

¹³¹I 治疗 Graves 病合并白细胞减少的临床评价

胡永全¹, 郭道华², 刘恒超¹, 申 勇¹, 李卫鹏¹

[摘要] **目的:** 观察¹³¹I 对 Graves 病(GD)合并白细胞减少患者治疗的疗效影响及安全性。**方法:** 对¹³¹I 治疗 66 例 GD 合并白细胞减少患者前后的游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、白细胞水平及治愈率等临床资料进行回顾性分析。**结果:** GD 合并白细胞减少患者经¹³¹I 治疗 3、6 和 12 个月时的 FT3 和 FT4 水平与治疗前差异均有统计学意义($P < 0.01$); 而治疗后 1 个月时的 FT3、FT4 及白细胞水平与治疗前差异均无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后 6 个月, 治愈 43 例, 白细胞恢复正常 60 例, 好转 6 例。**结论:** GD 合并白细胞减少患者经¹³¹I 治疗后, 随着 GD 的治愈, 绝大多数 GD 合并白细胞减少患者白细胞恢复正常或明显改善, 是一种安全有效的治疗方法。

[关键词] Graves 病; 白细胞减少; ¹³¹I

[中国图书资料分类法分类号] R 581.3 **[文献标志码]** A

Iodine-131 for the treatment of Graves disease complicated with leukopenia

HU Yong-quan¹, GUO Dao-hua², LIU Heng-chao¹, SHEN Yong¹, Li Wei-peng¹

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Pharmacy,

The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical effect and safety of iodine-131 (¹³¹I) in the treatment of Graves disease (GD) complicated with leukopenia. **Methods:** Sixty-six cases of GD complicated with leukopenia were treated by ¹³¹I, and the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), leukocyte and the curative effects were analyzed retrospectively. **Results:** The levels of FT3 and FT4 at 3, 6 and 12 months after ¹³¹I therapy reduced markedly ($P < 0.01$), but there was no significant difference among FT3, FT4 or leukocyte at 1 month after ¹³¹I therapy ($P > 0.05$). After 6 months' treatment, the GD in 43 cases were cured, the leukocyte in 60 cases returned normal and 6 cases improved. **Conclusions:** After the therapy of ¹³¹I, most of GD patients complicated with leukopenia are cured or turn better. ¹³¹I therapy is effective and safe for the treatment of GD complicated with leukopenia.

[Key words] Graves disease; leukopenia; iodine-131

弥漫性毒性甲状腺肿又称 Graves 病 (Graves disease, GD), 合并白细胞减少是指在 GD 的发生、发展和治疗过程中出现外周血白细胞 $< 4.0 \times 10^9/L$ 。GD 合并白细胞减少的发病机制尚不明确, 甲状腺激素、GD 患者自身免疫因素及抗甲状腺药物 (ATD)

等均可引起白细胞减少, 有时甚至发生致命的粒细胞缺乏。2010 年 1 月至 2012 年 6 月我科采用¹³¹I 治疗 66 例 GD 合并白细胞减少患者, 取得较好疗效。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组中男 14 例, 女 52 例; 年龄 18 ~ 79 岁; 病程 1 个月至 18 年。18 例未行 ATD 治疗, 5 例曾用丙基硫氧嘧啶治疗, 43 例曾用甲巯咪唑治疗。血游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺原氨酸(FT4)均升高、促甲状腺激素(TSH)降低, 其中白细胞($3.0 \sim 4.0$) $\times 10^9/L$ 44 例中有 32 例曾

[收稿日期] 2014-01-13

[基金项目] 安徽省教育厅高等学校自然科学研究资助项目 (KJ2009B17Z)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 1. 核医学科, 2. 药剂科, 安徽蚌埠 233004

[作者简介] 胡永全(1979-), 男, 主治医师。

[通信作者] 李卫鹏, 博士, 副主任医师. E-mail: elitelwp@163.com

[8] Fleseriu M, Loriaux DL. "Relative" adrenal insufficiency in critical illness[J]. Endocr Pract, 2009, 15(6): 632-640.

[9] 李旭, 章志丹, 朱燃, 等. 危重症患者血清甲状腺激素及皮质醇水平的变化研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(17): 1203-1205.

[10] Wu WH, Niu YY, Zhang CR, et al. Combined APACH II score and arterial blood lactate clearance rate to predict the prognosis of ARDS patients [J]. Asian Pac J Trop Med, 2012, 5(8):

656-660.

[11] Ilias I, Stamoulis K, Armaganidis A, et al. Contribution of endocrine parameters in predicting outcome of multiple trauma patients in an intensive care unit[J]. Hormones (Athens), 2007, 6(3): 218-226.

(本文编辑 马启)

用 ATD 治疗;白细胞 $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 的 21 例中 15 例曾用 ATD 治疗;白细胞 $(1.0 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 1 例曾用 ATD 治疗。

1.2 诊断标准^[1] GD 合并白细胞 $<4.0 \times 10^9/L$, 并排除慢性淋巴细胞甲状腺炎、甲状腺腺瘤、亚急性甲状腺炎、放疗、结核、肝炎及其他血液系统疾病所致的白细胞减少者。

1.3 治疗方法

1.3.1 升白细胞治疗 白细胞 $(3.0 \sim 4.0) \times 10^9/L$ 停用 ATD, 可以口服利可君片、维生素 B4 等升白细胞药物;白细胞 $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 停用抗 ATD, 可用醋酸泼尼松, 辅以口服升白细胞药物;白细胞 $(1.0 \sim 2.0) \times 10^9/L$, 立即停用抗 ATD, 积极用粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 加升白细胞药物并使用抗生素预防感染。使患者¹³¹I 治疗前白细胞 $>3.0 \times 10^9/L$ 。

1.3.2 ¹³¹I 治疗^[2] 治疗前停用含碘的食物及药物, 停药 ATD 至少 2 周, 测定甲状腺功能、甲状腺吸¹³¹I 率和甲状腺显像。触诊法及甲状腺显像确定甲状腺重量,¹³¹I 剂量按如下公式计算:¹³¹I 剂量 (MBq) = [每克甲状腺计划量 (Gy) × 甲状腺质量 (g)] / 甲状腺最高 (或 24 h) 吸碘率 (%)

计算¹³¹I 剂量并结合年龄、病程、甲状腺质地、甲状腺大小、甲状腺摄¹³¹I 率、甲状腺激素水平等情况决定给药剂量。¹³¹I 治疗剂量 185 ~ 444 MBq, 均采用一次性空腹口服给药, 服用¹³¹I 前后 2 周均给予碳酸锂 250 mg 口服, 3 次/日。

1.4 随访及疗效评价 ¹³¹I 治疗后 1、3、6 和 12 个月门诊复查血 FT3、FT4、TSH、白细胞及临床表现。治愈: 甲状腺功能亢进 (甲亢) 症状消失, FT3、FT4、TSH 恢复正常;好转: 甲亢症状减轻, 体征未完全消失, FT3、FT4 未降到正常范围或者降到正常范围又上升超过正常值;甲状腺功能低下 (甲低): FT3、FT4 降低, TSH 增高;无效: FT3、FT4 无下降或增加, 甲亢症状无缓解。甲低者根据病情予左旋甲状腺素片替代治疗, 白细胞低于正常者口服升白细胞药物治疗。

1.5 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

¹³¹I 治疗前后外周血白细胞水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后 3、6、12 个月时 FT3 和 FT4 水平与治疗前差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。而治疗后 1 个月时 FT3 和 FT4、与治疗前差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。¹³¹I 治疗 6 个月, 治愈 43 例 (65.2%), 好转 12 例 (18.2%), 甲低 9 例 (13.6%), 无效 2 例 (3.0%), 总有效率 97.0%。白细胞正常 60 例, 仍减低 6 例, 但较治疗前好转。

表 1 GD 合并 WBC 减少患者治疗前后 FT3、FT4 及白细胞水平比较 ($n = 66; \bar{x} \pm s$)

观察时间	FT3 / (pmol/L)	FT4 / (pmol/L)	白细胞 / ($\times 10^9/L$)
治疗前	23.23 ± 11.30	76.48 ± 37.44	3.21 ± 0.44
¹³¹ I 治疗后			
1 个月	21.96 ± 9.35	72.00 ± 33.31	3.15 ± 0.39
3 个月	6.34 ± 2.74 **	23.28 ± 4.80 **	3.90 ± 0.59
6 个月	4.50 ± 2.46 **	17.60 ± 3.76 **	4.40 ± 0.72
12 个月	4.47 ± 2.82 **	16.74 ± 3.22 **	4.50 ± 0.74
<i>F</i>	129.09	118.31	1.40
<i>P</i>	<0.01	<0.01	>0.05
<i>MS</i> _{组内}	47.325	511.771	19.216

q 检验: 与治疗前比较 * * $P < 0.01$

3 讨论

GD 自身免疫、甲状腺激素或者 ATD 致白细胞减少的发生机制尚不明确, 可能与以下因素有关: (1) GD 是自身免疫性疾病, 可引起白细胞甚至血小板减少。GD 患者外周血白细胞和粒细胞轻度减少, 淋巴细胞相对或绝对增多, 其机制考虑与自身免疫有关。(2) GD 患者分泌过量的甲状腺激素, 甲状腺激素作用末梢血管使其处于扩张状态致白细胞相对减少^[3], 多在正常值的下限, 此种情况多见于未经过 ATD 治疗的患者。(3) 遗传易感基因有关。近年来, 有学者^[4]认为, 服用 ATD 后是否发生 WBC 减少可能与遗传易感性基因有关。GD 伴白细胞减少患者与 HLA-DRB1308 和 HLA-DRB1315 基因频率显著增加、HLA-DRB1307 基因频率降低有关系^[5]。国外研究^[6]发现, 使用 ATD 后白细胞减少患者的 HLA-DRB108032 基因阳性率明显高于服药后白细胞正常的 GD 患者及正常对照。(4) ATD 的免疫反应。ATD 及其代谢产物可作为半抗原, 诱发机体产生中性粒细胞胞质抗体、抗粒细胞祖细胞抗体及抗核抗体等自身抗体, ATD 致免疫功能紊乱是导致白细胞减少的重要原因。ATD 通过免疫机制导致白细胞抗体产生^[7], 该抗体不但破坏血循环内的白细胞, 而且破坏骨髓内各阶段幼稚细胞并抑制粒系定向干细胞的生长与成熟。(5) ATD 的骨髓细胞毒作用, ATD 引起白细胞减少可能与 ATD 对骨髓的抑制作用, 这类药物可干扰白细胞蛋白质合成或细胞复

制,引起粒细胞缺乏,甲巯咪唑不良反应呈剂量依赖性,丙基硫氧嘧啶无剂量依赖性^[8]。如甲巯咪唑可选择性抑制骨髓粒细胞生长,影响其核酸代谢,有时甚至可同时抑制红细胞、血小板生成,而导致再生障碍性贫血,且病情严重程度与剂量相关。

甲亢伴白细胞减少临床很常见,其发生率约0.2%~2.0%^[9],而甲亢在ATD治疗中粒细胞减少的发生率3%~12%^[10]。药物致白细胞减少,无论甲巯咪唑或丙基硫氧嘧啶所致,即使用升白细胞药,但白细胞恢复正常后换用另外一种抗ATD治疗,因该免疫性不良反应在丙基硫氧嘧啶与甲巯咪唑间存在^[11-12]交叉过敏反应,大部分白细胞会再次减少,由于ATD引起白细胞减少的不良反应,内科治疗受到限制,外科治疗也有较大的风险,这类患者的治疗最好用非药物手段,如¹³¹I。¹³¹I治疗GD具有疗效好、复发率低、方法简便、疗程较短、治疗费用较低等优点,被越来越多的医生和患者所采纳^[13],对合并白细胞减少患者也建议¹³¹I治疗^[14]。甲亢合并白细胞、粒细胞或血小板减少及粒细胞缺乏症者采用¹³¹I治疗明显优于ATD或手术治疗^[15],此时¹³¹I治疗成为最佳的选择。

¹³¹I治疗甲亢基本原理是利用甲状腺具有高度摄碘的功能,将口服¹³¹I迅速浓聚于甲状腺,利用其发射的 β 射线破坏增生的甲状腺组织,达到治疗的目的。而对甲状腺周围组织无影响。¹³¹I进入人体后主要蓄积在甲状腺内,全身其他脏器所受的辐射剂量极小,骨髓受到的照射剂量不足以引起血液系统的改变,也不会使甲状腺癌和白血病等发病率增高。¹³¹I治疗甲亢按甲状腺大小、吸碘率等计算合理剂量,对骨髓产生的辐射量极小,全身血液所受的照射量约0.016 Gy/37 MBq,骨髓剂量约为其80%,即0.013 Gy/37 MBq,按370 MBq的治疗剂量计算,则骨髓剂量为0.1 Gy,这样的辐射剂量不致引起白细胞减低^[16]。本研究66例均行¹³¹I治疗,总有效率达97.0%,无一例出现白细胞明显减少,提示¹³¹I治疗安全、有效。本研究患者服¹³¹I 1个月时白细胞水平逐渐回升,但与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$),研究其作用机制可能是在治疗前后使用升白细胞药物及碳酸锂。¹³¹I治疗后6个月时,随着甲状腺功能的逐渐恢复,机体白细胞数量明显增加,但与

治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。经¹³¹I治疗后治愈43例,好转12例,总有效率97.0%。

综上所述,针对于GD伴白细胞减少患者,在积极升高白细胞的基础上,使用¹³¹I治疗可以得到较好的临床疗效,安全、稳定,是一种理想的治疗方法,对于改善患者的生活质量及健康水平具有重要意义,值得临床应用。

[参 考 文 献]

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:689.
- [2] 中华医学会.临床诊疗指南核医学分册[M].北京:人民卫生出版社,2006:94-95.
- [3] 邹大进,李娟.甲状腺功能亢进症伴粒细胞减少的诊断与处理[J].中国实用内科杂志,2006,26(9):645-646.
- [4] 闫瑞红,崔晓宁,王鲁卿,等.¹³¹I治疗Graves病合并白细胞减少的疗效分析[J].2009,29(3):209-210.
- [5] 吴嘉俐.甲状腺功能亢进症合并白细胞减少60例临床观察[J].华中医学杂志,2008,32(5):367.
- [6] Vyas AA, Vyas P, Fillipon NL, et al. Successful treatment of thyroid storm with plasmapheresis in a patient with methimazole-induced agranulocytosis[J]. Endocr Pract, 2010, 16(4):673.
- [7] Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L, et al. Immune-endocrine interactions in autoimmune thyroid diseases [J]. Neuroimmunomodulation, 2008, 15(1):68-75.
- [8] 徐艳,高艳玲,孙枫.Graves病合并白细胞减少的临床分析[J].中国全科医学,2011,14(6):2075-2077.
- [9] 郭满涛,李亚明,尹雅芙,等.甲状腺功能亢进伴白细胞减少患者放射性碘治疗早期白细胞变化随访研究[J].重庆医学,2012,41(1):28-29.
- [10] 周斌,文格波.抗甲状腺药物致Graves病患者粒细胞减少或缺乏研究进展[J].临床药学,2007,13(7):544-545.
- [11] Ahmed K, Rao S, Simha V. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with graves disease; cross-reaction between propylthiouracil and methimazole [J]. Endocr Pract, 2010, 16(3):449-451.
- [12] Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis[J]. Chin Med Assoc, 2009, 72(8):438-441.
- [13] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease [J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2594-2605.
- [14] 谭健.治疗¹³¹I治疗Graves甲状腺功能亢进症专家共识解读[J].国际内分泌代谢杂志,2012,32(2):73-75.
- [15] 黄勤,邹大进,潘文舟.¹³¹I治疗伴白细胞减少Graves病的临床观察[J].中华内分泌代谢杂志,2006,16(3):184-185.
- [16] 王荣福,李少林.核医学教师用书[M].北京:人民卫生出版社,2008:538-539.

(本文编辑 马启)