

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.18.017

文章编号: 1005-8982(2017)18-0083-04

碘 131 联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进患者骨代谢的影响

陈茹芬, 叶伟坚, 罗剑彬, 刘苑红, 黎秀娟

(广东省惠州市中心人民医院 核医学科, 广东 惠州 516001)

摘要:目的 探讨碘 131 联合甲巯咪唑用于治疗甲亢患者的疗效,分析其对患者骨代谢指标及 CXCL10 趋化因子配体 10(CXCL10)、CC 趋化因子配体 22(CCL22)水平的影响。**方法** 选取 2013 年 11 月 -2015 年 11 月惠州市中心人民医院收治的 184 例甲亢患者为研究对象,随机分为实验组和对照组,实验组患者给予碘 131 联合甲巯咪唑进行治疗,对照组患者仅给予甲巯咪唑进行治疗。治疗 2 个月,对比两组患者的甲状腺功能,骨代谢指标及血清 CXCL10、CCL22 水平。**结果** 经治疗后两组患者的总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、总四碘甲状腺原氨酸(TT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)及游离四碘甲状腺原氨酸(FT₄)水平均降低,且实验组低于对照组($P < 0.05$);实验组的治疗总有效率为 93.47%,高于对照组(76.1%)($P < 0.05$);经治疗后两组患者的血清降钙素(CT)、骨钙素(BGP)水平降低,实验组低于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 PTH 水平均升高,实验组高于对照组($P < 0.05$);治疗后两组患者的血清 CXCL10、CCL22 水平降低,且实验组低于对照组患者($P < 0.05$)。**结论** 小剂量碘 131 联合甲巯咪唑治疗甲状腺功能亢进患者能够有效改善患者的甲状腺功能及骨代谢情况,调节 Th1/Th2 细胞的失衡,降低 CXCL10、CCL22 表达水平,改善患者的临床状况。

关键词: 碘 131; 甲巯咪唑; 甲状腺功能亢进; 骨代谢

中图分类号: R581.1

文献标识码: A

Effect of iodine 131 combined with Methimazole on bone metabolism in patients with hyperthyroidism

Ru-fen Chen, Wei-jian Ye, Jian-bin Luo, Yuan-hong Liu, Xiu-juan Li

(Department of Nuclear Medicine, Huizhou Central People's Hospital,
Huizhou, Guangdong 516001, China)

Abstract: Objectives To analyze the influence of iodine 131 combined with Methimazole on bone metabolism and serum CXCL10, CCL22 in patients with hyperthyroidism. **Methods** A total of 184 patients with hyperthyroidism from November 2013 to November 2015 were randomly divided into experimental group (92 cases) and control group (92 cases). The patients in the experimental group were treated with iodine 131 combined with Methimazole and the patients in the control group were treated with only Methimazole. The thyroid function, the bone metabolism index and the levels of serum CXCL10 and CCL22 were evaluated and compared after treatment for 2 months. **Results** The levels of TT₃, TT₄, FT₃ and FT₄ all declined in the two groups, and declined more obviously in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). The total effective rate in the experimental group was 93.47%, which was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of CT and BGP declined in the two groups, but more obvious in the experimental group ($P < 0.05$). The level of PTH increased in the two groups, but more significant in the experimental group ($P < 0.05$). The levels of CXCL10 and CCL22 decreased in the two groups, but more significant in the experimental group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** A small dose of iodine 131 combined with Methimazole can significantly improve the thyroid function and bone metabolism, correct the imbalance of

Th1/Th2, lower the levels of CXCL10 and CCL22 and improve the patients' condition.

Keywords: iodine 131; Methimazole; hyperthyroidism; bone metabolism

甲状腺功能亢进简称甲亢,是一种全身系统代谢率增高的综合征,多由患者甲状腺分泌过多引发,表现为心悸、食欲亢进等^[1-2]。若治疗不及时患者将出现甲状腺危象等并发症^[3]。手术、¹³¹I 放射治疗及抗甲状腺药物治疗是治疗甲亢的主要方法,后 2 种治疗方式分别占 32%和 67%^[4]。单纯抗甲状腺药物存在治疗依从性差,复发率高的问题^[5]。¹³¹I 放射治疗费用低、治愈率高,但是却存在可能终身甲状腺功能低下的风险^[6]。本研究考察 2 种方法联合使用的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 11 月 -2015 年 11 月在广东省惠州市中心人民医院收治的 184 例甲亢患者作为研究对象,按照随机数字表的方法分为实验组和对照组,每组各 92 例。实验组:男性 35 例,女性 57 例;年龄 12 ~ 73 岁,平均(39.4 ± 4.2)岁;病程 1 个月 ~ 5.0 年,平均(9.65 ± 4.02)个月。对照组:男性 39 例,女性 53 例;年龄 13 ~ 72 岁,平均(40.2 ± 4.4)岁;病程 1 个月 ~ 5.3 年,平均(9.72 ± 4.43)个月。两组患者的基线资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者均知情同意,自愿参加此次研究;经医院伦理委员会审查通过。

纳入标准:①诊断为甲状腺功能亢进症者;②肝肾功能及心功能正常者;③同意药物治疗方案者;④无吸烟史者。排除标准:①妊娠及哺乳期妇女;②合并甲状腺危象者;③药物过敏史患者;④其他自身免疫性疾病病史者。

1.2 治疗方法

所有患者按照常量方法给予甲巯咪唑(天津天药药业股份有限公司,H12020700)进行治疗,具体方法为:口服,2 次/d,15 mg/次。实验组患者治疗前先结合甲状腺 B 超、触诊法及甲状腺放射性核素扫描计算出甲状腺重量,在上述常规方法的基础上给予小剂量 ¹³¹I(原子高科股份有限公司,H10960247)进行放射治疗,剂量为 1 110 ~ 1 850 kBq/g。计算得 ¹³¹I 给药剂量为 96 ~ 146 MBq,平均(132.1 ± 25.3)MBq,开始治疗后口服 1 次。所有患者均连续治疗 2 个月。治疗后跟踪随访 6 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 甲状腺功能 治疗前及治疗 2 个月后测定患者甲状腺功能。主要包括血清总甲状腺素(total thyroxine,TT₄),总三碘甲状腺原氨酸(total Tri-iodothyronine,TT₃),游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT₃),游离甲状腺素(free thyroxine,3,5,3',5'-tetraiodothyronine,FT₄)及促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)。采集患者清晨空腹静脉血,分离血清口采用 SN-6100 型甲状腺全自动放免计数器(上海核所日环光仪器有限公司)进行测定。

1.3.2 治疗效果 若患者甲亢症状消失,且 T₃、T₄ 及甲状腺恢复大小,维持时间 >6 个月则判定为治愈;若患者甲亢症状部分好转,且 T₃、T₄ 及甲状腺大小明显降低但未恢复正常则判定为好转;若患者症状完全没有好转则判定为无效。总有效率=(治愈例数 + 好转例数)/总例数 × 100%。

1.3.3 骨代谢指标 治疗前及治疗 2 个月后测定患者骨代谢指标。患者血清降钙素(calcitonin,CT)和骨钙素(bone gla protein,BGP)采用酶联免疫吸附法进行测定;甲状旁腺素(parathyroid hormone,PTH)采用化学发光法进行检测。试剂盒分别购自上海心语生物科技有限公司和深圳市新产业生物医学工程有限公司。

1.3.4 血清 CXC 趋化因子配体 10(CXC chemokine ligand-10, CXCL10)和 CC 趋化因子配体 22(CC chemokine ligand-22,CCL22)水平 治疗前及治疗 2 个月后测定患者的血清 CXCL10 与 CL22 的水平。采用酶联免疫吸附法进行测定。试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立资料 t 检验,组内比较用配对资料 t 检验;计数资料以率(%)表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后甲状腺功能变化情况

治疗前两组患者的甲状腺功能指标差异无统计

学意义($P>0.05$);经治疗后,两组患者的 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 及 FT_4 水平均较治疗前下降($P<0.05$),且实验组患者降低幅度小于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前

后 TSH 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后临床疗效

连续治疗 2 个月后随访 6 个月,实验组患者总有

表 1 两组患者甲状腺功能指标比较 ($n=92, \bar{x} \pm s$)

组别	FT ₃ (pmol/L)		FT ₄ (pmol/L)		TT ₃ (μg/L)		TT ₄ (μg/L)		TSH(UIU/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.01 ± 5.03	7.67 ± 0.83	3.36 ± 1.02	226.3 ± 41.2	4.33 ± 1.22	4.62 ± 2.12	134.3 ± 27.5	2.09 ± 1.02	30.22 ± 9.02	19.07 ± 4.89
实验组	12.13 ± 5.22	6.26 ± 1.03	3.41 ± 1.04	223.9 ± 38.3	4.43 ± 1.02	4.64 ± 2.03	102.3 ± 21.9	1.70 ± 0.77	30.01 ± 8.22	16.33 ± 3.23
t 值	0.159	10.224	0.329	0.566	0.603	0.065	8.731	2.927	0.165	4.484
P 值	0.874	0.000	0.742	0.572	0.547	0.948	0.000	0.004	0.869	0.000

效率为 93.47%(70/92),对照组患者总有效率为 76.1%(86/90),两组频数合并进行 Ridit 分析,临床疗效的等级有差异($U=10.784, P=0.00$);经 χ^2 检验,两组总有效率差异有统计学意义($\chi^2=10.78, P=0.000$),实验组患者的总体治疗效果优于对照组。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后骨代谢指标变化情况

两组患者的骨代谢指标治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),经治疗后,两组患者的 BGP 及 CT 水平均降低,且实验组患者降低幅度 < 对照组患者($P<0.05$);经治疗后两组患者的 PTH 水平均升高,且实验组患者的升高幅度 < 对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后 CXCL10、CCL22 水平

两组患者治疗前 CXCL10、CCL22 水平相当($P>0.05$);经治疗后,两组患者的 CXCL10、CCL22 水平均降低,且实验组患者的下降幅度低于对照组患者($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者临床治疗效果比较 [$n=92$, 例(%)]

组别	治愈	好转	无效	总有效率
对照组	53(57.6)	17(18.5)	22(23.9)	76.1
实验组	74(80.4)	12(13.0)	6(6.5)	93.47
U/χ^2 值	-	-	-	10.784
P 值	0.000	-	-	0.000

表 3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 ($n=92, \bar{x} \pm s$)

组别	BGP(ng/L)		CT(ng/ml)		PTH(ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	14.23 ± 5.34	8.92 ± 3.12	54.02 ± 6.03	62.01 ± 15.2	83.35 ± 11.57	77.53 ± 8.71
实验组	14.52 ± 4.33	6.53 ± 2.01	53.83 ± 14.2	67.22 ± 13.2	83.11 ± 11.29	72.31 ± 8.44
t 值	0.405	6.177	0.118	2.482	0.142	4.128
P 值	0.686	0.000	0.906	0.014	0.887	0.000

表 4 两组患者治疗前后 CXCL10 和 CCL22 水平比较 ($n=92, \text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	CXCL10		CCL22	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	62.3 ± 15.9	46.2 ± 6.3	159.2 ± 21.3	151.3 ± 21.5
实验组	62.5 ± 16.0	23.5 ± 6.1	160.0 ± 22.9	142.2 ± 18.4
t 值	0.085	24.829	0.245	3.084
P 值	0.932	0.000	0.806	0.002

3 讨论

甲状腺功能亢进是临床较为常见的内分泌疾病,患者多甲状腺或甲状腺激素水平异常增加,进而

导致患者全身系统兴奋性增加^[7]。目前该疾病多采用药物治疗的方法,常用的药物包括甲状腺药物及碘 131,前者主要通过抑制甲状腺过氧化物酶的活性实现治疗目的,具有可逆、不会造成永久性甲状腺功能减低的优势^[8]。但是甲状腺药物也存在着肝损伤、关节疼痛等多种副作用,用药时间长,患者依从性低^[9]。碘 131 通过进入人体后能够抑制甲状腺激素合成,从而起到治疗甲亢的作用,但却有发生永久性甲减的风险,甚至会诱发患者出现甲状腺危象^[10]。在此研究中笔者通过将小剂量碘 131 联合甲硫咪唑应用于甲亢患者,期望能在有效控制甲亢的同时,减少永久性甲减、甲状腺危象等风险。

本结果显示,应用碘 131 联合甲巯咪唑治疗的实验组患者,其 TT_3 、 TT_4 、 FT_3 及 FT_4 的水平在治疗后高于单用甲巯咪唑治疗的对照组。这说明,联合应用碘 131 能够更加有效的控制甲亢。其原因可能是,碘 131 能被甲状腺滤泡摄取吸收,从而浓集在功能性甲状腺组织中,能够特异性的破坏甲状腺组织,减少甲状腺素形成,从而提高临床治疗效果^[1]。连续治疗 2 个月后,实验组患者总有效率为 93.47%,对照组患者总有效率为 76.1%,说明联合应用碘 131 与甲巯咪唑具有较好的治疗效果。

此外,笔者还评估治疗方案对患者骨代谢能力的影响。甲亢患者因甲状腺激素水平异常,往往存在明显的骨代谢紊乱,一般表现为患者血浆 CT、BGP 水平上升而 PTH 水平下降。这是因为甲状腺激素水平过高,骨吸收大于骨形成,患者血钙升高,通过负反馈调节抑制甲状旁腺生成,PTH 水平下降^[2]。研究结果显示,两组患者经治疗后 CT、BGP 水平明显升高,PTH 水平降低,且实验组患者变化幅度明显 < 对照组 ($P < 0.05$),表明联合应用碘 131 与甲巯咪唑能够较快的纠正骨代谢紊乱,可在一定程度上反应全身系统循环得到一定改善。

CXCL10 是 ELR-CXC 亚家族的趋化因子,能够趋化 Th1 辅助细胞局部聚集,发挥免疫效应,CXCL10 可由甲状腺细胞分泌^[13-14]。CCL22 是 Th2 细胞的刺激和招募因子,能够诱发 Th2 细胞表达,从而达到 Th1/Th2 细胞平衡,以实现免疫应答^[5]。研究结果显示,经治疗后两组患者的 CXCL10 与 CCL22 均降低,且实验组降低幅度更大 ($P < 0.05$)。揭示小剂量碘 131 还可通过调节 Th1/Th2 细胞的平衡来发挥治疗作用。

综上所述,小剂量碘 131 与甲巯咪唑联合使用,对甲亢患者甲状腺功能和骨代谢异常的状况能较快纠正,同时通过调节 Th1/Th2 细胞失衡提高疗效,值得推广应用。

参 考 文 献:

[1] 张金海,袁正强,许卫东. 碘 131 治疗甲状腺功能亢进症疗效的影

响因素[J]. 中国地方病防治杂志, 2013, 28(5): 394-395.

- [2] PEACEY S R, KUMAR S, WRIGHT D, et al. The follow-up of radioiodine-treated hyperthyroid patients: Should thyroid function be monitored more frequently[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2012, 35(1): 82-86.
- [3] VAREDI M, SHIRI H, MOATTARI A, et al. Hyperthyroid state or in vitro thyroxine treatment modulates TH1/TH2 responses during exposure to HSV-1 antigens[J]. *Journal of Immunotoxicology*, 2014, 11(2): 160-165.
- [4] 赵明. 甲状腺功能亢进治疗的艰难选择[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(7): 673-675.
- [5] 张颖,李凯军,何剑峰. 碘 131 与甲巯咪唑对甲状腺眼病发展的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2012, 29(3): 414-417.
- [6] CUI S, JIAO L, TAN J, et al. Estimating radiation absorbed dose of individuals nearby ¹³¹I-treated hyperthyroid patients [J]. *Health Physics*, 2014, 106(3): 365-369.
- [7] 徐菱蔓. 比索洛尔联合甲巯咪唑在甲状腺功能亢进心动过速患者的应用及对糖脂代谢的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(19): 1628-1630.
- [8] 随华,耿秀琴,周艳红. 长期小剂量甲巯咪唑与碘 131 治疗对复发甲状腺功能亢进患者骨密度、心脏功能以及生化指标的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3): 282-284.
- [9] 赵雅彬,张辉,张全武,等. 碘 131 联合甲巯咪唑对甲状腺功能亢进症患者 TT_4 、 TT_3 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 和 CT、PHT、BGP 的研究及临床意义[J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31(4): 474-475.
- [10] 随华,耿秀琴,周艳红,等. 药物、碘 131 和手术治疗对甲状腺功能亢进患者骨密度以及骨代谢指标的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(4): 460-462.
- [11] 徐文媛,韩晶,薛晓凤. 甲状腺功能亢进症使用 ¹³¹I 治疗对骨代谢的影响[J]. *中国地方病防治杂志*, 2014, 29(3): 220.
- [12] LACOUR J L, JENSEN L T, VEJHANSEN A, et al. Radioiodine therapy increases the risk of cerebrovascular events in hyperthyroid and euthyroid patients [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2015, 172(6): 771-778.
- [13] GÜVEN A, ALTINKAYNAK M, DOLU N, et al. Advanced analysis of auditory evoked potentials in hyperthyroid patients: The effect of filtering[J]. *Journal of Medical Systems*, 2015, 39(2): 1-9.
- [14] 谭淑君,李春北,李铭. ¹³¹I 治疗前后 Graves 病患者 CXCL10、CCL22 水平表达变化的研究[J]. *海南医学*, 2014(14): 2102-2104.
- [15] 蒋艳苹,张惠莉. 不同类型自身免疫性甲状腺疾病 Th1/Th2 平衡偏移的初步探讨[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(6): 111-114.