

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.013
文章编号: 1005-8982(2019)10-0067-05

甲状腺自身抗体对放射性碘治疗 甲状腺功能亢进症疗效的影响

陈燕云, 吴乃君, 邹英楠, 金思彤, 于鹏

(华北理工大学附属医院 内分泌科, 河北 唐山 063000)

摘要:目的 研究甲状腺自身抗体对放射性碘(^{131}I)治疗甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)临床转归的影响。**方法** 选取2016年7月—2017年4月华北理工大学附属医院收治的194例经 ^{131}I 治疗的甲亢患者作为研究对象。根据治疗前甲状腺自身抗体结果分为A组[促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)均阴性]、B组(TRAb阳性、TPOAb阴性)、C组(TRAb阴性、TPOAb阳性)及D组(TRAb、TPOAb均阳性)。随访1年后比较甲亢患者治疗前不同甲状腺自身抗体与 ^{131}I 治疗后临床转归的关系。**结果** ①经 ^{131}I 治疗1年的甲亢患者有效率为80.4%,其中甲状腺功能正常为52.0%,甲状腺功能减退症(以下简称甲减)(包括亚临床甲减)为28.4%;无效率即甲亢(包括亚临床甲亢)为19.6%。②甲亢患者不同甲状腺自身抗体经 ^{131}I 治疗后的临床转归的构成比不同($P < 0.05$)。③B、D组甲亢结果与A、C组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而B组甲亢结果与D、A及C组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);B、C组甲减结果与A、D组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而B组甲减结果与C、A及D组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);4组甲状腺功能正常结果比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 治疗前TRAb阳性、TPOAb阴性的甲亢患者治疗后无效率高,而TRAb阴性、TPOAb阳性的甲亢患者治疗后甲减发生率高。

关键词: 甲状腺功能亢进症; 甲状腺功能减退症; 放射性碘标记

中图分类号: R581.1

文献标识码: A

Effect of the efficacy of thyroid autoantibodies in the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine

Yan-yun Chen, Nai-jun Wu, Ying-nan Zou, Si-tong Jin, Peng Yu

(Department of Endocrinology, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To study the effect of thyroid autoantibodies on the clinical outcome of ^{131}I treatment of hyperthyroidism. **Methods** A total of 194 cases of hyperthyroidism treated by ^{131}I admitted to North China University of Science and Technology Affiliated Hospital from July 2016 to April 2017 were selected and divided into 4 groups based on the results of pretreatment thyroid autoantibodies. TRAb and TPOAb were negative in group A; TRAb was positive and TPOAb was negative in group B; TRAb was negative and TPOAb was positive in group C; TRAb and TPOAb were positive in group D. The relationship between different thyroid autoantibodies before treatment and clinical outcome after ^{131}I treatment in patients with hyperthyroidism after 1 year follow-up. **Results** ① In patients with hyperthyroidism treated with ^{131}I for 1 year, the effective rate was 80.4%, normal thyroid function rate was 52.0%, hypothyroidism rate (including subclinical hypothyroidism) was 28.4%, and ineffective hyperthyroidism rate (including subclinical hyperthyroidism) was 19.6%. ② The composition ratio of clinical outcome of different thyroid autoantibodies in patients with hyperthyroidism after ^{131}I treatment was different ($P < 0.05$). ③ In this study,

收稿日期: 2018-11-11

[通信作者] 吴乃君, E-mail: najunwu@sina.com; Tel: 15303158580

(R×C) chi-square test and Post hoc testing showed that the results of hyperthyroidism were statistically significant between group B, group D and group A and group C ($P < 0.05$) and there was no statistically significant difference between group B and group C, group A and group D ($P < 0.05$). For hypothyroidism, there was statistically significant difference between group B, group C and group A, group D, but there was no statistically significant difference between group B and group C, group A and group D; Thyroid function was normal and there was no statistical difference in the 4 groups. **Conclusions** Before treatment, patients with hyperthyroidism with positive TRAb and negative TPOAb have higher inefficiency after treatment, while patients with hyperthyroidism with negative TRAb and positive TPOAb have higher incidence of hypothyroidism after treatment.

Keyword: hyperthyroidism; hypothyroidism; iodine radioisotopes

甲状腺功能亢进症（以下简称甲亢）是常见的一种自身免疫性疾病，其产生的多种自身抗体，可影响疾病的发生、发展、预后及转归。近年来，放射性碘（ ^{131}I ）治疗甲亢受到内分泌和核医学学界专家的关注，但关于甲亢患者体内不同抗体对 ^{131}I 治疗后临床转归的研究甚少，且对此转归差异的原因及处理意见不尽相同。因此，本研究通过观察和比较甲亢患者治疗前不同甲状腺自身抗体与 ^{131}I 治疗后临床转归的关系，为指导临床治疗甲亢提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月—2017 年 4 月华北理工大学附属医院收治的 194 例经 ^{131}I 治疗的甲亢患者作为研究对象。根据治疗前甲状腺自身抗体结果分为 A 组 [促甲状腺素受体抗体 (TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 均阴性] 19 例、B 组 (TRAb 阳性、TPOAb 阴性) 40 例、C 组 (TRAb 阴性、TPOAb 阳性) 26 例及 D 组 (TRAb、TPOAb 均阳性) 109 例。A、B、C 及 D 组平均年龄分别为 (42.05 ± 14.64)、(40.48 ± 13.67)、(43.38 ± 13.32) 及 (38.93 ± 10.70) 岁。纳入标准：①符合甲亢诊断标准（葛均波等主编的 8 版内科学中甲亢诊断标准）；② ^{131}I 治疗甲亢 1 年；③各种资料完整，签订知情同意书。排除标准：①不能如期随访；②妊娠哺乳。本研究通过本院伦理委员会批准，患者及其家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样本标本采集 应用化学发光法及放射免疫测定研究对象晨起空腹静脉血清中促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、血清游离三碘甲状腺原氨酸、血清游离甲状腺素、血清总三碘甲状腺原氨酸、血清总甲状腺素、TRAb 及 TPOAb，治疗前及治疗后第 1、3、6 及 9 个月和 1 年各监测 1 次。

1.2.2 临床转归判断 甲亢患者经 ^{131}I 治疗后临床转归分为有效（甲状腺功能正常者、甲状腺功能减退者）和无效（甲状腺功能亢进者）。甲亢患者经 ^{131}I 治疗后临床转归评价标准见《临床医疗指南》核医学分册^[1]。

1.2.3 放射性碘的剂量 ^{131}I 剂量 (mci) = 甲状腺重量 (g) × 每克甲状腺组织期望 ^{131}I 的剂量 (mci/g) / 最高摄得率 (%)，并根据医生触诊、甲状腺彩超结果及患者年龄等因素加减。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，比较用单因素方差分析；计数资料以率 (%) 表示，比较用 χ^2 检验，进一步两两比较用 Post hoc testing 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 性别构成情况

A 组：男性 4 例 (9.52%)，女性 15 例 (9.87%)；B 组：男性 9 例 (21.43%)，女性 31 例 (20.39%)；C 组：男性 5 例 (11.91%)，女性 21 例 (13.82%)；D 组：男性 24 例 (57.14%)，女性 85 例 (55.92%)。4 组性别构成比比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 一般资料比较

4 组一般资料比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 甲亢患者不同甲状腺自身抗体与 ^{131}I 治疗后临床转归的关系

不同甲状腺自身抗体经 ^{131}I 治疗后的临床转归不同 ($\chi^2 = 30.474$, $P = 0.000$)。经 ^{131}I 治疗 1 年的甲亢患者总有效率可达 80.4%，其中 52.0% 患者甲状腺功能降至正常，28.4% 患者发展为甲减，19.6% 患者仍为甲亢；A 组患者有效率达 78.9%，其中 68.4% 患者甲状

表 1 4 组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 / 岁	病程 / 月	¹³¹ I 剂量 / mci
A 组	19	42.05 ± 14.64	54.89 ± 19.20	5 124.26 ± 1 398.75
B 组	40	40.48 ± 13.67	54.60 ± 19.80	5 063.90 ± 1 392.33
C 组	26	43.38 ± 13.32	51.92 ± 24.93	5 095.54 ± 1 154.53
D 组	109	38.93 ± 10.70	51.35 ± 22.15	4 926.93 ± 1 473.25
F 值		1.024	0.307	0.213
P 值		0.390	0.821	0.887

腺功能降至正常, 10.5% 患者发展为甲减, 21.1% 患者仍为甲亢; B 组患者有效率达 55.0%, 其中 42.5% 患者甲状腺功能降至正常, 12.5% 患者发展为甲减, 45.0% 患者仍为甲亢; C 组患者有效率达 92.3%, 其中 42.3% 患者甲状腺功能降至正常, 50.0% 患者发展为甲减, 7.7% 患者仍为甲亢; D 组患者有效率达 87.1%, 其中 55.0% 患者甲状腺功能降至正常, 32.1% 患者发展为甲减, 12.8% 患者仍为甲亢。不同甲状腺自身抗体甲亢患者经 ¹³¹I 治疗后临床转归中甲状腺功能正常发生率: A 组所占比例为 12.9%, B 组所占比例为 16.8%, C 组所占比例为 10.9%, D 组所占比例为 59.4%; 甲减发生率: A 组所占比例为 3.6%, B 组所占比例为 9.1%, C 组所占比例为 23.6%, D 组所占比

例为 63.6%; 甲亢发生率: A 组所占比例为 10.5%, B 组所占比例为 47.4%, C 组所占比例为 5.3%, D 组所占比例为 36.8%。见表 2。

本研究中, 有 4 个调整后标准化残差值 >2, 分别为 B 组中甲减期望数比观测数大 2 倍多, 调整后标准化残差为 -2.5, 说明 B 组治疗后不易发生甲减; B 组中观测数比期望数大 2 倍多, 调整后标准化残差为 4.5, 说明 B 组治疗后易发生甲亢; C 组中甲减观测数比期望数大 1 倍多, 调整后标准化残差为 2.6, 说明 C 组治疗后易发生甲减; D 组中甲亢期望数比观测数大 1 倍多, 调整后标准化残差为 -2.7, 说明 D 组治疗后不易发生甲亢。4 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 4 组患者临床转归比较 例 (%)

组别	n	甲亢 (包括亚临床甲亢)	甲减 (包括亚临床甲减)	甲状腺功能正常
A 组	19	4 (3.7)	2 (5.4)	13 (9.9)
B 组	40	18 (7.8)	5 (11.3)	17 (20.8)
C 组	26	2 (5.1)	13 (7.4)	11 (13.5)
D 组	109	14 (21.4)	35 (30.9)	60 (56.7)
合计	194	38 (38.0)	55 (55.0)	101 (101.0)

表 3 4 组 χ^2 检验结果两两比较

组别	n	甲亢 (包括亚临床甲亢)	甲减 (包括亚临床甲减)	甲状腺功能正常
A 组	19	4 (0.2)	2 (-1.8)	13 (1.5)
B 组	40	18 (4.5)	5 (-2.5)	17 (-1.4)
C 组	26	2 (-1.6)	13 (2.6)	11 (-1.1)
D 组	109	14 (-2.7)	35 (1.3)	60 (0.9)

注: 括号内为调整残差, 调整残差的绝对值 >2 时, $P < 0.05$

3 讨论

越来越多的人因¹³¹I安全、简单、高效、经济及副作用少等优点而选择其治疗甲亢。然而影响¹³¹I治疗甲亢临床转归的因素很多,甲状腺自身抗体是其中之一。研究表明,抗体不同,疾病的发生、转归及¹³¹I治疗后预后亦不同^[2]。

资料显示,甲亢患者经¹³¹I治疗后有效率 $\geq 85\%$ ^[3],本研究显示其有效率达80.4%,与此基本相符。

甲减是¹³¹I治疗后无法避免的结果。阮舒^[4]、高鹏霞^[5]、林枫^[6]、桂文来^[7]等认为,TPOAb阳性与¹³¹I治疗后甲减发生率有关。本研究通过分析得出,C组TPOAb阳性、TRAb阴性的患者经¹³¹I治疗后易发生甲减。另外,STRIGARI等^[8]认为TPOAb阳性是¹³¹I治疗后甲减的危险因素,与本研究切合。TPOAb可破坏甲状腺细胞,为甲状腺抑制性抗体,促进浆细胞和淋巴细胞浸润,是甲状腺损伤的危险因素^[9-10],其致病机制为:①促进T淋巴细胞活化;②细胞毒性;③补体依赖的细胞毒性作用;④抑制TPO的活性,减少甲状腺激素的合成^[11]。其产生甲减的原因可能是:TPOAb阳性的患者治疗前已发生免疫损害,当¹³¹I治疗时,已发生免疫损害的甲状腺滤泡组织更易受到 β 射线照射^[12],诱发甲减;¹³¹I可直接破坏部分甲状腺细胞,导致其裂解、凋亡,使其细胞内物质释放入血,刺激机体发生自身免疫,使机体产生过多TPOAb,再次杀伤未被¹³¹I破坏的甲状腺滤泡组织(细胞毒性作用),引起过多的甲状腺滤泡细胞减少,导致甲减;¹³¹I也可损害甲状腺细胞内的线粒体^[13],增加甲状腺滤泡细胞的凋亡、降低其增殖能力,致使甲状腺滤泡细胞减少,导致甲减;¹³¹I破坏甲状腺使TSBAb产生增多,而TSBAb与TSH受体结合造成TSH与TSH受体结合减少,致甲状腺萎缩、激素减少^[14]。TPOAb阳性、TRAb阴性的甲亢患者为桥本甲亢的可能性大,其最终转归为甲减;部分患者对放射性碘较敏感。

TRAb是Graves病发病的主要致病因子^[15-17]。研究表明,TRAb阳性、TPOAb阴性的甲亢患者治疗后无效率高。本研究得出B组TRAb阳性、TPOAb阴性的甲亢患者治疗后无效率高。其原因可能有:①TRAb与甲状腺滤泡细胞膜上的TSHR结合,通过信号通路cAMP刺激甲状腺细胞增生,产生过量甲状腺激素,且不受T₄、T₃的负反馈调节,导致甲亢^[18]。¹³¹I为对症治疗,主要在于控制甲状腺毒症而对TRAb无改善(病因),最终导致甲亢未愈或复发^[19];另外,

TSAb与TSHR结合,促进残余甲状腺细胞肥大、增生,分泌大量甲状腺激素导致甲亢复发^[14]。②部分患者对放射性碘不敏感。

因此,甲亢患者治疗前TPOAb阴性、TRAb阳性者需酌情增加¹³¹I的剂量,治疗后TRAb由阳性转为阴性时,应预防甲减发生;治疗前TPOAb阳性、TRAb阴性者需酌情减少¹³¹I的剂量或选择其他治疗方法,当治疗后TRAb有阴性转为阳性时,应预防甲亢复发。而抗体均阳或均阴的患者应用¹³¹I治疗后应定期随访^[19],以便于及早发现疾病变化,并采取相应措施。

综上所述,治疗前监测甲状腺自身抗体不仅有助于指导是否应用¹³¹I治疗,而且可以用于判断预后。

参 考 文 献:

- [1] 卢媛. 临床诊疗指南(核医学分册)[M]. 北京:中华医学会编著人民卫生出版社,2006,404-410.
- [2] ROGOWSKI F, ABDELRAZEK S, SZUMOWSKI P, et al. The influence of non-radioactive iodine (127I) on the outcome of radioiodine (¹³¹I) therapy in patients with Graves' disease and toxic nodular goitre[J]. Nuclear Medicine Review Central & Eastern Europe, 2011, 14(1): 9-15.
- [3] 葛均波,徐永健. 内科学8版[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [4] 阮舒. 甲状腺自身抗体在原发性甲状腺功能减退症诊断中的应用[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2014,35(19):2866-2867.
- [5] 高鹏霞,刘影,陆卫平. 甲状腺自身免疫状态与¹³¹I治疗甲亢后早发甲减的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2010(4):528-529.
- [6] 林枫,史育红. 甲状腺自身抗体阳性甲亢病的¹³¹I治疗效果分析[J]. 当代医药论丛,2013,11(1):198-198.
- [7] 桂文来,蒋灵军,高树兴,等. 测定TGA,TMA对预测¹³¹I治疗Graves'甲亢后甲低的意义[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(2):176-177.
- [8] STRIGARI L, SCIUTO R, BENASSI M, et al. A NTCP approach for estimating the outcome in radioiodine treatment of hyperthyroidism[J]. Medical Physics, 2008, 35(9): 3903-3910.
- [9] TOMISTI L, URBANI C, ROSSI G, et al. The presence of anti-thyroglobulin (TgAb) and/or anti-thyropoxidase antibodies (TPOAb) does not exclude the diagnosis of type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2016, 39(5): 585-591.
- [10] YUAN S, YU N, GAO Y, et al. Distribution of IgG subclasses of TgAb and TPOAb in sera from patients with Graves' disease, Graves' disease plus Hashimoto's thyroiditis and Hashimoto's thyrotoxicosis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014, 94(2): 110.
- [11] 黄克斌,王景昌,周益全. 血清TPOAb,TGAb和TRAb在甲状腺疾病中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2015(10):1786-1787.

- [12] VIJAYAKUMAR V, ALI S, NISHINO T, et al. What influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism[J]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2006, 31(11): 688.
- [13] 丁正强, 袁超, 殷锴, 等. ^{131}I 碘治疗甲状腺功能亢进症后早晚发甲状腺功能减退症的影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2011, 14(21): 2382-2384.
- [14] 唐真武, 肖国有. 甲状腺自身抗体在 ^{131}I 碘治疗甲亢中的作用 [J]. *右江民族医学院学报*, 2016, 38(2): 223-224.
- [15] LANTZ M, PLANCK T, ASIAN P, et al. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(02): 113-117.
- [16] CHAI H, ZHU Z J, CHEN Z Q, et al. Diagnostic value of Tg and TgAb for metastasis following ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma coexistent with Hashimoto thyroiditis[J]. *Endocrine Research*, 2016, 41(3): 218.
- [17] 王静, 翟骁, 王奇金. ^{131}I 治疗后甲状腺自身抗体动态变化与甲状腺功能相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017(1): 4-17.
- [18] 马燕. ^{131}I 治疗 Graves 病对血清 TRAb, TGAb 和 TPOAb 的影响及其临床意义 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2015, 18(6): 950-953.
- [19] 李林, 廖嘉熙, 赵豫琴. Graves 病患者 ^{131}I 治疗前后 TGAb, TMAb 与 TPOAb 水平变化及其临床观察 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2006, 13(4): 213-214.

(唐勇 编辑)