DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.05.024
第26卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 5
2004年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)05-0432-03

球后注射曲安奈德治疗Graves眼病的临床研究

刘 翔,廖 琼,王薇薇,吴 楠,白 莲 (第三军医大学新桥医院眼科,重庆 400037)

提 要:目的 评价长效糖皮质激素曲安奈德治疗Graves眼病的临床效果。方法 用曲安奈德10 mg行患眼球后注射,两周1次,5次为一疗程,治疗前和疗程结束后1个月观察记录症状及眼征情况。结果 治疗195例324眼,治疗前后平均眼球突出度分别为(17.6±2.6) mm和(14.8±1.5) mm,相差非常显著($P<0.01$),眼球突出回退率为85.2%(276/324);平均睑裂宽度分别为(12.2±1.8) mm和(9.3±1.2) mm,相差非常显著($P<0.01$),睑裂高度回缩率为87.7%(284/324);61只视力下降眼中,53只眼(86.9%)视力改善;76例斜视和复视者,17例(22.4%)消失,35例(46.1%)得到改善,24例(31.6%)无明显变化;绝大部分患者畏光流泪、眼胀眼痛等症状及结膜充血水肿、眼睑水肿等体征得到明显改善或消除。结论 球后注射曲安奈德对Graves眼病的眼征具有明显改善或消除作用,副作用小,安全性高。

关键词:Graves眼病;曲安奈德;球后注射
中图法分类号:R452;R581.105;R988.1 文献标识码:A

Clinical study of retrobulbar injection of triamcinolone acetonide for treatment of Graves' ophthalmopathy

LIU Xiang, LIAO Qiong, WANG Wei-wei, WU Nan, BAI Lian (Department of Ophthalmology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical outcomes of retrobulbar injection of triamcinolone acetonide for the treatment of Graves' ophthalmopathy. Methods Triamcinolone acetonide (10 mg for each eye every time) was administered by retrobulbar injection once every two weeks with five times during one course of treatment. Symptoms and signs of the patients were observed before treatment and at one month after one course of treatment. Results In 195 cases (324 eyes), the mean values of exophthalmos before and after treatment were (17.6±2.6) mm and (14.8±1.5) mm, respectively ($P<0.01$). The recovery rate of exophthalmos was 85.2%. The average width of palpebral fissure before and after treatment was (12.2±1.8) mm and (9.3±1.2) mm, respectively ($P<0.01$). The narrowing rate of palpebral fissure height was 87.7%. Of the 61 eyes with decreased visual acuity, the visual acuity of 53 eyes (86.9%) was improved. Of the 76 eyes suffering from strabismus and diplopia, 17 eyes (23.7%) were recovered, and 35 eyes (46.1%) were improved, but no change was found in the left 24 eyes (31.6%). Symptoms such as photophobia, lacrimation, and ophthalmalgia and signs such as edema and congestion of conjunctiva and palpebral edema were improved or eliminated in most patients. Conclusion Retrobulbar injection of triamcinolone acetonide can improve the symptoms and signs of the patients with Graves' ophthalmopathy, and is a kind of management with significant effect, less side effects, and high safety.

Key words: Graves' ophthalmopathy; triamcinolone acetonide; retrobulbar injection

甲状腺相关眼病(Graves眼病)包括甲亢型Graves眼病和眼型Graves病,是最常见的眼眶疾病,在成年组眼眶疾病中为第一位,约占20%[1]。该病可引起畏光、流泪、眼胀、眼痛、复视、视力下降等自觉症状,出现眼睑退缩肿胀,结膜充血水肿,眼球突出,斜视,暴露性角膜炎等眼征,严重影响眼的视功能和美观。到目前为止尚无一种令人满意的特效治疗方法,应用眼部放射治疗、全身应用糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗,具有一定疗效,但这些治疗可产生较多或较重的副作用,不少患者因不能耐受严重副作用而被迫中止

作者简介:刘 翔(1960-),男,四川省内江市人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事眼角膜病及甲状腺相关眼病方面的研究,发表论文11篇。电话:(023)65219614

收稿日期:2002-12-03;修回日期:2003-01-06

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

治疗[2~4]。我们局部应用长效糖皮质激素曲安奈德治疗 Graves 眼病 195 例 324 眼取得良好效果, 现报告如下。

1　材料和方法

1.1　病例选择

本组 195 例 324 眼, 男 56 例, 女 139 例, 年龄 12~66 岁, 平均 28 岁, 病程 3 个月至 2 年, 平均 5 个月。其中甲亢型 Graves 眼病 148 例 272 眼: 选择在我院内分泌科明确诊断为甲亢, 眼部症状体征较明显的患者; 眼型 Graves 病 47 例 52 眼, 即单侧眼球突出或双眼先后突出, 无甲亢史或甲亢表现, 甲亢的化验指标正常, 眼部 B 超或 CT 等辅助检查, 排除眶内占位性病变、炎性假瘤等其它能引起眼球突出的疾病。

1.2　治疗方法

用上海第九制药厂出品的醋酸曲安奈德注射液 10 mg(1 ml)加 2%利多卡因 0.5 ml 行患眼球后注射, 一般交替从上下眶缘进针进行注射, 每 2 周 1 次, 注射 5 次为一疗程。

1.3　随访观察项目

于治疗前和一疗程结束后随访 1 个月观察记录: ①自觉症状: 主要为畏光、流泪、眼胀、眼痛、视物模糊、复视等。②眼部体征: 包括眼球突出度、睑裂高度、视力、斜视度及眼睑浮肿、球结膜充血水肿情况。

1.4　统计方法

有关计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用微软 EXCEL97 Student t 检验。

2　结果

2.1　眼球突出度变化情况

治疗前, 眼球突出度平均为(17.6±2.6) mm, 治疗后眼球突出度平均为(14.8±1.5) mm, 与治疗前相比相差非常显著($P<0.01$), 眼突回退(>=2 mm)率为 85.2% (276/324)。

2.2　睑裂宽度变化情况

治疗前睑裂高度平均为(12.2±1.8) mm, 治疗后睑裂宽度平均为(9.3±1.2) mm, 与治疗前相比相差非常显著($P<0.01$)。睑裂高度缩小(>=2 mm)率为 87.7%(284/324)。

2.3　视力改善情况

本组中 61 眼在眼病发生后视力下降明显, 经检查排除屈光不正、屈光间质混浊、眼底病等影响视力的疾病, 治疗后, 53 眼视力有改善(对数视力表增进 2 行以上), 视力改善率为 86.9%。

2.4　斜视变化情况

本组中 76 例有斜视和复视, 治疗后, 17 例(22.4%)消失, 35 例(46.1%)得到改善, 24 例(31.6%)无明显变化。

2.5　自觉症状和充血水肿变化情况

治疗后绝大部分患者畏光、流泪、眼胀眼痛等症状及结膜充血水肿、眼睑浮肿等体征得到明显改善或消失。

3　讨论

现代研究认为, Graves 眼病是一种自身免疫性疾病, 其发病与机体的体液免疫和细胞免疫异常均有密切关系, 病理改变主要为眶内多种软组织炎性细胞浸润, 成纤维细胞大量增生, 粘多糖大量积沉, 间质水肿, 眶组织体积增加[1,5]。

糖皮质激素具有抗炎、抑制免疫反应等多种药理作用, 文献[2, 6]报道口服强的松半年左右或静脉输入甲基泼尼松龙琥珀酸钠收到较好的效果。但因其使用剂量大, 治疗时间较长, 禁忌证多, 副作用多, 不少患者难以耐受而中止治疗, 因此, 其应用受到较大限制。也有报道球后注射醋酸氢化可的松或地塞米松取得一定的效果[7,8]。但这些药物在眼部的作用时间较短(1~2 d), 需频繁注射, 停药后易反弹。

曲安奈德为长效糖皮质激素, 其效力是可的松的 20~30 倍, 局部注射吸收缓慢, 作用可维持 2~3 周, 广泛用于治疗支气管哮喘、过敏性鼻炎、关节炎、过敏性皮肤病等[9]。本研究结果表明, 使用曲安奈德行球后注射对 Graves 眼病的多种眼征, 均有较好的治疗改善作用。

3.1　对眼球突出的作用

在 Graves 眼病中, 眼球突出发生频率约为 40%~75%, 是该病的一种突出体征, 其原因可能是炎细胞浸润、组织增生和水肿致眶软组织体积增加, 推挤眼球前移。本研究表明, 曲安奈德对眼球突出有较明显的改善作用, 一般在开始治疗后 1~2 周开始出现眼球回退。

3.2　对睑裂高度的作用

Graves 眼病患者 90%以上有睑裂增宽, 原因包括眼球突出和眼睑退缩。眼睑退缩的机制, 以往认为主要是交感神经紧张, Muller 平滑肌痉挛所致, 现在证明主要是提上睑肌炎症致肌肉作用过度所致[10]。曲安奈德一方面使眼球突出度下降, 另一方面减轻或消除提上睑肌炎症, 从而使睑裂高度减小。

3.3　对视力的改善作用

Graves 眼病视神经病变约占 2%~5%, 发生机制: 一是肿大的眼外肌在狭窄的眶尖机械性压迫视神经, 二是眶内压增高, 使视神经缺血。患者除感觉视力下降外, 视野也可能发生缺损; 早期视乳头无明显异常表现, 晚期可出现视乳头水肿或萎缩[11]。本研究表明, 曲安奈德有较明显改善视功能的作用, 其机制可能是减轻肌肉肿大和降低眶内压, 缓解了视神经受压和缺血。但对已经发生萎缩的视神经则无明显

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

效果。

3.4 对复视、斜视的作用

Graves 眼病中，复视、斜视的发生率约为 33%。其发生机制为限制性眼外肌病变，眼外肌早期表现为肌肉水肿，细胞浸润，肌肉可增粗 2～3 倍，晚期则出现变性及纤维化[1]。曲安奈德对早期轻度复视、斜视具有较好的疗效，但对时间较长、程度较重的复视、斜视则效果较差。

3.5 对自觉症状及水肿充血等征的改善作用

Graves 眼病患者可因睑裂增宽、眼睑闭合不全致角膜损害而畏光；可因泪腺炎症刺激泪液产生增多而流泪。由于眶压和眼压的升高，产生眼痛、眼胀等不适。应用曲安奈德使睑裂缩小，改善眼睑闭合状态，从而减轻或消除畏光症状；因减轻泪腺炎症反应，从而减轻或消除流泪症状；因降低眶内压和眼内压，从而缓解了眼痛、眼胀等症状。

球结膜充血水肿是眼病活动期的表现，曲安奈德应用效果较明显，大多数能消除。但曲安奈德对眼睑浮肿的治疗效果相对较差，大多数只能改善而难以消除。可能是因为糖皮质激素仅能通过降低眶血管通透性，降低眶内压，改善静脉回流，从而减轻眼睑水肿，但不能消除因粘多糖沉积而引起的水肿。

总之，根据我们的观察，曲安奈德对 Graves 眼病的几乎所有眼征均有改善或消除作用，对发病时间较短（一般 6 个月以内）的患者效果较明显，而对发病时间较长者，则效果较差。可能是因为早期眼部病变主要为炎性细胞浸润，组织水肿，对糖皮质激素治疗反应比较敏感，而后期病变主要为组织增殖、纤维化及变性萎缩，故对糖皮质激素治疗反应较差。所以强调该病应早期治疗。治疗一疗程后，如果患眼基本恢复正常，则可停药观察，观察期间如出现眼征反弹，则可追加治疗一疗程；治疗一疗程后，如果眼征有较明显改善，但并未恢复正常，则可继续治疗一疗程，每次注射间隔时间可延长至 3～4 周；如果治疗一疗程后，眼征无明显变化，则停止该种治疗。由于本研究观察时间有限，治疗多长时间为佳，还有待进一步研究确定。

球后注射曲安奈德是比较安全的，少数治疗眼发生眶内出血，眼睑青紫，1 周左右自行吸收，对视功能无影响。部分患者因药物渗透到皮下及球结膜下致眼睑及球结膜水肿，一般 1 d 后自行消退。为了减轻疼痛，加用了麻醉药利多卡因，注射后常出现复视，一般数小时后恢复，所以注药后需用纱布遮盖单眼数小时。少数患者注射后出现明显眼胀不适，可能是药液注射到眼肌内所致，一般数小时后消失。长期应用糖皮质激素眼液点眼，有发生激素性青光眼的危险性。本研究在治疗前后均检查了患者的眼压，治疗前眼压偏高的部分患者，治疗后随着眼征的改善，眼压也下降，未发现治疗后眼压升高者。可能是因为球后注射的药物主要作用于球后眶内软组织，而渗透到前房少，影响房角的作用小。当然，更长期的用药，是否会引起眼内压升高，还有待进一步观察。我们在治疗过程中及疗程结束后，均未发现全身大量长期应用糖皮质激素常出现的失眠、多汗、多食、肥胖等异常表现，但治疗过程中，女性患者常发生月经失调，结束治疗后自然恢复正常。

根据本研究，我们认为，局部使用曲安奈德治疗 Graves 眼病，具有以下优点：①局部药物浓度高，作用强，效果较明显，②用药量小，全身副作用小，禁忌证少，③使用长效制剂，注射 1 次可发挥作用 2～3 周，因此治疗次数少，患者痛苦小，④绝大部分患者眼部能耐受，安全性高。

参考文献：

[1] 宋国祥，吴中耀. 眼眶病学[M]. 北京：人民卫生出版社，1999. 342－368.

[2] Brown J, Coburn J W, Wigod R A, *et al*. Adrenal steroid therapy of severe infiltrative ophthalmopathy of Graves disease[J]. Am J Med, 1983, 34(7): 786－790.

[3] Prummel M F, Mourits M P, Berghout A, *et al*. Predisone and cyclosporine in the treatmeat of severe Graves ophthalmopathy[J]. N Engel J Med, 1989, 321(10): 1353－1359.

[4] Lloyd W C, Leone Jr C R. Supervoltage orbital radiotherapy in 36 cases of Graves′ disease[J]. Am J Ophthalmol, 1992, 113(4): 374－380.

[5] Trokel S L, Jakobiec F A. Correlation of CT scaning and pathologic feature of ophthalmic Graves disease[J]. Ophthalmology, 1981, 88(6): 553－564.

[6] Guy J R, Fagien S, Donovan J P, *et al*. Methyprednisolone pulse therapy in severe dysthyroid optic neuropathy[J]. Ophthalmology, 1989, 96(7): 1048－1052.

[7] 田文芳，宋国祥. 恶性突眼症的治疗[J]. 实用眼科杂志，1991，9(3)：142－145.

[8] 刘培贞，刘英华. 眶周及眶内定向治疗 Graves 眼病[J]. 中国实用眼科杂志，1994，12(10)：621－622.

[9] 李大魁. 现代临床药物手册[M]. 北京：中国医药科技出版社，1993. 424－425.

[10] Small R G. Enlargement of levator palpebrae superioris muscle fibers in Graves ophthalmopathy[J]. Ophthalmology, 1989, 96(4): 424－430.

[11] Neigel J M, Rootman J, Bolkin R I, *et al*. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome[J]. Ophthalmology, 1988, 95(11): 1515－1521.

（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net