

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

作者简介: 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:

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、¹³¹I 均可,但需注意 ¹³¹I 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 ¹³¹I 治疗时,指南推荐使用泼尼松(起始剂量:0.3~0.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,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 ¹³¹I 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^[9]。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,推荐进行选择性的手术,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,●●●○)。

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 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

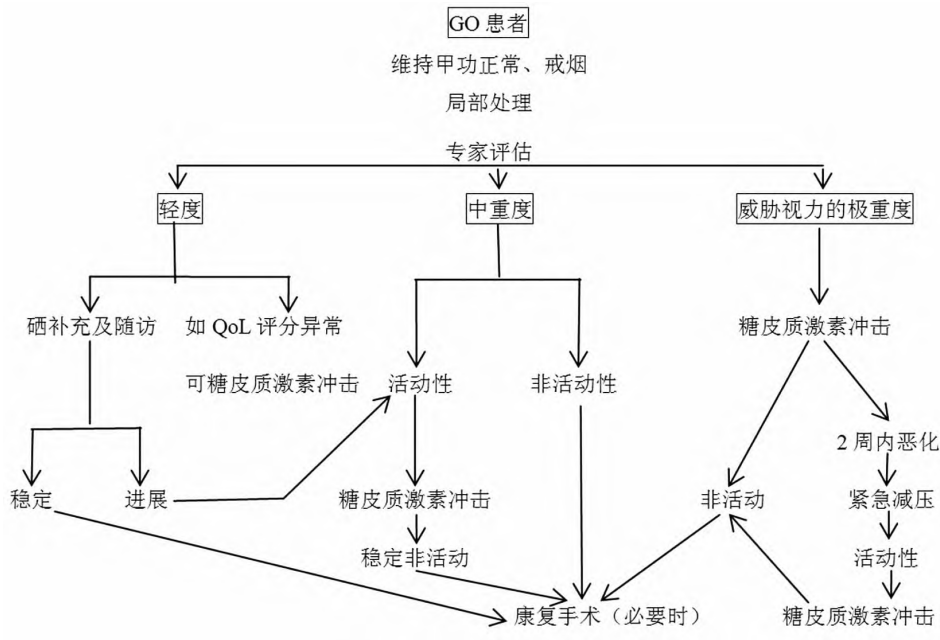


图 1 GO 治疗流程图

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 manage-

ment 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)