

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.048

甲状腺相关性眼病的研究及治疗进展*

钱 昱 李玉珍 梁文君 曾程程 魏锐利[△]

(上海长征医院眼科 上海 200001)

摘要: 甲状腺相关性眼病(TAO)是具有系列体征和症状的多因素自身免疫性疾病。糖胺聚糖(GAG)的过量沉积、炎症浸润以及细胞因子的过度产生是甲状腺相关性眼病的主要特征。甲状腺相关性眼病的临床表现多种多样,可以从轻度的眼睑肿胀、上睑退缩、结膜充血、眼球突出乃至重度的威胁视力的暴露性角膜溃疡和压迫性视神经病变。通常,根据病史和查体是可以直接诊断甲状腺相关性眼病。实验室检查和影像学检查对于诊断甲状腺相关性眼病也具有一定的作用。目前可以根据“NO SPECS”法、临床活动评分(CAS)和 VISA 分类这三种方法对 TAO 病情情况进行分类。甲状腺相关性眼部的治疗包括保守治疗、药物治疗、眼眶放射治疗和手术治疗等,需根据患者的病情来决定其治疗方案。本文的目的是帮助眼科医生了解甲状腺相关性眼病的分期(轻度,中度至重度和视力威胁)的重要性和相关的可用治疗方式。

关键词: 甲状腺相关性眼病;格雷夫斯眼病;分类;治疗

中图分类号: R581;R77 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)16-3195-06

Progress and Review in Thyroid-associated Ophthalmopathy*

QIAN Yu, LI Yu-zhen, LIANG Wen-jun, ZENG Cheng-cheng, WEI Rui-li[△]

(Department of Ophthalmology, Shanghai Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai, 200001, China)

ABSTRACT: Thyroid-associated ophthalmopathy is a multifactorial autoimmune disease with a range of signs and symptoms. Overexpression of glycosaminoglycans (GAG), inflammatory infiltration, and overproduction of cytokines are major features of thyroid-associated ophthalmopathy. The clinical manifestations of thyroid-associated ophthalmopathy is varied, such as eyelid swelling, upper eyelid retraction, conjunctival hyperemia, proptosis, corneal ulcers and compressive optic neuropathy. Usually, it can be directly diagnosed according to medical history and physical examination. Laboratory examination and imaging examination also have a certain role for the diagnosis of thyroid-associated ophthalmopathy. Thyroid-associated ophthalmopathy can be classified by "NO SPECS", clinical activity score (CAS) and VISA. The treatments of thyroid-associated ophthalmopathy include conservative treatment, drug therapy, orbital radiation therapy and surgical treatment. Physician should determine the treatment program by a patient's condition. The purpose of this article is to help ophthalmologists understand the relevant knowledge of thyroid-associated ophthalmopathy and give some help in the clinical diagnosis and treatment.

Key words: Thyroid-associated ophthalmopathy; Graves ophthalmopathy; Classification; Therapy

Chinese Library Classification(CLC): R581; R77 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)16-3195-06

前言

甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO),也称为格雷夫斯眼病或格雷夫斯眼眶病(Graves ophthalmopathy, GO),是与格雷夫斯病(Graves disease, GD)相关的最常见的眼部自身免疫性疾病。甲状腺相关性眼病的特征在于糖胺聚糖(GAG)的过量沉积、炎症浸润以及细胞因子的过度产生,其中细胞因子在眼眶中的局部炎症过程具有重要的作用。甲状腺相关性眼病可以发生在桥本甲状腺炎患者中,也可以发生在少数甲状腺功能正常的患者中。甲状腺相关性眼病可以发生在患者发现甲状腺功能异常之前或之后,据报道80%的甲状腺功能异常的患者平均在患病的18个月内出现眼部症

状^[1,2]。甲状腺相关性眼病可发生在任何年龄,尤其好发于30至50岁的女性^[1,3]。然而,临床研究发现男性或50岁以上的甲状腺相关性眼病患者的病情更为严重^[4,5]。

通常根据病史和查体是可以直接诊断甲状腺相关性眼病。在50%的格雷夫斯病患者中有眼部表现^[1,6]。甲状腺相关性眼病病程的进展期或活动期一般长达三年,随后进入稳定期或非活动期^[7,8]。眼部表现的严重性可以从轻度的干眼到威胁视力的如角膜溃疡和压迫性视神经病变,同时治疗方法也多种多样,从支持性治疗(例如使用眼表面润滑剂)到手术治疗(例如眼眶减压术)。由于其不同的临床表现,其需要与一些疾病进行鉴别诊断,包括过敏性结膜炎和眼眶肿瘤。本文对甲状腺相关性眼病的分期(轻度,中度至重度和视力威胁)和它的严重性以及相关

* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81400432)

作者简介:钱昱(1991-),硕士研究生,主要研究方向:眼科学,电话:15102184552, E-mail: colaqy@163.com

[△] 通讯作者:魏锐利,博士生导师,教授,主要研究方向:眼科学, E-mail: ruiliwei@mc.com

(收稿日期:2017-01-15 接受日期:2017-02-05)

的可用治疗方法进行综述。

1 甲状腺相关性眼病的病理学分析

甲状腺相关性眼病是一种复杂的自身免疫性疾病,然而其发病机理还不是很清楚。虽然甲状腺相关性眼病的基本分子机制具有多方面性,但是促甲状腺激素受体(TSHR)的自身抗体的激活可能是其诱发因素之一^[1,2]。研究显示,在甲状腺功能亢进患者的球后组织的眼眶成纤维细胞中存在 TSHR 的过度表达^[9],其在甲状腺相关性眼病的发病机制中是不可或缺的。在甲状腺相关性眼病中,眼眶成纤维细胞的炎性因子呈高分泌状态,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-4、IL-10 等,这些炎症因子的分泌会进一步参与并影响了甲状腺相关眼病的发展。眼眶成纤维细胞同样可以分泌更多的具有高亲水性的透明质酸(HA)、胶原蛋白,使球后组织体积进一步增大。此外,一些眼眶成纤维细胞分化为成熟的脂肪细胞,引起眼眶内脂肪组织的增多^[2,9,10],从而引起眼球突出。该过程长期存在并且导致眼眶眶周软组织水肿^[9,11],长期水肿可导致眼外肌的萎缩、纤维化和硬化,从而引起限制性斜视^[8]。

2 甲状腺相关性眼病的分类

由于甲状腺相关性眼病临床表现具有多样性,所以没有一个单一的测试可用于评估疾病严重程度^[12]。Werner 的“NO SPECS”法(表 1)自从 1969 年开始使用并于 1977 年修改后被广泛用于甲状腺相关性眼病的分类^[13,14]。该方法有助于描述甲状腺相关性眼病的临床症状,它是评价甲状腺疾病严重程度和进展的重要指标。Mouritis 及其同事在 1989 年提出了临床活动评分(CAS)(表 2),以区分活动期和不活动期^[15],一般来讲,CAS ≥ 4 即提示病变处于活动期。在 2006 年及后来,Dolman 和 Rootman 提出了 VISA 分类^[7,16],以根据以下的顺序来确定临床活动:视力、炎症、斜视和外观(表 3)^[7,16]。欧洲格雷夫斯眼眶病组织(EUGOGO)在 2008 年首次发表了共识声明^[17,18],最近又根据新兴的临床试验更新了他们的评估指南^[19](表 4)。虽然 VISA 和 EUGOGO 都是基于 NO SPECS 和 CAS,但是它们是不可互换的。VISA 在北美和 EUGOGO 中更常用^[8]。无论什么方法用于甲状腺相关性眼病的分类,VISA 和 EUGOGO 都对眼病的治疗都具有实际意义。

表 1 Werner 的“NO SPECS”法^[13,14]
Table 1 Werner's 'NO SPECS' classification^[13,14]

Class	Signs
0	No symptoms or signs
1	Only signs, no symptoms(lid retraction and stare)
2	Soft tissue involvement (conjunctival and caruncle injection and chemosis; eyelid erythema, oedema and fullness)
3	Proptosis
4	Extraocular muscle involvement
5	Corneal involvement
6	Sight loss (optic nerve involvement)

表 2 CAS 评分(Clinical Activity Score)

Table 2 Clinical Activity Score (CAS)

Items	Parameters assessed
1	Spontaneous retrobulbar pain
2	Pain on attempted upward or downward gaze
3	Eyelid erythema
4	Eyelid oedema
5	Conjunctival hyperaemia
6	Conjunctival chemosis
7	Inflammation of caruncle or plica

每个评估参数一分。CAS 小于 3 分,则为非活动期;大于或等于 3 分,则为活动期^[15]。One point given for each parameter present. Classified as inactive if CAS is less than three and active if CAS is three or more^[15]。

3 甲状腺相关性眼病的临床评估

没有单个的临床检查或实验室检查是甲状腺眼病诊断的金标准。通常,非特异性干眼症状是最常见的症状,例如异物感、眼红、视力模糊、畏光、眩光或过度流泪^[11,16,20];然而还有许多其它症状,包括对外观的忧虑、球后不适感、早晨眼睑肿胀明显、复视和极少见的视力丧失^[7,16]。常见的临床体征如上睑退缩、结膜和泪阜充血和 / 或水肿、眼睑水肿和 / 或昼夜变化的红斑、眼球运动障碍或斜视以及复视^[6,7,11]。矛盾的是,上眼睑下垂也可以是甲状腺眼病的体征之一^[21]。甲状腺眼病的临床评估集中在通过评估视力、瞳孔、色觉、眼球运动、视野、眼球突出度测量、裂隙灯检查和扩大眼底检查等来确定临床活动性和严重性。

据研究显示,格雷夫斯甲状腺功能亢进患者的眼睑退缩(38%),冯格雷夫特征(36%)和眼睑闭合不全(16%)的发生率明显偏高($p < 0.01$)^[22]。因此除了观察上眼睑相对于眼睛的脸缘的位置(即上睑退缩)之外,观察眼睑闭合不全(兔眼)和眼球向下运动时上睑迟落(即 von Graefe's 征)等这些体征在评估患者病情时至关重要。正常的眼球突出度因种族而异:对于亚洲男性,眼球突出度正常上限为 18.6 mm,而白人男性为 21.7 mm,黑人男性为 24.7 mm^[23,24]。一般来说,与成年男性相比,所有种族的成年女性具有较低的眼球突出度。若患者的两只眼球突出度之间的差值大于 2.0 mm 就会被认为异常^[20]。当眼球运动受限时,就会使用强迫性指向测试。与颅神经麻痹不同,甲状腺相关性眼病导致的眼球运动受限不会引起强迫性指向测试运动的改善。其他的临床检查包括覆盖测试和 / 或 Maddox 杆测试,以及 Park 三步骤可以诊断垂直复视,这些可以用来帮助区分引起其它原因的复视。

4 甲状腺相关性眼病的实验室检查和影像学检查

相关的实验室检查可以用来筛查甲状腺功能障碍;然而,一些患有甲状腺相关性眼病的患者在甲状腺筛查试验中并没有显示出异常^[20]。对于疑似甲状腺功能亢进患者首推筛查游离 T4、游离或总 T3 和 TSH^[3]。当考虑是否伴有甲状腺相关性眼病时,同时升高的游离 T4 和降低的 TSH 通常足以确定甲状腺功

能亢进的诊断^[3]。在具有可疑的甲状腺相关性眼病和甲状腺功能正常的患者中,一些其他的相关实验室研究可以提示甲状腺相关性眼病,例如:TSH 受体抗体 (TSH-receptor antibodies, TRAb)、甲状腺结合抑制性免疫球蛋白 (thyroid-binding in-

表 3 VISA 分类,适应性推荐的甲状腺相关性眼病临床评价^[7,16]Table 3 VISA classification with adapted recommended clinical evaluation for thyroid eye disease^[7,16]

Categories	Symptoms	Recommended clinical evaluation
Vision	Visual blurring Colour desaturation	Visual acuity with manifest refraction
		Colour vision
		Pupil responses
		Optic nerve evaluation
		Standardised perimetry
		Neuroimaging
Inflammation	Orbital aching at rest or with movement Eyelid or conjunctival swelling Eyelid or conjunctival redness	Possible visual evoked potential
		External and slit-lamp evaluation to score:
		• Orbital pain
		• Chemosis
		• Eyelid oedema
		• Conjunctival injection
Strabismus	Diplopia No diplopia With horizontal or vertical gaze Intermittent in primary gaze Constant in primary gaze	• Eyelid injection
		Extraocular movements
		• Versions, ductions and forced ductions
		Head posture
		Cover testing in diagnostic action fields
		Field of binocular single vision
Appearance	Distress about bulging eyes, eyelid retraction and/or fat pockets Dry eye symptoms	External eyelid evaluation
		• Eyelid retraction
		Lid lag and von Graefe’s sign testing
		• Lagophthalmos
		• Scleral show
		Presence of redundant skin and fat prolapse
		Exophthalmometry
		Slit-lamp examination

表 4 EUGOGO 对 GO 的活动度和严重程度的评估标准^[17-19]Table 4 The European Group on Graves' Orbitopathy severity assessment^[17-19]

Stages	Features
Mild thyroid eye disease	Minor impact on activities of daily living
	Insufficient justification for immunosuppression or surgical treatment
	One or more of the following:
	Minor lid retraction (less than 2 mm)
	Mild soft tissue involvement
	Proptosis less than 3 mm above normal for race and gender
	No or transient diplopia
	Corneal exposure responsive to lubricants
Moderate-to-severe thyroid eye disease	Impact on activities of daily living
	Justification for immunosuppression and/or surgical treatment
	Two or more of the following:
	Lid retraction 2 mm or more
	Moderate or severe soft tissue involvement
	Proptosis $\geq$ 3 mm above normal for race and gender
Sight-threatening thyroid eye disease	Diplopia (inconstant or constant)
	Compressive optic neuropathy
	Corneal ulceration

hibitory immunoglobulins, TBII)、甲状腺刺激性免疫球蛋白(thyroid-stimulating immunoglobulins, TSI)和抗微生物抗体也称为甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPO)^[20]。

在影像学方面,例如利用超声、计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)的眼眶检查可以确诊甲状腺相关性眼病,同时可以排除其他诊断如眼眶肿瘤和特发性眼眶炎症(以前称为眼眶假性肿瘤)。计算机断层扫描仍然是标准的眼眶放射照相技术,因为其能够显示眼眶的骨性解剖结构,而且其价格相对于MRI偏低^[12]。然而,由于碘化造影剂可以诱发或加剧甲状腺毒症,所以其在甲状腺相关性眼病的患者中禁忌使用^[25]。通过影像学检查可以发现患者的眼外肌增粗,其肌腱相对增粗。值得一提的是,当怀疑有眶尖部的压迫性视神经病变时,MRI是首选的影像学检查^[20]。

5 甲状腺相关性眼病的治疗

5.1 控制甲状腺功能

甲状腺相关性眼病的最佳治疗方法是需要眼科医生与内科或内分泌科之间的多学科联合治疗^[19,26]。内科或内分泌科的主要治疗应是恢复和维持甲状腺功能稳定状态^[3,27],其有三种主要治疗方法:抗甲状腺药物、甲状腺切除术和放射性碘治疗^[6]。在美国,恢复正常甲状腺功能的首选治疗方法是放射性碘治疗^[28];然而,根据报告显示放射性碘治疗会诱发或者加重约15%至20%患者的甲状腺相关性眼病,并且这其中大多数患者具有吸烟史。通常,在放射性碘治疗后预防性口服皮质类固醇可以降低甲状腺相关性眼病的发展或进展的风险^[26,29]。虽然减少甲状腺激素的分泌不能改善甲状腺相关性眼病的基本病理过程,但是对于上睑退缩的症状可能会有所改善^[30]。

5.2 戒烟

有研究显示吸烟和甲状腺相关性眼病之间的关系已经十分明确^[31-34]。吸烟不仅增加了甲状腺相关性眼病的发病率,还有可能使甲状腺相关性眼病的复发率上升^[35]。因此,吸烟是甲状腺疾病的预防和进展中最重要的可避免的危险因素^[36]。吸烟者患有甲状腺相关性眼病的概率比不吸烟者高出2.47倍^[32]。此外,相比患病之前的吸烟者,患病期间仍在吸烟的患者的病情有加重的可能性^[32]。有研究显示甲状腺相关性眼病的严重性取决于当前吸烟者每天的吸烟量^[31,33]。EUGOGO建议无论病情严重程度如何,都应对所有甲状腺相关性眼病患者进行戒烟指导^[17-19]。

5.3 保守治疗

所有伴有干眼症状的患者都应使用局部支持治疗,例如使用无防腐剂的眼部润滑剂、湿房眼镜和用胶带封住眼睑^[2,27]。大约2/3的轻度患者在六个月内具有自发性改善,因此支持治疗是非常有必要的^[2]。通过佩戴太阳镜可以改善患者的对光的敏感性和眩光。非涅耳棱镜或单眼遮挡对于活动期患者的复视问题有一定程度的改善。如果非活动期患者的复视处于稳定状态,则可以将棱镜结合到患者的眼镜中进行矫正。对于上睑退缩的患者,使用肉毒杆菌注射上睑提肌和Müller's肌的复合体中可以减轻症状^[37]。

5.4 药物治疗

据相关研究结果显示轻度对甲状腺相关性患者补充适量的微量元素硒可以改善患者的生活质量,减轻了轻度甲状腺眼

病患者的严重程度和减缓其进展^[38];然而,针对这项研究的质疑是在研究期间未测量血清中硒的含量,并且不知道研究群体是否具有与其他群体相比的在基线上硒处于缺乏状态^[26,38,39]。在随后的研究中发现,在Graves病中,与无甲状腺相关性眼病的患者相比,患有甲状腺眼病患者的血清硒水平较低^[40]。因此需要其它的相关研究来充分解释硒在甲状腺眼病的发病机制中的作用。

口服和静脉内注射皮质类固醇是利用药物的抗炎特性治疗活动期中重度甲状腺眼病患者的主要方法^[37,39]。高剂量静脉内皮质类固醇对大约80%的患者有效^[41]。这种方法虽然比口服糖皮质激素更高效更安全,但它们并不是完全没有副作用的。随着对甲状腺疾病的免疫发病机理的了解增加,类固醇生物制剂如利妥昔单抗,已经显示出在甲状腺眼疾病的治疗中的希望^[39,42]。尽管如此,利妥昔单抗在针对中度至重度甲状腺相关性眼病中一些研究中的结果还并不统一^[43,44]。目前,TAO治疗还没有可用的纯靶向药物,并且缺乏大规模随机临床试验^[42]。

5.5 眼眶放射治疗

眼眶放射治疗用于治疗甲状腺相关性眼病已经近一个世纪;然而,其作用仍然存在争议^[45]。眼眶放射治疗通常具有良好的耐受性和安全性^[46],但在35岁以下或患有全身血管疾病患者中是相对禁忌的^[37,47]。眼眶成纤维细胞对电离辐射敏感,通过眼眶放射治疗可以减少其效应细胞的增殖^[39,46]。几项研究报告显示,眼眶放射治疗可以增强皮质类固醇的作用,并使皮质类固醇治疗效果的持续时间延长,同时也可以改善眼部症状^[47-49]。因此,当使用皮质类固醇治疗效果不佳并且疾病仍然处于活动期时,可考虑使用眼眶放射治疗^[8,19]。

5.6 手术治疗

当甲状腺相关性眼病对患者视功能或生活质量有显著影响时,中度至重度稳定期的患者可考虑进行手术治疗^[19,39]。一般在稳定期甲状腺相关性眼病中使用的手术顺序是眼眶减压术,随后是眼外肌手术,最后进行眼睑手术^[2]。目前已经研究了眼眶骨壁减压的几种方法以及移除的眶骨壁的数量。到目前为止,尚未确定一种方法相对于其他方法的具有优越性^[2]。在一项78例经腹腔或鼻腔内眶骨减压的患者中,眼球突出减少了4.4至4.7 mm,视力提高了44%至55%,在50%的持续性复视患者中改善了54%的复视^[52]。在不同的研究中,28%的患者在眶骨减压后还进行了复视的手术^[53]。眼眶内脂肪切除可以与眶骨壁减压进行组合或单独进行以减少眼球突出和改善复视^[54,55]。在等待眼眶减压手术的同时,可以使用临时性睑裂缝合治疗暴露性角膜病变^[27]。在实施眼眶减压术后复视仍然持续或恶化的情况下,考虑眼外肌手术(斜视手术)^[2]。对于上睑退缩或不对称的眼睑位置的情况可考虑眼睑手术,目的是维持眼睑相对于角膜的正常位置^[2]。

5.7 极重度甲状腺相关性眼病的治疗

压迫性视神经病和/或严重角膜暴露的甲状腺相关性眼病患者为视力威胁性甲状腺相关性眼病。原因不明的视力恶化、一只或两只眼睛色觉的改变、球囊半脱位、角膜混浊以及近期出现的脉络膜皱褶和视盘水肿均提示视力威胁性甲状腺相关性眼病^[19,37]。EUGOGO对压迫性视神经病变患者的治疗建议包括大剂量静脉内皮质类固醇,如果对皮质类固醇没有或几乎

没有反应,则需紧急进行眼眶减压术^[19]。在严重角膜暴露的情况下,频繁的局部润滑剂可能不足以防止角膜溃疡、变薄和穿孔^[37]。在这些情况下,可以使用湿房眼镜^[19,37]、局部使用环孢素^[50]、局部或结膜下皮质类固醇注射^[51]、佩戴绷带型角膜接触镜和治疗性巩膜接触镜以及睑裂缝合^[19,37]等方法可以用来促进角膜愈合。如果这些措施不能保护角膜,则需要进行眼眶减压术^[19,37]。

6 甲状腺相关性眼病对患者生活质量的影响

在对甲状腺相关性眼病患者进行的生活质量问卷调查中,包括一般健康相关的和疾病特异性两种。两者都表明甲状腺相关性眼病患者的生活质量明显受损^[56]。有人认为,生活质量应被视为治疗成功的最重要指标^[56]。此外,重要的是要知道病情程度相同的甲状腺相关性眼病对不同患者的健康有不同的影响^[56]。大多数甲状腺相关性眼病患者会长期处于视物重影的状态,因而严重影响他们的正常生活,据此有相关研究显示使用三棱镜成功治疗了患者的复视情况从而改善了生活质量^[57]。

综上所述,甲状腺相关性眼病的发病机制目前还处于研究中,在疾病的发展过程中,眼外肌增粗及其纤维化、大量的细胞外基质和脂肪组织增多,最终导致眼眶内结构发生变化。该疾病的分类很多种例如 NO SPECS、CAS、VISA 和 EUGOGO。相关的眼部症状以及实验室检查和影像学检查对疾病的临床评估也有重要的意义。针对不同时期的甲状腺相关性眼病的治疗方法也是多种多样,包括保守治疗、药物治疗、糖皮质激素治疗、放射治疗和手术治疗等,而具体的治疗方案是依患者的病情情况而定的。然而,这些方法都不能有效的阻止甲状腺相关性眼病的病情进展,因此需要对其发病机制进行进一步研究以探索新的治疗方法。甲状腺相关性眼病不单单是一种生理上的疾病,它同时对患者的心理也产生了巨大的影响,从而严重影响到患者的日常生活,因此对于治疗成功最重要的评价是对患者生活质量的评估。因此,甲状腺相关性眼病需要医生和患者共同合作,以达到一个良好的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011, 22(5): 385-390
- [2] Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of graves ophthalmopathy[J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2): 311-328
- [3] Bartalena L. Diagnosis management of Graves disease: a global overview[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(12): 724-734
- [4] Perros P, Crombie AL, Matthews JN, et al. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38(4): 367-372
- [5] Kendler DL, Lippa J, Rootman J. The initial clinical characteristics of Graves' orbitopathy vary with age and sex[J]. *Arch Ophthalmol*, 1993, 111(2): 197-201
- [6] Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 398-402
- [7] Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3): 229-248
- [8] Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, etc. Graves' Ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO Classification, Assessment, and Management[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 249125
- [9] Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease[J]. *J Neuroophthalmol*, 2014, 34(2): 177-185
- [10] Papageorgiou KI, Hwang CJ, Chang SH, et al. Thyroid-associated periorbitopathy: eyebrow fat and soft tissue expansion in patients with thyroid-associated orbitopathy [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(3): 319-328
- [11] Bahn RS. Graves' ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(8): 726-738
- [12] Bradley EA. Graves ophthalmopathy [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, 12(5): 347-351
- [13] Werner SC. Classification of the eye changes of Graves' disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 1969, 68(4): 646-648
- [14] Werner SC. Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 1977, 83(5): 725-727
- [15] 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
- [16] Dolman PJ, Rootman J. VISA Classification for Graves orbitopathy [J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2006, 22(5): 319-324
- [17] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, et al. Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2008, 18(3): 333-346
- [18] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson AJ, 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
- [19] 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
- [20] Phelps PO, Williams K. Thyroid eye disease for the primary care physician[J]. *Dis Mon*, 2014, 60(6): 292-298
- [21] Scruggs RT, Black EH. Thyroid Eye Disease With Significant Levator Involvement and Ptosis: A Case Report [J]. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(6): e153-e154
- [22] Gaddipati RV, Meyer DR. Eyelid retraction, lid lag, lagophthalmos, and von Graefe's sign quantifying the eyelid features of Graves' ophthalmopathy[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(6): 1083-1088
- [23] Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the normal range of exophthalmometric values for black and white adults [J]. *Am J Ophthalmol*, 1984, 98(4): 438-442
- [24] Tsai CC, Kau HC, Kao SC, etc. Exophthalmos of patients with Graves' disease in Chinese of Taiwan [J]. *Eye (Lond)*, 2006, 20(5): 569-573
- [25] Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Effect of iodinated contrast media on thyroid function in adults[J]. *Eur Radiol*, 2004, 14(5): 902-907
- [26] Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: therapy in the active phase[J]. *J Neuroophthalmol*, 2014, 34(2): 186-197
- [27] Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management[J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(3): 308-319

- [28] Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4549-4558
- [29] 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
- [30] Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, et al. Relationship between Graves' ophthalmopathy and type of treatment of Graves' hyperthyroidism[J]. *Thyroid*, 1992, 2(2): 171-178
- [31] Stan MN, Bahn RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2010, 20(7): 777-783
- [32] Khong JJ, Finch S, De Silva C, et al. Risk Factors for Graves' Orbitopathy; the Australian Thyroid-Associated Orbitopathy Research (ATOR) Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2711-2720
- [33] Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, et al. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review[J]. *Eye (Lond)*, 2007, 21(9): 1135-1145
- [34] Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders—a meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146(2): 153-161
- [35] Kimball LE, Kulinskaya E, Brown B, et al. Does smoking increase relapse rates in Graves' disease?[J]. *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(2): 152-157
- [36] Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3): 371-379
- [37] Marcocci C, Marino M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3): 325-337
- [38] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(20): 1920-1931
- [39] Rao R, MacIntosh PW, Yoon MK, et al. Current trends in the management of thyroid eye disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(6): 484-490
- [40] 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
- [41] 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
- [42] Ginter A, Migliori ME. The Role of Biological Agents and Immunomodulators in Treatment Strategies for Thyroid Eye Disease: An Evidence-based Review[J]. *R I Med J* (2013), 2016, 99(6): 26-29
- [43] 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
- [44] Salvi M, Vannucchi G, Curro 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
- [45] Bradley EA, Gower EW, Bradley DJ, et al. Orbital radiation for graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(2): 398-409
- [46] Kahaly GJ, Roesler HP, Kutzner J, et al. Radiotherapy for thyroid-associated orbitopathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 1999, 107(Suppl 5): S201-S207
- [47] 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
- [48] Dolman PJ, Rath S. Orbital radiotherapy for thyroid eye disease[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2012, 23(5): 427-432
- [49] Hahn E, Laperriere N, Millar BA, et al. Orbital radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: measuring clinical efficacy and impact [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2014, 4(4): 233-239
- [50] Gurdal C, Genc I, Sarac 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
- [51] Chee E, Chee SP. Subconjunctival injection of triamcinolone in the treatment of lid retraction of patients with thyroid eye disease: a case series[J]. *Eye (Lond)*, 2008, 22(2): 311-315
- [52] Jernfors M, Valimaki MJ, Setälä K, et al. Efficacy and safety of orbital decompression in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy: long-term follow-up of 78 patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007, 67(1): 101-107
- [53] Mainville NP, Jordan DR. Effect of orbital decompression on diplopia in thyroid-related orbitopathy [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(2): 137-140
- [54] Prat MC, Braunstein AL, Dagi Glass LR, et al. Orbital fat decompression for thyroid eye disease: retrospective case review and criteria for optimal case selection [J]. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(3): 215-218
- [55] 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
- [56] Wiersinga WM. Quality of life in Graves' ophthalmopathy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(3): 359-370
- [57] Hatt SR, Leske DA, Liebermann L, et al. Successful treatment of diplopia with prism improves health-related quality of life [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(6): 1209-1213