

甲状腺相关眼病信号通路的研究进展

刘晓瑛, 普贤芳, 康剑书

引用: 刘晓瑛, 普贤芳, 康剑书. 甲状腺相关眼病信号通路的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(3): 467-472.

作者单位: (650000) 中国云南省昆明市, 云南大学附属医院 云南省第二人民医院 云南省眼科医院 云南省眼科疾病临床医学研究中心 国家临床重点专科

作者简介: 刘晓瑛, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者: 康剑书, 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 眼整形、白内障. 601475967@qq.com

收稿日期: 2025-07-14 修回日期: 2026-01-19

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是甲状腺疾病中常见的自身免疫并发症,其发病机制复杂,涉及多条信号通路的异常激活。随着分子生物学和基因组学技术的迅猛发展,TAO相关的信号传导机制及其调控网络得到了深入的解析。目前,研究发现促甲状腺激素受体(TSHR)与胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)信号通路的交互作用,以及免疫炎症相关通路、氧化应激和钙信号通路等在TAO的发病中扮演重要角色。此外,非编码RNA的调控机制及纤维化相关信号分子的研究也逐渐成为焦点。尽管已有诸多进展,TAO的确切发病机制仍存在许多未解之谜。文章旨在系统综述TAO主要信号通路的研究进展,结合基因表达谱、单细胞测序和药物设计的最新成果,分析潜在的治疗靶点及创新药物开发方向,为TAO的病理机制提供理论基础,同时为临床治疗策略的优化提供科学依据。

关键词: 甲状腺相关眼病; 信号通路; 免疫炎症; 氧化应激; 纤维化; 治疗靶点

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.18

Research progress in the signaling pathways of thyroid - associated ophthalmopathy

Liu Xiaoying, Pu Xianfang, Kang Jianshu

The Affiliated Hospital of Yunnan University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital; Yunnan Ophthalmic Disease Clinical Medical Center; National Key Clinical Specialty, Kunming 650000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Kang Jianshu. The Affiliated Hospital of Yunnan University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital; Yunnan Ophthalmic Disease Clinical Medical Center; National Key Clinical Specialty, Kunming 650000, Yunnan Province, China. 601475967@qq.com

Received: 2025-07-14 Accepted: 2026-01-19

Abstract

• Thyroid - associated ophthalmopathy (TAO) is a common autoimmune complication in thyroid diseases. Its pathogenesis is complex and involves the abnormal activation of multiple signaling pathways. With the rapid development of molecular biology and genomics technologies, the signal transduction mechanisms and regulatory networks related to TAO have been deeply analyzed. At present, studies have found that the interaction between the TSH receptor (TSHR) and the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) signaling pathway, as well as immune inflammation - related pathways, oxidative stress, and calcium signaling pathways, play important roles in the pathogenesis of TAO. In addition, the research on the regulatory mechanism of non - coding RNA and fibrosis - related signaling molecules has gradually become the focus. Despite much advancement, there are still many unsolved mysteries regarding the exact pathogenesis of TAO. This article aims to systematically review the latest research progress of the main signaling pathways of TAO. By combining the latest achievements in gene expression profiles, single - cell sequencing and drug design, it analyzes potential therapeutic targets and the development directions of innovative drugs, providing a theoretical basis for the pathological mechanism of TAO and a scientific basis for the optimization of clinical treatment strategies at the same time.

• **KEYWORDS:** thyroid - associated ophthalmopathy; signal pathway; immune inflammation; oxidative stress; fibrosis; therapeutic targets

Citation: Liu XY, Pu XF, Kang JS. Research progress in the signaling pathways of thyroid - associated ophthalmopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(3): 467-472.

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是Graves病的主要眼部表现,其病理特征包括眼眶组织的炎症、脂肪增生和纤维化,这些特征严重影响患者的生活质量。TAO的发病机制复杂,涉及多条细胞信号通路的异常激活,随着对TAO发病机制的深入研究,研究者们对其信号通路及治疗策略有了更全面的认识。未来的研究将继续探索这些机制,以期为TAO的治疗提供更有效的策略,改善患者的预后和生活质量。

1 信号通路的概述

对TAO发病机制的研究中,最受到关注的是促甲状

腺激素受体(TSHR)和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)的相互作用^[1-2]。近年来,随着基因组学和转录组学技术的发展,研究者们对TAO相关信号通路及其调控网络进行了深入探索,推动了靶向治疗药物的研发,例如FDA批准的抗IGF-1R抗体特普妥单抗(teprotumumab),这为TAO的治疗提供了新的方向^[3-4]。最近的研究发现,TAO患者的眼眶脂肪组织中,IGF-1R信号通路的激活导致了成纤维细胞向脂肪细胞的转化,从而促进了脂肪生成^[5]。此外,TSHR与IGF-1R的交互作用被认为在TAO的发病中起着重要作用,激活此路径的自身免疫反应可能导致眼眶组织的纤维化和炎症^[6-7]。

不仅如此,越来越多的研究表明,免疫细胞的浸润及其在TAO中的作用也不容忽视。通过对基因表达和通路分析,特定的免疫细胞群体(如CD4⁺T细胞和M0巨噬细胞)在TAO中显著增加,这些细胞可能通过分泌细胞因子和化学因子来推动病理进程^[8-9]。在这种背景下,针对这些免疫反应的干预措施有望为TAO的治疗提供新的策略。在治疗方面,除了特普妥单抗的应用外,其他候选药物如姜黄素(curcumin)、维他非醇A(withaferin A)和白藜芦醇(resveratrol)等也被提出具有潜在的治疗作用^[1]。同时,新的药物靶标,如PAPP-A,也被发现与TAO的病理进程密切相关,未来可能成为治疗的关键目标^[10]。

2 信号通路及其作用机制

2.1 TSHR 信号通路及其作用机制

2.1.1 TSHR 的结构与表达特征 TSHR是一种七次跨膜的G蛋白偶联受体,主要在甲状腺和眼眶成纤维细胞中表达。TSHR的结构特征使其能够与促甲状腺激素(TSH)结合,影响甲状腺激素的合成与分泌^[2]。研究发现,TSHR还在眼眶成纤维细胞中表达^[11]。此外,不同抗TSHR抗体的生物学活性差异也导致了多样化的病理反应。例如,某些抗体能够增强TSHR的信号传导,引发眼眶组织的炎症和增生反应^[12]。

2.1.2 TSHR 激活引发的细胞信号传导 TSHR的激活主要通过G_s蛋白的结合来介导cAMP的生成,进而促进细胞增殖和炎症因子的分泌。活化的TSHR能够启动多条信号通路,其中包括cAMP-蛋白激酶A(PKA)通路^[13]。此外, β 抑制蛋白(β -arrestin)不仅介导TSHR的内吞,还通过激活MAPK通路调控细胞增殖和基因表达。这些信号通路的相互作用在眼眶成纤维细胞的增生及细胞外基质成分[如透明质酸(HA)]合成的调控方面发挥重要作用^[14]。

2.1.3 TSHR 与 IGF-1R 的交互作用模型 TSHR与IGF-1R之间的交互作用已被提出为Graves眼病病理进展的重要机制。TSHR与IGF-1R形成了一个信号复合物,协同调控下游信号通路,促进HA的合成和脂肪细胞的分化^[15]。IGF-1R的过度表达与TSHR的活化共同促进了眼眶成纤维细胞的异常增殖和相关细胞因子的释放,从而加剧了病情的进展^[16]。此外,双重信号通路(IGF-1R依赖与非依赖)在TAO的病理进展中发挥了重要作用,针对TSHR和IGF-1R的联合治疗策略,可能会提高治疗的效果^[3]。

2.2 IGF-1R 信号通路 IGF-1R在TAO中发挥着重要的

作用。在TAO患者的眼眶成纤维细胞中,IGF-1R的表达显著高于非TAO对照组,IGF-1的活化促进了TAO眼眶成纤维细胞的增殖和HA的合成,从而引起了眼球突出等临床表现^[17]。此外,IGF-1R信号通路的激活还被发现涉及到多种基因的表达调控,这些基因在细胞迁移、增殖和代谢中起着关键作用^[5]。

IGF-1R信号通路的异常激活被认为是TAO发病机制中的一个重要因素。当IGF-1R信号过度激活时,加剧眼眶的脂肪沉积和炎症反应^[18]。在实验室研究中,林西替尼(linsitinib)能够有效减少TAO眼眶成纤维细胞的脂肪生成^[5]。在靶向IGF-1R的治疗方面,特普妥单抗是第一个获得FDA批准的IGF-1R单克隆抗体,显示出显著改善TAO临床表现的潜力^[3]。研究者们正在评估其他药物,如抗疟药物青蒿素(artemisinin)及其衍生物,显示出通过抑制IGF-1R-PI3K-AKT信号通路来减少TAO患者眼眶成纤维细胞的脂肪生成的潜力^[19]。

2.3 免疫炎症相关信号通路

2.3.1 细胞因子与趋化因子介导的信号网络 在TAO的病理过程中,免疫炎症反应起着至关重要的作用。促炎细胞因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和白细胞介素1 β (IL-1 β)在TAO眼眶组织中显著高表达,这些因子通过激活核因子 κ B(NF- κ B)和JAK/STAT信号通路,促进了局部炎症的持续存在和加重^[1,9]。研究者发现没食子儿茶素可通过NF- κ B信号通路,抑制IL-1 β 诱导的IL-8表达^[20]。TAO患者的眼外肌和眶内脂肪组织可表达高水平的IL-6 mRNA,且眶体积与这些mRNA的含量呈正相关^[5]。在TAO相关致病机制的研究中,IL-6可刺激TAO患者眼眶组织中TSHR表达增加,同时促进眼眶脂肪组织的分化,导致眶内脂肪体积增加^[9,21]。Wakelkamp等^[22]对TAO患者眼眶成纤维细胞内的细胞因子谱进行分析,研究发现活动期组IL-6、IL-8、IL-10、IL-12水平高于非活动期组,IL-3、IL-4、IL-5、IL-13、IL-18和TNF- α 水平两组之间无统计学差异。

2.3.2 JAK/STAT 通路的激活机制 JAK/STAT信号通路是细胞因子介导的重要细胞内信号转导途径。该通路的激活始于细胞膜表面受体与配体(如干扰素、白介素等)结合,诱导受体二聚化并募集JAK激酶家族成员(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)。JAK通过相互磷酸化激活其激酶活性,进一步磷酸化受体胞内段的酪氨酸残基,为STAT蛋白提供结合位点。STAT蛋白(如STAT1、STAT3、STAT5)通过SH2结构域与磷酸化受体结合,并被JAK磷酸化后形成同源或异源二聚体,转位至细胞核内调控靶基因(如促炎因子、细胞周期蛋白)的转录。此外,STAT1的过度激活可能与干扰素- γ 驱动的Th1型免疫反应有关,参与TAO的早期炎症阶段。值得注意的是,STAT5在TAO中的表达存在争议,部分研究显示其可能通过调控B细胞存活影响自身抗体产生^[23]。基于JAK/STAT通路在TAO中的核心作用,JAK抑制剂(如托法替尼、巴瑞替尼)已成为潜在的治疗策略。II期临床试验显示,口服JAK抑制剂可显著改善TAO患者的眼球突出度、临床活动性评分及生活质量。此外,局部注射JAK抑制剂可减少眼眶炎症且全身副作用较低。然而,长期用药的安全性(如感染

风险、血脂异常)及对纤维化晚期的疗效仍需更大样本的Ⅲ期研究验证。未来需探索生物标志物(如 STAT 磷酸化水平)指导的个体化治疗方案,并联合免疫抑制剂或眼眶放疗以优化疗效^[24]。

2.3.3 Toll 样受体信号通路 Toll 样受体(TLR)在 TAO 的免疫激活中同样扮演着重要角色。TLR2、TLR7 和 TLR9 等受体的激活能够促进 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,调控 HA 的合成,这一过程与眼眶组织的水肿和纤维化密切相关^[16-17]。TLR 通过识别病原体相关的分子模式,诱导局部免疫反应,并激活下游的信号转导通路,增强了炎症细胞的活化和细胞因子的释放。同时,PI3K/Akt/mTOR 通路的激活不仅促进了细胞的增殖和存活,也在 TAO 眼眶内的成纤维细胞中增强了 HA 的合成,这可能进一步加重眼眶的肿胀和纤维化^[10]。

2.3.4 免疫细胞浸润及其信号调控 TAO 的病理特征之一一是免疫细胞的显著浸润,尤其是 CD4⁺ T 细胞、单核细胞和肥大细胞等细胞在眼眶组织中数量明显增加^[8,25]。CD4⁺ T 细胞的活化可以通过释放多种细胞因子进一步促进局部炎症反应,而单核细胞的浸润则与组织的重塑和纤维化有关。此外,肥大细胞在过敏和炎症反应中释放的组胺和细胞因子会导致眼眶组织的进一步水肿和炎症^[17]。程序性死亡配体 1(PD-L1)是一种细胞表面蛋白,与细胞表面受体程序性细胞死亡蛋白 1 相互作用,抑制免疫细胞活化。研究结果显示,外源性 PD-L1 可通过抑制 T 细胞活性削弱 T 细胞诱导的眼眶成纤维细胞(OF)活化,导致细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、IL-6、IL-8 和 HA 合成减少^[26]。

2.4 氧化应激与红氧信号通路

2.4.1 氧化应激在 TAO 发病中的作用 在 TAO 患者眼眶组织中的氧化应激水平升高,表现为氧化 DNA 受损、脂质过氧化反应增加以及活性氧(ROS)增多^[25,27-28]。研究显示,ROS 的增加促进了炎症细胞的浸润和组织损伤,进一步诱导了多种促炎细胞因子的表达,如 IL-1 β 、IL-6 以及转化生长因子 β (TGF- β)等。近期的研究进一步表明,这些促炎细胞因子的表达与氧化应激密切相关,氧化应激的增加不仅是 TAO 发病的一个重要因素,也是导致病情严重化的一个推动力^[9]。

2.4.2 红氧信号通路调控机制 红氧信号通路在 TAO 的发展中起着重要的调控作用,尤其是 NADPH 氧化酶的激活及抗氧化系统的失衡。这一过程导致了氧化损伤的加剧。NADPH 氧化酶是 ROS 的主要来源,其活化与多种细胞过程相关,包括细胞增殖、凋亡和炎症反应。在 TAO 中,氧化应激导致 NADPH 氧化酶的持续激活,进一步增加了 ROS 的生成,从而加剧了炎症和组织损伤。此外,抗氧化系统的失衡使得细胞无法有效清除多余的 ROS,导致细胞功能的异常和损伤。红氧信号还影响成纤维细胞的表现型转变和组织重塑,促进了肌成纤维细胞的形成并增强了基质的合成,这一过程是 TAO 纤维化的重要机制之一^[9]。

2.4.3 靶向氧化应激的治疗策略 针对氧化应激的治疗策略正在逐渐成为 TAO 治疗的重要方向。抗氧化剂和红氧信号调节剂被认为是潜在的治疗手段。抗氧化剂通过清

除体内的活性氧,减轻氧化损伤,从而降低炎症反应并减轻组织纤维化。红氧信号调节剂也被发现能够通过调控 NADPH 氧化酶活性和增强抗氧化能力,来减轻氧化应激引起的细胞损伤^[9]。研究者对健康和 TAO 患者的眼眶前脂肪细胞和 OF 在不同培养基条件下的反应进行比较研究,发现线粒体氧化磷酸化和脂肪酸摄取在眼眶脂肪生成中发挥关键作用,且线粒体氧化磷酸化与脂肪酸摄取驱动的脂肪生成具有正相关性^[29]。

2.5 纤维化相关通路

2.5.1 L 型钙通道 L 型钙通道(LTCC)在 TAO 患者的眼眶成纤维细胞中表现出高表达,成为钙离子内流的主要介导者。研究指出,LTCC 的激活可以通过调节细胞内钙离子浓度,进而影响成纤维细胞的增殖和迁移,TGF- β 1 的刺激导致 LTCC 介导的 Ca²⁺流入,这一过程在 TAO 的发病机制中可能起到重要作用^[30]。此外,LTCC 的抑制可能会显著降低成纤维细胞的活性,进而减缓纤维化的进程。

2.5.2 Ca²⁺/CaMK II/STAT1 信号轴激活机制 在 TAO 中,TGF- β 1 诱导的 LTCC 介导的 Ca²⁺流入激活了 CaMK II 和 STAT1 信号通路,促进了纤维化相关基因的表达。CaMK II 作为钙信号转导的重要分子,其激活直接影响细胞的增殖和分化。STAT1 则在调节免疫反应和纤维化过程中扮演关键角色^[30]。GF- β 1 不仅刺激了 LTCC 的活性,还通过 Ca²⁺依赖性机制促进了 CaMK II 的激活,进而增强了 STAT1 的功能。因此,针对 Ca²⁺/CaMK II/STAT1 信号轴的干预可能为 TAO 的治疗提供新的思路^[30]。

2.5.3 钙通道阻滞剂尼莫地平的抗纤维化作用 钙通道阻滞剂尼莫地平(nimodipine)作为一种 LTCC 的特异性抑制剂,表现出显著的抗纤维化效果。研究表明,尼莫地平能够抑制 TGF- β 1 诱导的 Ca²⁺信号,从而减少 α -SMA 和胶原蛋白的表达,并抑制成纤维细胞的增殖和迁移^[25]。这种药物的应用不仅为 TAO 的治疗提供了新的选择,也为其他纤维化疾病的研究提供了借鉴。

2.6 非编码 RNA 调控信号通路 非编码 RNA(ncRNA)在 TAO 的发病机制中,尤其是微小 RNA(miRNA)在纤维化和细胞活化过程中显示出了调控信号通路的潜力。miR-103a-3p 在 TAO 的眼眶组织和 TGF- β 刺激的 TAO 眼眶成纤维细胞中显著上调,而 TGF- β 受体 TGFBR3(又称 β -glycan)表达水平则显著下调。TGF- β 的刺激可激活成纤维细胞,导致细胞增殖和纤维化,而 miR-103a-3p 的上调则抑制 TGFBR3 的表达,进而激活 Erk/JNK 及 TGF- β /Smad 信号通路,促进成纤维细胞的活化和纤维化过程。这一机制表明,miR-103a-3p/TGFBR3 轴在 TAO 的纤维化进展中具有重要意义,可能成为潜在的治疗靶点^[31]。研究显示,IL-6/STAT3 信号通路能够诱导 miR-182-5p 的表达,进而抑制 Smad7 的功能。miR-182-5p 的上调促进了 CD34⁺成纤维细胞的增殖、迁移及抗凋亡能力,同时增强了其在损伤修复过程中的作用。这一发现进一步揭示了 miR-182-5p 在 TED 中的重要性,提示其可能作为治疗靶点来改善病理状态^[32]。通过靶向关联 miRNA,调节纤维化和炎症反应,可能成为新的治疗策略。例如,针对 miR-103a-3p 和 miR-182-5p 的干预措施,或许能够减轻 TAO 的纤维化程度。针对这些 ncRNA 的靶向治疗,

可能不仅限于单一靶点的干预,还可以通过组合治疗的方式,增强疗效并减少副作用。

2.7 SOX9/EGFR 信号通路 SOX9 是一种重要的转录因子,其在 TAO 中表现出显著的上调。在 TAO OF 中,SOX9 的过表达可以显著促进细胞的转化和增殖,而其沉默则导致细胞收缩能力和抗凋亡能力的显著下降^[33]。在细胞实验中,使用小干扰 RNA (siRNA) 对 SOX9 进行沉默,可以显著降低 OF 的收缩能力,并且抑制了下游信号通路中 ERK1/2 的磷酸化。这些发现为我们理解 SOX9 在 TAO 中的作用提供了新的视角,并为未来的治疗方案开发提供了潜在的干预靶点。

2.7.1 SOX9 调控下游 EGFR 表达及信号转导 SOX9 不仅在 TAO OF 中发挥着重要作用,还通过直接结合上皮生长因子受体 (EGFR) 启动子,激活下游的 MAPK/ERK 信号通路,从而促进眼眶成纤维化的进程。研究发现,EGFR 是 SOX9 的一个显著下游靶点,SOX9 的过表达可以显著提高 EGFR 的表达水平及其信号转导活性^[33]。在 TGF- β 的作用下,EGFR 的上调可以促进成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化。这一机制提示我们,SOX9/EGFR 信号通路可能在 TAO 的纤维化过程中起到重要的调控作用。

2.7.2 SOX9/EGFR 通路作为治疗靶点的意义 鉴于 SOX9 和 EGFR 在 TAO OF 活化及纤维化中的重要作用,抑制 SOX9/EGFR 信号通路可能成为减缓眼眶纤维化进程的一种有效策略^[31]。因此,针对 SOX9/EGFR 通路的治疗干预及相应的靶向药物,有望为 TAO 患者提供新的治疗选择。这一领域的研究前景广阔,值得深入探索。

2.8 Wnt/ β -catenin 通路 通过多重机制参与 TAO 眼眶纤维化进程:(1)持续激活的连环蛋白 (β -catenin) 促进 OF 向肌成纤维细胞转化,增加 α -SMA 和 I 型胶原的表达;(2)WNT5A 通过非经典途径激活 RhoA/ROCK 信号,增强细胞收缩力并促进细胞外基质沉积。基因互作网络分析揭示,TAO 纤维化相关差异表达基因 (如 TGF- β 1 等) 与 Wnt 信号组分存在显著共表达模式。特别值得注意的是,TGF- β 诱导的 Smad3 磷酸化需要 β -catenin 作为转录共激活因子,二者协同上调纤连蛋白和透明质酸合成酶 2 (HAS2) 的表达。这种交叉对话机制为开发双重靶向抑制剂 (如同时阻断 TGF- β 受体和 Wnt 分泌的小分子化合物) 提供了理论依据^[34-35]。

2.9 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/Akt/mTOR 通路是 TGF- β 非经典信号转导的关键效应器,尤其在肿瘤微环境调控中起重要作用。在肝纤维化进程中,TGF- β 通过激活 PI3K/Akt 通路促进肝星状细胞活化和存活,同时 mTOR 的磷酸化可增强胶原合成酶的表达。值得注意的是,该通路与 Smad 信号存在交叉作用: Akt 可通过磷酸化 Smad3 的连接区增强其转录活性,而 mTORC1 则能调控 Smad7 的降解速率,形成正反馈循环。在抗病毒免疫方面,TGF- β 亚型 (特别是 TGF- β 3) 可通过 PI3K/Akt 非依赖途径抑制 HCV 病毒复制,显示出多效性调控特征。针对该通路的抑制剂 (如雷帕霉素) 在动物模型中可减轻 TGF- β 驱动的纤维化表型,提示其作为联合治疗策略的潜在价值^[36-38]。

2.10 SKP1 在 OF 脂肪分化中的调控作用 SKP1 的表达

在 TAO 患者的 OF 中显著下调,这一变化与脂质积累和脂肪生成的增加密切相关^[10]。具体而言,当 SKP1 的表达水平降低时,OF 的脂肪生成过程得到促进,表现为脂肪细胞标志物的上调和脂肪滴的增加。SKP1 的表达下调会导致 PI3K/AKT 信号通路的活跃,促进脂肪细胞的形成和脂肪代谢的改变,从而加重眼眶脂肪的积聚和相关症状的出现。鉴于 SKP1 在 TAO 中对 OF 脂肪分化的关键调控作用,SKP1 被视为潜在的治疗靶点^[10]。靶向 SKP1 的治疗策略可以通过抑制脂肪生成来减少眼眶的炎症和重塑,从而改善眼球运动和患者的生活质量。此外,针对 PI3K/AKT 信号通路的干预也可能是 SKP1 相关治疗的有效补充。

2.11 血浆蛋白-A 介导的 IGF 信号调控 血浆蛋白-A (PAPP-A) 的表达主要由 CD34⁺ 成纤维细胞分泌,在慢性炎症的背景下,炎症因子可以显著促进 PAPP-A 的表达,这一过程可能通过激活特定的信号通路实现。通过对 19 例接受手术的 TAO 患者的眼眶组织进行细胞培养和分析,研究发现,促炎细胞因子显著增加了 TAO 成纤维细胞中 PAPP-A 的表达。此发现为理解 TAO 的发病机制以及潜在的治疗靶点提供了重要线索^[39]。PAPP-A 在 TAO 眼眶组织的表达不仅涉及其分泌机制,同时也对 IGF-1R 信号通路的调控起着重要作用。在 TAO 的成纤维细胞中,IGF-1 的刺激能够激活磷脂酰肌醇 3 激酶/AKT 信号通路,而 PAPP-A 的抑制则能够有效地抑制这一通路的激活,进而影响细胞的生长与存活^[39]。临床试验结果显示,PAPP-A 抑制剂能够有效降低 TAO 患者的 IGF-1R 活性,进而改善病情。与传统的 IGF-1R 抑制剂相比,PAPP-A 抑制剂的副作用较小,这使其在治疗 TAO 中展现出良好的应用前景^[39]。

2.12 铁死亡相关基因与免疫浸润机制

2.12.1 铁死亡相关基因在 TAO 中的表达特征 在 TAO 中,铁死亡相关基因的表达特征显示出多种差异表达的基因,提示这些基因可能在 TAO 的发病机制中扮演重要角色。根据最新的研究,通过分析 GSE58331 和 GSE105149 等数据集,发现共识别出 11 个与铁死亡相关的差异表达基因 (DEGs),这些基因源自泪腺组织,并具有显著的诊断价值^[20]。此外,利用机器学习技术建立的诊断预测模型显示出高准确性和稳健性,为 TAO 的早期诊断和治疗提供了新的策略。

2.12.2 免疫细胞亚群浸润及其与基因表达的关联 免疫细胞的浸润在 TAO 的发病机制中发挥着关键作用。CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和 B 细胞在 TAO 患者的眼眶组织中显著增多,尤其是 CD4⁺ T 细胞的高表达与铁死亡相关基因的表达密切相关^[8]。通过 CIBERSORTx 分析,发现特定免疫细胞 (如活化的自然杀伤细胞和肥大细胞) 与这些差异表达的铁死亡基因之间存在特殊的关联。进一步的分析揭示了 M2 型巨噬细胞的减少与免疫反应的失调相关,而其他免疫细胞则在不同程度上参与了 TAO 的病理变化。

2.12.3 铁死亡与免疫微环境调控的治疗前景 基于铁死亡与免疫微环境之间的相互关系,随着对 TAO 发病机制的深入研究,铁死亡相关基因及其调控的免疫微环境被认

为是潜在的治疗靶点。研究指出,铁死亡的调控可能通过影响免疫细胞的浸润和功能,从而改变 TAO 的病理进程^[40]。例如,某些药物可以通过诱导铁死亡来调节免疫反应,这为 TAO 的治疗提供了新的思路。此外,基因治疗和小分子药物也有可能成为未来干预 TAO 的新策略。总的来说,铁死亡与免疫微环境的相互作用为 TAO 的治疗提供了新方向,以改善患者的预后和生活质量。

2.13 TGF- β /Smad 信号通路 王惕等^[40]明确指出该通路在“青光眼滤过性手术后瘢痕化形成”中起关键作用。考虑到 TAO 的核心病理特征也是眼眶组织纤维化和瘢痕形成,这个机制应该是相通的。TGF- β 1 可活化 OF Smads 信号通路,说明 TGF- β 1/Smads 这一纤维化相关的经典信号转导通路可能在 TAO 眼外肌纤维化机制中发挥了重要的作用。其主要机制为:(1)促进 OF 活化和纤维化;(2)介导炎症与免疫反应;(3)调控上皮-间质转化(EMT);在慢性炎症刺激下,TGF- β /Smad 通路可驱动眼眶组织上皮细胞发生 EMT,促进成纤维细胞增殖,加剧组织重塑和瘢痕形成^[35]。

2.14 MAPK 信号通路 MAPK 通路的四大分支中,JNK 和 p38 通路与炎症、凋亡密切相关^[41],这正是 TAO 的核心病理特征。具体机制上,MAPK 通路能调控免疫细胞活化和炎症因子释放^[42],而 TAO 本质是自身免疫反应引起的眼眶组织炎症。特别值得注意的是,ERK 亚通路可通过磷酸化降解抑癌蛋白 FBW7^[40],这可能解释了眼部成纤维细胞的异常增殖,因为 FBW7 的失活会导致 c-Myc 等促增殖因子积累。在眼部疾病领域,MAPK 通路已被证实参与血管修复和视网膜损伤^[41-42],而 TAO 同样存在血管增生和眶组织重塑现象。

3 小结

在对 TAO 的研究中,我们逐渐认识到其发病机制是一个复杂的网络,涉及多条信号通路的交互作用,特别是 TSHR 与 IGF-1R 这两个关键轴的核心作用。免疫炎症反应、氧化应激、钙信号及非编码 RNA 的调控机制,共同参与了眼眶组织的炎症及纤维化过程。这些研究揭示了 TAO 的多重成因,同时也表明,单一靶点的治疗可能不足以应对该疾病的复杂性。因此,基于多靶点的治疗策略,尤其是针对 IGF-1R、TSHR、钙通道以及关键 miRNA 的靶向干预,展现出了良好的临床应用前景。近年来,基因组和单细胞分析技术的发展,为我们理解 TAO 的分子机制提供了新的线索。通过这些先进的技术手段,研究者能更深入地剖析病理状态下的细胞群体,识别出特定细胞类型以及它们在病理过程中的作用。

综上所述,尽管现有研究为 TAO 的治疗提供了新的思路和方向,但在研究结果的解读和临床应用中仍需保持谨慎。不同研究之间的结果可能存在一定的差异,这可能源于样本选择、实验方法及分析技术的不同。因此,在综合各项研究数据时,我们应注重平衡不同观点和发现,力求形成一个更为全面和一致的理解。未来的研究方向应当继续整合多组学数据,深入解析不同信号通路的交互作用及其在 TAO 中的具体机制。随着对 TAO 机制的深入理解和新技术的应用,未来我们有望为患者带来更有效的治疗手段,显著改善他们的生活质量。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 刘晓瑛论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;普贤芳文献检索,数据分析;康剑书选题指导,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] Mishra S, Maurya VK, Kumar S, et al. Clinical Management and Therapeutic Strategies for the Thyroid - Associated Ophthalmopathy: Current and Future Perspectives. *Curr Eye Res*, 2020, 45 (11): 1325-1341.
- [2] Neumann S, Krieger CC, Gershengorn MC. Targeting TSH and IGF-1 Receptors to Treat Thyroid Eye Disease. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(Suppl 1):59-65.
- [3] Men CJ, Kossler AL, Wester ST. Updates on the understanding and management of thyroid eye disease. *Ther Adv Ophthalmol*, 2021, 13: 25158414211027760.
- [4] Zhao J, Tao Y. Adverse event reporting of the IGF-1R monoclonal antibody teprotumumab; a real-world study based on the US food and drug administration adverse event reporting system. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1393940.
- [5] Kim DW, Kim S, Han J, et al. Transcriptomic profiling of thyroid eye disease orbital fat demonstrates differences in adipogenicity and IGF-1R pathway. *JCI Insight*, 2024, 9(24):e182352.
- [6] Gulbins A, Görtz GE, Gulbins E, et al. Sphingolipids in thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1170884.
- [7] Gulbins A, Horstmann M, Keitsch S, et al. Potential involvement of the bone marrow in experimental Graves' disease and thyroid eye disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1252727.
- [8] Gao Y, Li W. Mechanisms of immune-related differentially expressed genes in thyroid-associated ophthalmopathy based on the GEO database. *Ann Transl Med*, 2022, 10(17):926.
- [9] Buonfiglio F, Ponto KA, Pfeiffer N, et al. Redox mechanisms in autoimmune thyroid eye disease. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(5):103534.
- [10] Lu S, Xiong W, Yi J, et al. S-phase kinase-associated protein 1 inhibits orbital fibroblasts adipogenesis to improve thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(5):119937.
- [11] Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(11):647-660.
- [12] Krieger CC, Kahaly GJ, Azam A, et al. Graves' Autoantibodies Exhibit Different Stimulating Activities in Cultures of Thyrocytes and Orbital Fibroblasts Not Reflected by Clinical Assays. *Thyroid*, 2022, 32(1):90-96.
- [13] Draman MS, Zhang L, Dayan C, et al. Orbital Signaling in Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:739994.
- [14] Krause G, Eckstein A, Schülein R. Modulating TSH Receptor Signaling for Therapeutic Benefit. *Eur Thyroid J*, 2020, 9(Suppl 1): 66-77.
- [15] Smith TJ. Controversies Surrounding IGF-1 Receptor Involvement in Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *Thyroid*, 2025, 35(3):232-244.
- [16] Morshed S, Mansoori M, Davies TF. The TSH Receptor Antibody Reactome Contributes to Retro-Orbital Inflammation. *J Endocr Soc*, 2024, 8(12):bvae182.
- [17] Roztocil E, Husain F, Patrick CC, et al. Targeting the Aryl Hydrocarbon Receptor to Attenuate IGF1R Signaling in Thyroid Eye Disease. *Thyroid*, 2025, 35(5):527-542.
- [18] Latif R, Mezei M, Davies TF. Mechanisms in Thyroid Eye Disease: The TSH Receptor Interacts Directly With the IGF-1 Receptor.

Endocrinology, 2025,166(2):bqaf009.

[19] Guo Y, Cheng Y, Li H, et al. The Potential of Artemisinins as Novel Treatment for Thyroid Eye Disease by Inhibiting Adipogenesis in Orbital Fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(7):28.

[20] Lee JY, Paik JS, Yun M, et al. The effect of (-)-epigallocatechin-3-gallate on IL-1 β induced IL-8 expression in orbital fibroblast from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148645.

[21] Curley S, Gall J, Byrne R, et al. Metabolic inflammation in obesity—at the crossroads between fatty acid and cholesterol metabolism. *Mol Nut Food Res*, 2021,65(1):1900482.

[22] Wakelkamp IMMJ, Bakker O, Baldeschi L, et al. TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol*, 2003, 58(3):280-287.

[23] 徐玉珊, 张丰菊. 眼部信号转导在近视发病机制中的作用. *国际眼科纵览*, 2020,44(5):318-323.

[24] 王浩. CD40L诱导眼眶成纤维细胞表达 VCAM-1 和 E-selectin 及 TSH 上调纤维细胞 PTX-3 的研究. 第二军医大学, 2015.

[25] Ye Y, Dai L, Mugaanyi J, et al. Novel insights into the pathogenesis of thyroid eye disease through ferroptosis-related gene signature and immune infiltration analysis. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(7):6008-6034.

[26] Liu ZB, Liu Y, Liu MM, et al. PD-L1 inhibits T cell-induced cytokines and hyaluronan expression via the CD40-CD40L pathway in orbital fibroblasts from patients with thyroid associated ophthalmopathy. *Front Immunol*, 2022,13:849480.

[27] 王蕾, 马建民. 甲状腺相关眼病发病机制的研究进展. *中华眼科杂志*, 2017,53(6):474-480.

[28] 姬璇, 张朝霞, 闫春芳, 等. 甲状腺相关性眼病氧化应激反应的研究进展. *中华眼科医学杂志(电子)*, 2021,11(2):124-128.

[29] Zhang L, Rai P, Miwa S, et al. The role of mitochondria-linked fatty acid uptake-driven adipogenesis in Graves orbitopathy. *Endocrinology*, 2021,162(12):bqab188.

[30] Chen Q, Pan Y, Hu Y, et al. An L-type calcium channel blocker nimodipine exerts anti-fibrotic effects by attenuating TGF- β 1 induced calcium response in an in vitro model of thyroid eye disease. *Eye Vis (Lond)*, 2024,11(1):37.

[31] Xie B, Xiong W, Zhang F, et al. The miR-103a-3p/TGFBR3 axis regulates TGF- β -induced orbital fibroblast activation and fibrosis in thyroid-eye disease. *Mol Cell Endocrinol*, 2022,559,111780.

[32] Yu B, Wang Y, Jin J, et al. CD34+ orbital fibroblasts contribute to the pathogenesis of thyroid eye disease via miR-182-5p. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025,110(9):2631-2644.

[33] Zhou M, Lin B, Wu P, et al. SOX9 Induces Orbital Fibroblast Activation in Thyroid Eye Disease Via MAPK/ERK1/2 Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(2):25.

[34] 周董董, 陈丹丹, 邓小林, 等. 靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路的抗肿瘤活性分子研究进展. *海南师范大学学报(自然科学版)*, 2023, 36(2):223-229.

[35] 张浩, 李建其, 张庆伟. 针对 Wnt/ β -catenin 信号通路的小分子药物研究进展. *中国药物化学杂志*, 2022,32(2):117-130.

[36] 马紫慧, 张思宁, 张晓蕾, 等. 中医药靶向调控 PI3K/Akt 信号通路治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展. *山东中医杂志*, 2025, 44(4):481-488.

[37] 干佳岑, 彭孟云, 蒲清荣, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨和枢消积方对肝纤维化大鼠的影响. *中成药*, 2024,46(7):2400-2406.

[38] 王梦华, 卢均坤. PI3K/Akt 信号通路及其抑制剂的研究进展. *医学信息*, 2018,31(10):34-36.

[39] Conover CA, Bale LK, Stan MN. PAPP-A as a Potential Target in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12):3119-3125.

[40] 王惕, 周行涛, 褚仁远. TGF β /Smads 信号传导通路眼部疾病. *国际眼科纵览*, 2010,34(4):274-278.

[41] 谢飞, 张天资. MAPK 信号通路与眼部疾病联系的研究进展. *内蒙古民族大学学报(自然科学版)*, 2019,34(2):176-180.

[42] 文杭, 项敏泓, 李青松. p38 MAPK 信号通路在眼科疾病中的作用. *国际眼科纵览*, 2018,42(4):231-235.