

99 锝-亚甲基二膦酸盐联用甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病的 Meta 分析

杜亚茹, 李学喜

引用: 杜亚茹, 李学喜. 99 锝-亚甲基二膦酸盐联用甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2019; 19(10): 1722-1727

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 解放军第 910 医院眼科
作者简介: 杜亚茹, 毕业于南京医科大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病。
通讯作者: 李学喜, 毕业于第二军医大学, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障、视网膜外科.lixuexi@189.cn
收稿日期: 2019-04-20 修回日期: 2019-09-11

摘要

目的: 评价 99 锝-亚甲基二膦酸盐 ($^{99}\text{Tc-MDP}$) 联用甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病 (TAO) 的临床效果。

方法: 检索 Pubmed、The Cochrane Library、EMbase、ClinicalTrials.gov、Web of Science、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库和万方数据库 9 个数据库, 检索时间从建库至 2019-03, 收集 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联用甲泼尼龙治疗 TAO 的随机对照试验 (RCT)。2 名研究人员根据纳入和排除标准, 独立检索文献、提取数据及进行方法学质量评估。采用 Review Manager 5.3 进行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 8 篇 RCT 文献, 共 644 例患者。Meta 分析结果显示, $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联用甲泼尼龙与单用甲泼尼龙的临床总有效率有差异 ($RR = 1.14, 95\% CI: 1.03 \sim 1.26, P = 0.01$)。两组眼球突出度治疗有效率有差异 ($RR = 1.28, 95\% CI: 1.16 \sim 1.41, P < 0.00001$)。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联用甲泼尼龙改善 TAO 复视症状优于单用甲泼尼龙 ($RR = 1.64, 95\% CI: 1.04 \sim 2.58, P = 0.03$)。两组治疗眼球运动障碍症状无差异 ($P = 0.37$)。 $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联用甲泼尼龙组不良反应发生率低于单用甲泼尼龙组。

结论: $^{99}\text{Tc-MDP}$ 联用甲泼尼龙治疗 TAO 优于单用甲泼尼龙, 是 TAO 的有效治疗方法, 且副作用小。

关键词: 甲状腺相关眼病; 99 锝-亚甲基二膦酸盐; 甲泼尼龙; 随机对照试验; Meta 分析

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.10.20

Meta - analysis of technetium - 99 methylene diphosphonate combined with methylprednisolone for thyroid - associated ophthalmopathy

Ya-Ru Du, Xue-Xi Li

Department of Ophthalmology, the 910th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

Correspondence to: Xue-Xi Li. Department of Ophthalmology, the

910th Hospital of Chinese PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. lixuexi@189.cn

Received: 2019-04-20 Accepted: 2019-09-11

Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effects of using technetium-99 methylene diphosphonate ($^{99}\text{Tc-MDP}$) with methylprednisolone to treat thyroid-associated ophthalmopathy (TAO).

• **METHODS:** We retrieved from 9 databases, from their foundation to March 2019, including Pubmed, the Cochrane Library, EMbase, ClinicalTrials.gov, Web of Science, CNKI, VIP database, China Biology Medicine disc, Wanfang database and collected the randomized controlled trial (RCT) of $^{99}\text{Tc-MDP}$ combined with methylprednisolone for treatment of TAO. According to inclusion and exclusion criteria, two researchers retrieved the literature independently, extracted data and evaluate methodological quality. Meta analysis was performed by Review Manager 5.3 software.

• **RESULTS:** A total of 8 RCTs were identified with 644 patients. There was significant difference in the overall clinical effective rate between $^{99}\text{Tc-MDP}$ combined with methylprednisolone and methylprednisolone alone ($RR = 1.14, 95\% CI: 1.03 \sim 1.26, P = 0.01$). Significant difference was found in the effective rate of proptosis between intravenous injection of $^{99}\text{Tc-MDP}$ with methylprednisolone and methylprednisolone only ($RR = 1.28, 95\% CI: 1.16 \sim 1.41, P < 0.00001$). Meanwhile, great improvement was seen in diplopia ($RR = 1.64, 95\% CI: 1.04 \sim 2.58, P = 0.03$), but there was no significant difference in disturbance of ocular dyskinesia ($P = 0.37$).

• **CONCLUSION:** Applying $^{99}\text{Tc-MDP}$ combined with methylprednisolone is better than methylprednisolone alone for TAO with less adverse reaction, which appears to be an effective treatment for TAO.

• **KEYWORDS:** thyroid-associated ophthalmopathy; technetium-99 methylene diphosphonate; methylprednisolone; randomized controlled trial; Meta-analysis

Citation: Du YR, Li XX. Meta-analysis of technetium-99 methylene diphosphonate combined with methylprednisolone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(10): 1722-1727

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 亦称为格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy, GO),

是与格雷夫斯病(Graves disease, GD)密切相关的自身免疫性疾病,可能引起的眼部症状体征表现为:眶周组织肿胀扩张、眼睑和结膜红肿、眼睑退缩、上睑迟落、眼外肌肿胀、眼球突出、复视斜视及眼球运动障碍,如果不及时治疗,严重者可导致暴露性角膜炎、角膜溃疡、压迫性视神经病变和视网膜病变等并发症,最终造成视力丧失^[1]。目前,TAO的发病机制依然不是很明确,可能认为与自身免疫功能紊乱、遗传因素、环境因素相关^[2],其中甲状腺和眼部受累组织共同抗原的自身免疫反应在TAO发病中起着关键性的作用^[3-4]。迄今为止,糖皮质激素依然是治疗TAO的主要手段之一,但是副作用较大,在治疗过程中可能造成肝肾功能损害、电解质紊乱、血压升高、血糖代谢异常及体质量增加等不良反应。99 锝-亚甲基二膦酸盐(Technetium-99 methylene diphosphonate, ⁹⁹Tc-MDP)注射液是我国首次创造、高效低毒的抗类风湿性关节炎、骨质疏松等自身免疫性疾病的新药,目前⁹⁹Tc-MDP药物临床应用广泛,许多随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究发现,⁹⁹Tc-MDP也是TAO有效的治疗手段之一^[5-12]。本研究旨在⁹⁹Tc-MDP联用甲泼尼龙治疗TAO的有效性及其安全性。

1 资料和方法

1.1 资料 检索策略

2位研究人员根据相同的检索策略独立对文献进行检索。采用计算机全面检索PubMed、The Cochrane Library、EMbase、ClinicalTrials.gov、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方数据库(WanFang Database),检索时限均从建库至2019-03,无语种限制,同时手动检索所纳入文献的参考文献和相关信息。中文检索词包括:Graves眼病、Basedow病、浸润性突眼、恶性突眼、格雷夫斯眼病、甲状腺毒性眼病、甲状腺眼病、甲状腺相关眼病、内分泌性眼肌病变、内分泌性眼球突出、眼球突出性甲状腺肿、99 锝-亚甲基二膦酸盐、云克;英文检索词包括:Graves ophthalmopathy, GO, toxic diffuse goiter, thyroid associated ophthalmopathy, TAO, endocrine infiltration exophthalmos, malignant exophthalmos, ⁹⁹Tc-MDP, Technetium-99 conjugated with methylenediphosphonate, Technetium-99 methylenediphosphonate。仔细阅读文献题目及摘要,根据研究纳入及排除标准,进行初步筛选,对相关的文献进一步查看全文以考虑是否纳入研究。采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评估工具对所纳入的研究进行质量评估,若双方有不同意见,则互相讨论或者咨询第3方评价人员。

1.2 方法

1.2.1 文献纳入标准

根据Cochrane协作网提供的《Cochrane干预措施系统评价手册》5.0.1版来制定相关标准。(1)研究类型:纳入⁹⁹Tc-MDP联用甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病的随机对照试验,无论是否采用盲法。(2)研究对象:根据临床诊断标准所确诊的甲状腺相关眼病。(3)干预措施:纳入试验组为⁹⁹Tc-MDP联用甲泼尼龙治疗,对照组为单用甲泼尼龙治疗,不限制⁹⁹Tc-MDP和甲泼尼龙等药物剂量、给药方法和疗程。

1.2.2 文献排除标准

(1)letter、综述、个案、回顾性病例对照研究及队列研究等非随机对照试验。(2)细胞、动物实验。(3)数据欠缺、没有原始数据、重复发表、不能取得全文的。

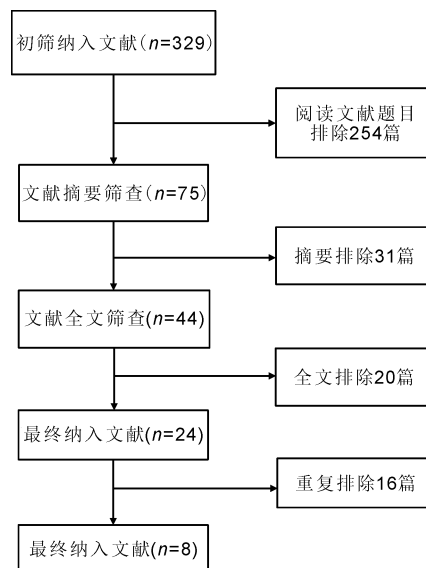


图1 文献检索流程图。

1.2.3 结局指标

主要指标:(1)临床治疗的总体有效率:患者眼部的症状、体征(包括眼部胀痛、异物感、畏光、眼睑闭合不全、眼睑退缩、上睑迟落、复视、眼球运动障碍、眶周水肿、结膜充血水肿等)较治疗前缓解;TAO临床活动性评分(clinical activity score, CAS)(采用1992年美国甲状腺协会ADHOC推荐的临床评分标准或1989年Mourist提出的标准)下降至少2分以上即判断为有效。(2)眼球突出度:患者的眼球突出度较治疗前减轻1mm以上即判定为有效。

次要指标:复视症状、眼球运动障碍症状、不良反应(包括高血压、血糖升高、上腹部不适、上消化道出血、肝功能受损、体质量增加、失眠、打嗝、血钾降低、皮肤瘙痒、痤疮、心功能不全、骨质疏松及感染等)。

1.2.4 文献风险偏倚评估

采用齐冬梅等^[13]提到的评估方法对所纳入的研究进行风险偏倚评价,包括4个方面:随机方法、分配隐藏、盲法及基线情况。按照标准分为A、B、C三个等级。A级为低度偏倚,完全满足4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级为中度偏倚,其中一条或一条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级为高度偏倚,其中一条或以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

统计学分析

本研究统计学分析使用Cochrane协作网提供的Review Manager 5.3版软件。首先采用Cochrane Q检验法进行研究之间的异质性分析。若Q统计量检验 $P < 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$,说明纳入研究之间存在明显异质性,采用随机效应模型进行分析,并尝试进行敏感性分析。反之,说明纳入研究之间的异质性无统计学意义,则采用固定效应模型进行分析。二分类变量的效应值指标采用相对危险度(relative risk, RR)及其95%可信区间(credibility interval, CI), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。同时采用STATA 12.0软件对发表偏倚进行Egger检验。

2 结果

2.1 文献筛查结果及纳入研究的一般情况

根据检索策略,初步筛查出329篇相关文献,详细阅读题目、摘要、全文并排除重复文献后,筛出8篇RCT研究(图1)^[5-12],共计644例患者,其中男260例(40.4%),女384例(59.6%),所纳入文献方法质量学评估均为B级。除了

表1 纳入研究的基本情况与方法学质量评估

研究	年龄(岁)	性别(男/女)	例数	随访时间(mo)	病情严重程度	随机方法	分配隐藏	盲法	基线情况	级别
陈日秋(2016) ^[5]	18~52	36/60	96	3	活动期轻、中、重度	随机对照表	未描述	未描述	相似	B
刘观鑫(2015) ^[6]	C18~60 T17~62	55/140	195	3	轻、中、重度	未描述	未描述	双盲	相似	B
孙连增(2012) ^[7]	19~61	30/39	69	3	中重度	未描述	未描述	未描述	相似	B
张明伟(2015) ^[8]	25~67	36/48	84	4	未提及	随机对照表	未描述	未描述	未描述	B
朱韶峰(2011) ^[9]	21~57	43/36	79	3	未提及	未描述	未描述	未描述	相似	B
王玲(2012) ^[10]	23~65	15/27	42	4	轻、中、重度	随机对照表	未描述	未描述	未描述	B
杨冰(2011) ^[11]	18~65	31/24	55	3	未提及	未描述	未描述	未描述	相似	B
郭树龙(2009) ^[12]	60~70	14/10	24	3	活动期中重度	未描述	未描述	未描述	相似	B

注:C:对照组,T:试验组。

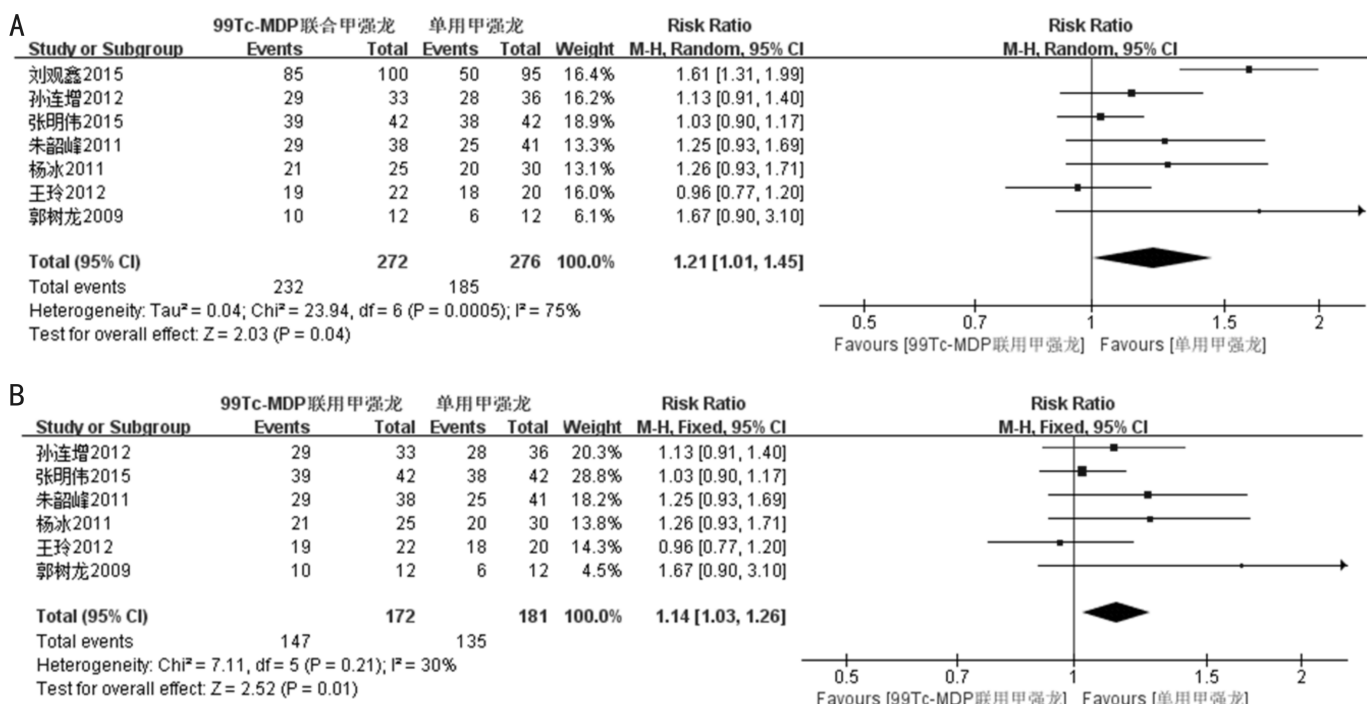


图2 ⁹⁹Tc-MDP联合甲泼尼龙对比单用甲泼尼龙的临床总有效率的Meta分析 A:纳入7篇文献,具有高度异质性,采用随机效应模型进行Meta分析;B:根据敏感性分析,排除刘观鑫(2015)后重新进行合并量分析。

王玲(2012)和张明伟(2015)未提及试验组与对照组基线对比情况,剩余研究中试验组与对照组基线情况均相似。本研究所纳入研究的试验组为⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙治疗,对照组为单用甲泼尼龙治疗。具体的基本情况、方法学质量评估及两组的干预措施见表1、2。

2.2 ⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙治疗 TAO 临床疗效的 Meta 分析结果

2.2.1 临床治疗的总体有效率

有7个随机对照试验^[6-12]研究对比了⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙治疗与单用甲泼尼龙临床治疗总体有效率,根据 Cochrane Q 统计量检验结果: $P=0.0005, I^2=75%$,考虑各项研究之间存在高度异质性,故采用随机效应模型对其进行合并分析。结果显示差异有统计学意义($RR=1.21, 95%CI: 1.01 \sim 1.45, P=0.04$),即试验组临床治疗的总体有效率高于对照组(图2A)。

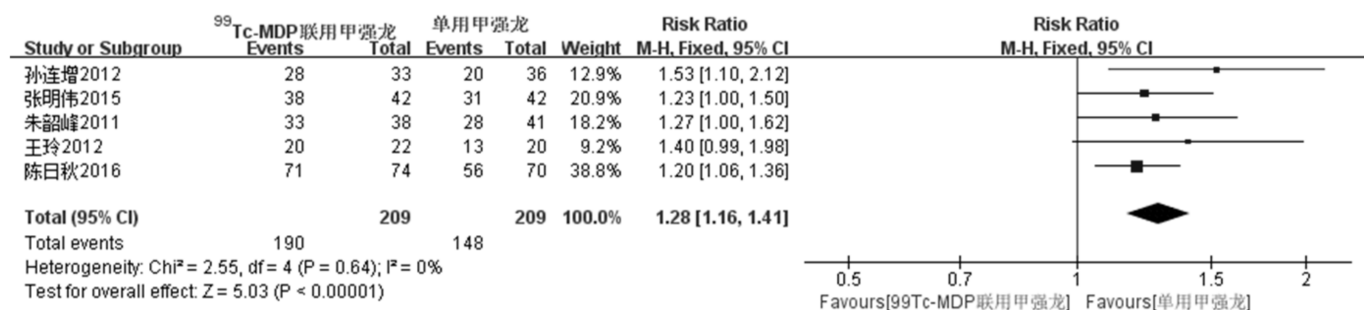
此项结果提示所纳入的7项研究之间存在异质性较为显著,尝试进行敏感性分析,其结果提示刘观鑫(2015)为异质性的主要来源,将此篇研究数据排除后重新将剩下的研究结果进行合并量分析,发现异质性明显降低(Q 统计量检验 $P=0.21, I^2=30%$),且两组之间的差异仍有统计学意义($RR=1.14, 95%CI: 1.03 \sim 1.26, P=0.01$),并且结果与之前相同,未发生逆转(图2B)。

2.2.2 眼球突出度的有效率

有5个随机对照试验研究^[5,7-10]进行了⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙治疗与单用甲泼尼龙治疗 TAO 眼球突出度治疗有效率的比较,根据 Q 统计量检验 $P=0.64, I^2=0%$,5个研究之间有很好的同质性,故采用固定效应模型进行合并效应量分析。结果显示差异有统计学意义($RR=1.28, 95%CI: 1.16 \sim 1.41, P<0.00001$),见图3,即试验组的眼球突出度治疗有效率明显高于对照组。

表 2 纳入研究的具体治疗措施

研究	对照组	病例数	试验组	病例数
陈日秋 (2016) [5]	甲基强的松龙 500mg, 隔日静脉滴注, 连用 3 次, 间隙 1wk 后重复, 共 3 个疗程, 间歇期内口服强的松 30mg, qd, 3 个疗程结束后从口服强的松 30mg/d 开始逐渐减量, 3mo 后停药	47	静脉滴注 ⁹⁹ Tc-MDP 针剂, qd, 连续 20d 为一疗程, 每月进行 1 个疗程, 治疗共 3 个疗程, 同时接受甲基强的松龙针剂和强的松的治疗(方案同对照组)	49
刘观鑫 (2015) [6]	甲基强的松龙 500~1000mg 加入生理盐水静滴冲击治疗, 隔日 1 次, 酌情使用 3~5 次, 总剂量不超过 4.5~6.0g。甲基强的松龙治疗结束后改口服泼尼松片 10mg tid 持续 1mo	95	在对照组治疗同时, 使用 ⁹⁹ Tc-MDP 治疗: ⁹⁹ Tc-MDP 5mg(A 剂液体加 B 剂粉剂), 使用时按要求先把 ⁹⁹ Tc-MDP 从冷藏箱中取出, 在室温下放置 5~10min, 将 A 剂瓶中的液体注入装有粉剂的 B 瓶中充分震荡摇匀, 放置 5~10min 后静脉推注, 1 次/d, 共 20d	100
孙连增 (2012) [7]	静滴甲泼尼龙 500mg/d, 3d 为 1 个疗程, 疗程间隔 10d, 共 3 个疗程	36	在对照组治疗基础上, 给予 ⁹⁹ Tc-MDP 治疗, 静注, 1 针/d(A、B 各 1 瓶, 将 A 瓶 5mL 注入 B 瓶, 摇匀, 静置 5min 静注), 15d 为 1 疗程, 每月 1 次, 共 3 个疗程	33
张明伟 (2015) [8]	将 1000mg 甲泼尼龙琥珀酸钠粉剂溶解于 500mL 生理盐水中静滴, 连续冲击 3d, 间歇 5d, 间歇期间口服泼尼松片 40mg/d, 连续 2~3 个疗程, 随后口服泼尼松龙片的剂量开始慢慢减量, 4mo 后停药	42	使用 ⁹⁹ Tc-MDP 100~200mg 溶于生理盐水 250mL 中静滴, 2 次/wk, 连续进行至少 2wk, 需要根据患者经济状况决定是否进行重复治疗, 同时还采用甲泼尼龙琥珀酸钠粉剂冲击治疗, 口服泼尼松片 40mg/d, 然后减量, 并于 1mo 后停止服药	42
朱韶峰 (2011) [9]	静脉滴注甲基强的松龙 500mg/d, 每 5d 为 1 个疗程, 每月 1 次, 共 3 个疗程	41	在对照组基础上, 加用 ⁹⁹ Tc-MDP 100mg/d, 静脉滴注, 20d 为 1 疗程, 每月 1 次, 共 3 个疗程	38
王玲 (2012) [10]	将 1000mg 甲泼尼龙琥珀酸钠粉剂溶解于 500mL 生理盐水中静滴, 连续冲击 3d, 间歇 5d, 间歇期间口服泼尼松片 40mg/d, 连续 2~3 个疗程, 随后从口服泼尼松片 40mg/d 开始慢慢减量, 4mo 后停药	20	将 100~200mg ⁹⁹ Tc-MDP (20~40 套) 溶解于 250mL 生理盐水中静滴, 每周 2 次, 连续治疗至少 2wk, 根据患者经济情况可以重复治疗; 同时接受甲泼尼龙琥珀酸钠粉剂冲击治疗(方案同对照组), 口服泼尼松片 40mg/d 减量, 1mo 后停药	22
杨冰 (2011) [11]	甲泼尼龙 500mg 加入生理盐水 250mL 中静脉滴注, qd, 每周连用 3d, 间隔 4d, 连续 4wk 后改口服泼尼松, 每日 30mg, 晨顿服, 持续 4wk 后, 每 2~4wk 减量 5~10mg, 疗程 3mo	30	在对照组治疗同时, 同步第一期甲泼尼龙冲击治疗加 ⁹⁹ Tc-MDP, 静脉注射, 每日 1 针, 20d 为 1 个疗程, 所有患者均用 1 个疗程的 ⁹⁹ Tc-MDP, 总疗程 3mo 结束后评估	25
郭树龙 (2009) [12]	甲泼尼龙 300~400mg 静脉滴注冲击治疗, 隔日 1 次, 连用 3~4 次, 使累积剂量达 800~1200mg	12	静脉滴注甲泼尼龙 100~200mg, 隔日 1 次, 连用 3~4 次, 使累积剂量达 300~480mg; 后续再由静脉推注 ⁹⁹ Tc-MDP, 每日 5mg, 每周 5 次, 20~30d 为 1 疗程	12

图 3 ⁹⁹Tc-MDP 联合甲泼尼龙对比单用甲泼尼龙的眼球突出度有效率的 Meta 分析 陈日秋研究采用眼数计算。

2.2.3 复视和眼球运动障碍症状改善情况 共有 3 篇研究 [6-7,9] 报道了复视症状改善情况, 异质性检验 $P=0.05$, $I^2=66\%$ 显示两研究间存在异质性, 故采用随机效应模型进行合并分析。经 Meta 分析, 试验组对比对照组, RR 值及 95% CI 为 1.64 (1.04~2.58), $P=0.03$, 两组对比差异有统计学意义 (图 4)。有 2 篇研究 [7,9] 报道了眼球运动障

碍症状的疗效比较, 经过 Meta 分析, $P=0.37$, 两组之间差异无统计学意义, 但因 $RR=1.41$, 一定程度上表明⁹⁹Tc-MDP 联合甲泼尼龙治疗改善眼球运动障碍症状优于单用甲泼尼龙, 不过需要大样本量、高质量的 RCT 进一步验证 (图 5)。

2.2.4 不良反应 ⁹⁹Tc-MDP 联合甲泼尼龙和单用甲泼尼

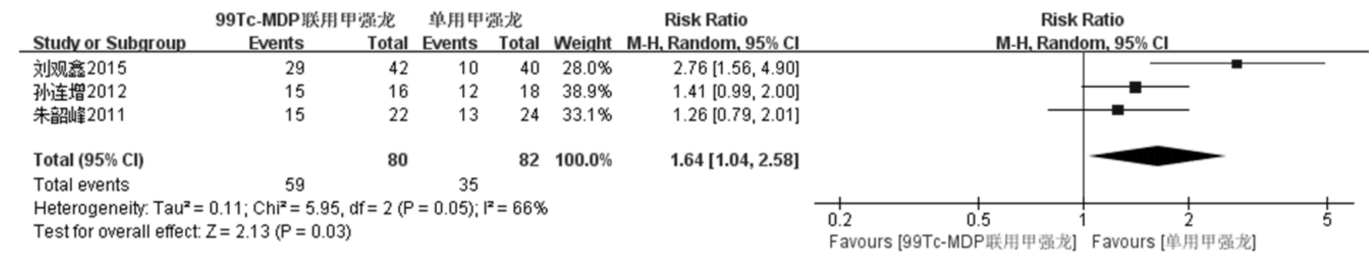


图4 ⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙对比单用甲泼尼龙的复视症状改善的 Meta 分析。

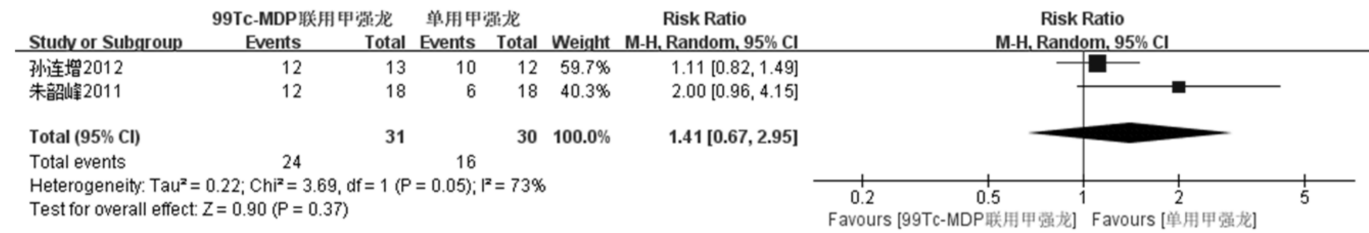


图5 ⁹⁹Tc-MDP 联用甲泼尼龙对比单用甲泼尼龙的眼球运动障碍治疗的 Meta 分析。

表3 试验组与对照组不良反应的合并效应量分析

不良反应	纳入研究	不同药物的发生率		P	RR(95% CI)
		试验组	对照组		
高血压	陈日秋 2016	2/49	3/47	0.16	0.49(0.18, 1.33)
	刘观鑫 2015	1/100	2/95		
	郭树龙 2009	2/12	5/12		
血糖升高	陈日秋 2016	5/49	3/47	0.96	0.98(0.44, 2.18)
	郭树龙 2009	4/12	6/12		
上腹部不适	陈日秋 2016	6/49	4/47	0.82	1.13(0.40, 3.18)
	郭树龙 2009	1/12	2/12		
肝功能受损	刘观鑫 2015	2/100	3/95	0.42	0.54(0.12, 2.45)
	郭树龙 2009	0/12	1/12		
体质量增加	王玲 2012	0/22	5/20	0.006	0.10(0.02, 0.52)
	张明伟 2015	0/42	6/42		
	郭树龙 2009	0/12	2/12		
失眠	王玲 2012	1/22	3/20	0.06	0.35(0.12, 1.06)
	张明伟 2015	2/42	5/42		
	郭树龙 2009	1/12	3/12		
打嗝	王玲 2012	3/22	3/20	0.37	0.64(0.24, 1.70)
	张明伟 2015	3/42	6/42		
血钾降低	刘观鑫 2015	1/100	2/95	0.36	0.42(0.06, 2.73)
	郭树龙 2009	0/12	1/12		
皮肤瘙痒	郭树龙 2009	1/12	0/12	0.48	3.00(0.13, 67.06)
痤疮	郭树龙 2009	0/12	1/12	0.48	0.33(0.01, 7.45)
心功能不全	郭树龙 2009	0/12	1/12	0.48	0.33(0.01, 7.45)
上消化道出血	郭树龙 2009	1/12	0/12	0.48	3.00(0.13, 67.06)
骨质疏松	刘观鑫 2015	3/100	4/95	0.65	0.71(0.16, 3.10)
诱发感染	刘观鑫 2015	0/100	1/95	0.48	0.32(0.01, 7.68)

龙治疗 TAO 的不良反应见表 3。联合使用⁹⁹Tc-MDP 在体质量严重增加方面的发生率远低于单用甲泼尼龙,两者差异有统计学意义(P=0.006,表 3)。

2.2.5 发表偏倚分析 以临床治疗总有效率为指标进行发表偏倚分析,经 Egger 检验显示,P=0.108,以眼球突出度为指标进行发表偏倚分析,经 Egger 检验显示,P=0.835,表示本研究中不存在明显的发表偏倚。

3 讨论

迄今为止,关于 TAO 病因、发病机制及分期治疗仍然

存在许多争议,大部分研究者认为细胞免疫是 TAO 的主要发病机制^[2,4]。在遗传、环境及自身免疫反应等多种致病因素的作用下,免疫细胞和纤维细胞在眼部组织中聚集,这些纤维细胞分化成 CD34⁺ 的成纤维细胞,同时表达胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)、促甲状腺激素受体(TSHR)、甲状腺球蛋白等抗原,眼部组织和甲状腺拥有共同的抗原,从而导致交叉免疫反应。浸润的免疫细胞和成纤维细胞的相互作用、各种细胞因子的释放促使成纤维细胞增殖、分化,最终导致眼部组织损伤扩张、眼球突出、

眼内压增高,眼部静脉回流受阻^[4]。

目前TAO主要的治疗手段包括药物治疗(糖皮质激素、免疫抑制剂、生长抑素类似物等)、眼眶局部放射治疗、手术治疗(如眼眶减压术、斜视矫正术等),而药物和眼眶局部放疗主要用于活动期的TAO治疗,手术治疗主要用于非活动期^[14]。因糖皮质激素可以干扰T、B淋巴细胞功能,减少炎性细胞聚集,抑制促炎介质释放及减少眶内纤维母细胞的合成和释放等,故常作为TAO的一线治疗方案。但长期应用糖皮质激素可引起肝肾功能受损、高血压、骨质疏松、糖代谢紊乱及体质量明显增加等不良反应,常常影响临床上的广泛应用^[15]。因为TAO的治疗方式争议较大,并且长期大量应用糖皮质激素产生的副作用大,故许多学者一直在试图研究一种可以取代或者减少糖皮质激素不良反应的药物和方式。

⁹⁹Tc-MDP是我国自主研发成功的新药,主要由低价态的微量元素同位素锝(⁹⁹Tc)和亚甲基二膦酸盐(MDP)两种有效成分组成。因⁹⁹Tc化学性质活泼,可通过电子的得失来清除体内的自由基、抑制体内免疫复合物的形成,保护体内超氧化物歧化酶(SOD)的活力,防止自由基对眼部甚至人体的损害,并且调节人体内的免疫功能,特别是能明显降低体内的促甲状腺素受体抗体(TRAb)、甲状腺微粒体抗体(TMAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)的水平,防止抗原-抗体复合物的形成;而MDP能抑制前列腺素及组胺等炎症因子的释放,抑制白细胞介素(IL)-1和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放,具有较强的抗炎、镇痛、抗风湿等作用,从而达到治疗的效果^[16-17]。有研究表明,⁹⁹Tc-MDP和糖皮质激素均能治疗TAO,但是前者疗效更佳,且无毒副作用^[18]。潘为民等^[19]研究报道⁹⁹Tc-MDP联合用药不仅能在活动期TAO患者中取得良好的治疗效果,而且能够克服长期激素治疗带来的副作用及停用激素后的反跳现象。

本研究纳入8篇随机对照试验研究,Meta分析结果显示⁹⁹Tc-MDP连用甲泼尼龙激素治疗TAO的疗效优于单用甲泼尼龙治疗,并且副作用较少,分析结果具有一定可靠性,是目前治疗TAO较为理想的方法,解决了目前临床上治疗TAO的部分难题,值得尝试。

然而纳入本研究的RCT的样本量均较少,且语种都是中文,多中心、高质量的RCT极为少见,各研究的TAO活动性评分、严重程度分级以及排除纳入标准不统一。在文献风险偏倚评估中,有些研究随机方法未明确,仅1篇采用双盲,其余研究未描述,所有研究未交代分配隐藏,部分研究未描述基线情况,所纳入Meta研究的文献存在发表、选择性和语种偏倚等问题。再者,所纳入文献的研究内容过于单一,大部分研究没有按照TAO严重程度分级对患者进行分组对比研究,给药方式包括⁹⁹Tc-MDP静脉滴注与静脉推注,缺乏较为公认的给药方式。而且,疗程、糖皮质激素给药方式和剂量不统一,本研究结果随访时间仅有3~4mo,缺乏对药物联合应用的长期疗效以及远期并发症的研究。因此,在TAO不同程度分级的药物选择、用药方法和方式以及治疗时机的选择仍存在许多问题,给

研究结论带来一定误差。

根据本次Meta研究结果,我们建议在对TAO进行治疗时应结合TAO严重程度分级的特点、临床研究中在对患者进行程度分级、CAS评分的基础上进一步展开大样本、多中心、长期随访的RCT研究,制定较为成熟的用药方法,并比较⁹⁹Tc-MDP联合用药不同给药方式、给药途径、疗程长短的优劣势,进一步制定较为公认的TAO治疗指南,以促进TAO诊疗进展,并为临床治疗TAO提供真实、有效、安全、客观的诊疗依据。

参考文献

- 1 Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, *et al.* Graves ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med* 2014;53(5):353-360
- 2 Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(3):1735-1748
- 3 曹琳, 郑仁东, 曹雯, 等. 甲状腺相关性眼病治疗新进展. *国际内分泌代谢杂志* 2019;39(1):25-28, 33
- 4 屠晓芳, 张洪梅. 甲状腺相关性眼病的评估方法及激素治疗进展. *中国全科医学* 2017;20(18):2294-2298
- 5 陈日秋, 官常荣, 丁丽. ⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的疗效和安全性. *国际眼科杂志* 2016;16(4):716-718
- 6 刘观鑫. 云克联合甲基强的松龙冲击治疗甲状腺相关眼病的临床观察. *医学信息* 2015;28(8):96-97
- 7 孙连增, 梁丽芳, 宋超宇, 等. 云克联合甲泼尼龙治疗 Graves 眼病的疗效研究以及突眼机制、预防措施的探讨. *中国煤炭工业医学杂志* 2012;15(10):1527-1528
- 8 张明伟. ⁹⁹Tc-MDP 联合甲泼尼龙琥珀酸钠粉针冲击治疗甲状腺相关眼病的临床疗效. *中国老年学杂志* 2015;35(6):1674-1675
- 9 朱韶峰, 付立武. 云克联合甲基强的松龙治疗甲状腺相关性眼病的疗效观察. *中国现代药物应用* 2011;5(23):81-82
- 10 王玲, 陈梨萍, 邢健强. ⁹⁹ 锝-亚甲基二膦酸盐联合甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病疗效分析. *第二军医大学学报* 2012;33(7):808-809
- 11 杨冰, 周庆元, 赵晓红, 等. ⁹⁹Tcm 亚甲基二膦酸盐联合甲泼尼龙治疗甲状腺相关眼病的疗效观察. *医学综述* 2011;17(14):2220-2222
- 12 郭树龙, 张久君. 相对低剂量甲泼尼龙联合⁹⁹(⁹⁹)Tc-MDP 治疗老年 Graves 眼病的疗效观察. *国际放射医学核医学杂志* 2009;33(5):287-290
- 13 齐冬梅, 何为民. 球后注射糖皮质激素治疗甲状腺相关眼病的 Meta 分析. *中国循证医学杂志* 2010;10:678-682
- 14 朱明娟, 邢凯, 亢泽峰, 等. 甲状腺相关性眼病的诊断及治疗进展. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2018;32(5):110-113, 116
- 15 Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):320-332
- 16 陈洁, 何跃, 何成松. 锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐注射液药理研究进展. *中国药房* 2010;21(6):553-555
- 17 薛秀青, 苏成海. ⁹⁹Tc-亚甲基二膦酸盐的临床应用研究进展. *国际放射医学核医学杂志* 2010;34(5):285-288
- 18 范景丽, 马玉琴, 汪春雷. 锝(⁹⁹Tc)亚甲基二膦酸盐注射液与泼尼松治疗中重度甲状腺相关性眼病疗效比较. *中国基层医药* 2017;24(1):56-59, 60
- 19 潘为民, 谭天秩, 王全林, 等. 云克联合免疫抑制剂治疗活动期 Graves' 眼病患者. *生物医学工程学杂志* 2002;19(2):300-301