文章编号:1000-5404(2012)17-1745-05

论著

新型纳米生物活性接骨螺钉固定犬股骨髁间骨折

苏 保[1],李吉东[2],蒋电明[1],李玉宝[2],邬 均[1],李 军[1] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院骨科[1];610064 成都,四川大学分析测试中心[2])

[摘要] **目的** 评估纳米羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite,n-HA)/聚酰胺66(PA66)/玻璃纤维(glass fiber, GF)新型生物活性螺钉固定犬髁间骨折的效果。**方法** 制备n-HA/PA66/GF生物活性螺钉。取24只成年中华田园犬,按随机数字表法分为2组:生物螺钉实验组和金属螺钉对照组。使用电锯将动物股骨外侧髁锯断造股骨髁间骨折,分别使用生物螺钉及金属螺钉固定骨折。术后4、8、12、24周行大体观察、组织学、CT片、生物力学及血常规、生化检测,术后24周行肝、肾、脾组织学检测。**结果** 2种螺钉均能有效固定犬髁间骨折。术后2组动物均活动正常,切口愈合良好。术后12周CT显示2组动物髁间骨折均已骨性愈合。组织学检测发现n-HA/PA66/GF螺钉表面被新生骨覆盖,新生骨不断钙化、成熟,骨-钉界面结合紧密。金属螺钉与骨之间存在较大间隙,螺钉周围骨组织被1层纤维组织包裹。生物力学测试证实2组最大推出载荷在术后4、8、12周无统计学差异($P>0.05$),但在术后24周有统计学差异($P<0.05$),推出生物螺钉所需的最大载荷比金属螺钉对照组大。生物螺钉实验组术后24周碱性磷酸酶水平升高[(58.8±14.49)U/L],2组其余外血常规、生化均正常。2组肝、脾、肾HE染色未见异常。**结论** n-HA/PA66/GF生物活性螺钉具有良好的内固定性能和体内相容性。

[关键词] 接骨螺钉;纳米羟基磷灰石/聚酰胺66/玻璃纤维;生物活性假体;应力遮挡
[中图法分类号] R318.08;R683.42;R687.32 [文献标志码] A

In vivo study on a new nano-hydroxyapatite/polyamide 66/glass fiber bioactive bone screw for fixing femur intercondylar fracture in dogs

Su Bao[1], Li Jidong[2], Jiang Dianming[1], Li Yubao[2], Wu Jun[1], Li Jun[1]([1]Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Analytical and Testing Center, Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province, 610064, China)

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the effect of a new nano-hydroxyapatite/polyamide 66/glass fiber (n-HA/PA66/GF) bioactive bone screw on fixing femur intercondylar fracture in dogs. **Methods** The n-HA/PA66/GF bioactive bone screws were prepared. Twenty-four dogs were randomly divided into a bioactive bone screw experimental group and a metal screw control group. The dog models of femur intercondylar fracture were established using an electric saw, and the fractures were fixed with bioactive bone screws and metal bone screws, respectively. Gross examination, histological staining, CT examination, biomechanical test, blood routine and biochemical examination were performed at 4, 8, 12 and 24 weeks after operation. Histological staining of liver, kidney and spleen was performed at 24 weeks after operation. **Results** Both the two types of bone screws could fix the fracture effectively. The activity of the dogs was normal and the cut healed well in both of the two groups after operation. CT examination showed the femur intercondylar fracture got osteal healing at 12 weeks after operation in all the dogs. Histological investigation showed the n-HA/PA66/GF bone screws formed tight bonding with the surrounding new bony tissues, which calcified gradually into mature bony tissues. However, there was a big space between the metal bone screw and bony tissues, and a layer of fibrous tissue proliferation and encapsulation occurred on the interface between the bone and metal bone screw. The biomechanical test demonstrated the maximum push-out load showed no statistically significant difference ($P>0.05$) between the two groups at 4, 8 and 12 weeks after operation, but the difference was statistically significant ($P<0.05$) at 24 weeks after operation. The maximum push-out load of the bioactive bone screws was greater

[基金项目] 重庆市科委科技攻关课题([2009]6号,CSTC2009AB5080)
[通信作者] 蒋电明,E-mail:jdm571026@vip.163.com

than that of the metal bone screws. The blood routine and serum biochemical indices were normal except for the increased level of alkaline phosphatase (58.8 ± 14.49 U/L) at 24 weeks after operation. The histological staining of liver, kidney and spleen was normal at 24 weeks after operation. **Conclusion** The n-HA/PA66/GF bioactive bone screw has good internal fixation capacity and biocompatibility, and is a promising orthopedic biomaterial.

[**Key words**] bone screw; n-HA/PA66/GF; bioactive prosthesis; stress shielding

Supported by the Tackling Project of Science and Technology of Chongqing Committee of Science and Technology (CSTC2009AB5080). Corresponding author: Jiang Dianming, Tel: 86-23-89011212, E-mail: Jdm571026@vip.163.com

目前,我国有近千万的肢残患者需要大量的骨修复材料来帮助他们改善或提高生活质量。尽管骨组织具有再生能力,但在骨折和骨缺损时,需要有坚强的内固定器材将其固定在一个稳定的生物力学环境下,为其骨折或缺损的修复和重建创造一个良好的生物学和力学环境。最常用的医用金属材料无生物活性且弹性模量太高,易造成"应力遮挡"、骨吸收,引起骨折愈合速度和能力下降,甚至骨折不愈合,且需二次取出,加重了患者的痛苦和经济负担[1-3]。纳米羟基磷灰石/聚酰胺66(n-HA/PA66)复合生物活性人工骨是由我们与四川大学联合开发出的一种新型纳米仿生复合骨修复替代材料,其形态、结构和组成上与人体骨中的磷灰石纳米针晶相似[4]。前期研究显示该材料具有良好的骨传导能力、力学特性[5]及生物相容性[6],在前期动物实验中还证实其具有良好的骨缺损修复能力[7]。目前临床上已应用于骨折和肿瘤切除术后的胸腰椎椎体重建[8]及人工生物活性椎板重建[9]等。我们希望以n-HA/PA66为基础材料开发出一种新型不需二次手术取出的生物活性接骨螺钉,但单纯n-HA/PA66力学强度无法胜任固定骨折的要求。多次试验后发现用玻璃纤维增强PA66可获得力学性能优良的接骨螺钉。但由于引入玻纤,体系中无机成分增加,难以把复合材料中n-HA的比例提高,将影响所制备螺钉的生物活性。通过表面功能化的方法,我们在成型后的螺钉表面制备类骨磷灰石层,使其保持基体材料优良力学性能的同时兼具良好的生物活性,开发出一种新型的非降解型生物活性纳米羟基磷灰石/聚酰胺66/玻璃纤维(nano-hydroxyapatite/Polyamid66/glass fiber, n-HA/PA66/GF)螺钉。本实验通过该生物螺钉固定犬髁间骨折的疗效观察来评价其内固定性能和体内生物相容性,为进一步研究和应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

n-HA/PA66/GF螺钉(四川大学分析测试中心提供),高温高压消毒备用。n-HA/PA66/GF螺钉中n-HA含量为40%,玻璃纤维含量为30%。常规手术器械(江苏张家港医疗器械公司),Φ3.5 mm金属螺钉(天津正天医疗器械公司),高压灭菌锅(SANYO公司,日本),万分之一天平(岛津公司,日本),Leica 2600SP硬组织切片机(Leica公司,德国),1600型修块机及裱片仪(Leica公司,德国),BX51型Olympus正置显微镜摄像仪(OLYMPUS公司,日本),16排螺旋CT(GE公司,美国),戊巴比妥(山东枣庄生化有限公司),AG-IS万能材料力学试验机(岛津公司,日本),青霉素钠(华北制药股份有限公司),过氧化氢溶液(重庆市渝生制药厂),4%多聚甲醛(武汉博士德生物工程有限公司)。

1.2 实验动物及分组

成年健康中华田园犬24只,雌雄各半,体质量10~15 kg,由重庆医科大学动物中心提供,48个犬膝关节随机分为生物螺钉实验组和金属螺钉对照组。

1.3 手术方法

中华田园犬适应性喂养2周,术前禁食12 h,禁水8 h,按1 ml/kg腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉,待麻醉显效后将犬置于仰卧位,备皮,常规消毒铺巾,于膝关节外侧做切口,逐层暴露膝关节,往膝关节内侧推开髌骨以暴露股骨内外侧髁。电锯锯断股骨外侧髁,建立股骨髁间骨折模型。将骨折复位后使用钻头自股骨外侧向内侧钻孔,钻透对侧皮质,攻丝后使用生物螺钉及金属螺钉固定骨折。冲洗后,逐层关闭切口。予以红霉素眼膏涂抹切口。术后3 d予以肌注160万单位青霉素预防感染。术后不予以固定术肢,任其自由活动。分别于术后第4、8、12、24周取材,处死动物之前均行CT+三维重建及抽取静脉血检查。2组各时间点各处死3只实验动物,完整取出动物股骨远端,置于4%多聚甲醛中固定保存。

1.4 主要观察指标

①观察术后动物的精神、步态、食欲及切口情况。完全取出动物股骨远端标本,剔除肌肉、韧带等软组织,剥除骨膜,进行大体标本照相。②各时间点处死动物前予以双侧膝关节CT+3D摄片检测,观察骨折愈合情况及螺钉内固定情况。③生物力学测试:术后4、8、12、24周取出犬股骨远端标本,将肌肉、韧带等软组织及骨膜剔除干净,实验组和对照组各时间点5个标本。将加工好的试件在岛津AG-IC万能材料力学试验机上进行3点弯曲试验。支架跨距为40 mm,加载速度为1 mm/min。将试件的高度及螺钉的直径数据输入计算机。加载设施从上往下移动,顶冲头垂直对准螺钉施加载荷,计算机同步绘出负荷-位移曲线。记录该曲线上标本的最大载荷。④组织学检测:各时间点处死动物后取股骨远端标本,放入4%的多聚甲醛中保存,制作不脱钙的硬组织切片,行甲苯胺蓝染色观察骨折

愈合情况及螺钉-骨界面情况(因螺钉硬度过高,只能切 100 μm 的厚片,无法进行 HE 及 Masson 染色)。⑤血常规及生化指标检测:取术后 24 周犬静脉血行血常规及 C-反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转氨酶(AST)、血钙(Ca)、血鳞(P)、碱性磷酸酶(ALP)检测。⑥肝肾脾毒性检测:术后 24 周取犬肝、肾、脾做 HE 染色检测,观察材料有无长期器官毒性。

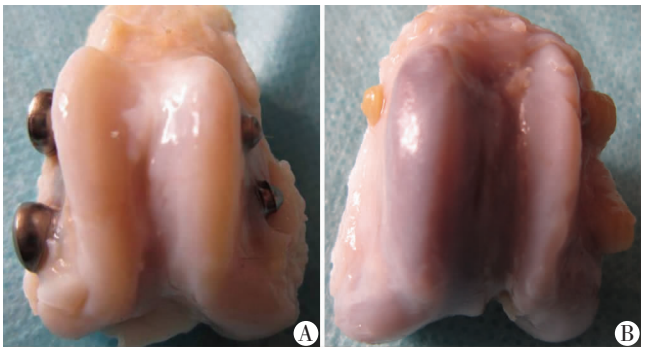
1.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 17.0 统计软件,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采 LSD 法。

2 结果

2.1 大体观察

动物大体情况:2 组犬在观察期内精神可,食欲正常,术后 3 d 可逐渐用后肢负重行走。对照组和实验组各有 2 只动物切口正中 2 针缝线在术后第 2 天时崩开(考虑犬自己将缝线咬开),发现后立即予以缝合。2 周后 2 组动物手术切口均良好愈合,未见窦道形成及不愈合。标本大体情况:术后 12 周 2 组动物髁间骨折已完全愈合,骨折断端的位置已无法辨认,股骨髁间部分的骨皮质已完全连续,已达到骨性愈合(图 1)。

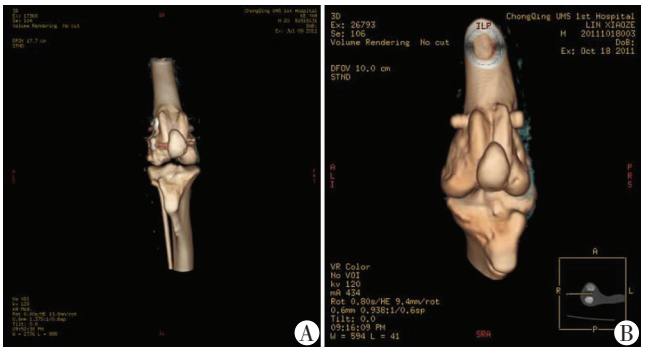


A:金属螺钉对照组;B:生物螺钉实验组

图 1 术后 12 周 2 组犬髁间骨折股骨远端标本大体观察

2.2 影像学检查

术后 24 周 CT 显示 2 组动物髁间骨折均已完全骨性愈合,2 种螺钉均能有效固定骨折。但金属螺钉在 CT 上有明显的金属伪影,一定程度上干扰了对骨折固定效果的评价(图 2A)。实验组螺钉固定髁间骨折有效,皮质骨连续,原来骨折的位置已无法辨认(图 2B)。



A:金属螺钉对照组;B:生物螺钉实验组

图 2 术后 24 周 2 组犬髁间骨折股骨远端标本 CT + 三维重建表现

2.3 生物力学测试

3 点弯曲生物力学实验测试结果见表 1,将 2 组螺钉从标本的骨-螺钉界面推出所需要的最大载荷随植入时间的增长而逐渐增大。两独立样本 t 检验发现 2 组在术后 4、8、12 周最大推出载荷无统计学差异($P > 0.05$),在术后 24 周最大推出载荷有统计学差异($P < 0.05$),提示实验组螺钉所需的最大载荷比对照组大。

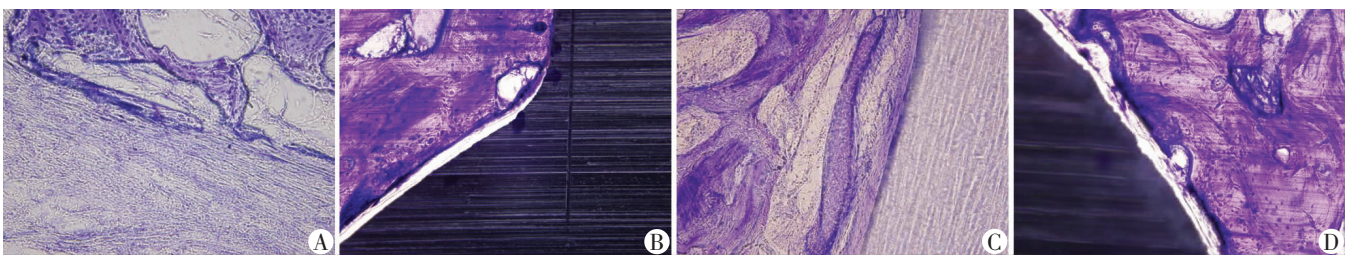
表 1 2 组术后各时间点 3 点弯曲最大载荷测试分析($n = 5$, N, $\bar{x} \pm s$)

组别	取材时间			
	4 周	8 周	12 周	24 周
实验组	188.95 ± 17.19	268.94 ± 37.27	356.09 ± 52.79	528.28 ± 63.71[a]
对照组	177.10 ± 21.67	274.93 ± 41.3	346.28 ± 48.23	444.80 ± 45.68

a: $P < 0.05$,与对照组比较

2.4 组织学检测

4 周时实验组生物螺钉与周围新生骨组织直接接触,无纤维组织分隔,生物螺钉周围有少许新生骨形成,在生物螺钉-骨界面表面可见新生的骨胶原纤维和类骨质(图 3A);对照组金属螺钉与周围自体骨组织之间有一明显的透明间隙,金属螺钉与周围骨组织不直接接触(图 3B)。4 ~ 24 周实验组生物螺钉周围新生骨组织不断钙化,逐渐形成成熟的板层骨,螺钉与周围新生的骨组织紧密接触,骨胶原纤维逐渐被纤维规律排列的成熟板层骨所取代,骨小梁以生物螺钉为中心,紧密环绕,并与之紧密融为一体(图 3C),对照组金属螺钉与周围骨组织之间的间隙较 4 周时减小,但两者之间仍不直接接触,金属钉周围的骨组织被一层纤维组织包裹(图 3D)。2 组均未发现断裂,退出、降解及感染征象。



A:实验组术后 4 周;B:对照组术后 4 周;C:实验组术后 24 周;D:对照组术后 24 周

图 3 术后 4 周及 24 周 2 组犬髁间骨折标本股骨远端硬组织切片甲苯胺蓝染色观察 (×200)

2.5 血常规及生化指标检测

2组动物血常规、CRP、ESR、ALT、AST、Ca、P测量值均在正常范围之内。实验组测得碱性磷酸酶水平升高,为(58.8±14.49)U/L。

2.6 肝肾脾毒性检测

24周后处死2组动物,切开腹腔发现无腹水,脏器无粘连、坏死。肝、脾、肾大体观察和组织切片HE染色未见异常。

3 讨论

目前人工生物内固定材料的效果仍不满意,我国在这方面的研究起步也比较晚。既往研究都集中在可吸收和降解的生物材料上,但真正可控制其吸收和降解速率,使其能与新骨形成速率一致的生物材料至今仍少见报道。我们完全从另一思路出发,提出:只需要该生物材料具有生物活性、能够与自身骨组织愈合,不吸收、不降解、不变形、不变性,又具有适当的生物力学强度,能满足骨折固定要求,不需要二次手术取出,即可能成为一种理想的生物内固定材料——生物活性假体。为此,根据已有的工作,开发出非降解具有良好生物活性的n-HA/PA66/GF螺钉,该螺钉能与受体骨发生骨性愈合、不需二次手术取出、能承力又兼具良好生物活性。体外测试测得螺钉抗弯强度为259.74 MPa,弹性模量为8.3 GPa。文献报道人体皮质骨的抗弯强度为120~210 MPa,松质骨的抗弯强度为1~20 MPa[10]。因此,该生物螺钉完全能胜任骨折的固定。本实验中2组螺钉均未发生断裂,说明该螺钉对于犬的髁间骨折能够提供足够的力学支撑。此外,临床中最常用的金属内固定的弹性模量达到100~200 GPa,远远超过人体皮质骨及松质骨的弹性模量(7~25 GPa)。金属内固定过高的弹性模量使得骨折愈合过程中的应力部分分散到金属内固定上,从而造成了"应力遮挡"现象。而应力遮挡将不可避免地造成骨折愈合后期的骨量异常,导致胶原排列紊乱,严重的可能会表现出坚强内固定后的内固定下骨质疏松,引起再骨折等问题[11]。因此,理想的内固定材料除应具有良好的力学强度之外还应具有与人体骨接近的弹性模量,这样才能有效地避免应力遮挡作用。我们所制备的这种新型螺钉恰恰符合理想内固定对力学强度和弹性模量的要求,因而能更有效地固定骨折。

近年来,随着生物材料学的不断发展,人们提出了一种新的涂层材料—HA。HA涂层能增加移植物表面初期的骨形成、提高螺钉-骨界面结合的力学强度[12-16]。Roy等[1]将等离子喷涂HA的钛植入小鼠股骨的皮质骨缺损中,植入2周后就发现HA涂层的钛与骨的界面有类骨质形成,证实钛表面涂以HA能更早期地促进骨形成。Xue等[17]也发现涂以HA能使新生骨形成的速度加快。本实验证实该生物螺钉在植入动物体内前3个月具有与金属螺钉相似的把持力,3个月后因为螺钉表面涂层的n-HA具有良好的骨传导性能和良好的生物相容性,具有与天然骨在结构和化学组成上都相同的基本结构单元——磷灰石晶体$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$,能够与受体骨发生化学键性结合。而且螺钉中HA以纳米状晶体的形式存在,根据"纳米效应"的理论,HA与骨的界面面积大为增加,十分有利于与骨组织结合[7]而形成直接、稳定的骨结合界面,因而3个月后需要更大的载荷才能将生物螺钉推出。此外,在螺钉植入6个月后生物螺钉周围的新生骨组织中见到了许多完整的哈弗系统,而金属螺钉周围的骨组织中没有或很少见到哈弗系统这一结构,说明在骨折部位相同和愈合时间相同的情况下生物螺钉周围新生骨生长、成熟的速度较金属螺钉快,新生骨组织更加规则、致密。此外,本实验检测到实验动物术后碱性磷酸酶水平升高,远超出犬的碱性磷酸酶的正常值参考范围(7~25 U/L)[18],提示生物螺钉植入后促进了体内成骨活动,加快了骨折愈合的过程,这与实验的硬组织切片结果相吻合。

本实验通过大体观察、组织学检测、血生化及肝肾脾切片检测初步证实该生物螺钉具有良好的体内相容性,通过生物力学测试证实材料具有坚强的力学强度和理想的力学性能参数,能够胜任犬股骨髁间骨折的固定。该新型生物螺钉植入体内无需二次手术取出,如后期应用于临床,必将极大地缓解患者的经济负担。但是,材料在体内的更长时间的转归及生物材料的体外安全性能我们还未进行全面的评价。此外,我们使用该螺钉固定的是松质骨处的骨折,对螺钉固定皮质骨骨折的效果仍有待进一步的研究。

参考文献:

[1] Roy M, Bandyopadhyay A, Bose S. Induction Plasma Sprayed Nano Hydroxyapatite Coatings on Titanium for Orthopaedic and Dental Implants[J]. Surf Coat Technol, 2011, 205(8/9): 2785-2792.

[2] Ruben R B, Fernandes P R, Folgado J. On the optimal shape of hip implants[J]. J Biomech, 2012, 45(2): 239-246.

[3] Liu X, Wu S, Yeung K W, *et al*. Relationship between osseointegration and superelastic biomechanics in porous NiTi scaffolds[J]. Biomaterials, 2011, 32(2): 330-338.

[4] 梁勇, 蒋电明. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66椎间融合器对山羊颈椎的融合效果研究[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(24): 2333-2335.

[5] 孟纯阳, 安洪, 蒋电明, 等. 网孔纳米羟基磷灰石/聚酰胺人工骨修复兔桡骨缺损[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(3): 187-191.

[6] 李鸿, 李玉宝, 严永刚, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺66多孔材料制备和生物安全性初步评价[J]. 生物医学工程学杂志, 2008, 25

(5): 1126 - 1129.

[7] 周立伟, 魏世成, 李玉宝, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合人工骨修复颅骨缺损的动物实验研究[J]. 口腔医学, 2009, 29(11): 561 - 563, 585.

[8] 王群波, 蒋电明, 李智, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合人工椎体治疗胸腰椎椎体肿瘤的效果[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(3): 263 - 265.

[9] 蒋电明, 权正学, 黄伟, 等. 纳米羟基磷灰石/聚酰胺 66 复合生物活性人工椎板的初步临床应用[J]. 中国修复重建外科杂志, 2007, 21(5): 441 - 444.

[10] Bostman O, Pihlajamaki H. Clinical biocompatibility of biodegradable orthopaedic implants for internal fixation: a review[J]. Biomaterials, 2000, 21(24): 2615 - 2621.

[11] Kumar V, Malhotra R, Bhan S. Femoral periprosthetic stress-shielding in patients implanted with 4/5th and 1/3rd porous coated cementless femoral stems[J]. J Bone Joint Surg Br, 2011, 93 - B (Suppl IV): 548.

[12] Meirelles L, Arvidsson A, Andersson M, *et al*. Nano hydroxyapatite structures influence early bone formation[J]. J Biomed Mater Res A, 2008, 87(2): 299 - 307.

[13] Daugaard H, Elmengaard B, Bechtold J E, *et al*. The effect on bone growth enhancement of implant coatings with hydroxyapatite and collagen deposited electrochemically and by plasma spray[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 92(3): 913 - 921.

[14] Ong J L, Carnes D L, Bessho K. Evaluation of titanium plasma-sprayed and plasma-sprayed hydroxyapatite implants *in vivo*[J]. Biomaterials, 2004, 25(19): 4601 - 4606.

[15] Cunniffe G M, O'Brien F J, Partap S, *et al*. The synthesis and characterization of nanophase hydroxyapatite using a novel dispersant-aided precipitation method[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 95(4): 1142 - 1149.

[16] Huang Y, Song L, Huang T, *et al*. Characterization and formation mechanism of nano-structured hydroxyapatite coatings deposited by the liquid precursor plasma spraying process[J]. Biomed Mater, 2010, 5(5): 054113.

[17] Xue W, Tao S, Liu X, *et al*. *In vivo* evaluation of plasma sprayed hydroxyapatite coatings having different crystallinity[J]. Biomaterials, 2004, 25(1): 415 - 421.

[18] 郑振辉, 周淑佩, 彭双清. 实用医学实验动物学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 429 - 430.

(**收稿**:2012-02-21;**修回**:2012-03-27)

(编辑 龙 亮)

(上接 1744 页)

3 讨论

放射性^{131}I 治疗甲亢效果好,治愈率高,副作用较低[2],但甲减是^{131}I 治疗甲亢的主要并发症,国内资料报道,治疗 1 年后甲减的发生率为 2.2% ~59.8%[1]。大多数学者认为,早发甲减(^{131}I 治疗后 2 ~6 个月)与^{131}I 的活度大小及个体对射线的敏感性有关,晚发甲减(^{131}I 治疗 1 年后)的发病率可能与^{131}I 的活度大小有关,也与自身免疫状态有关。甲减的发生率在^{131}I 治疗后每年以 2% ~3% 的速度递增[3]。早发甲减中 74.60% 为永久性甲减[4]。甲减的发生率与年龄、性别、病程及有无使用抗甲状腺药物等因素无关,^{131}I 治疗前 TGAb 及 TMAb 滴度高、甲状腺质量较小者治疗后易发生甲减[5]。虽然^{131}I 治疗甲亢疗效好,可作为绝大多数甲亢患者的首选治疗方法,但其疗效受多种因素影响,需根据患者具体情况确定^{131}I 治疗剂量[6],^{131}I 治疗的剂量个体化十分重要,在严格控制剂量、观察疗效的同时,尽量减少永久性甲状腺功能减退症的发生[7]。^{131}I 治疗甲亢后早发甲减可能受多种因素影响,在治疗前主要根据甲状腺的质量适当调整剂量,可一定程度降低早发甲减的发生率[8]。我们在进行^{131}I 复治时,要考虑到一是 Ahmad 等研究了^{131}I 治疗甲亢后影响甲减发生的相关因素指出,^{131}I 剂量大小与甲减的发生率呈正相关。GoMez 等对比研究了^{131}I 和手术治疗甲亢后甲减得发生率发现,手术后甲减发生率比^{131}I 治疗低,其原因可能是甲亢手术后残留的甲状腺组织或多或少受到^{131}I 辐射作用,较正常的甲状腺组织再生能力差。甲减与^{131}I 剂量有关,而且国内甲减发生率总体上低于国外;二是^{131}I 治疗 Graves 病可以降低患者甲状腺自身抗体水平,促使其自身免疫状态得以改善和恢复;更重要的是根据复治时甲状腺激素水平值确定是否需进行再次治疗。

我们认为,在第 1 次用^{131}I 治疗甲亢后, 6 个月后复查时,甲状腺激素水平较正常值高 1 倍以内的,可不进行第 2 次治疗, 1 年后患者甲状腺激素水平可自行降至正常;而此时进行第 2 次治疗的患者甲减的发生率明显增高。本临床试验证实了我们的猜想,根据本研究结果,将复治时甲状腺激素水平定为 $FT_3 > 19.81$ pmol/L, $FT_4 > 50.82$ pmol/L 是较为合适的,可以明显降低甲减的发生率。但由于本次试验仅限于我院病例,采用的数学模型也较为简单,此项结论需更多临床机构更大样本量的试验和更精细的统计分析进行证实。

参考文献:

[1] 李林, 廖嘉煦, 赵豫琴. Graves 病患者^{131}I 治疗前后 TGAb、TMAb 与 TPOAb 水平变化及其临床观察[J]. 标记免疫分析与临床, 2006, 13(4): 213 - 214.

[2] 陈健, 徐浩. ^{131}I 治疗 845 例甲状腺机能亢进症的近期疗效分析[J]. 暨南大学学报: 医学版, 2006, 27(2): 304 - 305.

[3] 张承刚. 甲状腺疾病核素治疗学[M]. 北京: 原子能出版社, 2003: 191.

[4] 胡斌, 魏月芳, 黄诚. 甲亢^{131}I 治疗后致早发甲减 72 例临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(6): 701 - 702.

[5] 张义, 罗亨勤, 杨海松, 等. ^{131}I 治疗甲亢后致甲减的危险因素分析[J]. 西南国防医药, 2010, 20(10): 1084 - 1086.

[6] 覃春霞, 曹卫, 兰晓莉, 等. ^{131}I 治疗甲亢后致甲减的研究变迁[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2010, 39(6): 845 - 850.

[7] 韩思坚. ^{131}I 治疗甲状腺功能亢进症的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(15): 155.

[8] 周友俊, 全新胜, 张玲, 等. ^{131}I 治疗甲亢后早发甲减的多因素分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2008, 15(1): 50 - 52.

(**收稿**:2012-06-18;**修回**:2012-08-24)

(编辑 栾 嘉)