

甲状腺相关眼病患者泪液成分检测

范小天 综述 魏锐利 审校

200003 上海,解放军海军军医大学第二附属医院长征医院眼科

通信作者:魏锐利,Email:ruliwei@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.10.014

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是成人常见的自身免疫相关的炎症性眼眶病,因其发病率高并可威胁视力,及早发现并确诊十分关键。TAO 患者泪液的蛋白质组学证明炎性蛋白质上调与保护性蛋白质的下调相关,反映了泪腺的自身免疫和炎症诱导的功能障碍。TAO 患者泪液中的溶菌酶 C、乳铁蛋白、催泪蛋白、抗白蛋白酶和锌- α -2-糖蛋白 1、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 c、 α -1 抗胰凝乳蛋白酶、视黄醛脱氢酶均发生上调,说明这些蛋白可能参与了 TAO 的炎症过程,这些蛋白质类生物标志物可能是未来 TAO 疾病早期诊断研究方向的新途径。Graves 眼病活动期患者的泪液白细胞介素-7(IL-7)水平显著降低,应用 IL-7 免疫修复可能对 TAO 有一定改善。TAO 患者眼球突出、睑裂间眼表面积增大致使泪膜脂质层过薄泪液蒸发加快,面积暴露大使泪膜水分蒸发增强,水液减少进一步影响脂质层的涂布效率,因此 TAO 患者可继发蒸发过强型干眼。本文就 TAO 患者泪液成分中的部分蛋白质种类、细胞因子及前列腺素 E_2 的检测指标对诊断及疾病程度评估指标的意义进行综述。

【关键词】 甲状腺相关眼病; Graves 眼病; 泪液; 蛋白质; 细胞因子; 前列腺素 E_2

Tear components in thyroid associated ophthalmopathy Fan Xiaotian, Wei Ruili

Department of Ophthalmology, Shanghai Changzheng Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Wei Ruili, Email: ruliwei@126.com

【Abstract】 Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is the most common autoimmune inflammatory orbital disease in adults. Because of its high incidence and the threat of vision, early detection and diagnosis is critical. Proteomics of tear fluid in TAO patients demonstrates that up-regulation of inflammatory proteins is associated with downregulation of protective proteins, reflecting autoimmunity and inflammation-induced dysfunction of the lacrimal gland. Lysozyme C, lactoferrin, tear protein, anti-albumin and zinc- α -2-glycoprotein 1, cysteine protease inhibitor c, α -1 antichymotrypsin and retinal dehydrogenase in tears of patients with TAO are up-regulated, suggesting that these proteins may be involved in the inflammatory process of TAO. These protein-biomarkers may be new approaches to the future research of TAO. The concentration of interleukin-7 (IL-7) in the patients with active Graves' ophthalmopathy was significantly lower. Targeting immune restitution using IL-7 may have disease modifying effects. Exophthalmos and increasing surface area of palpebral fissure in TAO patients result in stronger evaporation and tear film lipid layer to thin. The thinner tear film lipid layer leads to faster evaporation. Meanwhile, the loss of fluid further effects the coating efficiency of tear film. So TAO patients may develop secondary evaporative dry eye. Types of protein, cytokines and prostaglandin E_2 is associated with TAO diagnosis and can be the evaluation index of TAO's disease stage.

【Key words】 Thyroid associated ophthalmopathy; Graves' ophthalmopathy; Tear fluid; Protein; Cytokine; Prostaglandin E_2

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)通常被认为是 Graves 眼病,甲状腺功能正常或桥本甲状腺炎的患者也偶有发病,是成人常见的自身免疫相关的炎症性眼眶病。TAO 临床表现较多,可影响眼眶组织及造成眼表损害,具体表现包括视神经受损,眼睑退缩、水肿、下垂、上睑迟落,眼球突出、活动受限,视物重影,眼红,畏光,溢泪等不适症状^[1]。因其

发病率高并可威胁视力,及早发现并确诊十分关键。但目前临床 TAO 患者初诊就诊时病情多已进展为中重度,诊断多依靠患者已出现的症状体征及影像学结果进行评估,故可对潜在患者实施的早期筛查项目的确立具有重要临床意义。一项基于 3-T 磁共振成像的泪腺定量测量研究显示,Graves 眼病患者泪腺的定量参数,包括泪腺对同侧颞肌的轴向长度、轴宽、轴面积、冠

状面长度、冠状面宽度、冠状面积、体积和信号强度比,均显著大于健康对照^[2]。TAO 患者发生眼眶炎症过程也对泪腺产生影响,并反映在泪液成分的变化^[3]。本文就 TAO 患者泪液成分的检测及 TAO 与干眼的联系进行综述。

1 泪液蛋白质分析(除细胞因子)

泪液是含有高浓度蛋白质的水溶液,其所包含的内源性蛋白质在所有体液中最少,部分有抗微生物活性。除了泪液系统的缓冲物泪蛋白外,还存在免疫球蛋白、溶菌酶、补体系统和抗炎因子等,是研究 TAO 蛋白质类生物标志物的重要来源^[4]。

Matheis 等^[5]的研究使用表面增强激光解吸/电离-飞行时间质谱分析泪液蛋白质,使用基质辅助激光解吸/电离-飞行时间技术鉴定肽,泪液样品采自 TAO 患者(病例组 45 例)和健康志愿者(对照组 15 例),45 例 TAO 患者根据不同的治疗方式和吸烟状况等临床行为评分进行分组,证明了 TAO 患者泪液中促炎症和保护性蛋白发生改变,反映了泪腺的自身免疫和炎症诱导的功能障碍。Matheis 等^[6]对 TAO 组、TAO 合并干眼组、干眼组和健康对照组泪液样品进行检测,TAO 患者泪液的蛋白质组学证明炎症蛋白质上调与保护性蛋白质的下调相关,且与干眼组和健康对照组比较,TAO 患者蛋白质组存在显著差异。炎症和保护性蛋白质谱可能是 TAO 患者疾病活动和眼表疾病评估的有效指标。

江利红等^[7]对 TAO 患者与健康对照泪液中的溶菌酶 C 和乳铁蛋白的表达差异进行研究,泪液样品采自 TAO 活跃期患者(病例组 25 眼)和年龄、性别相匹配的健康志愿者(对照组 25 眼),结果显示 TAO 患者泪液中的溶菌酶 C 和乳铁蛋白均发生上调,说明两者可能参与了 TAO 的炎症过程。

Aass 等^[8]利用 Schirmer 试验的条状滤纸进行泪液采集,并开发了一种用于处理样品并提取蛋白质的单元过滤辅助方法,使用一维液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS),用含有 50 mmol/L NaCl 的 100 mmol/L 碳酸氢铵进行提取,得到大量的可鉴定蛋白质。将这一优化的提取方法与二维 LC-MS/MS 分析相结合,鉴定了 1 526 种蛋白质,证明了这种新方法在泪腺蛋白质研究中的普遍适用性;并利用这一方法与二甲基标记的非靶向定量蛋白质组学联合定量,对中重度 TAO 的 Graves 病患者(Graves 眼病组 21 例)和 Graves 病无眼病患者(对照组 21 例)泪液中的 1 212 个蛋白进行鉴定、比较,结果显示 2 个组间有 16 个蛋白质显示出丰度的显著改变。这些新发现的失调的蛋白质可能有助于进一步了解 TAO,特别是溶菌酶 C、催泪蛋白、抗白蛋白酶和锌- α -2-糖蛋白 1 的上调,表明泪腺与 TAO 的发病机制相关。但这些蛋白质中的某些种类是否可以用作患者有发生 TAO 风险的生物标志物以及 TAO 疾病活动度评价指标仍有待阐明^[9]。之后,Aass 等^[9]又评估了中重度 TAO 的 Graves 病患者(Graves 眼病组 21 例)和 Graves 病无眼病患者(对照组 21 例)泪液中的溶菌酶 C、催泪蛋白和锌- α -2-糖蛋白 1,通过 ROC 图分析证实了这 3 种蛋白质类生物标志物组合对疾病具有一定诊断价值,其受试者工作特征曲线下面积值为 0.93(灵敏度为 95%,特异性为 80%)。由于溶菌酶 C 在 2 个组之间的鉴别

能力最佳,故而测量了轻度 TAO 的 Graves 病患者和 Graves 病无眼病患者的泪液中的溶菌酶 C 水平,与 Graves 病无眼病患者相比轻度 TAO 患者的泪液溶菌酶 C 水平显著升高,差异有统计学意义($P=0.003$)。Aass 等^[9]认为泪液溶菌酶 C、催泪蛋白和锌- α -2-糖蛋白 1 的三联蛋白质类生物标志物组合可对 Graves 病患者是否患有 TAO 进行鉴别,对 TAO 的诊断及 TAO 疾病活动度的评估有一定帮助。

Kishazi 等^[10]通过蛋白质组学实验认为半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(TAO:对照,比率 1.53)、 α -1 抗胰凝乳蛋白酶(比率 1.70)和视黄醛脱氢酶(比率 0.68)在 TAO 患者的泪液中水平显示出差异,泪液样品采自 TAO 患者(病例组 28 例)和健康志愿者(对照组 25 人),该三联蛋白质类生物标志物可能是未来 TAO 疾病早期诊断研究的新途径。

2 泪液细胞因子分析

既往的大量研究证明 TAO 患者的眼眶组织炎细胞浸润,这些炎性细胞包括 CD4⁺与 CD8⁺T 细胞、B 细胞、浆细胞和巨噬细胞^[11]。免疫反应在 TAO 的发病机制中起着核心作用。细胞因子是一组大量的非酶蛋白质,参与 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、眼眶成纤维细胞、眼眶脂肪细胞互相作用的炎症和免疫反应的诱导和效应阶段,因此可能在自身免疫性疾病的发展中起关键作用^[12]。Graves 病患者的血清促炎症因子浓度水平已明确证实与甲状腺功能亢进相关,接受系统治疗的患者血清促炎症因子消失,TAO 活动期患者血清出现促炎症因子^[13]。泪液细胞因子水平可能与多种眼部疾病相关,如干眼、青光眼、眼表疾病等,但仍不失为一个有意义的讨论方向。

一项在新加坡国家眼科中心进行的前瞻性研究收录了 Graves 眼病活动期患者(病例组 10 例)与年龄匹配的正常女性(对照组 a10 人)、Graves 眼病稳定期患者(对照组 b10 例)、双侧病毒性结膜炎(对照组 c10 例),对照组 a、b、c 泪液在同日内收集,Graves 眼病活动期患者泪液分别于 6、12 和 18 个月时收集。在所检查的细胞因子中,Graves 眼病活动期患者的泪液细胞因子浓度与所有对照组的浓度比较时,仅白细胞介素-7(interleukin-7, IL-7)产生了差异,水平显著降低,表明应用 IL-7 免疫修复可能对 TAO 有一定改善^[14]。

另一项探讨 IL-7 与 Graves 眼病发病机制的相关性研究收录了 Graves 眼病患者(Graves 眼病组 20 例 40 眼)与健康志愿者(对照组 20 名 40 眼),使用 ELISA 法测量泪液 IL-7 浓度时,采集活动期 Graves 眼病患者泪液(Graves 眼病活动期组 20 例 40 眼)和健康志愿者泪液(对照组 20 名 40 眼),Graves 眼病组 20 例患者接受糖皮质激素治疗后转为 Graves 眼病稳定期时,采集其泪液(Graves 眼病稳定期组 20 例 40 眼)。Graves 眼病稳定期患者泪液中 IL-7 浓度最高,其次是健康对照组,Graves 眼病活动期患者泪液 IL-7 浓度最低。采集这 20 例 Graves 眼病稳定期患者接受眶减压手术后取出的部分眼眶组织及 20 人对照组接受非 TAO 引起的斜视矫正术所取出的部分眼眶组织,免疫组织化学分析结果显示,Graves 眼病稳定期患者的眼眶组织 IL-7 表达水平高于对照组。Cai 等^[15]认为,Graves 眼病不同时期

IL-7 表达的变化提示 IL-7 可能在 Graves 眼病的发病机制中起重要作用。

Huang 等^[16]采用多重磁珠流式细胞仪对 TAO 患者(病例组 21 例,活动期 9 例、稳定期 12 例)、健康志愿者(对照组 10 例)泪液 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-17、 γ -干扰素(interferon- γ 、IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-8 泪液浓度水平进行分析,结果显示泪液 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平与 TAO 呈正相关,TAO 活动期患者泪液 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平远远高于 TAO 稳定期及健康对照。TAO 患者(活动期+稳定期)泪液 TNF- α 水平显著高于健康对照组。后又入组 TAO 患者(病例组 24 例,其中活动期 27 眼,稳定期 21 眼)、健康志愿者(对照组 16 例 32 眼),仍采取多重磁珠法测量 IL-1 β 、IL-6、IL-7、IL-17A、IFN- γ 、TNF- α 泪液浓度,认为 TAO 患者泪液 IL-1 β 、IL-6、IL-17A 水平与 TAO 眼表损害、临床活动度、荧光素染色评分呈正相关,与 IL-7 呈负相关,表明增多的炎性细胞因子在眼表损伤发病机制中起了重要作用^[17]。

李威等^[18]应用 LiquiChip 液相芯片检测 TAO 患者(病例组 80 例,活动期 34 例、稳定期 46 例)、健康志愿者(对照组 82 例)泪液中 IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-10、IL-6 的水平进行分析,结果显示 TAO 患者泪液 IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-10、IL-6 的水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中活动期患者泪液 IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-10、IL-6 的水平均高于稳定期患者(均 $P < 0.05$)。

3 泪液其他成分分析

一项前列腺素 E₂ 在 TAO 发病机制中作用的研究,收录 TAO 患者(病例组 11 例)、Graves 病无眼病患者(Graves 病组 8 例)和健康志愿者(对照组 10 例)分别进行泪液 PGE₂、血清 IL-1 水平的检测以及血液纤维细胞的培养,并观察炎性刺激对纤维细胞释放 PGE₂ 的影响。病例组 TAO 患者泪液 PGE₂ 的浓度及血液中纤维细胞的增生水平较对照组显著增高,而 Graves 病无眼病患者较对照组无显著差异。血清 IL-1 水平 TAO 组与 Graves 病组较正常对照组均有显著增高,TAO 组与 Graves 病组无明显差异。在离体实验中,IL-1 显著提高纤维细胞 PGE₂ 的释放,表明 TAO 患者眶内组织肿胀和循环障碍可以刺激炎性因子释放,从而增加纤维细胞的浸润并增加 PGE₂ 的释放,PGE₂ 可以通过增加血管通透性,促使眶内组织水肿,从而进一步加重 TAO^[19]。

4 TAO 与干眼患者泪液蛋白质的区别

TAO 患者常见的眼表不适表现包括干眼,国内外诸多研究表明 TAO 患者干眼患病率显著高于正常人群。Ismailova 等^[20]研究发现 TAO 患者干眼患病率为 65.2%。Nowak 等^[21]研究发现,TAO 活动期患者干眼患病率高达 85%。金珂等^[22]研究发现,TAO 患者干眼患病率为 65.48%,其中活动期患病率为 77.08%,稳定期患病率为 59.46%。黄筱敏等^[23]进行的一项甲状腺相关眼病患者的眼表功能分析纳入 TAO 患者(病例组 68 例 136 眼)和健康志愿者(对照组 39 人 78 眼),检测其眼球

运动受限评分、眼球突出度、泪膜破裂时间(breakup time of tear film, BUT)、基础泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、眼表荧光素染色评分等,结果显示病例组 BUT 均值为 6.97/s,明显低于对照组的 9.77/s,差异有统计学意义($P = 0.006$);病例组 S I t 均值为 8.10 mm/min,与对照组的 8.18 mm/min 比较,差异无统计学意义($P = 0.935$);病例组 BUT 与 S I t 呈正相关($P = 0.034$),与眼球突出度呈负相关($P = 0.024$);病例组 S I t 与睑裂高度、眼球突出度、上睑退缩程度、下睑退缩程度、上睑迟落程度、眼睑闭合不全程度、眼球上转受限程度、眼球运动受限程度、TAO 的 NOSPECS 分级均呈正相关(均 $P < 0.05$)。其认为 TAO 继发蒸发过强型干眼,TAO 患者眼球突出、睑裂间眼表面积增大致使泪膜脂质层过薄泪液蒸发加快,面积暴露大使泪膜水分蒸发增强,水液减少进一步影响脂质层的涂布效率。Kim 等^[24]利用睑板腺成像系统检测 Graves 眼病患者(病例组 51 例 51 眼)和健康志愿者(对照组 31 人 31 眼)的睑板腺形态学变化。病例组和对对照组之间 BUT 和眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷比较,病例组 BUT 显著缩短,OSDI 增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。Graves 眼病患者较对照组睑板腺成像评分更高,差异有统计学意义($P = 0.034$)。Graves 眼病组睑板腺成像评分与 BUT 值呈显著负相关($r = -0.503, P < 0.001$)。在多元线性回归分析中,Graves 眼病患者的睑板腺成像评分与眼球突出度、睑裂高度、CAS 评分、年龄均呈正相关(均 $P < 0.05$)。睑板腺成像系统检测发现,Graves 眼病患者阻塞型睑板腺功能障碍的患病率较高,睑板腺改变增加,致蒸发过强型干眼。因此,对 TAO 继发干眼的患者发病早期时与单纯干眼相鉴别尤为重要。

Matheis 等^[6]研究收录了 30 例 TAO 合并干眼患者、30 例 TAO 不合并干眼患者、30 例干眼患者和 30 名健康志愿者,收集其泪液,使用基质辅助激光解吸电离质谱法测量泪液样品,所鉴定的蛋白质用抗体微阵列技术进行检测,应用蛋白质组学分析 TAO 和干眼中的蛋白质失衡。与干眼患者相比,脯氨酸富集蛋白 1、尿苷二磷酸-葡萄糖-脱氢酶、钙粒蛋白 A、转录调控因子 BRG1、膜联蛋白 A1、胱抑素、热休克蛋白 27 和半乳糖凝集素在 TAO 中下调,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。与健康对照组相比,PROL1、脯氨酸富集蛋白 4、S10A8 和 SMCA4 在 TAO 组中下调,差异均有统计学意义(均 $P < 0.050$)。TAO 组的 midasin 蛋白家族和 POTE1 较健康对照组上调($P < 0.05$)。失调的蛋白质与炎症反应和细胞死亡有关。抗体芯片也证实,TAO 组与干眼组/健康对照组 PRP4、PROL1 和 UGDH 比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。这 3 种蛋白质的存在与吸烟均呈负相关(均 $P < 0.05$)。干眼组较 TAO 组/健康对照组泪液 S10A8、SMCA4 显著上调。干眼组较健康对照组及 TAO 不合并干眼组 ANXA1 显著上调,较 TAO 合并干眼组较为上调。泪液的蛋白质组学证明,炎性蛋白质上调与 TAO 中保护性蛋白质的下调相关。TAO 患者泪液 PRP4、PROL1 和 UGDH 较干眼组/健康对照组均见明显下降。由此可见,炎性和保护性蛋白质谱可能是 TAO 检测患者疾病活动和眼表疾病的有用指标。

5 小结

以 TAO 患者泪液成分为切入点来探索 TAO 的发病机制,从而鉴别可用于早期诊断 TAO 的生物标志物,并对 TAO 在靶向免疫修复方向的治疗方案提出新的想法。泪液检查为无创性检查,泪液采集亦较为简便,检查方法可广泛普及推行。本文所列举的这些泪液成分研究的结果均具有一定意义,但目前均存在样本量太小的问题,仍需进行多中心、大样本量的、前瞻性研究,为早日建立让人信服的 TAO 早期诊断及粗筛检查方法、靶向免疫恢复治疗提供足够的依据。

参考文献

- [1] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. Medical Clinics of North America, 2010, 362(8): 726-735.
- [2] Hu H, Xu XQ, Wu FY, et al. Diagnosis and stage of Graves' ophthalmopathy: Efficacy of quantitative measurements of the lacrimal gland based on 3-T magnetic resonance imaging [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(2): 725-729. DOI: 10.3892/etm.2016.3389.
- [3] Khalil HA, de Keizer RJ, Kijlstra A. Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography [J]. Am J Ophthalmol, 1988, 106(2): 186-190.
- [4] Vitorino R. Digging deep into peptidomics applied to body fluids [J]. Proteomics, 2018, 18(2): 559-607. DOI: 10.1002/pmic.201700401.
- [5] Matheis N, Okrojek R, Grus FH, et al. Proteomics of tear fluid in thyroid-associated orbitopathy [J]. Thyroid, 2012, 22(10): 1039-1045. DOI: 10.1089/thy.2012.0119.
- [6] Matheis N, Grus FH, Breitenfeld M, et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4): 2649-2656. DOI: 10.1167/iovs.15-16699.
- [7] 江利红, 牟旆, 魏锐利. 甲状腺相关眼病患者泪液中溶菌酶 C 与乳铁蛋白的表达 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10): 749-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.10.007.
Jiang LH, Mou P, Wei RL. Expressions of lysozyme C and lactoferrin in tears of thyroid-associated ophthalmopathy patients [J]. Nation Med J Chin, 2015, 95(10): 749-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.10.007.
- [8] Aass C, Norheim I, Eriksen EF, et al. Single unit filter-aided method for fast proteomic analysis of tear fluid [J]. Anal Biochem, 2015, 480: 1-5. DOI: 10.1016/j.ab.2015.04.002.
- [9] Aass C, Norheim I, Eriksen EF, et al. Comparative proteomic analysis of tear fluid in Graves' disease with and without orbitopathy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016, 85(5): 805-812. DOI: 10.1111/cen.13122.
- [10] Kishazi E, Dor M, Eperon S, et al. Thyroid-associated orbitopathy and tears: A proteomics study [J]. J Proteomics, 2018, 170: 110-116. DOI: 10.1016/j.jprot.2017.09.001.
- [11] McLachlan SM, Prummel MF, Rapoport B. Cell-mediated or humoral immunity in Graves' ophthalmopathy? Profiles of T-cell cytokines amplified by polymerase chain reaction from orbital tissue [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 78(5): 1070-1074. DOI: 10.1210/jcem.78.5.8175962.
- [12] Chen RH, Chen WC, Chang CT, et al. Interleukin-1-beta gene, but not the interleukin-1 receptor antagonist gene, is associated with Graves' disease [J]. J Clin Lab Anal, 2005, 19(4): 133-138. DOI: 10.1002/jcla.20067.
- [13] Salvi M, Pedrazzoni M, Girasole G, et al. Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking [J]. Eur J Endocrinol, 2000, 143(2): 197-202.
- [14] Yang M, Chung Y, Lang S, et al. The tear cytokine profile in patients with active Graves' orbitopathy [J]. Endocrine, 2018, 59(2): 402-409. DOI: 10.1007/s12020-017-1467-2.
- [15] Cai K, Wei R. Interleukin-7 expression in tears and orbital tissues of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Endocrine, 2013, 44(1): 140-144. DOI: 10.1007/s12020-012-9840-7.
- [16] Huang D, Xu N, Song Y, et al. Inflammatory cytokine profiles in the tears of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(4): 619-625. DOI: 10.1007/s00417-011-1863-x.
- [17] Huang D, Luo Q, Yang H, et al. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 4935-4943. DOI: 10.1167/iovs.13-13704.
- [18] 李威, 王继红. 不同分期甲状腺相关眼病患者泪液细胞因子水平的比较 [J]. 广西医学, 2017, 39(6): 812-814. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.06.16.
Li W, Wang JH. Comparison of tear cytokines levels between patients with thyroid-associated ophthalmopathy in different stages [J]. Guangxi Med J, 2017, 39(6): 812-814. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2017.06.16.
- [19] 何晓婕, 姜发纲, 王兴华, 等. 纤维细胞和前列腺素 E₂ 在甲状腺相关眼病发病机制中的作用 [J]. 临床眼科杂志, 2014, 22(5): 459-463. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2014.05.026.
He XJ, Jiang FG, Wang XH, et al. The role of fibrocytes and prostaglandin E₂ in the pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy [J]. J Clin Ophthalmol, 2014, 22(5): 459-463. DOI: 10.3969/j.issn.1006-8422.2014.05.026.
- [20] Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease [J]. Orbit, 2013, 32(2): 87-90. DOI: 10.3109/01676830.2013.764440.
- [21] Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B, et al. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy [J]. Klin Oczna, 2005, 107(7-9): 479-482.
- [22] 金珂, 朱豫. 甲状腺相关眼病患者干眼症患病率及特征分析 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(5): 473-475. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2015.0129.
Jin K, Zhu Y. Analysis of prevalence and characteristic of dry eye in patients with thyroid associated ophthalmopathy [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2015, 35(5): 473-475. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2015.0129.
- [23] 黄筱敏, 颜建华, 刘敏. 甲状腺相关眼病患者的眼表功能分析 [J]. 中国实用眼科杂志, 2010, 28(12): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.012.007.
Huang XM, Yan JH, Liu M. Analysis of ocular surface functions in patients with thyroid associated ophthalmopathy [J]. Chin J Pract Ophthalmol, 2010, 28(12): 1300-1304. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2010.012.007.
- [24] Kim YS, Kwak AY, Lee SY, et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy [J]. Can J Ophthalmol, 2015, 50(4): 278-282. DOI: 10.1016/j.jcjo.2015.05.012.

(收稿日期: 2018-02-03 修回日期: 2018-08-26)

(本文编辑: 杜娟)