

• 临床研究 •

## 短期大剂量激素治疗对甲状腺相关性眼病患者骨密度的影响

郑骄阳 邹俊杰 石勇铨 冯晓云 张兰予 刘志民

中图分类号: R581 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2010)05-0341-03

**摘要:** 目的 探讨短时间内大剂量激素治疗对甲状腺相关性眼病(TAO)患者骨密度的影响。方法 选择 2008 年 6 月至 2009 年 3 月来我院就诊的 24 例甲状腺相关性眼病患者,所有患者均在口服常规抗甲状腺治疗药同时接受含甲泼尼龙 0.5 g 的生理盐水 250 ml 静滴,1 次/d,连用 3 d,间隔 5~7 d 重复用,共 3~5 个疗程。用双能 X 线骨密度仪(DXA)分别检测激素治疗前后的正位第 2~4 腰椎、左侧股骨颈、大转子和 Ward's 三角区骨密度,进行统计分析。结果 24 例短期应用大剂量糖皮质激素治疗的 TAO 患者,平均使用激素剂量 6200 mg。治疗前第 2~4 腰椎、左侧股骨颈、大转子和 Ward's 三角区骨密度分别为 0.83、0.84、0.81 和 0.88 g/cm<sup>2</sup>,治疗后 3 月分别为 0.79、0.81、0.79 和 0.87 g/cm<sup>2</sup>,两组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 月、6 月各部位骨密度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 治疗甲状腺相关性眼病患者所采用的短时间大剂量静脉用激素在用药后半年时间没有引起骨密度减低。

**关键词:** 激素; 骨密度; 甲状腺相关性眼病

**Effect of short-term, high-dose corticosteroids on bone mineral density in thyroid-associated ophthalmopathy patients** ZHENG Jiaoyang, ZOU Junjie, SHI Yongquan, et al. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China  
Corresponding author: LIU Zhimin, Email: zmliu\_yzhao@hotmail.com

**Abstract: Objective** To investigate the effects of short-term, high-dose corticosteroids used intravenously for treating thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) patients on their bone mineral density (BMD).

**Methods** Twenty-four TAO patients in our hospital from June 2008 to March 2009, who were given high dose intravenous methylprednisolone (0.5 g/d) for 3 consecutive days at 5~7 d intervals for 3~5 treatment cycle. The BMD of their lumbar spine, left femoral neck, greater trochanter and Ward's area were measured with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), which were compared before and after corticosteroids treatment. **Results** Of 24 corticosteroids-treated TAO patients, the mean corticosteroid dose was 6200 mg. The differences of BMD between before (lumbar spine 0.83, left femoral neck 0.84, greater trochanter 0.81 and Ward's area 0.88 g/cm<sup>2</sup>) and after corticosteroids-treatment 3 months group (lumbar spine 0.79, left femoral neck 0.81, greater trochanter 0.79 and Ward's area 0.87 g/cm<sup>2</sup>), 6 months group were not significant ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Short-term high-dose corticosteroids used intravenously for treating TAO patients do not cause decrease in BMD half year after use.

**Key words:** Corticosteroids; Bone mineral density; Thyroid-associated ophthalmopathy

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO),是一种与甲状腺功能异常相关的器官特异性自身免疫性疾病,严重者会引起限

制性斜视、复视,暴露性角膜炎和视神经病变等<sup>[1-2]</sup>,目前缺乏高效的治疗策略。糖皮质激素上世纪 60 年代开始应用于 TAO,目前认为全身大剂量的糖皮质激素联合或单独使用是中度到重度 TAO 的最有效的治疗方案<sup>[3]</sup>。本院近 10 年来大剂量激素静脉冲击治疗 TAO 取得显著效果<sup>[4]</sup>。骨质疏松是使用激素的副作用之一,激素使用是否会引起骨

作者单位: 200003 上海,第二军医大学附属长征医院内分泌科

通讯作者: 刘志民, Email: zmliu\_yzhao@hotmail.com

量丢失,造成骨质疏松是大家关注的问题。本研究对 24 例使用激素治疗的 TAO 患者进行了骨密度(BMD)测量,以探讨短期大剂量激素静脉冲击治疗对骨密度的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选择 2008 年 6 月至 2009 年 3 月来我院就诊的 24 例甲状腺相关性眼病患者(均签署知情同意书),年龄 20~50 岁,男性女性患者各 12 名,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、青光眼、严重感染及肝肾功能不全等)。TAO 诊断标准:典型的甲亢病史或表现,甲状腺不同程度肿大,伴单侧或双侧眼部轻重不等疼痛、流泪、怕光、充血、水肿、突眼、眼裂增大、上眼睑挛缩等症状并 B 超、CT 排除眶内肿物、眼疾所致突眼。所有患者均在口服常规抗甲状腺治疗药同时接受含甲泼尼龙 0.5 g 的生理盐水 250 ml 静滴,1 次/d,连用 3 d,间隔 5~7 d 重复用,共 3~5 个疗程,随访半年。

### 1.2 方法

用法国 DMS 公司 LEXXO 双能 X 线吸收仪(DXA),分别检测患者正位腰椎(L<sub>2</sub>~L<sub>4</sub>)、左侧股骨颈、大转子和 Ward's 三角区骨密度(BMD)值。甲亢患者在普通饮食条件下抽取空腹血,以放免法测定血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、TSH。

### 1.3 统计学处理

计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,采用 *t* 检验,进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

24 例 TAO 患者平均使用激素剂量 6200 mg,平均使用时间 42 d。治疗前后体重差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 均显著降低( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 一般资料

| 性别 | 时间       | 患者数 | 体重(kg)    | FT <sub>3</sub> (pmol/L) | FT <sub>4</sub> (pmol/L) |
|----|----------|-----|-----------|--------------------------|--------------------------|
| 女  | 治疗前      | 12  | 60.7±8.7  | 10.7±2.6                 | 17.2±3.1                 |
|    | 治疗后 3 个月 | 12  | 61.1±7.8  | 7.2±2.4 <sup>a</sup>     | 12.7±2.3 <sup>b</sup>    |
| 男  | 治疗前      | 12  | 70.7±10.7 | 12.9±2.4                 | 19.1±2.8                 |
|    | 治疗后 3 个月 | 12  | 70.9±10.9 | 7.9±2.2 <sup>c</sup>     | 13.9±2.2 <sup>d</sup>    |

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*t*=4.602,  $P<0.05$ ,<sup>b</sup>*t*=5.497,  $P<0.05$ ,<sup>c</sup>*t*=5.306,  $P<0.05$ ,<sup>d</sup>*t*=6.127,  $P<0.05$

### 2.2 TAO 治疗前后各部位骨密度的测定结果

激素治疗前第 2~4 腰椎、左侧股骨颈、大转子和 Ward's 三角区骨密度分别为 0.83、0.84、0.81 和 0.88 g/cm<sup>2</sup>,治疗后 3 月分别为 0.83、0.83、0.80 和 0.87 g/cm<sup>2</sup>,与治疗前差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 月、6 月各部位骨密度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。表明短期激素大剂量冲击治疗没有引起 TAO 患者骨密度降低。

表 2 TAO 患者用药前后骨密度比较(g/cm<sup>2</sup>)

| 时间       | 患者数 | 腰椎 <sub>2-4</sub>      | 左侧股骨颈                  | 大转子                    | Ward's 三角区             |
|----------|-----|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 治疗前      | 24  | 0.83±0.21              | 0.84±0.14              | 0.81±0.20              | 0.88±0.18              |
| 治疗后 3 个月 | 24  | 0.79±0.19 <sup>a</sup> | 0.81±0.17 <sup>b</sup> | 0.80±0.19 <sup>c</sup> | 0.87±0.17 <sup>d</sup> |
| 治疗后 6 个月 | 24  | 0.81±0.17 <sup>e</sup> | 0.82±0.21 <sup>f</sup> | 0.79±0.14 <sup>g</sup> | 0.87±0.19 <sup>h</sup> |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup>*t*=1.02, <sup>b</sup>*t*=0.86, <sup>c</sup>*t*=0.242, <sup>d</sup>*t*=0.251,  $P>0.05$ ;与治疗 3 个月比较,<sup>e</sup>*t*=0.408, <sup>f</sup>*t*=-0.28, <sup>g</sup>*t*=0.052, <sup>h</sup>*t*=0.072,  $P>0.05$

## 3 讨论

甲状腺相关眼病是最常见的眼眶疾病,影响到 25%~50% 的 Graves 病患者<sup>[5]</sup>。目前,糖皮质激素(Glucocorticoids, GCs)在治疗 TAO 方面被广泛应用,主要通过抗炎和免疫调节作用来治疗 TAO,疗效快、确切,且静脉用药较口服用药的视神经病变改善更加明显,并发症较少<sup>[6]</sup>。但其治疗是否会引起骨量减少乃至骨质疏松也逐渐成为当今医学关注的一个重要问题。糖皮质激素诱导的骨量丢失既有对参与骨重建基本细胞单位的直接作用,也有对骨矿

代谢、内分泌的间接作用,还与患者的原发性疾病等密切相关<sup>[7]</sup>。

Van Staa 等<sup>[8]</sup>于 2002 年对近 20 年来发表的 66 篇关于口服激素与 BMD 研究的文献进行了 Meta 分析,发现 BMD 减低可以在使用激素后一个月内发生,骨密度减低和骨折危险性增加与激素累计剂量相关,停止用药后 BMD 可以部分恢复。此外,过量甲状腺激素促进骨重建,明显增加破骨细胞骨吸收活性和成骨细胞骨形成功能,且以破骨细胞骨吸收活性为优势,表现为高转换型骨丢失<sup>[9]</sup>。朱建民等<sup>[10]</sup>发现甲状腺功能异常在老年人骨量丢失中发

挥重要作用。TAO 患者多伴甲状腺功能异常,因此对其进行激素治疗是否会进一步引起骨量减少将直接影响我们治疗方案的选择以及评估最终治疗效果。

以往文献报道的常为长期口服小剂量激素引起 BMD 减低和骨折危险性增加<sup>[11]</sup>。在本次 TAO 治疗中激素的使用特点是短期、大剂量和静脉给药,通过对 24 例 TAO 患者分析,每日甲强龙静脉用药 500 mg,间隔使用,激素使用总量范围 4500 ~ 7500 mg,平均 6200 mg,平均累计使用时间 42 d。这种激素使用是否会引起 BMD 减低以往文献中报道不多。本研究结果显示,使用激素治疗后的 TAO 患者的各部位 BMD 与治疗前相比差异无显著性( $P > 0.05$ ),而且治疗半年后 BMD 没有减少( $P > 0.05$ )。我们认为,这一方面可能是这种短期、大剂量静脉使用激素不至于影响 BMD;另一方面可能是间歇使用可最大程度减少激素对骨的损伤。这些结果与以往长期使用糖皮质激素引起骨量减少<sup>[12]</sup>不同,提示短期间歇性使用激素静脉冲击治疗可能不会导致骨量丢失。我们的研究结果将为临床大量推广短期激素静脉冲击治疗 TAO 提供实践依据。此外,在激素治疗期间 TAO 患者同时接受正规的抗甲状腺治疗,甲状腺功能均明显改善,因此,甲状腺激素可能对骨密度结果影响不大。尽管我们研究发现短期、大剂量静脉使用激素对 TAO 患者骨密度的影响不大,但鉴于观察病例数量有限,检测的指标仅限于骨密度的检查,并不能完全说明激素对骨量改变没有作用,在使用激素治疗中仍需高度重视其副作用。尤其是 TAO 患者,本身多有一定的骨量丢失,故应在治疗前积极补充钙和活性维生素 D,必要时需用抗骨质疏松药物进行预防和治疗。

本研究通过对 24 例使用激素治疗的 TAO 患者的骨密度测量,治疗前后进行比较,发现短期、大剂量静脉使用激素半年后没有造成 BMD 减低,对其长期影响尚需做长期 BMD 测量。

## 【参 考 文 献】

- [1] Prummel MF, Bakker A, Wiersinga WM, et al. Multicenter study on the characteristics and treatment strategies of patients with Graves' orbitopathy: the first European Group on Graves' Orbitopathy experience. *Eur J Endocrinol*, 2003, 148: 491-495.
- [2] Schotthoef EO, Wallace DK. Strabismus associated with thyroid eye disease. *Curr Opin Ophthalmol*, 2007, 18 (5): 361-365.
- [3] Zhang DW, Ma T, Luo Y, et al. High-dose corticosteroid therapy for 26 patients with severe thyroid associated Ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)*, 2003, 3 (4): 122-123.
- [4] 张艳娇, 石勇铨, 顾明君, 等. 免疫抑制剂静脉冲击联合药物局部注射治疗甲状腺相关性眼病. *第二军医大学学报*, 2004, 25 (20): 1121-1123.
- [5] Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol*, 2006, 42 (1): 147-153.
- [6] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study, 2001, 86 (8): 3562-3567.
- [7] Gutierrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *An Sist Sanit Navar*, 2003, 26 (3): 63-80.
- [8] Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis *Osteoporosis Int*, 2002, 13: 777-787.
- [9] Siddiqi A, Burrin JM, Noonan K, et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Graves' disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 753-759.
- [10] 朱建民, 陈可靖, 王洪复. 老年妇女甲状腺功能异常与骨量丢失. *中国骨质疏松杂志*, 2005, 11 (4): 464-466.
- [11] Tsugeno T, Fujita T, Goto B, et al. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int*, 2002, 13: 650-656.
- [12] Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 993-1000.

(收稿日期: 2010-01-14)