves' disease: is it possible to predict outcome before therapy?[J]. Nucl Med Commun, 2012, 33(8):859-863.
- [6] Moura-Neto A, Mosci C, Santos AO, et al. Predictive factors of failure in a fixed 15mCi ^{131}I -iodide therapy for Graves' disease[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(6):550-554.
- [7] 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 [J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 56(6): 496-502.
- [8] Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of 2 regimens of fixed iodine (^{131}I) doses for Graves disease treatment[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(3):241-244.
- [9] Hegedüs L, Hansen JE, Veiergang D, et al. Thyroid size and goitre frequency in hyperthyroidism[J]. Dan Med Bull, 1987, 34(2):121-123.