

甲亢患者核素治疗后内环境的改善评估

黄璇,姜东林,潘宇红,孙钧铭,高玉芬

(南通大学第三附属医院检验科,江苏 无锡 214041)

[摘要] 目的:探讨甲亢患者核素治疗后机体内环境的改变。方法:对明确诊断的甲亢患者行核素 ¹³¹I 治疗,在治疗前检测患者体质指数(body mass index, BMI)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 以及干扰素(interferon, IFN)-γ。选择治疗缓解的 31 例患者及未缓解的 11 例患者在治疗后 6 个月再次检测以上指标,并与 40 例健康体检者进行对照比较。结果:甲亢患者 BMI、NK 细胞低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$), TNF-α 和 IFN-γ 显著高于对照组(均 $P < 0.01$); ¹³¹I 治疗 6 个月后, 缓解组 BMI、NK 细胞已与对照组无显著性差异; TNF-α 和 IFN-γ 出现降低, 但依然显著高于对照组(均 $P < 0.01$), 未缓解组 BMI 与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$), 其他指标均有显著性差异(均 $P < 0.01$)。结论:甲亢患者核素治疗后, 机体内环境也在逐渐回稳, 但依然落后于临床症状的改善, 需更长时间的恢复或新的治疗策略。

[关键词] 甲状腺功能亢进; 核素治疗; NK 细胞; 肿瘤坏死因子-α; 干扰素-γ

[中图分类号] R581.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)01-090-03

甲亢是一种伴有甲状腺激素分泌增多,以组织代谢亢进、神经兴奋性增强以及甲状腺弥漫性肿大为特征的器官特异性自身免疫性疾病,在临床上发病率很高。常伴有包括体重、内分泌激素及免疫状态的改变等,造成了内环境失衡^[1-3]。甲亢的治疗效果评判应包括对体征和内环境改善状况的全面评估。目前应用核素 ¹³¹I 治疗甲亢已成为优先选择方案,本文试图通过监测甲亢患者 ¹³¹I 治疗前和治疗 6 个月缓解后体质指数(body mass index, BMI)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α 以及干扰素(interferon, IFN)-γ 的改变,以探讨甲亢患者核素治疗临床症状缓解后机体内环境的状态。

1 对象与方法

1.1 对象

选择在南通大学第三附属医院明确诊断的女性甲亢患者,诊断标准按中华医学会内分泌学会 2007 年制定的《中国甲状腺疾病诊治指南》^[4]进行,主要诊断点如下:①临床甲亢症状和体征;②甲状腺弥漫性肿大(触诊和 B 超证实),少数病例可以无甲状腺肿大;③血清促甲状腺激素刺激激素(serum thyrotropic-stimulating hormone, sTSH)浓度降低,甲状腺激素浓度升高;④眼球突出和其他浸润性眼征;⑤胫前黏液性水肿;⑥甲状腺 TSH 受体抗体(TRAAb 或 TSAAb)阳性。以上标准中,①②③

项为诊断必备条件,④⑤⑥项为诊断辅助条件。以接受 ¹³¹I 治疗并研究资料完整的患者 42 例,其中年龄 25~58 岁,平均年龄 34.32 岁。对照组选择同期体检正常的女性 40 例,年龄 28~63 岁,平均年龄 35.77 岁。所有参加研究对象均排除急、慢性感染和其他代谢性疾病等,两组在年龄上具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 ¹³¹I 治疗

所有甲亢患者,按照中华人民共和国卫生部医政司主编的《核医学诊断与治疗规范》(1997 年,第 1 版),第 17 章《放射性核素治疗》中对 ¹³¹I 治疗甲状腺功能亢进症的要求实施。给药剂量根据甲亢患者临床症状及体征、甲状腺肿大程度、B 超检查、T3、T4 含量及甲状腺吸碘率水平,计算 ¹³¹I 用药剂量,口服 1 次。最终单位甲状腺组织 ¹³¹I 的剂量为 3.14~6.88 MBq,平均 (4.79 ± 1.21) MBq。多数无明显不良反应,出现呕吐者 3 例、轻度恶心者 4 例、厌食者 1 例、皮肤瘙痒者 6 例,均在短期内自行缓解或经对症处理后症状消失。甲亢患者 ¹³¹I 治疗缓解的指征为治疗 6 个月时血清(FT3)、(FT4)及 sTSH 水平均恢复至参考值范围(31 例),3 指标未恢复至正常的归入未缓解组(11 例)。

1.2.2 检测方法

甲亢患者和对照组均于早晨空腹抽取静脉血,EDTA 抗凝,即时检测 NK 细胞,同时分离血浆, -70℃ 保存,批量检测 TNF-α 以及 IFN-γ 水平。准确测量体

重、身高,计算 BMI[BMI=体重(kg)/身高²(m)²]。甲亢患者在完成 ¹³¹I 治疗后 6 个月再次进行以上的项目检测。血浆 IFN- γ 以及 TNF- α 采用酶联免疫吸附试验法检测,试剂盒为美国 Diagnostic Systems Laboratories 公司产品,酶标仪为美国 BIO-RAD Model 550;NK 细胞检测应用流式细胞术,试剂盒为美国 BD 公司 4 色淋巴细胞亚群检测试剂盒,仪器为美国 BD 公司 FACSCalibur 流式细胞仪。具体操作按照试剂盒及仪器说明书进行。

1.3 统计学方法

检测数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。应用 SPSS10.0 统计软件,甲亢患者治疗前后指标的比较采用配对设计资料的 *t* 检验,甲亢患者治疗前后组

与对照组的比较采用成组设计资料的 *t* 检验;对同一指标样本均数间多组的比较采用单因素 *K* 水平设计资料的方差分析。所有假设检验的假设水准定为 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 缓解组甲亢患者治疗前后与对照组的比较

缓解组甲亢患者治疗前 BMI、NK 细胞低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),TNF- α 和 IFN- γ 显著高于对照组(P 均 < 0.01);¹³¹I 治疗 6 个月后,BMI、NK 细胞已与对照组无显著性差异;TNF- α 和 IFN- γ 与治疗前比较出现显著降低(P 均 < 0.01),但依然显著高于对照组(P 均 < 0.01 ,表 1)。

表 1 缓解组甲亢患者核素治疗前、后和对照组各参数比较

组别	例数	BMI(kg/m ²)	NK(%)	TNF- α (μ g/L)	IFN- γ (ng/L)
甲亢治疗前	31	21.20 \pm 2.09*	8.82 \pm 4.16 [▲]	2.65 \pm 0.66 [▲]	82.95 \pm 25.67 [▲]
甲亢治疗后	31	22.38 \pm 2.14 [#]	13.66 \pm 5.85 [#]	1.95 \pm 0.61 ^{▲#}	63.60 \pm 19.48 ^{▲#}
对照组	40	22.47 \pm 2.29	15.72 \pm 5.02	1.24 \pm 0.49	37.66 \pm 11.05
<i>F</i> 值		3.450	16.642	51.861	50.510
<i>P</i> 值		0.036	0.000	0.000	0.000

与对照组比较,* $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$;与甲亢组治疗前比较,[#] $P < 0.01$ 。

2.2 未缓解组甲亢患者治疗前后与对照组的比较

未缓解组甲亢患者治疗前 BMI、NK 细胞低于对照组($P < 0.05, P < 0.01$),TNF- α 和 IFN- γ 显著高于对照组(P 均 < 0.01);¹³¹I 治疗 6 个月后,BMI、NK 细胞出现明显回升(与治疗前比较 P 均 < 0.01),

TNF- α 和 IFN- γ 出现显著降低(与治疗前比较 P 均 < 0.01),治疗后甲亢患者的 BMI 与对照组比较已无显著性差异,但 NK 细胞、TNF- α 和 IFN- γ 与对照组比较依然存在显著性差异(P 均 < 0.01 ,表 2)。

表 2 未缓解组甲亢患者核素治疗前、后和对照组各参数比较

组别	例数	BMI(kg/m ²)	NK(%)	TNF- α (μ g/L)	IFN- γ (ng/L)
甲亢治疗前	11	20.80 \pm 2.32*	8.41 \pm 3.41 [▲]	2.72 \pm 0.84 [▲]	85.21 \pm 27.02 [▲]
甲亢治疗后	11	21.79 \pm 2.78 [#]	10.82 \pm 3.97 ^{▲#}	2.17 \pm 0.67 ^{▲#}	69.39 \pm 26.40 ^{▲#}
对照组	40	22.47 \pm 2.29	15.72 \pm 5.02	1.24 \pm 0.49	37.66 \pm 11.05
<i>F</i> 值		2.189	13.137	31.568	36.707
<i>P</i> 值		0.121	0.000	0.000	0.000

与对照组比较,* $P < 0.05$,[▲] $P < 0.01$;与甲亢组治疗前比较,[#] $P < 0.01$ 。

3 讨 论

甲亢临床上表现为甲状腺弥漫性肿大、突眼和消瘦等症状,血清学出现 FT3、FT4 显著升高,TSH 显著下降,存在胰岛素抵抗,能量代谢失衡^[5],出现代谢功能亢进、炎症反应和自身免疫增强。其作为一种高代谢的自身免疫性疾病,病理表现为甲状腺组织中有大量的巨噬细胞和淋巴细胞浸润。病变组织中的甲状腺滤泡细胞以及浸润的炎性细胞产生多种细胞因子,如 TNF- α 、IFN- γ 等^[6],

这些细胞因子在免疫应答以及炎症反应中起重要作用。

NK 细胞是机体重要的免疫细胞,与抗肿瘤、抗病毒感染和免疫调节有关,病理情况下参与过敏反应和自身免疫性疾病的发生。TNF- α 作为强免疫反应调节因子,其过量产生与各种免疫细胞因子介导的炎症疾病密切相关,其与受体参与了自身免疫性甲状腺疾病中甲状腺功能损坏的细胞毒性过程,而且甲状腺功能的损坏伴随着 TNF- α 系统的活化。IFN- γ 主要由 T 淋巴细胞和 NK 细胞产生,可增强

TNF- α 对甲状腺细胞 MHC II 抗原和黏附分子(ICAM-1)的表达调节,增强这些细胞的免疫原性^[7],从而促进甲亢的发展。

本课题的研究发现,治疗前甲亢患者 BMI 和 NK 细胞[CD3⁻(CD16⁺/CD56⁺)]与对照组比较显著降低,而血清 TNF- α 、IFN- γ 均显著高于对照组。说明此时机体内环境平衡被打破,自身免疫性活动增强,已发生调节紊乱,而 NK 细胞下降使甲状腺组织内浆细胞分泌的大量自身抗体不能被 NK 细胞及时清理,从而继续刺激甲状腺细胞使其增生^[8],导致甲亢的临床症状。核素治疗是甲亢的有效治疗手段之一,主要是利用 β 射线对甲状腺滤泡组织进行局部内照射,引起甲状腺细胞内产生代谢和生物学的改变,引起甲状腺细胞凋亡或坏死^[9],从而减少甲状腺激素的分泌,达到治疗效果,甲亢经核素治疗后大部分均能得到有效缓解^[10-11]。本研究发现治疗后 6 个月,对于缓解的患者,BMI 及 NK 细胞回升,与对照组比较已无显著性差异(P 均 > 0.05),且 TNF- α 和 IFN- γ 水平与治疗前比较亦呈现显著降低(P 均 < 0.01),这说明核素治疗缓解后机体的炎症状态和免疫紊乱在逐步得到纠正,体内环境逐步改善,这也与其它学者的研究趋势一致^[12];对于未缓解的患者,以上指标也呈现逐步回归的势态,但幅度低于已缓解的甲亢患者。这说明核素治疗甲亢,无论是否得到完全缓解,对其内环境的改善均具有积极作用。同时还发现,核素治疗未缓解组的 NK 细胞、TNF- α 和 IFN- γ 水平与对照组比较依然呈现显著性增高(P 均 < 0.01),核素治疗缓解组的 TNF- α 和 IFN- γ 水平与对照组比较也呈现显著性增高(P 均 < 0.01),其说明核素治疗 6 个月时内环境的改善及稳定远落后于临床症状的缓解,体内依然有正在进行的抗原抗体反应以及自身免疫攻击的特征,且治疗缓解后上升的 TSH 一方面说明体质状态回稳,但另外一方面其还可通过诱导 PKA/I κ B 复合物的形成,影响 TNF- α 诱导的 NF- κ B 亚基 p65 翻译后修饰,促进其后的反应^[13],这可能构成甲亢病情反复的一个诱因。

总之,甲亢经过核素治疗后 6 个月,无论是否完全缓解,其内环境均在逐步改善,但依然未能完全回稳,存在病情反复的空间,可能需要更长的恢复时间或辅以新的治疗策略,临床上要加强对甲亢病情复发的研究和监控^[14]。

[参考文献]

- [1] 王莉平,丁劲松.甲状腺功能异常患者甲状腺状态对血浆脂联素的影响[J].中国现代医学杂志,2007,17(18):2282-2284
- [2] 高鹏霞,刘影,陆卫平.甲状腺自身免疫状态与 131I 治疗甲亢后早发甲减的关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(4):528-529
- [3] 陈瑜,刘东方,叶果.Graves 病和桥本甲状腺炎患者甲状腺原位凋亡和 Fas/FasL 的表达[J].南京医科大学学报(自然科学版),2010,30(5):673-677
- [4] 中华医学会内分泌学分会.中国甲状腺疾病诊治指南[J].中华内科杂志,2007,46(10):876-878
- [5] 崔兆辉,时立新,田嘉嘉.初诊甲亢患者治疗前后空腹血清 ghrelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J].中华内科杂志,2009,48(7):580-581
- [6] 袁庆新,刘超,刘翠萍,等.干扰素- γ 对甲状腺细胞钠/碘转运体基因调控的研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2004,24(6):579-581
- [7] Alnaqdy A,Al-Maskari M.Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in onmmi patients with Groves disease[J].Br J Biomed Sci,2007,64(4):164-167
- [8] Artur B,Mlrosława U,Anna SB. Analysis of circulating T γ/δ lymphocytes and CD16/56 cell populations in children and adolescents with Graves' disease [J]. Pediatr Res,2003,54(3):425-429
- [9] 冯小妍,李险峰,刘建中,等.¹³¹I 对甲亢患者甲状腺细胞凋亡的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2009,25(3):280-281
- [10] 闫瑞红,崔晓宁,王鲁卿,等.¹³¹I 治疗甲亢合并白细胞减少的疗效分析[J].中华核医学,2009,29(3):209-210
- [11] 韩晓燕,时雪,刘友云.应用临床路径对 131I 治疗甲亢甲亢患者进行管理的效果观察[J].中华现代护理杂志,2009,15(34):3626-3627
- [12] Pedro AB,Romaldini JH,Takei K. Changes of serum cytokines in hyperthyroid Graves' disease patients at diagnosis and during methimazole treatment [J]. Neuroimmunomodulation,2010,18(1):45-51
- [13] Antunes TT,Gagnon A,Chen B,et al. Interleukin-6 release from human abdominal adipose cells is regulated by thyroid stimulating hormone:effect of adipocyte differentiation and anatomic depot [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2006,290(6):1140-1144
- [14] 兰玲,滕卫平,施秉银,等.甲亢药物治疗停药复发相关因素分析[J].中华内分泌代谢杂志,2009,25(3):247-249

[收稿日期] 2011-07-08