

## · 综述 ·

## 血浆置换治疗甲状腺功能亢进症的研究进展

姚瑶 郑仁东 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区 210028

通信作者:刘超, Email: liuchao@nfm.cn

**【摘要】** 甲状腺功能亢进症(甲亢)是循环中过多的甲状腺激素导致的以高代谢为主要表现的临床综合征,其在全球的发病率逐渐上升。血浆置换是严重甲状腺毒症的有效替代疗法,它通过去除与血浆蛋白结合的大分子物质来快速恢复甲状腺素水平,快速改善临床症状。其在临床上更多地用于治疗严重甲亢、不耐受抗甲状腺药物及甲状腺危象的患者。血浆置换导致的一些相关不良反应,亦需关注。

**【关键词】** 血浆置换;甲状腺功能亢进症;甲状腺毒症

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191218-12047

**Update on plasmapheresis for hyperthyroidism** Yao Yao, Zheng Rendong, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

**【Abstract】** Hyperthyroidism is a clinical syndrome characterized by hypermetabolism caused by excessive thyroxine in the circulation, and its global incidence is gradually increasing. Plasmapheresis is an effective alternative to severe thyrotoxicosis. It quickly restores the level of thyroxine and improves clinical symptoms by removing macromolecular substances that bind to plasma proteins. Plasmapheresis is more widely used in the treatment of severe hyperthyroidism, patients with intolerance of anti-thyroid drugs and thyroid storm. Some related adverse reactions caused by plasmapheresis should also be concerned.

**【Key words】** Plasmapheresis; Hyperthyroidism; Thyrotoxicosis

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191218-12047

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由于甲状腺合成及释放过多的甲状腺激素,造成神经、循环、消化等系统兴奋性增高和机体代谢亢进,引起心悸、出汗、进食、排便次数增多和体重减少为主要表现的一组临床综合征。甲亢的最常见原因是 Graves 病(占全部甲亢的 80%~85%)、多结节性甲状腺肿和自主性高功能甲状腺结节<sup>[1]</sup>。在美国,甲亢的患病率约为 1.2% (0.5% 显性和 0.7% 亚临床型),国内报道大致相似<sup>[2]</sup>。此外,血中甲状腺激素过多伴高代谢表现被称为甲状腺毒症,在控制不良发展为甲状腺危象的情况下具有 30% 的死亡率<sup>[3]</sup>。近年来由于生活节奏加快、工作压力增大等因素,我国甲状腺疾病人群逐渐增多<sup>[4]</sup>。

临床上,甲亢的主要治疗手段仍然是抗甲状腺药物治疗、放射性碘治疗和手术治疗。在亚洲和欧洲,首选抗甲状腺药物作为 Graves 病的一线治疗。

当发生严重的不良反应(即粒细胞缺乏症或肝毒性)时,通常会停用这些药物,并考虑放射性碘治疗或手术治疗。在此情况下,仍需要将甲状腺功能控制在接近正常水平,以避免在放射或手术期间发生甲状腺危象<sup>[5]</sup>。因此,当发生严重甲亢甚至甲状腺危象危及生命时,需要辅助疗法将甲状腺功能快速有效地控制在相对安全的状态<sup>[6]</sup>。

### 1 血浆置换治疗甲亢的机制

自 1970 年以来,治疗性血浆置换(therapeutic plasmapheresis, TPE)作为有效的替代疗法之一,被使用至今<sup>[1,3,7]</sup>。TPE 是一种体外血液净化技术,旨在去除与血浆蛋白结合的大分子量物质(致病性自身抗体、免疫复合物、冷球蛋白、骨髓轻链、内毒素、含胆固醇的脂蛋白以及与血浆蛋白相关的甲状腺激素)<sup>[6]</sup>。研究表明,TPE 对治疗 Graves 病和多结节性甲状腺肿引起的甲亢有显著益处<sup>[3]</sup>。

近年来 TPE 已成功用于治疗严重甲亢或甲状腺危象。此方法的主要机制是:约 99% 的循环甲状腺激素与血清蛋白(甲状腺激素结合球蛋白、运甲状腺激素蛋白和白蛋白)结合,并且,这些与蛋白质结合的甲状腺激素可在 TPE 期间清除。TPE 可以补充新鲜冷冻血浆中未结合的球蛋白,从而为游离甲状腺激素提供新的结合位点,以在下次 TPE 治疗中将其去除<sup>[1,8]</sup>。

除以上机制外,其他学者亦提出不同的看法。首先,Wyble 等<sup>[9]</sup>认为,TPE 清除血中过多的甲状腺激素是短暂的,但由于置换的蛋白质在 TPE 后达到了在机体体液间的平衡,使得甲状腺激素从组织中的甲状腺激素受体中被置换出来,从而及时的改善了临床症状。其次,Candoni 等<sup>[10]</sup>指出,TPE 可有效降低促甲状腺激素受体的 IgG 抗体浓度。去除刺激性抗体的影响可能进一步减少甲状腺激素合成。此外,在甲状腺危象中使用 TPE 治疗的另一个优势是去除促进甲状腺危象病理生理的炎性介质或其他体液物质。甲亢时白细胞介素(IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平升高,并促进细胞因子介导的组织损伤。TPE 可快速而短暂地降低许多病理情况下(包括败血症)的细胞因子浓度。Wyble 等<sup>[9]</sup>观察到患者首次 TPE 后,IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平均下降,而细胞因子浓度下降伴随着临床症状的改善。

## 2 血浆置换治疗甲亢的临床应用

最新的美国血浆透析协会(ASFA)指南将甲状腺危象列为 TPE 的Ⅲ类推荐<sup>[11-13]</sup>。以下适应证应进行 TPE:(1)临床症状严重(如意识障碍和重症肌无力)。(2)临床状况迅速恶化及其他疗法的禁忌证(如粒细胞缺乏症、肾功能不全、哮喘、心力衰竭等)和常规疗法无效者。(3)在紧急手术之前,TPE 亦可用于稳定患者的甲状腺激素水平。

在甲状腺毒症方面,Garla 等<sup>[7]</sup>使用 TPE 治疗抗甲状腺药物无效患者、粒细胞缺乏症或抗甲状腺药物不良反应患者、胺碘酮致甲状腺毒症患者,以及甲状腺术前准备患者,显示了较好的临床疗效。Petry 等<sup>[14]</sup>对 1 例袖式肺叶切除术后并发甲状腺危象,应用抗甲状腺药物、 $\beta$ 受体阻滞剂、糖皮质激素及碘剂均无效的患者进行 TPE 治疗,术后明显改善患者甲亢危象表现,并且在 17 个月的随访中未观察到甲亢复发。Jha 等<sup>[15]</sup>报道了 1 例 TPE 成功治疗过量摄入甲状腺素补充剂的甲状腺危象患者。在 Simsir 等<sup>[6]</sup>的观察中,甲亢患者接受 TPE 治疗后,FT<sub>4</sub> 和

FT<sub>3</sub> 水平均显著降低。而 Keklik 等<sup>[3]</sup>研究显示 TPE 后促甲状腺激素水平也显著升高。另外,也有证据表明,在严重的进行性 Graves 眼病中,强化 TPE 联合免疫抑制治疗的益处最为明显。需要注意的是,尽管 TPE 能够显著降低循环中甲状腺激素水平,但这种作用是短暂的,并且血管外甲状腺激素向循环中的流入也是不可忽视的。因此,仍需要同时服用抗甲状腺药物来维持长期的临床稳定。

TPE 术前要确保患者签署书面知情同意书,此后,医生应根据患者性别、身高、体重和血细胞比容等信息生成的列线图计算患者的血浆容量,并根据临床情况确定待除去的血浆量。选择新鲜冷冻血浆或白蛋白作为替换液,其体积为计算的总血浆体积的 1~1.5 倍。使用 Baxter CS 3000 装置通过中心静脉通路进行 TPE,血流速度设定在 55~70 ml/min,每次操作持续 2.5~3 h。医生需在术中动态监测患者的生命体征,并观察有无不良事件。患者应每天接受 TPE 治疗直至达到正常的甲状腺激素水平<sup>[6]</sup>。

除标准 TPE 操作方式外,在临床应用中需根据实际情况做相应调整。Lew 等<sup>[16]</sup>应用双重血浆置换(DFPP)治疗需要外科手术 Graves 病。DFPP 是首先将血浆与血液分离,然后将大分子物质(如免疫球蛋白和脂蛋白)去除的过程。DFPP 的优点是减少了凝血因子的去除,使其在必须接受手术的患者中更有益;然而此方法对小分子物质难以奏效。Koball 等<sup>[17]</sup>在两次 TPE 后无临床改善的甲亢患者中使用单次通过白蛋白透析(SPAD),发现在 TPE 后进行 SPAD,会降低甲状腺激素反弹的可能性。

## 3 血浆置换治疗甲亢的不良反应

文献报道,TPE 的有效性取决于置换血量、次数、频率,以及血浆的成分及体积。TPE 的局限性包括缺乏广泛使用的可及性,血液动力学不稳定以及感染的风险<sup>[7]</sup>。该技术不良反应的总发生率约为 5%,但大部分是可逆的。显著的并发症包括出血、感染、弥散性血管内凝血、凝血因子耗损导致低凝、低钙、低血压,以及输血相关感染、肺水肿和肺栓塞等输血反应。据报道 TPE 患者的死亡率为 0.03%~0.05%,通常是由于潜在疾病引起的死亡。Keklik 等<sup>[3]</sup>报道,5 例患者在心肌梗死过程中因合并快速性心律失常而死亡。其他并发症包括低血压 5 例和柠檬酸盐相关的低钙血症 4 例,这些并发症都是轻度的,静脉输注生理盐水或静脉补钙后得到缓解。

临床上,TPE 已被用作不能耐受传统甲亢治疗

方案患者的临时措施<sup>[18-19]</sup>。目前越来越多的医疗机构将 TPE 作为一种常规的手段运用到临床,但是仍然存在着机制尚未明确、临床试验缺乏等不足,未来可以从以下 4 个方面进一步挖掘:(1) TPE 开始的时间。由于每个患者的临床反应和恶化速度不同,应根据个人情况决定 TPE 及其时间。(2)必要的交换数量。现阶段 TPE 的次要要求使甲状腺激素水平恢复正常,而具体次数,文献报道中并没有达成共识或准则,TPE 临床改善的定义仍存在很大的异质性,因此,需要更多临床试验来确定其定义。(3)作用机制仍需进一步阐明。尽管已明确 TPE 是通过置换血浆中的大分子物质来达到正常激素水平的,但仍需要进一步的研究以阐明 TPE 在甲亢中的作用机制。(4)衍生操作。TPE 的疗效可观,但仍存在某些特殊情况,此时 DFPP、SPAD 等衍生操作便可发挥自身优势。故对于 TPE 的不足之处,应积极思考,及时应对,积极改良。

综上所述,TPE 能够快速、有效地使甲状腺激素水平恢复正常,是治疗甲亢的辅助手段。建议在伴有心脏或神经系统并发症的严重甲状腺毒症患者中使用<sup>[20]</sup>,亦可在抗甲状腺药物治疗无效或禁忌时使用。然而其作用是短暂的,仍需联合其他疗法维持正常甲状腺功能,为后续放射性碘或手术治疗做好准备工作。

## 参 考 文 献

- [1] Ba JH, Wu BQ, Wang YH, et al. Therapeutic plasma exchange and continuous renal replacement therapy for severe hyperthyroidism and multi-organ failure: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(4): 500-507. DOI:10.12998/wjcc. v7. i4. 500.
- [2] Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 301-316. DOI:10.1038/nrendo. 2018. 18.
- [3] Keklik M, Kaynar L, Yilmaz M, et al. The results of therapeutic plasma exchange in patients with severe hyperthyroidism: a retrospective multicenter study [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 48(3): 327-330. DOI:10.1016/j. transci. 2013. 04. 010.
- [4] 王平. 甲亢的饮食调理[J]. *食品与健康*, 2012, (4): 30-31.
- [5] Min SH, Phung A, Oh TJ, et al. Therapeutic plasmapheresis enabling radioactive iodine treatment in a patient with thyrotoxicosis [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10): 1531-1534. DOI:10.3346/jkms. 2015. 30. 10. 1531.
- [6] Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, et al. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients [J]. *Endocrine*, 2018, 62(1): 144-148. DOI:10.1007/s12020-018-1661-x.
- [7] Garla V, Kovvuru K, Ahuja S, et al. Severe hyperthyroidism complicated by agranulocytosis treated with therapeutic plasma exchange: case report and review of the literature [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2018, 2018: 4135940. DOI: 10.1155/2018/4135940.
- [8] Malik S, Russman AN, Katramados AM, et al. Moyamoya syndrome associated with Graves' disease: a case report and review of the literature [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20(6): 528-536. DOI:10.1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2010. 03. 006.
- [9] Wyble AJ, Moore SC, Yates SG. Weathering the storm: a case of thyroid storm refractory to conventional treatment benefiting from therapeutic plasma exchange [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(6): 678-681. DOI:10.1002/jca. 21658.
- [10] Candoni A, De Marchi F, Vescini F, et al. Graves' disease thyrotoxicosis and propylthiouracil related agranulocytosis successfully treated with therapeutic plasma exchange and G-CSF followed by total thyroidectomy [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017058. DOI:10.4084/MJHID. 2017. 058.
- [11] Muller C, Perrin P, Faller B, et al. Role of plasma exchange in the thyroid storm [J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(6): 522-531. DOI:10.1111/j. 1744-9987. 2011. 01003. x.
- [12] Mcgonigle AM, Tobian A, Zink JL, et al. Perfect storm: therapeutic plasma exchange for a patient with thyroid storm [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(1): 113-116. DOI:10.1002/jca. 21560.
- [13] Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, et al. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis [J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2016, 2016: 160039. DOI:10.1530/EDM-16-0039.
- [14] Petry J, Van Schil PE, Abrams P, et al. Plasmapheresis as effective treatment for thyrotoxic storm after sleeve pneumonectomy [J]. *Ann Thorac Surg*, 2004, 77(5): 1839-1841. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01246-3.
- [15] Jha S, Waghdhare S, Reddi R, et al. Thyroid storm due to inappropriate administration of a compounded thyroid hormone preparation successfully treated with plasmapheresis [J]. *Thyroid*, 2012, 22(12): 1283-1286. DOI:10.1089/thy. 2011. 0353.
- [16] Lew WH, Chang CJ, Lin JD, et al. Successful preoperative treatment of a Graves' disease patient with agranulocytosis and hemophagocytosis using double filtration plasmapheresis [J]. *J Clin Apher*, 2011, 26(3): 159-161. DOI:10.1002/jca. 20282.
- [17] Koball S, Hickstein H, Gloger M, et al. Treatment of thyrotoxic crisis with plasmapheresis and single pass albumin dialysis: a case report [J]. *Artif Organs*, 2010, 34(2): E55-E58. DOI:10.1111/j. 1525-1594. 2009. 00924. x.
- [18] Lu J, Samson S, Kass J, et al. Acute psychosis in a pregnant patient with Graves' hyperthyroidism and anti-NMDA receptor encephalitis [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015. DOI:10.1136/bcr-2014-208052.
- [19] Fu H, Cheng L, Jin Y, et al. Thyrotoxicosis with concomitant thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2019. DOI:10.1530/ERC-19-0129.
- [20] Miljic D, Stojanovic M, Jesic R, et al. Role of plasma exchange in autoimmune hyperthyroidism complicated by severe tiamazol-induced cholestatic jaundice [J]. *Transfus Apher Sci*, 2013, 49(2): 354-356. DOI:10.1016/j. transci. 2013. 05. 007.

(收稿日期:2019-12-18)

(本文编辑:刘欣)