

· 述评 ·

Graves 眼病的管理, 内分泌科医生大有作为

单忠艳

中国医科大学附属第一医院内分泌科、内分泌研究所、国家卫生健康委甲状腺疾病诊治重点实验室(共建), 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: cmushanzhongyan@163.com

The management of Graves' ophthalmopathy: physician in endocrinology can do more Shan Zhongyan.

Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHK Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Disease, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: cmushanzhongyan@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220505-05007

Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy 或 Graves' orbitopathy, GO) 又称甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)、甲状腺眼病 (thyroid eye disease), 是一种自身免疫疾病, 其特征是眼眶炎症和眶后组织增生, 导致眼球突出和视觉异常, 严重时可危及视力。GO 不仅严重影响生活质量, 也因为容颜受到影响, 可能导致心理问题, 不能正常参与社会活动甚至工作。以往预防 GO 的手段非常有限, 不能有效阻止 GO 的发生和发展; 当出现威胁视力的严重突眼, 在完成大剂量的糖皮质激素 (GC) 冲击治疗后, 如果无效或存在 GC 治疗的禁忌证, 眶减压术是唯一可行的治疗手段。令人欣喜的是, 最近十年, 不仅寻找到影响 GO 发生、发展的新的危险因素, 有了预防 GO 的对策; 更重要的是随着对 GO 发病机制的深入了解, 研发了数种针对 GO 病理机制不同环节的单克隆抗体, 而且在临床应用中观察到了明显的治疗效果, 甚至看到了药物治愈 GO 的希望。由此可见, GO 预防和治疗的广阔天地, 内分泌科医生大有作为。

1 GO 发现及规范诊疗之旅

临床常用 GO, 这主要和 Graves 病 (Graves' disease, GD) 密切相关。1835 年, 爱尔兰医生 Robert James Graves 在他的演讲中报告了 4 例毒性弥漫性甲状腺肿的病例, 均以弥漫性甲状腺肿和甲状腺功能亢进 (甲亢) 为主要特征, 其中 1 例伴有突眼。借

助 Graves 在医学界的名望, 在以英语为母语的国家, 将弥漫性甲状腺肿伴甲亢的患者称之为 GD, GO 因 GD 而得名。但是, 在欧洲许多非英语国家, 同一种疾病却使用 Basedow 病这一病名。1840 年, C. von Basedow 报告了 4 例患者, 其中 3 例为女性, 伴有眼球突出、心动过速和甲状腺肿, 其中 2 例患者出现了胫前黏液性水肿, 1 例患者还伴有双手指端粗厚。他所报告的唯一 1 例男性患者, 在患病一段时间后双目失明, 首次提示了男性患者如果出现突眼可能预后更差^[1]。如果再追溯历史的话, 实际上首次描述 GD 和 GO 的医生是罗马 San Spirito 医院的解剖学家兼外科医生 G. Flajani。1802 年, 他发表的病例报告中描述了 2 例患有心动过速和甲状腺肿大的病人, 其中 1 例伴有眼球突出。G. Flajani 无疑是第一位描述 GO 的医生^[2]。

尽管距今 220 年前报告了首例 GO, 直到 1995 年, Bartley GB 和 Gorman CA^[3] 制订出 GO 的诊断标准, 即 Bartley 标准, GO 才有了国际公认的诊断标准。进入 21 世纪, 伴随着免疫学和临床循证医学的飞速发展, 人们对 GO 的发病机制、自然病程有了更全面、深入的认识, 临床研究的证据为 GO 诊治指南的制定奠定了基础。1999 年, 欧洲 GO 协作组 (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO) 成立, 这是一个由来自 9 个欧洲国家的 13 个研究中心构成的跨国多学科的团队。2008 年, EUGOGO 发表了

第一个 GO 管理专家共识^[4]。2016 年, EUGOGO 公布了首部 GO 诊治指南^[5]。基于 GO 发病机制认识的深入和新的循证医学证据的累积, 2021 年 EUGOGO 更新了 2016 版指南^[6]。新指南不仅关注如何应用现代的诊治手段获得更好的临床结局, 而且更注重患者的合理需求和疗效的体验, 追求科学和人文的有机结合。我国学者最近 10 余年在 GO 的基础研究和临床多学科合作诊治方面不断耕耘, 硕果累累。2022 年, 由眼科、内分泌科、外科、放射治疗科等多学科合作, 制定了我国首部《甲状腺相关眼病诊治指南(2022)》(待发表), 国内外指南对指导和规范 GO 的临床诊治会起到积极的作用。

2 影响 GO 发生、发展不可控制的危险因素

就内分泌科而言, GO 是 GD 最常见的甲状腺之外的表现; 就眼科而言, GO 是最常见的眼眶疾病, 是成人单侧和双侧眼球突出最常见的原因。如果应用眼眶成像评估, 几乎所有的 GD 患者都能显示 GO 特点; 但是在临床上, 只有约 1/3 的 GD 患者存在 GO 症状^[7]。所以, GO 的患病率与 GD 密切相关, 也与 GO 的诊断方法有关。英国一家三级转诊中心分别于 1960 年和 1990 年对前 100 例连续就诊的 GD 患者的临床记录进行回顾性分析, 发现 GO 的患病率从 57.1% 降低到 35%, 并且伴有复视和视神经压迫的严重 GO 的比例也出现了平行下降(从 30.4% 降低到 20.7%)^[8-9]。

GO 发生、发展受到许多因素的影响, 其中一些危险因素是不可控制的内源性因素, 例如性别、年龄、种族和基因易感性等。GO 常见于 30~50 岁人群, 年龄越大, 病情越严重。GO 偏爱女性, 男女比例 1:(2~4), 但是男性更重, 男女比随着 GO 严重程度的增加而逐渐升高。GO 与种族的相关性结果不一, 有研究发现亚洲人 GO 患病率为 17.3%~74.2%, 与高加索人相似; 但另外的研究却发现白种人 GO 患病率比亚洲人高 5.4 倍, 产生不同结果的原因可能和 GO 诊断标准、研究方法和样本量不同有关^[10]。

目前发现与 GD 相关的易感基因包括编码人类白细胞抗原(HLA)复合体基因、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)基因、蛋白酪氨酸磷酸酶-22(PTPN22)基因、CD40 基因以及促甲状腺激素

受体(TSHR)基因等^[11]。这些基因通过改变抗原递呈模式或改变 T、B 淋巴细胞活化等发挥致病作用。这些 GD 易感基因具有种族特异性, 例如高加索人中 GD 最主要的易感性 HLA 等位基因 DRB1*03:01 在亚洲人中出现频率较低^[12], 亚洲人主要为 HLA-B*46^[13]。但是 GD 相关易感基因没有一个对 GO 至关重要, 或明确为 GO 单独的易感基因。一项对 CTLA-4 基因荟萃分析显示, 欧洲人 CTLA-4 基因 A49G 多态性与 GO 易感性相关联, 亚洲人与其无关^[14]。

3 影响 GO 发生、发展可控制的危险因素

内分泌科医生在管理影响 GO 发生、发展可控制的外源性因素中应该能够做得更好。这些危险因素包括吸烟、甲状腺功能状态不稳定、甲亢治疗方法选择不当、促甲状腺激素受体抗体(TRAbs)高滴度(>4 倍)、高胆固醇血症、微量元素缺乏、氧化应激等^[5-6]。

吸烟对 GO 的影响长期以来受到广泛关注。吸烟影响 GO 发生和发展的各个环节, 促进 GO 的发生, 恶化已有的 GO, 减弱 GO 的治疗效果, 促进放射性碘(¹³¹I)治疗后 GO 进展。上述风险与主动吸烟和被动吸烟均有关, 并与每天吸烟的数量成正比。所以, 国内外指南均强调 GD 伴或不伴 GO 均应戒烟^[5-6]。

维持甲状腺功能正常和平稳是 GO 治疗的基础。甲亢本身会对 GO 病程产生负面影响, 甲状腺功能恢复正常往往与 GO 的稳定和改善有关。甲状腺功能减退(甲减)也会对 GO 的发生和进展产生负面影响。需要我们思考的是甲状腺功能影响了 GO 还是有其他因素参与其中。如果应用甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)或甲状腺球蛋白抗体(TgAb)阳性诊断自身免疫性甲状腺炎(AIT), AIT 的患病率为 14.19%, 而表现为促甲状腺激素(TSH)升高的临床甲减和亚临床甲减患病率高达 13.95%^[15], 但是只有 2% 的 AIT 或少数甲减的患者发生 GO^[16]。GD 发生的根本原因是体内产生了针对 TSHR 的抗体[TRAbs 或促甲状腺激素受体刺激性抗体(TSAb)], 刺激甲状腺滤泡细胞合成分泌过量的甲状腺激素, 而 TSH 水平受到明显抑制, 所以, 相比评估甲状腺功能最敏感的指标 TSH, TRAbs/TSAb 与 GO 的关系更为密切^[17]。一项研究选择 700 例桥本甲状腺炎

(HT)患者,6% HT 合并 GO,将患者分为单纯 HT 组和 HT + GO 组,两组甲状腺激素水平没有差异,TSH 均在正常范围,但是 HT + GO 组 TSAb 滴度明显升高,多因素分析显示在调整了性别和年龄后,TSAb 每升高 10 倍,GO 发生风险升高 55 倍[OR: 55.9, 95% CI: 24.6 ~ 127]^[18]。

当 GO 伴有甲亢时,除了治疗甲亢,维持甲状腺功能正常,还应该考虑选择的治疗方法是否会影响 GO 的发生和发展,目前认为这与是否影响 TRAb/TSAb 水平密切相关。

血清刺激性 TRAb/TSAb 水平反映了 GD 的严重程度,是疾病持续活动的标志。TRAb/TSAb 在 GD 或 GD + GO 患者抗甲状腺药物(ATD)治疗中维持甲状腺功能稳定起关键作用。一项研究纳入 100 例 GD 患者,应用甲巯咪唑(MMI)治疗 2 年。治疗后有反应定义为第 24 周甲状腺功能正常;无反应为第 24 周持续性甲亢;复发为第 36、48 和 96 周仍为甲亢。结果显示治疗期间,有反应组血清 TSAb 水平显著下降,无反应组升高。72 周随访期间所有无反应者和(或)复发者在第 24 周时 TSAb 均为阳性。GD + GO 治疗反应差与 TSAb 和吸烟有关。血清中 TRAb 总体水平,尤其 TSAb 是严重 GO 可靠和高度敏感的生物标志物^[19]。

手术治疗甲亢对 GO 没有影响。一项荟萃分析在 694 篇文章中筛选出 5 项随机对照试验,共 886 例参与者,其中 172 例行甲状腺全切除术,692 例行双侧甲状腺次全切除术,随访时间 6 个月到 6 年。结果提示预防甲亢复发方面甲状腺全切除术优于次全切除术;永久性喉返神经麻痹发生上两组没有差异;两组均没有导致 GO 恶化。甲状腺全切除术后 9 个月,TSAb 降低,3 年阳性率降到 18%^[20]。

¹³¹I 治疗与 GO 恶化之间的相关性报道最早见于 1967 年,之后大量研究显示与 ATD 相比,¹³¹I 增加发生和加重 GO 风险(RR 4.1, 95% CI: 1.7 ~ 8.2, $P=0.002$);¹³¹I 治疗后 6 个月 GO 发生率最高^[21-22]。一项研究纳入初诊 GD 患者 179 例,分别选择 ATD 治疗、手术治疗和¹³¹I 治疗,随访 5 年以上。¹³¹I 治疗后的 6 个月内 TRAb 滴度升高,1 年后恢复到治疗前水平,其后 5 年内 TRAb 维持在较高水平^[23]。这是拟妊娠妇女不采取¹³¹I 治疗的原因,也

是 GO 患者慎重选择¹³¹I 治疗的原因之一。

目前令人高兴的是,GC 干预能有效预防¹³¹I 导致的 GO 加重,¹³¹I 治疗同时接受 GC 治疗的患者均未出现 GO 病情恶化^[22]。一项荟萃分析提示为了预防¹³¹I 加重 GO,GC 口服优于静脉用药。伴 GO 的患者口服 GC 治疗有预防作用,不伴 GO 的患者口服 GC 无效^[24]。GC 的作用与降低 TRAb 有关,¹³¹I 治疗后 45 d 接受口服或静脉 GC 干预的患者,TRAb 水平明显低于未用药预防者。在¹³¹I 治疗后 90 d 内,口服或静脉 GC 组 TRAb 水平没有差异,但是,治疗后 180 d,TRAb 水平口服组明显低于静脉组^[25]。因此,目前指南推荐,预防¹³¹I 治疗后 GO 的发生和发展,选择口服 GC 而不是静脉应用^[6]。

新近发现 GO 及其活动与胆固醇水平相关,165 例甲亢病程在 44 个月内的 GD 患者,GO 组总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平明显升高;TC 和 LDL-C 升高组,GO 患病率升高^[26]。另一项研究发现用临床活动性评分(CAS)评估静脉 GC 治疗反应,GO 患者基线 LDL-C 是对 GC 治疗反应的独立预测因素,如果 LDL-C 水平 > 190 mg/dL (4.93 mmol/L)会明显降低第 12 周临床治疗的反应性^[27]。在新诊断的 GD 患者中,他汀类药物治疗可以防止 GO 的发展^[28]。他汀类药物作为预防 GO 的手段值得进一步研究^[29]。也有研究提示维生素 D₃ 水平和血清硒与 GO 相关。回顾性病例对照研究发现 GO 患者血清 25(OH)D 水平明显低于 GD 患者^[30]。随机对照研究显示补硒治疗能够改善 GO 患者 CAS 评分和生活质量^[31]。

4 靶向治疗药物为治愈 GO 带来希望

GO 免疫学发病机制的进展令人瞩目。GO 患者眼眶后有特异性的 B 细胞、T 细胞和骨髓来源的 CD34⁺ 纤维细胞浸润。一方面,眼眶后骨髓来源的纤维细胞能够分化成 CD34⁺ 成纤维细胞,在局部免疫微环境的条件下,进一步分化成肌成纤维细胞或脂肪细胞;同时眶成纤维细胞合成透明质酸,共同导致眶后组织体积增加、眼球突出和视神经受压。另一方面眶后浸润的这些细胞产生白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-12、IL-16 和 IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、RANTES、CD40 配体等细胞因子和趋化因子,参与眼眶后炎性反应并放大炎症级联反应^[32]。

正因为如此,目前临床应用的传统的抗炎药物如 GC 和霉酚酸酯在治疗 GO 方面取得了成功,成为指南推荐的中、重度活动性 GO 一线治疗药物^[6, 33]。遗憾的是,这些非特异性的抗炎药物能有效改善局部炎症,降低 CAS 评分,却在改善眼球突出和斜视方面疗效不佳。

托珠单抗(Tocilizumab, TCZ)是针对 IL-6 受体的单克隆抗体,能够阻断炎症因子 IL-6 作用。目前的研究显示对 GC 不敏感的 GO 患者应用 TCZ 有明显的临床疗效, CAS 显著减少,突眼回缩,视力改善。指南仅推荐 TCZ 作为 GC 无反应的中、重度伴活动性 GO 的二线治疗药物^[6],需要在病程短初治的 GO 患者中进行大规模的随机对照研究。

GO 时,眼眶后成纤维细胞过表达 TSHR、胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)和其他蛋白如 CD40,这些受体被抗体激活(如 TSAb)或阻断(如 IGF-1R 阻断性抗体),会影响下游信号通路的激活和靶基因的表达。这可以解释 TSAb 在 GO 中的致病作用以及 IGF-1R 阻断性单克隆抗体对 GO 的治疗作用。临床上应用针对 IGF-1R 的阻断性单克隆抗体(替妥木单抗, teprotumumab, IGF-1R-B-mAb)治疗 GO,不仅降低了 TRAb,减轻了 GO 活动性评分,而且减少了突眼度,纠正了斜视,通过内科药物干预达到了眼科手术的治疗效果^[34-37]。

最新的研究结果显示 TSH 和 IGF-1 对眼眶后成纤维细胞的作用是叠加的,这种协同作用是由于 TSHR 和 IGF-1R 之间直接的交互作用。TSAb 不仅刺激 TSHR,也能产生 IGF-1R 的信号传递,此外,还能刺激多种受体如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和类固醇受体共激活子(SRC)受体。GO 可能是由于 TSHR/IGF-1R 下游信号通路的过度激活,增强了眶内成纤维细胞的增殖、细胞因子和趋化因子的释放以及糖胺聚糖的产生,导致脂肪堆积和肌细胞功能障碍^[38]。相反,人 IGF-1 受体阻断性单克隆抗体既能够抑制主要的 IGF-1R 信号级联,也降低了 TSHR 信号,抑制了抗体诱导的自噬,并通过凋亡途径导致眶后成纤维细胞/脂肪细胞死亡,这很可能是抑制 IGF-1R 治疗 GO,能够明显减轻突眼的主要机制^[39]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology [M]. 12th Edition. The United States of America: Elsevier Saunders, 2015; 366.
- [2] Bürgi H. Thyroid eye disease: a historical perspective [J]. Orbit, 2009, 28(4): 226-230. DOI: 10.1080/01676830903104561.
- [3] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy [J]. Am J Ophthalmol, 1995, 119(6): 792-795. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72787-4.
- [4] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(3): 273-285. DOI: 10.1530/EJE-07-0666.
- [5] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1): 9-26. DOI: 10.1159/000443828.
- [6] Bartalena L, Kahaly GJ, 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.
- [7] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 615993. DOI: 10.3389/fendo.2020.615993.
- [8] Perros P, Žarković MP, Panagiotou GC, et al. Asymmetry indicates more severe and active disease in Graves' orbitopathy: results from a prospective cross-sectional multicentre study [J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(12): 1717-1722. DOI: 10.1007/s40618-020-01258-w.
- [9] Perros P, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid eye disease [J]. Thyroid, 1998, 8(5): 423-425. DOI: 10.1089/thy.1998.8.423.
- [10] Jaru-ampornpan P, 程瑜, 焦秦, 等. 亚洲人群的甲状腺眼病状况及其诊治进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(7): 541-562. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20200123-00039.
- [11] 滕卫平, 单忠艳. 甲状腺学 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2021; 269.
- [12] Chng CL, Seah LL, Khoo DH. Ethnic differences in the clinical presentation of Graves' ophthalmopathy [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26(3): 249-258. DOI: 10.1016/j.beem.2011.10.004.
- [13] Davies TF, Latif R, Yin X. New genetic insights from autoimmune thyroid disease [J]. J Thyroid Res, 2012, 2012: 623852. DOI: 10.1155/2012/623852.
- [14] Du P, Ma X, Wang C. Associations of CTLA4 Gene Polymorphisms with Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis [J]. Int J Genomics, 2014, 2014: 537969. DOI: 10.1155/2014/537969.

- [15] Li Y, Teng D, Ba J, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (4): 568-579. DOI:10.1089/thy.2019.0067.
- [16] Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history [J]. *Intern Med*, 2014, 53 (5): 353-360. DOI:10.2169/internalmedicine.53.1518.
- [17] George A, Diana T, Längericht J, et al. Stimulatory thyrotropin receptor antibodies are a biomarker for Graves' orbitopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 629925. DOI:10.3389/fendo.2020.629925.
- [18] Kahaly GJ, Diana T, Glang J, et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in Hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (5): 1998-2004. DOI:10.1210/je.2016-1220.
- [19] Kahaly GJ, Diana T, Kanitz M, et al. Prospective trial of functional thyrotropin receptor antibodies in Graves disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105 (4): e1006-e1014. DOI:10.1210/clinem/dgz292.
- [20] Liu ZW, Masterson L, Fish B, et al. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (11): CD010576. DOI:10.1002/14651858.CD010576.pub2.
- [21] Aung ET, Zammitt NN, Dover AR, et al. Predicting outcomes and complications following radioiodine therapy in Graves' thyrotoxicosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90 (1): 192-199. DOI:10.1111/cen.13873.
- [22] Ponto KA, Zang S, Kahaly GJ. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2010, 20 (7): 785-793. DOI:10.1089/thy.2010.1640.
- [23] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158 (1): 69-75. DOI:10.1530/EJE-07-0450.
- [24] Shiber S, Stiebel-Kalish H, Shimon I, et al. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2014, 24 (10): 1515-1523. DOI:10.1089/thy.2014.0218.
- [25] Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: a prospective randomized control trial study [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (12): 1828-1833. DOI:10.1089/thy.2019.0150.
- [26] Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, et al. High Serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: results of a cross-sectional study [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (3): 386-394. DOI:10.1089/thy.2017.0430.
- [27] Naselli A, Moretti D, Regalbuto C, et al. Evidence that baseline levels of low-density lipoproteins cholesterol affect the clinical response of Graves' ophthalmopathy to parenteral corticosteroids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 609895. DOI:10.3389/fendo.2020.609895.
- [28] Nilsson A, Tsoumani K, Planck T. Statins decrease the risk of orbitopathy in newly diagnosed patients with Graves disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (5): 1325-1332. DOI:10.1210/clinem/dgab070.
- [29] Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: a new starting point for the therapy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10: 933. DOI:10.3389/fendo.2019.00933.
- [30] Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, et al. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36 (1): 17-20. DOI:10.1097/IOP.0000000000001437.
- [31] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (20): 1920-1931. DOI:10.1056/NEJMoa1012985.
- [32] Smith TJ. New advances in understanding thyroid-associated ophthalmopathy and the potential role for insulin-like growth factor-I receptor [J]. *F1000Res*, 2018, 7: 134. DOI:10.12688/f1000research.12787.1.
- [33] Kahaly GJ, 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.
- [34] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1748-1761. DOI:10.1056/NEJMoa1614949.
- [35] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (4): 341-352. DOI:10.1056/NEJMoa1910434.
- [36] Smith TJ. Teprotumumab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (Suppl 1): 31-39. DOI:10.1159/000507992.
- [37] Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, et al. Proptosis and diplopia response with teprotumumab and placebo vs the recommended treatment regimen with intravenous methylprednisolone in moderate to severe thyroid eye disease: a meta-analysis and matching-adjusted indirect comparison [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 140 (4): 328-335. DOI:10.1001/jamaophthalmol.2021.6284.
- [38] Luo H, Liu T, Yang H, et al. Expression of collagen (types I, III, and V), HSP47, MMP-2, and TIMP-1 in retrobulbar adipose tissue of patients with thyroid-associated orbitopathy [J]. *J Ophthalmol*, 2020, 2020: 4929634. DOI:10.1155/2020/4929634.
- [39] Morshed SA, Ma R, Latif R, et al. Mechanisms in Graves eye disease: apoptosis as the end point of IGF-1 receptor inhibition [J]. *Thyroid*, 2022, 32 (4): 429-439. DOI:10.1089/thy.2021.0176.

(收稿日期: 2022-05-05)