

小剂量泼尼松治疗 Graves 眼病的疗效及影响因素

甘世斌¹, 陈丹云¹, 陈依彤², 岳书帆³

作者单位:¹(510080)中国广东省广州市,中山大学附属第一医院;²(510080)中国广东省广州市,中山大学生命科学院;³(510515)中国广东省广州市,南方医科大学
作者简介:甘世斌,女,毕业于中山大学,学士,副主任医师资格,研究方向:眼眶病、斜视弱视。

通讯作者:陈丹云,女,毕业于中山大学,硕士,副主任医师。
chendanyun@sohu.com

收稿日期:2013-11-19 修回日期:2013-12-18

Clinical effects and influence factors of lower dose prednisone for Graves' ophthalmopathy

Shi-Bin Gan¹, Dan-Yun Chen¹, Yi-Tong Chen²,
Shu-Fan Yue³

¹The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; ²School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China; ³Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dan-Yun Chen. The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province, China. chendanyun@sohu.com

Received:2013-11-19 Accepted:2013-12-18

Abstract

• **AIM:** To evaluate the efficacy and influence factors of Graves' ophthalmopathy treated by oral low dose prednisone.

• **METHODS:** We examined the outcome at the end of 6 mo of oral prednisone 15mg daily treatment for Graves' ophthalmopathy in the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University during the period January 2010 to December 2012. Totally 118 patients ranging in age from 14 to 67 years old (mean 35.4±12.2). There were 37 males and 81 females. We compared the changes of the severity and clinical activity score (CAS) of Graves' ophthalmopathy before and after treatment. We defined clinical effectiveness as the severity assessment improvement and/or clinical activity score improvement from active to non-active. We evaluated the efficacy and influencing factors of Graves' ophthalmopathy treated by oral low dose prednisone.

• **RESULTS:** After treatment, 58.5% patients were improved. The improvement in active patients were 72.6% significantly greater than in non-active patients 23.5% ($P < 0.01$). Serum TRAb in active patients was significantly higher than in non-active patients ($P <$

0.01). Among the severity assessment, less severity patients improved significantly greater than more severity ($P < 0.01$). The longer the course, the more severity the patients ($P < 0.01$). Either hyperthyroid or hypothyroid played a role in the exacerbation, leading to deterioration in patients ($P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Active Graves' ophthalmopathy patients improved greater than non-active patients after received oral prednisone 15mg daily treatment for 3-6 mo. The shorter the course, the milder the patients, and the more effective the treatment. So, we should treat Graves' ophthalmopathy as early as possible, and try our best to keep the patients euthyroid to avoid deterioration.

• **KEYWORDS:** Graves' ophthalmopathy; TRAb; prednisone

Citation: Gan SB, Chen DY, Chen YT, *et al.* Clinical effects and influence factors of lower dose prednisone for Graves' ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(1):45-48

摘要

目的:分析口服小剂量泼尼松治疗 Graves 眼病的疗效及影响因素,指导临床优化治疗方案。

方法:2010-01/2012-12 来自中山一院眼科和核医学科确诊的 Graves 眼病患者 118 例,其中男 37 例,女 81 例,年龄 14~67(平均 35.4±12.2)岁,每天口服 15mg 泼尼松,连服 3~6mo。好转定义为治疗后突眼严重性分级减低和/或突眼由活动变为非活动。于治疗第 6mo 末比较治疗前后突眼的变化并对疗效的影响因素进行分析。

结果:经泼尼松治疗后,58.5% 的 Graves 眼病患者突眼好转;其中 72.6% 的活动性突眼患者突眼好转,而非活动性突眼患者仅 23.5% 好转,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。活动性突眼患者血清 TRAb 高于非活动性患者($P < 0.01$)。轻中重度三组突眼的患者中,突眼越轻的患者疗效越好($P < 0.01$)。突眼病程越长,突眼越严重($P < 0.01$)。治疗期间甲状腺功能状态无论过高或过低,均可加重患者突眼($P < 0.01$)。

结论:每天口服 15mg 泼尼松,持续 3~6mo 对活动性 Graves 突眼的改善明显优于非活动性突眼。病程越短的患者突眼越轻,而突眼越轻治疗效果越好,故发现突眼需及早治疗,同时力争把甲状腺功能控制在正常范围,减少突眼的加重。

关键词:格雷夫斯眼病;促甲状腺激素受体抗体;泼尼松
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.12

引用:甘世斌,陈丹云,陈依彤,等.小剂量泼尼松治疗 Graves 眼病的疗效及影响因素.国际眼科杂志 2014;14(1):45-48

0 引言

在我们眼科经常会遇到 Graves 眼病的患者,除了可致视力损害的极重症突眼需要静脉用大剂量激素治疗和眼科手术外,对大部分突眼患者多采用口服泼尼松治疗。由于服用激素众所周知的副作用,不同的医生对泼尼松的用量和治疗时间有不同的观点。本文分析我院 2010-01/2012-12 口服小剂量泼尼松治疗的 118 例 Graves 眼病的疗效及影响因素,指导临床优化治疗方案。

1 对象和方法

1.1 对象 Graves 眼病患者 118 例,来自 2010-01/2012-12 中山一院眼科和核医学科确诊病例,其中男 37 例(31.4%),女 81 例(68.6%),年龄 14~67(平均 35.4 ± 12.2)岁。患者治疗前突眼严重性、活动性及相关实验室指标见表 1。无吸烟者 94 例(79.7%),吸烟者 24 例(20.3%),其中治疗期间成功戒烟 13 例(54.2%),仍吸烟 11 例(45.8%)。突眼病程 <0.5a 者 45 例(38.1%),0.5~1a 者 41 例(34.7%),>1a 者 32 例(27.1%)。无严重视力损害患者。

1.2 方法 进行治疗前后一般资料的收集,吸烟患者建议戒烟,确诊 Graves 突眼的患者在进行常规抗甲状腺药物或¹³¹I 治疗外,同时口服 15mg 泼尼松,至少服 3mo,如患者突眼未完全恢复则服用 6mo。治疗前及第 6mo 后由眼科医生对突眼进行测量评估。

突眼的评估根据美国甲状腺协会的推荐,临床严重性分为轻、中、重、视力损害(sight threatening)^[1],临床活动性评分标准按 CAS 记分^[2],CAS 分值 ≥ 3 作为活动性指标。

Graves 眼病疗效判定标准:好转:突眼严重性分级减低和/或突眼由活动变为非活动。不变:突眼严重性和活动性评分不变。加重:突眼严重性评分增高和/或突眼由非活动性变为活动性。治疗有效包含好转的患者,治疗无效包含不变和加重的患者。

记录治疗期间的甲状腺功能状况,分为甲状腺功能正常(治疗期间大部分时间甲状腺功能正常)、甲状腺功能偏高(治疗期间大部分时间甲状腺功能偏高,即甲状腺功能控制欠佳)、甲状腺功能偏低(治疗期间大部分时间甲状腺功能偏低)。

记录泼尼松治疗引起的副作用。

统计学分析:采用 SPSS 11.5 对治疗前后突眼变化采用相关样本的等级资料秩和检验,TRAb、TGAb 和 TPOAb 等非正态资料采用配对样本 Wilcoxon 检验,采用 Logistic 回归对 Graves 眼病疗效、突眼严重性及活动性各自的影响因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 总疗效 经泼尼松治疗后第 6mo 末进行评价,118 例患者好转 69 例(58.5%),不变 44 例(37.3%),加重 5 例(4.2%)。泼尼松治疗突眼严重性有效($P = 0.000$),泼尼松对突眼的活动性(71.2%)转为非活动性(25.4%)有效($P = 0.000$);治疗后 TRAb 减低($P = 0.000$),而 TGAb($P = 0.515$)和 TPOAb($P = 0.300$)治疗前后差异无统计学意义,详见表 1。

2.2 影响疗效的因素分析 采用二分类 Logistic 回归对 Graves 眼病疗效的影响因素进行分析,分别定义因变量:0=有效(即好转)、1=无效(包括不变和加重)。自变量

包括:二分类变量(性别、活动性);三分类变量包括吸烟(无吸烟,既往吸烟但治疗期间已戒烟,治疗期间仍吸烟)、病程(<0.5a,0.5~1a,>1a)、突眼严重性(轻、中、重)、治疗期间甲状腺功能状态(大部分时间甲状腺功能偏低,大部分时间甲状腺功能正常,大部分时间甲状腺功能偏高);定量变量(年龄、治疗前 TRAb、治疗前 TGAb、治疗前 TPOAb)共 10 个。采用强迫引入法(Enter)建模,最终进入多因素 Logistic 回归模型有意义的因素有突眼活动性($P = 0.000$),而突眼严重度($P = 0.026$)处于临界状态,见表 2。我们对突眼 CAS 活动与非活动两组患者进行对比发现:经泼尼松治疗后,活动性突眼的患者好转率是 72.6%,非活动性突眼的患者好转率是 23.5%,两组差异有统计学意义($P = 0.000$),提示活动性突眼患者泼尼松的疗效优于非活动性的患者。我们进一步对突眼轻、中、重三组患者的疗效进行卡方检验,结果是突眼越轻泼尼松疗效越好($P = 0.001$),提示发现突眼要及时治疗,突眼越严重治疗效果越差。

2.3 Graves 眼病活动性的相关因素分析 采用二分类 Logistic 回归对 Graves 眼病活动性的可能影响因素进行分析:分别定义因变量:1=活动、0=非活动。自变量包括:二分类变量(性别),三分类变量(吸烟、病程、突眼严重度),定量变量(年龄、TRAb、TPOAb、TGAb),共 8 个。采用强迫引入法(Enter)建模,最终进入多因素 Logistic 回归模型有意义的因素只有 TRAb($\chi^2 = 67.080, P = 0.000$),即 $CAS \geq 3$ 的突眼患者 TRAb 高于 $CAS < 3$ 的突眼患者,风险比 $OR = 1.166(P = 0.000)$,见表 3。活动性突眼患者 TRAb 的中位数是 35.71,全距是 8.34~1175.00,非活动性突眼患者 TRAb 的中位数是 8.32,全距是 1.25~70.31,两组的 TRAb 值差异有统计学意义($P = 0.000$),见图 1。

2.4 Graves 眼病严重性的相关因素分析 采用有序三分类 Logistic 回归对突眼轻中重度的可能影响因素进行分析。分别定义因变量:1=轻度、2=中度、3=重度。自变量包括:二分类变量(性别,吸烟,活动性 CAS),三分类变量(病程),定量变量(年龄、TRAb、TPOAb、TGAb),共 8 个。采用强迫引入法(Enter)建模,最终进入模型有统计学意义的因素只有突眼病程($\chi^2 = 54.816, P = 0.000$),见表 4。即突眼病程越长,突眼越严重。

2.5 突眼恶化病例 5 例分析 治疗后共有 5 例 Graves 眼病患者加重。其中 1 例为 44 岁男性,服¹³¹I 治疗后引起甲状腺功能减退,治疗期间未能配合戒烟,未能坚持甲状腺素替代治疗,大部分时间处于甲状腺功能偏低状态。另外 4 例为女性,均由轻度突眼变为中度突眼,1 例服¹³¹I 治疗后未能坚持甲状腺素替代治疗,大部分时间处于甲状腺功能偏低状态,3 例患者抗甲状腺药物治疗效果欠佳,大部分时间处于甲状腺功能偏高状态。由于恶化例数较少,未把结局按好转、不变、加重做三分类的 Logistic 回归,而把恶化病例归为治疗无效。究竟突眼的疗效与甲状腺功能的控制有无关系?我们把治疗期间甲状腺功能状态低、正常、高分三组统计各自的疗效,三组好转、不变、加重的例数分别是 6,11,2;52,16,0;11,17,3,并进行卡方检验,得 $\chi^2 = 23.915, P = 0.000$,提示治疗期间甲状腺功能状态影响突眼疗效,治疗期间甲状腺功能无论过高或过低,患者突眼均易加重。

表1 Graves 眼病患者 118 例治疗前后情况

观察时间	突眼分级(例)				活动性 CAS ≥3(例)	TRAb (M)	TGAbs(M)	TPOAb(M)
	无	轻	中	重				
治疗前	0	69	31	18	84	22.8(1.25~1175)	68.0(0.99~10000)	551.2(0.38~2000)
治疗后	28	48	27	15	30	17.2(1.07~860.4)	101.2(0.65~10000)	535.4(0.46~2000)
秩和/Wilcoxon 检验	Z=-5.076				Z=-6.917	Z=-3.766	Z=-0.651	Z=-1.036
P	0.000				0.000	0.000	0.515	0.300

表2 Graves 眼病疗效的影响因素 Logistic 回归的参数估计与 Wald 检验结果

变量名	B	SE(B)	Waldχ ²	P	OR	95% CI
CAS	-2.368	0.572	17.150	0.000	0.094	0.031~0.287
突眼严重性	0.931	0.392	5.643	0.018	2.536	1.177~5.467
常数项	-3.771	1.687	4.999	0.025		

表3 Graves 眼病活动性的影响因素 Logistic 回归的参数估计与 Wald 检验结果

变量名	B	SE(B)	Waldχ ²	P	OR	95% CI
TRAb	0.154	0.038	16.273	0.000	1.166	1.082~1.257
常数项	0.601	1.723	0.122	0.727		

表4 Graves 眼病轻中重度三分类 Logistic 回归的参数估计与 Wald 检验结果

变量名	B	SE(B)	Waldχ ²	P	OR	95% CI
常数项	-1.835	1.948	0.887	0.346		
	-2.181	1.943	1.259	0.262		
突眼病程	2.292	0.839	7.466	0.006	9.897	1.912~51.234
	2.547	0.880	8.382	0.004	12.770	2.277~71.618

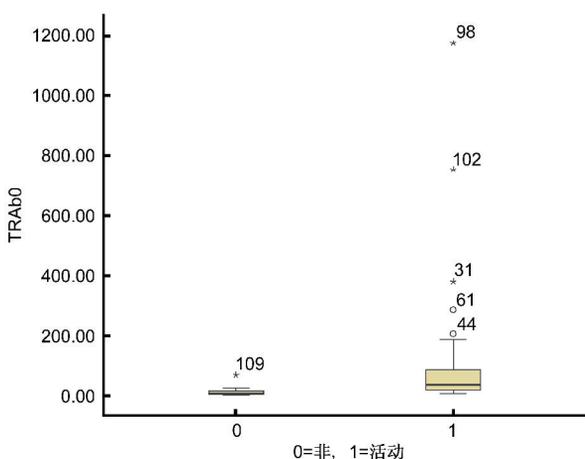


图1 非活动性突眼组与活动性突眼组的 TRAb 值。

2.6 副作用分析 患者 4 例服用泼尼松后出现轻度医源性柯兴综合征面容和体态,体质量较治疗前明显增加。2 例患者出现面部和背部痤疮增多,7 例患者自觉欣快感,易激动不安,夜晚睡眠欠佳。1 例出现胃痛不适需配合制酸药治疗。未见其它副作用。

3 讨论

目前国外 Graves 眼病的治疗首先要治疗甲状腺功能亢进。突眼的免疫调节治疗主要包括皮质类固醇、环孢霉素、生长激素抑制素类似物、血浆清除法、球后放射治疗,其它免疫调节治疗还有 B 细胞清除治疗、咪唑硫嘌呤、环磷酰胺、替美克松、己酮可可碱和静脉注射免疫球蛋白^[3]。突眼的非免疫调节治疗包括局部注射肉毒杆菌毒素、溴隐亭、甲硝唑和针灸疗法^[3]。突眼的手术治疗包括眶减压术、眼外肌手术和眼睑手术等^[3]。

国内主要治疗方法同样采用抗甲状腺药物或¹³¹I 控制甲状腺功能亢进,同时进行突眼治疗。目前针对突眼的治疗主要是皮质激素,其它如云克治疗、秋水仙碱,生长抑素、白介素-2 等处于尝试中,也取得一定的临床效果,但很少推广。对少数患者药物治疗不能缓解者,可视情况采用眼部放射治疗、眼睑缝合术或手术减压等。

皮质激素能抑制成纤维细胞 DNA 合成和毛细血管增生,阻碍胶原沉积,抑制肉芽组织形成,能抑制细胞介导的免疫反应,通过免疫抑制和抗炎作用减轻眼球后水肿及纤维增生,使 Graves 眼病缓解,不同的医生对激素的用量和治疗时间有不同的观点。静脉大剂量激素治疗有效率 67%,但 40% 患者体质量增加,出现向心性肥胖^[4]。长期大剂量每天口服 60mg 以上泼尼松可引起库欣综合征,诱发神经精神症状、消化系统溃疡、骨质疏松、生长发育受抑制、并发和加重感染等副作用,故大剂量激素治疗不适宜推广。中等剂量每天口服 30mg 以上泼尼松长时间治疗也有明显的副作用,且需要逐渐减药,对于一些依从性较差,不能经常随诊的患者也有较大的风险。因此口服小剂量的泼尼松不但相对安全而且有效,总疗效达 58.5%。

Graves 眼病的自然病史是经历 3~6mo 恶化后,一段平台期,然后逐渐缓慢好转,不同个体突眼自然病史不同^[3]。突眼的活动性有可能出现在自然病史中 3~6mo 的恶化期间,本研究经过 3~6mo 泼尼松治疗后,活动性突眼患者的好转率是 72.6%,非活动性突眼患者的好转率是 23.5%,故要优化治疗方案,加强对活动性突眼患者的治疗,非活动性患者可根据实际情况而定,可减少不必要激素使用。由于突眼的严重性与病程相关,也就是说病程越短突眼越轻,而突眼越轻治疗效果越好,故越早发现

突眼及早治疗效果更佳,因此建议甲状腺功能异常的患者进行突眼相关指征的检查。

突眼恶化的5例患者提示:甲状腺功能控制欠佳可导致突眼加重,故泼尼松治疗的同时要加强原发病甲状腺功能亢进的治疗,尽可能把甲状腺功能控制在正常范围。我们曾对比¹³¹I和抗甲状腺药物治疗甲状腺功能亢进的疗效^[5]发现:¹³¹I治疗的患者突眼疗效较抗甲状腺药物佳,其主要原因是¹³¹I较抗甲状腺药物能迅速控制甲状腺功能亢进。我们也曾对比不同剂量¹³¹I治疗甲状腺功能亢进的疗效^[6]发现:各组突眼的疗效差异无统计学意义,出现新发突眼为5.1%。也就是说,甲状腺功能亢进治疗后也可能发生突眼。对于泼尼松治疗后突眼无变化的患者,泼尼松是否有预防突眼的继续恶化作用还需要进一步的研究。

美国甲状腺协会的甲状腺功能亢进治疗指南^[7]指出:突眼的危险因素有高TRAb等。目前对于TRAb在甲状腺功能亢进和突眼中所起的作用还不十分明确,本研究发现TRAb在活动性突眼的患者比非活动性突眼的患者高。根据Laurberg等^[8]研究发现Graves病经抗甲状腺药物或手术治疗后TRAb都逐渐恢复正常,但¹³¹I治疗后TRAb却需要更长的时间恢复正常,而我们的研究发现用¹³¹I较抗甲状腺药物治疗突眼更有效^[5],还有本研究非活动性突眼患者TRAb的全距是1.25~70.31,活动性突眼患者TRAb的全距是8.34~1175.00,未见到一个明显的分界点。孙丰源等^[9]认为甲状腺相关性眼病的患者球后组织中有活性TSHR(促甲状腺激素受体)蛋白存在,提示TSHR可能作为交叉抗原在甲状腺相关性眼病发病机制中起重要作用,

而TRAb作为TSHR的抗体在病因中所起的作用还有待进一步的研究。

参考文献

- 1 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2008; 18: 333-346
- 2 Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, *et al.* Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:9-14
- 3 Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology, adult and pediatric*. 6th edition, volume II. Philadelphia: Elsevier Health Sciences 2010;1565-1568
- 4 谭天秩. 临床核医学. 第2版. 北京:人民卫生出版社 2003;1237
- 5 Chen DY, Jing J, Schneider PF, *et al.* Comparison of the long-term efficacy of low dose ¹³¹I versus antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism. *Nucl Med Comm* 2009; 30:160-168
- 6 Chen DY, Schneider PF, Zhang XS, *et al.* Striving for euthyroidism in radioiodine therapy of Graves' disease - a 12 - year prospective, randomized, Open - label blinded end point study. *Thyroid* 2011; 21 (6): 647-653
- 7 Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Thyroid* 2011; 21:593-646
- 8 Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, *et al.* TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti - thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 69-75
- 9 孙丰源,潘叶,宋国祥,等. 促甲状腺激素受体在甲状腺相关性眼病球后组织中的基因和蛋白表达. *中华眼科杂志* 2006;42:155-158