

甲状腺相关眼病临床诊治规范的述评*

何为民

(四川大学华西医院眼科, 四川 成都 610041)

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是一种自身免疫性眼眶炎症性疾病,是成年人最常见的眼眶疾病。在临床诊治过程中,很多医生对该病认识不足,诊断和处理方面存在一些误区。本文总结了TAO与甲状腺疾病的关系、TAO的诊断、影像检查、TAO病情判断、治疗方案选择等方面存在的误区,并对其作一评述,以提高内分泌科和眼科医生对该病的认识水平,避免误诊误治。

【关键词】 甲状腺相关眼病;影像;诊断;活动度;治疗

【中图分类号】 R771.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 001

Review of clinical diagnosis and treatment of thyroid associated ophthalmopathy

HE Weimin

(Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune orbital inflammatory disease. It is the most common orbital disease in adults. In the process of clinical diagnosis and treatment, many doctors have insufficient understanding of the disease, and there are some misunderstandings in diagnosis and treatment. In this paper, misunderstandings of TAO were summarized and reviewed, including the relationship between TAO and thyroid diseases, the diagnosis of TAO, imaging examination, disease judgment and treatment options, so as to improve the understanding level of endocrinologists and ophthalmologists on the disease and avoid misdiagnosis and maltreatment.

【Key words】 Thyroid associated ophthalmopathy; Computer tomography; Diagnosis; Activity staging; Treatment

甲状腺相关眼病(Thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种与甲状腺功能异常密切相关的器官特异性自身免疫性疾病,发病率居成人眼眶病的首位^[1],可导致一系列眼部症状及体征,严重影响患者的外观、视功能和生活质量。其发病机制尚不完

全清楚,受多种因素影响。TAO的病理改变分为两个阶段:早期为活动期,眼外肌及眶内组织炎性细胞浸润、糖胺聚糖聚积,糖皮质激素、放疗等抗炎治疗尚能取得较好效果;后期为非活动期,眼外肌纤维化、眼眶脂肪组织增生,抗炎治疗效果差,只能通过手术治疗改善眼球突出、斜视等症状^[2]。尽管2021年发布了最新的欧洲指南(European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO)^[2],2022年发布了“中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南”^[3],在临床诊治过程中,由于很多医生对该病认识不足,诊断和处理方面存在一些误区。因此,本文对临床常见的TAO诊治误区进行总结并作一述评,以提高内分泌科医生和眼科医生对该病的认识水平,避免误诊误治。

1 TAO与甲状腺功能亢进的关系

1.1 现状:TAO是甲状腺功能亢进引起的,治疗甲状腺功能亢进就行了。临床上不少内分泌科医生和眼科医生认为:眼部症状是甲状腺功能亢进(简称甲

基金项目:四川省科技厅科普培训项目(22KJPX0238)

执行编委简介:何为民,博士,四川大学华西医院眼科主任医师,博士生导师。中华医学会眼科学分会眼病理学组委员,中国医师协会眼科医师分会眼病理学组委员,中国医师协会眼科医师分会防治视觉损伤学组委员,中国抗癌协会眼肿瘤专委会常委,中国医疗保健国际交流促进会颅底外科分会委员、中国医疗保健国际交流促进会老年健康医学分会委员;四川省医师协会眼科医师分会常委、四川省康复医学会眼科分会常委、四川省肿瘤学会中枢神经肿瘤专委会常委,成都市医学会眼科分会副主任委员,四川省防盲技术指导专家组成员。主要研究方向:甲状腺相关眼病,眼肿瘤。E-mail: hewm888@hotmail.com

引用本文:何为民. 甲状腺相关眼病临床诊治规范的述评[J]. 西部医学, 2024, 36(11): 1561-1564, 1570. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2024. 11. 001

亢)引起的,只要控制好甲亢,眼部症状就会好转。因此,在眼部病变的早期、病情较轻时,这部分患者往往不会主动到眼科就诊,导致错过了最佳的治疗时机。

1.2 TAO 与甲状腺疾病的真实关系 TAO 是 Graves 病(Graves disease, GD)最常见和最重要的甲状腺外表现,通常发生在甲亢患者,但也可发生在甲状腺功能正常或甲状腺功能减退者。本研究统计的 3 620 例 TAO 患者中,2 585 例(71.4%)有甲亢,甲亢可与 TAO 同时发生,也可先后发生,有的患者随访多年才出现甲亢;但有 739 例(20.4%)甲状腺功能正常。少数患者伴有其他甲状腺疾病:亚临床甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、桥本氏甲状腺炎、甲状腺癌、亚临床甲状腺功能低下等^[4]。近年来,随着确诊甲状腺癌的患者越来越多,这部分患者的构成比也在不断增大^[5]。

I^{131} 治疗是 TAO 发生或恶化的危险因素:在放射性碘治疗时,因 TSH-R 作为抗原突然大量释出,可能诱发自身免疫反应,使眼部病情恶化;已经有 TAO 的甲亢患者尽量避免 I^{131} 治疗,必须用时,若有危险因素应预防性使用激素^[2-4]。

甲状腺功能正常的患者在发现眼部异常后通常会及时到眼科就诊,这就导致有甲亢的 TAO 患者从出现眼部症状到首次眼科就诊的时间比甲状腺功能正常的患者长。本研究统计了 2009 年 10 月—2019 年 10 月我院诊治的 TAO 患者资料,选择病程小于 24 个月、既往未行眼病治疗的患者共 2 158 例,按患者的甲状腺功能分为 3 组:甲亢、甲功正常、甲低(排除甲亢治疗后甲低),结果显示,甲功正常的患者从眼部症状出现到就诊的间隔时间更短,单眼受累比例远高于甲功异常组,且临床表现更轻^[6]。

因此,甲亢等甲状腺疾病只是 TAO 的一个危险因素,并不是甲状腺疾病控制好了眼病就会好。TAO 可出现在甲亢之前或甲亢之后,或在甲亢经过药物、手术、放射性碘等治疗后发生。

1.3 建议 甲亢患者若有眼部症状,除了在内分泌科控制甲亢,还需要到眼科就诊,评估眼部病情后进行相应的处理。甲状腺功能异常的患者在积极治疗甲状腺疾病的同时,也应该关注眼部变化,一旦出现异常,应及时到眼科就诊,尽早进行治疗干预,以改善预后。需要注意的是,甲状腺功能正常的人群患上 TAO 后,仍然有可能出现甲状腺功能异常,因此,这部分患者在治疗 TAO 的同时,还应该定期检查甲状腺功能。

2 TAO 患者的影像检查

2.1 现状:TAO 患者都需要做眼眶 CT 检查 临床

上不少内分泌科医生和眼科医生在接诊 TAO 患者时,都习惯给患者开一个眼眶 CT 检查,是否有这个必要呢?

2.2 TAO 患者影像检查的目的和意义 首先,必须明确 TAO 患者做影像学检查的目的是为了了解球后的病变情况,其影像学征象包括:眼外肌肌腹肥厚、眶脂肪增生、泪腺肿大、眼球突出、提上睑肌肥厚、眼眶软组织肿胀、眼球筋膜水肿、视神经增粗等^[7-8]。TAO 患者的临床表现复杂多样,病情轻重不一,TAO 患者主诉的“突眼”与 3 个问题有关:①因眼睑退缩导致的睑裂增宽,眼表暴露面积增大,显得“眼突”。②因高度近视、眼轴延长显得“眼突”。③因 TAO 眼外肌增粗、眶脂肪增生及二者充血、水肿导致的眼球突出。第 3 种情况才是真正的眼球突出,需要做影像学检查。临床医生应仔细询问病史、查体,通过眼球突出度和眼轴长度检查来进行鉴别,明确适应症。对于仅有眼睑受累的患者,避免进行不必要的影像检查造成经济和时间的浪费。

其次,CT 和 MRI 如何选择呢?本研究分析了经 CT 或 MRI 证实眼外肌受累的 2 170 例 TAO 患者的病例资料,单眼 541 例,双眼 1 629 例;单条眼肌受累 1 204 眼(31.69%),多条眼肌受累 2 595 眼(68.31%);眼外肌受累频率由高到低依次为下、上、内、外直肌;CT 和 MRI 均能显示眼外肌受累情况,MRI 扫描 T2 加权像脂肪抑制序列能够更好地显示眼外肌的水肿情况,MRI 增强扫描 T1 加权像脂肪抑制序列能够更好地显示眼外肌的充血情况,增强 MRI 可评估眼外肌的病变阶段,优于 CT,且比临床活动度评分(Clinic activity score, CAS)更敏感^[9-10]。

2.3 建议 对于 TAO 患者,不仅需要明确“突眼”的原因,而且需要判断病情的轻重,若仅有眼睑受累、无眼球突出及运动障碍,可以暂缓影像学检查。如果有眼球运动障碍、斜视、结膜充血水肿,建议行眼眶增强 MRI 检查,可以准确评估眼外肌的炎症活动性,指导临床选择治疗方案;如果有眼球突出,无眼球运动障碍、斜视、结膜充血水肿,可行 CT 检查,CT 比 MRI 检查快、预约时间短,经济和时间成本更低。

3 TAO 患者的诊断标准

3.1 现状:没有眼睑退缩或甲状腺功能亢进,不能诊断 TAO TAO 临床表现复杂多样,轻重不一,可单眼受累,也可双眼同时或先后受累,表现为眼睑征、眼部软组织受累、眼球突出、眼球运动障碍及斜视、角膜受累、视神经受累^[2]。这些症状并非同时出现,可排列组合成多种临床表现,对患者和医生均具有挑战性:有些患者仅有单眼或双眼眼睑受累,表现为眼睑肿

胀、挛缩、迟落,症状相对较轻,主要影响外观;有些患者眼睑正常,仅有球后脂肪组织受累,可导致眼球突出、下睑明显眼袋;部分患者眼外肌受累,可同时或先后影响一条或多条肌肉,一些患者首先表现为单条肌肉受累,随后同侧眼或对侧眼其他肌肉也受累,另一些患者双眼多条肌肉受累,有些肌肉处于炎症活动期,有些肌肉已发生纤维化,导致眼球运动障碍、斜视;更有少数患者结膜无充血水肿,但 MRI 提示眼外肌和眶脂肪有明显炎症^[2-4,11]。

大家最熟悉的临床表现是眼睑退缩,很容易诊断。部分患者因眼部表现首诊于眼科,做甲状腺功能检查才发现甲亢等甲状腺疾病。但临床上并非所有患者都会有眼睑退缩,部分患者没有眼睑异常、主要症状是复视,常常被误诊为“眼肌麻痹”而收入神经内科治疗,后来因 MRI 检查发现眼外肌增粗、进一步做甲状腺功能检查而确诊。部分患者有 TAO 的临床表现,但甲状腺功能正常,医生也不敢下诊断。

3.2 TAO 的诊断标准 TAO 经典的 Bartley 诊断标准^[12]:(1)如果存在眼睑挛缩,那么应满足以下任一条件:①甲状腺功能出现异常。②眼球突出,即眼球突出度超过 14 mm 或双眼突出值相差 2 mm 以上。③眼外肌受累,表现为眼球转动受限或通过 CT、MRI 检查发现眼外肌增粗。④视神经受损,有视力降低、视觉诱发电位异常、视野缺陷、视乳头水肿等,并排除其他疾病。(2)对于眼睑无挛缩的患者,在甲状腺功能发生异常的前提下,以下情况满足其一:①眼球突出。②眼外肌病变。③视神经受损。

按照中国的诊治指南^[3],诊断 TAO 主要依据以下 3 个方面:①典型的眼部症状,如眼睑退缩、眼球突出、斜视、复视等。②甲状腺功能或甲状腺相关抗体异常。③影像学表现,如眼外肌增粗等。诊断标准的推荐意见:(1)以眼睑退缩为首发症状:须合并以下 3 项体征或检查结果之一,并排除其他原因,即可诊断。①甲状腺功能或甲状腺相关抗体[游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT4)、总三碘甲状腺原氨酸、总甲状腺素、血清促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、促甲状腺激素受体抗体(Thyrotrophin receptor antibody, TRAb)]之一异常。②眼球突出:眼球突出度大于正常值,或双眼突出度差值 >2 mm,或进行性眼球突出。③眼外肌受累:眼眶 CT 或眼眶 MRI 显示不累及肌腱的单条或多条眼外肌中后段规则性增粗。(2)以甲状腺功能或甲状腺相关抗体异常为首发症状:须合并以下 3 项体征之一,并排除其他原因,后即可诊断。①眼睑退缩。②眼球突出。③眼

外肌受累。

3.3 建议 TAO 患者可以没有眼睑挛缩和甲状腺功能异常,应按照指南正确诊断。如果患者没有甲亢病史,没有眼睑体征,是 TAO 最容易漏诊和误诊的人群,对这类患者应进行眼球运动检查、眼眶增强 MRI 检查和甲状腺功能检查,以便及时作出正确的诊断。

4 TAO 的治疗

4.1 现状:没有针对病情进行个体化治疗 ①仅眼睑受累,让患者长期口服糖皮质激素或进行眼眶放射治疗。②眶周注射曲安奈德的部位、次数、间隔时间不规范:临床上有部分医生每周给患者注射,有的注射次数高达 8 次以上;明明是上眼睑肿胀挛缩,却在下方注射;下直肌炎症明显,却在上方注射。这些不规范的操作不仅没有给患者带来好的疗效,而且增加了并发症的风险。③眼外肌炎症活动期行限制性斜视手术:部分限制性斜视患者 CAS 评分低,临床医生常误认为是炎症静止期而行手术治疗,不仅在术中牵拉肌肉时有肌肉断裂的风险,而且手术会加重眼外肌的炎症反应,使患者症状加重。④每个患者都建议手术。

4.2 TAO 的治疗原则 TAO 患者的治疗,应遵循个体化原则,必须清楚几个问题:该病有一定的自限性,不同患者之间病情差异较大,病情可以有反复,治疗需要眼科、内分泌科、普外科、放射治疗科、核医学科及影像科等多学科联合。

TAO 的自然病程分为活动期和静止期,活动期病程长短不一,短者几个月,长者可持续几年,自行或经治疗进入静止期^[13]。活动期的治疗主要是控制炎症,静止期可以观察或手术。

治疗前必须先评估疾病的临床活动性和严重程度,确定疾病的分期和分级,制定治疗方案^[2-3,14]。正确、客观的评估 TAO 分期是选择治疗方案的前提,临床上常采用 CAS 评估 TAO 炎症活动情况。但 CAS 主要针对临床症状和体征进行计分,对于早期临床症状较轻的 TAO 患者,CAS 不能准确地反映疾病的炎症活动情况,应结合眼眶增强 MRI 检查结果辅助进行分期^[3,9]。约 3%~5% 的 TAO 患者并发压迫性视神经病变(Compressive optic neuropathy, CON)^[3],需结合临床表现,视力、视野、视觉诱发电位(Visual evoked potential, VEP)等眼科检查,以及客观的影像学证据综合分析得出诊断。

4.3 建议

4.3.1 仅眼睑受累患者的处理 仅眼睑受累的轻症患者,不具备口服糖皮质激素和眼眶放射治疗的适应症,应避免使用。除非有高危因素的患者行 I¹³¹ 治疗,

可口服糖皮质激素。

糖皮质激素口服治疗的适应证:用于眼眶放射治疗或其他传统免疫抑制剂的联合治疗,是中重度活动期 TAO 二线治疗方法。方案:泼尼松或泼尼松龙起始剂量为每千克体重 1 mg/d 或 60 mg/d,1 周后逐渐减量,每周减 5~10 mg,4~6 个月后停药。单纯口服糖皮质激素的疗效低于静脉滴注,联合眼眶放射治疗或其他免疫抑制治疗,可提高临床效果,减少不良反应^[3]。

非活动期 TAO 患者若选择 I¹³¹ 治疗,对具有高危因素的患者应给予糖皮质激素口服,预防 TAO 再次活动和程度加重,其中高危因素包括吸烟、严重甲亢、高水平 TRAb 及新发 TAO。糖皮质激素推荐口服方案:起始剂量为泼尼松或泼尼松龙每千克体重 0.3~0.5 mg/d,逐渐减量,3 个月停药;对不具有高危因素的 TAO 患者可采用小剂量口服方案,即每千克体重 0.1~0.2 mg/d,逐渐减量,6 周停药^[3]。

眼眶放射治疗是中重度活动期 TAO 的二线治疗方法之一。眼眶放射治疗可促使眼外肌组织中的淋巴细胞凋亡,同时促使细胞内产生自由基,使活化的 T 淋巴细胞失活,从而降低成纤维细胞(Orbital fibroblast, OF)的活性,中止炎症反应,减少糖胺聚糖。低剂量眼眶放射治疗可使 OF 发生终末分化。此外,眼眶放射治疗还可中止一氧化氮通路,减轻炎症反应疼痛。眼眶放射治疗 2 周疗程对活动期 TAO 有显著疗效,有效率达 52%~67%。尤其对于眼外肌增粗型活动期 TAO 效果明显,可改善眼球活动度以及限制性斜视、复视症状等,还可预防甲状腺功能异常视神经病变(Dysthyroid optic neuropathy, DON)。对于已发生 DON 的 TAO,眼眶放射治疗可显著改善眼部症状,推迟甚至避免行眼眶减压手术^[3]。

4.3.2 眶周注射曲安奈德的规范使用 眶周注射曲安奈德可改善上睑肿胀、退缩、迟落,眼外肌增粗、复视等症状^[15],在临床用于活动期患者,效果明确。注射方式:①眼睑征(上睑水肿或挛缩或迟落)伴或不伴有上直肌肥大:内上方眶周注射曲安奈德 40 mg。②上、下或 4 条直肌均肥大伴或不伴有眼睑征:内上、外下方眶周分别注射曲安奈德 20 mg。③无眼睑征仅下直肌肥大:外下方眶周注射曲安奈德 40 mg。间隔 3~4 周注射 1 次,根据病情变化注射 3 次或治疗效果稳定后停药。

4.3.3 限制性斜视的手术时机 手术治疗的适应证须同时满足以下 3 项:① FT3、FT4 水平控制在正常范围。② TAO 处于非活动期,即 CAS(7 分) < 3 分或 CAS(10 分) < 4 分,或影像学检查眶内无炎性反应表

现。③眼部症状(眼球突出、斜视、眼睑畸形等)稳定 6 个月以上^[3]。当眼外肌受累时,早期出现活动性的炎症反应,眼外肌有淋巴细胞等炎细胞浸润,肌肉充血水肿,眼外肌增粗;静止期炎症消退,肌肉出现纤维化,部分患者双眼的肌肉病变不对称时,出现限制性斜视。如前所述,眼眶 MRI 增强扫描能够显示眼外肌的充血和水肿情况,准确评估眼外肌的病变阶段,且比 CAS 评分更敏感^[9-10]。因此,强调在限制性斜视手术前做眼眶增强 MRI 检查非常必要!

4.3.4 TAO 患者的手术治疗 对于非活动期 TAO,若眼球突出、斜视或眼睑畸形影响患者外观、视功能或生活质量,可进行眼部相关矫正手术。TAO 的眼部手术包括眼眶减压手术、斜视矫正手术、眼睑矫正手术等。眼眶减压手术可矫正眼球突出,缓解眶尖部压力;斜视矫正手术可矫正眼肌病变导致的限制性斜视;眼睑矫正手术可矫正上睑和下睑退缩、倒睫、睑缘位置异常、上睑下垂等^[3]。并不是所有 TAO 患者都需要手术,应根据患者的病情合理选择,使患者最大获益。

5 小结

甲状腺疾病是 TAO 的危险因素,TAO 不是甲亢引起的,有眼部表现的甲亢患者应及时到眼科就诊;TAO 患者可以没有眼睑挛缩和甲状腺功能异常,应按照指南正确诊断;并不是所有 TAO 患者都必须做眼眶 CT 检查,眼眶增强 MRI 检查对眼外肌炎症活动性的判断比 CAS 评分更敏感。治疗前必须先评估疾病的临床活动性和严重程度,确定疾病的分期和分级,制定个体化的治疗方案。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 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(4): G43-G67.
- [3] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(9): 646-668.
- [4] DU B, WANG Y, YANG M, *et al.* Clinical Features and Clinical Course of Thyroid Associated Ophthalmopathy: A Case Series of 3620 Chinese Cases[J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(8): 2294-2301.
- [5] CHEN Y K, LIN C L, CHANG Y J, *et al.* Cancer risk in patients with Graves' disease: a nationwide cohort study[J]. *Thyroid*, 2013, 23(7): 879-884.

- cellular Carcinomas Originate Predominantly from Hepatocytes and Benign Lesions from Hepatic Progenitor Cells[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(3): 584-600.
- [14] ZHANG X O, WANG H B, ZHANG Y, *et al.* Complementary sequence-mediated exon circularization[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 134-147.
- [15] SZABO L, SALZMAN J. Detecting circular RNAs: bioinformatic and experimental challenges[J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(11): 679-692.
- [16] XU X, ZHANG J, TIAN Y, *et al.* CircRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 128.
- [17] LI Z, HUANG C, BAO C, *et al.* Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3): 256-264.
- [18] CHEN L L. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 475-490.
- [19] LIU C X, LI X, NAN F, *et al.* Structure and Degradation of Circular RNAs Regulate PKR Activation in Innate Immunity[J]. *Cell*, 2019, 177(4): 865-880. e21.
- [20] XIA P, WANG S, YE B, *et al.* A Circular RNA Protects Dormant Hematopoietic Stem Cells from DNA Sensor cGAS-Mediated Exhaustion[J]. *Immunity*, 2018, 48(4):688-701. e7.
- [21] DAI T, QIU S, GAO X, *et al.* Circular RNA circWnk1 inhibits the progression of gastric cancer via regulating the miR-21-3p/SMAD7 axis[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(3): 974-988.
- [22] LIU D, DONG Y, GAO J, *et al.* Role of the circular RNA regulatory network in the pathogenesis of biliary atresia[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(3): 95.
- [23] LEE T K, GUAN X Y, MA S. Cancer stem cells in hepatocellular carcinoma-from origin to clinical implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(1): 26-44.
- [24] MA J, FANG L, YANG Q, *et al.* Posttranscriptional regulation of AKT by circular RNA angiomin- like 1 mediates chemoresistance against paclitaxel in breast cancer cells[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11369-11381.
- [25] OU R, LV J, ZHANG Q, *et al.* circAMOTL1 Motivates AMOTL1 Expression to Facilitate Cervical Cancer Growth[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 50-60.
- [26] GAO L, SHAO X, YUE Q, *et al.* circAMOTL1L Suppresses Renal Cell Carcinoma Growth by Modulating the miR-92a-2-5p/KLLN Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9970272.
- [27] 石永杰,陈旖鹏,黄思聪,等. SRPK1 激活 Wnt/ β -catenin 通路促进肝癌细胞上皮间充质转化[J]. *西部医学*, 2023, 35(7): 951-958.

(收稿日期:2024-02-27;修回日期:2024-06-07;编辑:刘灵敏)

(上接第 1564 页)

- [6] YANG M, WANG Y, DU B, *et al.* Clinical phenotypes of euthyroid, hyperthyroid, and hypothyroid thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(7): 1995-2002.
- [7] FANG Z J, ZHANG J Y, HE W M. CT features of exophthalmos in Chinese subjects with thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(2): 146-149.
- [8] 杨梅,王钰娇,何为民. 甲状腺相关眼病的影像学检查[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 26(6):1025-1028.
- [9] 杨梅,杜白雪,王钰娇,等. 2170 例眼外肌受累甲状腺相关眼病的临床分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(3):510-515.
- [10] LI Y, MA J, XIAO J, *et al.* Use of extreme gradient boosting, light gradient boosting machine, and deep neural networks to evaluate the activity stage of extraocular muscles in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024, 262(1): 203-210.
- [11] 罗耀升,沈洁.《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022 年)》诊断和内科治疗解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(11):890-892,897.
- [12] BARTLEY G B, GORMAN C A. Diagnostic Criteria for Graves' Ophthalmopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6): 792-795.
- [13] 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.
- [14] 欧路雨,何为民,王钰娇. 甲状腺相关眼病严重度分级和分期现状及存在的问题[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(11): 1114-1118.
- [15] WANG Y, DU B, YANG M, *et al.* Peribulbar injection of glucocorticoids for thyroid-associated ophthalmopathy and factors affecting therapeutic effectiveness: A retrospective cohort study of 386 cases[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(3): 2031-2038.

(收稿日期:2024-07-14;修回日期:2024-08-11;编辑:刘灵敏)