

甲状腺相关眼病的危险因素研究进展

王楠 综述 马建民 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 马建民, Email: jmma@sina.com

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是成人较多见的眼眶疾病之一,它与自身免疫性甲状腺疾病有着密不可分的关系。TAO可引起患者容貌损害,严重者可以引起患者视功能受损,甚至致盲,极大地损害了患者身心健康及社会功能。早期预测及诊断TAO的发生和发展,及时进行干预治疗有助于改善患者的临床表现,提高患者的生活质量。TAO危险因素众多,受遗传、免疫、环境及全身状态的共同影响。其中环境因素及全身情况可通过早期干预控制疾病进展,使患者受益。本文将与TAO发生相关的危险因素进行综述,以期对TAO的早期预测及诊断提供参考,对高危人群的疾病预防提供思路。

【关键词】 甲状腺相关眼病; 危险因素; 环境; 遗传; 免疫

基金项目: 国家重点研发项目(2023YFC2410203); 北京市自然科学基金(7222025); 北京市医院管理中心的登峰人才计划(DFL20190201); 北京市科技新星计划交叉合作课题(20220484218)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201217-00847

Research progress on risk factors of thyroid-associated ophthalmopathy

Wang Nan, Ma Jianmin

Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology and Visual Sciences Key Laboratory, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmma@sina.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is one of the common orbital diseases in adults, which is closely related to autoimmune thyroid diseases. TAO can cause disfigurement. In severe cases, TAO can impair patients' visual function and even result in blindness. TAO greatly damages patients' physical and mental health and causes social barriers. Early prediction and diagnosis, and timely intervention and treatment can improve the clinical manifestations of patients and enhance their quality of life. There are many risk factors for TAO, which are influenced by heredity, immunity, environment, general state and other factors. Among them, environmental factors and general conditions can slow down the progress of the disease through early intervention and benefit patients. This article analyzes the risk factors related to TAO to provide references for early prediction and diagnosis of TAO and provide ideas for prevention of high-risk populations.

【Key words】 Thyroid associated ophthalmopathy; Risk factors; Environment; Genetics; Immune

Fund program: National Key R&D Program of China (2023YFC2410203); Beijing Natural Science Foundation (7222025); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Ascent Plan (DFL20190201); Beijing Nova program (20220484218)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201217-00847

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是成人常见的眼眶疾病之一。因90%的TAO病例与Graves病有关^[1],TAO也被称为Graves眼病(Graves ophthalmopathy, GO)。TAO的发病机制尚不明确,目前认为是在异常的体液免疫及细胞免疫状态下,眶内前脂肪细胞及纤维细胞异常增殖、水肿、分泌糖胺聚糖,导致以眼外肌及眶内脂肪受累为主的自身免疫性疾病。大约90%的TAO患者伴有不同程度的甲状腺

功能亢进,但也有约5%的患者存在甲状腺功能减退,另外约5%的患者则甲状腺功能正常^[2]。除甲状腺功能异常引起的全身表现外,患者通常表现为双眼眼球突出、眼睑肿胀、眼睑退缩、上睑迟落、眼球运动障碍、斜视、复视、眼部胀痛和干眼等症状,病情严重者还可能发生暴露性角膜炎和视神经病变,严重影响患者视力。事实上,即使临床表现为单侧眼受累的病例,影像学上通常也能发现对侧眼受累的证据^[3]。虽然统计学数

据表明,仅约 1/3 的甲状腺疾病患者会并发 TAO,但多项研究已经证实高达 90% 的甲状腺疾病患者在影像学上可以观察到眼眶受累的表现^[4]。由于 TAO 不仅可以破坏眼眶正常组织结构,还可能损害患者的外貌和视功能,故相比于其他慢性眼病,TAO 患者生活质量下降、社会功能损害及失业的风险更高^[5]。目前的治疗方法临床效果并不理想,TAO 发生后较难根治^[6]。早期发现和干预对改善 TAO 的预后至关重要。本文将对国内外有关于 TAO 发生危险因素的研究进行综述,以期对早期预测和识别 TAO 提供新思路,从而更有效地控制眼部症状,改善患者预后,提高患者生活质量。

1 环境因素

1.1 吸烟

吸烟是目前公认的 TAO 发生的危险因素。其对 TAO 的进展具有多方面的影响:(1)显著提升 TAO 发生的风险,高达 9 倍^[7];(2)加剧眼眶病变的严重程度;(3)增加视神经病变的发生率;(4)降低患者对治疗的反应^[8]。香烟烟雾不仅直接刺激眼表,其提取物还能促进透明质酸的产生和脂肪生成^[9],进而引起眶内容物体积增大。同时,吸烟造成的组织缺氧状态也会刺激眼眶成纤维细胞增殖,并促进糖胺聚糖的合成。与不吸烟者相比,吸烟者在基因表达^[2]、甲状腺激素水平及促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平方面均表现出明显差异^[8,10]。吸烟对 TAO 的影响是通过多种途径共同作用的结果。值得注意的是,吸烟带来的影响并非固定不变,其作用效果与吸烟的数量和时间相关,且具有暂时性和可逆性^[8]。这意味着戒烟对于 TAO 的预防和治疗都意义匪浅。因此,对于自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid diseases, AITD)患者,无论是否已出现 TAO 症状,都应该进行生活方式干预,尤其需要劝导戒烟,以降低 TAO 的发生风险及严重程度。

1.2 硒缺乏

硒是合成硒代胱氨酸的必需元素,存在于硒蛋白家族中,包括谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白还原酶和碘甲状腺原氨酸脱碘酶等^[2]。前两者为氧化还原酶,参与细胞氧化损伤的保护与修复,后者则参与甲状腺激素的新陈代谢。早在 50 多年前,研究者就发现甲状腺组织中的硒含量远高于其他器官。多种严重的甲状腺激素代谢紊乱疾病,如 Graves 病和甲状腺功能减退症,均与碘甲状腺原氨酸脱碘酶的异常表达有关,进一步证实了硒与甲状腺疾病的密切联系。与无眼部表现的 AITD 患者相比,TAO 患者体内硒含量显著降低,硒缺乏的发生率高达 91%,且硒水平的降低程度与疾病的严重程度呈正相关^[11]。meta 分析显示,补充硒可以降低 AITD 患者血清中抗 TPO 水平^[12],进而改善患者的疾病转归。一项多中心研究表明,给予轻症 TAO 患者口服亚硒酸钠(每日 2 次,每次 100 μg),持续 6 个月,可有效提高患者的改善率,降低疾病恶化率^[13]。此外,患者的炎症活动评分下降,软组织受累减轻,疾病进展减慢,且未观察到药物相关的不良反应^[13]。GO-QOL 调查表评估发现,患者的生活质量显著改善。TAO 发病与氧化应激有关,补充硒可能通过硒蛋白的抗氧化以及免疫调节发挥作用^[11],从而达到治疗效果。

鉴于口服硒制剂的安全性较高,对于合并硒缺乏的高风险 TAO 患者,可考虑补充小剂量硒。

2 遗传因素

研究表明,与无家族史患者相比,AITD 患者的兄弟姐妹发病风险比可高达 11.6,TAO 患者 2 代亲属中具有甲状腺疾病家族史的比例更高^[14]。欧洲人,尤其是高加索人 TAO 患病风险显著高于亚洲人^[3],这些结果均提示遗传因素参与了 TAO 的发生发展。与 TAO 发病相关的基因可大致分为 3 类:免疫调节因子相关基因、脂肪生成相关基因和细胞增殖相关基因。这也与 TAO 发病时眼眶炎症反应和组织重塑的特点相吻合。

目前研究较多的为免疫调节基因,包括人类白细胞抗原、白细胞介素(interleukin, IL)-1 和 IL-1 家族成员、IL-23R、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、PARP-1、核因子 κB 、ZFP36、 γ 干扰素、CD40、CD86、甲蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22、肿瘤坏死因子 α 、甲状腺球蛋白、TSH 受体(TSH receptor, TSHR)基因等,这些基因的多态性影响人体内细胞因子的产生与免疫状态,增加 TAO 发生的风险^[15]。其中,PARP-1 及核因子 κB 1 的基因多态性已被证实与中国人 TAO 发生相关^[16]。与脂肪生成相关的基因,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、立早基因、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶基因、CYR61 基因等^[17],主要在脂肪生成、炎症反应、细胞增殖及组织纤维化中发挥作用,从而影响脂肪细胞的分化与增殖,推动 TAO 的发生。虽然这些研究均提示 TAO 具有复杂的遗传基础,但大多数研究样本量较小,且仅涉及单一人群,不同人群之间的研究结果存在较大差异,且难以明确基因的多态性及过度表达与 TAO 之间的因果关系。因此,仍需进行大规模、多人群的研究来确定基因变异的确切贡献。

3 免疫因素

正常的甲状腺与眼眶组织内均表达 TSHR,这是 AITD 引起眼眶组织病理表现的基础。在 AITD 中,针对 TSHR 的自身抗体过度刺激 TSHR,引发一系列的免疫反应。TAO 患者的眼眶组织 TSHR 水平显著高于正常人,且其表达程度与疾病严重程度呈正相关^[18]。95% 以上的 TAO 患者促甲状腺激素受体抗体(thyrotrophin receptor antibody, TRAb)检测呈阳性^[19]。其中,甲状腺刺激性免疫球蛋白(thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI)作为 TRAb 的一种类型,与 TSHR 结合后,使其兴奋,促进甲状腺素的合成与释放,因此又称为兴奋型 TRAb。TSI 对眼眶组织的作用可能涉及以下途径:(1)上调细胞因子,促进脂肪细胞和眼眶成纤维细胞的增殖^[20];(2)作为前脂肪细胞中促脂肪形成的因子,并通过 PI3K 信号级联发挥作用^[21];(3)活化 TSHR,刺激脂肪细胞的早期分化,促进棕色脂肪的形成^[22]。Takakura 等^[20]认为诊断 Graves 病时 TSI 高于正常值 30% 可能是预测 TAO 发生风险的有用指标。甲状腺过氧化物酶(thyroid peroxidase, TPO)是 AITD 的主要自身抗原,能刺激高亲和力 IgG 自身抗体的释放。在诊断 AITD 后,随访时与抗 TPO > 20 kIU/L 组相比,抗 TPO < 20 kIU/L 组新发 TAO 的比例增加^[19]。因此,在 AITD 诊断时可以利用抗 TPO 和/或 TSI 水平预测患者发生

TAO 的风险。有 87% 的 TAO 患者 TSI > 6.3 IU/L 或抗 TPO < 20 kIU/L, 暴露组与非暴露组比值为 6.81^[19], 但两者兼有的比例较小 (12.8%), 提示 TSI 和抗 TPO 可能是 TAO 发生的独立危险因素。

4 甲状腺疾病治疗方式对 TAO 的影响

目前针对 AITD 的治疗方式有抗甲状腺药物、放射性碘治疗 (radioactive iodine, RAI) 和甲状腺切除术。不同的治疗方式对患者发生 TAO 的风险有不同影响。其中, 接受 RAI 治疗的患者 TAO 发生率增加 1 倍^[19]。RAI 治疗后, 首次评估时出现的甲状腺功能低下是 TAO 的有力预测指标^[23]。此外, 若吸烟者接受 RAI 治疗, 则不仅增加 TAO 发生的风险, 还可能降低患者治疗效果。这可能是由于 RAI 治疗后, 患者组织遭到破坏而导致体内 TRAb 水平短暂升高, 进而触发自身免疫性炎症, 从而引发 TAO。为了预防 RAI 治疗后的 TAO 恶化, 早期启动左甲状腺素治疗是一个有效策略^[24]。另外, RAI 治疗后早期进行糖皮质激素干预, 可降低 TAO 的发生^[24]。但 Perros 等^[25] 研究指出, RAI 未引起甲状腺功能减退的患者可无需同时进行类固醇预防。与 RAI 相反, 甲状腺切除术显著降低了 TAO 发生的风险, 这可能与完全切除甲状腺后, 切断了甲状腺与眼眶组织间的共同抗原, 降低了眼眶发生自身免疫性炎症的风险有关。因此, AITD 患者在选择适合的治疗方式时, 应充分考虑其疾病状况与危险因素, 以降低 TAO 发生的风险。对于接受 RAI 治疗的患者, 应在治疗后的 6 周内测量患者的游离 T4 水平, 并密切随访眼部状态, 对出现甲状腺功能减退或眼眶病变的患者早期采用糖皮质激素及左甲状腺素干预, 以预防 TAO 的发生^[23]。

5 全身情况对 TAO 的影响

5.1 甲状腺功能紊乱

AITD 中持续的甲状腺功能亢进状态或治疗后形成的医源性甲状腺功能减退状态, 均可对 TAO 产生不利影响。甲状腺疾病每持续 1 年, TAO 发生的几率增加 7%^[26]。关于诊断 AITD 时患者甲状腺功能对 TAO 影响的研究结果存在差异, 但均表明甲状腺功能异常与 TAO 发生相关。如有研究表明, TAO 患者发生甲状腺功能减退的比例高于非 GO 患者^[26], 但也有研究发现基线 T3 浓度越高, TAO 发生或恶化的可能性越大^[27]。此外, AITD 治疗后引起的医源性甲状腺功能减退状态也增加 TAO 发生率, 与早期进行左甲状腺素治疗组相比, 甲状腺功能减退组的 TAO 发展或恶化的风险将增加 0.64 倍^[24]。而在一项回顾性研究中, 研究者发现甲状腺体积与 GO 严重程度之间存在显著相关性^[28]。因此, 为了降低 TAO 发生的风险, 强烈建议 AITD 患者恢复和维持正常的甲状腺功能^[29]。

5.2 高脂血症

多项研究证实, TAO 患者的血清低密度脂蛋白及总胆固醇水平明显高于非 TAO 患者^[6, 30-31], 且总胆固醇水平高的患者发生 TAO 的相对危险度为 1.47, 低密度脂蛋白水平高的患者为 1.28^[32]。因此, Sabini 等^[32] 建议将血清低密度脂蛋白超过 118.4 mg/dL、总胆固醇高于 191 mg/dL 作为预测 TAO 发生的

独立危险因素。在一项大型回顾性队列研究中, Stein 等^[6] 对 8 404 例 Graves 病患者进行研究, 发现总胆固醇和低密度脂蛋白的升高与 TAO 的发生存在显著相关性。而每年使用他汀类药物超过 60 d 的患者, TAO 发生风险降低 40%。这些现象均表明 TAO 与血脂水平密切相关。TAO 的发病与局部氧化应激介质的激活及其引起的强烈炎症反应相关, 而脂肪代谢紊乱可引起不同程度的全身性、慢性炎症。游离脂肪酸不仅导致线粒体和内质网功能障碍, 释放活性氧自由基, 还可间接释放 IL-6 和肿瘤坏死因子- α 等促炎因子, 参与 TAO 的发生^[33]。他汀类药物的抗炎作用可以解释其在 Stein 等^[6] 的研究中, 降低 TAO 发生的风险并未起到明显作用。因此, 对于新诊断的 AITD 患者, 尽早控制血脂, 口服他汀类药物可以降低 TAO 发生的风险。

5.3 糖尿病

Kalmann 等^[34] 对荷兰 462 例 TAO 患者进行了观察, 发现合并 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的 AITD 患者发生眼眶并发症的风险 (60%) 明显高于非 T2DM 组 (35%), 因此 T2DM 被视为 TAO 发生的危险因素之一。另一项研究指出, 13.3% 的伴有 T2DM 的 TAO 患者眼眶表现先于甲状腺, 而不伴有 T2DM 组中这一比例为 0^[35]。此外, 病程超过 5 年、发生过血管并发症的 T2DM 患者发生重度 TAO 的风险增加 3 倍^[35]。因此, T2DM 对 TAO 的影响主要有以下方面: (1) 增加发生风险; (2) 增加严重程度; (3) 加快疾病进程。T2DM 对 TAO 的作用可能与脂肪代谢异常、炎症反应增加、超重和胰岛素抵抗有关。在 TAO 患者的眼眶前脂肪细胞及成纤维细胞中, 过表达的胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 参与到 TAO 的发病机制中。当眼眶内的 IGF-1R 激活后, 引发磷脂酰肌醇 3-激酶和雷帕霉素靶蛋白途径的信号级联反应, 最终促进眼眶前脂肪细胞/成纤维细胞的生长和数目增加, 并引起脂肪生成和透明质酸的蓄积^[36]。接受静脉注射 IGF-1R 抑制剂治疗 6 个月后, 患者的眼球突出程度、活动度评分以及生活质量均显著提高^[37]。此外, 双胍类药物如二甲双胍和苯乙双胍可抑制促炎分子的表达, 并对眼眶成纤维细胞产生透明质酸及脂肪生成具有抑制作用, 因此其也可能对于 TAO 有治疗作用。以上现象说明糖尿病与 TAO 在药物治疗方面可能具有相似性, 因此, 进一步探索二者发病机制中的共同途径, 对于 TAO 的预防, 特别是合并 T2DM 的患者的预防及治疗具有积极作用。

5.4 肠道菌群失调

肠道中细菌分布密集且广泛, 其细菌数目是细胞的 10 倍, 也是人体中 T 细胞浓度较高的区域。肠道微生物与免疫系统之间存在直接的相互作用, 可以调节全身免疫系统状态, 多种自身免疫性疾病与肠道菌群密切相关^[38]。TAO 患者不仅肠道菌群丰度减少, 细菌群落多样性也显著降低。Shi 等^[39] 研究发现, 与健康对照组相比, TAO 患者的拟杆菌比例显著增加, 而厚壁菌比例显著降低; 此外, Subdoligranulum 菌及 1 种未确定菌属的毛螺菌细菌水平与甲状腺刺激性免疫球蛋白 TSI 水平具有相关性; 与单纯 AITD 患者相比, TAO 患者热耐药球菌和绿弯菌

的比例明显降低。Graves 病患者较健康对照组显示出更高的血清抗酿酒酵母菌 IgG 抗体水平及更高的粪便样品酵母菌含量^[40]。肠道菌群受种族、地区、环境影响较大,但目前针对肠道菌群与 TAO 的研究较少,因此肠道菌群变化与 TAO 的因果关系仍需要多中心、大样本量的前瞻性研究进一步验证。此外,肠道菌群的差异性或许有助于寻找与 TAO 相关的生物标志物,而上调菌群数目与丰度是否有益于预防及改善患者症状,仍有待进一步研究。

6 年龄与病程因素

TAO 的发病还与多种因素有关。研究显示,年龄每增加 10 岁,发生 TAO 的概率将增加 17%^[3]。一项丹麦的研究表明,与 40 岁以下的 Graves 病患者相比,40~60 岁患者的 TAO 发生率更高^[41]。与欧洲人相比,亚洲人的发病年龄偏低。因此,亚洲 TAO 患者更容易因颜面损害产生心理压力和社会障碍^[42]。此外,Graves 病患者的眼部症状多出现在 Graves 病诊断后的 1~7.5 个月^[14,20]。甲状腺疾病病程大于 12 个月的患者,发生 TAO 的比例明显降低^[32]。因此,与长期疾病患者相比,新近发生甲状腺疾病的患者发生 TAO 的风险更高。在甲状腺疾病的早期,是发现并干预 TAO 的关键时期。

综上所述,TAO 的发病受遗传、免疫、环境及全身状态的共同影响。在众多危险因素中,遗传因素、免疫因素、病程及年龄对疾病的影响较难控制。然而,环境因素及患者全身情况可以通过医学干预得到改善,特别是吸烟,其不仅直接损害患者健康,还通过多途径间接影响疾病发展。因此,戒烟是目前较为明确且有效的干预手段。无论是否合并 TAO,都应对 AITD 患者进行健康教育,并劝导戒烟。而补充硒、降低血脂、治疗糖尿病、恢复以及维持正常的甲状腺功能,均能通过改善机体炎症状态使患者受益。上调肠道菌群的丰度及数目是否能对 TAO 起到预防与治疗作用有待进一步探究。因此,需针对这些危险因素进一步开展大样本量、多中心、前瞻性的研究,以阐明它们与 TAO 之间的作用机制,从而为 TAO 的早期诊断与治疗提供新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Wiersinga W, Žarković M, Bartalena L, et al. Predictive score for the development or progression of Graves' orbitopathy in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(6): 635-643. DOI: 10.1530/EJE-18-0039.
- Li Z, Cestari DM, Fortin E. Thyroid eye disease: what is new to know? [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(6): 528-534. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000529.
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, et al. Quality of life and neuropsychiatric disorders in patients with Graves' Orbitopathy: Current concepts[J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(7): 639-643. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.12.012.
- Woo KI, Kim YD, Lee SY. Prevalence and risk factors for thyroid eye disease among Korean dysthyroid patients[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2013, 27(6): 397-404. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.6.397.
- Nexo MA, Watt T, Pedersen J, et al. Increased risk of long-term sickness absence, lower rate of return to work, and higher risk of unemployment and disability pensioning for thyroid patients; a Danish register-based cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 3184-3192. DOI: 10.1210/jc.2013-4468.
- Stein JD, Childers D, Gupta S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(3): 290-296. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5103.
- Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(10): 3700-3707. DOI: 10.1210/jc.2009-0747.
- Wiersinga WM. Smoking and thyroid[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 79(2): 145-151. DOI: 10.1111/cen.12222.
- Kau HC, Wu SB, Tsai CC, et al. Cigarette smoke extract-induced oxidative stress and fibrosis-related genes expression in orbital fibroblasts from patients with Graves' ophthalmopathy[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 4676289[2023-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340508>. DOI: 10.1155/2016/4676289.
- Vink JM, Jansen R, Brooks A, et al. Differential gene expression patterns between smokers and non-smokers; cause or consequence? [J]. *Addict Biol*, 2017, 22(2): 550-560. DOI: 10.1111/adb.12322.
- Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 80(6): 905-910. DOI: 10.1111/cen.12392.
- Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2016, 26(12): 1681-1692. DOI: 10.1089/thy.2016.0256.
- Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1920-1931. DOI: 10.1056/NEJMoa1012985.
- Jarusaitiene D, Verkauskiene R, Jasinskas V, et al. Predictive factors of development of Graves' ophthalmopathy for patients with juvenile Graves' disease[J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 8129497[2023-12-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27413373>. DOI: 10.1155/2016/8129497.
- Hirromatsu Y, Eguchi H, Tani J, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history[J]. *Intern Med*, 2014, 53(5): 353-360. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1518.
- Wu T, Tang DR, Zhao L, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in Chinese patients with Graves' disease and Graves' ophthalmopathy[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(6): 556-561. DOI: 10.1139/cjpp-2016-0332.
- Planck T, Shahida B, Sjögren M, et al. Association of *BTG2*, *CYR61*, *ZFP36*, and *SCD* gene polymorphisms with Graves' disease and ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2014, 24(7): 1156-1161. DOI: 10.1089/thy.2013.0654.
- 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.
- Lantz M, Planck T, Asman P, et al. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(2): 113-117. DOI: 10.1055/s-0033-1363193.
- Takakura A, Kirkeby K, Earle K, et al. Predicting the development of orbitopathy in Graves thyroidopathy patients: the potential role of TSI testing[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(5): 369-372. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000350.
- Kumar S, Nadeem S, Stan MN, et al. A stimulatory TSH receptor antibody enhances adipogenesis via phosphoinositide 3-kinase activation in orbital preadipocytes from patients with Graves' ophthalmopathy



- [J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(3): 155-163. DOI: 10.1530/JME-11-0006.
- [22] Zhang L, Baker G, Janus D, et al. Biological effects of thyrotropin receptor activation on human orbital preadipocytes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(12): 5197-5203. DOI: 10.1167/iovs.06-0596.
- [23] Stan MN, Durski JM, Brito JP, et al. Cohort study on radioactive iodine-induced hypothyroidism; implications for Graves' ophthalmopathy and optimal timing for thyroid hormone assessment [J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 620-625. DOI: 10.1089/thy.2012.0258.
- [24] Tallstedt L, Lundell G, Blomgren H, et al. Does early administration of throxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? [J]. *Eur J Endocrinol*, 1994, 130(5): 494-497. DOI: 10.1530/eje.0.1300494.
- [25] Perros P, Kendall-Taylor P, Neoh C, et al. A prospective study of the effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism in patients with minimally active Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5321-5323. DOI: 10.1210/jc.2005-0507.
- [26] Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk factors for Graves' orbitopathy; the Australian thyroid-associated orbitopathy research (ATOR) study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2711-2720. DOI: 10.1210/jc.2015-4294.
- [27] Tallstedt L, Lundell G, Tørring O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism. The Thyroid Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1992, 326(26): 1733-1738. DOI: 10.1056/NEJM199206253262603.
- [28] Profilo MA, Sisti E, Marcocci C, et al. Thyroid volume and severity of Graves' orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2013, 23(1): 97-102. DOI: 10.1089/thy.2012.0379.
- [29] 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.
- [30] Lanzolla G, Sabini E, Profilo MA, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(12): 1417-1423. DOI: 10.1007/s40618-018-0915-z.
- [31] Zhang H, Hu H, Wang Y, et al. Predicting glucocorticoid effectiveness in thyroid eye disease: combined value from serological lipid metabolism and an orbital MRI parameter [J/OL]. *Eur Thyroid J*, 2024, 13(1): e230109[2024-08-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38236726>. DOI: 10.1530/ETJ-23-0109.
- [32] 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.
- [33] Rotondo Dottore G, Ionni I, Menconi F, et al. Action of three bioavailable antioxidants in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy (GO): a new frontier for GO treatment? [J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(2): 193-201.
- [34] Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus; a risk factor in patients with Graves' orbitopathy [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(4): 463-465. DOI: 10.1136/bjo.83.4.463.
- [35] Le Moli R, Muscia V, Tumminia A, et al. Type 2 diabetic patients with Graves' disease have more frequent and severe Graves' orbitopathy [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(5): 452-457. DOI: 10.1016/j.numecd.2015.01.003.
- [36] Smith TJ, Janssen J. Insulin-like growth factor- I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 236-267. DOI: 10.1210/er.2018-00066.
- [37] 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.
- [38] Covelli D, Ludgate M. The thyroid, the eyes and the gut: a possible connection [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(6): 567-576. DOI: 10.1007/s40618-016-0594-6.
- [39] Shi TT, Xin Z, Hua L, et al. Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(2): 297-310. DOI: 10.1007/s40618-020-01298-2.
- [40] Shor DB, Orbach H, Boaz M, et al. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune diseases [J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2012, 1(1): 49-55.
- [41] Laurberg P, Berman DC, Bülow Pedersen I, et al. Incidence and clinical presentation of moderate to severe Graves' orbitopathy in a Danish population before and after iodine fortification of salt [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2325-2332. DOI: 10.1210/jc.2012-1275.
- [42] Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3): 273-279. DOI: 10.1016/j.beem.2011.10.005.

(收稿日期:2024-01-12 修回日期:2024-08-11)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释(二)

IOL:人工晶状体(intraocular lens)
 IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein)
 LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis)
 ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography)
 LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells)
 miRNA:微小RNA(microRNA)
 MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)
 mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin)

shRNA:短发夹RNA(short hairpin RNA)
 siRNA:小干扰RNA(small interfering RNA)
 α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin)
 TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy)
 TGF:转化生长因子(transforming growth factor)
 TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)
 UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope)
 VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor)
 VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential)

(本刊编辑部)