

- [9] Joseph J, Felix F, Cruz Sanchez, et al. Enolase Activity and isoenzyme distribution in human brain regions and tumors [J]. J Neurochem, 1996, 66(6): 2 484 - 2 490.
- [10] Uinn GB, Reeves IG, Day IN. Mapping of antigenic sites in human neuron specific enolase by expression subcloning [J]. clin Chem, 1994, 40(5): 790 - 795.
- [11] Marang PJ, Schmechel DE. Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells [J]. Annu Rev Neurosci, 1987, 10: 269 - 295.
- [12] Hardemark HG, Ericsson N, Kotwica Z, et al. S-100 protein and neuron-specific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage [J]. J Neurosurg, 1989, 71(5): 727 - 731.
- [13] 魏相国, 陈守民. 神经元特异性烯醇化酶(NSE)的检测及其意义 [J]. 齐鲁医学检验, 2004, 15(2): 43.
- [14] Newcomb JK, Zhao X, Pike BR, et al. Temporal profile of apoptotic-like changes in neurons and astrocytes following cortical impact injury in the rat [J]. Exp Neurol, 1999, 158(1): 76 - 88.
- [15] Royds JA, Timperley WR, Taylor CB. Levels of enolase and other enzymes in the cerebrospinal fluid as in dices of pathological change [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44(8): 1 129 - 1 135.
- [16] 侯博儒, 王治民, 任海军, 等. 颅脑损伤后血清神经元特异性烯醇化酶变化 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2005, 4(2): 178 - 179.
- [17] Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled cortical impact injury in the rat [J]. J Neurotrauma, 2001, 18(5): 569 - 573.
- [18] Herrmann M, Jost S, Kutz S, et al. Temporal profile of release of neurobiochemical markers of brain damage after traumatic brain injury is associated with intracranial pathology as demonstrated in cranial computerized tomography [J]. J Neurotrauma, 2000, 17(2): 113 - 122.
- [19] 陈鸿光, 孟庆海. 尼膜同影响急性颅脑损伤患者血清 NSE 的临床观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(3): 424 - 426.
- [20] Yamazaki Y, Yada K, Morll S, et al. Diagnostic significance of serum neuron-specific enolase and myelin basic protein assay in patients with acute head injury [J]. Surg Neurol, 1995, 43(2): 267 - 271.
- [21] 王寿先, 王成东, 武丽丽, 等. 脑损害标志物动态检测在颅脑损伤病人预后判断中的价值 [J]. 潍坊医学院学报, 2006, 28(1): 9 - 11.
- [22] 周彦. 脑外伤患者血清和脑脊液 NSE 测定的临床意义 [J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(2): 353 - 354.
- [23] Rabinowicz AL, Correale JD, Bracht KA, et al. Neuron specific enolase is increased after nonconvulsive state [J]. Epilepsia, 1995, 36(2): 475 - 476.
- [24] Scheaarschmidt H, Prange HW, Reibev H. Neuron specific concentration in blood as a prognostic parameter in cerebrovascular diseases [J]. Stroke, 1994, 25(3): 558 - 559.
- [25] Hatfield R H, Kernan RM. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model [J]. Brain Res, 1992, 577: 249 - 252.
- [26] 艾文兵, 陈玉宏, 杨启建. 三七总皂苷对急性重型颅脑损伤患者血清 NSE 和 MBP 含量的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(2): 1 - 3.
- [27] 杨绍文, 曹国彬, 李波, 等. 血清 S100B、NSE 和 MBP 在颅脑损伤患者中的检测及其临床意义 [J]. 广州医药, 2007, 38(3): 3 - 5.

(收稿日期: 2008-06-05 修回日期: 2008-07-15)

## 甲状腺碘代谢功能测定的临床应用和研究进展

孙宏伟 覃伟武

(广西医科大学第一附属医院核医学科, 南宁市 530021)

【关键词】 甲状腺; 碘代谢; 甲状腺功能测定

【中图分类号】 R 817.4 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2008)11-1720-03

甲状腺摄碘率测定是最早用来测定甲状腺功能的放射性核素方法, 目前仍然被广泛的使用, 它能反映甲状腺吸碘、合成和释放甲状腺激素的综合过程, 有很高的临床实用价值。

### 1 碘与甲状腺疾病

低碘和高碘都可以引起甲状腺的疾病<sup>[1]</sup>。低碘对胎儿、婴幼儿和儿童的影响比较大, 造成智力发育的损害, 如地方性克汀病, 对于成人的影响主要是甲状腺肿。高碘可引起高碘性甲状腺肿、甲亢。Stanbury 及 Corvilain<sup>[2,3]</sup> 认为长期缺碘可导致甲状腺细胞发生“突变”, 形成功能自主性结节或功能自主性“细胞群”, 当碘摄入量增加过快时, 功能自主的甲状腺组织利用碘合成甲状腺激素, 且不受 TSH 调节, 形成碘甲亢。Dunn 等<sup>[4]</sup> 指出, 碘摄入量增加会导致自身免疫性甲状腺疾病

(AITD) 和乳头状甲状腺癌的发病率增加。戴红等<sup>[5]</sup> 通过 5 年的流行病学调查后认为, 对轻度缺碘地区过量补碘可能导致临床和亚临床甲减的发生, 并影响亚临床甲减的转归, 但对临床甲减的转归无影响。

正常人甲状腺摄碘率随时间逐渐上升, 24 h 达到高峰。不同地区因为饮水、食物等原因, 摄碘率有一定的差异, 一般 2~6 h 摄碘率为 24 h 摄碘率的 1/2 左右。在普及碘盐, 各地的摄碘率正常值均有所下降<sup>[6]</sup>, 加碘盐对于甲亢患者摄碘率也有抑制作用<sup>[7]</sup>。

### 2 甲状腺摄碘率的影响因素

影响甲状腺摄碘率的因素很多, 首先是食物和药物。碘缺乏地区人口摄碘率明显高于碘充足地区, 而海带、紫菜等食

物,海藻昆布等药物都含有较多的碘,会降低摄碘率,所以在做摄碘率实验之前都会常规禁碘2~3周。ATD(抗甲状腺药物)、甲状腺片等药物由于抑制了甲状腺的功能,也会降低摄碘率。TSH和过硫酸盐也能影响摄碘率,具体在后面TSH兴奋实验和过氯酸钾释放试验中介绍。碳酸锂可以增加甲状腺的摄碘率,在甲亢治疗时常用来提高摄碘率,以减少碘的用量<sup>[8,9]</sup>。瘦素对于丘脑、垂体、甲状腺轴有兴奋作用,Oliveira等<sup>[10]</sup>研究了瘦素对于大鼠体内和体外两组甲状腺细胞的作用,他发现瘦素在体内组实验中,可兴奋甲状腺组织,提高摄碘率,但是在体外组实验中,瘦素并没有提高甲状腺细胞的摄碘率,它对于甲状腺细胞摄碘的直接作用是抑制性的。所以他认为瘦素在体内对于甲状腺摄碘率的影响,是通过某些间接机制达到的,而非直接刺激甲状腺细胞。方毅等<sup>[11]</sup>研究摄碘率峰值的影响因素,认为年龄、性别对甲状腺摄碘率检查(RAIU)峰值无影响。只要测定RAIU前停抗甲状腺药物至少1周以上,RAIU峰值不受服药、停药时间影响,与未服药组所测结果一致。RAIU峰值与甲状腺重量有关,重量 $\leq 30$ g患者的RAIU峰值小于重量 $> 30$ g患者的峰值。

### 3 摄碘率有关的甲状腺功能测定试验

摄碘率有关的甲状腺功能测定试验有很多,常用的有过氯酸钾释放试验、甲状腺激素抑制试验、促甲状腺激素兴奋试验等。过氯酸钾释放试验是判断甲状腺内碘的有机化是否正常的常用方法。甲状腺激素抑制试验用来判断甲状腺-垂体-下丘脑轴的反馈调节机制是否正常,现已少用。促甲状腺激素兴奋试验可用来鉴别甲状腺原发性甲低和垂体、下丘脑所致甲低。上海华山医院报告,兴奋值 $> 13.3$ 为正常反应, $< 13.3$ 为不正常反应。Samara等<sup>[12]</sup>的研究表明小剂量rTSH提高甲状腺摄碘率的作用在24h最明显,48h和72h影响已经很小。rTSH还被应用于结节性甲状腺肿的治疗中以减少治疗剂量的碘<sup>[13]</sup>。

### 4 摄碘率的临床意义及应用

4.1 甲亢的鉴别诊断 一些暂时性的甲状腺毒症,血循环中甲状腺激素水平高于正常,而摄碘率则正常或偏低,如亚急性甲状腺炎急性期,95%的患者摄碘率近乎不吸收,甲状腺功能生化水平高于正常,临床表现甲状腺功能生化摄碘率不平行,呈“分离现象”。在进行摄碘率测定的时候,往往要求人们限制碘的摄入2~3周。Hiraiwa等<sup>[14]</sup>在对400多例Grave's病和无痛性甲状腺炎患者禁碘前后摄碘率的对比研究后发现用于鉴别诊断Grave's病和无痛性甲状腺炎时,在甲状腺功能测定前是否限制碘的摄入是对结果是没有影响的。慢性淋巴细胞性甲状腺炎、甲亢期摄碘率正常或偏高,甲低期摄碘率正常或偏低。85%的Grave's病甲亢患者摄碘率明显高于正常,曲线形态也呈异常表现。Plummer甲亢75%以上病人摄碘率正常,而甲状腺功能生化指标符合甲亢诊断。一些地方性甲状腺肿,或者青春期甲状腺肿、单纯性甲状腺肿,摄碘率高于正常,甲状腺功能生化却正常。

4.2 判定<sup>131</sup>I在甲状腺内停留时间 Grave's病及Plummer甲亢选用<sup>131</sup>I治疗时,<sup>131</sup>I在甲状腺内停留时间,以及<sup>131</sup>I在甲状腺内的有效半衰期,对治疗方案和剂量选择甚为关键。李从心等<sup>[15]</sup>认为<sup>131</sup>I转换率是<sup>131</sup>I剂量设计的重要指标,并证实<sup>131</sup>I转换率 $< 1$ 者治愈率较高。胡景胜等<sup>[16]</sup>认为Grave's病患者吸碘率曲线下面积较24h最大吸碘率更能够反应甲状腺组织的摄碘功能,可能是用来指导给药量计算的更好参数。

4.3 甲状腺癌治疗剂量的确定及转移灶是否摄<sup>131</sup>I的判断 分化型甲状腺癌甲状腺的次全切除结合对甲状腺残留组织的<sup>131</sup>I治疗。术后去除甲状腺残留组织前做摄碘率,对于了解甲状腺术后残留的大小和<sup>131</sup>I治疗剂量的确定有很大意义<sup>[17]</sup>。而对于已经去除甲状腺残留组织后的患者,摄碘率对于监测去除效果、有无复发、转移也有很大意义。需要再次碘治疗的患者,现在国外多用rTSH(重组的人TSH)来提高原发及转移灶的摄碘率。Mira等<sup>[18]</sup>认为单次给予0.1~0.3mg的rTSH即可明显提高甲癌患者的摄碘率。

4.4 ATD疗效评价 对于初发的Grave's病患者,有的患者对ATD反应比较快,疗效也好,有些患者短期治疗效果很差。影响人们对ATD反应的因素还不是很清楚,但是甲状腺碘池被认为可能是一个重要的因素。Gemma等<sup>[19]</sup>发现甲状腺摄碘率3h和24h对于预测甲状腺对MMI治疗的早期反应有一定意义。3h摄碘率较高的患者,被认为对于MMI的早期反应较好,而3h摄碘率较低的患者,认为短期内MMI治疗效果较差。魏松全等<sup>[20]</sup>通过甲状腺激素抑制试验对抗甲状腺药物短疗程治疗Grave's病的预后进行估价,他认为以对于治疗半年以上的初发Grave's病患者 $<$ 可做RAIU-ST,若抑制率 $> 30\%$ ,可停药观察;若抑制率 $< 30\%$ ,则提示疗程不够,需适当延长疗程至1年以上。

### 5 目前研究进展与研究热点

5.1 早期摄碘试验和晚期摄碘试验 传统方法对半衰期的测定需要连续测定3~4d,程序比较繁琐,对于甲亢碘治疗的患者,需要用24h摄碘率和半衰期联合来制定碘的用量。Vemulakonda等<sup>[21]</sup>用4h摄碘率来预测预期的24h摄碘率,用于计算甲亢碘治疗时碘的使用量,认为晚期摄碘率和早期摄碘率有关联性,同1d内进行摄碘率测量和甲亢治疗是可行的。通过碘的转换率(3h摄碘率与24h摄碘率的比)来推测半衰期的研究也是近期的一个热点。一旦摄碘率和碘治疗真正可以在同2d内甚至同1d内进行,将为患者节约治疗费用和时间。

5.2 NIS(钠/碘同向转运体)转基因治疗 NIS是最近有关摄碘率研究的一个热点,因为它的表达直接影响摄碘率的高低。在甲状腺癌的治疗中,NIS的再表达对于清除甲状腺组织和增加转移灶摄碘都有重要意义。NIS同时在放射性核素靶向治疗领域被推荐作为报告基因进行显像,还可以通过NIS基因介导放射性核素治疗癌症。Zhang等<sup>[22]</sup>的研究认为NIS转基因技术能最优化细胞表面通信,提高摄碘率,从而提高NIS的临床应用。

5.3 抑制制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、胞外信号调节激

酶(ERK)、抑制剂(MEK) 甲状腺癌患者放射性碘清除甲状腺组织时,NIS 甲状腺摄取碘的是基础。在甲状腺癌的患者,NIS 的表达经常会下降,MEK 抑制物能提高摄碘率,Vadysirisack 等<sup>[23]</sup>对 MEK 抑制物 PD98059 进行研究,认为其能提高甲状腺细胞表面的 NIS 蛋白水平,但是并不能直接提高摄碘率。MEK 抑制物 PD98059 对于摄碘率的直接作用甚至是降低的,原因可能是其降低了甲状腺细胞 Na-K-ATP 酶的活性。哇巴因滴定表明 Na-K-ATP 酶活性的减少程度远大于 PAIU。MEK 抑制物在体内提高摄碘率,很有可能通过一种至今未知的机制降低了碘在甲状腺内的周转率。

## 6 展 望

甲状腺摄碘率测定作为一种简单、快捷、有效的检测方法越来越多地在临床上应用,现在已经有人研究以 NIS 为媒介,将放射性的药物导入到甲状腺以外的其他肿瘤内部进行靶向的治疗。摄碘率测定同时作为监测和示踪手段,也将应用于这一领域。相信在今后的几年中,对摄碘率诸多影响因素在体内的作用机制将阐明得更清楚,从而在甲状腺疾病乃至多种癌症的预防和治疗过程中发挥更大的作用。

## 参 考 文 献

[1] 李胜祥,罗启军,秦开崇. 甲状腺术前两种不同服碘方法的比较:附 180 例分析[J]. 广西医学,2002,24(3):428-429.

[2] Stanbury JB, Erman AE, Bourdoux P, et al. Iodine hyperthyroidism [J]. thyroid, 1998, 8(1):83-100.

[3] Corvilain B, Van Sande J, Dumont JE, et al. Autonomy in endemic goites [J]. Thyroid, 1998, 8(1):107-113.

[4] Dunn JT. Correcting iodine deficiency is more than just spreading around a lot of iodine [J]. Thyroid, 2001, 11(4):363-364.

[5] 戴红,单忠艳,腾晓春,等. 不同碘摄入量社区甲状腺功能减退症的五年随访研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2006,22(6):528-531.

[6] 罗君,郑合明,王羽,等. 全民普及碘盐后人群摄碘率正常值探讨[J]. 中国地方病防治杂志,2001,16(2):79-80.

[7] 陈锦玲,李秀钧,刘关键. 加碘盐对 Graves 甲亢患者甲状腺<sup>131</sup>I 吸收率及甲状腺功能影响的研究[J]. 华西医学,1998,13(1):50-52.

[8] 黄慧,邓智勇,王翠英. 碳酸锂对甲状腺机能亢进患者摄碘率的影响[J]. 华西药理学杂志,2005,20(1):88-89.

[9] Bal CS, Kumar A, Pandey RM, et al. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism [J]. Thyroid, 2002, 12(5):399-405.

[10] Oliveira E, Teixeira Silva Fagundes A, Teixeira Bonomo I, et al. Acute and chronic leptin effect upon in vivo and in vitro rat thyroid iodide uptake [J]. Life sciences, 2007, 81(15):1241-1246.

[11] 方毅,刘剑锋,张秀丽. Graves 病甲亢患者甲状腺摄<sup>131</sup>I 率峰值的影响因素探讨[J]. 军事医学科学院院刊,2003,27(9):54-55.

[12] Samara Pena, Seth Arum, Mary Cross, et al. <sup>123</sup>I Thyroid Uptake and Thyroid Size at 24, 48, and 72 hours after the Administration of Recombinant Human Thyroid-Stimulating Hormone to Normal Volunteers [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006, 91(2):506-510.

[13] Huysmans DA, Willy-Anne N, Erdtsieck RJ, et al. Administration of a Single Low Dose of Recombinant Human Thyrotropin Significantly Enhances Thyroid Radioiodide Uptake in Nontoxic Nodular Goiter [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000, 85(10):3592-3596.

[14] Hiraiwa T, Ito M, Imagawa A, et al. High diagnostic value of a radioiodine uptake test with and without iodine restriction in Graves' disease and silent thyroiditis [J]. Thyroid, 2004, 14(7):531-535.

[15] 李从心,康增寿,吴贵华. <sup>131</sup>I 转换率在 Graves 病治疗中的临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(2):109.

[16] 胡景胜,尹士男,欧阳巧洪. 摄碘率曲线下面积与 Graves 病<sup>131</sup>I 治疗效果的观察[J]. 中国医学影像学杂志,2006,14(5):340-342.

[17] Zidan J, Hefer E, Iosilevski G, et al. Efficacy of <sup>131</sup>I ablation therapy using different doses as determined by postoperative thyroid scan uptake in patients with differentiated thyroid cancer [J]. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 2004, 59(5):1330-1336.

[18] Mira S, Torres T, Peter H, et al. Effect of Various Doses of Recombinant Human Thyrotropin on the Thyroid Radioactive Iodine Uptake and Serum Levels of Thyroid Hormones and Thyroglobulin in Normal Subjects [J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001, 86(4):1660-1664.

[19] Gemma R, Nakamura H, Mori T, et al. The change in <sup>123</sup>I uptake between 3 and 24 hours is useful in predicting early response to methimazole in patients with Graves' disease [J]. Endocrine journal, 1996, 43(1):61-66.

[20] 魏松全,承永明,李威,等. 甲状腺摄碘率抑制试验对抗甲状腺药物短疗程治疗 Graves 病的预后估价[J]. 华西医科大学学报, 1990, 21(4):433-436.

[21] Vemulakonda US, Atkins FB, Ziessman HA. Therapy dose calculation in Graves' disease using early <sup>123</sup>I uptake measurements [J]. Clinical nuclear medicine, 1996, 21(2):102-105.

[22] Zhang Z, Liu YY, Sissy M. Cell surface targeting accounts for the difference in iodide uptake activity between human Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>symporter and rat Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>symporter [J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2005, 90(11):6131-6140.

[23] Vadysirisack DD, Venkateswaran A, Zhang Z, et al. MEK signaling modulates sodium iodide symporter at multiple levels and in a paradoxical manner [J]. Endocrine-related cancer, 2007, 14(2):421-432.

(收稿日期:2008-06-14 修回日期:2008-07-18)