# 甲泼尼龙静脉冲击治疗甲状腺相关眼病合并 2 型糖尿病 2 例的药学监护

蒋亚男[1#]，侯幸赟[2#]，郑骄阳[3*]
（1. 海南医学院第二附属医院药学部，海南海口 570216；2. 海军军医大学第二附属医院药剂科，上海 200433；
3. 海军军医大学第二附属医院健康管理科，上海 200433）

**摘要**：临床药师参与了2例甲状腺相关眼病（thyroid associated ophthalmopathy，TAO）合并 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者的甲泼尼龙静脉冲击疗程，并通过查阅相关指南共识及文献，协助医生选择和制定合理的冲击治疗方案及降糖方案。通过实施全程药学监护，2 例患者血糖水平控制良好，治疗期间未出现明显的药物相关不良反应，优化了糖皮质激素（glucocorticoids，GC）冲击治疗及降糖方案，保证了甲泼尼龙冲击治疗的顺利实施。临床药师应积极对接受 GC 治疗的 T2DM 患者开展药学监护，协助医生制定安全、有效的治疗方案，促进临床合理用药。

**关键词**：甲泼尼龙；甲状腺相关眼病；糖尿病；骨质疏松；药学监护
**中图分类号**：R771.3；R587.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2022）09-1181-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.017



# Pharmaceutical care of 2 patients with thyroid associated ophthalmopathy complicated with type 2 diabetes mellitus treated with pulsed intravenous methylprednisolone therapy

JIANG Yanan[1#], HOU Xingyun[2#], ZHENG Jiaoyang[3*]
（*1. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570216, Hainan Province, China;*
*2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China;*
*3. Department of Health Management, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China*）

**Key words:** methylprednisolone; thyroid associated ophthalmopathy; diabetes mellitus; osteoporosis; pharmaceutical care

甲状腺相关眼病（thyroid associated ophthalmopathy，TAO）是一种与甲状腺相关的器官自身免疫性疾病，是由多种甲状腺疾病引起的眼部损害，其中由格雷夫斯病（Graves' disease，GD）引起的眼病，即 GD 眼病（Graves' ophthalmopathy，GO）最为多见。目前，针对 GO 的治疗方案包括全身糖皮质激素（glucocorticoids，GC）疗法、球后放疗、手术治疗、免疫抑制剂及中药治疗等，而 GC 疗法是目前公认的最有效的疗法之一[1]。2016 年，欧洲 GO 专家组（European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy，EUGOGO）指南[2]推荐大剂量 GC 冲击治疗作为中、重度活动性 GO 患者的一线治疗方案[2]。然而，大剂量 GC 冲击疗法可能会引起一系列不良反应，如高血糖、高血压、骨质疏松（osteoporosis，OP）、肝功能损伤、电解质丢失等[3]。《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》[4]指出，糖尿病（diabetes mellitus，DM）和严重 OP 患者需慎用 GC，使用前必须积极治疗原发疾病，严密监测病情变化，酌情采取对症治疗措施。

临床上医生对于 DM 及 OP 患者应用大剂量 GC

#对本文贡献等同
**收稿日期**：2022-02-17；**修回日期**：2022-08-03
**作者简介**：蒋亚男，药师，硕士，研究方向：临床药学。
侯幸赟，主管药师，硕士，研究方向：临床药学。
**通信作者**：郑骄阳，副主任医师，博士，副教授，研究方向：内分泌疾病用药。
**基金项目**：上海市卫生健康委员会青年课题（20194Y0035）；上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划（青年医学人才类——临床药师项目）

常顾虑重重，对于使用大剂量 GC 后患者的血糖水平波动及对骨密度（bone mineral density，BMD）的影响的控制缺少临床经验。目前，国内有关此类患者接受短期大剂量冲击治疗的药学监护文献报道相对较少。现就 2 例 TAO 合并 2 型 DM（type 2 diabetes mellitus，T2DM）患者接受短期大剂量 GC 冲击治疗展开的药学监护为例进行讨论，为临床药师进行相关药学监护提供一定启示和参考。





## 1 病例概况

### 1.1 病例 1

#### 1.1.1 病例摘要

患者，男，67 岁，体质量指数（body mass index，BMI）21.45 kg/m$^2$。于 2015 年 5 月无明显诱因出现右眼球突出，伴眼部干涩及胀痛感，无明显畏光、流泪、复视等，于当地医院就诊，诊断为“甲状腺功能亢进突眼，浸润性突眼，GD”。予激素治疗（具体剂量不详），后改为醋酸泼尼松片每日早 15 mg、中 10 mg、晚 15 mg 口服，丙硫氧嘧啶片一日 3 次、每次 50 mg，口服。眼部胀痛无好转，并逐渐出现复视、斜视，予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg 静脉滴注，连续治疗 6 d，效果不佳。2021 年 1 月，患者自感左眼突出，伴红肿、复视、眼部肿胀不适，无明显畏光、流泪，为进一步诊治来海军军医大学第二附属医院就诊。伴发疾病：DM 史 7 年，长期口服格列喹酮片（一日 2 次，每次 30 mg），平日空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）控制在 6 mmol/L 左右，餐后血糖控制在 8 mmol/L 以下。体格检查：体温 36.5 ℃，脉搏 92 次 /min，呼吸 19 次 /min，血压 132/80 mmHg。双侧眼睑肥厚，眼睑挛缩，双眼球突出度 R 22 mm-110 mm-L 18 mm，双眼睑结膜轻度水肿，左眼充血，球结膜轻度水肿，巩膜无黄染，双眼球向外侧、向上运动障碍，Stellwag 征阳性，冯·格雷费征阳性，Mobius 征阳性，Joffroy 征阴性，甲状腺未扪及明显肿大，双侧可触及多个甲状腺结节，较大约 1 cm，活动度可，无压痛，未闻及血管杂音，手颤阴性，双侧胫前无黏液性水肿。诊断：① TAO［美国甲状腺协会（American Thyroid Association，ATA）4 级，临床活动性评分（clinical activity score，CAS）3 分］。② T2DM。③ OP。④甲状腺结节。⑤动脉粥样硬化。

#### 1.1.2 治疗过程

2020 年 5 月 25 日入院，完善相关检查，结合患者情况于 5 月 26 日给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg ＋注射用环磷酰胺 0.2 g 冲击治疗，连续 3 d，并辅以甘露醇及呋塞米利尿、氨基酸钙及阿法骨化醇补钙、氯化钾缓释片补钾、铝碳酸镁护胃、地西泮助眠等治疗。

患者既往单用格列喹酮降糖，血糖控制可，否认既往低血糖发生，入院后初始降糖方案为继续原方案降糖，后行甲泼尼龙冲击治疗时调整降糖方案为三餐前接受重组人胰岛素注射液 4 U 皮下注射，晚睡前甘精胰岛素注射液 6 U 皮下注射联合重组人胰岛素注射液微泵静脉滴注控制血糖，具体降糖方案见表 1。住院期间予以一日 7 次监测血糖，具体血糖波动情况见表 2。

### 1.2 病例 2

#### 1.2.1 病例摘要

患者，男，62 岁，BMI 20.07 kg/m$^2$。因“颈部增粗 2 年，双眼球突出 12 个月”入院。2018 年 3 月，患者无明显诱因出现颈部增粗，就诊外院，诊断为“桥本甲状腺炎、甲状腺功能减退”，予左甲状腺素钠片治疗。2019 年 5 月，无明显诱因出现双侧眼球突出，右眼明显，伴眼睑酸胀、畏光、流泪，未予治疗。2019 年 10 月，因双眼症状较前加重，伴视力下降，并开始出现全身乏力不适，于外院就诊，诊断为“TAO、桥本甲状腺炎合并 GD”，停用左甲状腺素钠片，予每周注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg 冲击治疗 1 次，连续 6 周，后改为每周 250 mg 冲击治疗 1 次，连续 4 周。患者双眼症状较前加重，视力降至左眼 0.3、右眼 0.15。2020 年 2 月，于外院行眼眶减压术。2020 年 4 月 25 日，于我院行 GC 冲击治疗，具体方案为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg ＋

表 1 住院期间降糖方案

Table 1 Glucose-lowering regimen during hospitalization

| 药品名称 | 剂量 | 给药途径 | 给药频率 | 起止日期(入院后) |
|---|---|---|---|---|
| 格列喹酮片 | 30 mg | 口服 | 一日 2 次 | D1～D5 |
| 甘精胰岛素注射液 | 6 U | 皮下注射 | 每晚睡前 1 次 | D6～D8 |
| 重组人胰岛素注射液 | 4 U-4 U-4 U | 皮下注射 | 三餐前 | D6～D8 |
| 重组人胰岛素注射液<br>（溶媒为 0.9% 氯化钠注射液 250 ml） | 20 U<br>15 U | 静脉滴注<br>静脉滴注 | 应用甲泼尼龙时微泵持续 12 h | D6～D7<br>D8 |
| 重组人胰岛素注射液 | 6 U | 皮下注射 | 临时 | D8 |
| 格列喹酮片 | 30 mg | 口服 | 一日 2 次 | D8～D11 |

表 2 接受 GC 冲击治疗期间血糖情况（单位：mmol/L）

Table 2 Blood glucose of patients during GC shock treatment (unit: mmol/L)

| 日期(入院后) | 早餐前 | 早餐后 | 午餐前 | 午餐后 | 晚餐前 | 晚餐后 | 睡前 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D1 | – | – | – | – | 7.0 | 9.5 | 5.1 | |
| D2 | 10.7 | 9.5 | 7.8 | 9.9 | 5.0 | 6.9 | 8.2 | |
| D3 | 7.3 | 11.0 | 8.9 | 6.9 | 5.4 | 7.7 | 4.4 | D3 02 ： 00 血糖为 5.1 |
| D4 | 7.1 | 7.9 | 4.8 | 12.2 | 5.5 | 7.4 | 5.1 | |
| D5 | 5.9 | 10.8 | 5.3 | 9.0 | 6.1 | 8.8 | 4.2 | |
| D6 | 6.4 | 7.1 | 4.6 | 11.3 | 4.0 | 14.9 | 10.5 | |
| D7 | 6.8 | 9.8 | 4.3 | 6.3 | 12.2 | 13.5 | 10.3 | D6 ～ D8 给予甲泼尼龙冲击治疗 |
| D8 | 6.5 | 6.9 | 5.6 | 9.3 | 6.2 | 10.2 | 9.8 | |
| D9 | 7.1 | 9.2 | 7.8 | 12.7 | 5.0 | 6.9 | 5.0 | |
| D10 | 5.5 | 8.0 | 4.8 | 8.9 | 6.4 | 9.2 | 6.2 | |
| D11 | 6.5 | – | – | – | – | – | – | |

注射用环磷酰胺 200 mg，连续治疗 1 ～ 3 d，患者自觉双眼视力较前好转。为进一步治疗，来院就诊。伴发疾病：DM 史 20 余年，予“晚睡前甘精胰岛素 10 U 皮下注射＋三餐前门冬胰岛素 14 U-6 U-7 U 皮下注射”，血糖控制平稳。体格检查：体温 36.3℃，脉搏 96 次 /min，呼吸 19 次 /min，血压 90/60 mmHg。双侧眼睑轻度水肿，双侧眼球结膜水肿、充血，泪阜轻度肿胀，双眼球突出度 R 14 mm-111 mm-L 14 mm，双眼球活动外展明显受限，有复视，Stellwag 征阴性，冯·格雷费征阴性，Mobius 征阴性，Joffroy 征阴性，双侧甲状腺Ⅰ度肿大，质软，无压痛，未闻及血管杂音，手颤阴性，双侧胫前无黏液性水肿。诊断：① TAO（ATA 4 级，CAS 4 分）。② GD。③ T2DM、DM 视网膜病变。④动脉粥样硬化。

**1.2.2** 治疗过程

排除禁忌于入院 2020 年 5 月 8 日给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 500 mg ＋注射用环磷酰胺 0.2 g 冲击治疗，连续 3 d，并辅以甘露醇及呋塞米利尿、碳酸钙 $D_3$ 片（Ⅱ）补钙、氯化钾缓释片补钾、奥美拉唑护胃、地西泮助眠等治疗。控制血糖：患者既往晚睡前甘精胰岛素 10 U 皮下注射＋三餐前门冬胰岛素 14 U-6 U-7 U 皮下注射，血糖控制可，否认发生低血糖，入院后初始降糖方案继续原方案降糖，后行甲泼尼龙冲击治疗时调整降糖方案为：晚睡前甘精胰岛素 12 U 皮下注射＋门冬胰岛素 14 U-8 U-9 U 三餐前皮下注射，具体降糖方案见表 3。住院期间予以一日 7 次监测血糖，具体血糖波动情况见表 4。

## 2 讨论

**2.1** 协助医生选择合适的冲击治疗方案

2016 年，EUGOGO 指南 [2] 推荐中、重度活动性 TAO 患者间歇使用甲泼尼龙静脉注射，一周 1 次，每次 0.5 g，连续使用 6 周，随后改为一周 1 次，每

表 3 住院期间降糖方案

Table 3 Glucose-lowering regimen during hospitalization

| 药品名称 | 剂量 | 给药途径 | 给药频率 | 起止日期(自入院后) |
|---|---|---|---|---|
| 甘精胰岛素注射液 | 10 U | 皮下注射 | 每晚 1 次 | D1～D2 |
| | 12 U | 皮下注射 | 每晚 1 次 | D3～D5 |
| 门冬胰岛素注射液 | 14 U-6 U-7 U | 皮下注射 | 三餐前 | D1～D3 |
| | 14 U-8 U-9 U | 皮下注射 | 三餐前 | D4～D5 |

表 4 接受 GC 冲击治疗期间血糖情况（单位：mmol/L）

Table 4 Blood glucose of patients during GC shock treatment (unit: mmol/L)

| 日期(自入院后) | 早餐前 | 早餐后 | 午餐前 | 午餐后 | 晚餐前 | 晚餐后 | 睡前 | 备注 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| D1 | – | – | – | – | 6.8 | 5.5 | 8.8 | |
| D2 | 6.4 | 3.9 | 5.5 | 7.2 | 11.0 | 7.5 | 6.5 | |
| D3 | 13.0 | 15.5 | 17.9 | 12.0 | 15.6 | 15.5 | 11.9 | D2 ～ D4 给予甲泼尼龙冲击治疗 |
| D4 | 13.5 | 10.9 | 6.9 | 9.8 | 8.3 | 12.5 | 9.3 | |
| D5 | 9.9 | 10.9 | – | – | – | – | – | |





次 0.25 g，连续使用 6 周（4.5 g 累积剂量）。目前，国内关于 GC 大剂量冲击疗法的最佳剂量与疗程尚无统一规定，冲击治疗间期是否给予 GC 维持治疗仍有争议。我国《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》[4] 指出中、重度活动期 TAO 患者（CAS 评分≥ 3 分）经典疗法以 GC 静脉注射或口服为主。研究表明，大剂量甲泼尼龙间歇冲击治疗 TAO 有效，间歇期予以泼尼松口服疗效不显著，且不良反应大，对肾上腺皮质功能的抑制作用较强，功能恢复时间亦更长，不推荐在间歇期予 GC 口服制剂维持治疗 [5]。安全数据显示，单次 GC 剂量避免超过 0.75 g，累积剂量避免超过 8.0 g。当 GC 疗效不佳或存在禁忌证时，免疫抑制剂可作为二线治疗方案 [2]。由于 TAO 的自身免疫机制，免疫抑制剂如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺等均可用于治疗。有病例报告显示，静脉注射环磷酰胺对接受类固醇治疗和（或）放射治疗耐药的患者的临床和免疫均有改善 [6]。研究显示，甲泼尼龙联合环磷酰胺治疗中、重度 GD 安全有效，总有效率高于单纯 GC 治疗，治疗后突眼症状明显改善 [7-9]。

病例 1 TAO 属于中度活动期，患者除 T2DM、OP 外无其他 GC 冲击治疗的禁忌证，而依据《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》[4]DM、OP 并不是 GC 治疗 TAO 的绝对禁忌证。研究表明，短时间、大剂量 GC 静脉注射半年后未引起 BMD 减低，故在严密监测患者血糖、及时调整降糖方案并予补钙治疗的情况下，临床药师建议给予甲泼尼龙＋环磷酰胺联合冲击治疗后期可同时予抗 OP 药物，且医生表示认同 [10]。

病例 2 TAO 属于中度活动期，于我院予 GC ＋免疫抑制剂联合冲击治疗，间歇期自觉双眼视力较前好转，本次入院后复查视力较前提升、眼压降低，说明治疗方案有效，现甲泼尼龙累积剂量 1.5 g，继续原方案冲击治疗，给药剂量合适。根据医嘱，患者于入院 D2 15 ： 00 开始行 GC 冲击治疗。临床药师认为根据时辰药理学，体内 GC 分泌具有昼夜节律性，每日上午 7 ： 00 至 10 ： 00 为分泌高潮，后逐渐下降，午夜 12 ： 00 为低潮。临床用药宜遵循内源性分泌节律进行，对于外源性 GC 宜采用每晨 1 次给药，以减少对下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）系统的反馈抑制，而导致肾上腺皮质功能下降。且短期内使用中等剂量 GC 可引起睡眠紊乱，降低睡眠质量 [11]，结合患者本身睡眠质量较差，建议将 GC 冲击治疗

调整至早晨进行，医生表示认同。

**2.2** GC 冲击治疗后血糖变化特点

无 DM 史者使用中、高剂量 GC，可在治疗 D3 午餐、晚餐后发生高血糖，表现为以午餐后 - 睡前血糖升高为主的症状[12-13]。史丽等[14]研究发现，DM 患者应用 GC 治疗后，餐后 3 h 血糖水平有不同程度升高，且在治疗 D2 升高程度更显著，午餐、晚餐后血糖峰值及餐后曲线下面积增值均明显高于早餐后，增高程度从高到低依次为地塞米松组＞泼尼松组＞甲泼尼龙组。虽然甲泼尼龙对血糖影响最小，但仍需给予合理的降糖方案。

甲泼尼龙是中效 GC，相较其他 GC 具有起效时间快、HPA 轴抑制作用弱、耐受性好等特点，可用于静脉冲击治疗，给药后 1 h 达平均峰浓度，在体内消除半衰期为 1.8 ～ 5.2 h，一般在用药后 4 ～ 8 h 作用最强，作用持续时间 12 ～ 36 h。研究显示，TAO 患者甲泼尼龙冲击治疗 3 d，在首次输注后均显示 FBG 升高了 50%[15]。此后，尽管进行了后续输注，但无 DM 史者显示其 FBG 自发下降至基线值，而 DM 患者表现为血糖进一步升高。短期冲击治疗后 10 h 左右，血糖平均升高 2 倍[16]。另外，有研究报道 DM 患者使用甲泼尼龙后餐后血糖升高幅度从高到低依次为晚餐后＞午餐后＞早餐后，血糖达峰时间延迟至晚餐后约 1.5 h（约 19 ： 00），血糖水平呈阶梯式上升，冲击治疗后胰岛素剂量明显增加，其中午餐、晚餐前使用胰岛素量多于早餐前[17]。

病例 1 在 GC 冲击治疗期间血糖较前明显升高，晚餐后至睡前血糖升高明显，早餐后血糖升幅小，冲击治疗结束后，随着体内 GC 代谢，血糖逐渐回落至冲击治疗前水平，这与既往文献报道一致[16]；病例 2 在 GC 冲击治疗期间血糖较前明显升高，FBG 增加 50%，与既往文献报道一致[15]，而 D2 冲击治疗三餐后血糖均明显增加，其中早餐后升高幅度高于午餐后、晚餐后，这与文献报道不一致[14,17]，临床药师分析可能是由于给药剂量、时间不同导致，文献中甲泼尼龙一日 40 mg 静脉滴注，均为上午 8 ： 00 给药 1 次，而本案例甲泼尼龙 500 mg 首次冲击治疗是在 15 ： 00 进行，二次冲击治疗在次日早餐后进行，两次给药间隔时间小于 24 h，结合甲泼尼龙药代动力学，可能存在作用叠加的情况，故使空腹 - 早餐后 - 午餐前血糖进一步升高。

**2.3** 大剂量甲泼尼龙冲击治疗降糖方案的调整

国外学者认为，胰岛素治疗仍是降糖方案中最灵活的选择，包括 3 个部分：基础胰岛素、餐前胰岛素及校正胰岛素[18]。由于 GC 对血糖的控制作用是累积的，故每日都需重新进行评估，可根据血糖来调整胰岛素剂量，增加和（或）减少约 20%。《中国 2 型糖尿病防治指南（2017 年版）》[19]建议对于餐后 2 h 血糖≥ 11.1 mmol/L 的 GC 应用者，胰岛素治疗为首选治疗；对于短期应用 GC 引起血糖轻度升高者，其口服降糖药物宜选择起效迅速和以降低餐后血糖为主的药物。研究显示，DM 患者行冲击治疗时增加胰岛素注射剂量 6 ～ 14 U，血糖水平维持稳定[20]。咸玉欣等[17]研究显示，T2DM 患者开始应用 GC 的同时胰岛素剂量即应增加约 50%，为保持血糖水平控制良好至少应增加 74% 的胰岛素剂量。

基于上述既往文献，接受甲泼尼龙冲击治疗后，病例 1 因 FBG 水平升高不显著，胰岛素基础用量较少。若应用预混胰岛素不可避免地会出现加量过程中的夜间低血糖，故予 4 次胰岛素控制血糖。《成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用的中国专家共识》[21]胰岛素起始剂量：基础胰岛素起始剂量一日 0.1 ～ 0.2 U/kg；餐时胰岛素一般起始剂量为 4 U。为避免引起低血糖，予以病例 1 甘精胰岛素 6 U 联合重组人胰岛素 4 U-4 U-4 U 三餐前皮下注射。磺脲类药物和胰岛素联用增加了低血糖发生风险，不利于冲击治疗期间的血糖控制。临床药师建议在激素冲击治疗期间停用格列喹酮，医生表示认同。为预防甲泼尼龙冲击治疗后血糖升高明显，初始同时加用重组人胰岛素注射液 20 U 静脉滴注，但若依据咸玉欣等[17]的研究，增加胰岛素剂量应为 9.0 ～ 13.3 U，实际剂量高于文献推荐剂量，临床药师分析可能是

与该研究使用的是胰岛素泵有关，但总体剂量仍偏大，表现为午餐前血糖普遍偏低，根据 DM 患者应用甲泼尼龙后血糖水平升高特点，应增加午餐、晚餐前胰岛素剂量。为预防午餐前出现低血糖，临床药师建议适当减少胰岛素微泵静脉滴注剂量，在甲泼尼龙冲击治疗开始时可适当减慢微泵静脉滴注速度，每次冲击治疗后血糖达高峰前后，可适当加快微泵静脉滴注速度以便于控制晚餐后血糖，必要时为延长静脉滴注时间，增加溶媒量至 500 ml，密切关注血糖水平变化，避免发生低血糖及血糖过高诱发的严重急性并发症。

根据入院 D2 病例 2 早餐后血糖为 3.9 mmol/L，为防止低血糖，医生拟减少次日早餐前胰岛素 2 U，基于上述文献资料，临床药师分析患者于当天下午开始行 GC 冲击治疗引起血糖升高可能性大，从而低血糖风险减小，若此时减少胰岛素剂量，可能会使血糖进一步升高，不利于血糖控制，建议此时维持原方案，密切监测血糖波动情况，注意防范早餐后低血糖，医生表示认同。次日冲击治疗后，患者 FBG 及三餐后血糖均升高，临床药师认为虽然患者早餐后血糖明显升高，但考虑由于两次给药间隔未达 24 h，血糖升高幅度可能受两次甲泼尼龙冲击后叠加作用影响，故建议增加睡前、午餐及晚餐前胰岛素剂量，防止引发高血糖，早餐前剂量暂不作调整，医生表示认同。

**2.4** 不良反应监测

临床药师对大剂量 GC ＋免疫抑制剂冲击治疗期间可能发生的其他不良反应进行监测，如消化系统并发症、感染、心血管系统并发症、OP、肌肉萎缩、伤口愈合迟缓及停药反应等，以便及时发现和及时干预。整个治疗过程中患者未出现明显相关不良反应，顺利完成冲击治疗。

**2.5** 教育及随访

研究显示，冲击 1 ～ 3 d 是血糖最高的阶段，冲击后 3 d 血糖逐渐恢复至冲击前水平[22]。病例 1 在冲击后 3 d 将降糖方案调整回原方案，血糖控制平稳；病例 2 由于冲击结束 1 d 后出院，故临床药师告知患者出院后随 GC 升糖作用逐渐减弱，胰岛素剂量仍需适当调整，需继续密切监测血糖情况，防止低血糖发生，若血糖偏低，需减少 2 ～ 4 U 胰岛素剂量，一般调整胰岛素剂量的范围为 1 ～ 4 U，直到血糖达标，嘱患者根据诊疗计划，7 ～ 10 d 后来院评估病情，继续进行下一疗程的冲击治疗，切勿因症状好转自行中断治疗，引起病情反复，10 d 后随访得知，病例 2 出院后胰岛素方案减量为晚睡前甘精胰岛素 10 U 皮下注射＋三餐前重组人胰岛素 R 10 U-5 U-5 U 皮下注射，血糖控制平稳，患者自觉双眼视力好转。

## 3 结论

2 例 TAO 合并 T2DM 患者顺利完成了甲泼尼龙静脉冲击治疗，避免了甲泼尼龙冲击治疗引起的血糖波动，临床药师对患者进行了全程药学监护，整个用药过程未出现相关不良反应。目前，GC 冲击治疗中、重度活动性 TAO 的效果受到了学界的肯定，但具体疗程、周期、剂量尚未统一。具有 GC 冲击治疗禁忌证的患者如何制定个体化治疗方案，需要医生和临床药师根据不同人群特点、治疗药物特性积累临床实践经验。另外，冲击治疗联用药物、辅助治疗方案及生活方式调整均可能影响 TAO 疗效，需引起重视。

**参考文献：**

[1] 赵雪丽, 贾学元. Graves眼病合并糖尿病患者的药学监护一例[J]. 华西医学, 2017, 32(9): 1480-1482.

[2] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, *et al*. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1): 9-26.

[3] 宋智慧, 刘朋朋, 高飞萌, 等. 激素冲击治疗甲状腺相关性眼病的不良反应及预防用药分析[J]. 中国药事, 2019, 33(7): 840-844.

[4] 宁光, 马志中, 王卫庆, 等. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 增录2a-1-增录2a-32.

[5] 闾倩, 汤玮, 梁翠, 等. 糖皮质激素冲击治疗甲状腺相关性

眼病对肾上腺皮质功能的影响[J]. 上海医学, 2013, 36(5): 425-428.

[6] Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated Ophthalmopathy[J]. Turk J Ophthalmol, 2017, 47(2): 94-105.

[7] 郝海荣, 胡文, 程亮, 等. 环磷酰胺联合甲泼尼龙静脉冲击治疗中、重度Graves眼病的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 42-46.

[8] 刘居庄, 肖俊, 肖泰刚. 甲基强的松龙联合环磷酰胺冲击治疗甲状腺相关眼病疗效评价[J]. 中国药业, 2016, 25(23): 53-55.

[9] 张艳姣, 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[J]. 第二军医大学学报, 2004, 10: 1121-1123.

[10] 郑娇阳, 邹俊杰, 石勇铨, 等. 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[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(5): 341-343.

[11] 林进, 徐立勤, 胡春燕, 等. 糖皮质激素对结缔组织病患者睡眠的影响[C]. 中华医学会第11届全国内科学术会议论文汇编, 中华医学会内科学分会, 中华医学会, 2007: 558-559.

[12] Cansu GB, Cansu DÜ, Taşkıran B, *et al*. What is the optimal time for measuring glucose concentration to detect steroid-induced hyperglycemia in patients with rheumatic diseases?[J]. Clin Biochem, 2019, 67: 33-39.

[13] 陆蔚, 周健, 贾伟平, 等. 类固醇糖尿病患者动态血糖谱的特点及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(7): 788-790.

[14] 史丽, 张志英, 袁小飞, 等. 糖尿病患者应用糖皮质激素后的动态血糖特征及降糖方案调整[J]. 海南医学, 2017, 28(9): 1394-1397.

[15] Feldman-Billard S, Lissak B, Benrabah R, *et al*. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease: effect on glucose tolerance[J]. Ophthalmology, 2003, 110(12): 2369-2371.

[16] Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, *et al*. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus[J]. Ophthalmology, 2005, 112(3): 511-515.

[17] 咸玉欣, 李莉, 孙瑞霞, 等. 糖尿病患者静脉滴注甲基强的松龙后动态血糖特征及胰岛素方案调整[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6): 468-472.

[18] Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2017, 32(2): 180-189.

[19] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[20] 陈岚, 方瑾, 顾明君. 甲泼尼龙对甲状腺眼病患者糖代谢的影响[J]. 上海医学, 2009, 32(5): 428-430.

[21] 中华医学会内分泌学分会. 成人2型糖尿病胰岛素临床应用的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 1: 1-6.

[22] 李喜娥. 结缔组织病患者行甲泼尼龙冲击治疗期间血糖值变化趋势及临床护理实践[J]. 临床医学研究与实践, 2017, 2(6): 189-190.

(编辑：虞　瑛)