

两种药物联合治疗浸润性突眼的临床研究^{*}

陈琼科¹, 郑世霞^{2△}, 刘 静¹ (重庆市第三人民医院: 1. 中西医结合甲状腺特色专科;
2. 内分泌科 400014)

【摘要】 目的 探讨⁹⁹-亚甲基二膦酸盐注射液(⁹⁹-MDP)加中药对浸润性突眼(GO)的治疗效果及疗效机理。**方法** 对 2008~2012 年间 GO 患者 46 例, 采用⁹⁹-MDP 加中药治疗, 按病情轻重分别治疗 1~3 个疗程。同时采用糖皮质激素治疗 16 例患者作为对照。治疗前后观察 GO 相关症状、体征及指标, 进行疗效和不良反应评判。**结果** 两组患者的主要症候均有改善, ⁹⁹-MDP 加中药的有效率为 89.1%, 糖皮质激素组的有效率为 56.25%, 两组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。并测定突眼度、T 细胞亚群的变化, 治疗前后两组均有显著变化, 但治疗组对患者突眼度的降低、T 细胞亚群的调整与对照组相比更明显。**结论** ⁹⁹-MDP 加中药治疗 GO 是目前较好的治疗方法。

【关键词】 浸润性突眼; 药物疗法; 泼尼松; ⁹⁹-MDP 加中药

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.15.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)15-2057-03

Clinical study on thyriod associated ophthalmopathy treated with two drugs CHEN Qiong-ke¹, ZHENG Shi-xia^{2△}, LIU Jing¹ (1. Department of Traditional Chinese and western Medicine, the Third people's Hoapital of Chongqing, Chongqing 400014, China; 2. Endocrine Department, the Third people's Hoapital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To observe the effect on thyriod associated ophthalmopathy(TAO) treated with ⁹⁹Tc-methylene diphosphonate injection combined(⁹⁹Tc-MDP) with chinese medicine. **Methods** 46 cases were treated with ⁹⁹Tc-MDP combined with chinese medicine as the study groups, were treaded for 1-3 courses. 16 cases were treated with hormone. **Results** the main symp toms of both groups were improved. The total effective rate of the study group was 89.1%, while that of the contol group was 56.25%. There was significant difference between the two groups($P<0.05$). After treatment, the exophthalmos the quantity of CD4⁺ T and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ T cell and the index of glucosamine of both groups were improved, but that of the study group was improved obviously($P<0.01$). **Conclusion** ⁹⁹Tc-MDP injection combined with chinese medicine has better effect on TAO.

【Key words】 TAO; ⁹⁹Tc-MDP; chinese medicine; control treatment and observation

浸润性突眼(GO)又名 Graves 眼病、内分泌突眼, 是一种常见的以内分泌和眼眶病理表现为主的器官特异性自身免疫性疾病, 亦是最常见的眼眶病。GO 由 Graves 病引起的眼病最为多见, 其次还有桥本病、甲状腺瘤、甲状腺癌等。近年发病率增高, 约占眼眶疾病的 20%, 其治疗仍是目前困扰临床的难题, 至今尚无一种单一的特效治疗方法。本研究采用⁹⁹-亚甲基二膦酸盐注射液(⁹⁹-MDP)加中药治疗浸润性突眼, 与单用泼尼松治疗比较, 评价其疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2008~2012 年本院住院患者, 共 62 例, 所有患者全部符合 GO 的诊断标准, GO 根据 Werner 将眼球突出程度分为 0~6 级, 2 级以下及有严重并发症者(如暴露性角膜炎)不入组。所有患者均有不同程度的眼部症状: 眼胀、眼痛、眼干涩、异物感、充血、水肿、畏光、流泪、复视、阵发性视物模糊、视力下降甚至失明等; 体征: 除眼球突出外, 还有眼睑、结膜充血水肿、眼球运动障碍、眶周水肿、眼睑下垂、眼睑闭合不全、视力下降等。其中单眼突出者 2 例, 双眼不对称突出 10 例; 其中有 10 例作过球后注射激素、激素冲击等治疗, 有 4 例作过球后注射激素、球后放疗及激素冲击等治疗, 效果均较差。将所有 GO 患者随机分为两组, 治疗组 46 例, 男 9 例, 女 37

例, 年龄 19~57 岁, 平均 39 岁; 慢性甲状腺炎(下称慢甲炎)7 例, 甲状腺功能亢进(下称甲亢)突眼 19 例, 甲状腺功能减退(下称甲减)5 例, 甲亢¹³¹I 治疗后甲减 15 例; 对照组 16 例, 男 3 例, 女 13 例, 年龄 20~58 岁, 平均 37 岁; 慢甲炎 5 例, 甲亢突眼 10 例, 甲减 1 例。两组患者年龄、性别、病程等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 美国 Penkin Elmer 公司生产的时间分辨荧光免疫分析仪(TRFIA)检测各种甲状腺激素。

1.2.2 美国贝克曼公司生产的 Array360 特种蛋白分析仪作各种免疫指标的检测。

1.2.3 苏州医疗器械厂生产的 Yz9 眼球突出计测量眼突度。

1.2.4 贞芪谷精决明汤的制备 (1)处方: 黄芪 30 g、女贞子 15 g、决明子 15 g、谷精草 15 g、青箱子 15 g、菊花 12 g、密蒙花 15 g、夏枯草 30 g、赤芍 15 g、丹参 15 g、泽泻 15 g 等中药。(2)制法: 将以上诸药, 按剂量、工艺流程制成汤剂。

1.2.5 ⁹⁹-MDP 成都云克有限公司生产, 分 A、B 两剂, A 剂为 5.5 mg, B 剂为 0.05 μ g, 冰箱 1~4 $^{\circ}$ C 冷藏保存。

1.2.6 地塞米松 由太极药业股份有限公司生产。国药准字号: H50021463; 批号: 1309272。

^{*} 基金项目: 重庆市卫生局中医药科研项目(B-82)。

作者简介: 陈琼科, 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事甲状腺疾病的中西医结合治疗。 Δ 通讯作者, E-mail: 631944678@qq.com。

1.3 方法

1.3.1 用法 治疗组: 锝⁹⁹-MDP, 在无菌操作下, 将 A 剂注入 B 剂瓶中, 充分振摇匀, 使冻干物溶解, 室温静置 5 min, 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注, 每日 1 次, 15 d 为 1 个疗程; 本病中医辨证为气阴两虚、痰瘀肝热, 上述中药处方水煎, 每天 1 剂, 分 3 次服, 15 d 为 1 个疗程。间隔 1 个月, 如需重复治疗, 可重复 1~3 个疗程。对照组: 地塞米松 5 mg 加入生理盐水 100 mL 中静脉滴注, 每日 1 次, 5 d 后减为 2.5 mg 用 5 d 后, 改为口服泼尼松 15 mg, 1 周减 5 mg, 逐渐减量至疗程结束。在治疗期间, 需调整甲状腺功能, 若为甲亢用抗甲状腺药物维持甲状腺激素逐渐至正常范围, 针对甲减用甲状腺类药物逐渐至甲状腺激素在正常范围。

1.3.2 甲状腺相关眼病活动度评估 根据 Mouritis 的临床活动性评分(简称 CAS)标准^[1] (1) 眼球后疼痛或压迫感; (2) 眼球左右上下运动疼痛感; (3) 眼睑充血; (4) 眼结膜弥散性充血; (5) 球结膜水肿; (6) 泪阜水肿; (7) 眼睑水肿; (8) 1~3 月突眼度增加 2 mm 以上; (9) 1~3 月内眼球在任一方向运动下降等于或大于 5 度。以上每项 1 分, 活动度分值为各项评分之和。

1.3.3 分级标准 1969 年美国甲状腺学会(ATA)进一步将其分为 0~6 级, 0 级: 无体征, 无症状; 1 级: 只有体征(上睑回退, 凝视征); 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。0~1 级为非浸润性, 2~6 级为浸润性。局部炎性浸润反应越明显, 眼病严重程度越重, 按 ATA 分级等级愈高。

1.3.4 观察指标 治疗前观察者根据眼睛的局部症状畏光、流泪、充血、水肿、异物感、眼干涩、眼胀痛、角膜溃疡、复视、阵发性视物模糊及视力下降、斜视、睑结膜及球结膜充血、水肿、眼睑水肿、闭合不全、双眼突出等按 CAS 评分, 疗程结束, 再次评分, 并进行统计。两组在治疗前后查 T 细胞亚群、肝肾功能、甲状腺激素、血常规等, 并测眼突度。

1.3.5 疗效评价标准 疗程结束评价疗效。治愈: 眼部刺激症状如眼痛、流泪、眼红、畏光等消失, 眼球活动自如, 突眼度恢复正常(<14 mm), 停药后未复发。显效: 眼部刺激症状如眼痛、眼胀、异物感、畏光流泪等症状改善, 眶周水肿及球结膜充血水肿明显消退, 眼睑下垂及眼运动障碍基本恢复正常, 突眼度较前减少 2~3 mm。有效: 眼部自觉症状好转, 眼突稍好转, 但眼球突出度较前减少 2 mm。无效: 眼部自觉症状没有改善, 眼球突出度较前减少不足 1 mm^[2]。

1.4 统计学方法 所有数据通过 SPSS17.0 统计学软件进行分析, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 组间比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结 果

2.1 两组有效率比较 治疗组有效率为 89.10%, 对照组有

效率为 56.25%, 两组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 治疗组与对照组疗效比较 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
治疗组	46	37(80.41)	4(8.69)	5(10.90)
对照组	16	7(43.75)	2(12.50)	7(43.75)

注: 治疗组有效率为 94.6%, 对照组有效率为 78.7%, 两组相比显效率经统计学处理差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.2 两组主要症状、体征评分比较 治疗组与对照组治疗前后症状和体征评分经 t 检验差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后数值及治疗前后两组差异有统计学意义 ($P<0.01$), 治疗后两组差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 治疗组于对照组主要症状及体征评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	症状、体征评分分数
治疗组	56	治疗前	37.12 $\pm$ 2.80 ^a
		治疗后	10.23 $\pm$ 1.87 ^b
对照组	16	治疗前	36.71 $\pm$ 2.91
		治疗后	23.67 $\pm$ 2.18 ^c

注: 治疗组与对照组治疗前后症状和体征评分, ^a $P>0.05$; 治疗后数值及治疗前后比较, ^b $P<0.01$; 治疗后两组比较, ^c $P<0.01$ 。

2.3 治疗组与对照组对突眼度的影响 治疗组与对照组治疗前后突眼度经 t 检验差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗后数值及治疗前后两组差异有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

表 3 治疗组与对照组对突眼度的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗组(56 例)	对照组(16 例)
治疗前	20.030 $\pm$ 1.893 ^a	20.193 $\pm$ 1.596 ^b
治疗后	17.479 $\pm$ 1.799	19.263 $\pm$ 1.589 ^c

注: 治疗组与对照组治疗前后突眼度比较, ^a $P>0.05$; 治疗组治疗后数值及治疗前相比及治疗组与对照组治疗后比较, ^b $P<0.001$; 对照组治疗前后比较, ^c $P>0.05$ 。

2.4 治疗组与对照组对 T 细胞亚群的影响 治疗组与对照组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 经 t 检验差异无统计学意义 ($P>0.05$), 云克加贞芪谷精治疗组治疗后 CD3⁺ 变化差异无统计学意义 (<0.01); CD4⁺ 下降, CD8⁺ 上升, CD4⁺/CD8⁺ 下降, 与治疗前相比差异有统计学意义 ($\Delta P<0.05$); 对照组 CD4⁺ 下降, 但 CD8⁺ 无变化, CD4⁺/CD8⁺ 下降, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与治疗组相比差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 治疗组与对照组对 T 细胞亚群的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	56	治疗前	63.57 $\pm$ 9.14	40.65 $\pm$ 7.61	19.67 $\pm$ 4.55	2.01 $\pm$ 0.54
		治疗后	63.48 $\pm$ 9.54	33.47 $\pm$ 5.51	28.31 $\pm$ 6.09	1.19 $\pm$ 0.28
对照组	16	治疗前	63.50 $\pm$ 29.05	40.35 $\pm$ 7.58	19.07 $\pm$ 4.65	2.05 $\pm$ 0.48
		治疗后	63.47 $\pm$ 0.35	38.78 $\pm$ 7.36	19.32 $\pm$ 5.18	2.01 $\pm$ 0.42

3 结 果

从以上 4 个表格中可以看出: 锝⁹⁹-MDP 加中药组治疗与糖皮质激素治疗的有效率分别为 89.10%、56.25%, 由此说明

锝⁹⁹-MDP 加中药治疗疗效明显优于糖皮质激素组, 糖皮质激素对突眼活动期有一定效果, 显效较快, 但对球后及眼肌受累如突眼度、眶周水肿、运动障碍、复视、视力下降的改善远不及

治疗组,其中复视患者中有 5 例用药后复视症状完全消失,其中 1 例用药 5 d 后复视完全消失,能近距离看书、看报,其中慢甲炎 GO 患者 1 例治疗前视力 0.04,10 d 后视力上升为 0.4。

对于治疗组,轻度突眼、中度突眼及病程短的患者治疗效果较好,表现在起效快,疗程短,说明突眼程度与疗效呈负相关性,即突眼越严重疗效越差,需要的疗程越长。

从表 4 可以看出,GO 患者存在 T 细胞亚群紊乱,CD4⁺ T 细胞增高,CD8⁺ T 细胞减少,CD4⁺/CD8⁺ 比值较正常增高。云克加贞芪谷精治疗组治疗后 CD3⁺ 变化差异无统计学意义;CD4⁺ 下降,CD8⁺ 上升,CD4⁺/CD8⁺ 下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 CD4⁺ 下降,但 CD8⁺ 无变化,CD4⁺/CD8⁺ 下降,但差异无统计学意义($P>0.05$),与治疗组相比性差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组还能调节甲状腺轴功能,对甲状腺激素具双向调节作用。

4 结 论

GO 是一种自身免疫性疾病,其发病病理机制尚未完全阐明,一般认为主要与自身免疫有关。GO 患者由于眼部与甲状腺可能存在共同的抗原决定簇,刺激淋巴细胞产生抗体,抗原与抗体结合形成免疫复合物,通过补体的参与,大量 T 淋巴细胞浸润眼眶内^[3-4],该细胞刺激成纤维细胞分泌氧自由基,大量细胞因子(如白介素、肿瘤坏死因子)以及成纤维细胞生长因子,刺激眼肌周围及球后细胞增生,促使葡萄糖氨基葡聚糖合成和细胞再生,导致眶内结缔组织增加,胶原聚集,黏多糖、透明质酸沉积,眼球后组织脂肪增生,浆细胞浸润,眼外肌水肿、变形导致眼内容物增加,静脉回流受阻,压迫眼内容物,形成 GO^[5-6]。

GO 的发病率较高,虽然治疗方法很多,但国内外目前还无统一而又满意的治疗方法。通常认为大剂量糖皮质激素短期有一定疗效,对局部炎症浸润症状如充血水肿起效较快,但不良反应大,停药后易复发;环孢菌素 A 虽有一定疗效,其不良反应及昂贵的价格往往令患者难以坚持治疗,静脉应用环磷酰胺、球后皮质激素局部注射等也因不良反应大或疗效欠佳使应用范围受到局限^[7-8]。

本实验观察到 GO 患者存在 T 细胞亚群紊乱,CD4⁺ T 细胞较正常升高,CD8⁺ T 细胞较正常下降,CD4⁺/CD8⁺ 比值较正常增高。这与文献报道一致^[9-10],这表明在 GO 患者体内,存在 CD8⁺ T 细胞等抑制性 T 细胞(TS)细胞数量的减少,TS 细胞的调节功能和免疫监护受损,使 TS 的免疫调节失衡,引起细胞介导的免疫损伤,产生了针对自身组织的自身免疫炎症,而出现 GO 患者的临床症状和体征。

本实验用云克加贞芪谷精治疗组治疗与激素治疗组对比,试验表明:治疗组在有效率及突眼度降低方面疗效明显优于对照组。对 T 细胞亚群调节上,治疗组 CD3⁺ 变化差异无统计学意义;CD4⁺ 下降,CD8⁺ 上升,CD4⁺/CD8⁺ 下降,与治疗前相比差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 CD4⁺ 下降,但 CD8⁺ 无变化,CD4⁺/CD8⁺ 下降,但无显著性差异,与治疗组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。本实验表明贞芪谷精决明汤加云克治疗甲状腺相关眼病具有一定疗效,其机制可能与其能调节 T 细胞亚群功能,清除免疫复合物,使患者双眼畏光流泪、眼胀眼痛等症状缓解,突眼回缩等。

锝^{99m}-MDP 是人工微量锝^{99m}-Tc 与亚甲基二膦酸盐(MDP)的螯合物商品名,它能调节人体免疫功能,抑制 GO 体内免疫复合物的形成。它可能抑制 GO 体内相关抗体的产生,抑制细胞因子的释放,防止抗原抗体复合物及炎症产生,从而减少纤维细胞增生和葡萄糖氨基葡聚糖合成,缓解眼局部症状,并减

少眼眶内容物。

GO 属于中医“癭病”范畴,《医宗金鉴·眼科心法要诀》就有“鸬眼凝睛突定,目珠胀硬痛难当,积热上冲脑热注”的描述,已经观察到突眼的症状,并认识到突眼与脏腑积热上冲,脑中风热雍注于目有关。其基本病机为忧思恼怒,情志内伤,郁久化火,火旺伤阴。贞芪谷精决明汤是中西医结合名医刘静主任医师通过 30 多年的临床实践,根据 GO 病因病机为气阴两虚、肝热痰凝、痰淤内阻而制定的,贞芪谷精决明汤具有补气养阴、平肝明目、祛痰活血之功效,能消除内阻的痰瘀,减少眼眶内容物,从而改善症状,降低突眼度。临床观察到,它还能调节人体的免疫功能,清除免疫复合物,降低氨基葡聚糖,并对血清游离甲状腺激素 FT3、FT4 具双向调理作用,从而减少甲状腺药物或抗甲亢药物的剂量。方中黄芪补气,女贞子养阴,枸杞补肾明目,夏枯草清肝火明目,赤芍、丹参活血散瘀、凉血通络,泽泻、猪苓利湿,决明子平肝清肝明目,青箱子、谷精草等清肝明目,共奏补气益阴、平肝明目、祛痰活血之功效。现代药理研究表明,补气养阴药黄芪、女贞子^[13]能调节人体的免疫功能,促进机体代谢,清除免疫复合物;夏枯草、决明子能抗炎,抑制变态反应,并能降低血压;活血化瘀药丹参、赤芍能改善球后血液循环,清除球后免疫复合物;泽泻、猪苓利湿减轻球后水肿;青箱子也具降眼压作用,从而能调节球后免疫反应,减少球后细胞因子的产生,减轻炎症水肿及球后内容物。

从以上可以看出,锝^{99m}-MDP 加贞芪谷精决明汤是目前治疗 GO 较好的方法,值得临床推广。

参考文献

- [1] 孙菁,周进祝.内科学[M].8 版.北京:科学出版社,2003:687.
- [2] 何金森,庞熠,孙克兴,等.针刺治疗甲亢性眼病的临床研究[J].福建中医学院学报,2001,11(4):23-25.
- [3] 叶丽芳,戴芳芳.银甲丹治疗阴虚火旺型甲亢[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(20):276-279.
- [4] 武庚,武杨,陈红.168 例甲状腺功能亢进患者心率变异的临床观察[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(7):210-211.
- [5] 夏勇,舒适,李艺,等.针药结合治疗甲亢性突眼症临床分析[J].上海中医药大学学报,2010,24(3):34-36.
- [6] 黄殿慧,胡忠心,董青,等.从神经内科角度谈甲亢恶性突眼的治疗[J].医药世界,2007(2):76-77.
- [7] Petrovic MT, Sarenac T, Sreckovic S, et al. Evaluation of the patients with Graves' ophthalmopathy after the corticosteroids treatment[J]. Vojnosanit Pregl, 2012, 69(3):249-252.
- [8] 陈立曙,林晖榕,郑雪瑛,等.不同治疗方案对浸润性突眼的疗效及临床特点[J].广东医学,2013,34(12):1920-1922.
- [9] 夏宁,周素娴,梁瑜祯,等.Graves 眼病患者 T 细胞亚群与自身免疫抗体相关关系的研究[J].内科,2007,24(1):5-7.
- [10] 陈丹,观美华,黄春,等.Graves 病患者 T 细胞亚群检测的意义[J].临床内科杂志,2000,17(5):279.
- [11] 王筠默.中药研究与临床应用[M].上海:上海中医药大学出版社,2006.