

· 论 著 ·

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

张艳姣^{1,2}, 石勇铨¹, 顾明君¹, 刘志民^{1*}, 邹俊杰¹, 张心葵³

(1. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003; 2. 湖北省宜昌市第一人民医院内分泌科, 宜昌 443000; 3. 湖北省枝江市人民医院, 枝江 443200)

[摘要] 目的: 探讨免疫抑制剂在甲状腺相关性眼病治疗中应用方法。方法: 165例确诊为甲状腺相关性眼病伴弥漫性甲状腺肿大的患者随机分A、B、C、D、E 5组, 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 及含环磷酰胺 0.2 g 的生理盐水 500 ml 静滴, 1次/d, 连用 3 d, 间隔 5~7 d 重复用, 共 3~5 个疗程; A 组间隔期甲状腺局部注射地塞米松 5 mg, 1次/d; B 组间隔期甲状腺局部注射地塞米松 5 mg 加环磷酰胺 50 mg, 1次/d; C 组间隔期局部注射地塞米松 5 mg 加环磷酰胺 50 mg 及环孢素 A 50 mg, 1次/d; D 组间隔期甲状腺局部注射奥曲肽 100 μg 1次/d; E 组为对照组, 未行甲状腺局部注射治疗。治疗前后记录突眼度并判定疗效。结果: 5组冲击治疗疗效均好, 治疗前后突眼明显改善 ($P < 0.01$), 其中 C 组与对照组 E 组相比有显著性差异 ($P < 0.01$); 随着局部注射免疫抑制剂品种增加, 患者有效率明显增加, 尤其加入环孢素 A 后有效率更进一步增加, 各组有效率由高到低顺序为: C、B、A、D、E 组。各组不良反应无明显差别。结论: 静脉冲击联合免疫抑制剂甲状腺局部注射治疗甲状腺相关性眼病使疗效显著提高, 尤其对突眼度疗效比单纯静脉冲击更佳。

[关键词] 甲状腺相关性眼病; 免疫抑制剂; 冲击疗法

[中图分类号] R 581.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X (2004) 10-1121-03

Intrathyroid drug injection and pulse immunosuppressive therapy for thyroid eye disease

ZHANG Yan-Jiao^{1,2}, SHI Yong-Quan¹, GU Ming-Jun¹, LIU Zhi-Min^{1*}, ZOU Jun-Jie¹, ZHANG Xin-Kui³ (1. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Department of Endocrinology, First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000; 3. Zhijiang People's Hospital, Zhijiang 443200)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the application of immunosuppressive agents for controlling thyroid eye diseases. **Methods:** Totally 165 patients with thyroid-associated eye disease accompanied by goiter were randomly divided into group A, B, C, D and E. All patients of 5 groups were given high dose intravenous methylprednisolone (0.5 g/d) and cyclophosphamide (0.2 g/d) pulse therapy for 3 consecutive days at 5-7 d intervals for 3-5 treatment cycle. During the interval, group A was treated with topical intrathyroid injection of dexamethasone (5 mg/d) every day; group B with dexamethasone (5 mg/d) and cyclophosphamide (50 mg/d); group C with dexamethasone (5 mg/d) and cyclophosphamide (50 mg/d) and cyclosporin A (50 mg/d); group D with octreotide (100 mg/d); group E was control group without topical intrathyroid injection. **Results:** All groups showed good outcomes. All exophthalmos were improved, group C was significantly better compared with group E. With the addition of immunosuppressive agents, the effective rates increased rapidly. The sequence, from highest to lowest, was group C, B, A, D and E. But there were no statistical differences among group A, B, C and D. Group A, B, D had no statistical difference compared with group E. There was no significant difference between the adverse effects of all groups. **Conclusion:** High dose intravenous pulse injection of immunosuppressive agents combined with topical intrathyroid injection increases effective rate in treatment of thyroid eye disease, especially to exophthalmos, the effect is better than that of pure pulse therapy.

[KEY WORDS] thyroid-associated eye disease; immunosuppressive agents; pulse therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25(10): 1121-1123]

* 甲状腺相关性眼病又名 Graves 眼病, 近年来发现本病发病率较高, 尤其在在我国有增高趋势, 是一种常见的内分泌疾病, 在眼科占眼眶病 20%, 成为致盲主要原因之一。其确切发病机制尚不完全清楚, 目前大量研究^[1]证实它是一种器官特异性自身免疫性疾病, 为细胞免疫和体液免疫共同作用的结果, 且以细胞免疫为主。故免疫治疗为本病主要的内科治疗措施。我院近 10 年来免疫抑制剂甲状腺局部注射治疗

弥漫性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进 (甲亢) 取得显著效果^[2], 用生长抑素类似物奥曲肽皮下注射治疗甲状腺相关性眼病取得很好疗效^[3]。在此基础上应用甲泼尼龙和环磷酰胺静脉冲击联合免疫抑制剂甲状腺局部注射治疗甲状腺相关性眼病, 现将结果报告如下。

* [作者简介] 张艳姣 (1968-), 女 (汉族), 副主任医师
Email: ZYJ@hnxinpeng.com

* Corresponding author. Email: LZM@sh163.net

1 对象和方法

1.1 对象 我院就诊的 165 例确诊为甲状腺相关性眼病伴甲状腺不同程度弥漫性肿大患者, 均签署知情同意书, 年龄 20~ 50 岁, 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、青光眼、严重感染及肝肾功能不全等), 对奥曲肽无过敏症。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。正常国人眼球突出度正常值^[4]范围(9.9 ± 14.9) mm。按 1993 年甲状腺相关性眼病严重程度分级^[5]绝大多数患者突眼为轻、中度; 眼突度 17~ 23 mm。极少数(每组不超过 5 个)为重度, 但突眼度均未超过 29 mm。视力均在 0.2 以上。

1.2 分组 采用分层随机对照法, 随机分为 A、B、C、D、E 组。其中 A 组 36 例(男 6 例, 女 30 例), 年龄(36 ± 8)岁, 其中 22 例伴甲亢, 甲亢病程中位数 11 个月, 突眼病程中位数 7 个月; B 组 34 例(男 5 例, 女 29 例), 年龄(37 ± 7)岁, 其中 22 例伴甲亢, 甲亢病程中位数 13 个月, 突眼病程中位数 8 个月; C 组 35 例(男 7 例, 女 28 例), 年龄(35 ± 6)岁, 其中 23 例伴甲亢, 甲亢病程中位数 10 个月, 突眼病程中位数 6 个月; D 组 30 例(男 5 例, 女 25 例), 年龄(38 ± 7)岁, 其中 19 例伴甲亢, 甲亢病程中位数 12 个月, 突眼病程中位数 8 个月; E 组 30 例(男 6 例, 女 24 例), 年龄(36 ± 5)岁, 其中 21 例伴甲亢, 甲亢病程中位数 9 个月, 突眼病程中位数 7 个月。各组在年龄、性别、合并甲亢病程、突眼病程等方面无差异显著性。所有患者均在口服常规抗甲亢治疗药同时接受含甲泼尼龙 0.5 g 的生理盐水 250 ml 及含环磷酰胺 0.2 g 的生理盐水 500 ml 静滴, 1 次/d, 连用 3 d, 间隔 5~ 7 d 重复用, 共 3~ 5 个疗程; A 组间隔期甲状腺局部注射地塞米松 5 mg 1 次/d, B 组间隔期甲状腺局部注射地塞米松 5 mg 加环磷酰胺 50 mg 1 次/d, C 组间隔期局部注射地塞米松 5 mg 加环磷酰胺 50 mg 及环孢素 A 50 mg 1 次/d, D 组间隔期甲状腺局部注射奥曲肽 100 μg 1 次/d, E 组为对照组, 未行甲状腺局部注射治疗。所有患者冲击结束后肌肉注射二丙酸倍他米松 7 mg 半个月 1 次, 1 个月后 7 mg 1 次/月, 2 个月后停用。所有患者随访 6 个月至 2 年。监测血、尿常规, 肝、肾功能, 水电解质, 评价疗效。

1.3 疗效判定 所有患者冲击治疗前及治疗后 1 个半月由同一人使用同一型号亨氏突眼计(苏州六

六视觉科技股份有限公司生产), 记录突眼度, 并进行 CA S 评分。痊愈: 突眼度 16 mm 以内, 无结膜充血、眼睑水肿, 复视消失; 好转: 突眼度回缩 > 2 mm, 软组织充血水肿好转, 复视好转; 无变化: 自觉症状改善, 但突眼度回缩 < 2 mm; 恶化: 突眼加重。

1.4 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 *t* 检验, 率的比较进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗效果 所有患者均完成治疗且符合统计。冲击治疗的所有患者经治疗后眼科 CA S 分数下降 2~ 4 分。各组经治疗后痊愈率、有效率、恶化率、治疗前后突眼度变化等资料见表 1 和表 2。C 组与 E 组有效率比较差别有显著性($P < 0.01$), 而其他各组两两相比差异无显著性。5 组治疗前后自身对照突眼度均有显著性差异($P < 0.01$)。A、B、C、D、E 组突眼度减少(mm)平均分别为: 2.0 ± 1.4, 2.1 ± 1.43, 2.2 ± 1.3, 1.9 ± 1.5, 1.7 ± 1.2, C 组与对照组 E 组相比有显著性差异($P < 0.05$), 其他各组两两比较无显著差异。

表 1 各组治疗后突眼疗效比较

Tab 1 Curative outcome comparison of proptosis in all groups

Group	N	Recovered (n)	Improved (n)	No change (n)	Depression (n)	Total efficiency rate (%)
A	36	14	10	12	0	66.7
B	34	13	11	10	0	70.6
C	35	13	16	6	0	82.9**
D	30	10	8	12	0	60.0
E	30	8	8	14	0	53.3

** $P < 0.01$ vs group E

表 2 各组治疗前后突眼度比较

Tab 2 Comparison of pre-treatment and post-treatment proptosis degree

Group	n	Pre-treatment	Post-treatment
A	36	21.1 ± 3.1	19.2 ± 1.4**
B	34	20.9 ± 2.9	18.9 ± 1.2**
C	35	21.2 ± 3.0	19.0 ± 1.3**
D	30	20.7 ± 2.8	18.9 ± 1.2**
E	30	21.2 ± 3.0	19.5 ± 1.2**

** $P < 0.01$ vs pre-treatment

2.2 不良反应 A、B、C、D、E 组在治疗过程中观察到的不良反应有: 轻度兴奋、失眠分别为 4、3、3、3、2 例; 低钾分别为 5、4、3、3、4 例; 胃部不适分别为

2、3、4、3、3 例; 未发现肝功能异常、肝区疼痛等。A、B、C、D 组未见类库欣反应, 而 E 组出现类库欣 1 例。不良反应发生率 A 组 19%、B 组 20.1%、C 组 18%、D 组 17%、E 组 20%, 各组无显著差异, 且患者反应轻微可耐受, 只需对症处理。各观察组治疗期间肝肾功能、血红蛋白、红细胞数、白细胞、血小板计数、尿常规均无明显变化。无 1 例发生甲亢及喉返神经损伤, 亦无甲状旁腺功能减退发生。免疫抑制剂静脉冲击单用与静脉冲击联合免疫抑制剂甲状腺局部注射治疗不良反应相当。随访 6 个月至 2 年, 所有患者在本方案结束后仅口服常规抗甲亢药及小剂量甲状腺素片, 突眼均无加重、反弹或恶化。

3 讨 论

本研究采用免疫抑制剂大剂量短期、间断冲击, 间隔期辅以免疫抑制剂甲状腺局部注射, 减少免疫抑制剂, 尤其皮质激素不良反应, 疗效满意, 尤其是地塞米松、环磷酰胺和环孢素 A 联用组疗效更好, 值得推广应用。

甲泼尼龙、地塞米松迅速抑制 T 细胞和 B 细胞的功能, 破坏参与免疫活动的淋巴细胞, 对免疫母细胞的分裂增殖、浆细胞合成抗体以及致敏的淋巴细胞也有抑制作用, 故能降低炎性细胞在炎症部位的浸润, 减少炎性介质及吸水性物质如糖胺聚糖等的产生, 故对甲状腺相关性眼病有确切的疗效。

环孢素 A 通过选择性抑制 T 淋巴细胞活化初期而抑制 T 淋巴细胞活性^[6], 故作用显著。且本研究中, 环孢素 A 局部应用, 用量小, 全身不良反应小, 而有效率却明显提高。生长抑素类似物通过抑制细胞因子、抗细胞增殖参与免疫抑制, 达到免疫治疗。可能是通过抑制胰岛素样生长因子 I 活性, 或直接抑制 T 淋巴细胞释放细胞因子, 通过特异性的细胞表面生长抑素受体作用于靶细胞。但确切机制仍不清楚^[7, 8]。

糖皮质激素等免疫抑制剂静脉应用直接作用于血及眼球后自身抗原-抗体及免疫细胞抑制免疫反应达到治疗目的。而甲状腺局部注射免疫抑制剂可能通过颈深部淋巴结或血循环到达眼眶, 减缓眼肌淋巴细胞浸润及眶内组织水肿, 减少免疫复合物形成, 或直接作用于甲状腺组织内淋巴细胞及免疫复合物减轻甲状腺相关性眼病自身免疫反应达到治疗作用^[9]。

免疫抑制剂全身应用疗效偏重于血抗体减少及突眼, 尤其突眼度恢复, 对甲状腺肿大缩小疗效较差; 而甲状腺局部注射疗效偏重于对甲状腺肿大缩

小, 自身抗体滴度降低, 对突眼度疗效略差^[2, 10]。但尚未见对比研究的报道。免疫抑制剂大剂量静脉冲击联合甲状腺局部注射治疗, 既减少免疫抑制剂, 尤其皮质激素不良反应, 又对突眼和甲状腺肿大疗效均好, 对自身抗体滴度下降疗效亦佳。联用比单用更值得临床推广。

总之, 甲泼尼龙加环磷酰胺间歇性冲击疗法结合间歇期应用甲状腺局部注射小剂量地塞米松、环磷酰胺、环孢素 A 或奥曲肽等药, 疗效肯定, 安全性亦好, 值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 胡属红, 魏松泉. Graves 眼病的发病机理[J]. 国外医学·内分泌学分册, 2002, 22(2): 98-101.
- [2] 刘志民, 顾明君, 邹俊杰, 等. 免疫抑制剂局部注射治疗弥漫性甲状腺肿伴甲亢的疗效观察[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(3): 308-310.
Liu ZM, Gu MJ, Zou JJ, et al. Topical intrathyroid injection of immunosuppressive agents in treatment of Graves' disease[J]. *Dier Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2002, 23(3): 308-310.
- [3] 顾明君, 刘志民, 朱莉, 等. 奥曲肽和泼尼松治疗甲状腺相关性眼病的随机对照研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(5): 540-543.
Gu MJ, Liu ZM, Zhu L, et al. Randomized control trial of subcutaneous octreotide and oral prednisone in treatment of thyroid eye disease[J]. *Dier Junyi Daxue Xuebao (Acad J Sec Mil Med Univ)*, 2002, 23(5): 540-543.
- [4] 张明, 鱼博浪, 王泽忠, 等. 正常国人眼球突出度的 CT 测量及临床意义[J]. 西安医科大学学报, 1999, 20(3): 367-369.
Zhang M, Yu BL, Wang ZZ, et al. Measurements of exophthalmus in healthy Chinese people by CT and its clinical significances[J]. *Xi'an Yike Daxue Xuebao (J Xi'an Med Univ)*, 1999, 20(3): 367-369.
- [5] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspective[J]. *J Endocr Rev*, 2000, 21(2): 168-199.
- [6] 孙玉倩, 高萍, 李强. 环孢素 A 治疗 Graves 病浸润性突眼的疗效分析[J]. 中国地方病杂志, 2001, 20(3): 235.
- [7] 雷春涛, 方静, 张学东, 等. 生长抑素类似物在 Graves 眼病的研究进展[J]. 国外医学·眼科学分册, 2003, 27(1): 37-40.
- [8] 李翔, 顾明君, 刘志民. 生长抑素类似物在 Graves 眼病中的应用[J]. 国外医学·内分泌分册, 2002, 22(6): 359-361.
- [9] 薛元明, 范原, 罗莨生, 等. 甲状腺局部注射甲强龙治疗 Graves 眼病疗效分析[J]. 云南医药, 1997, 18(6): 516-517.
- [10] 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[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3562-3567.

[收稿日期] 2004-02-05

[修回日期] 2004-06-20

[本文编辑] 孙岩