

是通过抑制破骨细胞的数量和活性而抑制骨吸收,也有调节成骨细胞活性及促进骨形成的作用,因此,骨矿丢失也可以是高浓度的甲状腺激素和低水平 CT 的共同作用的结果。同时,甲亢患者由于处于蛋白质分解代谢过盛时经常腹泻致消耗增加,出现负钙、负磷、负镁平衡,病程长时可致骨矿丢失而发生骨质疏松^[9]。

总之,高浓度的甲状腺激素水平可引起一系列的改变而导致骨质疏松的发生,因此,积极控制甲亢是改善骨代谢改变的最好方法,同时深入研究甲状腺激素对骨代谢的影响将为内分泌性骨质疏松的防治提供科学的依据。

参 考 文 献

- [1] 陈文韩,谢蓉星,陈少珠. IGF- II 和 CT 浓度在甲亢患者中的分析[J]. 青海医药杂志, 2003, 33(1): 7.
- [2] Milne M, Kang MI, Carlona G, et al. Expression of multiple thyroid hormone receptor isoforms in rat femoral and vertebral bone and in bone marrow osteogenic cultures[J]. J Cell Biochem, 1999, 74(4): 684-693.
- [3] Siddiqi A, Monson JP, Wood DF, et al. Serum cytokines in thyrotoxicosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(2): 435-439.
- [4] Chen B, Tsui S, Smith TJ. IL-1 beta induces IL-6 expression in human orbital fibroblasts: identification of an anatomic site specific phenotypic attribute relevant to thyroid-associated ophthalmopathy [J]. J Immunol, 2005, 175(2): 1310-1319.
- [5] 白耀. 甲状腺病学: 基础与临床[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003: 169.

(收稿日期: 2008-01-04)

¹³¹I 治疗 Graves 病伴白细胞减少的临床研究

张志祥 郑岚 罗加 郑世霞 吴红

【摘要】目的 探讨 ¹³¹I 治疗 Graves 病(GD)伴外周血白细胞减少的疗效。方法 对 GD 伴外周血白细胞减少患者 ¹³¹I 治疗前后测定白细胞计数和甲状腺激素(三碘甲腺原氨酸、甲状腺素、促甲状腺激素)水平, 并进行比较。结果 ¹³¹I 治疗 GD 伴白细胞减少疗效显著, 甲亢治愈率 100%; ¹³¹I 治疗 GD 前后外周血白细胞计数没有明显变化, 治疗后 3 个月血清甲状腺激素水平明显下降。结论 ¹³¹I 治疗 GD 伴白细胞减少可行且疗效显著, 治疗剂量的 ¹³¹I 辐射对外周血白细胞水平没有影响。

【关键词】 碘放射性同位素; 放射疗法; 格雷夫斯病; 白细胞减少; 甲状腺激素类

Clinical study on ¹³¹I therapy Graves disease complicated with peripheral blood leukocytopenia

ZHANG Zhi-xiang¹, ZHENG Lan¹, LUO Jia¹, ZHENG Shi-xia², WU Hong²

(1. Department of Nuclear Medicine, 2. Department of Internal Medicine, The Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of ¹³¹I therapy Graves disease (GD) complicated with peripheral blood leukopenia in hyperthyroid patients. **Methods** Serum T₃, T₄, TSH levels and peripheral blood white blood cell counts were determined in 16 GD complicated with leukopenia patients both before and after ¹³¹I therapy. **Results** ¹³¹I treatment of GD complicated with leukopenia patients was very successful ($P < 0.01$), the cured rate was 100%. The peripheral blood white blood cell counts were few changes in GD patients both before and after ¹³¹I T₃, T₄, TSH levels was decreased within three months after ¹³¹I therapy. **Conclusion** The application of ¹³¹I to treat GD complicated with leukopenia was very successful. The therapeutic dose of ¹³¹I was no remarkable effect on peripheral blood white blood cell.

【Key words】 Iodine radioisotopes; Radiotherapy; Graves disease; Leukopenia; Thyroid hormones

Graves 病 (Graves disease, GD) 是一种常见病,

抗甲状腺药物 (antithyroid drug, ATD) 是常用治疗 GD 方法之一。目前认为, 内科 ATD 治疗甲亢的复发率高, 不良作用主要是外周血白细胞减少, 甚至发生粒细胞缺乏症, 这类患者不适宜继续服用或选

作者单位: 1. 400014, 重庆市第三人民医院核医学科(张志祥, 郑岚, 罗加), 2. 重庆市第三人民医院内科(郑世霞, 吴红)

通讯作者: 张志祥 (E-mail: hyx9174@sina.com)

用ATD治疗;由于某些原因也不适宜外科手术治疗。为此,采用¹³¹I对16例GD伴白细胞减少的患者进行治疗,取得了较好疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 主要仪器和试剂

γ 计数器(GC-1200)、甲状腺吸碘测定仪(NM3500多功能仪)由中佳创新股份有限公司提供,COULTER三分类血细胞全自动仪系COULTER电子公司生产,¹³¹I由中国高通同位素股份有限公司提供,T₃、T₄、TSH试剂由美国拜耳公司提供,测定仪器为拜耳公司生产的全自动免疫化学发光仪(ADVIA Centuar CP)。

1.2 对象

2004年3月至2007年3月,我科对132例GD患者进行了放射性¹³¹I治疗,其中16例为GD伴外周血白细胞减少。16例中,男性5例、女性11例,年龄31~76岁,平均43.7岁,病程2个月~13年,平均病程4.6年;14例患者治疗前曾服用ATD(他巴唑15~30 mg/d)治疗,2例为GD伴肝硬化、腹水、肝功能异常、外周血白细胞减少;5例患者外周血白细胞数为 $3.0 \times 10^9/L \sim 4.0 \times 10^9/L$,11例为 $2.0 \times 10^9/L \sim 2.9 \times 10^9/L$,白细胞数的下降程度与服用ATD剂量无明显关系。血清T₃、T₄、TSH水平测定时另设正常对照组30例,其中男性和女性各15例,系我院健康体检人员,年龄18~55岁,平均30.2岁。

1.3 方法

GD的诊断依据临床症状、体征,甲状腺激素水平和甲状腺抗体等实验室检测,甲状腺吸碘率测定和甲状腺核素扫描等。GD伴外周血白细胞减少的诊断依据ATD治疗前和治疗中外周血白细胞计数低于正常水平。对合并有肝硬化、肝功能异常者继续原治疗。服用¹³¹I前,根据血白细胞下降程度给予升白细胞药物治疗,确保患者服用¹³¹I前外周血白细胞水平维持在 $3.0 \times 10^9/L$ 以上。¹³¹I治疗剂量的确定依据甲状腺大小、甲状腺最高吸碘率、甲亢病情、病程和患者年龄等因素综合考虑,16例患者服用¹³¹I的平均剂量为248 MBq(6.7 mCi)。治疗后第3日、第7日复查血常规,并观察消化道症状

和甲状腺局部肿胀等不良反应,治疗后3个月复查甲状腺激素水平。

1.4 统计学处理

使用PEMS 3.1软件(四川大学华西公共卫生学院提供),¹³¹I治疗前后的外周血白细胞水平变化和甲状腺激素水平变化的分析均采用*t*检验,参数以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 短期疗效

所有患者¹³¹I治疗后都进行了1年随访,16例患者的外周血白细胞数平均为 $(4.68 \pm 0.45) \times 10^9/L$,与¹³¹I治疗前、治疗后1周相比稍增高,但无统计学意义。16例患者甲亢均已治愈(100%);1年后5例(31.3%)发生甲状腺功能减退症(甲减),给予小剂量(50 μ g/d)左旋甲状腺素治疗。

2.2 ¹³¹I治疗前后外周血白细胞水平

16例患者服用ATD后外周血白细胞水平较诊断时明显下降,停用ATD后,经对症治疗可逐渐恢复正常。服用¹³¹I治疗后,外周血白细胞水平与ATD治疗前及停用ATD后相比无明显变化(表1)。

2.3 ¹³¹I治疗前后3个月血清T₃、T₄、TSH水平

¹³¹I治疗后3个月,甲状腺激素水平明显下降(表2)。与对照组比较,在¹³¹I治疗前,T₃水平的 $t=5.414, P<0.05$; T₄水平的 $t=10.710, P<0.05$; TSH水平的 $t=28.570, P<0.05$ 。在¹³¹I治疗后,T₃水平的 $t=1.375, P>0.05$; T₄水平 $t=1.088, P>0.05$; TSH水平的 $t=6.709, P<0.05$ 。¹³¹I治疗前与治疗后比较,T₃

表1 16例GD患者¹³¹I治疗前后外周血白细胞水平($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

诊断时	服用ATD后		¹³¹ I治疗后1周
	最低值	最高值	
4.52±0.41	2.88±0.45 [*]	4.58±0.49 [△]	4.57±0.65 [△]

*:与诊断时比较, $t=10.77, P<0.01$; Δ :与服用ATD后比较, $t=0.37, P>0.05$ 。

表2 16例GD患者¹³¹I治疗前、治疗后3个月和对照组血清T₃、T₄、TSH水平变化($\bar{x} \pm s$)

	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	TSH(mU/L)
正常对照组	1.68±0.32	116.0±26.31	2.16±0.41
¹³¹ I治疗组			
治疗前	7.36±4.19	312.0±70.60	0.02±0.01
治疗后	1.96±0.78	126.0±31.32	0.99±0.63

水平的 $t=5.068, P<0.05$; T_4 水平 $t=9.633, P<0.05$; TSH 水平的 $t=6.158, P<0.05$ 。

2.4 不良反应

2例合并肝硬化、腹水、白细胞减少患者, ^{131}I 治疗前后肝功能及外周白细胞无明显变化。4例患者 ^{131}I 治疗后最初3~4d出现轻度恶心、上腹不适等胃肠道症状, 未处理自行好转。3例患者 ^{131}I 治疗后7~10d出现甲状腺部位轻度胀痛, 未处理, 1周后逐渐好转。

3 讨论

关于GD的治疗, 目前仍然有争论。通常的治疗方法包括口服ATD治疗、 ^{131}I 治疗、外科手术治疗和中医传统医学治疗等, 最常见的是ATD和 ^{131}I 治疗^[1-3]。

ATD治疗的主要不良反应有白细胞减少(发生率约为10%)和药疹, 严重者会发生粒细胞缺乏(发生率为0.1%~0.5%)^[4-5], 其发生的机制较复杂, 可能与以下因素有关: ①过多的甲状腺激素可能对骨髓造血功能有抑制作用; ②药物对骨髓的细胞毒作用; ③药物致免疫反应而导致粒细胞减少或缺乏; ④遗传因素; ⑤GD为自身免疫性疾病, 而某些自身免疫性疾病可伴有白细胞或血小板减少。GD伴粒细胞减少或缺乏患者除加用升白细胞药物外, 必须密切观察白细胞计数的变化, 减少ATD用量, 甚至停用ATD药物。

^{131}I 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^[6], 对合并肝功能受损、白细胞减少、ATD过敏等患者也建议 ^{131}I 治疗^[5]。 ^{131}I 治疗前, 要求患者的外周血白细胞 $>4.0\times 10^9/\text{L}$, 将白细胞水平控制在 $3.0\times 10^9/\text{L}\sim 4.0\times 10^9/\text{L}$ 进行 ^{131}I 治疗是可行的。 ^{131}I 治疗剂量是按照甲状腺大小、甲状腺吸碘率、患者病情和病程等综合因素确定。本研

究观察到 ^{131}I 治疗前后外周血白细胞水平无明显变化, 说明所使用的小剂量 ^{131}I (平均247.9 MBq)对外周血白细胞的影响很小, 提示 ^{131}I 能够成为GD伴白细胞减少的治疗方法之一。

甲减是 ^{131}I 治疗GD伴白细胞减少后最常见、最重要的并发症^[1], 本研究中, ^{131}I 治疗后1年患者的甲减发生率为31.3%。目前认为, 无论采用何种治疗方法, 只要治愈甲亢且不复发, 即有可能发生甲减, 其原因可能为: ①甲状腺细胞转运速度与甲状腺增殖能力有关; ②与自身免疫过程有关; ③与甲亢的自然病史有关^[1]。

尽管 ^{131}I 治疗甲亢后甲减的发生率较高, 但甲亢的治愈率明显高于ATD治疗, 复发率也低于ATD。我们对 ^{131}I 治疗前与治疗3个月血清 T_3 、 T_4 、TSH水平变化进行了比较, 结果显示 ^{131}I 治疗后甲状腺激素水平的下降非常明显, 多数患者的甲亢症状和体征在3个月内缓解或消失; 随访2年, ^{131}I 治疗甲亢的一次性治愈率达100%, 说明 ^{131}I 治疗甲亢的疗效显著。

参 考 文 献

- [1] Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis [J]. J Nucl Med, 2007, 48(3): 379-389.
- [2] Abraham P, Avenell A, Park CM, et al. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism [J]. Eur J Endocrinol, 2005, 153(4): 489-498.
- [3] 谭天秩. 临床核医学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1218-1250.
- [4] Cooper DS. Antithyroid drugs[J]. N Engl J Med, 2005, 352(9): 905-917.
- [5] Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drugs-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis [J]. Thyroid, 2004, 14(6): 459-462.
- [6] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease [J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2594-2605.

(收稿日期: 2007-12-18)