

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.02.0223

· 短篇论著 ·

糖皮质激素冲击治疗对甲状腺相关眼病患者泪膜脂质层厚度的影响

聂雯, 张韵, 李由, 魏锐利*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院眼科, 上海 200003

[摘要] **目的** 探讨糖皮质激素对甲状腺相关眼病患者眼表变化的影响。**方法** 对甲状腺相关眼病患者(30例60眼)在接受糖皮质激素冲击治疗前后进行泪膜破裂时间、眨眼频率、不完全眨眼比例、泪膜脂质层厚度及泪膜脂质层流动性等检查,对比分析冲击治疗前后各项检测指标的差异。**结果** 糖皮质激素冲击治疗后甲状腺相关眼病患者泪膜破裂时间较冲击治疗前延长(中位数分别为5.0 s和7.0 s, $P < 0.01$),泪膜脂质层厚度平均值、最大值和最小值均较冲击治疗前增大(平均值中位数分别为59 nm和64.5 nm,最大值中位数分别为73.5 nm和78.8 nm,最小值中位数分别为52.4 nm和57.5 nm; P 均 < 0.01),而眨眼频率、不完全眨眼比例和泪膜脂质层流动性与冲击治疗前相比差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。**结论** 糖皮质激素治疗能够改善甲状腺相关眼病患者泪膜油脂分泌,从而维持泪膜稳定性。

[关键词] 甲状腺相关眼病;干眼病;糖皮质激素类;泪膜脂质层

[中图分类号] R 581.11; R 771.3

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2019)02-0223-03

Effect of glucocorticoid shock therapy on lipid layer thickness of tear film in patients with thyroid-associated ophthalmopathy

NIE Wen, ZHANG Yun, LI You, WEI Rui-li*

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

[Abstract] **Objective** To explore the effect of glucocorticoid on ocular surface changes in the patients with thyroid-associated ophthalmopathy. **Methods** Sixty eyes of 30 patients with thyroid-associated ophthalmopathy were examined for the break-up time of tear film (BUT), blinks, incomplete blinks, tear film lipid layer thickness (LLT) and the fluidity of tear film lipid layer before and after glucocorticoid treatment. The differences of each detection index were compared and analyzed. **Results** The BUT of the patients with thyroid-associated ophthalmopathy was significantly longer after glucocorticoid treatment versus before glucocorticoid treatment (the medians were 5.0 s and 7.0 s, respectively; $P < 0.01$). The average, maximal and minimal values of LLT were significantly increased after glucocorticoid treatment than those before glucocorticoid treatment (average, maximal and minimal values of LLT before and after treatment were 59 nm and 64.5 nm, 73.5 nm and 78.8 nm, and 52.4 nm and 57.5 nm, respectively; all $P < 0.01$). There were no significant differences in the blinks, incomplete blinks or the fluidity of tear film lipid layer between before and after glucocorticoid treatment (all $P > 0.05$). **Conclusion** Glucocorticoid treatment can improve the lipid secretion of tear film, thus maintaining the stability of tear film.

[Key words] thyroid associated ophthalmopathy; xerophthalmia; glucocorticoids; tear film lipid layer

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(2): 223-225]

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,通常双眼发病,但也可以是单侧或不对称发病^[1]。TAO患者会发生眼外肌肥大、间质组织细胞浸润及眼眶结缔组织增生,这些变化导致眶内组织增加、眶内压升高,从而造成TAO最常见的临床表现——眼睑退缩、迟落,眼球突出,复视,

视力下降,暴露性角膜炎甚至角膜溃疡等^[2-3]。

干眼是TAO的常见合并症和造成患者不适感的主要因素,TAO患者由于睑裂增宽、泪液蒸发加速、泪液渗透压增加,最终发生眼表损伤而导致干眼;此外,TAO患者泪液中炎症因子水平的病理性升高也会导致干眼的发生^[4]。因此,TAO被认为是干眼症的一个危险因素^[5]。泪膜稳定性受到破

[收稿日期] 2019-01-03

[接受日期] 2019-02-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81770959)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81770959)。

[作者简介] 聂雯, 硕士生, 住院医师。E-mail: caravip2010@126.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81885925, E-mail: ruiwei@126.com

坏是引起干眼症状的主要原因,泪膜中脂质成分的分泌以及流动性与泪膜稳定性密切相关^[6]。糖皮质激素是TAO的主要治疗药物,目前对于糖皮质激素是否会影响TAO患者的眼表泪膜脂质层尚不清楚。本研究拟探讨糖皮质激素冲击治疗对TAO患者泪膜脂质层厚度及其流动性的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续入选2017年6月至7月就诊于海军军医大学(第二军医大学)长征医院确诊为TAO并尚未接受甲泼尼龙冲击治疗的患者30例(60眼)。纳入标准:(1)符合TAO Bartley诊断标准^[7];(2)根据欧洲Graves眼病协作组修订的临床活动性评分(clinical activity score, CAS)标准^[8]进行活动性评分,评分 ≥ 3 分则表示疾病处于活动期并入组进行冲击治疗;(3)年龄20~70岁;(4)男女不限;(5)种族不限;(6)详细了解试验检测流程后愿意配合者。排除标准:(1)年龄 < 20 岁或 > 70 岁;(2)患有可能影响泪膜稳定性的疾病包括干燥综合征、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病;(3)长期配戴角膜接触镜;(4)有眼部过敏史、曾有眼外伤史、角膜缘干细胞异常或其他原因引起的眼表疾病如热烧伤或化学伤等;(5)曾使用麻醉剂和镇静剂及其他影响泪液分泌的药物。治疗方案均为甲泼尼龙500 mg/d连续静脉滴注3 d,每个月1次,疗程为3个月。本研究通过海军军医大学(第二军医大学)伦理委员会审批,所有患者检查治疗前均签署知情同意书。

1.2 检查方法及评价指标 (1)将1%荧光素滴于下睑结膜囊内,嘱患者眨眼数次后适当延长睁眼

时间,在裂隙灯钴蓝光下观察,秒表同步记录最后1次瞬目睁眼至角膜出现第1个黑洞(斑状、线状或不规则干斑)的时间,即泪膜破裂时间。结束后嘱患者自然瞬目。共测量3次取平均值。(2)采用LipiView眼表面干涉仪直接定量检测泪膜脂质层厚度,自动分析泪膜脂质层厚度的分布情况,得出泪膜脂质层流动性数值,同时记录眨眼频率及不完全眨眼比例。检查前要求:至少提前4 h摘除角膜接触镜;至少12 h不能游泳,不能滴油基类滴眼液;至少24 h不能涂眼药,不能在眼周使用油基类化妆品;在滴入其他滴眼液后,至少等待4 h再进行检查。所有患者均检查和记录双眼数据,分别于甲泼尼龙冲击治疗前、冲击治疗结束后1周进行检查。

1.3 统计学处理 应用SPSS 24.0软件进行统计学分析。使用Shapiro-Wilk检验对数据进行正态分布检验,显示数据均为非正态分布。数据采用中位数(下四分位数,上四分位数)表述,治疗前后数据的比较采用Wilcoxon符号秩和检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料 30例TAO患者中,男18例、女12例,年龄为25~67岁,中位年龄为43.5岁。CAS评分为3~6分,中位数为5分。

2.2 冲击治疗前后泪膜破裂时间、眨眼频率及不完全眨眼比例的比较 由表1可见,TAO患者冲击治疗后泪膜破裂时间明显延长,与冲击治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.01$);冲击治疗后眨眼频率和不完全眨眼比例与冲击治疗前相比差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 冲击治疗前后TAO患者泪膜破裂时间、眨眼频率及不完全眨眼比例的比较

评价指标	$n=60, M(Q_L, Q_U)$		
	冲击治疗前	冲击治疗后	P 值
泪膜破裂时间 t/s	5.0 (3.0, 6.0)	7.0 (6.0, 8.0)	< 0.01
眨眼频率 f/min^{-1}	6.0 (4.0, 9.8)	6.0 (5.0, 9.0)	0.785
不完全眨眼比例	0.75 (0.33, 1.00)	0.75 (0.35, 0.94)	0.089

TAO: 甲状腺相关眼病; $M(Q_L, Q_U)$: 中位数(下四分位数, 上四分位数)

2.3 冲击治疗前后泪膜脂质层厚度及泪膜脂质层流动性的比较 由表2可见,TAO患者冲击治疗后泪膜脂质层厚度的平均值、最大值及最小值

与冲击治疗前相比均增大,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);冲击治疗后泪膜脂质层流动性与冲击治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 冲击治疗前后TAO患者泪膜脂质层厚度及泪膜脂质层流动性的比较

评价指标	$n=60, M(Q_L, Q_U)$		
	冲击治疗前	冲击治疗后	P 值
泪膜脂质层厚度平均值 d/nm	59.0 (47.0, 74.0)	64.5 (50.0, 80.0)	0.002
泪膜脂质层厚度最大值 d/nm	73.5 (61.3, 98.8)	78.8 (62.5, 100.0)	0.005
泪膜脂质层厚度最小值 d/nm	52.4 (39.0, 61.5)	57.5 (42.5, 69.0)	0.003
泪膜脂质层流动性	5.0 (3.0, 7.8)	5.0 (3.0, 8.0)	0.204

TAO: 甲状腺相关眼病; $M(Q_L, Q_U)$: 中位数(下四分位数, 上四分位数)

3 讨论

干眼症发病机制复杂,眼表组织(角膜、结膜、副泪腺)、睑板腺、主泪腺及其神经支配的异常都可能引起干眼症^[9]。TAO是干眼症的危险因素,TAO患者干眼症患病率为45%~85%^[10]。既往研究认为,TAO患者发生干眼症与患者所处的疾病活动期有关,活动期TAO患者眼表炎症加重、角膜知觉减弱,容易发生干眼症^[11]。而泪膜脂质层对泪膜稳定性的作用在很大程度上被忽视。据报道,脂质层对抗泪液蒸发的能力取决于其厚度^[12]。泪膜脂质层厚度是评估泪膜稳定性的重要临床指标,与干眼症诊断的其他体征显著相关^[13]。因此,评估泪膜脂质层厚度可能有助于探究TAO患者泪膜不稳定的原因。此外,眨眼也有助于脂质层在眼表的分布^[13]。因此,我们设想泪膜脂质层厚度和眨眼模式可能在TAO患者的泪膜稳定性中起重要作用。Finis等^[14]研究指出,泪膜脂质层厚度平均值为76 nm,而当泪膜脂质层厚度 ≤ 65 nm时,睑板腺功能障碍患病风险高达90%;不完全眨眼比例高于40%,需要依靠眨眼练习帮助睑板腺油脂更好地排出。本研究发现TAO患者泪膜脂质层厚度平均值低于上述研究结果^[14],不完全眨眼比例高于上述研究结果^[14],提示TAO患者泪膜脂质分泌和眨眼可能存在问题。

糖皮质激素治疗是TAO患者,尤其是活动期患者首要且有效的治疗方法。本研究中,TAO患者在接受糖皮质激素冲击治疗后泪膜脂质层厚度较治疗前增大($P < 0.01$),但泪膜脂质层流动性无明显变化,可以认为糖皮质激素治疗能够有效改善TAO患者泪膜油脂分泌情况,但尚不能认为其能有效改善泪膜油脂在泪膜表面的均匀分布。经糖皮质激素冲击治疗后泪膜破裂时间延长,与我们前期研究结论^[15]一致。有研究证实,局部使用糖皮质激素治疗能够减轻眼表炎症,改善睑板腺功能,同时改善眼表环境,如减轻结膜水肿、促进角膜损伤愈合等^[16]。糖皮质激素的抗炎作用可能是TAO患者泪膜油脂分泌情况和泪膜破裂时间得到改善的原因,但冲击治疗后TAO患者眼球突出及眼睑退缩两大机械性因素未得到明显改善,因此泪膜脂质层流动性及不完全眨眼比例与治疗前相比差异无统计学意义,具体机制仍有待进一步研究。

[参考文献]

[1] BAHN R S. Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 726-738.
[2] SMITH T J, JANSSEN J A. Building the case for

insulin-like growth factor receptor- I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 7: 167. doi: 10.3389/fendo.2016.00167.

- [3] ISKELELI G, KARAKOC Y, ABDULA A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2008, 52: 323-326.
[4] NGO W, SITU P, KEIR N, KORB D, BLACKIE C, SIMPSON T. Psychometric properties and validation of the Standard Patient Evaluation of Eye Dryness questionnaire[J]. *Cornea*, 2013, 32: 1204-1210.
[5] GUPTA A, SADEGHI P B, AKPEK E K. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147: 919-923.
[6] 沈婷,张琳. 泪膜脂质成分及其与干眼症的关系[J]. *医学综述*, 2011, 17: 556-559.
[7] BARTLEY G B, GORMAN C A. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119: 792-795.
[8] 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 approach[J]. *Br J Ophthalmol*, 1989, 73: 639-644.
[9] STERN M E, SCHAUMBURG C S, PFLUGFELDER S C. Dry eye as a mucosal autoimmune disease[J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32: 19-41.
[10] NOWAK M, MAREK B, KOS-KUDŁA B, KAJDANIUK D, SIEMIŃSKA L. [Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy][J]. *Klin Oczna*, 2005, 107(7/8/9): 479-482.
[11] 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: 473-475.
[12] KING-SMITH P E, HINEL E A, NICHOLS J J. Application of a novel interferometric method to investigate the relation between lipid layer thickness and tear film thinning[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51: 2418-2423.
[13] BLACKIE C A, SOLOMON J D, SCAFFIDI R C, GREINER J V, LEMP M A, KORB D R. The relationship between dry eye symptoms and lipid layer thickness[J]. *Cornea*, 2009, 28: 789-794.
[14] FINIS D, PISCHEL N, SCHRADER S, GEERLING G. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction[J]. *Cornea*, 2013, 32: 1549-1553.
[15] 周晓晴,顾燕华,张韵,马晓晔,魏锐利. 免疫抑制剂冲击治疗对甲状腺相关性眼病患者眼表的影响[J]. *眼科*, 2016, 25: 40-44.
[16] KIM Y S, KWAK A Y, LEE S Y, YOON J S, JANG S Y. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy[J]. *Can J Ophthalmol*, 2015, 50: 278-282.

[本文编辑] 孙岩