

# 甲状腺相关性眼病炎症性因素的研究进展

程艺,晏立,饶杰,吴雅俊,吴娜,黄慧,李思瑜,施凌,吴晓蓉

引用:程艺,晏立,饶杰,等. 甲状腺相关性眼病炎症性因素的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(7):1164-1166

基金项目:国家自然科学基金(No.81760179,81360151);江西省自然科学基金项目一般项目(No.20171BAB205046);江西省教育厅科技技术研究项目重点项目(No.GJJ160033);江西省科技支撑计划项目(No.20141BBG70027);江西省教育厅科学技术研究项目一般项目(No.GJJ13147);江西省卫生计生委科技计划普通科技计划(No.20185118,20141031);江西省基础健康适宜技术星火推广计划(No.20188007)

作者单位:(330000)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

作者简介:程艺,南昌大学眼科在读硕士研究生,研究方向:眼底病。

通讯作者:吴晓蓉,毕业于中南大学,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. wxr98021@126.com

收稿日期:2019-09-27 修回日期:2020-06-05

## 摘要

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是成人眼眶病中最常见的疾病,其眼部损害日益严重,对患者身心健康造成极大的伤害。TAO的发病机制十分复杂,目前还未完全阐明,经典理论为共抗原学说。鉴于现有治疗方案存在的弊端,研究与TAO相关的因素进而探求更好的治疗方法对TAO患者具有重要意义。近年来研究发现炎症反应与TAO关系密切,故本文就TAO相关炎症性因素的研究做一综述。

关键词:甲状腺相关性眼病;炎症因子;炎症细胞

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.7.10

## Research progress on inflammatory factors of thyroid-associated ophthalmopathy

Yi Cheng, Li Yan, Jie Rao, Ya-Jun Wu, Na Wu, Hui Huang, Si-Yu Li, Ling Shi, Xiao-Rong Wu

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81760179, 81360151); Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20171BAB205046); Jiangxi Province Education Department Key Foundation (No. GJJ160033); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20141BBG70027); Jiangxi Province Education Department Scientific Research Foundation (No. GJJ13147); Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (No.20185118, 20141031); Basic Health Appropriate Technology Spark Promotion Program of Jiangxi Province (No.20188007)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Rong Wu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330000, Jiangxi Province, China. wxr98021@126.com

Received:2019-09-27 Accepted:2020-06-05

## Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is the most common orbital disease in adults. Its ocular damage is becoming more and more serious, which causes great harm to the physical and mental health of patients. The pathogenesis of TAO is very complex and has not yet been fully elucidated. The classical theory is the theory of co-antigens. In view of the drawbacks of existing treatment schemes, it is of great significance to study the factors related to TAO and explore better treatment methods for TAO patients. In recent years, the relationship between inflammatory response and TAO has been found, therefore this article reviews the research on TAO-related inflammatory factors.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; inflammatory factors; inflammatory cells

Citation: Cheng Y, Yan L, Rao J, et al. Research progress on inflammatory factors of thyroid-associated Ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(7):1164-1166

## 0 引言

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是眼眶的一种自身免疫反应引起的慢性、多系统损害的疾病,是成人最常见的眼眶疾病之一,常双眼发病,部分患者具有自愈倾向。其与甲状腺功能亢进密切相关,其病因以Graves病(Graves disease, GD)最常见,约占85%,在Graves病的整个病程中,25%~50%的患者会有明确的眼部受累表现,发展为Graves眼病(Graves ophthalmopathy, GO)。TAO可分两型: I型主要表现为球后脂肪组织和结缔组织浸润, II型主要为眼外肌炎,这两种类型可并存或单独出现。甲状腺相关性眼病可发生于任何年龄,尤其好发于30~50岁的女性<sup>[1-2]</sup>。在成人眼眶疾病中,甲状腺相关眼病在国内外的发病率均位居第一位,约占20%<sup>[3]</sup>,且具有逐年上升的趋势,其导致的眼部损害给社会和家庭带来了沉重的负担,严重危害了人民健康与生活质量。

## 1 炎症与TAO

根据CAS评分标准可将TAO分为非活动期与活动期,活动期主要以眼球突出、眼球运动障碍、眼睑退缩(Dalrymple征)、上睑迟落(vonGraefe征)、结膜充血水肿、角膜溃疡为主要临床表现,严重者因眶内组织水肿压迫,引起视网膜和视神经病变,导致视力下降、视野缺损甚至失明<sup>[4]</sup>。其治疗方法为控制甲状腺功能,眼局部支持治疗

如眼部润滑剂、湿房镜等,严重者可行眼眶减压术及免疫抑制剂治疗等,但糖皮质激素仍是首选方案。然而,随着糖皮质激素剂量的增大,有效率增加,但副作用也随之增长,且部分患者使用后易复发,部分患者使用时无应答,对TAO的治疗提出巨大的挑战。既然现有治疗方案存在争议,我们或许可从其机制中探求新的疗法,但TAO的发病机制尚不完全明确,目前较为公认的是眼眶组织与甲状腺组织的共抗原学说,即在环境与遗传等因素的共同作用下,机体发生免疫耐受失衡,激活自身免疫性淋巴细胞,在细胞免疫和体液免疫共同参与下,促使疾病的发生发展<sup>[5-6]</sup>。值得关注的是,越来越多的学者认为在TAO的病程中,炎症反应发挥了不可或缺的作用,炎症细胞与细胞因子作为炎症连锁反应链中重要一环,它的重要性日益凸显。Rabinowitz等<sup>[7]</sup>认为淋巴细胞、激素和细胞因子影响眼眶成纤维细胞和其他类似细胞,这些细胞对眼眶组织,包括眼外肌、眼眶脂肪和视神经发挥作用。大量的临床结果表明这种复杂的炎症级联反应有助于TAO进展为活动期。TAO的活动和非活动阶段之间的区别是一个重要的阶段,因为正确的治疗将取决于疾病的阶段和程度。眼眶成纤维细胞对促炎细胞因子的各种作用具有显著的敏感性<sup>[8]</sup>,而这也可能是细胞因子影响TAO的分子基础。

## 2 炎症细胞因子与TAO的关系

细胞因子是指由免疫细胞(如单核、巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞等)和某些非免疫细胞(内皮细胞、表皮细胞、纤维母细胞等)经刺激而合成、分泌的一类具有广泛生物学活性的小分子蛋白质,通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应,调控免疫应答。细胞因子可被分为白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子超家族、集落刺激因子、趋化因子、生长因子等。众多细胞因子在体内通过旁分泌、自分泌或内分泌等方式发挥作用,具有多效性、重叠性、协同性、拮抗性和双重性等特点,形成十分复杂的细胞因子调节网络,参与人体多种重要的生理功能。正因为它的复杂多面的特性,决定了它在不同疾病不同时期的特殊作用。随着对细胞因子的深入研究,发现它与多种疾病如糖尿病视网膜病变<sup>[9]</sup>、青光眼<sup>[10]</sup>等具有密切的关系,其介导的炎症反应影响着疾病的发展方向。近来一系列研究表明炎症细胞和细胞因子与TAO具有一定的关系。Kishazi等<sup>[11]</sup>在研究TAO患者泪液中细胞因子和可溶性IL-6R的水平时发现,TAO患者泪液中IL-10、IL-12P70、IL-13、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平明显高于健康受试者。值得我们关注的是,无论何种形式的TAO,泪液中的IL-10、IL-12P70和IL-8水平都会增加,而活动期TAO患者中的IL-13、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平显著升高。Song等<sup>[12]</sup>在进行一项GO患者泪液中34种细胞因子的研究实验中发现CD40、CD40配体、GITR、IL-12P70、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-21、IL-6、MIP-3 $\alpha$ 和Trance等13种蛋白过度表达(倍数变化 $>1.20$ ),GM-CSF、IL-1 SRI、IL-13等3种蛋白下调(倍数变化 $<0.83$ )。此外,GO患者与健康对照组的CD40和CD40配体(CD40L)蛋白水平也有显著差异,他们认为GO患者的几种蛋白表达不同为GO预防提供了潜在的靶点。Mandic等<sup>[13]</sup>研究了无TAO的Graves甲状腺机能亢进(Graves' hyperthyreosis, GH)与健康对照组泪液中12种细胞因子的差异,发现两组在IL-6、IL-10、VEGF、IL-1 $\alpha$ 和MCP-1水平上存在显著差异,与健康对照组相比, GH组中IL-6、VEGF、IL-1 $\alpha$ 和MCP-1更高,IL-10更低。提示

泪液中细胞因子的变化可能会成为格雷夫斯甲状腺功能亢进症患者隐匿性TAO的早期征兆。Nowak等<sup>[14]</sup>发现活动期GO患者较健康者的血清HGF和IL-8浓度升高。另外,Dharmasena等<sup>[15]</sup>在阐述甲状腺疾病如TAO的治疗时认为其机制为阻止细胞介导免疫和B细胞功能失调,抑制促炎细胞因子的表达,间接证明TAO与细胞因子具有密切的关系。Douglas等<sup>[16]</sup>为了阐明促甲状腺激素受体(TSHR)和CD40对外周血纤维细胞表达白细胞介素-8(IL-8)中的作用,研究了TAO患者外周血纤维细胞TSHR和CD40的表达,同时测定IL-8蛋白的产生。结果发现TSHR-和CD40介导的信号传导导致成熟纤维细胞中IL-8的表达,因此他们推测外周血TSHR(+)和CD40(+)纤维细胞表达IL-8,可能促进TAO中炎症细胞的募集、有丝分裂和组织重塑。

## 3 炎症细胞与TAO的关系

炎症细胞是指一类人体内的免疫细胞,包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞和浆细胞。近年来许多研究证实多种炎症细胞在TAO的病程中发挥重要作用,如T细胞、NK细胞等,Zhang等<sup>[17]</sup>在研究GD与健康对照组外周血NK细胞的区别时发现GD患者CD3(-)CD56(+),CD3(-)CD16(+)NK细胞数量明显低于HC。与HCs相比,GD患者NKG2D(+),NKG2C(+),NKp30(+),NKG2A(+)NK细胞减少,KIR3DL1(+)NK细胞增多。此外,诱导CD107a(+)和IFN- $\gamma$ -secreting GD患者的NK细胞明显比HC降低。重要的是,NKG2A(+)NK细胞数量与GD患者血清TRAb水平呈负相关,故他们认为NK细胞数量减少和功能受损可能是GD发病的原因之一。而TAO与GD关系密切,因此我们推测NK细胞与TAO可能存在某种关联。T细胞作为炎症细胞中的重要一员,其可能通过以下途径参与TAO的发病过程:首先激活B细胞,刺激自身抗体的产生,这些自身抗体识别并攻击脂肪结缔组织。B细胞表面B7与T细胞表面CD28的相互作用可活化T细胞<sup>[5,13]</sup>,活化的T细胞,主要是CD4<sup>+</sup>T细胞,产生多种粘附分子。与眼眶成纤维细胞分泌的趋化因子和粘附分子一起,这些因子介导更多淋巴细胞进入眼眶组织,并进一步介导眼眶成纤维细胞和T细胞之间的相互作用<sup>[18-19]</sup>。另外CD4<sup>+</sup>T细胞产生的细胞因子通过放大和维持眼眶炎症而加重了TAO的免疫反应。Qin等<sup>[20]</sup>研究了GD患者Th17和调节淋巴细胞亚群的变化,实验发现Th17升高,Treg反应受损,CD19+CD1dhi CD5+ Breg细胞数量减少,均参与了GD的发病过程。另外,有研究证实了自身免疫性甲状腺疾病患者外周血中致病性Th17淋巴细胞和Th22细胞水平升高<sup>[21]</sup>。而TAO作为一种与GD关系密切的自身免疫性疾病,其外周血中的炎症细胞可能也存在某种变化。

## 4 TAO的眼部炎症改变

在炎症细胞与细胞因子等分子生物学的影响下,TAO的眼部临床表现又是如何具体产生的呢?TAO主要累及眼外肌和眼眶的结缔组织,其病理组织学特征是早期炎症细胞浸润水肿,晚期组织变性和纤维化。骆立夫等<sup>[22]</sup>在对TAO眼眶软组织的病理组织学特点及细胞因子的分布研究时,在脂肪结缔组织中发现有炎症细胞和免疫细胞浸润(大多为淋巴细胞)及成纤维细胞增生,且组织中有4例表达了IL-4,12例表达了TNF- $\alpha$ 和11例表达了IFN- $\gamma$ 。他们认为TAO的眼眶脂肪纤维结缔组织增生明

显,新生血管形成,组织中的IL-4、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 在其发病过程中发挥了一定的作用。Karhanova等<sup>[23]</sup>在确定TAO患者眼外直肌受累的频率时发现,在TAO患者单肌增大的情况下,最有可能累及垂直直肌。另一方面,在多发肌肉增大的病例中,最可能累及的肌肉是内侧直肌。

综上所述,炎症反应在TAO的病程中占据重要地位,其反应链中的细微变化都可能影响TAO的发展方向,其中炎性细胞与炎性细胞因子尤为重要,但不同的炎性细胞与细胞因子因其特性不同对TAO的作用可能存在差异,然而目前的研究并未给出明确的答案,且炎性细胞与炎性细胞因子在TAO病程中的具体作用与完整机制仍存在一定的争议,鉴于此,分析不同的炎性细胞与细胞因子在TAO患者中的表达情况及其对TAO的影响,可探讨炎性机制在TAO中的作用,从而为当前TAO的临床治疗提供新的思路,即通过拮抗促进TAO发生发展的炎性细胞与炎性细胞因子等炎性因素可能缓解TAO的病情,且通过进一步的研究为TAO的病情评估及免疫治疗探求新的靶点,以便寻找新的安全有效的治疗方法。随着未来研究技术与材料的不断改进,TAO的治疗必将出现新曙光。

#### 参考文献

- 1 Douglas RS, Gupta S. The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22(5):385-390
- 2 Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9(12):724-734
- 3 陈欢欢, 杨涛. 甲状腺相关眼病发病机制研究进展. *中国实用内科杂志* 2015;35(7):561-565
- 4 Menconi F, Marcocci C, Marino M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):398-402
- 5 Khong JJ, Burdon KP, Lu Y, et al. Association of Polymorphisms in MACRO Domain Containing 2 With Thyroid-Associated Orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(7):3129-3137
- 6 Perros P, Dayan CM, Dickinson AJ, et al. Management of patients with Graves' orbitopathy: initial assessment, management outside specialised centres and referral pathways. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):173-178
- 7 Rabinowitz MP, Carrasco JR. Update on advanced imaging options for thyroid-associated orbitopathy. *Saudi J Ophthalmol* 2012;26(4):385-392
- 8 Smith TJ. The putative role of prostaglandin endoperoxide H synthase-2 in the pathogenesis of thyroid-associated orbitopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107 Suppl 5: S160-163
- 9 Li Q, Pang L, Yang W, et al. Long Non-Coding RNA of Myocardial Infarction Associated Transcript (LncRNA-MIAT) Promotes Diabetic

- Retinopathy by Upregulating Transforming Growth Factor-beta1 (TGF-beta1) Signaling. *Med Sci Monit* 2018;24:9497-9503
- 10 Oliveira MB, de Vasconcellos J, Ananina G, et al. Association between IL1A and IL1B polymorphisms and primary open angle glaucoma in a Brazilian population. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018;243(13):1083-1091
- 11 Kishazi E, Dor M, Eperon S, et al. Differential profiling of lacrimal cytokines in patients suffering from thyroid-associated orbitopathy. *Sci Rep* 2018;8(1):10792
- 12 Song RH, Wang B, Yao QM, et al. Proteomics Screening of Differentially Expressed Cytokines in Tears of Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20(1):87-95
- 13 Mandic JJ, Kozmar A, Kusacic-Kuna S, et al. The levels of 12 cytokines and growth factors in tears: hyperthyreosis vs euthyreosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2018;256(4):845-852
- 14 Nowak M, Sieminska L, Karpe J, et al. Serum concentrations of HGF and IL-8 in patients with active Graves' orbitopathy before and after methylprednisolone therapy. *J Endocrinol Invest* 2016;39(1):63-72
- 15 Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int J Ophthalmol* 2014;7(2):365-375
- 16 Douglas RS, Mester T, Ginter A, et al. Thyrotropin receptor and CD40 mediate interleukin-8 expression in fibrocytes; implications for thyroid-associated ophthalmopathy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2014;112:26-37
- 17 Zhang Y, Lv G, Lou X, et al. NKG2A expression and impaired function of NK cells in patients with new onset of Graves' disease. *Int Immunopharmacol* 2015;24(1):133-139
- 18 Hwang CJ, Afifiyan N, Sand D, et al. Orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy overexpress CD40: CD154 hyperinduces IL-6, IL-8, and MCP-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(5):2262-2268
- 19 Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *Exp Eye Res* 2016;142:83-91
- 20 Qin J, Zhou J, Fan C, et al. Increased Circulating Th17 but Decreased CD4(+)Foxp3(+)Treg and CD19(+)CD1d(hi)CD5(+)Breg Subsets in New-Onset Graves' Disease. *Biomed Res Int* 2017;2017:8431838
- 21 Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martinez-Hernandez R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine* 2017;57(3):409-417
- 22 骆立夫, 金善爱, 王洁, 等. 甲状腺相关眼病眼眶组织病理结构与细胞因子的相关性研究. *吉林医学* 2012;33(1):18-19
- 23 Karhanova M, Kovar R, Frysak Z, et al. Extraocular muscle involvement in patients with thyroid-associated orbitopathy. *Cesk Slov Ophthalmol* 2014;70(2):66-71