文章编号:1000-5404(2010)17-1905-03

短篇论著

球旁注射曲安奈德治疗 Graves 眼病与其他治疗方式的临床疗效比较

杜小梅[1],沈志兵[2] (635000 四川 达州,达州市中心医院:内分泌科[1],眼科[2])

【摘要】 目的 评价多种 Graves 眼病(graves opthalmopathy,GO)治疗方案的临床疗效。方法 对达州市中心医院 2006 年 6 月 -2009 年 6 月收治的 147 例 Graves 眼病患者进行前瞻性研究,其中甲强龙组 49 例,米歇尔组 50 例,曲安奈德组 48 例,疗程 3 个月,重点观察治疗前后的症状和眼征以及相关血清细胞因子白细胞介素-6 的水平变化。结果 3 组患者的年龄匹配基线未见明显差异($P>0.05$),各组治疗前后眼球突出度和睑裂宽度均有明显变化($P<0.05$),血清中细胞因子白细胞介素-6 水平有明显下降,以曲安奈德组变化更为明显。甲强龙组、米歇尔组及曲安奈德组的有效率分别为 59.2%、62.0%、87.5%;曲安奈德组与其他 2 组比较,有效率差异均有统计学意义($P<0.01$)。结论 对 Graves 眼病,球周注射曲安奈德是一种更为安全有效的方案,值得推广。

【关键词】 Graves 眼病;曲安奈德;球旁注射
【中图法分类号】 R581.1;R977.11;R452 【文献标志码】 A

Graves 眼病(graves opthalmopathy,GO)是一种内分泌科的常见疾病,其发病机制目前尚未完全清楚,一般认为它是一种器官特异性自身免疫性疾病,为细胞免疫和体液免疫在遗传背景、环境因素条件下共同作用的结果[1-3]。该病可引起畏光、流泪、眼胀、眼痛、复视、视力下降等症状,出现眼睑挛缩肿胀、结膜充血水肿、眼球突出、斜视、暴露性角膜炎等眼征,从而严重影响眼的视功能和美观[3]。Graves 眼病主要表现为眶组织炎症性改变,迄今为止尚无一种理想的特效治疗方法,故临床上缺乏统一的治疗方案[3-5]。本研究通过前瞻性研究比较大剂量糖皮质激素冲击治疗、米歇尔方案和球周注射曲安奈德 3 种方法的疗效,对 Graves 眼病的治疗作一探讨。

1 对象与方法

1.1 对象

病例为我院 2006 年 6 月至 2009 年 6 月由内分泌收治的 GO 确诊患者,共 147 例(286 眼),男性 70 例,女性 77 例,年龄(28.7±5.12)岁,其中伴有甲状腺功能亢进的 GO 患者 136 例。这些患者均为中重度活动期适合药物控制的病例,无伴发其他疾病。将 147 例 GO 患者分为甲强龙组 49 例、米歇尔组 50 例、曲安奈德组 48 例。

Grave's 眼病的诊断标准[4]:有眼睑退缩,且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。如无眼睑退缩,则必须有甲状腺功能异常或调节异常并合并以下临床体征之一:①眼球突出;②视功能障碍;③眼外肌受累。并排除其他原因引起的类似的眼部体征。并参照最新欧洲研究组 EUGOGO 提出的突眼度、复试和视神经等指标评估严重程度[5]。

【通信作者】 杜小梅,E-mail:duxiaomei66@163.com

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 ①甲强龙组:甲基强的松龙 0.5~1 g 静脉滴注,每日 1 次,总剂量 5~6 g,1 周后改为口服强的松 40 mg/d,逐渐减量至 5 mg/d,总疗程 3 个月;②米歇尔组:每周第 1 天采用地塞米松、甲氨蝶呤各 20 mg 静脉滴注,每周第 3、4、5、6 天口服强的松 20 mg,循环治疗 4 周,第 5 周开始口服强的松 30 mg/d,逐渐减量至 5 mg/d,总疗程 3 个月;③曲安奈德组:球周注射曲安奈德,取 2% 利多卡因 0.5 ml 加曲安奈德 40 mg 于上方眶上缘中间注射,嘱患者双眼向下方注视.紧贴眶上缘中央,顺眶上壁进针,进针 1.5 cm 时,回抽注射器无血液时注射药物(全部注射),注射时观察患者的视力和眼压。每 2 周注射 1 次,共 6 次,总疗程 3 个月。

眼睑闭合不全的患者给予眼睛保护治疗,包括抗生素滴眼液、0.5% 甲基纤维素滴眼液滴眼。所有患者定期复查甲状腺功能状态,继续由内分泌科医师指导治疗。随访期间所有患者的甲状腺功能均保持稳定或正常。

1.2.2 血清中细胞因子测定 患者血清白细胞介素-6 的测定:IL-6 放射免疫分析试剂盒分别由北京北方研究所提供。抽取受试者静脉血 4ml,离心分离血清,置于 20℃ 冰箱内待测。IL-6 测定操作严格按照 RIA 试剂盒说明书进行。测量仪器为上海日环仪器厂 SN-682B 型自动 7 计数仪,软件为 RIA 5.33 数据测量和处理程序。

1.2.3 随访观察 所有研究对象于治疗前和疗程结束后随访 1 个月观察记录:①自觉症状:畏光、流泪、眼胀、眼痛、复视等;②CT 复查眼外肌及眶内组织肿胀增厚情况;③眼部体征:包括眼球突出度、睑裂宽度。

1.2.4 疗效标准 ①显效:畏光、流泪、眼胀、眼痛、复视、充血水肿等眼部症状消失,眼外肌厚度减少 1.5 mm 以上,眶内组织肿胀明显减轻,眼球突出度减轻 2 mm 以上,睑裂宽度缩小 2 mm 以上;②有效:眼部症状减轻,眼外肌厚度减少 0.5~1.5 mm,眶内组织肿胀稍减轻,眼球突出度减轻 0.5~2 mm,睑裂宽度缩小 0.5~2 mm;③无效:眼部一般情况无改善,眼外肌厚度及眶内组织肿胀无明显减轻,眼球突出度 <0.5 mm,睑裂宽度缩小 <0.5 mm。

表1 3组患者的基线资料

组别	n	年龄(岁)	性别(女性/男性)	吸烟者(人)	病程(年)	甲状腺功能(pmol/ml)			眼球突出度(mm)	睑裂宽度(mm)
						TSH	FT3	FT4		
甲强龙组	49	38.06±4.87	21/28	12	4.2±1.7	0.13(0.07,1.20)	7.49±0.96	24.19±1.01	17.28±3.02	12.47±1.04
米歇尔组	50	38.60±5.18	26/24	9	4.5±2.9	0.12(0.03,1.38)	7.46±1.17	24.18±3.92	17.35±2.52	12.20±1.82
曲安奈德组	48	39.46±5.33	23/25	11	4.7±1.8	0.12(0.08,1.35)	7.31±0.74	23.98±0.93	17.27±2.33	12.27±1.38
F		0.915	$\chi^2=0.832$	$\chi^2=0.667$	0.273	0.145	0.502	0.733	0.742	1.974
P		0.403	0.660	0.716	0.761	0.865	0.606	0.482	0.776	0.118

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0分析软件进行统计分析。计量资料满足正态分布时以$\bar{x}\pm s$表示,不满足正态分布时用中位数表示。正态分布资料的多样本均数比较采用单因素方差分析,其中两两比较采用LSD法;非正态分布资料的参数比较采用Wilcoxon秩和检验;计数资料的比较采用χ^2检验。

2 结果

2.1 3组患者的一般情况

3组患者的年龄性别匹配和一般情况等基线指标接近($P>0.05$),见表1。

2.2 3组治疗前后眼球突出度和睑裂宽度变化

各组治疗前后眼球突出度和睑裂宽度均有明显改变($P<0.05$),其中曲安奈德组变化更为显著,见表2。

表2 3组患者治疗前后眼球突出度和睑裂宽度变化($\bar{x}\pm s$)

组别	n	眼球突出度(mm)	睑裂宽度(mm)
甲强龙组	49		
治疗前		17.28±3.02	12.47±1.04
治疗后		15.85±1.69	11.09±1.73[a]
米歇尔组	50		
治疗前		17.28±3.02	12.47±1.04
治疗后		15.43±1.82	10.42±1.21[a]
曲安奈德组	48		
治疗前		17.28±3.02	12.47±1.04
治疗后		14.06±1.29	9.16±1.39[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较

2.3 3组患者中治疗前后血清IL-6的变化

3组患者治疗前血清IL-6为甲强龙组(109.68±15.8)IU/ml,米歇尔组为(98.39±12.18)IU/ml,曲安奈德组为(101.92±10.62)IU/ml,治疗后甲强龙组、米歇尔组和曲安奈德组IL-6水平下降至(97.23±7.39)IU/ml,(90.15±8.17)IU/ml,(84.6±9.84)IU/ml,3组IL-6水平下降以曲安奈德组为显著,较米歇尔组和甲强龙组明显(20.67±6.89)IU/ml *vs* [(13.67±9.23)IU/ml,(7.28±6.21)IU/ml, $P<0.05$]。3组治疗疗效比较:甲强龙组与米歇尔组有效率比较无显著性差异(59.2% *vs* 62.0%,$P>0.05$);但曲安奈德组有效率达87.5%,与其他2组比较有效率均有显著性差异($P<0.01$)。

3 讨论

Graves眼病作为一种器官特异性自身免疫性疾病,其病因和发病机制尚未完全阐明,临床治疗也存在许多困难,到目前为止尚无一种令人满意的特效治疗方法,故临床上缺乏统一的治疗方案。

免疫冲击治疗治疗GO几十年间,疗效较为肯定。临床对GO进行免疫冲击治疗的药物有甲基强的松龙、地塞米松、环磷酰胺、甲氨蝶呤、环孢素A等,其中,甲基强的松龙在国外被认为是GO免疫冲击治疗的基础药物[1]。目前临床上治疗GO的成熟方案有大剂量甲基强的松龙冲击疗法[2]、米歇尔方案[3];近年来长效糖皮质激素——曲安奈德球周注射[4]越来越多的被用来治疗GO。笔者通过对我院近年来收治的GO患者进行前瞻性对比研究,评价这3种治疗方案的临床疗效,发现甲强龙组与米歇尔组有效率比较无显著性差异($P>0.05$);但曲安奈德组分别与其他两组比较,有效率均有显著性差异($P<0.01$);且各组治疗前后眼球突出度及睑裂宽度均有明显变化($P<0.05$),其中曲安奈德组变化更为显著。

细胞因子是在机体炎症和免疫应答过程中体内免疫细胞或非免疫细胞产生的一组具有广泛生物学活性的异质性肽类调节因子。如同其他许多自身免疫病,Graves眼病患者因子的平衡失调和异常表达。许多学者推测正是由于眶内活性T细胞浸润释放各种细胞因子包括白细胞介素,分泌糖胺聚糖(glycosaminoglycan,GAG),大量亲水性GAG堆积,导致眶周水肿、突眼等一系列症状。曲安奈德治疗突眼症状也考虑与细胞因子水平尤其是白细胞介素和肿瘤坏死因子等下降有一定关联[6,7]。

糖皮质激素大剂量长时间应用可产生明显全身副作用,如骨质疏松、感染等,而且对GO的缓解率也明显低于曲安奈德组;米歇尔方案中甲氨蝶呤有骨髓抑制等潜在副作用,且对GO的缓解率亦显著低于曲安奈德组。曲安奈德注射液作为长效糖皮质激素,它作用于眼组织的重要机制是减轻细胞的免疫反应、降低血管的通透性、抑制炎性细胞的趋化运动以及吞噬细胞的功能,并阻止补体参与炎性反应,采用球周注射曲安奈德可使眶内药物浓度达到极高水平,有效地发挥体液及细胞免疫的抑制作用,以及抑制纤维组织增生和炎症渗出[7,8]。因为其为混悬剂,药效持续缓慢释放,缓慢衰减,可长时间维持局部有效治疗浓度,药物浓度波动小,有效防止激素反跳现象,而全身药物浓度低,可避免糖皮质激素的明显全身副作用,因此采用曲安奈德注射液每半月球周注射1次,即可取得较高的

有效率,且未引起严重全身副作用。

Graves 眼病是 Graves 甲亢患者的常见表现,但若能早期发现,早期治疗,通常可以得到良好的治疗效果[8]。通过本研究证实:球周注射曲安奈德治疗方案疗效显著优于传统的全身应用糖皮质激素方法,全身不良反应少且对眼眶的作用持久,疗效可靠,是治疗 TAO 的一种安全有效的方法,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives[J]. Endocr Rev, 2000, 21(2): 168-199.
[2] Guy J R, Fagien S, Donovan J P, *et al*. Methylprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy[J]. Ophthalmology, 1989, 96(7): 1048-1053.
[3] Bartalena L, Tanda M L. Clinical practice. Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 994-1001.
[4] Werner S C. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1977, 44(1): 203-204.
[5] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, *et al*. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(3): 273-285.
[6] 魏松全, 童南伟, 罗清礼, 等. 地塞米松及氨甲喋呤静脉冲击治疗 Graves 眼病的疗效观察[J]. 华西医科大学学报, 1996, 27(3): 306-309.
[7] 刘翔, 廖琼, 王薇薇, 等. 球后注射曲安奈德治疗 Graves 眼病的临床研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(5): 432-434.
[8] 齐冬梅, 何为民. 球后注射糖皮质激素治疗甲状腺相关眼病的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(6): 678-682.

(收稿:2010-04-28;修回:2010-07-06)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2010)17-1907-01

个案与短篇

类风湿关节炎合并膜性肾病 1 例

夏 璇,肖 敬,黄清春 (510010 广州,广州军区广州总医院风湿免疫科)

【关键词】 类风湿关节炎;继发性肾损害;膜性肾病
【中图法分类号】 R593.22 【文献标志码】 B

1 临床资料

患者,女性,58 岁,因反复四肢关节肿痛 2 年,双下肢浮肿 1 年入院。患者 2007 年 6 月无明显诱因下出现双手近端指间关节、掌指关节、双腕关节、双肩关节、双膝关节肿痛,晨僵 >1 h,上述症状反复发作,1 年前出现双下肢浮肿。无光敏、面部红斑、口腔溃疡,既往无肾病病史,曾间断服用中药治疗,效果不佳,否认使用过金制剂、青霉胺等药物,查体:慢性病容,心、肺、腹未见异常。双手近端指间关节呈对称性梭形肿胀,双侧掌指关节、腕关节、肩关节、肘关节、膝关节压痛,活动轻度受限。实验室检查:血沉(ESR)73 mm/h,类风湿因子(RF)618 IU/ml,葡萄糖-6-磷酸异构酶抗体 5.68 mg/L,抗环瓜氨酸抗体(+),抗角蛋白抗体(+),抗核抗体(-),抗可提取核抗原多肽抗体(-),免疫球蛋白(Ig)、抗心磷脂抗体(-),抗中性粒细胞胞浆抗体(-),乙型肝炎抗体(-),补体 C3、C4 正常,血清白蛋白 26.2 g/L,尿常规:尿蛋白(++++),24 h 尿蛋白定量 2.04 g。血常规、肝肾功能、胸片均未见异常,腹部超声提示脂肪肝,双手正斜位片:双手近端指间关节周围软组织肿胀,关节端骨质疏松,关节腔无明显狭窄,符合类风湿关节炎表现。肾脏活检结果:全片可见 26 个肾小球,光镜提示肾小球增大,系膜细胞未见增生,系膜基质稍多,毛细血管襻血管壁弥漫性增厚。肾小管上皮细胞浊肿,间质少量淋巴细胞、单核细胞浸润;免疫荧光:IgG(++),IgA(++),IgM(+),Fib(-),C_3(+),HbsAg(-),符合膜性肾病Ⅱ期。诊断:①类风湿关节炎;②继发性膜性肾病。治疗上先采用甲基强的松龙联合环磷酰胺治疗,由于出现感染、脱发等副作用而停用。将激素逐渐减量,并联合来氟米特片 20 mg/d 治疗,随访至 2010 年 5 月 10 日患者尿蛋白转阴,RF、ESR 恢复正常,四肢关节无疼痛肿胀。

2 讨论

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是累及周围关节为主的自身免疫性疾病,关节外表现为类风湿结节、血管炎、心脏、肺脏、神经系统和眼部损害,随着肾脏活检技术的普及和提高,RA 肾损害越加受到重视。解放军肾脏病研究所报道 RA 肾损害占继发性肾脏疾病的 0.79%[1]。对 RA 肾损害的认识主要源于国外的研究和报道,包括 3 类:与 RA 本身相关的肾损害,RA 治疗药物造成的肾损害,肾脏淀粉样变性[2]。RA 本身相关的肾小球疾病病理类型多样,以系膜增生性病变(伴 IgA 和不伴 IgA 沉积)多见,膜性肾病(MN)和局灶阶段坏死性肾炎也较常见[3]。MN 分为特发性 MN 和继发性 MN。引起继发性 MN 的常见原因主要系统性红斑狼疮(SLE)、乙型病毒性肝炎(HBV)、服用抗风湿类药物如金制剂、青霉胺、非固醇类消炎药等[4]。由于未经金制剂及青霉胺等药物治疗的 RA 患者也可发生 MN,故 MN 可原发于 RA。RA 原发性 MN 与继发性 MN 之比为1:2 ~ 1:4[5]。本例患者既往未服用过金制剂或青霉

(下转 1919 页)

【通信作者】 黄清春,电话:(020)36653519,E-mail:xiaxuan1028@163.com