

# <sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的疗效和安全性

陈日秋, 官常荣, 丁 丽

作者单位: (323000) 中国浙江省丽水市人民医院内分泌科  
作者简介: 陈日秋, 毕业于温州医科大学, 主任医师, 研究方向: 甲状腺疾病的诊治。  
通讯作者: 陈日秋. zjlsqrq321@126.com  
收稿日期: 2015-12-30 修回日期: 2016-03-15

## Safety and efficacy of technetium - 99 methylene diphosphate combined with glucocorticoid for Graves ophthalmopathy

Ri-Qiu Chen, Chang-Rong Guan, Li Ding

Department of Endocrinology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China

Correspondence to: Ri-Qiu Chen. Department of Endocrinology, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, Zhejiang Province, China. zjlsqrq321@126.com

Received: 2015-12-30 Accepted: 2016-03-15

### Abstract

• AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of technetium-99 methylene diphosphate (<sup>99</sup>Tc - MDP) with glucocorticoid therapy for Graves ophthalmopathy.

• METHODS: A total of 96 patients with Graves ophthalmopathy were randomly divided into two groups, The control group assigned to receive methylprednisolone injection pulse therapy and oral prednisone tablets in the intermittent period. The experimental group was given the treatment of <sup>99</sup>Tc - MDP injection based on therapy of the control group. Then the clinical efficacy and safety of the two therapies were compared.

• RESULTS: The clinical symptoms of the two groups were improved. The efficiency rate of the experimental group was higher than that of the control group, especially on the degree of exophthalmos, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The activity of Graves ophthalmopathy had been improved in the two groups, with no significant difference ( $P > 0.05$ ). The experimental group did not have serious adverse reactions associated with <sup>99</sup>Tc-MDP.

• CONCLUSION: There are obvious improvements in patients with Graves ophthalmopathy treated by <sup>99</sup>Tc - MDP combined with glucocorticoid, especially in the

degree of exophthalmus and with less adverse reactions, which deserves promotion.

• KEYWORDS: Graves ophthalmopathy; glucocorticoids; technetium-99 methylene diphosphonate; clinical effect

Citation: Chen RQ, Guan CR, Ding L. Safety and efficacy of technetium-99 methylene diphosphate combined with glucocorticoid for Graves ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016; 16(4):716-718

### 摘要

目的: 评价<sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐(<sup>99</sup>Tc-MDP)联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的临床疗效和安全性。

方法: Graves 眼病患者 96 例 144 眼随机分为对照组和试验组, 对照组应用甲基强的松龙针冲击治疗, 间歇期口服强的松片, 试验组静脉滴注<sup>99</sup>Tc-MDP 针剂, 同时应用甲基强的松龙针和强的松治疗, 对比两组患者的疗效和安全性。

结果: 两组 Graves 眼病患者的临床症状均有好转, 在突眼度方面, 试验组有效率高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在 Graves 眼病活动性方面均得到了较好的改善, 两组患者比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。试验组未出现与<sup>99</sup>Tc-MDP 相关的严重不良反应。

结论: <sup>99</sup>Tc-MDP 联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病具有较好的疗效, 尤其在改善突眼度方面效果好, 副反应少, 值得临床推广。

关键词: Graves 眼病; 糖皮质激素; <sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐; 临床效果

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.32

引用: 陈日秋, 官常荣, 丁丽. <sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的疗效和安全性. 国际眼科杂志 2016; 16(4):716-718

### 0 引言

Graves 眼病 (Graves Ophthalmopathy, GO) 是当前发病率最高的成人眼眶疾病<sup>[1-2]</sup>, 但关于 GO 的具体发病机制仍不明确, 也导致了对 GO 缺乏有效的治疗手段<sup>[3]</sup>。目前认为, GO 是机体免疫系统在自身抗原 (甲状腺球蛋白、促甲状腺素受体、G2a 蛋白等) 长期刺激下, 产生自身抗体—甲状腺刺激性抗体 (thyroid stimulating antibody, TsAb), 造成眼眶和其它组织广泛的炎症损害导致, 具体过程以细胞

表1 两组患者治疗前一般资料

组别	眼数	男/女	年龄	病程	FT3	FT4	突眼度(眼)		
			( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	( $\bar{x}\pm s$ ,mo)	( $\bar{x}\pm s$ ,pmol/L)	( $\bar{x}\pm s$ ,mol/L)	轻	中	重
对照组	70	12/35	32.7±11.4	9.2±1.4	22.9±4.8	45.6±10.6	39	20	11
试验组	74	14/35	34.5±10.2	8.8±1.9	23.4±5.6	43.3±11.4	37	21	16
统计值		$\chi^2=0.0295$	$t=-0.8160$	$t=1.1702$	$t=-0.4688$	$t=1.0226$	$Z=0.8458$		
P		0.8636	0.4165	0.2448	0.6402	0.3091	0.3977		

免疫应答为主<sup>[4-5]</sup>。其眼部病症主要表现为眼睑挛缩、眼球突出、眼球活动受限、复视、视神经功能障碍等,眼部外观和功能都受到不同程度的影响<sup>[6]</sup>,是临床上治疗 Graves 病中最棘手的问题之一。免疫抑制治疗是目前使用最广的治疗方法,多采用糖皮质激素等治疗。糖皮质激素为目前 GO 主要的内科治疗方法,贯穿于 GO 的整个治疗过程<sup>[7]</sup>,能迅速减轻疼痛、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,但药物副作用较多。<sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐(<sup>99</sup>Tc-methylene diphosphonate,<sup>99</sup>Tc-MDP)是锝[<sup>99</sup>Tc]经氯化亚锡还原后,与亚甲基二膦酸形成的络合物,具有清除自由基、调节异常免疫功能的作用。本研究于 2010-06/2015-06 应用<sup>99</sup>Tc-MDP 联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病,探讨其疗效和安全性,现报告如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本组 96 例 144 眼均为住院患者,诊断均符合 GO 的诊断标准,均有不同程度的突眼、眼胀、异物感、畏光流泪、视物模糊、眼球疼痛、眶周水肿、眼睑充血水肿、球结膜充血水肿、视力下降等。其中男 36 例 54 眼,女 60 例 90 眼;年龄 18~52(平均 33.5±10.7)岁。患者用药前均行眼眶 CT 检查排除球后占位病变,且无严重肝肾功能障碍。根据 GO 的活动性评价方法<sup>[6]</sup>,所有病例临床活动性评分均≥4 分,均处于活动期。按突眼程度 19~20mm、20~23mm、>23mm 分别为轻、中、重度,其中轻度为 51 例 76 眼,中度为 27 例 41 眼,重度为 18 例 27 眼。全部患者对糖皮质激素无禁忌证(无高血压、糖尿病、消化性溃疡、精神病、骨质疏松等)。本研究经丽水市人民医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。采用随机对照表将研究对象分为两组,分别为对照组和试验组,治疗前两组的年龄、性别、病程、甲状腺功能及突眼程度等差异均无统计学差异( $P>0.05$ ,表 1),具有可比性。

### 1.2 方法

对照组为 47 例 70 眼,甲基强的松龙针 500mg,隔日静脉滴注,连用 3 次,间隔 1wk 后重复,共 3 个疗程,间歇期内口服强的松 30mg,1 次/d,3 个疗程结束后从口服强的松 30mg/d 开始逐渐减量,3mo 后停药。试验组为 49 例 74 眼,严格按照说明书静脉滴注<sup>99</sup>Tc-MDP 针剂(内含锝 0.05μg 和亚甲基二膦酸 5mg),1 次/d,连续 20d 为一疗程,每月进行一疗程,治疗共 3 个疗程,同时接受甲基强的松龙针治疗和强的松的治疗(方案同对照组)。伴有甲状腺功能升高者同时行抗甲状腺药物的治疗。在整个治疗过程中监测有无不良反应以及眼部变化情况。

表2 各种甲亢突眼程度患者疗效比较 眼(%)

组别	轻度突眼	中度突眼	重度突眼	合计
显效	30(52.6)	22(38.6)	5(8.8)	57(100.0)
有效	46(60.5)	15(19.7)	15(19.7)	76(100.0)
无效	0	4(36.4)	7(63.6)	11(100.0)
合计	76(52.8)	41(28.5)	27(18.8)	144(100.0)

疗效判定:从治疗开始后 3mo 进行疗效评价。依据美国甲状腺协会推荐的甲状腺相关性眼病的评分标准,突眼度的评估:(1)显效:眼球突出减轻≥3mm;(2)有效:眼球突出减轻 2~3mm;(3)无效:眼球突出减轻小于 1mm。GO 活动性评估:(1)显效:CAS 下降≥3 分;(2)有效:CAS 降低 2 分;(3)无效:CAS 降低小于 2 分或 CAS 分级无变化。

统计学分析:统计软件采用 SAS 9.2。统计学方法采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验及 Wilcoxon 秩和检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 总体疗效

患者 96 例 144 眼经治疗后突眼度均有不同程度的改善,总有效率为 92.4%(133/144),显效率及有效率随着突眼程度加重而减小,差异经 Kruskal-Wallis  $H$  检验有显著统计学意义( $H=12.2041$ , $P=0.0005<0.01$ ),提示突眼程度与疗效呈负相关,即突眼越严重疗效越差(表 2)。

### 2.2 对照组和试验组患者疗效的比较

平均突眼度:治疗前后对照组分别为 20.35±1.67、18.65±0.89mm,试验组分别为 20.15±1.60、17.36±0.64mm,试验组突眼度有效率为 95.9%(71/74),对照组为 80.0%(56/70),两组患者突眼度经 Wilcoxon 秩和检验分析有统计学意义( $P<0.05$ )。但两组患者 GO 活动性治疗效果无统计学差异( $P>0.05$ ,表 3)。

### 2.3 不良反应评价

治疗过程中,对照组出现轻度高血压 3 例,血糖升高 3 例,4 例出现上腹部不适反应;试验组出现轻度高血压 2 例,血糖升高 5 例,上腹部不适 6 例,经相应处理后症状好转。另外试验组有 3 例患者在注射中曾有过注射局部疼痛,减慢速度后好转。所有患者未出现消化道出血、感染等严重不良反应。

## 3 讨论

GO 是一种由多因素造成的复杂眼眶疾病,是 Graves 病最常见也是最重要的一种甲状腺腺外表现,约 20%~50% 的 Graves 病患者会伴发 GO<sup>[8]</sup>,可先于或迟于 Graves

表3 两组患者治疗效果的比较 眼

组别	眼数	突眼度评估			CAS 活动性评估		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效
对照组	70	29	27	14	39	28	3
试验组	74	33	38	3	40	32	2
Z		-2.0049			-0.1030		
P		0.0450			0.9180		

病发生,大约80%患者二者几乎同时发生<sup>[9]</sup>。GO的发病机制尚不完全清楚,缺乏针对病因的确实有效的药物,也是长期困扰内分泌科医生和眼科医生的常见病症之一,至今尚无理想统一的治疗方法,主要强调综合管理、选择恰当的治疗方案与正确评估GO患者的活动性和严重程度。

<sup>99</sup>Tc-MDP是人工微量锝99-Tc与亚甲基二膦酸盐(MDP)的螯合物,其能有效清除体内的自由基,保护人体内超氧化物歧化酶(SOD)活力,使损伤的组织得到恢复,达到调节人体免疫功能的特殊治疗作用<sup>[10]</sup>。其还可能降低促甲状腺受体抗体、甲状腺滤泡上皮细胞浆成分抗体、甲状腺球蛋白抗体水平,抑制巨噬细胞产生白细胞介素1,防止抗原抗体复合物及炎症产生,从而减少纤维细胞增生和葡萄糖氨基葡聚糖合成,防止眶内胶原聚集、结缔组织增加和眼肌肥厚,减少眶内容物。同时,MDP还通过抑制前列腺素E的产生和释放,抑制免疫复合物的形成,使免疫功能得到改善<sup>[11]</sup>。由于MDP的免疫调节功能能使球后组织水肿、炎症消退,氨基葡聚糖(GAG)产生减少,眼外肌增厚的程度逐渐减轻,眼睑浮肿逐渐消退,同时糖皮质激素抑制巨噬细胞对抗原的处理,抑制辅助T细胞和B细胞DNA合成,减少抗体和细胞因子生成,促进球后组织水肿的吸收<sup>[12]</sup>。

本临床研究应用<sup>99</sup>Tc-MDP与糖皮质激素两者联合治疗Graves眼病,试验组和对照组在眼病活动性改变方面均取得了较好的效果,尤其在突眼程度改善方面试验组优于对照组,同时与治疗前的患者突眼程度密切相关。本研

究方案副作用小,安全性高,治疗效果较好,值得推广应用。

参考文献

- 1 Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):553-565
- 2 Ardley M, McCorquodale T, Laahooti H, et al. Eye findings and immunological markers in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity. *Thyroid Res* 2012;5(1):1-6
- 3 Gonzales M, Fratianni C, Mamillapali C, et al. Immunotherapy in miscellaneous medical disorders graves ophthalmopathy, asthma, and regional painful syndrome. *Med Clin North Am* 2012;96(3):635-654
- 4 Yin X, Latif R, Bahn R, et al. Genetic profiling in graves' disease: further evidence for lack of a distinct genetic contribution to graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2012;22(7):730-736
- 5 Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):371-379
- 6 陈家伦. 临床内分泌学. 上海:上海科学技术出版社 2011;367-368
- 7 党锐. 糖皮质激素治疗活动期甲状腺相关性眼病. 华北煤炭医学院学报 2008;10(3):386-387
- 8 Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-738
- 9 Bartalena L, Tanda ML. Clinical Practice. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2009;360(10):994-1001
- 10 吴立兵,叶方,刘刚. 锝[<sup>99</sup>Tc]亚甲基二膦酸盐注射液治疗甲状腺功能亢进并发浸润性突眼88例. 医药导报 2010;29(11):1436-1437
- 11 薛秀青,苏成海. <sup>99</sup>Tc-亚甲基二膦酸盐的临床应用研究进展. 国际放射医学核医学杂志 2010;34(5):285-288
- 12 顾敏峰,吴文君. 大剂量激素间歇冲击治疗甲状腺相关性眼病42例疗效观察. 临床医药实践 2008;10(1):818-819