

糖皮质激素静脉冲击疗法与常规口服治疗在 Graves 眼病中应用的 Meta 分析

苏建华,陈燕萍,包纪盛,黄伟

(南京医科大学无锡第二人民医院老年医学科,江苏 无锡 214002)

[摘要] 目的:评价糖皮质激素静脉冲击疗法与常规口服治疗应用于 Graves 眼病的临床有效性及安全性。方法:以计算机及手工检索国内外比较糖皮质激素静脉冲击疗法及常规口服治疗在 Graves 眼病患者中应用的随机对照研究(RCT),按照 Cochrane 系统评价方法,筛选文献、评价纳入文献质量,使用 Revman5.2 软件进行系统统计分析。结果:共检索到相关文献 54 篇,评价后纳入 5 项研究,共 265 例患者,其中糖皮质激素静脉冲击疗法组 134 例,常规口服治疗组 131 例。Meta 分析研究结果显示:①临床效果:糖皮质激素静脉冲击治疗组较常规口服治疗组可有效改善患者临床活动度评分(WMD=0.82,95%CI:0.61~1.03, $P < 0.001$)、突眼度(WMD = 0.62,95%CI:0.11~1.12, $P = 0.02$)、眼裂宽度(WMD = 0.72,95%CI:0.14~1.30, $P = 0.01$),但两组在改善复视方面无明显统计学差异(OR = 1.51,95%CI:0.77~2.95, $P = 0.23$)。②安全性:静脉冲击疗法组较口服治疗组有较低的不良事件发生率(OR = 0.16,95%CI:0.08~0.30, $P < 0.001$)。结论:与常规口服治疗组比较,静脉冲击疗法对 Graves 眼病具有更好的治疗效果,且安全性高。

[关键词] 糖皮质激素;静脉冲击疗法;常规口服治疗;Graves 眼病;Meta 分析

[中图分类号] R581.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)07-996-05

doi:10.7655/NYDXBNS20140729

Evaluation of intravenous glucocorticoid pulse therapy and oral route in the management of Graves' ophthalmopathy: a meta analysis

Su Jianhua, Chen Yanping, Bao Jisheng, Huang Wei

(Department of Geriatric Medicine, Wuxi NO.2 People's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214002, China)

[Abstract] **Objective:** To compare clinical efficacy and safety between intravenous glucocorticoid (IVGC) pulse therapy and oral route in the management of Graves' ophthalmopathy. **Methods:** All randomized controlled trials (RCTs) comparing IVGC with oral route for the management of Graves' ophthalmopathy were identified by manual and computer retrieval. All related data were extracted. Meta analysis was conducted using the statistical software RevMan 5.2 on the basis of strict quality evaluation with the methods recommended by the Cochrane Collaboration. **Results:** Fifty-four papers were found and 5 RCTs involving 256 patients (134 patients in the IVGC group and 131 patients in the oral route group) were included. The meta analysis showed that the IVGC group was associated with significant improvement of clinical activity score (CAS) compared with the oral route group (WMD = 0.82,95%CI:0.61~1.03, $P < 0.001$), proptosis (WMD = 0.62,95%CI:0.11~1.12, $P = 0.02$), lid width (WMD = 0.72,95%CI:0.14~1.30, $P = 0.01$), but the reduction of diplopia showed no difference between the two groups (OR = 1.51,95%CI:0.77~2.95, $P = 0.23$). IVGC had lower incidence of side effects than the oral route (OR=0.16,95%CI:0.08~0.30, $P < 0.001$). **Conclusion:** Compared with the oral route, IVGC pulse therapy showed better efficacy and safety in the management of Graves' ophthalmopathy.

[Key words] glucocorticoid; pulse therapy; oral route; Graves' ophthalmopathy; Meta analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(07):996-1000]

Graves 眼病是自身免疫性疾病,糖皮质激素具有抗炎及免疫抑制作用,因此其被广泛应用于治疗 Graves 眼病^[1]。口服及局部应用是较为传统的使用方法,但后者效果不及全身系统应用^[2]。口服治疗需

要长期服用大剂量激素,因而产生更多的不良反应,导致患者临床治疗满意度下降^[3]。20 世纪 80 年代末出现糖皮质激素静脉冲击疗法,多中心研究证明在短时间内静脉使用大剂量糖皮质激素,可迅速改善

患者视觉状态,提高患者生活质量^[4]。为了减少各研究之间的异质性,增大样本量及统计效能,本研究收集了糖皮质激素静脉冲击疗法、口服治疗在 Graves 眼病中应用比较的随机对照研究,通过 Meta 分析,希望对糖皮质激素冲击疗法用于 Graves 眼病患者的临床有效性及安全性做出系统、可靠的评价。

1 资料和方法

1.1 资料

①研究类型:随机对照研究(RCT);②研究对象:处于活动期的中重度 Graves 眼病患者,CAS 评分>3 分,存在突眼或者复视,病程少于 1 年。排除暴露性角膜炎、角膜溃疡或坏死、糖皮质激素使用禁忌患者;③干预措施:试验组采用糖皮质激素静脉冲击疗法,对照组采用常规口服治疗,且各组样本量明确,各组具体治疗方案见表 1。

1.2 方法

1.2.1 文献检索

表 1 各组研究的激素治疗方案

Table 1 The protocols of glucocorticoid therapy in the involved studies

研究组	冲击治疗组	口服治疗组
Marcocci 等 ^[5]	甲基泼尼松龙,起始 15 mg/kg,后减量至 7.5 mg/kg,整个疗程维持 14 周,静脉使用激素总量 9 g	泼尼松片,起始剂量 100 mg/d,后逐渐减量至 5 mg/d,整个疗程持续 22 周,激素累计使用 6 g
Ritva 等 ^[6]	甲基泼尼松龙,静脉滴入 500 mg 与口服强的松交替 2 个循环,总疗程 14 周,激素累计使用 3.66 g	泼尼松片,起始 60 mg/d,后减量至 5 mg/d,持续 16 周,总剂量 2.99 g
Kahaly 等 ^[7]	甲基泼尼松龙,静脉使用 0.5 g/d,后减量至 0.25 g/d,总共 12 周,累计剂量 4.5 g	泼尼松片,起始 100 mg/d,后减量至 10 mg/d,持续 12 周,累计剂量 4 g
Aktaran 等 ^[8]	甲基泼尼松龙,静脉使用 0.5 g/d,后减量至 0.25 g/d,总共 12 周,累计剂量 4.5 g	泼尼松片,起始 72 mg/d,后减量至 8 mg/d,持续 12 周,累计剂量 4 g
舒子正等 ^[9]	甲基泼尼松龙,静脉使用 0.5 g/d × 3 d,后改口服泼尼松 1mg/kg,逐渐减量,维持 3 个月	泼尼松片,起始 1 mg/kg,逐渐减量至 5 mg/d,维持 3 个月

计算机检索 Embase (1993 年 1 月~2012 年 12 月)、MEDLINE (1993 年 1 月~2012 年 12 月)、Cochrane 图书馆数据库(2013 年第 6 期)、中国生物医学文献数据库(1993 年 1 月~2012 年 12 月),文献语种限为中文与英文,全面收集比较糖皮质激素静脉冲击疗法及口服治疗用于 Graves 眼病患者的 RCT,并辅以手工检索和追踪检索纳入文献的参考文献。

检索策略:英文数据库:“Graves’ ophthalmopathy or thyroid-associated ophthalmopathy”and/or “methylprednisolone or intravenous (iv) glucocorticoid/steroid administration/therapy”and/or “prednisolone or oral glucocorticoid/steroid administration/therapy”。中文数据库:“糖皮质激素”和/或“冲击疗法”和/或“口服”和/或“Graves 眼病”。

1.2.2 文献质量评价及数据提取

由 2 名评价者根据纳入标准分别独立筛选文献,分别提取相关资料并记录试验特征与结果,交叉核对结果。如遇任何分歧通过讨论解决。如临床试验文献资料不全,尝试与原作者联系,由其补充,若无法获取原始资料,则将其剔除。采用 Jadad 量表评价纳入研究的方法学质量,1~2 分为低质量研究,3~5 分为高质量研究。提取资料的项目包括方法学描述、

随机分配的病例数、人口学特征、干预措施与对照措施的种类,结果评价指标包括:临床活动性评分(CAS)、眼裂宽度、突眼度、复视,不良反应包括骨质疏松、重症肝功能衰竭、肥胖、药物库欣样综合征、高血压、消化道溃疡、低血钾、高血糖等。

1.3 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行统计分析。计量资料采用加权均数差值(WMD)及其 95%CI 表示,计数资料采用相对危险度(OR)及其 95%CI 表示。采用异质性检验分析,试验结果不存在显著异质性时($P \geq 0.1, I^2 \leq 50%$)采用 Mantel-Haensze 固定效应模型分析。异质性显著时($P < 0.1, I^2 > 50%$)应先分析异质性的来源,选择性地排除异质性大的研究再用固定效应模型分析。当无法明确异质性的来源时,应用 Dersimonian-Laird 随机效应模型进行分析。

2 结果

2.1 纳入研究的概况

共检索到相关文献 54 篇,评价后纳入 5 项研究,其中英文 4 篇,中文 1 篇,共 265 例,糖皮质激素冲击疗法组 134 例,口服治疗组 131 例。Jadad 评分

5分的研究1篇^[6],4分的研究2篇^[7-8],3分的研究1篇^[5],2分的研究1篇^[9]。

2.2 纳入研究的方法学质量评估

所纳入的5项研究中,2项为平行设计^[5,7],3项为交叉设计^[6,8-9]。5项研究均提及“随机”,3项研究采用随机数字表法^[6-8],1项研究描述随机方法不恰当^[9],1项研究未描述随机方法^[5]。4项研究使用了结果测量盲法^[5-8],1项研究未采用盲法^[9]。5项研究无失访及退出病例。各组研究进行了基线比较,冲击疗法组及口服治疗组间的基线具有良好的相似性(表2)。

2.3 冲击疗法和口服治疗临床有效性比较

2.3.1 临床活动度评分

4项研究比较了两组治疗前后的CAS评分,异质性检验 $P = 0.4$,采用固定效应模型进行分析显示:与口服治疗组相比,冲击疗法组可有效降低Graves眼病患者CAS评分(WMD=0.82,95%CI:0.61~1.03, $P < 0.001$,图1)。

2.3.2 突眼度

5项研究均比较了两组治疗前后的突眼度,异质性检验 $P = 0.9$,采用固定效应模型进行分析显示:与口服治疗相比,冲击疗法改善Graves眼病患者的突眼度更加有效(WMD=0.62,95%CI:0.11~1.12, $P = 0.02$,图2)。

2.3.3 眼裂宽度

4项研究记录了两组治疗前后的眼裂宽度,但研究存在显著异质性($P = 0.08$),产生异质性可能与测量方法不同相关,去除测量方法显著不同的研究,异质性检验 $P = 0.66$,采用固定效应模型进行分析显示:与口服治疗相比,冲击疗法可有效降低Graves眼病患者的眼裂宽度(WMD = 0.72,95%CI:0.14,1.30, $P = 0.01$,图3)。

2.3.4 复视

4项研究记录了两组治疗前后的复视程度改变,异质性检验 $P = 0.62$,采用固定效应模型进行分析显示:两组在改善Graves眼病患者复视程度无明

表2 纳入本研究的基本资料

Table 2 Basic information of the involved studies

研究	年份	资料来源	总例数	Jadad评分	冲击治疗组		口服治疗组		效果判定指标	安全性
					男/女	年龄(岁)	男/女	年龄(岁)		
Marcocci等 ^[5]	2001	意大利	82	3	6/35	50.0±10.0	8/33	48.0±10.0	突眼度、眼裂宽度、CAS、视神经病变	糖耐量异常、溃疡、尿路感染、高血压、库欣样反应、肝损害
Valimaki等 ^[6]	2002	芬兰	34	5	1/17	46.0±3.4	1/15	46.0±3.0	突眼度、眼裂宽度、CAS、视敏度、眼压	未报道
Kahaly等 ^[7]	2005	德国	70	4	11/24	48.0	10/25	52.0	突眼度、眼裂宽度、CAS、视敏度、眼压、视神经病变、眼肌厚度	体重增加、失眠、肌痛、高血压、胃肠道反应、多毛、抑郁、心悸
Aktaran等 ^[8]	2007	土耳其	52	4	14/13	41.3±12.0	11/14	44.3±11.0	突眼度、眼裂宽度、CAS、视敏度、眼压、眼肌厚度	体重增加、库欣样反应、胃肠道反应、高血压、心悸、肌痛、高血糖、抑郁、失眠
舒子正等 ^[9]	2007	中国	28	2	15	41.6±10.4	13	42.1±11.0	突眼度、眼裂宽度、CAS、软组织炎症	未报道



图1 冲击治疗组及口服治疗组CAS改变的Meta分析

Figure 1 The meta analysis of the clinical activity score (CAS) between the IVGC group and the oral route group

显差异 (OR = 1.51, 95%CI:0.77~2.95, P = 0.23, 图 4)。

2.4 冲击疗法与口服治疗组安全性比较

3 项研究记录了两组治疗后随访 3 个月不良反应事件发生的人数, 异质性检验 P = 0.16, 采用固定

效应模型进行分析显示: 与口服治疗相比, 冲击疗法具有较低的不良反应事件发生率 (OR = 0.16, 95% CI:0.08~0.30, P < 0.001, 图 5)。

3 讨论

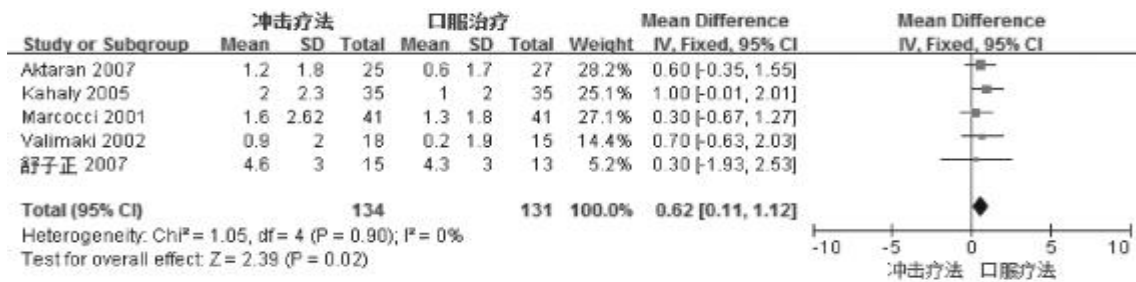


图 2 冲击治疗组及口服治疗组治疗前后突眼度变化差值(mm)的 Meta 分析

Figure 2 The meta analysis of the proptosis between the IVGC group and the oral route group

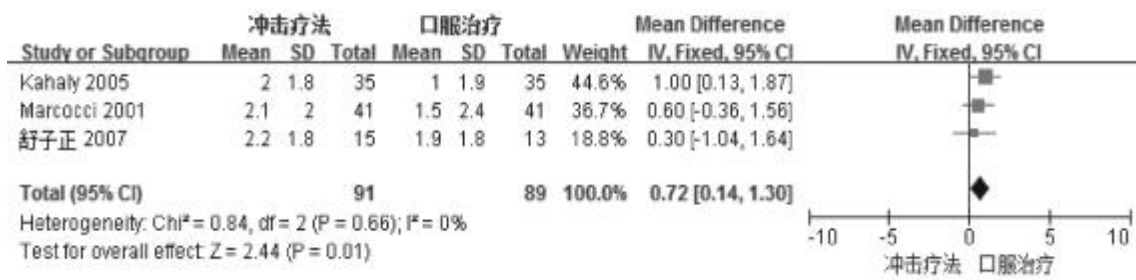


图 3 冲击治疗组及口服治疗组治疗前后眼裂宽度变化差值(mm)的 Meta 分析

Figure 3 The meta analysis of the lid width between the IVGC group and the oral route group

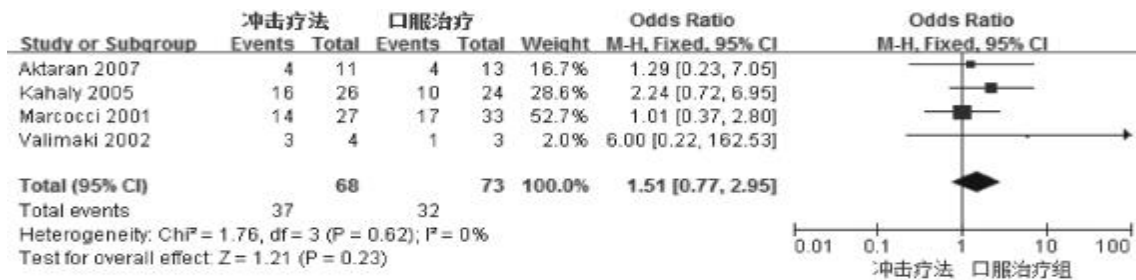


图 4 冲击治疗组及口服治疗组治疗前后复视改善程度的 Meta 分析

Figure 4 The meta analysis of the diplopia between the IVGC group and the oral route group

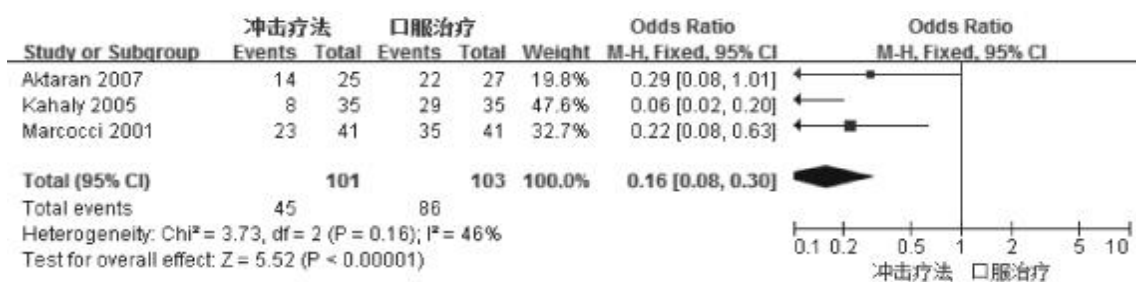


图 5 冲击治疗组及口服治疗组不良反应事件发生率的 Meta 分析

Figure 5 The meta analysis of the incidence of side effects between the IVGC group and the oral route group

对于中重度 Graves 眼病患者,规律应用激素治疗仍是临床治疗首选,国外多个临床试验证明短期大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗,可产生迅速有效的免疫抑制,比传统口服治疗产生治疗反应快,患者耐受性好^[10]。本研究通过 Meta 分析显示,静脉冲击疗法比常规口服治疗在同样的随访期内,能更有效改善患者的 CAS 评分,减轻患者突眼度及眼裂宽度,但在改善复视方面,两种方法无明显差异。一项对欧洲甲状腺联盟成员的调查研究中,91%的受访者表示愿意让处于中重度 Graves 眼病接受系统性激素治疗,71%的受访者甚至表示首先考虑静脉冲击疗法^[11]。传统的静脉冲击治疗方案会选择在 12 周的时间中,累计使用 4.5 g 左右的甲基泼尼松龙,但有新的研究表明,累计使用 7.47 g 甲基泼尼松龙对极重度患者更为有效^[12],如静脉使用甲泼尼松龙超过 8 g,会明显增加静脉冲击治疗的风险,特别是重症肝功能衰竭的发生^[7],因此在激素剂量的选择、合适的患者、定期不良反应监测都是静脉冲击疗法需慎重考虑的问题。

规律应用糖皮质激素主要不良反应包括肥胖、药物库欣样综合征、高血压、消化道溃疡、低血钾、高血糖等,在本文分析的 3 项研究中对不良反应都有详细说明,Meta 分析显示,静脉冲击疗法组不良反应事件发生率明显低于口服治疗组,其中在药物库欣样综合征、骨质疏松方面静脉冲击疗法组优势更为突出^[5,7]。另外有研究报道了尿路感染、抑郁等少见不良反应^[5,7-8],但鉴于报道此类不良反应样本数较少,无法有效进行统计分析比较。

本研究的局限性在于:①由于检索语种限制(仅限于英文、中文文献)可能存在选择偏倚,但纳入研究数量过少不足以检验发表偏倚;②许多研究采用多个指标或复合指标评估试验结果,而没有明确的主要指标。加之许多研究的样本量较小,使误差的发生风险增高,并导致各治疗组间出现假性统计差异。总之,与口服治疗相比,冲击疗法可显著改善 Graves 眼病患者眼病状态,且安全性好、耐受性高。

[参考文献]

[1] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010,362(8):726-738

- [2] Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1987,27(1):33-42
- [3] Ponto KA, Kahaly GJ. Current management of endocrine orbitopathy [J]. *Med Klin (Munich)*, 2008,103(10):717-730
- [4] Bahn RS. High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now? [J]. *Thyroid*, 2012,22(1):1-2
- [5] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001,86(8):3562-3567
- [6] Ritva KM, Anni K, Eeva L, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Acta Ophthalmol. Scand*, 2002,80(3):316-321
- [7] Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(9):5234-5240
- [8] Aktaran S, Akarsu E, Kartal M, et al. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *Int J Clin Pract*, 2007,61(1):45-51
- [9] 舒子正, 鞠海兵, 朱姿英, 等. 糖皮质激素冲击和口服疗法对 Graves 眼病疗效比较 [J]. *西南军医*, 2007,9(3):20-21
- [10] 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(2):333-346
- [11] 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
- [12] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(12):4454-4463

[收稿日期] 2013-10-08