

甲状腺相关眼病的EUGOGO临床分级特征

曾 鹏, 余 韵, 范淑贤, 李梓敬, 张一弛, 廖韵如, 胡玉新, 王 梅
(中山大学孙逸仙纪念医院眼科, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】分析甲状腺相关眼病(GO)以欧洲甲状腺相关眼眶病专家组(EUGOGO)标准分级的临床特征。【方法】回顾性收集2010年1月-2016年12月于中山大学孙逸仙纪念医院内分泌与眼科明确诊断为GO的110例病例,记录其病史、眼部检查,分别按照EUGOGO标准、NOSPECS标准进行GO严重程度的分级,按照临床活动度评分(CAS)进行GO炎症活动度的分级,并对这些指标进行综合性分析。【结果】本研究共收集110例患者211眼。患者年龄平均47.4($S=12.8$)岁,其中具有吸烟史27例。甲状腺疾病病史平均24.7($S=42.5$)月。GO病史平均10.4($S=23.1$)月。眼球突出度平均19.1($S=3.1$)mm。按照EUGOGO标准:轻度25例(22.7%),中-重度56例(50.9%),威胁视力病例包括压迫性视神经病变(DON)或角膜破坏29例(26.4%)。临床活动度CAS评分 ≥ 3 分者(活动)47例(42.7%),CAS评分 < 3 分者(不活动)63例(57.3%)。而按照NOSPECS分级系统评估,2级2例(1.8%),3级9例(8.2%),4级69例(62.7%),5级6例(5.5%),6级24例(21.8%)。所有病例中,74例(67.3%)接受全身激素治疗;15例(13.6%)接受眼眶放射治疗;4例(3.6%)接受手术治疗(眼眶减压术,3例;斜视手术,1例)。【结论】GO患者非活动性病例略多于活动性病例,中-重度病例与威胁视力的病例占多数。目前国内按照EUGOGO推荐的治疗方法进行治疗的病例较少,对GO临床治疗方案尚不统一,因而需要进一步探索适合我国国情治疗GO的研究。

关键词:甲状腺相关眼病;疾病严重程度指数;突眼;EUGOGO;NOSPECS;临床炎症活动程度
中图分类号:R777.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2018)06-0884-07

Clinical Manifestation of EUGOGO Classification in Graves' Orbitopathy

ZENG Peng, YU Yun, FAN Shu-xian, LI Zi-jing, ZHANG Yi-chi, LIAO Yun-ru,
HU Yu-xin, WANG Mei

(Department of Ophthalmology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)
Corresponding to: WANG Mei, E-mail: 13724856155@163.com

Abstract: 【Objective】 To study the clinical manifestation of EUGOGO (the European Group on Graves' Orbitopathy) classification in Graves' Orbitopathy (GO). 【Methods】 In this retrospective study, the clinical charts of GO patients at Sun Yat-sen Memorial Hospital between January 2010 and December 2016 were reviewed. 【Results】 Data were collected from 211 eyes of 110 cases. The mean age of all the cases was 47.4 ($S=12.8$) years, 27 cases are smoking. Duration of thyroid disease and GO were 24.7 ($S=42.5$) months and 10.4 ($S=23.1$) months, respectively. The mean exophthalmic value of cases was 19.1 ($S=3.1$) mm. In EUGOGO classification, they were distributed at all scope of severities from grade mild (25 cases, 22.7%), moderate-severe (56 cases, 50.9%) to sight-threatening (29 cases, 26.4%). Clinically significant active disease, defined as CAS (Clinical Activity Score) ≥ 3 was present in 47 (42.7%) patients, while others 63 (57.3%) presented inactive with CAS < 3 . In NOSPECS system, the distribution is mainly concentrated at phase 4 (69 cases, 62.7%) and phase 6 (24 cases, 21.8%). In this study, 74 cases (67.3%) treated with different regimens of systemic glucocorticoid, 15 cases (13.6%) treated with orbital radiotherapy and 4 cases (3.6%) treated with surgeries (3 cases with orbital decompression and 1 case with strabismus surgery). 【Conclusions】 Although the majority of patients in the

收稿日期:2018-06-06

作者简介:曾鹏,硕士研究生,医师,研究方向:甲状腺相关眼病,E-mail:215304310@qq.com;王梅,通信作者,E-mail:13724856155@163.com

study were inactive with CAS < 3, more than half of patients presented relatively high severity as moderate-severe or sight-threatening disease. At present, the therapy according to EUGOGO guidelines is rarely used in China and the management of GO are not uniform in clinical practice. Therefore, it is necessary to explore the evidence-based therapeutic methods suitable for Chinese in the future.

Key words: Graves' orbitopathy; severity of disease index; exophthalmos; EUGOGO; NOSPECS; clinical activity score (CAS)

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(6): 884-890]

甲状腺相关眼病(Graves' Orbitopathy, GO)是眼眶最常见的疾病之一,也是Graves病最常见的甲状腺外表现。由于其可导致患者眼外观的变形以及视力、视觉质量的损害而使患者心身受到创伤、生活质量下降,社会经济学状态受到影响^[1-2]。因此,GO的防治具有重要的社会意义。GO在人群中的发病率虽然不高^[3],在临床中却并不少见,然而由于GO的发病可能存在种族等差异^[4],因此需要我们对国人GO的眼病发病特点进行了解分析,进而采用相应的治疗方案。GO为自身免疫性疾病,其自然病程分为发病初始的炎症期(称为活动期)与后期的(称为非活动期)。同时,疾病也存在着不同严重程度的临床表现如眼睑后退、眼球突出、复视、视力下降甚至失明等等。临床上,较早采用NOSPECS系统对GO疾病严重程度进行评估^[5-6],其只对疾病的严重程度进行分级,却没有提供有关眼部炎症进展的评估。然而,在临床上仅仅基于疾病的严重程度难于对疾病的进程做出判断,也难于精准把握治疗的指征与疗效。为此,从1999年开始,欧洲Graves眼病专家组(the European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)基于NOSPECS与临床炎症活动程度(clinical activity score, CAS)提出了EUGOGO系统^[7-8],即包含眼病严重程度的评估,也包含眼病炎症活动度的评估。因此,EUGOGO系统在临床应用更加广泛,并指导着临床的治疗。根据EUGOGO系统对疾病的严重程度与活动度的评估结果而选择激素、免疫抑制剂、眼眶外放疗以及手术等治疗。以往国内的GO分型与治疗研究多以NOSPECS标准进行,尚缺乏以EUGOGO系统为基准的临床分级研究^[9-11],而且GO的诊治为多学科诊疗模式,诊疗涉及眼科、内分泌科、放射科、放疗科等专科。因此,本研究拟通过回顾性收集我院住院GO患者的临床资料,展开描述性研究,首次

按照EUGOGO的标准对来自综合医院的GO病例进行眼病严重程度以及炎症程度的分级评估,期望通过归纳其临床特征,同时与传统的NOSPECS标准的分级进行比较,全面综合分析GO的治疗方法现状,为我国GO的规范化诊治提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

本研究的病例来自大型三甲综合性医院,即中山大学孙逸仙纪念医院,收集2010年1月-2016年12月于眼科与内分泌科明确诊断为GO住院患者临床资料。GO诊断标准^[12]如下。(1)如有眼睑退缩,合并下列客观检查证据之一即可确诊:①甲状腺功能异常或调节异常;②眼球突出;③视神经功能障碍;④眼外肌受累。(2)如无眼睑退缩,那必须有甲状腺异常或调节异常合并以下临床特征中一项:①眼球突出;②视神经功能障碍;③眼外肌受累。同时应排除其他原因引起类似的眼部体征。

所有病例记录均包括甲状腺疾病病史与治疗、GO病史与治疗史、实验室检查、全身病史、眼部的病史、症状以及检查。眼部检查主要包括最佳矫正视力、眼压、眼球突出度(Hertel眼球突出计)、裂隙灯以及眼底检查结果、视野与眼眶MR或CT等。本研究经本院伦理委员会审查批准并经患者知情同意。

1.2 EUGOGO系统与NOSPECS系统进行GO临床分级标准

1.2.1 EUGOGO系统临床分级标准 EUGOGO系统有2个部分,分别是疾病严重程度的评估与炎症活动度的评估。GO严重程度则分为轻度、中到重度以及危及视力3个等级^[7-8]。轻度:具有一项或多项以下体征:轻度眼睑后退 < 2 mm,短暂复

视或无复视,角膜暴露对人工泪液治疗敏感。中-重度:具有一种或多种以下体征:眼睑退缩 ≥ 2 mm,中-重度软组织受损,眼球突出度 ≥ 3 mm,易变或持续的复视。威胁视力:患者具有甲状腺相关的视神经病变和/或角膜损害。GO临床炎症活动度按照CAS评分系统进行^[13]。包括眼眶自发痛、眼球凝视时痛、考虑与GO有关的眼睑水肿、眼睑充血、考虑与GO相关的结膜充血、结膜水肿、泪阜或皱襞炎症共7项各为1分,当分值 ≥ 3 分时认为疾病具有活动性。

1.2.2 NOSPECS系统临床分级标准 参见文献[6]。0级:无体征或症状;1级:仅有体征;2级:软组织受累;3级:眼球突出;4级:眼外肌受累;5级:角膜受累;6级:视力丧失。

1.3 统计学方法

用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差进行统计描述。采用K-S检验判断数据是否服从正态分布。若数据资料服从正态分布且方差齐,采用 t 检验或方差分析,若采用方差分析,连续多组比较采用LSD- t 检验,校准检验水准($\alpha=0.05/3=0.017$)。若各组服从正态分布但方差不齐,则采用 t' 检验。当 $P < 0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况的分析

本研究共收集GO患者110例211眼,男性50例,女性60例,男女患病比例为1:1.2。双眼发病者占101例(91.8%),具有吸烟史者占27例(24.5%),其中主要为男性22例。年龄平均47.4($S=12.8$,范围19~75)岁。甲状腺疾病病史平均24.7($S=42.5$,范围0~240)月。GO病史平均10.4($S=23.1$,范围0~260)月。合并的疾病主要有高血压23例(20.9%)、糖尿病8例(7.3%)、乙型肝炎病毒感染19例(17.3%)、肺结核1例(0.9%)(表1)。

2.2 疾病评估结果分析

按照EUGOGO系统对眼病炎症程度进行评估,即CAS的评估,结果显示非活动性(即CAS评分 < 3 分)病例略多于活动性(CAS评分 ≥ 3 分)病例,分别为63例(57.3%)与47例(42.7%)。CAS评估指标中的症状以眼球凝视时痛为主25例(22.7%),眼眶自发痛较少6例(5.5%)。而CAS评

表1 110例GO患者一般情况
Table 1 Demographic characteristics of 110 cases GO patients [cases (%) or $\bar{x} \pm s$ (range)]

Charateristics	Value
Female/Male	60(54.5)/50(45.5)
Age/years	47.4 \pm 12.8(19-75)
Smoking status	27(24.5)
Bilateral disease	101(91.8)
Duration of autoimmune thyroid diseases/months	24.7 \pm 42.5(0-240)
GO duration/months	10.4 \pm 23.1(0-260)
History of other diseases	
Hypertension	23(20.9)
Diabetes	8(7.3)
Hepatitis B virus infection	19(17.3)
Tuberculosis	1(0.9)

估中的眼部体征的异常比例从高到低依次为眼睑水肿31例(28.2%)、眼睑充血21例(19.1%)、结膜充血17例(15.5%)、结膜水肿4例(3.6%)、无泪阜或皱襞炎症的病例。活动性与非活动性的差异在性别、年龄之间无明显统计学意义。EUGOGO系统对GO严重程度的评估结果显示本研究以中至重度的病例最多,有56例(50.9%),其次为威胁视力的病例,包括压迫性视神经病变或角膜破坏共29例(26.4%),轻度25例(22.7%)。NOSPECS系统没有对疾病活动性的描述,本研究按照NOSPECS系统对疾病严重程度进行分级评估,则以4级69例(62.7%)和6级24例(21.8%)居多,其他分别是2级2例(1.8%),3级9例(8.2%)及5级6例(5.5%)。无论按照EUGOGO分级还是NOSPECS分级,GO的疾病严重程度在性别之间均无统计学差异。

由上述结果可以看出,在疾病严重程度的分析方面,EUGOGO与NOSPECS系统之间既有相似的方面,也存在着不同。NOSPECS系统仅仅对疾病的各种体征进行了客观描述,却没有对疾病的总体严重程度进行定性分析。而EUGOGO系统则做出了不同等级之间的综合评估,由此导致两个系统的评估结果不能一一对应。例如,当NOSPECS评估为3级(即存在眼球突出)时,EUGOGO系统则还需要依据是否存在复视、视神经的病变与否而分别归入轻、中-重度、甚至威胁视力级。由此可见,EUGOGO系统对疾病的综合

分析将会更有利于指导临床的治疗。

将EUGOGO系统中的CAS评分与严重程度分级综合分析,结果显示: CAS评分 < 3 时,轻度患者18例(16.4%),中至重度32例(29.1%),威胁视力13例(11.8%); CAS评分 ≥ 3 分时,轻度患者7例(6.4%),中至重度24例(21.8%),威胁视力16例(14.5%)。即无论GO炎症是否存在,均以EUGOGO中的中至重度病例数目最多,其次为威胁视力级病例(表2)。

表2 患者EUGOGO分级及治疗情况

Table 2 Classification and treatment based on EUGOGO system [cases (%)]

	Mild	Moderate-severe	Sight-threatening
	CAS < 3	18(16.4)	32(29.1)
Treatment			
Systemic glucocorticoid	8(7.3)	20(18.2)	11(10.0)
Orbital radiotherapy	1(0.9)	3(2.7)	2(1.8)
Orbital decompression	0	0	0
CAS ≥ 3	7(6.4)	24(21.8)	16(14.5)
Treatment			
Systemic glucocorticoid	5(4.5)	18(16.4)	12(10.9)
Orbital radiotherapy	1(0.9)	4(3.6)	4(3.6)
Orbital decompression	0	0	3(2.7)

2.3 眼球突出度

眼球突出度平均为19.1($S=3.1$,范围12~28)mm,在眼别、疾病活动度、吸烟与否之间没有统计学意义,但是男性高于女性(表3)。方差分析发现按照EUGOGO系统不同疾病程度的眼球突出度之间也存在者统计学差异,轻度最低,中重度最高,轻度与中重度之间存在统计学差异,而轻度与威胁视力级之间、中重度与威胁视力级之间则没有统计学差异(表3)。

2.4 GO患者甲状腺功能状态及治疗情况

所有患者在我院就诊时,多数为甲状腺功能亢进61例(55.5%),其次为甲状腺功能正常30例(27.3%),甲状腺功能减退次之9例(8.2%),还有甲状腺癌2例(1.8%),8例患者无记录。在接受自身抗体检测的患者中,促甲状腺素受体抗体增高的比例为86.3%(44/51),甲状腺过氧化物酶抗体与抗甲状腺球蛋白抗体增高的比例分别为48.3%

表3 不同临床分组之间的眼球突出度比较

Table 3 Comparison of exophthalmic value in different clinical groups [$\bar{x} \pm s$ (range), mm]

	Exophthalmic value	F or t	P
Sex		-2.013	0.047
Male	19.79 \pm 3.33(12-28)		
Female	18.59 \pm 3.13(13-27)		
Eye		0.113	0.910
Right	19.05 \pm 3.24(13-28)		
Left	19.09 \pm 3.28(12-28)		
Smoking status		-0.644	0.521
Smokers	19.59 \pm 3.70(12-28)		
Never smokers	18.97 \pm 3.12(12-27)		
Disease activity		0.525	0.600
Active	19.24 \pm 3.21(14-28)		
Inactive	19.03 \pm 3.31(12-28)		
Disease severity		10.421	$< 0.001^{1)}$
a; Mild	17.61 \pm 2.95(13-25)		
b; Moderate-severe	20.03 \pm 3.25(12-28)		
c; Sight-threatening	19.00 \pm 3.02(14-27)		

1) a vs b: $P < 0.001$, a vs c: $P = 0.027$, b vs c: $P = 0.065$; Significant at level of $\alpha = 0.05/3 = 0.017$

(42/87)与26.4%(23/87)。82例(74.5%)患者服用抗甲状腺药物(赛治)治疗,9例(8.2%)服用甲状腺素替代治疗,20例(18.2%)曾接受放射碘治疗,9例(8.2%)已经接受甲状腺全/次全切除术。

2.5 GO患者的眼部治疗情况

无论CAS的评分如何,在EUGOGO轻度时,本研究的治疗以口服低剂量激素治疗(13/25,52.0%)为主,少数患者(2/25,8.0%)采用眼眶外放疗治疗。当EUGOGO中重度以及威胁视力时,GO的治疗仍然以全身激素(包括静脉或口服激素)治疗(61/85,71.8%)为主;其次,有少部分病例采用眼眶外放疗(13/85,15.3%)。当CAS ≥ 3 时,还有少量的威胁视力的病例(2/85,2.4%)采用开眶减压手术治疗。在本研究当中EUGOGO中重度与威胁视力激素冲击方案相似,其中一个方案为大剂量甲泼尼松冲击联合口服激素的治疗(33例,33/85,38.8%)激素冲击疗程1~3个,一个疗程的方案是静脉滴注500mg,1次/d,连续3d,第4天改为口服泼尼松40mg,1次/d,连续4d。另外一个方案为单纯甲泼尼松激素冲击治疗(7例,7/85,8.2%),具体方案为:500mg,1次/周,连续6周;第

7周 250 mg, 1次/周, 连续6周。此外, 还有一个方案为激素联合直线加速器眼眶放疗(15例, 15/85, 17.6%)。接受眼部手术治疗患者共4例, 其中眼眶减压手术3例(威胁视力: 2例; 中-重度: 1例), 斜视手术1例。此外, 13例(13/85, 15.3%)中重度与威胁视力的患者拒绝激素治疗或因其他原因未能接受部分/全程激素治疗(畏惧激素副作用7例, 激素治疗后失眠、焦躁不安者1例, 乙型肝炎肝功能异常2例, 肺结核1例)。

3 讨论

3.1 GO患者一般情况分析

本研究在GO发病的人口学特征方面与国外研究结果相似^[14-15], 包括平均发病年龄约40多岁、多为双眼发病且合并甲状腺功能亢进病例居多、促甲状腺素受体抗体阳性率的比例与国外相似。尽管本研究中女性与男性患者的比例略低于欧美以及新加坡的研究(1.76-4.05)^[15-17], 但女性患者多于男性患者的情况与国外的报道相似。

吸烟是GO发生、发展以及对治疗不敏感的重要因素^[11, 19]。与新加坡以及其他研究的报道相似^[15-17], 本研究吸烟者的比例为24.5%, 且有女性吸烟患者, 提示我们在今后的临床中需充分重视患者的吸烟史, 宣传吸烟的危害性, 劝诫患者吸烟, 以利于疾病的防治。

同为亚洲东方人种, 本组病例平均眼球突出度为19.1 mm, 略高于新加坡(18.8 mm)与台湾(18.32 mm)的数据^[15, 19]。在新加坡的研究中, 具有视神经受压病例的眼球突出度低于无视神经病变^[15], 但本研究未发现此方面的差异。此外, 本研究显示男性眼球突出度明显高于女性, 但上述研究则未发现眼球突出度在性别之间的差异, 其原因可能与病例构成不同有关。

3.2 GO患者EUGOGO与NOSPECS评估结果比较

在GO的大多数病例中, 病程的进展呈双相曲线, 即开始为炎症活动期, 接着逐渐静止下来进入非活动期。而GO的病程虽然也呈双相, 即从轻度开始, 逐渐加重, 然后又逐渐稳定, 但疾病严重程度的进展从时间上滞后于炎症活动的进展, 此即著名的RUNDLE曲线^[20]。本研究的回顾性分析结果显示, 在CAS ≥ 3 的炎症活动期, 存在着EU-

GOGO的各种不同程度的病例, 在CAS < 3 的非活动期, 也存在着EUGOGO的各种分期的病例, 提示本研究的GO的炎症与严重程度的进展是符合RUNDLE曲线的。可能由于是住院患者的原因, 本研究的病例无论是否处于GO的炎症活动期, 都以中重度以及威胁视力的比例较高。

而本研究的患者采用传统的NOSPECS系统分级时, 以4级(眼外肌受累)和6级(视力丧失)居多, 分别为61.8%和34.5%, 即GO患者多存在于眼球突出伴有复视、眼球转动受累或视神经受损者中较多。此结果与采用EUGOGO系统进行疾病病情评估的结果相似, 即中-重度占50.9%与威胁视力占26.4%。当眼外肌受累时, 可能会诱发患者复视症状的出现, 但在NOSPECS系统中没有对此进行评估, EUGOGO系统则对复视程度进行了详细评估。此外, NOSPECS系统对视神经受累与角膜损害分别进行了严重程度的详细描述, 而EUGOGO系统则将视神经受累与角膜损害统一归纳于威胁视力级, 由此导致本研究中二种评估系统结果的不完全一致。因而, 在临床实践中, 仍需要采用二种系统对GO进行评估, 才能全面了解疾病的病情, 评估疗效。

3.3 GO患者治疗现状与EUGOGO推荐2016年GO管理指南比较

2016年EUGOGO推荐GO管理指南^[8], 对于所有的GO患者采用的共同的治疗方案为控制甲状腺功能障碍、避免吸烟及眼部局部对症治疗(人工泪液或药膏)。指南建议对于GO的治疗需要根据眼病严重程度与活动度来选择治疗方案, 但本研究的结果则显示GO患者的治疗选择则多仅以严重程度的分类为依据。

在上述共同治疗措施的基础上, EUGOG推荐对轻度GO患者采用“等而观之”及短期(6个月)硒剂补充治疗改善眼部症状及生活质量, 预防GO病情的进一步进展^[21]; 只有对GO严重影响生活质量的患者, 方采用静脉激素治疗的方法。但本研究中, 多于一半的轻度患者并未采用“等而观之”的方法, 而是采用口服低剂量激素治疗, 推测可能原因是采用口服低剂量激素控制或缓解患者的眼部不适症状。

EUGOGO对活动性中重度GO的首选治疗方案为12周激素冲击治疗(静脉甲泼尼龙起始剂量500 mg, 每周1次, 持续6周, 随后减至250 mg 每

周1次,持续6周,一个疗程共计12周,累积剂量4.5g)。口服激素的治疗疗效劣于12周冲击治疗,且副作用较多。而对于威胁视力的病例,EUGOGO推荐的治疗方案为超大剂量静脉激素冲击治疗(甲泼尼龙500~1000mg连续治疗3d或在第1周内隔日冲击)。如果治疗后病情缓解或在2周后改善,应继续每周一次甲泼尼龙脉冲治疗,其疗程同中重度活动性GO。但本研究的结果显示无论中重度患者、亦或威胁视力的病例,采用的激素冲击方案均与EUGOGO推荐的方案不尽一致。另外,其他国家也存在着与EUGOGO不同的激素冲击治疗方案,如新加坡为甲强龙1g,连续3d,共3~6个周期^[15,22]。激素冲击治疗的具体方案方面的差异,可能与患者对激素疗效等反应不同耐受与接受程度有关。

EUGOGO对于非活动期的中重度GO的治疗为眼眶的康复手术,包括眼眶减压术、斜视矫正术、眼睑手术等。而本研究对于这类病人也采取了全身激素或眼眶放疗的方法进行治疗,而没有手术治疗。在一些研究^[23]中确实发现,CAS评分与眼眶核磁共振对眼眶炎症评估不符的情况,但CAS评分为非活动性时,眼眶核磁共振的结果却显示眼眶内组织存在炎症。遗憾的是,因本研究为回顾性研究,未能对本研究中的GO病例是否存在这种情况而进行进一步的分析。

需要注意的是,在本研究中13例患者未接受激素治疗,其中7例患者(6.4%)不是因为激素的禁忌证而没有接受激素治疗,而是因为对激素的恐惧拒绝激素治疗,反映了患者对药物治疗知识的缺乏,同样也反映了本研究中患者的对治疗的依从性差。2例乙型肝炎肝功能异常及1例肺结核患者也未接受激素治疗,在我国乙型肝炎及结核患病率较高,在一定程度上限制了激素的应用。因此,需要找到一种适合我国国情的治疗方案,能为我国大多数患者所接受的治疗方案。

我国学者已经在GO治疗上做出了一些研究探索。如上海Zhu等^[24]开展RCT的研究显示甲强龙的静脉周方案(76.92%)的治疗反应显著高于静

脉日方案(41.03%),且不良反应更少。广州Lin等^[25]采用亚抗菌剂量的强力霉素治疗,疗效61.5%。但目前已有的临床研究还存在着样本量偏小、随访期较短的问题,需要在此基础上的大样本、随访期更长的多中心的RCT临床研究验证。

免疫抑制治疗与外放疗在本研究中的应用较少,在EUGOGO的推荐中,免疫抑制治疗与外放疗也是作为二线治疗、针对激素治疗不敏感的病人,这也可能是本研究该治疗方法病例数量较少的原因。开眶减压治疗在EUGOGO的治疗中主要应用于静止期康复治疗,以及针对威胁视力的视神经病变及/或角膜破坏、用激素冲击治疗后不能完全缓解的病人,因此,开眶减压治疗在本研究中的数量也较少。

本研究的不足之处是为回顾性研究,存在回顾性研究所具有的缺点。但本研究的病例来源为三甲综合性医院,病例涵盖了EUGOGO系统中的轻、中重度以及威胁视力的所有疾病严重程度的病例与活动期及非活动期的病例。此外,本研究严格掌握对象的纳入排除标准,避免样本选择的偏向,尽可能控制选择性偏倚。通过对病例临床特征的描述与统计分析,仍能够客观了解临床上GO不同疾病严重程度与炎症程度在诊治方面的现状,发现诊治方面存在的问题。进一步的研究需要对患者的治疗效果以及病情的进展进行随访,以探讨各种治疗方式的疗效。

3.4 结 论

采用EUGOGO系统进行GO病情分析,虽然GO炎症以非活动期居多,但病情却以中-重度以及威胁视力的病例居多。虽然EUGOGO系统已经涵盖了疾病严重性与炎症严重程度的评估,但仍需要NOSPECS系统进行疾病体征的详细评估,作为对全面掌握疾病病情、评价疗效的补充。此外,本研究的结果显示患者缺乏对GO治疗的认识的特点,临床治疗方案不统一,因而需要采用统一的诊疗方案、开展前瞻性的临床研究进一步探索适合我国国情、治疗GO方法的研究。

参考文献

[1] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-738.

[2] Ponto KA H G, Pitz S, Elflein H, et al. Quality of life in a german graves orbitopathy population [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(3): 483-490.

[3] Edmunds MR, Huntbach JA, Durrani OM. Are eth-

- nicity, social grade, and social deprivation associated with severity of thyroid-associated ophthalmopathy? [J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(3): 241-245.
- [4] Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994, 92(8): 477-588.
- [5] Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 1969, 68(4): 646-648.
- [6] Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease [J]. *Am J Ophthalmol*, 1977, 83(5):725-727.
- [7] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(3): 273-285.
- [8] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26.
- [9] 何剑峰, 吴中耀, 杨华胜, 等. 甲状腺相关眼病 339 例临床分析[J]. *中华眼科杂志*, 2004, 9(2): 368-372.
He JF, Wu ZY, Yang HS, et al. Clinical analysis of 339 cases of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2004, 9(2): 368-372.
- [10] 王钰娇, 何为民. 甲状腺相关眼病 403 例临床分析[J]. *中华眼科杂志*, 2013, 9(3): 685-690.
Wang YJ, He WM. Clinical analysis of 403 cases of thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2013, 9(3): 685-690.
- [11] Li Q, Ye HJ, Ding YG, et al. Clinical characteristics of moderate-to-severe thyroid associated ophthalmopathy in 354 Chinese cases [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(5): e0176064.
- [12] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6): 792-795.
- [13] Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach [J]. *Br J Ophthalmol*, 1989, 73(8): 639-644.
- [14] Wiersinga WM. Graves' orbitopathy: management of difficult cases [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(5): S150-152.
- [15] Lim NC, Sundar G, Amrith S, et al. Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(4): 512-518.
- [16] Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex [J]. *Arch Ophthalmol*, 1993, 111(8): 197-201.
- [17] Perros P, Crombie AL, Matthews JN, et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38(9): 367-372.
- [18] Lee JH L S, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2010, 24(5): 267-273.
- [19] Tsai CC, Kau HC, Kao SC, et al. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan [J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(6): 569-573.
- [20] Bartley GB. Rundle and His Curve [J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(3): 356-358.
- [21] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1920-1931.
- [22] Xu SH, Li XJ, Chen GF, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in China: A comparison with Europe and Latin-America [J]. *Chronic Dis and Transl Med*, 2015, 12(3): 117-123.
- [23] Higashiyama T, Nishida Y, Morino K, et al. Use of MRI signal intensity of extraocular muscles to evaluate methylprednisolone pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(2): 124-130.
- [24] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(12): 1999-2007.
- [25] Lin M, Mao Y, Ai S, et al. Efficacy of Subantimicrobial Dose Doxycycline for Moderate-to-Severe and Active Graves' Orbitopathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 15(17): 285698-28572.

(编辑 刘清海)