

¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南 (2013 版)

中华医学会核医学分会

编写委员会

- 蒋宁一 510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院核医学科
林岩松 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科
关海霞 110001 沈阳,中国医科大学第一医院内分泌科
谭建 300052 天津医科大学总医院核医学科
李林 610041 成都,四川大学华西医院核医学科
高再荣 430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科
陆汉魁 200233 上海交通大学附属第六人民医院核医学科
吴艺捷 200080 上海交通大学附属第一人民医院内分泌科
管樑 200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科
袁卫红 650101 昆明医科大学第二附属医院核医学科
金刚 150081 哈尔滨医科大学附属第二医院核医学科
包建东 214063 无锡,江苏省原子医学研究所江原医院、卫生部核医学重点实验室
黄钢 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科

主要缩写注释

| 缩写 | 英文全称 | 中文全称 |
|------------------|--------------------------------------|------------------------|
| ATA | American Thyroid Association | 美国甲状腺学会 |
| ATD | antithyroid drug | 抗甲状腺药物 |
| AUC | area under curve | 曲线下面积 |
| CAS | clinical activity score | 临床活动性评分 |
| EUGOGO | European Group on Graves Orbitopathy | 欧洲格雷夫斯眼病研究组 |
| GD | Graves disease | 格雷夫斯病 |
| GO | Graves ophthalmopathy | 格雷夫斯眼病 |
| FT ₃ | free triiodothyronine | 游离三碘甲状腺原氨酸 |
| FT ₄ | free thyroxine | 游离甲状腺素 |
| L-T ₄ | levo-thyroxine | 左旋甲状腺素 |
| NIS | sodium/iodide symporter | 钠/碘转运体 |
| RAIU | radioactive iodine uptake | 甲状腺摄 ¹³¹ I率 |
| T ₃ | triiodothyronine | 三碘甲状腺原氨酸 |
| T ₄ | thyroxine | 甲状腺素 |
| TAO | thyroid associated ophthalmopathy | 甲状腺相关性眼病 |
| TBG | thyroxine binding globulin | 甲状腺素结合球蛋白 |
| TgAb | thyroglobulin antibody | 甲状腺球蛋白抗体 |
| TPOAb | thyroid peroxidase antibody | 甲状腺过氧化物酶抗体 |
| TRAb | thyrotrophin receptor antibody | 促甲状腺激素受体抗体 |
| TSAb | thyroid stimulating antibody | 甲状腺刺激性抗体 |
| TSH | thyroid stimulating hormone | 促甲状腺激素 |
| TT ₃ | total triiodothyronine | 总三碘甲状腺原氨酸 |
| TT ₄ | total thyroxine | 总甲状腺素 |

¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的方案推荐分级

| 强度分级 | 推荐强度涵义 |
|------|--|
| A | 强力推荐。循证证据肯定,能够改善健康的结局,利大于弊 |
| B | 推荐。循证证据良好,能够改善健康的结局,利大于弊 |
| C | 推荐。基于专家意见 |
| D | 反对推荐。基于专家意见 |
| E | 反对推荐。循证证据良好,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利 |
| F | 强力反对推荐。循证医学肯定,不能改善健康结局或对于健康结局弊大于利 |
| I | 不推荐或者不作为常规推荐。推荐或反对推荐的循证证据不足、缺乏或结果矛盾,利弊无法评判 |

注:推荐与反对不是针对推荐条目本身,而是针对所涉及的相关话题表示支持或反对

前 言

格雷夫斯甲状腺功能亢进症(简称甲亢)为临床常见病和多发病,发病率在我国呈上升趋势,而其诊治规范与否直接关系到临床疗效。目前临床治疗格雷夫斯甲亢的方法主要有 3 种:内科药物治疗、核医学¹³¹I 治疗和外科手术治疗,其中¹³¹I 治疗因具有快速简便、质优价廉、不良反应少、治疗效果好等优点,已被美国等国家广为接受,成为大多数成年格雷夫斯甲亢患者的首选或重点选择的治疗手段。为使国内¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢更为规范,中华医学会核医学分会早在 5 年前就考虑组织专家制订¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢专家共识及指南,2010 年完成了“¹³¹I 治疗 Graves 甲亢专家共识”,2012 年 10 月在《中华内分泌代谢杂志》上,核医学专家首次与内分泌及外科专家共同编写并发表了“甲状腺结节和分化型甲状腺癌诊治指南”,实现了核医学跨出学科与临床内外科等多学科合作制订指南的目标。本期发表的“¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南”(简称指南),正是在去年核医学与内分泌及外科等多个学会交流合作的基础上,针对¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的重要性、特殊性 & 独特优势,经各层面专家反复论证交流,立足中国国情及我国甲亢诊治的实际状况,参考近年来国际权威指南和主要参考文献,依据全球多中心临床研究结果及大量循证医学数据,科学修订,数易其稿,最终成文。

本指南主要涉及以下 10 个方面:(1)格雷夫斯甲亢的定义和流行病学;(2)格雷夫斯甲亢的诊断和治疗;(3)格雷夫斯甲亢的临床评估;(4)格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的原理、适应证和禁忌证;(5)格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗前的准备;(6)格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的实施;(7)格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗后的随访;(8)特殊情况处理;(9)儿童及青少年格雷夫斯甲亢的¹³¹I 治疗;(10)格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的辐射安全问题。指南编撰采取问题条款和推荐条款并进的模式,全文共计 42 项问题条款,52 项推荐条款。各推荐条款科学而客观地注明了推荐强度分级。本指南证据明确,层次分明,逻辑性强,具有良好的可操作性与临床适用性,对我国格雷夫斯甲亢的¹³¹I 治疗具有很好的指导意义,是规范和指导全国各层面医师合理应用¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的重要工具。

本指南虽历经数年,数易其稿,在众多核医学及内分泌专家的反复论证下完成,但仍存在许多不足之处,希望在刊出后能得到各方有益的反馈意见,以便在日后新版中予以修订、补充和完善。中国版“¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢指南”与广大读者见面了,但“路漫漫其修远兮,吾将上下而求索”,如能立足国情、循证学习、规范行为、夯实基础、科学借鉴、及时总结,相信在不久的将来定会有更为完善、更有利于临床实践的新版指南面见广大读者。

一、格雷夫斯甲亢的定义和流行病学

问题 1: 甲亢的定义

甲状腺毒症(thyrotoxicosis)是指血液循环中甲状腺激素过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征。其中由于甲状腺腺体功能亢进,合成和分泌甲状腺激素增加所导致的甲状腺毒症称为甲亢。炎

性反应、化学或机械损伤致甲状腺滤泡细胞受损,造成甲状腺内贮存的激素大量释放入血,或摄入外源性的甲状腺激素过多,也可出现甲状腺毒症,但此时甲状腺本身功能并不亢进^[1,2]。

问题 2: 格雷夫斯甲亢的定义

格雷夫斯病(GD)是一种自身免疫性疾病,是患者体内的抗促甲状腺激素(TSH)受体抗体(TRAb)刺激甲状腺细胞上的 TSH 受体,引起甲状腺激素生成和释放增多所致^[2]。GD 是甲亢的最常见原因^[3],由 GD 导致的甲亢称为格雷夫斯甲亢(Graves hyperthyroidism)。

问题 3: 我国格雷夫斯甲亢的患病率和发病率

天津地区的大样本(31 530 例)流行病学调查显示:6 岁以上社区人群格雷夫斯甲亢的患病率为 0.282% (男:0.166%,女:0.397%),但此研究仅通过对可疑对象进行血液检测和颈部超声发现 GD 患者,因此可能低估了 GD 的患病率^[4]。另一项前瞻性研究^[5]对轻度碘缺乏地区(1 103 例)、碘充足地区(1 584 例)和碘过量地区(1 074 例)的 14 周岁及以上社区人群进行了筛查和随访,结果显示 3 个地区格雷夫斯甲亢的患病率分别为 1.4%、1.3% 和 1.1%,5 年累积发病率分别为 0.8%、0.6% 和 0.6%,患病率和发病率与碘摄入量无关。

二、格雷夫斯甲亢的诊断和治疗

问题 4: 格雷夫斯甲亢的诊断标准

格雷夫斯甲亢的诊断标准:(1)甲状腺毒症所致高代谢的症状和体征;(2)甲状腺弥漫性肿大(体格检查和影像学检查证实),少数病例可以无甲状腺肿大;(3)血清 TSH 浓度降低,血清甲状腺激素浓度升高;(4)眼球突出和其他浸润性眼征;(5)胫前黏液性水肿;(6)TRAb 或甲状腺刺激性抗体(TSAb)阳性;(7)甲状腺摄¹³¹I 率(RAIU)增高或核素显像提示甲状腺摄取功能增强。以上标准中,前 3 条为诊断必备条件,后 4 条可进一步为病因确定提供依据^[6]。临床也存在 GD 引起的亚临床甲亢,此类患者可以没有明显症状,血清 TSH 降低,而甲状腺激素水平正常^[2,7]。

少数格雷夫斯甲亢患者临床表现不典型,以心律失常、周期性麻痹、腹泻或阵发性高血压等为首发表现。临床可能误诊这些患者,需结合血清甲状腺激素和 TSH 测定及其他检查才能明确诊断^[1,7]。

部分格雷夫斯甲亢患者同时伴有高滴度的血清抗甲状腺球蛋白抗体(TgAb)和抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb),提示可能并存慢性淋巴细胞性甲状腺炎^[1,7]。

问题 5: 格雷夫斯甲亢的鉴别诊断要点

(1)格雷夫斯甲亢与甲状腺炎致甲状腺激素释放入血所致的甲状腺毒症的鉴别。两者均可有临床甲状腺毒症症状、甲状腺肿大和血清甲状腺激素水平升高等表现。鉴别诊断主要依靠病史、特殊体征、RAIU 和血清 TRAb 检测等,其中 RAIU 明显降低为甲状腺炎的重要特点^[1,2,7]。

(2)格雷夫斯甲亢与自主功能亢进性甲状腺腺瘤或毒性结节性甲状腺肿的鉴别。如伴浸润性突眼和胫前黏液性水肿,格雷夫斯甲亢可能性大;如有明显甲状腺单发或多发结节,则考虑后两者的可能性大。甲状腺核素显像是鉴别诊断的重要依

表 1 3 种格雷夫斯甲亢治疗方法的利弊

| 方法 | 利 | 弊 |
|------------------|--|---|
| ¹³¹ I | 确切控制甲状腺毒症所需的时间较短;避免手术风险;避免应用抗甲状腺药物(ATD)治疗的潜在不良反应 | 为甲状腺破坏性治疗,可能在治疗后发生甲减,需要终生应用甲状腺激素替代治疗;可能加重格雷夫斯眼病(GO) |
| ATD | 非甲状腺破坏性治疗;药源性的甲状腺功能减退(简称甲减)为可逆性;避免手术风险和辐射暴露 | 治疗持续时间长;部分患者因药物的不良反应而需停药;治疗后疾病复发的比例相对较高 |
| 手术 | 迅速确切控制甲状腺毒症;避免辐射暴露;避免应用 ATD 治疗的潜在不良反应 | 为甲状腺破坏性治疗,可能在治疗后发生甲减,需要终生应用甲状腺激素替代治疗;手术本身可能存在潜在的风险 |

据之一,后两者在甲状腺核素显像中可呈单发或多发“热”结节表现。

(3)与其他原因引起的三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)升高和(或)TSH降低情况的鉴别。甲状腺激素抵抗综合征、严重全身性疾病、垂体病变、妊娠及使用雌激素或糖皮质激素后等可引起 T_3 、 T_4 和(或)TSH水平改变^[8]。

问题 6: 格雷夫斯甲亢的治疗

目前,针对格雷夫斯甲亢的治疗方法主要包括¹³¹I、抗甲状腺药物(ATD)和手术治疗,旨在降低甲状腺激素水平而非明确地针对病因(如TRAb的控制和甲状腺自身免疫紊乱的纠正)。因此,3种方法均为对症性治疗而非根治性治疗^[9,10]。

总体而言,上述3种方法均有效并相对安全,但各有利弊^[2,9,10](表1),甲状腺功能正常后患者的长期生活质量未见明显不同^[11]。因此选择治疗方案时应遵从个体化治疗原则。

推荐 1: 治疗格雷夫斯甲亢主要有 3 种方法: ¹³¹I、ATD 和手术治疗(推荐级别:A)。

问题 7: 目前我国医师和患者对 ¹³¹I 治疗的态度

针对本次指南编写,中华医学会核医学分会治疗学组向全国的内分泌科医师发出 391 份问卷调查。结果显示:32%的医师首选¹³¹I治疗甲亢;在对¹³¹I治疗的主要顾虑中,78%的医师担心¹³¹I治疗后甲状腺功能减退(简称甲减),14%的医师担心¹³¹I治疗影响生育,8%的医师担心治疗后的致癌问题^[12]。数据提示,我国内分泌科医师对¹³¹I治疗甲亢持相对保守态度^[12]。该学组还对 563 例到核医学科进行¹³¹I治疗咨询的格雷夫斯甲亢患者进行了问卷调查,结果显示:68%的患者倾向选择¹³¹I治疗,59%的患者顾虑¹³¹I治疗后甲减,53%的患者认为甲减是一种终身的带病状态。

我国医师在甲亢治疗中主要秉持相对保守的治疗态度和尽可能追求甲状腺功能正常化的治疗理念,这使我国¹³¹I治疗更趋于个体化、低剂量治疗。研究^[13]显示,个体化、低剂量治疗可延缓甲减发生、改善患者的生存质量,但也易出现治疗剂量不足、延误甲亢缓解和甲亢复发率增高等问题^[14]。对于格雷夫斯甲亢个体化治疗的患者长期获益情况,尚有待前瞻性、多中心研究结果。

三、格雷夫斯甲亢的临床评估

问题 8: 对格雷夫斯甲亢进行临床评估的目的

对格雷夫斯甲亢进行临床评估的目的主要是为治疗方案的选择和制定提供依据。具体包括:(1)与其他引起甲状腺毒症的疾病进行鉴别诊断;(2)评估甲状腺激素升高的程度;(3)因格雷夫斯甲亢是一种可累及血液、心血管、肌肉、消化、生殖、神经和精神、眼睛等多个系统(器官)的临床综合征^[1,2,7],故应综合评估患者的全身状态。

推荐 2: 对格雷夫斯甲亢的临床评估能为治疗方案的选择和制定提供依据(推荐级别:A)。

问题 9: 病史和体征在格雷夫斯甲亢临床评估中的作用

在格雷夫斯甲亢的临床评估中,必须包括全面的病史采集,并仔细进行体格检查。

采集病史时需注意:年龄,基础疾病史(尤其是心血管系统疾病、糖尿病、肝疾病、血液系统疾病和骨骼肌肉系统疾病等),神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进的症状,甲状腺肿大所致局部压迫症状,眼部症状,精神心理症状等。

体格检查包括脉搏、血压、呼吸及体质量。此外,还应检查甲状腺的大小、质地、对称性,是否存在结节、细震颤和血管杂音;进行心肺、神经肌肉功能的检查。同时还应评估是否存在水肿,格雷夫斯眼病(GO)和胫前黏液性水肿等。

推荐 3: 格雷夫斯甲亢的临床评估,必须包括全面的病史采集,并仔细进行体格检查(推荐级别:A)。

问题 10: 格雷夫斯甲亢临床评估的辅助检查

下述辅助检查有利于实现格雷夫斯甲亢临床评估的目的:(1)TSH和甲状腺激素。高灵敏血清TSH测定是目前国际公认的诊断甲亢的首选指标^[15]。血清甲状腺激素包括总甲状腺素(TT_4)、游离甲状腺素(FT_4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)。血清 FT_4 和 FT_3 水平不受甲状腺素结合球蛋白(TBG)的影响,较 TT_4 和 TT_3 测定能更准确地反映甲状腺功能^[15]。甲状腺激素水平与临床症状和体征之间存在中等程度的相关性^[16]。在病情较重、甲状腺危象(thyroid storm)的格雷夫斯甲亢患者中,血清甲状腺激素水平往往较高^[17];当甲亢症状缓解时,血清甲状腺激素水平多接近正常或在正常范围内。(2)甲状腺自身抗体。甲状腺自身抗体包括TPOAb、TgAb和TRAb(或TSAb),对甲亢的病因学诊断、鉴别诊断、疗效评价及预后判断均有指导意义。格雷夫斯甲亢患者上述抗体均可呈阳性,其中TRAb(或TSAb)阳性最具特征性意义^[18]。高滴度TPOAb和TgAb预示¹³¹I治疗后甲减的发生率可能增高^[19]。(3)RAIU。RAIU增高是格雷夫斯甲亢诊断和鉴别诊断的重要参考指标,也是计算¹³¹I治疗剂量的主要依据之一^[20]。(4)甲状腺核素显像和颈部超声检查。采用甲状腺核素显像或超声检查可估算甲状腺质量,以此计算¹³¹I治疗剂量。此外,甲状腺核素显像可协助鉴别格雷夫斯甲亢与毒性功能自主性甲状腺腺瘤;颈部超声检查可显示格雷夫斯甲亢患者的甲状腺组织形态、大小、血流变化等,并可提示是否合并甲状腺结节,了解颈部淋巴结情况等。(5)心脏评估的相关检查。包括心电图、动态心电图、心脏超声或心肌灌注显像等检查。对老年、既往有心脏疾病或伴有心血管疾病高危因素(如糖尿病)等格雷夫斯甲亢患者,心脏评估对其病情的全面评估有特

殊价值^[21]。(6)其他。部分格雷夫斯甲亢患者可合并血细胞异常和(或)肝功能异常,甲状腺毒症和(或)应用 ATD 是其可能的病因,因此建议治疗格雷夫斯甲亢前进行基础血细胞分析和肝功能测定。格雷夫斯甲亢可引起转移性低钾所致的周期性麻痹,可通过血清钾检测协助诊断。过量的甲状腺激素可造成骨代谢异常,可通过血清钙、血清磷、骨代谢标记物和骨密度测定等进行评估。

推荐 4: 利于格雷夫斯甲亢临床评估的辅助检查包括:血清 TSH 和甲状腺激素、甲状腺自身抗体、RAIU、甲状腺核素显像、颈部超声检查、心脏评估的相关检查、血细胞分析、肝功能和血清离子检测、骨密度测定等(推荐级别:B)。

问题 11: RAIU 检查

¹³¹I 与稳定性碘具有相同的生物学特性,在体内均能被甲状腺滤泡上皮细胞摄取。口服一定量的¹³¹I 后,利用甲状腺功能仪可在体外探测到甲状腺组织摄取的¹³¹I 所发射的 γ 射线,获得不同时间点甲状腺部位的放射性计数率,根据甲状腺摄取¹³¹I 的数量和速度来判定甲状腺的功能状态^[22]。

某些食物和药物可影响甲状腺组织摄取¹³¹I(表 2),从而影响 RAIU 的测定结果^[22,23]。因此,在进行 RAIU 测定前应仔细询问患者饮食和服药情况以排除上述干扰因素,必要时应暂缓检查。因 RAIU 检查所用放射性活度较低,所以近期内做过放射性核素检查者也应暂缓此检查^[20,22]。此外,因¹³¹I 可通过胎盘屏障进入胎儿血液循环,也可由乳汁分泌,故妊娠和哺乳期患者应禁用此项检查。如哺乳期患者必须做此项检查,服¹³¹I 后应停止哺乳 48 h 以上^[20]。

表 2 影响甲状腺摄¹³¹I 率(RAIU)测定和¹³¹I 治疗的因素^[22,23]

| 影响因素 | 建议检查或治疗前停用时间 |
|-----------------------|---|
| 甲巯咪唑 | >3 d |
| 丙硫氧嘧啶 | >2 周 |
| 含碘复合维生素 | 7~10 d |
| (动物甲状腺组织提取或人工合成)甲状腺激素 | 10~14 d(T ₃ 制剂), 3~4 周(T ₄ 制剂) |
| 海带、琼脂、卡拉胶、卢戈液、含碘中草药 | 2~3 周 |
| 外科皮肤消毒用碘(聚维酮碘) | 2~3 周 |
| 静脉用含碘增强造影剂 | 6~8 周(水溶性造影剂), 1~6 个月(脂溶性造影剂) |
| 胺碘酮 | 3~6 个月 |
| 核素显像 | ^{99m} Tc 标记药物显像>1 周, ¹³¹ I 及其标记药物显像>2 周 |

注:RAIU 为甲状腺摄¹³¹I 率,T₃为三碘甲状腺原氨酸,T₄为甲状腺素

检查当日嘱患者空腹口服 Na¹³¹I 74~370 kBq,且继续禁食 1~2 h。服药后 2、4(或 6)和 24 h 分别测定本底、标准源(与患者口服¹³¹I 活度相同的源)计数及甲状腺部位的放射性计数率,按下列公式计算出不同时间 RAIU。RAIU=[甲状腺部位计数率(计数·min⁻¹)-本底(计数·min⁻¹)]/[标准源计数率(计数·min⁻¹)-本底(计数·min⁻¹)]×100%。以 RAIU 为纵坐标、时间为横坐标作图,绘制 RAIU 曲线。RAIU 一般采用上述 3 个时间点测定,也可采用 2 个时间点测定,如 2 和 24 h^[20]。考虑到地域、饮食、生活和医疗条件差异等因素的影响,建议各实验室建立当地的 RAIU 正常范围。

推荐 5:正在食(服)用影响甲状腺组织摄取¹³¹I 的食物或药物者,建议相应时间内暂缓 RAIU 检查(推荐级别:B)。

推荐 6:妊娠期和哺乳期患者禁忌 RAIU 检查(推荐级别:F)。

推荐 7:RAIU 检查一般采用 3 个时间点,也可采用 2 个时间点测定(推荐级别:C)。

推荐 8:建议各实验室建立自己的 RAIU 正常值(推荐级别:C)。

四、格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的原理、适应证和禁忌证

问题 12:¹³¹I 治疗甲亢的基本原理^[6]

碘是合成甲状腺激素的原料之一。甲状腺滤泡细胞通过钠/碘转运体(NIS)摄取¹³¹I。格雷夫斯甲亢患者的摄¹³¹I 率明显增高。¹³¹I 在甲状腺内的有效半衰期约为 3.5~4.5 d,一次治疗剂量的¹³¹I 对甲状腺的持续作用时间可达 30~60 d,甚至更长。

¹³¹I 在衰变过程中释放 β 射线,其在生物组织中的平均射程约为 0.8 mm,进入甲状腺后其能量几乎全部被甲状腺组织吸收。 β 射线有较强的电离辐射能力,使部分甲状腺滤泡细胞变性和坏死,甲状腺激素的合成分泌减少,甲状腺体积也随之缩小,由此达到治疗甲亢的目的。¹³¹I 在甲状腺外组织中分布少、滞留时间短,所以常规治疗甲亢的¹³¹I 用量对骨髓、性腺、肝、脾和胃肠道产生的辐射量很低。

问题 13:¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的适应证和禁忌证

¹³¹I 治疗甲亢已有 70 余年历史^[24]。目前,59% 的北美医师首选¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢,远高于亚洲医师^[25]。随着对疾病认识的不断深入和理念的更新,近年来应用¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的适应证发生了很大变化,如取消了“相对适应证”这个模糊的概念,放宽了治疗对年龄的限制等。

格雷夫斯甲亢的 3 种治疗方法 ATD、¹³¹I 治疗和手术均有效,并相对安全,但各有利弊。¹³¹I 治疗可以作为成人格雷夫斯甲亢的首选治疗方法之一。¹³¹I 治疗尤其适用于下述情形:对 ATD 过敏或出现其他不良反应;ATD 疗效差或多次复发;有手术禁忌证或手术风险高;有颈部手术或外照射史;病程较长;老年患者(特别是有心血管疾病高危因素者);合并肝功能损伤;合并白细胞或血小板减少;合并心脏病等。在格雷夫斯甲亢合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎的患者中,RAIU 增高者可以进行¹³¹I 治疗。

¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的禁忌证包括:妊娠、哺乳;GD 患者确诊或临床怀疑甲状腺癌(此时首选手术治疗);不能遵循放射性治疗安全指导。在未来 6 个月内计划妊娠的女性也不适用¹³¹I 治疗。此外,育龄期女性在¹³¹I 治疗前应注意排除妊娠。

推荐 9:¹³¹I 治疗适用于格雷夫斯甲亢,可以作为成人格雷夫斯甲亢的首选治疗方法之一(推荐级别:A)。

推荐 10:¹³¹I 治疗尤其适用于下述情形:对 ATD 过敏或出现其他不良反应;ATD 疗效差或多次复发;有手术禁忌证或手术风险高;有颈部手术或外照射史;病程较长;老年患者(特别是有心血管疾病高危因素者);合并肝功能损伤;合并白细胞或血小板减少;合并心脏病等(推荐级别:C)。

推荐 11:妊娠和哺乳期女性患者禁用¹³¹I 治疗(推荐级别:

F)。

五、格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗前的准备

问题 14:¹³¹I 治疗前与患者沟通和签署知情同意书

对确诊为格雷夫斯甲亢的患者,需让其充分了解各种治疗方法的优缺点,向患者说明治疗过程中可能出现的情况,推荐适宜的治疗方案并尊重患者的选择。如推荐¹³¹I 治疗,应详细介绍其治疗原理和方法、优缺点、潜在风险和对策等。当患者决定接受¹³¹I 治疗时,必须认真阅读并按相关规定签署¹³¹I 治疗甲亢知情同意书。

问题 15:¹³¹I 治疗前低碘饮食

人体内的稳定碘离子与¹³¹I 竞争进入甲状腺组织,所以¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢前应指导患者低碘饮食至少 1~2 周。治疗等待期内须避免应用含碘造影剂和药物(如胺碘酮等)。如治疗前曾使用含碘造影剂或摄入含大剂量碘的食物或药物,治疗时间宜相应推迟(表 2)^[22,23]。有条件时可监测尿碘含量。

问题 16:¹³¹I 治疗前对严重基础疾病的处理

治疗前应对严重基础疾病给予充分治疗。所谓严重基础疾病包括心房颤动、心力衰竭或肺性高血压等心血管并发症;肾功能衰竭;感染;外伤;控制较差的糖尿病以及脑血管或肺病等^[26];肝功能衰竭;粒细胞缺乏症等。这些疾病应当在¹³¹I 治疗前,与相关学科合作,给予规范的治疗,使其病情相对稳定。

推荐 12:¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢前,必须签署¹³¹I 治疗甲亢知情同意书(推荐级别:A)。

推荐 13:¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢前,建议低碘饮食至少 1~2 周(推荐级别:B)。

推荐 14:对合并严重基础疾病的患者,应在¹³¹I 治疗前,给予规范的治疗,使其病情相对稳定(推荐级别:B)。

问题 17:¹³¹I 治疗前 β 肾上腺素能受体阻滞剂的应用

在甲状腺毒症患者中,应用普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔或其他 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗会使心率减慢、收缩压减低,改善肌无力和肌震颤,同时改善易怒、情绪不稳定和运动不耐受的严重程度^[27-29]。因此,如果无用药禁忌,所有具有甲亢症状的格雷夫斯甲亢患者均宜在¹³¹I 治疗前使用 β 受体肾上腺素能受体阻滞剂;老年甲亢患者,或在休息状态下心率超过 90 次/min 者,或合并有心血管等全身性疾病者,¹³¹I 治疗前应使用 β 肾上腺素能受体阻滞剂控制症状^[2,27-29]。

问题 18:¹³¹I 治疗前 ATD 预处理

鉴于¹³¹I 治疗后短期内甲状腺毒症可能加重,对老年及重症(随甲状腺毒症加重时产生并发症风险增加,症状十分明显或 FT₄ 水平为正常上限 2~3 倍)的格雷夫斯甲亢患者,可考虑在¹³¹I 治疗前应用 ATD 预处理^[30,31]。治疗药物首选甲巯咪唑^[32-34]。¹³¹I 治疗前至少 3 d 需停用甲巯咪唑。

问题 19:¹³¹I 治疗前的锂剂应用

碳酸锂可以抑制甲状腺激素的释放,从而使血清甲状腺激素水平降低;短期应用有助于控制格雷夫斯甲亢的症状。与碘剂不同,锂剂不影响甲状腺对¹³¹I 的摄取。¹³¹I 治疗前应用锂剂可能有减少¹³¹I 治疗剂量的作用^[35-37],但由于缺乏足够的循证医学研究结果,因此不建议也不反对将锂剂作为格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗前的辅助用药。

推荐 15:如果无用药禁忌,所有具有甲亢症状的格雷夫斯甲亢患者均宜在¹³¹I 治疗前使用 β 受体肾上腺素能受体阻滞剂(推荐级别:B)。

推荐 16:对有明显甲亢症状、血清甲状腺激素水平明显升高的患者、老年患者,以及伴有在甲状腺毒症加重时可能有更高风险的严重疾病的格雷夫斯甲亢患者,可考虑在¹³¹I 治疗之前应用 ATD 预处理(推荐级别:C)。

推荐 17:不建议也不反对使用锂剂作为格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗前的辅助用药(推荐级别:I)。

问题 20:¹³¹I 治疗前的放射性治疗安全指导

¹³¹I 治疗前,还应对患者进行放射性治疗安全指导,包括相关法律、法规要求和辐射安全注意事项等。建议向患者提供书面指导材料。

推荐 18:¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢前,向患者提供书面放射性治疗安全指导(推荐级别:B)。

六、格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的实施

问题 21:确定格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗剂量的方法

确定治疗格雷夫斯甲亢¹³¹I 剂量的方法有 3 种:计算剂量法或个体化剂量方案、半固定剂量法和固定剂量法^[6,22]。

(1) 计算剂量法或个体化剂量方案:根据甲状腺质量和 RAIU 进行计算。通常每克甲状腺组织的剂量范围为 2.59~4.44 MBq。口服¹³¹I 活度(MBq)=[计划量(MBq/g)×甲状腺质量(g)]/[最高 RAIU 或 24 h RAIU(%)]。这一公式是基于有效半衰期为 5 d 设计,如有效半衰期差异较大,应相应调整¹³¹I 剂量。

(2) 半固定剂量法:在估算甲状腺质量基础上进行计算。较小甲状腺(<30 g)剂量为 185 MBq,中等大小甲状腺(30~50 g)剂量为 370 MBq,较大甲状腺(>50 g)剂量为 555 MBq。

(3) 固定剂量法:给予固定的剂量,即¹³¹I 370~740 MBq。此方法简单,一次缓解率高,但甲减发生率也高。

推荐 19:确定治疗格雷夫斯甲亢¹³¹I 剂量的方法有计算剂量法、半固定剂量法和固定剂量法,常用计算剂量法(推荐级别:C)。

问题 22:甲状腺质量的测定方法

甲状腺触诊可辅助判断甲状腺大小,弥补甲状腺平面显像评估甲状腺质量的不足,在了解甲状腺质地和有无结节、调整甲亢¹³¹I 治疗剂量时有重要价值。

甲状腺超声检查测量甲状腺大小有二维法和三维法,目前常用的是三维法。用 L 表示甲状腺一叶的长度, W 表示宽度, T 表示厚度(单位均为 cm),采用下列公式计算出一叶的体积, V_{超声} = π/6 · L · W · T。两叶体积之和即为甲状腺总的体积,按比重为 1.0 计算出甲状腺质量(单位 g)^[38,39]。

甲状腺静态显像核素多选用^{99m}Tc,因其具有物理半衰期短、射线能量适中、发射单一 γ 射线、甲状腺受辐射剂量小等良好的物理特性而常用。目前应用甲状腺静态显像计算甲状腺质量的公式为:甲状腺质量(g) = 两叶平均高度(cm) × 两叶正面投影面积(cm²) × K(K 为常数,介于 0.23~0.32 间,随显像条件不同而异)。

甲状腺静态显像方法测定甲状腺质量的准确性受甲状腺

大小、腺体厚度、腺体与周围本底放射性摄取比值等多种因素的影响。采用 SPECT 断层显像替代平面显像,进行衰减和散射校正等可提高核素显像测定甲状腺质量的准确性^[40]。

推荐 20: ¹³¹I 治疗甲亢前,建议采用甲状腺静态显像或甲状腺超声检查进行甲状腺质量测定(推荐级别:B)。

推荐 21: 甲状腺触诊可作为测定甲状腺大小的辅助方法(推荐级别:I)。

问题 23: 格雷夫斯甲亢 ¹³¹I 治疗剂量调整

无论采用哪种剂量法,治疗前可参考下列因素进行剂量调整。增加 ¹³¹I 剂量的因素有^[6,20,22]:(1) 甲状腺较大和质地较硬者;(2) 年龄大、病程较长、长期 ATD 治疗效果不佳者;(3) 有效半衰期较短者;(4) 首次 ¹³¹I 治疗疗效差或无效者;(5) 伴有甲亢性心脏病、甲亢性肌病等严重合并症者等。

减少剂量的因素有^[6,20,22]:(1) 年龄小、病程短、甲状腺较小者;(2) 未进行任何治疗或术后复发者;(3) 经 1 次 ¹³¹I 治疗后疗效明显,但未完全缓解者;(4) 有效半衰期较长者。

推荐 22: 格雷夫斯甲亢 ¹³¹I 治疗剂量应根据患者的实际情况予以适当调整(推荐级别:B)。

问题 24: ¹³¹I 治疗的服药方法

目前多采用单次剂量法^[6]。为保证充分吸收,口服 ¹³¹I 前至少禁食 2 h,服 ¹³¹I 后应适量饮水,2 h 后可以进食。

推荐 23: 口服 ¹³¹I 前后 2 h 禁食(推荐级别:C)。

问题 25: ¹³¹I 治疗后的注意事项告知

嘱患者口服 ¹³¹I 后不要揉压甲状腺,注意休息,防止感染,避免劳累和精神刺激,以免病情加重。告知患者 ¹³¹I 治疗产生疗效的大致时间及治疗后有可能因一过性放射性甲状腺炎导致症状加重等问题^[6]。一般情况下建议患者 ¹³¹I 治疗后 1~3 个月复查,如病情较重或临床表现变化较大时,应根据需要密切随诊;服 ¹³¹I 后 2 周内避免与婴幼儿及孕妇密切接触;育龄患者 ¹³¹I 治疗后半年内应采取避孕措施。

推荐 24: ¹³¹I 治疗后半年内应采取避孕措施(推荐级别:B)。

推荐 25: 建议患者 ¹³¹I 治疗后 1~3 个月复查,如病情较重或临床表现变化较大时,应根据需要密切随诊(推荐级别:C)。

问题 26: ¹³¹I 治疗后的早期反应及处理

大部分格雷夫斯甲亢患者接受 ¹³¹I 治疗后无不适反应,部分患者在 ¹³¹I 治疗后几天内可出现乏力、纳差、恶心、皮肤瘙痒、甲状腺肿胀等症状,建议观察并对症处理。少数患者可因放射性甲状腺炎出现疼痛病状,可持续数周,治疗可采用非甾体抗炎药,部分患者需用糖皮质激素缓解疼痛^[41]。

推荐 26: 建议观察并对症处理服 ¹³¹I 后的早期反应(推荐级别:C)。

问题 27: β 受体阻滞剂及 ATD 治疗在缓解 ¹³¹I 治疗后早期反应中的应用

在接受 ¹³¹I 治疗后早期(2 周内),放射性甲状腺炎导致存贮于滤泡内的甲状腺激素释放入血,可使高代谢症状加重。在 ¹³¹I 治疗后的一段时间内,采用 β 受体阻滞剂治疗可有效减轻症状,减少并发症发生^[21]。在重症甲亢患者或甲亢伴有并发症或合并症者,不仅应在 ¹³¹I 治疗前用 ATD 预处理,也应在 ¹³¹I

治疗后 3~7 d 重新恢复 ATD(推荐甲硫咪唑)治疗,在此后的 4~6 周中当患者甲状腺功能正常后逐渐减量停药^[2]。ATD 预处理时同时联用 β 受体阻滞剂效果更好^[2]。

如患者在 ¹³¹I 治疗后血清甲状腺激素水平较高,并出现高热、大汗、心动过速、烦躁、焦虑等症状,应高度注意甲状腺危象发生。

推荐 27: 格雷夫斯甲亢在 ¹³¹I 治疗后无禁忌证时,可用 β 受体阻滞剂缓解症状,逐渐减少剂量直至症状消失(推荐级别:A)。

推荐 28: 重症或伴有并发症及合并症的格雷夫斯甲亢在 ¹³¹I 治疗后 3~7 d 恢复 ATD 治疗,以辅助缓解甲亢及一过性放射性甲状腺炎所致病情加重症状(推荐级别:B)。

七、格雷夫斯甲亢 ¹³¹I 治疗后的随访

问题 28: 格雷夫斯甲亢的自然转归及治疗转归

尽管甲状腺激素水平正常是治疗格雷夫斯甲亢的理想目标,但已有研究^[42]证明,对于 ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢,不存在既可以纠正甲亢又不会造成甲减的理想剂量。多种因素会影响最终的 ¹³¹I 治疗效果,格雷夫斯甲亢患者会逐渐由于自身免疫因素(如淋巴细胞浸润和甲状腺自身免疫破坏等)而出现自发性甲减,年发生率 2%~3%;有研究^[41]显示,不管 ¹³¹I 剂量如何,在治疗后 10 年有 50% 以上的患者会出现甲减。

根据上述病因及发病机制,格雷夫斯甲亢经治疗尤其是 ¹³¹I 治疗后出现甲减,符合国务院颁布的《医疗事故处理条例》^[43]中第三十三条的第三、(六)的豁免条款(在现有医学科学技术条件下,发生无法预料或者不能防范的不良后果的;因不可抗力造成不良后果的),不应属于医疗事故。在《中华人民共和国侵权责任法》^[44]中也有相应条款提及此类问题,如第七章第六十条中(三):限于当时的医疗水平难以诊疗,医疗机构不承担赔偿责任。

推荐 29: 格雷夫斯甲亢的自然转归或治疗转归均可导致甲减的发生(推荐级别:B)。

问题 29: 评价格雷夫斯甲亢 ¹³¹I 治疗疗效的标准

由于 ¹³¹I 治疗仅为格雷夫斯甲亢的对症治疗方法之一,治疗目的旨在控制甲状腺毒症而非病因学(如控制 TRAb)治疗,因此对 ¹³¹I 疗效的评估主要是格雷夫斯甲亢的甲状腺毒症缓解与复发,无法谈及 GD 的治愈。

评价格雷夫斯甲亢疗效的参考标准如下^[45,46]:(1) 完全缓解(临床治愈):随访半年以上,患者甲亢症状和体征完全消失,血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 恢复正常;(2) 部分缓解:甲亢症状减轻,体征部分消失,血清 TT₃、TT₄、FT₃、FT₄ 明显降低,但未降至正常水平;(3) 无效:患者的症状和体征均无改善或反而加重,血清甲状腺激素水平无明显降低;(4) 复发: ¹³¹I 治疗达完全缓解标准之后,再次出现甲亢症状和体征,血清甲状腺激素水平再次升高;(5) 甲减: ¹³¹I 治疗后出现甲减症状和体征,血清甲状腺激素水平低于正常,TSH 高于正常。通常,(1)、(2)、(5) 均被认为 ¹³¹I 治疗“有效”。

有关研究^[47]显示, ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的疗效,一次性治疗缓解率约为 50%~80%,总有效率达 95% 以上。治疗后复发率为 1%~4%,无效率约 2%~4%。与其他治疗方法相

比,¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的整体有效率较高,同时¹³¹I 治疗有较高的价格效益比^[48]。

推荐 30:评价格雷夫斯甲亢疗效的标准包括完全缓解、部分缓解、无效、复发和甲减(推荐级别:C)。

问题 30:格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗后的随访

口服¹³¹I 后,一般在 2~3 周后逐渐出现效果,甲亢临床症状缓解,甲状腺体积缩小,随后症状逐渐消失。甲状腺体积缩小或恢复正常是¹³¹I 治疗有效指标。¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢缓解率较高,但甲状腺过大、过硬或伴有结节者,往往需多次治疗才能缓解。¹³¹I 剂量越大,一次性缓解率越高,早期甲减发生率也随之增高。

治疗后随访是¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢非常重要的环节。轻中度格雷夫斯甲亢且无严重合并症者,可在治疗后 1~3 个月内随访,初步评价疗效;病情较重者或临床表现发生较大变化者应视需要密切观察。治疗后 6 个月应常规复诊,如确定已完全缓解,随访问隔时间可延长,建议至少每年随访复查 1 次^[6]。随访内容:(1)患者症状和体征。(2)实验室检查:FT₃、FT₄、TSH,必要时可以检测 TPOAb、TgAb 和 TRAb 等。(3)伴有并发症的甲亢,应注意评价并发症异常指标治疗后的变化,相关疾病症状、体征的控制情况等。

推荐 31:应定期监测格雷夫斯甲亢症状、体征、甲状腺激素和甲状腺相关抗体等变化(推荐级别:B)。

推荐 32:伴有并发症的格雷夫斯甲亢应注意评估相关异常指标在¹³¹I 治疗后的变化(推荐级别:B)。

问题 31:¹³¹I 治疗后甲减的表现及处理

¹³¹I 治疗后出现疲乏、嗜睡、体质量增加、畏寒、抽搐、中青年女性月经量增加和便秘等,提示有早发甲减的可能,应及时复查。甲状腺激素水平低于正常范围,即使 TSH 仍处于受抑状态,应考虑早发甲减。出现甲减后可用左甲状腺素钠或甲状腺片进行替代治疗。替代治疗的时机取决于甲状腺功能检测、临床症状及体格检查结果。在医师指导下调整用量,使甲状腺激素水平维持正常,在替代治疗期间应坚持定期随访复查^[6]。

推荐 33:¹³¹I 治疗后应定期随访甲状腺激素水平,若出现甲减,可用左甲状腺素钠等甲状腺激素替代治疗,定期复查并调整用量(推荐级别:A)。

问题 32:格雷夫斯甲亢的¹³¹I 再次治疗及其他方案选择

对于¹³¹I 治疗 3~6 个月后随访证实未缓解、疗效差的格雷夫斯甲亢患者,根据病情需要可建议再次行¹³¹I 治疗。再次治疗时,对无效或加重以及伴有并发症患者可适当增加¹³¹I 剂量^[49]。少数甲状腺体积较大、质地较硬等患者需经多次¹³¹I 治疗后才能达到完全缓解。而对于多次应用¹³¹I 治疗无效或复发的少数难治性格雷夫斯甲亢患者可建议手术治疗^[50]。对于持续性 TSH 被抑制而 TT₃及 FT₄正常的患者,则需要定期监测,以防再度出现临床甲亢或甲减。

推荐 34:¹³¹I 治疗 3~6 个月后随访证实未缓解、无效的患者,可建议再次行¹³¹I 治疗(推荐级别:A)。

推荐 35:¹³¹I 多次治疗无效或复发的患者可以考虑手术治疗(推荐级别:C)。

八、特殊情况处理



问题 33:格雷夫斯甲亢并发血液系统异常及其处置

格雷夫斯甲亢可出现血液系统异常,其机制尚不明确,可能与 ATD 治疗对血液系统的抑制、免疫因素或合并病毒感染有关。该类患者偶见发生严重贫血、再生障碍性贫血或脾肿大和脾功能亢进等。患者主要临床表现是发热、咽痛、全身不适等,严重者出现败血症,病死率较高^[51]。由于¹³¹I 大部分被亢进的甲状腺细胞摄取,对造血系统影响很小,不会导致粒细胞或血小板进一步减少^[6],因此该类患者可行¹³¹I 治疗。治疗过程中应及时对症处理或请血液科会诊协助治疗。

推荐 36:格雷夫斯甲亢伴有血液系统异常可行¹³¹I 治疗,在治疗前应对症处理或请相关专科会诊协助治疗(推荐级别:B)。

问题 34:格雷夫斯甲亢并发或合并心血管系统异常及其处置

格雷夫斯甲亢导致心血管系统异常的机制如下:(1)甲状腺激素增加心脏 β 受体对儿茶酚胺的敏感性;(2)甲状腺激素直接作用于心肌收缩蛋白,增强心肌的正性肌力作用;(3)甲状腺激素导致外周血管扩张,阻力下降,心肌负荷加大,心脏输出代偿性增加。在过量甲状腺激素致上述因素的共同作用下,格雷夫斯甲亢患者会出现心动过速、心脏排出量增加、心房颤动、心力衰竭及代谢改变等一系列心血管系统症状和体征,其发生率约 10%~25%,且随病程延长或患病年龄增长而增加^[1,2,52,53]。

对于格雷夫斯甲亢伴有心血管系统异常者,宜尽早采取¹³¹I 一次性,以甲减为目的治疗,以尽快缓解甲亢,为心血管系统异常症状的缓解争取时间。治疗过程中应及时对症处理或请心内科会诊,纠正心衰、房颤等严重并发症。

随着甲状腺功能恢复正常,格雷夫斯甲亢心血管系统可恢复正常或部分正常,阵发性心房颤动在甲状腺毒症缓解后一般不再发生。而持续性心房颤动者,其中 1/3 患者可自动恢复窦性心律。但心血管系统异常病程较长、甲状腺肿大明显者缓解不佳^[2]。

在¹³¹I 控制甲亢的同时,也应注意定期随访,注意甲减对心血管系统的影响,及时纠正甲减。

推荐 37:对合并心血管异常的格雷夫斯甲亢,推荐¹³¹I 治疗,以尽快控制甲亢(推荐级别:A)。

问题 35:格雷夫斯甲亢并发肌肉系统症状及其处置

格雷夫斯甲亢并发肌肉系统症状即甲亢性肌病,包括肌无力、周期性麻痹和重症肌无力。甲亢性肌无力及重症肌无力主要由于甲状腺激素引起肌酸代谢障碍所致,后者以女性常见。甲亢并发周期性麻痹与多种因素有关,如遗传,高甲状腺激素水平,骨骼肌钠、钙通道病变等^[54],多伴有低钾血症,以亚洲男性较为多见,发病率为 1.9%~3.8%^[55,56],是一种以四肢(尤其是双下肢)肌力活动减弱为主要特征的肌性病,极少数可波及呼吸肌。

¹³¹I 治疗前应采取相应措施(如补钾等)或请相关专科会诊协助纠正肌肉系统异常,治疗后加强监测病情变化,及时对症处理。甲亢性肌病多数在控制甲状腺毒症后改善,在甲亢缓解后,绝大多数周期性麻痹也随之缓解^[6]。少数仍发作者,要注

意进一步确定是否存在甲亢以外因素所致的周期性麻痹^[57]。

推荐 38: 甲亢性肌病可采用¹³¹I 治疗有效控制甲状腺激素水平, 治疗期间应密切监测或请相关专科会诊, 及时纠正甲亢性肌病 (推荐级别: B)。

问题 36: 格雷夫斯甲亢合并肝功能异常及其处置

格雷夫斯甲亢患者较其他类型甲亢更易导致或并发肝功能异常。甲亢肝功能损害的机制与甲状腺毒症、自身免疫反应等因素有关: (1) 甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用; (2) 甲状腺激素长期过量分泌, 引起代谢紊乱, 促使肝糖原和蛋白质分解加速, 肝脏营养不良, 肝细胞变性; (3) 在高代谢状态下, 各脏器能量消耗大于合成, 肝脏负担相对增加, 但血流供应未相应增加, 导致肝细胞缺氧; (4) 自身免疫机制参与的损伤; (5) 甲亢性心脏病合并心衰时, 可发生肝瘀血及肝细胞坏死^[6]。

格雷夫斯甲亢合并肝功能损害的治疗原则是及时有效地控制甲亢, 辅以保肝治疗的同时建议首先考虑¹³¹I 治疗。肝功能损害严重者, 在加强护肝保肝、拮抗应激、抑制免疫反应的同时, 可考虑用¹³¹I 治疗, 或在消化内科协助下行¹³¹I 治疗。绝大多数格雷夫斯甲亢肝功能损害在甲状腺激素水平恢复正常后可逐渐恢复^[58]。

推荐 39: 甲亢合并肝损害可在辅以保肝治疗的同时采用¹³¹I 治疗 (推荐级别: B)。

问题 37: GO 及其处置

甲亢的眼部表现分为两类: 一类为单纯性突眼, 病因与甲状腺毒症所致的交感神经兴奋性增高有关; 另一类为浸润性突眼, 也称为 GO、甲状腺相关性眼病 (TAO), 近年来称为 GD 眶病, 其病因与眶周组织的自身免疫炎症反应有关。

单纯性突眼包括下述表现: (1) 轻度突眼: 突眼度不超过 18 mm; (2) Stellwag 征: 瞬目减少, 炯炯发亮; (3) 上睑挛缩, 睑裂增宽; (4) von Graefe 征: 双眼向下看时, 由于上眼睑不能随眼球下落, 出现白色巩膜; (5) Joffroy 征: 眼球向上看时, 前额皮肤不能皱起; (6) Mobius 征: 双眼看近物时, 眼球辐辏不良。这些体征与甲状腺毒症导致的交感神经兴奋性增高有关。

GO 患者自诉眼内异物感、胀痛、畏光、流泪、复视、斜视、视力下降; 检查见突眼 (眼球凸出度超过正常值上限 4 mm), 眼睑肿胀, 结膜充血水肿, 眼球活动受限, 严重者眼球固定, 眼睑闭合不全、角膜外露而形成角膜溃疡、全眼炎, 甚至失明。眶 CT 发现眼外肌肿胀增粗。

按照 1977 年美国甲状腺学会 (ATA) 的 GO 分级 (表 3), 需达到 III 级以上可以诊断为本病。2006 年欧洲 GO 研究组 (EUGOGO) 提出 GO 病情严重度评估标准 (表 4), 此标准仅使用突眼度、复视和视神经损伤 3 个指标。国际上 4 个甲状腺学会 (ATA/欧洲甲状腺协会/亚太甲状腺协会/拉丁美洲甲状腺协会) 还联合提出了判断 GO 活动的评分方法, 即以下 7 项表现各为 1 分: (1) 自发性球后疼痛; (2) 眼球运动时疼痛; (3) 眼睑红斑; (4) 结膜充血; (5) 结膜水肿; (6) 肉阜肿胀; (7) 眼睑水肿。临床活动性评分 (CAS) 积分达到 3 分判断为疾病活动。积分越多, 活动度越高。

建议合并 GO 的患者眼科就诊, 对其病情进行评估, 在行¹³¹I 治疗前应首先评估 GO 的严重程度^[1] 以及是否处于活动期。

表 3 GO 眼征的分级标准 (ATA, 1977 年)

| 级别 | 眼部表现 |
|----|---------------------------------------|
| 0 | 无症状和体征 |
| 1 | 无症状, 体征有上睑挛缩、Stellwag 征、Von Graefe 征等 |
| 2 | 有症状和体征, 软组织受累 |
| 3 | 突眼 (>18 mm) |
| 4 | 眼外肌受累 |
| 5 | 角膜受累 |
| 6 | 视力丧失 (视神经受累) |

注: ATA 为美国甲状腺学会, GO 为格雷夫斯眼病

表 4 GO 病情严重度评估标准 (欧洲 GO 研究组, 2006 年)

| 级别 | 突眼度 (mm) | 复视 | 视神经受累 |
|----|----------|--------|--------------------------|
| 轻度 | 19 ~ 20 | 间歇性发生 | 视神经诱发电位或其他检测异常, 视力 >9/10 |
| 中度 | 21 ~ 23 | 非持续性存在 | 视力 8/10 ~ 5/10 |
| 重度 | >23 | 持续性存在 | 视力 <5/10 |

注: 间歇性复视: 在劳累或行走时发生; 非持续性存在复视: 眨眼时发生复视; 持续性存在的复视: 阅读时发生复视。严重 GO: 至少 1 种重度表现, 或 2 种中度, 或 1 种中度和 2 种轻度表现

根据欧洲 GO 研究组报告: 轻度 GO 占 40%、中度 GO 占 33%、重度 GO 占 27%^[1]。轻度 GO 病程一般呈自限性, 不需要辅助治疗。不伴有突眼的格雷夫斯甲亢患者,¹³¹I 治疗后诱发突眼的几率极小。研究^[58,59]证实,¹³¹I 治疗后只有极少数出现眼病进展。对于处于活动期的轻度突眼患者, 可在糖皮质激素保护下实施¹³¹I 治疗,¹³¹I 治疗后定期监测, 及时应用左旋甲状腺素 (L-T₄) 防止或纠正临床甲减或亚临床甲减, 可有效防止突眼加重^[2]。

推荐 40: 建议甲亢伴 GO 的患者眼科就诊, 以评价其活动性及严重程度 (推荐级别: B)。

推荐 41: 甲亢伴非活动性 GO 患者选择¹³¹I 治疗时, 不需要同时使用糖皮质激素; 轻度活动性 GO (尤其是吸烟患者) 选择¹³¹I 治疗时, 推荐同时使用糖皮质激素 (推荐级别: B)。

推荐 42: 甲亢伴中度、重度活动性 GO 或威胁视力的活动性 GO 患者, 建议选用 ATD 或手术治疗 (推荐级别: B)。

问题 38: 甲状腺危象及其处置

甲状腺危象也叫甲状腺毒症危象 (thyrotoxic crisis), 临床表现为甲亢症状和体征加重, 并伴有多器官、系统功能的失代偿改变。甲状腺危象是罕见的内分泌重症^[60]。多数甲状腺危象发生前有诱发因素, 最常见的为不恰当地停用 ATD 和感染 (尤其是上呼吸道感染), ¹³¹I 治疗很少诱发甲状腺危象^[61,62]。

早期诊断和治疗甲状腺危象对降低病死率、改善患者预后具有重要意义。甲状腺危象的诊断主要根据临床表现。甲状腺危象患者的甲状腺激素水平与未发生危象的甲亢患者相似, 因此甲状腺激素水平不是甲亢患者是否发生危象的诊断依据^[62,63]。在甲状腺危象治疗中, 甲状腺激素产生和作用的每个环节都是治疗的靶点, 通常需要联合应用多种治疗手段。在 ATD 中, 优先选择丙基硫氧嘧啶, 因为该药可以阻断外周组织中 T₄ 向具有生物活性的 T₃ 转换^[9]。此外, 去除诱因、对症和支持治疗 (如降温、保证热量摄入、维持血容量和改善心功能等) 也是甲状腺危象治疗中的重要环节。常规治疗效果不满意时,

可选用腹膜透析、血液透析或血浆置换等措施迅速降低血浆甲状腺激素浓度^[1,2,17]。

推荐 43: 诊断甲状腺危象主要根据临床表现而非甲状腺激素水平 (推荐级别: B)。

推荐 44: 甲状腺危象治疗需联合采用多种药物和手段, 包括: 阻断甲状腺激素的产生和作用、去除诱因、对症和支持治疗等 (推荐级别: B)。

九、儿童及青少年格雷夫斯甲亢的¹³¹I 治疗

问题 39: 儿童及青少年格雷夫斯甲亢的¹³¹I 治疗的适应证及处理

GD 是儿童及青少年甲亢最主要原因, 约 95% 的儿童和青少年甲亢与 GD 有关。目前, 针对这类格雷夫斯甲亢患者的治疗意见不一, 服用 ATD (甲巯咪唑) 1~2 年仍是目前首选的治疗方法。但 ATD 治疗 1~2 年后, 仅有 20%~30% 的患者缓解 (停药 1 年后甲状腺激素水平正常), 大部分患者最终依然需要¹³¹I 或手术治疗来控制病情。如果就诊时的临床特点 (如甲状腺明显肿大、TRAb 明显增高等) 即提示缓解几率较小时, 甲巯咪唑、手术或¹³¹I 治疗都可被考虑作为初始治疗方案^[64,65]。对经过甲巯咪唑治疗 1 个疗程后仍未缓解的患者, 应考虑¹³¹I 或手术治疗。恰当的¹³¹I 治疗对于儿童及青少年格雷夫斯甲亢患者是一种有效的治疗方法^[66,67]。尽管有少量数据提示儿童格雷夫斯甲亢患者在¹³¹I 治疗后可能罹患甲状腺癌^[68], 但颈部外照射诱发甲状腺癌的风险在小于 5 岁的儿童中最高, 随着年龄的增长风险下降^[69,70]。相对而言, 目前用于治疗的¹³¹I 剂量不会增加儿童尤其是大于 5 岁患儿罹患甲状腺癌的风险。

因中、重度或威胁视力程度的活动期 GO 患儿采用¹³¹I 治疗有加重突眼的风险 (见 GO 部分), 不建议¹³¹I 治疗。

除甲减外, 儿童采用¹³¹I 治疗后产生的不良反应不常见。

推荐 45: 年幼儿童 (小于 5 岁) 应避免使用¹³¹I 治疗 (推荐级别: E)。

推荐 46: 儿童及青少年格雷夫斯甲亢经 ATD 或手术治疗无效或复发者, 可选择¹³¹I 治疗 (推荐级别: B)。

推荐 47: 甲减是儿童格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的主要不良反应, 行¹³¹I 治疗后定期监测, 出现甲减应及时进行甲状腺激素替代治疗 (推荐级别: A)。

十、格雷夫斯甲亢¹³¹I 治疗的辐射安全问题

问题 40: ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的辐射问题

多数格雷夫斯甲亢单次¹³¹I 治疗剂量的辐射量低, 可采用门诊式治疗。少数需要大剂量¹³¹I 治疗的格雷夫斯甲亢患者, 宜采用住院隔离式治疗。

格雷夫斯甲亢的常用¹³¹I 治疗剂量对受治患者形成的有效辐射剂量有限, 不会对患者构成明确的远期辐射危害^[71-73]。口服¹³¹I 后, 大部分¹³¹I 很快被患者的甲状腺摄取并滞留在甲状腺组织内。一次治疗剂量的¹³¹I 在体内的存留时间可达 30~60 d, 甚至更长。在此期间, 患者可对周围近距离人群构成少量 γ 辐射, 其排泄物可对周围环境造成微量辐射污染。但患者向体外释放的辐射量有限, 对周围人群和环境不会造成明确的辐射危害^[74,75]。

依据辐射防护基本原则, 需将电离辐射降低到合理的最低

水平 (as low as reasonably achievable, ALARA 原则)。为保证患者自身和他人的安全, 在¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的过程中, 有必要采取相应的医疗辐射安全管理。为此建议: 参与¹³¹I 治疗的所有相关医务人员和接受¹³¹I 治疗的患者及其家属都应熟悉并遵从相关的法律和法规要求, 相互配合, 最大限度避免¹³¹I 治疗造成的潜在辐射危害。

推荐 48: 格雷夫斯甲亢的常用¹³¹I 治疗剂量对患者自身、周围人群和环境无明确的辐射危害。根据辐射防护原则, 应采取相应的医疗辐射安全管理 (推荐级别: B)。

问题 41: 从辐射安全角度, 对¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢的诊疗环境和流程管理的具体要求

1. 实施¹³¹I 给药的场所设计要符合相关法规的要求, 包括: (1) 分区设计要符合高活性开放式放射性场所要求。¹³¹I 给药室与患者治疗候诊区连接且有足够的屏蔽隔离。区域的辐射防护要符合¹³¹I 日最大操作量的设计要求。(2) 给药区内应具备¹³¹I 的存储设施和¹³¹I 剂量测量仪或¹³¹I 分装仪。如需在给药室内采取手工分装¹³¹I, 则需要加强相应的辐射防护设施, 确保操作人员及环境安全, 避免分装和投药过程形成污染。(3) 给药区内应具备去除放射性污染的设施和放射性污染测量装置。

2. 候诊区的设立宜遵循: (1) 治疗候诊区应与¹³¹I 给药区紧密相连。尚未服用¹³¹I 与已服用¹³¹I (治疗后观察期) 的患者之间, 宜有适当的距离防护。候诊患者多的场所宜采用屏蔽防护和进出双通道。(2) 宜在候诊区配备 γ 辐射剂量仪。必要时测量已服¹³¹I 的患者在固定距离 (1 和 2 m) 处的剂量率。(3) 候诊区内宜配备专用的放射性下水道和污物处理装置。

3. 严格控制给药过程, 确保口服¹³¹I 安全: (1) 实施¹³¹I 口服治疗前, 应预告患者服药流程及相关安全事项。确保患者明确理解治疗流程并有能力配合, 方可进入给药流程。建议向患者提供书面指导材料。(2) 负责给药的医务人员应仔细核对患者信息 (包括姓名、性别、年龄和诊疗序号等) 和¹³¹I 计划给药量等, 确保给药对象和剂量的准确性。(3) 向患者明示¹³¹I 剂量标签, 并在明视状态下 (有条件单位可配备监控录像) 指导患者当场完成口服¹³¹I。用过的¹³¹I 药瓶或药杯需现场回收, 并立即投入放射性污物桶内。(4) 服用¹³¹I 后, 观察、确认患者有无即刻不良反应。

推荐 49: 建立符合辐射安全的¹³¹I 治疗专区, 严格控制治疗流程, 保证患者自身和周围人群、环境的辐射安全 (推荐级别: A)。

推荐 50: ¹³¹I 治疗前应仔细核对患者信息及¹³¹I 治疗剂量, 确保准确无误 (推荐级别: A)。

问题 42: ¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢后的辐射安全注意事项告知

¹³¹I 治疗格雷夫斯甲亢后, 患者应遵循下述辐射安全注意事项。这些内容应由医务人员在实施治疗前对患者进行详细告知。建议向患者提供书面指导材料^[76,77]。(1) 有晕车史的患者, 服¹³¹I 当天宜加服止吐剂或避免乘用机动车, 以防路途中晕车导致呕吐。(2) 患者离院返回居住地时, 尽量避免公共交通, 避免接触孕妇或新生儿, 远离配有高敏感射线监测的场所 (包括重要社会活动场馆、机场或其他安检严格的场所等)。

(3) ^{131}I 治疗后 2 d 内,患者宜多饮水、多排尿。治疗后 1 周内,在固定居所中宜与他人保持 1.8 m 以上距离,避免与他人共用餐具。(4) 固定居所内宜配备患者单独使用的卫生间,排便时应避免尿液和粪便污染卫生间,排便后宜增加冲水次数。(5) ^{131}I 治疗后 1 周至 1 个月间,宜减少与家人的密切接触。特别需注意避免与儿童及孕妇的近距离接触。(6) ^{131}I 治疗后 6 个月内,育龄患者应采取避孕措施。鉴于甲状腺激素对母体和胎儿健康的重要作用,建议 ^{131}I 治疗后的女性待甲状腺激素水平正常后再考虑妊娠。

推荐 51: ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢后,患者应遵循辐射安全注意事项(推荐级别:A)。

推荐 52: ^{131}I 治疗后的女性患者,建议待甲状腺激素水平正常后再考虑妊娠(推荐级别:A)。

志谢 中华医学会内分泌学分会主任委员滕卫平教授的关心与支持

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症. 中华内科杂志, 2007, 46:876-882.
- [2] Bahn Chair 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. *Thyroid*, 2011, 21:593-646.
- [3] Yang F, Teng W, Shan Z, et al. Epidemiological survey on the relationship between different iodine intakes and the prevalence of hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146:613-618.
- [4] 高硕, 方佩华, 来则民, 等. 天津地区 Graves 病流行病学调查. 中华核医学杂志, 2002, 22:197-200.
- [5] Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *N Engl J Med*, 2006, 354:2783-2793.
- [6] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ^{131}I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010). 中华核医学杂志, 2010, 30:346-351.
- [7] 滕卫平. 甲状腺功能亢进症. 见: 陆再英, 钟南山, 主编. 内科学, 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 591-599.
- [8] Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 2012, 379:1142-1154.
- [9] Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*, 2005, 352:905-917.
- [10] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2011, 364:542-550.
- [11] Abraham-Nordling M, Törring O, Hamberger B, et al. Graves' disease; a long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid*, 2005, 15:1279-1286.
- [12] 林岩松, 蒋宁一. 中国 Graves 甲亢的 ^{131}I 治疗状况——临床医生、患者调查报告 [EB/OL]. (2013-01-15) [2013-01-23]. <http://esnm.medipromos.com/viewArt.asp?id=1383>.
- [13] Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, et al. Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease: a 12-year prospective, randomized, open-label blinded end point study, 2011, 21:647-654.
- [14] Ginsberg J. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ*, 2003, 168:575-585.
- [15] Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 2003, 13:3-126.
- [16] Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, et al. Graves' disease; an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J*

Med, 1989, 87:558-561.

- [17] Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1993, 22:263-277.
- [18] Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med*, 2011, 22:213-216.
- [19] Ahmad AM, Ahmad M, Young ET. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146:767-775.
- [20] 中华医学会核医学分会. 甲状腺疾病的 ^{131}I 治疗//中华医学会. 临床技术操作规范: 核医学分册. 北京: 人民军医出版社, 2004:175-177.
- [21] Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*, 2007, 116:1725-1735.
- [22] 张永学, 黄钢. 核医学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:209-233.
- [23] Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I 3. 0. *J Nucl Med*, 2012, 53:1633-1651.
- [24] Sawin CT, Becker DV. Radioiodine and the treatment of hyperthyroidism; the early history. *Thyroid*, 1997, 7:163-176.
- [25] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:4549-4558.
- [26] Mc Dermott MT, Kidd GS, Dodson LE Jr, et al. Radioiodine-induced thyroid storm. Case report and literature review. *Am J Med*, 1983, 75:353-359.
- [27] Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Med Clin North Am*, 2012, 96:257-268.
- [28] Tagami T, Yambe Y, Tanaka T, et al. Short-term effects of β -adrenergic antagonists and methimazole in new-onset thyrotoxicosis caused by Graves' disease. *Intern Med*, 2012, 51:2285-2290.
- [29] Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*, 2001, 344:501-509.
- [30] Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, et al. The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after ^{131}I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:3016-3021.
- [31] Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:4012-4016.
- [32] Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. The role of propylthiouracil in the management of Graves' disease in adults; report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid*, 2009, 19:673-674.
- [33] Santos RB, Romaldini JH, Ward LS. Propylthiouracil reduces the effectiveness of radioiodine treatment in hyperthyroid patients with Graves' disease. *Thyroid*, 2004, 14:525-530.
- [34] Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:2157-2162.
- [35] Turner JG, Brownlie BE, Rogers TG. Lithium as an adjunct to radioiodine therapy for thyrotoxicosis. *Lancet*, 1976, 1:614-615.
- [36] Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Comparison of radioiodine with radioiodine plus lithium in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84:499-503.
- [37] Bogazzi F, Giovannetti C, Fessehatsion R, et al. Impact of lithium on efficacy of radioactive iodine therapy for Graves' disease; a cohort study on cure rate, time to cure, and frequency of increased serum thyroxine

- after antithyroid drug withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 201-208.
- [38] Giusti M, Caputo M, Calamia I, et al. Long-term outcome of low-activity radioiodine administration preceded by adjuvant recombinant human TSH pretreatment in elderly subjects with multinodular goiter. *Thyroid Res*, 2009, 2:6.
- [39] Yousef M, Sulieman A, Ahmed B, et al. Local reference ranges of thyroid volume in sudanese normal subjects using ultrasound. *J Thyroid Res*, 2011; 935141.
- [40] Gierach M, Gierach J, Pilecki S, et al. The estimation of the goiter by means of ultrasonography and scintigraphy (SPECT) with using ^{131}I . *Endokrynol Pol*, 2007, 58:403-407.
- [41] Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 2011, 364:542-550.
- [42] Farrar JJ, Toft AD. ^{131}I treatment of hyperthyroidism: current issues. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1991, 35:207-212.
- [43] 中华人民共和国国务院. 医疗事故处理条例. 2002-09-01.
- [44] 中华人民共和国侵权责任法. 2010-07-01.
- [45] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. 威廉姆斯内分泌学. 向红丁, 译. 11 版. 北京: 人民军医出版社, 2008:339-380.
- [46] 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011, 332-373.
- [47] Watson AB, Brownlie BE, Frampton CM, et al. Outcome following standardized 185 MBq dose ^{131}I therapy for Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1988, 28:487-496.
- [48] Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P. Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA*, 2005, 294:71-80.
- [49] 杨吉生, 王强, 胡明造, 等. Graves 病再次 ^{131}I 治疗的剂量计算与病例选择. *中华核医学杂志*, 2001, 21:16.
- [50] Alexander EK, Larsen PR. High dose of ^{131}I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87:1073-1077.
- [51] 王勤奋, 张承刚, 赵晓斌, 等. 1003 例 Graves 病 ^{131}I 治疗临床分析. *中华核医学杂志*, 2005, 25:108-110.
- [52] 廖二元, 超楚生, 伍汉文. 内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 2001:665-689.
- [53] 金之欣, 廖二元. 内分泌代谢疾病诊疗指南. 2 版. 北京: 科学出版社, 2009:68-70.
- [54] 张承刚. 甲状腺疾病核素治疗学. 北京: 原子能出版社, 2003: 233-241.
- [55] Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 1992, 71: 109-120.
- [56] 卢倜章, 秦明秀. 放射性核素治疗学. 天津: 天津科学技术出版社, 1994, 163.
- [57] 周振虎, 贾晓春, 杜玉洁, 等. ^{131}I 治疗 Graves 病合并周期性麻痹的疗效分析. *中华核医学杂志*, 2006, 26:314.
- [58] Weetman AP, Wiersinga WM. Current management of thyroid-associated ophthalmopathy in Europe. Results of an international survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49:21-28.
- [59] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med*, 1989, 321:1349-1352.
- [60] Wartofsky L. Thyrotoxic storm. In: Braverman LE, Utiger RP, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2005:651-657.
- [61] Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, et al. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med*, 1998, 338:712-718.
- [62] Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid*, 2012, 22:661-679.
- [63] Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006, 35:663-686.
- [64] Dötsch J, Rascher W, Dörr HG. Graves disease in childhood: a review of the options for diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*, 2003, 5:95-102.
- [65] Glaser NS, Styne DM, Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study Group. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study. *Pediatrics*, 2008, 121:e481-e488.
- [66] Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. Clinical review 99: the management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 3767-3776.
- [67] Ma C, Kuang A, Xie J, et al. Radioiodine treatment for pediatric Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16:CD006294.
- [68] Freitas JE, Swanson DP, Gross MD, et al. ^{131}I : optimal therapy for hyperthyroidism in children and adolescents? *J Nucl Med*, 1979, 20: 847-850.
- [69] Boice JD Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA*, 2006, 295:1060-1062.
- [70] Boice JD Jr. Radiation-induced thyroid cancer—what's new? *J Natl Cancer Inst*, 2005, 97:703-705.
- [71] Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA*, 1998, 280:347-355.
- [72] Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after ^{131}I therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst*, 1991, 83:1072-1077.
- [73] Ceccarelli C, Canale D, Battisti P, et al. Testicular function after ^{131}I therapy for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65: 446-452.
- [74] Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with ^{131}I . *J Nucl Med*, 2002, 43:856-861.
- [75] American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, Sisson JC, Freitas J, et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 2011, 21:335-346.
- [76] Kloos RT. Survey of radioiodine therapy safety practices highlights the need for user-friendly recommendations. *Thyroid*, 2011, 21: 97-99.
- [77] Venenica CD, Germanier AG, Bustos SR, et al. Hospital discharge of Patients with thyroid carcinoma treated with ^{131}I . *J Nucl Med*, 2002, 43:61-65.

(收稿日期:2013-03-29)

(本文编辑:朱鋇达)