

• 临床检验研究论著 •

育龄女性甲亢患者碘-131 治疗前后血清性激素变化及生育情况随访^{*}严达尊¹, 廖浪霞¹, 李锡福¹, 王影¹, 顾秀兰²

(广东医学院附属中山医院/中山市陈星海医院:1. 检验科;2. 妇科, 广东中山 528415)

摘要:目的 探讨育龄女性甲亢患者碘-131 治疗血清性激素变化及其生育情况。方法 选取健康志愿者 50 例、甲状腺功能亢进的育龄女性 248 例, 按治疗方法分为碘-131 治疗组和抗甲状腺药物治疗组, 3 组患者于治疗前和后 6 个月测定甲状腺功能及性腺激素, 并追踪患者受孕和胎儿情况。结果 碘-131 治疗组较抗甲状腺药物治疗组促甲状腺激素(TSH) 水平变化较为敏感; 两组患者治疗前促黄体生成素(LH)、促卵泡生成素(FSH)、泌乳素(PRL)、睾酮(T)、孕酮(P) 均较对照组明显升高, 雌二醇(E2) 较对照组降低; 碘-131 治疗组治疗前后性激素六项变化均有差异, 抗甲状腺药物治疗组治疗前后睾酮、孕酮变化不明显; 对照组与碘-131 治疗组正常分娩率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.148, P=0.7>0.05$), 对照组与抗甲状腺药物治疗组正常分娩率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=5.739, P=0.017<0.05$), 碘-131 治疗组和抗甲状腺药物治疗组正常分娩率比较, 差异有统计学意义($\chi^2=4.26, P=0.039<0.05$)。结论 碘-131 治疗育龄期甲亢妇女未对性激素和生育能力有影响, 也未增加遗传损害发生率。

关键词:甲状腺功能亢进症; 性激素; 女性**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.024**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)15-2023-03Serum sex hormone changes and fertility condition follow-up before and after iodine-131 treatment in childbearing age women patients with hyperthyroidism^{*}Yan Dazun¹, Liao Langxia¹, Li Xifu¹, Wang Ying¹, Gu Xiulan²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Gynecology, Affiliated Zhongshan Hospital, Guangdong Medical College/Zhongshan Municipal Chen Xinghai Hospital, Zhongshan Guangdong, 528415, China)

Abstract: Objective To investigate the serum sex hormone changes and fertility condition in childbearing age women patients with hyperthyroidism treated by iodine-131. **Methods** 50 cases of healthy volunteers were selected. 248 childbearing age women patients with hyperthyroidism were divided into the iodine-131 group and the anti-thyroid medication group according to the treatment method. The thyroid function and gonad hormone before treatment and at 6 months after treatment were detected in 3 groups, and the pregnancy and fetal condition were tracked. **Results** The change of thyroid stimulation hormone(TSH) level was more sensitive in the iodine-131 treatment group than the anti-thyroid medication group; luteinizing hormone(LH), follicle stimulation hormone(FSH), prolactin(PRL), testosterone(T) and progesterone(P) before treatment in the two groups were significantly increased compared with the control group, but E2 was decreased; the changes of sex hormones in the iodine-131 treatment group had differences between before and after treatment, the changes of T and P in the anti-thyroid medication group were unobvious before and after treatment; the normal delivery rate in the control group and the iodine-131 therapy group had no statistical difference ($\chi^2=0.148, P=0.7>0.05$), the normal delivery rate in the control group and the anti-thyroid medication group had statistically significant difference($\chi^2=5.739, P=0.017<0.05$), the normal delivery rate in the iodine-131 therapy group and the anti-thyroid medication group had statistically significant difference($\chi^2=4.26, P=0.039<0.05$). **Conclusion** The iodine-131 therapy has no influence on the sex hormones and the fertility ability in childbearing age women patients with hyperthyroidism, and also does not increase the incidence rate of genetic damage.

Key words:hyperthyroidism; sex hormone; female

碘-131 治疗甲亢对生殖系统影响的安全性问题国外已有了较明确的结论, 但国内临床专业和核医学科医师之间对碘-131 治疗甲亢对生育的影响认识差异很大, 不同专家的观点有所差异。本文选用 248 例育龄女性甲亢患者进行甲状腺功能及性腺激素测定并随访观察其生育情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组选择 2009 年 1 月到 2013 年 1 月来本院门诊和住院初诊为甲状腺功能亢进的育龄女性患者共计 248 例, 年龄 19~45 岁, 平均 32.9 岁, 病例组按治疗方法分成碘-131 治疗组与抗甲状腺药物治疗组。抗甲状腺药物治疗组 90 例, 年龄 19~45 岁, 平均 30.7 岁; 碘-131 治疗组 158 例, 年

龄 20~42 岁, 平均 33.2 岁。对照组选取同期本院职工及其他健康志愿者 50 例, 均无甲状腺及其他内分泌疾病, 年龄 23~45 岁, 平均 32 岁。

1.2 方法

1.2.1 检验项目 3 组研究对象分别于治疗前和后 6 个月测定甲状腺功能三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH) 及性腺激素: 卵泡刺激素(LH)、黄体生成素(FSH)、泌乳素(PRL)、雌二醇(E2)、睾酮(T) 和孕酮(P) 水平。患者安排在非妊娠及哺乳期, 于清晨早起七点静脉空腹抽取静脉血 3 mL, 分离血清待测。

^{*} 基金项目: 中山市科技局(科技计划)医疗卫生资助项目(20122A154)。 作者简介: 严达尊, 男, 副主任技师, 主要从事医学检验研究。

1.2.2 检验方法 甲状腺功能、性激素测定采用化学发光法，试剂盒为雅培公司提供，仪器型号为雅培 i2000 全自动免疫分析仪。

1.2.3 患者随访 碘-131 治疗组接受碘-131 治疗至少 6 个月后方能妊娠；抗甲状腺药物治疗组要求以抗甲状腺药物进行规律治疗 6 个月后方能妊娠。通过甲亢专科门诊复查、妇科检查及电话随访 3 种形式对 3 组研究对象进行随访，追踪患者性腺激素水平、受孕和胎儿情况。

1.2.4 质量控制 本研究的检验技师、核医学技师严格执行操作规程，对各环节做好质量控制，保证结果快速、准确、可靠。因随访周期较长，个别失访病例及时剔除。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行处理，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，资料比较采用 *t* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 各组血清甲状腺功能测定结果 见表 1，两组患者治疗

前 T3、T4、FT3、FT4、TSH 的水平与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。碘-131 治疗组治疗前后 T3、T4、FT3、FT4、TSH 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。抗甲状腺药物治疗组治疗前后 T3、T4、FT3、FT4 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而 TSH 水平变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示碘-131 治疗组较抗甲状腺药物治疗组 TSH 水平变化较为敏感。

2.2 各组血清性激素测定结果 见表 2，碘-131 治疗组和抗甲状腺药物治疗组治疗前 LH、FSH、PRL、E2、T、P 水平与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，E2 水平较对照组降低，其余 5 个指标较对照组均升高 ($P < 0.05$)。碘-131 治疗组治疗组性激素 6 项治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，抗甲状腺药物治疗组治疗前后 LH、FSH、PRL、E2 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，T、P 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组血清甲状腺功能测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | T3(ng/mL) | T4(ng/mL) | FT3(pmol/L) | FT4(pmol/L) | TSH(μ IU/mL) |
|-----------|-----|-------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 50 | 1.94 ± 0.61 | 115 ± 23 | 6.37 ± 1.31 | 14.29 ± 4.21 | 2.90 ± 0.92 |
| 碘-131 治疗组 | 治疗前 | 158 | 7.92 ± 3.13 \triangle | 259 ± 43 \triangle | 16.75 ± 4.74 \triangle | 30.08 ± 7.33 \triangle |
| | 治疗后 | 158 | 2.02 ± 1.12 $*$ | 142 ± 16 $*$ | 7.11 ± 2.22 $*$ | 13.38 ± 2.36 $*$ |
| 抗甲状腺药物治疗组 | 治疗前 | 90 | 7.11 ± 2.31 \triangle | 229 ± 44 \triangle | 15.70 ± 6.54 \triangle | 29.44 ± 9.38 \triangle |
| | 治疗后 | 90 | 4.51 ± 1.47 $*$ | 145 ± 22 $*$ | 8.29 ± 1.31 $*$ | 11.50 ± 2.84 $*$ |

\triangle : $P < 0.05$, 与对照组比较; $*$: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 2 各组血清性激素测定结果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | LH(mIU/mL) | FSH(mIU/mL) | PRL(ng/mL) | E2(pg/mL) | T(ng/mL) | P(ng/mL) |
|-----------|-----|--------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| 对照组 | 50 | 12.06 ± 8.78 | 12.63 ± 3.11 | 14.86 ± 8.89 | 131 ± 9 | 0.50 ± 0.16 | 12.85 ± 8.68 |
| 碘-131 治疗组 | 治疗前 | 158 | 19.63 ± 9.92 \triangle | 18.20 ± 7.10 \triangle | 30.12 ± 15.18 \triangle | 27 ± 13 \triangle | 1.26 ± 0.21 \triangle |
| | 治疗后 | 158 | 14.21 ± 8.33 $*$ | 11.72 ± 4.43 $*$ | 13.62 ± 7.61 $*$ | 94 ± 15 $*$ | 0.64 ± 0.33 $*$ |
| 抗甲状腺药物治疗组 | 治疗前 | 90 | 20.18 ± 10.63 \triangle | 20.33 ± 9.79 \triangle | 28.65 ± 15.86 \triangle | 23 ± 17 \triangle | 1.57 ± 0.48 \triangle |
| | 治疗后 | 90 | 15.26 ± 7.16 $*$ | 13.68 ± 5.43 $*$ | 13.96 ± 6.67 $*$ | 90 ± 13 $*$ | 1.49 ± 0.41 |

\triangle : $P < 0.05$, 与对照组比较; $*$: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 各组生育结果对比 见表 3。

表 3 各组生育结果对比

| 生育情况 | 对照组 | 抗甲状腺药物治疗组 | 碘-131 治疗组 |
|------------|------|-----------|-----------|
| n | 50 | 90 | 158 |
| 要求生育人数(n) | 41 | 65 | 120 |
| 成功生育人数(n) | 36 | 49 | 97 |
| 占要求生育比例(%) | 87.8 | 75.4 | 80.8 |

3 讨 论

两组患者治疗前 LH、FSH、PRL、T、P 均较对照组明显升高，E2 较对照组降低，与文献[1-6]报道一致。可能由于 E2 是女性体内生物活性最强的雌激素，能使子宫内膜发生一系列的变化，并增加子宫肌对催产素的敏感性。较大剂量时雌激素还能作用下丘脑-垂体系统，抑制促性腺激素及催乳素的分泌，并能抵消雄激素的主要作用。而女性甲亢患者 E2 水平降低，使得患者月经失调、经量减少造成不孕不育，两组患者治疗后 E2 水平均上升，碘-131 治疗组上升更为明显。

碘-131 治疗组女性性激素 6 项变化与治疗前相比均有差异，抗甲状腺药物治疗组治疗前后睾酮、孕酮变化不明显，可能由于碘-131 治疗与抗甲状腺治疗的原理不同引起。患者口服碘-131 后可在甲状腺内停留较长时间，对甲状腺进行照射的时间较长，从而使得甲状腺细胞发生水肿、坏死、炎症细胞浸润等反应，从而使患者症状得到控制。但碘-131 为放射性物质，对人体内分泌的其他器官也会产生一定作用，因性腺对放射性物质较为敏感，碘-131 治疗可能改变性腺的机能和状态。碘-131 进入体内后多数储积在甲状腺内，部分碘-131 通过胃肠道吸收分布到胃肠道和膀胱，这部分放射性碘可能会影响到卵巢的功能。这可能是抗甲状腺药物治疗组治疗前后睾酮、孕酮变化不明显，而碘-131 治疗后睾酮、孕酮变化明显的原因。

本研究通过近 5 年的临床观察，抗甲状腺药物治疗组和碘-131 治疗组生育人数占有要求生育人数的比例分别为 75.4% 和 80.8%，可知碘-131 治疗组较抗甲状腺药物治疗组正常生育人数占要求生育人数的比例要高。正常对照组总妊娠次数 44 次，其中有 8 次为 2 次妊娠；抗甲状腺药物治疗组总妊娠次数 61 次，其中有 12 次为 2 次妊娠；碘-131 治疗组总妊娠

娠次数 61 次,其中有 12 次为 2 次妊娠。对照组正常分娩率为 97%,碘-131 治疗组正常分娩率为 96.1%,抗甲状腺药物治疗组正常分娩率为 88.5%,对照组与碘-131 治疗组正常分娩率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.148, P=0.7 > 0.05$),对照组与抗甲状腺药物治疗组正常分娩率比较,差异有统计学意义($\chi^2=5.739, P=0.017 < 0.05$),碘-131 治疗组和抗甲状腺药物治疗组正常分娩率比较,差异有统计学意义($\chi^2=4.26, P=0.039 < 0.05$)。提示甲状腺功能亢进(简称甲亢)患者选择碘-131 治疗对生育能力影响并不比 ATD 治疗大,部分方面还优于 ATD 治疗。与唐真武等^[7]的研究结果基本一致。由上可知,碘-131 治疗育龄期甲亢妇女对生育能力无影响,也未增加遗传损害发生率,育龄女性甲亢患者应正确理解碘-131 治疗的特点,积极采取相应的治疗方案。

甲亢患者常存在下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,是甲状腺机能增高,分泌激素增多或因甲状腺激素在血循环中水平增高所致的一组内分泌病,病因多种,女性多见。临幊上女性甲亢患者由于甲状腺激素水平的改变,而导致下丘脑-垂体促性腺激素轴的调节功能紊乱,女性可能出现月经紊乱和女性不孕症^[8-9]。育龄女性患者采取何种治疗方法对其性腺激素及生育能力影响较小,不同专家的观点有所差异,甚至部分医务人员都言之不详,这更加重患者的担忧。国内有部分学者对抗甲状腺药物治疗育龄女性患者血清性激素变化进行了大量研究,但很少有关于碘-131 治疗前后性激素变化的报道,或是已有报道的观察指标不系统、不全面。虽然碘-131 治疗与抗甲状腺治疗的原理不同,但对育龄女性患者的性激素影响来说基本一致,从本文研究来看碘-131 治疗对育龄女性患者的性激素影响更为全面一些。本文通过对育龄女性甲亢患者治疗前后性激素六项测定及生育情况进行随访,探讨育龄女性甲亢患者通

过碘-131 治疗后对其生育的影响,为育龄女性甲亢患者的治疗提供专业意见和制定科学方案,碘-131 治疗育龄女性甲亢简便、安全、临床效果好,应在临幊上普遍应用。

参考文献

- [1] 李素香,金善姬,李忠吉. 135 例甲亢、甲低患者血清激素含量分析[J]. 放射免疫学杂志,2008,21(3):285-286.
- [2] Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y, et al. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(9): 4229-4233.
- [3] 阮家兰. 甲亢患者治疗前后血清性激素水平对比研究[J]. 当代医学,2012,18(29):12-13.
- [4] 王坤,李广宙,王怀全. 甲亢患者 131I 治疗前后血清性激素水平观察. 中外医疗,2009,23(1):6-7.
- [5] 边新华. 甲状腺功能异常患者的性激素水平变化分析[J]. 内蒙古医学杂志,2012,44(3):312-313.
- [6] 杜忠芳,陈燕,董明国,等. 240 例甲亢、甲低患者血清性激素测定分析[J]. 中华核医学杂志,2002,22(5):313-314.
- [7] 唐真武,唐佳华. 131I 治疗甲亢对女性生育影响 682 例临床观察[J]. 中国社区医师,2009,11(20):106.
- [8] Yamashita S, Saenko V. Mechanisms of Disease: molecular genetics of childhood thyroid cancers[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(5):422-429.
- [9] 张云峰,秦贵军. 女性甲状腺功能异常患者性激素水平变化分析[J]. 实用医药杂志,2013,30(5):385-387.

(收稿日期:2014-02-15)

(上接第 2022 页)

- [6] Liu Y, Yang Y, Xu H, et al. Implication of USP22 in the regulation of BMI-1, c-Myc, p16INK4a, p14ARF, and cyclin D2 expression in primary colorectal carcinomas[J]. Diagn Mol Pathol, 2010, 19(4):194-200.
- [7] Yang DD, Cui BB, Sun LY, et al. The co-expression of USP22 and BMI-1 may promote cancer progression and predict therapy failure in gastric carcinoma[J]. Cell Biochem Biophys, 2011, 61(3):703-710.
- [8] Li W, Li Y, Tan Y, et al. Bmi-1 is critical for the proliferation and invasiveness of gastric carcinoma cells[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(3):568-575.
- [9] Wu J, Hu D, Yang G, et al. Down-regulation of BMI-1 cooperates with artemisinin on growth inhibition of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(7):1938-1948.
- [10] Qiao B, Chen Z, Hu F, et al. BMI-1 activation is crucial in hTERT-induced epithelial-mesenchymal transition of oral epithelial cells[J]. Exp Mol Pathol, 2013, 95(1):57-61.
- [11] Song LB, Zeng MS, Liao WT, et al. Bmi-1 is a novel molecular marker of nasopharyngeal carcinoma progression and immortalizes primary human nasopharyngeal epithelial cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(12):6225-6232.
- [12] Wu X, Liu X, Sengupta J, et al. Silencing of Bmi-1 gene by RNA interference enhances sensitivity to doxorubicin in breast cancer cells[J]. Indian J Exp Biol, 2011, 49(2):105-112.
- [13] Riis ML, Lüders T, Nesbakken AJ, et al. Expression of BMI-1 and Mel-18 in breast tissue—a diagnostic marker in patients with breast cancer[J]. BMC Cancer, 2010, 10(1):686.
- [14] Pandit TS, Kennette W, Mackenzie L, et al. Lymphatic metastasis of breast cancer cells is associated with differential gene expression profiles that predict cancer stem cell-like properties and the ability to survive, establish and grow in a foreign environment [J]. Int J Oncol, 2009, 35(2):297-308.
- [15] 王晓亮,李绍刚,李赛飞,等. 乳腺癌组织中 Bmi-1 蛋白表达与病理学特征的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2013, 8(2): 165-167.
- [16] 冯云,张练,李振宇,等. Bmi-1 和 P16 蛋白在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 广东医学,2012,33(17): 2616-2618.
- [17] 张建兵,黄荣,朱兴华,等. 乳腺癌中 p120 连环素和 Bmi-1 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志,2011,27(8): 831-834.
- [18] 管海涛,王中卫,薛峰杰,等. Bmi-1 与乳腺癌发生、发展及预后的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(2): 144-147.
- [18] 李嗣杰,韩冰,吴迪. 乳腺癌组织中 Bmi-1、EZH2 蛋白的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2010, 50(34): 49-50.
- [19] 周晓云,徐正顺,李惠翔,等. Bmi-1 在乳腺癌组织中的表达及相关性研究[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2010, 20(1): 8-11.
- [20] 冯艳,宋立兵,郭宝红,等. Bmi-1 在乳腺癌组织中的表达及意义[J]. 癌症: 英文版, 2007, 26(2): 154-157.
- [21] 胡晓清,陈理达,赵挺. BMI 与乳腺癌预后关系的临床分析[J]. 临床医学, 2006, 26(2): 86-87.

(收稿日期:2014-02-26)