

甲眼消治疗 Graves 眼病 25 例临床观察

廖世煌* 刘清平* 李丽霞* 李小兵*

摘要 目的:研究甲眼消治疗 Graves 眼病的疗效并初探其机理。方法:对确诊为 Graves 眼病的患者,采用随机分组方法分为甲眼消治疗组(25 例)和强的松对照组(15 例)及他巴唑组(10 例)。采用治疗前后自身对照和组间对照的方法,观察患者眼部自觉症状、眼部体征、甲状腺功能、血清糖胺聚糖(GAG)含量等指标。结果:甲眼消能显著降低眼球突出度($P<0.05$);强的松亦有类似作用,但不如甲眼消明显($P<0.05$);甲眼消与强的松在减少球后 GAG 积聚,降低血清 GAG 水平,提高视力方面作用相近;同时,在以他巴唑作为基础治疗的前提下,甲眼消组和强的松组在改善甲状腺功能,降低血清总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)、总甲状腺素(TT_4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)含量方面无明显差异($P>0.05$)。结论:甲眼消治疗 Graves 眼病疗效肯定。

主题词 甲状腺功能亢进症/并发症 眼疾病/病因学 @ 甲眼消

Graves 病是由多种病因引起的甲状腺功能增强、甲状腺激素分泌过多所致的一种综合病症。除甲状腺病变外,Graves 病还可有其他的并发症,包括眼病、皮损、肢端症等。其中 Graves 眼病(GO)发生约占 Graves 病患者的 50%,是一种损伤外貌且危及视力的器官特异性自身免疫性疾病。主要表现有:眼睑回缩、眼睑迟落、眼睑水肿、眼球前突、眼外肌受累和视神经病变等。其病理学特点为:针对眼眶周围组织的自身免疫反应造成球后结缔组织和眼外肌中大量糖胺聚糖(GAG)积聚,导致眼外肌和周围结缔组织肿胀使眼球突出及其他改变^[1]。因此,有效抑制眶周自身免疫反应,减少 GAG 的积聚,是治疗 GO 的可取途径。

1 临床资料

1.1 病例选择:参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[2]及 V. G. Baranov(1977)提出的分类法 3 级标准。

I (轻度):眼球突出度 $<18\text{mm}$,上眼睑退缩和凝视,眼睑及结膜水肿。II (中度):眼球突出度 $18\sim 20\text{mm}$,眼肌受累。III (重度):眼球突出度 $>20\text{mm}$,角膜受累,视力障碍。排除(1)近视者;(2)导致突眼的其他疾病:眶炎性假瘤、颈动脉海绵窦瘘或硬脑膜动脉海绵窦短路、眼外肌淋巴样肿瘤、眼眶原发性肿瘤、眼部转移瘤、

颅内肿瘤等疾病;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)合并有心、肝、肾、造血系统和其他内分泌性疾病,精神病患者;(5)不合作者以及中断治疗者。

1.2 一般资料:广州中医药大学第一附属医院甲亢专科门诊和综合病区 Graves 眼病患者共 50 例,男 16 例,女 34 例,共有病眼 89 只;其中门诊 42 例,住院 8 例,病程 2~18 个月。50 例患者随机分为他巴唑组 10 例,男 3 例,女 7 例,平均年龄为 24.3 ± 8.38 岁,平均病程为 12.35 ± 2.27 月;强的松组 15 例,其中男 4 例,女 11 例,平均年龄 28.9 ± 9.57 岁,平均病程 13.30 ± 1.96 月;甲眼消组 25 例,其中男 9 例,女 16 例,平均年龄 31.5 ± 10.89 岁,平均病程 11.56 ± 3.30 月。部分比较取 50 例患者治疗前各项指标均数设为空白对照组。各组性别、年龄、病程比较,差异无显著性意义;各组在 GAG 含量、突眼度、视力水平方面差异无显著性($P>0.05$),甲状腺功能亦相近($P>0.05$),各组之间有可比性。

2 治疗方法

2.1 药物:甲眼消由黄芪、生地黄、五味子、茯苓、薏苡仁、丹参、赤芍、法半夏、浙贝母、车前子、决明子、白蒺藜等组成,广州中医药大学第一附属医院制剂科生产,批号 990111,每片 0.25g,含生药 0.20g;他巴唑由广州市桥制药厂生产,批号 990531,每片 5mg。

2.2 治疗方法:3 组均口服他巴唑作为常规治疗,根据甲状腺功能调整用量(治疗方法参照《实用内科学》第 10 版)。初治阶段:他巴唑 10mg,每日 3 次,疗程 1~2 个月;减药阶段:每 2~3 周减 5mg,疗程 2~3 个月;维持阶段:每日 5~10mg,疗程 1~1.5 年。(1)他巴

表 1 3 组治疗前后主要眼部症状体征改善情况比较(例)

症状 体征	甲眼消组(25 例)		强的松组(15 例)		他巴唑组(10 例)	
	治前	治后	治前	治后	治前	治后
眼胀	24	3	15	6	9	8
眼痛	22	4	11	3	6	6
流泪	19	3	9	2	7	6
畏光	21	5	11	3	4	4
复视	6	2	4	3	2	2
Stellway	25	25	15	2	10	9
Von Graef	25	3	15	1	10	9
Mfloeibus	25	2	14	2	10	10
Dalrymple	25	2	14	1	10	8

基金项目:广东省中医药管理局课题(97193)

* 广州中医药大学第一附属医院综合科,广州市机场路 12 号(510407)

收稿日期:2001-08-27;修回日期:2001-11-14

表 2 3 组治疗后及空白组甲状腺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/l)	TT ₃ (ng/ml)	FT ₄ (pmol/l)	TT ₄ (ng/ml)	TSH(μ U/ml)
空白组	50	18.2 $\pm$ 12.3	6.21 $\pm$ 3.4	66.4 $\pm$ 15.3	86.0 $\pm$ 68.24	0.85 $\pm$ 0.59
他巴唑组	10	3.95 $\pm$ 0.92*	1.328 $\pm$ 0.51*	15.8 $\pm$ 5.09*	76.2 $\pm$ 31.95*	3.13 $\pm$ 1.61*
强的松组	15	3.78 $\pm$ 1.12*	1.210 $\pm$ 0.47*	19.0 $\pm$ 3.59*	81.3 $\pm$ 24.30*	2.92 $\pm$ 1.48*
甲眼消组	25	4.0 $\pm$ 1.01*	1.359 $\pm$ 0.49*	17.7 $\pm$ 5.95*	80.8 $\pm$ 24.23*	2.63 $\pm$ 1.59*

* 与空白组比较, $P < 0.01$

唑组:口服他巴唑;(2)强的松组:口服强的松,每次 60mg,每日 1 次,持续 4 周,以后每两周递减 5mg;(3)甲眼消组:口服甲眼消,每次 5 片,每日 3 次。50 例患者均治疗观察 6 个月。

2.3 疗效观察:(1)全身症状体征:高代谢症群如怕热、多汗、易倦、烦躁、心悸、无力、手抖、食欲亢进、体重减轻、便次增多、月经紊乱;心动过速、心音增强、脉压增大,可有早搏、房颤、周围血管征阳性;甲状腺弥漫性或结节性肿大,可有细震颤及血管杂音;伸舌、手指细震颤、局限性胫前粘液性水肿、杵状指(趾)、皮肤温湿、潮红。(2)眼部自觉症状:眼胀、眼痛、流泪、畏光、复视。(3)眼征的检测:Stellway 征、Von Graef 征、Mflobius 征、Dalrymple 征,眼球突出度,视力。(4)甲状腺激素水平:游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、总三碘甲状腺原氨酸(TT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、总甲状腺素(TT₄)、血清促甲状腺激素(TSH),用放射免疫法检测。(5)血清 GAG 含量^[3]:①绘制标准曲线:于试管中分别加入 0.1ml 含 10、20、40、60 μ g 的 GAG 标准液,空白对照管中加 0.1ml 去离子水。准确加入 1.5ml 阿利辛蓝染液,混匀。10 分钟后,用 0.5cm 厚度比色杯,于 480nm 比色测定,绘制标准曲线。②样品中 GAG 总量的测定:方法同“绘制标准曲线”,仅将 GAG 标准液 0.1ml 改为待测血清 0.1ml,通过标准曲线求出样品中 GAG 的含量。

2.4 统计学方法:治疗前后自身对照和组间均数差比较采用 t 检验,两个率(%)的比较用 χ^2 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准:根据治疗后眼球突出度,视力,血清 FT₃、TT₃、FT₄、TT₄、TSH、GAG 含量的变化及临床症状改善情况(参照中国医科大学标准^[4]判定疗效),其标准制定如下:(1)显效:FT₃、TT₃、FT₄、TT₄、TSH 降至正常范围,GAG 降至正常或降低 1/2 以上,突眼度减少 2mm 以上;(2)好转:FT₃、TT₃、FT₄、TT₄、TSH 降至正常范围,GAG 降低不到 1/3 以上,突眼度减少 1~2mm;(3)无效:FT₃、TT₃、FT₄、TT₄、TSH 仍不正常,GAG 降低不到 1/3,突眼度无变化或变化 <1 mm。

3.2 治疗前后主要眼部症状体征改善情况:表 1 示,

甲眼消组对眼部症状体征的改善比较明显,减轻眼后胀满感(有效率 87.5%)及多泪(有效率 84.2%)、眼痛(有效率 81.8%)等症状有较好疗效;强的松组亦有一定疗效(有效率分别为 60.0%、77%、72.7%),但没有甲眼消组明显。甲眼消组治疗眼胀效果优于强的松组($P < 0.01$),治疗多泪、眼痛与强的松组相当($P > 0.05$),而他巴唑组则疗效较差(有效率分别为 11.1%、14.2%、0)。

3.3 治疗后甲状腺功能比较:表 2 示,3 个用药组与空白组有明显差异($P < 0.01$),说明经治疗后,甲状腺功能明显改善。但 3 组在改善甲状腺功能方面作用相当,差异无显著性意义($P > 0.05$)。

3.4 治疗后血清 GAG 含量、突眼度、视力比较:表 3 示,甲眼消、强的松均能降低血清 GAG 含量,提高患者视力水平,二组间差异无显著性意义。在降低突眼度方面,甲眼消组作用优于强的松组,二组间差异有显著性($P < 0.01$)。

表 3 3 组治疗后及空白组血清 GAG 含量、突眼度、视力比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GAG(g)	突眼度(mm)	视力
空白组	50	0.856 $\pm$ 0.02*	18.92 $\pm$ 1.63*	0.83 $\pm$ 0.33*
他巴唑组	10	0.139 $\pm$ 0.096*	19.30 $\pm$ 1.358*	0.90 $\pm$ 0.26
强的松组	15	0.066 $\pm$ 0.042	17.70 $\pm$ 1.006*	0.91 $\pm$ 0.31
甲眼消组	25	0.057 $\pm$ 0.0201	5.35 $\pm$ 1.081	0.87 $\pm$ 0.39

* 与甲眼消组比较, $P < 0.01$

3.5 各组对 GO 的综合疗效比较:他巴唑组显效 0 例,好转 1 例,无效 9 例,总有效率 10%;强的松组显效 0 例,好转 8 例,无效 7 例,总有效率 53.3%;甲眼消组显效 3 例,好转 19 例,无效 3 例,总有效率 88%。甲眼消组总有效率优于他巴唑组($P < 0.05$)和强的松组($P < 0.01$)。

4 讨论

甲眼消具有改善 Graves 眼病临床症状的作用,甲眼消组各种临床症状的改善比较明显,Graves 眼病发生的早期,多见眼球突出,白睛红赤,胞睑肿胀,眼痛,羞明多泪或目涩;伴甲状腺肿大,兴奋急躁易怒,心悸,手颤,面红热,头痛,口苦,多汗,多食易饥,眠差多梦,

大便次数增多,小便短赤,舌红苔黄,脉弦数等一派肝热痰瘀之象,经甲眼消治疗能较好地改善,其中治疗眼痛的有效率为 81.8%,强的松组为 72.7%,单用他巴唑治疗无效;治疗畏光、多泪的有效率分别为 76.2%、84.2%,强的松组为 72.7%、77%,单用他巴唑治疗有效率为 0 和 14.2%,说明甲眼消具有清肝热、化痰祛瘀之功。眼病发展至中后期,眼球突出明显,眼部胀满感,眼球干涩,或多泪,视物不明,或复视,伴身倦乏力,少气懒言,面色不华,头晕,腰膝酸软,口干不欲饮等气阴不足之象,甲眼消治疗眼胀的有效率为 87.5%,强的松组的有效率为 60.0%,单用他巴唑有效率为 11.1%;治疗复视有效率为 66.7%,强的松组为 25%,单用他巴唑无效,体现了甲眼消具有益气养阴的功效。

本研究说明甲眼消对于复视等症状,效果不满意,对复视的有效率仅为 66.7%。对这些症状发生的原因,我们认为,由于肝肾同源,肝病日久必然影响及肾,肾为水火之脏,内蕴真阴真阳,肾精亏虚,水不涵木,导致诸症状产生,治法应重在填补肝肾之真阴,用滋水涵木法,临床上应用杞菊地黄丸、石斛夜光丸等方剂加减等常可获效,提示了甲眼消滋补肝肾方面的作用还有待加强。

甲眼消对甲状腺功能无明显影响,本研究表明,各组治疗后,甲状腺功能都得到改善,但组间无显著性差异($P>0.05$),提示甲眼消治疗 Graves 眼病不是通过抑制甲状腺功能来实现的。同时可以看出,单用他巴唑治疗 Graves 眼病疗效不明显,亦证明甲状腺素分泌增加并非导致 Graves 眼病的直接原因,单纯抑制甲状腺功能并不能对 Graves 眼病产生影响。

中医学认为,目为脏腑阴阳之精华,宗脉之气聚,肝之外候。Graves 眼病突眼的病因病机为气阴两虚,肝热痰凝,痰瘀内阻;病理性质为本虚标实,虚实夹杂^[5]。突眼患者多有眼球胀痛,球结膜充血,眶周组织

充血,舌质紫斑等瘀血症状,以及眶周、眼睑水肿,痰多,颈肿,下肢浮肿等痰凝之症,甲眼消具有益气养阴,清肝明目,化痰祛瘀之功效,可较好地改善或消除痰瘀内阻的症状,可以改善突眼。现代医学治疗 Graves 眼病使用的肾上腺皮质激素,通过抑制自身免疫反应,降低成纤维细胞活性,而有降低 GAG 含量的作用^[6]。本实验结果显示,甲眼消组能显著降低 Graves 眼病突眼度,与强的松组相比,差异有显著性意义($P<0.01$)。

甲眼消能降低血清 GAG 含量,组织学证实,突眼的产生是由于眶后成纤维细胞活性增强产生大量 GAG 积聚引起的。因此,抑制成纤维细胞活性,减少 GAG 的生成和促进 GAG 的排泄是治疗本病的可取途径。我们的研究证实,甲眼消能降低血清 GAG 含量,作用与强的松无显著性差异($P>0.05$)。现代医学认为,强的松不仅具有抑制自身免疫作用和非特异的抗炎作用,还能抑制成纤维细胞合成和释放 GAG。故我们推测甲眼消可能通过以下途径发生作用:(1)抑制针对眶周组织的自身免疫反应,减少 EMAB 的产生;(2)调节细胞因子功能,如下调 IL-1、IFN- γ 等,减少其对成纤维细胞的刺激;(3)直接作用于成纤维细胞,减少其生成 GAG;(4)促进体内 GAG 的排泄。

参考文献

- 1 余贤恩,李莉. Graves 眼病的研究进展. 国外医学内科学分册, 1999, 26(1): 28-30.
- 2 人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准. 第 2 版. 北京:人民军医出版社, 1998: 121.
- 3 张惟杰. 复合多糖生化研究技术. 上海:上海科学技术出版社, 1981: 290-291.
- 4 岳式君,单忠艳,旷劲松. 大剂量激素冲击疗法治疗浸润性突眼. 中国医科大学学报, 1996, 25(3): 316-317.
- 5 刘清平. 廖世煌辨治甲状腺机能亢进突眼症经验. 浙江中医药杂志, 2001, 36(1): 4-5.
- 6 余南,安振梅. Graves 眼病的内科治疗. 四川医学, 1999, 20(4): 383-384.

(上接第 596 页)

结,醒脑开窍,上达于脑络。

现代药理学研究表明:黄芪、丹参、党参、当归有抑制血小板凝集、抗血栓形成,促进纤溶,扩血管、降血压、改善循环的作用^[5]。丹参还具有良好的清除氧自由基和抗脂质过氧化作用,增加脑的供氧量。水蛭^[6]、地龙、桃仁、红花活血化瘀,降低颅内压,改善脑缺氧的作用。葛根具有改善脑梗死时红细胞的变形性,防止脑组织缺氧。黄精^[7]除有养血补心,滋阴养肝之功效外,现代药理研究发现可降血脂,治疗高脂血症的良药。故诸药合用,疗效较好。

参考文献

- 1 朱文锋主编. 国家标准应用中医内科疾病诊疗常规. 长沙:湖南科学技术出版社, 1999: 199-202.
- 2 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则. 1993: 274-278.
- 3 中华神经科学会、中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 89-90.
- 4 王净净,龙俊杰主编. 中医临床病诊断疗效标准. 长沙:湖南科学技术出版社, 1993: 274-278.
- 5 韩潮. 益气活血法治疗脑梗塞 102 例. 陕西中医, 1998, 19(1): 13.
- 6 王丽彦,陶玲,刘军. 水蛭的临床应用进展. 中医药信息, 2001, 18(5): 34-35.
- 7 谢兆丰. 黄精功能补五脏. 中医杂志, 2001, 42(1): 11-12.