

本文引用:刘芳,朱豫,张珂,等.激素冲击联合放射治疗重度活动期甲状腺相关眼病疗效观察[J].新乡医学院学报,2016,33(7):623-625. DOI:10.7683/xyxyxb.2016.07.020.

【临床研究】

激素冲击联合放射治疗重度活动期甲状腺相关眼病疗效观察

刘芳¹, 朱豫², 张珂², 李志刚²
(1.驻马店市中心医院眼科,河南 驻马店 463000;2.郑州大学第一附属医院眼科,河南 郑州 450052)

摘要: **目的** 探讨大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射治疗重度活动期甲状腺相关眼病(TAO)的临床效果。**方法** 选择26例重度活动期TAO患者,静脉滴注甲泼尼龙12.5 mg·kg⁻¹,连用3 d后改口服泼尼松40 mg,连用4 d,每4周重复1次;同时进行眼眶外放射治疗,每次2 Gy,共10次。于治疗结束后1、6个月进行随访观察,评价该治疗方案的临床疗效。**结果** 联合治疗结束后1、6个月,治疗有效率分别为73.08%、84.62%,患者的自觉症状、视功能明显改善;治疗后1个月眼球突出度、睑裂高度、临床活动性评分(CAS)、血清透明质酸(HA)水平均较治疗前降低($P<0.001$, $P<0.05$);治疗后6个月眼球突出度、睑裂高度、CAS、血清HA水平较治疗前进一步降低($P<0.001$, $P<0.05$)。所有患者治疗过程中无严重不良反应及并发症发生。**结论** 大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射治疗重度活动期TAO安全、有效。

关键词: 甲状腺相关眼病;糖皮质激素;放射治疗
中图分类号: R771.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)07-0623-03

Effect of pulsed glucocorticoids combined with orbital radiotherapy for the treatment of severe active thyroid-associated ophthalmopathy

LIU Fang¹, ZHU Yu², ZHANG Ke², LI Zhi-gang²
(1. Department of Ophthalmology, the Central Hospital of Zhumadian City, Zhumadian 463000, Henan Province, China; 2. Department of Ophthalmology, the First Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effects of pulsed glucocorticoids combined with orbital radiotherapy for the treatment of severe active thyroid-associated ophthalmopathy(TAO). **Methods** Twenty-six patients with severe active TAO were treated. Methylprednisolone was administered through intravenous instillation, 12.5 mg·kg⁻¹ for three days. Then oral hydroprednisone was used with 40 mg·d⁻¹ for four days, once every four weeks. In the meantime, orbital radionotherapy was given, 2 Gy for 10 times. Therapeutic effects of the patients were observed at 1, 6 months after treatment. **Results** At 1 month and 6 months after the combined treatment, the effective rate was 73.08%, 84.62% respectively. Patient's symptoms and visual function were improved significantly. Compared with that before treatment, the degree of exophthalmus, palpebral fissure height, clinical activity score(CAS) and the level of hyaluronic acid decreased significantly at one month after treatment ($P<0.001$, $P<0.05$); and all the indexes further decreased at six months after treatment ($P<0.001$, $P<0.05$). There was no serious side-effects and complications in all cases. **Conclusion** It is a safe and effective method that pulsed glucocorticoids combined with orbital radiotherapy for treating the severe active TAO.

Key words: thyroid-associated ophthalmopathy; glucocorticoid; radiotherapy

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是常见的眼眶疾病,与甲状腺疾病密切相关,属于器官特异性自身免疫疾病^[1-3]。多数患者病情轻微,常呈自限性,但仍有5%~15%的患者出现病情进展加重,其病程发展分为活动期和静止期,活动期患者炎症反应活跃,使用糖皮质激素或放射治疗的临床疗效较好。本研究采用大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射治疗26例重度活动期TAO患者,随访观察临床治疗效果,现报道如下。

素冲击联合眼眶外放射治疗26例重度活动期TAO患者,随访观察临床治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2007年1月至2013年1月在驻马店市中心医院眼科诊治的TAO患者26例(52眼),其中女17例34眼,男9例18眼;平均年龄(48.1±10.2)岁;发病时间3~14个月,平均(8.7±3.1)个月。纳入标准:(1)符合TAO诊断标准^[4];(2)TAO重度活动期^[4-5]:患者具有显著的畏光、流泪、疼痛和压迫感,眼突度≥20 mm,眼睑肿

DOI:10.7683/xyxyxb.2016.07.020
收稿日期:2015-11-30
基金项目:河南省科技攻关资助项目(编号:082102310049)。
作者简介:刘芳(1982-),女,河南鄢陵人,硕士,主治医师,研究方向:眼眶病,眼外伤。

胀、结膜水肿明显或脱出嵌顿于睑裂,泪腺和副泪腺肿大,眼球运动障碍和复视,角膜暴露或有溃疡形成,视神经受压和视力明显下降;(3)无使用糖皮质激素的禁忌证;(4)维持甲状腺功能正常。

1.2 治疗方法 (1)一般治疗:眼病常规护理指导,给予人工泪液、眼膏保护角膜,佩戴护目眼镜。(2)糖皮质激素冲击治疗:甲泼尼龙(比利时辉瑞公司,进口药品注册证号 H20130302)静脉滴注,给药剂量 $12.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,每日 1 次,连用 3 d;然后改口服泼尼松(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H33021207)40 mg,每日 1 次,连用 4 d 为 1 个疗程。每 4 周进行 1 次激素冲击治疗,可根据病情严重程度、治疗反应及患者耐受情况进行 1~3 个循环冲击治疗。(3)眼眶外放射治疗:第 1 次激素冲击后进行眼眶外放射治疗,采用 Donaldson 眼眶外照射法^[6],照射野为 $4\text{ cm}\times 5\text{ cm}$,向后成 5° 角,避免损伤晶状体。在治疗过程中,根据患者眼部炎症反应消退、眼球退缩情况及时调整照射野。放射治疗剂量:总剂量为 20 Gy,分 10 次,每次 2 Gy。治疗结束后 1、6 个月对患者进行临床疗效观察。

1.3 疗效评估指标

1.3.1 眼部症状和体征 包括矫正视力(5 m)、眼睑情况(水肿、上睑迟落、退缩、闭合状态)、睑裂高度、结膜情况(水肿、充血、嵌顿)、角膜情况(上皮受损、混浊、溃疡)、眼球突出度、眼球运动情况、复视、眼底检查。进行临床活动性评分(clinical activity score,CAS)^[5]及 NOSPECS 分级^[3]。治疗有效:患者 NOSPECS 分级下降或同级的级内分等下降;治疗无效:NOSPEC 分级不变或升高。

1.3.2 血清透明质酸(hyaluronan acid,HA)水平测定 抽取患者空腹静脉血 5 mL,分离血清,冷冻保存,采用放射免疫分析法测定。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分率表示。符合正态分布的计量资料比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料采用秩和检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者自觉症状改变 联合治疗结束后 1 个月,自觉症状消失 5 例,明显减轻 16 例,有效率为 80.77%;治疗结束后 6 个月,自觉症状消失 5 例,明显减轻 17 例,有效率为 88.46%。

2.2 治疗前后患者视功能改变 治疗前 26 例患者的矫正视力为 0.04~0.20。联合治疗结束后 1 个月患者的矫正视力达到 0.08~0.60,其中,矫正视

力明显提高(对数视力表增进 2 行)15 例,有效率为 57.69%。随访 6 个月,有 3 例患者的矫正视力继续增加,矫正视力明显提高 17 例,有效率达 65.38%。

13 例患者治疗前存在不同程度的复视。联合治疗结束后 1 个月,7 例(53.84%)患者的复视情况消失或明显改善;治疗结束后 6 个月,复视症状消失或明显改善的病例增加至 9 例(69.23%)。

2.3 治疗前后患者眼球突出度、睑裂高度、CAS、血清 HA 水平比较 结果见表 1。治疗后 1 个月患者眼球突出度、睑裂高度、CAS、血清 HA 水平均较治疗前降低(*P*<0.001,*P*<0.05);治疗后 6 个月患者眼球突出度、睑裂高度、CAS、血清 HA 水平较治疗前进一步降低(*P*<0.001,*P*<0.05)。

表 1 治疗前后 26 例患者眼球突出度、睑裂高度、CAS 及血清 HA 水平比较

Tab.1 Comparison of exophthalmos, eyelid fissure height, CAS and serum HA level before and after treatment of 26 patients					
	($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	眼球突出度/mm	睑裂高度/mm	CAS	血清 HA/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
治疗前	26	22.6±2.1	14.1±1.6	7.1±2.3	138.5±61.4
治疗后 1 个月	26	20.8±2.2 ^a	12.5±1.8 ^b	5.7±1.5 ^a	99.7±35.2 ^a
治疗后 6 个月	26	19.2±1.9 ^b	10.9±1.4 ^b	4.8±0.9 ^b	71.2±28.9 ^b

注:与治疗前比较^a*P*<0.05,^b*P*<0.001。

2.4 治疗有效率 大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射治疗结束后 1 个月,有效 19 例,治疗有效率为 73.08%;治疗结束后 6 个月,有效 22 例,治疗有效率为 84.62%。

2.5 不良反应及并发症 不良反应主要出现于激素冲击治疗期间。8 例患者出现血糖升高,其中 1 例患者给予降糖药治疗,联合治疗结束后血糖均恢复正常。5 例出现兴奋、失眠症状,未予特殊处理,治疗结束后恢复正常。3 例患者照射野出现轻度皮肤色素沉着及毛细血管扩张,停止照射后很快消失。

3 讨论

TAO 的发病机制尚不明确,目前认为,甲状腺上皮细胞、眼眶前脂肪细胞及成纤维细胞表达了共同抗原,T 淋巴细胞识别了该抗原并启动自身免疫反应,释放细胞因子,刺激眼眶成纤维细胞增殖并产生糖胺聚糖,引发眶内炎症反应^[7-8]。

HA 是一种酸性黏多糖^[9],是糖胺聚糖的主要成分,具有很强的亲水性,可以吸收水分引起球后结缔组织和眼外肌水肿。HA 由成纤维细胞产生,生理情况下的合成水平很低,而免疫反应中,受到细胞因子刺激会成倍提高。血清 HA 的含量与 TAO 免疫反应强度密切相关,可以作为 TAO 活动度的实验室评价指标^[10]。本研究结果显示,大剂量糖皮质激素

素冲击联合眼眶外放射治疗后,及时控制了炎症反应,抑制了糖胺聚糖的产生,患者血清 HA 水平明显低于治疗前水平。

糖皮质激素的作用机制主要是抗炎和免疫抑制,能迅速抑制 T 细胞和 B 细胞的功能,抑制细胞因子的释放,同时减少成纤维细胞的增殖、合成和分泌糖胺聚糖,从而缓解 TAO 病情^[11]。放射治疗的作用原理是眶内淋巴细胞对射线高度敏感,通过射线的非特异性抗炎作用,抑制免疫反应^[12]。激素治疗可以弥补放射治疗见效较慢的不足,同时可以预防并减轻放射治疗产生的一过性眼部症状加重;而放射治疗作用时间长,可以稳定病情,减少反弹和复发;2 种治疗方法互相促进,互相弥补,具有协同作用,临床有效率明显高于单独使用 1 种方法治疗^[13]。本研究对 26 例重度活动期 TAO 患者进行大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射治疗,治疗结束后 1 个月治疗有效率为 73.08%,随访 6 个月治疗有效率为 84.62%,与其他学者研究结果一致^[14-15]。

研究显示,糖皮质激素治疗 TAO 最常见的严重不良反应为肝毒性,其次为心血管风险^[16]。本研究未出现严重肝功能损害及心血管事件,原因可能与治疗前严格控制适应证有关。激素冲击治疗的同时应予以补充钙、钾、胃黏膜保护剂,可有效预防骨质疏松、肌肉麻痹及胃溃疡等不良反应的发生。本研究出现的血糖升高及神经系统兴奋症状,是使用大剂量糖皮质激素所致,临床中应注意观察并及时对症处理。

不合理的放射技术和过高的照射剂量是导致放射性白内障及视网膜病变的原因,本研究所采用的方法和剂量,不会引起该并发症的发生^[17-18]。放射治疗期间,使用糖皮质激素可有效预防并减轻射线照射产生的暂时性眼睑、结膜肿胀及皮肤反应等并发症。流行病学调查显示,TAO 眼眶外放射治疗后,0.7% 的患者会发生继发性肿瘤^[19],本研究未发现继发肿瘤的患者。

综上所述,大剂量糖皮质激素冲击联合眼眶外放射是治疗重度活动期 TAO 的可靠方法,安全,有效,疗效优于单一方法治疗,值得临床应用。

参考文献:

[1] 唐建,罗清礼. 瘦素基因在甲状腺相关眼病眶脂肪及体外分化

眶脂肪细胞中的表达[J]. 眼科新进展,2014,34(9):801-804.
[2] 欧阳明,刘桂琴,樊宁,等. 小囊碱对甲状腺相关眼病眼眶前脂肪细胞分化的影响[J]. 眼科新进展,2016,36(1):12-14.
[3] 金珂,朱豫. 甲状腺相关眼病患者干眼症患病率及特征分析[J]. 眼科新进展,2015,35(5):473-475.
[4] 孟盈,周慧芳,陆颖理. 甲状腺相关眼病流行病学和临床特征[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(7):566-568.
[5] BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(3):273-285.
[6] 罗清礼. 甲状腺相关眼病[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:320-336.
[7] 王亚琼,李红. Graves 眼病发病机制研究进展[J]. 国际眼科杂志,2012,12(1):65-68.
[8] 吴娜,孙丰源. 甲状腺相关眼病的发病机制及危险因素研究进展[J]. 山东医药,2015,55(11):95-97.
[9] 王娟,庞润晖,刘兆川,等. 肌圆锥内注射透明质酸对幼兔眼眶发育的影响[J]. 眼科新进展,2016,36(4):331-333.
[10] 齐冬梅,何为民. 血清透明质酸在评价甲状腺相关眼病活动度中的意义[J]. 四川大学学报,2011,42(1):135-136.
[11] 顾鸣宇,彭永德. 甲状腺相关眼病药物治疗[J]. 中国实用内科杂志,2015,35(7):569-571.
[12] 李星辰,辛论,徐海燕,等. 甲状腺相关眼病的治疗[J]. 协和医学杂志,2013,4(2):185-190.
[13] 郭玲玲,杨国庆,谷伟军,等. 中重度甲状腺相关眼病单纯激素冲击及激素冲击联合放疗远期疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,31(6):506-509.
[14] MARCOCCI C, BARTALENA L, MLTANDA M L, 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[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2001, 86(8):3562-3567.
[15] 黄泽锋,程时武,黎南中,等. 甲基强的松龙冲击联合球后放疗治疗中重度 Graves 眼病的临床研究[J]. 广西医学,2014,36(12):1734-1736.
[16] BAHN R. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now[J]. Thyroid, 2012, 22(1):1-2.
[17] 罗清礼,何为民,唐莉,等. 甲状腺相关眼病的放射治疗[J]. 中华眼科杂志,2006,42(3):218-221.
[18] 闫林,朱华丽,江文. 眼睑缝合术联合球后放射治疗甲状腺相关眼病[J]. 四川医学,2011,32(12):1886-1888.
[19] AKMANSU M, DIRICAN B, BORA H, et al. The risk of radiation induced carcinogenesis after external beam radiotherapy of Graves' orbitopathy[J]. Ophthalmic Res, 2003, 35(3):150-153.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)