

## 相对低剂量甲泼尼龙联合 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP治疗老年Graves眼病的疗效观察

郭树龙 张久君

**【摘要】目的** 评价相对低剂量甲泼尼龙短程疗法联合 $^{99m}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP)治疗老年活动性中重度 Graves 眼病(GO)的临床疗效及安全性。**方法** 24例老年活动性中重度 GO 患者先配对后随机分入对照组及试验组各 12 例。对照组应用常规大剂量甲泼尼龙间断静脉短程冲击治疗,累积剂量达 800~1200 mg。试验组应用相对低剂量甲泼尼龙(累积剂量为 300~480 mg)联合 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 的治疗方案。治疗前及开始治疗后每 1~4 周进行定期随访观察,并根据眼病临床活动性评分及美国甲状腺协会提出的甲状腺相关眼病分度分级标准评定眼部病情变化,同时监测治疗后的不良反应。应用 Ridit 检验进行统计分析,比较两组疗效。**结果** 试验组 10 例患者有效,对照组 6 例患者有效,两组的疗效有统计学差异( $t=2.121$ ,  $P<0.05$ )。对照组的不良反应明显增多,主要体现在消化道症状,引起或加重水钠潴留与糖代谢紊乱。**结论** 对于老年活动性中重度 GO 应用相对低剂量甲泼尼龙短程疗法联合 $^{99m}\text{Tc}$ -MDP 是一种临床疗效及安全性较好的治疗方案。

**【关键词】** Graves 眼病;  $^{99m}\text{Tc}$  镓美罗酸盐; 甲泼尼龙; 药物疗法; 老年人

### Efficacy of combined $^{99m}\text{Tc}$ -methylenediphosphonate and lower-dose methylprednisolone in the treatment of old patients with moderate-to-severe Graves ophthalmopathy

GUO Shu-long<sup>1</sup>, ZHANG Jiu-jun<sup>2</sup>

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Quanzhou, Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

**【Abstract】Objective** To assess the efficacy and safety of combined  $^{99m}\text{Tc}$ -methylenediphosphonate ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) and lower-dose methylprednisolone in the treatment of old patients with active moderate-to-severe Graves ophthalmopathy. **Methods** Twenty-four old patients with active moderate-to-severe Graves ophthalmopathy were randomly divided into two groups, that were methylprednisolone group (control group) and combination of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP and methylprednisolone group (experimental group). The two groups were similar in age, sex, duration and severity of ophthalmopathy. Patients in control group were treated with intravenous high-dose methylprednisolone pulse therapy (cumulative dose of 800~1200 mg). experimental group were treated with combination therapy of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP and lower-dose methylprednisolone (cumulative dose of 300~480 mg). At 12-week follow-up, therapeutic outcome was assessed by the change in clinical activity score and severity classified using Americom Thyroid Association of thyroid-associated ophthalmopathy indexing classification standard. The adverse effects were observed and recorded in all patients. **Results** The remarkably effective outcome was observed in 6/12 (50.0%) cases in control group and 10/12 (83.3%) cases in experimental group. There were significant differences in the degree of improvements in ocular involvements. Less frequent and severe adverse effects were observed with the addition of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP to lower-dose methylprednisolone therapy. **Conclusion** A combination of  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP and lower-dose methylprednisolone may be better tolerated and more effective than high-dose methylprednisolone alone in the treatment of old patients with active moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy.

**【Key words】** Graves ophthalmopathy; Technetium Tc 99m medronate; Methylprednisolone; Drug therapy; Aged

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.05.010

作者单位: 1. 362000, 福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科(郭树龙), 2. 核医学科(张久君)

通信作者: 郭树龙(E-mail: guosulong@pub2.qz.fj.cn)

Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO)是一种相对少见的器官特异性自身免疫性疾病。大部分轻中度 GO 患者无异常病理改变,甲状腺功能恢复正常后有自限和自愈倾向,无需特别处理,而中重度活动性 GO 的治疗相对困难。目前认为,应用大剂量甲泼尼龙进行静脉短程冲击的疗效和安全性明显优于口服泼尼松中长程疗法,但限于大剂量糖皮质激素可能带来的潜在危险,大多数老年患者仍无法耐受。虽然有研究表明, $^{99}\text{Tc}$ -亚甲基二膦酸盐( $^{99}\text{Tc}$ -methyl enediphosphate,  $^{99}\text{Tc}$ -MDP)治疗 GO 取得了与糖皮质激素类似的疗效,但大多缺乏严格的随机对照,导致结果易受多种因素偏倚的影响。本研究采用随机对照研究,评价相对低剂量甲泼尼龙联合  $^{99}\text{Tc}$ -MDP 治疗老年活动性中重度 GO 的疗效及安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

2006 年 2 月至 2009 年 2 月经临床确诊为 Graves 病伴活动性中重度 GO 患者 24 例,年龄 60~70 岁,均为经患者知情同意并预测依从性较好者。患者血清甲状腺激素水平维持正常至少 2 个月,并剔除角膜溃疡、穿孔,视力 $<0.3$ 、经其他方法治疗及对糖皮质激素有绝对禁忌证者(严重精神疾病、尚未控制的感染、严重高血压与糖尿病、活动性消化性溃疡等)。

对于有吸烟嗜好的患者力劝其戒烟,确实无法戒烟者应尽量减少吸烟量。在治疗过程中,如果出现不良反应经对症处理无效而必须停止治疗、急性严重性疾病及因眼病恶化或无效要求退出者,则终止试验。

### 1.2 分组与治疗方案

根据患者年龄相差 $\leq 3$ 岁、性别相同、每日吸烟量、病程相差 $\leq 4$ 个月、眼病临床活动性评分(clinical activity score, CAS) $\leq 1$ 及根据美国甲状腺协会提出的甲状腺相关眼病分度分级标准评定的严重度相同配对后随机进入对照组及试验组。

对照组使用甲泼尼龙(美国辉瑞制药公司生产)300~400 mg 静脉滴注冲击治疗,隔日一次,连用 3~4 次,使累积剂量达 800~1200 mg。试验组静脉滴注甲泼尼龙 100~200 mg,隔日 1 次,连用 3~

4 次,使累积剂量达 300~480 mg;后续再由静脉推注  $^{99}\text{Tc}$ -MDP(由成都云克药业有限公司提供),每日 5 mg,每周 5 次,20~30 d 为一疗程。

治疗期间使用抗甲状腺药物及左旋甲状腺素患者仍维持原治疗,并根据血清甲状腺素及促甲状腺激素水平调整剂量以维持甲状腺功能稳定。

### 1.3 观察与随访

治疗前及开始治疗后第一个月每 1~2 周、后续两个月每 4 周由同一研究者询问病情、进行体检特别是眼部变化情况,并测定体重、血压、血常规、尿常规、大便隐血、血糖、肝肾功能、电解质及甲状腺功能。同时监测治疗后有无不良反应发生,记录出现的不良反应并进行因果关系评判,分为肯定、可疑、无关或不能确定四种情况,对肯定及可疑者计算不良反应发生率。对出现的不良反应给予对症处理,反应严重时则及时停止给药,确保患者安全。

### 1.4 疗效的评判

根据 CAS 及美国甲状腺协会提出的甲状腺相关眼病分度分级标准评定。

显效:①软组织受累明显改善,甲状腺相关眼病分级减轻 1 级以上或 CAS 下降 2 分以上;②眼球前突减轻 2 mm 以上。③眼外肌受累明显改善,甲状腺相关眼病分级减轻 1 级或复视由持续性 $\rightarrow$ 非持续性、非持续性 $\rightarrow$ 间歇性、间歇性 $\rightarrow$ 正常。④视力改善 $\geq 0.1$ ;⑤角膜受累减轻 1 级以上。第①项及第②项为必须条件。

有效:与显效相比虽然有改善,但是未达到显效标准。

无效: CAS 及甲状腺相关眼病分度分级无明显变化。

恶化:①甲状腺相关眼病分度或分级升高 $\geq 1$ ;②若甲状腺相关眼病分度分级既有升高又有下降者,则按最高分度或分级评估疗效。

疗效评定时间于试验结束时(第 12 周末)或提前终止试验时进行,所有情况下出现的不良事件均须纳入不良反应评定。因眼病恶化或无效退出者计入疗效评定。

### 1.5 统计学处理

应用 Ridit 检验比较两组疗效。 $P<0.05$  为统计学差异有意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

结果见表1。

表1 两组 Graves 眼病患者配对指标的基线特征

配对指标	对照组	试验组
病例数 (男/女)	12 (7/5)	12 (7/5)
年龄 (岁)	64±2	66±2
甲状腺性眼病病程 (月)	6.2±2.8	7.0±2.6
临床活动性评分 (例数)		
3 分	3	3
4~5 分	6	6
6~7 分	3	3
甲状腺相关眼病分度分级 (例数)		
2 度 2 级	3	3
3 度 1~2 级	3	3
4 度 1~3 级	5	5
5 度 1~2 级	1	1
吸烟者每日吸烟量 (例数)		
10~15 支	1	1
16~30 支	1	1
甲状腺功能维持正常水平时间 (月)	4.2±0.8	5.0±1.1
促甲状腺激素受体抗体 (U/L)	32.3±6.7	39.7±5.3

2.2 疗效比较

结果见表2。试验组中10例患者有效，对照组6例患者有效，两组的疗效有统计学差异 ( $t=2.121$ ,  $P<0.05$ )。其中，4例有吸烟嗜好的患者病情均未得到改善。

表2 两组 Graves 眼病患者疗效比较 (例)

组别	疗效			
	显效	有效	无效	恶化
对照组	1	5	3	3
试验组	5	5	2	0

注：对照组为单用甲泼尼龙治疗；试验组为甲泼尼龙+<sup>99</sup>Tc-MDP 联合治疗。

2.3 不良反应分析

对照组的不良反应明显增多，主要集中体现于消化道症状、引起或加重水钠潴留与糖代谢紊乱 (表3)。

2.4 依从性评价

两组患者均能依从医嘱，但试验组有1例因短暂性大便隐血阳性，意欲终止试验，因其甲泼尼龙疗程已完成，经解释后坚持至试验结束。

表3 两组 Graves 眼病患者治疗中不良反应 (例)

不良反应	对照组	试验组
非持续性腹痛	2	1
恶心	2	1
非持续性腹泻	2	0
非持续性呕吐	1	0
可疑上消化道出血	0	1
血转氨酶轻度升高	1	0
血钾降低	1	0
体重增加 (>2kg)	2	0
引起或加重糖尿病	6	4
引起或加重高血压	5	2
心功能不全	1	0
痤疮	1	0
失眠	3	1
皮肤瘙痒	0	1

3 讨论

GO 的发病机制尚未得到充分的了解。有研究证明，GO 血液中存在针对甲状腺滤泡细胞抗原的 T 细胞，能识别包括球后组织在内的共同抗原决定簇，推测甲状腺组织和眼眶存在着一个或多个共同的自身抗原<sup>[1]</sup>。这些抗原刺激淋巴细胞产生大量抗体，形成抗原-抗体复合物，并在补体作用下，眼外肌和球后结缔组织被 T 淋巴细胞浸润，从而导致细胞因子网络激活、眼外肌的炎症和间质水肿。成纤维细胞可能在球后的免疫过程中作为效应细胞或靶细胞，在 T 细胞和细胞因子刺激下，使过量分泌的葡糖胺聚糖聚集，最终形成眼外肌、球后脂肪和结缔组织的体积膨胀<sup>[2]</sup>。研究表明，在 GO 患者的球后成纤维细胞上，强烈表达细胞间黏附分子 1，而细胞间黏附分子 1 不仅作为淋巴细胞功能抗原的配基，在各种免疫介导的炎症反应中发挥作用，而且在 T 细胞的活化及抗原的识别过程中有重要的协同刺激作用<sup>[3]</sup>。

基于 GO 是一种自身免疫性疾病的上述理论，GO 接受糖皮质激素治疗仍然是目前普遍使用的治疗方法，它能迅速减轻疼痛、局部充血水肿等软组织炎症，并能部分改善突眼及眼肌麻痹和视力。其作用机理可能是通过非特异性抗炎及抑制免疫反应而实现。目前有关使用糖皮质激素的合理剂量以及治疗方案尚未达成共识。长期以来，临床上大多采用口服泼尼松中长期疗法，但糖皮质激素的不良反应显而易见。Kahaly 等<sup>[4]</sup>应用随机对照方法观察到

大剂量糖皮质激素静脉治疗 GO 的有效率明显高于口服治疗,且耐受性较好,出现库欣综合 Kubo 样特征的危险明显降低。Tubo 等<sup>[9]</sup>就有应用大剂量甲泼尼龙短程冲击法成功治疗 3 岁女孩 GO 的个案报道。但事实上,近几年不断有病例报告在应用大剂量甲泼尼龙治疗过程中出现了严重急性肝损害、急性心衰、恶性高血压及急性心肌梗死等不良反应<sup>[6-8]</sup>,并且文献中缺乏对老年患者的疗效观察及安全性评价的可靠随机试验数据。本研究表明,应用大剂量甲泼尼龙间断短程冲击法,在治疗过程中出现的不良反应明显多于试验组,主要体现在消化道症状、引起或加重水钠潴留与糖代谢紊乱。其中 1 例在甲泼尼龙疗程完成后 1 d 出现短暂性大便隐血阳性,考虑仍与使用糖皮质激素相关。提示由于老年人的生理特点,对常规大剂量糖皮质激素治疗的耐受性明显下降。

为保证老年 GO 应用糖皮质激素治疗的安全性,本研究在治疗初期设计了相对低剂量甲泼尼龙方案,以期快速改善 GO 的炎性反应,并后续配合<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗。研究显示,对照组治疗的有效率为 50% (6/12 例),试验组的有效率为 83.3% (10/12 例)。试验组 CAS 及甲状腺相关眼病分度分级变化均有明显改善,不良反应明显减少。

<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗 GO 的机理尚不完全清楚,推测与下列因素有关:①锝治疗过程中价态发生变化,可清除自由基,保护机体超氧化物歧化酶活性,修复损伤组织;②抑制前列腺素 E 的产生和释放,达到抑制白细胞游走的目的,加强抗炎作用;③抑制炎性介质及白细胞介素的产生,调节机体免疫功能<sup>[9]</sup>。值得注意的是,其中 4 例有吸烟嗜好的患者病情均未得到改善,强烈支持吸烟是甲状腺眼病发生或加重的危险因素<sup>[10]</sup>,治疗中有效的控烟措施极为重要。

本研究在整个试验期维持甲状腺激素水平的正常,避免了甲状腺功能异常对疗效的影响。充分考虑到在随机分组中由于观察样本数较少,易造成两组基线资料不平衡,故根据患者性别、年龄、每日吸烟量、眼病病程及活动性、严重程度等主要因素先

配对后随机分组,以确保两组基线平衡,具有较好的可比性。我们的研究结果,对于老年中重度活动性 GO,应用相对低剂量甲泼尼龙联合<sup>99</sup>Tc-MDP 是一种临床疗效及安全性好、易于操作的治疗方案。但由于观察例数较少,尚无法了解在基线特征齐同的条件下单联使用<sup>99</sup>Tc-MDP 治疗老年活动性中重度 GO 的疗效情况。

## 参 考 文 献

- [1] Khoo TK, Bahn RS. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of autoantibodies. *Thyroid*, 2007, 17(10): 1013-1018.
- [2] Gianoukakis AG, Khadavi N, Smith TJ. Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid*, 2008, 18(9): 953-958.
- [3] Nowak M, Wielkoszyński T, Kos-Kudłata B, et al. The blood concentration of intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in patients with active thyroid-associated orbitopathy before and after methylprednisolone treatment. *Endokrynol Pol*, 2007, 58(6): 487-491.
- [4] Kahaly GJ, Fitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5234-5240.
- [5] Kubo T, Shimizu J, Furujo M, et al. An infant case of Graves' disease with ophthalmopathy. *Endocr J*, 2005, 52(5): 647-650.
- [6] Marinó M, Morabito E, Brunetto MR, et al. Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2004, 14(5): 403-406.
- [7] Gursoy A, Cesur M, Erdogan MF, et al. New-onset acute heart failure after intravenous glucocorticoid pulse therapy in a patient with Graves' ophthalmopathy. *Endocrine*, 2006, 29(3): 513-516.
- [8] Owecki M, Sowiński J. Acute myocardial infarction during high-dose methylprednisolone therapy for Graves' ophthalmopathy. *Pharm World Sci*, 2006, 28(2): 73-75.
- [9] 穆荣, 陈适, 栗占国, 等. <sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐在类风湿关节炎的疗效及其对炎性细胞因子的抑制作用. *中华风湿病学杂志*, 2004, 8(1): 39-41.
- [10] Krassas GE, Perros P. Prevention of thyroid associated-ophthalmopathy in children and adults: current views and management of preventable risk factors. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007, 4(3): 218-224.

(收稿日期: 2009-04-29)