

• 经验交流 •

Graves 病合并白细胞偏低的临床分析

谷奕 袁梦华 李梅 邱明才

【关键词】 Graves 病； 白细胞； 临床分析

Graves 病(GD)在临床上广泛采用抗甲状腺药物(ATD)治疗,但 ATD 可致白细胞计数减少甚至粒细胞缺乏。回顾性分析天津医科大学总医院内分泌科 1988 年 7 月—2002 年 5 月收治的 223 例 GD 合并白细胞计数偏低患者的临床特点,报告如下。

1 病例与方法

1.1 病例:337 例患者中男 158 例,女 179 例;年龄 12~81 岁,平均 42.8 岁。均依据病史、症状、体征并结合入院时甲状腺 B 超、发射计算机体层摄影(ECT)及实验室检查确诊。排除具有可能影响血白细胞因素的患者(如院外 2~8 周内曾服用过 ATD,患有各种感染性疾病、再生障碍性贫血、白血病和淋巴瘤等)及相关资料不全的病例,本研究共入选 223 例。

1.2 治疗方法:将 223 例患者随机分为 5 个治疗方案组。泼尼松组(20 例),口服泼尼松 15~30 mg/d,4 周后逐渐减量至 5 mg/d 维持,持续 8~12 周;他巴唑组(61 例),口服他巴唑 15~30 mg/d;丙基硫氧嘧啶(丙硫)组(10 例),口服丙硫 150~300 mg/d;泼尼松、他巴唑合用组(70 例),口服泼尼松 15~30 mg/d、他巴唑 15~30 mg/d;泼尼松、丙硫合用组(62 例),口服泼尼松 15~30 mg/d,丙硫 150~300 mg/d。治疗 2~4 周后观察血钾及白细胞计数的变化。

1.3 统计学分析:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS10.0 统计软件进行统计学处理,采用非配对 t 检验、 χ^2 检验和单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别 GD 患者白细胞计数和

作者单位:100045 首都医科大学附属北京儿童医院(谷奕,原天津医科大学总医院内分泌科);300052 天津医科大学总医院内分泌科(袁梦华,李梅,邱明才)

作者简介:谷奕(1974-),女(汉族),天津市人,医学硕士,医师(E-mail: guyizhou001@yahoo.com.cn)。

血钾的关系见表 1。

表 1 GD 患者白细胞计数和血钾的关系($\bar{x}\pm s$)

性别	组别	例数(例)	白细胞计数($\times 10^9/L$)
男	低钾血症组	38	5.893±1.857*
	血钾正常组	120	5.937±2.211
女	低钾血症组	38	4.805±1.982*
	血钾正常组	141	5.732±2.092

注:与女性血钾正常组比较,* $P<0.05$;血钾 <3.5 mmol/L 为低钾血症,血钾 $3.5\sim 5.5$ mmol/L 为血钾正常

2.2 各组治疗前后白细胞计数差值的绝对值在单用他巴唑或丙硫组明显低于联合用药组(P 均 <0.01),其中以他巴唑治疗组患者白细胞计数下降更明显(P 均 <0.01 ,表 2)。

表 2 治疗前后白细胞计数差值的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	白细胞计数差值($\times 10^9/L$)
泼尼松组	20	2.750±2.301** Δ
他巴唑组	61	-0.480±2.912
泼尼松+他巴唑组	70	2.579±3.526** $\Delta\Delta$
丙硫组	10	-1.040±2.084
泼尼松+丙硫组	62	3.056±3.070** $\Delta\Delta$

注:与他巴唑组比较,** $P<0.01$;与丙硫组比较; $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

2.3 联合用药组合并白细胞计数偏低($\leq 5.0 \times 10^9/L$)患者 71 例,治疗后好转(白细胞计数 $> 5.0 \times 10^9/L$) 61 例(85.92%),单一用药组分别为 21 例和 10 例(47.62%)。两组白细胞计数偏低好转率差异有显著性($P<0.01$)。

3 讨论

GD 本身和 ATD 治疗均可造成患者外周血白细胞总数和粒细胞数目减少,其机制尚未完全明了,可能与骨髓抑制、存在抗中性粒细胞自身抗体、影响粒细胞某些代谢通道的毒性作用有关。Tamai 等^[1,2]发现他巴唑所致粒细胞减少、缺乏与免疫因素对骨髓粒细胞的作用有关,并发现 GD 白细胞计数减少与人类白细胞抗原系统(HLA-DRB1)基因多态性有关。自身免疫性疾病以女性多见。本研究中,女性 GD 患者低钾血症

组白细胞计数明显小于血钾正常组,提示免疫机制可能是引起 GD 患者诸多临床症状的一个重要原因。糖皮质激素作为免疫抑制剂,不仅可以治疗 GD,还可以有效对抗 GD 本身及其治疗所引起的白细胞计数减少,应成为治疗 GD 的首选药物。实验中发现, $10^{-6}\sim 10^{-2}$ mol/L 地塞米松可直接杀伤 GD 甲状腺上皮细胞(TEC),通过促进 TEC 的 Fas 表达诱导 TEC 凋亡^[3]。当前,对于 GD 所致白细胞计数减少,国内外均主张以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)为主,联合高效、广谱抗生素作为主要治疗措施。但我们认为,G-CSF 治疗只适用于轻度和中度患者。Fukata 等^[4]分析证实,体内血浆 G-CSF 水平在粒细胞缺乏症出现后持续上升,粒细胞缺乏症恢复后开始下降,说明粒细胞减少越严重,体内分泌 G-CSF 越多。因此,可以认为 G-CSF 的疗效与粒细胞缺乏症患者自身血中 G-CSF 水平升高有关。我们认为,对于白细胞计数偏低的患者,联合使用糖皮质激素,尽快使白细胞计数恢复正常乃至稍高于正常,对于避免白细胞计数减少而引起难以控制的感染和降低 GD 病死率具有极其重要的临床意义。

参考文献:

- 1 Tamai H, Sodo T, Kimura A, et al. Association between the DRB1 * 08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease[J]. Am Intern Med, 1996, 124: 490-494.
- 2 李梅,卫红艳,邱明才,等. Graves 病白细胞减少易感性与 HLA-DRB1 基因多态性的关联[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 17: 202-204.
- 3 赵亚平,王加林. 地塞米松对 Graves 病甲状腺细胞的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2002, 6: 87-89.
- 4 Fukata S, Kuma K, Sugawara M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) does not improve recovery from antithyroid drug-induced agranulocytosis: a prospective study[J]. Thyroid, 1999, 9: 29-31.

(收稿日期:2005-11-16)
(本文编辑:郭方)