

# 《2021 年欧洲 Graves 眼病临床实践管理指南》解读

宋璐璐, 陈晓平\* (中日友好医院 内分泌科, 北京 100029)

中图分类号: R581 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070 (2022) 08-0828-05

关键词: Graves眼病; 诊治; 指南

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2022.08.005

Graves 眼病 (Graves' orbitopathy, GO) 又称甲亢相关性眼病, 是 Graves 病的主要甲状腺外表现, 临床相对罕见, 轻度 GO 和非进展性 GO 居多, 中重度 GO 仅占 5% ~ 6%<sup>[1-2]</sup>, 但即使是轻度 GO 对患者生活质量亦有较大影响, 其诊断和治疗一直是甲状腺功能亢进 (甲亢) 相关疾病管理的难点。GO 治疗的直接和间接费用造成了巨大的公共卫生负担, 因此其治疗对于临床是一项挑战。2021 年欧洲 Graves 眼病专家组 (European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO) 发布了《2021 年欧洲 Graves 眼病临床实践管理指南》(以下简称指南)<sup>[3]</sup>, 在 2016 版指南的基础上进行了更新, 对 GO 的诊断、分级和治疗方案进行了详细的阐述, 特别推荐了近年来用于中重度和活动性 GO 治疗的新型生物制剂以及相关的临床随机试验。指南共包含 32 条推荐意见与 4 幅疾病管理路径图。本文对该指南的要点进行解读, 为 GO 的规范化、多学科诊疗提供指导。

## 1 Graves眼病的临床活动性及严重程度评估

GO 的治疗方案应基于其临床活动性、严重程度和持续时间, 当疾病持续时间超过 18 个月时, 抗炎/免疫抑制治疗的效果会显著降低。GO 的临床活动性及严重程度应根据标准化的评估标准进行评估, 评估内容包括活动度、严重程度和持续时间, 评估的目的是以此制定个体化的治疗方案。另外, GO 的评估还应当包括通过 EUGOGO 疾病特异性 GO 生活质量 (QoL) 问卷评估患者生活质量。

**1.1 GO 的临床活动度** 临床活动评分 (clinical activity score, CAS) 系统目前仍然是经过验证的最佳评分系统, 其评分标准共 7 项, 分别为: ①自发性球后疼痛; ②试图向上或向下凝视时的疼痛; ③眼睑充血; ④结膜充血; ⑤泪阜肿胀; ⑥眼睑水肿; ⑦球结膜水肿。每项评分为 1 分。CAS < 3 分为非活动

性 GO, CAS ≥ 3 分为活动性 GO。10 项 CAS 评分是在前者基础上加上以下 3 项: 眼球突出增加 ≥ 2mm, 任意方向眼球运动极限降低 ≥ 8°, 过去 1 ~ 3 个月内出现视力下降 ≥ 1 条线 (Snellen 视力表), 该评分方法有助于评估 GO 的近期进展情况。

**1.2 GO 严重程度** GO 按照严重程度可分为轻度、中度至重度 (无视力威胁)、威胁视力 3 级。具体标准见表 1。

表 1 GO 严重程度分级

分级	特征
轻度	对日常生活仅有轻微影响, 不需要免疫抑制剂或手术治疗。通常具有以下 1 项及以上临床表现: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼睑牵缩 &lt; 2mm</li> <li>• 轻度软组织受累</li> <li>• 眼球突出度 &lt; 相同种群和性别正常值 3mm</li> <li>• 没有或仅有间歇性复视</li> <li>• 角膜暴露润滑剂有效</li> </ul>
中度至重度	眼部病变对日常生活仅有影响, 但是不会威胁视力, 需要免疫抑制剂 (活动性) 或手术治疗 (非活动性)。通常具有以下 2 项及以上临床表现: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 眼睑牵缩 ≥ 2mm</li> <li>• 中度或重度软组织受累</li> <li>• 眼球突出超出相同种群和性别人群正常值 3mm</li> <li>• 不稳定或持续性复视</li> </ul>
威胁视力	甲状腺功能紊乱相关的视神经病变和 / 或角膜脱落

## 2 Graves眼病的危险因素防控

GO 的危险因素包括吸烟、甲状腺功能紊乱、血清高促甲状腺激素受体抗体水平、放射性碘 (radioactive iodine, RAI) 治疗、高胆固醇血症。

**2.1 吸烟** 吸烟可增加 Graves 病患者发生 GO 的风险, 吸烟者 GO 程度更严重<sup>[2]</sup>, 且吸烟者经 RAI 治疗后 GO 更容易发生或进展<sup>[4-5]</sup>。另外, 吸烟者 GO 免疫抑制治疗结果往往延迟或不佳<sup>[6-7]</sup>; 反之戒烟可

能与 GO 的治疗效果更佳相关<sup>[8]</sup>。因此, 相比 2016 年指南, 新版指南更强调医生应敦促 Graves 甲亢患者(无论是否伴有 GO)避免吸烟或戒烟。

**2.2 甲状腺功能异常** 甲状腺功能正常对于控制 GO 至关重要, 甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退均会促进 GO 的病情进展<sup>[9-11]</sup>, 因此指南推荐所有 GO 患者均应迅速恢复并稳定维持正常的甲状腺功能。

**2.3 RAI 治疗** RAI 治疗存在导致 GO 进展和 / 或复发的风险<sup>[12-15]</sup>。在一项大型随机对照试验中, 150 例接受 RAI 治疗的患者中有 23 例(15%)出现 GO 进展, 8 例(5%)患者持续出现 GO 进展<sup>[14]</sup>; 短期口服泼尼松可预防与 RAI 相关的 GO 进展<sup>[12, 14, 16-17]</sup>。对于接受 RAI 治疗的患者, 如有 GO 发生或进展的风险(吸烟、严重 / 不稳定甲亢、高血清促甲状腺激素受体抗体), 指南推荐口服泼尼松 / 泼尼松龙预防 GO, 不仅有效而且安全性高。用药方案: ①高风险患者起始剂量每日 0.3 ~ 0.5mg/kg, 3 个月后逐渐减量直至停药; ②低风险患者起始剂量每日 0.1 ~ 0.2mg/kg, 6 个月后逐渐减量直至停药。

**2.4 促甲状腺激素受体抗体水平** 在患有 Graves 病和桥本甲状腺炎的儿童和成人中, 血清促甲状腺激素受体抗体水平升高 > 5 倍与 GO 具有相关性<sup>[18-21]</sup>, 且可预测 GO 的发生<sup>[22]</sup>。

**2.5 胆固醇水平** 本指南新增高胆固醇水平为 GO 潜在的风险因素<sup>[23-25]</sup>。总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平升高与 GO 相关<sup>[24-25]</sup>, 与低密度脂蛋白胆固醇水平正常的患者相比, 低密度脂蛋白胆固醇水平增高者静脉注射糖皮质激素治疗的效果更差<sup>[26]</sup>, 而使用他汀类药物则与 GO 的发生风险降低有关<sup>[27]</sup>, 因此在 GO 患者中可以考虑使用他汀类药物控制高胆固醇血症。

### 3 Graves眼病的分级治疗

**3.1 局部治疗** 所有 GO 患者在发病过程中均应坚持使用人工泪液进行局部治疗, 眼睑闭合不全致角膜暴露者夜间可使用眼用凝胶 / 软膏治疗, 严重眼睑闭合不全可以使用胶带封住眼睑, 或在夜间佩戴湿房镜防止角膜干燥<sup>[28]</sup>。另外在提睑肌内注射肉毒杆菌毒素可能有助于缩小眼睑裂孔<sup>[29]</sup>。

**3.2 轻度 GO 的治疗** 大多数轻度 GO 患者的眼部表现会自发消失, 因此通常只需要密切观察和局部治疗。对于近期发作的轻度活动性 GO 患者, 应给予 6 个月补硒治疗。有证据表明在缺硒地区, 与安慰剂组相比, 每天服用亚硒酸钠 200μg (含 91.2μg 硒) 6 个月的 GO 患者生活质量及整体眼科预后改善率更

高, 向更严重 GO 进展的发生率更低<sup>[30]</sup>。停药 6 个月后, 补硒的获益依然存在。指南建议服用硒甲硫氨酸 100μg/d。另外轻度活动性 GO 可以进行低剂量免疫调节治疗, 非活动性 GO 则可进行康复手术<sup>[31]</sup>。

**3.3 中度至重度活动性 GO 的治疗** 应就治疗的目的、预期以及不同疗法的益处和潜在风险与患者进行详细沟通。治疗方案确定应综合考虑循证证据、安全性、费用、是否可报销、药物供应、专业化治疗设备以及患者个人的选择。治疗原则: 建议尽早治疗, 1 年内治疗效果通常会更优; 对第一疗程免疫抑制治疗反应不佳者可能需要单独或联合使用不同的药物以及治疗手段进行第二疗程免疫抑制治疗; 残存的非活动性 GO 可选择行康复手术。

**3.3.1 一线治疗** 静脉注射中等累积剂量的糖皮质激素联合口服吗替麦考酚酯被认为是中度至重度 GO 和活动性 GO 的一线治疗方法。具体方案为静脉输注甲泼尼龙, 累积剂量 4.5g, 每周输注 1 次, 连续输注 12 周(前 6 周每次输注 0.5g, 后 6 周每次输注 0.25g); 同时每天口服 0.72g 吗替麦考酚酯钠(相当于吗替麦考酚酯 1g/d), 持续 18 周<sup>[32]</sup>。无论是作为单药治疗还是与静脉注射糖皮质激素联合使用, 吗替麦考酚酯在中重度和活动性 GO 患者中均具有积极的疗效和良好的安全性。研究表明, 低剂量吗替麦考酚酯(1g/d) / 吗替麦考酚酯钠(0.72g/d) 与静脉注射甲泼尼龙联合应用既安全又经济, 对 CAS 以及 Graves 眼病生存质量量表视觉功能评分具有更为显著的改善作用<sup>[33-34]</sup>。

对于更为严重的中重度活动性 GO 患者(包括持续 / 不稳定复视、严重软组织受损、突眼 > 25mm), 单药静脉注射甲泼尼龙是另外一种有效的一线治疗方案, 前 6 周起始剂量为 0.75g/周, 随后 6 周改为 0.5g/周(最高累积剂量 7.5g/治疗周期)。

对于接受糖皮质激素治疗的患者, 静脉滴注糖皮质激素的总剂量在每个治疗周期不应超过 8.0g, 临床上需监测治疗效果和不良反应, 当不良反应大于受益时, 应考虑终止糖皮质激素治疗, 采用其他治疗方法或密切观察<sup>[35-39]</sup>。具有近期病毒性肝炎、严重肝功能不全、严重心血管疾病或未控制的高血压的 GO 患者禁用糖皮质激素。合并糖尿病的 GO 患者应在治疗前将血糖控制达标。当存在糖皮质激素绝对禁忌证时, 可考虑采用局部结膜下 / 眼眶醋酸曲安奈德注射治疗。

**3.3.2 二线治疗** 二线治疗可用于对一线治疗无反应甚至恶化的持续性中重度伴活动性 GO 患者。目前



有 6 种可供选择的二线治疗方案。

**3.3.2.1 甲泼尼龙单药静脉注射** 第二治疗周期可以给予静脉注射甲泼尼龙单药治疗, 甲泼尼龙由单次高剂量 (0.75g/每周) 开始, 每个周期最大累积剂量为 8.0g。

**3.3.2.2 口服泼尼松 / 泼尼松龙联合环孢素或硫唑嘌呤** 环孢素联合口服糖皮质激素是中重度活动性 GO 有效的二线治疗方法。研究显示, 环孢素 [初始剂量 5 ~ 7.5mg/(kg·d)] 和口服泼尼松龙 (初始剂量 50 ~ 100mg/d) 联合治疗比口服泼尼松龙单药治疗具有更好的眼科疗效及更低的复发率<sup>[40]</sup>。硫唑嘌呤作为单一药物对 GO 无效<sup>[41]</sup>, 可考虑将其作为二线药物与口服低剂量糖皮质激素联合使用, 能降低停用糖皮质激素后的复发率<sup>[42]</sup>。口服糖皮质激素推荐使用每日固定剂量 100mg 或 1mg/kg 的醋酸泼尼松 / 泼尼松龙起始, 之后每周逐渐减少 5 ~ 10mg 直至停药 (4 ~ 6 个月)。

**3.3.2.3 眼眶放射治疗联合口服或静脉注射糖皮质激素** 眶内注射醋酸曲安奈德到下外侧象限 (每 4 周注射 40mg) 可减少复视及减轻眼外肌水肿<sup>[43]</sup>, 经结膜下上眼睑注射曲安奈德 (1 ~ 3 次, 每次 20mg) 对短期 GO 患者的上眼睑退缩有效<sup>[44]</sup>, 但研究认为其疗效劣于全身糖皮质激素<sup>[45]</sup>。此外, 局部糖皮质激素治疗存在较高的眼压升高和球后出血风险, 因此仅适用于有全身应用糖皮质激素禁忌证的患者。

**3.3.2.4 替妥木单抗** 胰岛素样生长因子-1 受体在 GO 患者眼眶成纤维细胞和淋巴细胞中过度表达<sup>[46-47]</sup>, 可与促甲状腺激素受体形成功能复合物, 介导促甲状腺激素受体下游信号的转导<sup>[48]</sup>。替妥木单抗是一种完全人源化的免疫球蛋白 (Ig) G<sub>1</sub> 单克隆抑制抗体, 可与胰岛素样生长因子-1 受体的细胞外部分结合, 并通过内源性配体阻断其激活和信号转导。与替妥木单抗结合还会导致胰岛素样生长因子-1 受体的内化和降解, 可使细胞表面胰岛素样生长因子-1 受体减少 95%<sup>[48]</sup>。替妥木单抗是非常有应用前景的药物, 可显著减少眼球突出、复视的发生并改善患者的生活质量<sup>[49]</sup>, 已成为美国食品药品监督管理局批准的第一种成人 GO 治疗药物, 其常见的不良反应包括肌肉痉挛、听力损伤和高血糖。

**3.3.2.5 利妥昔单抗** 利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表达的 CD20 表面抗原的人和小鼠嵌合单克隆抗体, 通过 B 细胞耗竭引起免疫抑制。利妥昔单抗可作为近期发病 (< 12 个月) 的中重度伴活动性 GO 患者的二线治疗方案, 需要注意的是其不适用于有甲状

腺功能障碍性视神经病变的患者。

**3.3.2.6 托珠单抗** 托珠单抗是一种针对白细胞介素-6 受体的人源化单克隆抗体, 可用于糖皮质激素治疗抵抗的中重度伴活动性 GO 的二线治疗。在一项随机对照试验中, 纳入初始糖皮质激素治疗失败的 32 例 GO 患者, 第 1、4、8、12 周接受静脉注射托珠单抗治疗, 第 16 周 86% 的患者 CAS < 3 分, 该比例显著高于安慰剂组 (35%)<sup>[50]</sup>。

**3.4 威胁视力 GO 的治疗** 威胁视力的 GO 包括甲状腺功能障碍性视神经病变 (dysthyroid optic neuropathy, DON)、角膜严重暴露或角膜破裂。角膜严重暴露患者推荐尽快接受药物或手术治疗, 以免发展为角膜破裂; 角膜破裂应立即进行急诊手术。DON 的一线治疗是单次大剂量静脉注射甲泼尼龙 (0.5 ~ 1g/次, 1 次/d, 连续 3d, 或隔日 1 次) 治疗<sup>[35, 39]</sup>, 治疗 1 周后评估效果, 有反应者继续甲泼尼龙静脉注射, 0.5g/次, 每周 1 次, 累计剂量 < 8.0g/全治疗周期; 如果 1 ~ 2 周内无反应或治疗反应较差, 应进行紧急眼眶减压术。2 周后 DON 缓解或明显改善, 应启动中重度活动性 GO 的一线治疗。

**3.5 新型冠状病毒肺炎流行期 GO 的治疗** 新版指南特别提出了新型冠状病毒肺炎流行期间 GO 的治疗建议。轻度 GO 患者应接受常规的局部治疗, 可在家中进行, 严格遵守社交距离、防护和卫生规则; 同时强调应敦促患者戒烟以防病情进展<sup>[51]</sup>。对于中重度活动期 GO, 指南认为没有足够证据表明免疫抑制治疗会增加病毒感染的风险。研究显示在新型冠状病毒肺炎感染治疗中使用大剂量糖皮质激素并不会引起肾上腺功能抑制, 因此可认为 GO 患者停止静脉注射糖皮质激素治疗也不会导致肾上腺功能衰竭。

**3.6 GO 患者甲状腺的处理** ①轻度非活动性 GO 患者甲状腺的处理: 依照诊疗标准和患者意愿, 可以选择任何甲亢治疗方案。②轻度活动性 GO 患者甲状腺的处理: 首选抗甲状腺药物或甲状腺切除术, 若选择 RAI 治疗, 应使用泼尼松 / 泼尼松龙预防。③中重度长期非活动性 GO 患者甲状腺的处理: 同轻度 / 非活动性 GO, 但如果选择 RAI 治疗且存在风险因素 (吸烟、高促甲状腺激素受体抗体), 则应考虑泼尼松 / 泼尼松龙预防。④中重度活动性 GO 患者: 甲状腺功能亢进应使用抗甲状腺药物治疗, 直至完成 GO 的治疗。⑤威胁视力的 GO: 在紧急情况下, GO 的治疗应绝对优先; 对于甲状腺功能亢进者, 应使用抗甲状腺药物治疗, 直至完成 GO 的治疗。

**3.7 治疗结局评估** 指南强调应在干预结束后通过固定时间间隔对 GO 的治疗结局进行评估。评估内容包括主观主要结局和客观主要结局。对于中度至重度和活动性 GO, 建议采用综合指数进行评估, 包括: ①眼球突出 (表现为眼部干燥、沙砾感、畏光、流泪、视物模糊); ②眶周软组织炎症和充血 (结膜充血、眼睑肿胀); ③眼外肌受累 (眼球运动疼痛、眼球运动受限和复视)。客观评估标准包括: ①眼睑孔径缩小  $\geq 2\text{mm}$ ; ② CAS 评分降低  $\geq 1$  分 (不包括患者主观报告的自发或凝视引起的疼痛); ③眼球突出缩小  $\geq 2\text{mm}$ ; ④任意方向眼球运动极限增加  $\geq 8^\circ$ 。单眼特征改善  $\geq 2$  项且另一眼没有恶化可视为治疗有效。眼压、眼眶容积评估、MRI 和促甲状腺激素受体抗体等可作为次要参考指标。推荐的评估时间点为最后 1 次治疗干预后 3 个月, 也可考虑在治疗结束 6 个月后进行评估。

总之, 目前的研究证据表明静脉注射甲泼尼龙和吗替麦考酚酯 (或霉酚酸钠) 是最合理的中重度 GO 治疗方案。生物制剂尤其是替妥木单抗在 GO 未来的治疗中具有良好的前景, 且在患者对一线治疗不耐受或耐药时仍可能有效。此外, 由于 GO 涉及多种致病途径, 靶向疗法值得在临床试验中探索。本指南汇总了 GO 诊疗的最新证据, 提出了 GO 的临床管理建议, 在临床实际工作中, 需要以患者为中心, 综合评估患者情况以采取个体化的诊疗措施。

#### 参考文献:

- PERROS P, ZARKOVIC M, AZZOLINI C, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(11): 1531-1535.
- BARTALENA L, PIANTANIDA E, GALLO D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 615993.
- BARTALENA L, KAHALY G J, 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: G43-G67.
- BARTALENA L, MARCOCCI C, TANDA M L, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy[J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129(8): 632-635.
- TRAISK 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.
- ECKSTEIN A, QUADBECK B, MUELLER G, et al. Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87(6): 773-776.
- MATHEIS N, LANTZ M, GRUS F H, et al. Proteomics of orbital tissue in thyroid-associated orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(12): E1523-E1530.
- PFEILSCHIFTER J, ZIEGLER R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1996, 45(4): 477-481.
- PRUMMEL M F, WIERSINGA W, MOURITS M, et al. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism[J]. *Acta Endocrinol*, 1989, 121: 185-190.
- PRUMMEL M F, WIERSINGA W M, MOURITS M P, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150(5): 1098-1101.
- 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.
- BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, et al. Use of corticosteroids to prevent progression of Graves' ophthalmopathy after radioiodine therapy for hyperthyroidism[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(20): 1349-1352.
- 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.
- BARTALENA L, MARCOCCI C, BOGAZZI F, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(2): 73-78.
- PONTO K A, ZANG S, KAHALY G J. The tale of radioiodine and Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2010, 20(7): 785-793.
- VANNUCCHI G, COVELLI D, CAMPI I, et al. Prevention of orbitopathy by oral or intravenous steroid prophylaxis in short duration Graves' disease patients undergoing radioiodine ablation: a prospective randomized control trial study[J]. *Thyroid*, 2019, 29(12): 1828-1833.
- SHIBER S, STIEBEL-KALISH H, SHIMON I, et al. Glucocorticoid regimens for prevention of Graves' ophthalmopathy progression following radioiodine treatment: systematic review and meta-analysis[J]. *Thyroid*, 2014, 24(10): 1515-1523.
- DIANA T, BROWN R S, BOSSOWSKI A, et al. Clinical relevance of thyroid-stimulating autoantibodies in pediatric Graves' disease-a multicenter study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1648-1655.
- KAHALY G J, DIANA T, GLANG J, et al. Thyroid stimulating antibodies are highly prevalent in hashimoto's thyroiditis and associated orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 1998-2004.
- KAHALY G J, DIANA T, KANITZ M, et al. Prospective trial of functional thyrotropin receptor antibodies in Graves disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(4): e1006-e1014.
- GEORGE A, DIANA T, LÄNGERICH J, et al. Stimulatory thyrotropin receptor antibodies are a biomarker for Graves' orbitopathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 629925.
- SIDEROVA M, HRISTOV K, TSUKEVA A. TSH-receptor antibodies may prevent bone loss in pre- and postmenopausal women with Graves' disease and Graves' orbitopathy[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2018, 62(2): 221-226.
- LANZOLLA G, VANNUCCHI G, IONNI I, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting point for the therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 933.

- [24] 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.
- [25] LANZOLLA G, SABINI E, PROFILO M A, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(12): 1417-1423.
- [26] NASELLI A, MORETTI D, REGALBUTO C, et al. Evidence that baseline levels of low-density lipoproteins cholesterol affect the clinical response of Graves' ophthalmopathy to parenteral corticosteroids[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 609895.
- [27] STEIN J D, 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.
- [28] VOGEL R, CROCKETT R S, ODEN N, et al. Demonstration of efficacy in the treatment of dry eye disease with 0. 18% sodium hyaluronate ophthalmic solution (vismed, rejena)[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(4): 594-601.
- [29] UDDIN J M, DAVIES P D. Treatment of upper eyelid retraction associated with thyroid eye disease with subconjunctival botulinum toxin injection[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(6): 1183-1187.
- [30] MARCOCCI C, KAHALY G J, KRASSAS G E, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1920-1931.
- [31] 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.
- [32] KAHALY G J, PITZ S, HOMMEL G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9): 5234-5240.
- [33] YE X Z, BO X Y, HU X H, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(2): 247-255.
- [34] KAHALY G J, RIEDL M, KÖNIG J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 287-298.
- [35] ZANG S, PONTO K A, PITZ S, et al. Dose of intravenous steroids and therapy outcome in Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(11): 876-880.
- [36] MARCOCCI C, WATT T, ALTEA M A, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 247-253.
- [37] CURRÒ N, COVELLI D, VANNUCCHI G, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy[J]. *Thyroid*, 2014, 24(5): 897-905.
- [38] SANTARNECCHI E, SPRUGNOLI G, SICILIA I, et al. Age and dose are major risk factors for liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy for Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2015, 25(2): 846-850.
- [39] MIŚKIEWICZ P, JANKOWSKA A, BRODZIŃSKA K, et al. Influence of methylprednisolone pulse therapy on liver function in patients with Graves' orbitopathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018: 1978590.
- [40] KAHALY G, SCHREZENMEIR J, KRAUSE U, et al. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study[J]. *Eur J Clin Invest*, 1986, 16(5): 415-422.
- [41] PERROS P, WEIGHTMAN D R, CROMBIE A L, et al. Azathioprine in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1990, 122(1): 8-12.
- [42] CHALVATZIS N T, TZAMALIS A K, KALANTZIS G K, et al. Safety and efficacy of combined immunosuppression and orbital radiotherapy in thyroid-related restrictive myopathy: two-center experience[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2014, 24(6): 953-959.
- [43] EBNER R, DEVOTO M H, WEIL D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(11): 1380-1386.
- [44] LEE S J, RIM T H, JANG S Y, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(1): 261-270.
- [45] MARCOCCI C, BARTALENA L, PANICUCCI M, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1987, 27(1): 33-42.
- [46] TSUI S, NAIK V, HOA N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4397-4405.
- [47] DOUGLAS R S, NAIK V, HWANG C J, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis[J]. *J Immunol*, 2008, 181(8): 5768-5774.
- [48] SMITH T J, JANSSEN J A M J L. Insulin-like growth factor-1 receptor and thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 236-267.
- [49] KAHALY G J, DOUGLAS R S, HOLT R J, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 360-372.
- [50] PEREZ-MOREIRAS J V, GOMEZ-REINO J J, MANEIRO J R, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: a randomized clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195: 181-190.
- [51] LANZOLLA G, SABINI E, LEO M, et al. Lower dose prednisone prevents radioiodine-associated exacerbation of initially mild or absent graves' orbitopathy: a retrospective cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(11): 1333-1337.

(收稿日期: 2022-05-15)

(本文编辑: 安静)