

早期活动性 Graves 眼病患者黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度分析

张丹^{1,2}, 赵军², 张娟美², 田春柳^{1,2}, 季亚男^{1,2}, 张琳琳^{1,2}

引用:张丹,赵军,张娟美,等. 早期活动性 Graves 眼病患者黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度分析. 国际眼科杂志 2019; 19 (12):2150-2152

作者单位:¹(266000) 中国山东省青岛市, 青岛大学医学部;
²(276002) 中国山东省临沂市人民医院眼科

作者简介:张丹,在读硕士研究生,研究方向:白内障、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者:赵军,毕业于广西医科大学,硕士研究生,副主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼。
zhaojun@sina.com

收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-10-31

摘要

目的:应用光学相干断层扫描增强深部成像技术比较早期活动性 Graves 眼病患者与健康者黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度的差异。

方法:选取 2017-12/2019-05 在我院确诊的早期活动性 Graves 眼病患者(GO 组)和年龄、性别相匹配的健康体检者各 31 例 62 眼(对照组),所有受检者均进行屈光度、最佳矫正视力(BCVA)、眼压、眼球突出度、EDI-OCT 等检查,比较两组受检者黄斑中心凹下脉络膜厚度(SFCT)、脉络膜大血管层厚度(LCVT)、脉络膜毛细血管层/中血管层厚度(MCVT)的差异。

结果:两组受检者等效球镜度数、BCVA、眼轴均无明显差异,但 GO 组受检者眼压(17.22 ± 2.67 mmHg)、眼球突出度(15.44 ± 0.92 mm)、SFCT ($315.79 \pm 14.99 \mu\text{m}$)、LCVT ($234.66 \pm 14.90 \mu\text{m}$) 均显著高于对照组 (13.35 ± 1.54 mmHg、 12.90 ± 1.00 mm、 $239.00 \pm 12.67 \mu\text{m}$ 、 $159.16 \pm 13.30 \mu\text{m}$) (均 $P < 0.05$),而两组受检者 MCVT 无差异 ($81.13 \pm 7.46 \mu\text{m}$ vs $80.13 \pm 7.63 \mu\text{m}$, $P > 0.05$)。

结论:早期活动性 Graves 眼病患者 SFCT、LCVT 增厚,MCVT 无明显变化,提示应用 EDI-OCT 测量 SFCT 和 LCVT 对于评估早期活动性 Graves 眼病具有一定的参考价值。

关键词:Graves 眼病;黄斑中心凹下脉络膜厚度;脉络膜大血管层厚度;脉络膜毛细血管层/中血管层厚度;EDI-OCT
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.36

Analysis of different choroidal stratification thickness under macular fovea in patients with early graves ophthalmopathy

Dan Zhang^{1,2}, Jun Zhao², Juan-Mei Zhang², Chun-Liu Tian^{1,2}, Ya-Nan Ji^{1,2}, Lin-Lin Zhang^{1,2}

¹Department of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Linyi

People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China

Correspondence to: Jun Zhao. Department of Ophthalmology, Linyi People's Hospital, Linyi 276002, Shandong Province, China.
zhaojun@sina.com

Received:2019-06-20 Accepted:2019-10-31

Abstract

• **AIM:** To compare the difference of choroidal delamination thickness in macular fovea between patients with early active Graves ophthalmopathy and healthy subjects by optical coherence tomography (OCT) enhanced deep imaging.

• **METHODS:** From December 2017 to May 2019, patients with early active Graves ophthalmopathy diagnosed in our hospital (GO group) and 31 patients (62 eyes) with age and sex matched healthy physical examination (control group) were selected. Diopter, best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure, exophthalmos, EDI-OCT and other examinations were performed on all the subjects. The differences of macular central concave choroidal thickness (SFCT), choroidal macrovascular layer thickness (LCVT) and choroidal capillary layer/middle vascular layer thickness (MCVT) between the two groups were compared.

• **RESULTS:** There was no significant difference in equivalent spherical lens power, BCVA and eye axis between the two groups. However, the IOP (17.22 ± 2.67 mmHg), exophthalmos (15.44 ± 0.92 mm), SFCT ($315.79 \pm 14.99 \mu\text{m}$), LCVT ($234.66 \pm 14.90 \mu\text{m}$) in GO group were significantly higher than those in control group (13.35 ± 1.54 mmHg, 12.90 ± 1.00 mm, $239.00 \pm 12.67 \mu\text{m}$, $159.16 \pm 13.30 \mu\text{m}$) (all $P < 0.05$), but there was no significant difference in MCVT between the two groups ($81.13 \pm 7.46 \mu\text{m}$ vs $80.13 \pm 7.63 \mu\text{m}$, $P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** SFCT and LCVT in patients with early active Graves ophthalmopathy are thickened, and MCVT has no obvious change, suggesting that EDI-OCT measurement of SFCT and LCVT has certain reference value for evaluating early active Graves ophthalmopathy.

• **KEYWORDS:** Graves' ophthalmopathy; subfoveal choroidal thickness; large choroidal vessel thickness; medium choroidal vessel thickness; EDI-OCT

Citation: Zhang D, Zhao J, Zhang JM, et al. Analysis of different choroidal stratification thickness under macular fovea in patients with early graves ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(12):2150-2152

0 引言

Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO)是一种自身免疫性疾病,人群中发病率约5%,在成年人眼眶病中占首位^[1]。约25%~50%的甲状腺功能亢进患者可引发Graves 眼病,严重者波及眼外肌及视神经。因此,Graves 眼病早期诊断对于提高患者的生存质量具有重要意义。近年来随着光学相干断层扫描增强深部成像(enhanced depth imaging OCT, EDI-OCT)技术的出现,脉络膜的结构受到越来越多的关注。脉络膜主要由3层血管组织构成,是全身血流最丰富的组织,其形态结构与机体代谢状态、血液灌注、炎症等密切相关^[2-3]。以往文献报道活动性甲状腺相关眼病(TAO)患者黄斑中心凹下脉络膜明显增厚^[4-5],但不同脉络膜分层厚度分析尚无报道。本研究分析了早期Graves 眼病患者黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2017-12/2019-05在我院确诊的早期活动性Graves 眼病患者31例62眼(GO组),其中男6例,女25例,年龄19~58(平均 37.1 ± 12.5)岁。纳入标准:(1)甲状腺激素增高征候群;(2)甲状腺肿;(3)眼部症状符合早期Graves 眼病欧洲专家组(EUGOGO)2016年管理指南中的相关标准^[6]:轻度眼睑回缩($<2\text{mm}$)、轻度软组织损害、眼球突出程度不超过正常上限 3mm 、一过性或不存在复视以及使用润滑型滴眼液有效的角膜暴露症状;(4)根据Mourits等^[7]提出的临床活动性评分表(clinical activity score, CAS)评分标准:1)自发性的眼球后疼痛感;2)眼球运动时伴有疼痛;3)眼睑充血;4)眼睑水肿;5)结膜充血;6)球结膜水肿;7)泪阜水肿;8)眼球突出度在1~3mo内增加 2mm 或以上;9)1~3mo内矫正视力表敏感度降1行以上;10)1~3mo内眼球运动在任何方向下降5度或以下。每点1分,CAS评分 ≥ 3 分即可判断为活动性。排除眼眶炎性疾病、眼部肿瘤、青光眼、脉络膜视网膜疾病等眼部疾病及合并高血压、糖尿病等全身疾病患者。选取同期于我院进行体检的年龄、性别相匹配的健康体检者31例62眼作为对照组。两组受检者年龄、性别构成比差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会审批通过,符合伦理学标准,所有检查均获得受检者知情同意。

1.2 方法 所有受检者均进行屈光度、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、眼压、裂隙灯显微镜联合90D前置镜、IOL Master、眼球突出度测量、EDI-OCT等眼科检查,检查时间集中于15:00~17:00进行,避免脉络膜厚度昼夜节律变化。EDI-OCT检查:所有受检者进行脉络膜厚度测量前需在暗室静待5min,应用EDI模式进行,采用高清21线扫描模式,以间距为 0.025mm 、长度为 9mm 扫描线段对后极部黄斑中心凹行水平方位扫描,在高清图像下观察黄斑中心凹下脉络膜形态,选取其中经过黄斑中心凹的截面应用系统自带的工具进行手动测量。测量方法参考文献^[8],黄斑中心凹下脉络膜厚度(subfoveal choroidal thickness, SFCT)定义为黄斑中心凹下视网膜色素上皮(retina pigment epithelium, RPE)层外界至巩膜内表面的垂直距离,脉络膜大血管层厚度(large choroidal vessel thickness, LCVT)定义为从靠近黄斑中心凹最大的脉络膜血管最内侧至巩膜表面高反射线的垂直距离,SFCT和LCVT的差值记为脉络膜毛细血管层/中血管层厚度(medium choroidal vessel thickness, MCVT)。所有测量工

作均由同一位经验丰富的医师独立完成,每位受检者测量3次,取平均值作为最终数据。

统计学分析:采用SPSS 25.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

两组受检者等效球镜度数、BCVA、眼轴差异均无统计学意义($P>0.05$),但GO组受检者眼压、眼球突出度、SFCT、LCVT显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而两组受检者MCVT差异无统计学意义($P=0.462$),见表1。两组受检者通过EDI-OCT技术检测SFCT和LCVT示意图见图1。

3 讨论

Graves 眼病是一种自身免疫性疾病,其发生可能是体液免疫和细胞免疫共同作用的结果。研究表明,促甲状腺激素受体抗体、黏附分子和趋化因子以及T/B淋巴细胞等不仅是甲状腺机能亢进的重要因素,而且可刺激眼外肌及眼眶结缔组织,通过透明质酸和糖胺聚糖的合成导致眼眶内容物及眼外肌体积增大,引起眼球突出、眼睑退缩、球结膜水肿、复视等症状^[9-10]。

脉络膜位于人眼葡萄膜的后方,含有大量的血管组织及黑色素类物质。传统技术难以获得脉络膜清晰的可视化图像,无法观察整体结构。EDI-OCT技术不仅可显示脉络膜横截面图像,测量其厚度及体积,而且具有可重复、非侵入性、有效且容易测量等优点,因此在脉络膜厚度测量中的应用越来越广泛。脉络膜厚度受疾病、年龄、性别、眼轴、屈光、生物节律等因素的影响^[11]。因此在本次研究中,选取仅患有甲状腺功能亢进的患者作为研究对象,对照组为同期年龄、性别相匹配的健康体检者,固定脉络膜厚度的测量时间,从而降低了上述因素对脉络膜厚度测量结果的影响。

脉络膜是全身血流最丰富的组织,主要为外层视网膜提供氧气和营养物质。在糖尿病视网膜疾病、黄斑变性及中心性浆液性视网膜病变等疾病出现之前,脉络膜厚度及血流状态已经出现变化,并且与疾病的转归密切相关^[12-14]。Zhu等^[15]和Yu等^[16]研究发现,活动性TAO患者SFCT值增加,且SFCT值在矫正眼压之后与CAS评分密切相关,这与本研究结果相一致。Božić等^[17]研究认为,眼压在正常范围,眼动脉振幅及脉络膜灌注没有太大变化。本研究纳入的两组受检者眼压均在正常范围内,推测影响脉络膜厚度的主要是脉络膜静脉系统。脉络膜血流量虽大,但血流入口和出口均较小。甲状腺激素形成机体高代谢状态,降低外周血管阻力及舒张压。脉络膜静脉没有瓣膜,经眼静脉流出,影响眼部静脉血流系统,这可能影响脉络膜厚度。Wu等^[18]研究观察到在TAO患者的眼上静脉血流速度变慢,推测眼上静脉是脉络膜增厚的重要因素。Cagiltay等^[4]发现脉络膜厚度可能受静脉阻塞和充血的影响,并认为脉络膜厚度的升高可能是眼内压升高之前出现静脉充血的早期迹象。静脉淤血是TAO发病的重要机制。此外,巨噬细胞、T/B淋巴细胞等浸润使眶内容物增加及眼外肌肥大,脉络膜外在体积减少,直接影响脉络膜血管引流,血液处于“浓”“黏”等血行不畅的异常状态,是脉络膜增厚的主要原因。此外,Çalışkan等^[19]发现,

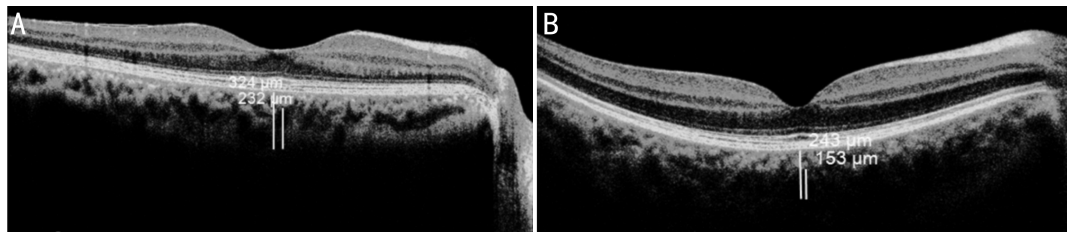


图1 EDI-OCT技术检测SFCT和LCVT示意图 A:早期活动性Graves眼病患者;B:健康体检者。

表1 两组受检者的眼部检查结果比较

组别	眼数	等效球镜度(D)	BCVA(LogMAR)	眼轴(mm)	眼压(mmHg)	眼球突出度(mm)	SFCT(μm)	LCVT(μm)	MCVT(μm)
GO组	62	-1.46±1.92	0.04±0.05	23.75±1.28	17.22±2.67	15.44±0.92	315.79±14.99	234.66±14.90	81.13±7.46
对照组	62	-1.11±1.50	0.05±0.05	23.70±1.25	13.35±1.54	12.90±1.00	239.00±12.67	159.16±13.30	80.13±7.63
t		-1.109	-0.843	-0.261	-9.895	-14.672	-30.807	-29.807	-0.738
P		0.27	0.401	0.795	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.462

注:GO组:早期活动性Graves眼病患者;对照组:健康体检者。

眼眶炎症反应间接影响脉络膜厚度。早期炎症因子浸润脉络膜,血管渗漏增加,影响脉络膜血管循环,导致脉络膜增厚。在Graves眼病患者中,长时间进展性的炎症活动容易出现可疑性青光眼,引起脉络膜厚度变薄及视神经损害。本研究发现,早期活动性Graves眼病患者黄斑中心凹下脉络膜增厚主要集中为大中血管层,考虑为甲状腺激素扩张大中血管的结果。

既往多数研究显示,Graves眼病患者高眼压的患病率为3.7%~24%,男性高于女性。Graves眼病患者眼压升高的原因有以下几点:(1)眼外肌水肿、浸润对眼球壁产生压迫,导致眼压升高;(2)眼眶容量增加致巩膜上静脉压力升高,使房水流出阻力增加,最终导致眼压升高^[20-21]。长时间持续性的眼眶活动可致慢性眼压升高,甚至出现青光眼。因此,Graves眼病持续时间可作为青光眼发生的危险因素之一。本研究中两组受检者眼压虽然差异有统计学意义,但均在正常范围内,考虑与纳入患者的病程短、病情较轻以及CAS评分低有关。

综上所述,本研究结果表明,早期活动性Graves眼病患者SFCT和LCVT较健康者明显增厚。SFCT和LCVT检查联合患者疾病严重程度及活动度对Graves眼病早期诊断具有一定的指导意义。但本次研究样本量有限,未能涉及中重度的甲状腺相关眼病患者,尚需对更大量患者进行随访以及观察治疗前后的变化,以确定特异性参考值。

参考文献

- 1 朱明娟,邢凯,亢泽峰,等. 甲状腺相关性眼病的诊断及治疗进展. 山东大学耳鼻喉眼学报 2018; 32(5): 110-113, 116
- 2 Takita A, Hashimoto Y, Saito W, et al. Changes in blood flow velocity and thickness of the choroid in a patient with leukemic retinopathy. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2018; 12: 68-72
- 3 Hashimoto Y, Saito W, Saito M, et al. Decreased choroidal blood flow velocity in the pathogenesis of multiple evanescent white dot syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015; 253(9): 1457-1464
- 4 Cagiltay E, Akay F, Demir O, et al. The Increment of Choroidal Thickness in Euthyroid Graves' Ophthalmopathy: Is It an Early Sign of Venous Congestion? *J Ophthalmol* 2018; 2018: 5891531
- 5 Özkan B, Koçer ÇA, Altıntaş Ö, et al. Choroidal changes observed with enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with mild Graves orbitopathy. *Eye(Lond)* 2016; 30(7): 917-924
- 6 胡欣,陈国芳,刘超. 2016年欧洲甲状腺学会/欧洲Graves眼病专

- 家组 Graves 眼病管理指南解读. 中华内分泌代谢杂志 2016; 32(10): 886-888
- 7 Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2010; 47(1): 9-14
- 8 洪婷婷,孟忻,汪军,等. 健康孕妇和子痫前期孕妇黄斑中心凹下不同脉络膜分层厚度变化的对比分析. 眼科新进展 2018; 38(6): 569-572
- 9 陈盼,欧阳伟. Graves眼病的发病机制及~(131)I综合应用的进展. 广东医学 2014; 35(17): 2776-2779
- 10 Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003; 24(6): 802-835
- 11 田雨,郭珊,王松田,等. 脉络膜厚度的临床研究进展. 中华眼科医学杂志(电子版) 2018; 8(4): 181-186
- 12 Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015; 45: 1-29
- 13 Laíns I, Figueira J, Santos AR, et al. Choroidal thickness in diabetic retinopathy: the influence of antiangiogenic therapy. *Retina* 2014; 34(6): 1199-1207
- 14 Chung YR, Kim JW, Kim SW, et al. Choroidal thickness in patients with central serous chorioretinopathy: Assessment of Haller and Sattler layers. *Retina* 2016; 36(9): 1652-1657
- 15 Zhu Y, Song Y, Cai Q, et al. A study on observing the central macular choroidal thickness of thyroid-associated ophthalmopathy patients with spectral-domain optical coherence tomography. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2018; 54(9): 688-693
- 16 Yu N, Zhang Y, Kang L, et al. Analysis in Choroidal Thickness in Patients with Graves' Ophthalmopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 3529395
- 17 Božić MM, Knežević MM, Risimić DS, et al. Ocular pulse amplitude in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Eur J Ophthalmol* 2013; 23(3): 284-288
- 18 Wu YJ, Wei X, Xiao MY, et al. Orbital decompression surgery and horse chestnut seed extract improved superior orbital vein blood flow in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(6): 869-875
- 19 Çalıřkan S, Acar M, Gürdal C. Choroidal Thickness in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Curr Eye Res* 2017; 42(3): 484-490
- 20 明娟,罗文. Graves眼病患者中高血压、青光眼患病率及其相关危险因素分析. 临床眼科杂志 2018; 26(6): 504-509
- 21 韩辉,黄佼,张险峰,等. Graves眼病眼压临床分析. 医学研究杂志 2015;44(10): 83-85