

西宁地区初发Graves病患者的血细胞相关指标分析

宋青霞, 圈启芳

青海大学附属医院内分泌与代谢病学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月12日; 录用日期: 2022年4月5日; 发布日期: 2022年4月14日

摘要

由于环境因素的改变和我国实行全面食用盐加碘, 使得甲状腺功能亢进症已成为仅次于糖尿病的内分泌科第二大疾病, 特别是Graves病的发病率上升。甲状腺功能亢进症是一种自身免疫性疾病, 以全身多系统兴奋性增高和代谢亢进为表现的临床综合征, 其中血液系统受累最为常见。此次研究通过对西宁地区初发Graves病患者的血细胞相关指标的观测, 探讨其在西宁地区初发Graves病患者的临床意义。方法: 将2021年11月至2022年11月就诊于青海大学附属医院且确诊的50例初发Graves病患者(甲亢组)作为观察主体, 与同期30位身体健康的检查者(参照组)血细胞相关指标进行对比。

关键词

甲状腺功能亢进症, Graves病, 红细胞计数, 白细胞计数, 血小板计数

Analysis of Blood Cell Related Indexes in Patients with Primary Graves Disease in Xining Area

Qingxia Song, Qifang Juan

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 12th, 2022; accepted: Apr. 5th, 2022; published: Apr. 14th, 2022

Abstract

Because of the change of environmental factors and the implementation of iodized salt in China, hyperthyroidism has become the two largest disease of endocrine department after diabetes, es-

pecially the incidence rate of Graves disease. Hyperthyroidism is an autoimmune disease. It is a clinical syndrome characterized by increased excitability of multiple systems and hypermetabolism, in which the involvement of blood system is the most common. In this study, the clinical significance of patients with primary Graves disease in Xining area was discussed through the observation of blood cell related indexes in patients with primary Graves disease in Xining area. Methods: 50 patients with primary Graves disease (hyperthyroidism group) who were diagnosed in the Affiliated Hospital of Qinghai University from November 2021 to November 2022 were used as the observation subjects, and the blood cell related indexes were compared with 30 healthy examiners (reference group) in the same period.

Keywords

Hyperthyroidism, Graves Disease, Red Blood Cell Count, Leukocyte Count, Platelet Count

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 对本病的认识简述

原发性甲状腺功能亢进症(Primary hyperthyroidism)是指甲状腺腺体本身合成和分泌的甲状腺激素增多,引起全身多系统兴奋性增高、代谢增强的临床综合征,主要包括 Graves 病(Graves disease, GD)、结节性毒性甲状腺肿、甲状腺自主性高功能腺瘤等[1]。GD 是由甲状腺中的 B 淋巴细胞和部分骨髓和淋巴结中的 B 淋巴细胞合成的促甲状腺免疫球蛋白(TSI)或促甲状腺抗体(TSAb)引起的甲状腺功能亢进[2]。因此, GD 病是自身免疫性甲状腺疾病之一,也是甲状腺毒症最常见的原因。

2. Graves 病与血细胞相关指标的关系

2.1. Graves 病与白细胞参数

GD 也称之为弥漫性毒性甲状腺肿,是一种器官特异性自身免疫性疾病,常见于 30~50 岁的患者[3]。血液系统是改变的系统之一。自身免疫性疾病可以被定义为机体细胞莫名地攻击自身组织的疾病。自身免疫在 GD 病发病机制中具有关键作用。由于免疫耐受的破坏,白细胞和单核细胞迁移到甲状腺组织,引起进行性组织损伤。中性粒细胞和淋巴细胞在这一过程中起重要作用。血小板也是发病机制的原因。血小板和淋巴细胞互相作用。血小板可增加辅助性 T 细胞、溶细胞性 T 细胞、自然杀伤细胞和 B 细胞与分泌分子的粘附和细胞迁移[4]。最近,很容易检测到白细胞和亚群(中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞)。这些亚组在炎症和细胞因子释放中起关键作用。一般在组织损伤、应激和炎症中可观察到中性粒细胞增多和淋巴细胞减少[5]。与其他炎症疾病不同, GD 病的白细胞分布可能不同,例如白细胞减少症、绝对和相对中性粒细胞减少症、相对淋巴细胞增多症[6]。有研究表明, GD 病伴显性甲状腺功能亢进的 NLR 较低, GD 治疗后观察到显著增加[7]。白细胞是人体免疫防御功能的主要效应细胞,正常情况下其数目是相对稳定的。因而通过观察白细胞数量,可一定程度了解中高海拔低氧环境对机体免疫功能的影响。有研究报道,久居高海拔地区人群白细胞总数与低海拔地区比较,差异并无统计学意义,高海拔地区世居者因长期生活在高原,可能因“遗传适应”或“自然习服”,其机体免疫功能适应了低氧环境,以保证适应高海拔地区的生存活动[8]。1907 年,Caro 首次提出了中性粒细胞减少症和甲状腺功能亢进症之间的关系[9],一年后, Kocher 证实了这一点,他提出将白细胞减少症、中

性粒细胞减少症和相对淋巴细胞增多症三者结合起来,作为GD的早期诊断手段[10]。荟萃分析结果显示,新诊断和未治疗的GD甲亢患者中性粒细胞减少症的患病率为10%,中性粒细胞减少症的总平均ANC值为 $1.4 \pm 0.3 \times 10^9/L$ 。在所有接受ATD治疗的中性粒细胞减少症患者中,中性粒细胞减少症得到缓解[11]。有学者对460例初发甲亢患者进行统计分析发现甲亢合并白细胞、粒细胞减少总发生率为18.04% [12]。也有研究发现,初发GD组白细胞计数明显高于正常对照组[13]。甲亢引起白细胞减少可能的机制与过多的甲状腺激素使白细胞分布异常;甲亢高循环状态血液稀释,造成白细胞相对不足[13][14]。GD合并白细胞减少的案例中,白细胞计数与年龄、FT3、FT4呈负相关,与TRAb、TSAb、TPOAb、TgAb均无相关性。部分学者认为大量的甲状腺激素抑制骨髓造血功能[15],但也有学者认为骨髓造血功能是正常的,只是单纯的粒细胞生成紊乱[16]。

2.2. Graves病与红细胞参数

西宁地处中高海拔地区,平均海拔2261 m,属于高寒缺氧地区,且风沙天气多、室外紫外线强,中高海拔地区独特的环境直接影响了人体的生理指标,研究表明,与高海拔地区的藏族人相比,在低海拔地区(超过50年)长期居住会导致红细胞计数、HCT、Hb、MCH、MCHC和MCV显著降低,这可能是由于血液学适应低海拔地区相对高氧环境的结果[17]。而久居高海拔地区人群的各项红细胞指标结果均显著高于低海拔地区人群。RBC、血红蛋白含量、红细胞压积、RDW以及红细胞相关参数(MCV、MCH、MCHC),在不同海拔人群中存在着显著差异性[18]。当人进入高原低氧环境后,血氧饱和度递减低[19],低氧刺激肾脏氧感受器,肾小管间质纤维细胞分泌红细胞生成素,后可刺激更多骨髓干细胞向红系分化[20],促进有核红细胞的分裂,从而加速红细胞生成和成熟,同时增加携氧能力,改善组织缺氧[21]。也有研究表明:甲状腺激素能够促进血红蛋白[22]的合成和红细胞[23]的产生,甲状腺激素减低会导致贫血。甲状腺功能亢进症在逻辑上与红细胞数量升高相关,因为组织需氧量升高,因此促红细胞生成素分泌增加[24]。FT4与红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)呈正相关,TSH与转铁蛋白、血清铁、呈负相关,甲减和亚临床甲减时血清铁下降[25]。甲减患者补充甲状腺激素后,血红蛋白上升[26][27],促红细胞生成素合成增加[28];二者互相影响。荷兰一项队列研究表明,在甲状腺功能正常的人群中FT4每升高5 pmol/L,Hb上升0.19 g/mL,RBC上升 $0.068 \times 10^{12}/L$,Hct上升0.006;FT4与MCV无显著性相关,TSH与红细胞相关的指标无明显相关性[29]。但近几年有数据显示GD合并贫血的发病率逐年升高。据推测,红细胞循环时间缩短和自身免疫机制是GD贫血的原因[30]。在一项研究中显示,甲状腺功能亢进受试者的贫血患病率为14.6% [31]。少数甲亢患者并无明显甲状腺功能亢进的表现,而是以贫血起病,甚至有甲亢伴发全血细胞减少个案报道[32][33]。甲状腺功能亢进和贫血之间的关系尚不清楚。

2.3. Graves病与血小板参数

有研究报道,长期暴露高原缺氧环境中的人群,其血小板减少与缺氧能直接或间接激发循环中的凝血系统,血小板凝集高度激活,使血小板活化状态和功能改变引起血小板凝集性增强而加重了组织缺氧[34]。通过3个不同海拔高度的PLT测定发现建筑工人进驻高海拔地区后PLT明显减小。海拔越高,PLT减小越明显[35]。查阅相关文献后发现,临床中存在不少甲状腺功能亢进导致的小血小板减少病例[36]。虽然机制尚不清楚,但可能已有报道的机制是Graves病中免疫诱导的血小板减少或脾功能亢进[37]。另一方面,在Graves病中,骨髓中巨核细胞增多,而血小板计数正常,血小板存活时间缩短[37]。在一项研究中,甲状腺功能正常组与Graves患者组相比,Graves组显性甲状腺功能亢进患者的血小板计数显著增加。同时,有文献证实免疫性血小板减少症(ITP)可与自身免疫性甲状腺疾病共存。只是详细的临床特征仍不得而知。相关文献回顾性分析了248例新诊断ITP患者的甲状腺功能数据。在248例ITP患者中,

74 例患者也患有甲状腺疾病, 其中 36 例患有显性甲状腺疾病(13 例 Graves 病和 23 例桥本甲状腺炎), 38 例患有亚临床甲状腺疾病(3 例甲状腺功能亢进和 35 例甲状腺功能减退) [38]。免疫性血小板减少症(ITP)是一种自身免疫性疾病, 其特征是外周血小板破坏和血小板生成不足[39]。由于免疫反应的改变和自身反应性抗体的产生, ITP 和其他自身免疫性疾病, 如抗磷脂综合征和系统性红斑狼疮, 可同时出现, 称为继发性 ITP。目前关于初发 Graves 病患者的血细胞相关指标的关系尚不明确, 且西宁地处中高海拔地区, 不同海拔水平本身对血细胞相关指标存在影响, 故本课题主要探讨西宁地区初发 Graves 病患者的血细胞相关指标分析。为今后中高海拔地区初发 Graves 病的诊治提供一定的参考。

3. 结语

关于甲状腺功能亢进症对患者血细胞的影响尚有争议, 且西宁地处中高海拔地区, 高原缺氧对血细胞存在一定的影响, 与平原地区患者相比存在一定差异, 随着甲状腺功能亢进症患者的日益增加, 临床中不乏因血液系统引起的疾病, 故其对血液系统的影响愈加重要, 故本课题通过探讨西宁地区初发 Graves 病患者的血细胞相关指标分析, 探明两者之间的关系, 以便为临床中的诊疗提供实验依据。

参考文献

- [1] Subekti, I. and Pramono, L.A. (2018) Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Medica Indonesiana*, **50**, 177-182.
- [2] Diana, T., Olivo, P.D. and Kahaly, G.J. (2018) Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Hormone and Metabolic Research*, **50**, 853-862. <https://doi.org/10.1055/a-0723-9023>
- [3] Krohn, K., Führer, D., Holzapfel, H.P. and Paschke, R. (1998) Clonal Origin of Toxic Thyroid Nodules with Constitutively Activating Thyrotropin Receptor Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **83**, 130-134. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.1.4477>
- [4] Li, N. (2008) Platelet-Lymphocyte Cross-Talk. *Journal of Leukocyte Biology*, **83**, 1069-1078. <https://doi.org/10.1189/jlb.0907615>
- [5] Zahorec, R. (2001) Ratio of Neutrophil to Lymphocyte Counts—Rapid and Simple Parameter of Systemic Inflammation and Stress in Critically Ill. *Bratislava Medical Journal*, **102**, 5-14.
- [6] Irvine, W., Wu, F., Urbaniak, S. and Toolis, F. (1977) Peripheral Blood Leucocytes in Thyrotoxicosis (Graves' Disease) as Studied by Conventional Light Microscopy. *Clinical & Experimental Immunology*, **27**, 216.
- [7] Turan, E. (2019) Evaluation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Hematologic Parameters in Patients with Graves' Disease. *Bratislavské Lekárske Listy*, **120**, 476-480. https://doi.org/10.4149/BLL_2019_076
- [8] 朱咏臻, 唐树珍, 等. 高海拔与低海拔地区人群血常规参数的差异分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 12(12): 1673-4130.
- [9] Caro, L. (1907) Ein Fall von malignem Morbus Basedowii kombiniert mit den Symptomen der Pseudoleukämie. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **54**, 519-523.
- [10] Kocher, T. (1908) Blutuntersuchungen bei morbus Basedowii mit Beiträgen zur Früdiagnose und Theorie der Krankheit. *Archiv für Klinische Chirurgie*, **87**, 131.
- [11] Scappaticcio, L., Maiorino, M.I., Maio, A., Esposito, K. and Bellastella, G. (2021) Neutropenia in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **94**, 473-483. <https://doi.org/10.1111/cen.14313>
- [12] Tektonidou, M.G., Anapliotou, M. and Vlachoyiannopoulos, P. (2004) Presence of Systemic Autoimmune Disorders in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **63**, 1159-1161. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.022624>
- [13] 张向英. 初发 Graves 病与外周血三系细胞的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017: 1-64.
- [14] 王午喜. Graves 病伴白细胞减少 22 例报道[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(11): 1775-1776.
- [15] 邹大进, 李娟. 甲状腺功能亢进症伴粒细胞减少的诊断与处理[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(9): 645-646.
- [16] 胡文华, 施秉银. 甲亢合并白细胞减少的临床分析[J]. 中国医师杂志, 2010, 12(5): 637-638.
- [17] Katsumoto, K. and Watanabe, S. (1970) Changes of Blood Cells at High Altitude. *Japanese Circulation Journal*, **34**,

- 77-81. <https://doi.org/10.1253/jci.34.77>
- [18] 朱咏臻, 唐树珍, 等. 高海拔与低海拔地区人群血常规参数的差异分析[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 12(12): 1673-4130.
- [19] 白谊涵, 马全福, 张永青, 等. 高原低氧环境对呼吸系统影响的研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2012, 7(7): 601-603, 618.
- [20] Li, P., Huang, J., Tian, H.J., *et al.* (2011) Regulation of Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Is Involved in High-Altitude Erythrocytosis. *Experimental Hematology*, **39**, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2010.10.006>
- [21] 邹在秋, 易梅, 任用坤, 等. 拉萨市 1024 例健康藏、汉族儿童静脉血细胞参数正常参考范围调查[J]. 高原医学杂志, 2000, 10(4): 22-24.
- [22] Krause, R.L. and Sokoloff, L. (1967) Effects of Thyroxine on Initiation and Completion of Protein Chains of Hemoglobin *in Vitro*. *Journal of Biological Chemistry*, **242**, 1431-1438. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96110-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96110-7)
- [23] Fein, H.G. and Rivlin, R.S. (1975) Anemia in Thyroid Diseases. *Medical Clinics of North America*, **59**, 1133-1145. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31963-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31963-0)
- [24] Szczepanek-Parulska, E., Hernik, A. and Ruchaerica, A.M. (2017) Anemia in Thyroid Diseases. *Polish Archives of Internal Medicine*, **127**, 352-360. <https://doi.org/10.20452/pamw.3985>
- [25] Bremner, A.P., Feddema, P., Joske, D.J., *et al.* (2012) Significant Association between Thyroid Hormones and Erythrocyte Indices in Euthyroid Subjects. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **76**, 304-311. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04228.x>
- [26] Horton, L., Coburn, R.J., England, J.M., *et al.* (1976) The Haematology of Hypothyroidism. *Quarterly Journal of Medicine*, **45**, 101-123.
- [27] Tudhope, G.R. and Wilson, G.M. (1960) Anaemia in Hypothyroidism. Incidence, Pathogenesis, and Response to Treatment. *Quarterly Journal of Medicine*, **29**, 513-537.
- [28] Christ-Crain, M., Meier, C., Huber, P., *et al.* (2003) Effect of Restoration of Euthyroidism on Peripheral Blood Cells and Erythropoietin in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Hormones (Athens)*, **2**, 237-242. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.11105>
- [29] Schindhelm, R.K., Ten Boekel, E., Heima, N.E., *et al.* (2013) Thyroid Hormones and Erythrocyte Indices in a Cohort of Euthyroid Older Subjects. *European Journal of Internal Medicine*, **24**, 241-244. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.12.004>
- [30] Akoum, R., Michel, S., Wafic, T., 等. 对甲状腺功能亢进症治疗有反应的骨髓增生异常综合征和全血细胞减少症: 抗激素治疗前后的外周血和骨髓分析[J]. 癌症研究杂志, 2007, 3(1): 43-46.
- [31] M'Rabet-Bensalah, K., Aubert, C.E., Coslovsky, M., Collet, T.H., Baumgartner, C., den Elzen, W.P., Luben, R., Angelillo-Scherrer, A., Aujesky, D., Khaw, K.T. and Rodondi, N. (2016) Thyroid Dysfunction and Anaemia in a Large Population-Based Study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **84**, 627-631. <https://doi.org/10.1111/cen.12994>
- [32] Naji, P., Kumar, G., Dewani, S., *et al.* (2013) Graves' Disease Causing Pancytopenia and Autoimmune Hemolytic Anemia at Different Time Intervals: A Case Report and a Review of the Literature. *Case Reports in Medicine*, **2013**, Article ID: 194542. <https://doi.org/10.1155/2013/194542>
- [33] Loh, H.H. and Tan, F. (2013) Pancytopenia in a Patient with Grave's Disease. *Medical Journal of Malaysia*, **68**, 372-373.
- [34] 娄明远, 腾长青, 杨桂英. 高原地区慢性疾病血小板 4 项参数的临床意义[J]. 临床荟萃, 2001, 16(6): 246-247.
- [35] 赵士杰. 不同海拔地区外周血细胞和血小板参数变化及意义[J]. 青海医药杂志, 2013, 43(2): 51-52.
- [36] Adrouny, A., Sandler, R.M. and Carmel, R. (1982) Variable Presentation of Thrombocytopenia in Graves' Disease. *Archives of Internal Medicine*, **142**, 1460-1464. <https://doi.org/10.1001/archinte.1982.00340210052013>
- [37] Panzer, S., Haubenstock, A. and Minar, E. (1990) Platelets in Hyperthyroidism: Studies on Platelet Counts, Mean Platelet Volume, 111-Indium-Labeled Plate-Let Kinetics, and Platelet-Associated Immunoglobulins G and M. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **70**, 491-496. <https://doi.org/10.1210/jcem-70-2-491>
- [38] Ito, S., Fujiwara, S.I., Murahashi, R., Nakashima, H., Matsuoka, S., Ikeda, T., Kawaguchi, S.I., Toda, Y., Ban, T., Nagayama, T., Umino, K., Minakata, D., Morita, K., Nakano, H., Yamasaki, R., Ashizawa, M., Yamamoto, C., Hatano, K., Sato, K., Oh, I., Ohmine, K. and Kanda, Y. (2021) Clinical Association between Thyroid Disease and Immune Thrombocytopenia. *Annals of Hematology*, **100**, 345-352. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04343-5>
- [39] Nugent, D., McMillan, R., Nichol, J.L. and Slichter, S.J. (2009) Pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenia: Increased Platelet Destruction and/or Decreased Platelet Production. *British Journal of Haematology*, **146**, 585-596. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x>