

## 甲状腺相关眼病上睑退缩的诊断和治疗

牟旆 综述 魏锐利 审校

200003 上海,第二军医大学附属长征医院眼科(牟旆、魏锐利)

通信作者:魏锐利,Email:ruliwei@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.03.022

**【摘要】** 甲状腺相关眼病(TAO)常表现为上睑退缩、结膜充血水肿、眼球突出、复视、斜视、视力下降等,疾病早期确诊有一定困难。TAO 患者往往在病程早期即出现上睑退缩,影响外观,造成不适感和视力减退,增加对上睑退缩的了解有助于 TAO 的早期诊治。TAO 上睑退缩患者往往具有典型的横向耀斑征,即上睑颞侧退缩更明显,但仍容易漏诊,需与先天性上睑退缩、部分神经系统疾病、高度近视突眼、青光眼滤过泡等相鉴别,同时综合考虑患者家族史、临床表现和 TAO 相关的辅助检查以确诊。TAO 上睑退缩宜采用综合治疗措施。推荐全身或局部糖皮质激素治疗或手术治疗。目前,应用糖皮质激素的具体剂量仍存在一定争议,但建议 1 个阶段的治疗中累积剂量不超过 8 g,否则易引起肝衰竭等不良反应的发生。根据患者病因和退缩程度的分级,应选择不同的手术方法,对各类型患者采取适合的治疗方案。另外,术中还应特别注意颞侧肌力的减弱。TAO 上睑退缩的诊治常需个体化分析,早诊断、早治疗可有效改善患者的容貌外观和视功能,提高患者的生活质量。

**【关键词】** 甲状腺相关眼病; 上睑退缩; 临床表现; 治疗

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81570885、81371056)

**Diagnosis and treatment of upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy** Mou Pei, Wei Ruili

Department of Ophthalmology, Shanghai Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wei Ruili, Email: ruliwei@126.com

**【Abstract】** Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is often shown as upper eyelid retraction, conjunctival hyperemia and edema, proptosis, diplopia, strabismus and decreased visual acuity. It is difficult to make a certain diagnosis in the early stage of TAO. Patients suffering from TAO often have upper eyelid retraction at the early stage of disease, which affects appearance and causes feelings of discomfort and decreased visual acuity. Learning more about upper eyelid retraction contributes to the early diagnosis and treatment of TAO. Although upper eyelid retraction with TAO has distinctive manifestations, it is easy to misdiagnose. The differential diagnosis includes congenital eyelid retraction, neurological disorders, high axial myopia, glaucoma filtering bleb, and so on. Family history, clinical manifestations and TAO related examinations should also be taken into consideration. Comprehensive treatments should be adopted. Glucocorticoids and eyelid retraction surgeries are current mainstay of treatment. There are controversies on the application of glucocorticoids about the specific dosage, while agreement achieved that the cumulative dose should not be more than 8 g in one stage in order to reduce the risk of liver failure and other adverse events. Different operation methods should be chosen according to the degrees of retraction and causes of disease for each type of patients. In addition, special attentions should be paid to the decrease of muscle strength in the temporal side. Individual analysis is needed in order to diagnose and treat upper eyelid retraction with TAO. Early diagnosis and intervention can improve the appearance, visual function and quality of life of the patients.

**【Key words】** Thyroid-associated ophthalmopathy; Upper eyelid retraction; Diagnosis; Treatment

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81570885, 81371056)

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)又名 Graves 眼病、甲状腺功能亢进突眼、内分泌眼病等,是一种

自身免疫性器官特异性疾病,其发病率在成人眼眶病中居首位,每年每 10 万人中约 19 人发病<sup>[1-2]</sup>,其中男女比例约为

3:16。甲状腺功能亢进者占 TAO 总患者的 90%，原发性甲状腺功能减退、桥本甲状腺炎甚至甲状腺功能正常的人也可能罹患 TAO<sup>[3]</sup>。随着病情的进展，TAO 患者大多出现眼睑退缩、眼球突出、复视及眼球运动障碍、暴露性角膜炎及角膜溃疡、压迫性视神经病变等症状，患者容貌改变、视功能受损，生活质量大幅下降<sup>[4]</sup>。约 90% TAO 患者表现出上睑退缩的症状，且多为首发症状。上睑退缩常引起患者眼部不适、闭合不全，导致暴露性角膜炎、角膜溃疡，严重危害患者身心健康<sup>[5]</sup>。因此，进一步认识 TAO 上睑退缩，有助于疾病的早期诊断和治疗，延缓疾病的发展。

### 1 TAO 上睑退缩的临床表现及诊断

正常情况下，双眼平视时上睑缘应位于角膜上缘与未扩瞳的瞳孔上缘之间，遮盖角膜上方约 2 mm。对于眼位正常者，医师眼应与患者眼高度水平，患者注视正前方，测量 12:00 位瞳孔中心和眼睑上缘之间的直线距离 (midpupil to upper lid margin distance, MPLD)<sup>[5]</sup>。各种原因导致的上睑缘超过正常上限称为上睑退缩。目前认为上睑退缩 1~2 mm 为轻度，3~4 mm 为中度，5 mm 以上为重度 (图 1)。



图 1 TAO 患者双眼上睑表现 上睑退缩大于 5 mm，为重度上睑退缩 图 2 TAO 患者双眼上睑表现 上睑退缩表现为颞外侧 1/3 处最明显

TAO 患者的上睑退缩往往颞侧更明显，称为横向耀斑征<sup>[5]</sup> (图 2)。目前，认为横向耀斑征可能与 Müller 肌和提上睑肌的解剖因素有关，其颞侧分支的长纤维束增强了颞侧的肌力。在 TAO 炎症浸润、肌肉纤维化挛缩时更明显。横向耀斑征有助于临床早期 TAO 的诊断<sup>[6-7]</sup>，且为手术治疗上睑退缩提供了理论基础。

Frueh<sup>[8]</sup> 和 van den Bosch 等<sup>[9]</sup> 研究分析了年龄对睑裂形态的影响，该研究共纳入 320 例患者，年龄 10~89 岁，平均分为 8 个年龄组，每组 40 例，其中男 20 例，女 20 例。各组间 MPLD 比较，差异无统计学意义，表明眼睑位置在各个年龄段保持稳定。

MPLD 不对称性也很重要。患者可能两眼睑均处于正常范围，但实际单侧眼睑已有退缩。Frueh<sup>[8]</sup> 研究发现，双眼眼睑位置呈高度相关 ( $r=0.90$ )。目前，多认为如果双眼 MPLD 均在正常范围内但不对称大于 1.0 mm 应考虑为异常，但到底是较高眼睑的退缩还是较低眼睑下垂，可结合既往病史和其他体征，如眼睑位置差异和轮廓的异常以鉴别诊断。

### 2 TAO 上睑退缩的鉴别诊断

部分有上睑退缩表现的 TAO 患者，追问既往史，发现自幼即出现上睑退缩，且退缩程度不随年龄变化，甲状腺功能长期随访均正常，影像学检查亦无其他 TAO 表现，可基本排除 TAO 的诊断，考虑为先天性上睑退缩。

另有部分患者，表现为横向耀斑征阳性，高度怀疑早期 TAO，此时可追问家族史，可能为遗传型眼睑形态，需综合考虑患者家族史、临床表现和 TAO 相关的辅助检查以确诊。

松果体瘤、脑积水背脑综合征、脑梗死、帕瑞诺综合征等神经系统疾病均可引起上睑退缩，但此时神经系统表现更为明显，患者多首诊于神经内科。另外，高度近视眼球前突、球后占位性病变、使用了拟交感神经药、青光眼滤过泡等均可表现出上睑退缩，结合患者病史、影像学检查资料、用药史等不难确诊<sup>[10]</sup>。

### 3 TAO 上睑退缩的治疗

眼睑正常闭合和运动有利于泪液在眼表的分布，对于维持泪膜的稳定性和角膜健康有很大帮助。由于闭合不全或瞬目频次改变，上睑退缩患者会出现眼部干涩、异物感、畏光等症状，发生于眼、暴露性角膜炎，甚至角膜溃疡等严重并发症，严重时影响患者容貌外观及视功能<sup>[11-12]</sup>。如何有效地治疗上睑退缩，依然是临床眼科面临的严峻课题。

TAO 上睑退缩宜采用综合治疗措施。推荐疾病早期或活动期患者使用全身糖皮质激素冲击治疗，稳定期或保守治疗效果欠佳患者宜根据上睑退缩程度采用相应手术治疗。

#### 3.1 TAO 上睑退缩的非手术治疗

TAO 病因学研究发现，体液免疫与细胞免疫共同参与 TAO 的发病。在 TAO 进程中，T 细胞、B 细胞先后激活眼眶成纤维细胞，释放大炎症因子，眼眶组织中见淋巴细胞及浆细胞浸润，脂肪细胞浸润及组织增生，活化后的成纤维细胞大量分泌葡萄糖胺聚糖，造成组织水肿、眼外肌增粗。长期炎症反应导致肌肉组织中成纤维细胞大量增生，组织纤维化<sup>[13-15]</sup>。

糖皮质激素因有抗炎和抗纤维化等作用，EUGOGO 推荐在疾病活动期，采用甲强龙静脉冲击治疗，可减轻上睑退缩，改善患者的不适和容貌外观<sup>[16]</sup>。目前，糖皮质激素的具体剂量仍存在一定争议，但建议 1 个阶段的治疗中累积剂量应不超过 8 g，否则易引起肝衰竭等不良反应<sup>[16]</sup>。穹窿部甲强龙注射治疗也是常用方法，放射治疗亦可部分缓解上睑退缩的症状<sup>[17-19]</sup>。

另外，提上睑肌功能亢进理论的提出和受面肌痉挛治疗的启示，A 型肉毒素也被应用于治疗上睑退缩。该药物作用于神经肌肉接头，阻断乙酰胆碱的释放，局部注射作用于提上睑肌，引起暂时的功能减弱。该疗法适用于对于恐惧手术或有手术禁忌证的患者，也可用作活动期暴露性角膜炎和结膜炎的临时处理。然而其效果仅持续 3~4 个月，需多次注射以维持长期疗效，且有复视和上睑下垂的风险，目前该疗法的应用相对较少<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 TAO 上睑退缩的手术治疗

TAO 上睑退缩的手术方式多种多样，各种类型的手术可产生不同的结果。提上睑肌和 Müller 肌可以通过前路或后路单独或联合手术，术式有部分切除或延长 (图 3)<sup>[21-22]</sup>。目前也有部分医师采用异体巩膜、Medpor 等材料来充填缩短的肌肉和上睑板缘之间的间隔，但该方法有异体材料排斥、感染、脱出等可能风险<sup>[23]</sup>。



图3 TAO 患者双眼提上睑肌延长术前对比 术前患者双眼上睑退缩明显,术后患者双眼上睑位置、形态基本正常 A:术前 B:术后

上睑退缩宜根据患者病因和退缩程度的分级,选择不同的手术方法,对各类型患者采取个体化治疗方案。另外,术中还应特别注意颞侧肌力的减弱。

对于轻度上睑退缩,目前多采用 Müller 肌切除、切断术进行矫正;中度上睑退缩则可采用提上睑肌腱膜部分切除术、联合后徙术、Medpor 移植术等进行矫正;对于重度上睑退缩的矫正,可以采用提上睑肌-Müller 肌延长术等<sup>[24-26]</sup>。目前并无统一的选择标准,应根据医师的经验和患者的具体情况而定。

#### 4 小结

TAO 上睑退缩可造成患者主观不适和角膜病变,严重时影响眼部外观和视功能。利用 TAO 上睑退缩的特征性改变有助于早期 TAO 的确诊。TAO 活动期患者经甲强龙大剂量冲击治疗可缓解部分症状,TAO 稳定期患者可采用手术治疗上睑退缩。

目前尚缺乏中国人眼脸形态学的研究,正常眼脸的位置和正常参考范围有待进一步流行病学统计。对于不同程度的上睑退缩患者,采用何种手术方法更稳定有效,目前仍处于不断探索阶段。

#### 参考文献

- [1] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (8) : 726-738. DOI: 10.1056/NEJMra0905750.
- [2] Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26 (3) : 273-279. DOI: 10.1016/j.beem.2011.10.005.
- [3] Khoo DH, Eng PH, Ho SC, et al. Graves' ophthalmopathy in the absence of elevated free thyroxine and triiodothyronine levels: prevalence, natural history, and thyrotropin receptor antibody levels [J]. Thyroid, 2000, 10 (12) : 1093-1100.
- [4] Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy [J]. Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26 (3) : 359-370. DOI: 10.1016/j.beem.2011.11.001.
- [5] Milbratz GH, Garcia DM, Guimarães FC, et al. Multiple radial midpupil lid distances: a simple method for lid contour analysis [J]. Ophthalmology, 2012, 119 (3) : 625-628. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.08.039.
- [6] Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26 (3) : 229-248. DOI: 10.1016/j.beem.2011.11.007.
- [7] Davies MJ, Dolman PJ. Levator muscle enlargement in thyroid eye disease-related upper eyelid retraction [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2016, 33 (1) : 35-39. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000633.
- [8] Frueh BR. Graves' eye disease: orbital compliance and other physical measurements [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1984, 82 : 492-598.
- [9] van den Bosch WA, Leenders I, Mulder P. Topographic anatomy of the eyelids, and the effects of sex and age [J]. Br J Ophthalmol, 1999, 83 (3) : 347-352.
- [10] Shue A, Joseph JM, Tao JP. Repair of eyelid retraction due to a trabeculectomy bleb: case series and review of the literature [J/OL].

- Ophthalmol Plast Reconstr Surg, 2014, 30 (2) : e32-35 [2016-03-12]. <http://pt.wkhealth.com/pt/re/lwgateway/landingpage.htm>. DOI: 10.1097/IOP.0b013e318291665c.
- [11] Gürdal C, Saraç O, Genç 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.
- [12] Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome [J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9 : 57-62. DOI: 10.2147/OPHTH.S76583.
- [13] Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (8) : 2386-2394. DOI: 10.1210/jc.2011-0307.
- [14] Smith TJ, Padovani-Claudio DA, Lu Y, et al. Fibroblasts expressing the thyrotropin receptor overarch thyroid and orbit in Graves' disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (12) : 3827-3837. DOI: 10.1210/jc.2011-1249.
- [15] 陆燕, 魏锐利. 甲状腺相关性眼病的免疫学机制及治疗新靶点 [J]. 眼科新进展, 2011, 31 (1) : 83-86.
- Lu Y, Wei RL. Immunopathogenesis and new therapeutic targets of thyroid associated ophthalmopathy [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2011, 31 (1) : 83-86.
- [16] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158 (3) : 273-285. DOI: 10.1530/EJE-07-0666.
- [17] Hamed-Azzam S, Mukari A, Feldman I, et al. Fornix triamcinolone injection for thyroid orbitopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2015, 253 (5) : 811-816. DOI: 10.1007/s00417-015-2957-7.
- [18] Viani GA, Boin AC, de Fendi LI, et al. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arq Bras Oftalmol, 2012, 75 (5) : 324-332.
- [19] Hahn E, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact [J]. Pract Radiat Oncol, 2014, 4 (4) : 233-239. DOI: 10.1016/j.prro.2014.02.008.
- [20] Salour H, Bagheri B, Aletaha M, et al. Transcutaneous dysport injection for treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease [J]. Orbit, 2010, 29 (2) : 114-118. DOI: 10.3109/01676830903324268.
- [21] Ueland HO, Uchermann A, Rødahl E. Levator recession with adjustable sutures for correction of upper eyelid retraction in thyroid eye disease [J]. Acta Ophthalmol, 2014, 92 (8) : 793-797. DOI: 10.1111/aos.12404.
- [22] Kazim M, Gold KG. A review of surgical techniques to correct upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2011, 22 (5) : 391-393. DOI: 10.1097/ICU.0b013e3283499433.
- [23] Mourits MP, Koornneef L. Lid lengthening by sclera interposition for eyelid retraction in Graves' ophthalmopathy [J]. Br J Ophthalmol, 1991, 75 (6) : 344-347.
- [24] Ribeiro SF, Garcia DM, Leal V, et al. Graded müllerectomy for correction of graves upper eyelid retraction: effect on eyelid movements [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2014, 30 (5) : 384-387. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000116.
- [25] Watanabe A, Shams PN, Katori N, et al. Turn-over orbital septal flap and levator recession for upper-eyelid retraction secondary to thyroid eye disease [J]. Eye (Lond), 2013, 27 (10) : 1174-1179. DOI: 10.1038/eye.2013.160.
- [26] Dai XQ, Ye MX. Two surgical methods to modify upper eyelid retraction with thyroid associated-ophthalmopathy [J]. Chin J Plastic Surg, 2006, 22 (5) : 358-361.

(收稿日期:2016-05-09)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)