

甲状腺相关眼病的泪液标志物及其临床意义

鲁奕 综述 周慧芳 审校

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 200011

通信作者:周慧芳,Email:fangzzfang@163.com

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是成年人最常见的眼眶疾病。临床上 TAO 的眼表损害症状常见且危害大,主要包括结膜充血、水肿、干眼以及暴露性角膜炎等,严重者可引起角膜溃疡,甚至因角膜穿孔而致盲。多项研究表明,TAO 患者泪腺体积增大,泪腺组织变性,其分泌的泪液成分发生改变,特别是甲状腺相关蛋白及炎性因子浓度上升,这些因素可能是导致 TAO 眼表损害的关键因素。分析 TAO 患者的泪液标志物改变有助于疾病的分期和治疗,同时可以作为鉴别诊断的依据之一。本文就 TAO 患者的泪液标志物种类及其临床意义进行综述。

【关键词】 甲状腺相关眼病;泪液标志物;眼表损害

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1106100);国家自然科学基金面上项目(81770960);国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81761168037);上海市科学技术委员会项目(17DZ2260100);上海市教委“高水平地方高校建设创新团队”眼肿瘤与眼眶修复协同创新团队项目(SSMU-ZDCX20180410);上海交通大学医学院附属第九人民医院院级基金项目(JYHL2019MS04)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201023-00710

The tear biomarkers in thyroid associated ophthalmopathy and its clinical significance

Lu Yi, Zhou Hui Fang

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Zhou Hui Fang, Email: fangzzfang@163.com

【Abstract】 Thyroid associated ophthalmopathy(TAO) is the most common orbital disease in the clinic. The ocular surface damage in TAO can be commonly seen and does great harm to visual function, which includes conjunctival congestion, edema, dry eye and exposure keratitis. Several cases can cause corneal ulcers, and even corneal perforation and blindness. Many studies have shown that the increase of lacrimal gland volume, the pathological changes of lacrimal gland tissue and the changes of tear secretion and composition especially the increase of inflammatory factors can be seen in TAO patients. These are key factors for TAO-related ocular surface damage. The analysis of the changes in the tear biomarkers of TAO patients is helpful for the staging and treatment of the disease, and can be used as one of the indicators of the differential diagnosis. This article reviews the types and clinical significance of tear biomarkers in TAO patients.

【Key words】 Thyroid associated ophthalmopathy; Tear biomarkers; Ocular surface damage

Fund program: National Key Research and Development Plan(2018YFC1106100); National Natural Science Foundation of China(81770960); National Natural Science Foundation of China for International Cooperation and Exchange Program(81761168037); Fund Program of Shanghai Science and Technology Commission(17DZ2260100); Innovative Research Team of High-level Local Universities in Shanghai(SSMU-ZDCX20180410); Hospital-level Foundation of Shanghai Ninth People's Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine(JYHL2019MS04)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201023-00710

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO), 又称为 Graves 眼病, 是成人常见的眼眶病。目前研究认为它是一种免疫相关炎症性眼病, 其发病机制可能与眼眶组织中的促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)等有关^[1]。TAO 的眼部病变非常广泛, 不仅累及眼外肌和眶内脂肪结缔组织, 还可导致眼睑、结膜、角膜、泪腺以及泪膜等眼表损害。这些眼表结构都可由于甲状腺相关自身抗体的结合造

成损伤, 其原因可能与泪腺腺泡上皮、结膜上皮和角膜上皮表达 TSHR, 形成交叉反应有关。TAO 的眼表损害症状包括结膜充血、水肿、干眼、暴露性角膜炎, 严重者可导致角膜溃疡, 甚至角膜穿孔。在 2016 年欧洲甲状腺学会/欧洲 Graves 眼病专家组(EUGOGO)发布的指南中指出重症 Graves 眼病的治疗棘手, 其中包括威胁视力的暴露性角膜病变^[2]。泪腺变性导致泪液量和质的变化, 是角膜直接或间接损害的重要因素之一。泪液

是一种非常有诊断价值的体液,Zhou 等^[3]系统评述了包括干眼、睑缘炎、变态反应性结膜炎、圆锥角膜、感染性角膜炎、结膜松弛症、TAO 等疾病泪液蛋白质的变化。由于泪液标本取材无创、简便、且快速,既可用于眼表疾病及其他眼科疾病或系统性疾病的研究,也可用于生物标志物的鉴定,因此是临床诊疗和研发的重要依据,具有相当大的研究潜力。本文就 TAO 患者的泪液标志物及其临床意义作一综述。

1 TAO 的眼表损害

1.1 泪腺改变

与 TAO 眶内脂肪结缔组织病变相似,TAO 患者的泪腺组织表现为淋巴细胞浸润和脂肪增生,其泪腺腺泡细胞表面也表达促甲状腺激素受体^[4]。有研究发现,TAO 患者的泪腺肿大,其体积大小与吸烟情况、突眼度以及炎症活动性等都具有一定相关性^[5-6]。Eckstein 等^[7]首次证明泪腺腺泡细胞表达 TSHR,且认为 TSHR 的表达量与眼表损伤程度呈明显相关。研究证实,TAO 患者泪腺上皮细胞、血管内皮细胞以及淋巴细胞内的细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)表达明显升高,其有助于形成局部淋巴细胞浸润,启动自身免疫反应^[8]。TAO 造成泪腺损害的机制可能为 TSHR 特异性自身抗体通过自身免疫反应导致局部淋巴细胞浸润,泪腺炎症引起泪液成分改变,从而导致眼表功能损伤。

1.2 泪液改变

有研究报道 65%~80% 的 TAO 患者出现干眼症状^[9]。国内外多项研究均证实 TAO 患者泪液成份或量有别于正常人。早在 1983 年就有研究人员发现 TAO 患者泪液渗透压显著增高,当时认为与眼退缩,睑裂宽度增加而使得泪液蒸发加快有关^[10]。多项研究分别证实了 TAO 病例组较正常对照组泪膜破裂时间缩短^[11],角膜荧光素染色评分增高,基础泪液分泌减少和泪液渗透压增高^[12]。机体存在甲状腺功能亢进症时,由于肌蛋白被分解及脂质成分改变,可导致睑板腺脂质排出受阻,泪膜中脂质减少最终形成蒸发过强型干眼。除了基础泪液分泌减少,泪膜稳定性降低以外,泪液的激素及炎症因子等标志物也发生明显改变。泪液的病理变化最终导致 TAO 患者发生各类眼表损伤。

1.3 角结膜改变

眼表泪液高渗状态下,低质量的泪膜以及泪液的成分变化均使得角膜敏感性降低。除泪腺以外,结膜杯状细胞也参与泪液的形成。研究发现 TAO 患者角膜鳞状上皮化生程度明显升高,结膜上皮中杯状细胞密度明显降低^[13]。Villani 等^[14]采用共聚焦显微镜检查发现活动期 TAO 患者角膜上皮细胞数量降低,还伴有角膜基质细胞密度增加。然而,TAO 患者角膜内皮细胞密度与正常对照无明显差异^[15]。除了角膜上皮受累,还有研究发现 TAO 患者角膜的神经纤维密度较正常对照组低,并且出现神经扭曲等改变^[16]。Yoon 等^[17]发现 TAO 泪液中神经生长因子含量明显上升,经过糖皮质激素冲击治疗之后,其含量可以降至正常水平。以上发现进一步提示在 TAO 患者中出现了角膜的损伤。

2 TAO 的泪液标志物

2.1 甲状腺相关蛋白变化

研究发现甲状腺素除由甲状腺合成分泌外,还可通过泪腺合成并分泌进入泪液,它在一定程度上影响角膜曲率和泪膜的稳定性,甚至与圆锥角膜的发生有关^[18]。小样本量研究显示,TAO 患者的泪液中可以检测到高滴度的甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)和促甲状腺激素受体抗体(TSHR antibody, TRAb),提示泪腺腺泡细胞参与 TAO 的免疫,泪液中相关免疫标志物的表达可能反映了局部眼表的免疫变化。

2.2 细胞因子变化

大量研究发现 TAO 患者泪液中细胞因子表达异常。在干眼小鼠模型中,高渗泪液刺激促炎细胞因子包括白介素-1 β (interleukin, IL-1 β),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase, MMP-9)的表达增加^[19]。同时高渗也可引起角膜上皮细胞的病理改变,其中 MMP-9 可裂解具有角膜上皮屏障功能的底物如角膜上皮基底膜和紧密连接蛋白^[20]。角膜上皮损伤后又会诱导更多的炎症因子产生和细胞凋亡,从而加重眼表的损害^[21]。此外,上述这些细胞因子可激活 MAPK 级联信号转导,形成正反馈环路,进一步促进炎症细胞因子的过量产生^[21]。

在 TAO 患者的泪液中可以检测到多种细胞因子的表达升高,如 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-13、IL-17A、IL-18 和 TNF- α 。这提示了炎症损伤是 TAO 眼表病变的主要因素。Huang 等^[22]对 21 例 TAO 患者和 10 名健康对照泪液中的细胞因子及趋化因子进行检测,结果表明,活动期 TAO 组泪液中 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 浓度明显高于静止期 TAO 组及正常对照组,而活动期与静止期 IL-17 和 TNF- α 的浓度均明显高于正常对照组。静止期 TAO 患者泪液中 IL-2 的浓度显著高于正常对照组,而活动期与非活动期 TAO 患者泪液中 IL-2 的浓度比较差异并无统计学意义^[20]。Song 等^[23]通过高通量蛋白质微阵列技术发现,TAO 患者泪液中 CD40、CD40 配体、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor, GITR)、IL-12p70、IL-1 β 、IL-2、IL-21、IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白-3 α (macrophage inflammatory protein, MIP-3 α)较健康人群上调,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、白细胞介素-1 可溶性受体 1(interleukin-1 soluble receptor, IL-1SRI)和 IL-13 下调。Ujhelyi 等^[24]对 Graves 眼病组和 Graves 病不合并眼部病变组的泪液成分进行分析,结果显示 Graves 眼病组 IL-6、IL-13、IL-17A、IL-18 和 TNF- α 等含量升高,表明 TAO 的眼表损害可能早于眼眶病变,提示眼表组织炎症可以作为 Graves 眼病的先兆表现。Chen 等^[25]研究发现 TAO 患者泪液中 IL-15 和 IL-17 表达明显上调。值得注意的是,Cai 等^[26]研究发现,静止期 TAO 泪液中 IL-7 的含量最高,而活动期 TAO 患者泪液中 IL-7 明显下降,提示 IL-7 在眼表免疫平衡中起关键作用。

表 1 甲状腺相关眼病的泪液标志物
Table 1 Tear biomarkers in thyroid associated ophthalmopathy

文献	年份	泪液标志物	
		升高	降低
Luo 等 ^[19]	2004 年	IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9	
Baker 等 ^[27]	2006 年	锌 α 2 糖蛋白、乳铁蛋白	
Yoon 等 ^[17]	2010 年	神经生长因子	
Ujhelyi ^[24]	2012 年	IL-1 β 、IL-6、IL-13、 IL-17A、IL-18、TNF- α	
Matheis 等 ^[29]	2012 年	溶菌酶 C、胱抑素 S100A8/S100A9	PRP4、 β 2 微球蛋白
Cai 等 ^[26]	2013 年		IL-7
Jiang 等 ^[28]	2013 年		IgkC、C3
Huang 等 ^[22]	2014 年	IL-1 β 、IL-6、IL-17A	
Aass 等 ^[32-33]	2016 年	溶菌酶 C、催泪蛋白、锌 α 2 糖蛋白	
Yang 等 ^[29]	2017 年	IL-1 β 、IL-6	IL-7
Kishazi 等 ^[26]	2018 年	胱抑素 C、 α 1 康糜蛋白	视黄醛脱氢酶
Chng 等 ^[31]	2018 年	PIP、S100A4	
Chen 等 ^[25]	2019 年	IL-5、IL-17	
Song 等 ^[23]	2020 年	CD40、CD40 配体、GITR、 IL-12p70、IL-1 β 、IL-2、 IL-21、IL-6、MIP-3 α	GM-CSF、IL-1SRI、 IL-13

注:IL:白细胞介素;TNF:肿瘤坏死因子;MMP:基质金属蛋白酶;PIP:催乳素诱导蛋白;MIP:巨噬细胞炎症蛋白;PRP:脯氨酸丰富蛋白;GITR:糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体;GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子

Note: IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor; MMP: matrix metalloproteinase; PIP: prolactin induced protein; MIP: macrophage inflammatory protein; PRP: proline rich protein; GITR: glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony stimulating factor

2.3 其他蛋白变化

研究发现,TAO 患者与吸烟健康人泪液中乳铁蛋白以及锌 α 2 糖蛋白的浓度显著上升,其机制可能与锌 α 2 糖蛋白和乳铁蛋白的降解与糖基化有关,表明吸烟是 TAO 的一个重要危险因素,可以改变泪液成分^[27]。Jiang 等^[28]发现在 TAO 患者泪液中 IgkC 减少,同时发现了正常人泪液中存在的补体 C3 成份,而 TAO 患者泪液中几乎完全缺失。Matheis 等^[29]发现和正常人相比较,TAO 患者泪液中的脯氨酸丰富蛋白或者鼻咽癌相关脯氨酸丰富蛋白 4 (proline rich protein, PRP4) 的含量明显下调,它参与调解眼部的菌群。除此之外,S100 钙结合蛋白 (S100A8/S100A9) 作为调节炎症以及细胞黏附的介质,其在泪液中的含量也有所上调。与此同时, β 2 微球蛋白的含量下降;而溶菌酶 C 以及胱抑素的含量明显上调。Edina 等^[26]运用蛋白质组学筛选 TAO 患者泪液中的目标蛋白,发现其中的胱抑素 C 与 α 1 抗胰蛋白浓度上升,视黄醛脱氢酶浓度下降,且与健康对照组有显著差异。Chng 等^[31]研究发现 TAO 患者泪液中钙结合蛋白 (S100A4) 浓度明显低于健康受试者,而催乳素诱

导蛋白 (Prolactin induced protein, PIP) 浓度高于健康受试者。AaSS 等^[32-33]研究发现泪液中溶菌酶 C 催泪蛋白以及锌 α 2 糖蛋白在中重度 TAO 患者与 Graves 病无眼病患者之间有明显差别。

3 TAO 泪液标志物的临床意义

目前的观点认为,泪液是 TAO 最有前景的生物学样本之一,因为它的取材无创、简便且快速。然而,有关 TAO 泪液标志物的研究任仍处于初步探索阶段,受制于技术与样本量的限制,许多发现的生物标志物缺乏特异性。针对 TAO 泪液成分与临床关系的研究尚缺乏,无法指导临床诊治。而研究泪液的生物标志物可以同时了解患者眼部以及全身的病变情况,在眼部健康中扮演着重要的角色。泪液成分的动态变化可以反映眼表微环境、感染以及其他炎症情况。因此,研究 TAO 的泪液标志物具有重要的临床意义。

在以上泪液成分中,甲状腺激素、TPOAb、TRAb 可以反应眼局部的免疫变化。溶菌酶 C、胱抑素 C 以及后来发现的催泪蛋白在有眼部累及的患者中显著增高,被认为可以鉴别 Graves 病是否有眼部累及^[34]。值得关注的是,炎症因子在 TAO 泪液中的重要地位,如 IL-6、IL-8、IL-17 作为致炎因子,对 TAO 的眼表损害起到重要作用,更加重要的是,这些炎症因子能够判断 TAO 是否处于活动期,对于疾病的治疗有相当大的意义,有待大样本量的进一步研究。Huang 等^[6]和 Ujhelyi 等^[24]的研究均提到 TAO 患者泪液中存在高浓度的 IL-17A。本课题组的研究表明,IL-17A 可以加强眼眶成纤维细胞的促炎以及促纤维化功能,促进眼眶组织的纤维化^[35]。IL-17A 一方面可诱导炎症因子以及趋化因子的表达,从而招募更多的免疫细胞到达炎症部位,加剧机体的炎症反应;另一方面,还会诱导一些组织修复相关因子的表达从而加速机体的恢复。但过高表达的 IL-17A 具有强烈的促炎作用,它可以诱导很多其他炎症因子的表达,如 IL-6、IL-8、趋化因子和基质金属蛋白酶,对于疾病的病理发展起到恶化作用。已有国外研究证实,IL-17 不仅可以引起角膜屏障的破坏,造成角膜损伤,并且是干眼的主导致病因子^[36]。IL-7 是一种多效细胞因子,具有广泛的免疫效应,IL-7 在 T 细胞的生长、存活及分化等方面发挥着重要作用,同时有潜在趋化性质,介导单核细胞参与炎症反应。近年来 IL-7 在炎症方面存在着巨大的潜在的研究价值,然而最新研究发现,在众多炎症因子上调的同时,在患病 2 年后的 TAO 患者泪液中 IL-7 的含量却显著下降,其具体机制不明。有研究人员认为,以 IL-7 为靶点可能具有角膜免疫重建的潜力^[34]。IL-7 在淋巴瘤中高表达^[37],因此 IL-7 在眼眶炎症性疾病或肿瘤性疾病中可能具有一定的鉴别诊断价值。近期发现的胱抑素 C 被认为与患者甲状腺功能有关,因此泪液中胱抑素 C 浓度的上升对于诊断 TAO 有一定的特异性。而视黄醛脱氢酶与视黄醇的氧化代谢有关。由于视神经压迫会导致 TAO 的视力损害,因此它的含量降低一定程度可以提示 TAO 的压迫性视神经病变^[30]。

4 总结

甲状腺疾病患者逐年增加,TAO 发病率随之升高。鉴于眼

表损害的严重性,越来越多的研究聚焦到 TAO 的泪液成分改变。许多研究都认为 TAO 眼表疾病发生的重要原因是眼表的炎症,并且已经有大量临床证据表明 TAO 患者会出现泪液质和量的改变、角膜神经损害、角结膜上皮结构和功能的破坏,以及泪腺结构和功能的破坏。目前研究提示了泪液炎症因子浓度的变化在诊断、疾病分期及指导治疗等方面都发挥了重要价值,但仍存在缺陷。首先,研究的样本量均较小;其次,尽管在泪液中检测到了不同浓度的炎症因子,但是参与疾病发生、发展的细胞因子、信号通路及其相互之间的关系尚未阐明。究竟是泪液高渗环境激发了炎症因子的分泌还是由于炎症引起的泪液渗透压增加;激活的炎症因子如何发挥作用损害眼表组织;除了泪液和泪腺,眶内其他组织是否也会表达上述分子;在泪液中是否存在特异性的检测指标等都值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bartalena L, Fatourech V. Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: a 2014 update [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37 (8): 691-700. DOI: 10. 1007/s40618-014-0097-2.
- [2] 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.
- [3] Zhou Lei, 刘丹宁. 关注泪液蛋白质组学研究在眼表疾病中的临床意义和应用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 97-102. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 02. 001.
- [4] Zhou L, Liu DN. Paying attention to proteomics of human tear; clinical significance and application in ocular surface diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(2): 97-102. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2016. 02. 001.
- [5] Harris MA, Realini T, Hogg JP, et al. CT dimensions of the lacrimal gland in Graves orbitopathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2012, 28(1): 69-72. DOI: 10. 1097/IOP. 0b013e31823c4a3a.
- [6] Bingham CM, Harris MA, Realini T, et al. Calculated computed tomography volumes of lacrimal glands and comparison to clinical findings in patients with thyroid eye disease [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(2): 116-118. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000000015.
- [7] 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.
- [8] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004, 82(3 Pt 1): 291-297. DOI: 10. 1111/j. 1395-3907. 2004. 00268. x.
- [9] 王毅, 孙丰源. 细胞间黏附分子-1 在甲状腺相关眼病泪腺组织中的表达及意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2003, 21(2): 153-155.
- [10] Wang Y, Sun FY. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in lacrimal glands derived from thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Chin J exp opthalmol*, 2003, 21(2): 153-155.
- [11] Achtsidis V, Tentolouris N, Theodoropoulou S, et al. Dry eye in Graves ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2013, 23(4): 473-479. DOI: 10. 5301/ejo. 5000259.
- [12] Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1983, 61(1): 108-116. DOI: 10. 1111/j. 1755-3768. 1983. tb01401. x.
- [13] Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2008, 52(4): 323-326. DOI: 10. 1007/s10384-008-0545-7.
- [14] 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.
- [15] Wei YH, Chen WL, Hu FR, et al. In vivo confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(10): 965-972. DOI: 10. 1016/j. jfma. 2013. 10. 003.
- [16] Villani E, Viola F, Sala R, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an *in vivo* confocal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9): 4574-4578. DOI: 10. 1167/iovs. 10-5380.
- [17] Kocabeyoglu S, Mocan MC, Cevik Y, et al. Ocular surface alterations and *in vivo* confocal microscopic features of corneas in patients with newly diagnosed graves' disease [J]. *Cornea*, 2015, 34(7): 745-749. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000426.
- [18] Wu LQ, Mou P, Chen ZY, et al. Altered corneal nerves in chinese thyroid-associated ophthalmopathy patients observed by *in vivo* confocal microscopy [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1024-1031. DOI: 10. 12659/MSM. 912310.
- [19] Yoon JS, Choi SH, Lee JH, et al. Ocular surface inflammation, and nerve growth factor level in tears in active thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2010, 248(2): 271-276. DOI: 10. 1007/s00417-009-1215-2.
- [20] Kahán IL, Varsányi-Nagy M, Tóth M, et al. The possible role of tear fluid thyroxine in keratoconus development [J]. *Exp Eye Res*, 1990, 50(4): 339-343. DOI: 10. 1016/0014-4835(90)90134-g.
- [21] Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4293-4301. DOI: 10. 1167/iovs. 03-1145.
- [22] Gürdal C, Genç I, Saraç O, et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(9): 771-777. DOI: 10. 3109/02713683. 2010. 490320.
- [23] Luo L, Li DQ, Corrales RM, et al. Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface [J]. *Eye Contact Lens*, 2005, 31(5): 186-193. DOI: 10. 1097/OI. icl. 0000162759. 79740. 46.
- [24] 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.
- [25] Song RH, Wang B, Yao QM, et al. Proteomics screening of differentially expressed cytokines in tears of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(1): 87-95. DOI: 10. 2174/1871530319666190618142215.
- [26] Ujhelyi B, Gogolak P, Erdei A, et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composition; a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines [J]. *Thyroid*, 2012, 22(4): 407-414. DOI: 10. 1089/thy. 2011. 0248.
- [27] Chen Q. The expression of interleukin-15 and interleukin-17 in tears and orbital tissues of Graves ophthalmopathy patients [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 6299-6303. DOI: 10. 1002/jcb. 27916.
- [28] 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.
- [29] Baker GR, Morton M, Rajapaska RS, et al. Altered tear composition in smokers and patients with graves ophthalmopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124(10): 1451-1456. DOI: 10. 1001/archoph. 124. 10. 1451.
- [30] Jiang LH, Wei RL. Analysis of Graves' ophthalmopathy patients' tear protein spectrum [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(23): 4493-4498.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Chng CL, Seah LL, Yang M, et al. Tear proteins calcium binding protein A4 (S100A4) and prolactin induced protein (PIP) are potential biomarkers for thyroid eye disease [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16936. DOI: 10. 1038/s41598-018-35096-x.
- [34] 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.
- [35] Aass C, Norheim I, Eriksen EF, et al. Establishment of a tear protein biomarker panel differentiating between Graves' disease with or without orbitopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175274 [2020-01-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28419103/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0175274.
- [36] 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.
- [37] Fang S, Huang Y, Wang S, et al. IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(8): 2955-2965. DOI: 10. 1210/jc. 2016-1882.
- [38] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, et al. Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1): 38-45. DOI: 10. 1038/mi. 2013. 20.
- [39] Cattaruzza L, Glohini A, Olivo K, et al. Functional coexpression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma [J]. *Int J Cancer*, 2009, 125(5): 1092-1101. DOI: 10. 1002/ijc. 24389.

(收稿日期: 2020-01-05 修回日期: 2020-10-20)

(本文编辑: 张宇)