

甲状腺相关性眼病处理的新视角：局部注射疗法

陆晨雅^{1,2} 陈国芳¹ 徐书杭¹ 刘超¹

¹南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院内分泌科, 南京 210028;

²东阳市中医院内分泌科, 东阳 322100

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfm.cn.com

【摘要】 甲状腺相关性眼病(TAO)是自身免疫性甲状腺疾病的主要外在表现,也是临床治疗的难点。中、重度和活动性 TAO 的一线方案即大剂量糖皮质激素脉冲治疗的疗效有限且不良反应令人担忧。而眼眶局部注射治疗不仅能够有效改善患者的临床症状,降低 TAO 的活动性和严重度,且相较于全身用药而言,不良反应更少,可以成为新的治疗选择。A 型肉毒毒素、透明质酸、糖皮质激素、生长抑素类似物和新型生物制剂等多种药物已被尝试用于眼眶局部注射。

【关键词】 甲状腺相关性眼病;局部注射治疗;A 型肉毒毒素;糖皮质激素;生长抑素类似物;利妥昔单抗

基金项目:江苏省六大人才高峰(WSN-035)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210426-04068

Therapy insight: local injections for the treatment of thyroid associated ophthalmopathy Lu Chen-ya^{1,2}, Chen Guofang¹, Xu Shuhang¹, Liu Chao¹. ¹Department of Endocrinology, 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, Dongyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dongyang 322100, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn.com

【Abstract】 Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is the main extrathyroidal manifestation of autoimmune thyroid diseases. It is also very difficult to manage the patients with severe orbital involvement. The high-dose glucocorticoid via the intravenous route is the first-line therapy for moderate-to-severe and active TAO, which is unsatisfied with the limited efficacy and adverse events. Orbital topical injection therapy can not only effectively improve the clinical symptoms and reduce the activity and severity, but also lower the incidence of adverse events compared with systemic administration. Therefore, it can be used as an adjuvant method in the treatment of TAO. Several drugs, including botulinum toxin type A, hyaluronic acid, somatostatin analogs, glucocorticoids, and new immunomodulatory agents, have been tried in orbital topical injection.

【Keywords】 Thyroid associated ophthalmopathy; Local injection; Botulinum toxin type A; Glucocorticoid; Somatostatin analog; Rituximab

Fund program: Six Talent Peaks Project in Jiangsu Province(WSN-035)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210426-04068

甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种累及眼眶软组织和眼外肌的自身免疫性疾病,主要见于自身免疫性甲状腺疾病患者,女性更易罹患。其在 Graves 病人群中的患病率约为 25%。除常见的临床表现如眼睑水肿、结膜肿胀充血、眼睑退缩、眼球突出、眼外肌功能障碍外,部分严重病例会出现暴露性角膜炎、复视和压迫性视神经病变^[1]。TAO 的评估包括活动性和严重度两

个方面,活动性的评估采用欧洲 Graves 眼眶病小组(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)推荐的临床活动度评分(clinical activity score, CAS),而严重度的评估则有 EUGOGO 法和 NOSPECS^[A1]法 2 种^[2]。

TAO 治疗方法包括药物治疗、眶内放射治疗及手术治疗。其中,药物治疗的给药途径有口服、静脉输注和局部注射。虽然静脉大剂量糖皮质激素

(glucocorticoids, GC)是中、重度和活动性 TAO 的一线治疗方案,但疗效却不尽如人意,且全身不良反应令人担忧。而局部注射治疗不但能够有效改善患者的临床表现,降低 TAO 的活动度和严重度,还能避免全身用药带来的不良反应。本文综述眼眶局部注射治疗 TAO 的方法、药物和疗效,为 TAO 的处理展现全新的视角。

1 TAO 局部注射疗法的分类

局部注射疗法包括甲状腺内注射及眼眶注射两种。

1.1 甲状腺局部注射治疗 甲状腺局部注射治疗通过影响甲状腺形态、结构和免疫状态而改善功能亢进或组织增生,主要用于亚急性甲状腺炎和甲状腺结节的治疗,所用药物是 GC 或乙醇。虽然有研究显示甲状腺局部注射 GC 有助于改善 TAO 的相关症状和体征^[2],但通常不会采用甲状腺局部注射来治疗 TAO,因此将不在此赘述。

1.2 眼眶局部注射治疗 眼眶局部注射治疗包括眼周注射和眼睑注射,而眼周注射主要有球周、球后和结膜下注射。眼眶局部注射能够快速、准确地将药物布散于病变部位,作用快,疗效可靠,且避免了全身用药的不良反应。

经皮眼睑注射的进针部位是睑板上方,眼睑的中 1/3 处,将药物注入提上睑肌复合体部位,用于治疗轻度 TAO 的上睑回缩。上睑回缩临床表现为凝视,不但影响外观,且易并发眼表疾病。矫正上睑回缩,可以保护角结膜,改善眼部外观,增强自信,提升生活质量。

结膜下、球周和球后注射可用于活动性 TAO。结膜下注射是将药物注射至结膜和巩膜之间的给药方式。药物通过直接扩散穿过巩膜,绕过限制局部药物生物利用度的结膜屏障,而局部炎性反应的刺激增加了结膜、虹膜微血管的通透性,使药物在前房内达到较高的浓度^[3]。球后注射的给药部位是球后肌锥及肌锥内区,能够直接作用于球后组织及视神经,且维持的时间更长。而球周注射则不涉及肌锥,给药部位是眼外肌及其肌间隔,其中,眼外肌注射可用于治疗 TAO 限制性肌病,改善由于眼外肌受累带来的复视、斜视、眼球活动受限等问题。

2 TAO 局部注射治疗的药物

2.1 A 型肉毒毒素 A 型肉毒毒素(botulinum toxin type A, BTX-A)是一种可逆性麻痹性神经毒素,

可作用于肌肉的运动终板,选择性阻断神经肌肉连接处乙酰胆碱的释放,抑制肌肉收缩而发挥作用^[4],故能应用于上睑回缩和限制性肌病。非活动性 TAO 可通过眼睑注射 BTX-A 有效治疗眼睑回缩,从而改善结膜和角膜暴露,缓解干燥、异物感、畏光流泪等症状,提高患者的生活质量。Salour 等^[5]发现,非活动性 TAO 患者眼睑注射 BTX-A (20 U)2 周后眼睑平均下降(4.24 ± 2.00)mm。无论是充血期还是纤维化期 TAO,单次 5 U BTX-A 眼睑注射均能有效改善上睑回缩,且两者疗效无显著差异,但与充血期 TAO 相比,纤维化期 TAO 的疗效持续时间更长^[6]。黎冬平等^[7]使用 3 U BTX-A 分两点眼睑注射治疗非活动性单眼 TAO 患者 19 例,1 周即可观察到上睑下垂(1.8 ± 0.6)mm,虽然同时发现对侧眼睑上移,但该反射性回缩 1 个月左右即可恢复。非活动性 TAO 患者眼睑注射 BTX-A (2~15 U)后,81.7% (58/71 眼)的眼睑回缩恢复正常,但可能复发,平均复发时间为(5.1 ± 0.9)个月^[8]。因此,BTX-A 单次治疗眼睑回缩的有效时间为半年左右,部分患者 6 个月后需要再次重复注射。除眼睑回缩之外,BTX-A 还可以用于治疗 TAO 限制性肌病。Granet 等^[9]观察了 22 例患者每条眼外肌注射 5~15 U BTX-A 治疗斜视的疗效,59% 的患者获益,其中约 1/3 的患者避免了手术治疗。一项前瞻性研究发现,斜视的类型尤其是下斜视、严重度以及病程都可能是影响疗效的因素^[10]。BTX-A 局部注射能够有效治疗 TAO 上睑回缩和限制性肌病,但也可能引起短暂性上睑下垂(<30 d)^[5-6, 8],注射后保持直立或端坐可减少这一并发症的发生率^[10]。

2.2 透明质酸 透明质酸(HA)是一种填充剂,可以通过增加眼睑的长度和重量改善上睑回缩^[11],其优势在于可滴定、可重复、可逆且并发症发生率低。HA 可经皮和经结膜两种途径注入提上睑肌。Kohn 等^[12]通过局部注射 HA 治疗活动性和非活动性 TAO 各 4 例,平均注射 HA 0.45 ml,1.4 个月后上睑回缩显著改善,上睑反射距离从 5.6 mm 降至 4.6 mm,且可长期维持(3.4~33.4 个月)。Hassan Hussien 等^[13]比较了 BTX-A (3~6 U)和 HA (0.1~0.5 ml)治疗非活动性 TAO 上睑回缩的疗效,短期内(<8 周)BTX-A 在睑裂高度上优于 HA,HA 的长期疗效(>16 周)比 BTX-A 更加稳定,且 HA 组没有并发症发生。

2.3 GC GC 是目前治疗活动期中重度突眼最常用也是疗效最确切的药物。GC 脉冲疗法是处理 TAO 的一线推荐方案。它通过抑制炎症和免疫调控基因的转录产生抗炎作用,阻止花生四烯酸及其随后的类花生酸(前列腺素、血栓烷、前列环素和白三烯)的释放,通过减少成纤维细胞增殖、胶原蛋白和疤痕形成、视网膜水肿、纤维蛋白沉积、毛细血管渗漏、视网膜内炎症细胞迁移和血管内皮生长因子水平等来影响血液-视网膜屏障^[14]。

曲安奈德(TA)和地塞米松均是 TAO 眼眶注射常用的中长效 GC 制剂。Ebner 等^[15]证实了球周注射 TA 治疗新发 TAO(<6 个月)的有效性和安全性,即连续 4 周、每周注射 TA 20 mg 能够改善复视和眼外肌厚度,且未见并发症。其他研究发现,结膜下注射 TA(20 mg,每月 1 次,连续 3 次)能有效抑制炎症活动,改善 CAS[(3.8±1.8)比(0.6±0.7)],同时改善眼睑回缩、视力、眼外肌厚度,减轻突眼的严重度^[16]。而且,结膜下注射对 GC 抵抗/依赖或有并发症的活动性 TAO 患者同样有效^[17],但对于眼球突出的疗效并不理想^[18]。一项大样本研究发现,眶内注射 TA(40 mg)联合地塞米松(2.5 mg)同样能改善 TAO 的症状和体征,多次注射(>2 次)能够增加治疗效果,但男性、吸烟和甲状腺功能异常的患者疗效较差^[19]。尽管 GC 对于甲状腺功能障碍性视神经病变的疗效尚不确切,但仍有研究发现局部注射能够给甲状腺功能障碍性视神经病变患者带来获益。Bordaberry 等^[20]观察到 20 mg TA 球周注射(每 2 周 1 次,连续 4 次)使 66%(10/15 眼)的甲状腺功能障碍性视神经病变患者得到完全缓解,且没有患者视力下降。

GC 的使用尚无统一标准。TA 的剂量通常是 20 mg/次,连续 2~4 次,间期从 1 周至 1 个月不等。GC 治疗 TAO 可能带来诸多并发症,如高血压、高血糖、体重增加、胃炎等。但值得一提的是,眼眶局部注射不仅与口服 GS 疗效相当,且能够规避其带来的全身不良反应。眼眶注射 GC 最常见的并发症是眼压升高^[16-20],但通过局部针对性用药即可有效控制。

2.4 生长抑素类似物和新型生物制剂 生长抑素类似物奥曲肽和 B 淋巴细胞单克隆抗体如利妥昔单抗(RTX)均被尝试用于 TAO 的眼眶注射治疗。

生长抑素类似物不但能够抑制 T 淋巴细胞释放细胞因子,而且可以与成纤维细胞上的生长抑素

受体结合,抑制胰岛素样生长因子-1 水平,进而抑制糖胺聚糖和胶原的合成,从而改善 TAO^[21]。彭细峰等^[22]观察 51 例 TAO 患者(共 96 眼),发现 500 mg GC 静脉滴注(3 d)联合 100 μg 奥曲肽球后注射(每月 1 次,连续 3 次),能够明显改善眼部症状、突眼度、睑裂宽度及视力,且不良反应较小(仅有 1 例暂时性腹泻),但对病程较长的患者疗效并不显著。石勇铨等^[23]发现 100 μg 奥曲肽单药球后注射治疗活动性 TAO 突眼的有效率高达 69.2%,优于 5 mg 地塞米松球后注射。该研究奥曲肽组有 25.0%(13/52)的患者出现暂时性腹泻。各组的局部不良反应发生率高达 36.0%~42.1%,包括结膜充血、水肿、淤血及皮下淤血,可能与多达 10 次的重复注射有关,但不同药物组间不存在统计学差异,也无须特殊处理。值得一提的是,多项随机对照研究表明,全身使用生长抑素类似物并没有显著改善 TAO^[1]。

RTX 是一种人/鼠嵌合单克隆抗体,靶向作用于 CD20,可导致外周血和淋巴器官中的 B 细胞快速消耗抑制 B 细胞的作用(如抗原呈递、细胞因子释放),并通过消除浆细胞前体减少致病性自身抗体的产生^[24]。Savino 等^[25]通过眼眶注射 RTX 治疗了 5 例对 GC 全身用药无效的中重度活动性 TAO 患者,发现 CAS 显著降低,4 例患者进入非活动期。随后,通过随机对照试验比较了眼眶注射低剂量 RTX 和静脉使用 GC 治疗活动性中重度 TAO 的疗效差异。该研究显示,每只眼球后注射 5 mg RTX 联合眼睑或结膜下注射 5 mg RTX(每周 1 次,连续 4 次),可显著改善 CAS 和 NOSPECS 评分,与标准 GC 脉冲治疗的疗效近乎相同,且不良反应轻微(恶心和低热),但在眼球突出及复视方面获益不显著^[26]。

3 TAO 局部注射治疗的效果评价

虽然眼眶注射并不是治疗 TAO 的一线方法,但其对于 TAO 的有效性和安全性值得肯定。TAO 治疗有效性的评价可以从活动性和严重度来判断。活动性的评价主要依靠 CAS,通过炎症相关症状和体征进行判断,包括自发性的眼球后疼痛、眼球运动时疼痛、眼睑红斑、结膜充血、球结膜水肿、肉阜肿胀、眼睑水肿。而严重度的判断则依靠 EUGOGO 或 NOSPECS 分级,评价内容包括自觉症状、体征、累及软组织的症状和体征、突眼度、眼外肌厚度、累及角膜、累及视神经。

活动性 TAO 的疗效指标是 CAS,小于 3 分进入

非活动期。上睑回缩是指眼睑静息时位于或高于角膜缘。因此,其主要疗效标志为上睑反射距离,即上眼睑边缘与瞳孔中心之间的距离,正常人的平均值为(3.5±0.9) mm,双侧差距<1 mm。还可以观察上下睑缘之间的最宽垂直距离、下眼睑边缘与瞳孔中心之间的距离以及睑裂间暴露面积。限制性肌病的疗效评价应当包括斜视的度数和眼外肌厚度。

眼眶局部注射相对安全,但进入结膜下、球周或球后空间可能带来注射相关的并发症,如眼眶肿胀、结膜下出血、球后出血、缺血性视神经病变、眼球穿孔、视网膜动脉栓塞、眼眶蜂窝织炎、眼眶脂肪或脸部皮下组织萎缩等。并发症发生率因注射部位和操作人员水平而异,球周和球后注射更易引起穿孔或栓塞^[14]。除此之外,并发症可能与药物的药理特性有关,BTX-A 应重点关注上睑下垂,而 GC 的两个主要眼部并发症是眼压升高和白内障^[16]。掌握眼眶注射技术将有助于降低并发症的发生率。

4 总结与展望

虽然局部注射治疗并非治疗 TAO 的一线选择,但就其有效性和安全性而言,也能够 TAO 的处理

中占据一席之地。眼睑注射 BTX-A 和 HA 能够有效解决 TAO 各阶段的眼睑回缩问题,而球周、球后、结膜下注射能够有效改善 TAO 的严重度和活动度,尤其是眼周注射 GC。2021 年 EUGOGO 指南也推荐将局部注射 GC 作为全身使用 GC 有禁忌证患者的替代选择。近年来胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂 teprotumumab 因其疗效受到了广泛关注,静脉使用 teprotumumab 能够有效改善 TAO 的活动度、突眼度、复视和生活质量等,且不良反应多为轻中度^[27]。若局部注射 teprotumumab,将能够直接与眼眶内成纤维细胞和淋巴细胞中过度表达的胰岛素样生长因子-1 受体结合,并通过内源性配体阻断其激活和信号传导,但其有效性和安全性需要进一步探讨。

另外,局部注射疗法可使用的药物种类繁多,但其给药剂量和频次尚无统一的标准,有效性评价标准尚不完善,因此需要更多的临床研究以探讨其有效性、安全性和给药方案等,尤其需要对比其与新型治疗模式之间的差异性,以期为临床医生提供更加明确的指导建议(表 1)。

表 1 眼眶局部注射的药物及其应用

药物	机制	应用	用法	疗效	不良反应
BTX-A	抑制肌肉收缩	上睑回缩和限制性肌病	眼睑注射(2~20 U)	改善眼部症状和斜视;单次有效时间约半年	短暂性上睑下垂
HA	增加眼睑的长度和重量	上睑回缩	经皮和经结膜注入提上睑肌(0.1~0.5 ml)	缩短上睑反射距离;维持 3.4~33.4 个月	无
GC	抗炎和免疫调节	活动性 TAO	球周、球后、结膜下注射;TA(20 mg),TA(40 mg)联合 DEX(2.5 mg)或 DEX(5 mg)	改善眼睑回缩、视力、眼外肌厚度,改善严重度和活动度;突眼度改善不显著;改善 DON	眼压升高、白内障
奥曲肽	抑制细胞因子和 IGF-1	活动性 TAO	奥曲肽球后注射(100 μg)或联合 GC 静脉滴	眼部症状、突眼度、睑裂宽度及视力	暂时性腹泻
RTX	通过 B 细胞耗竭引起免疫抑制	活动性中重度 TAO	球后注射(5 mg)联合眼睑/结膜下注射(5 mg)	降低 CAS 和 NOSPECS 评分;眼球突出及复视方面获益不显著	恶心和低热

注:BTX-A:A 型肉毒毒素;HA:透明质酸;GC:糖皮质激素;RTX:利妥昔单抗;TAO:甲状腺相关眼病;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;TA:曲安奈德;DEX:地塞米松;DON:甲状腺功能障碍性视神经病变;CAS:临床活动度评分

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 甘华侠,朱凌燕,刘峰,等. 甲状腺内局部注射免疫调节剂治疗 Graves 眼病的临床研究[J]. 实用临床医学,2012,13(10): 39-40,50. DOI:10.3969/j.issn.1009-8194.2012.10.015.
- [2] 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.

- [3] Gaballa SA, Kompella UB, Elgarhy O, et al. Corticosteroids in ophthalmology: drug delivery innovations, pharmacology, clinical applications, and future perspectives[J]. Drug Deliv Transl Res, 2021, 11(3): 866-893. DOI: 10.1007/s13346-020-00843-z.
- [4] Escuder AG, Hunter DG. The role of botulinum toxin in the treatment of strabismus [J]. Semin Ophthalmol, 2019, 34(4): 198-204. DOI: 10.1080/08820538.2019.1620795.
- [5] Salour H, Bagheri B, Aletaha M, et al. Transcutaneous dysport in-

- jection for treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease [J]. *Orbit*, 2010, 29 (2) : 114-118. DOI: 10. 3109/01676830903324268.
- [6] Costa PG, Saraiva FP, Pereira IC, et al. Comparative study of Botox injection treatment for upper eyelid retraction with 6-month follow-up in patients with thyroid eye disease in the congestive or fibrotic stage [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23 (4) : 767-773. DOI: 10. 1038/eye. 2008. 165.
- [7] 黎冬平, 杜芳, 李俊萍, 等. A 型肉毒素治疗甲状腺相关眼病上睑退缩 [J]. *临床眼科杂志*, 2018, 26 (6) : 542-544. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-8422. 2018. 06. 017.
- [8] Ozturk Karabulut G, Fazil K, Saracoglu Yilmaz B, et al. An algorithm for botulinum toxin A injection for upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease: long-term results [J]. *Orbit*, 2021, 40 (5) : 381-388. DOI: 10. 1080/01676830. 2020. 1814351.
- [9] Granet DB, Hodgson N, Godfrey KJ, et al. Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254 (5) : 999-1003. DOI: 10. 1007/s00417-016-3281-6.
- [10] Akbari MR, Ameri A, Keshkar Jaafari AR, et al. Botulinum toxin injection for restrictive myopathy of thyroid-associated orbitopathy: success rate and predictive factors [J]. *J AAPOS*, 2016, 20 (2) : 126-130. e1. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2016. 01. 007.
- [11] Grisolia ABD, Couso RC, Matayoshi S, et al. Non-surgical treatment for eyelid retraction in thyroid eye disease (TED) [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102: 158-163. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2017-310695.
- [12] Kohn JC, Rootman DB, Liu W, et al. Hyaluronic acid gel injection for upper eyelid retraction in thyroid eye disease: functional and dynamic high-resolution ultrasound evaluation [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30 (5) : 400-404. DOI: 10. 1097/IOP. 000000000000130.
- [13] Hassan Hussien M, Abd El-Wahed Hassan E, El-Haddad NSEM. Comparison between hyaluronic acid filler and botulinum toxin type A in the treatment of thyroid upper eyelid retraction [J]. *Ther Adv Ophthalmol*, 2020, 12: 1-8. DOI: 10. 1177/2515841420979113.
- [14] Fung AT, Tran T, Lim LL, et al. Local delivery of corticosteroids in clinical ophthalmology: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48 (3) : 366-401. DOI: 10. 1111/ceo. 13702.
- [15] Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88 (11) : 1380-1386. DOI: 10. 1136/bjo. 2004. 046193.
- [16] Hamed-Azzam S, Mukari A, Feldman I, et al. Fornix triamcinolone injection for thyroid orbitopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253 (5) : 811-816. DOI: 10. 1007/s00417-015-2957-7.
- [17] Bagheri A, Abbaszadeh M, Yazdani S. Intraorbital steroid injection for active thyroid ophthalmopathy [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2020, 15 (1) : 69-77. DOI: 10. 18502/jovr. v15i1. 5948.
- [18] Xu D, Liu Y, Xu H, et al. Repeated triamcinolone acetate injection in the treatment of upper-lid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2012, 47 (1) : 34-41. DOI: 10. 1016/j. cjo. 2011. 12. 005.
- [19] Wang Y, Du B, Yang M, et al. Peribulbar injection of glucocorticoids for thyroid-associated ophthalmopathy and factors affecting therapeutic effectiveness: a retrospective cohort study of 386 cases [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (3) : 2031-2038. DOI: 10. 3892/etm. 2020. 8896.
- [20] Bordaberry M, Marques DL, Pereira-Lima JC, et al. Repeated peribulbar injections of triamcinolone acetate: a successful and safe treatment for moderate to severe Graves' ophthalmopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87 (1) : 58-64. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768. 2008. 01171. x.
- [21] Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin analogs in clinical practice: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (5) : 1682. DOI: 10. 3390/ijms21051682.
- [22] 彭细峰, 姜文浩, 颜坚, 等. 激素冲击联合奥曲肽球后注射治疗甲状腺相关眼病 [J]. *国际眼科杂志*, 2014, 14 (10) : 1906-1907. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2014. 10. 51.
- [23] 石勇铨, 刘志民, 顾明君, 等. 免疫抑制剂球后注射治疗甲状腺相关性眼病的疗效和安全性观察 [J]. *上海医学*, 2004, 27 (7) : 473-475. DOI: 10. 3969/j. issn. 0253-9934. 2004. 07. 009.
- [24] Lee ACH, Kahaly GJ. Novel approaches for immunosuppression in Graves' hyperthyroidism and associated orbitopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2020, 9 (Suppl 1) : 17-30. DOI: 10. 1159/000508789.
- [25] Savino G, Balia L, Colucci D, et al. Intraorbital injection of rituximab: a new approach for active thyroid-associated orbitopathy, a prospective case series [J]. *Minerva Endocrinol*, 2013, 38 (2) : 173-179.
- [26] Savino G, Mandarò E, Gari M, et al. Intraorbital injection of rituximab versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy [J]. *Endocrine*, 2015, 48 (1) : 241-247. DOI: 10. 1007/s12020-014-0283-1.
- [27] 张炎钊, 徐书杭, 刘超. 胰岛素样生长因子 I 受体及其在 Graves 眼病中作用研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (9) : 799-802. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20200212-00059.

(收稿日期: 2021-04-26)