

文章编号:1005-6947(2005)04-0315-03

· 临床报道 ·

外科治疗伴浸润性突眼的原发性甲状腺机能亢进患者的临床研究

李民郴, 谭兴国, 李仁喜

(湖南学院附属医院 普通外科, 湖南 郴州 423000)

摘要:为探讨甲状腺次全切除术对原发性甲状腺机能亢进(甲亢)患者浸润性突眼的影响,笔者将61例患者随机分为治疗组及对照组,治疗组31例以双侧甲状腺次全切除术治疗为主,辅以甲状腺素片口服,对照组30例以药物治疗为主,两组分别在治疗前及治疗6个月和1年后检查眼球突出度,并作疗效评价。结果显示两组治疗后6个月,1年后突眼度无显著性差异($P > 0.05$),两组总有效率无显著性差异($P > 0.05$),两组在治疗后TT3, TT4, TSH水平差异显著($P < 0.05$),而治疗组高代谢症候群均消失。结论:对于伴浸润性突眼的甲亢患者,还是可以进行手术治疗的。

关键词:

中图分类号: **文献标识码:** B

传统观点认为对原发性甲状腺机能亢进(甲亢)合并浸润性突眼患者一般不宜采用手术和放射治疗,认为手术治疗会加重突眼。因而,对于伴有浸润性突眼的甲亢患者一般采用药物治疗,但其效果不佳,很大一部分患者甲亢症状不能得到缓解,而且药物有毒副作用,很多患者不能完成药物疗程。根据统计,单纯以抗甲状腺药物治疗的病例,约有50%不能恢复工作;经手术治疗的,只有5%^[1]。有鉴如此,我科2000~2004年对31例伴浸润性突眼的甲亢患者实施双侧甲状腺次全切除术,并与行药物治疗者进行了对比观察,报告如下。

收稿日期:2004-12-10; **修订日期:**2005-03-06。

作者简介:李民郴(1965-),男,湖南郴州人,湖南学院附属医院副主任医师,主要从事甲状腺的疾患外科治疗方面的研究。

通讯作者:李民郴 电话:0735-4425022(H), 0735-2325287(O), 13975547278(手机)。

前进行血常规化验,必须白细胞 $> 4 \times 10^9/L$,血色素血红蛋白 $> 80g/L$,血小板 $> 50 \times 10^9/L$;化疗期间定期检查肝、肾功能,但没有对化疗期间的血常规检测提出要求。然而,从本组2例患者首次CMF化疗就出现IV度骨髓抑制和口腔炎的情况来看,CMF化疗方案的副作用个体差异很大,如不引起注意,会出现严重的后果,特别是对出现口腔炎的患者,更要每天检测血常规,这可能与本例患者对CMF化疗方案特别敏感,极易引起重度骨髓抑制。如出现骨髓抑制时要及时停药,并采用惠尔血、特立立治疗,并输新鲜血,血小板、白细胞,使用广谱抗生素以及支持治疗,

1 临床资料与方法

1.1 病例选择

所有患者均为具备手术指征的原发性甲亢患者:(1)年龄 > 20 岁;(2)有气管压迫症状或怀疑癌变者;(3)长期用抗甲状腺药物而效果不良或不能坚持服药或药物过敏者。

所有甲亢患者均伴有浸润性突眼,浸润性突眼诊断标准参照《实用内科学》第10版^[2]。符合上述标准者共61例。

1.2 病例分组及治疗方法

61例患者均来自我院甲状腺专科门诊及住院患者,随机分为对照组及治疗组。

(1)对照组:30例,其中男8例,女22例;年龄25~61岁,平均年龄 (36.9 ± 12.4) 岁;单侧突眼7例,双侧突眼23例,合计54只眼;突眼度 $< 20mm$ 者11只眼,20~22mm者26只眼,23~25mm者17只眼。

并更换不含CMF成份的其他化疗方案。目前治疗骨髓抑制尚无特效办法,主要是应在化疗时进行严密的观测和血系检测。

参考文献:

- [1] 王华庆. 恶性肿瘤化疗方案规范[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2002. 16-17.
- [2] 吴在德. 外科学[M]. 第5版. 北京:人民出版社,2001. 361.

(2) 治疗组: 31 例, 其中男 6 例, 女 25 例; 年龄 21 ~ 51 岁, 平均年龄 (34.5 ± 11.7) 岁; 单侧突眼 6 例, 双侧突眼 25 例, 合计 56 只眼; 突眼度 < 20mm 者 13 只眼, 20 ~ 22mm 者 23 只眼, 23 ~ 25mm 者 20 只眼。两组一般资料比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.3 治疗方法

(1) 所有患者均依据病情进行局部对症及支持治疗, 如佩戴墨镜。使用眼膏或人工泪液保护眼睛等。(2) 治疗组: 经过积极术前准备后予以施行双侧甲状腺次全切除术治疗, 术后给予甲状腺素片每次 20mg, 每日 2 次, 持续口服 1 年。(3) 对照组: 给予药物治疗, 口服强的松 1mg/kg, 1 个月后改至维持量 15mg/d 治疗, 持续半年。他巴唑每次 5mg, 每日 1 次; 甲状腺素片每次 20mg, 每日 2 次, 持续口服 1 年。

1.4 观察指标

两组分别在治疗前及治疗 6 个月和 1 年后, 由同一眼科医师用同一架 Hertel 眼球突出计检查眼球突出度; 并由外科医师记录其它甲亢症状的缓解情况及总 T_3 (TT_3)、总 T_4 (TT_4)、促甲状腺激素 (TSH) 的变化情况。

1.5 统计学方法

统计学处理采用 t 检验及 χ^2 检验。以上均采用 SPSS11.5 统计软件进行统计。

2 结果

2.1 疗效标准

临床治愈: 眼部自觉症状消失, 眼球明显固缩, 眼球突出度 < 18mm, 或较前减少 3mm 以上者。显效: 眼部自觉症状消失, 眼突明显好转, 眼球突出度较前减少 2mm 以上者。有效:

眼部自觉症状好转, 眼突稍好, 但眼球突出度较前减少不足 2mm 者。无效: 眼部自觉症状略有改善, 但眼球突出度较前减少不足 1mm 者。

2.2 两组疗效比较

2.2.1 治疗效果 治疗组与对照组患者治疗前后突眼度的变化均无差异 ($P > 0.05$), 治疗后两组间比较亦无差异 ($P > 0.05$), 两组总有效率无差异 (表 1, 2)。

表 1 两组治疗前后突眼度测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	突眼度(mm)		
		治疗前	治疗后 6 月	治疗后 1 年
治疗组	31	20.30 ± 0.25	19.30 ± 0.23	18.90 ± 0.21
对照组	30	20.40 ± 0.29	19.11 ± 0.19	18.71 ± 0.18

表 2 治疗 1 年后两组疗效比较

组别	只数	痊愈	显效	有效	无效	总有效 (%)
治疗组	56	10	16	18	12	44(78.6)
对照组	54	11	15	19	9	45(83.3)

2.2.2 甲亢症状及实验室检查 治疗组 31 例经手术治疗后, 其它甲亢症状均消失; 对照组 30 例有 5 例仍伴有消瘦, 多汗, 怕热等症状。治疗组与对照组在治疗前 TT_3 , TT_4 , TSH 水平无明显差异 ($P > 0.05$), 而治疗后两组差异 ($P < 0.05$) (见表 3)。而且对照组其中有 6 例 TT_3 , TT_4 水平未降至正常范围内。

表 3 治疗前后 TT_3 , TT_4 , TSH 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前			治疗后 1 年		
		TT_3 (nmol/L)	TT_4 (nmol/L)	TSH (mIU/L)	TT_3 (nmol/L)	TT_4 (nmol/L)	TSH (mIU/L)
治疗组	31	4.94 ± 1.71	242.29 ± 49.66	0.10 ± 0.33	2.13 ± 0.41 ¹⁾	121.93 ± 20.56 ¹⁾	3.12 ± 2.05 ¹⁾
对照组	30	4.65 ± 2.01	256.33 ± 55.78	0.12 ± 0.40	3.34 ± 0.78 ²⁾	188.67 ± 33.22 ²⁾	1.56 ± 1.98 ²⁾

注: 1) 与治疗前比较, $P < 0.05$; 2) 与治疗组比较, $P < 0.05$

3 讨论

原发性甲亢属于特异性的自身免疫疾病, 其可致两种特殊的眼征: 非浸润性突眼和浸润性突眼。非浸润性突眼占本病中大多数, 浸润性突眼为原发性甲亢中的特殊表现之一, 发病率占甲状腺功能亢进的 5%^[3]。内分泌性浸润性突眼症的发病机理目前认为与自身免疫因素有关, 主要体现在: (1) 体液免疫: 原发性甲亢一般认为系自身免疫性

疾病, 眼部可能与甲状腺存在有共同的抗原决定簇, 促甲状腺激素 (TSH) 受体抗原。甲状腺球蛋白 - 抗甲状腺球蛋白抗体免疫复合物。抗某些细菌及病毒等外来抗原的抗体等可能参与发病^[4]。有资料^[5]支持眼窝组织内存在有脏器特异性抗原, 原发性甲亢属独立的脏器特异性自身免疫性疾病。其患者血中检出眼外肌的 64ku 蛋白及其特异性抗体促甲状腺激素受体刺激抗体 (TSAb), 推测该种蛋白与突眼症发病可能有关。(2) 细胞免疫: 研究表明原发性甲亢

患者眼外肌内浸润的 T 细胞有识别眼外肌抗原的功能,能刺激 T 细胞增殖和产生移动抑制因子。约半数患者存有抗体依赖性细胞介导细胞作用。突眼症患者自然杀伤细胞活性多低下,自身抗体生成亢进^[6]。(3)球后成纤维细胞作用:类胰岛素生长因子 I (IGF-I) 和成纤维细胞生成因子 (FGF) 有刺激成纤维细胞增殖的作用。成纤维细胞活性增强与突眼有密切关系,局部粘多糖、胶元。糖蛋白分泌增多,特别是粘多糖有较强的吸水性,使脂肪组织。眼外肌间质水肿^[7]。

传统观点认为,实施甲状腺次全切之后会使突眼加重,手术应慎重,甚至将其列为手术禁忌证,应以药物治疗为主^[8]。但究竟以抗甲状腺药物 (ATD)。手术还是放射性碘治疗甲亢,每种方式与相应患者预后的关系如何,目前尚存在一定争议^[9]。Marcocci 等^[10,11]认为,甲亢的活动对于突眼有不利的影响,而恢复甲状腺功能对于改善突眼是有益的。因此,对于甲亢伴有突眼的患者,为较好持续控制甲状腺功能应采取放射性碘治疗或甲状腺切除术。基于以上的观点,结合我们在临床上发现药物治疗对于浸润性突眼及其他甲亢症状均控制不佳,且药物治疗毒副作用严重,很多患者不能完成治疗现象的存在,笔者尝试采用手术治疗,并进行了前瞻性随机对照观察。结果表明:手术治疗与药物治疗在缓解突眼方面无显著差异,仅发现 1 例手术治疗后突眼加重,而手术治疗后消瘦,多汗。怕热等高代谢症候群均消失。这说明甲状腺次全切除对于浸润性突眼患者应是有效的治疗方法,手术不但治愈了甲亢,而且突眼征有不同程度的减轻,好转。手术治疗的机制可能为甲状腺次全切除后能降低甲状腺刺激素受体自身抗体 (TRAb) 和其他甲状腺抗体,减轻眶后组织的浸润程度,更有助于减轻眼病的急性浸润性改变。因此,笔者认为对于伴浸润性突眼的甲亢患者,可以进行手术治疗,但术后患者需早期服用甲状腺素片,以利垂体-甲状腺轴功能平衡,这样可以使 TSH 不要上升,而 TSH 受体尽量下降,能防止突眼恶化^[12]。

参考文献:

[1] 吴阶平,裘法祖. 黄家驷外科学 [M]. 北京:人民卫生

出版社,2002.815.

- [2] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第 10 版. 北京:人民卫生出版社,1998.1024-1025.
- [3] 金之欣. 内分泌代谢疾病治疗指南 [M]. 北京:科学出版社,1999.73.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第 10 版. 北京:人民卫生出版社,1998.1024-1026.
- [5] 朱显军,安振梅. 促甲状腺激素受体在 Graves 眼病发病中的作用研究进展 [J]. 国外医学内分泌分册,2000,20(4):139-141.
- [6] Bohn RS. Understanding the immunology of Graves' ophthalmopathy. Is it an autoimmune disease? [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000,80(2):287-296.
- [7] Wiersinga WM, Prummel MF. An evidence based approach to the treatment of Graves' ophthalmopathy [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2000,29(2):297-319.
- [8] 陈灏珠. 内科学 [M]. 第四版. 北京:人民卫生出版社,1996.672.
- [9] Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and course of Graves' ophthalmopathy [J]. N Engl Jmed, 1998,338(2):73-78.
- [10] Marcocci C, Bruno Bossio G, Mannetti L, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case control study [J]. Clin Endocrinol, 1999,51(4):503.
- [11] Dietlein M, Dederichs B, Weigand A, et al. Radioiodinotherapy and thyroid associated orbitopathy: risk factors and preventive effects of glucocorticoids [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1999,107(Suppl5):190-194.
- [12] 张天钧. Graves 眼病的诊断及治疗 [J]. 中华内分泌代谢杂志,2000,16(3):196-197.