

TRAb 水平与甲状腺相关性眼病活动度及严重程度的相关性分析

胡晓娜^{1,2} 尹雅琪¹ 谷伟军¹ 吕朝晖¹ 母义明¹

¹解放军总医院第一医学中心内分泌科, 北京 100853; ²解放军医学院, 北京 100853

通信作者: 吕朝晖, metabolism301@126.com

【摘要】 目的 探讨促甲状腺激素受体抗体水平 (TRAb) 与甲状腺相关性眼病活动度及严重程度的相关性。**方法** 回顾性分析 1993 年 8 月至 2020 年 12 月于解放军总医院诊断为甲状腺相关性眼病且未接受眼病相关治疗患者的临床资料, 分析血清 TRAb 水平与甲状腺相关性眼病活动度及严重程度的相关性。**结果** (1) 年满 18 周岁且眼病病程 ≤ 18 个月并有血清 TRAb 检测结果者共 180 例, 眼病起病年龄为 (46.06 ± 12.47) 岁, 其中男性 84 例, 女性 96 例, 眼病持续时间 $5.0 (3.0, 9.0)$ 个月, CAS 评分 ≥ 3 分 93 例, NOSPECS 分级 ≥ 4 级 165 例, 按欧洲 Graves 眼病专家组指南严重程度分级轻度、中重度和危及视力分别有 72 例、98 例和 10 例。(2) 中重度及危及视力患者血清 TRAb 水平明显高于轻度患者 $[12.8 (4.0, 30.1) \text{ U/L}$ 比 $6.2 (3.2, 14.8) \text{ U/L}$, $P=0.004$], 活动性患者血清 TRAb 水平高于非活动性患者 $[12.6 (3.4, 31.0) \text{ U/L}$ 比 $6.5 (3.4, 17.6) \text{ U/L}$, $P=0.006$], 美国甲状腺协会严重程度分级 ≥ 4 级与 <4 级患者血清 TRAb 水平无明显差异。(3) 不同活动度及严重程度患者的血清 TRAb 阳性率之间差异无统计学意义。(4) 单因素回归分析结果显示, 血清 TRAb 水平与中重度及危及视力患病风险的升高相关 ($OR=2.02$, $P=0.001$), 且和活动性相关 ($OR=1.5$, $P=0.016$), 多因素回归分析显示这种相关性仍存在。**结论** 血清 TRAb 水平与甲状腺相关性眼病活动度和严重程度相关, 随着抗体水平的增加, 患者进展为活动性和中重度及危及视力的风险可能增加。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 促甲状腺激素受体抗体; 活动度; 严重程度

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220306-03013

Correlation between TRAb and thyroid-associated ophthalmopathy activity/severity scores Hu Xiaona^{1,2}, Yin Yaqi¹, Gu Weijun¹, Lyu Zhaohui², Mu Yiming². ¹Department of Endocrinology, the First Medical Centre, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: Lyu Zhaohui, Email: metabolism301@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the association between the levels of serum TSH receptor autoantibodies (TRAb) and thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) activity/severity scores. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the data of TAO in Chinese PLA General Hospital from August 1993 to December 2020, and the Correlation between the levels of TRAb and TAO activity/severity scores was analyzed. **Results** (1) A total of 180 patients aged 18 years or older with eye disease course ≤ 18 months and serum TRAb results were included. The onset age of TAO was 46.06 ± 12.47 years, including 84 males and 96 females. The duration of TAO was $5.0 (3.0, 9.0)$ months. CAS scores ≥ 3 points were 93 cases. NOSPECS grades by American Thyroid Association ≥ 4 were 165 cases. According to European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) guidelines, 72 cases were mild, 98 cases were moderate-to-severe, and 10 cases were sight-threatening. (2) The serum TRAb levels of patients with moderate-to-severe/sight-threatening and active TAO based on EUGOGO guidelines was significantly higher than that of mild and inactive patients $[12.8 (4.0, 30.1) \text{ U/L}$ vs. $6.2 (3.2, 14.8) \text{ U/L}$, $P=0.004$], $[12.6 (3.4, 31.0) \text{ U/L}$ vs. $6.5 (3.4, 17.6) \text{ U/L}$, $P=0.006$]. There was no significant difference in serum TRAb levels between patients with NOSPECS grades ≥ 4 and <4 . (3) There was no statistical difference between positive rates of serum TRAb and TAO activity/severity scores. (4) Univariate regression analysis showed that serum TRAb levels

were associated with increased risk of moderate-to-severe and sight-threatening ($OR=2.02$, $P=0.001$) and activity ($OR=1.5$, $P=0.016$). Multivariate regression analysis showed that this association still existed.

Conclusions Serum TRAb levels are associated with the activity and severity of TAO. With antibody levels increasing, patients may be at increased risk of progression to active and moderate-to-severe/sight-threatening grade.

【Keywords】 Thyroid-associated ophthalmopathy; TSH receptor autoantibodies; Activity; Severity

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220306-03013

促甲状腺激素 (TSH) 受体抗体 (TRAb) 也被称为促甲状腺激素受体 (TSH-R) 结合抑制性免疫球蛋白, 是与 TSH-R 特异性相互作用的抗体^[1-2]。临床上常用免疫结合测定, 包括酶联免疫分析法和电化学发光法, 实验室研究可用生物测定法通过自身抗体与 TSH-R 结合产生的环磷酸腺苷量进一步区分 TSH-R 刺激抗体和 TSH-R 阻断抗体^[3]。迄今为止, 国外有关 TRAb 与甲状腺相关性眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 活动度及严重程度相关性结果不一致^[2,4-10], 国内尚缺少相关报道。本研究通过回顾性分析探讨血清 TRAb 水平与初诊未接受眼病相关治疗 TAO 患者活动度和严重程度的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 收集 1993 年 8 月至 2020 年 12 月解放军总医院收治的 TAO 患者临床资料。患者纳入标准: 参考 2021 年欧洲 Graves 眼病专家组 (EUGOGO) 制定的 TAO 诊断标准共纳入 553 例^[11]。排除标准: (1) 入院前已接受眼病相关治疗 191 例。 (2) 未满 18 周岁患者 11 例。 (3) TAO 持续时间 > 18 个月 66 例。 (4) 第一次患者诊断 TAO 时缺乏血清 TRAb 检测结果 105 例, 最终纳入 180 例。本研究经伦理委员会同意, 患者符合知情同意要求。

1.2 研究方法

1.2.1 活动度与严重程度 所有入组患者的活动度和严重程度重新评估。活动度评分采用 2021 年 EUGOGO 指南的临床活动度 (CAS) 评分系统^[11], 评分 ≥ 3 分为活动性 TAO 组, < 3 分为非活动性 TAO 组。TAO 严重程度分级目前多采用 EUGOGO 指南推荐的严重程度分级^[11], 包括眼睑挛缩、眼球突出度、CAS 评分及复视 4 项, 至少包含 2 项评估标准为中重度, 角膜或视神经受累为危及视力, 余为轻度。另外, 美国甲状腺协会 (ATA) 制订的 NOSPECS 严重程度分级标准共 7 级^[12]。本研究将 0~3 级定义

为轻度, 4~6 级定义为重度。

1.2.2 TRAb 检测方法

1.2.2.1 酶联免疫分析法 2010 年 10 月前所有患者均空腹抽取静脉血 5 ml, 分离血清, 血清 TRAb 采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测 (参考值: > 2 U/L 为阳性)。

1.2.2.2 电化学发光法 2010 年 10 月至 2020 年 12 月所有患者均空腹抽取静脉血 5 ml, 分离血清, 血清 TRAb 采用电化学发光法检测 (参考值: > 1.75 U/L 为阳性)。

1.3 统计学处理 数据运用 SPSS23.0 进行统计分析。计量资料经正态性、方差齐性检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 通过 t 检验分析; 非正态分布资料采用秩和检验, 以四分位数间距 $M(P25, P75)$ 表示; 定性资料构成比的比较采用卡方检验, 以例数百分数 ($n, \%$) 表示; 调整性别、年龄、体重指数 (BMI)、吸烟史、甲状腺功能 (甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退或甲状腺功能正常) 及放射性碘 (RAI) 治疗的可能混杂因素, 采用多因素 logistic 回归分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入 TAO 患者 180 例。35 例应用酶联免疫分析法检测血清 TRAb, 145 例应用电化学发光法检测血清 TRAb, 两种检测方法 TAO 患者活动度和严重程度无统计学差异。180 例患者眼病起病年龄为 (46.06 ± 12.47) 岁, 男性 84 例, 女性 96 例, BMI (24.93 ± 3.97) kg/m², 眼病持续时间 $5.0(3.0, 9.0)$ 个月, 入院时甲状腺功能 (甲功) 正常 107 例, 甲功异常 71 例 [甲状腺功能亢进 (甲亢) 47 例, 甲状腺功能减退 (甲减) 24 例], 入院前已接受 RAI 治疗 17 例 (9.4%), 见表 1。

2.2 活动性与非活动性 TAO 患者血清 TRAb 水平、阳性率及相关性 根据 EUGOGO 指南的临床活动度 (CAS) 评分^[11], 活动性 TAO 组 93 例 (51.7%)。

表 1 研究人群基本特征 $[(\bar{x}\pm s), (n, \%), M(P25, P75)]$

TAO 患者	n=180 例
TAO 持续时间(月)	5.0(3.0, 9.0)
年龄(岁)	46.06±12.47
性别(例)	女 96, 男 84
BMI(kg/m ²)	24.93±3.97
吸烟史	70(38.9%)
甲状腺疾病家族史	38(21.1%)
甲状腺功能 ^a	
甲功正常	107(59.4%)
甲亢	47(26.1%)
甲减	24(13.3%)
甲功异常时间(月)	3.0(1.0, 12.0)
行 ¹³¹ I 治疗	17(9.4%)
眼球突出度(mm)	20.53±6.72
眼睑挛缩	58(32.2%)
复视	110(61.1%)
CAS(分)	3(1, 3)
CAS≥3 分	93(51.7%)
NOSPECS(级)	4(4, 4)
NOSPECS≥4 级	165(91.7%)
严重程度 ^b	2(1, 2)
中重度及危及视力 ^c	108(60.0%)

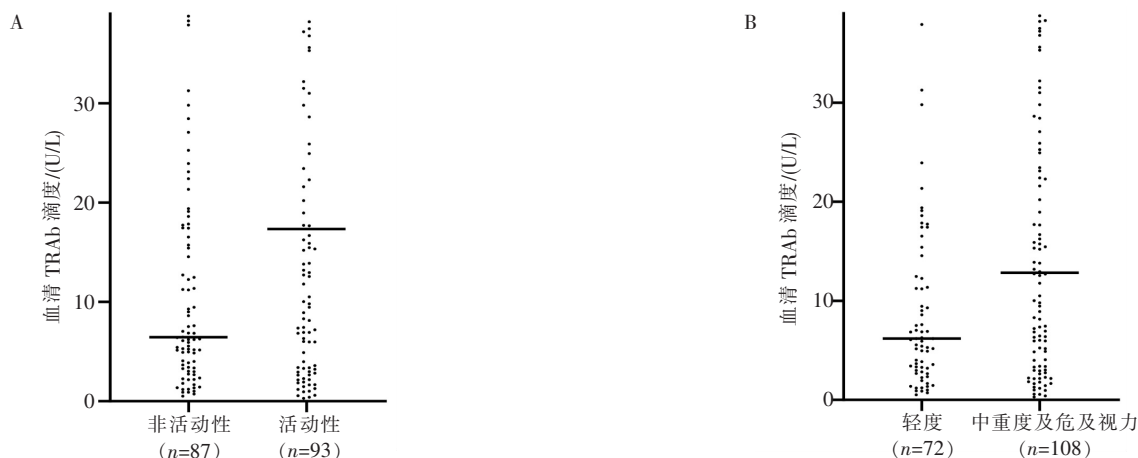
注:TAO:甲状腺相关性眼病;BMI:体重指数;TAO 持续时间:最早出现眼部症状或体征至首次诊断 TAO 时间;^a:2 例患者在眼科就诊,入院未行甲状腺功能检测;¹³¹I:放射性碘 131;CAS:临床活动度评分;NOSPECS:美国甲状腺协会制订的严重程度分级;^b:欧洲 Graves 眼病专家组指南严重程度分级 1 轻度 2 中重度 3 危及视力;^c:欧洲 Graves 眼病专家组指南严重程度分级

活动性患者血清 TRAb 水平明显高于非活动性患者[12.6(3.4, 31.0) U/L 比 6.5(3.4, 17.6) U/L, $P=0.006$],见图 1,表 2。两组患者血清 TRAb 阳性率无明显差异[87.4%(76/87)比 88.2%(82/93), $P=0.867$]。单因素 logistic 回归分析提示血清 TRAb 与 TAO 患者活动度相关[$OR=1.5$, 95% CI (1.08~2.08), $P=0.016$],当调整可能的混杂因素后,

血清 TRAb 仍与 TAO 患者活动度相关[$OR=1.48$, 95% CI (1.02~2.16), $P=0.041$],见表 3。

2.3 NOSPECS 分级轻度与重度 TAO 患者血清 TRAb 水平、阳性率及相关性 参考 ATA 制订的 NOSPECS 分级标准^[12],轻度 0~3 级 15 例(8.3%),重度 4~6 级 165 例(91.7%)。两组患者血清 TRAb 水平及阳性率无明显差异[12.3(6.2, 20.4) U/L 比 8.3(3.3, 22.4) U/L, $P=0.397$]及[100%(15/15)比 86.7%(143/165), $P=0.131$],见表 2。单因素 logistic 回归分析提示血清 TRAb 与 TAO 患者 NOSPECS 分级无关[$OR=0.97$, 95% CI (0.54~1.73), $P=0.911$],当调整可能的混杂因素后,血清 TRAb 与 TAO 患者活动度仍无相关性[$OR=0.84$, 95% CI (0.45~1.58), $P=0.599$],见表 3。

2.4 EUGOGO 轻度与中重度及危及视力 TAO 患者血清 TRAb 水平、阳性率及相关性 参考 EUGOGO 指南的严重程度分级^[11],轻度 82 例(39.2%)、中重度 115 例(55.0%)、危及视力 12 例(5.7%)。中重度及危及视力患者血清 TRAb 水平明显高于轻度患者[12.8(4.0, 30.1) U/L 比 6.2(3.2, 14.8) U/L, $P=0.004$],见图 1、表 2。两组患者血清 TRAb 阳性率无明显差异[84.7%(61/72)比 89.8%(97/108), $P=0.307$]。单因素 logistic 回归分析提示血清 TRAb 水平与 TAO 严重程度(EUGOGO)相关[$OR=2.02$, 95% CI (1.31~3.11), $P=0.001$],当调整可能的混杂因素后,血清 TRAb 水平仍与 TAO 患者严重程度(EUGOGO)相关[$OR=2.07$, 95% CI (1.26~3.41), $P=0.004$],见表 3。



注:TRAb:促甲状腺激素受体抗体;EUGOGO:欧洲 Graves 眼病专家组;图 A:EUGOGO 指南不同活动度患者血清 TRAb 水平分布情况;图 B:EUGOGO 指南不同严重程度患者血清 TRAb 水平分布情况

图 1 EUGOGO 指南不同活动度和严重程度患者血清 TRAb 水平分布情况(横线代表中位数)

表 2 临床特征比较

	TRAb 阳性率(%)	P 值	TRAb 水平(U/L)	P 值
CAS<3	76/87(87.4%)	0.867	6.5(3.4, 17.6)	0.048
CAS≥3	82/93(88.2%)		12.6(3.4, 31.0)	
NOSPECS<4	15/15(100%)	0.131	12.3(6.2, 20.4)	0.397
NOSPECS≥4	143/165(86.7%)		8.3(3.3, 22.4)	
轻度 ^a	61/72(84.7%)	0.307	6.2(3.2, 14.8)	0.004
中重度及危及视力 ^a	97/108(89.8%)		12.8(4.0, 30.1)	

注:TRAb:促甲状腺激素受体抗体;CAS:临床活动度评分;NOSPECS:美国甲状腺协会制订的严重程度分级;^a:欧洲 Graves 眼病专家组指南严重程度分级

表 3 Logistic 回归分析血清 TRAb 水平与活动度和严重程度的相关性

	TRAb ^a			
	OR(95% CI)	P 值	OR ^b (95% CI)	P 值
CAS≥3 分	1.5(1.08~2.08)	0.016	1.48(1.02~2.16)	0.041
NOSPECS≥4 级	0.97(0.54~1.73)	0.911	0.84(0.45~1.58)	0.599
中重度及危及视力 ^c	2.02(1.31~3.11)	0.001	2.07(1.26~3.41)	0.004

注:TRAb:促甲状腺激素受体抗体;CAS:临床活动度评分;NOSPECS:美国甲状腺协会制订的严重程度分级;^a:血清促甲状腺激素受体抗体水平每增加 1 个标准差对患病风险的影响;^b:调整性别、眼病起病年龄、体重指数、吸烟史、甲状腺功能(甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退或甲状腺功能正常)和¹³¹I 治疗;^c:欧洲 Graves 眼病专家组指南严重程度分级

3 讨论

本研究通过回顾性分析发现血清 TRAb 水平与 EUGOGO 指南定义的眼病活动度和严重程度分级相关,但与 NOSPECS 严重程度分级无关。有关血清 TRAb 水平与 TAO 活动度及严重程度相关性研究结果迥异,但最近一项来自意大利的横断面研究结果与本研究一致。该研究通过对 90 例病程≤18 个月且未接受除抗甲状腺药物之外任何眼病相关治疗的 TAO 患者临床资料进行分析,发现血清 TRAb 水平与眼病活动度相关($OR=0.278, P=0.007$),但与 NOSPECS 严重程度分级无关^[7]。然而,早前研究显示 TRAb 和 TAO 之间的相关性备受质疑^[2,8],就其原因,推测与以下因素有关:

首先,TSH-R 抗体检测方法不同。TSAb 是目前公认的诊断、鉴别诊断和监测 TAO 可靠且准确的生物标志物^[3,6],但临床上常用的 TRAb 用于评估 TAO 活动度尚存争议。Woo 等^[8]未发现血清 TRAb 与 TAO 患者的 CAS 评分相关,而 Nicoli 等^[7]研究和本研究发现血清 TRAb 与 TAO 活动性存在相关性。一种可能的解释是 TRAb 检测方法是测量所有能够与 TSH-R 结合的抗体,而不管它们激活受体的能力如何,即 TRAb 阳性仅提示存在针对 TSH-R 的自身抗体,无法区分 TSAb 还是 TBAbs。此外,有研究发现与 TSAb 相比,TRAb 与眼病活动度和严重程度相关性较弱^[4,6],这提示差异性结果除了 TSH-R 抗体检测方法,还可能与其他因素参与。其次,研究对象的甲状腺功能状态不同。Mukasa 等^[2]通过对 238

例未接受抗甲状腺及眼病相关治疗 TAO 患者的血清 TRAb 水平进行分析,未发现血清 TRAb 水平与 CAS 评分相关。而 Nicoli 等^[7]研究是对未接受除抗甲状腺药物之外任何眼病相关治疗的 TAO 患者分析,该研究大多数患者在服用抗甲状腺药物后甲状腺功能已恢复正常,发现患者血清 TRAb 水平与眼病活动度存在相关性。研究表明血清 TRAb 在未接受抗甲状腺治疗的 Graves 病患者常常处于高水平,在接受抗甲状腺药物充分治疗尤其是甲状腺功能恢复正常后会显著降低^[14],此时血清 TRAb 若处于较高水平应更体现了 TAO 的活动状态。第三,研究对象 TAO 持续时间不同。Woo 等^[8]研究对象为慢性非活动性的 TAO 患者,发现 TAO 持续时间≥18 月者其血清 TRAb 水平与活动度不相关,而 Nicoli 等^[7]的研究和本研究仅纳入 TAO 持续时间≤18 个月的患者,因而导致结果迥异。研究显示 TAO 活动性炎症期的平均持续时间约为 18(3~36)个月^[15],活动期 TAO 患者 TSH-R 表达高于非活动期患者^[15],TSH-R 可能参与了 TAO 的初始/早期阶段^[16]。第四,活动度评估指标不同。Mukasa 和 Hiromatsu 等两项研究中 TAO 的活动度是通过眼眶 MRI 评估,未发现血清 TRAb 水平与活动度相关,而 Nicoli 研究和本研究中活动度是基于 CAS 评分。通过 MRI 评估的结果并不总是与 CAS 评分一致,因为 CAS 评分是临床医生对 TAO 患者眼病症状二分类(是/否)的主观评分方式,而 MRI 检查是客观的定量评估。

目前尚缺乏血清 TRAb 水平与 EUGOGO 指南严重程度分级的相关性研究。本研究根据 EUGOGO 指南对所有患者的分级重新界定,发现血清 TRAb 水平与中重度及以上 TAO 患病风险有关 ($OR=2.07, P=0.004$)。EUGOGO 指南严重程度分级包括活动期与非活动性纤维化期的相关指标(软组织受累、眼睑挛缩、眼球突出度和复视)。本研究纳入患者的 TAO 病程均 ≤ 18 个月, CAS 评分 ≥ 3 分 93 例(51.67%), 2 分 34 例(18.89%), 软组织受累人群比例高,炎症程度指标在 EUGOGO 严重程度分级中至关重要。

然而本研究未发现血清 TRAb 水平与 NOSPECS 严重程度分级相关。本研究中 91.7% 患者 NOSPECS 分级 ≥ 4 级,但其中 CAS 评分 < 3 分即非活动期患者占 46.1%,提示 NOSPECS 分级 ≥ 4 级即眼外肌、角膜或视力受累的患者,其严重程度与炎症程度可能并不一致。

本研究是单中心、横断面研究,样本量有限,未来需要在不同患者中开展更多设计严密、大样本纵向研究,明确非活动性与活动性或轻度与重度 TAO 患者之间的 TRAb 水平是否存在差异,及差异是否足以识别患者在特定临界值下具有高特异性的低风险或高风险的活动度或严重程度。总之,本研究发现未接受眼病相关治疗且病程 ≤ 18 个月 TAO 患者,其采用酶联免疫分析法或电化学发光法测定的血清 TRAb 水平与 EUGOGO 指南的活动度和严重程度相关,但与 NOSPECS 分级无关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kahaly GJ, Diana T. TSH receptor antibody functionality and nomenclature[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2017, 8: 28. DOI: 10.3389/fendo.2017.00028.
- [2] Mukasa K, Yoshimura Noh J, Kouzaki A, et al. TSH receptor antibody titers measured with a third-generation assay did not reflect the activity of Graves' ophthalmopathy in untreated Japanese Graves' disease patients[J]. Endocr J, 2016, 63(2): 151-157. DOI: 10.1507/endocrj. EJ15-0137.
- [3] George A, Diana T, Längericht J, et al. Stimulatory thyrotropin receptor antibodies are a biomarker for Graves' orbitopathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11: 629925. DOI: 10.3389/fendo.2020.629925.
- [4] Lytton SD, Ponto KA, Kanitz M, et al. A novel thyroid stimulating immunoglobulin bioassay is a functional indicator of activity and severity of Graves' orbitopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2123-2131. DOI: 10.1210/jc.2009-2470.
- [5] Jang SY, Shin DY, Lee EJ, et al. Correlation between TSH receptor antibody assays and clinical manifestations of Graves' orbitopathy[J]. Yonsei Med J, 2013, 54(4): 1033-1039. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.4.1033.
- [6] Ponto KA, Kanitz M, Olivo PD, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulins in graves' ophthalmopathy[J]. Ophthalmology, 2011, 118(11): 2279-2285. DOI: 10.1016/j.optha.2011.03.030.
- [7] Nicoli F, Lanzolla G, Mantuano M, et al. Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(3): 581-585. DOI: 10.1007/s40618-020-01353-y.
- [8] Woo YJ, Jang SY, Lim TH, et al. Clinical association of thyroid stimulating hormone receptor antibody levels with disease severity in the chronic inactive stage of Graves' orbitopathy[J]. Korean J Ophthalmol, 2015, 29(4): 213-219. DOI: 10.3341/kjo.2015.29.4.213.
- [9] Noh JY, Hamada N, Inoue Y, et al. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease[J]. Thyroid, 2000, 10(9): 809-813. DOI: 10.1089/thy.2000.10.809.
- [10] Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, et al. Association of thyrotrophin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 52(3): 267-271. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2000.00959.x.
- [11] 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.
- [12] Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the Ad Hoc Committee of the American Thyroid Association[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1977, 44(1): 203-204. DOI: 10.1210/jcem-44-1-203.
- [13] Rotondi M, Virili C, Pinto S, et al. The clinical phenotype of Graves' disease occurring as an isolated condition or in association with other autoimmune diseases[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(2): 157-162. DOI: 10.1007/s40618-019-01094-7.
- [14] Hales IB, Rundle FF. Ocular changes in Graves' disease. A long-term follow-up study[J]. Q J Med, 1960, 29: 113-126. DOI: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066862.
- [15] Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, et al. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 58(3): 280-287. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01708.x.
- [16] Hai YP, Lee ACH, Frommer L, et al. Immunohistochemical analysis of human orbital tissue in Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2020, 43(2): 123-137. DOI: 10.1007/s40618-019-01116-4.

(收稿日期:2022-03-06)