

## 综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002549

## 甲状腺相关眼病免疫相关发病机制及影响因素研究进展

胡晓琴<sup>1</sup>, 武 犁<sup>2</sup>, 鄢友娥<sup>1</sup>

(1. 武汉大学基础医学院药理学系, 武汉 430071; 2. 武汉大学人民医院眼科, 武汉 430071)

**【摘 要】**甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种自身免疫性疾病,大多数患者同时伴随甲状腺功能异常的症状,具体发病机制还不清楚。目前普遍认为 TAO 与 Graves' 病相关,是抗甲状腺的抗体与眼部自身抗原发生的交叉反应。TAO 主要影响眼外肌、眼眶脂肪组织和眼眶内结缔组织,表现为眼眶糖胺聚糖聚集、眼眶纤维化、脂肪组织增生及眼眶组织重塑、眼球外突。多种因素都可以导致 TAO 发生,包括遗传因素、免疫因素及其他因素。本文主要对 TAO 发病免疫相关机制及影响因素作一综述。

**【关键词】**甲状腺相关眼病;免疫机制;影响因素

**【中图分类号】**R581;R771.3

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2019-11-27

## Advances in immune-related pathogenesis and influencing factors of thyroid-associated ophthalmopathy

Hu Xiaojin<sup>1</sup>, Wu Li<sup>2</sup>, Yan Youe<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Wuhan University;

2. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Wuhan University)

**【Abstract】**Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disease and most patients have symptoms of thyroid dysfunction, without unclear specific pathogenesis. Currently, it is generally believed that TAO is associated with Graves' disease and is a cross reaction between anti-thyroid antibodies and ocular autoantigen. TAO mainly damages the extraocular muscle, orbital adipose tissue and intraorbital connective tissue, presenting as orbital glycosaminoglycan aggregation, orbital fibrosis, adipose tissue hyperplasia, orbital tissue remodeling and exophthalmic protrusion. TAO can be caused by many factors, including genetic factors, immune factors and other factors. This review aimed to introduce the immune-related pathogenesis of TAO and its influencing factors.

**【Key words】**thyroid-associated ophthalmopathy; immune mechanism; influencing factors

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种与甲状腺功能亢进关系密切的自身免疫性疾病,主要是由免疫反应介导的甲状腺以外眼部组织的破坏,临床表现为眼球突出、怕光、流泪、眼部肿胀、眼球运动障碍、复视和视力下降等,严重时可压迫视神经导致失明<sup>[1]</sup>。研究表明,TAO并不是由甲状腺功能障碍直接引起,而是发生在甲状腺和眼眶组织之间的交叉免疫反应,引起眼眶炎症、纤维化和眼眶脂肪组织分化。眼眶脂肪组织增生可导致眼球突出,突眼程

度与脂肪组织分化程度有关。同时,脂肪组织具有内分泌功能,可以分泌多种细胞因子和炎症因子,进一步促进眼眶炎症反应的发生发展,眼眶脂肪增生在 TAO 发病中发挥重要作用。TAO 发病不仅与眼眶炎症及自身抗原密切相关,同时还与遗传、吸烟等因素有关。

目前,临床上应用广泛的 TAO 分级标准为欧洲 Graves' 眼病专家组(the European Group on Graves' Orbitopathy, EU-GOGO)2016 年提出的 EUGOGO 系统。它既包含眼病的严重程度,又包含眼病的临床炎症活动程度(clinical activity score, CAS)<sup>[2]</sup>。眼病的严重程度及分级如下:①轻度 TAO:TAO 症状对日常生活影响较小,通常有以下 1 种或多种症状:眼睑轻度回缩<2 mm,轻度软组织受累,眼球突出<3 mm,无或间歇性复视;②中度 TAO:对日常生活影响较大,但视力正常,通常有以下 2 种或 2 种以上症状:眼睑回缩≥2 mm,中度或重度软组织受累,眼球突出 3 mm 以上,不稳定或持续性复视。③重度 TAO:视力障碍、角膜破裂。CAS 分级:1 级,自发的眼

作者简介:胡晓琴,Email:15279579353@163.com,

研究方向:甲状腺相关眼病的研究及治疗。

通信作者:鄢友娥,Email:yanyoue@whu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81970755);2019 年学位与研究生教育研究课题资助项目(编号:B1-YX20190303-01);2019 年武汉大学研究生导师育人方式创新资助项目。

优先出版:https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200618.1538.008.html (2020-06-19)

球后疼痛;2级,向上或向下凝视时眼睛疼痛;3级,眼睑发红;4级,结膜发红;5级,泪阜或皱襞肿胀;6级,眼睑肿胀;7级,结膜肿胀(化脓性)。此外,非活动期 TAO 指 CAS<3 级,活动期 TAO 指 CAS $\geq$ 3 级<sup>[9]</sup>。

## 1 TAO 发病的免疫机制及参与成分

虽然 TAO 具体发病机制还不清楚,但目前普遍认为 TAO 主要是由机体免疫功能紊乱引起的自身免疫病,机体特异性免疫反应在其发病过程中发挥重要作用,其中细胞免疫的作用尤为重要<sup>[4]</sup>。已知眼眶自身抗原的产生是 TAO 发病的重要因素,眼眶成纤维细胞和淋巴细胞之间的相互作用是眼眶组织膨胀和重塑的主要原因<sup>[5]</sup>。

### 1.1 TAO 相关自身抗原

1.1.1 促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 研究表明,TSHR 在甲状腺和眼眶组织均有表达,而甲状腺滤泡细胞的 TSHR 作为自身抗原参与 Graves' 病的发生<sup>[6]</sup>,但表达在眼部的 TSHR 是否直接参与 TAO 的发生目前还不清楚。Wang ZM 等<sup>[7]</sup>最新研究表明,TSHR 与眼眶成纤维细胞分化为脂肪细胞有关,TSHR 可以促进脂肪细胞分化、增生,细胞外基质沉积,眼眶组织扩张。进一步检测发现,分化为脂肪细胞的成纤维细胞中 TSHR 表达量增加<sup>[8]</sup>。这也提示 TSHR 可能与眼眶脂肪组织的分化有关。Yang HB 等<sup>[9]</sup>也发现 TAO 患者血清中促甲状腺激素受体抗体(thyrotropin receptor antibodies, TRAb)水平升高。TRAb 包括 3 种,第 1 种为甲状腺刺激性抗体(thyroid stimulating antibody, TSAb),可以激活 TSHR,发挥拟甲状腺激素的作用,导致甲状腺功能亢进;第 2 种为甲状腺刺激阻断性抗体(thyroid stimulation blocks antibodies, TSBAbs),可以阻断 TSHR,导致甲减;第 3 种为甲状腺生长刺激免疫球蛋白,可刺激甲状腺肿大,但不影响其功能<sup>[10]</sup>。TAO 患者血清中主要为 TSAb,可以与眼眶组织表达的 TSHR 结合,从而激活一系列信号通路导致眼部病变。

1.1.2 胰岛素样生长因子-I 受体(insulin-like growth factor receptor-I, IGF-IR) IGF-IR 是一种表达在细胞表面的蛋白质,参与调控细胞生长发育及恶性细胞转化。当 IGF-I 或其他 IGF-IR 激动剂(如抗 IGF-IR 抗体)结合 IGF-IR 时,后者被活化而发挥功能。激活的 IGF-IR 可增加脂肪细胞数量,在脂肪分化过程中发挥重要作用。Zhao P 等<sup>[11]</sup>报道,IGF-I 在调节全身结缔组织代谢中也发挥重要作用。它还可以影响眼眶内组织,促进 TAO 患者眼眶内成纤维细胞成脂及脂质沉积。IGF-IR 在细胞膜上发挥作用,但其也可以转移到细胞核调节基因转录。IGF-I 和 Graves' 病抗体(Graves' disease IgG, GD-IgG)都可以诱导核 IGF-IR 积累,在 TAO 发病中发挥作用。IGF-I 或 GD-IgG 与 IGF-IR 结合后,可以激活一系列信号通路,增加白细胞介素(interleukin, IL)-16 和调节激活正常 T-细胞表达分泌因子(regulated on activation in normal T-cell expressed and secreted, RANTES)表达,促进 T 细胞趋化,从而导致眼眶 T 细胞浸润以及透明

质酸产生,参与 TAO 发病<sup>[12]</sup>。

1.1.3 其他抗原 与 TAO 相关的其他抗原还有原眼肌调节蛋白 G2S、线粒体琥珀酸脱氢酶的黄素蛋白的亚基、肌集钙蛋白、 $\alpha$ -胞衬蛋白等<sup>[13]</sup>。G2S 是 55 kD 的眼肌膜蛋白,结构和功能尚未知,但 G2S 在人眼球肌肉和甲状腺中都高表达,Sun B 等<sup>[14]</sup>发现,超过 50% 的 TAO 患者血清中可以检测到 G2S 抗体,该抗体可能与眼外肌肿大密切相关。机体对甲状腺和眼部组织共同抗原的免疫反应提示甲状腺自身免疫可能与眼部病变相关。Lahooti H 等<sup>[15]</sup>也报道肌集钙蛋白在眼肌中的表达量是其他骨骼肌的 4.8 倍,40% 的 TAO 患者血清中出现抗肌集钙蛋白抗体,且机体对眼肌的骨骼肌集钙蛋白产生自身免疫反应可能引起眼部肌病和慢性眼睑收缩,这可能是 Graves' 病导致眼眶特异性炎症的重要原因。

### 1.2 免疫细胞

1.2.1 T 淋巴细胞的作用 T 细胞有多种亚型,包括辅助性 T 细胞(helper T cell, Th cell)/Th1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞(regulatory cells, Tregs)等,这几种类型的 T 细胞都参与 TAO 的发病过程。正常情况下,机体内 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的数量之比保持相对稳定,并且各种亚型的 T 细胞之间也保持相对恒定的比例,这是维持机体免疫功能稳定的重要因素<sup>[16]</sup>。T 细胞主要从 3 个方面参与 TAO 发病过程:①T 细胞通过识别抗原提呈细胞递呈的自身抗原及协同刺激信号分子而活化,活化的 T 细胞为 B 细胞提供第二活化信号,促进 B 细胞活化产生自身抗体,进而识别眼部自身抗原,通过激活补体或者抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)破坏眼眶组织。②活化的 T 细胞黏附分子表达增加,有利于更多的 T 细胞进入眼眶,促进 T 细胞和眼眶成纤维细胞之间的相互作用<sup>[17]</sup>。③活化的 T 细胞可产生大量细胞因子,增强眼眶局部组织免疫应答,促进眼眶成纤维细胞增殖和分化,最终导致糖胺聚糖沉积、眼眶纤维化、脂肪增生,眼眶组织重塑<sup>[5]</sup>。研究表明,TAO 患者眼眶中浸润的 T 细胞主要为 CD4<sup>+</sup> T 细胞,其中 Th1/Th2 细胞比例失衡可能是导致 TAO 的重要原因。Alessandro A 等<sup>[18]</sup>检测发现,TAO 患者眼眶中存在大量 Th1 细胞分泌的细胞因子,这可能是导致眼眶组织病变的主要原因。据报道,Th17 细胞与自身免疫病密切相关,TAO 患者血液中 Th17 细胞数量增高。Th17 细胞可以产生炎症因子如 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,调节眼眶成纤维细胞分化。Tregs 为一种负调控免疫应答的 T 细胞,Tregs 功能障碍或数量减少都可能导致自身免疫病。研究显示,Tregs 可能也参与 TAO 的发病<sup>[19]</sup>。

1.2.2 B 淋巴细胞的作用 B 淋巴细胞主要通过分泌自身抗体参与 TAO 的发生,在 TAO 患者血清中可以检测到抗眼部肌肉和眼眶结缔组织的共同抗体,包括抗 TSHR 抗体 TRAb、抗 IGF-IR 抗体及抗眼肌膜蛋白抗体<sup>[20]</sup>。同时,B 细胞还可以作为抗原提呈细胞,将抗原提呈给 T 细胞,促进 T 细胞活化增殖分化,而活化的 T 细胞反过来促进 B 细胞活化产生抗体、抗体亲和力成熟及抗体的类别转化。B 细胞除了产生抗体和提呈抗原,还可以分泌大量细胞因子,包括促炎因子 IL-

IL-6 和 TNF- $\alpha$  等,以及抗炎因子 IL-4、IL-10 和转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等。其分泌的 TGF- $\beta$  可以诱导 T 细胞无能。因此, B 细胞功能紊乱也是导致 TAO 发病的一个重要因素。

### 1.3 眼眶成纤维细胞

眼眶成纤维细胞是 TAO 患者免疫应答中主要的靶细胞和效应细胞,在眼眶组织重塑过程中发挥重要作用<sup>[21]</sup>。

1.3.1 眼眶成纤维细胞与自身抗原 研究表明, TSHR、IGF-I R 和眼肌膜抗原等自身抗原都可以在眼眶成纤维细胞中检测到,提示眼眶成纤维细胞是免疫反应过程中重要的靶细胞。Douglas RS 等<sup>[22]</sup>发现健康人眼眶中成纤维细胞上缺乏 TSHR,而 TAO 患者眼眶成纤维细胞中 TSHR 表达明显增加。进一步研究发现 IGF-I R 和 TSHR 存在交叉作用,抑制 IGF-I R 可以抑制 TSHR 启动的信号通路。还有研究表明, TSH 或抗体与 TSHR 结合可以诱导 CD34+眼眶成纤维细胞合成和分泌炎症因子,导致眼眶组织发生炎症反应及纤维化<sup>[23]</sup>。IGF-I 或 IgG 与眼眶成纤维细胞表面的 IGF-I R 结合可以促进其表达 IL-16 和 RANTES,促进 T 细胞趋化,导致眼眶淋巴细胞浸润<sup>[24]</sup>。

1.3.2 眼眶成纤维细胞与细胞因子 眼眶成纤维细胞可表达大量的细胞因子受体,其自身受刺激活化后也可以合成和分泌多种细胞因子。检测发现 TAO 患者眼眶组织中存在多种细胞因子,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13 和  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )。研究表明, TAO 患者中 Thy-1<sup>+</sup>(CD90)眼眶成纤维细胞在 TGF- $\beta$  刺激下可以分化成肌成纤维细胞,在 IL-1 $\beta$  和 CD40L 刺激下眼眶成纤维细胞可以产生 IL-6, IL-6 可以促进 B 细胞活化,从而加重炎症反应<sup>[25]</sup>。在 IL-1 $\beta$  诱导下眼眶成纤维细胞还可以产生 IL-16 和 RANTES,促进 T 细胞迁移到眼眶组织<sup>[26]</sup>。IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  可以诱导 TAO 患者眼眶成纤维细胞合成和分泌细胞间黏附分子,引起单核细胞浸润和炎症反应<sup>[27]</sup>。

1.3.3 眼眶成纤维细胞与细胞外基质的生成 TAO 患者眼眶组织重塑的一个特点为眼眶中糖胺聚糖沉积。糖胺聚糖包括 5 种类别,在眼眶中沉积的主要为透明质酸、硫酸软骨素 B 和硫酸软骨素 C,这些物质主要聚集在眼眶内软组织及眼后肌,导致眼球突出、复视,严重时压迫视神经导致视力障碍<sup>[17]</sup>。其中,透明质酸是一种酸性黏多糖,具有明显的吸水能力,也是 TAO 患者眼眶中产生最多的糖胺聚糖。在水合状态下,透明质酸体积非常大,导致 TAO 患者眼眶组织扩张,眼球向前推进从而形成眼球突出的症状<sup>[28]</sup>。透明质酸主要由细胞因子诱导眼眶成纤维细胞合成, IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、CD40L 和白调素等都可以诱导 TAO 患者眼眶成纤维细胞产生透明质酸。此外, IGF-I 或 IgG 和眼眶成纤维细胞表面的 IGF-I R 结合也可以促进眼眶成纤维细胞合成透明质酸<sup>[29]</sup>。

### 1.4 眼眶脂肪生成

TAO 患者的临床表现之一为眼外肌增粗和眼眶脂肪组织增生导致眼眶内容物增加,眼球外突。研究发现,与正常人相比, TAO 患者眼眶组织中脂联素、瘦素、过氧化物酶体增殖剂激活受体- $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptors- $\gamma$ ,

PPAR $\gamma$ )、富含半胱氨酸的血管诱导因子 61 等成熟脂肪细胞相关基因表达增加,这提示 TAO 患者眼眶中存在脂肪生成<sup>[30]</sup>。据报道, Thy-1-眼眶成纤维细胞在体外经过 PPAR $\gamma$  激动剂诱导后,可以分化成脂肪细胞<sup>[31]</sup>。PPAR $\gamma$  是一种转录因子,可以通过识别多种配体激活一系列与脂肪分化相关基因表达,促进脂肪细胞分化。实验表明 PPAR $\gamma$  过表达可以促进非前脂肪细胞向脂肪细胞分化,这进一步证明 PPAR $\gamma$  可以促进 Thy-1-眼眶成纤维细胞的成脂分化。文献报道细胞因子对眼眶脂肪组织分化也有一定的作用, TNF- $\alpha$  可轻度抑制脂肪生成,而 IL-1 对脂肪生成有较强的促进作用<sup>[32]</sup>。此外,研究表明 TSH 或 TRAb 和 TSHR 结合可以激活 cAMP-PI3K-Akt 信号通路促进眼眶脂肪分化<sup>[33]</sup>。据报道,在缺乏胰岛素、PPAR $\gamma$  激动剂、甲状腺素 T3 的情况下, TSH 刺激可以促进眼眶脂肪生成,且早中期脂肪分化标记基因(C/EBP $\beta$  和 PPAR $\gamma$ ) 表达增加。研究也发现, IGF-I 或 IGF-I R 抗体与 IGF-I R 结合也可以促进眼眶脂肪分化。因此, TAO 患者眼眶脂肪生成可能与自身抗原 TSHR 或 IGF-I R 及自身抗体的产生有关。

## 2 影响 TAO 发病的危险因素

TAO 发病受多种因素影响,包括遗传因素和环境因素等。其中,遗传多态性在 TAO 发病中起重要作用。据调查, TAO 在不同性别及不同区域的人群中发病率不一致。其中,女性发病率较高,欧洲比亚洲发病率更高。

### 2.1 遗传因素

2.1.1 人类白细胞抗原 (human lymphocyte antigen, HLA) 基因的表达 HLA 是一种具有高度多态性的同种异体抗原,根据其编码产物功能不同,可以分为 3 个区: I 类基因区、II 类基因区、III 类基因区。位于 II 类基因区的 HLA-DR 基因参与编码 II 类主要组织相容性复合体,具有高度多态性,对机体发挥正常免疫应答效应、免于自身免疫损伤有至关重要的作用。HLA-DR 基因已被证明可作为机体抵抗自身免疫性甲状腺疾病的一种遗传标志,可能与 TAO 的发生有关<sup>[33]</sup>。文献报道 HLA-DR4 可以预防眼部患病,因此该 HLA 基因发生改变可能会导致 TAO 的发生。

2.1.2 TSHR 基因多态性 研究发现, TAO 的发生可能与机体编码的 TSHR 有关。TSHR 基因的遗传差异导致 TSHR 蛋白结构改变形成不同的受体,机体对 TSHR 产生自身免疫应答,从而导致眼眶组织病变。进一步研究发现, TSHR 蛋白结构改变是由于 TSHR 基因内含子多态性导致。研究发现眼眶病变与 TSHR 基因中 rs179247 多态性的等位基因 A 之间有关联,纯合子 AA 的 GD 患者眼眶病变的风险显著降低<sup>[34]</sup>。这些研究表明, TAO 的发病风险与 TSHR 基因多态性相关,且 TSHR 基因发生改变可能会影响眼眶组织的结构和功能。

2.1.3 细胞因子相关基因 体外研究表明, IL-1 $\alpha$ 、IL-4、血小板源性生长因子、胰岛素样生长因子、TGF- $\beta$  均可以刺激成纤维细胞的体外增殖, IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\alpha$  和 TGF- $\beta$  可以刺激眼眶成纤维细胞产生糖胺聚糖<sup>[35]</sup>。这提示细胞因子在 TAO 发

病过程中起重要作用。其根本机制为细胞因子相关基因发生改变导致其表达增加,进而导致眼眶组织细胞因子浸润。据文献报道,TNF- $\alpha$  基因 5' 端-1031 位(T 变为 C,称为-1031C)和-863 位(C 变为 A,称为-863A)多态性与 TAO 相关,且 GD 合并 TAO 患者中-1031C 和-863A 等位基因频率明显高于眼部正常的 GD 患者<sup>[36]</sup>。因此,TNF- $\alpha$  基因改变可能与 TAO 的发生有关,而 TAO 具有遗传易感性可能与遗传导致细胞因子基因改变有关。

## 2.2 其他因素

**2.2.1 吸烟** 据调查,吸烟是 TAO 产生和发展的重要危险因素。吸烟可以影响 TAO 发病率、严重程度及 TAO 疗效,且 TAO 与吸烟的数量和时间有关<sup>[37]</sup>。目前还发现,吸烟可以增加 TAO 患者眼球突出和复视的发病风险,且随每天吸烟数量增加而增加。吸烟还可以影响 TAO 疗效,使 TAO 治疗效果延迟甚至变差,两者呈剂量依赖关系。目前吸烟导致 TAO 的发病机制还不清楚,可能与超氧自由基的产生和组织缺氧损伤有关。据报道,香烟烟雾中含有多种氧化剂和超自由基,两者都可以诱导或刺激 TAO 患者眼眶成纤维细胞增殖,进而促进其合成糖胺聚糖,导致眼眶水肿<sup>[38]</sup>。研究发现,在尼古丁、焦油及 IFN- $\gamma$  共同作用下,体外培养的眼眶成纤维细胞中 HLA-DR 抗原表达增加,提示吸烟可能影响眼眶组织的免疫功能而参与 TAO 的发生<sup>[39]</sup>。文献还报道,在 IL-1 协同作用下,吸烟可以促进糖胺聚糖产生及脂肪分化,因此 IL-1 可能作为治疗 TAO 的一个靶点而减轻吸烟对患者的影响,但最根本的预防方式还是戒烟。

**2.2.2 放射性碘治疗** 临床观察发现,放射性碘治疗甲状腺功能亢进患者眼眶组织发病风险及严重程度增加。进一步发现,放射性碘可刺激甲状腺自身抗原释放,进而刺激 TSHR 自身抗体产生,破坏抑制性 T 细胞功能,最终导致眼眶炎症和眼眶组织病变<sup>[40]</sup>。但研究也发现放射性碘治疗加重 TAO 症状与其剂量无关。

## 3 TAO 的药物治疗机制及现状

目前临床上对 TAO 的治疗除手术减压和眼眶放射治疗外,主要为药物治疗。常用药物包括糖皮质激素、利妥昔单抗、硒制剂等,同时细胞因子靶向药物也有望用于 TAO 的治疗。糖皮质激素治疗 TAO 的主要机制为干扰 T/B 细胞功能,抑制眼眶免疫反应;阻止眼眶炎症细胞聚集及炎症因子释放,从而减少活化的眼眶成纤维细胞合成和释放糖胺聚糖,改善眼部水肿<sup>[41]</sup>。临床上常采用静脉注射大剂量糖皮质激素冲击疗法治疗中到重度 TAO 患者<sup>[42]</sup>,但有 1/3 的患者用该激素治疗疗效不佳,且糖皮质激素治疗存在较多不良反应。利妥昔单抗是一种抗 CD20 的单克隆嵌合抗体,可以结合 CD20<sup>+</sup>B 细胞从而启动免疫反应使其溶解,降低血清 TRAb 水平,抑制机体免疫功能<sup>[43]</sup>。Insull EA 等<sup>[44]</sup>报道,利妥昔单抗还可以减少炎症因子的释放,有效减轻活动期 TAO 患者的炎症反应,且不良反应较少,但目前临床上主要用于治疗对糖皮质激素无效的患者。硒制剂可以中和活性氧,抑制活性氧介导的炎症

反应,减轻眼眶炎症;还可以调节体液免疫,减少 TRAb 的合成和分泌。临床上主要用于治疗轻度 TAO 患者<sup>[45]</sup>。据报道,细胞因子靶向药物如 TNF 受体抑制剂通过阻断 TNF 受体,可以减轻眼眶炎症,改善临床炎症活动程度,但不能改善眼球突出或活动度<sup>[46]</sup>。目前 TNF 受体抑制剂用于治疗 TAO 仍需进一步研究。

## 4 小结

尽管甲状腺相关眼病发病机制还不清楚,但普遍认为其作为一种自身免疫病,是发生在眼眶组织的免疫反应和炎症反应导致的一系列眼眶组织病变。TAO 的发病与多种因素有关,包括遗传、免疫等内在因素和环境、吸烟等外在因素。其中免疫细胞尤其是 T 细胞、细胞因子、眼眶成纤维细胞、自身抗原和抗体等都参与 TAO 的发病过程,这些细胞或分子为 TAO 的治疗提供了新的靶点。目前临床上使用的药物主要是针对 TAO 发病免疫相关机制中的分子或细胞,但研究表明这些药物不是对所有患者都有效,这说明 TAO 发病可能还存在其他相关机制。因此,研究人员仍需要不断深入研究甲状腺相关眼病具体发病机制,以便找出更有效的治疗方法。

## 参考文献

- [1] 景丽萍,王建颖,孙 斌. 老年甲状腺相关性眼病的临床研究现状[J]. 中华眼科医学杂志,2019,9(3):182-186.
- [2] 曾 鹏,余 韵,范淑贤,等. 甲状腺相关眼病的 EUGOGO 临床分级特征[J]. 中山大学学报(医学版),2018,39(6):884-890.
- [3] 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.
- [4] 吴 娜,孙丰源. 甲状腺相关眼病的发病机制及危险因素研究进展[J]. 山东医药,2015,55(11):95-97.
- [5] Huang Y,Fang S,Li D,et al. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Eye(Lond),2019,33 (2):176-182.
- [6] Brand OJ,Gough SC. Genetics of thyroid autoimmunity and the role of the TSHR[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,322 (1-2):135-143.
- [7] Wang ZM,Wang ZY,Lu Y. The role of cell mediated immunopathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Int J Ophthalmol,2019,12(7):1209-1214.
- [8] Smith TJ,Janssen JA,Janssen JL. Building the case for insulin-like growth factor receptor- I involvement in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Front Endocrinol(Lausanne),2017,7:167.
- [9] Yang HB,Jiang J,Li LL,et al. Biomarker identification of thyroid associated ophthalmopathy using microarray data[J]. Int J Ophthalmol,2018,11(9):1482-1488.
- [10] 何 娟,刘戈力. 自身免疫甲状腺病患儿血清甲状腺刺激性抗体及甲状腺刺激阻断性抗体检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(8):600-603.

- [11] Zhao P, Deng Y, Gu P, et al. Insulin-like growth factor 1 promotes the proliferation and adipogenesis of orbital adipose-derived stromal cells in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 107: 65–73.
- [12] Smith TJ. Is there potential for the approval of monoclonal antibodies to treat thyroid-associated ophthalmopathy? [J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2018, 6(10): 593–595.
- [13] 傅点, 刘隽. 甲状腺相关眼病与自身抗原研究进展 [J]. *医学综述*, 2012, 18(9): 1374–1376.
- [14] Sun B, Zhang Z, Dong C, et al.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -octreotide scintigraphy and serum eye muscle antibodies in evaluation of active thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Eye (Lond)*, 2017, 31(5): 668–676.
- [15] Lahooti H, Parmar KR, Wall JR. Pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy: does autoimmunity against caldesmon and collagen XIII play a role? [J]. *Clin Ophthalmol*, 2010, 4: 417–425.
- [16] Fang S, Huang Y, Wang N, et al. Insights into local orbital immunity: evidence for the involvement of the Th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1697–1711.
- [17] Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 83–91.
- [18] Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. Extra-ocular muscle cells from patients with Graves' ophthalmopathy secrete  $\alpha$  (CXCL10) and  $\beta$  (CCL2) chemokines under the influence of cytokines that are modulated by PPAR $\gamma$  [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1160–1166.
- [19] González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity [J]. *Endocrine*, 2016, 52(1): 30–38.
- [20] Smith TJ. TSH-receptor-expressing fibrocytes and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(3): 171–181.
- [21] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726–738.
- [22] Douglas RS, Afifiyan NF, Hwang CJ, et al. Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 430–438.
- [23] Smith TJ. TSH-receptor-expressing fibrocytes and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(3): 171–181.
- [24] Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. IL-17A promotes RANTES expression, but not IL-16, in orbital fibroblasts via CD40–CD40L combination in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(14): 6123–6133.
- [25] Wu T, Mester T, Gupta S, et al. Thyrotropin and CD40L stimulate interleukin-12 expression in fibrocytes: implications for pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Thyroid*, 2016, 26(12): 1768–1777.
- [26] Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, et al. Igs from patients with Graves' disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts [J]. *J Immunol*, 2002, 168(2): 942–950.
- [27] 代佳灵, 何为民. 眼眶成纤维细胞与甲状腺相关眼病研究进展 [J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(6): 1003–1005.
- [28] Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3): 1735–1748.
- [29] Smith TJ, Janssen JAM, JL. Insulin-like growth factor–I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 236–267.
- [30] Kumar S, Coenen MJ, Scherer PE, et al. Evidence for enhanced adipogenesis in the orbits of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(2): 930–935.
- [31] Ko J, Kim JY, Lee EJ, et al. Inhibitory effect of idelalisib, a selective phosphatidylinositol 3-kinase delta inhibitor, on adipogenesis in an in vitro model of Graves' orbitopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11): 4477–4485.
- [32] Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. The effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1 on an *in vitro* model of thyroid-associated ophthalmopathy: contrasting effects on adipogenesis [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155(3): 395–403.
- [33] Yang HW, Wang YX, Bao J, et al. Correlation of HLA-DQ and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms with ocular myasthenia Gravis combined with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160440.
- [34] Jurecka-Lubieniecka B, Ploski R, Kula D, et al. Association between polymorphisms in the TSHR gene and Graves' orbitopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102653.
- [35] 张学进, 李涛, 罗清礼. IL-1、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  对 Graves' 眼病患者与正常人眼眶成纤维细胞的作用 [J]. *临床眼科研究*, 2004, 22(1): 70–72.
- [36] Tu Y, Fan G, Zeng T, et al. Association of TNF- $\alpha$  promoter polymorphism and Graves' disease: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20180143.
- [37] Shahida B, Johnson PS, Jain R, et al. Simvastatin downregulates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and orbital fibroblasts from Graves ophthalmopathy patients [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(9): 1230–1239.
- [38] 王蕾, 马建民. 甲状腺相关眼病发病机制的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(6): 474–480.
- [39] Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, et al. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: a novel explanation of the biological link [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 59–64.
- [40] Sahli E, Gunduz K. Thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2017, 47(2): 94–105.
- [41] 胡晴芳, 陈欢欢, 杨涛. 甲状腺相关眼病的免疫治疗 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 261–264.
- [42] Penta L, Muzi G, Cofini M, et al. Corticosteroids in moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: oral or intravenous therapy? [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(1): 1–6.
- [43] 朱焕高, 廖琳, 董建军. 利妥昔单抗治疗甲状腺相关性眼病的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2016, 10(19): 2913–2916.
- [44] Insull EA, Sipkova Z, David J, et al. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: an effective and well-tolerated treatment [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 91(1): 179–186.
- [45] 柴佩韦, 周慧芳, 范先群. 硒补充疗法对甲状腺相关眼病治疗机制的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(9): 857–861.
- [46] 陈维, 刘纯. 中-重度甲状腺相关性眼病的治疗研究进展 [J]. *现代医药卫生*, 2018, 34(16): 2516–2519.