

^{131}I 治疗 Graves' 甲状腺亢进症伴白细胞减少前后血清和尿中 β_2 -微球蛋白变化分析

林琛 王鲁华 李俊雄 欧阳亮 关楚文

【摘要】 目的 探讨 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少的价值及对 β_2 -微球蛋白 ($\beta_2\text{-MG}$) 水平的影响。方法 采用化学发光免疫分析测定患者 ^{131}I 治疗前和 ^{131}I 治疗后 3 个月及 6 个月空腹血的游离甲状腺素 (FT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3)；采用放射免疫分析测定血清及尿液 $\beta_2\text{-MG}$ ，同时测定治疗前血清尿素氮 (BUN) 及肌酐 (Cr)。结果 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少的一次性治愈率、好转率、无效率及甲减发生率分别为 76.7% (23/30)、13.3% (4/30)、3.3% (1/30)、6.7% (2/30)，总有效率为 96.7%。 ^{131}I 治疗前 $\beta_2\text{-MG}$ 与 FT_3 、 FT_4 水平显著高于对照组 ($P < 0.01$)，白细胞水平低于对照组 ($P < 0.05$)。 ^{131}I 治疗后 3 个月 FT_3 、 FT_4 水平与 ^{131}I 治疗前对比， $P < 0.01$ ，白细胞及 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与治疗前比较， $P < 0.05$ 。 ^{131}I 治疗后 6 个月 FT_3 、 FT_4 及 $\beta_2\text{-MG}$ 水平与 ^{131}I 治疗前对比， $P < 0.01$ ；白细胞水平与治疗前比较， $P < 0.05$ ，与对照组无显著性差异 ($P > 0.05$)。 ^{131}I 治疗前血清 BUN 及 Cr 与对照组比较无统计学意义 ($P > 0.05$)。 $\beta_2\text{-MG}$ 与 FT_3 和 FT_4 水平呈显著正相关。结论 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢合并白细胞减少是较为理想的一种治疗方法， $\beta_2\text{-MG}$ 可作为 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少症的疗效观察、病情变化及预后判断的一项辅助诊断指标。

【关键词】 Graves' 病；白细胞；放射疗法；甲状腺激素类；碘放射性同位素； β_2 -微球蛋白

【中图分类号】 R446

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-4114(2007)02-0098-04

Changes of serum and urine β_2 -microglobulin of leukopenia in hyperthyroidism of Graves' disease before and after ^{131}I therapy

LIN Chen, WANG Lu-hua, LI Jun-xiong, OU YANG-Liang, GUAN Chu-wen

(Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Shan Tou University Medical College, Guangdong Shantou 515041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of ^{131}I therapy and the changes of the serum, urine contents of β_2 -microglobulin ($\beta_2\text{-MG}$) in leukopenia in patients with Graves' disease before and after ^{131}I therapy. **Methods** Serum and urine $\beta_2\text{-MG}$ contents (with radioimmunoassay), serum free triiodothyronine (FT_3) and free tetraiodothyronine (FT_4) level (with chemiluminescence immunoassay) were determined before and after ^{131}I therapy. At the same time, measure blood urea nitrogen (BUN) and creatine (Cr). **Results** The cure rate, improvement, invalid, hypothyroidism and total effective rate of ^{131}I therapy are 76.7%, 13.3%, 3.3%, 6.7%, 96.7% respectively. The serum and urine $\beta_2\text{-MG}$ contents as well as the serum FT_3 , FT_4 levels in the 30 patients before treatment were significantly higher than those in the controls ($P < 0.01$). While leucocyte was significantly lower than those in the control ($P < 0.05$). After 3 months treatment, their FT_3 , FT_4 levels lower than before treatment ($P < 0.01$), $\beta_2\text{-MG}$ levels lower (vs before treatment, $P < 0.05$), leucocyte increased (vs before treatments, $P < 0.05$). After 6 months treatment, their $\beta_2\text{-MG}$, FT_3 , FT_4 levels dropped to approaching normal (vs controls, $P > 0.05$ and vs before treatments, $P < 0.01$). Both BUN and Cr of the controls and before treatment groups have no big difference. The serum FT_3 , FT_4 level was positively correlative to the $\beta_2\text{-MG}$ ($P < 0.05$). **Conclusions** ^{131}I therapy is an ideal treatment for Graves' hyperthyroidism, which have many advantages. $\beta_2\text{-MG}$ could be used as a diagnostic indicator for leukopenia in patients with Graves' disease.

【Key words】 Graves' disease; Leucocyte; Radiotherapy; Thyroid hormones; Iodine radioisotopes; β_2 -microglobulin

Graves' 甲亢是一种常见的自身免疫性疾病，

由于患者体内产生了针对白细胞的抗体，导致白细胞的破坏增多而致白细胞减少。 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少是较为理想的一种治疗方法。

作者单位：515041，汕头大学医学院第一附属医院核医学科
通讯作者：林琛 (E-mail: 569137168@qq.com)

β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG) 是构成细胞膜上组织相容性白细胞相容抗原的一部分, 与机体的免疫功能有一定关系。本研究评估 30 例 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少的价值及治疗前后 β_2 -MG 和白细胞水平的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2000~2006 年在我院门诊诊治的 332 例甲亢患者中用 ^{131}I 治疗 Graves' 甲亢伴白细胞减少的患者 30 例, 其中男 7 例、女 23 例, 年龄 26~56 岁, 平均 (36.0±8.9) 岁, 病程 2 个月~11 年。所有病例均有不同程度怕热、多汗、多食、消瘦、心悸、乏力、兴奋、易激动、失眠、甲状腺肿大, 部分患者有眼胀痛、畏光、流泪、手抖、大便次数增多; 患者伴发热 14 例 (47%), 伴发咽痛、咳嗽、牙周炎者 16 例 (53%)。全部病例均符合全国统一甲亢诊断标准。甲亢诊断明确, 如甲亢症状明显, 体征典型, 同时伴有白细胞 $<4 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。患者排除血液系统疾病、肝和肾恶性肿瘤及其他可引起 β_2 -MG 增高的疾患, 同时排除桥本甲亢和妊娠期甲亢。正常对照组 40 例 (男 8, 女 32), 年龄 26~50 岁, 平均 (33.6±9.3) 岁, 系我院体检的医务人员, 心、肺、肝、肾等重要脏器无疾患, 肝肾功能试验正常, 临床排除甲状腺疾病。

1.2 主要仪器及试剂

应用美国 Beckman Coulter 公司全自动 ACCESS 化学发光免疫分析仪和配套试剂、校准液, 用化学发光免疫分析法检测 FT_3 、 FT_4 。

β_2 -MG 检测采用放射免疫分析法, 试剂盒由天津九鼎医学生物工程有限公司和上海生物制品研究所提供, 测定仪器为西安二六二厂生产的 2008PS 全自动 γ 计数器。自动拟合曲线和打印结果。

使用 BECKMAN LX20 型全自动生化仪, 试剂由 BECKMAN 公司提供, 用酶动力学法检测血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 及肌酐 (creatinine, Cr)。

1.3 ^{131}I 治疗方法

根据白细胞下降程度, 先给予升白细胞药物治疗, 使患者在 ^{131}I 治疗前白细胞 $>3.0 \times 10^9/\text{L}$ 。采用单剂量口服 ^{131}I 治疗方法, ^{131}I 用量 (MBq) = 每克甲状腺 ^{131}I 用量 (2.96~4.44 MBq) \times 甲状腺质量 (g) / 甲状腺最高吸碘率 (%), 根据年龄、病程、甲状腺质

量、甲状腺激素水平等决定剂量增减, 甲状腺质量根据触诊及甲状腺显像等确定。 ^{131}I 总治疗剂量 129.5~444 MBq, 平均 222 MBq。治疗后 3 个月及 6 个月复查血常规、甲状腺激素、 β_2 -MG 等, 观察疗效及副作用。按国家卫生部医政司主编《核医学诊断与治疗规范判定标准》^[1] 分为痊愈、好转、无效、甲减。

1.4 诊断方法

采用化学发光免疫分析测定 ^{131}I 治疗前和治疗后 3 个月及 6 个月空腹血清 FT_4 、 FT_3 ; 采用放射免疫分析测定血清及尿 β_2 -MG, 并与 40 例健康对照组比较。同时测定治疗前血清 BUN 及 Cr。

1.5 统计学处理

数据以均值 \pm 标准差表示, 计量资料采用 t (或配对 t) 检验进行组间比较及相关分析。

2 结果

Graves' 甲亢伴白细胞减少患者 ^{131}I 治疗前后不同时间点白细胞、 β_2 -MG、 FT_3 、 FT_4 与健康对照组比较结果见表 1, 经统计, 治疗前白细胞、血清 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、 FT_3 、 FT_4 水平与对照组比较, 分别 $t=2.04, P<0.05$; $t=2.69, P<0.01$; $t=3.04, P<0.01$; $t=4.83, P<0.01$; $t=3.96, P<0.01$ 。治疗后 3 个月与对照组比较, 分别为 $t=1.17, P>0.05$; $t=2.02, P<0.05$; $t=2.05, P<0.05$; $t=2.18, P<0.05$; $t=2.12, P<0.05$ 。治疗后 6 个月与对照组比较, 分别为 $t=0.13$; $t=0.23$; $t=0.34$; $t=0.40$; $t=0.36$; 均 $P>0.05$ 。治疗后 3 个月与治疗前比较, 分别为 $t=2.01, P<0.05$; $t=2.18, P<0.05$; $t=2.21, P<0.05$; $t=3.32, P<0.01$; $t=2.97, P<0.01$ 。治疗后 6 个月与治疗前比较, 分别为 $t=2.03, P<0.05$; $t=2.66, P<0.01$; $t=2.99, P<0.01$; $t=4.98, P<0.01$; $t=3.93, P<0.01$ 。治疗后 3 个月与治疗前 6 个月比较, 分别为 $t=0.01, P>0.05$; $t=2.07, P<0.05$; $t=2.13, P<0.05$; $t=2.22, P<0.05$; $t=2.32, P<0.05$ 。30 例 Graves' 甲亢伴白细胞减少患者经 ^{131}I 治疗后 6 个月复查时, 一次性治愈率、好转率、无效及甲减发生率分别为 76.7% (23/30)、13.3% (4/30)、3.3% (1/30)、6.7% (2/30)、总有效率为 96.7%。Graves' 甲亢伴白细胞减少治疗前血清 BUN、Cr 与对照组比较, 结果见表 2。Graves' 甲亢伴白细胞减少患者血清和尿中 β_2 -MG 与血清 FT_3 、 FT_4 水平呈显著正相关, 见表 3。

表1 Graves'甲亢伴白细胞减少患者不同时间点白细胞、 β_2 -MG、FT₃、FT₄水平

组别	病例数	白细胞数 ($\times 10^9/L$)	血 β_2 -MG (ng/ml)	尿 β_2 -MG (ng/ml)	FT ₃ (pmol/L)	FT ₄ (pmol/L)
健康对照组	40	6.5 ± 1.6	1841 ± 385	98.5 ± 39.8	7.78 ± 2.04	16.07 ± 4.89
治疗前	30	4.0 ± 1.3*	3911 ± 797**	300.2 ± 31.2**	34.9 ± 18.1**	56.2 ± 21.9**
治疗后3个月	30	6.0 ± 2.3 [△]	2754 ± 682* [△]	167.2 ± 34.1* [△]	11.26 ± 8.23* ^{△△}	28.36 ± 18.32* ^{△△}
治疗后6个月	30	6.2 ± 1.1 [△]	2013 ± 424 ^{△△#}	111.3 ± 41.8 ^{△△#}	7.54 ± 2.21 ^{△△#}	16.84 ± 9.68 ^{△△#}

注: 治疗前后与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与治疗前比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; 治疗后3个月与6个月比较, [#] $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$

表2 Graves'甲亢伴白细胞减少治疗前 β_2 -MG、血 BUN、Cr 水平与对照组比较

组别	病例数	BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)	血 β_2 -MG (ng/ml)	尿 β_2 -MG (ng/ml)
对照组	40	4.5 ± 1.2	79 ± 13	1841 ± 385	98.5 ± 39.8
治疗前	30	4.8 ± 1.0	82 ± 12	3911 ± 797*	300.2 ± 31.2*

*: 与对照组比较, $P < 0.01$ (治疗前 BUN、Cr 与对照组比较, $t = 0.14$ 、 $t = 0.19$, 均 $P > 0.05$)

表3 Graves'甲亢伴白细胞减少患者 β_2 -MG 与 FT₃、FT₄ 相关性

项目	FT ₃		FT ₄	
	r	P	r	P
血 β_2 -MG	0.39	<0.05	0.43	<0.05
尿 β_2 -MG	0.42	<0.05	0.46	<0.05

3 讨论

Graves'甲亢约占所有甲亢患者的85%。Graves'甲亢合并白细胞减少是由于甲亢患者体内产生了针对白细胞的抗体、抗中性粒细胞胞质抗体,导致白细胞的破坏增多而致;此外,甲亢后体内产生大量甲状腺素、抑制骨髓正常的造血功能,也导致白细胞减少。本组患者给予¹³¹I后3个月,白细胞有所上升,与治疗前比较有显著性差异($P < 0.05$);与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$),可能与甲状腺激素释放减少、甲状腺功能逐渐好转、症状逐渐改善、对骨髓造血功能抑制有所减轻有关,并且随着时间推移甲状腺功能逐渐好转或恢复正常,治疗后6个月白细胞数比治疗后3个月增加,与治疗前相比有显著性差异($P < 0.05$)。29例¹³¹I治疗有效患者白细胞数已恢复正常,仅1例¹³¹I治疗无效患者白细胞仍然偏低(为 $3.5 \times 10^9/L$)。综上所述,Graves'甲亢伴白细胞减少患者在积极准备和严密观察下可以用¹³¹I治疗,首要条件是外周血白细胞 $> 4.0 \times 10^9/L$; $(3.0 \sim 4.0) \times 10^9/L$ 可作为相对适应证。我们的研究结果显示,¹³¹I治疗

Graves'甲亢的一次性临床治愈率、好转率、无效及甲减发生率与国内相关统计结果一致^[2]。

β_2 -MG是构成细胞膜上组织相容性白细胞表面抗原复合物的一部分,人体内几乎所有的有核细胞都能合成 β_2 -MG并附于细胞表面,在代谢过程中 β_2 -MG与人类白细胞抗原分离,释放到体液中,故血清、尿等均含有 β_2 -MG。正常人 β_2 -MG具有下列特征:①产量恒定,且无生物钟影响,其值在24h内几乎没有波动;②完全系内源性物质;③全部由肾小球滤过,99.9%又经肾近曲小管重新吸收,且由肾小管上皮细胞降解为氨基酸,被回收利用,故正常尿液中含量甚微^[3]。Graves'病是一种自身免疫性疾病,由于免疫功能紊乱激活了免疫反应,使大量淋巴细胞及浆细胞浸润、淋巴细胞增高及活性增高^[3],因而 β_2 -MG合成分泌增高;同时,代谢功能障碍或受损, β_2 -MG不能够正常清除或清除缓慢,使正常的平衡机制(即恒定状态)发生改变而导致血中 β_2 -MG的升高。虽然其确切机制仍不明,但Graves'病患者 β_2 -MG水平增高可能与淋巴系统免疫反应有关。经¹³¹I治疗后随病情缓解, β_2 -MG、FT₃、FT₄水平逐渐下降至正常,说明血清 β_2 -MG水平和¹³¹I疗效存在相应的规律性变化,显示 β_2 -MG水平与甲状腺功能有密切联系。

30例Graves'甲亢伴白细胞减少患者测定BUN、Cr和尿常规均与健康对照组无显著性差异($P > 0.05$),故由肾脏因素引起 β_2 -MG增高的可能性不大。因此,Graves'病患者尿液 β_2 -MG含量升高系因

体内合成 β_2 -MG 机制的加强, 体内产生 β_2 -MG 过剩, 导致尿液 β_2 -MG 排出增加所致。本组结果说明, 血清 β_2 -MG 浓度增高可反映肾小球滤过率降低或体内合成增多; 尿液 β_2 -MG 的浓度增高表明肾小管再吸收能力下降, 检测 β_2 -MG 是反映肾小球滤过率及肾小管功能的一项灵敏、特异的方法, 可作为 Graves' 甲亢伴白细胞减少疗效观察的指标之一。

本组结果表明, Graves' 甲亢伴白细胞减少患者血清和尿液 β_2 -MG 与 FT₃、FT₄ 水平均呈显著正相关, β_2 -MG 变化与甲状腺的功能状态是一致的。

(上接第 97 页)

与一氧化氮、C 端利钠肽相似, 都是血管内皮源的舒血管因子, 不仅通过血循环起循环激素作用, 还通过旁分泌方式直接调节血管平滑肌的张力^[2]。本研究观察到 CHF 患者血浆 AM 与血浆 ET、AngII 水平均较对照组显著升高, 它们升高的程度亦与心力衰竭的程度相平行, 且 AM 与 ET、AngII 呈显著正相关, 与国外报道相一致^[3]。CHF 患者血浆 AM 水平升高的机制尚不清楚, 我们认为 CHF 时由于心房压增高、心输出量减少、肾血流量减少等因素促使机体合成及释放 ET 和 AngII 增多, 它们一方面引起血管强烈收缩, 而且 AngII 引起醛固酮分泌, 使心脏前、后负荷增加, 使心功能恶化; 另一方面, 血浆 ET 及 AngII 水平升高的本身又可以刺激机体合成及释放 AM, 使血浆 AM 升高^[4]。AM 可通过其强大的舒血管效应降低总的外周血管阻力, 并可排钠利尿而减轻心脏前后负荷, 从而在 CHF 发生发展中起着重要的心功能保护作用^[5]。本研究结

参 考 文 献

- 1 谭天秩. ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症. 见: 中华人民共和国卫生部医政司主编, 核医学诊断与治疗规范. 北京: 科学出版社, 1997. 285-287.
- 2 罗晓尧. 临床内分泌疾病手册. 上海: 上海科技教育出版社, 2001.74.
- 3 斯徐伟, 詹乾钢, 朱麒麟, 等. 外周血 CD⁺B 细胞变化与 Graves, 病病情活动性相关. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22 (2):121-122.

(收稿日期: 2006-12-30)

果还显示, 血浆 AM 与 LVEF 呈显著负相关, 提示血浆 AM 水平可部分反映患者 CHF 程度。血浆 AM 水平与病因无明显关系, 说明 AM 升高仅是对 CHF 时病理生理变化的反应。AM 在 CHF 的病理生理过程中的作用及其与 ET 和 AngII 等血管活性肽之间的确切关系还需进一步探讨。

LVEF 是反映左室收缩功能的敏感指标, 心胸比率则反映心脏扩大程度。我们发现, 随着心功能恶化, LVEF 逐渐降低, 心胸比率逐渐升高, 血浆 AM 与 LVEF 呈显著负相关, 说明 CHF 时 AM 可间接反映左室收缩功能。同时, AM 与心胸比率显著正相关, 提示心脏扩大越明显, 心脏合成与分泌 AM 越多, AM 可在一定程度上反映心脏扩大的程度。本研究结果提示, 血浆 AM 可作为反映 CHF 严重程度的一项指标。

参 考 文 献

- 1 Washimiae H, Asada Y, Kitamura K, et al. Immunohistochemical identification of adrenomedullin in human, rat and porcine tissue. Histochem Cell Biol, 1995, 103(4): 251.
- 2 Satoh F, Tekehashi K, Murakami O, et al. Immunocytochemical localization of adrenomedullin-like immunoreactivity in the human and the adrenal gland. Neurosci Lett, 1996, 203(3): 207.
- 3 吴琪, 孙宏方. 血浆内皮素和血管紧张素 II 含量与心力衰竭程度的关系. 心血管康复杂志, 2005, 14(5): 448.
- 4 吕汉文, 叶彩丽, 龚先明. 充血性心力衰竭治疗前后内皮素肿瘤坏死因子和血管紧张素转化酶含量比较. 中国现代医学杂志, 2001, 11(1): 17
- 5 张伟强, 姜丽, 刘长山. 依那普利治疗充血性心力衰竭及对内皮素、肾素-血管紧张素系统的影响. 潍坊医学院学报, 2003, 25(2): 121.

(收稿日期: 2006-07-08)

表 2 CHF 患者 LVEF 和心胸比率($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)	心胸比率(%)
对照组	22	0.58 ± 0.03	0.47 ± 0.03
CHF 组	56	0.36 ± 0.11*	0.61 ± 0.07*

*:与对照组比较, P<0.05

表 3 各心功能组 LVEF 和心胸比率($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LVEF(%)	心胸比率(%)
对照组	22	0.58 ± 0.03	0.47 ± 0.03
心功能组 I 级组	20	0.43 ± 0.08	0.55 ± 0.05
II 级组	18	0.35 ± 0.09*	0.62 ± 0.07*
III 级组	18	0.29 ± 0.12*	0.66 ± 0.04*

*: 与对照组比较, P<0.05