

## 临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.02.023

# 分化型甲状腺癌患者 $^{131}\text{I}$ 治疗后维生素 C 最佳给予时间的研究

王政杰, 庞 华, 胡小丽

(重庆医科大学附属第一医院核医学科, 重庆 400016)

**【摘要】目的:**分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者  $^{131}\text{I}$  治疗后, 不同时间点给予维生素 C 对唾液腺防护的差异, 继而探讨维生素 C 对唾液腺放射性损伤防护的最佳给予时间。**方法:**将 120 例已行甲状腺全切术的 DTC 患者, 随机分为 A、B 2 组, 每组 60 人, 给予  $^{131}\text{I}$  行清甲治疗, 分别在 2、24 h 含服维生素 C 以减轻  $^{131}\text{I}$  对唾液腺的放射性损伤。6 月后行唾液腺动态显像, 对所得图像及时间-放射性曲线进行分析, 勾画出腮腺及颌下腺感兴趣区(region of interest, ROI), 以相应组织为本底进行校正, 计算腺体最大摄取指数(uptake ratios, UR)及最大排泄率(maximum secretion, MSR)。**结果:**A、B 2 组患者 UR 及 MSR 如下: A、B 组左侧腮腺分别为:  $3.16 \pm 1.12$  和  $(61.13 \pm 13.85)\%$ ,  $2.84 \pm 1.10$  和  $(58.56 \pm 12.26)\%$ ; 右侧腮腺分别为:  $3.08 \pm 1.02$  和  $(63.70 \pm 14.12)\%$ ,  $2.82 \pm 0.95$  和  $(59.40 \pm 12.27)\%$ ; 左侧颌下腺分别为:  $2.10 \pm 1.01$  和  $(47.52 \pm 12.74)\%$ ,  $2.15 \pm 0.97$  和  $(49.92 \pm 12.93)\%$ ; 右侧颌下腺分别为:  $2.21 \pm 1.05$  和  $(49.98 \pm 13.20)\%$ ,  $2.15 \pm 0.97$  和  $(49.37 \pm 13.04)\%$ 。各组间比较皆无统计学差异( $P > 0.05$ )。**结论:** $^{131}\text{I}$  治疗 DTC 后, 不同时间点给予维生素 C, 对于腮腺及颌下腺的摄取及排泄功能影响不大, 对唾液腺放射性损伤防护没有显著差异。

**【关键词】**甲状腺肿瘤;  $^{131}\text{I}$ ; 维生素 C; 唾液腺**【中图分类号】**R818.74**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-04-11

## Study on the best time of giving vitamin C after $^{131}\text{I}$ therapy in patients with differentiated thyroid cancer

Wang Zhengjie, Pang Hua, Hu Xiaoli

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To explore the best time of using vitamin C to protect salivary gland radiation injury in patients with differentiated thyroid cancer(DTC) after  $^{131}\text{I}$  therapy. **Methods:** Totally 120 DTC patients underwent thyroidectomy were randomly divided into groups A and B( $n=60$ ). Patients were administrated with vitamin C in either 2 h or 24 h after the treatment of  $^{131}\text{I}$  in order to reduce damage caused by radioactivity of  $^{131}\text{I}$ . Salivary glands dynamic images were taken six months later and time-activity curves were drawn; then parotid and submandibular region of interest(ROI) and appropriate organization as background correction were laid out; finally, gland uptakes ratios(UR) and excretory index at maximum secretion(MSR) were calculated. **Results:** UR and MSR of left parotid gland were  $3.16 \pm 1.12$ ,  $(61.13 \pm 13.85)\%$  in group A and  $2.84 \pm 1.10$ ,  $(58.56 \pm 12.26)\%$  in group B; UR and MSR of right parotid gland were  $3.08 \pm 1.02$ ,  $(63.70 \pm 14.12)\%$  in group A and  $2.82 \pm 0.95$ ,  $(59.40 \pm 12.27)\%$  in group B; UR and MSR of left submandibular gland are  $2.10 \pm 1.01$ ,  $(47.52 \pm 12.74)\%$  in group A and  $2.15 \pm 0.97$ ,  $(49.92 \pm 12.93)\%$ , in group B; UR and MSR of right submandibular gland were  $2.21 \pm 1.05$ ,  $(49.98 \pm 13.20)\%$  in group A and  $2.15 \pm 0.97$ ,  $(49.37 \pm 13.04)\%$  in group B. Differences of results in groups A and B were not statistically significant( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Salivary stimulation with vitamin C in both 2 h and 24 h after  $^{131}\text{I}$  administration has no effect on salivary protection in DTC patients.

**【Key words】**thyroid cancer;  $^{131}\text{I}$ ; vitamin C; salivary gland

应用  $^{131}\text{I}$  去除分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)术后残留甲状腺组织已经成为

甲状腺癌术后广泛应用的治疗方法。然而因唾液腺有相同的钠碘转运体, 故  $^{131}\text{I}$  可造成对唾液腺的放射性损伤。现阶段认为服用  $^{131}\text{I}$  后服用酸性食物或药物(如维生素 C)可减轻  $^{131}\text{I}$  对唾液腺的放射性损伤, 故将酸刺激的应用列入常规治疗方案, 然而酸

作者介绍: 王政杰, Email bkzg1234@163.com,

研究方向: 肿瘤核医学。

通信作者: 庞 华, Email: ph1973@126.com。

刺激的具体给予时间目前仍存在争议,不同时间点给予酸刺激对唾液腺的保护作用存在差异。因此本实验设计分别在 2 h 与 24 h 给予患者酸刺激,这 2 个时间点也是目前主流的给予时间点,通过研究这 2 个时间点的差异性,进而探讨酸刺激的最佳给予时间。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

目前针对  $^{131}\text{I}$  治疗 DTC 患者唾液腺损伤的研究主要选用首次行  $^{131}\text{I}$  治疗清除残余甲状腺组织的患者,故本实验选择 2009 年 7 月到 2013 年 3 月就诊于重庆医科大学第一附属医院核医学科的 DTC 全切术后行首次  $^{131}\text{I}$  治疗的患者。患者入组标准:①确诊为 DTC 患者;②行甲状腺全切术后的患者;③患者从未有过唾液腺病史或头颈部放射治疗史、结缔组织病史;④未服用任何影响唾液腺分泌的药物,如:抗胆碱能药,抗抑郁药, $\beta$ -肾上腺素能阻断药;⑤排除  $^{131}\text{I}$  治疗后全身滞留显像发现有远处转移的患者。按照上述标准,共对 120 名患者进行研究,随机平均分为 A、B 2 组,给予  $^{131}\text{I}$  治疗后 6 个月行唾液腺动态显像。患者一般资料见表 1。

表 1 患者一般资料

Tab.1 Characteristics of patients

资料	A组	B组
维生素 C 开始使用时间 <sup>a</sup>	2 h	24 h
患者人数 (n)	60	60
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	43.5 $\pm$ 14.1	40.3 $\pm$ 12.8
性别 (男/女)	12/48	14/46
乳头状癌/滤泡状癌 (n/n)	47/13	42/18
促甲状腺激素 <sup>b</sup> (mIU/L)	31.75 $\pm$ 8.55	30.59 $\pm$ 6.56
$^{131}\text{I}$ 治疗剂量 (mCi)	105.5 $\pm$ 8.52	107.5 $\pm$ 8.36

注:a,服用  $^{131}\text{I}$  后开始计时;b,正常区间 0.3~5.0 mIU/L;以上所有数据皆无统计学差异, $P > 0.05$

### 1.2 研究方法

1.2.1 患者准备 DTC 患者行甲状腺全切术后,禁碘饮食 4 周,暂不补充甲状腺激素,待伤口恢复良好。若早期应用甲状腺激素替代治疗则停用甲状腺激素 4 周并禁碘 4 周,完善治疗前常规检查:血常规、肝肾功、血甲功、X 光胸片、颈部超声。

1.2.2 患者处理 A、B 组患者服用  $^{131}\text{I}$  后分别在 2 h 与 24 h 含服 100 mg 维生素 C,每 4 h 含服 1 次,连续服用 6 d。期间禁止服用任何影响唾液腺分泌的药物,如抗胆碱能药,抗抑郁药, $\beta$ -肾上腺素能阻断药,并且禁止使用其他制酸剂。

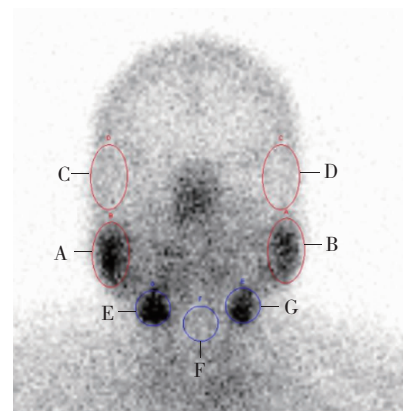
1.2.3 唾液腺动态显像 患者服用  $^{131}\text{I}$  后 6 月,行唾液腺动态显像。采用 Siemens Symbia T2 双探头 SPECT,显像剂为高锝酸盐( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  由北京原子高科提供),患者平卧于检查床,

静脉弹丸式注入  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  显像剂 370 MBq,即以 60 s/帧采集,连续采集 25 min,于 14 min 给予含服 200 mg 维生素 C 刺激唾液腺分泌。

### 1.3 结果分析

1.3.1 唾液腺显像定性分析 唾液腺显影程度及分泌功能会呈现不同程度的改变,肉眼定性分析可分为正常、轻度受损和重度受损。正常:指唾液腺(包括腮腺和颌下腺)显像双侧基本对称,随着时间延长腺体内放射性浓聚增加,分布均匀,轮廓渐清晰;维生素 C 刺激后腺体内放射性迅速下降,轮廓缩小,口腔内放射性迅速增加。轻度受损:指唾液腺显像腺体放射性较正常减少,两侧基本对称;维生素 C 刺激后唾液腺放射性下降速度减慢,口腔内放射性逐渐增加。重度受损:指唾液腺显像腺体放射性显著减低,维生素 C 刺激后唾液腺影像无明显变化,口腔内放射性极少。本实验探讨 DTC 患者  $^{131}\text{I}$  治疗后唾液腺是否受损伤,故将轻度受损与重度受损统归为功能受损组。

1.3.2 唾液腺显像半定量分析 在受检者的唾液腺动态显像中,选择唾液腺显示最清晰的一帧图像。用计算机感兴趣区(region of interest, ROI)技术勾画出双侧腮腺及颌下腺,得到腮腺及颌下腺的时间-放射性曲线,分别计算出唾液腺功能的定量指标;并在颞部勾画出于与腮腺等大的本底区域,颌下腺本底区域为腺体间颌下区域(图 1)。根据 Nishiyann 等<sup>[1]</sup>唾液腺显像定量参数,计算出:①腺体最大摄取指数(uptake ratios, UR)=(腺体放射性最大计数-本底放射性计数)/本底放射性计数。②最大排泄率(maximum secretion, MSR)=(含维生素 C 前腺体计数-含维生素 C 后腺体最低计数)/含维生素 C 前放射性计数  $\times 100\%$ 。



A、B 为双侧腮腺 ROI; C、D 为双侧腮腺本底; E、G 为双侧颌下腺 ROI; F 为颌下腺本底

图 1 ROI 勾画

Fig.1 Sketch of ROI

### 1.4 统计学分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,定性分析应用卡方检验,定量分析数据用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组比较用  $t$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 唾液腺显像定性分析

A 组患者 35 例出现轻度功能受损,4 人出现严重功能受损。B 组中 23 人出现轻度功能受损,9 例唾液腺重度受损。A、B 2 组功能正常分别为:21、28 人,功能受损率分别为 35%、46.7%;功能受损分别为 39、32 人,功能受损率分别为 65%、53.3%,经卡方检验卡方值为 1.690, *P* 值为 0.194 差异无统计学意义。

表 2 A、B 两组唾液腺显像定性分析

Tab.2 Qualitative analysis of salivary gland imaging in A, B groups

组别	功能正常 (n, %)	功能受损 (n, %)	合计 (n)
A 组	21 (35%)	39 (65%)	60
B 组	28 (46.7%)	32 (53.3%)	60
合计	49	71	120

### 2.2 唾液腺显像半定量分析

A 组与 B 组患者服用 <sup>131</sup>I 后, 双侧腮腺半定量分析见表 3, 采用 *t* 检验, A、B 组双侧腮腺 UR 及双侧腮腺 MSR 指标无明显差异 (*P*>0.05)。双侧颌下腺半定量分析见表 4, 采用 *t* 检验, A、B 组双侧颌下腺 UR 及双侧颌下腺 MSR 指标无明显差异 (*P*>0.05)。

## 3 讨 论

应用 <sup>131</sup>I 去除甲状腺癌术后残留甲状腺组织已经成为 DTC 术后广泛应用的治疗方法。其意义在于:利用 <sup>131</sup>I 放射出的 β 射线清除隐匿在甲状腺组织中的微小甲状腺癌病灶,降低其复发和转移的可能性。然而 <sup>131</sup>I 同时会被唾液腺摄取,因为其有相似的钠碘同向转运体<sup>[2]</sup>,因此大剂量的 <sup>131</sup>I 会造成唾液

腺的放射性损伤。研究发现唾液腺放射性损伤最常见的远期及近期并发症是涎腺炎(30%)甚至是严重的口腔干燥症(20%)<sup>[3]</sup>,严重影响患者今后的生活质量。研究发现腮腺的功能损伤程度明显大于颌下腺<sup>[4]</sup>,可能是由于腮腺体积较颌下腺大,故腮腺吸收的 <sup>131</sup>I 剂量也大于颌下腺,也有可能是因为颌下腺的黏液细胞比腮腺的浆液细胞聚碘能力差,并且对放射性损伤有更好的耐受性<sup>[5]</sup>。

现在有很多方法被应用于防护 <sup>131</sup>I 对唾液腺的损伤<sup>[2]</sup>,最常见的方法是使用酸刺激,增加唾液腺的分泌,以减少 <sup>131</sup>I 的放射性损伤。Creutzig 称<sup>[6]</sup>柠檬酸诱导的酸刺激可以减少唾液腺受到的辐射照射近 5~10 倍,而 Nostrand 等<sup>[7]</sup>最近研究发现酸刺激可以减少唾液腺所受辐射的 1.3~1.7 倍。所以大多学者认为在服用 <sup>131</sup>I 治疗后,应使用酸刺激,可以显著减轻唾液腺的放射性损伤,因此欧洲核医学协会已经将酸刺激的应用列入常规治疗方案<sup>[8]</sup>。

然而 Nakada 等<sup>[9]</sup>研究发现 <sup>131</sup>I 治疗后 1 h 内使用酸刺激导致的唾液腺损伤、口腔干燥症的发生率显著高于酸刺激在 <sup>131</sup>I 治疗后 24 h 使用, <sup>131</sup>I 治疗后 1 h 内使用酸刺激增加了唾液腺的损伤,作者用反弹效应进行了解释,酸刺激不仅促进了唾液腺的分泌,同时增加了腺体的血流,当促进腺体血流增加的作用大于刺激腺体分泌的作用,酸刺激就会加重唾液腺的损伤。随后进一步研究根据唾液腺的吸收剂量。从剂量学的角度来看,唾液腺的损伤程度,应取决于吸收剂量,最终得出结论是早期应用酸刺激是有毒性的,这也与 Jentzen 等<sup>[10]</sup>应用 <sup>124</sup>I PET/CT 显像研究发现早期应用酸刺激会加重唾液腺的放射性损伤的研究结果一致。

表 3 A 组与 B 组双侧腮腺功能参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.3 Comparison on bilateral parotid parameters between A and B groups ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	UR		MSR (%)	
	左侧腮腺	右侧腮腺	左侧腮腺	右侧腮腺
A 组	3.16 ± 1.12	3.08 ± 1.02	61.13 ± 13.85	63.70 ± 14.12
B 组	2.84 ± 1.10	2.82 ± 0.95	58.56 ± 12.26	59.40 ± 12.27
<i>t</i> 值 ( <i>P</i> 值)	1.675 (0.099)	1.473 (0.146)	1.03 (0.307)	1.859 (0.068)

表 4 A 组与 B 组双侧颌下腺功能参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.4 Comparison on bilateral submandibular gland parameters between A and B groups ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	UR		MSR (%)	
	左侧颌下腺	右侧颌下腺	左侧颌下腺	右侧腮腺
A 组	2.10 ± 1.01	2.21 ± 1.05	47.52 ± 12.74	49.98 ± 13.20
B 组	2.15 ± 0.97	2.15 ± 0.97	49.92 ± 12.93	49.37 ± 13.04
<i>t</i> 值 ( <i>P</i> 值)	-0.212 (0.833)	0.316 (0.753)	-1.084 (0.283)	0.273 (0.786)



唾液腺细胞虽然有钠碘同向转运体,而细胞内无甲状腺氧化酶,故<sup>131</sup>I在唾液腺的停留时间比较短暂,在服用<sup>131</sup>I后的1~2h内唾液腺摄取<sup>131</sup>I最多,而且唾液腺在24h内的吸收剂量几乎等于唾液腺总吸收剂量(86.08±7.89)%<sup>[11]</sup>,因此24h后应用制酸剂的意义明显降低。故本实验分别在2h与24h进行酸刺激对比,研究酸刺激的最佳给予时间。

A组与B组比较,定性分析:2h组定性分析与24h组定性分析比较,轻度受损率与重度受损率存在一定差异,考虑与报告医师有关,但总体功能受损率之间不存在明显差异,说明在DTC患者服用<sup>131</sup>I后2h与24h给予酸刺激,对唾液腺的保护作用不存在明显区别;半定量分析:双侧腮腺及颌下腺的UR及MSR,也无统计学意义。有以下几种原因可能:①酸刺激对于减轻唾液腺的放射性损伤无意义。应用超声多普勒发现服用制酸剂后,同时增加腺体的血流速度与腺体的分泌速度<sup>[12]</sup>。一方面促进唾液腺内<sup>131</sup>I的排泄,另一方面增加从血液中摄取的<sup>131</sup>I。若两者永远处于动态平衡之中,则应用酸刺激无任何意义。因考虑到目前DTC治疗指南中建议<sup>131</sup>I治疗后使用酸刺激及伦理道德,故未设计无酸刺激对照组。②酸刺激可以减轻唾液腺的损伤,然而酸刺激在2~24h之间使用效果相同,位于此时间段内都为酸刺激最佳给予时间,并且无差异。大量研究证实早期应用酸刺激会加重<sup>131</sup>I对唾液腺的放射性损伤<sup>[9-10]</sup>。但是24h内唾液腺已经吸收大部分<sup>131</sup>I,故24h后应用制酸剂促进唾液腺分泌的意义十分有限。③酸刺激可以减轻唾液腺的损伤,然而2h与24h都不是酸刺激的最佳给予时间,此期间可能存在某一时间点,该时间点酸刺激增加唾液腺分泌作用大于增加血流灌注的作用,因此该时间点给予酸刺激对唾液腺的保护作用最大。

本实验设计的给予时间为服用<sup>131</sup>I后2h与24h,这2个时间点为目前主流的服药时间,实验证实在DTC患者服用<sup>131</sup>I后2h与24h服用制酸剂对唾液腺的保护不存在任何差异,故在这两个时间点给予维生素C可能都能起到保护唾液腺的作用,并且效果近似,然而在此期间是否存在一个最佳给予时间点(该时间点酸刺激增加唾液腺分泌作用大于增加血流灌注的作用)仍有待进一步研究。

然而酸刺激对<sup>131</sup>I治疗后唾液腺的防护作用目前仍存在争议。美国甲状腺协会认为现在并没有充足的证据证明酸刺激增加唾液腺流量会减轻唾液腺的损伤<sup>[13]</sup>,故并未提倡在服用<sup>131</sup>I后常规使用制酸

剂。若找到酸刺激的最佳给予时间,可进行后续研究,在最佳时间给予酸刺激与无酸刺激组进行对照研究,进一步验证酸刺激是否可以减轻DTC患者唾液腺的损伤。

## 参 考 文 献

- [1] Nishiyanm S, Miyawaki S, Yoshnaga Y. A study to standardize quantitative evaluation of parotid gland scintigraphy in patients with Sjogren's syndrome[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(12): 2470-2474.
- [2] Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands[J]. *Thyroid*, 2003, 13(3): 265-271.
- [3] Hyer S, Kong A, Pratt B, et al. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(1): 83-86.
- [4] Malpani BL, Samuel AM, Ray S, et al. Quantification of salivary gland function in thyroid cancer patients treated with radioiodine[J]. *J Rad Oncology Biol Phys*, 1996, 35(3): 535-540.
- [5] Mandel I, Liu F. Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine: case reports[J]. *J Am Dent Assoc*, 2007, 138(12): 1582-1587.
- [6] Creutzig H. Sialadenitis following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma: letter to the editor[J]. *J Nucl Med* 1985, 26: 817.
- [7] Van Nostrand D, Atkins F, Bandaru VV, et al. Salivary gland protection with sialogogues: a case study[J]. *Thyroid*, 2009, 19(9): 1005-1008.
- [8] Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008, 35(10): 1941-1959.
- [9] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(2): 261-266.
- [10] Jentzen W, Hobbs RF, Stahl A, et al. Pre-therapeutic I PET/CT dosimetry confirms low average absorbed doses per administered I activity to the salivary glands in radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5): 884-895.
- [11] Liu B, Kuang A, Huang R, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of<sup>131</sup>I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 618-623.
- [12] Arijji Y, Yuasa H, Arijji E. High-frequency color Doppler sonography of the submandibular gland: relationship between salivary secretion and blood flow[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, 86(4): 476-481.
- [13] American Thyroid Association (ATA) Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *Thyroid*, 2009, 19(11): 1167-1214.

(责任编辑:唐秋姗)