

· 标准与规范探讨 ·

中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南 (2022 年)

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

通信作者: 范先群, 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科, 上海 200011, Email: fanxq@sjtu.edu.cn; 单忠艳, 中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 沈阳 110011, Email: cmushanzhongyan@163.com

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是一种与甲状腺疾病密切相关的眼眶疾病, 病程迁延, 可致盲、致残, 诊疗过程复杂并涉及多个学科。为提高我国 TAO 的规范化诊疗水平, 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组联合中华医学会内分泌学分会甲状腺学组, 按照临床诊疗指南制订的指导原则、方法和步骤, 针对 TAO 诊疗中的主要临床问题提出 24 条推荐意见, 主要涉及 TAO 临床诊断标准, 疾病分期、分级方法, 基于 TAO 发病机制的新型治疗方法, TAO 的多学科联合管理, 危险因素控制, 药物、放射、手术等治疗方案的个体化选择以及疗效评估和危重症处理, 形成我国首部与 TAO 诊疗相关的临床指南, 以指导临床开展工作。

【关键词】 Graves 眼病; 诊疗准则(主题)

Chinese guideline on the diagnosis and treatment of thyroid-associated ophthalmopathy (2022)

Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Thyroid Group of Chinese Society of Endocrinology of Chinese Medical Association

Corresponding author: Fan Xianqun, Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, Email: fanxq@sjtu.edu.cn; Shan Zhongyan, Department of Endocrinology and Metabolism, First Hospital of China Medical University, Shenyang 110011, China, Email: cmushanzhongyan@163.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an orbital disease closely related to thyroid diseases. TAO has a prolonged course and possibility of blindness and disability. Its diagnosis and treatment can be complex with multiple disciplines involved. To improve the standardized diagnosis and treatment of TAO in China, the Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association and the Thyroid Group of Chinese Society of Endocrinology of Chinese Medical Association have jointly drawn up this first clinical guideline in China for TAO by complying with the principles, methods and steps of guideline formation. In this guideline, there are 24 recommendations for the major clinical problems in the diagnosis and treatment of TAO, including the clinical diagnostic criteria, disease staging and grading methods, novel treatment based on the pathogenesis, multi-disciplinary treatment, risk factor control, individualized selection of treatment such as drugs, radiation and surgery, therapeutic efficacy evaluation and critical illness management. This guideline provides instructions for clinicians to carry out relevant clinical and research work.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Practice guidelines as topic

DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201

收稿日期 2022-04-21 本文编辑 黄翊彬

引用本文: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.



甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO; thyroid eye disease, TED), 又称格雷夫斯眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO), 是与甲状腺疾病密切相关的一种器官特异自身免疫性疾病, 位居成人眼眶疾病发病率首位, 也是弥漫性毒性甲状腺肿 (Graves' disease, GD) 最常见的甲状腺外表现, 其发生率占 GD 的 25%~40%, 亦可见于 2% 慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者、少数甲状腺功能减退 (甲减) 患者和甲状腺功能正常人群^[1]。TAO 的临床表现复杂, 可引起单眼或双眼眼睑退缩、眼球突出、复视、限制性斜视、暴露性角膜病变和 TAO 视神经病变 (dysthyroid optic neuropathy, DON) 等, 严重影响患者的生活质量。结合典型的临床表现、实验室检查和影像学检查结果可诊断 TAO, 并进行临床活动性和程度评估, 确定疾病的分期和分级, 制定治疗方案。TAO 除了眼部治疗还应进行控制甲状腺功能等全身治疗, 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。本指南依据国内外循证医学临床研究证据, 针对 TAO 诊疗中的主要临床问题提出推荐意见, 旨在建立 TAO 的规范化诊疗流程, 指导我国临床医师为 TAO 患者制定合理的诊疗方案, 提高 TAO 的诊疗水平。

本指南的制定方法和步骤主要参照世界卫生组织发布的《世界卫生组织指南制定手册》^[2]和中华医学会发布的《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则 (2022 版)》^[3]。推荐证据等级采用推荐分级的评估、制订与评价 (GRADE) 标准 (表 1)。

第一部分 TAO 的诊断和分期、分级

一、TAO 的诊断标准

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。

参考 Bartley 标准^[4]并基于指南共识专家组意见, 提出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 (附录 1), 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。

二、TAO 的分期

TAO 是一种器官特异自身免疫性炎症反应, 病程长, 分为活动期和非活动期, 患者可能经过 18~24 个月^[1]的疾病活动期后逐渐进入非活动期。对 TAO 进行疾病活动性分期, 可为制定治疗方案、选择手术时机和评估预后提供依据。

1. 采用临床活动性评分 (clinical activity score, CAS)^[5]对初诊 TAO 患者进行疾病活动性分期。包括自发性眼球后疼痛、眼球运动时疼痛、眼睑充血、眼睑水肿、结膜充血、结膜水肿、泪阜肿胀 7 项内容, 每项 1 分。CAS ≥ 3 分为活动期, CAS < 3 分为非活动期。

使用 CAS 对 TAO 进行随访和治疗效果评估时, 须在常规 7 项内容基础上增加 3 项内容, 即眼球

表 1 GRADE 标准的证据质量和推荐强度分级

分级	描述
证据质量分级	
高 (A)	对观察值非常有把握: 观察值接近真实值
中 (B)	对观察值有中等把握: 观察值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大
低 (C)	对观察值的把握有限: 观察值可能与真实值有很大差别
极低 (D)	对观察值几乎无把握: 观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强 (1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱 (2)	干预措施利弊不确定或无论证据质量高低, 均显示利弊相当

注: GRADE 示推荐分级的评估、制订与评价

突出度增加 2 mm 或以上、眼球运动减少 8° 或以上 (Goldmann 视野计或同视机检查结果)、视力下降 1 行或以上。随访 CAS(总分 10 分)≥4 分为活动期。

CAS 内容简单明了,可操作性强,检查者短时间内即可完成评分,易于推广应用。然而,CAS 易受到检查者和被检者主观因素影响,结果可能产生偏差^[6]。

2. 应在 CAS 基础上,结合眼眶 MRI 检查结果辅助进行分期。眼眶 MRI 检查显示眼外肌 T2 加权像 (T2WI) 相较于同侧颞肌或脑白质呈高信号,提示为活动期;显示信号强度不增高或降低,提示为非活动期^[7-9]。还可将双眼眼外肌进行比较,一侧眼较另一侧眼信号强度增高,则高信号眼提示为活动期。若泪腺增大伴信号强度增高,也提示存在活动期可能^[8, 10-11]。此外,多模态 MRI 的多种定量参数在 TAO 分期中也具有临床价值^[7, 12-14]。除了眼眶 MRI,^{99m}Tc-二乙烯三胺五乙酸眼眶单光子发射 CT/CT 也可提示 TAO 的眼眶炎性反应状态^[15]。

三、TAO 的分级

TAO 临床表现复杂多样,轻者可无主观症状,重者可严重损伤视功能,影响日常生活,甚至造成角膜溃疡、穿孔和失明。因此,临床需要根据 TAO 的疾病程度,选择合理、有效的治疗方案。目前临床使用的 TAO 疾病程度分级方法主要包括欧洲 Graves 眼病专家组 (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO) 分级和美国甲状腺学会的 NOSPECS 分级,均可作为临床制定治疗方案的参考。

(一)EUGOGO 分级

2016 年 EUGOGO 提出了 TAO 疾病程度分级标准,主要依据临床症状,包括眼睑退缩、眼球突出、复视、视神经受压迫表现及角膜暴露性病变等,分为轻度、中重度和极重度 3 级(表 2)。2021 年修订

后的分级标准纳入了生活质量评分(附录 2),有助于全面评估和制定诊疗方案^[16-18]。

DON 是指因眼外肌肥大、眶压增高、免疫性炎症反应而导致的视神经病变,临床表现和体征包括视力下降、色觉或光敏度受损、相对性瞳孔传入障碍、视盘水肿或萎缩。眼科辅助检查表现为视野异常和视觉诱发电位异常等。影像学检查显示眶尖拥挤征象。严重暴露性角膜病变是指由于眼睑退缩、眼球突出、眼睑闭合不全或瞬目运动障碍造成角膜暴露,从而导致的角膜溃疡和穿孔等。

EUGOGO 分级简明扼要,采用的主要分级标准检测简便,易于临床应用和推广。EUGOGO 分级对视神经受累和角膜溃疡等严重体征给予足够重视,便于临床及时诊断和采取紧急措施抢救视功能。

(二)NOSPECS 分级

Werner 于 1969 年在美国甲状腺学会会议上提出 NOSPECS 分级,1977 年又进行改进。针对临床特征及其程度,将 TAO 分为 7 级,其中 0 级为正常眼,1 级眼部体征为交感神经兴奋所致,不属于 TAO;2~6 级眼部受累表现较为严重,属于 TAO;根据临床表现程度由轻到重,TAO 每个分级又分为 0、a、b、c 共 4 个分度(表 3)。

NOSPECS 分级主要根据 TAO 病程发展的不同阶段可能累及眼部的不同组织来确定^[19],并详细区分病变的程度,有助于针对性制定治疗方案,对于预后评估也具有重要意义。

使用时须注意,部分 TAO 患者的病程并非按照 NOSPECS 分级中的顺序逐级发展,而是呈跳跃式。应针对 TAO 患者的个体情况,分析病情的程度和活动性,采用综合治疗措施。

四、推荐意见

推荐意见 1:TAO 的诊断主要依据典型的眼部表现、甲状腺功能或甲状腺相关抗体异常、眼眶影

表 2 甲状腺相关眼病程度欧洲 Graves 眼病专家组分

分级	临床特征	生活质量
轻度	通常有以下 1 种或多种表现: 1. 眼睑退缩宽度<2 mm 2. 轻度软组织受累 3. 眼球突出度在正常值上限+3 mm 内 4. 一过性复视 5. 润滑型滴眼液治疗有效的角膜暴露性症状	轻微影响生活质量,通常无需干预
中重度	通常有以下 2 种或多种表现: 1. 眼睑退缩宽度≥2 mm 2. 中度或重度软组织受累 3. 眼球突出度等于或超过正常值上限+3 mm 4. 间歇性或持续性复视	影响生活质量,需要干预,但不威胁视功能
极重度	通常有以下 1 或 2 种表现: 1. 甲状腺相关眼病视神经病变 2. 严重暴露性角膜病变	威胁视功能,需要立即干预

表 3 甲状腺相关眼病程度 NOSPECS 分级

分级	临床特征及其分度
0	无症状,无体征(no signs or symptoms,N)
1	仅有体征(only signs,O)
2	眼部软组织受累(soft tissue involvement,S) 0:无 a:轻 b:中 c:重
3	眼球突出度(proptosis,P) 0:小于正常值上限+3 mm a:正常值上限+3~4 mm b:正常值上限+5~7 mm c:大于或等于正常值上限+8 mm
4	眼外肌受累(extraocular muscle involvement,E) 0:无 a:极限眼位运动受限 b:眼球运动明显受限 c:固视
5	角膜受累(corneal involvement,C) 0:无 a:点状角膜上皮损伤 b:角膜溃疡 c:角膜穿孔
6	视力下降(sight loss,S)* 0:视力≥1.0 a:0.3≤视力<1.0 b:0.1≤视力<0.3 c:视力<0.1

注:0、a、b、c 示 4 个分度; * 示国际标准视力表检查结果

像学表现进行综合分析,并排除其他原因导致的眼病(1A)。

推荐意见 2:TAO 应进行疾病活动性分期和疾病程度分级(1A)。

推荐意见 3:TAO 疾病活动性分期建议采用 CAS 与影像学检查结果相结合的方式(2B)。

第二部分 TAO 的病理表现和发病机制

一、TAO 的病理表现

TAO 主要受累组织为眼睑、泪腺、眼外肌及眼眶脂肪结缔组织,表现为受累组织炎性反应水肿、脂肪增生和纤维化。活动期的病理表现特征为炎性细胞浸润眼睑皮下组织和上睑提肌、泪腺腺体、眼外肌纤维和眼眶脂肪间隔,伴细胞外基质沉积和新生血管;非活动期的病理表现特征为组织纤维化。在有限的眼眶骨腔内,眶内脂肪不断增生,眼外肌肥大,眶压进行性升高,导致眼球突出。升高的眶压阻碍静脉系统正常回流,影响炎性反应介质

引流,不断加剧眶内炎性反应。此外,眼外肌水肿和增粗以及纤维化是造成复视的重要原因。

二、TAO 的发病机制

TAO 的发病机制尚未完全明确,可能与免疫、遗传和环境等因素有关^[20]。

(一)免疫因素

现有研究结果表明,在 TAO 状态下,细胞免疫反应可产生不同细胞因子,并辅助体液免疫反应活化,体液免疫反应产生自身抗体攻击眼眶成纤维细胞(orbital fibroblast,OF)。细胞免疫反应由 T 细胞介导,活动期 TAO 以辅助性 T 细胞 1 介导的免疫应答为主,非活动期则趋向于辅助性 T 细胞 2 介导的免疫应答,分别通过分泌干扰素 γ 和白细胞介素(interleukin,IL)4,增强 OF 分泌炎症细胞因子和透明质酸等^[20-21]。辅助性 T 细胞 17 是近年发现的参与 TAO 进程的重要细胞亚群,其通过分泌 IL-17A,促进 OF 分泌炎症细胞因子和趋化因子,并介导 OF 分化为肌成纤维细胞,造成组织纤维化^[22-24]。

TAO 体液免疫反应始于自身抗原促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor,TSHR)异常识别,随之活化的 B 细胞产生 TRAb。TRAb 按照不同的生物学效应可分为刺激性、阻断性和中性抗体,其中刺激性 TRAb 含量升高最具诊断意义^[20-21, 25-26]。新生儿 Fc 受体对 TRAb 具有重要调节作用,能够保护 TRAb 免于被溶酶体分解,从而延长其再循环半衰期,增加致病作用^[27]。胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor,IGF-1R)是另一个可能的 TAO 自身抗原,但是否存在直接激动 IGF-1R 的自身抗体尚不明确^[25, 28]。IGF-1R 和 TSHR 介导的信号转导通路相互结合,导致透明质酸大量分泌^[28]。

(二)遗传因素

具有细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4、酪氨酸蛋白磷酸酶非受体 22、分化群(cluster of differentiation,CD)25、CD40、TSHR 等易感基因位点的人群更易罹患 TAO。这些易感基因具有免疫调节功能^[20-21, 25]。但遗传和免疫间的具体调控机制尚需深入研究。

(三)环境因素

环境中的危险因素可通过氧化应激等途径,增强细胞免疫效应或激活 OF。目前已认识到的危险因素包括吸烟、高胆固醇血症(尤其高低密度脂蛋白血症)、甲状腺功能异常(包括血清 TRAb 异常)、微量元素(尤其硒元素)缺乏、放射性碘治疗、生活

应激和压力等^[1]。

第三部分 TAO 的治疗

一、治疗原则

TAO 的治疗方法包括药物治疗、眼眶放射治疗和手术治疗,其中药物治疗主要包括糖皮质激素、生物制剂和传统免疫抑制剂等治疗,同时需要全程控制危险因素,维持甲状腺功能稳定,并进行眼部对症支持治疗。选择治疗方法应综合考虑 TAO 的病程和病情(分期和分级)、治疗效果、治疗的安全性和费用、药物可及性和患者意愿等因素(图 1)。

若甲状腺疾病患者出现眼部特征性炎性反应表现,如眼睑及结膜充血水肿、眼睑退缩、上睑迟滞、眼球突出及视功能异常等,应尽快到眼科就诊。TAO 常合并甲状腺功能障碍,需要眼科与内分泌科、普外科、核医学科共同诊治;此外,TAO 诊疗常需要参考影像科检查结果。因此,推荐设立 TAO 多学科联合诊疗(multi-disciplinary treatment, MDT)门诊,由眼科、内分泌科、普外科、放射治疗科、核医学科及影像科等多学科合作,制定系统全面的综合治疗方案。

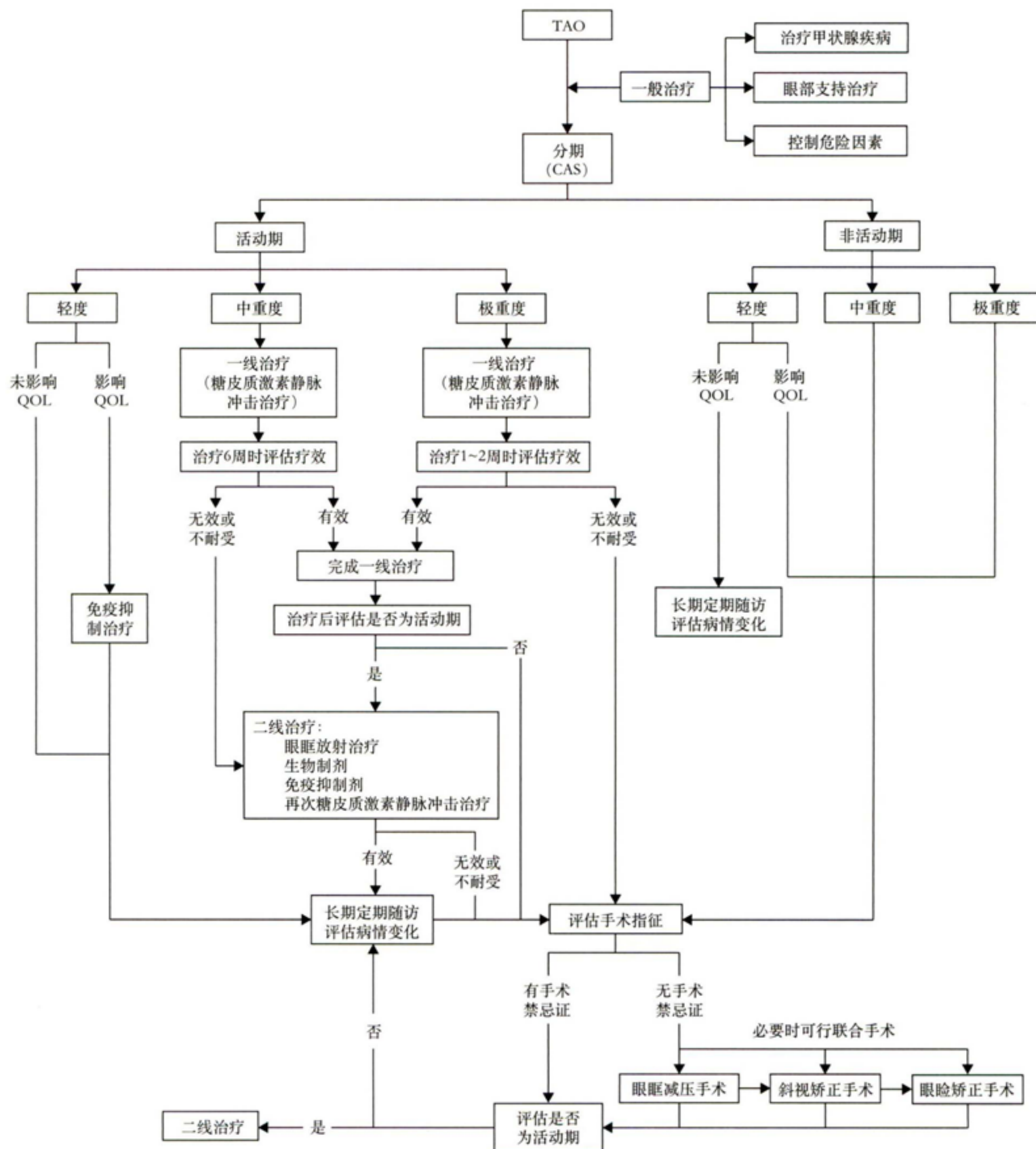


图 1 甲状腺相关眼病(TAO)的治疗流程(CAS示临床活动性评分,QOL示生活质量评分)

推荐采用统一且主观与客观相结合的方法作为临床疗效的评估方法。主观性的患者自我报告首选生活质量评分(附录 2)。客观性的临床医师报告需依据 TAO 的分级和分期确定标准。例如 EUGOGO 对于中重度活动期 TAO, 选用以下标准: (1) 睑裂宽度减少 ≥ 2 mm; (2) CAS 中眼睑充血、眼睑水肿、结膜充血、结膜水肿、泪阜肿胀 5 项评分下降 ≥ 1 分; (3) 眼球突出度回退 ≥ 2 mm; (4) 眼球运动度增加 $\geq 8^\circ$; 以上 4 项标准中单眼满足 2 项及以上, 且对侧眼病情无恶化, 则认为治疗有效。

推荐意见 4: 建议设立 MDT 门诊, 统一管理 TAO 患者(1B)。

推荐意见 5: 对于活动期 TAO, 建议采用统一的患者自我报告与临床医师报告相结合的疗效评估标准(2B)。

二、控制危险因素

1. 戒烟: 吸烟可增加 TAO 的发病率和病情程度。吸烟使 GD 患者更易发生 TAO, 且每日吸烟量与 TAO 复视和眼球突出症状的发生率显著相关^[29]。吸烟还可显著降低 TAO 对糖皮质激素和眼眶放射治疗的反应性^[30-31]。因此, 所有 TAO 患者均应戒烟, 包括主动吸烟和被动吸烟, 未发生 TAO 的 GD 患者也应戒烟。

2. 治疗高胆固醇血症: 近期研究结果显示, 高胆固醇血症可能是 TAO 的危险因素。高胆固醇血症可能引起全身炎症反应因子如 IL-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α 释放, 促进免疫细胞聚集和活化, 参与 TAO 发病^[32]。应用他汀类药物与降低 TAO 的发生风险有关^[33]。此外, 高低密度脂蛋白血症也与 TAO 发病及其程度显著相关^[34]。因此, TAO 患者可以考虑应用他汀类药物控制高胆固醇血症。

3. 保持甲状腺功能正常: 甲状腺功能异常与 TAO 发病密切相关。约 40% TAO 患者眼病发生于甲状腺功能亢进(甲亢)之后, 约 40% 患者眼病与甲亢同时出现, 还有约 20% 患者眼病先于甲亢出

现^[35]。在治疗甲状腺疾病过程中, 部分患者服用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)、行同位素碘(¹³¹I)治疗或甲状腺切除手术后可能出现甲减, TSH 水平增高, 可能是 TAO 加重的危险因素之一^[36-37]。因此, TAO 治疗全程均应监测甲状腺功能, 尽量保持甲状腺功能正常。

4. 补充相关微量元素和维生素: 缺硒是 TAO 发病的独立危险因素^[38], TAO 患者血清中硒水平低于未发生眼病的 GD 患者, 且硒水平越低, 眼病程度越重。对轻度活动期 TAO 患者进行 6 个月补硒治疗, 如亚硒酸钠 200 μ g/d(硒含量 91.2 μ g)分 2 次口服, 或相似剂量的无机或有机硒制剂, 可改善患者眼部症状和生活质量, 降低眼病进展风险^[39]; 应注意控制补硒剂量, 长期过量应用有导致脱发、皮肤炎、糖尿病等风险。维生素 D 缺乏也被认为是 TAO 发病的独立危险因素, TAO 患者血清中 25 羟维生素 D 水平显著低于 GD 患者, GD 患者早期补充维生素 D 可能预防 TAO 发生^[40]。

5. 推荐意见

推荐意见 6: TAO 患者应戒烟, 同时控制其他危险因素(1A)。

三、TAO 患者甲状腺疾病的治疗

甲亢或甲减均是 TAO 发生和发展的危险因素^[41]。TRAb 和 TSH 水平升高均可刺激眶后靶细胞产生透明质酸和炎症反应因子^[17-18, 42]。甲状腺功能恢复正常与 TAO 改善相关^[41]。尽快恢复正常的甲状腺功能并维持其稳定, 是 TAO 治疗的基本策略。

(一) TAO 患者甲亢的治疗

1. 甲亢治疗方式的选择: TAO 患者甲亢的治疗方法包括 ATD、¹³¹I 治疗和甲状腺全切除术或次全切除术(表 4)。国内使用的 ATD 有甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶, 均为甲亢的一线治疗药物, 一般首选前者。虽然治疗原理和利弊不同, 但 3 种治疗方法均可使甲亢得到控制, 方法的选择通常基于甲亢和 TAO 的病情、医疗条件和患者意愿等, 尤其对于活

表 4 甲状腺功能亢进 3 种治疗方法的机制和特点

方法	机制	优点	缺点
抗甲状腺药物	抑制甲状腺激素合成, 大剂量丙硫氧嘧啶阻滞甲状腺素向三碘甲腺原氨酸转化	非破坏性治疗; 妊娠或哺乳期可应用; 甲状腺功能减退风险低; 对甲状腺相关眼病无不利影响	疗程较长; 缓解率有限; 复发率高; 出现药物不良反应; 需要保证患者依从性
同位素碘治疗	同位素碘破坏甲状腺细胞	根治方案; 无手术或麻醉风险	具有新发或加重甲状腺相关眼病风险; 永久性甲状腺功能减退风险高; 核素暴露; 妊娠或哺乳期绝对禁忌, 治疗 6 个月后方可备孕
甲状腺切除手术	移除甲状腺腺体	根治方案; 甲状腺功能亢进迅速得到控制; 通常不会加重甲状腺相关眼病	具有麻醉和手术相关风险; 永久性甲状腺功能减退风险高; 手术瘢痕

动期 TAO, 治疗甲亢期间应当密切观察眼部病情改变。

(1) 非活动期 TAO 患者: ATD、 ^{131}I 治疗或甲状腺切除手术均可选择。若选择 ^{131}I 治疗, 对具有高危因素的 TAO 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^[37, 43-44]; 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(表 5)。

(2) 活动期 TAO 患者: 首选 ATD 治疗甲亢, 若甲状腺功能控制困难或有禁忌证者, 则选择手术治疗。其中, 对于轻度活动期 TAO 患者, 若行 ^{131}I 治疗, 应同时给予糖皮质激素, 预防 TAO 进展。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^[37, 43-44]。对于中重度活动期 TAO 和威胁视力的 TAO 患者, 不推荐 ^{131}I 治疗(表 5)。对于威胁视力的极重度 TAO 患者, 应当优先考虑治疗眼病, 若大剂量糖皮质激素冲击治疗无效, 应尽早行眼科手术治疗^[37, 45-46], 但应密切关注发生甲状腺危象的可能性, 出现甲状腺危象应及时处理。

2. 治疗甲亢对 TAO 的影响: ATD 和甲状腺切除手术对 TAO 的自然进程无直接影响, 但可使甲状腺功能恢复正常及降低 TRAb 水平, 有助于改善 TAO^[47-48]。ATD 治疗甲亢的缓解率低于 ^{131}I 治疗和甲状腺切除手术, 停药后复发风险高。伴 TAO 的甲亢患者 ATD 疗程更长, 通常 18~24 个月以上, 直到 TAO 进入非活动期, 眼部症状稳定^[49]。

^{131}I 治疗甲亢可能导致 TAO 加重或新发, 文献报道 15% TAO 患者经 ^{131}I 治疗甲亢后 TAO 病情加重^[33, 50], 其机制可能与甲状腺细胞大量破坏后自身抗原释放, 导致循环 TRAb 水平增高; ^{131}I 治疗早期发生甲减, TSH 水平增高未得到有效控制有关^[33, 51]。对于非活动期 TAO 或具有高危因素 TAO 患者, 进行 ^{131}I 治疗时应给予糖皮质激素, 可预防 TAO 加重^[43-44], 并可早期纠正 ^{131}I 治疗后的甲减。该方法亦可预防甲亢患者发生 TAO。

(二) TAO 患者甲减的治疗

流行病学研究结果提示, TAO 患者中原发性甲减者占 10.36% (0.2%~33.3%), 包括桥本甲状腺炎所致甲减, 但除外 ^{131}I 治疗、甲状腺切除手术和消融治疗等导致的甲减^[52]。左甲状腺素是甲减的首选替代治疗药物, 安全有效, 一般需要终身使用。部分文献报道桥本甲状腺炎所致甲减可自行缓解或转为甲亢^[53]。甲状腺完全替代剂量为每千克体重 1.6~1.8 $\mu\text{g}/\text{d}$, 儿童略高, 老年患者及亚临床甲减患者略低, 口服给药, 起始治疗后逐渐调整剂量, 使 TSH、总甲状腺素或 FT_4 水平维持在正常范围。

(三) 推荐意见

推荐意见 7: 应使 TAO 患者尽快恢复甲状腺功能正常并维持稳定, 尽量避免甲减。无论原发性甲减、还是 ^{131}I 治疗后或甲状腺切除手术后甲减, 均应给予左甲状腺素及时纠正(1A)。

推荐意见 8: 治疗甲亢的方法包括 ATD、 ^{131}I 治疗和甲状腺切除手术。对于非活动期 TAO 患者, 3 种方法均可选择治疗甲亢。对于具有高危因素(吸烟、严重甲亢、高水平 TRAb、新发 TAO)的 TAO 或轻度活动期 TAO 患者, 行 ^{131}I 治疗甲亢的同时应给予糖皮质激素以预防 TAO 加重(1A)。

表 5 不同类型弥漫性毒性甲状腺肿(GD)对 ^{131}I 治疗的选择及预防甲状腺相关眼病(TAO)的措施

GD 类型及其具有危险因素等级或伴 TAO 的分级	^{131}I 治疗	预防新发或加重 TAO 的措施
不伴 TAO		
低危	可选用	无需应用糖皮质激素
高危	可选用	应用小剂量糖皮质激素, 每千克体重 0.1~0.2 mg/d, 逐渐减量, 6 周停用
伴非活动期 TAO		
低危	可选用	应用小剂量糖皮质激素, 每千克体重 0.1~0.2 mg/d, 逐渐减量, 6 周停用; 或不应用糖皮质激素
高危	可选用	应用糖皮质激素, 每千克体重 0.3~0.5 mg/d, 逐渐减量, 3 个月内停用
伴活动期 TAO		
轻度	可选用	应用糖皮质激素, 每千克体重 0.3~0.5 mg/d, 逐渐减量, 3 个月内停用
中重度和极重度	不推荐选用	

注: 高危因素包括吸烟、严重甲亢、起病时高水平游离三碘甲状腺原氨酸或甲状腺功能不稳定、高水平促甲状腺激素受体抗体(高于参考值上限 5 倍)、新发 TAO; 低危因素包括不吸烟、TAO 长期稳定(2 年以上)、无高水平促甲状腺激素受体抗体

推荐意见 9: 对于中重度活动期 TAO 患者, 首选 ATD 或甲状腺切除手术治疗甲亢。威胁视力的 TAO 患者应优先进行眼病处理, 首选 ATD 控制甲亢(1B)。

四、TAO 的眼部支持治疗

TAO 的眼部支持治疗主要包括眼表支持治疗和眼压管理。

1. 眼表支持治疗: 对于轻度干眼, 使用黏稠度较低的人工泪液, 对于中、重度干眼, 使用黏稠度较高的人工泪液, 可加用凝胶或眼膏^[54-55]。对眼睑闭合不全患者, 睡眠时建议使用眼膏保护角膜。户外可佩戴墨镜以缓解畏光、流泪等症状^[54-56]。对于采用常规治疗方法效果不佳的干眼, 建议患者佩戴湿房镜。

2. 眼压管理: TAO 患者须定期测量眼压, 推荐使用 Goldmann 眼压计或回弹式眼压计进行测量, 应注意测量和比较不同眼位的眼压^[57-58]。

TAO 患者因眼外肌增粗而表现为限制性斜视, 可导致第一眼位眼压升高^[57, 59]。因此, 对于眼压升高的 TAO 患者, 拟诊断青光眼时应慎重, 须结合眼底、视野等检查结果进行鉴别。通过治疗原发疾病, 如使用糖皮质激素等免疫抑制剂, 行眼眶放射治疗、眼眶减压手术或斜视矫正手术, 大部分 TAO 出现的高眼压可下降到正常范围; 对于治疗后眼压仍高的患者, 需要使用降眼压药物控制眼压, 大部分患者无需行抗青光眼手术^[60]。

3. 推荐意见

推荐意见 10: TAO 患者须全程进行眼部支持治疗, 对于眼压升高的患者, 在排除青光眼后, 建议优先治疗原发疾病, 大部分患者眼压可下降至正常(1B)。

五、TAO 的药物治疗

TAO 的药物治疗包括糖皮质激素、IGF-1R 抗体等生物制剂和吗替麦考酚酯等传统免疫抑制剂等, 主要用于治疗活动期 TAO。此外, 中医药也可用于治疗 TAO(附录 3)。

(一) 糖皮质激素

机制: 糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用, 能够减轻眼睑、泪腺等眼眶周围组织炎症反应, 改善眼外肌水肿等症状。

注意事项: 治疗开始前, 应进行血液和尿液常规检查, 行心电图、胸部 X 线或 CT 检查, 掌握凝血功能、肝肾功能、血糖水平、血电解质水平、病毒性肝炎标志物及其载量、自身免疫性肝病等相关抗体

滴度、眼压、骨密度等情况。严重肝功能不全、严重心血管疾病、精神疾病、活动性消化道溃疡、活动性肺结核以及未控制的感染, 是静脉滴注糖皮质激素治疗的绝对禁忌证; 糖尿病、高血压等相对禁忌证应在治疗开始前得到较好控制^[61]。部分 TAO 患者可能合并角膜病变, 应结合临床表现进行病原学检查, 若发现真菌感染则禁用糖皮质激素。

1. 糖皮质激素静脉冲击治疗

适应证: 对于中重度和极重度活动期 TAO, 糖皮质激素静脉冲击治疗是一线治疗方法。

方案: (1) 对于中重度活动期 TAO, 推荐进行甲泼尼龙静脉冲击治疗。①累积剂量 4.5 g(12 周) 方案: 甲基泼尼松龙 0.5 g 静脉滴注, 每周 1 次, 共 6 周, 继而甲泼尼龙 0.25 g 静脉滴注, 每周 1 次, 共 6 周^[62-63]。②累积剂量 7.5 g(12 周) 方案: 用于治疗伴有严重眼部软组织病变、严重眼球突出或复视的病情复杂的中重度活动期 TAO, 甲泼尼龙 0.75 g 静脉滴注, 每周 1 次, 共 6 周, 继而甲泼尼龙 0.5 g 静脉滴注, 每周 1 次, 共 6 周^[16]。若甲泼尼龙静脉冲击治疗第 6 周评估无疗效甚至病情加重, 或 12 周疗程结束后 4 周仍处于中重度活动期, 应启用二线治疗。(2) 对于 DON 的极重度活动期 TAO, 推荐甲泼尼龙 0.5~1.0 g 静脉滴注, 每天或隔天 1 次, 每周 3 次, 共 2 周, 1~2 周后评估是否继续糖皮质激素静脉冲击治疗或需要紧急行手术治疗^[45-46], 评估标准见第 656 页“(一) 手术治疗时机和原则”。(3) 在以上方案基础上, 根据患者个体化需求, 也可选择其他治疗方案, 剂量越高短期效果越好, 但不良反应也越大, 推荐同一疗程的累积剂量不超过 8.0 g^[64]。若病情需要第 2 个疗程, 建议至少间隔 4 周。

有效性: 70%~80% 患者接受糖皮质激素静脉冲击治疗后眼部症状改善。与口服糖皮质激素相比, 糖皮质激素静脉冲击治疗的有效性显著提高^[16]。

不良反应: 1%~10% 患者可出现急性肝损伤、血压升高、血糖水平升高、电解质紊乱(如低钾血症)、消化道溃疡和出血、骨质疏松、股骨头坏死、精神异常或感染等。静脉滴注甲泼尼龙引起的肝损伤表现为无症状血清肝酶水平升高, 罕见肝功能衰竭。罕见的致死病例见于总用药剂量在 8.5 g 以上者。因此, 糖皮质激素静脉冲击治疗应严格把握单次和累积剂量^[65-66]。

2. 糖皮质激素口服治疗

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^[62, 67-68]。

有效性: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^[16]。

不良反应及预防:全身应用糖皮质激素可引起不良反应, 程度与用药剂量和用药时间相关。长期糖皮质激素口服治疗的不良反应发生率大于静脉冲击治疗^[68], 包括药源性库欣综合征(如向心性肥胖、满月脸、痤疮和多毛等)、类固醇性糖尿病(或糖尿病病情加重)、骨质疏松、自发性骨折或骨坏死(如股骨头无菌性坏死)、女性月经紊乱、男性阳痿等, 诱发或加重感染、胃十二指肠溃疡、高血压、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血栓形成, 发生血脂异常症、肌无力、肌肉萎缩、激素性青光眼、激素性白内障。

使用糖皮质激素时可酌情采取以下措施:低钠高钾高蛋白饮食; 补充钙剂和维生素 D; 加服胃肠黏膜保护药物, 预防消化道溃疡及出血; 若合并感染, 应同时应用抗生素, 以防止感染扩散和加重; 监测血压和血糖水平, 应用或调整降压和降糖药物^[65-66, 68-69]。糖皮质激素可提高中枢神经系统兴奋性, 表现为欣快、激动、焦躁、失眠, 极少数患者会出现抑郁, 大剂量糖皮质激素治疗期间一旦出现精神症状, 应及时停药, 同时使用镇静药物, 并加强心理疏导和监护。

3. 局部糖皮质激素注射治疗

适应证:适用于不能耐受全身糖皮质激素治疗, 并以眼睑症状或单条眼外肌增粗为主要表现的早期活动期 TAO。对于眶压增高或多条眼外肌增粗的中重度或极重度 TAO, 应谨慎使用。

方案:对于眼睑症状明显的 TAO, 在眼睑局部注射糖皮质激素。对于单条眼外肌增粗的 TAO, 在增粗眼外肌相应的眼眶象限局部注射糖皮质激素。可选择的药物有曲安奈德, 20~40 mg 局部注射, 每间隔 3~4 周 1 次, 注射 3 次或治疗效果稳定后停药^[70-72]。

有效性:眶内注射可改善眼外肌增粗、复视等症状^[70]。眼睑注射可改善眼睑肿胀、上睑退缩等症状^[71-72]。

不良反应:局部注射可能出现局部皮下组织萎缩、局部药物沉积等不良反应^[73-74]。其中, 眶内注

射还可能出现眼球破裂、动脉阻塞、视网膜毒性作用、眼压增高等不良反应, 应慎重使用^[75-78]。

4. 推荐意见

推荐意见 11:糖皮质激素静脉冲击治疗是中重度和极重度活动期 TAO 的一线治疗方法(1A)。

推荐意见 12:糖皮质激素静脉冲击治疗的每个疗程用量不应超过 8 g, 应进行治疗前筛查和治疗中监测, 以避免或及时发现并处理不良反应(1A)。

(二) 生物制剂

生物制剂是新兴的 TAO 治疗方法, 国际多项多中心随机对照试验结果证实, 替妥木单抗克隆抗体、利妥昔单抗克隆抗体(rituximab, RTX)和托珠单抗克隆抗体等靶向药物治疗 TAO 有效, 可作为中重度活动期 TAO 的二线治疗方法。

1. IGF-1R 抗体(替妥木单抗克隆抗体)

机制:替妥木单抗克隆抗体是 IGF-1R 的单克隆抗体。IGF-1R 协同 TSHR 调节 OF 功能, 使 OF 向脂肪细胞分化并分泌透明质酸, 在 TAO 发生和发展中发挥重要作用。

方案:推荐静脉滴注, 初始剂量每千克体重 10 mg, 维持剂量每千克体重 20 mg, 每 3 周滴注 1 次, 共 8 次。

有效性:可显著降低中重度活动期 TAO 的眼球突出度和 CAS, 改善复视症状, 提高生活质量评分^[79-80]。

不良反应:少见肌肉痉挛、胃肠道反应(如恶心、腹泻和腹痛)、脱发、疲劳、听力障碍、血糖水平升高等不良反应。潜在不良反应包括输液相关反应、头痛、皮肤干燥、可逆性嗅觉障碍、生长迟缓和发育异常。因此, 青春期前的儿童和妊娠期妇女慎用, 甲状腺危象患者禁用^[81]。

2. CD20 抗体(RTX)

机制:RTX 是抗 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体, 通过耗竭 B 细胞、阻断抗原呈递、抑制 T 细胞活化治疗 TAO。

方案:推荐静脉滴注 1 000 mg/次, 2 周后再滴注 1 次, 共 2 次; 或者静脉滴注 500 mg/次, 共 1 次^[82]。近期研究结果显示, 采用静脉滴注 100 mg/次、共 1 次的小剂量方案, 也可达到同样的治疗效果, 该结论尚需大样本研究证实^[83]。

有效性:上述不同剂量 RTX 均可降低中重度活动期 TAO 的 CAS, 改善眼球运动, 提高生活质量评分, 降低复发率, 尤其对于病程较短的 TAO 效果

更好^[16, 82-83]。

不良反应:严重者可能出现过敏反应和细胞因子释放综合征等,可导致一过性眼眶水肿和视力下降,因此应联合使用非甾体抗炎药物和抗组织胺类药物,并避免用于 DON 或有潜在 DON 可能的 TAO^[82, 84]。其他不良反应包括易发感染、胃肠道反应及与输液相关的皮疹等。

3. IL-6 受体抗体(托珠单抗抗体)

机制:托珠单抗抗体是 IL-6 受体的单克隆抗体。IL-6 可激活 T 细胞和 B 细胞并产生 TSHR 刺激性免疫球蛋白,也可直接作用于眼眶前脂肪细胞以促进脂肪增生。托珠单抗抗体可降低记忆性 B 细胞和免疫球蛋白水平,治疗 TAO。

方案:推荐静脉滴注每千克体重 8 mg,每月 1 次,共使用 4~6 个月^[85]。也可采用皮下注射方式给药,每次 162 mg,每周 1 次,共使用 4~6 个月^[86]。

有效性:可降低中重度活动期 TAO,尤其出现糖皮质激素疗效不佳或不耐受 TAO 的眼球突出度,改善眼球运动和 CAS,提高生活质量评分^[85-86]。

不良反应:少见高胆固醇血症、中性粒细胞减少、白细胞减少、头痛、感染、过敏反应、困倦及肝酶水平升高等。

(三)传统免疫抑制剂

TAO 常用的传统免疫抑制剂包括吗替麦考酚酯、环孢素、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等。

1. 吗替麦考酚酯或吗替麦考酚酸钠

机制:可抑制次黄嘌呤核苷酸脱氢酶的活性,从而抑制 T 细胞、B 细胞增殖。也可抑制成纤维细胞增殖和功能。

方案:可与糖皮质激素静脉冲击治疗联合使用。采用甲泼尼龙静脉冲击治疗累积剂量 4.5 g (12 周)方案联合吗替麦考酚酯 1 g/d 口服(24 周)方案,或吗替麦考酚酸钠 0.72 g/d 口服(24 周)方案。

有效性:口服吗替麦考酚酯(或吗替麦考酚酸钠)联合糖皮质激素静脉冲击治疗与单纯糖皮质激素静脉冲击治疗比较,前者有效性更高,用于合并严重眼部软组织病变、严重眼球突出或复视的病情复杂 TAO,可降低中重度活动期 TAO 的 CAS,改善眼睑肿胀、眼痛等症状,提高生活质量评分^[87-88]。

不良反应:少见胃肠道反应、条件致病菌感染、骨髓抑制、生殖毒性等。与糖皮质激素联合应用的肝损伤和感染风险不高于单纯应用糖皮质激素^[89]。

2. 环孢素

机制:通过抑制钙调磷酸酶降低 IL-2 分泌,抑

制 T 淋巴细胞增殖。

方案:口服糖皮质激素联合环孢素,初始剂量为每千克体重 5.0~7.5 mg/d,后逐渐减量,可根据治疗效果决定用药持续时间,并可在口服糖皮质激素停药后继续使用环孢素。

有效性:环孢素联合口服糖皮质激素可改善中重度活动期 TAO 的眼球突出和复视症状,降低 CAS,并降低糖皮质激素停用后的疾病复发率^[90-91]。眼局部使用环孢素可改善干眼症状^[92]。

不良反应:少见肾毒性、肝毒性、牙龈增生和出血、胃肠道反应、多毛、高血压、心律失常、感染、过敏反应、意识障碍等。

3. 甲氨蝶呤

机制:属于抗叶酸类抗代谢药,通过干扰增殖细胞合成 DNA,发挥免疫抑制作用。

方案:糖皮质激素静脉滴注联合口服甲氨蝶呤,每周 5~15 mg,同时注意补充叶酸,疗程为 3~6 个月。

有效性:糖皮质激素静脉滴注用于治疗中重度活动期 TAO 时,联合使用甲氨蝶呤可减少糖皮质激素用量^[93]。对于糖皮质激素不敏感的中重度 TAO,单纯甲氨蝶呤治疗可降低 CAS,改善眼球运动^[94]。

不良反应:少见胃肠道反应、肝毒性、口腔炎、红斑性皮疹、脱发、瘙痒、骨髓抑制及头晕等。

4. 硫唑嘌呤

机制:属于抗增殖药物,通过多种途径抑制核酸生物合成,抑制参与免疫反应的细胞增殖。

方案:口服糖皮质激素联合硫唑嘌呤 100~200 mg/d (体重 <50 kg: 100 mg/d; 体重 50~79 kg: 150 mg/d; 体重 ≥80 kg: 200 mg/d),疗程为 48 周。

有效性:硫唑嘌呤联合口服糖皮质激素可改善中重度活动期 TAO 的复视症状、眼球运动,缓解眼球突出、眼睑退缩^[95]。

不良反应:少见胃肠道反应、感染、骨髓抑制、过敏反应、可逆性间质性肺炎、关节痛、脱发等。

(四)推荐意见

推荐意见 13:对于病情复杂的中重度活动期 TAO,采用糖皮质激素静脉冲击治疗联合吗替麦考酚酯口服,可提高疗效(1A)。

推荐意见 14:甲泼尼龙静脉冲击治疗第 6 周评估无疗效甚至病情加重,或 12 周疗程结束后 4 周仍处于中重度活动期,应启用二线治疗方法。可依据个体差异、疗效、安全性、费用、药物可及性和患者

的意愿等因素,选择适当的二线治疗方法(1A)。

推荐意见 15:中重度活动期 TAO 的二线治疗方法包括重复糖皮质激素静脉冲击治疗(按照一线治疗方案);采用 RTX、替妥木单克隆抗体和托珠单抗等生物制剂;糖皮质激素口服或静脉滴注联合环孢素、甲氨蝶呤或硫唑嘌呤(1A)。

六、TAO 的放射治疗

眼眶放射治疗是中重度活动期 TAO 的二线治疗方法之一。

1. 机制: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 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成纤维细胞发生终末分化。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^[96]。

2. 适应证:(1)糖皮质激素不敏感的中重度活动期 TAO;(2)糖皮质激素不耐受的中重度活动期 TAO;(3)糖皮质激素依赖的中重度活动期 TAO。

3. 禁忌证:妊娠、糖尿病视网膜病变为绝对禁忌证。年龄低于 20 岁的患者谨慎使用。

4. 方案:推荐采用三维调强放射治疗技术。一般采用 6 MV 的 X 线,以面罩固定头部位置,仰卧位, MRI 或 CT 定位,总照射剂量为 20 Gy,1 次/d,每次 2 Gy,每周 5 次,总疗程为 2 周。也可采用低剂量放射治疗方案,每周 1 次,每次 1 Gy,总照射剂量为 20 Gy,完成时间为 20 周。照射靶区为眶内球后内容物,不影响垂体、泪腺和眼前房。照射时应尽量保护角膜和晶状体,其区域的平均照射剂量均应小于 2 Gy。眼眶放射治疗联合糖皮质激素静脉滴注或口服,可获得更好的疗效^[97-99]。

5. 有效性:多数研究结果显示,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%^[96, 100-103]。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^[98],还可预防 DON^[104]。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^[105]。文献推荐低剂量放射治疗方案(20 周),有效率达到 67%^[103],且不良反应发生率更低,但疗程长,患者配合度差。此外,部分研究比较 2.4 Gy(0.3 Gy/次,1 次/d,共 8 次)与 16 Gy(2 Gy/次,1 次/d,共 8 次)的疗效,两者无明显差异^[106],提示低剂量放射治疗方案有效,但有待更多研究结果论证。

6. 不良反应:眼眶放射治疗的不良反应分为早

期急性放射损伤(3 个月以内)和晚期放射损伤(3 个月以上)。早期急性放射损伤包括照射野内毛发脱落(27%)、视物模糊、眶周水肿、结膜充血(14.5%)及 DON,停止眼眶放射治疗后即可恢复^[107-109]。晚期放射损伤包括放射性视网膜病变(1%)、白内障(2.25%)、继发性恶性肿瘤(偶见)^[107-110]。现代三维调强放射治疗技术可对关键器官进行充分保护,因此眼眶放射治疗是有效的二线治疗方法。

7. 推荐意见

推荐意见 16:眼眶放射治疗是中重度活动期 TAO 的二线治疗方法,联合使用糖皮质激素可获得更好的疗效(1A)。

推荐意见 17:建议采用三维调强放射治疗技术,妊娠、糖尿病视网膜病变患者禁用,年龄低于 20 岁患者谨慎使用(1B)。

七、TAO 的手术治疗

(一)手术治疗时机和原则

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。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)小于 3 分或 CAS(10 分)小于 4 分,或影像学检查眶内无炎症反应表现;(3)眼部症状(眼球突出、斜视、眼睑畸形等)稳定 6 个月以上。

对于极重度 TAO,在接受糖皮质激素等非手术治疗期间出现以下 6 项之一,须行眼眶减压手术缓解视神经压迫或角膜暴露:(1)视力无提高或下降;(2)结膜脱垂无改善;(3)视盘水肿和(或)视网膜皱褶无改善;(4)影像学检查显示视神经压迫无改善;(5)无法耐受糖皮质激素^[111-112];(6)因眼球突出、眼睑闭合不全而致严重暴露性角膜病变。

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。

同一患者需要行一种以上手术时,手术方案应遵循以下原则,即首先行眼眶减压手术,其次行斜视矫正手术,最后行各种眼睑矫正手术(包括眼睑退缩矫正术、倒睫矫正术、眼睑成形术等)。但是,当眼球突出伴眼睑重度退缩或眼睑内翻倒睫造成严重角膜病变时,可选择眼眶减压手术与眼睑退缩

矫正术或倒睫矫正术同期进行^[113-114]。

(二)眼眶减压手术

TAO 的眼眶减压手术包括脂肪减压术和眶壁减压术,其中眶壁减压术又分为外侧壁减压术、内下壁联合减压术、内外壁平衡减压术和三壁减压术(图2)。一般应综合评估眼球突出度、眶内病变及病程等情况,按照梯度减压顺序选择手术方式。梯度减压顺序为脂肪减压术、外侧壁减压术、两壁减压术(内下壁联合减压术和内外壁平衡减压术)和三壁减压术。

1. 手术方式

(1)脂肪减压术:适用于以脂肪增多为主的 TAO,常与眶壁减压术联合进行。推荐采用经结膜入路进入眶内,去除眼眶外下象限、内下象限、内上象限、外上象限和肌锥内的脂肪,眼球回退量与脂肪取出量成正比,每取出 1 ml 脂肪可使眼球回退 0.5~1.0 mm^[115-116]。术中可将取出的脂肪放入无菌注射针筒中计量。并发症主要包括术中出血、睫状神经节损伤、视神经损伤以及术后新发复视或复视加重等^[117-118]。

(2)外侧壁减压术:常用入路包括重睑切口、外眦延长切口、结膜切口等。推荐采用深外侧壁减压术,可使眼球回退 4.0~4.5 mm^[119]。术中依据患者具体情况选择是否保留眶外侧缘^[120]。术中并发症主要为出血、脑脊液漏^[121],术后并发症包括感觉神经麻痹、新发复视或复视加重等^[122]。

(3)内外壁平衡减压术:内侧壁减压可采用经泪阜结膜入路或鼻入路,外侧壁减压入路和并发症见本页“(2)外侧壁减压术”。内外壁平衡减压术可使眼球回退 4~7 mm^[123],降低术后复视的发生率^[124]。术中并发症包括出血、视神经损伤、脑脊液漏等。

(4)内下壁联合减压术:下壁减压可采用经结膜入路或鼻入路,主要术后并发症包括复视、感觉神经麻痹等。内侧壁减压入路及并发症见本页“(3)内外壁平衡减压术”。内下壁联合减压术可使眼球回退约 4~5 mm^[125]。此术式通常需要保留前部筛颌支柱(strut 结构),对于重度 DON,可去除 strut 结构以提高视力^[126],但会增加术后复视加重的发生率^[127]。

(5)三壁减压术:三壁减压术包括内、下、外侧 3 个眼眶骨壁,入路方式见本页“(2)外侧壁减压术、(3)内外壁平衡减压术、(4)内下壁联合减压术”。可使眼球回退 5~9 mm^[128],达到最大程度减压,适用于治疗 DON 或眼球高度突出的 TAO。

2. 手术方式的选择

对于轻度 TAO,推荐采用脂肪减压术。

对于中重度 TAO,若以脂肪增生为主,推荐采用脂肪减压术;若脂肪增生合并眼外肌增粗,推荐采用眶壁减压术联合脂肪减压术,眶壁减压术可采用外侧壁减压术、内外壁平衡减压术或内下壁联合减压术。对于内下直肌增粗的 TAO,优先推荐采用内外壁平衡减压术,可降低术后复视的发生率。

对于极重度 TAO,均须行眶壁减压术联合脂肪减压术,优先推荐采用内外壁平衡减压术、三壁减压术,也可采用内下壁联合减压术。须注意眶尖部充分减压,必要时去除后部 strut 结构,以充分缓解眶尖部的压力^[129]。

3. 手术辅助技术

应用导航、内镜等辅助技术,可提高眼眶减压手术的精准度和安全性。应用手术导航技术,可根据术前规划,精确定位手术区域,引导减压操作,实现骨壁的精准确磨削和安全范围监控^[130-136]。内镜技术可延伸手术视野,清晰显示眼眶内部结构,尤其有助于眶尖部的减压操作^[116, 137-141]。

(三)斜视矫正手术

TAO 引起的限制性斜视是一种较难矫正的特殊类型斜视,手术效果难以估计且量效关系不易确定,常需行多次斜视矫正手术^[142-143]。眼外肌纤维化造成非对称性限制性眼球运动障碍,患者出现斜视、复视等症状,若药物和眼眶放射等治疗后症状仍存在,需行斜视矫正手术治疗。术前准确判断双眼眼肌受限程度非常重要,需要结合影像学检查、

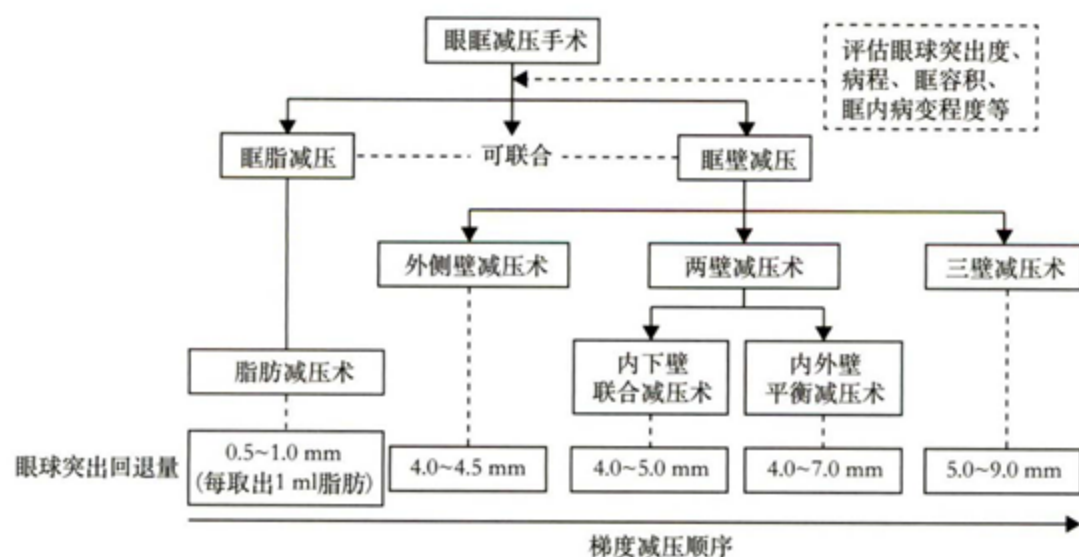


图2 眼眶减压手术的术式及特点

眼球知觉运动检查、双眼视功能检查和牵拉试验结果综合判断。

1. 手术目的

恢复双眼视轴平行以及第一眼位和功能眼位的双眼单视功能^[144-147]。不同 TAO 患者眼外肌不平衡程度及相应临床表现差异较大,对于明显眼球运动受限者,斜视矫正手术很难恢复全视野双眼单视功能,应以尽量重建第一眼位或阅读眼位的双眼单视功能为主。

2. 手术适应证

对于斜视度数稳定 3~6 个月以上、有明显斜视和复视症状、眼球运动受限或出现代偿头位的非活动期 TAO,可行斜视矫正手术^[144-145]。若同时需要行眼眶减压手术,则原则上须先行眼眶减压手术,术后随访情况稳定后再行斜视矫正手术,以免眼眶减压手术后出现新的眼位不正或复视。

3. 手术方式

(1) 受累肌减弱术:优先推荐受累肌减弱术,若巩膜缝线困难则可改为悬吊术。眼肌截除术(将受累肌截断后再缝合)并非绝对禁用。

(2) 拮抗肌加强术:在对受累眼肌进行后退或悬吊后,若仍残留较大斜视度数且复视症状明显,则可适当采用拮抗肌加强术^[148-149]。术中须充分松懈眼肌周围的纤维化组织和粘连^[150-151]。

4. 注意事项

TAO 限制性斜视者的眼外肌张力高,手术中的量效关系一般不同于常规斜视矫正手术,国内多采用静脉麻醉或全身麻醉进行手术,术中可使用调整缝线根据眼位实现术中一期调整眼肌的后退量。对于下直肌病变导致的限制性下斜视,应避免下直肌后退过矫,可轻度欠矫或后退对侧眼上直肌达到眼位平衡,以保证第一眼位和向下注视眼位的双眼单视功能。对于限制性上斜视,考虑到下方为功能眼位,应矫正达到正位,长期效果更佳。对于大矫正量内直肌后退术后仍残余的限制性内斜视,可考虑行外直肌加强术^[149];TAO 少见出现外斜视,诊断前必须排除重症肌无力等原因。

(四) 眼睑矫正手术

TAO 最常见的眼睑症状是眼睑退缩,包括上睑退缩和下睑退缩。上睑退缩分为轻度(退缩 1~2 mm)、中度(退缩 3~5 mm)和重度(退缩 5 mm 以上);下睑退缩分为轻度(退缩 1~2 mm)和重度(退缩 2 mm 以上)。不同程度的眼睑退缩须进行不同的眼睑矫正手术^[152-153]。此外,TAO 还可出现倒睫、

睑缘位置异常、上睑下垂等眼睑问题,均可采用手术方法解决。眼睑矫正手术应在 TAO 进入非活动期后进行,若合并眼球突出或斜视,则应在眼睑矫正手术前完成眼眶减压手术和斜视矫正手术。

1. 上睑退缩矫正手术的方式和适应证

(1) Müller 肌切除术:适用于轻度上睑退缩,可矫正 1~2 mm 的上睑退缩。

(2) 上睑提肌离断术:适用于中度及重度上睑退缩,可矫正 3 mm 以上的上睑退缩。

(3) 上睑提肌延长术:适用于重度上睑退缩,可矫正 5 mm 以上的上睑退缩。术中可选择的植入材料包括自体、异体和异种组织材料。自体组织材料包括耳软骨、睑板结膜瓣、口腔黏膜硬腭等;异体组织材料主要是同种异体巩膜组织;异种组织材料主要是异种脱细胞真皮^[154-156]。

2. 下睑退缩矫正手术的方式和适应证

(1) 下睑缩肌离断术:适用于轻度下睑退缩,可矫正 1~2 mm 的下睑退缩。

(2) 下睑缩肌延长术:适用于重度下睑退缩,可矫正 2 mm 以上的下睑退缩。推荐在离断下睑缩肌的基础上植入组织材料,组织材料的种类与上睑提肌延长术的植入材料相同^[157]。

(五) 推荐意见

推荐意见 18:非活动期或病情稳定半年以上 TAO 可选择手术治疗。若需行多种手术,应先行眼眶减压手术,再行斜视矫正手术,最后行眼睑矫正手术(1A)。

推荐意见 19:对活动期极重度 TAO(DON 或严重暴露性角膜病变),若非手术方法治疗无效,则应积极行眼眶减压手术等治疗,以挽救视功能(1A)。

推荐意见 20:根据 TAO 的症状及其程度,个性化选择眼眶减压手术的方式,进行梯度减压(1A)。

八、TAO 的危重症处理

TAO 的临床表现多样,其中以视神经病变和角膜溃疡甚至穿孔最为危重,严重影响视功能,甚至致盲,须紧急抢救。TAO 的视神经病变是指由于眼外肌肥大、眶压增高、局部免疫炎性反应浸润而导致的视神经病变,出现视力下降、视野异常、色觉或光敏感度受损、视觉诱发电位异常、相对性瞳孔传入障碍、视盘水肿或萎缩等特征性视功能损伤表现。TAO 的角膜溃疡和穿孔是由于严重眼睑退缩、结膜水肿脱垂、眼球高度突出、眼睑闭合不全造成的角膜暴露性病变因保守治疗无效加重所致。这两种 TAO 眼部危重症需要紧急处理,否则可致盲。若大

剂量糖皮质激素静脉冲击治疗无效,不必考虑甲亢是否控制,尽早行眼科手术治疗,但应密切关注发生甲状腺危象的可能性。

(一)视神经病变

采用大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗,推荐方案为甲泼尼龙 0.5~1.0 g/次静脉滴注,连续或隔天给药,每周 3 次,共 1~2 周^[158]。在糖皮质激素治疗期间,须密切随访视功能和眼部体征,若病情加重须紧急行眼眶减压手术抢救视力,手术指证见第 656 页“(一)手术治疗时机和原则”。

若糖皮质激素静脉冲击治疗后视力提高,可降低糖皮质激素剂量及频次,按照中重度活动期 TAO 的治疗方案进行治疗,同时密切监测视功能。但是,由于 DON 的病情较重,通常需要联合眼眶放射治疗或传统免疫抑制剂治疗。若以上治疗可有效控制病情进入 TAO 非活动期,则可根据实际情况选择相应的眼部矫正手术。

若在眼眶减压手术后,TAO 仍处于活动期,则需继续采用糖皮质激素、眼眶放射或传统免疫抑制剂治疗,病情稳定进入 TAO 非活动期后,再行眼部矫正手术。

(二)角膜溃疡和穿孔

对于角膜溃疡,首先应采用滴眼液、凝胶、眼膏及湿房镜等局部保护性措施;合并角膜感染时,须根据病原学检测结果使用抗生素等药物治疗。若上述治疗无效,须紧急行临时性睑缘缝合术,有效保护和修复角膜损伤,预防角膜穿孔^[159]。

条件允许时采用以下治疗方法:(1)眼眶减压手术:角膜暴露是眼球突出所致,行眼眶减压手术;(2)眼睑矫正手术:角膜暴露是眼睑退缩导致,行眼睑矫正手术。出现角膜穿孔,须与眼眶减压手术同期行角膜移植手术,眼眶减压手术中应尽量避免压迫眼球。

(三)推荐意见

推荐意见 21:对于出现 DON 的 TAO,应立即给予大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗,若 1~2 周内视力无提高甚至下降,则须尽快行眼眶减压手术;若视力提高,则在密切监测视功能的同时,继续糖皮质激素静脉冲击治疗或联合其他治疗方法(1A)。

推荐意见 22:对于出现角膜溃疡和穿孔的 TAO,应在治疗原发疾病的基础上减轻角膜暴露,并针对特定病原体进行抗感染治疗,有条件时应尽快行手术治疗(1B)。

九、TAO 合并全身疾病的处理

TAO 常合并糖尿病、高血压病、骨质疏松症、重

症肌无力及其他自身免疫性疾病等,需同步治疗。

1. 糖尿病:TAO 合并糖尿病患者需在内分泌科指导下接受糖尿病治疗,当血糖水平控制在目标范围内后,再开始采用糖皮质激素治疗 TAO。由于糖皮质激素静脉冲击治疗可能引起血糖水平暂时升高^[160],亦可使糖尿病前期转变为糖尿病,因此治疗期间及治疗结束后须持续监测血糖水平,及时调整口服降糖药物或胰岛素注射剂量。噻唑烷二酮类降糖药可通过眼眶脂肪和结缔组织中高表达的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 受体刺激功能性 TSHR 表达而加重 TAO,因此活动期 TAO 患者应避免使用该类药物,对伴有糖尿病的 GD 患者亦应谨慎使用噻唑烷二酮类降糖药^[161]。

2. 高血压病:对于合并高血压病的 TAO 患者,应在血压得到有效控制后进行糖皮质激素静脉冲击治疗。在治疗期间及治疗结束后应持续监测血压,当血压出现明显变化时应及时就诊。

3. 骨质疏松症:甲亢患者骨密度减低,骨质疏松性骨折风险明显增加,糖皮质激素治疗亦可导致糖皮质激素相关性骨质疏松。因此,TAO 患者(尤其年龄 ≥ 40 岁者)在接受糖皮质激素治疗前应测定骨密度,并且在治疗期间须补充元素钙(1 000~1 200 mg/d)、维生素 D₃(600~800 IU/d)或活性维生素 D。对于确诊骨质疏松或骨量减低且采用骨折风险预测简易工具评估为骨折中、高风险者,除了基础治疗外,须接受抗骨质疏松药物治疗,可选择抑制骨吸收或促进骨形成药物,如双膦酸盐、地舒单抗克隆抗体、雷洛昔芬(限绝经后妇女)和降钙素(使用时间限 3 个月)等以及甲状旁腺激素类似物^[162-163]。

4. 其他自身免疫性疾病:TAO 是一种自身免疫性疾病,因此患者可能合并其他自身免疫性疾病,如自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎和银屑病等。GD 可合并重症肌无力,眼部表现为上睑下垂和眼球运动受限,应与 TAO 鉴别诊断;TAO 可合并眼肌型重症肌无力,需进行鉴别诊断^[164-165]。对合并其他自身免疫性疾病的 TAO 患者,推荐进行 MDT。

5. 推荐意见

推荐意见 23:合并糖尿病、高血压病的 TAO,应治疗相应疾病至病情平稳后再开始进行糖皮质激素等免疫抑制治疗(1A)。

推荐意见 24:TAO 合并骨质疏松或其他自身免疫性疾病时,应同时给予相应的诊疗(1A)。

附录 1: 中国人群眼球突出度研究结果

第一作者及文献	研究对象	年份	样本量 (例)	年龄(年龄范围)(岁)	眼球突出度(mm)	正常眼球突出度上限(mm)
Wu 等 ^[166]	中国东北地区人群	2015	2 010	33.4±25.4(8~87)	右眼 15.0±2.0 左眼 15.0±1.9	右眼 19.0 左眼 18.8
Tsai ^[167]	中国台湾人群	2005	419	53.7(18~90)	男 14.0±2.3 女 13.9±2.4	18.6
Cheung ^[168]	中国香港人群	2019	1 485	(18~92)	男右眼 15.3±2.8 男左眼 15.2±2.9 女右眼 14.4±2.7 女左眼 14.3±2.7	男 9.5~20.9 女 9.0~19.7
李凤鸣 ^[169]	中国人群	2005			12.6~13.6	21
宋国祥 ^[170]	中国人群	2010			11.68~13.93	21

注:表内空项示无相关数据

附录 2: 甲状腺相关眼病(TAO)的生活质量评分

视功能分量表			
以下问题专门针对您的 TAO,请根据过去 1 周的情况回答。在过去的 1 周内,TAO 是否影响您做以下事情? 根据您的实际情况在相应方框内打钩,每个问题仅选择最符合您情况的 1 项。谢谢!			
	严重影响	稍影响	不影响
骑自行车或电动车(没学过□)	☐	☐	☐
开车(没有驾照□)	☐	☐	☐
室内走动	☐	☐	☐
室外行走	☐	☐	☐
看书看报	☐	☐	☐
看电视	☐	☐	☐
兴趣爱好及平时娱乐	☐	☐	☐
做您想做的事	☐	☐	☐
外观分量表			
请根据您的 TAO 情况回答以下问题。谢谢!			
	是的,严重	是的,有些是	不,没有
您是否感觉到 TAO 改变您的外表?	☐	☐	☐
您是否感觉到 TAO 使您受到别人的注视?	☐	☐	☐
您是否感觉到别人因为 TAO 对您不友善?	☐	☐	☐
您是否感觉到 TAO 影响您的自信心?	☐	☐	☐
您是否感觉到 TAO 影响您结交新朋友?	☐	☐	☐
您是否感觉到 TAO 使您受到了社会孤立?	☐	☐	☐
您是否觉得 TAO 使您拍照的次数减少?	☐	☐	☐
您是否会试图掩饰 TAO 给您带来的外貌变化?	☐	☐	☐

附录 3: TAO 的中医药治疗

多种中药及针刺在 TAO 治疗中取得了一定疗效。中医药治疗 TAO 的适应证:(1)中重度和极重度活动期 TAO,作为西医治疗的辅助方法;(2)糖皮质激素及其他传统免疫抑制剂治疗无效或复发的活动期 TAO;(3)部分非活动期 TAO;(4)TAO 手术治疗后眼睑、结膜水肿和眼部干涩不适等症状的调理。

(一)中药治疗

多种中药如淫羊藿^[171]、虎杖^[172]、莲子心^[173]等已被证实具有良好的免疫抑制、消肿、抗炎、抑制眼眶脂肪细胞增殖、促进脂肪细胞凋亡、减少脂肪积聚、抗纤维化等作用,可用于治疗 TAO。临床采用病证结合、分期辨治的治疗原则^[174]。一项随机对照研究结果证明,中药复方通过益气温阳、化痰祛瘀治疗,可有效改善阳气亏虚、痰瘀阻滞证型 TAO

的眼球突出度,不良反应较低^[175]。雷公藤多甙具有祛风解毒和除湿消肿功效,可发挥抗炎和抑制细胞免疫反应和体液免疫反应等作用,联合口服糖皮质激素可改善眼球突出度和复发率,并降低药物不良反应^[176]。不良反应包括恶心、食欲减退、月经紊乱、精子活力及数目减少、白细胞和血小板数量减少等。老年及严重心血管疾病、肝肾功能不全及过敏体质者慎用。

(二) 针刺治疗

针刺可改善眼部微循环及视觉传导通路,促进炎症反应及水肿消退,改善眼部症状,调节免疫,提高视力。在中药治疗的基础上联合远近配穴针刺治疗,可提高 TAO 的疗效,降低眼球突出度^[177]。针刺治疗联合中药治疗还可明显降低 TAO 患者的甲状腺刺激性免疫球蛋白水平^[178]。穴位可取攒竹、鱼腰、丝竹空穴、印堂穴、耳垂眼穴、合谷、三阴交、足三里等^[177, 179]。

形成指南意见的专家组成员:(^{*}示中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组委员;^{*}示中华医学会内分泌学分会甲状腺学组委员)

指南指导委员会

首席临床专家:范先群^{*}(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组组长)、单忠艳^{*}(中国医科大学附属第一医院内分泌科,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组组长)

首席方法学专家:俞章盛(上海交通大学医学院临床研究中心)

周慧芳(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科,执笔)、李玉妹(中国医科大学附属第一医院内分泌科,执笔)

指南共识专家组

眼科(按姓氏拼音排序):李冬梅^{*}(首都医科大学附属北京同仁医院,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)、李养军^{*}(解放军空军军医大学唐都医院)、廖洪斐^{*}(南昌大学附属眼科医院)、刘小伟^{*}(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、卢苇^{*}(大连医科大学附属第二医院)、钱江^{*}(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)、秦伟^{*}(重庆医科大学附属第三医院,现在重庆北部宽仁医院)、孙丰源^{*}(天津医科大学眼科医院,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)、田彦杰^{*}(北京大学第三医院)、魏锐利^{*}(解放军海军军医大学附属长征医院)、吴文灿^{*}(温州医科大学附属眼视光医院)、肖利华^{*}(解放军总医院眼科医学部,现在北京美尔目定慧医院,中华医学会眼科学分会眼

整形眼眶病学组副组长)、熊炜^{*}(中南大学湘雅三医院)、杨华胜^{*}(中山大学中山眼科中心)、叶娟^{*}(浙江大学医学院附属第二医院,中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组副组长)、袁洪峰^{*}(解放军陆军特色医学中心,现在重庆爱尔眼科医院)、朱豫^{*}(郑州大学附属第一医院)、赵晨^{*}(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院)

内分泌科(按姓氏拼音排序):李红(上海中医药大学附属龙华医院)、李成江^{*}(浙江大学医学院附属第一医院,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组副组长)、陆颖理(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、沈洁^{*}(南方医科大学顺德医院)、施秉银(西安交通大学第一附属医院)、石勇铨^{*}(解放军海军军医大学附属长征医院,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组副组长)、宋怀东^{*}(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、滕卫平(中国医科大学内分泌研究所)、王曙^{*}(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张海清^{*}(山东第一医科大学附属省立医院,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组副组长)、赵家军(山东第一医科大学附属省立医院)、周翔海^{*}(北京大学人民医院,中华医学会内分泌学分会甲状腺学组副组长)

其他学科(按姓氏拼音排序):白永瑞(上海交通大学医学院附属仁济医院放射治疗科)、陈立波(上海交通大学医学院附属第六人民医院核医学科)、樊友本(上海交通大学医学院附属第六人民医院普外科)、贺政(中国医科大学附属第一医院放射治疗科)、李斌(上海市免疫学研究所)、马玉波(上海交通大学医学院附属第九人民医院核医学科)、邵滋畅(上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面头颈肿瘤科放射治疗组)、陶晓峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科)、田文(解放军总医院普外医学部甲状腺瘤外科)、王可可(中国医科大学附属第一医院药理学部)、姚京(解放军总医院普外医学部甲状腺瘤外科)、朱凌(上海交通大学医学院附属第九人民医院放射科)、朱晨芳(上海交通大学医学院附属第九人民医院普外科)

指南外审组

眼科专家(按姓氏拼音排序):白萍^{*}(河北省眼科医院)、陈樱^{*}(武汉大学人民医院)、崔极哲^{*}(吉林大学第二医院)、郭波^{*}(四川大学华西医院)、郭庆^{*}(哈尔滨医科大学第一医院眼科医院)、贾仁兵(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、李鸿^{*}(重庆医科大学附属第一医院)、林明^{*}(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、刘洪雷^{*}(西安市人民医院)、李光宇(吉林大学第二医院)、潘叶^{*}(天津市眼科医院)、乔丽珊^{*}(安徽医科大学第一附属医院)、任彦新^{*}(河北医科大学第二医院)、谭佳(中南大学湘雅医院)、王富华(山东第一医科大学附属眼科医院)、项楠^{*}(华中科技大学同济医学院附属同济医院,现在艾格眼科集团)、许雪亮^{*}(中南大学湘雅医院)、薛尚才^{*}(甘肃省第二人民医院)、杨滨滨^{*}(哈尔滨医科大学附属第二医院)、杨文慧^{*}(天津医科大学

总医院)、于刚*(首都医科大学附属北京儿童医院,现在北京美和眼科)、张积*(苏州大学附属第二医院)、张黎*(河南省立眼科医院)、张艳飞*(昆明医科大学第一附属医院)、周忠友*(河北医科大学第三医院)

内分泌科专家(按姓氏拼音排序):蔡晓频*(中日友好医院)、成志锋*(哈尔滨医科大学附属第四医院)、冯晓云*(上海交通大学附属第一人民医院)、高莹*(北京大学第一医院)、管洪宇*(中山大学附属第一医院)、何兰杰*(山东大学齐鲁医院)、洪天配*(北京大学第三医院)、侯俊秀*(内蒙古医科大学附属医院)、胡玲*(南昌大学第三附属医院)、兰丽珍*(山西医科大学第一医院)、李晓苗*(解放军空军军医大学第一附属医院)、李艳波*(深圳大学附属华南医院)、连小兰*(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)、刘爱华*(北京大学第三医院)、刘东方*(重庆医科大学附属第二医院)、刘晓云*(南京医科大学第一附属医院)、母义明(解放军总医院第一医学中心)、宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、彭年春*(贵州医科大学附属医院)、彭永德(上海交通大学附属第一人民医院)、乔洁(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、盛春君*(上海交通大学医学院附属第十人民医院)、史晓光*(中国医科大学附属盛京医院)、童南伟*(四川大学华西医院)、王斐*(青岛大学附属医院)、王广*(首都医科大学附属北京朝阳医院)、王悦*(西安交通大学第一附属医院)、王海宁*(北京大学第三医院)、王晓霞*(北京医院)、卫红艳*(天津医科大学总医院)、魏琼*(东南大学附属中大医院)、温俊平*(福建医科大学福建省立医院)、吴木潮*(中山大学孙逸仙纪念医院)、邢倩*(大连医科大学附属第一医院)、徐书杭*(南京中医药大学附属中西医结合医院)、严励*(中山大学孙逸仙纪念医院)、张皎月*(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张进安*(上海健康医学院附属周浦医院)、左春林*(安徽医科大学第一附属医院)

药学专家:蔡爽(中国医科大学附属第一医院药学部),原永芳(上海交通大学医学院附属第九人民医院药剂科)

患者代表:赵子文、毕明辉、丁卫华

指南学术秘书组

王洋(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、王薇薇(中国医科大学附属第一医院内分泌科)、孙静(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、李寅炜(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)

指南证据评价组(按姓氏拼音排序)

崔怡丹(上海交通大学生命科学与技术学院)、方思捷(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、高静(上海交通大学医学院临床研究中心)、黄雅琢(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、金君(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、刘星彤(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、韦怡宁(上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科)、张硕(上海交通大学医学院附属第九人民

医院眼科)

声明 本指南严格按照世界卫生组织、中华医学会的指南制定规范制定,并参考指南研究与评价工具和国际实践指南报告标准,旨在为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下均必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;制定过程中严格遵循WHO指南制定利益冲突条例和指南伦理道德标准,全体参与成员均填写利益冲突声明表,经过评价均与指南制定不存在直接利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.3389/fendo.2020.615993.
- [2] World Health Organization. WHO handbook for guideline development[M]. 2nd ed. Geneva: WHO Press, 2014: 1-167.
- [3] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.
- [4] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6): 792-795. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72787-4.
- [5] Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach[J]. *Br J Ophthalmol*, 1989, 73(8): 639-644. DOI: 10.1136/bjo.73.8.639.
- [6] Wang Y, Zhang S, Zhang Y, et al. A single-center retrospective study of factors related to the effects of intravenous glucocorticoid therapy in moderate-to-severe and active thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1): 13. DOI: 10.1186/s12902-018-0240-8.
- [7] Liu X, Su Y, Jiang M, et al. Application of magnetic resonance imaging in the evaluation of disease activity in Graves' ophthalmopathy[J]. *Endocr Pract*, 2021, 27(3): 198-205. DOI: 10.1016/j.eprac.2020.09.008.
- [8] Hu H, Xu XQ, Chen L, et al. Predicting the response to glucocorticoid therapy in thyroid-associated ophthalmopathy: mobilizing structural MRI-based quantitative measurements of orbital tissues[J]. *Endocrine*, 2020, 70(2): 372-379. DOI: 10.1007/s12020-020-02367-5.
- [9] 蔡秋月, 陈智毅, 李晨钟, 等. 核磁共振眼外肌与同侧脑白质信号强度比值对甲状腺相关性眼病活动性评判价值的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(2): 106-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.02.004.
- [10] Gagliardo C, Radellini S, Morreale B, et al. Lacrimal gland herniation in Graves ophthalmopathy: a simple and useful MRI biomarker of disease activity[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4): 2138-2141. DOI: 10.1007/s00330-019-06570-5.
- [11] Huang D, Luo Q, Yang H, et al. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(8): 4935-4943. DOI: 10.1167/iov.13-13704.
- [12] Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, et al. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical

- activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr J*, 2010, 57(10): 853-861. DOI: 10.1507/endocrj.k10e-156.
- [13] 吴桐,唐东润,王峰,等. 动态增强核磁技术对评定甲状腺相关眼病病程的价值[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(6): 430-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.06.007.
- [14] Ma R, Geng Y, Gan L, et al. Quantitative T1 mapping MRI for the assessment of extraocular muscle fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Endocrine*, 2022, 75(2): 456-464. DOI: 10.1007/s12020-021-02873-0.
- [15] 唐美婷,曾薛颖,李阳,等. 99Tcm-DTPA眼眶SPECT/CT在甲状腺相关眼病分期评价中的应用[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(11): 830-836. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20210331-00152.
- [16] Bartalena L, Kahaly GJ, 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. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [17] 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.
- [18] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(3): 273-285. DOI: 10.1530/EJE-07-0666.
- [19] Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease: recommendations of the ad hoc committee of the American thyroid association[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977, 44(1): 203-204. DOI: 10.1210/jcem-44-1-203.
- [20] Graves' disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 53. DOI: 10.1038/s41572-020-0195-8.
- [21] Taylor PN, Zhang L, Lee R, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 104-116. DOI: 10.1038/s41574-019-0305-4.
- [22] Fang S, Zhang S, Huang Y, et al. Evidence for associations between Th1/Th17 "hybrid" phenotype and altered lipometabolism in very severe Graves orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): dgaa124. DOI: 10.1210/clinem/dgaa124.
- [23] 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. DOI: 10.1210/jc.2018-01626.
- [24] Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic th17 cells in Graves orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(11): 4273-4283. DOI: 10.1210/jc.2017-01349.
- [25] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1552-1565. DOI: 10.1056/NEJMr1510030.
- [26] Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 10(2): 116-122. DOI: 10.1016/j.autrev.2010.08.018.
- [27] Peter HH, Ochs HD, Cunningham-Rundles C, et al. Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(3): 479-491. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.016.
- [28] Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: mechanism and clinical implications [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107502. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107502.
- [29] Mann K. Risk of smoking in thyroid-associated orbitopathy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107 Suppl 5: S164-S167. DOI: 10.1055/s-0029-1212176.
- [30] Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives[J]. *Endocr Rev*, 2000, 21(2): 168-199. DOI: 10.1210/edrv.21.2.0393.
- [31] 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. DOI: 10.1136/bjo.87.6.773.
- [32] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867. DOI: 10.1038/nature05485.
- [33] 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.
- [34] 叶小珍,黄珊珊,刘隽,等. 高胆固醇血症: 甲状腺相关性眼病新的发病危险因素? [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(11): 823-825. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.11.007.
- [35] Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management[J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(6): 747-793. DOI: 10.1210/edrv-14-6-747.
- [36] Sisson JC, Schipper MJ, Nelson CC, et al. Radioiodine therapy and Graves' ophthalmopathy[J]. *J Nucl Med*, 2008, 49(6): 923-930. DOI: 10.2967/jnumed.107.049437.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Marcocci C, Bartalena L. Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(10 Suppl): 15-20.
- [40] Heisel CJ, Riddering AL, Andrews CA, et al. Serum vitamin D deficiency is an independent risk factor for thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36(1): 17-20. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001437.
- [41] Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150(5): 1098-1101.
- [42] Diana T, Ponto KA, Kahaly GJ. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(4): 703-712. DOI: 10.1007/s40618-020-01380-9.

- [43] 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. DOI: 10.1089/thy.2019.0150.
- [44] 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. DOI: 10.1089/thy.2014.0218.
- [45] 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. DOI: 10.1089/thy.2013.0445.
- [46] Wakelkamp IM, Baldeschi L, Saeed P, et al. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? a randomized controlled trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005, 63(3): 323-328. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02345.x.
- [47] 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. DOI: 10.1056/NEJM199801083380201.
- [48] Marcocci C, Bruno-Bossio G, Manetti L, et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51(4): 503-508. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1999.00843.x.
- [49] Laurberg P, Berman DC, Andersen S, et al. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2011, 21(9): 951-956. DOI: 10.1089/thy.2011.0039.
- [50] Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD010094. DOI: 10.1002/14651858.CD010094.pub2.
- [51] Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(1): 69-75. DOI: 10.1530/EJE-07-0450.
- [52] Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, et al. Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: a systematic review of the literature[J]. *Syst Rev*, 2020, 9(1): 201. DOI: 10.1186/s13643-020-01459-7.
- [53] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(2): 167-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.02.018.
- [54] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting [J]. *Ocul Surf*, 2013, 11(4): 246-258. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.07.003.
- [55] Baudouin C, Cochener B, Pisella PJ, et al. Randomized, phase III study comparing osmoprotective carboxymethylcellulose with sodium hyaluronate in dry eye disease[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2012, 22(5): 751-761. DOI: 10.5301/ejo.5000117.
- [56] Vogel R, Crockett RS, 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. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.023.
- [57] Rahman I, Cannon PS, Sadiq SA. Tonopen versus Goldmann applanation tonometry for detecting restrictive thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2010, 26(1): 36-38. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3181b80fcb.
- [58] Betzler BK, Young SM, Sundar G. Intraocular pressure and glaucoma in thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2022, 38(3): 219-225. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002049.
- [59] Li X, Bai X, Liu Z, et al. The effect of inferior rectus muscle thickening on intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *J Ophthalmol*, 2021, 2021: 9736247. DOI: 10.1155/2021/9736247.
- [60] 杨华胜, 叶慧蓉. 甲状腺相关眼病高眼压是否需要降眼压治疗[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(11): 811-813. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.11.004.
- [61] Längericht J, Krämer I, Kahaly GJ. Glucocorticoids in Graves' orbitopathy: mechanisms of action and clinical application[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11: 2042018820958335. DOI: 10.1177/2042018820958335.
- [62] Kahaly GJ, 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. DOI: 10.1210/jc.2005-0148.
- [63] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with Graves' ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6): 1999-2007. DOI: 10.1210/jc.2013-3919.
- [64] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4454-4463. DOI: 10.1210/jc.2012-2389.
- [65] Riedl M, Kolbe E, Kampmann E, et al. Prospectively recorded and MedDRA-coded safety data of intravenous methylprednisolone therapy in Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2015, 38(2): 177-182. DOI: 10.1007/s40618-014-0227-x.
- [66] Marcocci C, Watt T, Altea MA, 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. DOI: 10.1530/EJE-11-0779.
- [67] Zang S, Kahaly GJ. Steroids and the immune response in Graves orbitopathy[J]. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*, 2011, 11(2): 90-98. DOI: 10.2174/187152211795495689.
- [68] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(8): 3562-3567. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7737.

- [69] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 320-332. DOI: 10.1210/jc.2010-1962.
- [70] Ebner R, Devoto MH, Weil D, et al. Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone[J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(11): 1380-1386. DOI: 10.1136/bjo.2004.046193.
- [71] Lee SJ, Rim TH, Jang SY, 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. DOI: 10.1007/s00417-012-2153-y.
- [72] 罗丽华, 高立新, 王薇, 等. 曲安奈德结膜上方穹隆部深层注射治疗甲状腺相关眼病上睑退缩的临床观察[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(7): 524-529. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20191009-00504.
- [73] Droste PJ, Ellis FD, Sondhi N, et al. Linear subcutaneous fat atrophy after corticosteroid injection of periocular hemangiomas[J]. *Am J Ophthalmol*, 1988, 105(1): 65-69. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90122-5.
- [74] Fraunfelder FT, Grove JA. Drug-induced ocular side effects [M]. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996: 323-328.
- [75] Gomez-Ulla F, Gonzalez F, Ruiz-Fraga C. Unintentional intraocular injection of corticosteroids[J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1993, 71(3): 419-421. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1993.tb07161.x.
- [76] Bullock JD, Warwar RE, Green WR. Ocular explosions from periocular anesthetic injections: a clinical, histopathologic, experimental, and biophysical study[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(12): 2341-2352, discussion 2352-2353. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)90538-9.
- [77] Egbert JE, Schwartz GS, Walsh AW. Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intralesional injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma[J]. *Am J Ophthalmol*, 1996, 121(6): 638-642. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70629-4.
- [78] Teus MA, Teruel JL, Pascual J, et al. Corticosteroid-induced toxic optic neuropathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1991, 112(5): 605-606. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)76873-4.
- [79] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1748-1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949.
- [80] 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.
- [81] Douglas RS, Kossler AL, Abrams J, et al. Expert consensus on the use of teprotumumab for the management of thyroid eye disease using a modified-delphi approach [J/OL]. *J Neuroophthalmol*, 2022, 42: E1[2022-04-01]. https://journals.lww.com/jneuro-ophthalmology/Fulltext/9900/Expert_Consensus_on_the_Use_of_Teprotumumab_for.15.aspx. [published online ahead of print March 24, 2022]. DOI: 10.1097/WNO.0000000000001560.
- [82] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 422-431. DOI: 10.1210/jc.2014-3014.
- [83] Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2021, 31(5): 821-828. DOI: 10.1089/thy.2020.0269.
- [84] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 432-441. DOI: 10.1210/jc.2014-2572.
- [85] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, 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. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [86] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2816. DOI: 10.3390/jcm9092816.
- [87] Ye X, Bo X, Hu X, 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. DOI: 10.1111/cen.13170.
- [88] Kahaly GJ, 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30020-2.
- [89] Lee A, Riedl M, Frommer L, et al. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2020, 43(6): 767-777. DOI: 10.1007/s40618-019-01161-z.
- [90] Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, et al. Cyclosporin 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. DOI: 10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x.
- [91] Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 1989, 321(20): 1353-1359. DOI: 10.1056/NEJM198911163212002.
- [92] Gürdal C, Genç I, Saraç O, et al. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(9): 771-777. DOI: 10.3109/02713683.2010.490320.
- [93] 周梦溪. 甲状腺相关眼病疗效影响因素分析及机制探讨 [D]. 上海: 上海交通大学, 2019. DOI: 10.27307/d.cnki.gsytu.2019.003938.
- [94] Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy[J]. *Drugs*, 2019, 79(2): 109-124. DOI: 10.1007/s40265-018-1045-9.
- [95] Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2×2 factorial, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(4): 299-309. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30021-4.
- [96] 罗清礼, 何为民, 唐莉, 等. 甲状腺相关眼病的放射治疗[J].

- 中华眼科杂志, 2006, 42(3): 218-221. DOI: 10.3760/j.issn: 0412-4081.2006.03.007.
- [97] Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, et al. Combination therapy of intravenous steroids and orbital irradiation is more effective than intravenous steroids alone in patients with Graves' orbitopathy[J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49(10): 739-747. DOI: 10.1055/s-0043-116945.
- [98] Wang Y, Zhou H, Fan X. The effect of orbital radiation therapy on thyroid-associated orbitopathy complicated with dysthyroid optic neuropathy[J]. *Front Med*, 2017, 11(3): 359-364. DOI: 10.1007/s11684-017-0528-5.
- [99] Ng CM, Yuen HK, Choi KL, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study[J]. *Hong Kong Med J*, 2005, 11(5): 322-330.
- [100] Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, García MB, et al. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2000, 355(9214): 1505-1509. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02165-6.
- [101] Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(1): 15-20. DOI: 10.1210/jc.2003-030809.
- [102] Wu Y, Tong B, Luo Y, et al. Effect of radiotherapy on moderate and severe thyroid associated ophthalmopathy: a double blind and self-controlled study[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2): 2086-2096.
- [103] Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, et al. Low-versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 102-108. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6257.
- [104] Shams PN, Ma R, Pickles T, et al. Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(6): 1299-1305. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.02.044.
- [105] Rush S, Winterkorn JM, Zak R. Objective evaluation of improvement in optic neuropathy following radiation therapy for thyroid eye disease[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1): 191-194. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00528-3.
- [106] Gerling J, Kommerell G, Henne K, et al. Retrobulbar irradiation for thyroid-associated orbitopathy: double-blind comparison between 2.4 and 16 Gy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1): 182-189. DOI: 10.1016/s0360-3016(02)03795-1.
- [107] Snijders-Keilholz A, De Keizer RJ, Goslings BM, et al. Probable risk of tumour induction after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy[J]. *Radiother Oncol*, 1996, 38(1): 69-71. DOI: 10.1016/0167-8140(95)01670-8.
- [108] Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, et al. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3561-3566. DOI: 10.1210/jc.2003-030260.
- [109] Petersen IA, Kriss JP, McDougall IR, et al. Prognostic factors in the radiotherapy of Graves' ophthalmopathy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990, 19(2): 259-264. DOI: 10.1016/0360-3016(90)90532-o.
- [110] Li YJ, Luo Y, Xie XQ, et al. The efficacy of intensity modulated radiation therapy in treating thyroid-associated ophthalmopathy and predictive factors for treatment response[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17533. DOI: 10.1038/s41598-017-17893-y.
- [111] 王毅, 李月月, 杨娜, 等. 最大化眼眶减压术治疗重度甲状腺相关眼病视神经病变的疗效及影响因素[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(6): 416-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.06.005.
- [112] 程金伟, 魏锐利. 聚焦眼眶减压手术治疗甲状腺相关视神经病变的争议问题[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(7): 488-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.07.003.
- [113] Ma Y, Tang M, Kikkawa DO, et al. Correction of lower eyelid retraction combined with entropion in thyroid eye disease patients of east Asian ancestry[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021: 11206721211035613. DOI: 10.1177/11206721211035613.
- [114] Ben Simon GJ, Mansury AM, Schwarcz RM, et al. Simultaneous orbital decompression and correction of upper eyelid retraction versus staged procedures in thyroid-related orbitopathy[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(5): 923-932. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.12.028.
- [115] Sellari-Franceschini S, Rocchi R, Marinò M, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: results of a randomized clinical trial[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(9): 1037-1042. DOI: 10.1007/s40618-018-0847-7.
- [116] Wu W, Selva D, Bian Y, et al. Endoscopic medial orbital fat decompression for proptosis in type 1 graves orbitopathy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(2): 277-284. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.10.029.
- [117] Wu CH, Chang TC, Liao SL. Results and predictability of fat-removal orbital decompression for disfiguring graves exophthalmos in an Asian patient population[J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(4): 755-759. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.11.020.
- [118] Richter DF, Stoff A, Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy by intraorbital fat removal (Olivari technique): experience and progression after more than 3000 operations over 20 years[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 120(1): 109-123. DOI: 10.1097/01.prs.0000263655.47148.9e.
- [119] Chang EL, Piva AP. Temporal fossa orbital decompression for treatment of disfiguring thyroid-related orbitopathy [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(9): 1613-1619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.02.024.
- [120] Bengoa-González Á, Galindo-Ferreiro A, Mencía-Gutiérrez E, et al. Deep lateral wall partial rim-sparing orbital decompression with ultrasonic bone removal for treatment of thyroid-related orbitopathy[J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 9478512. DOI: 10.1155/2019/9478512.
- [121] Sellari-Franceschini S, Lenzi R, Santoro A, et al. Lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 39(1): 16-20. DOI: 10.1016/j.ijom.2009.10.011.
- [122] Ben Simon GJ, Wang L, McCann JD, et al. Primary-gaze diplopia in patients with thyroid-related orbitopathy undergoing deep lateral orbital decompression with intraconal fat debulking: a retrospective analysis of treatment outcome[J]. *Thyroid*, 2004, 14(5): 379-383. DOI: 10.1089/105072504774193221.

- [123] Unal M, Leri F, Konuk O, et al. Balanced orbital decompression combined with fat removal in Graves ophthalmopathy: do we really need to remove the third wall? [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2003, 19(2): 112-118. DOI: 10.1097/01.IOP.0000056145.71641.F5.
- [124] Silver RD, Harrison AR, Goding GS. Combined endoscopic medial and external lateral orbital decompression for progressive thyroid eye disease[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 134(2): 260-266. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.10.018.
- [125] Leone CR, Bajandas FJ. Inferior orbital decompression for thyroid ophthalmopathy[J]. *Arch Ophthalmol*, 1980, 98(5): 890-892. DOI: 10.1001/archophth. 1980. 01020030884016.
- [126] Liao SL, Chang TC, Lin LL. Transcaruncular orbital decompression: an alternate procedure for Graves ophthalmopathy with compressive optic neuropathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(5): 810-818. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.12.010.
- [127] Fatourech V, Garrity JA, Bartley GB, et al. Graves ophthalmopathy: results of transantral orbital decompression performed primarily for cosmetic indications[J]. *Ophthalmology*, 1994, 101(5): 938-942.
- [128] Chu EA, Miller NR, Grant MP, et al. Surgical treatment of dysthyroid orbitopathy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(1): 39-45. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.04.004.
- [129] Tooley AA, Godfrey KJ, Kazim M. Evolution of thyroid eye disease decompression-dysthyroid optic neuropathy[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(2): 206-211. DOI: 10.1038/s41433-018-0259-0.
- [130] Nguyen J, Fay A, Yadav P, et al. Stereotactic microdebrider in deep lateral orbital decompression for patients with thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(3): 262-266. DOI: 10.1097/IOP. 00000000000000132.
- [131] Heisel CJ, Tuohy MM, Riddering AL, et al. Stereotactic navigation improves outcomes of orbital decompression surgery for thyroid associated orbitopathy[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36(6): 553-556. DOI: 10.1097/IOP.00000000000001630.
- [132] Prevost A, Dekeister C, Caron P, et al. Outcomes of orbital decompression using surgical navigation in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(10): 1279-1285. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.02.008.
- [133] Wu CY, Kahana A. Stereotactic navigation with a registration mask in orbital decompression surgery: preliminary results[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(6): 440-444. DOI: 10.1097/IOP. 00000000000000369.
- [134] Millar MJ, Maloof AJ. The application of stereotactic navigation surgery to orbital decompression for thyroid-associated orbitopathy[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(7): 1565-1571. DOI: 10.1038/eye.2009.24.
- [135] Patel BC. Stereotactic navigation for lateral orbital wall decompression[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(7): 1493-1495. DOI: 10.1038/eye.2009.25.
- [136] Servat JJ, Elia MD, Gong D, et al. Electromagnetic image-guided orbital decompression: technique, principles, and preliminary experience with 6 consecutive cases[J]. *Orbit*, 2014, 33(6): 433-436. DOI: 10.3109/01676830.2014.950284.
- [137] Bleier BS, Lefebvre DR, Freitag SK. Endoscopic orbital floor decompression with preservation of the inferomedial strut[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(1): 82-84. DOI: 10.1002/alr.21231.
- [138] Tu Y, Xu M, Kim AD, et al. Modified endoscopic transnasal orbital apex decompression in dysthyroid optic neuropathy[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2021, 8(1): 19. DOI: 10.1186/s40662-021-00238-2.
- [139] Schiff BA, McMullen CP, Farinhas J, et al. Use of computed tomography to assess volume change after endoscopic orbital decompression for Graves' ophthalmopathy[J]. *Am J Otolaryngol*, 2015, 36(6): 729-735. DOI: 10.1016/j.amjoto.2015.06.005.
- [140] Gulati S, Ueland HO, Haugen OH, et al. Long-term follow-up of patients with thyroid eye disease treated with endoscopic orbital decompression[J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(2): 178-183. DOI: 10.1111/aos.12469.
- [141] Dubin MR, Tabaei A, Scruggs JT, et al. Image-guided endoscopic orbital decompression for Graves' orbitopathy [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2008, 117(3): 177-185. DOI: 10.1177/000348940811700304.
- [142] 鲁志卿, 颜建华. 甲状腺相关眼病患者斜视手术量效关系分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2007, 43(11): 982-986. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2007.11.006.
- [143] Mocan MC, Ament C, Azar NF. The characteristics and surgical outcomes of medial rectus recessions in Graves' ophthalmopathy[J]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2007, 44(2): 93-100. DOI: 10.3928/01913913-20070301-02.
- [144] 吴元. 甲状腺相关斜视的治疗策略[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2021, 29(1): 42-45, 23, 26. DOI: 10.3969/j. ISSN.1005-328X.2021.01.016.
- [145] 艾立坤. 甲状腺相关眼病限制性斜视的治疗 [J]. *眼科*, 2012, 21(6): 367-370.
- [146] Honglertnapakul W, Cavuoto KM, McKeown CA, et al. Surgical treatment of strabismus in thyroid eye disease: characteristics, dose-response, and outcomes[J]. *J AAPOS*, 2020, 24(2): 72. e1-72. DOI: 10.1016/j. jaapos. 2019. 12.014.
- [147] Eckstein A, Esser J, Oeverhaus M, et al. Surgical treatment of diplopia in Graves orbitopathy patients[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(4S Suppl 1): S75-S84. DOI: 10.1097/IOP.00000000000001148.
- [148] 张伟, 赵堪兴, 郭新, 等. 静止期甲状腺相关眼病患者眼外肌病变的手术治疗[J]. *眼科研究*, 2005, 23(1): 83-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2005.01.026.
- [149] Kim EY, Roper-Hall G, Cruz OA. Effectiveness of bilateral lateral rectus resection for residual esotropia in dysthyroid ophthalmopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 171: 84-87. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.029.
- [150] Nguyen VT, Park DJ, Levin L, et al. Correction of restricted extraocular muscle motility in surgical management of strabismus in Graves' ophthalmopathy[J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(2): 384-388. DOI: 10.1016/s0161-6420(01) 00884-3.
- [151] Dal Canto AJ, Crowe S, Perry JD, et al. Intraoperative relaxed muscle positioning technique for strabismus repair in thyroid eye disease[J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(12): 2324-2330. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.04.036.
- [152] Shortt AJ, Bhogal M, Rose GE, et al. Stability of eyelid

- height after graded anterior-approach lid lowering for dysthyroid upper lid retraction[J]. *Orbit*, 2011, 30(6): 280-288. DOI: 10.3109/01676830.2011.604897.
- [153] 魏锐利, 林旭初, 蔡季平, 等. A 型肉毒毒素治疗甲状腺相关性免疫眼眶病上睑退缩临床研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2001, 19(12): 927-928. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2001.12.017.
- [154] 孙静, 张艺丹, 刘星彤, 等. 改良提上睑肌延长术治疗甲状腺相关眼病引起的上睑退缩[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(6): 764-768. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.06.009.
- [155] 庄艾, 孙静, 张硕, 等. 异种脱细胞真皮植入术治疗甲状腺相关眼病眼睑退缩的临床观察[J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(11): 821-827. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.11.007.
- [156] 李妍, 白萍, 宋丽华, 等. 提上睑肌腱膜切断+异体巩膜充填术治疗重度张力性上睑退缩的临床研究[J]. *贵州医药*, 2019, 43(8): 1248-1250. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2019.08.021.
- [157] 朱惠敏, 孙英, 徐乃江, 等. 高密度多孔聚乙烯下睑植片在下睑退缩中的应用[J]. *中国实用眼科杂志*, 2006, 24(8): 836-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2006.08.021.
- [158] Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(3): 421-429. DOI: 10.1007/s40618-020-01361-y.
- [159] 罗清礼, 唐莉, 何为民. 眼睑缝合术治疗甲状腺相关眼病的临床疗效观察[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(9): 777-780. DOI: 10.3760/j.issn:0412-4081.2005.09.003.
- [160] 陈岚, 方瑾, 顾明君. 甲泼尼龙对甲状腺眼病患者糖代谢的影响[J]. *上海医学*, 2009, 32(5): 428-430.
- [161] Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(3): 789-824. DOI: 10.1210/er.2018-00163.
- [162] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(3): 281-309. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2019.03.001.
- [163] 中国医师协会风湿免疫科医师分会, 中华医学会风湿病学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 等. 2020 版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(1): 13-21. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201102-00914.
- [164] Masood I, Yasir M, Aiman A, et al. Autoimmune thyroid disease with myasthenia gravis in a 28-year-old male: a case report[J]. *Cases J*, 2009, 2: 8766. DOI: 10.1186/1757-1626-0002-0000008766.
- [165] Lin CW, Chen TC, Jou JR, et al. Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan[J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2018, 8(2): 67-73. DOI: 10.4103/tjo.tjo_39_17.
- [166] Wu D, Liu X, Wu D, et al. Normal values of Hertel exophthalmometry in a Chinese han population from Shenyang, northeast China[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8526. DOI: 10.1038/srep08526.
- [167] Tsai CC, Kau HC, Kao SC, et al. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan[J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(5): 569-573. DOI: 10.1038/sj.eye.6701925.
- [168] Cheung J, Chang DL, Chan JC, et al. Exophthalmometry values in the Hong Kong Chinese adult population from a population-based study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): e17993. DOI: 10.1097/MD.00000000000017993.
- [169] 李凤鸣. 中华眼科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1001-1002.
- [170] 宋国祥. 眼眶病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 21.
- [171] Li H, Yuan Y, Zhang Y, et al. Icaritin inhibits AMPK-dependent autophagy and adipogenesis in adipocytes in vitro and in a model of Graves' orbitopathy in vivo[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 45. DOI: 10.3389/fphys.2017.00045.
- [172] Li H, Min J, Chen Y, et al. Polydatin attenuates orbital oxidative stress in Graves' orbitopathy through the NRF2 pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2020, 315: 108894. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108894.
- [173] Li H, Gao L, Min J, et al. Neferine suppresses autophagy-induced inflammation, oxidative stress and adipocyte differentiation in Graves' orbitopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1949-1957. DOI: 10.1111/jcmm.15931.
- [174] 高龙, 张霞, 陈文信, 等. Graves 眼病活动期与非活动期分期辨治探讨[J]. *天津中医药大学学报*, 2017, 36(5): 344-347. DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.05.07.
- [175] 李红, 徐蓉娟, 陈建杨, 等. “平目汤 2 号”治疗非活动期 Graves 病浸润性突眼临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2008, 42(8): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1334.2008.08.021.
- [176] Liu X, Gao C, Liu X, et al. Efficacy and safety of tripterygium glycosides for Graves ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(50): e18242. DOI: 10.1097/MD.00000000000018242.
- [177] 王雪阳, 李红. 平目汤合针刺治疗非活动期 Graves 眼病临床观察[J]. *安徽中医药大学学报*, 2020, 39(2): 59-62. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7246.2020.01.017.
- [178] 孙克兴, 魏建子, 王静, 等. 针药结合对 Graves' 眼病患者甲状腺刺激性抗体的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2002, 21(2): 3-4. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0957.2002.02.003.
- [179] 何金森, 庞熠, 孙克兴, 等. 针刺治疗甲亢性眼病的临床研究[J]. *福建中医学院学报*, 2001, 11(4): 23-25. DOI: 10.3969/j.issn.1004-5627.2001.04.012.