

介入栓塞治疗难治性 Graves 病的临床应用与病理机制

肖海鹏¹, 庄文权², 胡国亮¹, 梁奕铨¹, 周慕珩³, 陈国锐⁴, 余斌杰¹

(中山医科大学附属第一医院 1. 内分泌科, 2. 放射科, 3. 病理科, 4. 外科, 广东 广州 510080)

摘要: 【目的】观察介入栓塞治疗难治性 Graves 病的临床疗效及甲状腺病理形态变化, 探讨其病理机制, 为临床提供治疗依据及应用经验。【方法】采用 Seldinger 技术, 选择性插管至甲状腺动脉, 注入栓塞剂治疗 20 例难治性 Graves 病, 并观察伴巨大甲状腺、经栓塞后行手术治疗者的甲状腺病理形态变化。【结果】①6 例栓塞 2~3 周后行双侧甲状腺次全切, 手术顺利, 临床治愈; 未有手术的 14 例, 除 2 例尚需分别用他巴唑(tapazole) 5~10 mg/d 或丙硫氧嘧啶(PTU) 50~100 mg/d 治疗外, 12 例均获治愈。随访 6~36 月, 甲状腺功能正常, 甲状腺明显缩小, 无严重并发症。②甲状腺病理切片示甲状腺上、下动脉及其微细分支大部分栓塞、机化, 相应甲状腺组织发生化学性炎症性坏死及纤维化。【结论】介入栓塞治疗后的临床变化及病理切片血管及甲状腺组织结构的改变, 说明该法能使 Graves 病临床治愈, 是治疗 Graves 病或术前准备另一有效的新方法。

关键词: 格雷夫斯病/治疗; 放射学, 介入性; 甲状腺/病理学

中图分类号: R581.15 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)06-0458-04

Clinical Experiences and Pathological Mechanism of Interventional Embolization in the Treatment of Refractory Graves Disease

XIAO Hai-peng¹, ZHUANG Wen-quan², HU Guo-liang¹, LIANG Yi-quan¹,
ZHOU Mu-heng³, CHEN Guo-rui⁴, YU Bin-jie¹

(First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University of Medical Sciences 1. Department of Endocrinology,
2. Department of Radiology, 3. Department of Pathology, 4. Department of Surgery, Guangzhou, 510080 China)

Abstract: 【Objective】To observe the clinical effects and pathological thyroid morphology of interventional embolization in the treatment of refractory Graves disease, in order to study its pathological mechanism and provide supporting evidences for treatment and experiences for clinical application. 【Methods】Selective arteriography and interventional embolization of thyroid arteries were performed by Seldinger technique in 20 patients with refractory Graves disease. Pathological morphology of thyroid glands was observed in those patients with huge goiter who received subtotal thyroidectomy after embolization. 【Results】①Six patients were cured by subtotal thyroidectomy 2~3 weeks after embolization. The remaining 14 cases were treated only with interventional embolization. Of whom 12 were cured, the other 2 patients were still on maintaining dosage of antithyroid drug therapy (Tapazole 5~10 mg/d or PTU 50~100 mg/d). Followed up by 6~36 months, all patients remained on euthyroid state and the size of thyroid glands decreased remarkably by at least 1/3~1/2 of its original volume. No serious complications were found. ②Pathological examination of thyroid glands showed that superior and inferior thyroid arteries and most of their branches were embolized. Chemical inflammation, necrosis and fibrosis were observed in embolized thyroid tissue. 【Conclusion】The clinical effects and pathological morphology of thyroid glands after embolization indicate that interventional embolic technique is a new effective method for the treatment of refractory Graves disease and preparation for operation in clinical practice.

Key words: Graves disease/therapy; radiology, interventional; thyroid gland/pathology

收稿日期: 2000-01-21

作者简介: 肖海鹏(1964-), 男, 广州人, 博士, 副教授。http://www.cnki.net

Graves病是甲状腺机能亢进(甲亢)的最常见类型,其传统治疗方法有药物、手术和放射性 ^{131}I 治疗。但临床上对于伴巨大甲状腺者难以作好术前准备或手术切除困难,药物过敏或药物治疗病情反复而又无手术或放射性 ^{131}I 治疗指征者,用传统方法均难以处理。鉴于甲状腺的血供70%以上由甲状腺上动脉供应,栓塞甲状腺上动脉可能达到非手术切除甲状腺而使甲亢长期缓解的目的或可为手术创造条件。新近国内外少数学者开展了介入栓塞治疗Graves病的临床研究,获得了很好的疗效 $^{1-3}$,但目前其应用经验尚少。我们于1997年1月~1999年7月,先后对20例传统治疗困难的Graves病患者进行介入栓塞治疗,报告如下。

1 材料与 方法

1.1 研究对象

1997年1月~1999年7月在我院住院,确诊为Graves病而用经典疗法治疗困难的患者20例,男6例,女14例,年龄26~55岁,其中甲状腺II°以上肿大8例,抗甲状腺药物致粒细胞减少或缺乏的7例,药物治疗但病情反复的5例。所有患者均无浸润性突眼,肝、肾功能正常,无出血性疾患。

1.2 方 法

1.2.1 介入栓塞的方法 应用Seldinger技术 4 ,在数字减影X线的监测下,选择性插管至双侧颈总动脉,行甲状腺上、下动脉造影术,明确甲状腺上、下动脉位置,然后向双侧甲状腺上动脉或加一侧甲状腺下动脉注入暂时性或永久性微粒直径为150~300 μm 的栓塞剂[暂时性栓塞剂为明胶海绵,永久性栓塞剂为白苕粉或聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)],随后通过导丝送入与甲状腺上、下动脉腔径相同的带羊毛不锈钢弹簧钢圈,栓塞该动脉主干。之后再次造影,以确证甲状腺血管已完全栓塞(图1、2)。栓塞术后给予抗生素及强的松(15 mg/d)3~7 d。

1.2.2 甲状腺病理检查 栓塞后行手术治疗者切下的甲状腺标本送病理行多层次切片检查,由专人观察病理形态改变,并测定血管的最大径及最小径,以确定栓塞剂微粒直径大小。

2 结 果

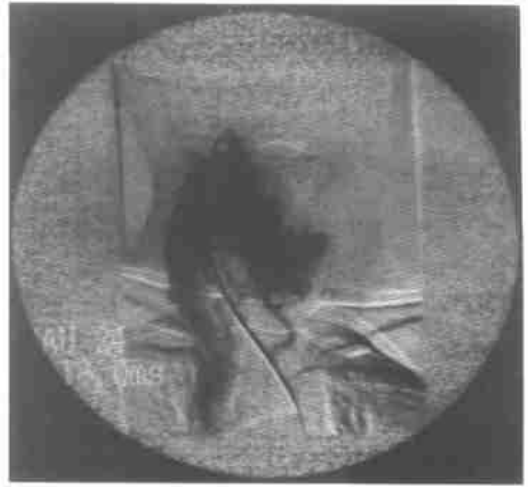


图1 Graves病患者栓塞前选择性甲状腺上动脉造影
Fig. 1 Selective arteriography of superior thyroid arteries before embolization

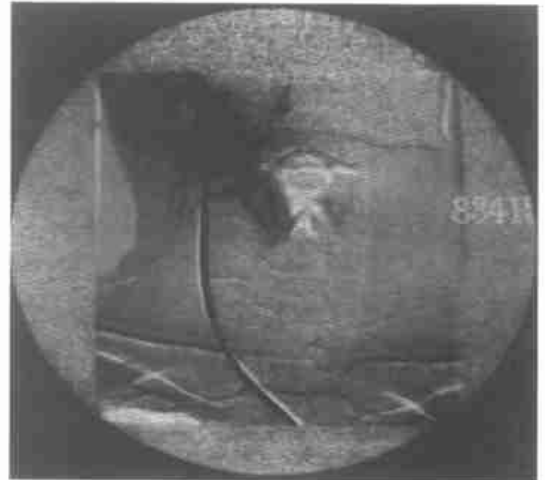


图2 Graves病患者栓塞后选择性甲状腺上动脉造影
Fig. 2 Selective arteriography of superior thyroid arteries after embolization

2.1 栓塞后甲状腺病理形态变化

8例伴巨大甲状腺的Graves病者,有6例于栓塞治疗2~3周后行双侧甲状腺次全切除。闭塞的甲状腺上动脉主干腔径为440~550 μm ,下动脉主干腔径为300~375 μm ,其闭塞的分支血管腔径为120~250 μm ,无闭塞的血管腔径为40~110 μm 。峡部血管通过栓塞甲状腺上或下动脉亦可达到栓塞的目的。栓塞血管周围有异物性肉芽反应及纤维组织增生,栓塞血管腔内见多核巨细胞。甲状腺部分滤泡变小,滤泡上皮呈扁平、立方形,胶质减少,间质被纤维分隔并见淋巴细胞浸润及淋巴滤泡形成(图3)。

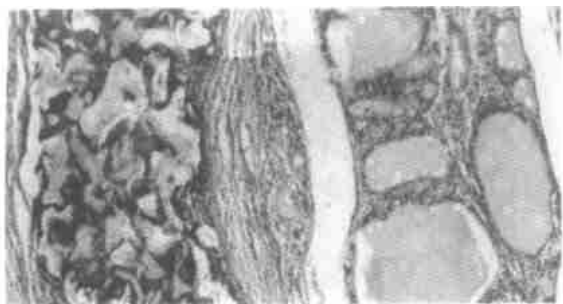


图3 介入栓塞后甲状腺病理形态改变

Fig. 3 Pathological morphology of thyroid gland after interventional embolization ($\times 20$)

2.2 临床疗效

20例 Graves 病患者均接受了双侧甲状腺上动脉栓塞治疗,其中5例甲状腺 II° 以上肿大者尚栓塞了一侧甲状腺下动脉。6例伴巨大甲状腺者经栓塞后2~3周行甲状腺次全切除术,余14例未有手术。随访6~36月,除2例尚需用他吧唑(tapazole)5~10 mg/d或丙硫氧嘧啶(PTU)50~100 mg/d维持治疗外,其余12例甲状腺功能测定(T₃、T₄、FT₃、FT₄、rT₃、TSH)均恢复并维持正常。1例女性患者于栓塞后6个月病情稳定而妊娠。需用药物维持治疗的2例,均为甲状腺 III° 以上肿大,栓塞了双侧甲状腺上动脉及一侧甲状腺下动脉而未行甲状腺次全切除术者。甲状腺一经栓塞治疗后,于2周~3月内逐渐缩小,至少比原来体积缩小1/3~1/2。

2.3 介入栓塞术后不良反应及并发症

术后大多数患者(17/20例)有体温升高(37.5~39.0 $^\circ\text{C}$),一般5~7d内降至正常。所有患者均诉有颈前痛,可忍受或服止痛剂后缓解。有2例用白芨粉作栓塞剂的病者反应较大,其中1例于栓塞后2周出现咽喉痛、发热(39 $^\circ\text{C}$),右下颌处有一痛性肿大淋巴结(B超证实),经抗菌素治疗7d后愈;另1例反应更剧,高热(体温39.5 $^\circ\text{C}$)、咽痛、颈前区皮肤潮红、疼痛明显、胸背部皮肤见少量出血点、巩膜轻度黄染、肝转氨酶(ALT)及血清直接、间接胆红素升高2倍,经抗菌素及护肝治疗10d后愈。但该2例患者的甲状腺缩小最明显(甲状腺不可触及或仅可触及)。

5例栓塞了双侧甲状腺上动脉及一侧下动脉的病者,有1例于术后出现一过性甲状旁腺功能低下症,血清钙降至1.7~2.0 mmol/L,感觉手麻,但无手足搐搦,经补钙治疗1月后血钙恢复正常。其

余各例栓塞后血钙,磷均无明显改变。所有患者术后眼征均无变化,无出现声嘶或发音困难,随访6~36月,无并发甲状腺功能低下。

3 讨论

3.1 介入栓塞治疗的适应证

本组20例 Graves 病患者均为用经典方法(抗甲状腺药物, ^{131}I 及手术)治疗有困难的病例,可归属于以下2种情况:①对任何抗甲状腺药物过敏,甚至出现粒细胞减少或缺乏而需立即停药,无法使甲状腺功能控制至正常;或虽无药物过敏,但药物治疗病情反复,而甲状腺肿大不明显($\text{I}^\circ\sim\text{II}^\circ$)或年青未育,行 ^{131}I 或手术治疗指征不强或有禁忌者。②甲状腺过于巨大,需手术治疗才能达到持久的临床治愈,但病者难以用药物作好术前准备,若强行手术,往往容易发生难以控制的大出血和诱发甲亢危象的发生。此组难治性 Graves 病患者,经介入栓塞治疗或加手术,均获得了临床治愈或病情得以明显缓解。由此可见,介入栓塞治疗特别适用于对抗甲状腺药物过敏,病情迁延反复,甲状腺 II° 肿大的年青未育患者,对伴巨大甲状腺的 Graves 病患者,介入栓塞治疗是另一新的有效的术前准备方法。

3.2 介入栓塞的病理机制

甲状腺的血供来源于双侧甲状腺上动脉及双侧甲状腺下动脉,共4支血管,其中70%以上的血供由上动脉供应,上、下动脉之间存在着广泛的交通支。因此,通过栓塞双侧甲状腺上动脉或加上一侧下动脉,可达70%~80%的栓塞体积,达到手术切除甲状腺量。本研究病理切片显示,通过栓塞左侧或右侧甲状腺上动脉,也可使甲状腺峡部血管栓塞。栓塞治疗不仅能使大部分甲状腺血管闭塞,而且还能使甲状腺产生化学性的炎症性坏死及纤维化。因此,介入栓塞治疗与单纯结扎甲状腺上、下动脉的机理是完全不同的。栓塞后甲状腺的病理变化提示,介入栓塞治疗确实能使 Graves 病临床治愈。

3.3 栓塞剂的选择

3.3.1 暂时性栓塞剂—明胶海绵 本组仅1例使用,它仅适用于伴巨大甲状腺,栓塞后2~3周拟行手术治疗的病例,因明胶海绵经吸收后血管会复通。

3.3.2 永久性栓塞剂 永久性栓塞剂注入甲状腺

血管内,不仅能使血管发生机械性栓塞,病理切片观察还显示,它能使血管内膜发生内膜炎及机化,促使甲状腺滤泡萎缩及纤维化。本组曾用白芨粉及 PVA。2 例用白芨粉的病人反应极大,不仅颈痛剧烈、高热,1 例尚并发颈淋巴结炎,另 1 例出现轻度中毒性肝损害。本组 17 例用 PVA,反应则甚少,栓塞后除甲状腺轻度疼痛或低热外,均未见有其他并发症。我们认为,PVA 是较为理想的永久性栓塞剂。

3.3.3 栓塞剂微粒及不锈钢弹簧钢圈的选用 根据病理切片测量甲状腺内血管腔的直径,最小的为 40~110 μm ,故我们认为栓塞微粒直径在 150 μm 左右为宜。若微粒过细,则有通过微动脉进入微静脉的危险;但若微粒过大,则不能有效地栓塞微小的动脉,甲状腺的栓塞范围及效果就可能受到影响。甲状腺血管内注入 150 μm 微粒栓塞后,可再注入直径稍大的微粒(200~300 μm),这样可栓塞较大的甲状腺动脉分支,达到较完全的栓塞。至于不锈钢弹簧钢圈大小的选用,我们是根据造影时测得的甲状腺上、下动脉主干管腔内径而定,一般为 2~5 mm。

3.4 栓塞血管数目的确定

既往国内外学者均只栓塞双侧甲状腺上动脉^[1~3],但我们认为栓塞血管的数目可根据甲状腺大小及造影时所见到的各支血管的血供范围而定。本组有 5 例甲状腺 II° 以上肿大者,甲状腺下动脉供血范围较大,故除栓塞双上动脉外,尚栓塞了一侧甲状腺下动脉。仅有 1 例出现轻度暂时性的甲状腺旁腺功能低下。栓塞 3 支血管,可达更大的栓塞

范围。但目前我们尚不主张将双侧甲状腺上、下动脉均栓塞,因这会使并发甲状旁腺功能低下的危险性增高。至于栓塞血管的数目与栓塞后 Graves 病的复发、甲状腺及甲状旁腺功能低下的发生之间的关系,仍有待于进一步观察。

国内外的报道^[1~3]及我们初步的应用经验表明,介入栓塞治疗能使 70%~90% 的甲状腺体积得以栓塞,达到手术切除甲状腺量,使 Graves 病获得临床治愈。它疗效好、安全、简便、痛苦小、不留手术疤痕,并发症少,是临床治疗难治性 Graves 病或术前准备的另一有效的新途径,有助于解决现有经典疗法尚难以解决的临床实际问题。但对于其远期疗效,如甲状腺功能亢进的复发率,甲状腺及甲状旁腺功能低下的发生率,以及在促进免疫监护正常化方面的作用和栓塞范围与病变转归之间的关系等,仍有待临床作进一步的大样本长期研究。

参考文献:

- [1] Galkin E V, Grakov B S, Protopyopov A V. First clinical experience of radioendo-vascular functional thyroidectomy in the treatment of diffuse toxic goiter [J]. Vestn Rentgenol Radiol, 1994, 3: 29.
- [2] Galkin E V. Interventional radiology in postoperative recurrent goiter [J]. Vestn Rentgenol Radiol. 1995, 6: 9.
- [3] 张新国,华益慰,李京雨,等.介入栓塞治疗甲状腺机能亢进实验和临床观察[J].武警医学,1997,8(1):13.
- [4] Seldinger S I. Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography: new technique [J]. Acta Radiol, 1953, 39: 368.

(编辑 黄小延)

·新成果·

雪旺细胞和雪旺细胞源神经营养蛋白的系列研究

课题负责人 朱家恺 等

(中山医科大学附属第一医院,广东广州 510080)

本研究于 1987 年开始率先在国内开展了 SC 及 SC 源神经营养因子的系列研究:建立了一整套大量收集 SC 培养和鉴定的方法,采用神经预损伤和差速粘附法,使 SC 大量增殖和纯化;通过植块反复种植和加用不同的制剂刺激使细胞的增殖速度加快;将 SC 加入损伤的神经中可以促进神经的再生;为从 SC 中提取有活性的营养蛋白,率先引进无血清培养基,为神经营养因子的纯化奠定了基础;采用超声粉碎 SC,由于此方法学上的创新,使神经营养蛋白提取量大大提高,过程简化;在国内率先采用高效液相技术纯化 SC 源蛋白,使纯度提高;在国内率先建立 McAb-ChAT(抗乙酰胆碱转移酶的单克隆抗体)的免疫组化方法对成年鼠的运动神经元进行鉴定的实验方法。结果表明用该方法先进,可靠,重复性好。发现 SC 内有一种分子量为 50~58 kD 神经营养蛋白,不同于目前国外从其它组织提取的神经营养因子(NGF; BDNF; CNTF; NT3; NT4/5; GDNF),体外实验证实该因子对胎龄 12~14 d 大鼠脊髓前角运动神经元有维持存活的作用,体内实验证实该因子能促进损伤后的周围神经再生。并发现其生物活性强度不能被神经生长因子抗体阻断。生物活性强度与剂量之间存在量效依赖关系。

(下转第 469 页)