

甲状腺激素与眼病关系的研究进展

娄倩¹, 孙龙娇¹, 毕宏生², 蒋文君²

引用: 娄倩, 孙龙娇, 毕宏生, 等. 甲状腺激素与眼病关系的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(5): 838-843.

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (No. 2021LCZX09)

作者单位: ¹ (250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学; ² (250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学附属眼科医院山东省中西医结合眼病防治重点实验室 山东省眼病防治研究院

作者简介: 娄倩, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼科学基础。

通讯作者: 蒋文君, 女, 博士研究生, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼科学基础. jiayingzhi8410@126.com

收稿日期: 2025-12-09 修回日期: 2026-03-17

摘要

甲状腺激素 (TH) 是甲状腺分泌的含碘酪氨酸衍生物, 可促进糖脂代谢, 并通过调控细胞增殖、分化、凋亡等生物学行为参与机体多种生理病理过程。近年来研究发现, TH 在眼眶、视网膜、巩膜等眼组织的异常表达可通过调控眼眶软组织脂肪分化、视网膜氧化应激及后极部巩膜细胞外基质 (ECM) 降解等生物学进程, 参与格雷夫斯眼病 (GO)、年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、糖尿病视网膜病变 (DR)、近视等眼病的发生发展。文章就 TH 在眼科疾病中的作用机制及相关研究进展进行综述, 以期为眼科疾病的预防和治疗提供理论依据。

关键词: 甲状腺激素; 格雷夫斯眼病; 视网膜疾病; 眼表疾病; 近视

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.5.18

Relationship between thyroid hormones and eye diseases

Lou Qian¹, Sun Longjiao¹, Bi Hongsheng², Jiang Wenjun²

Foundation item: Key Research and Development Plan of Shandong Province (No. 2021LCZX09)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases; Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Jiang Wenjun. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine; Shandong Provincial Key Laboratory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Prevention and Therapy of Ocular Diseases;

Shandong Academy of Eye Disease Prevention and Therapy, Jinan 250002, Shandong Province, China. jiayingzhi8410@126.com
Received: 2025-12-09 Accepted: 2026-03-17

Abstract

• Thyroid hormone (TH) is an iodinated derivative of the amino acid tyrosine secreted by the thyroid gland. It promotes glycolipid metabolism and is involved in various physiological and pathological processes by regulating cellular behaviors, such as cell proliferation, differentiation, and apoptosis. Recent studies have found that aberrant expression of TH in the orbit, retina, and sclera, and other ocular tissues can induce abnormal differentiation of orbital soft tissue adipocytes, alteration of retinal oxidative stress, and degradation of posterior scleral extracellular matrix (ECM), which contributes to the pathogenesis of many ophthalmic diseases, including Graves ophthalmopathy (GO), age-related macular degeneration (ARMD), diabetic retinopathy (DR), and myopia. This article reviews the role and mechanism of TH in various ophthalmic diseases, aiming to provide theoretical basis for the prevention and treatment of these ocular disorders.

• KEYWORDS: thyroid hormone; Graves ophthalmopathy; retinal diseases; ocular surface diseases; myopia

Citation: Lou Q, Sun LJ, Bi HS, et al. Relationship between thyroid hormones and eye diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(5): 838-843.

0 引言

甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 是一类含碘的酪氨酸衍生物, 主要由甲状腺滤泡上皮细胞合成并分泌^[1], 经血液循环转运至全身各组织器官, 可调节机体的氧化应激、炎症反应、脂肪生成等生物学进程^[2]。近年来研究表明, 长期心理应激 (如工作压力、学业负荷过重、失眠熬夜等) 可持续刺激下丘脑-垂体-甲状腺轴 (hypothalamus-pituitary-thyroid axis, HPT 轴), 引起机体 TH 水平升高, 经血液循环运输到眼眶、视网膜等眼组织, 可与甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, THR) 相结合, 激活磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 等信号通路, 上调成脂因子、炎症因子以及氧化应激相关因子的表达, 加重格雷夫斯眼病 (Graves ophthalmopathy, GO)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 的突眼、肿胀、光敏感度下降等症状。然而, 也有研究表明, 长期高糖饮食、甾体激素类药物长期应用等原因也可能引起机体 TH 水平降

低,下调眼组织中紧密连接蛋白(zonula occludens,ZO)的表达,或上调氧化应激相关因子、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的表达,破坏血-视网膜屏障,加重晶状体混浊,或促进后极部巩膜细胞外基质(extracellular matrix,ECM)降解从而加重糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR)、白内障、近视等眼病的病理进程。本文就TH与眼病的关系及其分子机制的研究进展进行综述,为眼科疾病的基础研究与临床干预提供参考依据。

1 TH的合成和作用机制

TH的合成与分泌主要受HPT轴分级调控。正常生理稳态下,下丘脑分泌促甲状腺激素释放激素(thyrotropin-releasing hormone,TRH),从而诱导垂体释放促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone,TSH),其与甲状腺上的促甲状腺激素受体(thyroid-stimulating hormone receptor,TSHR)相结合后,诱导甲状腺分泌三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,T₃)和四碘甲状腺原氨酸(tetraiodothyronine,T₄)。其中,T₄可经I型脱碘酶(type I iodothyronine deiodinase,DIO1)、II型脱碘酶(type II iodothyronine deiodinase,DIO2)脱碘生成T₃,它们经血液循环分泌到全身各处,在血管中与转甲状腺素蛋白(transferrin,TTR)、甲状腺素结合球蛋白(thyronine-binding globulin,TBG)结合形成结合态TH,作为循环运输的主要形式。剧烈运动、甲状腺功能亢进等原因引起机体代谢需求增加时TH与TTR、TBG亲和力下降,结合态TH可解离为游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT₃)和游离四碘甲状腺原氨酸(free tetraiodothyronine,FT₄)^[3-4],二者可直接穿越细胞膜与细胞核膜,与细胞核内的THR相结合调控组织中氧化应激、炎症反应、糖脂代谢等生物学进程,进而参与甲状腺功能亢进、糖尿病、GO、ARMD等疾病的发生发展(图1)。

THR是一类位于细胞核内的核受体蛋白,主要分为THR α 和THR β 两大亚型。THR α 主要以 α 1为主要功能形式,主要分布于骨骼肌、中枢神经系统等组织,在眼组织中也有表达,负责维持角膜、视网膜组织的基础稳态,减轻氧化损伤;THR β 包含 β 1和 β 2两个亚型,THR β 1主要分

布于肝脏、肾脏等外周组织,负责调控糖脂代谢等相关基因的表达,而THR β 2是HPT轴负反馈调节的核心受体,在眼组织中呈特异性高表达,主要定位于视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium,RPE)细胞、光感受器细胞,负责维持视网膜光信号传导,同时发挥抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡的关键作用^[5-6]。

2 TH与GO的关系

GO是一种与甲状腺疾病密切相关的自身免疫性疾病,与眼眶内脂肪增生、眼外肌肥大以及炎性水肿等病理改变密切相关,可出现眼球突出、眼睑异常、眼球运动障碍、斜视等症状^[7]。一项针对美国地区482例GO患者的回顾性研究显示,血清TH水平较高的GO患者眼睑损害、斜视等症状更为严重,其行眼睑相关手术、斜视手术的比例分别达21%和50%,远高于TH水平正常的GO患者^[8]。动物实验表明,肌肉注射人TSHR的重组腺病毒(Ad-TSHR)可诱导小鼠产生抗TSHR抗体(TRAbs),其与TSHR结合可刺激甲状腺合成并分泌TH(T₃、T₄),并通过血液循环到达眼组织,从而激活PI3K/AKT信号通路并促进其下游的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ ,PPAR γ)、脂肪酸结合蛋白4(adipocyte fatty acid binding protein 4,FABP4)等成脂因子以及纤连蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)等纤维化相关因子的表达,诱导眼眶成纤维细胞分化为脂肪细胞和肌成纤维细胞,促进眼眶脂肪组织过度增生及眼眶组织纤维化,引起突眼、眼外肌增厚、眼球运动障碍等症状^[9-10]。此外,动物研究发现,肌肉注射重组质粒pCMV6-hTSHR可诱导小鼠血清中T₃、T₄水平升高,并激活Bruton酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase,BTK)/白细胞介素-2诱导性T细胞激酶(interleukin-2 inducible t-cell kinase,ITK)信号通路,上调眼眶组织中白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6,IL-6)、 γ -干扰素(interferon- γ ,IFN- γ)等炎症因子的表达,导致眼眶组织炎症浸润,加重眼球突出、眼睑肿胀等症状^[11]。体外研究进一步发现,在GO患者及小鼠的眼眶成纤维细胞(Gravesophthalmopathy

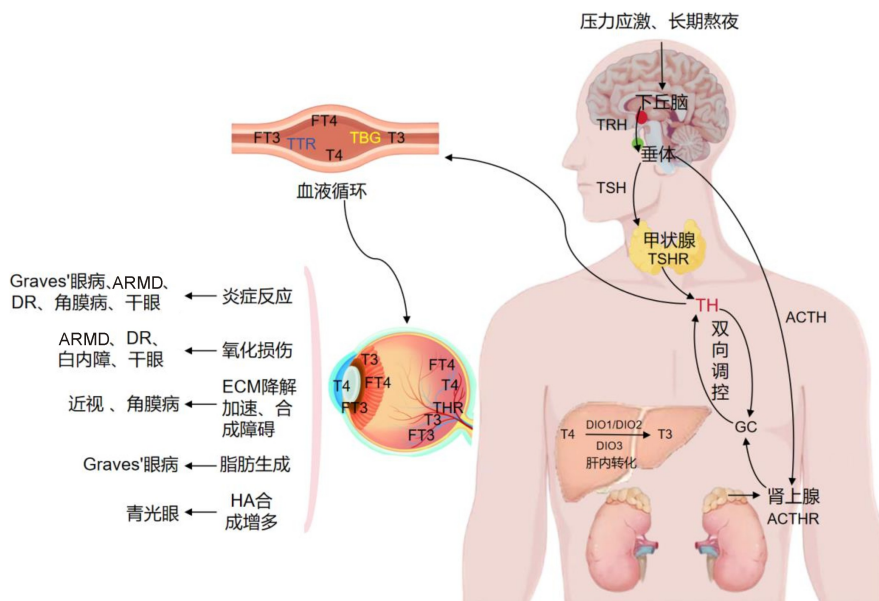


图1 TH的合成、作用机制及与各种眼病的关系。

orbital fibroblasts, GOFs) 中外源性添加人 TSHR 的抗体 (TsmAb, M22), 其可特异性结合 TSHR, 引起 TH 水平升高, 通过上调环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平及胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 磷酸化水平, 激活细胞外信号调节激酶 (Ras/Raf/ERK) 信号通路, 上调 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子及核糖体 S6 激酶 (ribosomal protein s6 kinase, S6K)、E26 转录因子 1 (ets-like protein 1, Elk1) 等增殖相关因子的表达^[12-13], 促进细胞增殖。综上所述, TH 水平升高可激活 PI3K/AKT、BTK/ITK、Ras/Raf/ERK 等信号通路, 调控成脂、炎症及增殖相关因子的表达, 进而促进眼眶脂肪增生、诱导眼眶组织炎症浸润并推动细胞增殖, 最终加重 GO 患者眼球突出、眼睑肿胀等症状。

此外, 多项随机对照临床试验证实, 抗甲状腺药物 (antithyroid drugs, ATD) 可通过抑制甲状腺过氧化物酶活性阻断 TH 合成, 可有效缓解成年 GO 患者的眼球突出、眼眶组织水肿等症状, 但该类药物停药后复发率可达 20%~70%, 且存在粒细胞减少、肝功能异常等不良反应^[14-15]。同时, 靶向 TSHR 的单克隆抗体 K1-70TM 作为 GO 的新型靶向药物, 可竞争性结合 TSHR 并阻断 TRAbs 激活, 抑制眼眶组织炎症与重塑, 目前已完成 I 期临床试验的初步探索^[16-18]。临床试验结果表明, K1-70TM 治疗 3 mo 后可使 GO 患者眼球突出减少 >2 mm, 眼睑水肿、复视等症状均有改善, 具有良好的耐受性, 在试验期间无严重不良事件发生^[17-18]。然而, 现阶段针对 K1-70TM 治疗 GO 的临床研究中仅纳入非活动期 GO 患者, 且均采用单次给药方案, 缺乏重复给药的疗效数据及长期应用的安全性评估。因此, 未来需开展 II、III 期大样本、多中心的临床试验, 以进一步系统评价其临床疗效与长期安全性。

3 TH 与视网膜疾病的关系

3.1 TH 与 ARMD 的关系 ARMD 是一种以年龄增长为主要危险因素的视网膜黄斑区退行性眼病, 常表现为中心视力模糊、光敏感度下降等症状。多项研究表明, 甲状腺功能正常的老年人血清中高 FT4 水平会增加 ARMD 的发病风险, 且湿性 ARMD 患者的血清 FT4 水平 (2.78 \pm 1.32 ng/dL) 显著高于健康对照组 (1.66 \pm 0.26 ng/dL)^[19-20]。在腹腔注射碘酸钠 (NaIO₃) 诱导的 ARMD 小鼠模型中发现, 血清中 T3 水平升高, 上调 RPE 细胞和光感受器细胞中谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, Gpx4)、NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, Nox4) 等氧化应激相关因子和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cysteine-aspartic acid protease-3, Caspase-3)、受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting serine/threonine kinase 3, Ripk3) 等凋亡因子的表达, 并上调 IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达, 促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 诱导 RPE 细胞和光感受器细胞凋亡, 下调视网膜电图 (electroretinogram, ERG) a 波、b 波振幅, 加重中心视力下降、光敏感度下降等症状; 且喂服 ATD (甲硫咪唑) 后, 可诱导 ARMD 小鼠血清中 TH 水平下降, 下调 IL-1 β 等炎症因子和 Gpx4 等氧化应激相关因子的表达, 抑制 RPE 细胞和光感受器细胞凋亡, 上调 ERG a 波、b 波振幅^[21], ATD 可直接抑制甲状腺功能, 长期使用可能引起副作用。此

外, 在腹腔注射 NaIO₃ 诱导的 ARMD 小鼠模型中, 通过胚胎干细胞同源重组法构建 THR α 1^{-/-}、THR β 1^{-/-} 基因敲除小鼠, THR α 1^{-/-}、THR β 1^{-/-} 均可以下调 RPE 细胞中白介素-1 α (interleukin 1 α , IL-1 α) 等炎症因子、Gpx4 等氧化应激相关因子以及受体相互作用蛋白激酶 1 (receptor-interacting serine/threonine kinase 1, Ripk1) 等凋亡因子的表达并抑制其凋亡, 同时, THR α 1^{-/-} 小鼠可下调视杆细胞中的凋亡因子及氧化应激相关因子的表达, 而 THR β 1^{-/-} 小鼠会减少视杆细胞和视锥细胞的凋亡及氧化损伤, 减轻视网膜炎症反应, 增加外核层厚度, 上调 ERG a 波、b 波振幅, 改善中心视力及色觉敏感度下降等症状^[22-23]。综上所述, TH 通过与 THR α 和 THR β 相结合调控视网膜的氧化应激及炎症反应, 诱导光感受器细胞凋亡并加重中心视力及色觉敏感度下降等症状。然而, 相关机制研究尚未进行临床验证, 未来可作为 ARMD 的干预靶点在临床研究中进一步证实。

3.2 TH 与 DR 的关系 DR 是糖尿病最常见的慢性并发症, 通常有血管渗漏、视网膜出血水肿、新生血管形成等眼底改变, 根据病变严重程度, 可将其分为非增殖性 DR 和增殖性 DR。针对中国浙江及陕西地区 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的研究表明, 血清 FT3 水平与 DR 患病率及症状负相关^[24-25]。在 Lepr 基因纯合突变 (db/db) 构建的 T2DM 小鼠模型中发现, 视网膜中的 T3 水平下降, 下调 ZO1 因子的表达, 减少视网膜微血管内皮细胞 (retinal microvascular endothelial cells, mREC) 之间的紧密连接, 破坏血-视网膜屏障, 加重血管渗漏症状; 同时上调血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 诱导内皮细胞增殖, 促进新生血管生成^[26-27]; 还可激活核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)/缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 信号通路, 下调光感受器细胞中肉碱棕榈酰转移酶 2 (carnitine palmitoyltransferase 2, CPT2)、线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 等线粒体功能因子的表达^[27], 引起线粒体功能破坏, 诱导光感受器细胞凋亡, 下调 ERG a 波、b 波振幅, 加重 DR 毛细血管损伤、视力下降等症状。进一步体外研究表明, 高糖培养基诱导可以通过使 mREC 中的 T3 减少, 上调内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 因子的表达, 促进 ROS 生成, 诱导 mREC 凋亡^[28], 这提示我们 TH 水平降低可能通过上调 eNOS 及 ICAM-1 的表达, 促进 ROS 生成及白细胞黏附、聚集, 减少微血管血流灌注, 加重 DR 血管损伤及炎症反应。此外, 在腹腔注射链脲佐菌素构建的 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 大鼠模型中发现, 血清 FT4 水平降低, 异常激活 THR β 2, 上调视锥细胞中 S-视蛋白与 M-视蛋白的表达^[29], 引起视锥细胞数量异常增多, 加重 DR 早期色觉敏感度下降、色觉选择性缺失等症状^[30]。综上所述, TH 对 T1DM、T2DM 引起的 DR 均有改善作用, 其可作为治疗 DR 的干预靶点用于未来的动物及临床研究中。

4 TH 与眼表疾病的关系

4.1 TH 与干眼的关系 干眼 (dry eye disease, DED) 是一

种泪膜不稳定、以眼表上皮损伤为核心的眼表疾病,主要由泪液分泌不足、泪液蒸发过快、睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)引起,常有眼睛干涩、疼痛、异物感等症状。针对成年 GO 患者的临床研究表明,GO 患者较正常对照组相比 MGD 更为严重、泪膜渗透压升高、泪膜破裂时间缩短,其中有 65%–85% 的 GO 患者合并 DED^[31–32],这提示我们 TH 水平上调可以加重 DED 眼睛干涩、异物感等症状。一项德国地区中重度活动性 GO 患者的临床研究表明,血清中 TRAbs 可与泪腺腺泡细胞中的 TSHR 相结合,引起泪腺细胞浆液分泌功能障碍,导致泪液分泌减少,加重眼表干燥^[33]。然而,针对北京地区成年甲状腺功能减退患者的横断面研究表明,血清中的 FT4 水平下调与泪膜破裂时间缩短、泪液分泌量减少正相关^[34],这提示我们 TH 水平下调会导致泪腺分泌功能障碍,加重 DED 眼表损伤。在长期服用硫代咪唑构建甲状腺功能减退的 Wistar 大鼠模型中发现,血清中 FT4 水平显著降低,并使泪腺组织中 THRβ1、丙二醛(malondialdehyde, MDA)表达上调,同时乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)、过氧化物酶表达显著下调,ROS 积累增多,诱导泪腺组织氧化损伤, Schirmer 试验显示泪液分泌减少,泪腺分泌功能下降,加重眼表干燥、异物感等症状^[35],然而,目前 TH 调控 MDA、ACh 等氧化应激相关因子的机制尚不明确。研究表明,喂服丙硫氧嘧啶(PTU)后血清中 T4 水平降低,下调子宫和卵巢组织中 THR 的表达,抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)信号通路的激活,下调一氧化氮(nitric oxide, NO)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等因子的表达,同时上调 MDA 表达,从而诱导子宫和卵巢组织的氧化损伤,导致卵泡数量减少、子宫重量减轻等生殖功能异常^[36–37]。由此我们推测,泪腺组织氧化损伤可能与 TH 水平下调介导的 NOS 信号通路抑制有关。综上所述,TH 水平下调可通过调控 MDA、ACh 的表达直接诱导泪腺组织氧化损伤,加重眼表干燥、异物感等症状;而 TH 水平上调诱导 DED 的研究多合并 GO 等自身免疫性疾病,单纯甲状腺功能亢进对 DED 影响的机制尚不明确,未来可通过腹腔注射左旋甲状腺素构建单纯甲状腺功能亢进动物模型,检测 DED 核心指标,同时取泪腺、角膜组织检测氧化应激因子和炎症因子的变化,进一步阐明 TH 水平上调诱发 DED 的具体分子机制。

4.2 TH 与角膜病的关系 圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种进行性角膜扩张性疾病,其特征为角膜逐渐变薄并呈圆锥状突起,导致近视、不规则散光,最终造成严重视力损害。一项病例对照研究表明,甲状腺功能减退患者的最大角膜曲率(Kmax)、中央角膜厚度(CCT)和最薄角膜厚度(CTmin)显著高于健康对照组^[38]。动物研究表明,在全甲状腺切除术构建甲状腺功能减退的 C57BL/6J 雌性小鼠模型中,血清中 TH 水平降低,并使角膜组织中 THRα1、THRα2 表达显著下调, CXC 类趋化因子配体 9(C-X-C motif chemokine ligand 9, CXCL9)、C-C 类趋化因子配体 5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)等趋化因子的表达上调,促进 T 细胞活化,募集中性粒细胞和 γδT 细胞局部浸润,促进 IL-17A、TNF-α 等炎症因子释放,加重炎症反应,抑制角膜损伤修复^[39]。体外研究表明,在猴角膜组织

培养基中添加 T4,角膜基质细胞中 T4 水平升高,并使 I、VI、VII 型胶原以及细胞角蛋白 13(cytokeratin 13, CK13)的表达上调,导致 ECM 合成障碍,加重角膜变薄^[40]。这提示我们 TH 水平升高可能通过引起角膜组织胶原蛋白的异常表达导致 ECM 合成障碍,进一步加重 KC 角膜变薄、不规则屈光等症状。

5 TH 与其他眼病的关系

近视是一种常见的屈光不正,严重影响青少年视力健康,目前只能通过矫正手段改善视力。一项分析甲状腺功能与眼部参数的临床研究表明,血清中 FT4 水平与屈光度增加负相关^[41],这提示我们血清中 FT4 水平降低可能加重近视发展。动物研究进一步表明,腹腔注射氢化可的松联合负透镜诱导近视豚鼠模型中发现,过量的氢化可的松可以通过影响 HPT 轴调控,引起血清中 FT3、FT4、睾酮(testosterone, T)水平显著降低,雌二醇(estradiol, E2)水平升高,下调血清中 cAMP 水平,抑制视网膜载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)表达,促进眼轴增长;同时可能上调巩膜、视网膜组织中 MMP-2、双调蛋白(amphiregulin, AREG)因子的表达,加速巩膜 ECM 降解及后极部巩膜重塑,加重近视发展^[42–44]。而金匮肾气丸、针刺肾俞穴等中医治疗可使血清中 FT3、FT4 水平升高,抑制巩膜重塑,延缓眼轴增长。

白内障以晶状体混浊为主要特征,与年龄增长、氧化应激等因素密切相关,主要表现为进行性视力下降。一项回顾性研究表明,与正常人相比,先天性甲状腺功能减退的成年患者白内障发病率增高^[45]。在糖皮质激素诱导的白内障鸡胚模型中发现,血清及晶状体中的 T4 水平降低,并使谷胱甘肽(glutathione, GSH)的表达水平下调,MDA 及脂质过氧化物(lipid peroxides, LPO)的表达水平上调,抗氧化能力下降,诱导 ROS 生成,导致晶状体透明度下降,加重白内障的发生发展^[46]。体外研究进一步表明,在人晶状体上皮细胞(human lens epithelial cell line B-3, HLEB-3)中,外源性添加 T4 可显著上调心磷脂(cardiolipin, CL)、下调 MDA 的表达,抑制 ROS 生成,减少 HLEB-3 凋亡^[47],这进一步验证了 TH 水平上调可减少晶状体的氧化损伤,延迟白内障的发生与发展。

青光眼是以视野不可逆缺损为主要临床表现的眼科疾病,眼压(intraocular pressure, IOP)异常升高是其主要危险因素。基于美国人群的横断面研究表明,甲状腺功能减退与 IOP 升高正相关^[48–49]。体外研究表明,在人类小梁网细胞(human trabecular meshwork cells, HTM)中外源性添加 T3, T3 与 TSHR 受体结合,下调透明质酸(hyaluronic acid, HA)合成与堆积^[50]。这提示我们 TH 水平升高可能通过下调 HA 的合成,减少房水流出阻力,降低 IOP,减轻青光眼视神经萎缩及视野缺损等症状。

6 小结与展望

综上所述,TH 可通过调控机体代谢、氧化应激及炎症反应等生理过程,参与多种眼病的发生发展。TH 水平升高可通过与 TSHR 结合,激活 PI3K/AKT/BTK/ITK 等信号通路,上调炎症因子、成脂因子、氧化应激相关因子的表达,从而加重 GO、ARMD 等眼病突眼、光敏度下降等症状;同时,TH 水平降低可通过激活 Nrf2/HIF-1α 通路破坏线粒体功能,并诱导泪腺、晶状体等眼组织中的氧化应激和

后极部巩膜 ECM 降解,加重 DR、DED、白内障、近视等眼病的病理进程。目前研究证实,ATD、K1-70TM和中医治疗等方法均在治疗甲状腺相关疾病中取得了一定进展,未来需开展大样本、多中心临床试验进一步验证其治疗效果并评估其安全性和有效性。综合来看,TH 作为参与多种眼科疾病发生的关键调控因子及潜在治疗靶点,有望为眼科疾病的精准诊疗带来新的思路与突破,本文为后续眼科疾病的药物研发及治疗策略优化提供了理论依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:姜倩论文选题与修改,初稿撰写;孙龙娇文献检索;蒋文君、毕宏生选题指导,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] de Souza JS. Thyroid hormone biosynthesis and its role in brain development and maintenance. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2024, 142:329-365.

[2] Aranda A. Thyroid Hormone Action by Genomic and Nongenomic Molecular Mechanisms. *Methods Mol Biol*, 2025, 2876:17-34.

[3] Sabatino L, Vassalle C, Del Seppia C, et al. Deiodinases and the three types of thyroid hormone deiodination reactions. *Endocrinol Metab*, 2021, 36(5):952-964.

[4] Ge YH, Dou TY, Nguyen TU, et al. Structural insights into brain thyroid hormone transport *via* MCT8 and OATP1C1. *Cell*, 2025, 188(20):5576-5588.

[5] Anyetei - Anum CS, Roggero VR, Allison LA. Thyroid hormone receptor localization in target tissues. *J Endocrinol*, 2018, 237(1):R19-R34.

[6] Ortega - Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(10):582-591.

[7] Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(11):647-660.

[8] Kim JM, LaBree L, Levin L, et al. The relation of Graves' ophthalmopathy to circulating thyroid hormone status. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(1):72-74.

[9] Lu SY, Xiong W, Yi JP, et al. S-phase kinase-associated protein 1 inhibits orbital fibroblasts adipogenesis to improve thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2025, 1872(5):119937.

[10] Ouyang PB, Qi J, Tong BD, et al. Butyrate ameliorates Graves' orbitopathy through regulating orbital fibroblast phenotypes and gut microbiota. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(3):5.

[11] Kim C, Park JH, Choi YJ, et al. Impact of ibrutinib on inflammation in a mouse model of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol*, 2024, 15:1420024.

[12] Zhang YC, Wu ED, Liu WB, et al. TSHR-targeting nucleic acid aptamer treats Graves' ophthalmopathy *via* novel allosteric inhibition. *Adv Sci*, 2026, 13(4):e05586.

[13] Morshed SA, Ma RS, Latif R, et al. Mechanisms in Graves eye disease: apoptosis as the end point of insulin-like growth factor 1 receptor inhibition. *Thyroid®*, 2022, 32(4):429-439.

[14] Ma C, Xie J, Wang H, et al. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2(2):CD010094.

[15] Azizi F, Amouzegar A, Khalili D, et al. Risk of recurrence at the

time of withdrawal of short- or long-term methimazole therapy in patients with Graves' hyperthyroidism: a randomized trial and a risk-scoring model. *Endocrine*, 2024, 84(2):577-588.

[16] Ryder M, Wentworth M, Algeciras-Schimmich A, et al. Blocking the Thyrotropin Receptor with K1-70 in a Patient with Follicular Thyroid Cancer, Graves' Disease, and Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 2021, 31(10):1597-1602.

[17] Noh JY, Watanabe N, Ito K, et al. Safety, pharmacokinetics, and potential benefits of TSH-receptor-specific monoclonal antibody K1-70TM in Japanese Graves' disease patients: results of a phase I trial. *Endocr J*, 2025, 72(8):897-909.

[18] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, et al. TSH receptor specific monoclonal antibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy—Results from a phase I clinical trial. *Clin Endocrinol*, 2022, 96(6):878-887.

[19] Chaker L, Buitendijk GH, Dehghan A, et al. Thyroid function and age-related macular degeneration: a prospective population-based cohort study - the Rotterdam Study. *BMC Med*, 2015, 13(1):94.

[20] Farvardin M, Mousavi SE, Zare K, et al. Thyroid dysfunction as a modifiable risk factor for wet type age-related macular degeneration: a case-control study. *J Curr Ophthalmol*, 2021, 33(4):449-452.

[21] Ma HW, Yang F, Ding XQ. Inhibition of thyroid hormone signaling protects retinal pigment epithelium and photoreceptors from cell death in a mouse model of age-related macular degeneration. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):24.

[22] Ma HW, Yang F, Ding XQ. Deficiency of thyroid hormone receptor protects retinal pigment epithelium and photoreceptors from cell death in a mouse model of age-related macular degeneration. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3):255.

[23] Ma H, Yang F, York LR, et al. Excessive thyroid hormone signaling induces photoreceptor degeneration in mice. *eNeuro*, 2023, 10(9).

[24] Xiao M, Luo GW, Zhang ZW, et al. Correlation between thyroid-related hormones and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients with normal thyroid function: a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2024, 17:1481-1490.

[25] Zou J, Li ZP, Tian F, et al. Association between normal thyroid hormones and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8161797.

[26] Azrad-Leibovich T, Zahavi A, Gohas MF, et al. Characterization of diabetic retinopathy in two mouse models and response to a single injection of anti-vascular endothelial growth factor. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(1):324.

[27] Forini F, Nicolini G, Amato R, et al. Local modulation of thyroid hormone signaling in the retina affects the development of diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2024, 1870(1):166892.

[28] Bapputty R, Sapa H, Masaru M, et al. Diabetes modulates iodothyronine deiodinase 2 expression in the mouse retina: a role for thyroid hormone in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(15):3.

[29] Énzöly A, Hajdú RI, Turóczy Z, et al. The predictive role of thyroid hormone levels for early diabetic retinal changes in experimental rat and human diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(6):20.

[30] Glaschke A, Weiland J, Del Turco D, et al. Thyroid hormone controls cone opsin expression in the retina of adult rodents. *J Neurosci*, 2011, 31(13):4844-4851.

[31] Achtsidis V, Tentolouris N, Theodoropoulou S, et al. Dry eye in

Graves' ophthalmopathy: correlation with corneal hypoesthesia. *Eur J Ophthalmol*, 2013,23(4):473-479.

[32] Iskeleli G, Karakoc Y, Abdula A. Tear film osmolarity in patients with thyroid ophthalmopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2008,52(4):323-326.

[33] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004,82(3p1):291-297.

[34] Yu HZ, Zeng WZ, Wu WY, et al. Evaluation of ocular surface status and function in primary Sjögren's syndrome with hypothyroidism. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 54(4):705-711.

[35] Dias AC, Mo'dulo CM, Jorge AG, et al. Influence of thyroid hormone on thyroid hormone receptor β -1 expression and lacrimal gland and ocular surface morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(7):3038-3042.

[36] Kong LF, Wei QW, Fedail JS, et al. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J Reprod Dev*, 2015,61(3):219-227.

[37] Wei QW, Fedail JS, Kong LF, et al. Thyroid hormones alter estrous cyclicity and antioxidative status in the ovaries of rats. *Anim Sci J*, 2018,89(3):513-526.

[38] Bassiouny RM, Awad EA, Gaafar W, et al. Corneal tomographic analysis among patients with thyroid gland dysfunction. *J Refract Surg*, 2021,37(3):192-197.

[39] Huang YJ, Fu T, Jiao XW, et al. Hypothyroidism affects corneal homeostasis and wound healing in mice. *Exp Eye Res*, 2022, 220:109111.

[40] Thanos S, Oellers P, Meyer Zu Hörste M, et al. Role of thyroxine in the development of keratoconus. *Cornea*, 2016,35(10):1338-1346.

[41] BabićLeko M, Pleić N, Lešin M, et al. Association between thyroid function and ocular parameters. *Biology*, 2022,11(12):1847.

[42] Zhang T, Jiang Q, Xu FR, et al. Alternation of resting-state functional connectivity between visual cortex and hypothalamus in guinea pigs with experimental glucocorticoid enhanced myopia after the treatment of electroacupuncture. *Front Neuroinform*, 2021,14:579769.

[43] Jiang Q, Jiang WJ, Yang CX, et al. Inhibitory effect of Jinkui Shenqi pills on glucocorticoid-enhanced axial length elongation in experimentally myopic guinea pigs. *Chin J Integr Med*, 2023,29(11):989-997.

[44] Ding MH, Guo DD, Wu JF, et al. Effects of glucocorticoid on the eye development in guinea pigs. *Steroids*, 2018,139:1-9.

[45] Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2013,133(3):290-294.

[46] Kosano H, Watanabe H, Nishigori H. Suppressive effects of thyroxine on glucocorticoid (GC)-induced metabolic changes and cataract formation on developing chick embryos. *Exp Eye Res*, 2001,72(6):643-648.

[47] Huang L, Yappert MC, Jumblatt MM, et al. Hyperoxia and thyroxine treatment and the relationships between reactive oxygen species generation, mitochondrial membrane potential, and cardiolipin in human lens epithelial cell cultures. *Curr Eye Res*, 2008,33(7):575-586.

[48] Cross JM, Girkin CA, Owsley C, et al. The association between thyroid problems and glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2008,92(11):1503-1505.

[49] Bahçeci UA, Özdek S, Pehlivanli Z, et al. Changes in intraocular pressure and corneal and retinal nerve fiber layer thicknesses in hypothyroidism. *Eur J Ophthalmol*, 2005,15(5):556-561.

[50] Duncan KG, Jumper MD, Ribeiro RCJ, et al. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1999, 237(3):231-240.