

· 论著 ·

¹³¹I治疗Graves病的疗效及影响因素分析

曾凤伟* 刘日信 陈 超 李秀江 谢昌辉

宝安区人民医院核医学科 (广东 深圳 518101)

【摘要】目的 分析¹³¹I治疗Graves病的疗效及影响因素。**方法** 收集431例Graves病患者,记录每位患者性别、年龄、病程、ATD治疗史、甲状腺质量、FT3、FT4、TSH、¹³¹I剂量、每克甲状腺组织给予的¹³¹I平均剂量。对¹³¹I治疗疗效按完全缓解、甲减、好转、无效或复发进行评价,其中完全缓解和甲减为治愈组,好转、无效或复发为未治愈组,采用单因素(t检验、Mann-Whitney U检验、 χ^2 检验)及多因素(logistic回归)分析确定¹³¹I疗效的影响因素。**结果** ¹³¹I治疗后3、6个月治愈率分别为68.7%(296例)、74.0%(319例)。单因素分析结果显示治愈组¹³¹I治疗前平均年龄(36.93 ± 0.57 岁)、甲状腺质量(47.26 ± 1.03 克)、¹³¹I剂量(8.7 ± 0.32 mCi)均显著低于未治愈组[分别为(39.58 ± 1.16 岁)、(56.63 ± 2.07 克)、(10.63 ± 0.58 mCi)],P值分别为0.044、0.000、0.005。多因素分析结果显示年龄(OR=0.966, 95%可信区间=0.945~0.987, P=0.002)、甲状腺质量(OR=0.899, 95%可信区间=0.849~0.952, P=0.000)、¹³¹I剂量(OR=1.410, 95%可信区间=1.082~1.837, P=0.011)是影响疗效的主要因素。**结论** ¹³¹I治疗Graves病疗效显著,年龄、甲状腺质量、¹³¹I剂量是疗效的主要影响因素,对于年老、甲状腺质量大的患者应增加¹³¹I剂量。

【关键词】格雷夫斯病;碘放射性同位素;放射疗法

【中图分类号】R581.1; R817.5

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.044

Analysis of the Efficacy and Influencing Factors in Patients of Graves' Disease Treated with Radioactive Iodine Therapy

ZENG Feng-wei*, LIU Ri-xin, CHEN Chao, LI Xiu-jiang, XIE Chang-hui.

Department of Nuclear Medicine, The People's Hospital of Baoan, Shenzhen 518101, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To analysis of the efficacy and influencing factors in patients of Graves' disease (GD) treated with radioactive iodine (RAI) therapy. **Methods** We reviewed 431 GD patients treated with RAI therapy. We collected the potential influencing factors, including sex, age, course of disease, antithyroid drugs (ATD) taking, thyroid weight, free tri-iodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid-stimulating hormone (TSH), administered dosages of ¹³¹I, and mean dosages of ¹³¹I per gram of thyroid tissue. The therapeutic effect of RAI was evaluated according to complete remission, hypothyroidism, partial responses, invalid or currence, among which complete remission and hypothyroidism were treated group; partial responses, invalid or currence were not treated group. Univariate (t test, Mann-Whitney U test, χ^2 test) and multivariate (Logistic regression) analysis were used to determine the influencing factors of the efficacy of RAI. **Results** Out of 431 patients, 296 (68.7%) and 319 (74.0%) were treated successfully with RAI after 3 and 6 months' follow-up, respectively. Univariate analysis showed that the mean age (36.93 ± 0.57 years), thyroid weight (47.26 ± 1.03 g) and ¹³¹I dosages (8.7 ± 0.32 mCi) of the cured group were significantly lower than those of the uncured group [39.58 ± 1.16 years), (56.63 ± 2.07 g), (10.63 ± 0.58 mCi)], respectively; P=0.044, 0.000, 0.005, respectively. Multivariate analysis showed age (OR=0.966, 95% confidence interval=0.945-0.987, P=0.002), thyroid weight (OR=0.899, 95% confidence interval=0.849-0.952, P=0.000), ¹³¹I dosages (OR=1.410, 95% confidence interval=1.082 to 1.837, P=0.011) were the main influencing factors of RAI. **Conclusions** RAI is an effective therapy for GD, age, thyroid weight and ¹³¹I dosages were the main influencing factors, older patients with large thyroid mass need a more aggressive RAI regimen.

Keywords: Graves' Disease; Radioactive Iodine; Radiotherapy

Graves病是由于患者体内的抗甲状腺激素受体抗体(TRA b)刺激甲状腺细胞上的促甲状腺激素(TSH)受体,使甲状腺激素生成和释放增多,从而导致机体以高代谢及神经精神兴奋性增高为主要表现的一种自身免疫性内分泌疾病^[1]。Graves病的治疗方法主要有三种,包括抗甲状腺药物(ATD)治疗、¹³¹I治疗和甲状腺切除术。ATD是亚洲和欧洲大部分地区首选的治疗方法^[1-3]。但因ATD有皮疹、血管炎、关节疼痛、粒细胞缺乏症和急性肝坏死等不良反应,且疗程相对较长、复发率较高,使部分患者不宜继续使用ATD治疗^[4]。少数患者在Graves病确诊时就合并有白细胞减少和/或肝功能损害,不宜行ATD治疗,有些患者由于有手术禁忌症或手术风险高又不适宜手术治疗。

¹³¹I自1941年以来成功用于治疗甲状腺机能亢进,至今已经有80年历史^[5]。它是通过衰变过程中释放β射线,射线的电离辐射作用使部分甲状腺滤泡细胞变性和坏死,导致甲状腺体积缩小从而达到治疗甲亢的目的。β射线在生物组织中的平均射程很短,约为0.8mm,进入体内后能量几乎全部被甲状腺组织吸收,对周围组织器官的辐射量很低^[1]。¹³¹I治疗因具有简便、价廉、副作用少、疗效好等优点,成为美国首选治疗甲亢的方法^[6]。国内由

于¹³¹I治疗Graves病的规范化开展及普及^[1, 7],越来越多受到临床医师及患者的认可和接受。

确定Graves病¹³¹I剂量的方法有计算剂量法和固定剂量法,计算剂量法的优点是可降低¹³¹I的使用剂量,固定剂量法方便,易于操作,但甲减发生率也高。国外文献采取固定剂量法较多^[8-10],国内多数文献^[11-14]采取计算剂量法,固定剂量法文献少有报道。目前关于¹³¹I剂量选择的最佳方法以及哪些因素与治疗的成功率相关,一直存在争议^[3, 15, 16]。本研究采用半固定剂量法回顾性分析了¹³¹I治疗Graves病的疗效及影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2014年1月至2019年12月本科接受¹³¹I治疗的743例Graves甲亢患者,排除曾行¹³¹I治疗、手术切除及资料不全患者。总共纳入431例患者,均于¹³¹I治疗前停用抗甲状腺药物及禁碘2周以上,治疗后均未行抗甲状腺药物治疗。¹³¹I剂量采取半固定剂量法,通过甲状腺显像确定甲状腺重量。较小甲状腺(<30g)剂量为3~5mCi,中等大小甲状腺(30~60g)剂量为5~10mCi,较大甲状腺(>60g)剂量为10~30mCi;参考患者的病

【第一作者】曾凤伟,女,主治医师,主要研究方向:甲亢¹³¹I治疗。E-mail: zfwcq563@163.com

【通讯作者】曾凤伟

程、甲状腺质地、病情严重程度、年龄等相关因素增减。¹³¹I 总剂量在15mCi以内采用一次性口服，超过15mCi的患者采用分次给药，首次给予总剂量的1/2-2/3，3~7d后给予剩余量。患者服用¹³¹I 后，需继续禁食和水2小时，以避免食物对碘吸收的影响。甲状腺质量主要依据触诊和甲状腺显像确定。分别于治疗后3、6个月随访。

1.2 疗效平价参考 《¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南2013版》^[1]：(1)完全缓解(临床治愈)；(2)甲减；(3)部分缓解(好转)；(4)无效或复发；其中(1)、(2)被认为治愈，(3)、(4)被认为未治愈。

1.3 统计学处理 连续性变量以($\bar{x} \pm s$)表示，非连续变量以中位数M(min, max)表示。对于正态分布的变量，两组间的差异采用非配对t检验进行分析。对于非正态分布变量，两组间的差异采用Mann-Whitney U检验进行分析。分类变量采用 χ^2 检验。多因素分析采用logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计软件采用SPSS 26。

2 结果

2.1 疗效 本研究中患者的基本临床特征如表1所示，431例患者，男143例、女288例，平均年龄(37.62±10.94岁)，服药¹³¹I 平均剂量为(9.26±5.99)mCi，408例患者曾行抗甲状腺药物治疗。¹³¹I 治疗后3个月的完全缓解率、甲减率、好转率、无效或复发率分别为24.8%(107例)、43.9%(189例)、23.9%(103例)、7.4%(32例)，总的临床治愈率(包括完全缓解率和甲减率)为68.7%(296例)，总有效率为92.6%(399例)。治疗后6个月完全缓解率、甲减率、好转率、无效或复发率分别为17.4%(75例)、56.6%(244例)、18.8%(81例)、7.2%(31例)，总临床治愈率为74.0%(319例)，总有效率为92.8%(400例)(见表2)。

2.2 ¹³¹I治疗Graves病疗效的影响因素 单因素分析(见表3)表明治愈组¹³¹I 治疗前平均年龄(36.93±0.57岁)、甲状腺质量(47.26±1.03克)、¹³¹I 剂量(8.7±0.32mCi)均显著低于未治愈组[分别为(39.58±1.16岁)、(56.63±2.07克)、(10.63±0.58mCi)， P 值分别为0.044、0.000、0.005]。两组在性别、病程、接受抗

甲状腺药物治疗情况、每克甲状腺给予的¹³¹I 平均剂量、治疗前FT3、FT4、TSH水平等方面差异均无显著性(P 值均>0.05)。Logsitic多因素回归分析表明患者治疗前年龄、甲状腺质量、¹³¹I 剂量是影响疗效的主要因素，其中年龄、甲状腺重量对疗效产生显著的负向影响关系[(回归系数)B分别为-0.035、-0.106，(比值比)OR分别为0.966、0.899，95%可信区间分别为(0.945~0.987)和(0.849~0.952)， P 值分别为0.002和0.000)]，¹³¹I 剂量对疗效产生显著的正向影响关系[B为0.344，OR为1.410，95%可信区间为(1.082~1.837)， P 值为0.011](见表4)。

表1 一般资料的基本临床特征

变量	范围
男性: 女性(例)	143(33.2%): 288(66.8%)
年龄(岁)	37.62±10.94
病程(月)	37.04±46.24
ATD治疗史(男性: 女性)(例)	136(95.1%): 272(94.4%)
甲状腺质量(克)	49.70±19.83
FT3(pmol/L)	19.31±11.77
FT4(pmol/L)	43.41±18.01
TSH(IU/mL)	0.17(0.001, 0.45)
¹³¹ I 剂量(mCi)	9.26±5.99
每克甲状腺组织给予 ¹³¹ I的平均剂量(mCi/g)	0.176±0.040

表2 ¹³¹I治疗Graves甲亢疗效

疗效	3个月(例)	6个月(例)
完全缓解	107(24.8%)	75(17.4%)
甲减	189(43.9%)	244(56.6%)
好转	103(23.9%)	81(18.8%)
无效或复发	32(7.4%)	31(7.2%)

表3 治愈组与非治愈组影响因素的比较

变量	治愈组	未治愈组	P 值
男性: 女性(例)	101: 218	42: 70	0.259
年龄(岁)	36.93±0.57	39.58±1.16	0.044
病程(月)	34.55±2.65	44.11±3.95	0.060
ATD治疗史: 无ATD治疗史(例)	300: 19	108: 4	0.334
甲状腺质量(克)	47.26±1.03	56.63±2.07	0.000
FT3(pmol/L)	18.80±0.62	20.76±1.24	0.162
FT4(pmol/L)	42.47±0.97	46.06±1.83	0.087
TSH(IU/mL)	0.01(0.001, 0.45)	0.01(0.001, 0.29)	0.526
¹³¹ I 剂量(mCi)	8.7±0.32	10.63±0.58	0.005
每克甲状腺组织给予 ¹³¹ I 的平均剂量(mCi/g)	0.176±0.002	0.179±0.003	0.484

表4 ¹³¹I治疗Graves甲亢疗效的多因素logistic回归分析

变量	B	标准误差	瓦尔德	P	OR	95% 置信区间	
						下限	下限
年龄	-0.035	0.011	9.552	0.002	0.966	0.945	0.987
甲状腺质量	-0.106	0.029	13.184	0.000	0.899	0.849	0.952
¹³¹ I 剂量	0.344	0.135	6.473	0.011	1.410	1.082	1.837

3 讨论

近年国内指南提出应用 ^{131}I 治疗Graves病后甲减的发生属于治疗后转归^[7]。美国甲状腺协会(American thyroid association, ATA)2016版甲亢诊疗指南明确提出: Graves病患者 ^{131}I 治疗后达到非甲亢状态, 包括甲状腺功能恢复正常和发生甲减, 均视为治疗成功^[17]。2015年一项大样本(2125例)回顾性研究^[14]采取计算剂量法, 表明单次 ^{131}I 治疗甲亢随访半年以上的总临床治愈率为75.6%(完全缓解率为52.4%、甲减率为21.2%), 总有效率为95.6%。本研究采取半固定剂量法, 表明单次 ^{131}I 治疗Graves甲亢随访3、6个月的临床总治愈率分别为68.7%(完全缓解率为24.8%、甲减率为43.9%)、74.0%(完全缓解率为17.4%、甲减率为56.6%), 总有效率分别为92.5%、92.8%。说明半固定剂量法与计算剂量法确定 ^{131}I 治疗Graves病的疗效总体相当, 同时比计算剂量法更具成本效益^[18]。但本研究的甲减率高于上述文献报道, 这可能与采取固定剂量法给予的 ^{131}I 剂量偏高有关。

影响 ^{131}I 治疗Graves甲亢疗效的因素有年龄、性别、病程、病情、ATD使用情况、甲状腺大小与质地、最高吸 ^{131}I 率、治疗剂量等。迄今为止, 还没有一个单一因素被证明可以可靠地预测 ^{131}I 治疗的结果。本研究结果表明性别、病程、抗甲状腺药物治疗情况、每克甲状腺组织给予 ^{131}I 的平均剂量、 ^{131}I 治疗前FT3、TT4、TSH水平等因素与Graves病 ^{131}I 治疗疗效无关, 而年龄、甲状腺质量、 ^{131}I 剂量与疗效有显著影响, 这与文献^[8, 11-13, 15, 16]报道一致。年龄对 ^{131}I 治疗效果的影响存在争议。文献^[11, 15, 19]均未发现年龄对 ^{131}I 疗效有显著影响。本研究中单因素及多因素分析均显示年龄与治愈率有显著的负向影响关系, 与文献^[9, 10, 12, 13]一致, 表明年轻人更容易发生治愈及甲状腺功能减退, 可能年轻人比老年患者具有更高层次的放射敏感性。甲状腺重量与治愈率同样产生显著负向影响关系, 与多项研究^[3, 10-13, 16, 20, 21]一致, 其原因可能为甲状腺越大, 甲状腺就更厚, 通过甲状腺显像根据投影面积估算甲状腺质量可能偏小, 导致给予 ^{131}I 的剂量可能相对偏小, 一次性治愈的可能性就越低。本研究结果表明 ^{131}I 剂量与疗效有显著的正向影响关系, 即剂量每增加1mCi级别, 预后为治愈的可能性增加41%。多项研究^[8, 15, 16]表明, 高剂量的 ^{131}I 治疗与高成功率和甲状腺功能减退率相关。但 ^{131}I 剂量是否为疗效的影响因素也存在争议, 文献^[22]结果表明与治愈率相关的变量是超过6个月的病程和2h摄碘率, 而与年龄、甲状腺质量、 ^{131}I 剂量等因素均无关。原因可能为不同的研究样本大小不同, 所选取的观察因素也各不相同, 各观察因素间存在关联, 且以复杂的方式相互作用^[13], 导致难以有确切一致的结果。

综上所述, 本研究结果表明 ^{131}I 治疗Graves病疗效显著, 年龄、甲状腺质量、 ^{131}I 剂量是疗效的主要影响因素, 对于年老、甲状腺质量大的患者应增加 ^{131}I 治疗剂量。

参考文献

- [1] 蒋宁一, 林岩松, 关海霞, 等. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013版)[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(1): 92-104.
- [2] L B, Hb B, Kd B, et al. A 2013 European survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. [J]. Clinical endocrinology, 2016, 84(1): 115-120.
- [3] Yt Y, Jf C, Sc T, et al. Long-term outcome and prognostic factors of single-

- dose Radioiodine Therapy in patients with Graves' disease. [J]. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi, 2020, 119(5): 925-932.
- [4] Sundaresh V, Brito J P, Wang Z, et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(9): 3671-3677.
- [5] S H, A R. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. [J]. Journal of the American Medical Association, 1946, 131: 81-86.
- [6] Hb B, Kd B, Ds C. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2012, 97(12): 4549-4558.
- [7] 中华医学会核医学分会. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2021版)[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(04): 242-253.
- [8] K B, Aa S, N M, et al. Prediction of cure and risk of hypothyroidism in patients receiving ^{131}I for hyperthyroidism. [J]. Clinical endocrinology, 2009, 70(1): 129-138.
- [9] D , S G, Pj M, et al. Factors influencing the success of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. [J]. Nuclear medicine communications, 2015, 36(6): 560-565.
- [10] A S, T G, B K, et al. Predictors of euthyrosis in hyperthyroid patients treated with radioiodine ^{131}I : a retrospective study. [J]. BMC endocrine disorders, 2020, 20(1): 77.
- [11] 武海明, 谭天秩, 匡安仁, 等. ^{131}I 治疗Graves甲亢疗效影响因素的研究[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23: 291, 293.
- [12] 庞华, 谭本旭, 罗加. ^{131}I 治疗Graves病疗效影响因素分析[J]. 中华核医学杂志, 2003, 23: 337-338.
- [13] 王澎, 谭建, 张桂芝, 等. ^{131}I 治疗Graves病疗效影响因素的交互作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2011(03): 187-190.
- [14] 王任飞, 谭建, 张桂芝, 等. 2125例甲状腺功能亢进患者 ^{131}I 治疗的回顾性分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(05): 421-426.
- [15] Ra N, Jr G F. Optimal iodine- ^{131}I dose for eliminating hyperthyroidism in Graves' disease. [J]. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 1991, 32(3): 411-416.
- [16] P K. Success Rates and their Related Factors in Patients Receiving Radioiodine(^{131}I) Treatment for Hyperthyroidism. [J]. Journal of the Medical Association of Thailand=Chotmaihet thangphaet, 2017, 100 Suppl 1: S183-S191.
- [17] Ross D S, Burch H B, Cooper D S, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis [J]. Thyroid, 2016, 26(10): 1343-1421.
- [18] Ae J, L H, Lo K, et al. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while? [J]. Clinical endocrinology, 1995, 43(3): 325-329.
- [19] Af E, Vr K, B F, et al. Comparative evaluation of two fixed doses of 185 and 370 MBq ^{131}I , for the treatment of Graves' disease resistant to antithyroid drugs. [J]. Hellenic journal of nuclear medicine, 2005, 8(3): 158-161.
- [20] P S, S A, A K S, et al. Radioiodine therapy for Graves' disease - retrospective analysis of efficacy factors. [J]. Endokrynologia Polska, 2015, 66(2): 126-131.
- [21] D Y, J X, W M, et al. Prognostic factor analysis in 325 patients with Graves' disease treated with radioiodine therapy. [J]. Nuclear medicine communications, 2018, 39(1): 16-21.
- [22] M L, D J, J H, et al. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine(^{131}I) treatment for Graves' disease. [J]. The American journal of the medical sciences, 2014, 348(4): 288-293.

(收稿日期: 2022-01-12)

(校对编辑: 孙晓晴)