

内毒素介导的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-8 及 IL-1 $\beta$  等促炎性因子合成,升高抗炎介质 IL-10 水平<sup>[13]</sup>。液体平衡常被应用于脓毒症合并 AKI 的辅助治疗,但过度液体输入可引起组织器官水肿,增大氧弥散距离,阻碍微循环,进而诱发多脏器功能障碍,提高死亡率<sup>[14]</sup>。郭妍妍等<sup>[15]</sup>研究表明,液体超负荷会提高脓毒症性 AKI 的病死率。因此,临床应合理控制液体平衡量,避免因液体超负荷引起组织器官损伤而导致患者死亡。

近年来,列线图预测模型表现出良好的预测效能<sup>[16]</sup>。本研究建立脓毒症合并 AKI 预后列线图预测模型,其预测的 AUC、特异度及敏感度均较高,说明该模型具有较高的预测价值。*Hosmer-Lemeshow* 拟合优度检验结果显示该模型的风险预测值与实际值之间比较差异无统计学意义,说明模型预测效能较好。列线图应用中运算较简单,评估过程简便、快速。临床医生可通过查阅患者一般资料、病历资料及血常规检查结果获取模型预测变量信息,无需额外增加检测或复查项目即可获得列线图应用的前期数据,能节省预测时间,实现快速评估,使更多患者受益。由于本研究样本量较小,可能导致结果存在偏倚,后续还需更大样本量的研究进一步证实。本研究中的列线图预测模型仅经过内部验证,缺乏来自外部中心数据的外部验证,故该模型在推广应用前还需更多外部证据支持。

综上所述,AKI 分期、ICU 住院时间、Th17、IL-17 水平、液体平衡量均可影响脓毒症合并 AKI 的预后,基于上述指标建立的列线图预测模型预测效能较好,具有一定的临床适用性。

## 参 考 文 献

- [1] 胡天佑,王洪亮. 脓毒症急性肾损伤的新型生物学标志物[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):588-590.
- [2] 容维娜,张霞,尹彦芬,等. 脓毒症合并急性肾损伤患者血清 miR-205、miR-233 相对表达水平与肾功能及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(6):716-720.
- [3] 张宇慧,杨莉. 脓毒症相关急性肾损伤[J]. 临床内科杂志,2022,39(6):372-376.
- [4] 朱洪伍,武卫东,闫新明. 肝素结合蛋白在脓毒症合并急性肾损伤中的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(11):1747-1751.
- [5] 梁维,赵静,冯玲,等. 脓毒症合并早期急性肾损伤患者 sTREM-1、Ang-2 及 PCT 水平变化及其与预后相关性分析[J]. 解放军医药杂志,2020,32(1):60-63.
- [6] 张玲,张越新,黄春华,等. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特点及预后影响因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(14):2105-2108.
- [7] 魏茂碧,张治琴,马洲,等. 血清胱抑素 C 联合急性生理学与健康状况评分 II 对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):619-622.
- [8] 李一鸣,祝媛,张婧,等. 脓毒症与急性肾损伤[J]. 中华医学杂志,2021,101(17):1210-1213.
- [9] 任婷,徐素娟,汪小燕,等. 法尼酯 X 受体激动剂 GW4064 减轻小鼠脓毒症诱导的炎症反应和急性肾损伤[J]. 中国临床医学,2022,29(3):365-371.
- [10] 刘晓玲,蔡丽碧,吴文娟,等. 集束化护理对 ICU 经口气管插管患者机械通气期间呼吸机相关性肺炎的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2021,27(5):61-63.
- [11] 邓欣雨,赵燕,罗成玲,等. 脓毒症急性肺损伤患者外周血 Th22 和 Th17 细胞水平变化及临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(4):498-502.
- [12] 庞玉洪,赵建明,陈抗援,等. 外周血 Th17 细胞对脓毒症急性肾损伤患者病情严重程度及预后的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(35):3919-3922.
- [13] Kuhn SO, Meissner K, Rehberg S. Fluid Resuscitation in Sepsis: "Get the Balance Right" [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3):555-556.
- [14] 杨晓玲,原娇娇,袁琪茜,等. 脓毒症液体过负荷与急性肾损伤[J]. 中国中西医结合急救杂志,2021,28(1):119-121.
- [15] 郭妍妍,曹延会. 液体正平衡对严重脓毒症性急性肾损伤预后的影响[J]. 中华保健医学杂志,2020,22(1):9-11.
- [16] 郑从波,胡芳宝,王文,等. 脓毒性休克患者短期预后预测模型的构建及评估[J]. 疑难病杂志,2021,20(5):488-491,496.

(收稿日期:2022-04-01)

(本文编辑:余晓曼)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.02.009

## · 论著摘要 ·

### 甲状腺相关性眼病临床特征分析

周灵丽 张秀英 陈静 李萌 李田园 仝其哲 王毅

**[关键词]** 甲状腺相关性眼病; 糖皮质激素; 冲击治疗; 临床活动度评分; 生活质量量表

**[中图分类号]** R581.1**[文献标识码]** A

甲状腺相关性眼病(TAO)是 Graves 病(GD)最常见的甲状腺外表现。约 80% 的 TAO 患者出现于 GD,也可发生在甲状腺

功能(简称甲功)减退或正常患者<sup>[1]</sup>。治疗方法主要包括全身或局部应用糖皮质激素、眼眶局部放疗、免疫抑制剂及手术等<sup>[2]</sup>。其中全身应用糖皮质激素是欧洲甲状腺协会联合欧洲 Graves' 眼病专家组(EUGOGO)发布指南中推荐的针对活动期 TAO 的一线治疗策略<sup>[3]</sup>,但国内各家医疗机构采用的激素治疗方案各不相同,尚缺乏统一的针对国人的指南和专家共识<sup>[4]</sup>。

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院内分泌科(周灵丽、张秀英、陈静、李萌),眼科(李田园、仝其哲、王毅)

通讯作者:王毅,E-mail:wangyieye@126.com

本研究回顾分析我院内分泌科-眼科联合(TAO-MDT)门诊连续就诊的TAO患者的临床特征及诊治经过,旨在提高临床医生对本病的认识,为其临床诊治及研究提供依据。

### 对象与方法

1. 对象:回顾性纳入2018年7月~2021年1月连续就诊于我院TAO-MDT门诊并确诊为TAO的255例患者。GD诊断参照《中国甲状腺疾病诊治指南》中的诊断标准<sup>[3]</sup>。TAO的诊断采用Barley诊断标准,主要根据眼部体征、甲功及眼眶影像学检查结果判断<sup>[5]</sup>,包括:(1)如有眼睑退缩,合并以下任意一项即可确诊:①甲功异常;②眼球突出;③眼外肌受累;④视神经功能障碍。(2)如无眼睑退缩,则须有甲功异常且合并以下任意一项:①眼球突出;②视神经功能障碍;③眼外肌受累。(3)上述2种情况均应排除其他原因引起的类似眼部体征。本研究经我院伦理委员会审核批准。

2. 方法:一般临床资料包括甲状腺疾病史与治疗史、TAO病史与治疗史、实验室检查结果及生活质量(GO-QOL)量表评分。依据EUGOGO指南评估TAO临床活动度评分(CAS)及其严重程度<sup>[3]</sup>。桥本氏甲状腺炎根据甲状腺球蛋白抗体/过氧化物酶抗体(+),结合甲状腺彩色超声结果(表现为多发低回声区)综合判断<sup>[6]</sup>。对于甲状腺毒症患者,需进一步完善甲状腺摄碘功能和随访甲功变化以鉴别GD和桥本氏甲状腺炎。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 1. TAO患者临床资料分析

(1)人口学特征:255例TAO患者中,男72例、女183例,男:女=1:2.5,年龄18~76岁,平均年龄( $41 \pm 13$ )岁,中位病程14.5(6.0,42.0)个月。男性平均发病年龄( $42 \pm 12$ )岁,女性平均发病年龄( $40 \pm 13$ )岁。

(2)TAO合并甲状腺疾病类别:255例TAO患者中,228例(89.4%)为GD[其中2例(0.8%)同时患有GD及甲状腺乳头状癌,1例(0.4%)同时患有GD及IgG4相关性疾病];15例(5.9%)为桥本氏甲状腺炎(其中3例甲功正常,4例为亚临床甲功减退,8例为临床甲功减退且服用优甲乐治疗);2例(0.8%)为甲状腺乳头状癌;10例(3.9%)无任何甲状腺疾病。

(3)眼部临床表现:255例TAO患者中,244例(95.6%)出现眼球突出[其中43例(16.9%)为单眼球突出],241例(94.5%)出现眼睑退缩,91例(35.7%)出现视力下降,131例(51.4%)出现畏光,154例(60.4%)出现流泪症状,86例(33.7%)出现复视,63例(24.7%)出现异物感,24例(9.4%)出现眼部疼痛症状。所有患者按照TAO病情严重程度进行分层,轻、中-重度及威胁视力型患者分别为107例(42.0%)、92例(36.1%)和55例(21.6%)。可追溯促甲状腺受体抗体(TRAb)检测结果患者137例,其中122例(89.1%)TRAb呈阳性。

(4)TAO起病时间与GD治疗方式:228例GD患者,TAO发生在确诊甲状腺功能亢进症(简称甲亢)前6例(2.6%),出现突眼至确诊甲亢的时间间隔6~27个月;以眼病为首发症状

且同时发现甲亢114例(50.0%);TAO发生在接受抗甲亢治疗后108例(47.4%),其中接受抗甲状腺药物(ATD)治疗73例[67.6%,GD确诊及治疗时间 $\leq 3$ 个月14例(19.2%)、3~6个月16例(21.9%)、6~12个月23例(31.5%)、 $> 12$ 个月20例(27.4%)],接受<sup>131</sup>I治疗29例[26.9%,GD确诊及治疗时间 $\leq 3$ 个月9例(31.0%)、3~6个月2例(6.9%)、6~12个月5例(17.2%)、 $> 12$ 个月13例(44.8%)],接受2种或以上治疗方式6例[5.6%,GD确诊及治疗时间 $\leq 3$ 个月4例(66.7%)、6~12个月及 $> 12$ 个月各1例(16.7%)]。对于接受ATD治疗GD患者,GD确诊并治疗12个月内的TAO起病率明显高于GD确诊并治疗12个月以上[72.6%(53/73)比27.4%(20/73), $P < 0.05$ ]。对于接受<sup>131</sup>I治疗GD患者,GD确诊并治疗3个月内TAO起病率低于GD确诊并治疗12个月以上[31.0%(9/29)比44.8%(13/29), $P < 0.05$ ]。采用<sup>131</sup>I治疗GD患者的TAO起病率高于同期采用ATD治疗者[44.8%(13/29)比27.4%(20/73), $P < 0.05$ ]。

2. TAO的治疗情况:255例TAO患者,193例(75.7%)接受过至少1种或以上针对眼部病变的治疗(其中进行过静脉糖皮质激素冲击治疗患者95例、口服糖皮质激素治疗59例、球后注射曲安奈德63例、免疫抑制剂治疗14例、眼眶局部放疗9例、行眼眶减压手术130例),62例(24.3%)未接受过任何针对眼部病变的治疗。接受静脉糖皮质激素冲击治疗的95例患者其治疗方案各异,45例采用EUGOGO推荐的经典方案(甲强龙500mg/次,每周1次,连续6周;其后继续使用甲强龙250mg/次,每周1次,连续6周),其余50例患者治疗方案各不相同,甲强龙的起始剂量120mg~1000mg不等,冲击疗程3天~12周不等,累计剂量1.0g~7.5g不等。45例采用经典方案冲击治疗的患者中,33例在我院接受EUGOGO指南推荐的冲击方案治疗,其中30例患者完成全程治疗,甲强龙总量为4.5mg,2例患者因髋关节疼痛中止治疗,1例患者冲击治疗1次后自觉效果不佳放弃治疗。30例患者冲击治疗后的CAS评分低于治疗前[( $1.1 \pm 1.0$ )分比( $3.0 \pm 1.1$ )分, $P < 0.001$ ]。

3. 不同性别组接受眼眶减压手术治疗TAO患者临床资料比较:接受眼眶减压手术治疗的130例TAO患者,男:女=1:2.5。男性组年龄、BMI、收缩压、舒张压、中-重度TAO、突眼度、威胁视力、视力下降、吸烟患者比例均高于女性组( $P < 0.05$ )。见表1。

4. 生存质量问卷调查:在视功能方面,视功能下降与年龄呈显著正相关( $r = 0.521$ , $P < 0.001$ )。而社会功能方面,女性承受来自于社会交往方面的压力(GO-QOL评分)显著高于男性[( $5.8 \pm 3.8$ )分比( $4.1 \pm 4.0$ )分, $P = 0.021$ ]。

### 讨 论

本研究结果发现,在我国TAO患者中,男女患病比例为1:2.5,男性发病年龄平均比女性晚2年。本研究中GD患者占89.4%,桥本氏甲状腺炎、甲状腺癌或无甲状腺病史患者占10.6%,疾病分布情况与国外文献报道相似<sup>[7]</sup>。TAO可出现在GD诊断前(2.6%)、诊断同时(50.0%)及诊断治疗后(47.4%)。对GD诊断治疗后发生的TAO,多数发生在诊断及治疗的12个月内,但时间分布略有不同。为了解GD治疗方式与TAO起病的相关性,本研究对TAO起病于GD确诊及治疗后的108例患者

表 1 不同性别组接受眼眶减压手术治疗 TAO 患者临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	中-重度 TAO [例, (%) ]	威胁视力 [例, (%) ]	突眼度 (mm)	视力下降 [例, (%) ]	吸烟 [例, (%) ]
男性	37	43 ± 12	26.0 ± 3.3	135 ± 13	84 ± 10	13 (35.1)	13 (35.1)	23 ± 3	24 (65.2)	17 (46.9)
女性	93	38 ± 13	22.1 ± 3.2	122 ± 16	74 ± 9	23 (24.7)	22 (23.7)	21 ± 3	34 (36.2)	1 (1.2)
P 值		0.033	<0.001	0.001	<0.001	0.046	0.050	0.006	0.027	<0.001

进行分析,采用 ATD 治疗的 GD 患者,TAO 随着时间推移逐渐增加,而采用<sup>131</sup>I 治疗的 GD 患者,TAO 则高发于启动治疗的 3 个月内。视功能下降与年龄呈正相关,而 TAO 对患者社会心理状态的影响则在女性当中更为突出。规范、全程的糖皮质激素冲击治疗效果显著。

TAO 目前国内主要的治疗方案包括:静脉滴注糖皮质激素冲击、口服糖皮质激素、球后注射、眼眶局部放疗、免疫抑制剂和眼眶减压手术治疗。糖皮质激素治疗活动期 TAO 的疗效确定,对眼眶部炎症反应有明显的抑制作用<sup>[8]</sup>。EUGOGO 指南将糖皮质激素冲击治疗作为中-重度 TAO 的一线治疗方式<sup>[3]</sup>。本研究采用 EUGOGO 推荐的激素冲击方案完成全程治疗的 30 例活动期 TAO 患者,其临床活动度评分明显改善。范红等<sup>[9]</sup>在 61 例中-重度 TAO 患者中应用糖皮质激素治疗有效率为 69%,而联合放疗有效率高达 90%。尽管评价指标不同,但均显示糖皮质激素在活动期 TAO 治疗中的效果显著。本研究中部分患者就诊前已进行大剂量糖皮质激素冲击治疗,但效果不佳的原因可能与剂量不够、冲击总疗程较短、冲击方案不规范有关。尚需开展大规模、多中心、随机、对照研究为制定适合我国 TAO 患者的诊治指南提供循证医学依据。

TAO 发生发展的诱因包括但不限于高 TRAb 滴度、甲功波动、吸烟、应激刺激、<sup>131</sup>I 治疗等<sup>[3,10]</sup>。其中<sup>131</sup>I 治疗导致 TAO 发生和恶化的情况日益受到重视。本研究发现,<sup>131</sup>I 治疗后出现 TAO 的患者,约 1/3 出现在治疗后的 1~3 个月内,与<sup>131</sup>I 治疗后引起 TRAb 滴度升高的时间(治疗后 3 个月内)高度吻合,结合既往研究<sup>[11]</sup>,提示<sup>131</sup>I 治疗可能通过增加 TRAb 的滴度导致局部炎症加重从而诱发 TAO 的发生。即使在甲亢治愈 1 年后仍有较高几率发生 TAO,提示<sup>131</sup>I 对 TAO 的影响可能独立于甲功。既往研究显示,在<sup>131</sup>I 治疗的同时加用小剂量糖皮质激素,可显著降低 TAO 的发生和恶化风险<sup>[12]</sup>。我国《<sup>131</sup>I 治疗格雷夫斯甲亢指南(2013 版)》建议轻度活动性 TAO(尤其是吸烟)患者选择<sup>131</sup>I 治疗时,推荐同时使用小剂量糖皮质激素预防突眼<sup>[13]</sup>,2021 年 EUGOGO 指南也建议在采取<sup>131</sup>I 治疗时应预防性口服和静脉注射低剂量糖皮质激素<sup>[3]</sup>。结合本研究结果,建议核医学治疗中心行<sup>131</sup>I 治疗前应充分评估 TAO 风险,及时采取预防措施,避免医源性 TAO 的发生和发展。

GO-QOL 量表分为视功能和社会功能两个评价维度,被 EUGOGO 指南推荐作为 TAO 患者病情和治疗效果评估的工具之一<sup>[3]</sup>。本研究发现,TAO 患者视功能的严重程度与年龄密切相关,年龄越大,视功能受损更严重,与 Park 等<sup>[14]</sup>及翁婵燕等<sup>[15]</sup>国内外研究结果一致。社会功能评分存在性别差异,女性承受来自社会交往方面的压力比男性更大,与泰国一项研究的结果一致<sup>[16]</sup>。行眼眶减压手术女性患者病情轻于男性(女性突眼度、中-重度 TAO、威胁视力型及视力下降的患者比例

低于男性),印证女性对于 TAO 所引起外貌改变的担心程度显著高于男性。然而另一项纳入 88 例 TAO 患者的研究发现性别与视功能评分相关,而与社会功能评分无明显相关性<sup>[17]</sup>。造成结果的不一致可能与入选人群地域分布不同、病情严重程度区别及所处人文环境差异等有关。无论如何,这提示对于女性 TAO 患者,除治疗眼部的客观病变外,也应关注心理健康。

本研究的不足之处在于回顾性队列研究无法得出因果关系结论,同时未能进行各治疗方案疗效的比较;此外,由于本中心的大部分患者反复就诊和治疗、病情复杂,可能使研究对象存在选择偏移。未来还需要大样本、前瞻性、随机对照研究来进行治疗方案的比较,以便为制定我国 TAO 管理指南提供循证医学证据。

## 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] 鲍佳卉, 邹俊杰. Graves 病发病免疫学机制研究进展[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(1):111-113.
- [3] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4):G43-G67.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10):876-882.
- [5] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(6):792-795.
- [6] Rallia M, Angeletti D, Fiore M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(10):102649.
- [7] Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(4):457-461.
- [8] 宋艳, 石勇铨. 甲状腺相关性眼病的规范化治疗[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(8):517-520.
- [9] 范红, 张春芳, 郭莹, 等. 61 例中重度 Graves 眼病临床疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(9):598-599.
- [10] Tabriz N, Gruben A, Uslar V, et al. Risk factors for Graves' Orbitopathy in surgical patients-Results of a 10-year retrospective study with review of the literature[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2021, 4(1):e00210.
- [11] Lindgren O, Asp P, Sundlöv A, et al. The effect of radioiodine treatment on TRAb, Anti-TPO, and Anti-TG in Graves' Disease[J]. Eur Thyroid J, 2019, 8:64-69.
- [12] Piccardo A, Ugolini M, Altrinetti V, et al. Radioiodine therapy of Graves' disease[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 65(2):132-137.
- [13] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗格雷夫斯甲亢指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(6):448-459.
- [14] Park JJ, Sullivan TJ, Mortimer RH, et al. Assessing quality of life in Australian patients with Graves' ophthalmopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2004, 88(1):75-78.
- [15] 翁婵燕, 李章芳, 胡世弟, 等. 初诊 Graves 眼病患者生活质量及其影响因素[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8):577-583.
- [16] Lumyongsatien M, Keeratidamkerngsakul B, Pornpanich K, et al. Development and psychometric properties of the Thai Graves' ophthalmopathy quality of life (GO-QOL) questionnaire[J]. J Patient Rep Outcomes, 2019, 4(1):1-10.
- [17] Zeng P, Fan SX, Li ZJ, et al. Evaluation of the Graves' Orbitopathy-Specific Quality of Life Questionnaire in the Mainland Chinese Population[J]. J Ophthalmol, 2019, 2019:7602419.

(收稿日期:2021-09-18)

(本文编辑:高婷)