

不伴有甲状腺相关眼病的甲状腺功能异常与眼表损害的关联性分析

张红娟 张遵城 毛春洁

300052 天津医科大学第二医院核医学科(张红娟、张遵城);300052 天津医科大学总医院眼科(毛春洁)

通信作者:毛春洁,Email:sanmaomej@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.01.012

【摘要】 背景 已证实甲状腺相关眼病(TAO)患者常伴有干眼相关症状,并认为与眼球突出造成的泪液蒸发过快有关。但临床工作中发现多数未伴有TAO的甲状腺功能异常患者也可伴有严重的眼表炎症症状,深入研究甲状腺功能异常与眼表损害的关系对其有效的临床诊疗有重要的临床意义。目的 观察无TAO的甲状腺功能异常患者的眼表功能变化,探讨甲状腺功能异常与眼表损害的关联性。方法 采用前瞻性队列研究设计,纳入2015年1月至2016年5月在天津医科大学第二医院初次发现甲状腺功能异常但不伴有TAO的患者31例,同期选择16名性别和年龄匹配的健康体检者作为对照。采集受检者周围静脉血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺激素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、和促甲状腺激素受体抗体(TRAb)测定,然后根据测定结果将甲状腺功能异常者分为TSH增高组(13例)和TSH降低组(18例)及TRAb阴性组(11例)和TRAb阳性组(20例),对组间患者甲状腺功能学指标、眼球突出度、基础泪液分泌试验(SIt)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光染色评分、眼表疾病指数(OSDI)评分和角膜炎症指数评分等检查结果进行比较,并分析甲状腺功能学指标结果与眼表功能相关检查结果的关系。结果 甲状腺功能异常组与对照组间患者眼球突出度和SIt结果的差异无统计学意义($t=0.037, P=0.971; t=0.815, P=0.419$)。甲状腺功能异常组与对照患者的BUT值分别为 (7.74 ± 1.45) s和 (10.56 ± 1.40) s,角膜荧光染色评分分别为 $5.00(1.50)$ 和 $2.50(2.38)$,OSDI评分分别为 45.58 ± 9.23 和 19.47 ± 6.25 ,角膜炎症指数分别为 $0.11(0.22)$ 和 $0.00(0.06)$,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。TSH增高组和TSH降低组患者的眼球突出度、SIt、BUT和角膜炎症指数评分的差异无统计学意义($t=0.473, P=0.640; t=0.650, P=0.521; t=1.634, P=0.113; Z=0.270, P=0.787$)。TSH增高组和TSH降低组患者角膜荧光染色评分分别为 $4.00(1.75)$ 和 $5.75(1.53)$,OSDI评分分别为 (39.85 ± 7.59) 和 (49.72 ± 8.16) ,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。TRAb阴性组与TRAb阳性组间患者眼球突出度、SIt、BUT和角膜炎症指数评分的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。TRAb阴性组和TRAb阳性组患者角膜荧光染色评分分别为 $4.00(1.50)$ 和 $5.50(1.50)$,OSDI评分分别为 39.18 ± 6.25 和 46.78 ± 8.76 ,差异均有统计学意义($t=2.533, P=0.017; Z=3.572, P=0.000$)。角膜炎症指数评分与TSH呈正相关($R^2=0.520, P=0.000$)。角膜荧光染色评分、OSDI评分、角膜炎症指数评分与TRAb均呈明显正相关($R^2=0.587, P=0.000; R^2=0.329, P=0.024; R^2=0.400, P=0.005$)。结论 不伴有TAO的甲状腺功能异常患者存在眼表功能异常,血清TSH及TRAb异常可能影响眼表功能。

【关键词】 甲状腺功能异常; 甲状腺相关眼病; 眼表; 促甲状腺激素; TSH受体抗体

基金项目:天津市卫生局科技基金项目(2013KZ119)

Association of thyroid dysfunction with ocular surface damage in thyroid dysfunction patients without thyroid ophthalmopathy Zhang Hongjuan, Zhang Zuncheng, Mao Chunjie

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China (Zhang HJ, Zhang ZC); Department of Ophthalmology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China (Mao CJ)

Corresponding author: Mao Chunjie, Email: sanmaomej@126.com

【Abstract】 Background It is determined that the patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)

often occur dry-eye related symptoms due to increasing tear evaporation caused by exophthalmos. However, more than half of thyroid dysfunction patients without TAO appear ocular surface inflammation. It is very important for us to understand the association of thyroid dysfunction patients without TAO with ocular damage. **Objective** This study was to observe the ocular surface changes in thyroid dysfunction patients without TAO. **Methods** A prospective cohort study was performed. Thirty-one patients who were initially diagnosed as thyroid dysfunction without TAO were included in the Second Hospital of Tianjin Medical University from January 2015 to May 2016 as the thyroid dysfunction group, and 16 healthy subjects were simultaneously selected as the control group under the informed consent of all the individuals. The peripheral blood was collected to detect the thyroid function-related indexes. Then the patients with thyroid dysfunction were divided into thyroid stimulating hormone (TSH) reduced group (18 patients) versus TSH elevated group (13 patients) and thyrotrophin receptor antibody (TRAb)⁺ group (20 patients) versus TRAb⁻ group (11 patients). Exophthalmos degree, Schirmer I test (S I t), tear film break-up time (BUT), fluorescent integral, ocular surface disease index (OSDI) and corneal inflammation index were examined and intergrouply compared. The correlations of thyroid function indexes with ocular surface examination results were analyzed. **Results** There were no significant differences in exophthalmos degree and S I t values between thyroid dysfunction group and control group ($t = 0.037, P = 0.971; t = 0.815, P = 0.419$). The BUT values were (7.74 ± 1.45) seconds and (10.56 ± 1.40) seconds, fluorescent integral scores were 5.00 (1.50) and 2.50 (2.38), OSDI scores were 45.58 ± 9.23 and 19.47 ± 6.25 , and corneal inflammation index scores were 0.11 (0.22) and 0.00 (0.06) in the thyroid dysfunction group and the control group, respectively, showing significant differences between the two groups (all at $P < 0.01$). There were not significant differences in exophthalmos degree, S I t, BUT and corneal inflammation index scores between the TSH elevated group and TSH reduced group ($t = 0.473, P = 0.640; t = 0.650, P = 0.521; t = 1.634, P = 0.113; Z = 0.270, P = 0.787$). The fluorescent integral scores were 4.00 (2.00) and 5.00 (1.00), and OSDI scores were 40.08 ± 9.91 and 47.11 ± 9.75 in the TSH elevated group and TSH reduced group, respectively, with statistically significant differences between these two groups (all at $P < 0.01$). The exophthalmos degrees, S I t, BUT and corneal inflammation index scores were not considerably different between TRAb⁻ group and TRAb⁺ group (all at $P > 0.05$); and significant differences were seen in fluorescent integral scores ($4.00[1.50]$ vs. $5.50[1.50]$) and OSDI scores ($[39.18 \pm 6.25]$ vs. $[46.78 \pm 8.76]$). Corneal inflammation index scores were positive correlated with serum TSH ($R^2 = 0.520, P = 0.000$), and fluorescent integral scores, OSDI scores and corneal inflammation index scores were positive correlated with serum TRAb ($R^2 = 0.587, P = 0.000; R^2 = 0.329, P = 0.024; R^2 = 0.400, P = 0.005$). **Conclusions** Thyroid dysfunction patients without TAO have ocular surface dysfunction, which probably is associated with abnormal serum TSH and TRAb.

[Key words] Thyroid dysfunction; Thyroid associated ophthalmopathy; Ocular surface; Thyroid stimulating hormone; Thyrotrophin receptor antibody

Fund program: Tianjin Municipal Health Bureau Science and Technology Project (2013KZ119)

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 的主要病理改变为眼球球周及球后肌肉组织的免疫相关性炎症性眼病^[1], 常出现眼红、畏光、流泪、针刺感和异物感等眼表不适症状。研究表明, 65.2% 的 TAO 患者有干眼相关表现, 认为眼表症状的出现与眼球突出度增加、睑裂增宽、泪液蒸发加速等因素有^[2]。然而, 我们在临床工作中发现, 甲状腺功能异常患者即使不伴有 TAO, 仍会有眼表不适症状, 在排干燥综合征的因素的前提下, 推测眼表损伤可能与甲状腺功能异常有关。为了确定甲状腺功能异常与眼表损伤的关系, 为甲状腺功能异常的眼表损害患者的临床诊断和治疗提供依据, 本研究对甲状腺功能异常者的干眼相关表现进行检测。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性队列研究设计。纳入 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在天津医科大学第二医院核医学科初次发现甲状腺腺功能异常患者 31 例, 其中男 7 例, 女 24 例; 患者年龄 31 ~ 63 岁。纳入标准: 18 岁以上; 参考 Bartley 诊断标准^[3], 下列 4 项检查结果中 2 项以上超过正常范围者: 血清游离三碘甲状腺原氨酸 3 (free triiodothyronine 3, FT3) 3.2 ~ 6.5 pmol/L、血清游离甲状腺激素 4 (free thyroxine 4, FT4) 10.7 ~ 23.4 pmol/L、血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 0.35 ~ 5.50 mIU/L 和 TSH 受体抗体 (thyrotrophin

receptor antibody, TRAb) < 1.75 U/L。排除标准:曾诊断为干眼者;局部曾使用人工泪液或者非甾体抗炎药物治疗者;有睑缘炎或者睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎病史、翼状胬肉等及配戴角膜接触镜、长时间应用计算机等影响泪膜稳定性的疾病或者因素者;既往诊断为糖尿病、干燥综合征或者风湿免疫系统疾病者;有眼部手术史者;近 3 个月有碘药物治疗史者;其他影响甲状腺功能的疾病。同期纳入甲状腺功能正常的健康体检者 16 名,其中男 3 名,女 13 名;年龄 29 ~ 64 岁。2 个组间受检者性别构成比及年龄的差异均无统计学意义($\chi^2=0.092, P=0.761; Z=0.236, P=0.813$)。本研究获得天津医科大学第二医院伦理委员会批准(批准号:KY2016K032)。所有患者及家属入组前均签署知情同意书。

1.2 方法

甲状腺功能检查在天津医科大学第二医院核医学科进行,眼科相关检查在天津医科大学总医院进行,均由同一位有经验的眼科医师完成,患者双眼均进行检查,取双眼检查结果的平均值进行统计。

1.2.1 甲状腺功能指标检查 采集所有患者晨起时周围静脉血,采用化学发光法检测血清 FT3、FT4、TSH 和 TRAb。按照检测结果将患者分为 TSH 增高组和 TSH 降低组及 TRAb 阳性组和 TRAb 阴性组。

1.2.2 眼球突出度测量 检查者将 Hertel 突眼计测量器上切迹处嵌于受检者颞侧眶缘,嘱其向前直视,此时由两平面镜中看到的角膜顶点所对的值即为眼球突出度。检查由同一位眼科医师完成,双眼检查结果取平均值。

1.2.3 基础泪液分泌试验 对患者进行基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)。盐酸奥布卡因滴眼液(日本参天制药株式会社)点眼表面麻醉后将泪液检查滤纸条(天津晶明新技术开发有限公司)置于患眼下中外 1/3 结膜囊内,双眼闭合 5 min 后记录睑缘外被泪液湿润的滤纸长度。

1.2.4 泪膜破裂时间检查 对患者进行泪膜破裂时间(breakup time of tear film, BUT)检查。将湿润的荧光素钠眼科检测试纸(天津晶明新技术开发有限公司)涂抹结膜囊,嘱患者瞬目数次,裂隙灯显微镜下观察从睁眼到出现第 1 个泪膜破裂斑的时间,每眼测量 3 次,取平均值。

1.2.5 角膜荧光素染色的评分标准 参照文献[4]描述的方法,用湿润的荧光素钠试纸进行染色,将角膜分为鼻上、鼻下、颞上和颞下 4 个象限,通过裂隙灯显微镜(德国 ZEISS 公司)进行观察,无角膜染色者为

0 分,染色少于 5 个点者为 1 分,出现块状染色或丝状物者为 3 分,2 分介于两者之间,共 0 ~ 12 分。

1.2.6 眼表疾病指数问卷评分 眼表疾病指数问卷评分(ocular surface disease index, OSDI)共 12 条:畏光;眼有异物感;眼酸痛;视物模糊;视力下降;无法阅读;无法夜间驾驶;无法看计算机;无法看电视;刮风时眼不适感;干燥时眼不适感;开空调时眼不适感^[5]。每项得分按症状持续时间计算,全部时间为 4 分,大部分时间为 3 分,一半时间为 2 分,小部分时间为 1 分,从未出现症状为 0 分,对 12 道题不必全部回答,至少答 1 项。OSDI 计算公式=总积分数×25/答题数,总分 100 分,分值越高表明眼表疾病越严重。

1.2.7 角膜炎症指数 参照文献[6]的方法,用裂隙灯显微镜的裂隙光带进行角膜炎症指数评估,包括 3 个参数。(1)睫状充血评分:无充血者为 0 分;充血宽度 < 1 mm 者为 1 分;1 mm ≤ 充血宽度 ≤ 2 mm 者为 2 分;充血宽度 > 2 mm 者为 3 分。中央角膜水肿评分:无中央角膜水肿者为 0 分;轻度角膜水肿,虹膜纹理看得清者为 1 分;中度角膜水肿,虹膜纹理看不清者为 2 分;角膜水肿混浊,虹膜及瞳孔看不见者为 3 分。周边角膜水肿评分:无周边角膜水肿者为 0 分;轻度角膜水肿,但虹膜纹理看得清者为 1 分;中度角膜水肿虹膜纹理看不清者为 2 分;角膜水肿混浊,虹膜及瞳孔看不见者为 3 分。角膜炎症指数为 3 项评分的总和除以 9。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 统计学软件(4106532834, Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, USA)进行统计学分析。本研究中计数指标的数据资料以频数和构成比表达,符合正态分布的计量指标的数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 表达,偏态分布的剂量指标的数据资料以 $M(QR)$ 表达。采用均衡分组两水平研究设计,2 个组间性别构成比的差异比较采用 χ^2 检验;2 个组间年龄、角膜荧光素染色评分和角膜炎症指数评分的差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验;2 个组间眼球突出度、S I t、BUT、OSDI 评分的差异比较均采用独立样本 t 检验;符合正态分布的各眼表损伤指标检测结果与甲状腺功能指标检测结果之间的相关性评估采用 Pearson 线性相关分析,偏态分布的眼表损伤指标检测结果与甲状腺功能指标检测结果之间的相关性评估采用 Spearman 秩相关分析,并对确定系数进行假设检验。采用双尾检测法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 甲状腺功能异常组与对照组间患者眼球突出度、

S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分的比较

2 个组间患者眼球突出度和 S I t 检查结果的差异均无统计学意义 ($t = 0.037, P = 0.971; t = 0.815, P = 0.419$), 甲状腺功能异常组 BUT 值明显低于对照

组, 差异有统计学意义 ($t = 6.378, P = 0.000$), 而角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分均明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($Z = 4.685, P = 0.000; t = 10.147, P = 0.000; Z = 2.888, P = 0.004$) (表 1)。

表 1 各组间患者眼球突出度、S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分的比较

组别	眼数	眼球突出度 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	S I t ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	BUT ($\bar{x} \pm s, \text{s}$) ^a	角膜荧光染色评分 [$M(QR)$] ^b	OSDI 评分 ($\bar{x} \pm s$) ^a	角膜炎症指数评分 [$M(QR)$] ^b
甲状腺功能异常组	31	13.14±0.96	11.31±1.67	7.74±1.45	5.00(1.50)	45.58±9.23	0.11(0.22)
对照组	16	13.13±0.85	10.88±1.81	10.56±1.40	2.50(2.38)	19.47±6.25	0.00(0.06)
Z/t 值		0.037	0.815	6.378	4.685	10.147	2.888
P 值		0.971	0.419	0.000	0.000	0.000	0.004

注: S I t: 基础泪液分泌试验; BUT: 泪膜破裂时间; OSDI: 眼表疾病指数 (a: 独立样本 t 检验; b: Wilcoxon 秩和检验)

2.2 TSH 增高组与 TSH 降低组间患者眼球突出度、S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分、角膜炎症指数评分的比较

TSH 增高组与 TSH 降低组间患者眼球突出度、S I t、BUT 和角膜炎症指数评分的差异均无统计学意

义 ($t = 0.473, P = 0.640; t = 0.650, P = 0.521; t = 1.634, P = 0.113; Z = 0.270, P = 0.787$), 而 TSH 增高组角膜荧光染色评分和 OSDI 评分均明显低于 TSH 降低组, 差异均有统计学意义 ($Z = 4.196, P = 0.000; t = 3.423, P = 0.002$) (表 2)。

表 2 各组间患者眼球突出度、S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分的比较

组别	眼数	TSH ($\bar{x} \pm s, \text{mU/L}$) ^a	眼球突出度 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	S I t ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	BUT ($\bar{x} \pm s, \text{s}$) ^a	角膜荧光染色评分 [$M(QR)$] ^b	OSDI 评分 ($\bar{x} \pm s$) ^a	角膜炎症指数评分 [$M(QR)$] ^b
TSH 增高组	13	8.44±2.02	13.04±1.05	11.54±1.33	8.23±1.44	4.00(1.75)	39.85±7.59	0.11(0.08)
TSH 降低组	18	0.06±0.08	13.21±0.91	11.14±1.90	7.39±1.40	5.75(1.53)	49.72±8.16	0.11(0.22)
Z/t 值		17.676	0.473	0.650	1.634	4.196	3.423	0.270
P 值		0.000	0.640	0.521	0.113	0.000	0.002	0.787

注: S I t: 基础泪液分泌试验; BUT: 泪膜破裂时间; OSDI: 眼表疾病指数 (a: 独立样本 t 检验; b: Wilcoxon 秩和检验)

2.3 TRAb 阳性组与 TRAb 阴性组间患者眼球突出度、S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分的比较

TRAb 阳性组与 TRAb 阴性组间患者眼球突出度、S I t、泪膜破裂时间和角膜炎症指数评分 ($Z = 1.637, P = 0.123$) 的差异均无统计学意义 ($t = 0.665,$

$P = 0.511; t = 0.300, P = 0.766; t = 0.090, P = 0.929; Z = 1.637, P = 0.123$), 而 TRAb 阴性组患者角膜荧光染色评分及 OSDI 评分均明显低于 TRAb 阳性组, 差异均有统计学意义 ($t = 2.533, P = 0.017; Z = 3.572, P = 0.000$) (表 3)。

表 3 各组间患者眼球突出度、S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分、角膜炎症指数评分的比较

组别	眼数	TRAb ($\bar{x} \pm s, \text{U/L}$) ^a	眼球突出度 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	S I t ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$) ^a	BUT ($\bar{x} \pm s, \text{s}$) ^a	角膜荧光染色评分 [$M(QR)$] ^b	OSDI 评分 ($\bar{x} \pm s$) ^a	角膜炎症指 评分 [$M(QR)$] ^b
TRAb 阴性组	11	0.80±0.45	13.14±1.10	10.68±0.78	7.68±1.08	4.00(1.50)	39.18±6.25	0.06(0.11)
TRAb 阳性组	20	11.65±8.88	13.40±1.03	10.83±1.46	7.73±1.37	5.50(1.50)	46.78±8.76	0.11(0.21)
Z/t 值		4.019	0.665	0.300	0.090	3.572	2.533	1.637
P 值		0.000	0.511	0.766	0.929	0.000	0.017	0.123

注: S I t: 基础泪液分泌试验; BUT: 泪膜破裂时间; OSDI: 眼表疾病指数 (a: 独立样本 t 检验; b: Wilcoxon 秩和检验)

2.4 眼表损伤指标与血清 FT3、FT4、TSH 和 TRAb 的相关性

S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分及角膜

炎症指数评分与血清 FT3、FT4 无明显线性相关, FT3 与 S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分、角膜炎症指数评分相关指标分别为 $R^2 = 0.039, P = 0.793;$

$R^2 = 0.114, P = 0.445; R_s^2 = 0.007, P = 0.963; R^2 = 0.215, P = 0.146; R_s^2 = 0.091, P = 0.541; FT4$ 与 S I t、BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分、角膜炎症指数评分相关指标分别为 $R^2 = 0.011, P = 0.939; R^2 = 0.035, P = 0.813; R_s^2 = 0.010, P = 0.948; R^2 = 0.105, P = 0.481; R_s^2 = 0.040,$

$P = 0.790$; 而角膜炎症指数评分与血清 TSH 水平间呈显著正相关 ($R_s^2 = 0.520, P = 0.000$); 角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分与血清 TRAb 间均呈中等正相关 ($R_s^2 = 0.587, P = 0.000; R^2 = 0.329, P = 0.024; R_s^2 = 0.400, P = 0.005$) (图 1 ~ 4)。

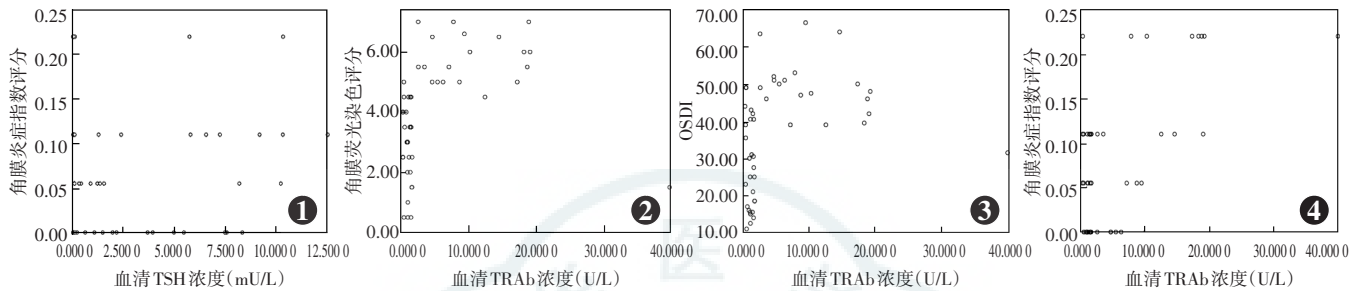


图 1 血清 TSH 浓度与角膜炎症指数评分的相关性分析 患者血清中 TSH 浓度与角膜炎症指数评分间呈正相关 ($R_s^2 = 0.520, P = 0.000$) (Spearman 秩相关分析, $n = 31$) TSH: 促甲状腺激素 **图 2 血清 TRAb 浓度与角膜荧光染色评分的相关性分析** 患者血清中 TRAb 浓度与角膜荧光染色评分间呈显著正相关 ($R_s^2 = 0.587, P = 0.000$) (Spearman 秩相关分析, $n = 31$) TRAb: 促甲状腺激素受体抗体 **图 3 血清中 TRAb 浓度与 OSDI 的相关性分析** 患者血清中 TRAb 浓度与 OSDI 间呈显著正相关 ($R^2 = 0.329, P = 0.024$) (Pearson 线性相关分析, $n = 31$) TRAb: 促甲状腺激素受体抗体; OSDI: 眼表疾病指数 **图 4 血清 TRAb 浓度与角膜炎症指数评分的相关性分析** 患者血清 TRAb 浓度与角膜炎症指数评分间呈显著正相关 ($R_s^2 = 0.400, P = 0.005$) (Spearman 秩相关分析, $n = 31$) TRAb: 促甲状腺激素受体抗体

3 讨论

TAO 伴眼表损伤患者临床上较为常见, 患者睑裂增大、眼睑退缩及突眼等因素造成的泪液蒸发过多是导致眼表损伤的主要原因。临床研究发现, 甲状腺功能异常患者可有异物感、泪溢、干涩感、结膜充血等眼表损伤症状和体征, 这些表现可能早于上睑退缩和眼球突出体征, 甚至可作为甲状腺功能异常的首发症状, 提示眼表损害可能与甲状腺激素分泌量直接相关^[7], 本研究结果与该研究相符。为了证实甲状腺功能异常与眼表损伤的关联, 本研究中选择首诊发现甲状腺功能指标异常的患者进行研究, 评估其与正常人之间眼表损害的差异性, 结果显示, 2 个组患者的眼球突出度并无明显差异, 因而排除了机械性因素对眼表症状的影响。

本研究中发现, 与对照者比较, 甲状腺功能指标异常患者除基础泪液分泌功能无明显差异外, BUT 缩短、角膜荧光染色评分、OSDI 评分及角膜炎症指数评分均明显升高。泪膜是构成眼表的重要结构之一, 是由脂质层、水液层和黏蛋白混合组成的水凝胶, 任何导致泪膜渗透压增高和泪膜稳定性下降的因素都可能诱发眼表不适症状。我们认为造成甲状腺功能异常患者眼表损害的原因可能有如下几个方面: (1) 高代谢状态 本研究中发现甲状腺功能亢进患者眼表损害较甲状腺功能减低患者及对照者更为严重, 由于本研究中

排除了眼球突出及眼睑退缩等因素, 故提示甲状腺功能亢进患者的眼表损害与高代谢状态有关, 与有关文献的结果一致^[8], 认为高代谢状态致蛋白和脂质等加速分解, 泪膜中蛋白成分的减少会破坏泪膜的稳定性, 而产热的增加和脂质的异常也会使泪膜蒸发过快, 泪河变浅。此外高代谢状态导致眼表组织充血, 引起角膜和结膜上皮细胞营养代谢不平衡, 直接影响泪膜的稳定性。上述原因均可导致眼表损伤, 本研究中甲状腺功能异常患者 BUT、角膜荧光染色评分、OSDI 评分和角膜炎症指数评分均较对照组下降也印证了泪膜的破坏。(2) 血清 TSH 研究表明, 泪腺组织、结膜上皮和角膜上皮中均表达甲状腺激素受体, 提示其是甲状腺激素的靶器官^[9]。本研究中发现, TSH 增高组和 TSH 降低组患者的眼表损害均较对照组严重, 且 TSH 降低组较 TSH 增高组眼表损伤明显。本研究中还发现, 角膜炎症指数评分与血清 TSH 含量呈正相关。我们认为当甲状腺激素水平异常时可能影响泪腺、结膜上皮和角膜上皮, 从而引起眼表损伤。本研究中比较了甲状腺功能异常患者中 TRAb 阳性与阴性患者的眼表情况, 发现 TRAb 阳性患者角膜荧光染色评分及 OSDI 评分均高于 TRAb 阴性组患者, 且其与血清 TRAb 含量均呈正相关, 提示血清 TRAb 可能也参与眼表损害。有文献报道, TRAb 是引起 Graves 病的直接原因, TRAb 是一种多克隆抗体, 包括甲状腺刺激抗体及甲状腺刺激阻断抗体, 能与 TSH 受体特异性结合,

甲状腺刺激抗体表现为拟 TSH 作用,刺激甲状腺的生长并使其功能增强,导致基础代谢增加,影响泪膜的稳定性,导致眼表损害,而甲状腺刺激阻断抗体则具有阻断 TSH 的作用,使甲状腺功能减弱,表现为甲状腺功能减退,导致组织水肿,增加眶内压力,一定程度上挤压眼球,虽然本研究中患者排除眼球突出因素,但由于早期眶压增高,特别是眼外肌变化会影响静脉回流,从而影响眼表血供,导致角膜和结膜细胞受损,造成眼表损伤^[8]。甲状腺相关性疾病作为一种自身免疫性疾病,越来越多的学者认为其与炎症反应相关,抗炎治疗可以明显改善 TAO 患者泪液的质量及眼表不适症状^[10]。

本研究中发现甲状腺功能异常患者角膜炎症指数评分明显高于对照组,炎症参与眼表损伤的机制可能如下:(1)角膜 研究表明,激光扫描共焦显微镜下的高反光性角膜基质细胞是眼表炎症的生物学标志,其数量在 TAO 活动期较非活动期明显增加,提示甲状腺功能异常患者眼表组织存在明显的炎症反应^[11];(2)结膜 76.2% 的 Graves 病患者结膜组织中可见淋巴细胞浸润,而正常人中仅 20%^[12];(3)泪液 Graves 病患者泪液中可发现炎症因子明显增加,而且先于眼眶病变,同样泪液中炎症相关蛋白也明显增加^[13-14];(4)泪腺 泪腺腺泡细胞可表达 TSH 受体,TSH 受体是引起甲状腺自身免疫性炎症的主要自身抗原之一,可与 TRAb 结合,释放炎症因子,一方面炎症因子会随泪液分泌至眼表,引起眼表的炎症反应而导致眼表损害^[15];另一方面泪腺炎症会影响其分泌泪液功能。本研究中患者的眼部不适症状会刺激泪液的分泌,但由于泪腺分泌功能受影响,因而本研究中甲状腺功能异常患者的 S I t 结果并无明显改变。

综上所述,不伴有 TAO 的甲状腺功能异常患者也存在眼表功能异常,血清 TSH 及 TRAb 水平的改变有可能是其眼表损伤的原因,但其相关机制仍不完全清楚,有待进一步研究。

参考文献

- [1] Versura P, Campos EC. The ocular surface in thyroid diseases[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(5): 486-492. DOI: 10.1089/153685904322772060.
- [2] Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy dry eye syndrome[J]. *Clin Ophthalmol*, 2015, 9: 57-62. DOI: 10.2147/OPHT.S76583.
- [3] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6): 792-795.
- [4] Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance[J]. *Ophthalmology*, 2000, 107(7): 1338-1343.
- [5] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index [J]. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(5): 615-621. DOI: 10.1001/archophth.118.5.615.
- [6] Zhang Z, Ma JX, Gao G, et al. Plasminogen kringle 5 inhibits alkali-burn-induced corneal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4062-4071. DOI: 10.1167/iops.04-1330.
- [7] Gupta A, Sadeghi PB, Akpek EK. Occult thyroid eye disease in patients presenting with dry eye symptoms[J]. *Am J Ophthalmol*, 2009, 147(5): 919-923. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.12.007.
- [8] 黄筱敏, 颜建华, 刘敏. 甲状腺相关眼病患者的眼表功能分析[J]. *中国实用眼科杂志*, 2010, 28(12): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.012.007.
- [9] Huang XM, Yan JH, Liu M. Analysis of ocular surface functions in patients with thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2010, 28(12): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.012.007.
- [10] Dias AC, Modulo CM, Jorge AG, et al. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor beta-1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology[J]. *INV*, 2007, 48(7): 3038-3042. DOI: 10.1139/F06-053.
- [11] 张磊, 何彦津. 活动期甲状腺相关眼病泪液中神经生长因子与泪膜稳定性的相关性研究[J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(2): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.020.
- [12] Zhang L, He YJ. The relationship between the nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy and tear film stability[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(2): 191-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.020.
- [13] Villani E, Viola F, Sala R, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an *in vivo* confocal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4574-4578. DOI: 10.1167/iops.10-5380.
- [14] Gurdal C, Sarac O, Genc I, et al. Ocular surface and dry eye in Graves' disease[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(1): 8-13. DOI: 10.3109/02713683.2010.526285.
- [15] Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition: a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines[J]. *Thyroid*, 2012, 22(4): 407-414. DOI: 10.1089/thy.2011.0248.
- [16] Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(4): 2649-2656. DOI: 10.1167/iops.15-16699.
- [17] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-738. DOI: 10.1056/NEJMra0905750.

(收稿日期: 2016-02-11)

(本文编辑: 尹卫靖 杜娟)