

经鼻内镜眼眶减压术治疗 Graves 眼病的 Meta 分析

姚 蒙,殷 敏*,程 雷

(南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:系统评价经鼻内镜眼眶减压术治疗 Graves 眼病的有效性和安全性。方法:检索 Medline、Cochrane 图书馆临床对照试验资料库中有关经鼻内镜眼眶减压术的随机对照试验或自身对照试验,时限均从建库至 2013 年 5 月,并对所获文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索。由 2 位研究者按纳入与排除标准独立进行文献筛选、资料提取和质量评价后,采用 RevMan 5.1.0 软件进行 Meta 分析。结果:最终纳入 5 个自身对照试验,共 156 例患者。Meta 分析结果显示经鼻内镜眼眶内下壁减压术后眼眶突出程度均较术前明显降低,但视力及复视发生率无明显改变。敏感性分析显示本研究结果较稳定。结论:经鼻内镜眼眶减压术可以显著改善 Graves 眼病的视功能,且引起术后新发复视危险较小。但此结论需进一步由高质量大样本长期随机对照的临床试验来验证。

[关键词] 眼眶减压术;Graves 眼病;功能性鼻内镜手术

[中图分类号] R771.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)09-1284-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20140929

A Meta analysis of the efficacy and safety of endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy

Yao Meng, Yin Min*, Cheng Lei

(Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy and safety of endoscopic orbital decompression systematically in treating Graves' ophthalmopathy. **Methods:** Databases included the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline from their inception to May, 2013, and the relevant journals and references of articles were also retrospectively searched to collect randomized controlled trials (RCTs) or before-after self-controlled trials on endoscopic orbital decompression. Two reviewers independently screened the articles according to the predefined inclusive and exclusive criteria, and then extracted necessary data and evaluated quality of the included studies. Then meta-analysis were performed using RevMan 5.1.0. **Results:** A total of the 5 self-controlled trials involving 156 patients were finally included. The results of meta-analysis showed a significant reduction in proptosis without marked change in diplopia. However, the sight and the incidence of diplopia did not change significantly. Sensitivity analysis indicated that these results were stable. **Conclusion:** Endoscopic orbital decompression improved proptosis and ophthalmological function in Graves ophthalmopathy. There is no evidence that endoscopic orbital decompression could increase the risk of new upset diplopia. However, prospective RCTs with larger scale and longer follow-up are still necessary to confirm this conclusion.

[Key words] orbital decompression; Graves' disease; functional endoscopy surgery

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(09):1284-1288, 1292]

Graves 眼病(Graves' ophthalmopathy, GO)可表现为上眼睑退缩水肿充血、结膜炎、眼球突出、视力

下降等,其发病机制尚不十分明确^[1],临床上根据其活动性和严重程度可以选择药物治疗、放疗、手术或联合治疗^[2]。眼眶减压术通过移除眶壁,使眶内软组织膨出,释放眶内压力从而减轻突眼,保护视神经功能^[3]。然而,有关眼眶减压术的研究仍不充分,表现在以往多为病例报告或回顾性研究,手术方法和减压范围混杂,疗效评价标准不尽相同,而前瞻性研

[基金项目] 南京医科大学第一附属医院临床诊疗新技术新项目;江苏省卫生厅科研基金项目(H200904)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: simisodo@hotmail.com

究和对照性研究较少,研究循证依据级别非常低^[4]。

另一方面,随着内窥镜技术的发展,经鼻内镜路径越来越多地运用到眼眶减压术中,除了实施内侧壁和下壁的减压外,对伴有压迫性视神经病变者亦可同时进行视神经管减压^[5-6]。鼻内镜路径下眼眶减压术通过自然通道(鼻腔鼻窦)进行,在取得较好疗效的同时,也体现了微创理念,代表了近代眼眶减压术的方向。因此,本研究收集公开发表的经鼻内镜眼眶减压术的临床研究进行 Meta 分析,评价其疗效和安全性,以期为临床实践提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

研究设计:随机对照临床试验或自身对照试验,语种不限。

研究对象:符合 GO 诊断标准、研究实施国别不限,术后随访时间详细,民族、年龄、性别、体重、病程不限;应用眶内下侧壁减压术;比较至少包含以下 1 项效应指标:术前术后平均突眼程度、术前术后平均视力、术前术后平均眼压、术前术后复视的发生和新发复视发生情况;为临床随机对照试验或回顾性历史对照研究。

排除标准:动物试验;未使用纳入标准所定义手术方式及效应指标;效应指标数据交代不清或不全;记录手术结果所包括的手术方法或手术减压范围混杂。

干预措施:以经鼻内镜眼眶减压术为干预措施,干预前后自身对照。

观察指标:突眼程度;视力;眼压;复视。

1.2 方法

计算机检索 Cochrane 图书馆临床对照试验资料库、Medline 中有眼眶减压术的随机对照试验或自身对照试验,检索时限均从建库至 2013 年 5 月,并手工检索相关杂志,对所获文献的参考文献进行回溯性检索和引文检索。检索词包括 decompression、Graves' disease、dysthyroid orbitopathy 和 surgery。详细检索式: (“surgery”[Subheading]OR “surgery”[All Fields]OR “surgical procedures,operative”[MeSH Terms]OR (“surgical”[All Fields]AND “procedures”[All Fields]AND “operative”[All Fields]) OR “operative surgical procedures”[All Fields]OR “surgery”[All Fields]OR “general surgery”[MeSH Terms]OR (“general”[All Fields]AND “surgery”[All Fields]) OR “general surgery”[All Fields]) AND (“graves

ophthalmopathy”[MeSH Terms]OR (“graves”[All Fields]AND “ophthalmopathy”[All Fields]) OR “graves ophthalmopathy”[All Fields]OR (“dysthyroid”[All Fields]AND “orbitopathy”[All Fields]) OR “dysthyroidorbitopathy”[All Fields])) AND (“decompression”[MeSH Terms]OR “decompression”[All Fields])

由 2 位研究者分别阅读所获文献题目和摘要,在排除明显不符合纳入标准的文献后,对可能符合纳入标准的文献阅读全文,以确定是否符合纳入标准。2 位研究者交叉核对纳入文献的结果,如有分歧,讨论解决。按照预先制定的资料提取表提取以下内容:一般资料,包括文题、作者姓名、发表日期和文献来源;研究特征,包括研究对象的一般情况、各组患者的基线可比性、干预措施;测量指标等。

根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 推荐的 6 条质量评价标准评价纳入研究的方法学质量^[7]。如果所有 6 条质量评价标准均完全满足,则该研究存在偏倚的可能性最小;如果其中任何 1 条或多条质量评价标准仅为部分满足或不清楚,则该研究存在中等度偏倚的可能性;如果其中任何 1 条或多条质量评价标准完全不满足,则该研究存在高度偏倚的可能性。质量评价由两位研究者独立进行并交叉核对,如遇分歧讨论解决。

1.3 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.1.0 软件进行 Meta 分析。突眼程度及复视资料为计量资料,采用标准均数差(SMD)及其 95%CI 为疗效分析统计量。术前术后复视并发的比较采用相对危险度以及其 95%CI 表示。纳入研究采用 χ^2 检验进行异质性检验,检验水准为 $\alpha = 0.1$ 。若各研究结果间无异质性($P \leq 50\%$),采用固定效应模型进行合并分析。若存在异质性($P > 50\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,并采用依次逐个剔除纳入研究的方法进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索

初检出 398 篇文献,通过阅读文题、摘要和全文逐层筛选,最终纳入 5 个研究,共 156 例患者,且均为自身前后对照试验。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价

纳入研究的基本特征见表 1。纳入的 5 个研究设计为自身前后对照,5 个研究在治疗过程和结果

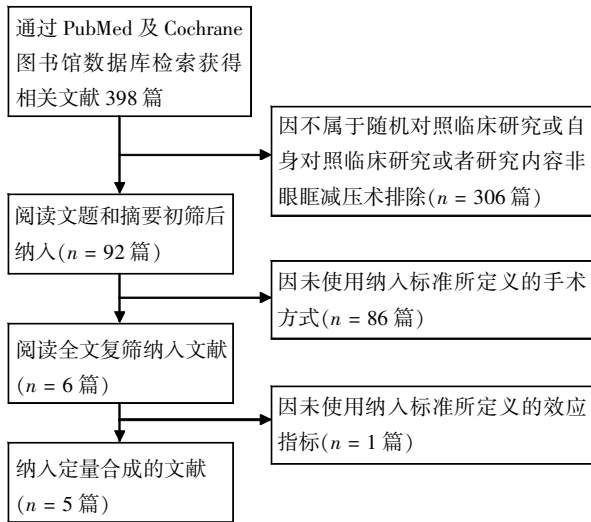


图1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Search strategy and result

评估中未实施盲法研究(表2)。

2.3 Meta分析

2.3.1 突眼程度

4项研究208侧患眼比较了经鼻内镜眶内下壁减压手术前后突眼程度的改变。各研究结果间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 90%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,术后突眼程度明显低于术前 [$SMD = 5.08, 95\%CI (3.20\sim 6.95), P < 0.0001$] (图2)。依次逐个剔除纳入研究,结果未发生实质性的改变。

2.3.2 视力

3项研究222侧患眼比较了手术前后视力改变。各研究结果间有统计学异质性($P < 0.0001$, $I^2 = 98%$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,术后视力稍好于术前,但无统计学意义

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic features of included studies

纳入研究	例数 (男/女)	年龄 (岁)	手术患 眼数	手术指征(患眼数)			平均突眼 后退(mm)	主要评价结局			
				外 观	眼部 症状	视神经 水肿		突眼 程度	视 力	眼 压	复视发 生情况
Wu W.C.2011 ^[8]	29(10/19)	44.8±13.8	45	0	0	45	7.07±1.59	Y	Y	NA	Y
Jimenez C.2010 ^[9]	25(4/12)	34.6(21~61)	13	0	0	25	4.30±1.36	Y	NA	NA	Y
Stiglmayer N.2004 ^[10]	21(8/13)	44(30~73)	32	4	0	17	4.6±1.7	NA	Y	NA	Y
Levy J.2004 ^[11]	3(1/2)	44~50	5	1	1	3	5.2±1.3	Y	NA	NA	Y
Michel O.2001 ^[12]	78(NA)	52.0±10.3	145	1	16	61	3.94(-1~11)	Y	Y	NA	NA

Y:文献中有记录;NA:文献中未记录。

表2 纳入研究的方法学质量评价

Table 2 Methodological value of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	失访/退出	意向性分析	选择性报道偏倚	其他偏倚	证据等级 ^[8]
Wu W.C.2011 ^[8]	自身前后对照	不适用	未实施	无	否	不清楚	不清楚	C
Jimenez C.2010 ^[9]	自身前后对照	不适用	未实施	无	否	不清楚	不清楚	C
Stiglmayer N.2004 ^[10]	自身前后对照	不适用	未实施	无	否	不清楚	不清楚	C
Levy J.2004 ^[11]	自身前后对照	不适用	未实施	无	否	不清楚	不清楚	C
Michel O.2001 ^[12]	自身前后对照	不适用	未实施	无	否	不清楚	不清楚	C

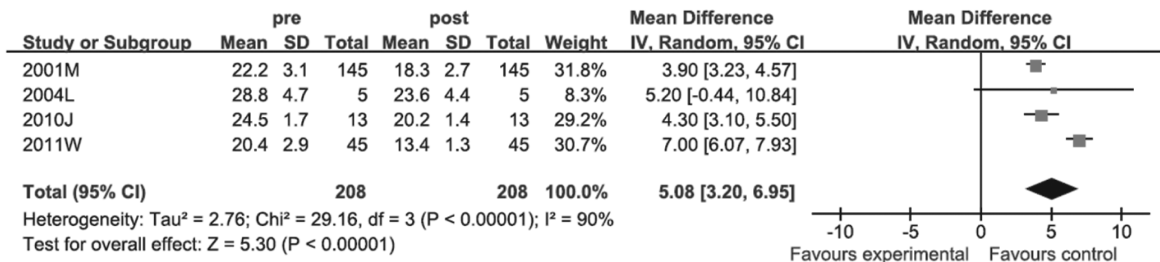


图2 手术前后突眼水平的比较(Hertel式突眼计测量法)

Figure 2 Proptosis before and after surgery (Hertel,exophthalmeter)

[SMD = 0.04, 95%CI(-0.31~0.40), P = 0.82](图3)。依次逐个剔除纳入研究,结果未发生实质性的改变。

2.3.3 复视

4 项研究 77 例患者报道了手术前后复视的发

生情况。各研究结果间无统计学异质性($P = 0.4$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,手术前后复视发生率无明显差异 [MH = 0.79, 95%CI (0.58~1.08), $P = 0.14$](图 4)。

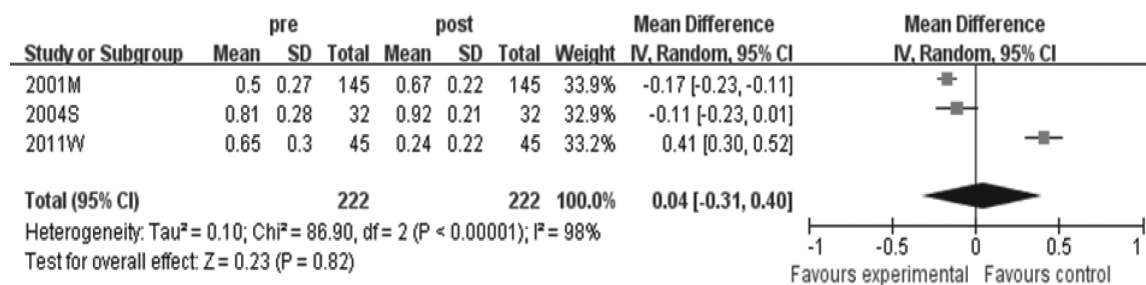


图 3 手术前后视力水平的比较(Logmar 记录法)

Figure 3 Vision acuity before and after surgery (Logmar method)

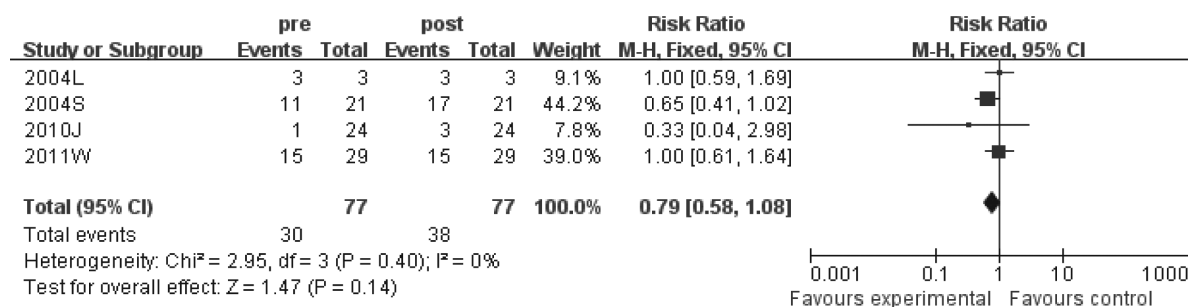


图 4 手术前后复视并发率的比较

Figure 4 The incidence of diplopia before and after surgery

3 讨论

GO 的病理生理机制尚不明确,但球后纤维脂肪组织增生、眼外肌水肿等病理改变导致眶内压力增高是其基本过程,而去除眼眶骨壁进行减压是一个有效的治疗手段^[12]。自 1911 年 Dollinger 首次报道眼眶外侧壁减压以来,眼眶减压术已日趋安全成熟。2011 年欧洲 Graves 眼病专家小组(European Group on Graves Ophthalmopathy, EUGOGO)制定了 GO 治疗指南,指出对于眼眶减压术的时机为中重度 GO 进入非活动期,威胁视力者则在静注糖皮质激素 2 周后进行。同时指出,手术治疗的安全性及有效性尚且需要通过临床证据等级较高的研究来证实^[13]。

由于 GO 发病率较低,大样本量的前瞻性研究需要长时间的积累以及多中心支持。为系统了解眼眶减压术治疗 GO 的现状,Leong^[14]检索了 1990 至 2008 年的 PubMed、Embase 及 Cochrane databases 等

数据库,发现目前眼眶减压术手术减压范围不一,手术径路多样,几乎所有的临床研究都反映眼眶减压术是一种安全有效的方法。然而既往临床研究的循证医学证据等级都较低。首先,几乎所有的临床研究都是回顾性队列研究,并且患者纳入标准不一,术前接受药物或放射治疗的比例不清楚。其次,大多数临床研究缺乏严谨设计,所报并发症比如复视等难以真实地体现总体情况。提示基于文献资源的现状关于眶减压手术方法 Meta 分析无从做起。2011 年 Boboridis 等^[15]系统搜索了 1950 至 2011 年的 Central、Medline、Embase、mRCT、ClinicalTrials.gov 数据库,以期得到关于眼眶减压术的对照性研究,包括眶减压手术与别种治疗方法的随机对照研究以及不同眼眶减压术间的随机对照研究,然而发现仅有 2 篇。因此对某两种眼眶减压方法或对眼眶减压术与其他治疗方法的临床疗效和风险进行比较和评价,目前尚且缺乏足够的依据。

由于眼眶减压术式多,更好的评估需要缩小研究范围,并使文献在方法和内容上有较好的可比性。针对以往研究的特点,需要选择单一方式的眼眶减压术作为研究对象,以期减少不同临床研究对结果的影响。

本研究选择经鼻内镜眼眶减压术进行研究,是因为经鼻内镜路径的减压术利用自然的鼻腔鼻窦通道,损伤较小而疗效较好,体现了微创理念和现代鼻外科专业的发展。该手术由本专业医师完成,排除了不同专业间的影响。并且经鼻内镜眼眶减压术的减压范围较一致,通常为内、下壁。

因为随机对照研究比较少,我们需要同时纳入质量较高的病例对照及队列研究。虽然观察性研究(如病例对照和队列研究)不可能调控一些不知道的或不可预测的混杂因素,但有时观察性研究提供的关于疗效的信息仍然值得信赖,因此我们将纳入文献标准放宽至病例对照及队列研究。通过进行手术前后自身对照研究,以突眼程度、视力、眼压及复视比率为效应量,分析经鼻内窥镜眼眶内下侧壁减压的疗效及安全性。同时必须严格控制文献质量,剔除临床研究设计方法以及纳入患者基本情况不清的文献。

本研究对文献进行筛查后发现,纳入文献中接受经鼻内镜眼眶内下侧壁减压术患者共156例,其中137例(88%)手术指征为GO引起视神经水肿。该结果可能由于大部分患者处在保守治疗过程中,转而选择手术的依据是急性视功能恶化,提示急性视功能改变是外科干预的重要时机,在手术适应证中占据重要地位。另一方面提示了在较多的眼眶减压术式中,经鼻内镜路径具有较强的优势,不仅由于其有效、安全和微创,更在于鼻内镜路径下可以直接而准确地进行视神经减压。

分析鼻内镜眼眶内下侧壁减压的突眼和视力改变的异质性较大(I^2 超过90%),可能原因在于纳入文献为回顾性对照研究,手术指征、手术方法及评价指标尚且无法完全统一。而患者的纳入标准亦有差异,尤其是前期药物或放射治疗患者的比例无法知晓。大多数临床研究时间跨度较长,每项研究甚至每项研究中各患者随访时间不确定。根据对减压术前后突眼程度及视力的统计合并发现,经鼻内窥镜眼眶内下侧壁减压术可以有效改善突眼情况,但对视力的影响无统计学意义。可能在于纳入患者多为视功能恶化者,而视功能改变往往不可逆。因此如何在视功能恶变前期进行外科干预,应是今后临床研

究的重要方向。

与以往的临床研究相同,本篇Meta分析得到结果提示经鼻内镜眼眶内下侧壁减压术可以有效改善患者的眼部症状,手术虽然可导致术后复视加重或新发复视,但发生率较低,另一方面手术也矫正了部分术前复视。因此不能由于术后新发复视的可能而拒绝眼眶减压术。在中重度及威胁视力的Graves眼病患者中,经鼻内镜眼眶减压术是一种较为成熟、手术效果及安全性值得信赖的治疗方法。

目前发表的临床研究尚且缺乏高质量的随机对照实验,因此本研究采用了自身对照临床设计。本文的结果尽管可能存在一定偏倚,根据现有结果,依然可以认为经鼻内镜眼眶减压术可以有效缓解突眼,保护视功能,但今后需要大样本随机对照的前瞻性临床研究来证实。

[参考文献]

- [1] Bartalena L, Tanda ML. Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 994-1001
- [2] Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Graves' ophthalmopathy: a preventable disease? [J]. Eur J Endocrinol, 2002, 146(4): 457-461
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy [J]. Thyroid, 2008, 18(3): 333-346
- [4] Hart R. Graves' orbitopathy: A multidisciplinary approach [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2008, 36(2): 188-189
- [5] Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Clin Endocrinol, 1997, 47(1): 9-14
- [6] Perros P, Baldeschi L, Boboridis K, et al. A questionnaire survey on the management of Graves' orbitopathy in Europe [J]. Eur J Endocrinol, 2006, 155(2): 207-211
- [7] Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [M]. USA: Wiley-Blackwell, 2008
- [8] 吴文灿, 余波, 王明玲, 等. 内镜下经筛径路眶内侧壁减压联合脂肪减压术治疗 Graves 眼病 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(10): 807-813
- [9] Jimenez-Chobillon MA, Lopez-Oliver RD. Transnasal endoscopic approach in the treatment of Graves ophthalmopathy: The value of a medial periorbital strip [J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2010, 127(3): 97-103
- [10] Stiglmayer N, Mladina R, Tomic M, et al. Endonasal endoscopic orbital decompression in patients with Graves' (下转第1292页)