

¹³¹I 治疗 Graves 甲亢合并肝功能损害或血细胞减少的优势与风险

张丽花 蒋宁一

【摘要】 目前甲状腺功能亢进症(甲亢)治疗主要有3种方法:抗甲状腺药物治疗、¹³¹I 治疗和手术治疗。随着¹³¹I 在甲亢治疗中的安全性得到肯定,临床上选择¹³¹I 治疗的病例不断增加,特别是甲亢伴合并症时选择¹³¹I 治疗较多且备受关注。笔者结合国内外最新相关报道及临床实践,就¹³¹I 治疗甲亢合并肝功能损害或血细胞减少两种合并症的优势与风险作简要综述。

【关键词】 格雷夫斯病;甲状腺功能亢进症;近距离放射疗法;肝损伤;血细胞减少

The advantage and risk of ¹³¹I treatment in hyperthyroidism combined with liver injury or blood cell reduction Zhang Lihua, Jiang Ningyi. Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Jiang Ningyi, Email: ningyij@vip.tom.com

【Abstract】 At present, anti-thyroid drugs, radioactive iodine (¹³¹I) and surgical therapy were considered as the three major methods for hyperthyroidism therapy. With the acceptance of the safety of ¹³¹I therapy in hyperthyroidism, more and more patients become to choose it as their therapeutic method, especially the patients with liver injury or blood cell reduction complications. This paper summaries the advantages and risks of ¹³¹I therapy in this two special hyperthyroidism patients groups according to the recent paper and clinical practice.

【Key words】 Graves disease; Hyperthyroidism; Brachytherapy; Liver diseases; Blood cell reduction

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)以 Graves 甲亢最多见,是一种以甲状腺激素分泌异常增多为主要特征的器官特异性自身免疫性疾病,其发病是遗传和环境因素共同作用的结果^[1]。Graves 甲亢病程长,随病程进展临床表现呈多样化,常常也会伴发各种并发症如肝功能损害(简称肝损害)(转氨酶异常、黄疸指数增高)、血液系统异常(白细胞减少、粒细胞减少)、甲状腺相关眼病、甲亢性心脏病、甲亢合并肌无力和周期性麻痹等,严重者会危及生命。随着¹³¹I 应用的普及,甲亢伴合并症选择¹³¹I 治疗也越来越受到关注,本文就甲亢合并肝损害或血细胞减少这两种并发症的¹³¹I 治疗的优势与风险作简要综述。

1 Graves 甲亢合并肝损害

在甲亢的多种类型中,Graves 甲亢患者较其

他类型甲亢更易导致或合并肝损害。甲亢患者合并肝损害临床上并不少见,其发生率国内外文献报道不一,可达 26.5%~90%^[2-4],其中甲亢本身累及肝脏,引起肝损害占 65.6%^[2]。

1.1 发病机制、诊断标准与处理原则

甲亢损害肝功能的机制是多方面的,主要有:
①甲亢基础代谢增高,组织耗氧量增加,导致肝脏处于相对缺氧状态,进而导致肝细胞变性;机体分解代谢加速,使糖原、蛋白质、脂肪分解增多或合成减少,肝脏相对营养不良,导致肝细胞变性。
②大量 T₄ 在肝脏水解,对肝脏的直接毒性作用。
③T₄ 过多,抑制肝脏中葡萄糖醛酸基转移酶活性,影响胆红素结合、排泄,导致血中胆红素水平升高。文献报道甲亢伴肝损害的患者甲状腺激素水平与甲亢无肝损害的患者相比明显升高^[5],这也说明肝损害与甲状腺激素水平的升高有关。另外,Graves 甲亢患者肝功能异常可能是由于血中高水平促甲状腺激素受体抗体和肝脏表面促甲状腺激素受体结合产生自身免疫反应的结果。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.06.010

基金项目:公益性卫生行业科研专项(200802028)

作者单位:510120 广州,中山大学孙逸仙纪念医院核医学科

通信作者:蒋宁一(Email: ningyij@vip.tom.com)

甲亢性肝损害目前没有统一的诊断标准,一般认为甲亢患者若出现谷丙转氨酶及谷草转氨酶水平升高、肝肿大及黄疸中的任一情况,除其他致肝损害原因即可诊断。甲亢伴肝损害发生率的相关因素各文献的报道也不一致,有文献报道甲亢性肝损害的发生率、严重程度及¹³¹I治疗后恢复情况与病程长短密切相关^[5-6],与年龄性别无关^[5],也有报道与甲亢病程无关^[7],而与年龄有关,并随年龄的增加而升高^[8]。报道的不一致性,可能受多方面因素如地域性、病例数、病程的界定及患者自身免疫功能等因素的影响。甲亢伴肝损害的患者应早期诊断、及时治疗,尽力避免出现严重肝损害。如果诊断不及时,长期未经治疗或治疗无效而出现进行性肝损害加重,重症黄疸甚至肝硬化,进而可威胁患者生命。临床上出现甲亢合并肝损害的患者,治疗原则是以及时有效地控制甲亢为主,同时辅以保肝治疗,肝功能会随着甲状腺功能的恢复而好转。

1.2 抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)与肝损害

已有大量研究显示,以ATD如丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)或甲巯咪唑(methimazole, MMI)为主治疗Graves甲亢会引起肝损害,且报道多显示PTU较MMI更易导致肝损害。在一项对270例因药物所致的急性肝坏死行肝脏移植患者的报道中,因PTU所致的肝坏死患者例数排第三位,约占9.5%,而未有因MMI所致肝坏死的报道^[9]。另一项比较17岁以下患者中使用PTU和MMI所致的肝损害资料显示,PTU会引起严重肝损害,而MMI未出现;同时PTU(0.08%)引起患者轻微肝损害的比例与MMI(0.02%)相比仍较高^[10]。Wang等^[11]进行的一项大样本回顾性研究显示,在PTU、MMI及甲亢平(carbimazole)所致的Graves甲亢肝损害患者中,MMI所致肝炎占比例最大,其次为急性肝坏死、胆汁阻塞。MMI致肝炎的比例是PTU的2.8倍,且与药物剂量有关,并呈剂量依赖性,高剂量MMI会增加肝炎发生率。而急性肝坏死在PTU组中所占比例大。其中有1例服用PTU的患者肝损伤最后导致行肝移植术。

1.3 肝损害与¹³¹I治疗的应用

因Graves甲亢患者合并肝损害的药物治疗已存在风险,手术也有风险,且是¹³¹I治疗的适应证,临床上确诊甲亢合并肝损害者应首选¹³¹I治

疗。甲亢患者在¹³¹I治疗后,一方面患者体内甲状腺激素水平逐渐恢复正常或降低,终止或减少了甲状腺激素对肝脏的损害;另一方面口服¹³¹I后经消化道吸收,对肝脏细胞辐射剂量小,一般情况下不足以损伤肝细胞^[12]。一项120例甲亢患者伴肝损害的研究显示^[13],¹³¹I治疗前和治疗后2个月及3个月相比,患者血清转氨酶及胆红素水平明显降低,差异有统计学意义。此外,与ATD治疗组(对照组)相比,¹³¹I治疗组能使肝功能较快恢复正常。Williams等^[14]报道27例服用PTU致肝损害的患者中,8例最终死亡,1例经肝移植存活,其余大部分患者是经¹³¹I治疗后存活的,所以¹³¹I治疗在改善肝功能的同时也可提高患者生存率。另一方面,¹³¹I治疗甲亢时肝脏的吸收剂量很小,而人类肝脏不是对辐射最敏感的器官,一般不可能引起肝脏的辐射损伤。在钟海蓉^[15]的报道中,56例甲亢伴不同程度肝损害的患者中,给予¹³¹I治疗后6个月,92.8%(54例)的患者随甲状腺功能的恢复,肝功能指标也恢复至正常水平,这也证实了¹³¹I治疗甲亢伴肝损害是有效的,且治愈率高。张涛等^[16]的研究也提出这一点,¹³¹I治疗后甲亢痊愈或好转,肝功能恢复也相应好转。

¹³¹I治疗甲亢性肝损害(除外明显禁忌证者)有效、简便、疗程短、复发率低、一次治愈率高,肝损害严重者在加强护肝保肝、抑制免疫的同时,仍可考虑采用¹³¹I治疗。总之,甲亢伴肝损害时,不适合继续ATD治疗,手术治疗宜谨慎,而¹³¹I治疗是最佳选择。¹³¹I治疗时必须注重保护肝功能,在综合治疗使肝功能处于稳定状态时采用,给足剂量,无需考虑甲减问题,因人而异,采用个体化治疗方案。¹³¹I治疗甲亢伴肝损害具有必然的优势,但风险难料。已有研究报道,甲亢¹³¹I治疗前没有肝损害,在¹³¹I治疗后却出现了肝损害(除外其他原因可致的肝损害),而目前国内外相关报道也极少^[17]。这种情况虽很少见,一旦发生却很严重,应引起重视。¹³¹I治疗后出现肝损害的原因可能有:①早期反应期甲亢未能控制,甲亢致肝损害的作用仍在继续;②对于肝损害严重的患者,在其代偿功能已十分有限的情况下,综合治疗时其他药物的毒性作用,有可能在¹³¹I治疗后诱发肝脏损伤的加重,对此应予以重视。此时专科配合治疗很重要。

2 Graves 甲亢伴血细胞减少的治疗

Graves 甲亢患者合并外周血细胞减少可见于甲亢治疗前由甲亢自身引起,也可见于 ATD 治疗后由药物所致。治疗前的甲亢患者 5%~20%可出现外周血中性粒细胞数偏低,淋巴细胞相对增多^[1],粒细胞减少多在甲亢症状出现后 3 个月发生^[18]。

2.1 Graves 甲亢伴血细胞减少的机制

不论 Graves 甲亢本身还是 ATD 所致血液系统的异常,其机制尚不明确,目前报道多与免疫因素有关^[19],主要概括如下^[20]:①甲亢患者末梢血管处于扩张状态,致白细胞相对减少;②过量的甲状腺激素对骨髓造血功能的抑制作用;③甲亢为自身免疫性疾病,可引起白细胞甚至血小板减少;④ATD 的致敏作用与剂量和疗程无关,而与机体的易感性有关,表现为突然发生,常有其他药物过敏史;⑤ATD 的骨髓细胞毒作用与剂量有关;⑥ATD 的致免疫反应,部分粒细胞缺乏患者血清中可检测到粒细胞抗体,有文献报道 PTU 治疗中出现的抗中性粒细胞抗体阳性的甲亢患者,可能通过一种调控机制引起白细胞减少^[21]。而甲亢合并白细胞减少者的血清和甲状腺刺激免疫球蛋白单克隆抗体可抑制骨髓细胞粒-单核细胞系集落形成、生长;⑦遗传因素等。

2.2 Graves 甲亢伴粒细胞减少的药物治

ATD(PTU 或 MMI)是甲亢患者治疗的一线药物,其简便、有效,但在缓解治疗疾病的同时也给部分患者带来不良反应,如:粒细胞或全血细胞减少,甚至再生障碍性贫血等,严重者会危及患者生命。对于 PTU 和 MMI 引起的粒细胞或全血细胞减少的病例临床上并不少见,较多在患者使用治疗后 2.5 个月至 4 个月会首发血细胞的减少,白细胞减少症的发生率为 5%左右^[22],粒细胞减少症的发生率为 0.1%~0.9%^[23-25],全血细胞减少症的发生率为 0.01%^[24],这类患者易合并感染,严重者危及患者生命。临床上 MMI 较 PTU 更易引起血细胞减少,也有报道二者无显著差异^[25]。Takata 等^[26]认为 MMI 所致粒细胞减少与首次治疗剂量相关,30 mg/d 比 15 mg/d 所致粒细胞减少更多见,推荐采用 15 mg/d MMI 作为 Graves 甲亢治疗的起始剂量。Nakamura 等^[27]也提出 15 mg/d MMI 更适合轻中度病情的患者,30 mg/d 适合病情较重的患者,且 PTU 不适用于首

次治疗的患者。

2.3 ¹³¹I 治疗血细胞减少

甲亢伴有血细胞减少的患者 ATD 治疗已受到限制。而当白细胞降低时,外科手术治疗也有较大的风险,因而 ¹³¹I 治疗通常成为最佳选择。一般认为外周血白细胞的变化是诊断人体受电离辐射影响的客观指标,淋巴细胞对射线较为敏感,然而因 ¹³¹I 大部分被甲状腺细胞摄取,对造血系统影响很小,不会引起白细胞、粒细胞或血小板进一步减少,治疗剂量的核素辐射不会对外周血造成明显影响^[28-29],国内指南也因此指出,Graves 甲亢伴有血液系统异常可行 ¹³¹I 治疗,在治疗前应对症处理或请相关专科会诊协助治疗(推荐级别: B)^[17]。谭天秩^[30]曾用 ¹³¹I 治疗甲亢 2 万多例,未发现白细胞有规律性下降的现象。另一篇报道是对 134 例甲亢伴白细胞减少的患者行 ¹³¹I 治疗,期间据白细胞减少情况辅助用不同升白细胞的药物,治疗后随访甲亢总有效率达 98.5%,而无一例出现白细胞的明显减少^[31]。还有研究通过与白细胞正常的甲亢患者(对照组)进行比较发现, ¹³¹I 治疗后第 1、3、6 及 12 个月,白细胞减少组的白细胞计数明显升高,中性粒细胞也呈上升趋势,而淋巴细胞无明显变化^[32];白细胞正常组的患者,除外淋巴细胞在第 1 个月稍减低,后续随访中均与治疗前无差异。且两组患者 ¹³¹I 治疗后的疗效相似,说明 ¹³¹I 治疗甲亢不会受白细胞的变化而影响疗效。而淋巴细胞在起始的一个月减少,呈一过性变化,属于机体对辐射的正常反应^[33]。

¹³¹I 治疗前后适当应用一些升白细胞的辅助药物如利可君片和鲨肝醇等也是有必要的,但对于治疗前后使用时间暂未达成共识。研究表明,在 ¹³¹I 治疗前及治疗后 1 月内持续应用升白细胞药物治疗,可以有效对抗 ATD 以及大量甲状腺激素对骨髓造血功能抑制所致的白细胞下降,避免患者白细胞的波动,提高 ¹³¹I 治疗的安全性^[34]。也有报道甲亢患者伴白细胞减少,口服 ¹³¹I 治疗前后 2 周联合使用碳酸锂,既能较快升高白细胞,也可预防甲状腺危象的发生,对此类患者疗效较好也安全^[35-36]。泼尼松用于联合治疗也取得了很好的效果^[37],粒细胞集落刺激因子主要用于 MMI 或 PTU 导致的严重粒细胞缺乏症。

对于甲亢合并血细胞减少的患者, ¹³¹I 治疗是

最佳选择。在行 ^{131}I 治疗前后还应根据血细胞减少的严重程度给予对症、支持、药物治疗, 定期检查血常规。对于有明确的血细胞减少的因素, 应同时针对病因治疗, 对血细胞进行性下降的患者, 应建议住院治疗, 并请血液内科医师会诊。同时应该注意, 甲亢治愈后, 白细胞减少仍然可以持续存在。Graves 甲亢患者甲亢症状得到缓解后, 绝大部分血液系统异常的患者可得到不同程度的恢复, 但是仍有少数患者需要进一步的内科治疗。

综上所述, ^{131}I 治疗可作为 Graves 甲亢合并肝损害或血细胞减少这两种合并症的首选治疗方法, 然而对于其是否会加重肝损害或血细胞的进一步减少还有待进一步的研究, 目前相关报道也很少, 总体来说治疗的优势远大于风险。临床上应正确评估 ^{131}I 治疗的优势及可能带来的风险, 合理应用 ^{131}I 治疗。

参 考 文 献

- [1] Brent GA. Clinical practice. Graves' disease[J]. N Eng J Med, 2008, 358(24): 2594-2605.
- [2] 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1-1231.
- [3] Biscoveanu M, Hasinski S. Abnormal results of liver function tests in patients with Graves' disease[J]. Endocr Pract, 2000, 6(5): 367-369.
- [4] 冯正平, 王富华. 甲状腺机能亢进症患者肝功能改变及影响因素的初探[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(3): 212-216.
- [5] 刘焱, 袁辉, 杜媛媛, 等. 甲亢性肝损害的临床特点和相关因素分析. 医学信息, 2015, 28(14): 27.
- [6] 张小云, 钟土泉, 黄江兵. 病程长短对甲亢性肝损害患者肝功能及预后的影响[J]. 实用医技杂志, 2004, 11(6A): 837-838.
- [7] 吴佳玉, 邱焯功, 江南, 等. 甲亢性肝损害 54 例分析[J]. 四川医学, 1999, 20(6): 580-581.
- [8] 张晓霞. 503 例甲亢性肝损害患者的临床分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11(3): 145-147.
- [9] Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States[J]. Liver Transpl, 2004, 10(8): 1018-1023.
- [10] Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3260-3267.
- [11] Wang MT, Lee WJ, Huang TY, et al. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 78(3): 619-629.
- [12] 潘香颖, 李慧贞. 甲状腺功能亢进症伴肝功能受损的 ^{131}I 治疗疗效[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(3): 179-180.
- [13] 王洪生, 袁香坤, 张立东. ^{131}I 治疗甲亢肝损害的临床观察[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 249.
- [14] Williams KV, Nayak S, Becker D, et al. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(6): 1727-1733.
- [15] 钟海蓉. 甲状腺功能亢进症 ^{131}I 碘治疗后受损肝功的变化[J]. 四川省卫生管理干部学院学报, 2009, 28(2): 150, 159.
- [16] 张涛, 孙秀华, 张毛荣, 等. ^{131}I 治疗甲亢性肝损害 278 例分析[J]. 川北医学院学报, 2004, 19(3): 73-75.
- [17] Jhummon NP, Tohooloo B, Qu S. Iodine-131 induced hepatotoxicity in previously healthy patients with Graves' disease [J/OL]. Thyroid Res, 2013, 6: 4[2015-03-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3637811>.
- [18] 周芳, 张春玲, 马跃华, 等. 甲亢合并白细胞减少的临床特征及转归[J]. 河南医学研究, 2014, 23(2): 27-30.
- [19] 蒋宁一, 林岩松, 关海霞, 等. ^{131}I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版). 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 83-95.
- [20] 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): 28-30.
- [21] Akamizu T, Ozaki S, Hiratani H, et al. Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 127(1): 92-98.
- [22] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [23] Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, et al. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): 4776-4783.
- [24] Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50, 385 patients with Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1): E49-E53.
- [25] Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. Thyroid, 2004, 14(6): 459-462.
- [26] Takata K, Kubota S, Fukata S, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. Thyroid, 2009, 19(6): 559-563.
- [27] Nakamura H, Noh JY, Itoh K, et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2157-2162.
- [28] 蒋宁一, 匡安仁, 谭建, 等. ^{131}I 治疗 Graves 甲亢专家共识(2010 年)[J]. 中华核医学杂志, 2010, 30(5): 346-351.
- [29] 李小平, 何云南, 胡庆武. ^{131}I 治疗甲亢患者疗效观察及其对外周血液的影响[J]. 放射免疫学杂志, 2004, 17(6): 473-476.
- [30] 谭天秩. 临床核医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1218-1250.
- [31] 黄际远, 宋文忠, 戴庆靖, 等. Graves 甲亢伴白细胞减少患者 ^{131}I 治疗[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(1): 42-43.
- [32] 石丽红, 蒋宁一, 孙云凤, 等. 格雷夫斯甲亢合并白细胞减少患

(下转第 492 页)

- sensitivity for a breast cancer patient: a case report[J]. J Nucl Med Technol, 2012, 40(2): 89-91.
- [16] Dizdarevic S, Peters AM. Imaging of multidrug resistance in cancer [J]. Cancer Imaging, 2011, 11(11): 1-8.
- [17] Mubashar M, Harrington KJ, Chaudhary KS, et al. ^{99m}Tc-sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer[J]. J Nucl Med, 2002, 43(4): 519-525.
- [18] 贾莉, 邹天宁, 夏正武, 等. ^{99m}Tc-MIBI 显像预测乳腺癌新辅助化疗疗效的临床应用[J]. 临床医学, 2013, 33(11): 18-20.
- [19] 刘文峰, 墙华, 杨晓君, 等. ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显影预测乳腺癌新辅助化疗疗效的应用研究[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(8): 693-694.
- [20] 张雪梅, 刘志军, 杨秀蓉. ^{99m}Tc-MIBI 显像可预测乳腺癌新辅助化疗的反应性[J]. 生物医学工程与临床, 2006, 10(5): 290-292, 335.
- [21] 刘真真, 卢振铎, 张恒伟, 等. ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显像对可手术乳腺癌新辅助化疗疗效的预测价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(7): 544-546.
- [22] 袁超, 李卫鹏. ^{99m}Tc-tetrofosmin: 一种评价体内 P-糖蛋白功能变化的显像剂[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2009, 33(3): 144-148.
- [23] Del Vecchio S, Ciarmiello A, Pace L, et al. Fractional retention of technetium-99m-sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients[J]. J Nucl Med, 1997, 38(9): 1348-1351.
- [24] Cayre A, Cachin F, Maublant J, et al. Single static view ^{99m}Tc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression[J]. Int J Oncol, 2002, 20(5): 1049-1055.
- [25] 杨晓君, 王惠, 余建军. 乳腺癌 ^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈显像与三种多药耐药蛋白表达的关系[J]. 宁夏医学杂志, 2009, 31(8): 681-683.
- [26] 崔树德, 刘真真, 刘慧, 等. 甲氧基异丁基异腈亲肿瘤显像与乳腺癌多药耐药类蛋白关系的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(10): 606-608.
- [27] 林开文, 刘保平, 程兵. 乳腺癌 ^{99m}Tc-MIBI 显像与 P-gp、MRP 表达的关系[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25(5): 40-42, 75.
- [28] Kao CH, Tsai SC, Liu TJ, et al. P-Glycoprotein and multidrug resistance-related protein expressions in relation to technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintimammography findings [J]. Cancer Res, 2001, 61(4): 1412-1414.
- [29] Takamura Y, Miyoshi Y, Taguchi T, et al. Prediction of chemotherapeutic response by Technetium 99m-MIBI scintigraphy in breast carcinoma patients[J]. Cancer, 2001, 92(2): 232-239.
- [30] Kostakoglu L, Ruacan S, Ergün EL, et al. Influence of the heterogeneity of P-glycoprotein expression on technetium-99m-MIBI uptake in breast cancer[J]. J Nucl Med, 1998, 39(6): 1021-1026.

(收稿日期: 2015-03-27)

(上接第 486 页)

- 者 ¹³¹I 治疗临床分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(2): 120-123.
- [33] 张王峰, 叶常青, 袁梦晖, 等. ¹³¹I 碘内照射治疗对甲状腺功能亢进患者白细胞的影响[J]. 华北国防医药, 2010, 22(3): 208-210.
- [34] 许泽清, 邓俊, 唐彩华. ¹³¹I 治疗 ATD 治疗后白细胞减少 Graves 病近期疗效观察[J]. 中国实用医药, 2012, (10): 109-110.
- [35] 文晓琴, 欧阳良, 胡健康, 等. 碳酸锂联合 ¹³¹I 治疗 Graves 病合并白细胞减少症的效果分析[J]. 天津医药, 2014, 42(8): 782-785.
- [36] 许泽清, 贾晓娟, 唐彩华. 碳酸锂联合 ¹³¹I 治疗合并白细胞减少的严重 Graves 病近期疗效观察[J]. 实用医技杂志, 2012, 19(7): 689-690.
- [37] 迟志波, 孙宝莹, 闫萍. 泼尼松治疗 Graves 病甲亢合并白细胞减少疗效观察[J]. 山东医药, 2005, 45(34): 28.

(收稿日期: 2015-03-18)