

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.01.025

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20201229.1700.019.html>(2020-12-31)

¹³¹I 治疗自主功能性甲状腺结节临床分析

刘雪辉,李洪均,于泓煦,刘 娜

(天津市第三中心医院/天津市肝胆疾病研究所/天津市人工细胞重点实验室/国家卫生健康委员会人工细胞工程技术研究中心 300170)

[摘要] 目的 分析放射性¹³¹I治疗自主功能性甲状腺结节(AFTN)的临床效果。方法 回顾性分析2013年4月至2019年1月在该科室接受¹³¹I治疗的22例AFTN患者资料,其中女18例、男4例,年龄(63.77±12.53)岁,所有患者均随访1年以上,对其疗效进行分析,并对其中2例特殊病例进行报道。结果22例AFTN患者经¹³¹I治疗6个月后治愈(包括甲状腺功能正常及甲状腺功能减退)21例(21/22,95.5%),其中4例(4/22,18.2%)发生甲状腺功能减退;2例特殊病例:1例为AFTN合并Graves甲状腺功能亢进(Marine-Lenhart综合征),1例¹³¹I治疗后诱发Graves甲状腺功能亢进。结论 ¹³¹I治疗AFTN患者安全、有效、无创;需要鉴别Marine-Lenhart综合征及预防治疗后诱发的Graves甲状腺功能亢进。

[关键词] 自主功能性甲状腺结节;¹³¹I;放射性同位素;甲状腺功能亢进**[中图法分类号]** R581**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)01-0109-04

Clinical analysis of ¹³¹I treatment for autonomously functioning thyroid nodules

LIU Xuehui, LI Hongjun, YU Hongxu, LIU Na

(the Third Central Hospital of Tianjin/Tianjin Institute of Hepatobiliary Disease/Tianjin Key Laboratory of Artificial Cell/Artificial Cell Engineering Technology Research Center of National Health Commission, Tianjin 300170, China)

[Abstract] Objective To analysis the clinical effect of ¹³¹I treatment for autonomously functioning thyroid nodule (AFTN). Methods A total of 22 AFTN patients from April 2013 to January 2019 were retrospectively analyzed, 18 females and 4 males with the mean age (63.77±12.53) years old. All patients were followed up for more than 1 year. The efficacy was analyzed, and 2 special cases were reported. Results After ¹³¹I therapy for 6 months, 21 patients (21/22, 95.5%) were cured (including euthyroid and hypothyroidism), hypothyroidism were occurred in 4 patients (4/22, 18.2%). There were 2 special cases: 1 is coexistence of Grave disease and AFTN (Marine-Lenhart syndrome), the other is Graves hyperthyroidism induced by the treatment. Conclusion It is a safety and effective method in the treatment of AFTN with ¹³¹I. Marine-Lenhart syndrome should be identified and possible Graves hyperthyroidism induced by the treatment should be realized.

[Key words] autonomously functioning thyroid nodule;¹³¹I; radioisotopes;Graves diseases

自主功能性甲状腺结节(autonomously functioning thyroid nodules,AFTN)是一种能引起甲状腺毒症的少见疾病,女性发病率高于男性,结节可单发也可多发,其中99%的结节为良性,多发生在两个侧叶,峡部少见。手术切除、¹³¹I治疗及射频消融均可作为该病的临床治疗方法^[1]。本文对于本院进行¹³¹I治疗的22例伴有甲状腺毒症的AFTN患者进行回顾性分析,并对1例Marine-Lenhart综合征及1例¹³¹I治疗后诱发Graves甲状腺功能亢进患者进行报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2013年4月至2019年1月于本科室

接受¹³¹I治疗的AFTN患者,其中女18例、男4例,年龄(63.77±12.53)岁,所有患者治疗前均行甲状腺功能及甲状腺相关抗体、肝功能、肾功能、血常规、甲状腺彩超、甲状腺摄¹³¹I率及甲状腺核素扫描等检查,均随访1年以上。排除标准:未按要求随访及病历资料不完整者。

1.2 临床表现

治疗前有19例患者具有典型症状:畏热、多汗、多食、易饥、烦躁、易怒等高代谢症候群,3例患者表现为食欲减退、消瘦、乏力等“淡漠型”甲状腺功能亢进,病程1个月至2.5年。2例患者外院诊断为Graves甲状腺功能亢进接受抗甲状腺药物治疗,停药后复

发,其余患者均为初发,未接受抗甲状腺药物治疗。

1.3 甲状腺彩超

患者治疗前均行甲状腺彩超检查,甲状腺结节表现为实性8例、囊实性14例,结节横径(2.95 ± 0.96)cm,纵径(2.26 ± 0.73)cm,前后径(1.71 ± 0.44)cm,所有结节纵横比均小于1,边界清晰,无恶性征象;1例患者结节外甲状腺组织血流信号丰富,其余患者结节外甲状腺组织血流信号正常。

1.4 甲状腺摄¹³¹I率及有效半衰期测定

采用中佳公司NM-6300XT多功能测定仪,测定甲状腺摄¹³¹I率及有效半衰期。所有患者均严格禁碘,停服含碘药品、食物2周;清晨空腹口服碘化钠溶液74KBq(2μCi),服药后2、24、48、72 h分别测定患者颈部放射性计数,计算摄¹³¹I率及有效半衰期。

1.5 甲状腺核素扫描

采用德国西门子Symbia T2型SPECT/CT仪。静脉注射高锝[^{99m}TcO₄⁻]酸钠(北京森科股份有限公司提供)185MBq(5mCi)后20~30 min行甲状腺核素扫描,采用低能高分辨准直器,能窗140 keV,窗宽15%。甲状腺核素扫描显示自主功能结节均为单发结节,1例Marine-lenhart综合征患者甲状腺组织未完全受抑制,其余患者结节外甲状腺组织均完全受抑制。其中14例患者甲状腺结节位于右叶,7例位于左叶,1例位于峡部。

1.6 治疗方法

按照《核医学与分子影像临床操作规范》¹³¹I治疗自主功能性甲状腺结节标准剂量法规定,给予¹³¹I(北京森科股份有限公司提供)555~740 MBq(15~20 mCi)空腹一次口服,其中Marine-Lenhart综合征患者给药剂量为555 MBq(15 mCi)。

1.7 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ¹³¹I治疗后6个月进行疗效评价

治疗前后游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$),甲状腺球蛋白抗体(TGAb)及甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。1例峡部AFTN患者治疗前、后甲状腺核素扫描见图1。

治愈(包括甲状腺功能正常及甲状腺功能减退)21例,治愈率为95.5%,4例发生甲状腺功能减退经左甲状腺素钠替代治疗后甲状腺功能恢复正常(1例为Marine-Lenhart综合征患者,其他3例为80岁以上高龄患者),甲状腺功能减退发生率为18.2%;1例治愈后诱发Graves甲状腺功能亢进;治疗后8例“热结节”转变为“温结节”,14例转变为“冷结节”。

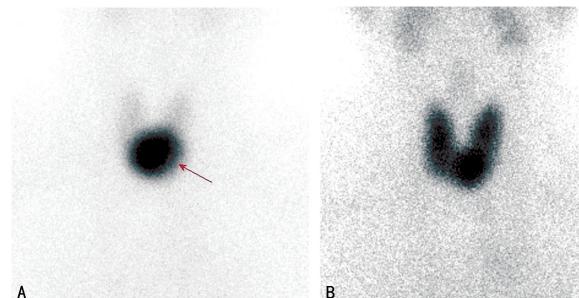
2.2 Marine-Lenhart综合征患者临床资料

患者女,65岁,因“心悸、消瘦、乏力、怕热、多汗2个月”就诊。专科检查:双眼无外突,甲状腺未扪及肿大及结节,心率90次/分、律齐,手颤(+).游离甲状腺功能检查见表2,甲状腺右叶中下部可见1.4 cm×0.8 cm囊实性结、边界清,TI-RADS 2类;双叶甲状腺血运丰富。甲状腺彩超检查见图2,甲状腺核素扫描见图3。24 h摄碘率39.7%,有效半衰期7.6 d。

表1 ¹³¹I治疗前及治疗后6个月

相关指标变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TGAb (IU/mL)	TPOAb (IU/mL)
治疗前	22	11.21±2.48	29.42±4.66	24.35±9.47	18.20±12.72
治疗后	22	4.55±1.50	16.86±4.76	27.07±15.69	16.43±12.39
t		12.28	9.15	0.85	0.62
P		0.00	0.00	0.40	0.54



A:¹³¹I治疗前甲状腺峡部“热结节”,周围甲状腺组织受抑制显影浅淡;B:¹³¹I治疗后6个月原峡部“热结节”缩小并演变为“温结节”,周围受抑制甲状腺组织恢复摄取功能。

图1 1例峡部AFTN患者¹³¹I治疗前、后甲状腺核素扫描

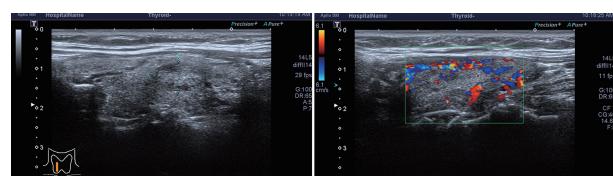


图2 Marine-Lenhart综合征患者¹³¹I治疗前甲状腺彩超图像

临床考虑甲状腺右叶中下部自主功能结节合并Graves甲状腺功能亢进,符合“Marine-Lenhart综合征”诊断标准。给予放射性¹³¹I 555 MBq(15 mCi)治疗,治疗后6个月复查游离甲状腺功能(见表2)提示甲状腺功能减退,给予75 μg左甲状腺素钠替代治疗后复查甲状腺功能恢复正常。

2.3 ¹³¹I治疗AFTN后诱发Graves甲状腺功能亢进患者临床资料

患者女,58岁,因“体检发现甲状腺右叶结节7月余,消瘦4月余,心悸、憋气1周”就诊。专科检查:双眼无外突,甲状腺右叶下极可扪及大小约2.5 cm×2 cm结节,心率106次/分、律齐,手颤(+).游离甲状腺功能检查见表3,甲状腺彩超检查见图4,治疗前(图4A)甲状腺右叶中下部结节、大小约2.5 cm×2.2 cm×1.5 cm, TI-RADS 3类,结节周围可见丰富血

供,其余腺体血流正常;治疗后 6 个月(图 4B)甲状腺右叶中下部结节、大小约 $1.3 \text{ cm} \times 0.9 \text{ cm} \times 0.6 \text{ cm}$ 、TI-RADS 3 类、结节周围可见点状血供,其余腺体血流丰富。甲状腺核素扫描见图 5,24 h 摄 ^{131}I 率 64%、有效半衰期为 6.5 d。

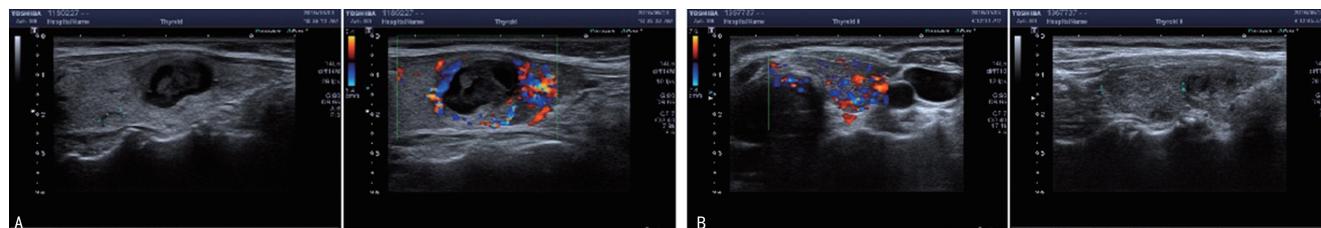
表 2 放射性 ^{131}I 治疗前及治疗后游离甲状腺功能及抗体变化($\bar{x} \pm s$)

时间	FT3 (pmol/L)	FT4 (pmol/L)	TSH (mIU/L)	TGAb (IU/mL)	TPOAb (IU/mL)	TRAb (U/L)
治疗前	7.60	27.96	0.01	1.95	<0.16	2.46
治疗后 3 个月	4.76	15.46	5.11	49.56	0.46	5.48
治疗后 6 个月	1.85	3.36	>100	—	—	—
治疗后 12 个月	4.78	21.06	3.52	20.16	0.38	3.25

表 3 放射性 ^{131}I 治疗前及治疗后游离甲状腺功能及抗体水平

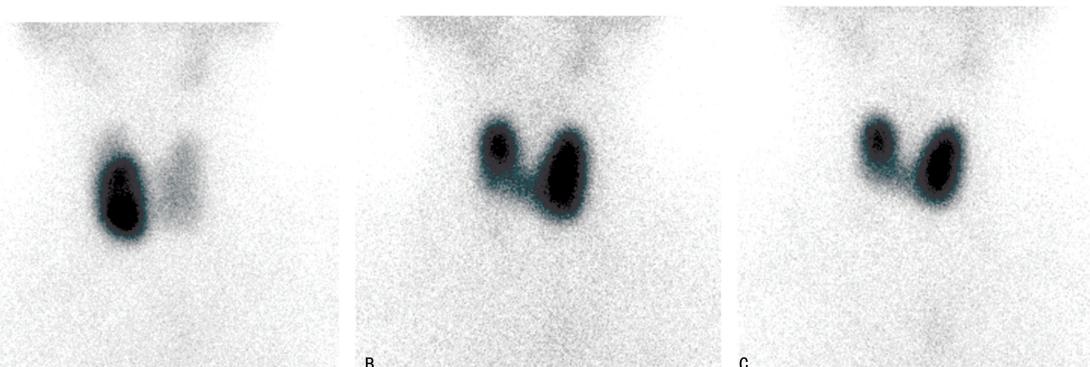
时间	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	TGAb(IU/mL)	TPOAb(IU/mL)	TRAb(U/L)
治疗前	13.3	36.8	0.01	28.8	8.2	0.26
治疗后 3 个月	17.4	60.4	<0.005	—	—	—
治疗后 4.5 个月	6.4	16.9	<0.005	—	—	—
治疗后 6 个月	10.6	29.4	<0.005	34.8	9.3	>40

“—”为未查。



A:治疗前;B:治疗后。

图 4 ^{131}I 治疗前、后甲状腺彩超图像



A:治疗前甲状腺右叶中下部“热结节”,周围甲状腺组织受抑制显影浅淡;B:治疗后 3 个月原右叶中下部“热结节”演变为“冷结节”,周围受抑制甲状腺组织恢复摄取功能;C:治疗后 6 个月时无显著变化。

图 5 ^{131}I 治疗前、后甲状腺核素扫描

临床诊断为甲状腺右叶中下部自主功能结节,给予 ^{131}I 555 MBq(15 mCi)治疗。 ^{131}I 治疗后 4.5 个月患者心悸、乏力等症状缓解,检验提示游离甲状腺功能已恢复正常但 TSH 仍受抑制(见表 3); ^{131}I 治疗后 6 个月患者再发心悸、乏力、怕热、多汗等症状,检验提示游离甲状腺功能再次增高,且 TRAb 水平增高(见

表 3),复查甲状腺彩超见图 4B,复查甲状腺核素扫描见图 5C。考虑 ^{131}I 治疗 AFTN 后诱发 Graves 甲状腺功能亢进,给予 ^{131}I 111 MBq(3 mCi)治疗, ^{131}I 治疗后 3 个月复查游离甲状腺功能:FT3 1.8 pmol/L,FT4 4.2 pmol/L,TSH 103.10 mIU/L,提示甲状腺功能减退,给予左甲状腺素钠(75 μg)替代治疗后甲状腺

功能恢复正常。

3 讨 论

Plummer 于 1913 年首次提出“单独的毒性甲状腺腺瘤引起的甲状腺功能亢进”概念,后此类疾病被定义为 AFTN,99% 的 AFTN 为良性腺瘤,单发腺瘤又称“Plummer”病,恶性罕见^[2-3]。研究认为促甲状腺素受体 (TSHR) 细胞及刺激性 G-蛋白 (Gsα) 的基因变异是造成甲状腺结节功能自主的主要发病机制^[4]。AFTN 分泌过量的甲状腺激素,抑制垂体 TSH 的分泌,TSH 水平降低使结节外正常甲状腺组织摄碘功能下降。¹³¹I 治疗和手术均可作为此类疾病的首选方法,对于结节较大、需快速解决压迫和梗阻症状的患者应首选手术治疗,而¹³¹I 治疗具有无创、疗效确切、费用低等优点^[5-6]。YANO 等^[7]认为¹³¹I 治疗是无压迫伴随症状的 AFTN 患者最可靠的首选治疗方案。本组患者治愈率高达 95.5%,疗效理想;甲状腺功能减退发生率为 18.2%,高于文献报道,可能与病例特殊及患者高龄有关(1 例为 Marine-Lenhart 综合征,3 例为 80 岁以上高龄患者)。而¹³¹I 治疗后所有患者“热结节”均演变为“冷结节”或“温结节”。

Graves 病与功能自主性结节同时存在于同一患者被称 Marine-Lenhart 综合征^[8]。2010 年牛娜等^[9]在国内首次报道了 1 例典型的 Marine-Lenhart 综合征,曾芳芳等^[10]报道了 2 例非典型 Marine-Lenhart 综合征。本文中患者在治疗前甲状腺功能、TRAb、甲状腺彩超、甲状腺核素扫描等相关检查提示 Graves 甲状腺功能亢进与单发自主功能性甲状腺结节共存,故属于“非典型 Marine-Lenhart 综合征”。AVCI 等^[11]应用 16 mCi ¹³¹I 成功治疗 1 例 Graves 病合并单发功能自主性结节患者,认为¹³¹I 可作为该病的首选治疗方案。笔者应用 15 mCi ¹³¹I 对患者进行治疗,尽管治疗后 6 个月患者发生甲状腺功能减退,但经左甲状腺素钠替代治疗后患者甲状腺功能恢复正常,达到了治愈的标准。

文献^[12-13]报道在¹³¹I 治疗自主功能性甲状腺结节 2~14 个月,少部分患者体内会检测到 TRAb,增高的 TRAb 可诱发自身免疫性甲状腺功能亢进,其发病率大约为 0.05%~5%。本文中患者¹³¹I 治疗前甲状腺彩超显示甲状腺右叶中下部囊实质性结节、腺体血供正常,甲状腺核素扫描示甲状腺右叶中下部“热结节”、TRAb 阴性,可确诊为甲状腺自主功能性结节。¹³¹I 治疗后 3 个月游离甲状腺功能已恢复正常,随后游离甲状腺功能再次升高,复查 TRAb 转为阳性,甲状腺彩超提示甲状腺右叶中下部结节缩小、而腺体血运丰富,甲状腺核素扫描提示原甲状腺右叶中下部“热结节”经¹³¹I 治疗转变为“冷结节”、而甲状腺其余部位摄取能力增强,上述改变表明¹³¹I 治疗高功能腺瘤后诱发了自身免疫反应产生大量 TRAb 并引发 Graves 甲

状腺功能亢进,再次给予小剂量¹³¹I 治疗后,甲状腺功能亢进病情很快得到控制。尽管小剂量¹³¹I 治疗后发生了甲状腺功能减退,但经过左甲状腺素钠替代治疗后患者甲状腺功能恢复正常,达到了临床治愈的标准。

总之,放射性¹³¹I 治疗 AFTN 安全、有效、无创,且花费较低,对于无明显压迫症状的患者可作为首选的治疗方案。对 Graves 病与功能自主性甲状腺结节共存的 Marine-Lenhart 综合征要有充分的临床认识,避免误诊误治;¹³¹I 治疗 AFTN 后诱发 Graves 甲状腺功能亢进尽管罕见,但治疗前要跟患者及家属进行充分的沟通,避免不必要的纠纷,再次行小剂量¹³¹I 治疗由其诱发的 Graves 甲状腺功能亢进仍是可行的治疗方案,¹³¹I 治疗发生甲状腺功能减退应及时进行替代治疗。

参考文献

- CERVELLI R, MAZZEO S, BONI G, et al. Comparison between radioiodine therapy and single-session radiofrequency ablation of autonomously functioning thyroid nodules: a retrospective study[J]. Clin Endocrinol (oxf), 2019, 90(4):608-616.
- SALIH A M, KAKAMAD F H, NIHAD H. Hyperfunction papillary thyroid carcinoma: a case report with literature review[J]. Int J Surg Case Rep, 2016, 26:202-204.
- HAUGEN B R, ALEXANDER E K, BIBLE K C, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer [J]. Thyroid, 2016, 26(1):1-133.
- FLOOR S L, TRÉSALLET C, HÉBRANT A, et al. microRNA expression in autonomous thyroid adenomas: correlation with mRNA regulation[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 411:1-10.
- VERBURG F A, AKTOLUN C, CHITI A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(6):1001-1005.
- ROSA C, MONIKA L, AGATA S, et al. Subclinical hyperthyroidism in the(下转第 117 页)

- 的原因及预防策略[J]. 中国护理管理, 2017, 17(9):1274-1277.
- [4] 殷绮. ICU 医护人员仪器报警疲劳的研究进展[J]. 护理研究, 2018, 32(21):3325-3328.
- [5] 王婧, 王建宁, 周松, 等. ICU 护士医疗设备报警疲劳程度及其影响因素的研究[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(2):211-215.
- [6] BARACH P. Why alarm fatigue is a pivotal issue that affects the acoustical design of health-care facilities[J]. J Acous Soci Am, 2013, 134(5):40-41.
- [7] PALACIOS J A, PELTER M, BAI Y, et al. Reducing clinical alarm fatigue through heart rate alarm adjustment[J]. Crit Care Med, 2015, 43(12 Suppl):28.
- [8] CVACH M. Monitor alarm fatigue: an integrative review[J]. Biomed Instrum Technol, 2012, 46(4):268-277.
- [9] MUROI C, MEIER S, DELUCA V, et al. Automated false alarm reduction in a real-life intensive care setting using motion detection[Z]. 2019.
- [10] TORABIZADEH C, YOUSEFINYA A, ZAND F, et al. A nurses' alarm fatigue questionnaire: development and psychometric properties[J]. J Clin Monit Comput, 2017, 31(6):1305-1312.
- [11] 苏丽静, 颜艺鹭, 黄文娟, 等. 中文版 ICU 环境压力源量表的修订和信效度评价[J]. 中华护理杂志, 2018, 53(4):508-512.
- [12] 郭丽娜, 刘堃, 郭启云, 等. 中文版老年人自我护理能力量表的信效度研究[J]. 中华护理杂志, 2015, 50(8):1009-1013.
- [13] 郭秀花. 实用医学调查分析技术[M]. 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2014.
- [14] 史静琤, 莫显昆, 孙振球. 量表编制中内容效度指数的应用[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(2):152-155.
- [15] 李晓松. 医学统计学[M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2008:239-273.
- [16] 刘堃. SPSS 统计分析在医学科研中的应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012:175-183.
- [17] 吴明隆. 结构方程模型: AMOS 的操作与应用[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2009:238-267.
- [18] 杨梓涵, 谢菲. 护理学生完成能力量表的汉化及信效度检验[J]. 护理研究, 2019, 33(2):233-236.
- [19] 黄柳, 蔡春凤, 余立平, 等. 中文版良心压力问卷在护理人员中应用的信效度检验[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(1):12-16.
- [20] 张亚云, 关丽娜, 万学英, 等. 麻醉护士岗位胜任力评价问卷的编制及信效度检验[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(31):2458-2463.
- [21] 吴明隆. 问卷统计分析实务[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2010.

(收稿日期: 2020-03-25 修回日期: 2020-09-15)

(上接第 112 页)

- course of autonomous nodules-clinical evaluation[J]. Endokrynologia Polska, 2019, 70(2):157-164.
- [7] YANO Y, SUGINO K, AKAISHI J, et al. Treatment of autonomously functioning thyroid nodules at a single institution: radioiodine therapy, surgery, and ethanol injection therapy[J]. Ann Nucl Med, 2011, 25(10):749-754.
- [8] CHARKES N D. Graves' disease with functioning nodules(Marine-Lenhardt syndrome)[J]. J Nucl Med, 1972, 13(12):885-892.
- [9] 牛娜, 林岩松, 陈永辉, 等. Marine-Lenhardt 综合征一例[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(6):521-522.
- [10] 曾芳芳, 刘红, 周丽诺, 等. 非典型 Marine-Lenhardt 综合征 2 例报道并文献复习[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(1):65-67.

- [11] AVCI E, NARCI H. Coexistence of Graves' disease and toxic adenoma: a rare presentation of Marine-Lenhardt syndrome[J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2015, 27(1):248-250.
- [12] DUNKELMANN S, WOLF R, KOCH A, et al. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31(10):1428-1434.
- [13] CUSTRO N, GANCI A, SCAFIDI V. Relapses of hyperthyroidism in patients treated with radioiodine for nodular toxic goiter: relation to thyroid autoimmunity[J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(2):106-110.

(收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-08-06)