

球旁注射曲安奈德在甲状腺相关性眼病中的疗效观察

金晶¹, 项楠², 刘荣², 胡维琨²

作者单位:¹(443000)中国湖北省宜昌市,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院眼科;²(430030)中国湖北省武汉市,华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科

作者简介:金晶,毕业于华中科技大学同济医学院,硕士,医师,研究方向:泪道、激光、眼整形等。

通讯作者:金晶. 357601801@qq.com

收稿日期:2015-12-30 修回日期:2016-03-10

Therapeutic effect of periorbitally injected triamcinolone acetonide for thyroid-associated ophthalmopathy

Jing Jin¹, Nan Xiang², Rong Liu², Wei-Kun Hu²

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Yichang Central People's Hospital, the First Clinic College of Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China;²Department of Ophthalmology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Jing Jin. Department of Ophthalmology, Affiliated Yichang Central People's Hospital, the First Clinic College of Three Gorges University, Yichang 443000, Hubei Province, China. 357601801@qq.com

Received:2015-12-30 Accepted:2016-03-10

Abstract

• **AIM:** To evaluate the therapeutic effect of periorbitally injected triamcinolone acetonide (TA) for thyroid-associated ophthalmopathy.

• **METHODS:** Thirty-six patients (60 eyes) diagnosed as thyroid-associated disease by many related academics were collected in the past two years, 12 male (18 eyes) and 24 female (42 eyes), 12 cases with monocular, 24 with binocular, aged 23 ~ 40 years, mean 33 ± 5 years. Their course of diseases were 2mo ~ 4a, mean 15mo. The therapy of TA:20mg for each eye once, every 3 ~ 4wk, 3 ~ 4 times as one course. The injection point and method: the patient took the supine position, the skin around the ocular was disinfected twice with entoiodine; the patient was asked to look upward, the needle entered at the 1/3 lateral-mid point; then the needle reached the equator along the paries superior orbitae; after that, the direction of the needle changed to slightly towards inferior nasal; the depth was about 35mm; the patient was asked to move his eyeball towards different directions; 1mL of the medicine was injected to the retrobulbar after making sure the eyeball was not injured and no blood in the syringe if its plunger was draw back; sterile gauze was

pressed against the eyeball and make sure there was no hemorrhage or other discomforts. Observation for the therapeutic effect, including the improvement of eye symptoms and signs, after one course.

• **RESULTS:** TA had a significant efficiency for relieving phengophobia ($\chi^2 = 19.326, P < 0.01$), epiphora ($\chi^2 = 8.500, P < 0.01$), eye-bulging ($\chi^2 = 8.500, P < 0.05$), sensation of dryness ($\chi^2 = 8.025, P < 0.01$), eyelid-swollening ($\chi^2 = 8.743, P < 0.01$), but ocular movement, diplopia and Von Graefes symptom were not improved (separately P were 0.144, 0.530, 0.589, all $P > 0.05$). Besides, protopsis (16.082 ± 2.503mm) as compared to (16.875 ± 3.143mm) and Dalrymple symptom (0.950 ± 1.167mm) as compared to (3.100 ± 1.633mm) were exactly improved ($P < 0.01$) after treatments. But intraocular pressure (IOP) of our group did not increase before and after treatments ($P = 0.081$).

• **CONCLUSION:** Periorbitally injected TA can improve protopsis, Dalrymple symptom and local ocular symptoms, and all patients we treated were at an normal IOP. But ocular movement, diplopia and Von Graefes symptom were not improved.

• **KEYWORDS:** periorbital injection; triamcinolone acetonide; thyroid-associated ophthalmopathy

Citation: Jin J, Xiang N, Liu R, et al. Therapeutic effect of periorbitally injected triamcinolone acetonide for thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016;16(4):779-781

摘要

目的: 评价眶周局部注射长效激素曲安奈德(TA)对甲状腺相关性眼病(TAO)的疗效。

方法: 收集近2a在我院眼科门诊就诊并经相关科室确诊为甲状腺相关性眼病的患者36例60眼,男12例18眼,女24例42眼;单眼患者12例,双眼患者24例;年龄23~40(平均33±5)岁;病程2mo~4a,平均15mo;TA注射周期及疗程:3~4wk注射一次,每眼20mg/次,3~4次为一疗程。注射部位及方法:患者取仰卧位,用安尔碘消毒患眼皮肤2次。嘱患者向上方注视,由眶下缘中外1/3处紧靠眶缘进针,顺眶上壁推进直到赤道部,然后改变进针方向,稍斜向鼻下方,继续进针,深度约35mm。嘱患者上、下、左、右4个方位转动眼球,确认未刺穿眼球壁后回抽注射器,无回血时缓慢推注,将药液1mL注入球后。注射后垫以无菌纱布轻轻按压眼球5min,无出血及其它不适即可。观察研究病例眶周注射TA一个疗程后的效果,眼部症状和体征有无改善。

结果: 曲安奈德可明显改善患者畏光($\chi^2 = 19.326, P < 0.01$)、流泪($\chi^2 = 8.500, P < 0.01$)、眼胀($\chi^2 = 8.500, P < 0.05$)、干涩($\chi^2 = 8.025, P < 0.01$)、眼睑红肿($\chi^2 = 8.743,$

$P < 0.01$) 的症状, 治疗后 3mo 突眼度 ($16.082 \pm 2.503\text{mm}$) 较治疗前 ($16.875 \pm 3.143\text{mm}$) 以及上睑后退 ($0.950 \pm 1.167\text{mm}$) 较 ($3.100 \pm 1.633\text{mm}$) 的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 而运动受限、复视、上睑迟落无明显好转 ($P = 0.144, 0.530, 0.589$), 本组患者治疗前后眼压组间差异无统计学意义 ($P = 0.081$)。

结论: 曲安奈德眶周局部注射可有效改善患者突眼度、上睑后退以及眼睛局部不适, 但对于复视以及眼球运动等方面的改善不显著。

关键词: 球旁注射; 曲安奈德; 甲状腺相关性眼病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.52

引用: 金晶, 项楠, 刘荣, 等. 球旁注射曲安奈德在甲状腺相关性眼病中的疗效观察. 国际眼科杂志 2016;16(4):779-781

0 引言

甲状腺相关性眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是眼科最常见的眼眶病之一, 也是成人眼球突出的常见原因。从发现至今已有 200 多年的历史。过去命名较多, 如甲状腺眼病、甲状腺毒性眼病、内分泌眼肌病变、内分泌性眼球突出、眼球突出性甲状腺肿、恶性突眼和浸润性突眼^[1-2]。目前公众比较认可甲状腺相关性眼病的说法。习惯上, 眼科医生将甲状腺功能异常伴有眼部症状的患者叫 Graves' 眼病; 而将甲状腺功能正常, 甲状腺不肿大, 各种化验检查正常而只有眼部症状的称为眼型 Graves' 病。大约有 20% ~ 25% 的甲状腺相关性眼病患者伴有甲状腺功能亢进^[3]。到目前为止, 涌现很多关于 TAO 治疗方法以及疗效方面的文章, 但是对于 TAO 相关症状和体征的改善情况欠缺描述和分析。本文针对近 2a 来我院就诊的 TAO 患者进行回顾性分析, 旨在探讨曲安奈德 (TA) 对于 TAO 患者的疗效情况。

1 对象和方法

1.1 对象 收集近 2a 在我院眼科门诊就诊的甲状腺相关性眼病的患者 36 例 60 眼, 所有患者根据内科及影像科资料确诊; 男 12 例 18 眼, 女 24 例 42 眼; 单眼患者 12 例, 双眼患者 24 例; 年龄 23 ~ 40 (平均 33 ± 5) 岁; 甲状腺功能亢进病程 2mo ~ 4a, 平均 15mo; 以上患者眼眶影像学检查显示均有一条或多条眼外肌的梭形增粗。排除球后占位性病变、炎性假瘤、神经纤维瘤以及球后炎性改变等, 除此之外, 还应排除青光眼、眼睑皮肤感染、高血压、糖尿病、消化性溃疡、精神病、骨质疏松、严重感染、肝肾功能不全等疾病。甲状腺功能异常伴有眼部症状即 Graves' 眼病有 26 例, 甲状腺功能正常伴有眼部症状即眼型 Graves' 病 10 例。其中有 5 例患者曾经接受过¹³¹I 治疗, 28 例行内科糖皮质激素冲击治疗, 26 例一直口服抗甲状腺功能亢进药物。眼睛局部注射 TA 期间, 23 例患者甲状腺血清学指标 FT_3 和 FT_4 偏高, 而 sTSH 偏低; 13 例患者 FT_3 、 FT_4 、 sTSH 均在正常范围内。所有患者行第一次 TA 注射前均有不同程度的眼部活动性病变 (如球后压迫感、结膜充血水肿、泪阜充血、眼睑红肿等), 且均被告知糖皮质激素可能导致 Cushing 面容、高血糖、慢性病复发、感染、高血压、骨质疏松、胃溃疡等, 要求其签署糖皮质激素知情同意书。29 例患者是初次发生以上活动性病变而前来就诊, 7 例患者是以上症状复发而来。诊断标准: (1) 甲状腺相关性眼病的诊断标准: 参照吴中耀

《现代眼眶肿瘤病学》的诊断标准。若有眼险后退, 只要合并以下检查之一即可确诊: (1) 甲状腺功能异常或者调节异常; (2) 眼球突出; (3) 视神经功能障碍; (4) 眼外肌受累。若无上睑后退, 则必须有甲状腺功能异常或者调节异常合并以下临床症状之一: (1) 眼球突出; (2) 视功能障碍; (3) 眼外肌受累。(2) 眼部症状 (畏光、溢泪、眼胀、干涩、复视) 的评价主要依据患者的主观感受。(3) 运动受限、复视和上睑迟落的“有”和“无”表示“有和无明显运动受限” (有明显运动受限是指眼球多个方向运动受限), “有和无明显复视” (无明显复视是指阅读位和下视时无复视), “有和无明显上睑迟落” (下视时睑裂宽度 $> 10\text{mm}$ 视为有明显的上睑迟落)。(4) 上睑后退的标准: 以角膜缘下 1 ~ 2mm 为正常值标准, 在角膜缘 1 ~ 2mm 以上则称为上睑后退, 记为正值 (+); 在角膜缘 1 ~ 2mm 以下则称为上睑下垂, 记为负值 (-)。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 (1) 眼压 (非接触式眼压计), 眼球突出度 (Hertel 突眼计), 眼球运动以及运动受限情况, 裂隙灯角膜荧光素染色检查, 上睑迟落及上睑后退。(2) 影像学检查: 眼眶 CT 平扫+冠扫或者 MRI 检查。(3) 眼位照相。

1.2.2 观察项目 眼部症状 (畏光、泪溢、眼胀、干涩、复视等); 眼部体征 (眼球突出度、眼压、上睑后退、眼睑红肿、眼球运动、上睑迟落等); CT 或者 MRI 检查结果。

统计学分析: 采用 SPSS 17.0 软件统计包进行分析。计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对于正态分布或者近似正态分布的多样本计量资料采用重复测量数据的方差分析, 对于计数资料则采用卡方检验 (χ^2)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后眼部症状以及相关体征改善情况 患者治疗前均有不同程度的眼睛不适症状, 治疗后患者畏光、溢泪、眼胀、干涩、红肿明显改善, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。治疗后运动受限、复视以及上睑迟落较治疗前均无明显改善, 差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 治疗前后眼球突出度的改变

2.2.1 突眼度测量 将突眼计平放在被检者两眼前, 调整其两侧金属框之间距离, 使其尖端的小凹固定在两侧眼眶外缘最凹处。嘱被检者向前方注视, 观察镜面内两条红线, 使之重叠, 并记录突眼计两侧反射镜里角膜顶点位置的毫米数, 即为眼球突出的度数。

2.2.2 治疗后眼球突出度 治疗后 2mo 眼球突出度 $16.257 \pm 2.8071\text{mm}$ 、治疗后 3mo 眼球突出度 $16.082 \pm 2.503\text{mm}$ 较治疗前眼球突出度 ($16.875 \pm 3.143\text{mm}$) 均有改善, 差异有统计学意义 ($F = 17.383, P = 0.003$)。

2.3 治疗后上睑后退的改变 治疗后 1mo 上睑后退 $2.117 \pm 1.427\text{mm}$ 、治疗后 2mo $1.200 \pm 1.270\text{mm}$ 、治疗后 3mo $0.950 \pm 1.670\text{mm}$ 较治疗前 ($3.100 \pm 1.633\text{mm}$) 均有好转, 差异有统计学意义 ($F = 14.130, P < 0.01$); 此外与治疗 1mo 相比, 治疗后 2、3mo 也有显著性差异 ($P < 0.01$)。

2.4 治疗前后眼压的改变

2.4.1 眼压测量 由同一位眼科医生采用非接触式眼压计测量, 测量前检查眼睑位置, 避免产生误差。每只眼睛测量眼压 3 次, 取 3 次测量值的均数为该眼的眼压。

表 1 治疗前后相关症状及体征变化

时间	畏光		溢泪		眼胀		干涩		红肿		运动受限		复视		上睑迟落	
	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
治疗前	28	8	20	16	24	12	23	13	26	10	16	20	7	29	10	26
治疗后	10	26	8	28	12	24	11	25	14	22	10	26	5	31	8	28
χ^2	18.056		8.416		8.000		8.025		8.100		2.167		0.400		0.296	
<i>P</i>	<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		>0.05		>0.05		>0.05	

例

2.4.2 治疗后眼压 与治疗前眼压(15.765±3.398mmHg)相比,治疗后 1mo 眼压 16.090±3.349mmHg,2mo 16.608±3.539mmHg,3mo 16.170±3.371mmHg 均无明显变化,差异无统计学意义($F=11.219,P=0.081$)。

3 讨论

甲状腺相关性眼病是一种与眼外肌(EOM)、眼眶脂肪组织和结缔组织(OCT)有关的器官特异性、多因素、多种基因遗传模式的自身免疫性疾病。眼眶组织的成纤维母细胞来源于神经外胚层,其分泌的透明质酸和细胞因子的量要远远超过其他组织成纤维细胞的分泌量^[3]。组织学研究表明在活动性TAO患者的眼眶组织及眼外肌的肌内膜和肌间膜间隙中有单核细胞浸润,主要是T淋巴细胞,也有较少的B淋巴细胞、巨噬细胞、肥大细胞和浆细胞等^[4]。而在病情晚期非活动性TAO患者的眼眶组织中却很少有淋巴细胞浸润。除了炎症浸润外,组织学研究还发现眼眶中有成纤维细胞增殖和糖胺聚糖GAG沉积,GAG主要包括透明质酸,它可以提高渗透压并结合大量的水分,从而使眼眶组织以及眼外肌水肿。明显的淋巴细胞浸润,成纤维细胞增生和肌膜组织水肿,引起眶容积增大、眼球突出、暴露性角膜炎和静脉受压。此外,Müller肌肉过度兴奋或者提上睑肌与周围组织发生粘连可导致上睑退缩。可能由于针对眼外肌抗原的继发性免疫反应,受累的肌膜结缔组织慢性纤维化导致不同程度的、不可逆的损害^[5]。

应该重视TAO的早期治疗,公众普遍认为TAO是免疫炎症反应性疾病,所以免疫抑制剂在TAO的治疗上起着至关重要的作用。曲安奈德为长效糖皮质激素,具有强而持久的抗炎、免疫抑制作用。机制如下:抑制巨噬细胞对抗原的吞噬和处理;抑制B细胞转化为浆细胞,干扰体液免疫;抑制白细胞和巨噬细胞移行至血管外,减少炎症反应;增加肥大细胞颗粒的稳定性,减少组织胺释放,从而减轻血管舒张及降低毛细血管通透性;对纤维母细胞DNA有直接抑制作用。基于以上作用机制,TA可以有效的改善患者眼部畏光流泪、眼痛眼胀、上睑后退等,还能使突眼度较治疗前有所回退。因为Müller肌和提上睑肌受累退缩,下落功能差,加上眼睑肿胀影响眼轮匝肌关闭眼睑的作用等众多因素的共同作用使得上睑迟落并没有在TA注射后得到很好的缓解。一般情况初次TAO症状急性发作,即有明显眼部活动性改变的时候是TA注射的良好时机;此外,复发性患者有眼部活动性改变的时候也是TA注射的适应证,如果患者觉得TA注射症状好转则可以继续注射,反之则不提倡注射。周晓红等^[6]曾报道6例慢性患者的眼外肌纤维结缔组织出现明显纤维化,毛细血管扩张并充血,所以复发患者眼外肌存在纤维化和炎症的共同改变,因此在TA注射时候可以部分缓解症状,而对眼球运动、复视等与眼外肌功能关系密切的症状则无明显效

果。本组患者TA注射前后并未发生明显眼压升高,可能是因为TA角膜渗透性差或者其对小梁网的功能无明显损害等,因其有诱发开角型青光眼的可能,在临床上应该慎重,定期监测眼压。毕竟每一种药物都有其自身的局限,所以联合治疗是一种不错的选择。张艳娇等^[7-8]用免疫抑制剂静脉冲击治疗联合甲状腺内注射治疗TAO取得不错疗效;顾明君等^[9]觉得生长抑素类似物奥曲肽对软组织相关症状明显缓解,且对突眼度有所减轻,石勇铨等^[10]免疫抑制剂及奥曲肽球后注射治疗TAO具有明确的疗效及安全性。所以,免疫抑制剂、生长抑素等药物联合治疗对TAO有一定疗效,是个不错的尝试。对于重度TAO患者可采取血浆置换疗法,有研究表明使用血浆置换疗法比用糖皮质激素患者CAS下降快^[11],但是否可以持续缓解患者症状仍无定论,仍需进一步研究。TAO是免疫因素^[12-13]、基因遗传以及环境因素共同作用的结果,所以从基因水平、分子水平来解决TAO患者的困惑是广大临床医生努力研究的方向。

参考文献

- 王贤才译. 希氏内科学. 第九分册. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社 1986:227
- 宋国祥, 吴中耀. 眼眶病学. 北京: 人民卫生出版社 1999:342-369
- Steensel LV, Dik WA, CrossRef Cao HJ, et al. The orbital fibroblast: a key player and target for therapy in graves' ophthalmopathy. *Orbit* 2010; 29(4):202-206
- Pappa A, Lawson JMM, Caldar V, et al. T cell and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2000;84(5):517-522
- Werner SC. The eye changes of Graves'disease; Overview. *Mayo Clin Proc* 1972;47(12):969-972
- 周晓红, 罗清礼, 夏瑞南. Graves眼病眼眶组织病理与IgA、IgE表达的研究. *中华眼科杂志* 1999;35(4):271-274
- 张艳娇, 王群, 刘志民, 等. 免疫抑制剂不同用法治疗甲状腺相关性眼病对照研究. *上海医学* 2005;28(12):1033-1036
- 张艳娇, 石勇铨, 顾明君, 等. 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. *第二军医大学学报* 2004;25(10):1121-1123
- 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. *第二军医大学学报* 2002;23(5):540-543
- 石勇铨, 刘志民, 顾明君, 等. 免疫抑制剂球后注射治疗甲状腺相关性眼病的疗效和安全性观察. *上海医学* 2004;27(7):473-475
- Cap J, Ceeova V, Skacha M, et al. Plasma filtration in the treatment of graves' ophthalmopathy: a randomized study. *J Clin Apheresis* 2010; 25(4):209-215
- Stan MN, Bahn RS. Risk factors for develop or deterioration of graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2010;20(7):777-783
- Wall JR, Laooti H. Pathogenesis of thyroid eye disease - dose autoimmunity against the TSH receptor explain all cases? *Pol J Endocrinol* 2010;61(2):222-227