

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00944

## 免疫抑制剂静脉冲击治疗 Graves 病相关性眼病与外周血 T 淋巴细胞亚群变化的关系

赵卫民<sup>1,2</sup>, 顾明君<sup>2\*</sup>, 石勇铨<sup>2</sup>, 陈 岚<sup>3</sup>, 邹秀兰<sup>1</sup>, 刘志民<sup>2</sup>

1. 湖北省宜昌市第一人民医院内分泌科, 宜昌 443000

2. 第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

3. 上海市市北医院内科, 上海 200435

**[摘要]** 目的: 探讨免疫抑制剂静脉冲击治疗 Graves 病相关性眼病(GO)的疗效与外周血 T 淋巴细胞亚群变化的关系。方法: GO 患者 58 例, 随机平均分为 2 组( $n=29$ ), 所有患者口服常规抗甲状腺药物和(或)左旋甲状腺素片替代治疗, 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 4 d 重复用, 共 3~6 个疗程。A 组在冲击治疗结束后口服泼尼松片和环磷酰胺片, B 组在冲击治疗后甲状腺内注射地塞米松磷酸钠注射液。结果: A 组中 2 例退出, B 组中 1 例退出, B 组的疗效好于 A 组( $P<0.05$ )。两组治疗后突眼度、突眼活动度、促甲状腺素受体抗体(TRAAb)、过氧化物酶抗体(TPOAb)、外周血 NK 细胞、 $CD3^+$  T 淋巴细胞、 $CD8^+$  T 淋巴细胞较治疗前明显减少( $P<0.05$ ),  $CD4^+/CD8^+$  比值较治疗前升高( $P<0.05$ ); B 组治疗后突眼度及突眼活动度、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$  T 淋巴细胞较 A 组降低更显著( $P<0.05$ ),  $CD4^+/CD8^+$  比值增高较 A 组更显著( $P<0.05$ )。治疗前  $CD4^+$  T 淋巴细胞在显效组、有效组、无效组间存在显著性差异( $P<0.05$ ); 3 组中治疗后的 TRAAb、TPOAb、 $CD3^+$ 、 $CD8^+$  T 淋巴细胞较治疗前显著减少( $P<0.05$ ),  $CD4^+$  T 淋巴细胞、 $CD4^+/CD8^+$  比值治疗后较治疗前显著升高( $P<0.05$ ); 治疗后 TRAAb、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 淋巴细胞、 $CD4^+/CD8^+$  在 3 组间存在显著性差异( $P<0.05$ )。结论: 甲泼尼龙联合环磷酰胺静脉冲击治疗 GO 能缓解失调的外周血 T 淋巴细胞, 疗效明显, 冲击治疗后甲状腺内注射地塞米松疗效更佳; GO 的外周血  $CD4^+$  T 淋巴细胞降低可能预示疗效不良。

**[关键词]** Graves 病相关性眼病; 免疫抑制剂; 冲击治疗; 外周血; T 淋巴细胞

**[中图分类号]** R 581.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)08-0944-05

## Association between intravenous pulse-therapy with immunosuppressant for Graves' ophthalmopathy and changes of peripheral blood T cell subgroup

ZHAO Wei-min<sup>1,2</sup>, GU Ming-jun<sup>2\*</sup>, SHI Yong-quan<sup>2</sup>, CHEN Lan<sup>2</sup>, ZOU Xiu-lan<sup>1</sup>, LIU Zhi-min<sup>2</sup>

1. Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China

2. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003

3. Department of Internal Medicine, The Northern City Hospital of Shanghai, Shanghai 200435

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the association between the outcomes of intravenous pulse-therapy with immunosuppressants and the changes of peripheral blood T cell subgroup in patients with Graves' ophthalmopathy (GO). **Methods:** Fifty-eight patients with GO were randomized into 2 groups ( $n=29$ ). All patients received antithyroid drugs orally and (or) Levothyroxine; they also received intravenous meprednisone (0.5 g) and cyclophosphamide (0.2 g) once a day for 3 days. After an interval of 4 days the administration of meprednisone and cyclophosphamide was repeated. All patients received a total of 3-6 times of treatment. Patients in group A were given prednisone and cyclophosphamide orally after immunosuppressants. Patients in group B were injected with Dexamethasone into thyroid after immunosuppressants. **Results:** Two patients withdrew from group A and one from group B. The therapeutic effect in group B was significantly better than that in group A ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the degrees of exophthalmos and exophthalmos activity were significantly lowered after treatment ( $P<0.05$ ); the thyrotropin receptor antibodies (TRAAb), thyroid peroxidase (TPOAb), peripheral blood NK cells,  $CD3^+$  T lymphocytes, and  $CD8^+$  T lymphocytes were significantly reduced after treatment ( $P<0.05$ ); the ratio of  $CD4^+/CD8^+$

**[收稿日期]** 2008-01-25 **[接受日期]** 2008-07-01

**[作者简介]** 赵卫民, 副主任医师. E-mail: zyy710515@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-63610109-73266, E-mail: Gumingjun62117@sina.com

was increased after the treatment ( $P < 0.05$ ). The degrees of exophthalmos, exophthalmos activity and levels of  $CD3^+$  T lymphocytes decreased more significantly in group B than in group A ( $P < 0.05$ ). The ratio of  $CD4^+/CD8^+$  increased more significantly in group B than in group A ( $P < 0.05$ ). Before treatment the counts of  $CD4^+$  T lymphocytes were markedly different between the effective, moderately effective, and the ineffective group ( $P < 0.05$ ). Significant differences in TRAb, TPOAb,  $CD3^+$ ,  $CD8^+$  cells were found among the 3 groups after treatment. ( $P < 0.05$ ).  $CD4^+$  T lymphocytes and  $CD4^+/CD8^+$  ratio were significantly higher after treatment compared with those before treatment ( $P < 0.05$ ). Significant differences in TRAb,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$  T lymphocytes,  $CD4^+/CD8^+$  ratio were found among 3 groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Combination of meprednisolone and cyclophosphamide can relieve the abnormality of peripheral blood T cells in GO and has obvious therapeutic effect. Additional intrathyroid injection of dexamethasone may achieve even better outcome. The reduction of  $CD4^+$  T lymphocytes in peripheral blood of GO patients may indicate poor prognosis.

**[KEY WORDS]** Graves' ophthalmopathy; immunosuppressant; bolus therapy; peripheral blood; T lymphocytes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(8): 944-948]

Graves 病相关性眼病 (GO) 是作用于眼球后组织的一种慢性的自身免疫性疾病, 与自身免疫性甲状腺疾病密切相关, 症状包括视物模糊、突眼、眼外肌功能障碍、眼睑肿胀、结膜水肿及充血、疼痛、眼睑挛缩等, 目前主要治疗方法为药物治疗 (糖皮质激素、免疫抑制剂)、放射治疗、手术治疗等, 但疗效尚存在争议。笔者对 58 例 GO 患者给予免疫抑制剂冲击治疗, 按治疗方案进行分组, 观察外周血 T 细胞亚群、突眼度及活动度、甲状腺激素水平、促甲状腺激素受体抗体、过氧化物酶抗体等的变化, 以探讨 GO 免疫抑制剂冲击治疗的疗效和对外周血 T 细胞亚群的影响, 及 T 细胞亚群与疗效的相关性。

## 1 资料和方法

1.1 对象 我院自 2003 年 12 月至 2004 年 10 月收治 GO 患者 58 例, 男性 17 例, 女性 41 例, 平均年龄 ( $45.8 \pm 11.3$ ) 岁。诊断标准: Graves 病诊断标准依据典型的甲状腺功能亢进表现及血清  $FT_3$ 、 $FT_4$  增高, sTSH 降低, 甲状腺摄碘率增高且峰值前移。活动性中、重度眼病的诊断依据典型表现及影像学眼外肌肥大, 临床活动性积分  $\geq 3$  分<sup>[1]</sup>, 严重度<sup>[2]</sup> 为中度或重度。疗效依据临床活动性评分及改进的 NOSPECS 分级变化评定: (1) 显效: 软组织受累明显改善, NOSPECS 减轻  $\geq 1$  级或 CAS 下降  $\geq 2$  分; 眼球前突减轻  $\geq 2$  mm, 眼外肌受累明显改善, NOSPECS 减速  $\geq 1$  级或复视由持续性  $\rightarrow$  非持续性/非持续性  $\rightarrow$  间歇性/间歇性  $\rightarrow$  正常; 视力改善  $\geq 0.1$ ; 角膜受累减轻  $\geq 1$  级。前 2 项为必须条件。(2) 有效: 虽有改善但未达到显效标准。(3) 无效: CAS 及 NOSPECS 分度分级无明显变化。(4) 恶化: NOSPECS 分度或分级升高  $\geq 1$ ; 若 NOSPECS 分度分级既有升高又有下降者, 则按最高分度或分级评估疗效。

纳入标准: 年龄 20~60 岁; 符合 Graves 病诊断, 伴有活动性中、重度突眼; 甲状腺功能经抗甲状腺药物和 (或) 左旋甲状腺素片治疗血清甲状腺激素水平 ( $FT_3$ 、 $FT_4$ ) 正常至少 3 个月; GO 未经过其他方法治疗; 所有患者治疗前均签署知情同意书。排除标准: 对糖皮质激素有过敏或禁忌证如高血压、糖尿病、消化性溃疡、精神病、骨质疏松、青光眼、严重感染等; 有严重的肝肾功能不全等脏器病变; 妊娠或计划 2 年内妊娠者; 产后 1 年内; 粒细胞减少症; 有精神病家族史; 恶性肿瘤史; 有吸烟史。

1.2 方法 入选者随机分为 A、B 两组, 每组 29 例; 所有受试者忌食高碘食物及含碘药物, 其他饮食习惯及生活习惯如常; 所有患者口服常规抗甲状腺药物或左旋甲状腺素片替代治疗, 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 4 d 后重复用, 共 3 个疗程; A 组在冲击治疗结束后口服泼尼松片 10 mg 及环磷酰胺片 50 mg, 1 次/d, 1 个月后停用环磷酰胺片, 泼尼松片常规减量至停用; B 组在冲击治疗后甲状腺内注射地塞米松磷酸钠注射液 5 mg, 两侧甲状腺交替注射, 每周 1 次, 8 周后减为每 2 周 1 次, 再维持 4 周, 逐渐停用。冲击治疗时每周由同一研究者询问病情、体检, 特别是突眼度及活动度情况, 作好记录。并测定体质量, 血压, 血、尿常规, 大便隐血, 血糖, 肝、肾功能, 电解质,  $FT_3$ 、 $FT_4$ 、sTSH、促甲状腺素受体抗体 (TRAb)、过氧化物酶抗体 (TPOAb), 外周血 NK 细胞、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 淋巴细胞、 $CD4^+/CD8^+$  比值。治疗结束后每 2 个月随访 1 次, 共 3 次。实验方法:  $FT_3$  (顺序饱和法)、 $FT_4$  (顺序饱和法) 和 sTSH (夹心法) 采用 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测, 正常参考范围分别为  $FT_3$  7.5~21.1 pmol/L、 $FT_4$  3.67~10.34 pmol/L 和 sTSH 0.34~5.60

mIU/L。TRAb 和 TPOAb 采用放射免疫法测定,试剂盒购自上海市生物制品研究所,正常参考范围 TPOAb<20%,TRAb<10%。NK 细胞及 T 淋巴细胞亚群测定先采用常规的免疫荧光标记法,再用美国 BECKMAN COULTER 公司生产的流式细胞仪进行检测分析,正常参考范围为 NK8.1%~25.6%、CD3<sup>+</sup> 61.1~77%、CD4<sup>+</sup> 25.8%~41.6%、CD8<sup>+</sup> 18.1%~29.6%及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 1.57~2.93。突眼度及活动度由同一有经验的眼科专科医师用突眼计测定,并进行 CAS 评分和 NOSPECS 分度分级。

1.3 统计学处理 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 11.5 两组间比较进行 *t* 检验,多组计量资料的比较采用方差分析;疗效的比较采用秩和检验。

## 2 结果

2.1 一般情况 A 组 29 例中 2 例因恶心、呕吐退出,B 组中 1 例因失眠、烦躁退出,共有 55 例完成全程试验。A、B 两组性别比(男/女)分别为 7/20、9/19,年龄分别为(45.6±11.6)、(45.9±10.8)岁,GO

病程分别为(10.3±2.1)、(10.9±1.8)个月,治疗前突眼度、突眼活动度及血清 FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>、sTSH、TRAb、TPOAb、外周血 NK、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均具有可比性。各组体质量,血压,血、尿常规,大便隐血,血糖,肝、肾功能,电解质等均正常。

2.2 疗效 治疗后两组总有效率 80.0%,A 组显效、有效、无效、恶化分别为 8、11、8、0 例,B 组分别为 15、10、3、0 例,B 组总有效率高高于 A 组(89.3% vs 70.3%,*P*<0.05)。

2.3 两组治疗前后甲状腺轴、突眼、NK 细胞、T 淋巴细胞亚群变化 如表 1 所示,两组治疗后突眼度、突眼活动度、TPOAb、TRAb、外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞较治疗前明显降低(*P*<0.05),而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值较治疗前升高(*P*<0.05),余无明显改变;治疗后 B 组突眼度、突眼活动度、TRAb、CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞低于 A 组,而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值高于 A 组(*P*<0.05)。

表 1 治疗前后甲状腺轴、突眼及 NK 细胞、T 淋巴细胞亚群变化

Tab 1 Changes in thyroid axis,exophthalmos and NK cells,and T-lymphocyte subsets before and after treatment

( $\bar{x} \pm s$ )

Index	Group A(n=27)		Group B(n=28)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Degree of proptosis <i>l</i> /mm	21.9±4.2	17.8±2.6*	22.2±4.0	16.3±2.0*△
Clinical activity score	4.7±1.1	3.2±0.6*	4.6±1.0	2.0±0.6*△
FT <sub>3</sub> c <sub>B</sub> /pmol·L <sup>-1</sup>	5.7±1.4	5.6±1.5	5.8±1.2	5.4±1.4
FT <sub>4</sub> c <sub>B</sub> /pmol·L <sup>-1</sup>	9.9±2.2	9.8±2.4	10.1±2.0	9.6±2.5
sTSH z <sub>B</sub> /μIU·L <sup>-1</sup>	5.2±1.4	5.0±1.6	4.9±1.4	4.9±1.6
TRAb(%)	44.3±12.9	34.6±8.6*	42.6±11.9	28.2±9.8*△
TPOAb(%)	51.2±9.7	26.4±5.2*	49.9±9.5	25.7±4.3*
NK(%)	15.2±4.9	10.7±4.1*	16.0±4.9	10.7±4.6*
CD3 <sup>+</sup> (%)	76.5±9.3	52.4±8.8*	70.6±9.3	36.2±6.9*△
CD4 <sup>+</sup> (%)	39.3±10.8	41.9±8.1	37.1±10.1	38.2±8.7
CD8 <sup>+</sup> (%)	35.9±5.9	23.3±4.2*	33.9±5.4	16.2±5.1*△
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.2±0.4	1.9±0.3*	1.2±0.5	2.2±0.2*△

TRAb;Thyrotropin receptor antibodies; TPOAb;Thyroid peroxidase; \**P*<0.05 vs before treatment;△*P*<0.05 vs group A

2.4 冲击治疗疗效与 TRAb、TPOAb、外周血 NK、T 淋巴细胞亚群的关系 根据疗效将 55 例患者分为显效、有效、无效 3 组,治疗前 TRAb、TPOAb、外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在 3 组间无统计学差异,而 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在 3 组间存在统计学差异(*P*<0.05),CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞越高疗效越好。治疗后 3 组的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞与治疗前相比无统计学差异,而 CD4<sup>+</sup>/

CD8<sup>+</sup> 比值均较治疗前明显增高(*P*<0.05),TRAb、TPOAb、NK 细胞、CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞较治疗前明显减少(*P*<0.05);治疗后 TRAb、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值在 3 组间存在统计学差异(*P*<0.05),且 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值越高,TRAb、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞越低,疗效越好。详见表 2。

表 2 显效、有效及无效组治疗前后 TRAb、TPOAb、NK 细胞、T 淋巴细胞亚群变化

Tab 2 Changes of TRAb, TPOAb, NK cells, and T-lymphocyte subset in effective, moderately effective and ineffective groups before and after treatments

Index	Effective (n=23)		Moderately effective (n=21)		Ineffective (n=11)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TRAb(%)	42.3±12.5	24.3±6.5*	46.3±13.1	31.4±7.6* <sup>△</sup>	48.3±13.5	45.3±10.1 <sup>△</sup>
TPOAb(%)	58.2±9.6	27.2±8.3*	56.2±9.7	26.7±8.5*	47.2±8.9	28.1±9.2*
NK(%)	14.8±5.0	10.3±4.9*	15.1±5.0	10.5±5.0*	15.4±4.9	10.7±4.9*
CD3 <sup>+</sup> (%)	74.5±7.9	53.4±8.7*	75.4±8.4	51.4±8.4*	75.5±8.2	52.7±8.5*
CD4 <sup>+</sup> (%)	41.3±10.5	43.5±9.7	36.3±10.1 <sup>△</sup>	39.3±10.4 <sup>△</sup>	32.3±9.8 <sup>△</sup>	34.1±9.6 <sup>△</sup>
CD8 <sup>+</sup> (%)	37.3±5.8	18.3±4.2*	34.1±6.1	22.7±4.2* <sup>△</sup>	33.8±5.9	26.6±4.2* <sup>△</sup>
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.3±0.4	2.7±0.3*	1.2±0.2	2.0±0.3* <sup>△</sup>	1.2±0.3	1.6±0.2* <sup>△</sup>

TRAb; Thyrotropin receptor antibodies; TPOAb; Thyroid peroxidase; \*  $P < 0.05$  vs before treatment; <sup>△</sup>  $P < 0.05$  vs effective

2.5 不良反应 A、B 组在治疗过程中观察到的不良反应有:轻度兴奋或失眠分别为 3、2 例;低血钾 3、1 例;胃部不适或胃痛 2、2 例;血压增高伴头痛 3、1 例;白细胞增高 2、1 例;丙氨酸转氨酶(ALT)异常 A 组 1 例(ALT 为 51 U/L);体质量增加 B 组 2 例。但患者不良反应均较轻微,经过观察或简单的对症治疗即消失。

### 3 讨论

GO 是一种器官特异性自身免疫性疾病,发病机制尚不十分清楚。病原微生物模拟甲状腺和眼眶组织自身抗原或自身抗原改变,以及针对自身抗原的 T 淋巴细胞逃逸免疫系统的清除,可能是导致球后眼眶组织自身免疫反应的原因<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>显示自身反应的 T 淋巴细胞对球后眼外肌和结缔组织的自身抗原(包括与甲状腺相关的共同抗原)的识别启动自身免疫反应,GO 受累眼外肌中大部分 T 细胞为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞,正常对照组主要为 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞。从而目前认为细胞免疫是 GO 的主要发病机制。有研究<sup>[5]</sup>显示 TRAb 在 GO 发病机制中起一定的作用。GO 的治疗在临床上是非常棘手的,目前主要治疗方法有糖皮质激素治疗、免疫抑制剂治疗、放射治疗、手术治疗等,但疗效尚存在争论。

环磷酰胺是常用的免疫抑制剂,它是一种烷化剂,通过与 DNA 共价结合而破坏 DNA 的结构和功能,为细胞周期非特异性药物,但主要针对 G<sub>2</sub> 期细胞,可抑制细胞免疫和体液免疫。糖皮质激素如甲泼尼龙能迅速抑制 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,故能降低炎症细胞在炎症部位的浸润。口服泼尼松片治疗甲状腺相关性眼病取得了明显的疗

效<sup>[6]</sup>,由于糖皮质激素的应用能明显抑制肾上腺功能<sup>[7]</sup>,故我们采用免疫抑制剂甲泼尼龙联合环磷酰胺短期、间断冲击治疗,获得的总有效率为 80.0%,治疗后 GO 患者突眼度、突眼活动度、TPOAb、TRAb、外周血的 NK、T 淋巴细胞亚群中的 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞显著性降低,而 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞较治疗前升高,从而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比例增高,纠正了外周血失调的 T 淋巴细胞亚群,降低了失调的 T 淋巴细胞在 GO 中的作用。冲击治疗后采用甲状腺内注射地塞米松治疗较单纯冲击治疗疗效更好,相应地,TRAb 和 CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞降低更明显,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 升高更明显。研究<sup>[8-9]</sup>发现,甲状腺内局部间断的注射地塞米松,通过抗炎和免疫抑制作用,减轻了免疫炎症对甲状腺组织的损害,提高 Graves 病的缓解率;而且局部药物浓度增高致作用增强,避免了糖皮质激素连续全身用药的不良不良反应。甲状腺内注射从每周 1 次减至每 2 周 1 次,再逐渐停用,可防止较快停用甲泼尼龙引起的反跳;虽然甲状腺注射地塞米松耐受性好,不良反应少,但仍应注意安全,应逐渐延长给药间隔至停用,防止突然停药出现反跳,用药期间应监测血糖,防止诱发和加重潜在的糖尿病。由于地塞米松能抑制 TSH 及阻止 T<sub>4</sub> 向 T<sub>3</sub> 的转化,因此用药期间应监测垂体甲状腺轴功能。

本研究还发现,治疗前 TRAb、TPOAb、外周血 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 在显效、有效、无效 3 组间无显著性差异,外周血 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在治疗前在 3 组间存在显著性差异,CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞越高疗效越显著;意味着 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞降低可能预示着 GO 疗效不良;治疗后各组外周血 TRAb、TPOAb、NK 细胞、CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞减少,从而 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值升

高,说明经治疗后失调的外周血 T 淋巴细胞亚群得到恢复,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 恢复的程度及降低的 TRAb、TPOAb 与疗效密切相关,间接支持失调的 T 淋巴细胞亚群参与了 GO 的发生。

本研究中,我们选择甲状腺功能正常者并在整个试验期保持甲状腺功能正常,避免吸烟者参加试验,排除了甲状腺功能异常和吸烟对疗效的影响。因为对 GO 的自然病程了解尚不全面,该病是否具有其他自身免疫性疾病的自发缓解和加重交替的情况尚不能肯定。我们的研究提示甲泼尼龙联合环磷酰胺冲击治疗 GO 能缓解失调的外周血 T 淋巴细胞,疗效确切,在冲击治疗同时联合甲状腺内局部注射地塞米松治疗疗效为佳,GO 的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞降低可能预示着疗效不良;随着疗效的增加,治疗后的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值越高,TRAb、CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞越低。

#### [参考文献]

[1] Mourits M P, Koornneef L, Wiersinga W M, Prummel M F, Berghout A, van der Gaag R. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves ophthalmopathy: a novel ap-

proach[J]. Br J Ophthalmol, 1989, 73: 639-644.

- [2] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves ophthalmopathy: Reality and perspectives[J]. Endocr Rev, 2000, 21: 168-199.
- [3] Heufelder A E, Joba W. Thyroid-associated eye disease[J]. Strabismus, 2000, 2: 101-111.
- [4] 李俊红,张丽君,冯雪亮,申长礼. 甲状腺相关性眼病眼外肌免疫细胞的研究[J]. 眼科研究, 2007, 25: 284-287.
- [5] Kvetny J, Puhakka K B, Rohl L. Magnetic resonance imaging determination of extraocular eye muscle volume in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and apoptosis[J]. Acta Ophthalmol Scand, 2006, 84: 419-423.
- [6] 覃泽宇,韦文合,唐峰年,徐丽玲. 泼尼松治疗甲状腺相关性眼病 118 例临床观察[J]. 白求恩军医学院学报, 2008, 6: 12-13.
- [7] 顾明君,吴文雅,刘春宏,刘晓黎,李翔,刘志民. 泼尼松治疗甲状腺相关性眼病对肾上腺皮质功能的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2003, 2: 177-178.
- [8] 刘志民,顾明君,邹俊杰,许金廉,石勇铨,沈玉美,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: 308-310.
- [9] 方瑾,顾明君,彭丽,刘颖,陈向芳,李翔. 口服甲状腺素联合甲状腺内注射地塞米松治疗伴甲亢的桥本甲状腺炎[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27: 1340-1343.

[本文编辑] 孙岩

## · 书 讯 ·

### 《患者学》已出版

本书由姜学林主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-794-0,32开,定价 18.00 元。

本书由江苏大学医学文化研究所和全国城市医院思想政治工作研究会共同组织编写,也是江苏大学承担江苏省高校哲学社会研究课题《现代医学模式下患者群体的研究》(项目批准号:05SJB720002)的主要研究成果。本书以患者这一特定角色为核心,辐射其观念、心理、需求、行为、疾苦、道德、语言、待遇、康复等内容,其理论涉及哲学、医学、社会学、心理学、伦理学、经济学、行为学、语言学、未来学等多种学科。全书分为三个板块。第一板块为基本理论,包括患者学绪论,人、环境与医学,人的生命历程,医学模式和医患关系。第二板块是核心理论部分,包括患者观念、患者心理、患者需要、患者行为、患者疾苦、患者道德、患者语言、患者待遇、患者角色等内容。第三板块是患者学的发展理论部分,包括患者康复、患者关系、健康促进和患者未来。本书适合医院培训人员作为教材使用,也可作为医学高等院校加强医学生的人文精神教育的参考教材。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>