

· 论著 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0003

应用泪腺突出度判断甲状腺相关性眼病 活动性及预测糖皮质激素疗效

欢迎扫码观看
文章视频简介李碧云^{1,2}, 林嘉婷¹, 邹莉¹, 冯倩秋¹, 张武³, 王晓红³, 邓洪容¹, 王曼曼¹, 曾龙驿¹, 林硕¹✉

(1. 中山大学附属第三医院内分泌与代谢病科, 广东 广州 510630; 2. 南华大学附属长沙中心医院内分泌与代谢病科, 湖南 长沙 410018; 3. 中山大学附属第三医院放射科, 广东 广州 510630)

【摘要】 目的 探讨泪腺突出度 (LGH) 对判断甲状腺相关性眼病 (TAO) 活动性及预测糖皮质激素疗效的价值。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2022 年 11 月在中山大学附属第三医院内分泌与代谢病科住院治疗的 238 例 TAO 患者临床资料。采用磁共振成像 (MRI) 测量 LGH, 比较其不同活动组间的差异, 采用 Spearman 秩相关分析 LGH 与临床活动度评分 (CAS) 的相关性, 通过受试者操作特征 (ROC) 曲线评估 LGH 对 TAO 活动性的分期效能。对 92 例进行糖皮质激素治疗的患者进行随访, 分析不同疗效组间 LGH 的差异。疗效影响因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。结果 活动组患者 LGH 高于非活动组 ($P < 0.05$), Spearman 秩相关分析显示 LGH 与 CAS 呈正相关 ($P < 0.05$)。通过 ROC 曲线分析 LGH 对 TAO 活动性的分期效能, LGH 切点值为 9.78 mm 时效能最佳, 曲线下面积 (AUC) 为 0.703, 灵敏度为 78.9%, 特异度为 54.8%; 联合眼外肌厚度 (EOMT)、LGH 可进一步提高分期效能, AUC 为 0.752, 灵敏度为 62.7%, 特异度为 78.1%; 联合 EOMT、LGH 的 AUC 大于 LGH 的 AUC ($Z = 2.052, P < 0.05$)。糖皮质激素有效组 LGH 低于无效组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归示, LGH 是预测疗效的独立影响因素 ($P < 0.05$)。结论 TAO 患者 LGH 与 CAS 评分相关, 可作为判断 TAO 活动性的良好指标。LGH 联合 EOMT 可有效提高 TAO 的分期效能, 为临床精准诊疗提供有效的帮助。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 甲状腺功能亢进症; 磁共振成像; 泪腺突出度

Application of lacrimal gland herniation in judging the activity of thyroid-associated ophthalmopathy and predicting the efficacy of glucocorticoids

LI Biyun^{1,2}, LIN Jiating¹, ZOU Li¹, FENG Qianqiu¹, ZHANG Wu³, WANG Xiaohong³, DENG Hongrong¹, WANG Manman¹, ZENG Longyi¹, LIN Shuo¹✉

(1. Department of Endocrinology & Metabolism, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Endocrinology & Metabolism, the Affiliated Changsha Central Hospital, University of South China, Changsha 410018, China; 3. Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Corresponding author: LIN Shuo, E-mail: linshuo3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the value of lacrimal gland herniation (LGH) in judging the activity of thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) and predicting the efficacy of glucocorticoids. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 238 patients with TAO who were hospitalized at the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, from January 2014 to November 2022. Magnetic resonance imaging (MRI) was used to measure LGH and its differences were compared among different activity groups. Spearman rank correlation analysis was used to assess the correlation between LGH and the clinical activity score (CAS). The effectiveness of LGH in staging TAO activity was evaluated using the receiver operating characteristic (ROC) curve. Follow-up was performed on 92 patients receiving glucocorticoid therapy to analyze the differences in LGH between the different efficacy groups. The influencing factors of efficacy were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. **Results** The LGH of patients in the active group was higher than that in the non-active group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis results showed a positive correlation between LGH and CAS score ($P < 0.05$). The ROC

收稿日期: 2025-01-03

基金项目: 广东省重点领域研发计划项目 (2019B020227003); 中山三院临床研究专项基金远航计划 (YHJH202308)

作者简介: 李碧云, 硕士研究生, 研究方向: 甲状腺疾病, E-mail: boyoungli@163.com; 通信作者, 林硕, 副主任医师, 研究方向: 甲状腺疾病, E-mail: linshuo3@mail.sysu.edu.cn

curve analysis showed that the staging efficacy of LGH for TAO activity was optimal when the cut-off value of LGH was 9.78 mm, with an area under the curve (AUC) of 0.703, sensitivity of 78.9%, and specificity of 54.8%. Combining external ocular muscle thickness (EOMT) with LGH further improved staging efficacy, with an AUC of 0.752, sensitivity of 62.7%, and specificity of 78.1%. The AUC for the combined EOMT and LGH was greater than that for LGH alone ($Z = 2.052, P < 0.05$). In the glucocorticoid treatment efficacy group, LGH was lower than in the ineffective group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis indicated that LGH was an independent predictor of efficacy ($P < 0.05$). **Conclusions** The LGH of TAO patients is correlated with the CAS score and can be used as a good indicator to judge the activity of TAO. The combination of LGH and EOMT can effectively improve the staging efficacy of TAO, thus providing effective assistance for precise clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Thyroid-associated ophthalmopathy; Hyperthyroidism; Magnetic resonance imaging; Lacrimal gland herniation

甲状腺相关性眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 多见于 30~50 岁女性, 近 90% 发生于 Graves 病患者, 也可发生在桥本甲状腺炎并甲状腺功能减退症 (甲减) 或甲状腺功能正常的患者^[1-3]。其表现复杂多样, 包括畏光、流泪、眼睑肿胀、结膜充血、水肿、眼球疼痛、复视等, 严重时可导致角膜溃疡和视神经病变, 威胁视力^[3,5]。其病理生理机制主要为糖胺聚糖沉积、脂肪从头合成, 造成眶内组织体积扩张、眼肌增厚和免疫细胞浸润的炎症^[2,6]。TAO 病程包括活动的炎症期和非活动的纤维化期^[2,7]。活动期病理表现为单核细胞浸润和眼眶组织水肿, 一般可用糖皮质激素或其他免疫抑制剂等治疗^[4,7]。而以间质纤维化、胶原沉积和脂肪浸润为特征的非活动期, 通常对糖皮质激素、免疫抑制剂反应欠佳, 需进行手术治疗, 如眼眶减压、斜视矫正等^[7-8]。因此, 准确判断 TAO 患者的活动性及预测糖皮质激素疗效对患者预后至关重要^[7]。研究表明磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 可测量脂肪、肌肉等组织^[7,9]。既往大多数研究聚焦于眼外肌、眶周脂肪的测量^[10-13]。近年来, 有研究提示泪腺突出度 (lacrimal gland herniation, LGH) 在评估 TAO 病情及活动性方面有一定意义^[14], 但仍缺乏充分数据。本研究通过回顾性分析 TAO 患者的临床特征及 MRI 相关参数, 探讨 LGH 对判断 TAO 活动性及预测糖皮质激素疗效的价值, 为 TAO 的诊治提供新的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 1 月至 2022 年 11 月在中山大学附属第三医院内分泌与代谢病科住院治疗且确诊为 TAO 的患者临床资料。TAO 的诊断参

照 Bartley 标准^[15]: ①存在眼睑挛缩者结合以下之一, a. 甲状腺功能障碍或调节失常; b. 眼外肌受累; c. 眼球突出; d. 视神经功能障碍。②无眼睑挛缩者, 必须有甲状腺功能异常或调节失常, 并同时具有下列临床特征之一, a. 眼球突出; b. 眼外肌受累; c. 视神经功能障碍, 同时排除引起类似眼部症状的其他疾病。纳入标准^[16]: ①符合 Bartley 诊断标准; ②临床资料完整; ③年龄 18~70 岁。排除标准: ①既往有糖皮质激素治疗、放射治疗或手术减压史; ② MRI 图像缺失; ③图像质量不足以进行再次评估。根据纳入标准及排除标准, 最后共纳入 TAO 患者 238 例, 其中男 102 例, 女 136 例; 年龄 (42.6 ± 13.5) 岁。根据临床活动度评分 (Clinical Activity Score, CAS) 7 分法^[7], 将纳入研究的 TAO 患者分为活动组 (CAS ≥ 3 分) 165 例和非活动组 (CAS < 3 分) 73 例, 分组流程见图 1。CAS 由经过培训的 2 名内分泌科主治以上医师进行评估。

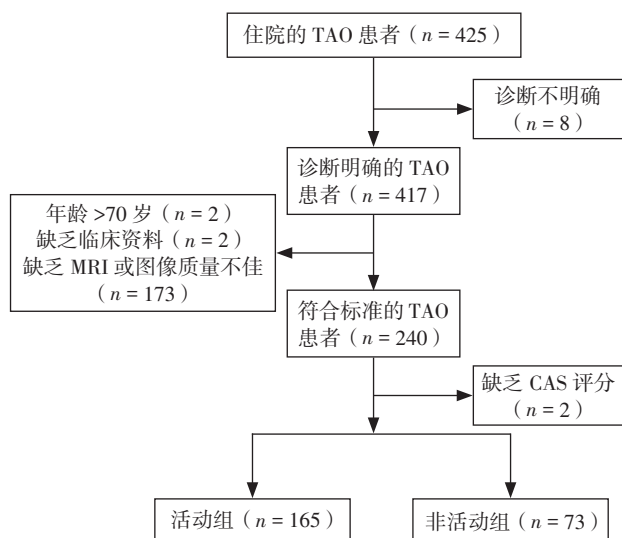
对纳入研究且于 2020 年 1 月至 2022 年 11 月在我院住院行糖皮质激素治疗的 103 例患者进行随访。患者每个月于门诊随访 1 次, 以出院后半年的随访数据进行疗效评估^[17]。随访过程中失访 11 例, 最终纳入 92 例。

本研究方案通过中山大学附属第三医院医学伦理委员会审批 (批件号: 中大附三医伦 RG2024-016-01), 所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 磁共振成像

采用美国 GE Discovery MR750 3.0 T、美国 GE Discovery MR360 3.0 T、德国 Siemens Prisma 3.0 T 磁共振扫描仪, 美国 GE Discovery MR750 3.0 T、美国 GE Discovery MR360 3.0 T 配有 8 通道头颅相控阵线圈, 德国 Siemens Prisma 3.0 T 配有 32 通道头颅相控阵线圈。患者处于仰卧位, 头先进, 常规行头



注：TAO 为甲状腺相关性眼病，MRI 为磁共振成像，CAS 为临床活动度评分。

图 1 研究分组流程图

Figure 1 Flow chart of research grouping

部轴位平扫 T_1 加权像 (T_1 -weighted image, T_1WI)、 T_2 加权像 (T_2 -weighted image, T_2WI) 压脂 (fat suppression, FS) 序列扫描以及冠位 T_1WI 、 T_2WI FS 序列扫描。美国 GE Discovery MR750 3.0 T 采用以下参数采集图像：自旋回波 (spin the echo, SE) 轴位 T_1WI 序列，重复时间 (repetitive time, TR) 375 ms，回波时间 (echo time, TE) 15.0 ms；SE 冠位 T_2WI FS 序列，TR 3 500 ms，TE 78.0 ms；SE 冠位 T_1WI 序列，TR 616 ms，TE 15.0 ms；视野 (field of view, FOV) 200 mm × 200 mm；切片厚度 2.0 mm。美国 GE Discovery MR360 3.0 T 扫描仪：SE 轴位 T_1WI 序列，TR 350 ms，TE 15.0 ms；SE 冠位 T_2WI FS 序列，TR 3 400 ms，TE 76.0 ms；SE 冠位 T_1WI 序列，TR 550 ms，TE 17.0 ms；FOV 200 mm × 200 mm；切片厚度 2.0 mm。德国 Siemens Prisma 3.0 T 扫描仪：SE 轴位 T_1WI 序列，TR 622 ms，TE 6.6 ms；SE 冠位 T_2WI FS 序列，TR 3 600 ms，TE 76.0 ms；SE 冠位 T_1WI 序列，TR 500 ms，TE 12.0 ms；FOV 200 mm × 200 mm；切片厚度 2.0 mm。

1.2.2 评价指标

本研究评价指标包括：① LGH，即在 T_1WI 序列最大显示眼球及视神经的横断面上，测量泪腺最前缘至双侧颞弓连线的垂直距离^[14]，取双侧 LGH 的平均值。② 眼外肌厚度 (extraocular muscle thickness, EOMT)，即通过 T_1WI 序列，在横断面上测量内直肌和外直肌的最大水平直径；在冠状

面上测量上直肌和下直肌的最大垂直直径，由于上睑提肌和上直肌在图像上难以区分，因此测量时将上直肌复合体一起评估；取双眼共 8 条 EOMT 的平均值^[18]。③ 眼外肌信号比值 (extraocular muscle signal intensity ratio, EOM-SIR)，即在 T_2WI FS 序列上圈出眼外肌感兴趣区域获得眼外肌信号值 (signal intensity, SI)，将同一平面颞肌的 SI 作为标准得出的比值；感兴趣区域面积控制在 1~5 mm²^[18]，取双眼共 8 条眼外肌信号比值 (signal intensity ratio, SIR) 的平均值。

1.2.3 糖皮质激素治疗相关定义及标准

糖皮质激素治疗方案具体如下^[19]：连续静脉糖皮质激素 (甲泼尼龙 0.5 g × 5 d) + 口服糖皮质激素 (初始泼尼松 40 mg/d 或甲泼尼龙 32 mg/d，持续 2 周，后每 2 至 4 周泼尼松减量 5 mg/d 或甲泼尼龙减量 4 mg/d，直至停药，总疗程约半年) 序贯治疗的方案。根据治疗半年后患者的随访情况将其分为有效组和无效组^[17]。以下综合指标中至少存在 2 项，同时其他指标未出现恶化定义为治疗有效^[20]：① CAS 下降 ≥ 2 分；② 眼球突出下降 ≥ 2 mm；③ 眼睑退缩改善 ≥ 2 mm；④ 复视改善 ≥ 1 级 (持续至间断，间断至短暂，短暂至无)；⑤ 眼肌运动改善 ≥ 8°。达不到治疗有效标准者定义为治疗无效。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 及 MedCalc 软件进行统计学分析。对计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov (K-S) 正态性检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组比较采用两独立样本 t 检验，不符合正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，2 组比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率或百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。各指标间相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。采用受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线确定各 MRI 参数对诊断和分期的灵敏度和特异度。通过多因素 Logistic 回归分析糖皮质激素治疗有效的相关影响因素。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TAO 患者临床特征

238 例 TAO 患者的性别、年龄、甲状腺功能亢进症 (甲亢) 起病年龄、吸烟史例数、活动性眼病

情况、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT₄)、游离三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, FT₃)、促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH)、抗甲状腺球蛋白抗体 (thyroglobulin antibody, TGA_b)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibody, TPOA_b)、抗促甲状腺激素受体抗体 (thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb) 见表 1。男性患者的吸烟史占比、活动性眼病占比、

TPOA_b、TRAb 均高于女性患者 (均 $P < 0.05$)。

2.2 活动性与非活动性患者 MRI 参数比较

活动组患者 LGH、EOMT、EOM-SIR 均高于非活动组 (均 $P < 0.05$)，见表 2。

2.3 MRI 参数与临床活动度评分的相关性

Spearman 秩相关分析示，LGH、EOMT、EOM-SIR 与 CAS 呈正相关 (r_s 分别为 0.353, 0.440, 0.229; 均 $P < 0.05$)。

表 1 238 例 TAO 患者临床特征
Table 1 Clinical characteristics of 238 TAO patients

项目	总体 (n=238)	男 (n=102)	女 (n=136)	Z/t/ χ^2 值	P 值
年龄 / 岁	42.6 ± 13.5	43.4 ± 13.2	42.0 ± 13.7	0.733	0.464
甲亢起病年龄 / 岁	40.2 ± 13.2	41.9 ± 12.5	38.9 ± 13.6	1.630	0.104
吸烟史 / n (%)	50 (20.9)	48 (47.1)	2 (1.5)	74.306	<0.001
活动性眼病 / n (%)	165 (68.8)	81 (79.4)	84 (61.8)	-8.536	0.003
FT ₃ / (pmol/L)	4.98 (4.07, 7.03)	5.00 (4.20, 6.46)	4.85 (3.92, 7.31)	0.859	0.391
FT ₄ / (pmol/L)	14.22 (11.46, 20.51)	13.90 (11.45, 18.60)	14.35 (11.47, 23.31)	-0.988	0.323
TSH / (μ IU/mL)	0.15 (0.01, 1.96)	0.31 (0.01, 2.15)	0.33 (0.01, 1.82)	-1.308	0.191
TPOA _b / (U/mL)	31.50 (1.56, 160.70)	15.59 (0.64, 134.72)	44.63 (6.51, 203.78)	-2.573	0.010
TGA _b / (U/mL)	3.98 (1.28, 27.17)	3.23 (1.17, 22.80)	14.06 (1.48, 46.38)	-1.864	0.065
TRAb / (U/mL)	4.80 (2.64, 17.70)	4.00 (2.00, 11.53)	5.60 (2.98, 27.10)	-2.245	0.025

表 2 活动组和非活动组 TAO 患者 MRI 参数比较
Table 2 Comparison of MRI parameters between active and inactive TAO patients

项目	无活动组 (n=73)	活动组 (n=165)	Z/t 值	P 值
LGH/mm	9.79 ± 2.67	11.79 ± 2.67	-5.336	<0.001
EOMT/mm	4.68 (4.25, 5.30)	5.61 (4.71, 6.94)	-5.590	<0.001
EOM-SIR	1.70 (1.44, 1.97)	1.92 (1.60, 2.26)	-3.001	0.003

2.4 泪腺突出度与甲状腺功能相关指标的相关性

Spearman 秩相关分析示，LGH 与 FT₄、TPOA_b、TGA_b 呈负相关 (均 $P < 0.05$)，与 FT₃、TSH、TRAb 无明显相关性 (均 $P > 0.05$)，见表 3。

2.5 MRI 参数对 TAO 的诊断效能

通过 ROC 曲线评估 MRI 参数对 TAO 活动性的分期效能，EOMT 切点值为 5.39 mm 时效能最佳，曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.726，灵敏度为 55.9%，特异度为 82.2%；LGH 切点值为 9.78 mm 时效能最佳，AUC 为 0.703，灵敏度为 78.9%，特异度为 54.8%，见表 4、图 2A。以 EOMT 与 LGH 建立联合指标预测模型 $\ln\left(\frac{P}{1-P}\right) = 0.578 \times \text{EOMT} + 0.167 \times \text{LGH}$ 进行 ROC 曲线分析，AUC 为 0.752，灵敏度为 62.7%，特异度为 78.1%，见表 5、图 2B。采用 MedCalc 软件进行 ROC 曲线比较，结果显示，联合 LGH、EOMT 的 AUC 大于

表 3 LGH 与甲状腺功能相关指标的 Spearman 秩相关分析

Table 3 Correlation analysis between LGH and thyroid function indicators

项目	r_s 值	P 值
FT ₃ / (pmol/L)	-0.071	0.303
FT ₄ / (pmol/L)	-0.196	0.004
TSH / (μ IU/mL)	0.054	0.437
TPOA _b / (U/mL)	-0.166	0.031
TGA _b / (U/mL)	-0.154	0.032
TRAb / (U/mL)	0.066	0.348

LGH 的 AUC ($Z = 2.052$, $P = 0.040$)，与 EOMT 的 AUC 比较差异无统计学意义 ($Z = 1.569$, $P = 0.120$)。

2.6 糖皮质激素有效组与无效组 LGH 比较

本部分研究共纳入成功随访的 TAO 患者 92 例，其中男 47 例 (51.09%)，女 45 例 (48.91%)，

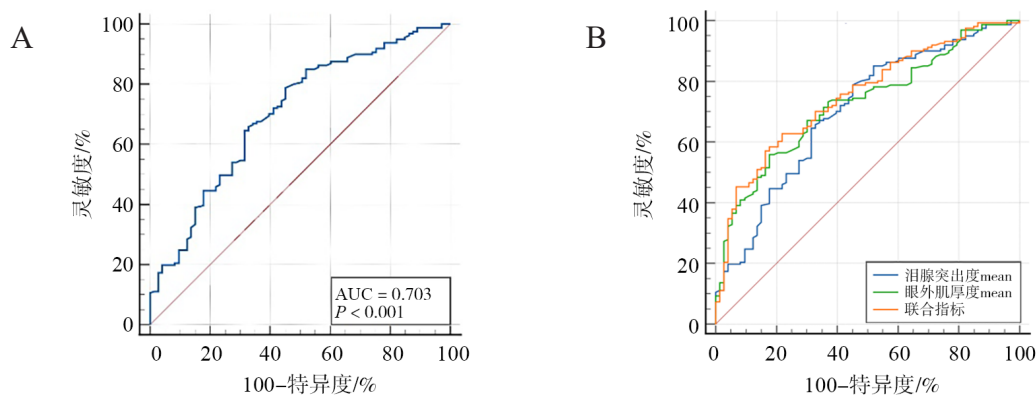
年龄 47.0 (32.0, 52.8) 岁; CAS 为 (3.41 ± 1.13) 分, 活动性眼病患者多于非活动性患者 (74 例 vs. 14 例); FT₃ 浓度为 (5.36 ± 3.34) pmol/L, FT₄ 浓度为 (14.55 ± 8.53) pmol/L, TSH 浓度为 0.350 (0.002, 2.370) uIU/mL, TPOAb 浓度为 15.65 (1.26, 134.72) U/mL, TGAb 浓度为 2.76 (1.05, 71.20) U/mL, TRAb 浓度为 5.60 (2.93, 18.68) U/mL。比较不同疗效组间 MRI 参数的差异显示, 有效组 LGH 低于无效组

($P < 0.05$), 而 2 组 EOMT、EOM-SIR 比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 5。Spearman 秩相关分析显示, LGH、EOMT、EOM-SIR 与 CAS 评分呈正相关 ($r_s = 0.438, 0.500, 0.273$; 均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归逐步向后法显示, 校正性别、年龄、吸烟、TSH、EOMT、EOM-SIR 后, LGH 是预测糖皮质激素疗效的独立影响因素 (OR=0.811, 95%CI 0.672~0.979, $P = 0.029$)。

表 4 MRI 参数诊断活动性 TAO 的准确性

Table 4 The accuracy of MRI parameters for diagnosing active TAO

项目	AUC	灵敏度	特异度	切点值	阳性预测值	阴性预测值	P 值	AUC 95%CI
LGH	0.703	0.789	0.548	9.780	79.4	54.1	<0.001	0.640, 0.761
EOMT	0.728	0.559	0.822	5.390	87.5	45.5	<0.001	0.666, 0.783
EOM-SIR	0.622	0.596	0.630	1.790	78.0	41.1	<0.001	0.546, 0.698
联合 LGH、EOMT	0.752	0.627	0.781	0.699	86.3	48.7	<0.001	0.687, 0.816



注: A 为 LGH 诊断活动性 TAO 的 ROC 曲线; B 为联合 EOMT、LGH 区分不同活动性 TAO 的 ROC 曲线。

图 2 MRI 参数诊断活动性 TAO 的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of MRI parameters for diagnosing active TAO

表 5 不同疗效组间临床数据及 MRI 指标比较

Table 5 Comparison of clinical data and MRI indicators among different efficacy groups

项目	无效组 (n=27)	有效组 (n=65)	t/Z/χ ² 值	P 值
泪腺突出度 /mm	13.10 ± 2.46	11.91 ± 2.68	1.990	0.049
EOMT/mm	6.32 ± 1.54	5.74 ± 1.60	1.582	0.117
EOM-SIR	2.09 ± 0.52	2.11 ± 0.61	-0.161	0.872
性别 / (男 / 女)	18/9	29/36	3.712	0.054
年龄 / 岁	47 (36, 55)	47 (32, 52)	0.785	0.432
吸烟史 /n (%)	9 (33.3)	13 (20)	-1.864	0.172
CAS/ 分	4 (3, 4)	3 (3, 4)	2.037	0.042
FT ₃ / (pmol/L)	4.16 (3.63, 5.00)	4.45 (3.76, 6.08)	-1.093	0.274
FT ₄ / (pmol/L)	11.46 (9.38, 13.49)	12.86 (10.50, 18.34)	-1.548	0.122
TSH/ (μIU/mL)	0.315 (0.08, 2.18)	0.389 (0.001, 2.67)	-0.347	0.728
TPOAb/ (U/mL)	12.54 (0.55, 434.15)	16.68 (1.65, 112.45)	-0.310	0.757
TGAb/ (U/mL)	2.81 (1.46, 71.97)	2.54 (0.92, 65.88)	1.090	0.276
TRAb/ (U/mL)	7.40 (3.00, 34.15)	5.60 (2.92, 12.42)	0.751	0.452

3 讨论

TAO的症状及体征大多由眼外肌、眶周脂肪、泪腺等软组织炎症水肿或脂肪增生导致体积增大引起,所以一般通过减小眶内容物体积或增大眶内可用空间进行治疗。临床上常使用糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂等药物或放疗减轻眶后软组织炎症水肿,从而减少眶内容物体积。除了既往研究的眼外肌、球后脂肪外,泪腺也是常受累的组织之一^[21]。有研究证实TAO患者常有泪腺受累,泪腺体积较健康对照组显著增大^[21-23],但泪腺体积测量复杂、耗时^[24]。目前国内基于MRI定量测量泪腺以评估TAO的研究较少,且多为小样本量研究^[25-27]。本研究共纳入238例TAO患者进行分析,其中活动组患者LGH高于非活动组,Spearman秩相关分析显示LGH与CAS评分呈正相关,提示LGH可作为判断TAO活动性的指标,与Gao等^[25]、Gagliardo等^[14]的研究结论基本一致。^[25]对LGH等MRI参数进行ROC曲线分析,结果显示EOMT、LGH对TAO患者具有良好分期价值。ROC曲线比较结果显示,联合EOMT、LGH进一步提高了TAO患者分期效能,提示了联合MRI参数评估眼病的临床价值。

糖皮质激素治疗是目前活动性TAO患者的一线治疗方案,而糖皮质激素治疗的方案仍未统一。目前在临床上应用较广的是欧洲格雷夫斯眼病协会(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)指南推荐12周的间歇激素冲击方案,然而即使规范地进行EUGOGO推荐的间歇性激素冲击治疗,TAO患者的总体有效率也仅40%~80%,这与活动性评估不准确及糖皮质激素个体反应差异等因素有关^[3, 28-29]。我们前期基于丰富临床经验建立了甲亢眼病的糖皮质激素冲击方案^[19],大部分患者使用了连续静脉糖皮质激素联合口服糖皮质激素序贯治疗方案,有效率较高,在长期临床应用中观察到有较好的疗效和安全性。我们前期开展过该方案与EUGOGO方案的对比,结果显示该方案治疗3个月的有效率77.8%,与EUGOGO方案有效率(63.6%)相当^[19]。无论采用何种糖皮质激素治疗方案,仍有一部分患者对激素治疗效果欠佳。无效的糖皮质激素冲击治疗可能导致病情进展,甚至出现肝损伤、感染、骨质疏松^[30],严重影响患者生活质量。因此,预测治疗疗效对于TAO患者的预后十分重要。

既往研究表明,有效组突眼度、EOMT、眼外肌厚度/眼眶脂肪厚度(orbital fat thickness, OFT)显著高于无效组,OFT显著低于无效组^[10]。另有研究定量测量突眼度、EOM、眼眶脂肪及泪腺,结果显示有效组EOM-SIR、LGH、LGH/OFT显著高于无效组,OFT显著低于无效组,2组突眼度、EOMT差异无统计学意义,EOM-SIR、LGH/OFT是预测糖皮质激素疗效的独立相关因素^[17]。陈露等^[31]定量测量泪腺以预测糖皮质激素治疗的疗效,结果显示有效组LGH高于无效组,而2组间其他泪腺参数差异无统计学意义,LGH与CAS评分呈正相关,提示LGH可反映疾病活动性。由于既往有关定量测量眼眶组织以预测糖皮质激素疗效的研究较少,且得出的结论不尽相同。本研究结果显示,LGH、EOMT与CAS评分呈正相关,提示LGH、EOMT可反映疾病活动性,与本文前述结果相一致。与无效组相比,有效组LGH更低,其余参数在两组间差异无统计学意义,提示较高的LGH激素疗效可能更差,可能原因如下:①糖皮质激素治疗方案可能不足以抑制泪腺的炎症活动;②目前糖皮质激素疗效评估尚无统一标准,不同研究采用的疗效判断标准不同,可能导致研究结果的差异;③本研究样本量较小,未能对所有患者进行随访;有效组患者样本量多于无效组(65例 vs. 27例),治疗有效率较高,可能影响研究结果的分析;④糖皮质激素治疗效果本身存在个体差异性,一部分患者的眼病尽管存在活动性,但糖皮质激素治疗效果欠佳,可能与遗传易感性有关,仍需进一步的研究来探讨糖皮质激素治疗效果的预测指标。

本研究存在以下局限性:①本研究采用多种MRI扫描仪进行定量测量,各设备之间测量参数可能存在偏倚,在之后的研究中应进行亚组分析减少设备带来的误差;②本研究仅应用MRI常规序列进行结构测量,不能反映软组织内部的病理变化,如能结合T₁映射、T₂映射、MRI弥散加权成像等功能性MRI技术有助于检测更详细的微结构信息^[11, 18, 32],如判断软组织的水肿及纤维化情况,有助于提高诊断及分期效能。仍需进一步开展大样本的队列研究和随机对照试验来进一步探讨LGH在TAO中的临床价值。

综上所述,TAO患者泪腺突出度与CAS相关,可作为判断TAO活动性的良好指标,LGH联合EOMT可有效提高TAO的分期效能,为临床精准

诊疗提供有效的帮助。

利益冲突声明: 本研究未受到企业、公司等第三方资助, 不存在潜在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] KAHALY G J. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (12): 3704-3720. DOI: 10.1210/clinem/dgaa646.
- [2] BARTALENA L, PIANTANIDA E, GALLO D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 615993. DOI: 10.3389/fendo.2020.615993.
- [3] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年) [J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58 (9): 646-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201. Oculoplastics and Orbit Study Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association, Thyroid Study Group of Endocrinology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and treatment of thyroid-associated ophthalmopathy (2022) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58 (9): 646-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.
- [4] BARTALENA L, TANDA M L. Current concepts regarding Graves' orbitopathy [J]. *J Intern Med*, 2022, 292 (5): 692-716. DOI: 10.1111/joim.13524.
- [5] DEBNAM J M, KOKA K, ESMAELI B. Extrathyroidal manifestations of thyroid disease: Graves eye disease [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2021, 31 (3): 367-378. DOI: 10.1016/j.nic.2021.04.006.
- [6] 彭玉琴, 闵晓珊. 甲状腺相关性眼外肌病变发病机制及动物模型的研究进展 [J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2023, 31 (1): 47, 64. Peng Y Q, Min X S. Research progress on the pathogenesis and animal models of thyroid-associated extraocular muscle disease [J]. *Chin J Strabismus & Pediatr Ophthalmol*, 2023, 31 (1): 47, 64.
- [7] BARTALENA L, KAHALY G J, BALDESCHI L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185 (4): G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [8] HUTCHINGS K R, FRITZHAND S J, ESMAELI B, et al. Graves' eye disease: clinical and radiological diagnosis [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (2): 312. DOI: 10.3390/biomedicines11020312.
- [9] 李璐杰, 冯仕庭, 王猛. MRI 诊断代谢相关脂肪性肝病的研究进展 [J]. *新医学*, 2023, 54 (1): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.011. Li L J, Feng S T, Wang M. Research progress on MRI in diagnosis of metabolic-associated fatty liver disease [J]. *J New Med*, 2023, 54 (1): 50-54. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.01.011.
- [10] XU L, LI L, XIE C, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in MRI predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 3196059. DOI: 10.1155/2017/3196059.
- [11] ZHAI L, WANG Q, LIU P, et al. T2 mapping with and without fat-suppression to predict treatment response to intravenous glucocorticoid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23 (6): 664-673. DOI: 10.3348/kjr.2021.0627.
- [12] LIU D, DUAN Y, HUANG K, et al. Assessing the relationship between levator palpebrae superioris and thyroid-associated ophthalmopathy using the Dixon-T2WI sequence [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1387217. DOI: 10.3389/fendo.2024.1387217.
- [13] KOIZUMI T, TANAKA T, UMEDA K, et al. Correlation between extraocular muscle enlargement and thyroid autoantibodies in thyroid eye disease [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2024, 68 (3): 250-258. DOI: 10.1007/s10384-024-01061-7.
- [14] GAGLIARDO C, RADELLINI S, MORREALE BUBELLA R, et al. Lacrimal gland herniation in Graves ophthalmopathy: a simple and useful MRI biomarker of disease activity [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30 (4): 2138-2141. DOI: 10.1007/s00330-019-06570-5.
- [15] BARTLEY G B, GORMAN C A. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119 (6): 792-795. DOI: 10.1016/s0002-9394 (14) 72787-4.
- [16] MA R, GENG Y, GAN L, et al. Quantitative T1 mapping MRI for the assessment of extraocular muscle fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocrine*, 2022, 75 (2): 456-464. DOI: 10.1007/s12020-021-02873-0.
- [17] HU H, CHEN H H, CHEN W, et al. T2 mapping histogram at extraocular muscles for predicting the response to glucocorticoid therapy in patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Clin Radiol*, 2021, 76 (2): 159.e1-159159.e8. DOI: 10.1016/j.crad.2020.09.005.
- [18] HU H, XU X Q, CHEN L, et al. Predicting the response to glucocorticoid therapy in thyroid-associated ophthalmopathy: mobilizing structural MRI-based quantitative measurements of orbital tissues [J]. *Endocrine*, 2020, 70 (2): 372-379. DOI: 10.1007/s12020-020-02367-5.
- [19] MU P W, TANG X X, WANG Y N, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: a single center prospective randomized trial [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (6): 153. DOI: 10.3892/etm.2020.9282.
- [20] KAHALY G J, RIEDL M, KÖNIG J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (4): 287-298. DOI: 10.1016/

- S2213-8587 (18) 30020-2.
- [21] KHAN A M, ALAWI A, ELKHAMARY S M, et al. Lacrimal gland enlargement in inactive thyroid eye disease: a case series and literature review [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2024, 88 (2): e20240113. DOI: 10.5935/0004-2749.2024-0113.
- [22] RANA K, CALTABIANO C, BEECHER M, et al. Lacrimal gland enlargement in thyroid eye disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2024, 44 (1): 431. DOI: 10.1007/s10792-024-03352-x.
- [23] ZHAO R X, SHI T T, LUO S, et al. The value of SPECT/CT imaging of lacrimal glands as a means of assessing the activity of Graves' orbitopathy [J]. *Endocr Connect*, 2022, 11 (2): e210590. DOI: 10.1530/EC-21-0590.
- [24] CALTABIANO C, RANA K, BEECHER M B, et al. Radiological measurements of lacrimal gland in thyroid eye disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2024, 44 (1): 11. DOI: 10.1007/s10792-024-02991-4.
- [25] GAO Y, CHANG Q, LI Y, et al. Correlation between extent of lacrimal gland prolapse and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy: a retrospective observational study [J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22 (1): 66. DOI: 10.1186/s12886-022-02270-9.
- [26] PU X Y, CHEN L, HU H, et al. Dixon MRI-based quantitative parameters of extraocular muscles, intraorbital fat, and lacrimal glands for staging thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Insights Imaging*, 2024, 15 (1): 136. DOI: 10.1186/s13244-024-01693-w.
- [27] SUN A L, PENG R, HAO P. The value of signal intensity ratios of orbital tissue to white matter of orbital MRI in evaluating Graves' orbitopathy [J]. *Int Ophthalmol*, 2024, 45 (1): 14. DOI: 10.1007/s10792-024-03385-2.
- [28] SELTER J H, GIRE A I, SIKDER S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 9 : 57-62. DOI: 10.2147/OPTH.S76583.
- [29] LI Z, LUO Y, HUANG Q, et al. A randomized clinical trial of intravenous methylprednisolone with 2 protocols in patients with Graves orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109 (1): 36-45. DOI: 10.1210/clinem/dgad476.
- [30] RYMUZA J, PELEWICZ K, PRZEDLACKI J, et al. Therapy with intravenous methylprednisolone pulses is associated with loss of bone microarchitecture in trabecular bone score-assessment among patients with moderate-to-severe Graves' orbitopathy: a pilot study [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13 : 893600. DOI: 10.3389/fendo.2022.893600.
- [31] 陈露, 胡昊, 陈文, 等. 常规 MRI 泪腺结构定量测量在甲状腺相关眼病激素治疗疗效预测中的价值 [J]. *放射学实践*, 2021, 36 (6): 728-732. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.007.
- CHEN L, HU H, CHEN W, et al. Quantitative measurements of lacrimal gland on conventional MRI in predictive value of glucocorticoid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Radiol Pract*, 2021, 36 (6): 728-732. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.007.
- [32] ZHAI L, LI F, LUO B, et al. Fat-suppression T2 relaxation time and water fraction predict response to intravenous glucocorticoid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Eur Radiol*, 2025, 35 (2): 957-967. DOI: 10.1007/s00330-024-10868-4.

(责任编辑: 谢汝莹 洪悦民)