

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.006
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0032-06

眼科疾病专题·论著

甲状腺功能亢进合并非浸润性突眼患者的眼表分析

李艳, 梁静

(天津市第四中心医院 眼科, 天津 300140)

摘要: 目的 观察甲状腺功能亢进合并非浸润性突眼患者的眼表状况, 总结其眼表损伤的临床特征。**方法** 采用横断面观察性研究。选取2017年1月—2018年6月天津市第四中心医院接诊的甲状腺功能亢进合并非浸润性突眼患者63例作为观察组, 同时纳入年龄、性别匹配的健康体检者30例作为对照组。研究对象接受眼表疾病指数(OSDI)问卷调查、结膜充血和角膜荧光素钠染色评分(FL)、泪膜破裂时间(BUT)和泪液分泌试验(Schirmer I 试验)检查、眼球突出体征(眼球突出度、睑裂高度、眼睑闭合不全程度和上睑退缩程度)测量及瞬目检查, 使用Image J图像分析系统计算眼表面积(OSA)。比较两组各指标之间的差异。**结果** 观察组眼球突出度、睑裂高度、上睑退缩程度均较对照组增加($P < 0.05$); 观察组不全瞬目次数、OSDI评分、结膜充血评分、FL、OSA均高于对照组($P < 0.05$); 观察组BUT较对照组缩短($P < 0.05$)。观察组眼睑闭合不全程度、Schirmer I 试验与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组眼球突出度、睑裂高度、上睑退缩程度与OSA呈正相关($r_s = 0.816$, $r = 0.546$ 和 $r_s = 0.723$, 均 $P < 0.05$); OSA与BUT呈负相关($r = -0.339$, $P = 0.007$)、与FL呈正相关($r_s = 0.378$, $P = 0.002$)。上睑退缩与不全瞬目呈正相关($r_s = 0.457$, $P = 0.022$); 不全瞬目与结膜充血呈正相关($r_s = 0.434$, $P = 0.002$), 但与BUT和FL无相关性($r = -0.082$ 和 $r_s = 0.013$, 均 $P > 0.05$)。**结论** 甲亢合并非浸润性突眼患者由于眼表暴露面积增大和不全瞬目次数增加, 容易继发蒸发过强型干眼, 导致眼表损伤。

关键词: 非浸润性突眼; 甲状腺功能亢进; 眼表; 干眼

中图分类号: R771

文献标识码: A

Ocular surface evaluation in hyperthyroidism patients with simple exophthalmos

Yan Li, Jing Liang

(Department of Ophthalmology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin, 300140, China)

Abstract: Objective To observe the ocular surface condition of hyperthyroidism patients with simple exophthalmos, and to summarize the clinical characteristics of ocular surface injuries. **Methods** In this cross-sectional observational study, sixty-three hyperthyroidism patients, who were presenting with simple exophthalmos and came to our clinic from January 2017 to June 2018, were included as observation group. At the same time, thirty age and gender matched healthy subjects were selected as control group. All the subjects were asked to fill in Ocular Surface Disease Index (OSDI) questionnaire, and underwent conjunctival hyperemia and corneal fluorescein staining examinations, tear break-up time (BUT) and tear secretion test (Schirmer I test), signs of exophthalmos (including exophthalmos, palpebral fissure height, degree of lagophthalmos and degree of upper eyelid retraction) measurements, and blink rate examination. Ocular surface area (OSA) was calculate using Image J. Differences of these indexes between observation group and control group were compared. **Result** Exophthalmos, palpebral fissure height, and degree of upper eyelid retraction in the observation group were higher than those in the control group, differences between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The number of incomplete blinks, OSDI scores, CH, FL, and OSA in the observation group were significantly higher than those in the control group.

收稿日期: 2021-03-05

and difference between two groups were statistically significant ($P < 0.05$). BUT in the observation group was significantly shorter than that in the control group, and difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in degree of lagophthalmos and Schirmer I test between the observation group and the control group ($P > 0.05$). In the observation group, exophthalmos, palpebral fissure height, and degree of upper eyelid retraction were positively correlated with OSA ($r_s = 0.816$, $r = 0.546$ and $r_s = 0.723$, respectively, all $P < 0.05$); and OSA is negatively correlated with BUT ($r = -0.339$, $P = 0.007$), positively correlated with FL ($r_s = 0.378$, $P = 0.002$). The degree of upper eyelid retraction was positively correlated with the incomplete blink rate ($r_s = 0.457$, $P = 0.022$); The incomplete blink rate was positively correlated with conjunctival hyperemia scores ($r_s = 0.434$, $P = 0.002$), but no significant correlation showed between BUT and FL ($r = -0.082$ and $r_s = 0.013$, respectively, all $P > 0.05$). **Conclusion** Due to their increase of ocular surface exposure area and incomplete blink rates, hyperthyroidism patients with simple exophthalmos are prone to secondary evaporative dry eye.

Keywords: simple exophthalmos; hyperthyroidism; ocular surface; dry eye

甲状腺功能亢进症(以下简称甲亢)是由于甲状腺腺体功能亢进,合成和分泌甲状腺激素过多,引起以神经、循环、消化等系统兴奋性增强和代谢亢进为主要表现的一组临床综合征^[1]。其眼部表现分为2类:一类为非浸润性突眼,病因与甲亢所致的交感神经兴奋性增加有关;另一类为浸润性突眼,即甲状腺相关眼病(thyroid associate ophthalmopathy, TAO),病因与眶周组织的自身免疫性炎症反应有关。TAO不仅可以累及眼眶结缔组织导致眼球突出、压迫性视神经病变及眼球运动障碍等,还可累及包括眼睑、泪腺、结膜和角膜在内的眼表系统,出现眼红、畏光、流泪和异物感等症状。已有研究证实,约65.2%~85.0% TAO患者合并有干眼^[2-3]。但临床上,甲亢合并非浸润性突眼的患者也常常会有眼表不适,推测其可能存在眼表损伤。为了明确这部分患者的眼表状况,本研究系统观察甲亢合并非浸润性突眼患者眼表结构的相关表现,总结其发病特征和相关因素,为临床正确的诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月—2018年6月在天津市第四中心医院被诊断为甲亢合并非浸润性突眼患者63例63眼(观察组)。其中,男性16例,女性47例;年龄20~55岁,平均(37.54±13.61)岁;病程(16.21±5.45)个月。纳入同期健康体检者30例30眼(对照组)。其中,男性7例,女性23例;年龄23~54岁,平均(39.15±11.22)岁。两组研究对象的性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本

研究遵循医学伦理学原则,经医院伦理委员会审核批准(批文号:SZXL-GD-13)。所有研究对象均取左眼为受检眼,在接受检查前均了解检查目的并签署知情同意书。

甲亢诊断标准^[1, 4]:①高代谢的症状和体征,如心悸、乏力、怕热、多汗、消瘦、易激动、食欲亢进等;②甲状腺体征:甲状腺肿和/或甲状腺结节;③血清激素:总甲状腺素(TT_4)、游离甲状腺素(FT_4)、总三碘甲腺原氨酸(TT_3)、游离三碘甲腺原氨酸(FT_3)升高,促甲状腺激素(TSH)降低(一般 < 0.1 mIU/L)。

非浸润性突眼患者纳入标准:①符合甲状腺功能亢进症诊断标准;②眼球突出度不超过18 mm;③年龄20~55岁。排除标准:①TAO或可疑TAO,如眼球突出度 > 18 mm、睑裂 > 11 mm或上睑距瞳孔中央距离 > 7 mm、眼外肌受累、视神经病变等^[5];②高度近视、干眼、睑缘炎、睑板腺功能障碍、过敏性结膜炎、翼状胬肉病史;③角膜接触镜配戴史、眼部手术或外伤史;④糖尿病、干燥综合征或风湿免疫系统疾病;⑤既往接受放射治疗和糖皮质激素治疗者;⑥妊娠或哺乳期患者;⑦其他影响甲状腺和眼表功能的疾病。

1.2 方法

1.2.1 眼干燥症症状评估 采用眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)评估干眼症状,研究对象根据近1周眼部情况作答。问卷共12题,计0~100分。其中,0~12分为正常,13~22分为轻度,23~32分为中度,33~100分为重度^[6]。

1.2.2 眼表指标检查 选择上午9:00~10:00,在安静、暗光环境下,检查室保持温度(25±2)℃、湿度(41±6)%,按以下步骤进行眼表指标检查。

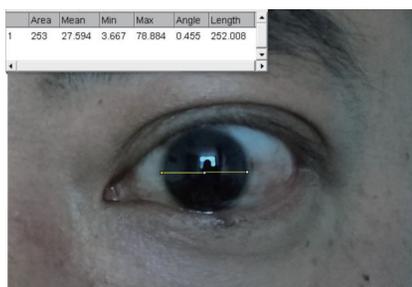
①SLM-8E型裂隙灯显微镜(重庆康华瑞明科技股份有限公司)观察研究对象的结膜充血程度、角膜是否透明、角膜上皮是否完整。结膜充血评分标准参照赵家良等^[7]制定的眼部体征评分量表:0分,无充血;1分,轻度血管扩张;2分,弥散的血管扩张充血,近穹窿部明显;3分,多数球结膜血管扩张充血,弯曲走行;4分,几乎所有的球结膜血管明显扩张充血,观察不到巩膜的瓷白色。②角膜荧光素染色评分(fluorescein staining score, FL):用无菌0.9%氯化钠注射液湿润荧光素钠试纸(天津晶明科技有限开发公司),将浸湿部分轻轻接触研究对象下方睑结膜,嘱其自然瞬目数次后平视正前方,在裂隙灯显微镜钴蓝光下观察角膜上皮着色情况。评分参考文献[8]的方法,将角膜分为4个象限,每个象限0~3分。0分,无染色;1分,散在点状染色;2分,较密集的染色点;3分,密集染色点或斑片状染色。③泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT):上述检查完成后,嘱研究对象自然瞬目数次后平视正前方,钴蓝光下记录从最后一次瞬目到角膜出现黑斑或黑线的时间;重复3次,取平均值。④泪液分泌试验(Schirmer I试验):自然状态下将检测滤纸(5 mm×35 mm,天津晶明科技有限开发公司)头端反折,挂于患者下睑中外1/3交界处5 min,记录滤纸条浸湿长度。

1.2.3 突眼体征检查^[9] ①眼球突出度测量:检查者与研究对象相对而坐,研究对象平视正前方,

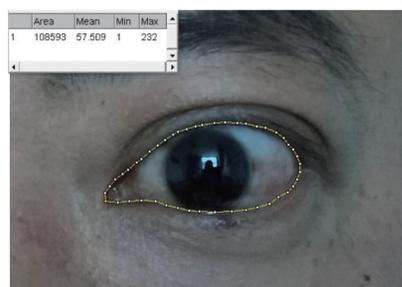
检查者将 Hertel 眼球突出度测量器(苏州六六视觉科技股份有限公司)的凹槽架于研究对象颞侧眶缘,保持水平,从两平面镜中观察角膜顶点所对的刻度,即为眼球突出度。②睑裂高度测量:研究对象平视正前方,用直尺测量经过中央瞳孔映光点的上、下睑缘之间的距离。③上睑退缩测量:正常上睑缘位于上方角膜缘下1~2 mm,高于此即为上睑退缩。研究对象平视正前方,检查者用直尺测量12点位角膜缘与上睑缘之间的距离。④眼睑闭合不全测量:让研究对象尝试闭眼,用直尺测量中央上、下睑缘之间的距离。所有检查均由同一位经验丰富的眼科医师完成,重复测量3次,结果取平均值。

1.2.4 瞬目检查^[10] 研究对象取坐位,平视正前方电视屏幕,环境照明为150 lux,观看距离220 cm,观看时间为5 min。使用DSC-RX100索尼相机(日本索尼公司)摄像记录每分钟的完全瞬目次数和不完全瞬目次数。

1.2.5 眼表面积(ocular surface area, OSA)测量^[11] 研究对象取坐位,先用IOL Master[®] 500光学生物测量仪(德国Carl Zeiss公司)测量角膜白到白距离(white to white, WTW),单位为mm。再用DSC-RX100索尼相机拍摄平视时眼外观照片。将照片导入Image J图像分析系统(美国国家心理健康研究所),描绘出睑裂区面积,即为OSA,单位为pixel(见图1)。再以WTW为参考,计算mm与pixel的转换公式,换算出实际面积,单位为mm²。



角膜白到白距离标记与测量



睑裂区眼表面积描绘与计算

图1 眼表面积测量示意图

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 18.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示,比较用 t 检验或Mann-Whitney秩和检

验;计数资料以构成比(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关分析用Pearson法或Spearman法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组突眼体征比较

观察组 63 例患者均表现有不同程度眼球突出和睑裂高度增加, 33 例(52.38%) 出现上睑退缩, 5 例

(7.94%) 出现眼睑闭合不全。观察组眼球突出度、睑裂高度、上睑退缩与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组眼睑闭合不全比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组突眼体征比较

组别	眼数	眼球突出度/[mm, M(QR)]	睑裂高度/(mm, $\bar{x} \pm s$)	上睑退缩/[mm, M(QR)]	眼睑闭合不全/[mm, M(QR)]
观察组	63	17.00(1.50)	8.35 ± 0.85	1.00(2.00)	0.00(0.00)
对照组	30	13.25(1.50)	7.49 ± 0.67	0.00(0.00)	0.00(0.00)
Z/t 值		-7.823	4.875	-4.794	-0.973
P 值		0.000	0.000	0.000	0.074

2.2 两组瞬目指标比较

观察组与对照组瞬目频率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组完全瞬目次数、不全瞬目次数比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组完全瞬目次数减少, 不全瞬目次数增加。见表 2。

表 2 两组瞬目频率、完全瞬目次数、不全瞬目次数比较

组别	眼数	瞬目频率/(次/min, $\bar{x} \pm s$)	完全瞬目次数/(次/min, $\bar{x} \pm s$)	不全瞬目次数/(次/min, $\bar{x} \pm s$)
观察组	63	11.81 ± 2.22	7.21 ± 2.45	4.66 ± 2.37
对照组	30	12.60 ± 2.49	9.76 ± 2.36	2.03 ± 1.18
t 值		1.130	2.958	3.874
P 值		0.256	0.025	0.006

2.3 两组眼表指标比较

两组 OSDI 评分、BUT、结膜充血评分、FL、OSA 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 OSDI 评分、结膜充血评分、FL、OSA 高于对照组, 观察组

BUT 短于对照组; 观察组 Schirmer I 试验与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 两组眼表指标比较

组别	眼数	OSDI 评分/M(QR)	Schirmer I 试验/(mm, $\bar{x} \pm s$)	BUT/(s, $\bar{x} \pm s$)	结膜充血评分/M(QR)	FL/M(QR)	OSA/(mm ² , $\bar{x} \pm s$)
观察组	63	13.00(6.00)	10.32 ± 3.56	7.36 ± 1.86	1.90(1.00)	0.00(1.00)	182.70 ± 19.51
对照组	30	6.00(6.00)	10.73 ± 3.45	9.24 ± 2.15	1.50(0.45)	0.00(0.00)	151.40 ± 15.28
Z/t 值		5.874	0.532	4.762	3.950	2.072	-7.724
P 值		0.000	0.596	0.000	0.000	0.041	0.000

2.4 观察组患者眼表指标与突眼体征的相关性

相关性分析显示, 眼球突出度、睑裂高度、上睑退缩与 OSA 呈正相关 ($P < 0.05$), 随着眼球突出度、睑裂高度、上睑退缩的增加, OSA 明显增大; OSA 与 BUT 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 FL 呈正相关 ($P < 0.05$), 与结膜充血无相关性 ($P > 0.05$), 随着 OSA 的增大,

BUT 缩短、FL 增高。不全瞬目与眼球突出度、睑裂高度、BUT、FL 无相关性 ($P > 0.05$); 不全瞬目与上睑退缩呈正相关 ($P < 0.05$), 随着上睑退缩程度的增加, 不全瞬目次数增加; 不全瞬目与结膜充血呈正相关 ($P < 0.05$), 随着不全瞬目次数的增加, 结膜充血程度增加。见表 4。

表 4 观察组患者眼表指标与突眼体征的相关性

指标	眼球突出度		睑裂高度		上睑退缩		BUT		结膜充血		FL	
	r_s 值	P 值	r 值	P 值	r_s 值	P 值	r 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
OSA	0.816	0.000	0.546	0.000	0.723	0.000	-0.339	0.007	0.229	0.071	0.378	0.002
不全瞬目	0.121	0.366	0.134	0.306	0.457	0.022	-0.082	0.541	0.434	0.002	0.013	0.451

3 讨论

眼表的解剖学定义为上、下眼睑缘灰线之间、眼球表面全部的黏膜上皮。因其表面由泪膜覆盖，故眼表的解剖学概念，应该包括角膜上皮、结膜及与稳定泪膜相关的附属器^[2]，是由连续而完整的上皮、神经、免疫和内分泌系统所联系而成完整的功能单位。这一功能单位对维持视觉质量和保护内眼结构十分重要。

眼表组织持续暴露于外界环境，其暴露面积直接决定着作用于眼表的刺激因素的多少。健康人眼表面积在正常范围，泪液的产生、流动、排出的过程处于动态平衡，可以有效冲刷和防御有害物质的侵袭，保护眼表的完整性^[13]。眼表面积增大可使泪膜脂质层变薄，泪液蒸发加快^[14]，被认为是引起眼表刺激症状和视疲劳的原因之一^[15]。本研究观察组患者较对照组研究对象的OSA增大、BUT缩短，且OSA与BUT呈负相关的结果，也支持上述理论。甲亢时，由于交感神经兴奋性增加，导致眼肌功能过强。眼外肌的过度收缩导致眼球突出，使两眦角相对眼球靠后，水平位的眼表暴露增多；而Müller肌的过度兴奋可使上睑位置上移导致上睑退缩，从而使睑裂高度增加，进一步增加眼表的暴露面积。本研究结果也显示，甲亢合并非浸润性突眼的患者OSA增大程度与眼球突出度、睑裂高度和上睑退缩呈正相关，进一步验证了上述理论。

非表面麻醉性Schirmer I试验得出的是滤纸刺激引起的泪液分泌量，用于评估主泪腺的分泌功能。本研究观察组Schirmer I试验与对照组比较差异无统计学意义，考虑可能是由于非浸润性突眼患者发病机制与TAO的炎症性损伤不同，通常没有泪腺的受累，故泪液分泌功能尚在正常范围。

正常睁眼时，泪腺分泌的泪液通过眼睑的剪切力均匀地拉伸到眼球表面；闭睑时，又通过眼轮匝肌的收缩，将多余的泪液及泪膜中的废弃物“泵”入泪囊。因此，规律而完整的瞬目运动可以帮助完成泪膜的物质交换，保持眼表湿度的动态平衡。瞬目频率降低时，瞬目间隔延长，眼表暴露时间增加，从而使泪液过度蒸发，导致泪膜不稳定^[16]。人眼的瞬目主要受代偿机制影响，当眼表干燥时可以反射性地增加瞬目以代偿不适^[17]。TAO

患者角膜敏感性下降，故反射性瞬目减少^[18-19]。本研究观察组患者瞬目频率在正常范围，但不全瞬目次数明显增加，且不全瞬目次数与上睑退缩程度和结膜充血程度呈正相关，表明由于上睑退缩可以导致瞬目运动不完全，从而使泪液不能完全涂布覆盖于角结膜，从而引发眼表炎症^[20]。但不全瞬目次数与BUT和FL无相关性，提示BUT的改变可能是多种因素作用的结果，并非仅由瞬目不全引起。

综上所述，本研究通过观察甲亢合并非浸润性突眼患者眼表结构的相关表现，发现其由于眼球突出、上睑退缩和睑裂增宽，导致眼表暴露面积增大和不全瞬目次数增加，容易继发蒸发过强型干眼而出现眼表损伤。提示在临床工作中应当重视这类患者，予以相关的检查，做到早发现、早干预，避免严重并发症的发生。

参考文献：

- [1] 中华医学会内分泌分会. «中国甲状腺疾病诊治指南»编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876-882.
- [2] NOWAK M, MAREK B, KOS-KUDLA B, et al. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy[J]. Klin Oczna, 2005, 107(79): 479-482.
- [3] ISMAILOVA D S, FEDOROV A A, GRUSHA Y O. Ocular surface changes in thyroid eye disease[J]. Orbit, 2013, 32(2): 87-90.
- [4] 关海霞. 2016版美国甲状腺协会«甲状腺功能亢进症和其他原因所致甲状腺毒症诊治指南»解读:诊断和内科治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(5): 311-315.
- [5] 肖利华. 甲状腺相关眼病的临床分级及诊断[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(12): 1140-1141.
- [6] MILLER K L, WALT J G, MINK D R, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(1): 94-101.
- [7] 赵家良, 黎晓新, 董冬生, 等. 普拉洛芬滴眼液治疗白内障术后炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价[J]. 眼科研究, 2000, 18(6): 560-564.
- [8] MACRI A, ROLANDO M, PFLUGFELDER S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluoresce in clearance[J]. Ophthalmology, 2000, 107(7): 1338-1343.
- [9] 肖利华. 现代眼眶病诊断学[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2006: 392-397.
- [10] 蓝敏, 杨旭波, 刘陇黔. 投影与液晶电视引起视疲劳的初步对比研究[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(8): 595-600.
- [11] TSAI P Y, WU Y C, LAI C H, et al. Ocular surface area changes after double eyelidplasty[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2012,

- 65(6): e141-e145.
- [12] 谢立信. 重视我国眼表疾病的防治研究[J]. 中华眼科杂志, 2002, 38(1): 3-5.
- [13] 毛曦媛, 张余光. 器官功能的完整实现是美容手术质量评价的金标准: 整形外科眼部手术对泪液循环的影响[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(2): 65-67.
- [14] WATANABE A, KAKIZAKI H, SELVA D, et al. Short-term changes in tear volume after blepharoptosis repair[J]. *Cornea*, 2014, 33(1): 14-17.
- [15] 高奕晨, 杨瑞波, 赵少贞. 视频终端相关性干眼的研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2017, 41(4): 232-236.
- [16] YOKIO N, GEORGIEV G A. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(2): 127-136.
- [17] 邓宏伟, 张敬先. 瞬目是基础泪液产生和排出的动力[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(4): 700-702.
- [18] WU L Q, MOU P, CHEN Z Y, et al. Altered corneal nerves in chinese thyroid-associated ophthalmopathy patients observed by in vivo confocal microscopy[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1024-1031.
- [19] ACHTSIDIS V, TENTOLOURIS N, THEODOROPOULOU S, et al. Dry eye in Graves' ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(4): 473-479.
- [20] PARK J, BAEK S. Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients: the role of increased incomplete blinking and Meibomian gland loss[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(5): e800-e806.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李艳, 梁静. 甲状腺功能亢进合并非浸润性突眼患者的眼表分析[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 32-37.

Cite this article as: LI Y, LIANG J. Ocular surface evaluation in hyperthyroidism patients with simple exophthalmos[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(21): 32-37.