

轻度Graves眼病防治的现状与展望

刘卿龙¹, 林起庆²

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院急诊科, 广西 百色

收稿日期: 2024年10月7日; 录用日期: 2024年11月1日; 发布日期: 2024年11月7日

摘要

Graves眼病(Graves' ophthalmopathy, GO), 也称为甲状腺眼病或甲状腺相关眼病, 是Graves病(Graves disease, GD)的主要甲状腺外表现。因为存在严重不良反应的潜在风险, 目前大多数可用的药物都用于治疗中度至重度Graves眼病的患者, 通常不推荐用于治疗轻度甲状腺眼病。对于轻度甲状腺眼病, 治疗的选择有限, 主要包括观察随访和局部治疗, 本文将对轻度Graves眼病的预防及治疗作一概述。

关键词

轻度Graves眼病, 预防, 治疗

Present Situation and Prospect of Prevention and Treatment of Mild Graves Ophthalmopathy

Qinglong Liu¹, Qiqing Lin²

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Emergency Department, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Oct. 7th, 2024; accepted: Nov. 1st, 2024; published: Nov. 7th, 2024

Abstract

Graves' ophthalmopathy (GO), also known as thyroid ophthalmopathy or thyroid-associated ophthalmopathy, is the main extrathyroidal manifestation of Graves' disease (GD). Because of the potential risk of serious adverse effects, most of the currently available drugs are used to treat patients with moderate to severe Graves' ophthalmopathy and are generally not recommended for the treatment of mild thyroid eye disease. The treatment options for mild thyroid ophthalmopathy are limited, mainly including observation, follow-up and local treatment. This article will review the prevention

and treatment of mild Graves ophthalmopathy.

Keywords

Mild Graves Ophthalmopathy, Treatment, Prevention

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

Graves 眼病(GO), 也称为甲状腺眼病或甲状腺相关眼病, 是 Graves 病(GD)的主要甲状腺外表现, 一种危及视力的免疫炎症性疾病。即使是轻度疾病也对患者的生活质量产生很大影响, 同时还直接或间接增加公共卫生负担。因此需要早期采取措施预防或控制轻度 Graves 眼病进展至中重度。目前, 大多数可用的药物都用于中度至重度 Graves 眼病患者的治疗, 通常这些治疗方法不推荐用于轻度甲状腺眼病的治疗, 因为有严重不良反应的潜在风险[1]。对于轻度甲状腺眼病, 治疗的选择非常有限, 主要包括观察随访和局部治疗, 但这些并不能充分缓解轻度甲状腺眼病患者的眼部不适等症状, 甚至对患者的心理健康产生不可忽视的负面影响。本文将对轻度 Graves 眼病的预防及治疗进行综述。

2. Graves 眼病的发病机制及流行特征

2.1. Graves 眼病的发病机制

Graves 眼病的发病机制目前尚未完全阐明。目前认为和自身免疫因素有关, 是细胞免疫和体液免疫联合作用的结果。到目前还没有发现独立的遗传因素在 Graves 眼病中起显著的作用, 一些环境因素被认为与突眼的发生有关, 尤其是吸烟和放射性碘治疗[2]。免疫、遗传和环境等因素相互交织、错综复杂, 共同影响着 Graves 眼病的发生发展。自身抗体可能通过结合眼眶成纤维细胞上的促甲状腺激素受体来引发自身免疫反应, 这促进细胞炎症因子的产生、成纤维细胞激活和免疫细胞的募集, 从而导致组织炎症、肿胀、重塑和纤维化, 使患者出现一系列眼部体征和症状, 包括眼睑回缩、眼球突出、结膜充血和眼外肌功能障碍等, 还会导致复视、视力下降, 严重时甚至会失明[3]。

2.2. Graves 眼病的流行特征

Ippolito S 等人的一项 meta 分析表明 2000 年后人群的 GO 患病率约为 25%, 显著低于 2000 年前的 34%, 这意味着目前每 4 名新诊断的 GD 患者中只有 1 名有 GO 的症状和体征[4], 这一发现与最近的研究结果相一致。R Le Moli 的一项研究也发现新诊断 GO 患者临床表现较前更多地表现为轻度是一种趋势[5]。土耳其的一项回顾性研究结果同样表明在过去的二十年里, GO 的严重程度较前减轻, 轻度和非活动性眼病是 GO 最常见的类型[6]。关于未经治疗的轻度 Graves 眼病的自然病程, 目前大多数研究结果显示约一半患者的 GO 有所改善, 约 35% 的患者保持稳定, 约 15% 的患者会进展恶化[7]。

3. 轻度 Graves 眼病的预防与治疗

3.1. 控制危险因素

3.1.1. 戒烟

众所周知吸烟是格雷夫斯眼病的重要危险因素, 并且是可以改变的。大多数研究显示, 随着吸烟强

度的增加, 甲状腺相关眼病的发生率和眼病症状的严重程度会有所增加, 与较轻的甲状腺相关眼病相比, 重度患者与吸烟的关联性更强[8]。最近 Bushra Shahida 的一项研究表明香烟烟雾提取物显著上调炎症标志物 PTGS2、IL-6 和 IL-1B 的表达和释放、IgG 水平以及 B 和 T 淋巴细胞的增殖[9]。Michael Oeverhaus 等人的一项为期 10 年的回顾性分析也与之前在临床和实验研究的报道相一致, 再次证实了吸烟显著与更严重的 GO 相关联[10]。

3.1.2. 控制血脂

近年来, 较高的血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平被证明是 GO 的新兴潜在的独立危险因素。有文献报道在血脂异常与甲状腺相关眼病相关性的研究中发现患有甲状腺相关眼病的受试者血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著增加, 研究结果表明, 高血清胆固醇水平是甲状腺眼病新的危险因素, 血脂管理应纳入甲状腺眼病的治疗中[11]。Anton Nilsson 等人的研究发现使用他汀类药物的病人患 GO 的可能性明显降低, 在新诊断的 GD 患者中, 他汀类药物可能以剂量依赖性的方式防止 GO 的进展。他汀类药物应用于新诊断的 GD 患者, 作为 GO 的预防性治疗还需要进一步前瞻性临床试验研究[12]。

3.1.3. 预防放射性碘治疗相关 Graves 眼病

放射性碘治疗具有增加新发 GO 或 GO 进展的风险, 在对格雷夫斯病进行放射性碘治疗后, 口服类固醇预防格雷夫斯眼病被证实其不仅有效, 而且比较安全[13]。给予糖皮质激素是大多数 Graves 患者接受放射性碘治疗后的重要预防措施。Guia Vannucchi 等的一项前瞻性随机对照试验研究结果得出 GD 患者病程小于 5 年时都可以通过给予糖皮质激素降低放射性碘治疗诱发 GO 的风险。对于病程大于 5 年的患者, 可能不需要这样的预防措施[14]。

3.1.4. 稳定甲状腺功能

充分控制异常的甲状腺功能至关重要。国外的一项回顾性横断面研究中, 甲状腺相关眼病的患者中 95.7% 有甲状腺功能亢进症, 另 4.3% 的患者甲状腺功能正常或甲状腺功能减退[15]。2021 年欧洲 Graves 眼病专家组临床管理指南[1]建议, 应及时纠正异常的甲状腺功能状态, 并稳定维持甲状腺功能正常。

3.2. 局部眼部干预

Sadaf Humayun Khan 等人的一项研究中对每一位患者使用人工泪液、冷敷、睡觉时床头抬高并使用眼罩及改变不良生活方式。分别在第 1 个月和第 6 个月时进行随访, 结果发现轻度至中度格雷夫斯眼病患者对治疗反应良好。中度病例需要额外的类固醇治疗, 严重的病例还需要额外的手术干预[16]。有文献报道对于伴有轻度上睑退缩的甲状腺相关眼病患者采用局部注射 A 型肉毒素的疗效确切, 具有方法简单、治疗周期短、可重复注射的优点, 但有约 11% 的患者 3 个月后复发, 需要维持 3~6 个月后重复注射, 这也为伴有眼睑退缩的患者提供了新的治疗选择[17]。

3.3. 补充硒元素

研究人员通过一般健康相关生活质量问卷和 Graves 眼病特异性生活质量问卷进行评估得到即使是轻度 Graves 眼病也对患者的生活质量产生很大影响, 通过一项随机、双盲、安慰剂对照试验表明给予硒治疗显著改善了轻度格雷夫斯眼病患者的生活质量, 减轻了眼部受累引起的不适症状, 并延缓了疾病的进展[18]。文献报道在墨西哥人群中进行的一项随机对照研究也表明口服硒可降低轻度 GO 患者的临床活动度并延缓疾病进展[19]。

3.4. 多西环素

在国内的一项多中心随机双盲安慰剂对照试验中, 与安慰剂相比, 治疗超过 12 周的多西环素显示出

对轻度甲状腺眼病症状和体征有着更高的改善率。这一发现表明,多西环素可能是治疗轻度甲状腺眼病的有效方法,由于随访时间相对较短且样本量相对较小,因此还需要进行更大规模的长期研究,以确认其疗效。多西环素治疗有望成为一种很有前景的治疗方法[20]。国外 Ines Matoc 在一项随机临床试验的研究表明,与对照组相比,接受亚抗菌剂量多西环素治疗的患者组临床活动评分明显改善。多西环素在治疗 GO 方面的抗炎和免疫调节作用,显示出其对治疗甲状腺相关眼病有潜在的疗效,未来也还需要通过延长随访时间和更大规模的队列研究进一步验证[21]。

3.5. 同位素锝[⁹⁹Tc]亚甲基二膦酸盐(云克)

研究认为云克具有清除机体内自由基及免疫调节等作用。既往针对云克治疗甲状腺相关性眼病的研究多是中度及重度活动期人群,汪艳美的一项研究结果显示云克在治疗轻度 GO 与对照组相比显示出更好的治疗效果。对于轻度活动期 GO 也可予云克治疗,但云克是否真的能给轻度活动期 GO 患者带来获益仍需要大量数据、多中心、随机对照试验予以证实[22]。

3.6. 补充维生素 D

维生素 D 被认为是一种免疫系统调节剂。一项回顾性病例对照研究结果显示甲状腺眼病患者的血清 25(OH)D 水平显著低于 GD 患者,控制吸烟状况和既往放射性碘治疗等因素不会影响这种统计学上的显著差异。研究人员认为血清维生素 D 缺乏可能是甲状腺眼病的独立危险因素,评估和补充维生素 D 水平可能是 GD 患者早期管理的重要补充,未来的研究应包括纵向研究和前瞻性临床试验,以进一步探索引起这种结果的相关机制[23]。宋静静的一项研究中通过给予补充维生素 D 辅助治疗非活动期轻度的 GO 患者,结果表明补充维生素 D 不仅可以降低患者 CAS 评分,还可以改善患者结膜充血及眼部干涩的症状,并在一定程度上降低血清 TRAb 水平[24]。Zawadzka-Starczewska K 认为维生素 D 水平高于 20 ng/mL 可能不会增加 GO 发生的风险,严重维生素 D 缺乏(<10 ng/mL)对 GO 发生风险的潜在影响需要进一步研究[25]。补充维生素 D 预防或延缓疾病进展可能是一种潜在的辅助治疗策略,目前证据还相对有限,需要进行进一步的研究以明确其辅助治疗的效果。

3.7. 调节肠道微生物群

近几年,基于小鼠模型及临床研究发现,肠道菌群在 GD/GO 发病机制中起着重要作用。Sajad Moshkelgosha 等人的一项研究结果表明肠道微生物群在 TSHR 诱导疾病中起着关键作用。肠道菌群的变化不仅对 GD 内分泌和免疫因子有重要影响,而且研究发现其对 GO 细胞变化的影响更为微妙[26]。一项来自欧洲的多中心研究证明 GD/GO 患者的肠道微生物群有着明显的改变,诊断 GD/GO 患者的肠道微生物群中厚壁菌门与拟杆菌门的比值显著高于健康对照组[27]。而最近的研究表明,抗甲状腺药物、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂等也可能影响肠道微生物群,GD/GO 患者的肠道微生物群改变是导致疾病的一个发病机制还是疾病本身的一个结果仍然没有明确。包括抗生素、益生菌和饮食调整在内的干预措施已得到积极的研究[28],但是目前还没有在 GO 患者中通过改善肠道菌群获得确切疗效的相关研究。肠道菌群的失调在 GO 的发生发展中可能起着重要作用,有可能是 GO 的一项危险因素,改善肠道微生态可能是 GD/GO 预防或治疗的一项重要内容。

3.8. 其他

氧化应激诱导的炎症和免疫功能障碍在 GO 的眼部表现中起重要作用,基于氧化应激的作用机制以及抗氧化剂在治疗轻度 GO 拥有耐受性良好、经济易获取、副作用较小等特点,越来越多的抗氧化剂正在应用于治疗 GO 患者的研究中,是未来防治轻度 GO 眼病的新方向,前述抗氧化剂硒就是其中一个已

经得到了很好证明的例子。体外研究显示, 维生素 C、N-乙酰-L-半胱氨酸、 β -胡萝卜素等抗氧化剂可以减少 Graves 眼病患者眼眶炎症因子的释放, 并抑制成纤维细胞的增殖。一些中药活性成分, 如槲皮素、虎杖苷、甲基莲心碱具有抗氧化作用, 同样能抑制眼眶成纤维细胞的增殖, 提示这些药物或制剂或许可以应用于甲状腺眼病的临床治疗, 但这些抗氧化剂未来还需要开展更多、更大样本的临床研究来探索其在甲状腺眼病治疗中的确切应用价值[29]。此外, 还有一些“旧药新用”, 如治疗高血压的依那普利、2 型糖尿病的二甲双胍。Ghazal Ataabadi 的一项初步研究结果表明, 依据眼科检查和生活质量标准问卷评估结果, 每天给予依那普利 5 毫克治疗 6 个月, 依那普利可以改善轻度 GO 患者的眼科检查结果和疾病进展的主观指标[30]。Zhihui Xu 的一项研究结果表明二甲双胍通过激活 AMPK 发挥多重作用, 可以减轻甲状腺相关眼病的炎症和纤维化[31]。但总体上关于依那普利、二甲双胍在 Graves 眼病的治疗效果的研究还处于初步研究阶段, 未来还有待进一步的研究以确定依那普利、二甲双胍在 Graves 眼病治疗中的疗效。

4. 结语

甲状腺相关眼病的发病机制尚不明确, 目前治疗轻度 Graves 眼病的方法相对局限, 还缺乏特异性的治疗药物。约半数未经治疗的轻度 GO 患者可能维持原状或进展至中重度 GO, 严重影响患者的生活质量, 局部干预的治疗方式一直是轻度 GO 患者最常用的治疗方法。在早期积极采取措施控制可改变的危险因素, 可以有效预防 GO 的发生及降低轻度 GO 进展为中重度 Graves 眼病的风险[32]。2022 美国甲状腺协会和欧洲甲状腺协会联合共识声明[33]提到尽管抗氧化剂硒在治疗轻度 Graves 眼病方面表现良好, 但在硒充足的区域是否有效仍是有待进一步研究的问题。未来仍需要有更佳治疗效果的方法对 GO 患者进行治疗干预, 目前关于抗氧化剂及近几年兴起的肠道微生物的相关研究, 在未来有望为轻度 Graves 眼病提供有效的防治方法。“旧药新用”中已被发现对治疗 GO 可能有效的药物还需要进行大量研究来确定其疗效, 在获益和潜在风险之间找到适当的平衡。

参考文献

- [1] Luigi, B., *et al.* (2021) The 2021 European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Graves' Orbitopathy. *European Journal of Endocrinology*, **185**, G43-G67.
- [2] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 第 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 1933.
- [3] Ma, C., Li, H., Lu, S. and Li, X. (2024) Thyroid-associated Ophthalmopathy: The Role of Oxidative Stress. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article 1400869. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1400869>
- [4] Ippolito, S., Cusini, C., Lasalvia, P., Gianfagna, F., Veronesi, G., Gallo, D., *et al.* (2020) Change in Newly Diagnosed Graves' Disease Phenotype between the Twentieth and the Twenty-First Centuries: Meta-Analysis and Meta-Regression. *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 1707-1718. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01479-z>
- [5] Le Moli, R., Naselli, A., Giudice, F.L., Costanzo, G., Frasca, F. and Belfiore, A. (2024) Temporal Trends in the Clinical Presentation of Graves' Orbitopathy: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of Endocrinological Investigation*, **47**, 2177-2184. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02332-3>
- [6] Ozturk, M., Konuk, O., Tarlan, B., Yalcin, M.M., Aribas, Y.K., Toruner, F.B., *et al.* (2022) Clinical Characteristics and the Treatment Modalities of Graves' Orbitopathy in a Tertiary Referral Center in Turkey: Changes over Two Decades. *International Ophthalmology*, **43**, 643-653. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02468-2>
- [7] Menconi, F., Profilo, M.A., Leo, M., Sisti, E., Altea, M.A., Rocchi, R., *et al.* (2014) Spontaneous Improvement of Untreated Mild Graves' Ophthalmopathy: Rundle's Curve Revisited. *Thyroid*, **24**, 60-66. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0240>
- [8] Thomson, J., Kelly, S.P., Harrison, R.A. and Edwards, R. (2006) Cigarette Smoking and Thyroid Eye Disease: A Systematic Review. *Eye*, **21**, 1135-1145. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702603>
- [9] Shahida, B., Planck, T., Singh, T., Asman, P. and Lantz, M. (2024) Smoking Enhances Proliferation, Inflammatory Markers, and Immunoglobulins in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Graves' Patients. *Endocrine Connections*, **13**, e230374. <https://doi.org/10.1530/ec-23-0374>

- [10] Oeverhaus, M., Winkler, L., Stähr, K., Daser, A., Bechrakis, N., Stöhr, M., *et al.* (2023) Influence of Biological Sex, Age and Smoking on Graves' Orbitopathy—A Ten-Year Tertiary Referral Center Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1160172. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1160172>
- [11] Ye, X.Z., Huang, S.S., Liu, J., Lu, B. and Shao, J.Q. (2019) High Serum Cholesterol: A Novel Risk Factor for Thyroid Associated Ophthalmopathy? *Chinese Journal of Internal Medicine*, **58**, 823-825.
- [12] Nilsson, A., Tsoumani, K. and Planck, T. (2021) Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 1325-1332. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab070>
- [13] Rosetti, S., Tanda, M.L., Veronesi, G., Masiello, E., Premoli, P., Gallo, D., *et al.* (2019) Oral Steroid Prophylaxis for Graves' Orbitopathy after Radioactive Iodine Treatment for Graves' Disease Is Not Only Effective, but Also Safe. *Journal of Endocrinological Investigation*, **43**, 381-383. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01126-2>
- [14] Vannucchi, G., Covelli, D., Campi, I., Currò, N., Dazzi, D., Rodari, M., *et al.* (2019) Prevention of Orbitopathy by Oral or Intravenous Steroid Prophylaxis in Short Duration Graves' Disease Patients Undergoing Radioiodine Ablation: A Prospective Randomized Control Trial Study. *Thyroid*, **29**, 1828-1833. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0150>
- [15] Ponto, K.A., Binder, H., Diana, T., Matheis, N., Otto, A.F., Pitz, S., *et al.* (2015) Prevalence, Phenotype, and Psychosocial Well-Being in Euthyroid/hypothyroid Thyroid-Associated Orbitopathy. *Thyroid*, **25**, 942-948. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0031>
- [16] Humayun, S.K., Uzma, M., Farooq, A., *et al.* (2021) Conservative Management of Thyroid Eye Disease. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan*, **30**, 599-601.
- [17] Li, D. and Sun, F. (2021) Observations on the Efficacy of Two Methods for the Treatment of Upper Eyelid Retraction in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 9514279. <https://doi.org/10.1155/2021/9514279>
- [18] Marocchi, C., *et al.* (2011) Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1920-1931.
- [19] Almanza-Monterrubio, M., Garnica-Hayashi, L., Dávila-Camargo, A. and Nava-Castañeda, Á. (2021) Oral Selenium Improved the Disease Activity in Patients with Mild Graves' Orbitopathy. *Journal Français d'Ophtalmologie*, **44**, 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.08.029>
- [20] Yuan, P., Xi, Y.C., Jian, Z., *et al.* (2022) Doxycycline vs Placebo at 12 Weeks in Patients with Mild Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*, **140**, 1076-1083.
- [21] Matoc, I., Kasa, K., Kasumović, A., Prpić, A., Vukojević, A., Zrinščak, O., *et al.* (2024) One Incremental Stride for Doxycycline, One Substantial Advancement for Thyroid Eye Disease. *Diagnostics*, **14**, Article 791. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14080791>
- [22] 汪艳美. 云克联合激素冲击治疗 Graves 眼病的疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 恩施: 湖北民族大学, 2019.
- [23] Heisel, C.J., Riddering, A.L., Andrews, C.A. and Kahana, A. (2020) Serum Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **36**, 17-20. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000001437>
- [24] 宋静静. 维生素 D 辅助治疗轻度 Graves 眼病的临床疗效[D]: [硕士学位论文]. 济宁: 济宁医学院, 2024.
- [25] Zawadzka-Starczewska, K., Stasiak, B., Wojciechowska-Durczyńska, K., Lewiński, A. and Stasiak, M. (2022) Novel Insight into Non-Genetic Risk Factors of Graves' Orbitopathy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 16941. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416941>
- [26] Moshkelgosha, S., Verhasselt, H.L., Masetti, G., Covelli, D., Biscarini, F., Horstmann, M., *et al.* (2021) Modulating Gut Microbiota in a Mouse Model of Graves' Orbitopathy and Its Impact on Induced Disease. *Microbiome*, **9**, Article No. 45. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00952-4>
- [27] Filippo, B., Giulia, M., Ilaria, M., *et al.* (2023) Gut Microbiome Associated with Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: The IN-DIGO Multi-Centre European Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **108**, 2065-2077.
- [28] Hou, J., Tang, Y., Chen, Y. and Chen, D. (2021) The Role of the Microbiota in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article 739707. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.739707>
- [29] 何志伟, 胡欣, 陈国芳, 等. 抗氧化剂: 治疗甲状腺相关性眼病的新选择[J]. 眼科新进展, 2022, 42(5): 417-420.
- [30] Ataabadi, G., Dabbaghmanesh, M.H., Owji, N., Bakhshayeshkaram, M. and Montazeri-Najafabady, N. (2020) Clinical Features of Graves' Ophthalmopathy and Impact of Enalapril on the Course of Mild Graves' Ophthalmopathy: A Pilot Study. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **20**, 139-148. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190725113816>
- [31] Xu, Z., Ye, H., Xiao, W., Sun, A., Yang, S., Zhang, T., *et al.* (2022) Metformin Attenuates Inflammation and Fibrosis in

Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15508. <https://doi.org/10.3390/ijms232415508>

- [32] Bartalena, L., Gallo, D., Tanda, M.L. and Kahaly, G.J. (2023) Thyroid Eye Disease: Epidemiology, Natural History, and Risk Factors. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, **39**, S2-S8. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000002467>
- [33] Burch, H.B., Perros, P., Bednarczuk, T., Cooper, D.S., Dolman, P.J., Leung, A.M., *et al.* (2022) Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *European Thyroid Journal*, **11**, e220189. <https://doi.org/10.1530/etj-22-0189>