

# 合并糖尿病的Graves眼病的治疗及疗效观察

崔颖<sup>1\*</sup>, 潘振宇<sup>2\*</sup>, 高冠起<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

<sup>2</sup>山东医学高等专科学校, 山东 临沂

<sup>3</sup>临沂市人民医院内分泌与代谢病科, 山东 临沂

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年7月29日; 发布日期: 2022年8月5日

## 摘要

目的: 探究对合并糖尿病的Graves眼病进行治疗的方法及临床效果。方法: 选取于2016年10月至2022年04月临沂市人民医院收治的130例合并糖尿病的Graves眼病患者, 随机分为观察组(甲强龙联合甲氨蝶呤治疗)和对照组(甲强龙治疗)各65人。对比两组治疗情况。结果: 相比于对照组(78.46%), 观察组治疗总有效率(96.92%)较高( $P < 0.05$ ); 观察组、对照组治疗后的血糖水平均下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 但治疗后血糖值组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组临床症状评分低于对照组( $P < 0.05$ ); 结论: 对合并糖尿病的Graves眼病患者运用甲强龙联合甲氨蝶呤治疗, 能够提高治疗的疗效, 减轻患者临床症状, 使其生活质量得到改善。

## 关键词

糖尿病, Graves眼病, 内分泌疾病, 临床效果

# Treatment and Curative Effect of Graves Ophthalmopathy Complicated with Diabetes Mellitus

Ying Cui<sup>1\*</sup>, Zhenyu Pan<sup>2\*</sup>, Guanqi Gao<sup>3#</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang Shandong

<sup>2</sup>Shandong Medical College, Linyi Shandong

<sup>3</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Linyi People's Hospital, Linyi Shandong

Received: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Jul. 29<sup>th</sup>, 2022; published: Aug. 5<sup>th</sup>, 2022

\*第一作者。

#通讯作者。

## Abstract

**Objective:** To explore the treatment method and clinical effect of Graves eye disease with diabetes mellitus. **Methods:** A total of 130 patients with Graves' disease complicated with diabetes who were admitted to Linyi People's Hospital from October 2016 to April 2022 were randomly divided into observation group (methylprednone plus methotrexate treatment) and control group (methylprednone treatment), 65 in each group. The treatment of the two groups was compared. **Results:** Compared with the control group (78.46%), the total effective rate of observation group (96.92%) was higher ( $P < 0.05$ ). The blood glucose level of the observation group and the control group decreased after treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in blood glucose value between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). The clinical symptom score of observation group was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The use of methylprednone combined with methotrexate in the treatment of Graves eye disease patients with diabetes can improve the therapeutic effect, relieve the clinical symptoms and improve their quality of life.

## Keywords

Diabetes, Graves Ophthalmopathy, Endocrine Diseases, Clinical Effect

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

Graves 病也称弥漫性毒性甲状腺肿, 是一种伴有甲状腺激素分泌过多的自身免疫性甲状腺疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 目前认为与自身免疫有关[1], 眼病是毒性甲状腺肿常见的并发症, 严重时危及视力及损伤外貌。糖尿病是常见的内分泌疾病, 近年来发病率呈上升趋势, 研究发现, 与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者合并甲状腺疾病明显增加[2], 甲亢状态时的甲状腺激素过多可能也会导致糖尿病出现[3], 因此两者关系密切, 然而目前临床上对于糖尿病合并 Graves 眼病患者的治疗效果并不理想[4], 因此, 该文采用甲强龙联合甲氨蝶呤治疗糖尿病合并 Graves 眼病, 观察其临床效果。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取于 2016 年 10 月至 2022 年 04 月临沂市人民医院收治的 130 例合并糖尿病的活动期 Graves 眼病患者, 依据随机数字表法将研究对象分为观察组和对照组各 65 人。所有患者了解治疗方案并自愿签署知情同意书。

### 2.2. 临床纳入和排除标准

**纳入标准:** 所有患者有糖尿病病史, 并确诊为中重度 Graves 眼病, 眼病临床活动性评分(Clinical activity score, CAS)  $\geq 3$  分[5]。

**排除标准:** 1) 有药物过敏史者; 2) 哺乳期或妊娠期女性; 3) 感染病史; 4) 心肝肾功能受损患者; 5) 其他非 Graves 病甲状腺功能亢进。

### 2.3. 诊断标准

糖尿病[6]: 典型糖尿病症状加随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 或禁食 8 小时后空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或 OGTT2h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 或糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$  典型糖尿病症状包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降; 血糖均为静脉血浆葡萄糖值; OGTT 为口服葡萄糖耐量试验;

Graves 病[7]: 甲亢诊断确立, 甲状腺可弥漫性肿大(触诊和 B 超证实), 眼球突出或浸润性眼征, 胫前粘液性水肿, 促甲状腺激素受体抗体(TRAbs)、过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性。以上标准中前两项为必备条件, 余为诊断辅助条件。

CAS 评分[5]: 自发性球后疼痛, 向上或向下凝视时疼痛, 眼睑发红, 结膜发红, 球结膜肿胀, 眼睑水肿, 泪阜肿胀, 过去的 1~3 个月内眼球突出增加 2 mm, 过去的 1~3 个月内眼球活动度下降 8 mm, 过去的 1~3 个月内视力下降, 每项临床表现为 1 分, 活动性分值为积分之和。

严重程度分级[8]: 轻度: 具有一项或多项以下体征: 轻度眼睑回缩  $< 2$  mm, 轻度软组织受累, 眼球突出  $< 3$  mm, 无或间歇性复视, 角膜暴露对人工泪液敏感。中-重度: 眼睑回缩  $\geq 2$  mm, 中度或重度软组织侵犯, 眼球突出  $\geq 3$  mm。威胁视力: 患者具有甲状腺相关的视神经病变和/或角膜损害。

### 2.4. 方法

运用常规抗甲状腺药物治疗所有患者, 甲巯咪唑(默克制药有限公司, 国药准字: J20171078), 每天 10 mg, 根据甲功结果调整用药; 为控制血糖, 需要给予胰岛素皮下注射治疗; 同时, 眼部需要交替使用人工眼液和红霉素眼膏; 所有服用甲氨蝶呤的患者每天补充叶酸 1 mg [9]。

对照组应用甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司, 国药准字: H20040844 规格: 40 mg/支), 0.5 g 静脉滴注, 隔天 1 次, 使用 3 天后改为口服 30 mg, 1 周后逐渐减量至每天 8 mg, 疗程为 12 周, 观察组在对照组的基础上加用甲氨蝶呤, 甲氨蝶呤(上海信谊药厂有限公司, 国药准字: H31020644 规格: 2.5 mg/片), 剂量为 7.5 mg, 每周 1 次治疗。

### 2.5. 观察指标

对比两组治疗效果、血糖水平、临床活动性评分 CAS, 其中 CAS 得分越低表示临床症状越轻。

### 2.6. 疗效评价标准

临床症状明显好转为显效, CAS 活动性评分下降  $\geq 2$  分; 症状有所改善, CAS 活动性评分下降  $\geq 1$  分时为有效; CAS 活动性评分无改善或 CAS 活动性评分升高  $\geq 1$  分即病情加重时为无效, 以显效和有效为总有效率。

### 2.7. 统计学分析

运用 SPSS26.0 统计学软件, 计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用  $t$  检验; 计数资料用百分率表示, 采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3. 结果

1) 130 例患者中, 观察组男 35 例、女 30 例, 平均年龄( $47.26 \pm 8.13$ )岁; 对照组男 33 例、女 32 例, 平均年龄( $46.87 \pm 7.19$ )岁。一般资料无差异,  $P > 0.05$ , 基线具有可比性。

2) 治疗效果比较: 观察组高于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 1。

3) 血糖水平对比: 观察组、对照组治疗后血糖水平均较治疗前有所改善, 差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ), 但治疗后血糖值组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**Table 1.** Comparison of total effective rates [cases (%)]**表 1.** 比较治疗总有效率[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	65	32	31	2	96.92% (63/65)
对照组	65	25	26	14	78.46% (51/65)
$X^2$					12.105
$P$					<0.05

**Table 2.** Comparison of blood glucose levels ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)**表 2.** 对比血糖水平( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	例数	餐后 2 h 血糖		空腹血糖	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	65	11.36 ± 1.23	8.34 ± 1.18	9.17 ± 1.27	7.02 ± 0.39
对照组	65	11.43 ± 1.11	7.16 ± 1.03	9.12 ± 1.31	6.51 ± 0.27
$t$		2.025	4.524	1.036	5.624
$P$		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

4) 临床症状评分对比: 观察组症状改善优于对照组( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Comparison of clinical symptom scores ( $\bar{x} \pm s$ , points)**表 3.** 对比临床症状评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	CAS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	
		治疗前	治疗后
观察组	65	6.28 ± 2.14	4.4 ± 1.80
对照组	65	6.26 ± 2.12	5.25 ± 2.11
$t$		0.041	2.456
$P$		>0.05	<0.05

## 4. 讨论

Graves 病是一种原因未明的自身免疫性甲状腺疾病, 目前其确切的发病机理还不明确, 公认为与细胞免疫、体液免疫有关。Graves 眼病也称为甲状腺眼病, 是一种与自身免疫性甲状腺疾病相关的眼眶炎症性疾病[10], 是毒性甲状腺肿常见的并发症。据研究, 目前 Graves 眼病的发病率明显增高, 男性为 0.54~0.9 例/10 万/年, 女性为 2.67~3.3 例/10 万/年[5]。Graves 眼病临床特征多种多样, 包括眼痛、眼内沙砾感、畏光、流泪、眼球突出、复视、斜视等。Graves 眼病的主要治疗方法为眶内放射治疗、手术及糖皮质激素, 前两者治疗效果欠佳, 而糖皮质激素容易并发糖尿病。并且有研究表明, 甲状腺功能亢进时的甲状腺激素也可影响糖代谢, 可能的机制如下: 1) 甲状腺激素增多, 导致肠道内己糖激酶和磷酸激酶活性增加, 使肠道吸收葡萄糖增加, 肝糖原分解增多, 糖原分解大于合成, 最终导致血糖升高; 2) 甲亢时, 由于多种因素出现胰岛素抵抗, 如机体对胰岛素的敏感性下降、胰岛素受体数量减少、游离胰岛素样生长因子的减少、甲状腺激素刺激儿茶酚胺升高血糖、胰岛素拮抗激素增加等[11]。对于合并糖尿病的

Graves 眼病患者, 使甲状腺功能得到有效控制的同时, 还需要综合考虑患者血糖水平, 因此需要深入研究更为有效的治疗手段[12]。

在促肾上腺皮质激素类药物中, 甲强龙作为一种常用药, 具有免疫抑制和强大的消炎作用, 包括干扰 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能, 阻止中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞在炎症部位的聚集, 减少眶内成纤维细胞生成, 减轻内分泌眼病的临床症状。研究表明, 相对于口服糖皮质激素, 静脉注射方式更有效, 耐受性更好[13]。然而因为使用后会有诸多的不良反应出现, 如高血压、高血糖、消化道出血、骨质疏松等, 所以需要严格控制使用剂量, 通常需要低于 8 g [14], 并且加用抑酸护胃及预防骨质疏松等药物。

近年来, 其他免疫抑制剂及生物制剂的出现为 Graves 眼病的治疗提供了又一选择, 如甲氨蝶呤, 当低剂量使用时, 它具有抗炎和免疫调节作用, 其通过抑制二氢叶酸还原酶, 导致细胞外腺苷释放增多, 从而减少炎性细胞因子的产生而影响体液免疫和细胞免疫[15] [16], 除此之外, 甲氨蝶呤也抑制胸腺嘧啶合成酶, 它会造成细胞内胸腺嘧啶的缺失, 这可能会导致抗增殖细胞毒性作用[17], 通过以上机制减轻眼部炎症反应, 减轻症状, 对于轻度 Graves 眼病患者, 临床症状较轻微, 一般不需要免疫抑制剂治疗, 而积极治疗的中重度患者可考虑使用免疫抑制剂[1]。值得注意的是甲氨蝶呤属于抗叶酸代谢类药物, 治疗期间需及时补充叶酸减少不良反应的发生[18]。为控制血糖水平, 在治疗期间还需要对患者实施胰岛素治疗, 对其血糖水平严密监测。完成治疗后, 需要密切关注患者的眼部状况、肝肾功能、甲状腺功能、电解质、血常规等, 并将相关指标控制在合理范围内[19]。

本文通过探究对合并中重度 Graves 眼病患者进行内分泌疾病治疗的方法及临床效果, 结果显示, 观察组治疗总有效率(96.92%)高于对照组(78.46%), ( $P < 0.05$ ), 提示运用甲强龙联合甲氨蝶呤治疗后, 临床效果较好; 治疗后, 与对照组相比, 观察组 CAS 评分均较低( $P < 0.05$ ), 组内治疗前后比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示两组经治疗后, 症状均有所改善, 联合治疗疗效更佳, 与 Strianese, Diego 等人的研究结果一致[20]; 治疗前两组空腹血糖及餐后 2 小时血糖差异没有统计学意义( $P > 0.05$ ), 治疗后两组血糖水平平均降低, 提示内分泌眼病得到控制后, 对于糖尿病的治疗获益, 使血糖水平容易得到控制, 但其组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。有研究表明针对 Graves 眼病患者行甲氨蝶呤联合甲强龙治疗, 能够在提高疗效的基础上减少糖皮质激素的剂量[21], 从而减少激素不良反应的发生。

## 5. 结论

综上所述, 对合并糖尿病的中重度 Graves 眼病患者运用甲强龙联合甲氨蝶呤治疗, 是一种有效和安全的治疗方法, 能够减轻患者的临床症状, 提高治疗疗效, 从而加快疾病恢复, 临床可推广实施。

## 参考文献

- [1] Ross, D.S., Burch, H.B., Cooper, D.S., *et al.* (2016) 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, **26**, 1343-1421. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- [2] 张俐. 甲状腺激素水平与糖尿病的关系[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(1): 19.
- [3] 张志永, 张喜平. 糖尿病病人患甲状腺疾病的相关因素分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(4): 346-347, 350.
- [4] 陈丽娜. 合并糖尿病的毒性甲状腺肿患者内分泌疾病的治疗措施[J]. 中国保健营养, 2020, 30(13): 141.
- [5] Bartalena, L., Kahaly, G.J., Baldeschi, L., *et al.* (2021) The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Graves' Orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, **185**, G43-G67. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0861>
- [6] Association A D (2020) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, **43**, S14-S31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
- [7] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英(主审), 葛均波, 徐永健, 王辰(主编), 唐承薇, 周晋, 肖海鹏, 王建安, 曾小峰(副主编). 内科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 942.

- [8] 曾鹏, 余韵, 范淑贤, 等. 甲状腺相关眼病的 EUGOGO 临床分级特征[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2018, 39(6): 884-890.
- [9] 甲氨蝶呤治疗银屑病应用专家共识[J]. 临床皮肤科杂志, 2022, 51(2): 108-117.
- [10] Barwinek, K., Gašior-Perczak, D., Trepka, S., *et al.* (2020) Effective Preoperative Plasmapheresis Treatment of Severe Hyperthyroidism in a Patient with Giant Toxic Nodular Goiter and Methimazole-Induced Agranulocytosis. *Medicina*, **56**, 290. <https://doi.org/10.3390/medicina56060290>
- [11] 任秀莲, 薛元明. 糖尿病合并甲状腺疾病的研究进展[J]. 药品评价, 2011, 8(19): 37-39.
- [12] 黄汉乔. 合并糖尿病的毒性甲状腺肿患者内分泌疾病的治疗[J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(8): 1240-1242.
- [13] Kahaly, G.J., Pitz, S., Hommel, G., *et al.* (2005) Randomized, Single Blind Trial of Intravenous Versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **90**, 5234-5240. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0148>
- [14] 李爱玲. 合并糖尿病的中重度 grave 眼病的相关治疗分析[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(5): 54-55.
- [15] 向光大. 临床甲状腺病学[J]. 中国医刊, 2014(49): 112.
- [16] Sipkova, Z., Insull, E.A., David, J., *et al.* (2018) Early Use of Steroid-Sparing Agents in the Inactivation of Moderate-to-Severe Active Thyroid Eye Disease: A Step-Down Approach. *Clinical Endocrinology*, **89**, 834-839. <https://doi.org/10.1111/cen.13834>
- [17] Seitz, M. (1999) Molecular and Cellular Effects of Methotrexate. *Current Opinion in Rheumatology*, **11**, 226-232. <https://doi.org/10.1097/00002281-199905000-00012>
- [18] 蔡阳, 叶梅. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的常见不良反应分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(3): 345-348.
- [19] 刘婷娜. 糖尿病合并毒性甲状腺肿患者相关内分泌疾病治疗方法[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(66): 193+195.
- [20] Strianese, D., Iuliano, A., Ferrara, M., *et al.* (2014) Methotrexate for the Treatment of Thyroid Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*, **2014**, Article ID: 128903. <https://doi.org/10.1155/2014/128903>
- [21] 宋效成, 邱瑞桂, 黄斌, 等. 甲氨蝶呤片联合甲基强的松龙治疗 Graves 眼病临床疗效观察[J]. 内科, 2016, 11(6): 907-909.