

明观察组患者应用曲美他嗪联合 PCI 治疗可有效降低血小板聚集,抑制 sCD40L 和 hs-CRP 的释放。研究表明,sCD40L 水平升高是主要心血管不良事件增加的独立危险因素。冠心病患者动脉粥样斑块中血小板被激活后,曲美他嗪可抑制急性冠脉综合征病理标志物 sCD40L 和 hs-CRP 的释放,减缓动脉粥样硬化的进展和缺血事件风险,抑制动脉粥样斑块的发展,改变斑块的生物学特性和结构,增加斑块的稳定性,抑制血管炎症及血栓的形成<sup>[8]</sup>。治疗后两组患者血液流变学指标 HBV、LBV、PV、FIB 均低于同组治疗前,且治疗后观察组上述指标水平均低于对照组,表明曲美他嗪联合 PCI 可促进患者的血管内皮功能恢复,增强血液循环能力,进而有效调节血管内皮细胞的增殖作用,防止血管损伤。

综上所述,曲美他嗪联合 PCI 对冠心病的临床疗效较好,其心血管不良事件的发生率较低,值得在临床上推广应用。

## 参 考 文 献

- [1] Pan H, Zhang M. Serum of coronary atherosclerotic heart disease patients induces oxidative stress injury on endothelial cells[J]. Pteridines, 2018, 29(1):97-103.
- [2] 林桂粧,邱鹏远,何燕红. 应变率成像评价冠心病 PCI 术治疗前后左室局部功能的变化[J]. 海南医学,2019,30(4):85-87.
- [3] 武乐,刘利艳. 非缺血性心肌病继发性心力衰竭患者载脂蛋白 E-ε 基因多态性与曲美他嗪治疗预后的相关性[J]. 临床内科杂志,2018,35(7):476-480.
- [4] 韩雅玲. 2012 长安国际心血管病论坛. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本)[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(4):252-254.
- [5] Van Rosendaal AR, Shaw LJ, Xie JX, et al. Superior Risk Stratification With Coronary Computed Tomography Angiography Using a Comprehensive Atherosclerotic Risk Score[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(10):1987-1997.
- [6] 叶莎,金爱萍,高洁,等. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪对冠心病合并高脂血症患者血液流变学及血脂的影响[J]. 现代生物医学进展, 2019,19(5):78-81.
- [7] 倪秋明,林苗,王军,等. 不同剂量曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的疗效研究[J]. 心脑血管病防治,2019,19(2):177-179.
- [8] 郭巍,殷华增,高锋. PDCA 护理在氨氯地平联合曲美他嗪治疗冠心病护理中的应用[J]. 国际医药卫生导报,2019,25(15):2619-2622.

(收稿日期:2020-05-11)

(本文编辑:周三凤)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.015

## • 病例报告 •

### Graves 病<sup>131</sup>碘治疗后甲状腺淋巴瘤一例

陈国兰 张魁星 张瑶 朱延华

[关键词] Graves 病; <sup>131</sup>碘; 甲状腺淋巴瘤

患者,女,68 岁,因“发现颈部增粗 9 年,头晕、乏力 6 月”于 2018 年 10 月就诊于中山大学附属第三医院内分泌科。患者 9 年前发现颈部较平时稍增粗,无特殊不适,未予注意。半年后颈部明显增粗,伴活动后心悸,于 2010 年 2 月至外院就诊,完善相关检查后诊断为“甲状腺功能亢进症(简称甲亢)、Graves 病(GD)”,予以<sup>131</sup>碘(<sup>131</sup>I)治疗。1 年后患者出现乏力、水肿、体重增加,就诊于中山大学附属第三医院,诊断为“原发性甲状腺功能减退症(简称甲减)”,服用优甲乐 50 μg 每日 1 次替代治疗。2013 年 11 月患者突发右颈部肿物,起初无疼痛、声音嘶哑及呼吸困难等不适,未予注意。后颈部肿物逐渐长大,自感呼吸困难,2014 年 5 月于外院行甲状腺超声检查示双叶甲状腺病变,考虑甲状腺腺瘤;颈部 CT 检查结果显示甲状腺右叶较大肿物,不排除甲状腺癌可能。遂行甲状腺右叶+峡部切除术+右颈清扫术+右侧Ⅵ区淋巴结清扫术+右侧喉返神经探查术。术后

病理检查结果显示:(甲状腺肿物)镜下:甲状腺组织中见核大、核仁明显的淋巴细胞弥漫浸润,核分裂象易见,并见多量核碎屑;甲状腺组织被破坏,病变旁甲状腺组织萎缩伴滤泡上皮嗜酸性变。免疫组化结果示:瘤细胞:LCA(+)、CD20(+)、Pax-5(+)、CD10(+)、Bcl-6(+)、Mum-1(部分+)、Bcl-2(-)、Ki-76(80%+)、CD2(-)、CD3(-)、CD23(少量+)、CyclinD1(-)、Vim(+)、EBERs(-);滤泡上皮细胞:CK19(+)、TPO(+)、CD56(+)、MC(-)、Gal-3(-)、TTF1(+)、CK5/6(-)、CK7(+)、CK(+). 结合免疫组化结果,诊断为弥漫大 B 细胞性淋巴瘤[生化中心 B 细胞型(GCB)];肿瘤组织浸润至甲状腺外纤维组织。该患者最终诊断为甲状腺淋巴瘤(弥漫大 B 细胞性淋巴瘤),术后未进行放疗,每年随访一次,未再复发。近 6 个月患者感头晕、乏力明显,遂就诊于中山大学附属第三医院。既往史:9 年前因“右下眼癌”于外院行手术治疗;7 年前因“左乳腺肿物”于外院行手术治疗,病理检查结果为良性。体格检查:T 36.7℃,P 75 次/分,R 18 次/分,Bp 104/73 mmHg。颈部可见一长约 5cm 手术瘢痕,甲状腺未触及,心肺听诊无明显异常,双下肢无水肿。辅助检查:甲状腺功能:促甲状腺激素

作者单位:545006 广西壮族自治区柳州市人民医院内分泌科(陈国兰);江西省赣州市上犹县人民医院内分泌科(张魁星);中山大学附属第三医院内分泌科(张瑶、朱延华)

通讯作者:朱延华,E-mail:zhuyanh2@mail.sysu.edu.cn

(TSH) 100.00  $\mu\text{IU/ml}$  (0.35 ~ 4.94  $\mu\text{IU/ml}$ , 括号内为正常参考值范围, 以下相同), 游离三碘甲腺原氨酸 ( $\text{FT}_3$ ) 2.22  $\text{pmol/L}$  (2.43 ~ 6.01  $\text{pmol/L}$ ), 游离甲状腺素 ( $\text{FT}_4$ ) 9.01  $\text{pmol/L}$  (9.01 ~ 19.05  $\text{pmol/L}$ ), 甲状腺球蛋白 (Tg) 0.11  $\text{ng/ml}$  (< 4.11  $\text{ng/ml}$ ), 甲状旁腺激素 (PTH) 及促甲状旁腺激素受体抗体 (TRAb) 均正常。糖链抗原 (CA) 199、CA 153 及 CA 125 均正常。甲状腺超声检查结果示: 甲状腺右叶及峡部切除术后, 残余甲状腺实质回声增粗减低, 呈弥漫性病变更像, 内未见明显占位病变, 双侧颈部未见明显肿大淋巴结; 双侧乳腺超声检查未见明显异常, 双侧腋窝未见明显肿大淋巴结。诊断为原发性甲减, 予优甲乐 100  $\mu\text{g}$  每日 1 次替代治疗, 患者头晕、乏力有所缓解。

## 讨 论

原发性甲状腺淋巴瘤 (PTL) 是指原发于甲状腺内淋巴组织的恶性肿瘤, 较为罕见, 约占淋巴瘤的 0.5%。大多数甲状腺淋巴瘤为非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 约占所有甲状腺癌的 1.3% ~ 2.5%<sup>[1]</sup>。其临床表现为颈前肿块短期内明显增大, 可伴有气管压迫症状甚至呼吸困难, 偶可侵犯喉返神经, 引起声音嘶哑及局部疼痛, 易威胁生命, 早期识别很重要。GD 是甲亢的最常见原因<sup>[2]</sup>, 而<sup>131</sup>I 是治疗 GD 的主要方法<sup>[3]</sup>。

PTL 主要多见于中老年女性, 平均发病年龄为 59 ~ 65 岁。PTL 的病因尚不确定, 多认为与桥本病和免疫缺陷有关, 有研究发现 PTL 来源于桥本病的活跃淋巴细胞, 因而认为桥本病可能是 PTL 的前期病变<sup>[4-5]</sup>。GD 与 PTL 的关系尚不明确, PTL 合并 GD 的报道少见<sup>[6]</sup>, 我们建议伴明显甲状腺肿大的甲亢应该仔细检查有无原发性甲状腺淋巴瘤。

<sup>131</sup>I 治疗 GD 具有快速简便、不良反应少、治疗效果好等优点, 在美国等欧美国家已成为大多数 GD 成人患者的首选治疗手段, 在我国的应用也越来越广泛, 与此同时也有研究发现<sup>131</sup>I 具有潜在致癌性。Lima 等<sup>[7]</sup>报道了 1 例 32 岁甲亢女性患者在接受<sup>131</sup>I 治疗 4 年后发现甲状腺滤泡状癌, 甲状腺实质内的滤泡间结缔组织增多, 大多数滤泡的大小正常, 有中等数量的不典型、增大、奇异深染的细胞核。其他的滤泡萎缩变小, 上皮扁平, 胶质致密深染。以上这些甲状腺实质改变为经过辐射后的反应。电离辐射, 包括<sup>131</sup>I 在内, 有显著的致染色体畸变的效应, 有时与恶性肿瘤的发生相关。Granter 等<sup>[8]</sup>对 3 例应用<sup>131</sup>I 治疗甲亢发生甲状腺结节患者的的结节细胞学标本进行研究, 2 例标本具有大而奇异的核深染细胞, 核中有粗染色质和突出的核仁, 而这些均为恶性肿瘤指征, 尤其是未分化癌。这些奇异的核改变在其中 1 个病例中呈分散性, 而在另 1 个病例为局灶存在; 第 3 例患者的细胞学则呈现为乳头状癌的改变; 随访 3 例患者均为良性病变。Gronich 等<sup>[9]</sup>利用 Clalit 医疗保健数据库进行了一项回顾性队列研究, 共纳入 16 637 例于 2012 ~ 2015 年新诊断的甲亢成年患者, 在进行单因素和多因素分析时, <sup>131</sup>I 治疗并未增加整体恶性肿瘤的患病风险。但敏感性分析结果显示, 在接受<sup>131</sup>I 后的第一次随访期间 (最多为 4.2 年), 恶性肿瘤的患病风险有所增加。在单因素分析中, 放射性碘暴露与 NHL 风险增加之间存在相关性, 但在多因素分析中风险增加不显著。除了<sup>131</sup>I 治疗后发生甲状腺癌的报道, 亦有在<sup>131</sup>I 治

疗后发生急性白血病的病例, 但较为少见。Laurenti 等<sup>[10]</sup>报道了 2 例患者在接受<sup>131</sup>I 治疗甲亢和甲状腺癌后出现急性髓系白血病 (AML)。其中一例 45 岁患者在接受<sup>131</sup>I 治疗甲亢 14 个月后发展成为 AML (FAB M2); 另一例 44 岁难治性甲状腺癌患者, 在第一次接受<sup>131</sup>I 治疗甲状腺癌 8 年后发展为 AML (FAB M6)。本例患者在接受<sup>131</sup>I 治疗甲亢 3 年后发现甲状腺弥漫大 B 细胞性淋巴瘤。两项来自瑞典的大型回顾性研究发现, <sup>131</sup>I 可导致慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 和非 CLL 的发生率增加, 但并不是一项显著的危险因素。尽管有少量数据提示儿童 GD 甲亢患者在<sup>131</sup>I 治疗后可能罹患甲状腺癌, 但颈部外照射诱发甲状腺癌的风险在 < 5 岁的儿童中最高, 随年龄增长风险下降<sup>[11]</sup>, 因此认为目前用于治疗<sup>131</sup>I 剂量不会增加儿童尤其是 > 5 岁患儿罹患甲状腺癌的风险。也有研究报道甲状腺淋巴瘤可能与接受核辐射有关<sup>[12-13]</sup>。

总之, 由于<sup>131</sup>I 疗法在治疗甲亢和甲状腺癌方面的益处已得到证实, 且<sup>131</sup>I 在非恶性甲状腺疾病中的使用正在增加, 因此有必要对接受<sup>131</sup>I 治疗的患者定期进行甲状腺超声检查, 对甲状腺明显肿大的患者更应及时行甲状腺组织病理检查, 尽早发现相关的恶性肿瘤。

## 参 考 文 献

- [1] Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland[J]. Cancer, 2001, 91(4): 629-635.
- [2] Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists[J]. Endocr Pract, 2011, 17(3): 456-520.
- [3] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4549-4558.
- [4] Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases[J]. Am J Surg Pathol, 2000, 24(5): 623-639.
- [5] Noguchi M, Mori N, Kojima M, et al. A case report of malignant lymphoma with Hashimoto's thyroiditis[J]. Am J Clin Pathol, 1985, 83(5): 650-655.
- [6] Doi Y, Goto A, Murakami T, et al. Primary thyroid lymphoma associated with Graves' disease[J]. Thyroid, 2004, 14(9): 772-776.
- [7] Lima JB, Catz B, Perzik SL. Thyroid cancer following <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroidism[J]. J Nucl Med, 1970, 11(1): 46-48.
- [8] Granter SR, Cibas ES. Cytologic findings in thyroid nodules after <sup>131</sup>I treatment of hyperthyroidism[J]. Am J Clin Pathol, 1997, 107(1): 20-25.
- [9] Gronich N, Lavi I, Rennert G, et al. Cancer Risk After Radioactive Iodine Treatment for Hyperthyroidism: A Cohort Study[J]. Thyroid, 2020, 30(2): 243-250.
- [10] Laurenti L, Salutati P, Sica S, et al. Acute myeloid leukemia after iodine-131 treatment for thyroid disorders[J]. Ann Hematol, 1998, 76(6): 271-272.
- [11] Boice JD Jr. Radiation-induced thyroid cancer-what's new? [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(10): 703-705.
- [12] Neriishi K, Ezaki H, Arihiro K, et al. Thyroid lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with monoclonal gammopathy occurring in an atomic bomb survivor: report of a case[J]. Surg Today, 2000, 30(2): 202-206.
- [13] Nikiforov YE. Radiation-induced thyroid cancer: what we have learned from chernobyl[J]. Endocr Pathol, 2006, 17(4): 307-317.

(收稿日期: 2019-10-10)

(本文编辑: 张一冰)