

糖皮质激素和环磷酰胺及奥曲肽治疗 Graves 眼病的临床疗效

杨露, 宋娅琴, 马晓梅

引用: 杨露, 宋娅琴, 马晓梅. 糖皮质激素和环磷酰胺及奥曲肽治疗 Graves 眼病的临床疗效. 国际眼科杂志 2021;21(2):234-239

作者单位: (810007) 中国青海省西宁市, 青海省人民医院眼科
作者简介: 杨露, 毕业于青海医学院, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼眶疾病。

通讯作者: 杨露. rainlu.sun@163.com

收稿日期: 2020-05-01 修回日期: 2021-01-07

摘要

目的: 探究糖皮质激素、环磷酰胺、奥曲肽三种药物治疗 Graves 眼病 (GO) 的临床疗效。

方法: 回顾性研究。选取 2018-06/2019-10 我院收治的 GO 患者 102 例 152 眼, 按治疗方式分为糖皮质激素组 (33 例 51 眼)、环磷酰胺组 (38 例 59 眼) 与奥曲肽组 (31 例 42 眼), 总疗程 12wk。比较三组患者治疗效果, 治疗前后眼球突出度、复视、眼内压、视力变化情况, 并进行甲状腺相关眼部活动度评分 (CAS); 经眼部超声检查眼轴、球横径、球尖距、球后软组织周长、面积及体积的变化; 测定治疗前后促甲状腺激素受体抗体 (TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) 及甲状腺体积的变化; 统计不良反应发生情况。

结果: 糖皮质激素组、环磷酰胺组患者疗效均优于奥曲肽组 ($P < 0.05$), 但糖皮质激素组与环磷酰胺组疗效无差异 ($P > 0.05$)。治疗 12wk, 三组患者眼球突出度、CAS 评分均降低 ($P < 0.05$), 视力及自觉复视情况均改善, 球尖距、球后软组织周长、面积及体积、TRAb、TPOAb、甲状腺体积均降低 ($P < 0.05$), 且糖皮质激素组、环磷酰胺组患者眼球突出度、CAS 评分、球尖距、球后软组织周长、面积及体积、TRAb、TPOAb、甲状腺体积均低于奥曲肽组 ($P < 0.05$), 但糖皮质激素组、环磷酰胺组组间以上参数比较均无差异 ($P > 0.05$)。治疗期间, 糖皮质激素组体质量增加及总不良反应发生率均高于环磷酰胺组与奥曲肽组 ($P < 0.0167$), 但环磷酰胺组、奥曲肽组组间不良反应发生率无差异 ($P > 0.0167$)。

结论: 糖皮质激素、环磷酰胺治疗 GO 整体疗效优于奥曲肽, 对眼征及甲状腺相关病变改善优于奥曲肽, 但环磷酰胺治疗不良反应较糖皮质激素低, 安全性更高, 可作为 GO 治疗的首选。

关键词: Graves 眼病; 糖皮质激素; 环磷酰胺; 奥曲肽; 甲状腺相关眼病; 安全性

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.08

Clinical efficacy of Glucocorticoids, Cyclophosphamide and Octreotide in the treatment of Graves' ophthalmopathy

Lu Yang, Ya-Qin Song, Xiao-Mei Ma

Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital,

Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Lu Yang. Department of Ophthalmology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. rainlu.sun@163.com

Received: 2020-05-01 Accepted: 2021-01-07

Abstract

• AIM: To explore the clinical effects of Glucocorticoids, Cyclophosphamide and Octreotide in the treatment of Graves' ophthalmopathy (GO).

• METHODS: A retrospective study was conducted. Totally 102 patients (152 eyes) with GO admitted to the hospital between June 2018 and October 2019 were divided into glucocorticoid group (33 cases, 51 eyes), cyclophosphamide group (38 cases, 59 eyes), and octreotide group (31 cases, 42 eyes) according to the treatment method. All groups received 12wk of treatment. The treatment results were comparatively analyzed. Changes in proptosis degree, diplopia, intraocular pressure and visual acuity before and after treatment were measured. Clinical activity scoring (CAS) of thyroid associated eye movements was performed. Changes in ocular axes, eyeball transverse diameter, ocular apex distance, retrobulbar perimeter, area and volume were measured by eye ultrasound. Changes in thyrotropin receptor antibody (TRAb), thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroid volume before and after treatment were determined. The incidence of adverse reactions was counted.

• RESULTS: Compared with octreotide group, grades of curative effect of glucocorticoid group and cyclophosphamide group were better ($P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between glucocorticoid group and cyclophosphamide group ($P > 0.05$). After 12wk of treatment, the proptosis degree and CAS scores of the three groups were decreased ($P < 0.05$), visual acuity and conscious diplopia were improved, ocular apex distance, retrobulbar perimeter, area and volume, TRAb, TPOAb and thyroid volume were decreased ($P < 0.05$). The proptosis degree, CAS scores, ocular apex distance, retrobulbar perimeter, area and volume, TRAb, TPOAb and thyroid volume of glucocorticoid group and cyclophosphamide group were smaller than those of octreotide group ($P < 0.05$), without statistically significant differences between glucocorticoid group and cyclophosphamide group ($P > 0.05$). During treatment, the incidences of weight gain and the total incidence of adverse reactions were higher in glucocorticoid group than in cyclophosphamide group and octreotide group ($P < 0.0167$), but there were no

statistically significant differences between cyclophosphamide group and octreotide group ($P > 0.0167$).

• **CONCLUSION:** Glucocorticoids and cyclophosphamide are better than octreotide in the treatment of GO, which can better improve ocular signs and thyroid-related lesions. Additionally, the incidence of adverse reactions caused by cyclophosphamide is lower than glucocorticoids, and its safety is higher. Therefore, cyclophosphamide is the first choice for treating GO.

• **KEYWORDS:** Graves' ophthalmopathy; Glucocorticoid; Cyclophosphamide; Octreotide; thyroid-related ophthalmopathy; safety

Citation: Yang L, Song YQ, Ma XM. Clinical efficacy of Glucocorticoids, Cyclophosphamide and Octreotide in the treatment of Graves' ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(2):234-239

0 引言

Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO) 系 Graves 病特殊表现之一, 属成人发病率较高的眼眶疾病, 发病机制尚未完全明确, 治疗相对棘手^[1]。目前多认为 GO 发病与机体免疫系统在甲状腺球蛋白、促甲状腺素受体等自身抗原长期刺激后产生大量甲状腺刺激性抗体引起眼眶及其他组织广泛性损害有关, 导致眼球突出、眼睑挛缩、眼球活动受限、结膜充血, 造成视神经功能障碍及复视等一系列问题^[2]。根据以上病因对 GO 多主张采用免疫抑制剂治疗, 常用药物以糖皮质激素、环磷酰胺等为主, 前者可快速缓解 GO 充血、水肿、疼痛等症状, 改善突眼、眼肌麻痹, 但不良反应居多^[3]。后者可调节机体体液、细胞免疫, 改善畏光、充血等眼部刺激征, 适宜于糖皮质激素疗效欠佳患者, 被证实可减轻 GO 眼部症状^[4]。奥曲肽则为人工合成生长抑素类药物, 早期多用于内分泌肿瘤及消化系统疾病治疗中^[5], 近年来发现其可通过抑制 T 淋巴细胞活性, 调节机体免疫, 抑制葡糖胺聚糖生成, 改善 GO 球后组织浸润^[6]。但对以上三种药物用于 GO 中的疗效对比鲜少见报道。本研究现对糖皮质激素、环磷酰胺及奥曲肽治疗 GO 的疗效及安全性进行比较, 旨在确立 GO 治疗综合价值最优药物选择, 以期为指导 GO 临床治疗提供新依据。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性选取 2018-06/2019-10 我院收治的 GO 患者 102 例 152 眼。纳入标准: (1) 符合 GO 诊断及分级标准^[7]; (2) 有甲状腺功能亢进病史; (3) 伴不同程度眼胀、突眼、畏光、流泪、眼球疼痛、眼眶水肿等眼征; (4) 经眼部 CT 检查无球后占位病变; (5) 接受糖皮质激素或环磷酰胺或奥曲肽治疗; (6) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并严重心肝肾肺功能不全; (2) 合并糖皮质激素应用禁忌证 (骨质疏松、消化性溃疡、精神疾病、糖尿病、高血压等); (3) 眼眶炎性肿瘤、硬脑膜动脉海绵窦瘘或颈动脉海绵窦瘘患者; (4) 眼部肿瘤或颅内肿瘤患者; (5) 近视、青光眼等其他眼部疾病患者; (6) 全身感染性疾病及其他自身免疫性疾病患者; (7) 已接受球后放疗或糖皮质激素治疗或其他药物干预者。根据治疗方式分为糖皮质激素组 (33 例 51 眼)、环磷酰胺组 (38 例 59 眼)、奥曲肽组 (31 例 42 眼)。三组患者性别、年龄、病程、体质量指数 (body

mass index, BMI)、GO 分级、眼内压 (IOP)、甲状腺刺激性抗体 (thyroid stimulating antibody, Ts-Ab) 阳性例数比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。本研究已获得医院伦理委员会审查通过, 所有患者均对治疗方案知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 三组均给予常规对症处理^[8], 控制甲状腺功能亢进 (呋塞米, 口服, 每次 20mg, 每日 2 次, 用药 4wk; 螺内酯, 口服, 每次 20mg, 每日 2 次), 戒烟, 禁含碘食物, 低盐饮食, 眼部护理 (日常戴深色眼镜或眼罩, 避免强光、异物或灰尘等刺激, 每日睡前患眼均涂红霉素眼膏), 保持充足睡眠。糖皮质激素组给予糖皮质激素治疗, 甲基强的松龙 (国药准字 H20060054) 0.5g 溶于 500mL 5% 葡萄糖溶液, 静脉滴注, 每日 1 次, 持续 2wk 后调整为强的松片 (国药准字 H33021207) 治疗, 口服, 30mg/d, 每 2wk 逐渐减量 (每次 5mg), 持续治疗 10wk, 总疗程 12wk。环磷酰胺组采用环磷酰胺 (国药准字 H32020857) 治疗, 环磷酰胺 0.2g 溶于 500mL 5% 葡萄糖溶液内, 静脉滴注, 间隔 1 日 1 次, 2wk 后改为每次 0.4g, 2wk 1 次, 总疗程 12wk。奥曲肽组采用奥曲肽 (国药准字 H20020229) 治疗, 肌内注射, 每次 0.1mg, 每日 1 次, 2wk 后调整为每次 0.1mg, 每周 3 次, 总疗程 12wk。

1.2.2 观察指标 (1) 眼征评估。治疗前、治疗 12wk 均对患者突眼、复视、眼内压及视力进行检查, 采用亨氏突眼计测定眼球突出度, 国际标准对数视力表测定裸眼视力, 非接触式眼压计测定眼内压, 并要求患者对自觉复视情况进行自我评估, 分为无复视、间断复视、持续复视。(2) 眼部活动度评分。治疗前、治疗 12wk 均采用甲状腺相关眼部活动度评分 (clinical activity score, CAS) 量表进行眼部活动度评价, 包括自发性球后疼痛、眼球运动疼痛、眼睑红斑、结膜充血、结膜水肿、眼睑水肿、泪阜肿胀等 7 项内容, 每项 1 分, 总分 0~7 分, CAS ≥ 4 分表示活动, 积分越高, 提示活动度越高。(3) 眼部超声检查。治疗前、治疗 12wk 均行眼部超声检查, 高频电子线阵扫描, 探头频率 7.5~10MHz, 平卧, 双眼仰视, 眼睑皮肤涂耦合剂, 眼部纵横切面扫描, 晶状体位于中央且可清晰显示球后方眶尖、双侧眶骨回声及视神经断面图时, 采集图像, 测量眼轴、球横径、球尖距、球后软组织周长、面积及体积。(4) 甲状腺激素相关受体及抗体检测。治疗前、治疗 12wk 均采集外周静脉血, 采用放射免疫法测定促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 的变化。(5) 甲状腺体积。治疗前、治疗 12wk 均行甲状腺超声检查, 探头频率 5~14MHz, 测定甲状腺体积变化。(6) 记录治疗期间不良反应发生情况。

疗效评估: 三组患者均于总疗程结束后参照文献^[9]相关标准评估治疗效果: (1) 显效: 软组织受累明显改善, 眼球突出减少超过 3mm, 眼外肌受累明显改善; (2) 有效: 软组织受累减轻, 眼球突出减少 2~3mm, 眼外肌受累减轻; (3) 无效: 眼征无明显改变或有加重, 眼球突出未见任何改善。总有效率 = (显效眼数 + 有效眼数) / 总眼数 $\times 100\%$ 。

统计学分析: 采用 SPSS 24.0 软件包处理研究数据。计量数据经正态性检验均满足正态分布, 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组计量数据的比较采用单因素方差分析, 组内比较采用 LSD-*t* 检验; 同组治疗前后对比采用配

表1 三组患者一般资料比较

组别	眼数	男/女(例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,mo)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	GO 分级 (轻/中/重度,眼)	IOP ($\bar{x}\pm s$,mmHg)	Ts-Ab 阳性 (例)
糖皮质激素组	51	18/15	39.52±7.99	40.05±13.53	23.98±3.65	16/20/15	18.32±3.65	23
环磷酰胺组	59	20/18	40.01±8.23	39.98±12.85	24.79±4.01	18/22/19	18.14±4.23	25
奥曲肽组	42	16/15	38.78±9.96	41.01±11.76	24.43±4.35	13/16/13	18.25±3.97	20
$\chi^2/F/H$		0.058	0.170	0.070	0.361	0.062	0.029	0.037
P		0.972	0.844	0.933	0.698	0.971	0.972	0.982

表2 三组患者治疗效果比较

组别	眼数	显效	有效	无效	总有效
糖皮质激素组	51	30(58.8)	14(27.5)	7(13.7)	44(86.3)
环磷酰胺组	59	35(59.3)	15(25.4)	9(15.3)	50(84.7)
奥曲肽组	42	15(35.7)	12(28.6)	15(35.7)	27(64.3)

表3 三组患者治疗前后突眼、眼内压、视力及 CAS 评分比较

组别	眼数	眼球突出度(mm)				IOP(mmHg)			
		治疗前	治疗 12wk	t	P	治疗前	治疗 12wk	t	P
糖皮质激素组	51	19.02±3.26	17.03±1.78 ^a	3.826	0.001	18.32±3.65	17.98±4.53	0.594	0.554
环磷酰胺组	59	19.12±3.32	17.01±0.96 ^a	4.689	<0.001	18.14±4.23	18.01±4.35	0.233	0.816
奥曲肽组	42	19.17±2.21	17.96±1.79	2.757	0.007	18.25±3.97	18.33±3.57	0.138	0.891
F		0.030	5.841			0.029	0.096		
P		0.970	0.004			0.972	0.908		

组别	眼数	视力(LogMAR)				CAS(分)			
		治疗前	治疗 12wk	t	P	治疗前	治疗 12wk	t	P
糖皮质激素组	51	0.61±0.12	0.36±0.08	12.379	<0.001	4.57±1.02	2.06±0.52 ^a	5.279	<0.001
环磷酰胺组	59	0.59±0.14	0.35±0.07	11.778	<0.001	4.35±0.96	2.09±0.45 ^a	7.251	<0.001
奥曲肽组	42	0.58±0.17	0.37±0.07	7.403	<0.001	4.45±1.33	2.35±0.33	3.234	0.002
F		0.545	0.917			0.554	5.776		
P		0.581	0.402			0.576	0.004		

注:^a $P<0.05$ vs 奥曲肽组。

对样本 t 检验,两组组间数据对比采用独立样本 t 检验。计数数据采用构成比(%)表示,多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法,进一步组间两两比较采用连续校正 χ^2 检验($\alpha=0.0167$);三组等级资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,存在差异进一步采用 Nemenyi 检验;两相关样本等级资料比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。检验水准双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组患者治疗效果比较 三组患者疗效比较,差异有统计学意义($H=8.992, P=0.011$)。糖皮质激素组、环磷酰胺组疗效优于奥曲肽组($H=11.662, P=0.001; H=10.223, P=0.001$),糖皮质激素组与环磷酰胺组疗效比较差异无统计学意义($H=0.021, P=0.986$,表2)。

2.2 三组患者治疗前后眼征评估及 CAS 评分比较 三组患者治疗前后眼内压无明显改变(均 $P>0.05$)。治疗 12wk,三组患者眼球突出度、CAS 评分均降低,视力改善,与同组治疗前比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗 12wk,糖皮质激素组、环磷酰胺组患者眼球突出度、CAS 评分均低于奥曲肽组(均 $P<0.05$),但糖皮质激素组、环磷酰胺组各观察指标对比差异均无统计学意义($P>0.05$,表3)。

2.3 三组患者治疗前后自觉复视情况比较 治疗前和治疗 12wk,三组患者自觉复视症状情况比较差异均无统计学意义($H=0.001, P=0.999; H=3.062, P=0.216$)。治疗 12wk,三组患者自觉复视情况均改善,糖皮质激素组、环磷酰胺组均优于同组治疗前($Z=3.102, P=0.002; Z=2.632, P=0.008$),奥曲肽组与治疗前比较差异无统计学意义($Z=1.132, P=0.257$,表4)。

2.4 三组患者治疗前后眼部超声检查结果比较 三组患者治疗前后眼轴长度、球横径比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗 12wk,三组患者球尖距、球后软组织周长、面积及体积均较同组治疗前降低(均 $P<0.05$)。治疗 12wk,糖皮质激素组、环磷酰胺组患者球尖距和球后软组织周长、面积、体积均低于奥曲肽组(均 $P<0.05$),但糖皮质激素组、环磷酰胺组组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$,表5)。

2.5 三组患者治疗前后 TRAb、TPOAb 及甲状腺体积比较 治疗前,三组患者 TRAb、TPOAb、甲状腺体积比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 12wk,三组患者 TRAb、TPOAb、甲状腺体积较同组治疗前降低(均 $P<0.001$)。治疗 12wk,糖皮质激素组、环磷酰胺组患者 TRAb、TPOAb、甲状腺体积低于奥曲肽组(均 $P<0.05$),但糖皮质激素

表 4 三组患者治疗前后自觉复视情况比较

眼(%)

组别	眼数	治疗前			治疗 12wk		
		无复视	间断复视	持续复视	无复视	间断复视	持续复视
糖皮质激素组	51	20(39.2)	16(31.4)	15(29.4)	31(60.8)	17(33.3)	3(5.9)
环磷酰胺组	59	23(39.0)	19(32.2)	17(28.8)	35(59.3)	18(30.5)	6(10.2)
奥曲肽组	42	16(38.1)	14(33.3)	12(28.6)	19(45.2)	17(40.5)	6(14.3)

表 5 三组患者治疗前后眼部超声检查结果比较

$\bar{x} \pm s$

组别	眼数	眼轴(mm)				球横径(mm)			
		治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>
糖皮质激素组	51	23.51±3.78	23.74±4.67	0.389	0.698	23.45±3.52	23.65±3.78	0.391	0.697
环磷酰胺组	59	23.53±4.11	23.85±5.01	0.539	0.591	23.56±4.11	24.17±4.26	1.120	0.265
奥曲肽组	42	23.47±3.89	24.11±4.97	0.936	0.352	24.17±4.53	23.98±5.16	0.254	0.800
<i>F</i>		0.003	0.068			0.415	0.195		
<i>P</i>		0.997	0.934			0.661	0.823		

组别	眼数	球尖距(mm)				球后软组织周长(cm)			
		治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>
糖皮质激素组	51	24.06±2.79	22.96±1.53 ^a	2.468	0.015	9.56±0.57	8.35±0.47 ^a	11.696	<0.001
环磷酰胺组	59	24.11±2.89	23.01±1.22 ^a	2.693	0.008	9.55±0.63	8.33±0.53 ^a	11.382	<0.001
奥曲肽组	42	24.16±1.78	23.53±0.79	2.097	0.039	9.57±0.71	8.98±0.43	4.606	<0.001
<i>F</i>		0.014	4.114			0.012	26.646		
<i>P</i>		0.986	0.018			0.988	<0.001		

组别	眼数	球后软组织面积(cm ²)				球后软组织体积(cm ³)			
		治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>
糖皮质激素组	51	3.86±0.52	3.22±0.26 ^a	7.862	<0.001	9.69±1.22	7.67±1.12 ^a	8.710	<0.001
环磷酰胺组	59	3.89±0.47	3.17±0.31 ^a	9.823	<0.001	9.76±1.35	7.65±1.23 ^a	8.874	<0.001
奥曲肽组	42	3.82±0.53	3.49±0.21	3.751	0.001	9.79±1.26	8.23±0.95	6.407	<0.001
<i>F</i>		0.237	19.011			0.077	3.939		
<i>P</i>		0.790	<0.001			0.926	0.022		

注:^a*P*<0.05 vs 奥曲肽组。

表 6 三组患者治疗前后 TRAb 和 TPOAb 比较

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

组别	例数	TRAb				TPOAb			
		治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>
糖皮质激素组	33	44.37±10.63	24.23±5.36 ^a	12.081	<0.001	51.23±9.78	26.45±5.36 ^a	15.868	<0.001
环磷酰胺组	38	45.16±9.89	25.11±6.37 ^a	13.092	<0.001	52.01±10.06	25.78±6.11 ^a	17.118	<0.001
奥曲肽组	31	45.41±10.59	29.52±3.69	9.183	<0.001	52.34±9.89	30.02±5.63	12.711	<0.001
<i>F</i>		0.134	12.452			0.158	7.320		
<i>P</i>		0.875	<0.001			0.854	0.001		

注:^a*P*<0.05 vs 奥曲肽组。

组、环磷酰胺组间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05, 表 6、7)。

2.6 三组患者治疗不良反应发生率比较 治疗期间,糖皮质激素组体质量增加及总不良反应发生率均高于环磷酰胺组与奥曲肽组(均 *P*<0.0167),环磷酰胺组、奥曲肽组间不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P*>0.0167, 表 8)。三组不良反应均可耐受,经护胃、补钾等对症处理后症状均有不同程度缓解。

3 讨论

GO 为 Graves 病常见甲状腺外症状,约 1/4~1/2 Graves 病患者可能伴发 GO,约 65%轻中度 GO 患者可自行缓解,约 20%患者眼征无明显改变,约 15%患者眼征可

能继续恶化,影响视功能^[10]。GO 病理机制尚未完全明确,目前尚缺乏特异性治疗药物和理想治疗手段,系困扰内分泌科医师及眼科医生的难题^[11]。主流观点认为 GO 为细胞免疫与体液免疫自身作用的结果^[12-13],对其治疗多建议选择免疫抑制剂干预^[14]。早期报道证实,免疫抑制剂抑制 GO 患者球后组织自身抗原生成,缓解突眼症状^[15]。糖皮质激素为 GO 治疗常用免疫抑制类药物,被证实可降低 GO 局部免疫活性细胞水平,降低眼眶成纤维细胞表达,减少眼部炎症浸润及细胞免疫反应,促进 GO 症状改善^[16]。环磷酰胺同样为免疫抑制类药物,可通过杀伤免疫细胞,抑制机体自身免疫活性,改善结膜充血、肿胀、畏光等眼部刺激征^[17]。早期报道环磷酰胺作为免疫

表7 三组患者治疗前后甲状腺体积比较

组别	例数	治疗前	治疗 12wk	<i>t</i>	<i>P</i>
糖皮质激素组	33	32.46±5.63	26.35±2.76 ^a	6.959	<0.001
环磷酰胺组	38	33.14±4.97	26.52±3.01 ^a	8.751	<0.001
奥曲肽组	31	32.96±5.34	28.14±1.79	5.546	<0.001
<i>F</i>		0.235	6.354		
<i>P</i>		0.791	0.002		

($\bar{x} \pm s, \text{mm}^3$)

注:^a*P*<0.05 vs 奥曲肽组。

表8 三组患者治疗不良反应发生率比较

组别	例数	胃肠道反应	高血压	体质量增加	低血钾	合计
糖皮质激素组	33	4(12.1)	5(15.2)	10(30.3)	3(9.1)	22(66.7)
环磷酰胺组	38	1(2.6)	0	0	0	1(2.6)
奥曲肽组	31	1(3.2)	0	0	0	1(3.2)
χ^2		3.441	-	-	-	50.454
<i>P</i>		0.179	0.005	<0.001	0.058	<0.001

例(%)

注:-表示采用 Fisher 确切概率法。

抑制剂对诸多自身免疫疾病机体免疫调节均有明显作用^[18-19]。奥曲肽具有类似生长抑素的药理作用,对内分泌肿瘤控制有效^[20]。药理学研究发现,奥曲肽可抑制成纤维细胞增殖,抑制球后成纤维细胞 DNA 合成^[21]。相关报道显示,奥曲肽可直接抑制 T 淋巴细胞活化及增殖,抑制自身免疫反应^[22]。冯希敏等^[23]发现,奥曲肽与肾上腺皮质激素联合应用可减轻突眼症状。但对上述三种药物治疗 GO 疗效的比较尚缺乏临床报道。樊琳琳等^[24]采用小剂量环磷酰胺治疗 GO 发现其与糖皮质激素药效类似,且可减少不良反应发生风险。但对环磷酰胺与奥曲肽治疗 GO 疗效差异尚未明确。本研究三组患者分别采用糖皮质激素、环磷酰胺、奥曲肽治疗,结果发现,治疗 12wk,糖皮质激素组与环磷酰胺组疗效相似,这与 Halstenberg 等^[25]研究结果相似,且糖皮质激素组、环磷酰胺组疗效皆优于奥曲肽组,表明糖皮质激素、环磷酰胺较奥曲肽治疗 GO 疗效更典型。

目前关于糖皮质激素、环磷酰胺治疗 GO 对患者眼征及安全性的影响尚存在争论。郝海荣等^[26]认为,环磷酰胺多用于无法耐受糖皮质激素治疗的患者。也有报道认为,环磷酰胺单药治疗效果不及糖皮质激素。本研究发现,治疗 12wk,糖皮质激素组、环磷酰胺组及奥曲肽组患者眼征均有所改善,尤其以糖皮质激素组与环磷酰胺组眼球突出度、CAS 评分、复视自觉症状改善更明显,同时患者球尖距和球后软组织周长、面积及体积均缩小,较奥曲肽组更明显,进一步证实糖皮质激素与环磷酰胺治疗 GO 有相似的疗效,均可缓解 GO 眼部症状,考虑两者均可抑制局部免疫活化,减轻机体免疫反应,减少眼眶成纤维细胞增生,改善眼外肌运动功能,减轻眼部充血、肿胀,避免炎症细胞浸润,进而减轻突眼症状,避免视神经损伤;同时可快速抑制 T 细胞、B 细胞功能,抑制免疫母细胞分裂及增殖,避免浆细胞合成抗体,抑制致敏淋巴细胞生成,可降低局部炎症细胞浸润,抑制糖胺聚糖释放,故对 GO 疗效更确切^[27]。相对而言,奥曲肽主要抑制 T 淋巴细胞分泌相关淋巴因子及增生反应,减少成纤维细胞分泌葡糖胺聚糖,缓解突眼症状,一般对眼眶内淋巴生长抑素受体阳性病例有更优的疗效^[28]。本研究还发现,糖皮质激素组、环

磷酰胺组患者治疗 12wk 后甲状腺体积和 TRAb、TPOAb 水平均较奥曲肽组更低,考虑经静脉注射糖皮质激素及环磷酰胺不仅可经由血液循环进入眼眶组织,避免眼肌淋巴细胞浸润,减轻眼眶组织水肿,避免免疫复合物形成^[29];同时可直接作用于甲状腺组织内淋巴细胞及免疫复合物,减轻 GO 患者自身免疫反应,降低 TRAb、TPOAb 水平,逆转自身免疫病变所致甲状腺病理改变,缩小甲状腺体积^[30]。在安全性方面,本研究发现,环磷酰胺组、奥曲肽组整体不良反应发生率低于糖皮质激素组,这与胡咏新等^[31]相关报道结论类似,表明相比糖皮质激素,环磷酰胺、奥曲肽用药安全性更高。

本研究结果显示,三种药物中糖皮质激素、环磷酰胺治疗 GO 较奥曲肽疗效更确切,可改善 GO 眼征,缓解 GO 相关甲状腺病变,且环磷酰胺相比糖皮质激素治疗 GO 安全性更高,不良反应少,故认为环磷酰胺治疗 GO 可行性及安全性最高,可作为 GO 药物治疗的优先选择。

参考文献

- 1 罗清礼. 活动期难治性、复发性甲状腺相关眼病的原因和治疗措施探讨. 中华眼科杂志 2017; 53(6):408-412
- 2 Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 Receptor Cross Talk in Graves' Ophthalmopathy Pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(6):2340-2347
- 3 陈日秋, 官常荣, 丁丽. 99 Tc-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
- 4 Çalıřkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal Thickness in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2016; 42(3):484-490
- 5 黄明诗, 单忠艳, 李玉妹. 大剂量激素冲击治疗对视力威胁型 Graves 眼病的治疗效果. 中华内分泌代谢杂志 2019; 35(9):784-788
- 6 Kim BY, Mok JO, Kang SK, et al. The relationship between serum adipocytokines and Graves' ophthalmopathy: A hospital-based study. *Endocr J* 2016; 63(5):425-430
- 7 曾鹏, 余韵, 范淑贤, 等. 甲状腺相关眼病的 EUGOGO 临床分级特征. 中山大学学报(医学科学版) 2018; 39(6):884-890
- 8 胡欣, 陈国芳, 刘超. 2016 年欧洲甲状腺学会/欧洲 Graves 眼病专家组 Graves 眼病管理指南解读. 中华内分泌代谢杂志 2016; 32(10):886-888

- 9 布阿提卡木·阿布都克日木, 李琴, 王宁蓉, 等. 甲强龙静脉冲击治疗 Graves 眼病对免疫球蛋白及 CD 系列的影响. 中华内分泌代谢杂志 2019; 35(9):756-760
- 10 周雪美, 王巾, 原慧萍, 等. 凋亡抑制因子可溶性 Fas 在 Graves 眼病研究中的意义. 中国医师进修杂志 2019; 42(8):675-677
- 11 Martin CS, Sirbu AE, Betivoiu MA, *et al.* Serum immunoglobulin G4 levels and Graves' disease phenotype. *Endocrine* 2017; 55(2):478-484
- 12 甘小林, 李曼. 促甲状腺激素受体抗体水平与慢性非活动期 Graves 眼病疾病严重程度的临床相关性研究. 中国实验诊断学 2017; 21(12):2132-2135
- 13 汪东, 王玲, 华夏. 甲状腺相关眼病所致干眼发病机制的研究进展. 天津医药 2019; 47(5):538-541
- 14 程金伟, 魏锐利. 聚焦眼眶减压手术治疗甲状腺相关视神经病变的争议问题. 中华眼科杂志 2018; 54(7):488-490
- 15 韩煦, 魏军平. 促甲状腺激素受体抗体的检测及其在 Graves 病诊疗中的价值. 国际内分泌代谢杂志 2017; 37(2):94-97
- 16 Brondfield S, Feingold KR. Symptomatic Graves' disease following autoimmune hypothyroidism. *Am J Med* 2016; 129(5):e19-e20
- 17 张展, 杨凯, 董佳妮, 等. Graves 眼病中西医结合治疗进展. 辽宁中医药大学学报 2017; 19(10):108-111
- 18 吴丽莉, 邢小燕. 关注甲状腺相关性眼病的诊断和治疗. 中国临床医生杂志 2017; 45(5):11-13
- 19 Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(10):725-726
- 20 袁扬军. 消癌平注射液联合奥曲肽治疗对原发性肝癌患者症状、生存质量及免疫功能的影响. 现代肿瘤医学 2018; 26(11):1748-1752
- 21 张茂, 郑斌, 张显菖. 奥曲肽通过调节重症急性胰腺炎大鼠肠道免疫功能发挥肠道保护的功能. 临床与病理杂志 2019; 39(6):1180-1186
- 22 Huang YM, Chang PC, Wu SB, *et al.* Expression and clinical significance of connective tissue growth factor (CTGF) in Graves' ophthalmopathy. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(5):676-680
- 23 冯希敏, 张凤妍. LY294002 联合奥曲肽对 bFGF 诱导的兔晶状体上皮细胞增殖的影响. 眼科新进展 2015; 35(11):1036-1038
- 24 樊琳琳, 吴君丽, 卢颖, 等. 激素冲击治疗联合放疗对中重度 Graves 眼病临床疗效分析. 现代生物医学进展 2016; 16(24):4734-4736
- 25 Halstenberg J, Kranert WT, Korkusuz H, *et al.* Influence of glucocorticoid therapy on intrathecal biodistribution of 131I radioiodine therapy in Graves' disease. *Nuklearmedizin* 2018; 57(2):43-49
- 26 郝海荣, 胡文, 程亮, 等. 环磷酰胺联合甲泼尼龙静脉冲击治疗中、重度 Graves 眼病的疗效. 实用临床医药杂志 2016; 20(11):42-46
- 27 Kiran Z, Rashid O, Islam N. Typical graves' ophthalmopathy in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc* 2017; 67(7):1104-1106
- 28 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
- 29 宋智慧, 信中, 王兴龙, 等. Graves 眼病患者糖皮质激素冲击治疗后血糖水平变化及其影响因素. 药物不良反应杂志 2019; 21(3):203-207
- 30 俞丹洋, 魏锐利, 李玉珍, 等. 儿童及青少年 Graves 眼病的临床特点及疗效分析. 中华实验眼科杂志 2016; 34(8):716-719
- 31 胡咏新, 孙利, 褚晓秋, 等. 左归丸对甲强龙脉冲治疗 Graves 眼病骨代谢水平的影响. 南京中医药大学学报 2017; 33(2):118-121