指南解读 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001053

2016年欧洲甲状腺协会/欧洲格雷夫斯眼病专家组格雷夫斯眼病指南解读

龙 健,刘 纯

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】时隔 8 年,欧洲甲状腺协会/欧洲格雷夫斯眼病专家组依据最新循证医学证据,更新了格雷夫斯眼病(Graves orbitopathy,GO)治疗指南。新指南针对 GO 的评估、治疗进行了全面讨论,仍然强调依据 GO 严重程度和活动度,以及生活质量(quality of life,QoL)评分选择治疗方案。新指南有两大新亮点:①对轻度 GO 患者,推荐 6 个月的硒补充治疗;②对中重度活动性 GO 患者,指南明确提出一线、二线治疗方案,强调大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗是一线治疗方案。

【关键词】格雷夫斯眼病;生活质量;糖皮质激素;康复治疗

【中图分类号】R581.1 【文献标志码】B 【收稿日期】2016-07-22

Interpretation of The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves Orbitopathy Guidelines for the management of Graves orbitopathy

Long Jian, Liu Chun

(*Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】Eight years later, the European Thyroid Association(ETA) commissioned European Group on Graves Orbitopathy(EUGOGO) updated Graves orbitopathy(GO) guidelines, based on the latest evidence-based medicine. The evaluation and treatment of the GO are comprehensively discussed in the new guidelines, and the new guideline emphasizes that the treatment should rely on a thorough assessment of the activity and severity of GO and its impact on the patient's quality of life. There are two new luminescent spots: a 6-month course of selenium supplementation is recommended in mild GO; the first and second choice of treatment for moderate-to-severe and active GO is also proposed. High-dose glucocorticoids(GCs) via the intravenous route is recommended as the first choice of treatment.

【Key words】Graves orbitopathy; quality of life; glucocorticoids; rehabilitative surgery

格雷夫斯眼病(Graves orbitopathy,GO)是免疫功能紊乱所致的、与甲状腺疾病相关的眼病,其发病机制尚未完全清楚,严重者可威胁视力并致盲[1-2]。2008 年欧洲格雷夫斯眼病专家组在 *European Journal of Endocrinology* 和 *Thyroid* 上发布了《格雷夫斯眼病专家共识》,该共识已成为 GO 治疗的规范,在全球范围内广泛应用[3]。但由于当时循证医学证据的缺乏,存在一些问题未能解答,近年来一些关于 GO 的大型临床试验的发表为此提供了新的循证证据,因此,2016 年欧洲甲状腺协会/欧洲格雷夫斯眼病专家组进行了更新[4]。新的指南在整体治疗策略上与 2008 年共识相似,但有两大亮点。首先,6 个月的硒补充治疗在指南中推荐给轻度、病程较短的 GO 患者,认为可改善患者症状,阻止 GO 进展;其次,对中重度活动性 GO 患者,指南明确提出一线、二线治疗方案,强调大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗是一线治疗方案。现将指南主要内容解读如下。

1 证据及推荐分级依据

工作组采用如下编码:1 代表强烈推荐;2 代表建议,即一般推荐。证据等级:●○○○ = 极低质量,●●○○ =低质量,●●●○ = 中等质量, ●●●● = 高质量。

2 EUGOGO 推荐管理方案

2.1 就诊与评估

指南仍然强调 GO 患者应于具备内分泌及眼科专家的

作者介绍:龙 健,Email:pudding1977@163.com,
研究方向:甲状腺疾病发病机制及治疗。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161118.1035.006.html
(2016-11-18)

专业中心进行诊治，除非甲功正常或使用眼部润滑剂后 GO 改善(1,●●○○)。同时,新指南推荐:患者一经确诊,应进行疾病严重程度及临床活动度（clinical activity assessment, CAS)的评估(1,●●●○),并使用 GO QoL 评分量表进行生活质量评估(1,●●○○),据此选择治疗方式。GO QoL 评分量表可在 EUGOGO 网站下载，严重程度及临床活动度评分方法与 2008 年共识一致,如下。

CAS 共 7 项指标:自发性球后疼痛、凝视或眼球活动时疼痛、眼睑充血、结膜充血、眼睑水肿、眼部炎性反应和结膜水肿。每项 1 分,≥3 分为活动性,<3 分为非活动性。

2.2 基础措施

患者应戒烟(1,●●●○),同时控制甲状腺功能并维持稳定(1,●●●●),进行眼部表面状况评估,使用具有渗透保护性的人工泪液,如角膜暴露需要更高级别的保护,可使用凝胶或油膏,尤其在夜间(1,●●○○)。

关于甲亢的治疗方式,指南认为药物、手术、^{131}I 均可,但需注意 ^{131}I 治疗可导致 GO 恶化或进展,尤其对吸烟、严重甲亢(FT4 和/或 TRAb 高水平)、新发甲亢患者,而抗甲状腺药物及手术治疗不影响 GO 的自然病程。当有发生 GO 的高危患者或有 GO 恶化趋势的患者行 ^{131}I 治疗时,指南推荐使用泼尼松[起始剂量:0.3~0.5 mg/(kg·d)渐减量维持 3 个月]预防 GO 的发生或恶化。非活动性 GO 患者接受 ^{131}I 治疗安全,无须使用激素,但应避免发生甲减(1,●●●●)。

2.3 轻度 GO 患者

新指南首次提出对轻度、病程短的 GO 患者,推荐 6 个月的硒补充治疗,可帮助改善眼部临床表现及 QoL,阻止 GO 进展(1,●●●○),这是新指南的一大亮点,肯定了硒补充对轻度 GO 患者的益处,特别是缺硒地区患者。此亮点的循证证据来自《新英格兰医学杂志》上一篇多中心、随机双盲、安慰剂对照试验,轻度、病程短的 GO 患者每日服用亚硒酸钠 100 μg bid,持续 6 个月,其眼部症状及 QoL 评分可改善,并持续至停药后 6 个月[5]。但指南也指出,对病程长、来自富硒地区的患者缺乏循证医学证据。当上述措施无效或疾病对 QoL 的影响超过治疗风险时,轻度 GO 患者可进一步考虑免疫抑制(对活动性 GO)或手术治疗(对非活动性 GO)(1,●●●○)。

2.4 中重度活动性 GO 患者

不同于 2008 年共识,新指南明确提出了中重度活动性 GO 患者的一线、二线治疗方案和其他方案,其中大剂量糖皮质激素冲击是中重度活动性 GO 患者的一线治疗方案,这是新指南的另一亮点,进一步肯定了糖皮质激素的作用。指南指出的二线治疗方案包括再次激素冲击治疗、放疗、环孢素、利妥昔单抗、眶内减压术,而眼周注射曲安奈德、其他免疫抑制剂、免疫球蛋白作为其他治疗方案。

新指南强调大剂量糖皮质激素冲击是中重度活动性 GO 患者的一线治疗方案，强调应在有经验的诊治中心进行,监测其副作用(1,●●●●)。对大部分中重度活动性 GO 患者,推荐间歇甲基泼尼松龙治疗,如 0.5 g 每周 1 次,共 6 周,随后 0.25 g 每周 1 次,共 6 周(累积剂量 4.5 g)。对严重病例可给予更大剂量,如 0.75 g 每周 1 次,共 6 周,随后 0.5 g 每周 1 次,共 6 周(累积剂量 7.5g)(1,●●●●)。新发病毒性肝炎、显著肝功能异常、严重心血管疾病、精神疾病患者应避免使用,糖尿病、高血压得到良好控制后再使用(1,●●○○)。当一线治疗无效或有禁忌证时,可选取二线治疗方案,但因各自疗效不肯定,选择时应共同抉择(1,●●○○)。对于其他方案,指南没有进行推荐或建议。

对中重度非活动性 GO 患者,如视功能或 QoL 受显著影响,在病情稳定(非活动)6 个月以上后,推荐进行选择性康复手术,如需多项手术,应按下列顺序进行:减压治疗、斜视矫正术、眼睑修复术(1,●●○○)。

2.5 威胁视力的极重度 GO

对于威胁视力的极重度 GO,指南仍然强调及时发现,及早治疗,避免视力损伤或致盲。对严重角膜暴露患者,指南推荐立即药物治疗或微创手术,尽可能地避免进展为角膜溃疡,后者应立即实施手术(1,●●●○)。视神经受累患者,指南推荐立即开始大剂量激素静脉治疗(甲基泼尼松龙 0.5~1.0 g/次,每日 1 次或间隔 1 日,3 次/周),如 2 周内疗效不佳或无效,紧急实施眼眶减压术;如 2 周内缓解或改善,按中重度活动性 GO 激素冲击治疗方案进行。新发脉络膜皱褶及眼球半脱位应尽快紧急眶内减压(1,●●●○)。

GO 严重程度评估见表 1。

3 结 语

新指南针对 GO 的评估、治疗进行了全面讨论,对轻的、中重度、极重度 GO 分别推荐了明确的诊治方案,制定了流程图(图 1),有助于临床医生对 GO 进行正确规范的处理,国内相关医师应积极学习并推广。

表 1 GO 严重程度评估

Tab.1 GO severity assessment

	轻度 GO	中重度 GO	极重度 GO
定义	对日常生活影响轻微,一般不需要免疫抑制剂或手术	眼部症状影响日常生活,但不威胁视力,需要免疫抑制剂或手术治疗	威胁视力的 GO
标准	具备以下≥1 项:眼睑回缩 <2 mm、轻度软组织损害、眼球突出 < 正常上限的 3 mm、无复视或间歇性复视(疲劳或醒来时)、角膜暴露对润滑型眼药水有效	具备以下≥2 项:眼睑回缩≥2 mm,中度或重度软组织损害,眼球突出≥正常上限的 3 mm,非持续性复视(凝视时)或持续性复视(平时或阅读时)	视神经病变和/或角膜溃疡

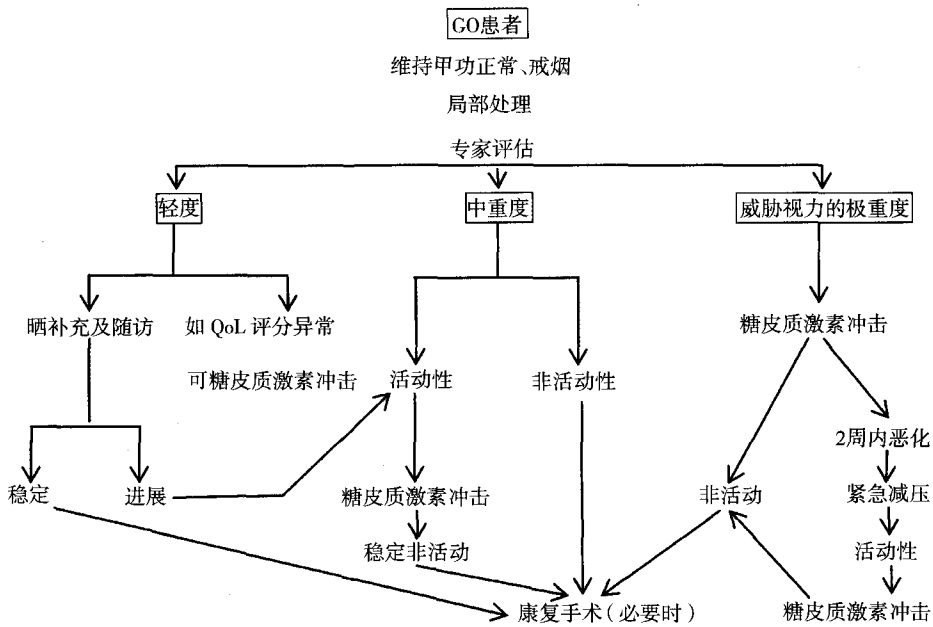


图 1　GO 治疗流程图

Fig.1　Flow chart of GO management

参 考 文 献

[1] Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management[J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 249125.

[2] Karra E, Yousseif A, Rose GE, et al. Clinical assessment of patients with thyroid eye disease[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2016, 77(1): C2-5.

[3] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. European Journal of Endocrinology, 2008, 158(3): 273-285.

[4] European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). 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.

[5] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. European group on Graves' orbitopathy: selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1920-1931.

（责任编辑：唐秋姗）

《中华医学教育探索杂志》邮发代号：78-127