

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.05.0618

甲状腺相关眼病治疗方案对眼表的影响

汪 鹏,魏锐利,马晓晔*

第二军医大学长征医院眼科,上海 200003

[摘要] 甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是眼科常见的自身免疫性疾病,常继发干眼、暴露性角膜炎等眼表疾病。目前国内外研究常重点关注暴露性角膜炎等严重眼表疾病,而对单纯的 TAO 患者继发干眼的研究很少,导致无法全面综合评估 TAO 患者的病情。本文总结了 TAO 的各种治疗方案对眼表变化的影响,以期引起临床医师对 TAO 眼表治疗的重视。

[关键词] 甲状腺相关眼病;眼表;干眼病

[中图分类号] R 581.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)05-0618-04

Influence of therapeutic regimen for thyroid associated ophthalmopathy on ocular surface

WANG Peng, WEI Rui-li, MA Xiao-ye*

Department of Ophthalmology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is a common autoimmune ophthalmic disease, which often triggers a series of ocular surface diseases, such as xerophthalmia, exposure keratitis and so on. A large number of researches have been done on serious problems such as exposure keratitis by researchers in and outside China, while report on xerophthalmia caused by TAO is scarce, leading to difficulties for comprehensive assessment of patients' condition. This review summarized the effects of various TAO therapeutic regimens on ocular surface.

[Key words] thyroid associated ophthalmopathy; ocular surface; xerophthalmia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(5): 618-621]

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是最常见的眼眶疾病,属于自身免疫性疾病的范畴。TAO除可对眼的结构和功能产生严重影响外,还可对眼表造成影响,如可导致干眼、浅层点状角膜病变、上方角膜缘角结膜炎、角膜溃疡、视力下降等。干眼是 TAO 患者出现眼部不适感的最常见原因,其对眼表的损害是渐进性的^[1-3]。Ismailova 等^[4]研究发现有 65.2%的 TAO 患者合并干眼。Bartley 等^[3]对 120 例 TAO 患者进行平均长达 9.8 年的随访,最长随访时间 17.4 年,其中干眼发生率为 72%,并且持续存在。Nowak 等^[5]将活动期 TAO 患者作为研究对象,结果发现干眼的患病率高达 85%,且严重影响患者生活质量。Achtsidis 等^[6]发现在没有明显眼球突出的早期 TAO 患者中,干眼的患病率为 67.8%,且与 CAS 评分、角膜敏感性有相关性。

综上所述,在 TAO 的自然病程中,眼表损害是临床医师面临的复杂问题之一,其中以干眼最为常见;在没有进行干预措施时,虽然眼表的变化是动态的,但干眼是不能完全缓解的。目前,有关使用多种 TAO 治疗方案对眼病进行干预后的眼表变化,尚未有学者进行相关统计研究。本文回顾了 TAO 的各种治疗方案,分析眼表变化的动态过程,希望能够引起临床医师对 TAO 眼表治疗的重视。

1 糖皮质激素冲击治疗

TAO 分为活动期和稳定期,两个时期的治疗是不一样的。糖皮质激素治疗一般是有症状的 TAO 患者的初始治疗方法^[7-8]。多项研究在对比糖皮质激素口服和静脉冲击治疗后发现,短期大剂量的糖皮质激素的静脉冲击治疗对 TAO 患者全身的影响最小,对眼部症状控制最有效^[9-12]。近年来活动期

[收稿日期] 2015-10-12 **[接受日期]** 2015-12-04

[作者简介] 汪 鹏,硕士生。E-mail: 851305684@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81886688, E-mail: 1764360441@qq.com

患者一般首选甲泼尼龙冲击治疗,部分对糖皮质激素不敏感的患者需结合局部眼眶放射治疗。冲击治疗后,多数患者眼球突出度、眼睑肿胀、结膜充血、角膜溃疡、眼部干涩等症状有明显好转,临床活动度评分下降。Yoon等^[13]研究发现,在糖皮质激素冲击治疗2~4周后,TAO患者的泪膜破裂时间及泪液分泌试验结果有明显改善,说明冲击治疗可能改善了眼表情况,减轻了干眼。然而,其他研究发现,氢化可的松、地塞米松等糖皮质激素可显著减少泪液水平,加重眼表损害;而进一步动物实验表明糖皮质激素对泪腺的影响是剂量依赖性的,这可能导致了糖皮质激素对眼表的差异化作用^[14-15]。糖皮质激素对人的眼表影响是否具有剂量依赖性,尚需要后期进一步研究。

2 眼眶减压术

TAO患者的眶内脂肪组织增生、眼外肌肥大,导致眼球突出、眼睑闭合不全等,对患者的外观造成了重大影响。相关研究表明,TAO发生干眼的潜在影响因素有睑裂宽度、眼球突出度、眼睑闭合不全、眼睑迟落状态等,这些因素可以导致泪液蒸发过快、泪液高渗,进而出现如干眼或者其他角膜病变等眼表损害^[16-17]。

眼眶减压术是有效改善眼球突出程度的治疗方法,是稳定期中重度TAO患者首选的治疗方式。目前一致认为,眼球突出严重的患者,眼表面积暴露过多,导致泪液蒸发过快,产生干眼。而眼眶减压术后能够改善眼球突出度,亦能减轻干眼症状。Doumit等^[18]研究证实了这点,其对15例行眼眶减压手术的TAO患者随访长达3年,所有患者术前均有干眼症状,其中12例术后可完全停止使用人工泪液。分析其机制可能是眼球突出度改善后,眼球的暴露面积减少,且眼球对眼睑的压迫作用减退,泪液分泌阻力小,最终干眼症状减轻。

3 眼睑退缩矫正术

目前,眼睑退缩的治疗方案主要有活动期结膜下注射曲安奈德和稳定期从皮肤入路的提上睑肌延长术及经结膜入路的Müller's肌切除术。George等^[19]对12例功能需要和27例美学需要的TAO患者均采用了经结膜入路Müller's肌切除术,结果术

后分别有7例、4例患者出现泪液分泌减少的现象,并且有2例需要加大人工泪液的补充,2例需行泪小点栓塞术。同样,在另一项经结膜入路Müller's肌切除术矫正眼睑下垂的研究中,23.3%的患者术后出现了严重干眼表现,泪液分泌试验结果、眼表疾病指数评分(ocular surface disease index, OSDI)急剧恶化,2个月后才恢复正常^[20]。

结膜组织含有杯状细胞和外分泌腺Krause、Wolfring,它们在泪液的生成中扮演着重要角色。杯状细胞主要位于球结膜和穹窿内,生成黏蛋白,组成泪膜内层;中间水液层的基础分泌是由副泪腺Krause和Wolfring分泌,反射分泌是由受副交感支配的主泪腺分泌。副泪腺位于结膜下组织,主要在上睑的睑板上缘与穹窿之间。上睑通常有30个Krause腺,位于上穹窿;3个Wolfring腺,位于睑板上缘,常同睑板组织合为一体^[21-22]。Müller's肌向外侧延伸至眶部与睑部泪腺之间,肌纤维与泪腺导管相互交错,于结膜导管开口处又蔓延开^[23]。故根据解剖结构可知,无论是结膜下注射曲安奈德,还是经皮提上睑肌延长术或是经结膜Müller's肌切除术,从麻醉开始,到手术切口的选择、切除Müller's肌的量或者提上睑肌的分离等,都有可能对杯状细胞、泪腺导管及开口或主副泪腺造成损伤,从而引起泪液分泌系统功能障碍,导致干眼。这时,眼睑位置改善所带来的眼球暴露面积减少因而减轻干眼症状的作用就显得很小了。

4 斜视矫正术

斜视是TAO的重要临床表现之一,除影响外观,也因其产生的复视而严重影响患者生活质量,通常在稳定期可以通过手术矫正。目前临床治疗着重改善其外观及复视症状,而少有对比分析斜视前后眼表的变化。然而,Jeon等^[24]研究随访了穹窿切口行外直肌后徙术患者的眼表变化,发现患者的McMonnies干眼量表分数在术后3个月内均升高,术后4个月回归基线水平;角膜染色于术后2个月回归基线水平;泪膜破裂时间缩短,但术后4个月的随访中仍未恢复正常;颞下方杯状细胞密度于术后2个月明显减少。对比外斜视的角巩膜缘切口和穹窿切口,前者更常发生严重干眼症状,对角膜敏感性、泪膜稳定性影响更大^[25]。由此可见,斜视手术

虽然是创伤相对小的局部麻醉手术,但对眼表的影响仍然是很大的,因为对于TAO患者来说,其眼表状态的不稳定本身就是个重大难题。

5 眼眶放射治疗

眼眶放射性治疗是TAO的又一治疗方案,目前主要采用直线加速器或 ^{60}Co ,其机制是射线能够阻止眶内淋巴细胞增殖、成纤维细胞增生及分泌黏多糖,从而发挥抗炎作用。相关研究表明,对于放射性治疗敏感的TAO患者,其眼部症状、眼球突出程度及复视现象可以得到明显改善^[26]。

然而,Bhandare等^[27]在外粒子束放射治疗头颈部肿瘤的研究中发现,干眼的发生率呈剂量依赖性,35~39.99 Gy剂量时干眼发生率为6%左右,45~49.99 Gy时为50%,至60~64.99 Gy时可高达90%。放疗结束后随访5年,结果发现放射剂量<45 Gy、45~59.9 Gy及 ≥ 60 Gy时干眼症状缓解的患者比例分别为93%、29%和3%,表明干眼能否缓解也与剂量相关。Matthiesen等^[28]评价了10年间接受眼眶放射治疗的TAO患者的疗效和不良反应,共分10次治疗,每次剂量使用20 Gy,结果发现其对眼球突出度的控制率达90.9%,疾病稳定无复发率达97.9%;但长期随访中也发生其他不良反应,其中干眼的发生率为12%。Prabhu等^[29]回顾了局部接受放射治疗的活动期TAO患者,虽然64%的患者眼球突出度、复视症状等得到了改善,但也有9.9%的患者术后发生慢性干眼,并伴随患者终生。

6 小结

综上所述,TAO的自然病程中会发生眼表损害。而针对TAO的各种治疗方案对眼表既有正向治疗效应,也存在加重眼表损害的可能,提示在进行TAO治疗期间,无论TAO患者是否合并干眼,可能均需要辅以一定量的人工泪液保护眼表,防止发生进一步眼表损害。

[参考文献]

[1] Gürdal C, Saraç O, Genç I, Kırmılioğlu H, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36: 8-13.

[2] Versura P, Campos E C. The ocular surface in thyroid diseases[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10: 486-492.

[3] Bartley G B, Fatourech V, Kadrmas E F, Jacobsen S J, Ilstrup D M, Garrity J A, et al. Long-term follow-up of Graves ophthalmopathy in an incidence cohort [J]. *Ophthalmology*, 1996, 103: 958-962.

[4] Ismailova D S, Fedorov A A, Grusha Y O. Ocular surface changes in thyroid eye disease [J]. *Orbit*, 2013, 32: 87-90.

[5] Nowak M, Marek B, Kos-Kudla B, Kajdaniuk D, Sieminska L. [Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy] [J]. *Klin Oczna*, 2005, 107(7/8/9): 479-482.

[6] Achtsidis V, Tentolouris N, Theodoropoulou S, Panagiotidis D, Vaikoussis E, Saldana M, et al. Dry eye in Graves ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23: 473-479.

[7] Zang S, Ponto K A, Kahaly G J. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96: 320-332.

[8] Wiersinga W M. Immunosuppressive treatment of Graves' ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 1992, 2: 229-233.

[9] Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy[J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61: 45-51.

[10] Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002, 80: 316-321.

[11] Macchia P E, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2001, 24: 152-158.

[12] Kahaly G J, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 5234-5240.

[13] Yoon J S, Choi S H, Lee J H, Lee S J, Lee S Y.

- Ocular surface inflammation, and nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248: 271-276.
- [14] Sullivan D A, Bloch K J, Allansmith M R. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen regulation of secretory component levels in rat tears[J]. *J Immunol*, 1984, 132: 1130-1135.
- [15] Sato E H, Sullivan D A. Comparative influence of steroid hormones and immunosuppressive agents on autoimmune expression in lacrimal glands of a female mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35: 2632-2642.
- [16] Gilbard J P, Farris R L. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1983, 61: 108-116.
- [17] Brasil M V, Brasil O F, Vieira R P, Vaisman M, Amaral Filho O M. [Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy] [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2005, 68: 615-618.
- [18] Doumit G, Abouhassan W, Yaremchuk M J. Aesthetic refinements in the treatment of graves ophthalmopathy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 134: 519-526.
- [19] George J L, Tercero M E, Angioi-Duprez K, Maalouf T. Risk of dry eye after mullerectomy via the posterior conjunctival approach for thyroid-related upper eyelid retraction[J]. *Orbit*, 2002, 21: 19-25.
- [20] Wee S W, Lee J K. Clinical outcomes of conjunctiva-Müller muscle resection; association with phenylephrine test-negative blepharoptosis and dry eye syndrome[J]. *J Craniofac Surg*, 2014, 25: 898-901.
- [21] Jordan D R, Anderson R B, Mamalis N. Accessory lacrimal glands[J]. *Ophthalmic Surg*, 1990, 21: 146-147.
- [22] Dailey R A, Saulny S M, Sullivan S A. Müller muscle-conjunctival resection; effect on tear production [J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2002, 18: 421-425.
- [23] Morton A D, Elner V M, Lemke B N, White V A. Lateral extensions of the Müller muscle [J]. *Arch Ophthalmol*, 1996, 114: 1486-1488.
- [24] Jeon S, Park S H, Choi J S, Shin S Y. Ocular surface changes after lateral rectus muscle recession [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2011, 42: 428-433.
- [25] Li Q, Fu T, Yang J, Wang Q L, Li Z E. Ocular surface changes after strabismus surgery with different incisions [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253: 431-438.
- [26] Hahn E, Laperriere N, Millar B A, Oestreicher J, McGowan H, Krema H, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4: 233-239.
- [27] Bhandare N, Moiseenko V, Song W Y, Morris C G, Bhatti M T, Mendenhall W M. Severe dry eye syndrome after radiotherapy for head-and-neck tumors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: 1501-1508.
- [28] Matthiesen C, Thompson J S, Thompson D, Farris B, Wilkes B, Ahmad S, et al. The efficacy of radiation therapy in the treatment of Graves' orbitopathy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82: 117-123.
- [29] Prabhu R S, Liebman L, Wojno T, Hayek B, Hall W A, Crocker I. Clinical outcomes of radiotherapy as initial local therapy for Graves' ophthalmopathy and predictors of the need for post-radiotherapy decompressive surgery [J]. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 95.