

ATD 对 GD 患者粒细胞分布的影响

高云明 汤建雷 周 萍 胡 浩 郭同兰 童 济

摘 要 **目的** 观察 Graves 病(Graves disease, GD)患者通过抗甲状腺药物(anti-thyroid drug, ATD)治疗后粒细胞分布变化,研究经 ATD 治疗后粒细胞减少是否与粒细胞在边缘池与循环池中的分布异常有关。**方法** 随机选取 40 例初治 GD 病患者,检测并记录患者经 ATD 治疗前外周血白细胞和粒细胞数量,相继应用粒细胞边缘池检测技术即皮下注射肾上腺素 0.3mg,30min 后再次记录外周血白细胞和粒细胞数量,ATD 治疗 1 个月后重复上述实验步骤,同时记录 ATD 治疗前后患者心率、静脉血游离 T3(FT3)、游离 T4(FT4)水平。**结果** 患者心率减慢,ATD 治疗前 83 ± 11 次/分,ATD 治疗后 79 ± 8 次/分;FT3、FT4 水平下降:ATD 治疗前 FT3 24.24 ± 15.59 pmol/L、FT4 43.11 ± 20.85 pmol/L;ATD 治疗后 FT3 12.24 ± 8.38 pmol/L、FT4 24.47 ± 12.12 pmol/L;ATD 治疗后外周血白细胞、粒细胞数减少,边缘池粒细胞数增多,ATD 治疗前外周血白细胞数 $(5.16 \pm 1.05) \times 10^9$ /L、粒细胞数 $(2.84 \pm 0.52) \times 10^9$ /L、边缘池粒细胞数 $(2.23 \pm 0.73) \times 10^9$ /L,ATD 治疗后白细胞数 $(3.65 \pm 0.88) \times 10^9$ /L、粒细胞数 $(1.74 \pm 0.42) \times 10^9$ /L、边缘池粒细胞数 $(3.57 \pm 1.03) \times 10^9$ /L。**结论** GD 患者经 ATD 治疗可以缓解患者的心率增快,降低甲状腺激素水平,同时 ATD 治疗引起的粒细胞减少为粒细胞在循环池和边缘池分布异常有关,存在边缘池粒细胞聚集现象。

关键词 抗甲状腺药 粒细胞减少症 边缘池粒细胞

Influence of Anti-thyroid Drugs on Granulocyte Distribution of Graves' Disease. Gao Yunming, Tang Jianlei, Zhou Ping, Hu Hao, Guo Tonglan, Tong Ji. Department of Endocrinology, The Second People's Hospital of Lianyungang City, Jiangsu 222023, China

Abstract **Objective** To observe the changes of the granulocyte distribution after the action on Graves' disease induced by anti-thyroid drugs and the relationship between granulopenia and the gathering of circulating granulocytes into the marginal pool. **Methods** Forty untreated patients were randomly chosen to detect peripheral white blood cells and granulocyte counts, then each one was injected subcutaneously with epinephrine 0.3mg, which is called the marginal pool detection of granulocytes. Thirty minutes later, peripheral white blood cells, granulocyte counts, heart rates, free blood triiodothyroxine and free blood thyroxine levels would be again checked out. Such steps would be repeated after the same one was treated by anti-thyroid drugs for one month. **Results** Heart rates, free blood triiodothyroxine and free blood thyroxine levels were significantly decreased after anti-thyroid drugs were given, at the same time, peripheral white blood cells and granulocyte counts were reduced and the marginal pool granulocyte counts in the marginal pool were increased after each one was treated with anti-thyroid drugs for one month. **Conclusion** With anti-thyroid drugs, heart rates would be stepped down, thyroid function would be improved and patients would feel better, Granulopenia caused by anti-thyroid drugs is concerned with the distribution between circulating granulocytes and the marginal pool ones with a gathering phenomenon of the granulocytes into the the marginal pool.

Key words Anti-thyroid drugs; Granulopenia; Marginal pool granulocyte

甲状腺功能亢进症(简称甲亢)是由多种病因导致体内的甲状腺激素分泌过多,引起神经、循环、消化等系统兴奋性增高和代谢亢进为主要表现的一组疾病总称。其中 GD 患者约占 85%,临床对 GD 合并粒细胞减少的国内外报道较多,部分患者初诊时即发现白细胞或粒细胞减少,另部分患者施抗甲状腺药物治疗(ATD)治疗后引起白细胞或粒细胞减少^[1-4]。临床上根据患者病情常规采用升白细胞药物、粒细胞集落刺激因子、糖皮质激素等药物治疗,因粒细胞减少

可导致部分患者出现重症感染、败血症等并发症风险,故临床对 GD 合并粒细胞减少或缺乏症者较为重视,部分患者则需停用 ATD 药物从而影响甲亢的药物治疗,传统观念认为影响粒细胞分布的因素较多诸如甲亢患者高代谢状态、儿茶酚胺分泌增多、周围毛细血管扩张等,既往笔者所在科室通过兔甲状腺毒症时血粒细胞分布变化的研究发现存在粒细胞向边缘池聚集的现象^[5]。本实验旨在通过 ATD 对甲亢患者外周血白细胞和粒细胞数量的影响,进一步探讨 ATD 是否对循环池和边缘池粒细胞分布存在影响,从而为抗甲亢治疗在临床工作中的应用提供一定的

实验理论指导。

资料与方法

1. 一般资料:本研究选取连云港市第二人民医院内分泌科 2007 年 4 月~2008 年 4 月期间住院符合诊断标准确诊的 GD 初治患者 40 例为研究对象,男性 8 例,女性 32 例,患者年龄 20~68 岁,平均年龄 38.6 ± 18.5 岁。

2. 方法:患者入院后在 ATD 治疗前留取静脉血,经行外周血细胞计数分析及指尖血涂片检查,然后运用粒细胞边缘池检测技术即皮下注射 0.3mg 肾上腺素后 30min 再次留取患者静脉血经行外周血细胞计数及指尖血涂片检查,通过两次差值计算边缘池粒细胞数量;同一患者经 ATD 治疗 1 个月后再次重复上述实验步骤,计算 ATD 治疗后边缘池粒细胞计数变化,同时记录患者经 ATD 治疗前后心率变化及通过化学发光酶免疫测定法检测 FT₃、FT₄ 水平变化。

3. 实验及检查诊断标准:GD 诊断参照第 7 版《内科学》标准(人民卫生出版社):①高代谢症状和体征;②甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实);③血清 TT₄、FT₄ 增高,TSH 减低。实验室按照外周血白细胞计数小于 $4.0 \times 10^9/L$ 为白细胞减少症,外周血粒细胞计数小于 $1.5 \times 10^9/L$ 为粒细胞减少症、小于 $0.5 \times 10^9/L$ 为粒细胞缺乏症,FT₃ 正常参考区间在 3.8~6.0pmol/L,FT₄ 正常参考区间在 7.46~21.10mol/L。

4. 统计学方法:所有资料采用 SPSS 13.0 软件处理分析,组间比较采用方差及 Paired-Sample t 检验,计量资料数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

经 ATD 治疗后 GD 患者心率减慢,FT₃、FT₄ 水平下降,与治疗前比较均具有统计学意义($P < 0.05$)(图 1~图 3)。

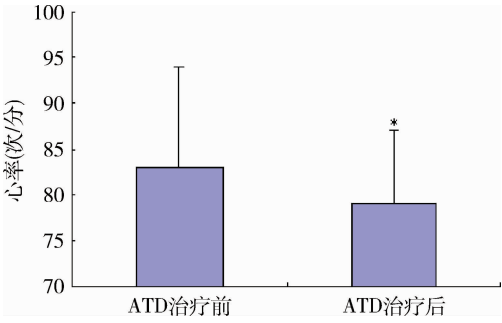


图 1 ATD 治疗前后 GD 患者心率的变化
与 ATD 治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

经 ATD 治疗后患者白细胞及粒细胞数目减少,通过粒细胞边缘池检测技术显示 ATD 治疗后边缘池粒细胞数目增多,与治疗前比较具有统计学意义($P < 0.05$)(图 4~图 6)。

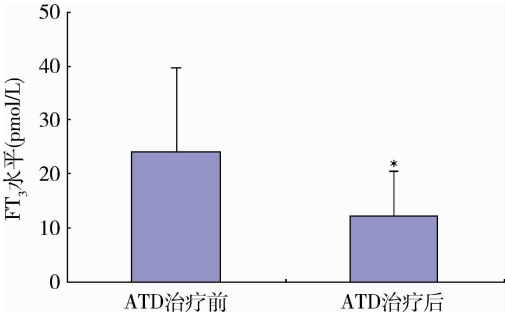


图 2 ATD 治疗前后 GD 患者 FT₃ 水平的变化
与 ATD 治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

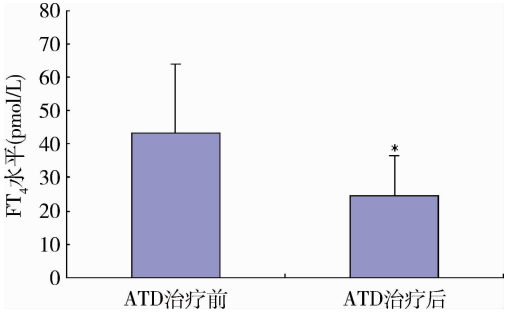


图 3 ATD 治疗前后 GD 患者 FT₄ 水平的变化
与 ATD 治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

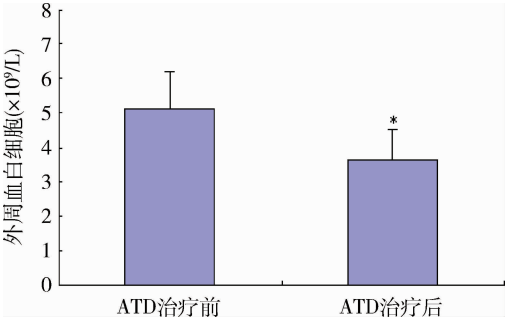


图 4 ATD 治疗前后 GD 患者外周血白细胞数量的变化
与 ATD 治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

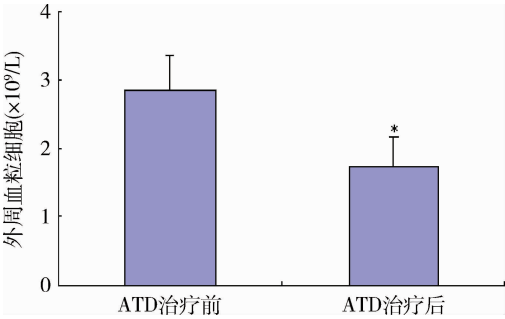


图 5 ATD 治疗前后 GD 患者外周血粒细胞数量的变化
与 ATD 治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

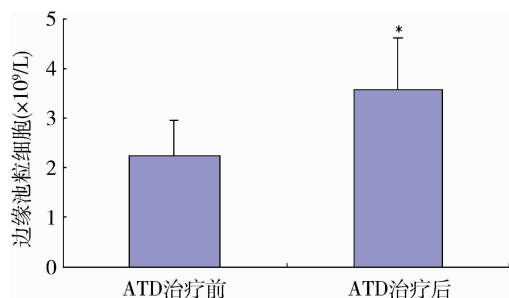


图6 ATD治疗前后GD患者外周血边缘池粒细胞数量的变化

与ATD治疗前比较, * $P < 0.05$, $n = 40$

讨 论

GD 又称弥漫性毒性甲状腺肿,属于 TH 分泌增多的自身免疫性疾病,近期发生率呈逐年上升趋势,传统治疗方法有 ATD 药物、放射性¹³¹I 治疗及手术,而目前我国采用 ATD 治疗居多,因其可以抑制甲状腺过氧化物酶活性,抑制碘化物形成活性碘,从而影响酪氨酸残基碘化,抑制甲状腺激素的合成,减轻甲状腺毒症。本实验通过 40 例初治的 GD 患者使用 ATD 药物后也证实患者心率减慢,同时 FT3、FT4 水平也有明显下降,患者心慌、怕热、多汗等甲状腺毒症症状得到明显改善。

GD 患者外周血白细胞及粒细胞可表现为正常,但部分患者初诊时即发现存在白细胞或粒细胞减少甚至缺乏,就其原因目前存有争议,有观点认为可能与患者自身免疫紊乱有关^[6]。也有报道发现合并粒细胞减少的 GD 病人体内存在抗中性粒细胞特异性 Fc γ 受体 IIIb 抗体从而导致中性粒细胞数量减少^[7]。ATD 药物应用后可能导致外周血粒细胞数量进一步减少,患者少数无症状,部分患者伴有头晕、乏力、头痛、四肢无力、食欲不振、低热、失眠等并发症;亦具有易感染倾向,如易患疖痈、肺炎、尿路感染等,甚者发生脓毒症。当外周血白细胞的数量 $< 3 \times 10^9/L$ 或粒细胞数 $< 1.5 \times 10^9/L$ 时,即需要停用 ATD 药物并加用升白细胞治疗,对于 ATD 引起的外周血粒细胞减少原因研究目前报道较少,有学者^[8-10]认为可能与药物对细胞毒性损伤、抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 的表达及 HLA - DRB1 基因的多态性相关。笔者所在科室既往曾通过兔甲状腺毒症时血粒细胞分布变化的研究发现粒细胞向边缘池聚集的现象,粒细胞边缘池检测方法有多种,如可以用同位素 DF32P 标记自身中性粒细胞进行检查,结果确切,但受条件限制,在临床工作中较难开展,而通过皮下注射肾上腺素方法简单可靠、方便易行,研究表明进入血管内

的粒细胞约一半在循环池内,随血流循环全身各脏器组织,另外一半粒细胞紧贴于毛细血管和毛细血管后小静脉的内皮细胞(即边缘池),不随血流循环,故不能在外周血白细胞计数时被检测到。循环池与边缘池之间的粒细胞可以相互转换,通过注射肾上腺素,粒细胞可由边缘池迅速转入循环池中,使粒细胞数量增高,而粒细胞的生成、功能和利用均正常,因此我们运用粒细胞边缘池检测技术通过 ATD 药物治疗前后同一患者两次皮下注射肾上腺素 0.3mg,30min 后观察外周血粒细胞数量变化并经对比,从而发现外周血粒细胞数量减少并不是其绝对量的减少,而是经 ATD 药物治疗后存在在边缘池的粒细胞数量增多现象,与其治疗前对比差异具有统计学意义,从而揭示 ATD 药物治疗引起的外周血粒细胞减少可能与其向边缘池聚集有关,通过动员可以进一步提升外周血粒细胞数量,为 ATD 药物在以后的临床应用中针对粒细胞减少的患者的治疗提供一定的借鉴和指导,但目前对于 ATD 药物通过何种分子或受体途径影响粒细胞分布并向边缘池聚集的机制有待以后更为深入的研究和探讨。

参考文献

- 1 林爱珍,吴淑琼,左新河,等. GD 合并白细胞减少症的临床研究进展[J]. 湖北中医杂志,2010,32(2):76-77
- 2 宋卫红,李梦阳,陶松桔. 甲状腺功能亢进症合并白细胞减少 40 例临床分析[J]. 湘南学院学报·医学版,2011,13(3):23-24
- 3 徐艳,高燕玲,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(18):2075-2077
- 4 Gianoukakis AG, Leigh MJ, Richards P, et al. Characterization of the anaemia associated with Graves' disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 70(5): 781-787
- 5 童济,傅烨生,郝慧均,等. 甲状腺及肾上腺素致白细胞分布变化[J]. 中华医学杂志,2008,88(40):2826-2828
- 6 吴嘉俐. 甲状腺功能亢进症合并白细胞减少症 28 例临床观察[J]. 中华医学杂志,2008,5(32):267
- 7 廖二元,莫朝辉. 内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:621
- 8 蔡传元,潘天荣,张萍. 抗甲状腺药物致白细胞减少与抗中性粒细胞胞浆抗体的相关性研究[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(2):186-189
- 9 刘清敏,闫胜利. 抗甲状腺药物引起 Graves 病病人白细胞减少与 HLA - DRB1 * 08032 及 - DRB1 * 1501 等位基因相关性[J]. 青岛大学医学院学报,2008,44(3):228-230
- 10 潘天荣,王佑民,张萍. 抗甲状腺药物致白细胞减少易感性与 HLA - DRB1 基因多态性及 ANCA 的关联性[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(12):967-971

(收稿日期:2013-02-26)

(修回日期:2013-03-22)