

· 临床研究 ·

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*

郭满涛¹, 李亚明^{1△}, 尹雅芙¹, 蒋宁一²

(1. 中国医科大学附属第一医院核医学科, 沈阳 110001; 2. 中山大学附属第二医院核医学科, 广州 510120)

摘要:目的 探讨甲状腺功能亢进患者碘治疗前白细胞减低患者, 同时服用“升白”药物短期内白细胞的变化及其早期疗效评价。方法 通过多中心临床随访了解白细胞减低患者应用放射性碘同时联合应用“升白”药治疗早期(1、3 个月)随访时白细胞的变化与白细胞正常患者进行比较; 并随访白细胞减低患者治疗后早期(6~12 个月)疗效(治疗效果以好转、治愈及甲减为有效组)与白细胞正常患者进行比较, 采用 SPSS17.0 软件进行统计处理, 检验方法为两样本 *t* 检验、配对资料 *t* 检验及 χ^2 检验。结果 两组甲状腺功能亢进患者碘治疗 1 个月后对治疗前、后白细胞水平进行配对 *t* 检验, 低白细胞组 $P < 0.05$, 白细胞正常组, $P < 0.05$, 两组治疗后白细胞水平与治疗前相比均有差异, 低白细胞组在联合应用“升白”药后白细胞较治疗前有所升高, 白细胞正常组较治疗前有所下降, 但仍在正常范围。两组甲状腺功能亢进患者碘治疗 3 个月后对治疗前、后白细胞水平进行配对 *t* 检验, $P < 0.05$, $P > 0.05$, 低白细胞组联合“升白药”3 个月以后白细胞水平有显著差异, 较治疗前升高, 白细胞正常组白细胞水平与治疗前比较无明显变化。随访 6~12 个月两组患者治疗效果以好转、治愈及甲减为有效组与无效组进行 χ^2 检验, $P > 0.05$ 。两组治疗效果比较差异无统计学意义。结论 放射性碘治疗白细胞减低的甲状腺功能亢进患者联合“升白”药物能在治疗早期过程中升高白细胞, 因而减少早期放射性碘治疗过程中甲状腺激素入血时, 因白细胞减少而致感染诱发潜在甲状腺功能亢进危象的危险, 并且与白细胞正常组早期疗效不会产生差异, 对于白细胞减低的甲状腺功能亢进患者是一种安全有效的治疗方法。

关键词: 甲状腺功能亢进症; 碘放射性同位素; 白细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0028-03

Radioactive iodine treatment of hyperthyroidism in patients with Leukopenia with early follow-up study*

Guo Mantao¹, Li Yaming^{1△}, Yin Yafu¹, Jiang Ningyi²

(1. Department of Nuclear Medicine, the First Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China;

2. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: Objective To explore radioactive iodine treatment of hyperthyroidism in patients with leukocyte reduction, while taking “white rose” drug short-term changes in white blood cells and early effects. **Methods** In radioactive iodine treatment of hyperthyroidism in patients, through a multi-center clinical follow-up study to find out the early white cells(1 month and 3 months) follow-up changes in leukocyte between taking “white rose” drug in combination in patients with leukocyte reduction and patients with normal white blood cells. Comparison of leukocyte reduction in patients with normal white blood cells after treatment of early (6 to 1 year) efficacy. Statistical analysis was performed by two-independence *t*-test, matched *t*-test and Chi-square test using software SPSS 17.0. **Results** The two groups before and after treatment in a month matched *t*-test white blood cells, low white blood cell group $P < 0.05$, WBC normal, $P < 0.05$. Taking “white rose” drug in combination in patients with leukocyte reduction group was increased, while patients with normal white blood cells group declined, but still normal; The two groups before and after treatment in three month matched *t*-test white blood cells, low white blood cell group $P < 0.05$, WBC normal, $P > 0.05$. Taking “white rose” drug in combination in patients with leukocyte reduction group continue to rise, while patients with normal white blood cells group had no significant changes before treatment in White blood cells level. In the followed up for 6 months to 1 year in two groups of patients, no significant difference in two groups, $P > 0.05$. **Conclusion** For patients with hyperthyroidism is associated with leukocyte reduction, radioactive iodine therapy in combination “white rose” drug can elevated white blood cell level, thereby reducing the incidence of thyroid crisis, because of the potential infection induced, due to Leukopenia in the early course of treatment a large number of thyroid hormone into the blood, while no significant difference between the two groups of early effect.

Key words: hyperthyroidism; iodine radioisotopes; leukocytes

弥漫性毒性甲状腺肿(Graves 病, GD)是甲状腺功能亢进症(hyperthyroidism)的最常见的病因, 约占全部甲状腺功能亢进的 80%~85%。目前, 公认本病的发生与自身免疫有关。GD 的临床表现主要是由其引起的甲状腺功能亢进症, 主要是

甲状腺腺体本身产生的甲状腺激素过多引起的甲状腺毒症^[1]。针对 GD 的治疗方法有外科手术治疗、抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)治疗、放射性碘-¹³¹(radioiodine-131, ¹³¹I)治疗等方法。中国目前的甲状腺功能亢进治疗仍以内科治疗为

主^[2]。但甲状腺功能亢进伴白细胞减低临床并不少见,文献报道其发生率为 0.2%~2.0%^[3],这种情况可发生在甲状腺功能亢进治疗前或 ATD 治疗后,少数患者在甲状腺功能亢进前就出现白细胞降低症状,给临床带来了困难,临床较为棘手,由于抗甲状腺药物有引起白细胞减低的不良反应,内科治疗受到限制。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。本研究旨在通过多中心临床随访研究探讨甲状腺功能亢进伴碘治疗前白细胞减低患者,同时服用“升白”药物短期内白细胞的变化及其早期疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 利用中山大学附属第二医院、新华医院、四川大学华西医院及中国医科大学附属第一医院 2007~2009 年陆续随访的首次接受放射性¹³¹I 治疗中的 GD 患者中筛选的有明确的随访记录的血细胞变化和治疗效果的患者(年龄 5~78 岁),均停用影响甲状腺摄取¹³¹I 的食物(如海带、海鱼等海产品)及药物(如他巴唑、丙硫、复方碘溶液、普鲁本辛等),并排除既往有血液系统疾病及放疗、化疗等可影响白细胞数量的患者。并且对于白细胞低于正常值的患者治疗同时及随访期间给予辅助的“升白药”辅助治疗。

1.2 分组标准 甲状腺功能亢进治疗前 WBC<4.0×10⁹ 为低 WBC 组,甲状腺功能亢进治疗前 WBC≥4.0×10⁹ 为 WBC 正常组

1.3 治疗方法 治疗前测定患者 2、6、24 h 摄¹³¹I 率,筛选 24 h 摄¹³¹I 率大于 30% 的患者进行¹³¹I 治疗。甲状腺质量根据核素扫描及触诊进行综合判断。均为一次性给药,剂量计算公式:¹³¹I 剂量(mCi)=[计划量(mCi/g)×甲状腺质量(g)]/甲状腺最高(或者 24 h)摄¹³¹I 率,同时给予白细胞小于 4.0×10⁹ 的患者联合应用鲨肝醇、利可君等“升白”药物治疗。

1.4 6 个月后患者疗效评价标准 6 个月至 1 年内随访疗效评价。根据患者血清中甲状腺激素的变化及临床表现的改善情况,将¹³¹I 治疗 GD 的疗效评价标准分为 4 种类型:(1)痊愈:患者的甲状腺功能亢进症状消失,血清 T₃、T₄ 及促甲状腺激素(TSH)恢复到正常水平。(2)好转:患者的甲状腺功能亢进症状减轻,体征未完全消失,血清 T₃、T₄ 未降到正常范围或者降到正常范围又上升超过正常值。(3)无效:患者的甲状腺功能亢进症状和体征无变化或加重,血清 T₃、T₄ 一直高于正常值水平。(4)甲状腺功能减低(甲减):患者出现甲减症状,血清 T₃、T₄ 低于正常 TSH 高于正常。

1.5 数据选择 (1)选择放射性¹³¹I 治疗 GD 首次治疗时、1 个月和(或)3 个月随访时明确记录甲状腺功能检查、白细胞水平、甲状腺最高吸碘率测定、甲状腺 ECT 检查估重值、¹³¹I 治疗剂量的患者(随访者实际随访时间与理想的随访相差小于 10 d)对两组患者治疗前和治疗后 1 个月及 3 个月的 WBC 变化。(2)选择治疗时有明确的血象记录及 6 个月至年内有疗效评价的患者,进行疗效评价。

1.6 统计学处理 对随访结果进行资料整理和应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,行两独立样本 t 检验、配资料的 t 检验及 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者在年龄、甲状腺估重、24 h 吸碘率、服碘剂量比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表 1。对两组甲状腺功

能亢进患者碘治疗 1 个月后对治疗前、后 WBC 水平进行配对 t 检验,P<0.05,P<0.05,低白细胞组联合“升白”药后白细胞水平有显著差异,较治疗前有所升高,WBC 正常组白细胞水平较治疗前略有下降,但仍然在正常水平。

两组患者在年龄、甲状腺估重、24 h 吸碘率、服碘剂量比较差异均无统计学意义(P>0.05),见表 2。两组甲状腺功能亢进患者碘治疗 3 个月后对治疗前、后 WBC 水平进行配对 t 检验 P<0.05,P>0.05,低白细胞组联合“升白”药 3 个月以后白细胞水平有显著差异,较治疗前升高,WBC 正常组白细胞水平与治疗前比较无明显变化。

表 1 低白细胞组与白细胞正常组 1 个月后复查情况比较

项目	低白细胞组(a)	WBC 正常组(b)	P 值
性别(男/女)	25(4/21)	127(30/97)	—
年龄(岁)	45.76±11.84	41.19±13.72	0.122
甲状腺质量(g)	41.70±6.31	41.34±10.21	0.863
24 h 吸碘率(%)	68.54±12.61	68.26±13.44	0.558
服碘剂量(mCi)	5.60±1.05	5.78±1.42	0.924
治疗前 WBC 水平(×10 ⁹)	3.44±0.36	5.98±1.41	—
1 月后 WBC 水平(×10 ⁹)	4.00±0.68	5.58±0.97	—

—:表示此项无数据。

表 2 低白细胞组与白细胞正常组 3 个月后复查情况比较

项目	低白细胞组(a)	WBC 正常组(b)	P
性别(男/女)	37(4/33)	263(48/215)	—
年龄(岁)	43.76±10.50	37.13±13.45	0.104
甲状腺质量(g)	44.14±6.98	41.89±8.40	0.149
24 h 吸碘率(%)	66.86±18.79	69.88±15.07	0.271
服碘剂量(mCi)	6.43±1.44	6.61±1.86	0.563
治疗前 WBC 水平(×10 ⁹)	3.44±0.45	6.14±1.52	—
3 个月后 WBC 水平(×10 ⁹)	4.10±0.71	6.05±1.50	—

—:表示此项无数据。

表 3 低白细胞组与白细胞正常组 6 个月后复查治疗效果比较(%)

治疗效果	低白细胞组	白细胞正常组
好转	17.65	26.54
治愈	23.52	21.33
甲减	41.18	42.65
无效	17.65	9.48

对随访 6 个月至 1 年两组患者(低白细胞组 34 例,白细胞正常组 211 例),治疗效果以好转、治愈及甲减为有效组与无效组进行 χ² 检验。两组治疗效果比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

3 讨论

3.1 甲状腺功能亢进伴白细胞减少的机制 甲状腺功能亢进本身或者药物引起白细胞降低的机制尚不清楚,可能与以下因素有关:(1)甲状腺功能亢进患者的末梢血管处于扩张状态,致

白细胞相对减少,多在正常值的下限;(2)过量的甲状腺激素对骨髓造血功能的抑制作用;(3)甲状腺功能亢进为自身免疫性疾病,可引起白细胞甚至血小板减少;(4)ATD 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;(5)ATD 的骨髓细胞毒作用与剂量有关;(6)ATD 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,而甲状腺功能亢进合并白细胞减少者的血清和甲状腺刺激免疫球蛋白(TSI)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^[4-8]。

3.2 甲状腺功能亢进伴白细胞减少的¹³¹I 治疗 ATD、手术和¹³¹I 是治疗甲状腺功能亢进的主要方法,但伴有白细胞降低时,ATD 及手术方法均不宜,潘中允^[9]认为甲状腺功能亢进合并白细胞、血小板减少,甚至三系细胞减少,¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进非但不属于禁忌证,而且由于抗甲状腺药物不易使用,¹³¹I 治疗已成为此类患者可取之手段。对此类患者,可常规使用“升白”药,必要时用“粒生素”快速提升白细胞。当白细胞计数大于 2.8×10^9 时,即可行¹³¹I 治疗,治疗中及治疗后继续用“升白”药 1 个月以免潜在感染发生而诱发危象。四川大学华西医院用¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进 2 万多例,未发现白细胞有规律下降^[10]。劳丹华等^[11]用¹³¹I 治疗 GD 伴白细胞减少取得较好的效果。谭晓丹^[12]治疗 6 例甲状腺功能亢进伴粒细胞减少的患者,经¹³¹I 治疗后 6 例甲状腺功能亢进均得到控制,而且粒细胞均有明显的提高。¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进按甲状腺大小、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 1.6 rad/mCi(0.016 Gy/37 MBq),骨髓剂量约为其 80%,即 1.3 rad/mCi(0.013 Gy/37 MBq),按 10 mCi 的治疗剂量计算,则骨髓剂量为 13 rad,这样的辐射剂量不致引起白细胞的减低^[13]。本研究中白细胞正常组在 1 个月后白细胞略有下降可能与此期受破坏的甲状腺滤泡细胞释放过量的甲状腺激素对骨髓造血功能的抑制作用有关;而低白细胞组白细胞略有升高,可能与联合使用“升白药”有关。

3.3 对于¹³¹I 治疗后引起的甲状腺功能减低的问题 甲减是甲状腺功能亢进¹³¹I 治疗后最重要、最常见的并发症。¹³¹I 治疗后 1 年内的甲减称为早发甲减,早发甲减是¹³¹I 对甲状腺组织的直接破坏的结果,与¹³¹I 的剂量直线相关,亦取决于个体对射线的敏感性^[9]。GD 患者的自然转归中有 16%~20%发生甲减。刘浩等^[14]报道对 1959~1981 年和 1982~1989 年 2 个时间段分别一次用¹³¹I 100~120 微居里/克(甲状腺组织)和 70~80 微居里/克(甲状腺组织)治疗的患者进行随访,1 年后的治愈率、甲减的发生率和甲减的平均年递增率进行对比,发现用量较少组 1 年甲减发生率和年递增率都比用量较多的一组成倍减低,但同时治愈率也成倍减少。本研究中两组 1 年内甲减发病率较高,与国外报道的甲减发生率在¹³¹I 治疗后第 1 年为 20%左右相似^[15],可能与本研究中¹³¹I 用量较大有关(约 130~150 微居里)。本研究的不足是未能对患者进行 1 年后及

更长时间的随访观察及后期有效性进行系统评价。

参考文献:

- [1] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:725-726.
- [2] 刘学公,洪波. 甲状腺功能亢进伴粒细胞减低的放射治疗[J]. 安徽医学,2003,24(1):31-33.
- [3] Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor(rhG-CSF)[J]. J Clin Endocrinol Metab,1993,77(11):1356-1360.
- [4] 李梅,邱明才,李欣,等. Graves 病合并白细胞减少患者血清对骨髓细胞粒——单核细胞系集落形成单位生长的影响[J]. 中华实用医学杂志,2002,82(9):643-645.
- [5] 康志强.¹³¹I 治疗甲亢伴白细胞减少 26 例分析[J]. 中国误诊学杂志,2007,7(3):594-595.
- [6] Toth EL, Mant MJ, Shivji S, et al. Propylthiouracil-induced agranulocytosis and unusual presentation and a possible mechanism[J]. Am J Med,1988,85(6):725-727.
- [7] Mezquita P, Luna V, Munoz TM, et al. Methimazole induced aplastic anemia in third exposure; successful treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor[J]. Thyroid,1998,8(6):791-794.
- [8] Tajiri J, Noguchi S, Murakami N. Usefulness of granulocyte count measurement four hours after injection of granulocyte colony-stimulating factor for detecting recovery from antithyroid drug-induced granulocytopenia[J]. Thyroid,1997,7(4):575-578.
- [9] 潘中允. 放射性核素治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:116-117.
- [10] 谭天秩. 临床核医学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2003:1218-1250.
- [11] 劳丹华,康志强.¹³¹I 治疗甲亢伴白细胞减少 28 例疗效观察[J]. 山东医药,2005,20(1):34-35.
- [12] 谭晓丹.¹³¹I 治疗甲亢伴粒细胞减少症 6 例体会[J]. 广西医学,1998,5(8):950-951.
- [13] 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.
- [14] 刘浩,李亚明,白景明,等. 不同剂量¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症疗效观察[J]. 同位素,2002,15(2):51-54.
- [15] Ghadban WK, Ziric MA. Radioiodine treatment of hyperthyroidism. Success rate and influence of thyrostatic medication[J]. Saudi Med,2003,24(4):347-351.

(收稿日期:2011-06-07 修回日期:2011-08-08)