

# 不同种类糖皮质激素治疗 Vogt-小柳-原田综合征的疗效分析

郑彦, 徐建锋, 许根贵

作者单位: (362000) 中国福建省泉州市, 解放军第 180 医院眼科医院

作者简介: 郑彦, 男, 硕士, 住院医师, 研究方向: 葡萄膜炎、神经眼科。

通讯作者: 徐建锋, 男, 硕士, 副主任医师. [xujf654321@sina.com](mailto:xujf654321@sina.com)

收稿日期: 2015-06-08 修回日期: 2015-10-18

## Effect analysis of different corticosteroid therapies on treating Vogt - Koyanagi - Harada syndrome

Yan Zheng, Jian-Feng Xu, Gen-Gui Xu

Eye Hospital, the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China

**Correspondence to:** Jian-Feng Xu. Eye Hospital, the 180<sup>th</sup> Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian Province, China. [xujf654321@sina.com](mailto:xujf654321@sina.com)

Received: 2015-06-08 Accepted: 2015-10-18

### Abstract

• **AIM:** To discuss the diagnosis of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKHS) and evaluate the clinical effect of different corticosteroid therapies.

• **METHODS:** Forty-five patients (90 eyes) from January 2010 to February 2014 with VKHS were enrolled in this retrospective case study. The patients were divided into two groups. Twenty-five patients (50 eyes) in observation group were treated with methylprednisolone (1.0g) for 3 days. Then the methylprednisolone was reduced to 0.5g per day in the fourth and fifth day. Twenty patients (40 eyes) in control group were treated with dexamethasone (12mg) for 5 days. Then 60mg of prednisone were given to all the 45 patients and reduced according to the patients' inflammatory, taken off 5mg every time. When the dose was reduced to 15~20mg, the treatment was sustained for 6mo at least. Then the dose was reduced again till prednisone was taken off. The total course of treatment was more than 9mo. All patients underwent B type ultrasound scan, optical coherence tomography (OCT) and fundus fluorescein angiography (FFA) before and after treatments. The changes were analyzed.

• **RESULTS:** There was no statistical significance on vision between the two groups before treatments. Vision

of all patients improved after treatments, and that in observation group ( $0.44 \pm 0.19$ ) were significantly better than that in control group ( $0.55 \pm 0.29$ ) at the fifth day ( $P < 0.05$ ). Fifteen days after treatments, vision in the two groups both improved further, that in observation group ( $0.32 \pm 0.17$ ) were better than that in control group ( $0.39 \pm 0.22$ ) without statistical significance ( $P > 0.05$ ). Thirty days after treatment, vision of the two groups was almost back to normal. According to OCT, 84 eyes (93%) had macular neuroepithelial detachment or serous macular detachment, and height of detachment was  $1009.67 \pm 319.40 \mu\text{m}$  in observation group,  $1098.13 \pm 283.45 \mu\text{m}$  in control group. Five days after treatments, the height of detachment in observation group was  $307.79 \pm 71.35 \mu\text{m}$ , significantly lower than control group ( $434.13 \pm 88.67 \mu\text{m}$ ) ( $P < 0.01$ ). And 15 days after treatments, the subretinal fluid in macular zone was absorbed obviously, the height of detachment was  $290.61 \pm 52.55 \mu\text{m}$  in observation group and  $296.55 \pm 61.57 \mu\text{m}$  in control group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). And 30 days after treatments, the morphology of fovea was almost back to normal. One month after treatments, the FFA results were almost normal, expect 8 eyes had slightly leakage.

• **CONCLUSION:** Large dose of methylprednisolone in early stage can improve the VKH patients' vision and promote the subretinal effusion absorption, which has better clinic effect and less adverse reaction than dexamethasone, is worth spread.

• **KEYWORDS:** Vogt - Koyanagi - Harada syndrome; methylprednisolone; dexamethasone; fundus fluorescein angiography; optical coherence tomography

**Citation:** Zheng Y, Xu JF, Xu GG. Effect analysis of different corticosteroid therapies on treating Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(11):1877-1880

### 摘要

**目的:** 探讨 Vogt-小柳-原田综合征 (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKHS) 的诊断及不同糖皮质激素治疗 VKHS 的临床疗效。

**方法:** 回顾性分析本院 2010-01/2014-02 收治 VKHS 45 例 90 眼。按糖皮质激素种类不同分为两组: 观察组 25 例 50 眼; 静滴注射用甲基强的松龙 (1.0g) 3d 后, 减量为 0.5g 治疗 2d, 然后改为晨起顿服强的松片 (60mg); 对照组 20 例 40 眼; 静滴地塞米松注射液 (12mg) 5d, 然后改为晨起顿服强的松片 (60mg)。两组均随炎症反应减轻逐渐

减量,每次减5mg,当药物减至15~20mg时,维持治疗>6mo,再逐渐减量直至停药,总疗程≥9mo。观察分析治疗前后患者视力、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)及荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)变化情况。

**结果:**两组治疗前视力差异无统计学意义,治疗5d后视力均有提高,且观察组视力(0.44±0.19)优于对照组(0.55±0.29),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗15d后,两组视力均进一步提高,观察组视力(0.32±0.17)好于对照组(0.39±0.22),差异无统计学意义;治疗30d后,两组视力基本恢复正常。治疗前有84眼(93%)OCT检查显示视网膜黄斑中心凹存在神经上皮层脱离或视网膜浆液性脱离,脱离高度为观察组1009.67±319.40μm,对照组1098.13±283.45μm。治疗5d后,两组视网膜下积液明显吸收,观察组脱离高度(307.79±71.35μm)低于对照组(434.13±88.67μm),两组间差异有显著统计学意义( $P<0.01$ );治疗15d后,两组黄斑中心凹视网膜下液基本吸收,观察组为290.61±52.55μm,对照组为296.55±61.57μm,差异无统计学意义;治疗30d后,两组黄斑中心凹形态基本恢复正常。治疗30d后,大部分患眼荧光素眼底血管造影基本正常,仅8眼有轻度视盘渗漏。

**结论:**早期大剂量甲基强的松龙冲击治疗VKHS可快速提高患者视力,促进视网膜下液吸收,临床疗效优于地塞米松,而且不良反应少,值得推广。

**关键词:** Vogt-小柳-原田综合征;甲基强的松龙;地塞米松;荧光素眼底血管造影;光学相干断层扫描

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.11.10

**引用:**郑彦,徐建锋,许根贵.不同种类糖皮质激素治疗Vogt-小柳-原田综合征的疗效分析.国际眼科杂志2015;15(11):1877-1880

## 0 引言

Vogt-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, VKHS)又称特发性葡萄膜大脑炎,是一种以攻击黑色素细胞为主的疾病,可累及眼、耳、脑膜、皮肤等多个器官和系统<sup>[1]</sup>。其发病机制尚不完全确切,目前研究多倾向于认为其是在遗传背景下的一种自身免疫性疾病。但是VKHS患者易被误诊,延误治疗时机,最终导致严重的视功能损害。VKHS的治疗包括糖皮质激素、免疫抑制剂、抗肿瘤坏死因子及抗VEGF等,其中糖皮质激素是治疗VKHS的首选用药,但目前国内对于糖皮质激素的使用种类、方法、剂量和持续时间目前尚无统一方案<sup>[2-4]</sup>。本研究主要回顾性分析我院VKHS患者的诊治及不同糖皮质激素的治疗VKHS的临床疗效。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 将2010-01/2014-02期间我院收治的VKHS患者45例90眼作为研究对象。其中男20例,女25例,男女比例4:5;平均年龄37±11(17~58)岁,20~50岁者占89%。发病时间1wk以内的病例有27例(60%),2wk以内的病例有38例(84%)。所有患者入院后均详细询问病史,及行视力、裂隙灯、直接眼底镜、眼底照相、眼科B超、OCT及FFA等检查,并参照美国葡萄膜炎学会制定的

表1 Leven's 单变量组间方差齐性检验结果(P值)

指标	治疗前	5d	15d	30d
视力	0.18	0.024	0.149	0.688
黄斑部视网膜神经纤维层厚度	0.825	0.016	0.197	0.515

诊断标准,均为初发病例。其中诊断为视神经炎2例,视神经血管炎2例,白塞氏病1例,青睫综合征1例,中心性浆液性脉络膜视网膜病变2例,笼统诊断为葡萄膜炎2例。

**1.2 方法** 治疗前排除患者的用药禁忌证,如高血压、糖尿病、胃溃疡、肝肾功能异常及血液系统等疾病,监测血压、血糖,定期复查血常规、尿常规和肝功能等。按糖皮质激素种类不同分为两组:观察组25例50眼:静滴注射用甲基强的松龙(1.0g)3d后,减量为0.5g治疗2d,然后改为晨起顿服强的松片(60mg);对照组20例40眼:静滴地塞米松注射液(12mg)5d,然后改为晨起顿服强的松片(60mg)。两组均随炎症反应减轻逐渐减量,每次减5mg,当药物减至15~20mg时,维持治疗>6mo,再逐渐减量直至停药,总疗程≥9mo。观察分析治疗前后患者视力、OCT及FFA变化情况。对有前葡萄膜炎的患者,给予散瞳、糖皮质激素滴眼液及非甾体类消炎药点眼治疗;应用糖皮质激素时口服胃黏膜保护剂、补钾、补钙类药物;同时予营养神经、改善微循环等治疗。

统计学分析:所有数据均采用SPSS 17.0统计学软件进行处理。采用GLM Repeated Measures过程,对采用不同激素类型冲击后患者视力及视网膜神经纤维层厚度,以激素类型为组间处理因素,以time1-time4(治疗前、冲击后5、15、30d)为重复测量变量,进行重复测量资料的方差分析。各个时间点的两组之间的视力和黄斑部视网膜神经纤维层脱离厚度采用独立样本t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 重复测量的方差分析结果** 重复测量方差分析结果显示:因素time的4个多远检验统计量P值小于0.05,认为不同时间点上患者的视力和黄斑部视网膜神经纤维层脱离厚度差异均具有统计学意义,而因素time和激素类型group的交互作用的P值大于0.05,尚不能认为剂型激素类型与时间有交互作用。重复测量资料组间效应一元方差分析:结果见表1,给出处理因素激素类型效应的统计检验结果:治疗5d时间点 $P<0.05$ ,治疗15、30d时间点 $P>0.05$ ,按照 $\alpha=0.05$ 检验标准,认为治疗5d时间点甲基强的松龙组视力优于地塞米松组,黄斑部视网膜神经纤维层脱离厚度回落明显,差异均有统计学意义,余各时间点不能认为差异有统计学意义。

**2.2 治疗前后视力分布情况** 初诊视力:<0.1者18眼,0.1~0.25者50眼,0.3~0.5者16眼,0.6~1.0者6眼。视力<0.3占76%。治疗后视力情况转换为lgMAR视力进行分析:两组治疗前视力差异无统计学意义,治疗5d后视力均有提高,且观察组视力(0.44±0.19lgMAR)优于对照组(0.55±0.29lgMAR),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗15d后,两组视力均进一步提高,观察组视力(0.32±

表2 治疗前后两组视力状况(IgMAR 视力)

时间	对照组	观察组	<i>t</i>	<i>P</i>	$\bar{x} \pm s$	
					95% 置信区间 下限	上限
治疗前	0.80±0.43	0.8±0.37	0.12	0.908	-0.16	0.18
治疗后 5d	0.55±0.29	0.44±0.19	2.21	0.029	0.11	0.21
治疗后 15d	0.39±0.22	0.32±0.17	1.74	0.086	-0.01	0.15
治疗后 30d	0.26±0.21	0.23±0.17	0.52	0.604	-0.06	0.10

表3 治疗前后两组 OCT 黄斑部视网膜脱离厚度情况

时间	对照组	观察组	<i>t</i>	<i>P</i>	$(\bar{x} \pm s, \mu\text{m})$	
					95% 置信区间 下限	上限
治疗前	1098.13±283.45	1009.67±319.40	1.19	0.238	-59.97	236.90
治疗后 5d	434.13±88.67	307.79±71.35	6.51	<0.01	87.61	165.07
治疗后 15d	296.55±61.57	290.61±52.55	-0.09	0.932	-145.68	133.80
治疗后 30d	205.75±8.99	202.71±11.08	1.15	0.255	-2.258	8.34

0.17lgMAR) 好于对照组(0.39±0.22lgMAR), 差异无统计学意义; 治疗 30d 后, 两组视力基本恢复正常(表 2)。所有患者随访 6mo 以上, 对照组有 3 例患者因激素减量过快导致 VKHS 复发。

**2.3 治疗前后 OCT 图像分析** 糖皮质激素治疗之前, 所有患眼中有 84 眼(93%) 视网膜黄斑中心凹存在神经上皮层脱离或视网膜浆液性脱离, 脱离高度为观察组 1009.67±319.40 $\mu\text{m}$ , 对照组 1098.13±283.45 $\mu\text{m}$ 。治疗 5d 后, 两组视网膜下积液明显吸收, 观察组脱离高度(307.79±71.35 $\mu\text{m}$ ) 低于对照组(434.13±88.67 $\mu\text{m}$ ), 两组间差异有显著统计学意义( $P < 0.01$ ); 治疗 15d 后, 两组黄斑中心凹视网膜下液基本吸收, 观察组为 290.61±52.55 $\mu\text{m}$ , 对照组为 296.55±61.57 $\mu\text{m}$ , 差异无统计学意义; 治疗 30d 后, 两组黄斑中心凹形态基本恢复正常(表 3)。

**2.4 治疗前后 FFA 分析** FFA 结果显示: 所有患眼在造影动静脉期视盘毛细血管扩张, 视网膜后极部可见散在点状、小斑片状高荧光, 随着造影进行, 弥漫分布的点状高荧光增强并可见早期荧光素渗漏。造影晚期, 弥漫分布的点状高荧光渗漏加剧、互相融合, 眼底呈多湖状荧光积存。其中 16 眼视盘强荧光且边界欠清晰。治疗后 1mo, 大部分患眼荧光素眼底血管造影基本正常, 仅 8 眼有轻度视盘渗漏。

**2.5 糖皮质激素不良反应分析** 观察组出现血糖及血压一过性升高 2 例, 面部潮红 1 例、失眠 2 例、上消化道不适 1 例、皮疹 1 例, 不良反应发生率为 28%; 对照组出现血糖及血压一过性升高 2 例, 面部潮红 2 例、失眠 2 例、上消化道不适 2 例、皮疹 1 例, 不良反应发生率为 45%。两组患者治疗期间不良反应发生率通过四格表卡方检验显示甲基强的松龙组不良反应发生率低于地塞米松组, 但差异无统计学意义( $P = 0.192$ )。上述不良反应经对症处理后均未影响后续治疗。

### 3 讨论

VKHS 是我国常见的葡萄膜炎类型之一, 在葡萄膜炎患者中占 14%<sup>[1]</sup>, 有起病急、进展快、致盲率高等特点。由于 VKHS 常累及全身器官, 临床表现多种多样, 包括眼、耳、皮肤和脑膜等, 而且眼部表现又易与结膜炎、视盘血管

炎、黄斑病变、后巩膜炎、青睫综合征、中心性浆液性脉络膜病变、其他类型葡萄膜炎等相混淆<sup>[5]</sup>, 因此单纯依据临床表现容易造成 VKHS 的漏诊和误诊。国内文献报道 VKHS 的漏诊率和误诊率为 38.9% ~ 96.2%<sup>[6]</sup>。结合我院以往病例资料, 经过对 VKHS 患者的临床观察及治疗, 发现 OCT 和 FFA 是协助 VKHS 诊断的重要手段。VKHS 早期眼科 B 超检查显示: 玻璃体内见大量细小弱回声点; 可见视网膜脱离光带, 呈扁平状, 隆起度不高, 眼球壁不光滑; 可见脉络膜增厚, 甚至可见巩膜增厚, 有的可见视盘隆起, 其优点在于价格低, 患者易接受, 易于筛查及跟踪观察<sup>[7]</sup>。OCT 检查: 表现为视网膜神经上皮层脱离或浆液性视网膜脱离、隆起呈泡状或多囊状, 经激素治疗后视网膜下液吸收, 神经上皮脱离范围和高度逐渐正常, 其常用于病程追踪和疗效观察<sup>[2]</sup>。FFA 是诊断 VKHS 的主要检查手段, 清晰地显示 RPE 水平的针尖状荧光渗漏, 神经上皮脱离区“多囊样”或“多湖状”视网膜下荧光积存, 以及视盘荧光渗漏等改变<sup>[8]</sup>, 其更适用于观察治疗前后的病情变化。我院通过详细询问病史, 并行眼科 B 超、OCT 及 FFA 等联合检查, 明显降低了 VKHS 的误诊率(22%), 为 VKHS 的及时治疗提供极大的帮助。基层医院缺乏相关设备, 常常会造成 VKHS 患者误诊、漏诊, 延误治疗, 可行眼科 B 超筛查, 若有疑似病例应积极转诊上级医院进一步诊治。

VKHS 发病初期由于脉络膜炎性浸润、循环障碍及 RPE 损伤、屏障功能破坏, 导致脉络膜炎性渗出物通过损伤的 RPE 进入视网膜下, 形成不同程度、不同范围的视网膜神经上皮浆液性脱离; 同时, 视盘因为炎性刺激而充血水肿<sup>[9]</sup>, 最终导致患者视力急剧下降。本研究 46 例患者均双眼发病, 就视力低于 0.3 者占 76%。视力下降导致患者情绪紧张、焦虑, 严重影响其生活质量。如何快速的提高视力、缓解症状是患者最为关心的问题。

目前 VKHS 的治疗方案取决于疾病的病程、伴随疾病和发病时年龄, 糖皮质激素是急性期患者的首选用药。糖皮质激素具有抗炎和抑制免疫反应, 减少炎性细胞因子合成和抑制炎症细胞向炎症部位聚集, 减轻毛细血管通透性和视网膜屏障破坏等作用, 是治疗 VKHS 的首选药物。



对于糖皮质激素的使用种类、方法、剂量和持续时间目前尚无统一方案。国内多采用口服泼尼松(1~2mg/kg)治疗,病情好转后逐渐减量,治疗时间应在6mo以上<sup>[2,4]</sup>。回顾我院VKHS患者的治疗方案主要有两种:早期予静滴注射用甲基强的松龙(1000mg)3~5d和静滴地塞米松注射液(10~12mg)5d,然后均改为口服强的松,随炎症反应减轻逐渐减量,总疗程≥6mo。对比两种治疗方案,使用地塞米松和甲基强的松龙治疗VKHS患者,长期随访患眼视力改善相差不大,提示不同类型的糖皮质激素可能在长期治疗VKHS患者改善视功能方面差别不大,关键在于应用糖皮质激素治疗距离发病的时间,越早开始治疗,视力提高的可能性越高。尽管不同类型的糖皮质激素对最终视力提高的作用相差不大,在视力提高的速度上却有差别。在本研究中,甲基强的松龙治疗组的患者在治疗5d时视力改善明显优于地塞米松组,增强患者治疗信心,改善患者生活质量。在治疗5d时复查OCT结果也显示甲基强的松龙比地塞米松能更快的减轻炎症反应,促进视网膜下液吸收,加快黄斑形态的恢复。

糖皮质激素的应用可引起全身的不良反应。地塞米松是长效激素,易引起水钠潴留和体内蓄积,对肾上腺皮质有抑制作用,副作用较多,且更易发生股骨头缺血坏死<sup>[10]</sup>。而甲基强的松龙是中效糖皮质激素,具有强力抗炎、免疫抑制及抗过敏作用,起效迅速,半衰期短,水盐代谢作用弱,对肾上腺皮质的抑制作用也较地塞米松弱,不会导致肾上腺萎缩,为常用静脉冲击治疗药物。本研究显示甲基强的松龙治疗中引起的全身不良反应也明显低于地塞米松,但差异无统计学意义,考虑与本研究病例数较少有关,有待进一步研究证实。而且大剂量甲基强的松龙静滴后血药浓度比口服平均血浓度(20μg/L)高250倍,

可改善水肿、促进视网膜下液吸收,缩短急性期病程及加速恢复。本研究在治疗第5d复查OCT结果也证实了这一点。所以,甲基强的松龙比地塞米松更适合于VKHS早期的大剂量激素冲击治疗。

综上所述,VKHS易于其他疾病相混淆,若误诊可延误治疗时机,导致严重的视力损害。通过详细询问病史,及综合眼科B超、OCT、FFA等检查可明显降低该病的误诊率。同时早期大剂量甲基强的松龙冲击治疗VKHS可快速提高患者视力,促进视网膜下液吸收,增强患者治疗信心,改善患者生活质量,而且不良反应少,值得推广。

#### 参考文献

- 1 杨培增,王红,周红颜,等. Vogt-Koyanagi-Harada 综合征的临床表现及诊断. 中华眼科杂志 2002;38(12):736-739
- 2 Bordaberry MF. Vogt - Koyanagi - Harada disease: diagnosis and treatments update. *Curt Opin Ophthalmol* 2010;21(6):430-435
- 3 Fang W, Yang P. Vogt - Koyanagi - Harada syndrome. *Curt Eye Ras* 2008;33(7):517-523
- 4 Damico FM, Kiss S, Young LH. Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Semi Ophthalmol* 2005;20(3):183-190
- 5 黄玉琴,王炜,朱苏东. Vogt-小柳-原田综合征的临床误诊分析. 国际眼科杂志 2013;13(10):2060-2061
- 6 胡宏阁,赵晏黎,张有亭,等. Vogt-小柳原田综合征早期诊断及误诊分析. 中原医刊 2004;31(6):15-16
- 7 滕克禹,吕丽萍,丛爱宁,等. 眼科B超在中西医结合治疗Vogt-小柳-原田病种的应用. 中国中医眼科杂志 2006;16(1):27-30
- 8 Chee SP, Jap A, Cheung CM. The prognostic value of angiography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2010;150(6):888-893
- 9 Rao NA. Pathology of Vogt-Koyanagi Harada disease. *Int Ophthalmol* 2007;27(2-3):81-85
- 10 孙元曦,官珍,官波. 免疫抑制剂治疗对机体微生态的影响及预防措施. 山东医药 2008;48(44):112-113