

·临床研究·

静脉注射甲泼尼龙冲击治疗海绵窦炎症性疾病的疗效分析

杨庆林, 孟超, 孙厚亮, 王佳伟

作者单位
首都医科大学附属
北京同仁医院神经
内科
北京 100730
收稿日期
2022-04-19
通讯作者
王佳伟
wangw@yahoo.
com

摘要 **目的:**探讨静脉注射甲泼尼龙冲击治疗海绵窦炎症性疾病的疗效。**方法:**纳入我院应用糖皮质激素治疗的海绵窦炎症性疾病住院患者 77 例,回顾性分析其临床资料。根据是否应用大剂量静脉甲泼尼龙(500 mg/d 或 1000 mg/d)冲击治疗分为冲击治疗组 35 例和对照组 42 例,2 组均治疗 1 个月。观察指标包括疼痛(采用语言分级方法)、上睑下垂及眼球活动度。治疗 1 个月后,评定并比较 2 组的疗效及药物相关并发症。**结果:**2 组表现为疼痛的 58 例患者中,痊愈 28 例(48.3%);表现为上睑下垂的 33 例患者中,痊愈 8 例(24.2%);表现为眼球活动度降低的 71 例患者中,痊愈 8 例(11.3%)。对 2 组疗效的比较结果显示,冲击治疗组缓解疼痛总有效率 89.3%(25/28),高于对照组的 86.7%(26/30),差异有统计学意义($P<0.05$);但 2 种治疗方法对改善上睑下垂和眼球活动度的总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组出现与药物相关并发症 6 例(14.3%),冲击治疗组出现与药物相关并发症 18 例(51.4%),冲击治疗组高于对照组($P<0.01$)。**结论:**静脉注射甲泼尼龙冲击治疗海绵窦炎症性疾病短期内能够缓解疼痛,但是缓解眼肌麻痹的有效性安全性较常规疗法均无优势。

关键词 海绵窦;炎症性疾病;糖皮质激素;预后

中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220350

本文引用格式:杨庆林, 孟超, 孙厚亮, 王佳伟. 静脉注射甲泼尼龙冲击治疗海绵窦炎症性疾病的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(12): 804-806.

海绵窦病变主要分为炎症性、血管性、肿瘤性及感染性疾病等,其中以炎症性疾病最为常见^[1]。由于海绵窦局部解剖复杂、血运丰富及空间狭小,病理取材较为困难,目前海绵窦炎症性疾病主要依靠实验室指标和多种影像学技术相结合来进一步来区分^[2,3]。目前国内外研究认为 Tolosa-Hunt 综合征、海绵窦肉芽肿性多血管炎及海绵窦炎性肉芽肿性血管炎均属于海绵窦炎症性疾病^[1,4,5]。糖皮质激素是治疗该类疾病一线药物,但是临床研究中对其使用种类、方法及剂量均不统一^[6-8],缺乏不同剂量激素疗效的比较性研究。本研究分析首都医科大学附属北京同仁医院诊断、治疗的海绵窦炎症性疾病住院患者临床资料,探讨静脉注射甲泼尼龙冲击治疗与口服糖皮质激素治疗海绵窦炎症性疾病疗效,为治疗方法的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2011 年 1 月至 2021 年 12 月我科收治住院的海绵窦炎症性疾病 77 例。其中男 48 例,女 29 例;发病年龄 19~76 岁,平均(47.05±14.17)岁;病程 3~270 d,平均(47.05±14.17)d。所有患者发病时均有不同程度头痛或眼眶痛,治疗前表现为复视 71 例、同侧头痛或眼眶痛 58 例、上睑下垂 33 例、视力下降 4 例;同时累及多组脑神经 36 例,单脑神经受累 41 例。

纳入标准:①Tolosa-Hunt 综合征符合国际头痛疾病诊断分类(ICHHD-Ⅲ) Tolosa-Hunt 综合征诊断

标准^[9];眼肌麻痹,可伴有视力下降;病程中曾有眼肌麻痹同侧头痛或眼痛,且先于或者同时出现;经海绵窦 MRI 证实为同侧海绵窦增宽、强化,可累及眶上裂、眶尖或附近脑膜。②海绵窦肉芽肿性多血管炎及海绵窦炎性肉芽肿性血管炎的诊断标准采用 1990 年美国风湿病学会(ACR)的分类标准。

排除标准:①发病时或随访中证实存在以下原因所引起眼肌麻痹:肿瘤性、外伤性、血管性和感染性等海绵窦病变;神经肌肉接头病变、甲状腺相关眼病及遗传性疾病。②糖尿病所引起的孤立性颅神经麻痹。③存在严重心、肝、肾系统性疾病及其他糖皮质激素治疗禁忌证或出现严重不良反应,不能完成正规疗程。

本研究经首都医科大学附属北京同仁医院道德伦理委员会审核批准。患者及其家属对治疗过程中存在的医疗风险知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

根据是否进行大剂量静脉注射甲泼尼龙冲击治疗(500 mg/d 或 1000 mg/d)分为 2 组:冲击治疗组 35 例和对照组 42 例。2 组的发病年龄、性别、病程、临床症状及颅神经受累数量等基线及临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

所有患者均给予糖皮质激素治疗。冲击治疗组给予静脉给予甲强龙 500 mg/d 或 1000 mg/d,治疗 3 d,后改为口服甲泼尼龙 44~56 mg,每 7 天减 8 mg,递减至停用。对照组给予非冲击量静脉注射甲泼尼龙或口服甲泼尼龙,部分病例应用静脉地塞米松和口服醋酸泼尼龙(按照甲泼尼龙 4 mg=

醋酸泼尼松龙 5 mg=地塞米松 0.75 mg 进行等效置换)。最大初始剂量为 80 mg,最小初始剂量为 24 mg。维持初始剂量 7~10 d 后,每 7 天减 8 mg,递减至停用。所有患者均给予甲钴胺、维生素 B₁ 等常规治疗。2 组均治疗 1 个月。

1.2.2 疼痛评估 包括头痛或眼痛。根据语言分级方法 (verbal rating scale, VRS) 评分标准^[9]分为:0 级-无疼痛;1 级-虽有疼痛但可以忍受,能正常生活,睡眠不受干扰;2 级-疼痛明显,不能忍受,入眠浅,易疼醒,要求服用止痛药;3 级-疼痛剧烈,不能忍受,需要服用止痛药,睡眠受到严重干扰,可伴有植物神经功能紊乱或被动体位。疗效评定标准:①痊愈:治疗后 VRS 分级评为 0 级;②显效:治疗后 VRS 分级至少减少 1 级;③无效:治疗后 VRS 分级不变。

1.2.3 眼肌麻痹评估 包括复视、眼球活动度降低。疗效评定标准^[7]:①痊愈:复视、上睑下垂消失、眼球活动正常;②显效:复视、上睑下垂及患侧眼球活动度好转;③无效:复视、上睑下垂及眼球活动度无变化。

1.2.4 并发症情况 包括睡眠障碍、肝功能损害、血糖升高、血压升高、胃肠道不适等的发生率。

1.2.5 疗效评定 治疗 1 个月后进行疗效评定,计算痊愈率和总有效率。痊愈和显效计为有效,总有效率/%=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件处理数据。正态分布的计量资料采用 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间差异比较采用两样本 *t* 检验,疗效(痊愈、显效、无效)比较采用 Kruskal-Wallis 单因素方差分析;计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验或秩和检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 种治疗方法的疗效及有效性比较

2 组表现为疼痛的 58 例患者中,痊愈 28 例(48.3%);表现为上睑下垂的 33 例患者中,痊愈 8 例(24.2%);表现为眼球活动度降低的 71 例患者中,痊愈 8 例(11.3%)。即常规糖皮质激素治疗和糖皮质激素大剂量冲击治疗,均对疼痛的疗效最为显著,对上睑下垂的疗效较差,对眼球活动度降低的改善程度更差。

对 2 组疗效的比较结果显示,冲击治疗组缓解疼痛总有效率 89.3%(25/28),高于对照组的 86.7%(26/30),差异有统计学意义 (*P*<0.05),见表 2-1。但 2 种治疗方法对改善上睑下垂和眼球活动度的总有效率差异无统计学意义 (*P*>0.05),见表 2-2、表

2-3。
2.2 2 种治疗方法并发症比较

对照组出现与药物相关并发症 6 例(14.3%),包括睡眠障碍 3 例(7.1%)、血糖升高 2 例(4.8%)、血压升高 1 例(2.4%);冲击治疗组出现与药物相关并发症 18 例(51.4%),包括睡眠障碍 6 例(17.1%)、肝功能损害 3 例(17.1%)、血糖升高 4 例(11.4%)、血压升高 3 例(8.6%)、胃肠道不适 2 例(5.7%);冲击治疗组高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=12.276, P=0.000$)。

3 讨论

目前国内外对海绵窦病变治疗方面的研究相对较少。虽然一些新型药物如单克隆抗体及免疫抑制剂,甚至放疗等也开始应用于海绵窦炎症性病变^[10-12],但是糖皮质激素治疗仍是治疗海绵窦炎症性疾病首选药物^[13]。

糖皮质激素治疗海绵窦炎症性疾病的种类及剂量差异性较大^[7,13]。本研究中比较了静脉注射甲泼尼松龙冲击治疗后序贯口服疗法和口服糖皮质激素疗法的短期疗效,发现甲泼尼龙冲击治疗较对照组能够更迅速缓解疼痛。我们推测出现这种结果的原因与疾病发病机制密切相关。炎性因子作用于三叉神经海绵窦感觉纤维(第 1、2 支)及邻近脑膜是疼痛的主要原因,继发的神经水肿是另一个重要的病理生理改变^[4]。虽然 2 种疗法对环境疼痛均有效,但甲泼尼龙冲击疗法具有药物剂量大,起效快、免疫抑制强的特点,能够迅速阻断上述炎性病理生理过程,进而更好地缓解疼痛。

本研究 and 既往研究发现脑神经麻痹所致的上睑下垂和眼球活动受限等症状恢复较慢,但是 75% 患者经过激素治疗后 9~10 月内会完全恢复^[2,7]。脑神经麻痹能够恢复原因与免疫介导的神经脱髓鞘后再修复相关,部分患者脑脊液鞘内合成率增高及寡克隆区带的出现揭示了这种潜在免疫机制存在的可能性^[2,14]。与魏传乔等^[15]研究结果一致,本研究还发现甲泼尼松龙冲击疗法和对照组对改善眼肌麻痹短期疗效并不明显。Zhang 等^[7]推测眼肌麻痹恢复较慢的原因是由于炎症导致神经髓鞘修复出现异常或出现过度胶质增生而非神经水肿所致。

本研究发现 2 组有 5 例患者对激素治疗无任何反应现象。这些患者发病年龄普遍较大,病程较长,病变范围较广或存在对药物反应个体差异性可能是造成治疗无效的原因。但是,必须注意的是由于海绵窦病变病因复杂多样性和诊断疑难性,不排除存在其他病因所致海绵窦病变^[1]。Itokawa K 等^[16]报道了 1 例诊断为 Tolosa-Hunt 综合症患者,激素治疗患者无效。虽然早

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程/ (d, $\bar{x}\pm s$)	累及脑神经/例		临床症状/例			
		男	女			单神经	多神经	同侧眼眶痛 或头痛	上睑 下垂	复视	视力 下降
对照组	42	25	17	49.45±13.52	44.78±39.53	25	17	30	17	38	1
冲击治疗组	35	23	12	44.17±14.58	58.31±59.92	16	19	28	16	33	3
χ^2 或 <i>t</i> 值		0.312		1.647	1.187	0.312		0.755	0.214	1.486	0.494
<i>P</i> 值		0.577		0.104	0.239	0.227		0.385	0.644	0.223	0.482

表 2-1 2 组临床疗效的比较(例)

组别	例数	疼痛(头痛或眼痛)		
		痊愈	显效	无效
对照组	30	10	16	4
冲击治疗组	28	18	7	3
P值		0.040		

表 2-2 2 组临床疗效的比较(例)

组别	例数	上睑下垂		
		痊愈	显效	无效
对照组	17	2	14	1
冲击治疗组	16	6	9	1
P值		0.245		

表 2-3 2 组临床疗效的比较(例)

组别	例数	眼球活动度降低		
		痊愈	显效	无效
对照组	38	4	21	13
冲击治疗组	33	4	18	11
P值		0.944		

期未发现血管病变,但是后期经脑血管造影证实为海绵窦硬脑膜动静脉瘘。Takasuna H 等^[17]报道了 1 例海绵窦 MRI 符合海绵窦炎性病变特征,但是经激素及甲氨蝶呤治疗无效。病理活检证实并无肉芽肿性炎症,再次行脑血管检查证实为颈内动脉瘤。孙厚亮等^[1]也报了 1 例外院诊断为痛性眼肌麻痹综合征,接受激素治疗效果不好,后经手术活检病理证实为组织细胞肉瘤。因此对激素治疗反应不好的患者,需要拓展临床思路,尽可能完善检查,以防止误诊及漏诊。受限于海绵窦位置较深,取材困难等因素,优化 MRI 检查是很好的选择^[1,5,6]。另外,长期随访要贯彻到海绵窦炎症性病变的整个诊治过程。

本研究同时也发现冲击疗法所出现的不良反应明显高于对照组,主要不良反应为睡眠障碍、血压升高、血糖升高及消化道症状等。由于疗程较短,未出现其他服用糖皮质激素的药物不良反应如体重明显增加、向心性肥胖、白内障、青光眼、内分泌功能紊乱、精神障碍、骨质疏松、股骨头坏死等。大部分不良反应给予对症治疗后,均有缓解或消失。

因此,本研究发现大剂量静脉甲强龙冲击治疗短期内能够缓解疼痛,但是对缓解眼肌麻痹疗效不优于对照组,不良反应出现较多。关于激素使用方法的选择,还要根据患者的主要症状、是否合并基础疾病以及对药物的耐受程度而确定^[7,8]。密切监测药物不良反应和预防性给予保护性药物是减少不良事件发生的可行方法。但是本研究同时存在以下局限性:本研究所入组病

例时间跨度较大,病程亦有差异;糖皮质激素种类不同,虽然采用等效换算,但是实际上每个药物药理机制均有不同,会造成结果偏倚;本研究为单中心回顾性研究,可信度会受到影响;最后本研究只做了短期疗效分析,未进行系统长期随访。因此,将来需要进一步行多中心、大样本前瞻性随机对照研究来明确激素种类和合适剂量选择。

参考文献

[1] 孙厚亮,崔世磊,刘磊,等. 表现为眼肌麻痹的海绵窦区病变临床影像特征及病因学诊断价值[J]. 中华医学杂志, 2018, 98: 202-207.

[2] Yang Q, Lai C, Meng C, et al. Clinical and Cerebrospinal Fluid Characteristics in 55 Cases of Tolosa-Hunt Syndrome: A Retrospective Analytical Study[J]. Eur Neurol, 2022, 85: 265-272.

[3] Akpınar ÇK, Özbenli T, Doğru H, et al. Tolosa-Hunt Syndrome-Cranial Neuroimaging Findings[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2017, 54: 251-254.

[4] Kim H, Oh SY. The clinical features and outcomes of Tolosa-Hunt syndrome[J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21: 237.

[5] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)[J]. Cephalalgia, 2013, 33: 629-808.

[6] Weidauer S, Hofmann C, Wagner M, et al. Neuroradiological and clinical features in ophthalmoplegia[J]. Neuroradiology, 2019, 61: 365-387.

[7] Zhang X, Zhang W, Liu R, et al. Factors that influence Tolosa-Hunt syndrome and the short-term response to steroid pulse treatment[J]. J Neurol Sci, 2014, 341: 13-16.

[8] Colnaghi S, Versino M, Marchioni E, et al. A prospective multicentre study to evaluate the consistency of the IHS diagnostic criteria, the usefulness of brain MRI for the diagnosis, follow-up and treatment management, and the outcome after high dosage 6-methylprednisolone therapy, in subjects with Tolosa-Hunt syndrome[J]. J Headache Pain, 2010, 11: 285.

[9] Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW, et al. International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition[J]. Cephalalgia, 2019, 39: 687-710.

[10] Kwon HS, Kim TY, Kim JH, et al. Use of methotrexate in the management of recurrent Tolosa-Hunt syndrome: Two case reports[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99: e19882.

[11] Furukawa Y, Yamaguchi W, Ito K, et al. The efficacy of radiation monotherapy for Tolosa-Hunt syndrome[J]. J Neurol, 2010, 257: 288-290.

[12] Wiener J, Cron RQ. Successful treatment of pediatric Tolosa-Hunt syndrome with adalimumab[J]. Eur J Rheumatol, 2019, 7(Suppl 1): 1-3.

[13] Evers S. Facial pain: Overlapping syndromes[J]. Cephalalgia, 2017, 37: 705-713.

[14] Jarholm JA, Faiz KW, Nysted T, et al. Orbital Pain, Ophthalmoplegia, and Oligoclonal Bands in the Cerebrospinal Fluid: A Case Report of Tolosa-Hunt Syndrome[J]. Headache, 2018, 58: 758-760.

[15] 魏传乔,陈春富,崔晓晨,等. 62 例 Tolosa-Hunt 综合征患者的临床分析[J].临床神经病学杂志, 2019, 32: 215-218.

[16] Dutta P, Anand K. Tolosa-Hunt Syndrome: A Review of Diagnostic Criteria and Unresolved Issues[J]. J Curr Ophthalmol, 2021, 33: 104-111.

[17] Takasuna H, Sasaki R, Shiraishi M, et al. Steroid-resistant Tolosa-Hunt syndrome with a de novo intracavernous aneurysm: A case report[J]. Surg Neurol Int, 2016, 7(Suppl 30): S779-S784.

(本文编辑:唐颖馨)