

2021 年欧洲甲状腺学会/欧洲 Graves 眼病专家组 Graves 眼病管理指南:解读与思考

余静雯^{1,2} 胡欣¹ 叶向荣² 陈彦³ 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科 210028; ²北京中医药大学厦门医院内分泌科 361000; ³江苏省中医药研究院中药组分与微生态研究中心 210028

通信作者:刘超,Email:liuchao@nfm.cn; 陈彦,Email:yichen202@hotmail.com

【摘要】 2021 年 7 月,欧洲甲状腺学会/欧洲 Graves 眼病专家组 (EUGOGO) 在 2016 版的基础上更新发布了 Graves 眼病 (Graves' orbitopathy, GO) 管理指南。新指南基于最新循证医学证据并对文献进行系统回顾,对新发现的危险因素、伴 GO 患者的甲状腺功能管理、中重度活动性突眼的一线 and 二线治疗选择、新型冠状病毒肺炎疫情影响下 GO 管理等问题进行了详细阐述、修订或内容增补。新指南给出 32 条明确推荐和 4 个疾病管理路径以期规范诊断、治疗及有效预防 GO。

【关键词】 Graves 眼病;糖皮质激素;新型靶向治疗;新型冠状病毒肺炎

基金项目:江苏省卫生健康委医学科研项目 (M2020102);江苏省重点研发计划 (BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211003-10002

Interpretation and discussion of the 2021 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy

Yu Jingwen^{1,2}, Hu Xin¹, Ye Xiangrong², Chen Yan³, Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; ²Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Xiamen 361000, China; ³Multi-component of Traditional Chinese Medicine and Microecology Research Center, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email:liuchao@nfm.cn; Chen Yan, Email:yichen202@hotmail.com

【Abstract】 In July 2021, the European Thyroid Association/European Group (EUGOGO) on Graves' Orbitopathy (GO) updated and published the Practice Guidelines on the basis of 2016 edition. The new guidelines made a systematic review of the literature and listed new risk factors, treatment of hyperthyroidism in patients with GO, the first-line and second-line therapy for moderate-to-severe and active GO and management of GO during COVID-19 pandemic in detail on the basis of latest evidence-based medicine. The editorial board proposed 32 specific recommendations and 4 algorithm for standardize diagnosis, treatment, and effective prevention of GO.

【Keywords】 Graves' orbitopathy; Glucocorticoids; New targeted biological agents; COVID-19

Fund program: Scientific Research Project of Jiangsu Health Committee (M2020102); Jiangsu Provincial Key Research and Development Program (BE2020726)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20211003-10002

Graves 眼病 (Graves' orbitopathy, GO) 是 Graves 病 (Graves disease) 主要的甲状腺外表现,是最常见的甲状腺相关性眼病。甲状腺相关性眼病是一种自身免疫性疾病,与甲状腺功能亢进 (简称甲亢) 密切

相关,也可存在于甲状腺功能正常甚至甲状腺功能减退 (简称甲减) 的患者中,约 85% 病因为 Graves 病。GO 发病率:女性每年 (2.67 ~ 3.3)/10 万,男性每年 (0.54 ~ 0.9)/10 万,可发生在任何年龄,在 50 ~

70 岁为高峰^[1]。GO 是成人中患病率最高的眼眶疾病,GO 伴随症状对患者的躯体健康及心理健康造成了难以评估的危害,严重影响患者的生活质量,是甲状腺疾病领域中急需解决的难题。

2008 年欧洲 Graves 眼病专家组 (EUGOGO) 首次颁布 GO 管理共识^[2]。2016 年,专家共识升级为管理指南,为临床医生处理 GO 提供切实可行的实践指导^[3]。近年来,随着对 GO 发病机制认识的深入,临床实践和研究数据的不断积累,靶向药物治疗蓬勃发展,为 GO 的治疗带来了新的曙光,提供了更多选择,加之新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 疫情防控的常态化,为 GO 的管理带来了全新的挑战,仅有 17 条推荐内容的 2016 年版指南急需更新。鉴于此,包含 32 条推荐意见及 4 个疾病管理路径的《2021 欧洲 Graves 眼病专家组临床实践指南: Graves 眼病的内科治疗》全新亮相。新指南一改以往问答行文模式,将精华转换为流程图,对建议重新排序使内容更具逻辑性,便于临床推广运用^[4]。本文重点解读新指南的关键要素,聚焦更新亮点,并对 GO 的规范性管理提出思考和建议。

1 GO 针对性评估

GO 评估基本沿用 2016 年指南的标准。新增首次就诊后 GO 进展的评估: 10 项临床活动性评分 (CAS), 在 7 项的基础上增加眼球突出增加 > 2 mm, 眼球运动减少 > 8°, 或过去 1~3 个月内出现视力下降。磁共振成像有助于量化评估疾病活动性和抗炎治疗的反应及疗效, 但其经济性及可及性限制了更广泛的临床推广和应用^[5]。

2 GO 治疗基本建议

相较于 2016 年指南, 新指南对 GO 患者甲状腺功能进行了分层管理, 转诊更为积极, 并新增 GO 新危险因素: 高胆固醇血症。

2.1 积极转诊 新指南对 GO 患者转诊到甲状腺专科或眼病专科更为积极: 若存在明显 GO 和轻度但伴有恶化危险因素 (活动性 GO、吸烟、严重/不稳定甲亢、高促甲状腺激素受体抗体) 的患者均应转诊, 以确保准确、及时的诊疗, 从而改善预后和生活质量。

2.2 新危险因素: 高胆固醇血症 本指南新增高胆固醇血症为 GO 潜在危险因素。业已证实, 眼眶内脂肪堆积是 GO 发生、发展的重要因素。高胆固醇血症是炎性状态改变的潜在机制, 游离脂肪酸会刺激促炎性因子的释放, 尤其是参与 GO 发病过程的

白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的释放。新近研究发现, 高总胆固醇和高低密度脂蛋白-胆固醇与 GO 发生风险增高、活动度相关, 提示高胆固醇血症可能是 GO 发生、发展的新型危险因素^[6]。Naselli 等^[7]研究发现, 高低密度脂蛋白-胆固醇的 GO 患者对静脉糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的反应较差。他汀类药物是目前使用最广泛的降脂药, 这类药物具有独立于降低胆固醇水平的抗炎作用, 且有广泛的免疫调节特性。Nilsson 等^[8]报道, 他汀类药物的使用可降低 GO 发生风险。目前还缺乏随机对照试验为他汀类药物降低 GO 发生风险提供循证依据。

2.3 GO 患者甲状腺功能异常的分层管理 甲状腺功能异常会影响 GO 的病程, 迅速恢复和稳定维持甲状腺功能正常是 GO 管理的首要任务。目前, GO 患者甲亢的最佳治疗方法仍是困境, 故新版指南结合 GO 严重度及活动度对患者甲状腺功能进行分层管理: (1) 轻度非活动性 GO, 依照诊疗标准和患者意愿, 可以选择任何甲亢治疗方案。(2) 轻度活动性 GO, 首选抗甲状腺药物或甲状腺切除术, 若选择放射性碘 (RAI) 治疗, 应使用泼尼松/泼尼松龙预防 GO。(3) 中、重度长期非活动性 GO, 处理方案同轻度/非活动 GO, 但如果选择 RAI 治疗且存在危险因素 (吸烟、高促甲状腺激素受体抗体), 应考虑预防性使用泼尼松/泼尼松龙 (高风险者 0.3 ~ 0.5 mg/kg 起始, 3 个月停药, 低风险者 0.1 ~ 0.2 mg/kg 起始, 6 周后停药)。(4) 中、重度活动性 GO, 甲亢应使用抗甲状腺药物治疗, 直至完成 GO 治疗。(5) 威胁视力的 GO 患者, GO 治疗应绝对优先。对于甲亢, 应使用抗甲状腺药物治疗, 直至完成 GO 治疗。此外, 无论哪种类型的 GO, 一旦合并甲减都需要及时治疗, 而且在甲亢整个治疗过程中, 均应避免医源性甲减的发生。

3 轻度 GO 的治疗

轻度 GO 的治疗基本沿袭 2016 年版指南, 但更新了管理路径图 (图 1)。

4 中、重度活动性 GO 的治疗

最大更新主要体现在这一部分。对中、重度 GO 首次提出治疗时间窗: 在发病 1 年内应尽早治疗, 以达到缩短活动期时程、改善患者主观证候的目的。

4.1 中、重度活动性 GO 的一线治疗 相较于 2016 版指南仅提供 1 种一线治疗方案, 新指南提供 2 种一线方案 (图 2): (1) 静脉注射甲泼尼龙联合霉酚酸钠。(2) 对于更为严重的中、重度活动性 GO 患者

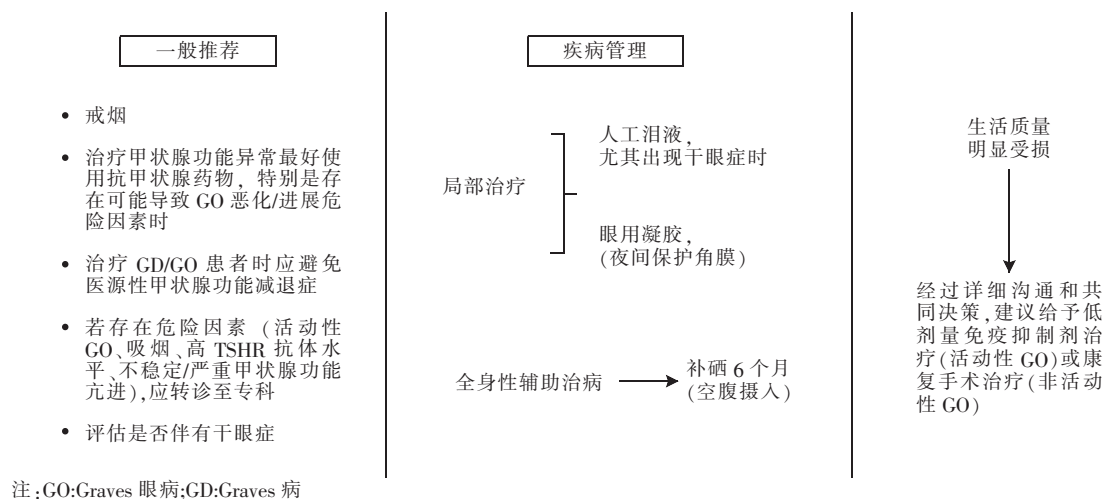


图 1 “轻度 GO”管理路径

(包括持续/不稳定复视、严重炎性体征和突眼 > 25 mm), 启用最高累积剂量 (7.5 g/治疗周期) 单药治疗的静脉注射甲泼尼龙方案。

新指南之所以推荐甲泼尼龙 500 mg 联合霉酚酸酯, 主要源于 2 个大型随机对照研究结果: 静脉注射甲泼尼龙联合霉酚酸酯比静脉 GC 单药治疗的有效性、安全性及经济性更优^[9-10]。目前, 该药在全球范围有霉酚酸酯和肠溶霉酚酸钠两种形式, 若无肠溶霉酚酸钠, 可用霉酚酸酯替代 (0.72 g 肠溶霉酚酸钠 = 1 g 霉酚酸酯)^[4]。目前尚缺乏更高剂量 GC (7.5 g) 联合霉酚酸酯与静脉注射 GC 单药治疗的随机对照研究。

既往研究发现, 甲泼尼龙剂量在 250 ~ 1 000 mg 范围内, 疗效随剂量增加而更为显著, 但每次剂量大于 500 mg, 不良反应加重, 当 1 疗程总剂量超过 8 g 时, 可能会诱发严重的肝脏毒性和心血管系统不良反应。

因此, 新指南建议每次剂量最多不能超过 750 mg, 总剂量需低于 8 g, 且不宜每日连续用药, 而是每周输注 1 次, 输注应在严格监督下进行 (1 ~ 2 h)。

4.2 中重度活动性 GO 的二线治疗 新指南对 2016 版二线治疗进行了优化: 明确建议有必要在一线治疗 6 周后评估, 如果眼部病情无改善甚至恶化, 在眼科和生化 (肝酶) 评估后, 应考虑二线治疗, 将替妥木单抗 (teprotumumab) 和托珠单抗 (tocilizumab) 两种新药纳入二线治疗 (图 3)。

眼眶放疗在改善复视及眼球运动方面颇有成效。眼眶放疗期间可能会出现轻度和短暂的眼部症状恶化, 可通过联合应用 GCs 进行控制, 协同增效。尽管眼眶放疗安全有效, 但对于高血压或糖尿病伴视网膜病变的患者应避免接受这一疗法, 并评估放疗的远期致癌风险。

近年研究表明, 静脉注射 GC 比口服 GC 有效、

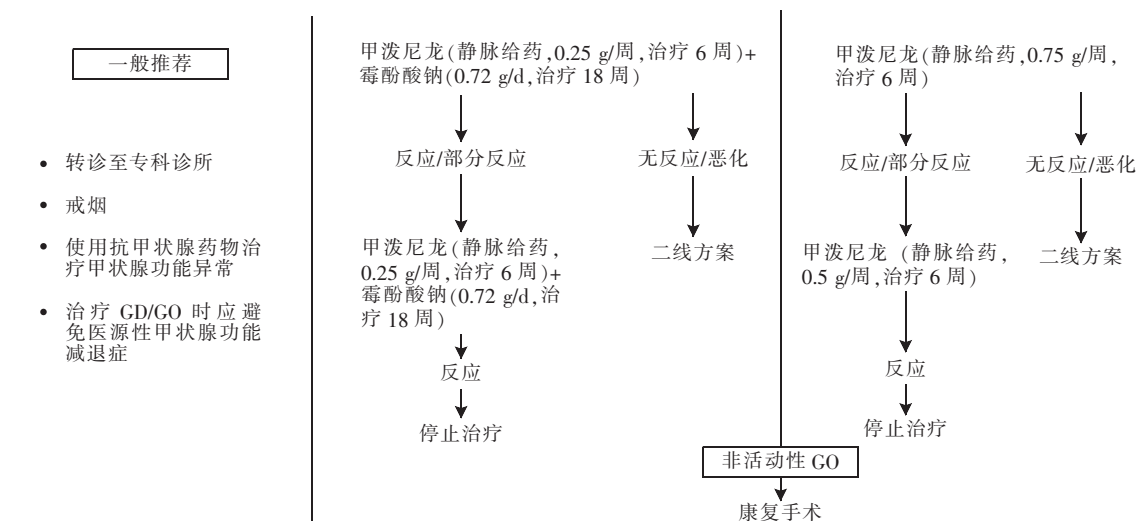


图 2 中重度活动性 GO 的一线治疗路径

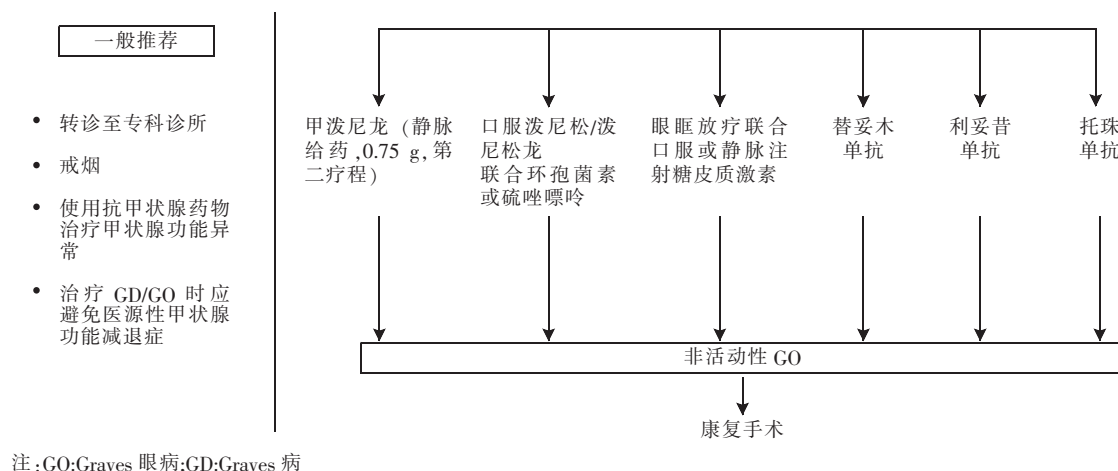


图 3 中重度伴活动性 GO 的二线治疗路径

耐受性更好,且静脉注射 GC + 眼眶放疗比口服 GC + 眼眶放疗更有效。鉴于此,相较于 2016 版指南仅推荐口服 GC + 眼眶放疗作为二线治疗方案,2021 版指南建议静脉注射 GC + 眼眶放疗可作为备选的二线治疗,特别适合于存在复视和(或)眼外肌运动受限的 GO 患者^[11]。目前尚缺乏对比静脉注射 GC 与口服注射 GC + 眼眶放疗有效性、安全性及 GC 用量标准的循证依据。

随着对 GO 发病机制研究的深入及新兴靶向治疗药物的快速发展,2021 版指南纳入了更多免疫/靶向药物治疗 GO 方案。利妥昔单抗是目前唯一一种与静脉注射 GC 进行头对头比较的药物^[12]。如果难以使用静脉 GC 冲击治疗,在能够排除甲状腺相关眼病视神经病变的前提下,利妥昔单抗可被视为近期发病(<12 个月)的中重度伴活动性 GO 患者的二线治疗方案。

替妥木单抗是一种抑制胰岛素样生长因子-1 受体信号通路的新生物制剂,于 2020 年 1 月 21 日获得美国食品药品监督管理局批准,目前仅在美国上市。II 期和 III 期试验结果令人瞩目,可显著减少眼球突出、复视和改善 CAS 和生活质量^[13]。最近发表了两项 RCT 的系统分析和非治疗随访结果,给药 1 年后,眼球突出、复视和综合反应分别为 67%、69% 和 83%^[14]。据报告,常见的不良反应为肌肉痉挛、恶心、脱发、腹泻、疲劳、高血糖、听力障碍、痛觉障碍、头痛和皮肤干燥,多数为轻至中度事件,只有高血糖是明确与药物有关的不良事件,因此,对糖尿病患者的治疗应综合评估血糖与 GO 治疗的利弊,严禁将替妥木单抗用于炎症性肠病和妊娠期患者^[15-16]。目前对孕妇、婴幼儿、老年人等特殊人群用药研究仍缺乏。未来仍需对替妥木单抗用药的长

期数据、输注浓度、输注频率、持续时间、可用性、经济性和后续康复手术需求进行深入研究。

托珠单抗可用于 GC 耐药的 GO 患者,Pérez-Moreiras 等^[17]研究表明,托珠单抗治疗 4 周即可起效,CAS 减少 ≥ 2 分者达 90.9%,16 周后可显著改善 CAS(74% 患者 CAS = 0 或 1)和促甲状腺激素受体抗体(55%)。一项开放多中心研究也得到相似结果,托珠单抗治疗 4 周后可改善 GC 耐药 GO 患者的最佳矫正视力,CAS、眼压、疗效可持续 1 年^[18]。不良反应主要见于中、重度 GO 患者,可见转氨酶升高及肾盂肾炎^[19]。目前缺乏关于托珠单抗的 RCT 研究,缺乏有关疗效和安全性的循证证据^[20]。

5 威胁视力 GO 的治疗

此部分 2021 版指南基本沿袭 2016 版,但对超大剂量的静脉激素疗效评估更为积极,若 1~2 周内无反应或反应差,即可进行紧急眼眶减压(2016 年为 2 周),见图 4。

6 眼部局部注射疗法

眼部局部注射(结膜下或球旁)GC 能够快速、准确地将药物布散于病变部位,作用快且有效,可避免全身用药的不良反应。药物可选择地塞米松或曲安奈德。小样本 RCT 研究表明,曲安奈德结膜下注射(1~3 次,每次 20 mg)可有效缓解近期初发 GO 的眼睑肿胀及轻度眼睑挛缩^[21]。但局部 GCs 治疗有显著的眼内压升高风险,可能与眼眶脂肪瘤病增加相关,因此,仅对全身使用 GCs 有禁忌证的患者才考虑眼部局部注射,注射应评估出血风险,尤其是对使用抗血小板或抗凝治疗的患者^[22]。

眼部局部注射药物选择除了 GC 外,还可选择 A 型肉毒毒素、透明质酸、生长抑素类似物、利妥昔单抗等。但缺乏循证依据制定统一标准的给药剂

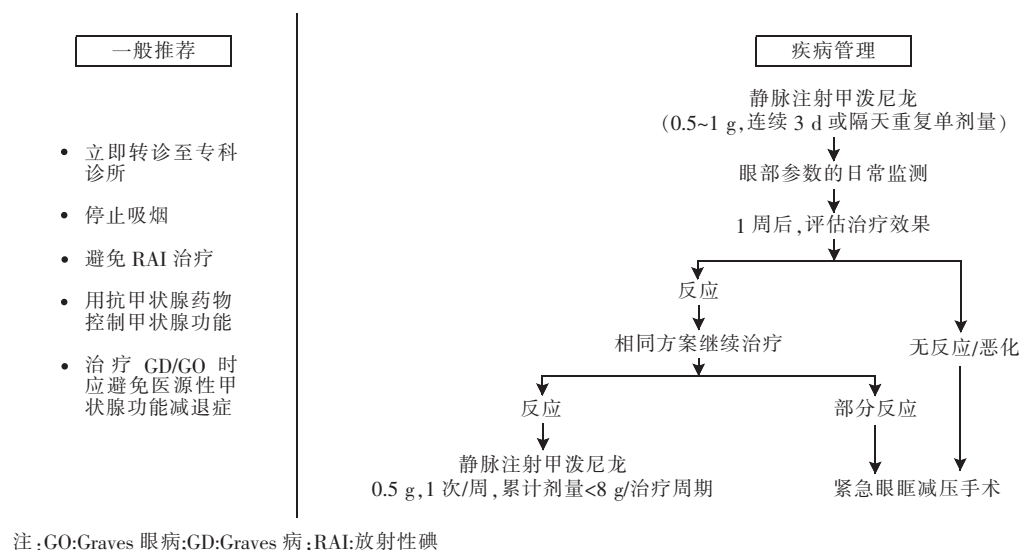


图 4 威胁视力的 GO 治疗路径

量、频次。此外,由于眼部注射技术的并发症因操作部位及操作者水平而异,这也限制了该方法的推广。

7 COVID-19 疫情下的 GO 管理

COVID-19 疫情防控常态化给 GO 患者的管理带来了极大的挑战和考验。近期大量文献报道, COVID-19 感染可导致破坏性甲状腺炎^[23]和自身免疫性甲状腺疾病^[24]等,而治疗 COVID-19 的药物及疫苗接种亦会影响甲状腺功能^[25-26]。但迄今并无 COVID-19 感染或疫苗接种诱发 GO 的报道。

目前,尚无关于在 COVID-19 流行期间静脉注射 GC 或其他免疫抑制剂治疗 GO 的研究报道。考虑到对 COVID-19 人群的免疫屏障尚未建立,且地塞米松、甲泼尼龙、托珠单抗等免疫疗法已被应用于治疗中,因此,免疫疗法处理 COVID-19 的安全性值得关注。目前认为,与普通人群相比,上述免疫抑制剂不会额外增加 GO 患者感染 COVID-19 的风险^[27]。不过,对于中、重度的 GO,由于 GC 等免疫抑制剂的使用,使各类感染风险均可能增加,临床上仍需要多加注意。使用 GC 过程中需注意肾上腺皮质功能的监测,现有研究资料提示,GC 治疗的 COVID-19 康复人群肾上腺皮质功能无异常,故对于需要 GC 治疗的 GO 患者,可以执行常规方案。

另外,尚不清楚 GC 和其他免疫抑制剂是否会影响疫苗接种的有效性。鉴于类固醇类药物已被证明可以减弱其他疫苗的成效,因此,使用 GC 或其他免疫抑制剂治疗的患者,需要密切监测。对于口服激素的患者,可以在居家中继续实施治疗,并采取指南推荐的 COVID-19 感染防范举措,如保持社交距离、戴口罩、注意手卫生和通风。

8 对指南的评价与思考

国际范围内,对于 GO 的治疗,最权威的当属 EUGOGO 系列指南。美国甲状腺学会 (ATA) 和内分泌医师协会均没有针对 GO 管理的专门指南。2016 年出版的 ATA《甲亢和其他类型的甲状腺毒症的诊治指南》,重点聚焦于 GO 人群的甲亢处理,没有针对 GO 治疗的具体指导。2019 年,印度尼西亚出台了 GO 实用指南,基本是 2016 年 EUGOGO 指南的翻版。国内针对 GO 的诊治亦未出台专项指南或共识,但由滕卫平教授和单忠艳教授牵头修订的《成人 Graves 甲亢和其他原因甲状腺毒症诊治指南》,已经把 GO 的管理纳入撰写计划。

近年,我国 GO 学科发展迅猛。一方面,我国学者的研究被国际同行认可:2016 版指南援引宁光院士团队的一项前瞻性临床随机对照试验作为甲泼尼龙治疗中、重度活动性 GO 首选方案的循证证据^[3],2021 版指南援引王坚教授对霉酚酸酯 + GC 治疗有效性和安全性研究作为霉酚酸酯在 GO 应用的证据。另一方面,我国各地医疗发展不均衡,医生对 GO 的诊治掌握参差不齐,漏诊和过度诊治并不少见,各地新型靶向药物的可及性及医保政策千差万别,导致该病整体诊治水平急需规范。2021 版 EUGOGO 指南的颁布有助于提高我国医生对 GO 规范化综合诊疗及研究水平,但国情不同,我国患者体质、治疗反应和药物耐受等与国外不尽相同,因此期待符合国人特点的 GO 诊疗方案能够尽早面世。

我国是人口大国,具有研究罕见病的优势,希望在未来的临床实践中不断完善共识,发出中国声音。首先,需要寻找预测新诊断的甲亢患者是否发生

GO 的影像学和生物学标志物,并尽可能构建预测模型;第二,应研究除了硒制剂之外,预防轻症患者病程恶化和进展的有效举措;第三,应进一步探究能够平衡有效性和安全性的公认特效治疗方案,尤其对 GC 治疗无效的中、重度活动性 GO 治疗选择更是亟待解决的问题。近年来,新兴药物和治疗方法大量涌现,2021 版指南将利妥昔单抗、替妥木单抗、托珠单抗纳入治疗选择,使治疗选择具有多样性,也增加了临床决策难度,且这些新靶向治疗药物仍缺乏与一线用药 GC 对照的相关临床研究,仍需开展相关研究探讨靶向药物的起始时机、最佳有效安全剂量、各靶向药物间的优劣、药物经济学及随后需要的康复手术等。再者,新靶向药物仍是用于已确诊患者的一种被动应战管理策略,如何将疾病管理窗口前移、变被动为主动,积极寻找能有效预防及延缓 GO 发生、发展的举措仍充满挑战。

自身免疫和炎症反应是 GO 发病的关键机制,一些针对发病机制的靶向治疗可能为 GO 治疗带来新曙光:未来对 Graves 病病因导向治疗很可能涉及阻断促甲状腺激素受体/阻断刺激性促甲状腺激素受体抗体的单克隆抗体或小分子^[28],靶向甲状腺细胞和眼眶成纤维细胞中表达的 CD40 分子的小分子生物制剂^[29],针对白细胞介素-23/白细胞介素-17 的生物制剂以及对 GO 患者的微生物调节剂等^[30]。深入研究导致 GO 发病的抗体的结构、功能以及免疫反应作用对合理设计新的治疗方法具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Perros P, Žarković M, Azzolini C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012 [J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99 (11): 1531-1535. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306733.
- [2] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). 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.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/Europea Group on Graves' Orbitopathy Guideline for the Management of Graves' Orbitopathy [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5 (1): 9-26. DOI: 10.1159/000443828.
- [4] 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.
- [5] Jain AP, Gellada N, Ugradar S, et al. Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease [J]. Br J Ophthalmol, 2022, 106 (2): 165-171. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317806.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86 (2): 247-255. DOI: 10.1111/cen.13170.
- [10] 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.
- [11] Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, et al. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy [J]. J Endocrinol Invest, 2015, 38 (2): 177-182. DOI: 10.1007/s40618-014-0227-x.
- [12] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (2): 422-431. DOI: 10.1210/jc.2014-3014.
- [13] Slentz DH, Nelson CC, Smith TJ. Teprotumumab: a novel therapeutic monoclonal antibody for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2020, 29 (7): 645-649. DOI: 10.1080/13543784.2020.1772752.
- [14] Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9 (6): 360-372. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00056-5.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, et al. Steroid-resistant graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience [J]. J Clin Med, 2021, 10 (4): 706. DOI: 10.3390/jcm10040706.
- [18] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients [J]. J Clin Med, 2020, 9 (9): 2816. DOI: 10.3390/jcm9092816.

(下转第 275 页)

- non-inflammatory stable chronic kidney diseases [J]. *Ren Fail*, 2021, 43 (1): 417-424. DOI: 10. 1080/0886022X. 2021. 1885442.
- [2] Thorsvik S, Bakke I, van Beelen Granlund A, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the gut in Crohn's disease [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374 (2): 339-348. DOI: 10. 1007/s00441-018-2860-8.
- [3] Belstrøm D, Eiberg JM, Enevold C, et al. Salivary microbiota and inflammation-related proteins in patients with psoriasis [J]. *Oral Dis*, 2020, 26 (3): 677-687. DOI: 10. 1111/odi. 13277.
- [4] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker; the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132 (9): 909-923. DOI: 10. 1042/CS20171592.
- [5] Yin X, Huo Y, Liu L, et al. Serum levels and placental expression of NGAL in gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 8760563. DOI: 10. 1155/2020/8760563.
- [6] Law IK, Xu A, Lam KS, et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (4): 872-882. DOI: 10. 2337/db09-1541.
- [7] Siddiqui K, Joy SS, George TP, et al. Potential role and excretion level of urinary transferrin, KIM-1, RBP, MCP-1 and NGAL markers in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 5103-5111. DOI: 10. 2147/DMSO. S282166.
- [8] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [J]. *Kidney Int*, 2019, 75 (3): 285-294. DOI: 10. 1038/ki. 2008. 499.
- [9] Alter ML, Kretschmer A, Von Websky K, et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy [J]. *Clin Lab*, 2012, 58 (7-8): 659-671.
- [10] Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50 (6): 935-942. DOI: 10. 1007/s00592-013-0485-7.
- [11] 方岐莹, 邵凤民. 糖尿病肾病的发病机制及治疗新进展 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22 (3): 201-203. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3474. 2008. 03. 017.
- [12] 蓝伦礼, 江滨, 刘梦楚, 等. 不同剂量酵母和腺嘌呤诱导大鼠痛风性肾病模型的建立比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27 (2): 33-43. DOI: 10. 3969. j. issn. 1671-7856. 2017. 02. 007.
- [13] 彭璇, 徐秀蓉. KIM-1 和 NGAL 在痛风早期肾功能损伤诊断中的意义 [J]. *现代临床医学*, 2017, 43 (3): 172-173. DOI: 10. 11851/j. issn. 1673-1557. 2017. 03. 004.
- [14] Perrenoud L, Kruse NT, Andrews E, et al. Uric acid lowering and biomarkers of kidney damage in CKD stage 3: a post hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *Kidney Med*, 2020, 2 (2): 155-161. DOI: 10. 1016/j. xkme. 2019. 11. 007.
- [15] Al-Fartosy AJM, Awad NA, Alsalmi SA, et al. Clinical markers and some trace elements in patients with type-2 diabetic nephropathy: impact of insulin resistance [J]. *J Med Invest*, 2021, 68 (1.2): 76-84. DOI: 10. 2152/jmi. 68. 76.
- [16] Polidori N, Giannini C, Salvatore R, et al. Role of urinary NGAL and KIM-1 as biomarkers of early kidney injury in obese prepubertal children [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33 (9): 1183-1189. DOI: 10. 1515/jpem-2020-0138.
- [17] Şen S, Özalp Kızılay D, Taneli F, et al. Urinary NGAL is a potential biomarker for early renal injury in insulin resistant obese non-diabetic children [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2021, 13 (4): 400-407. DOI: 10. 4274/jcrpe. galenos. 2021. 2021. 0020.
- [18] Gul A, Yilmaz R, Ozmen ZC, et al. Assessment of renal function in obese and overweight children with NGAL and KIM-1 biomarkers [J]. *Nutr Hosp*, 2020, 34 (3): 436-442.

(收稿日期: 2021-09-28)

(上接第 255 页)

- [19] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Tocilizumab in Graves orbitopathy study group. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195: 181-190. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2018. 07. 038.
- [20] Hamed Azzam S, Kang S, Salvi M, et al. Tocilizumab for thyroid eye disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11 (11): CD012984. DOI: 10. 1002/14651858. CD012984. pub2.
- [21] Lee SJ, Rim TH, Jang SY, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251 (1): 261-270. DOI: 10. 1007/s00417-012-2153-y.
- [22] Huebert I, Heinicke N, Kook D, et al. Dual platelet inhibition in cases of severe retrobulbar hemorrhage following retrobulbar and peribulbar anesthesia [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41 (10): 2092-2101. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2015. 10. 051.
- [23] Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (9): 739-741. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (20) 30266-7.
- [24] Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection [J]. *Endocr J*, 2021, 68 (3): 371-374. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ20-0553.
- [25] Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domínguez MP, et al. Two cases of Graves' disease following SARS-CoV-2 vaccination: an autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants [J]. *Thyroid*, 2021, 31 (9): 1436-1439. DOI: 10. 1089/thy. 2021. 0142.
- [26] İremli BG, Şendur SN, Ünlütürk U. Three cases of subacute thyroiditis following SARS-CoV-2 vaccine: postvaccination ASIA syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (9): 2600-2605. DOI: 10. 1210/clinem/dgab373.
- [27] Bartalena L, Chiovato L, Marcocci C, et al. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic [J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43 (8): 1149-1151. DOI: 10. 1007/s40618-020-01293-7.
- [28] Neumann S, Krieger CC, Gershengorn MC. Targeting TSH and IGF-1 receptors to treat thyroid eye disease [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (Suppl 1): 59-65. DOI: 10. 1159/000511538.
- [29] Krause G, Eckstein A, Schüle R. Modulating TSH receptor signaling for therapeutic benefit [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (Suppl 1): 66-77. DOI: 10. 1159/000511871.
- [30] Masetti G, Ludgate M. Microbiome and Graves' orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (Suppl 1): 78-85. DOI: 10. 1159/000512255.

(收稿日期: 2021-10-03)