

甲状腺相关眼病眼表损伤的研究进展

马骋宇^{1,2}, 解颖², 董志军²

引用: 马骋宇, 解颖, 董志军. 甲状腺相关眼病眼表损伤的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(6): 942-945.

作者单位:¹(067000) 中国河北省承德市, 承德医学院研究生学院;²(067000) 中国河北省承德市, 承德医学院附属医院眼科

作者简介: 马骋宇, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 董志军, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、眼表疾病. dongzj1978@126.com

收稿日期: 2024-11-20 修回日期: 2025-04-21

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是成年人最常见的眼眶疾病,其发病率呈逐年上升趋势。TAO不仅表现为眼球突出、上睑退缩、眼球运动障碍及复视等典型症状,还显著损伤了眼表结构的完整性,导致患者出现眼干涩、异物感、畏光、流泪等不适症状,严重影响了其视觉功能和生活质量。近年来,越来越多的研究发现眼表炎症反应、免疫异常及眼表暴露等因素参与了TAO眼表损伤的发病过程,这些因素共同作用导致了结膜、角膜、泪腺和睑板腺等眼表结构的病理改变。文章针对TAO患者眼表结构损伤的研究进展予以综述,以期对TAO的早期诊断、病情评估及个体化治疗提供理论依据和新的思路。

关键词: 甲状腺相关眼病; 眼表损伤; 炎症; 研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.13

Research progress of ocular surface damage in thyroid - associated ophthalmopathy

Ma Chengyu^{1,2}, Xie Ying², Dong Zhijun²

¹Graduate School of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China

Correspondence to: Dong Zhijun. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, Hebei Province, China. dongzj1978@126.com

Received: 2024-11-20 Accepted: 2025-04-21

Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), the most common orbital disease in adults, is characterized by a rising incidence globally. TAO typically presents with clinical features such as proptosis, upper eyelid retraction, ocular motility dysfunction, and diplopia. Additionally, it significantly compromises the integrity of ocular surface structures, leading to symptoms including

dryness, foreign body sensation, photophobia and epiphora, which severely impair patients' visual function and quality of life. Recent studies have increasingly highlighted the roles of ocular surface inflammation, immune dysregulation and ocular surface exposure in the pathogenesis of TAO-related ocular surface damage. These factors collectively contribute to pathological changes in ocular surface structures, such as the conjunctiva, cornea, lacrimal gland and meibomian glands. This review comprehensively summarizes the latest research progress on ocular surface structural damage in TAO patients, aiming to provide a theoretical foundation and novel insights for the early diagnosis, disease evaluation and individualized treatment of TAO.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; ocular surface damage; inflammation; research progress

Citation: Ma CY, Xie Y, Dong ZJ. Research progress of ocular surface damage in thyroid-associated ophthalmopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(6): 942-945.

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)又称为Graves眼病,是一种与免疫失调相关的器官特异性炎症性疾病,是发病率最高的成人眼眶病^[1]。TAO的临床表现复杂,其中眼表损伤是造成患者眼部不适感的常见原因。据国外研究统计,高达69%的TAO患者合并眼表损伤^[2]。眼表是由角膜、结膜、睑板腺、泪腺及紧密连接的神经网络、免疫细胞等组分共同构成的完整的功能单位,其中任何一种成分的改变都可引起眼表的动态平衡失调^[3]。TAO通过炎症侵犯、暴露增加和激素改变等途径,破坏眼表微环境稳态,引起眼表损伤^[4]。本文拟就近年来TAO中结膜、角膜、泪腺、泪腺和睑板腺等眼表结构损伤的研究进展进行综述,以期为实现TAO眼表损伤的精准诊断、采取有效干预及促进TAO患者的眼表功能改善提供客观的参考和依据。

1 TAO眼表损伤中的角膜改变

1.1 角膜上皮细胞的改变 角膜上皮位于眼球壁的最外层,上皮细胞间的紧密屏障能保证正常代谢所需的营养物质进入眼内,也可以防止外界微生物等有害因素的侵袭。Villani等发现TAO患者角膜上皮细胞密度明显降低,而活化的基质细胞等炎症细胞密度增加,同时角膜上皮厚度显著减低,这被认为与眼表的慢性炎症反应有关^[5-6]。TAO患者的眼表产生各种炎症细胞因子,其中IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、MMP-9、干扰素- γ 等可引起角膜上皮表达眼表保护分子的能力下降,并影响角膜上皮的终末分化及诱导上皮细胞凋亡,从而导致角膜上皮损伤^[7]。角膜上皮损伤通常采用角膜上皮荧光素染色评估,其评分反映角膜

上皮的完整性。Liao 等研究发现 TAO 患者较正常健康组角膜上皮染色评分更高,角膜点状上皮糜烂更严重^[8-9]。因此,炎症所致的角膜上皮细胞结构功能的改变是 TAO 眼表损伤的重要组成部分,其为临床中观察患者病情程度及进展提供了客观依据。

1.2 角膜朗格汉斯细胞的改变 角膜朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)作为抗原提呈细胞,介导眼表的免疫应答并激活效应 T 细胞进一步放大炎症反应。正常眼表中,角膜中央缺乏 LCs,研究发现 TAO 患者角膜 LCs 的密度和成熟度较健康人均明显增加,且与疾病的临床活动度呈正相关,提示 TAO 患者角膜中存在活跃的炎症过程,这反映了免疫系统激活状态的增加^[10]。Teprotumumab 疗法通过抑制胰岛素生长因子-1 受体活性,来改变 TAO 患者 LCs 的密度和形态,可明显减轻患者的眼球突出程度和眼表炎症^[11]。因此,LCs 的密度和形态的变化是评估 TAO 眼表免疫炎症程度的一项重要指标,尤其在眼表炎症损伤程度的评估中体现出优势。

1.3 角膜内皮细胞的改变 角膜内皮位于角膜最内层,通过细胞间紧密连接和代谢泵调节功能构成保护眼内结构的第一道屏障,并且角膜的透明性和屈光能力保证清晰的视觉成像。角膜内皮损伤可导致不同程度的视功能损害。研究发现 TAO 患者较健康受试者角膜内皮细胞的不规则性增加,且细胞密度降低,这些内皮细胞变化指标与临床活动度(clinical activity score, CAS)存在相关性^[12]。Oklar 等^[13]也得出相似结论,并认为眼球突出度与内皮细胞变异系数呈正相关,推测这可能是 TAO 时角膜处于炎症和机械暴露状态,导致角膜内皮损伤,其余角膜内皮细胞扩大、迁移,从而实现代偿的过程。可见,基于角膜内皮细胞定性、定量的角度对 TAO 眼表损伤的评价是必要的,这同样是预测眼表损伤程度的关键指标。

1.4 角膜神经纤维与敏感性的改变 在生理情况下,角膜神经的完整性对于传递感觉信号和提供上皮营养以维持眼表局部微环境的稳态至关重要^[14]。Wu 等^[15]运用活体共聚焦显微镜观察发现与正常健康人相比,TAO 患者角膜基底神经丛多项参数明显降低,这些参数涵盖了角膜神经纤维的密度、长度、宽度及分形维数等方面,反映出 TAO 患者角膜神经形态和功能受损。研究发现角膜神经形态变化与角膜树突状细胞相关性较强,表明角膜基底神经的异常与炎症作用有关^[16]。TAO 患者角膜神经末梢受损,引起角膜敏感度降低、神经传导速度变慢,受角膜神经反射调控的反射性泪液分泌随之减少,使得瞬目频率减低、泪液蒸发加剧,从而导致眼表损伤^[17]。因此,角膜神经形态和功能的完整性是 TAO 眼表损伤情况的重要衡量指标,对 TAO 的诊断和病情监测具有重要意义。

1.5 角膜生物力学的改变 角膜生物力学是指角膜具有抗变形的黏性和变形后恢复形状的弹性的特征。有学者运用眼反应分析仪发现 TAO 患者的角膜滞后低于健康受试者,提示角膜可逆变形能力的下降^[18]。Zhang 等^[19]采用 Corvis ST 仪器也得出类似的结论,并推测与免疫炎症介导的角膜基质的微观结构变化、活化基质细胞数量的增加有关。在 TAO 活动期,炎症细胞因子刺激基质细胞,增加基质金属蛋白酶的产生,导致角膜基质破坏;且糖胺聚糖沉积、脂肪细胞肥大会导致眼眶和眶周组织发生变化,引起眼内压升高,这种组织重塑现象导致角膜生物力学特

性降低^[20]。因此,角膜生物力学特征性改变也是 TAO 眼表损伤的重要一环,尤其在监测其病程进展方面体现出自身优势。

2 TAO 眼表损伤中的结膜改变

结膜是覆盖在眼球表面和眼睑后面的薄而透明黏膜,具有保护、润滑眼球和免疫防御功能。TAO 患者累及结膜的主要体征为球结膜的炎性充血和水肿。若根据 CAS 评估显示疾病处于炎症活动期,那眼表温度的升高是炎症的迹象之一。Dave 等^[21]用热成像技术,发现相对于其他眼表部位,活动期 TAO 患者的结膜温度更易升高,提示结膜是最容易出现炎症体征的部位,并且通过提取 TAO 患者的结膜穹窿处拭子,发现某些病原体的平均相对丰度与 CAS 呈正相关,包括芽孢杆菌、副球菌、嗜血杆菌等,推测这些病原体通过免疫炎症反应来影响眼部微环境,且也增加眼表感染风险^[22]。研究还发现,TAO 患者在上方球结膜方面与健康人群有差异,其浅表上皮细胞、杯状细胞密度较健康人明显减少,而朗格汉斯细胞密度、结膜上皮鳞状化生程度较健康人显著增加,提示上方球结膜的损伤程度更严重,这可能由于在眨眼过程中,较高的机械压力作用于上方球结膜的浅表上皮所导致^[23]。特别是 TAO 时,泪液高渗透压、眼表炎症反应等导致结膜杯状细胞的功能障碍,黏蛋白分泌减少,眼表亲水性降低,进一步破坏泪膜稳定性,对角结膜上皮造成损伤^[24]。因此,结膜结构及其周围微环境的变化是反映 TAO 眼表损伤最直接的证据之一,为采取有效临床干预提供可靠、准确的靶部位。

3 TAO 眼表损伤中的泪腺改变

3.1 泪腺形态的变化 泪腺位于眼眶外上方的泪腺窝内,主要负责分泌泪液、湿润和清洁眼球表面。TAO 泪腺受累主要表现为充血肿胀,部分患者双眼颞上方可扪及肿大的泪腺。研究发现 TAO 患者泪腺体积增大,体现在多参数定量 MRI 中发生显著变化,包括最大轴向面积、最大管状面积、最大轴长、最大轴宽、最大管状宽度方面均增大,其中只有最大管状面积可以区分活动性 TAO 患者和非活动性 TAO 患者,间接反应炎症程度^[25-26]。在生理情况下泪腺腺泡细胞表达促甲状腺激素受体,TAO 患者的泪腺作为直接靶组织,通过其表面的促甲状腺激素受体与自身抗体相结合,介导自身免疫性炎症反应,产生大量糖胺聚糖,造成泪腺组织水肿,出现泪腺肿胀的表现^[27]。研究也证实 TAO 泪腺的组织病理学为腺泡周围淋巴细胞浸润,伴或不伴纤维化;随着病程延长,纤维化程度也变得越来越重^[28-29]。因此,运用 MRI 观察和分析 TAO 患者泪腺的形态结构变化与其眼表损伤的关联性,可作为评估 TAO 眼表损伤程度的潜在的参考指标。

3.2 泪液分泌量的变化 下泪河高度测量和 Schirmer 试验是评估泪液分泌量常用的检查方法。Park 等^[30]研究 TAO 患者的 Schirmer 试验结果比健康对照组低,其中活动性 TAO 患者下降幅度更大,认为由于自身抗体攻击泪腺中的促甲状腺激素受体,导致泪腺受损而引起泪液分泌较少。相反,Riguetto 等^[31]研究发现无论处于炎症活动期还是纤维化期,TAO 患者泪液分泌量与健康人无变化,推测可能是 TAO 患者眼表由于眼睑闭合不全刺激角膜反射的代偿机制,引起泪腺分泌以缓解泪膜失衡和眼表炎症。研究^[32]还发现 TAO 患者的下泪河高度与健康对照者之间也相当,且下泪河高度与眼球突出程度呈正相关,这可能

由于TAO眼球突出影响泪液引流系统,从而导致泪液在下眼睑边缘积聚过多。因此,TAO患者眼表损伤时泪液分泌量的改变情况仍不明确,尚需深入研究来揭示其内在机制和临床意义。

3.3 泪液成分的变化 泪液是由泪腺和副泪腺分泌的一种透明液体,具有润滑角膜、屈光、为眼表细胞提供营养以及抵抗各种病原体侵袭的作用。尽管泪液的量极少,但包含蛋白质、细胞因子和小分子代谢物等成分,且各种泪液成分在TAO患者中发生显著的变化。在泪液的蛋白质谱方面,相较正常人群,TAO患者泪液中通过激活炎症信号通路、促进免疫细胞募集或直接对眼表细胞产生毒性作用的蛋白浓度上调,如转铁蛋白变体、HV103和APOA1等;TAO患者泪液中通过增强细胞间黏附、保护眼表屏障功能的蛋白浓度下调,如E-cadherin、FIBA和VCC1等^[33]。在泪液的细胞因子方面,TAO患者泪液中IL-6、IL-8、IL-17A、IL-21、ICAM-1等水平明显高于健康受试者,这些炎症细胞因子通过介导免疫炎症反应、破坏眼表屏障及促进纤维组织增生和组织重塑等方式造成TAO眼表损伤^[34-35]。其中,研究证明托珠单抗TCZ(tocilizumab)作为IL-6受体单克隆抗体,TAO患者接受TCZ治疗后,可降低CAS评分并改善眼球突出和复视的症状,可能具有阻断炎症级联反应的作用^[36-37]。因此,泪液中蛋白质谱、细胞因子等成分的变化可作为生物标志物,可反映TAO眼表损伤情况或成为研究治疗的关键切入点。

3.4 泪液渗透压的变化 泪液渗透压反应出泪液的产生、蒸发、排出和吸收之间的动态平衡。Selter等^[38]研究发现TAO患者存在泪液高渗透压,推测由于眼球突出、眼睑闭合不全等解剖因素,TAO患者的眼表暴露面积扩大且暴露时间延长,导致泪液蒸发过快,泪液渗透压增高,而高渗泪液在眼表诱导炎症级联反应,从而启动炎症细胞因子释放,导致角膜、结膜等眼表损伤。研究证实了泪液的高渗透压与TAO患者中角膜神经分支、纤维密度与纤维长度等减少呈相关性^[39]。研究还发现,MMP-9水平与泪液渗透压呈正相关,泪液高渗性会触发蛋白激酶信号级联通路,导致角膜上皮细胞释放MMP-9,而MMP-9会促进角膜细胞外基质降解和上皮细胞丢失^[40]。综上,泪液渗透压改变是TAO眼表损伤诊断有力依据之一,且其可通过炎症损伤的角度实现对TAO干眼程度的客观评价。

4 TAO眼表损伤中的睑板腺改变

睑板腺分泌的睑脂构成泪膜的脂质层,可通过防止泪液过度蒸发而维持泪膜的稳定。Inoue等^[41]研究发现,所有TAO患者均表现出阻塞性睑板腺功能障碍,并呈现出上眼睑中央区域的睑板腺部分脱落及眼睑边缘血管充血的特点,推测由于TAO患者不完全眨眼时眼睑闭合对睑板腺挤压力度降低,睑板腺分泌的睑脂减少,继而睑脂在睑板腺开口停滞并凝固,导致阻塞性睑板腺功能障碍的发生。在睑板腺微观结构变化上,TAO患者存在较低程度的睑板腺孔口面积和睑板腺腺泡密度,活动期存在较高度度的睑板腺腺泡不规则性、腺泡壁不均匀性和腺泡周围间隙不均匀性,非活动期存在较高度度的睑脂分泌反射率和睑板腺纤维化;且腺泡壁不均匀性和腺泡周围间隙不均匀性与CAS呈正相关,睑板腺纤维化与CAS呈负相关,推测由于TAO眼表炎症导致腺周炎症发生,炎症介导的腺泡结构不规则在活动期表现更为突出;而炎症介导的纤维化

和导管萎缩在非活动期表现突出^[42]。研究^[43]还发现非活动性TAO患者睑板腺脱落的面积与甲状腺功能状态和睑裂严重程度相关。综上,睑板腺形态结构改变是实现TAO患者干眼的正确诊断、临床分期判断及病情准确评估的核心指标和主要参数,同时对预测预后、评判治疗效果也具有重要参考价值。

5 TAO眼表损伤中的泪膜改变

泪膜是覆盖在眼表的一层液体薄膜,由脂质层、水液层和黏蛋白层组成,具有润滑眼球表面,防止眼表干燥、抵御微生物等多种重要功能。临床最常用的检测泪膜稳定性的指标是泪膜破裂时间。研究表明TAO患者泪膜破裂时间显著短于健康人,提示泪膜稳定性下降,推测可能是泪液分泌量减少、泪液成分变化、泪膜渗透压升高等多方面因素协同作用的结果^[31]。此外,研究还发现,按泪膜动力学模式分类在TAO患者中线条破裂是最常见的模式,其次是随机破裂、斑点破裂、凹坑破裂,没有表现出区域破裂模式;且随机破裂组中具有较高比例的角膜结膜炎的发生,推测由于患者的眼睑滞后、上睑迟落造成高上睑眼压力,导致眼表之间产生异常摩擦,导致这些独特的泪膜破裂模式^[44]。泪膜的不稳定是眼表损害最主要的表现之一,也是TAO干眼诊断、评估病情及判断预后的重要指标和客观依据。

6 小结与展望

TAO相关的眼表损伤是准确判断和客观评估病情的重要依据,结膜、角膜、泪膜、泪腺和睑板腺等眼表结构损伤及其功能改变均表现出各自的特征,它们在疾病诊断、病情评估、病程监测、疗效评价及预后判断等环节中也分别显示出自身的优势,掌握这些特点,并在临床工作中合理的运用,是推进TAO实现精准诊疗的有效途径。但当前的研究仍存在局限,对于泪液分泌量这一具有潜在参考价值的眼表指标,在TAO中,其变化趋势及其与眼表暴露因素的关系尚存争议,仍需通过长期、动态的临床研究进一步探索和验证,针对眼表微生物群的变化及其与TAO的确切关系的研究鲜有报道,对于未知的、潜在的生物学标志物需要更为深入的发掘。此外,目前仍缺乏TAO眼表形态功能指标与泪液中细胞因子水平相关性的系统性研究,这方面的研究将从不同维度全面揭示眼表损伤的相关指标,也有助于探究TAO眼表损伤的深层机制,这可能会成为TAO眼表损伤研究领域的重要方向。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 马骋宇论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;解颖论文修改与审阅;董志军选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] 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,范先群,等.中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年).中华眼科杂志,2022,58(9):646-668.
- [2] Smith TJ, Hegedüs L, Lesser I, et al. How patients experience thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1283374.
- [3] van Setten GB. Ocular surface allostasis—when homeostasis is lost: challenging coping potential, stress tolerance, and resilience. *Biomolecules*, 2023,13(8):1246.
- [4] Rana HS, Akella SS, Clabeaux CE, et al. Ocular surface disease in thyroid eye disease: a narrative review. *Ocul Surf*, 2022,24:67-73.

- [5] Villani E, Viola F, Sala R, et al. Corneal involvement in Graves' orbitopathy: an *in vivo* confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(9):4574-4578.
- [6] Abtahi MA, Beheshtnejad AH, Latifi G, et al. Corneal epithelial thickness mapping: a major review. *J Ophthalmol*, 2024,2024:6674747.
- [7] Acera A, Vecino E, Duran. Tear MMP-9 levels as a marker of ocular surface inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(13):8285-8291.
- [8] Liao X, Lai KKH, Aljufairi FMAA, et al. Ocular surface changes in treatment-naïve thyroid eye disease. *J Clin Med*, 2023,12(9):3066.
- [9] Jankauskiene J, Jarusaitiene D. Symptoms and signs of dry eye in children with Graves' ophthalmopathy. *Saudi J Ophthalmol*, 2023, 37(2):149-153.
- [10] Wu LQ, Cheng JW, Cai JP, et al. Observation of corneal Langerhans cells by *in vivo* confocal microscopy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Curr Eye Res*, 2016,41(7):927-932.
- [11] Ugradar S, Parunakian E, Malkhasyan E, et al. Teprotumumab for thyroid eye disease in patients with hypothyroid/euthyroid state: a multicenter case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025,263(1):225-230.
- [12] Zhou M, Wu DD, Yu FF, et al. Corneal endothelium: a promising quantitative index for Graves ophthalmopathy activity evaluation. *Am J Ophthalmol*, 2021,230:216-223.
- [13] Oklar M, Yazicioglu T, Ozen MC, et al. Evaluation of corneal endothelium and correlation with disease severity in patients with Graves' ophthalmopathy: a specular microscopy-based study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2023,42:103592.
- [14] Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 2019,73:100762.
- [15] Wu LQ, Mou P, Chen ZY, et al. Altered corneal nerves in Chinese thyroid-associated ophthalmopathy patients observed by *in vivo* confocal microscopy. *Med Sci Monit*, 2019,25:1024-1031.
- [16] Colorado LH, Markoulli M, Edwards K. The relationship between corneal dendritic cells, corneal nerve morphology and tear inflammatory mediators and neuropeptides in healthy individuals. *Curr Eye Res*, 2019, 44(8):840-848.
- [17] Yilmaz Tuğan B, Özkan B, Yüksel R, et al. Is corneal subbasal nerve loss associated with meibomian gland loss in inactive mild and moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023,39(2):174-181.
- [18] Ataş F, Arikian G, Söylev Bajin M, et al. Evaluation of the corneal biomechanical properties and corneal thickness in patients with Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol*, 2023,43(7):2257-2263.
- [19] Zhang T, Ye H, Xiao W, et al. Corneal morphological and biomechanical changes in thyroid-associated ophthalmopathy. *Cornea*, 2024,43(5):564-570.
- [20] Soleymanzadeh M, Rafizadeh SM, Ghochani G, et al. Biomechanical changes of the Cornea after orbital decompression in thyroid-associated orbitopathy measured by corvis ST. *Sci Rep*, 2024,14(1):16930.
- [21] Dave TV, Patodi P, Richhariya A, et al. Thermal imaging of the ocular surface in thyroid eye disease: a comparison between active, inactive and healthy eyes. *Curr Eye Res*, 2021,46(10):1482-1488.
- [22] Ji X, Dong K, Pu J, et al. Comparison of the ocular surface microbiota between thyroid-associated ophthalmopathy patients and healthy subjects. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022,12:914749.
- [23] Wei YH, Chen WL, Hu FR, et al. *In vivo* confocal microscopy of bulbar conjunctiva in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Formos Med Assoc*, 2015,114(10):965-972.
- [24] You YY, Chen J, Chen H, et al. Investigation of conjunctival goblet cell and tear MUC5AC protein in patients with Graves' ophthalmopathy. *Transl Vis Sci Technol*, 2023,12(10):19.
- [25] Wong NTY, Yuen KFK, Aljufairi FMAA, et al. Magnetic resonance imaging parameters on lacrimal gland in thyroid eye disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2023, 23(1):347.
- [26] 吉玲, 牟宁, 许诺. 甲状腺相关眼病患者泪腺参数眼眶磁共振成像的临床研究. *国际眼科杂志*, 2023,23(4):644-647.
- [27] Cui XJ, Wang FT, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*, 2023,14:1062045.
- [28] Gounder P, Oliphant H, Juniat V, et al. Histopathological features of asymmetric lacrimal gland enlargement in patients with thyroid eye disease. *Thyroid Res*, 2023,16(1):32.
- [29] Ugradar S, Zimmerman E, Parunakian E, et al. Change in lacrimal gland volume and aqueous tear production following treatment with teprotumumab. *Clin Exp Ophthalmol*, 2023,51(4):339-348.
- [30] Park J, Baek S. Dry eye syndrome in thyroid eye disease patients: The role of increased incomplete blinking and Meibomian gland loss. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(5):e800-e806.
- [31] Riguetto CM, Barbosa EB, Atihe CC, et al. Ocular surface disease related to the inflammatory and non-inflammatory phases of thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol*, 2023,17:3465-3475.
- [32] Lai KKH, Liao X, Aljufairi FMAA, et al. Ocular surface and meibomian gland evaluation in euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Int Ophthalmol*, 2024,44(1):124.
- [33] Zhou XQ, Wei RL, Wang R. Characterization of human tear proteome reveals differentially abundance proteins in thyroid-associated ophthalmopathy. *PeerJ*, 2022,10:e13701.
- [34] Zhang PB, Zhu H. Cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Immunol Res*, 2022,2022(1):2528046.
- [35] Jiang M, Zhao J, Wang P, et al. Research progress in Th17 cells and the relevant cytokines in Graves' ophthalmopathy. *Zhong Nan da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022,47(12):1748-1753.
- [36] Fatani WA, Hamdan DM, Taher NO, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *Saudi J Ophthalmol*, 2023,37(2):137-148.
- [37] 赵静晓, 王萍, 蒋敏敏, 等. 生物制剂在甲状腺相关眼病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(5):772-777.
- [38] Selter JH, Gire AI, Sikder S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*, 2015,9:57-62.
- [39] Maity M, Allay MB, Ali MH, et al. Association of tear osmolarity and corneal nerves structure in dry eye disease: an *in vivo* study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025,263(3):753-760.
- [40] Kang MJ, Kim HS, Kim MS, et al. The correlation between matrix metalloproteinase-9 point-of-care immunoassay, tear film osmolarity, and ocular surface parameters. *J Ophthalmol*, 2022,2022:6132016.
- [41] Inoue S, Kawashima M, Arita R, et al. Investigation of meibomian gland function and dry eye disease in patients with Graves' ophthalmopathy. *J Clin Med*, 2020,9(9):2814.
- [42] Cheng SN, Yu YQ, Chen J, et al. *In vivo* confocal microscopy assessment of meibomian glands microstructure in patients with Graves' orbitopathy. *BMC Ophthalmol*, 2021,21(1):261.
- [43] Satitpitakul V, Rattanaphong T, Pruksakorn V. Meibomian glands dropout in patients with inactive thyroid related orbitopathy. *PLoS One*, 2021,16(4):e0250617.
- [44] Takahashi Y, Lee PAL, Vaidya A, et al. Tear film break-up patterns in thyroid eye disease. *Sci Rep*, 2021,11(1):5288.