

Variation of salivary gland function in patients with thyroid cancer after ^{131}I therapy

WEN Jing, GAO Qin-yi*, LI Ya-ming, ZHOU Jiu-mao, LI De-shun

(Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To assess the variation of salivary gland function in differentiated thyroid cancer (DTC) patients after ^{131}I therapy. **Methods** Salivary gland scintigraphy was performed with $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ on 22 DTC patients before and 3 months after ^{131}I therapy. Qualitative and quantitative analysis of salivary gland function were performed. Fifteen normal subjects were selected as control group. **Results** The salivary gland independent secretion became lower in 15 (68.18%) patients. The uptake ratio of 15 min (UR_{15}) of bilateral parotid and submaxillary gland decreased after ^{131}I therapy. The secretion ratio (SR) of parotid gland also decreased, but there was no obvious change in submaxillary gland. Compared with control group, all these parameters decreased after ^{131}I therapy. **Conclusion** The salivary gland independent secretion of DTC patients decreased after ^{131}I therapy. The uptake and secretion of bilateral parotid and submaxillary gland both decreased.

[Key words] Iodine; Thyroid neoplasms; Salivary glands

分化型甲状腺癌患者 ^{131}I 治疗前后 唾液腺功能的变化

文 静,高沁怡*,李亚明,周久贸,李德顺

(中国医科大学附属第一医院核医学科,辽宁 沈阳 110001)

[摘要] 目的 观察分化型甲状腺癌(DTC)患者接受 ^{131}I 治疗后唾液腺功能的变化。方法 对22例确诊为DTC的患者,在应用 ^{131}I 治疗前及治疗后3个月进行放射性核素唾液腺动态显像,并从定性、定量两方面进行唾液腺功能分析。另选取15名正常人作为对照组。结果 22例DTC患者接受 ^{131}I 治疗后,15例(68.18%)出现唾液腺自主排泌功能降低;治疗后双侧腮腺、颌下腺的15 min摄取分数(UR_{15})明显降低,双侧腮腺排泌分数(SR)降低,但颌下腺的SR值变化不明显。与对照组相比较,治疗后双侧腮腺、颌下腺的 UR_{15} 值和SR值均降低。结论 DTC患者在接受 ^{131}I 治疗后大多数患者自主唾液腺排泌功能下降;双侧腮腺和颌下腺摄取和排泌功能均降低。

[关键词] 碘;甲状腺肿瘤;涎腺

[中图分类号] R736.1; R817.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)08-1553-04

对于分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)患者术后清除残留甲状腺组织以及甲状腺癌转移灶, ^{131}I 治疗是一种临床常用方法。但 ^{131}I 在作用于甲状腺的同时也作用于唾液腺,并对唾液腺的功能造成一定损伤。很多甲状腺癌患者在接受 ^{131}I 治疗后出现口干、唾液腺肿胀等症状,然而单凭主观的症状并不足以评价唾液腺功能的受损程度。本研究通过 $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 唾液腺动态显像,从定性、定量两方面

对 ^{131}I 治疗DTC前后的唾液腺功能进行客观评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2008年12月—2009年5月来我科首次接受 ^{131}I 治疗的DTC患者22例。患者为去除残留甲状腺治疗(5例)或在去除残留甲状腺治疗前已发现有功能性转移灶(17例),所有患者在服用 ^{131}I 后均遵医嘱服用酸性食物如山楂片等,促进唾液腺分泌,预防或减轻辐射对唾液腺的损伤。对照组15名为正常人,无口干等症状,无唾液腺疾病史。两组一般资料见表1。

1.2 唾液腺显像

1.2.1 显像时间 患者于 ^{131}I 治疗前、治疗后3个月分别接受唾液腺动态显像。对照组显像时间无特殊要求。

1.2.2 显像仪器和显像剂 采用Siemens E. CAM型双探头SPECT仪;显像剂高锝酸盐($^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$)370 MBq,由中国原

[作者简介] 文静(1985—),女(苗族),湖南吉首人,在读硕士。研究方向:放射性核素治疗学。E-mail: sybel_ben@hotmail.com

[通讯作者] 高沁怡,中国医科大学附属第一医院核医学科,110001。

E-mail: gaoqinyi@hotmail.com

[收稿日期] 2010-02-22 **[修回日期]** 2010-04-28

子能科学研究院同位素研究所提供。

1.2.3 显像程序 显像时取仰卧位,将低能通用型准直器对准双侧腮腺和颌下腺,经肘静脉“弹丸式”注入显像剂后,立即以 1 帧/分的速度连续采集图像 30 帧,并于 20 min 时给予维生素 C 丸 100 mg 含化,以刺激唾液腺分泌,保持体位及采集条件不变至采集结束。注射前后分别测量针筒的放射性计数,以计算净注入药物的放射性计数。

1.3 功能参数设定 利用感兴趣区(region of interest, ROI)技术分别勾画双侧腮腺、双侧颌下腺感兴趣区,并于双侧前颌区勾画与同侧腺体相同面积的本底区,记录相应区域内的放射性计数并计算功能参数 15 min 摄取分数(uptake ratio of 15 min, UR₁₅;反映腺体摄

表 1 临床资料

资料	病例组(n=22)	对照组(n=15)
年龄(岁)	48.2±13.0	39.6±11.6
性别(男/女)	5/17	4/11
¹³¹ I 治疗剂量(mCi)	151.14±57.46	—
治疗目的		
清除残留甲状腺	5	—
清除残留甲状腺+功能性转移灶治疗	17	—
病理类型		
乳头状甲状腺癌	15	—
滤泡状甲状腺癌	7	—

取及浓聚^{99m}TcO₄⁻的能力和酸刺激后排泄分数(secretion ratio, SR;反映酸刺激后腺体排泄与分泌的能力)。

$$UR_{15} = (15 \text{ min 腺体放射性计数} - \text{本底放射性计数}) / \text{注}$$

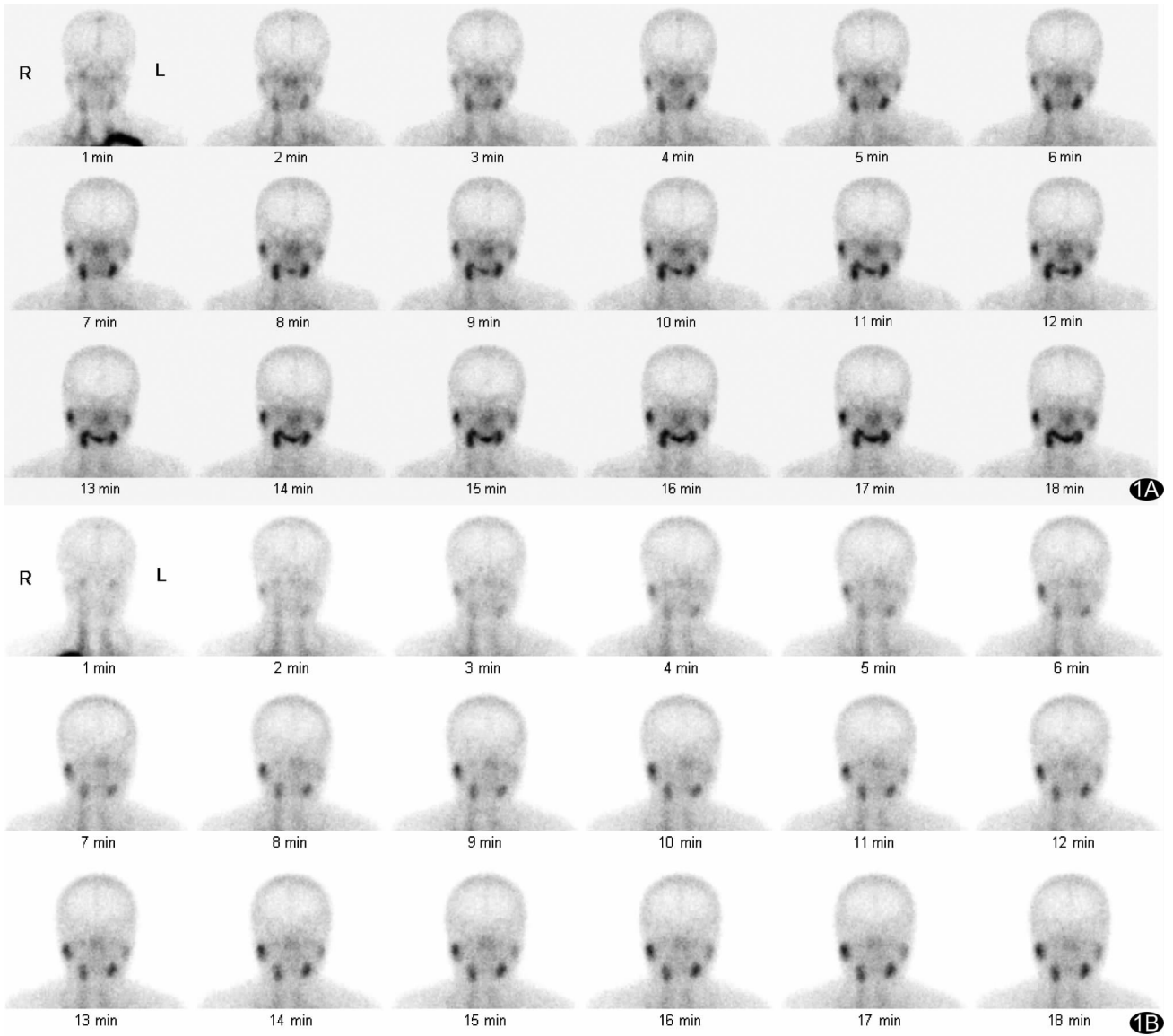


图 1 ¹³¹I 治疗前后唾液腺自主排泌功能的比较 A. 治疗前口腔内见大量显像剂浓聚,说明唾液腺自主排泌功能良好; B. 为治疗后口腔内显像剂分布,与治疗前相比唾液腺自主排泌功能明显降低

表 2 治疗前后唾液腺功能参数值的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	UR ₁₅ 值				SR 值			
	腮腺		颌下腺		腮腺		颌下腺	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧
治疗前	2.00±0.71	1.89±0.72	2.26±0.74	2.07±0.68	57.62±17.36	57.22±19.15	43.57±17.36	39.64±17.06
治疗后	1.65±0.59	1.50±0.55	2.01±0.78	1.82±0.58	48.29±21.99	47.62±21.59	39.45±16.16	35.71±15.88
t 值(P 值)	2.887(0.009)	2.621(0.016)	2.213(0.038)	2.494(0.021)	2.433(0.024)	2.929(0.008)	1.761(0.093)	1.804(0.086)

表 3 治疗前后唾液腺功能参数与对照组比较($\bar{x} \pm s$)

分组	UR ₁₅ 值				SR 值			
	腮腺		颌下腺		腮腺		颌下腺	
	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧
治疗前	2.00±0.71 (1.771, 0.085)	1.89±0.72 (1.846, 0.073)	2.26±0.74 (1.114, 0.273)	2.07±0.68 (1.630, 0.112)	57.62±17.36 (1.912, 0.064)	57.22±19.15 (1.844, 0.074)	43.57±17.36 (1.712, 0.096)	39.64±17.06 (2.608, 0.013)
治疗后	1.65±0.59 (3.786, 0.001)	1.50±0.55 (4.447, <0.001)	2.01±0.78 (2.172, 0.037)	1.82±0.58 (3.156, 0.003)	48.29±21.99 (3.269, 0.002)	47.62±21.59 (3.307, 0.002)	39.45±16.16 (2.728, 0.010)	35.71±15.88 (3.630, 0.001)
对照组	2.40±0.57	2.28±0.48	2.50±0.46	2.41±0.51	67.81±8.36	66.78±7.01	51.82±8.17	52.27±9.30

注: 括号内为与对照组比较 t 值和 P 值

射入体内的放射性计数×100%;

SR=(腺体最高放射性计数-酸刺激后腺体最低放射性计数)/腺体最高放射性计数×100%。

如果腺体显像不清,无法勾画出 ROI,则将其相关参数设为 0。在 20 min 给予酸刺激前^{99m}TcO₄⁻ 唾液腺显像的动态图像上,口腔内未见显像剂浓聚则设定为唾液腺自主排泌功能下降。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ¹³¹I 治疗前后唾液腺自主排泌功能的比较 据唾液腺动态显像的图像分析,15 例患者(68.18%)在接受¹³¹I 治疗后出现唾液腺自主排泌功能下降(图 1),7 例(31.82%)自主排泌功能无明显变化;12 例(54.55%)出现口干症状。

2.2 ¹³¹I 治疗前后唾液腺功能参数的比较 患者治疗后双侧腮腺的 UR₁₅值和 SR 值比治疗前明显降低(P 均<0.05)。双侧颌下腺的 UR₁₅值比治疗前明显降低(P 均<0.05),但 SR 值却无明显变化(P 均>0.05,表 2)。治疗前双侧腮腺的 UR₁₅值和 SR 值、双侧颌下腺的 UR₁₅值和右侧颌下腺的 SR 值与对照组相比较差异无统计学意义(P 均>0.05),而治疗后这些参数与对照组比较差异有统计学意义(P 均<0.05);治疗前、后左侧颌下腺的 SR 值与对照组比较差异均有统计学意义(P 均<0.05,表 3)。

3 讨论

3.1 ¹³¹I 治疗分化型甲状腺癌的机制 对于 DTC,当前国内外公认的最佳治疗方案是甲状腺全切或次全切除术+放射性¹³¹I 治疗+甲状腺激素抑制治疗^[1]。¹³¹I 之所以能对 DTC 有治疗作用,是因为其滤泡上皮细胞的基底膜上存在钠/碘同向转运体(sodium/iodide symporter, NIS),通过 NIS 对 Na⁺-

K⁺ 的交换,调节细胞内外 Na⁺ 浓度梯度,细胞外的碘转运到细胞内,使甲状腺具有摄取并浓聚¹³¹I 的特性^[2-3]。当¹³¹I 被甲状腺摄取后,在其衰变时能放射出 β 射线(占 99%)和 γ 射线(占 1%)。前者的有效射程仅为 0.5~2.0 mm,能选择性地破坏甲状腺组织(包括癌组织),甲状腺组织受到长时间的集中照射,通过电离辐射作用,其腺体被破坏后逐渐坏死,代之以无功能的结缔组织,从而达到治疗目的^[4]。

3.2 唾液腺功能受损的机制 NIS 蛋白不仅存在于甲状腺的滤泡上皮细胞里,也存在于唾液腺小叶导管上皮细胞的细胞膜上,加上唾液腺血供丰富,因此,唾液腺也能通过 NIS 蛋白从血液中主动摄取¹³¹I^[5]。Newkirk 等^[6]研究发现唾液中¹³¹I 的浓度可达到血浆浓度的 30~40 倍。在接受¹³¹I 治疗后短期内,部分患者会出现急性放射性腮腺炎,表现为唾液腺肿胀、疼痛。这主要是由于唾液腺细胞受到辐射损伤引起的炎症反应,使管周压力增加,管腔狭窄,唾液排泄不畅,造成唾液腺肿胀^[7]。随着时间的推移,这些症状会减轻甚至消失,然而在有些患者可引起慢性腮腺炎而使症状持续存在。因此,本实验选择在接受¹³¹I 治疗后 3 个月对其进行唾液腺功能显像。

3.3 评价唾液腺功能的方法 评价唾液腺功能的方法有很多种,比如唾液流率的测定、腮腺造影、唾液腺超声等,其中唾液流率的测定受生理因素影响比较大。腮腺造影是一种有创性检查;唾液腺超声多用来辅助诊断唾液腺占位性病变,很少用来评价唾液腺功能;而唾液腺核素动态显像不仅可显示唾液腺形态的变化,而且可获得反映腺体功能的定量指标,能较为准确地评价唾液腺功能^[8-9]。本实验采用唾液腺动态显像,从定性、定量两方面评价 DTC 患者¹³¹I 治疗对唾液腺功能的影响。

从唾液腺显像的动态图像上可以观察到患者唾液腺的自主排泌功能。本实验中大多数患者(68.18%)治疗后出现自主排泌功能下降,54.55%患者出现口干等症,提示有的患

者唾液腺自主排泌功能虽下降, 而未发觉口干, 其原因有待进一步相关研究。本实验的定量研究主要是对治疗前后的双侧腮腺与颌下腺的 UR_{15} 值与 SR 值分别进行比较, 发现双侧腮腺、颌下腺的 UR_{15} 值在治疗后的明显降低。腮腺的 SR 值治疗后明显降低, 但颌下腺的 SR 值治疗后降低不明显。可能是由于颌下腺的黏液细胞与腮腺的相比浓聚碘的能力比较差, 而且对辐射有更好的耐受性^[10]; 但与对照组比较, 颌下腺的 SR 值仍明显降低。

目前国内外研究均重点关注¹³¹I 治疗后半年、1 年甚至更远期的唾液腺功能损伤情况^[11-14], 而本实验观察的是 3 个月时唾液腺损伤的相关因素。本研究结果说明 3 个月时唾液腺功能的变化已经通过口干等症状表现出来, 提示临床关注患者在¹³¹I 治疗后 3 个月时的口干症状。但是, 本研究未能完成¹³¹I 治疗 3 个月以后的追踪唾液腺显像观察, 因此未能显示唾液腺功能损伤的程度与时间的关系。Roser 等^[14] 研究¹³¹I 治疗后的 3 年内唾液腺功能的变化, 发现唾液腺功能受损出现或早或晚, 早期出现者可以有短暂的一过性恢复, 但无论唾液腺受损出现早与晚, 从远期情况来看, 唾液腺功能都未能再恢复到正常。

综上所述, 大多数 DTC 患者在接受¹³¹I 治疗后唾液腺自主排泌功能降低, 且双侧腮腺和颌下腺的摄取和排泌功能均降低。

[参考文献]

- [1] 徐先发, 邵姗. 分化型甲状腺癌的治疗策略. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2008, 15(6): 331-334.
- [2] 陈立波. 钠/碘同向转运体与放射性碘治疗. 国外医学放射医学核医学分册, 2001, 26(6): 258-261.
- [3] Carvalho DP, Ferreira AC. The importance of sodium/iodide symporter (NIS) for thyroid cancer management. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2007, 51(5): 672-682.
- [4] Richard JR, Martin JS. The evolving role of I-131 for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med, 2005, 46(1): 28-37.
- [5] Lionel S.Z, Orshi D, Yi L, et al. Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by NaI Symporter-Expressing tissues in vivo. J Nucl Med, 2004, 45(3): 500-507.
- [6] Newkirk KA, Ringel MD, Wartosky L, et al. The role of radioactive iodine in salivary gland dysfunction. Ear Nose Throat J, 2000, 79(6): 460-468.
- [7] Arjan V, Fred RB, Fred KL, et al. Prebention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. Supportive Cancer Therapy, 2004, 1(2): 111-118.
- [8] Vinagre F, Santos A, Santos M, et al. Salivary gland scintigraphy in the evaluation of patients with sicca complains. Acta Reumato Port, 2008, 33(4): 422-428.
- [9] 张晓明, 冯钰, 张文军, 等. 核素唾液腺动态显像定量分析评价干燥综合征唾液腺功能的研究. 中国医学影像技术, 2007, 23(4): 608-612.
- [10] Mandel L, Liu F. Salivary gland injury resulting from exposure to radioactive iodine: case reports. J Am Dent Assoc, 2007, 138(12): 1582-1587.
- [11] Hasan R, Aakif U.K, Abid H, et al. Quantitative evaluation of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy using salivary gland scintigraphy. Nucl Med Commun, 2006, 27(6): 495-499.
- [12] Meltem C, Murat T, Reha A. Scintigraphic evaluation of salivary gland dysfunction in patients with thyroid cancer after radioiodine treatment. Clin Nucl Med, 2002, 27(11): 767-771.
- [13] Walter J, Elke S, Lutz F, et al. Relationship between cumulative radiation dose and salivary gland uptake associated with radioiodine therapy of thyroid cancer. Nucl Med Commun, 2006, 27(8): 669-676.
- [14] Roser S, Josep A, Pere G, et al. Salivary and lacrimal gland dysfunction (sicca syndrome) after radioiodine therapy. J Nucl Med, 2001, 42(5): 738-743.