

## 甲状腺相关性眼病治疗新进展

曹琳 郑仁东 曹雯 许娟 孙洪平 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病院区 210028

通信作者:刘超,Email:liuchao@nfm.cn.com

**【摘要】** 甲状腺相关性眼病是一种器官特异性自身免疫性疾病,发病机制不明。针对甲状腺和眼眶共同抗原的自身免疫反应在其发病中起重要作用。轻度突眼者可采用一般措施控制症状和体征,但中重度活动期需要采用糖皮质激素、球后照射两种主要方法。非活动期眼眶减压术是首选。对传统治疗无效的患者还可以采用其他措施如免疫抑制剂、生长抑素类似物、血浆置换、静脉免疫球蛋白、抗细胞因子等。

**【关键词】** 甲状腺相关性眼病;糖皮质激素;放射性疗法;眼眶减压术

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.006

**Update on the management of thyroid-associated ophthalmopathy** Cao Lin, Zheng Rendong, Cao Wen, Xu Juan, Sun Hongping, Liu Chao. Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email:liuchao@nfm.cn.com

**【Abstract】** Thyroid-associated ophthalmopathy is an autoimmune disorder, but its pathogenesis is not completely understood. Autoimmunity against putative antigens shared by the thyroid and the orbit plays a role in the pathogenesis of the disease. Supportive approaches can control symptoms and signs in mild cases. In severe active disease, glucocorticoid and/or orbital radiotherapy are the main treatments. In inactive disease with proptosis, orbital decompression can be preferred. Miscellaneous treatments such as immunosuppressive drugs, somatostatin analogs, plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and anticytokine therapies have been used in patients who are resistant to conventional treatments.

**【Key words】** Thyroid ophthalmopathy; Glucocorticoid; Radiotherapy; Orbital decompression surgery

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.01.006

甲状腺相关性眼病(TAO)是一种器官特异性自身免疫病。在总体人群中的每年发病率为 42.2/1 000 000,男女患病比例为 1:6~7,高发年龄在 40~60 岁之间<sup>[1]</sup>。其 80% 出现在 Graves 病患者中,另有 10% 出现在甲状腺癌或桥本甲状腺炎患者中,还有 10% 的患者没有甲状腺疾病<sup>[2]</sup>。

TAO 的发病机制并未完全阐明,目前认为与自身免疫、遗传、环境有关<sup>[3-4]</sup>。其中针对甲状腺和眼眶共同抗原的自身免疫反应在其发病中起重要作用,引起了眼外肌增粗,眼眶结缔组织和脂肪组织增多。治疗措施可分为一般基础治疗如戒烟、维持甲状腺功能稳定等,轻度突眼治疗,中重度活动期或非活动期治疗以及紧急手术治疗。其中药物治疗适合于活动期患者,对于非活动期患者不仅无效反而会有不良反应;手术治疗适用于威胁视力且不能通过

药物治疗控制的患者,以及处在非活动期期望改善外观者。本文对目前 TAO 的治疗进展做一回顾,为临床提供参考。

### 1 一般措施

1.1 维持甲状腺功能正常 甲状腺功能恢复和维持正常对所有 TAO 患者都至关重要,因为甲状腺功能的波动可以影响疾病的过程,尤其甲状腺功能减退症(甲减)还可以诱发突眼的发生,因此需要尽快维持甲状腺功能正常<sup>[5]</sup>。可通过抗甲状腺药物、放射性碘治疗及手术切除维持甲状腺功能的正常,其中抗甲状腺药物和手术切除甲状腺对于甲状腺功能亢进症(甲亢)的控制非常有效,但放射性碘治疗有诱发和加重 TAO 的风险,尤其对于吸烟或者严重甲亢的患者更为明显,其机制可能有两点:一是碘诱导

甲状腺破坏后引起甲状腺和球后组织抗原释放,这些抗原在免疫介导的眼病中发挥作用;二是放射性碘治疗导致甲减迅速发生,刺激促甲状腺激素(TSH)的分泌,进而刺激甲状腺细胞抗原的生成<sup>[6]</sup>。

1.2 戒烟 吸烟会加重突眼,降低治疗反应,所有突眼患者均应避免主动和被动吸烟。戒烟应该列为治疗措施的首要目标,也是最可控的环境危险因素。虽然确切机制不明,但研究显示,氧化应激可能是罪魁祸首,其可通过诱导纤维化相关基因表达以及增加细胞内促炎细胞因子导致该病<sup>[7]</sup>。不仅如此,吸烟还可以加剧 TAO 的病情发展,吸烟者普遍病情更重,对免疫抑制治疗的反应欠佳。

1.3 硒制剂 硒制剂的补充可能对轻度 TAO 患者有效,使一些患者生活质量和眼部症状得到改善。研究表明,每天 100 mg 硒制剂连续使用 6 个月对轻度突眼有效<sup>[8]</sup>。研究的缺陷在于未能分析饮食摄入硒元素的背景以及研究地区是否存在硒缺乏现象。另一项研究则未能发现硒含量下降与 TAO 严重程度增加的相关性<sup>[9]</sup>。

1.4 其他措施 其他基础措施还应包括人工泪液、保湿药膏、佩戴墨镜、使用加湿器、避免烟尘环境、高枕卧位。另外,局部抗炎治疗可能对眼部表面疾患有帮助。

## 2 中重度活动性突眼的治疗

2.1 糖皮质激素 糖皮质激素目前仍是活动期中重度 TAO 的最佳药物。除了抗炎和抑制免疫效应之外,糖皮质激素还可以抑制成纤维细胞氨基葡聚糖的合成和分泌。糖皮质激素可以口服、静脉、球后注射以及结膜下应用,累积剂量不超过 8 g(4.5 g 作为中等剂量,7.5 g 作为最高剂量),使用时应密切关注血糖和血压<sup>[5]</sup>。特殊情况如肝功能受损、心血管并发症或精神疾病患者应该避免使用糖皮质激素。严重视力下降、视野缺损、色弱或瞳孔传入缺陷患者都是甲状腺相关眼病视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON)高危因素,需要及时使用大剂量全身糖皮质激素治疗。甲状腺相关性眼病欧洲研究组(European Group On Graves' Orbitopathy, EUGOGO)指南推荐中重度活动期突眼的患者使用静脉甲基强的松龙(500~1 000 mg),第 1 周连续 3 d 或者隔日使用。对于多数患者,静脉甲基强的松龙起始剂量 500 mg,每周 1 次,持续 6 周,随后减至 250 mg 每周 1 次,持续 6 周,一个疗程共计 12 周,累积剂量 4.5 g。中重度 TAO 患者静脉和口服糖皮质激素相

比,静脉使用更加有效,可降低活动度评分(CAS)至少 3 分、改善视力、降低疾病活动度,并且维持至少 3 个月<sup>[6]</sup>。另一项研究中,使用糖皮质激素 2 周可使 DON 患者视力完全恢复,视力、感色灵敏性、视野缺损得到显著改善。联合静脉和口服应用糖皮质激素比单独口服应用,疗效更加显著,更容易耐受<sup>[10]</sup>。

2.2 眼眶球后放射治疗 球后放射治疗具有非特异性抗炎效果,并可减少氨基葡聚糖的生成和对球后浸润的淋巴细胞的放射敏感性,因此可用于 TAO 的治疗中。球后放射治疗(累积剂量 20 Gy,分 10 次)在改善活动性评分、眼球突出、眼睑挛缩、纠正复视方面与安慰剂相比疗效相当。此外,球后放射治疗联合全身糖皮质激素比各自单用疗效更佳。虽然球后放射治疗与口服激素治疗疗效相似,但是不良反应更重<sup>[11]</sup>。

2.3 免疫抑制剂 由于 TAO 的自身免疫机制,大量免疫抑制物如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、霉酚酸酯,免疫调节剂如西米美松被应用在该病的治疗中。其中环孢素是应用最普遍的免疫抑制剂。与单用口服糖皮质激素相比,联合应用糖皮质激素和环孢素可以显著降低 CAS,改善突眼和复视,降低糖皮质激素撤退后的复发率。但是硫唑嘌呤的使用目前没有达成共识,研究发现虽然其可以降低 TAO 相关抗体,但是对临床指标改善方面与对照组相比无差异。另有个案报道,静脉使用环磷酰胺可以改善对糖皮质激素和放射治疗抵抗患者的临床和免疫指标<sup>[12]</sup>。虽然甲基强的松龙在指南中被推荐为活动性和严重 Graves 眼病的一线治疗,但效果有限,且部分患者在停药后经常复发,霉酚酸酯是一种潜在有效的非甾体免疫抑制剂,可抑制 T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞促有丝分裂和异体特异性刺激,从而发挥抗炎机制。74 例活动期中重度 Graves 眼病患者随机接受霉酚酸酯或糖皮质激素,霉酚酸酯组在 24 周时的总体反应率、CAS、复视和突眼改善率均显著优于糖皮质激素组<sup>[13]</sup>。另外 Kahaly 等与 EUGOGO 共同对 164 例 Graves 眼病甲状腺功能正常的患者进行了一项随机盲法研究,至少 2 个月。患者随机接受静脉注射甲基强的松龙治疗 12 周(每周 0.5 g,6 周,随后每周 0.25 g,持续 6 周),再随访 24 周,或同样方案加每日 0.72 g 口服霉酚酸酯,持续 24 周。联合治疗在整体眼部改善,临床活动和严重程度评分降低,眼睑水肿以及生活质量的显著改善方面优于单用糖皮质激素组,且促甲状腺激素受体(TSHR)抗

体下降更显著,因此在没有霉酚酸酯禁忌证的情况下,可考虑对活动性和严重 Graves 眼病患者进行联合治疗<sup>[14]</sup>。

**2.4 生长抑素类似物** 奥曲肽是人工合成的生长抑素类似物。奥曲肽-111 阳性可以反映 TAO 的活动性及预测治疗反应。法国一项研究显示,使用奥曲肽缓释片可以显著降低 CAS,虽然可以显著降低突眼,但作者指出奥曲肽不能降低轻度 TAO 患者的 CAS<sup>[15]</sup>。虽然有些报道称奥曲肽对软组织受累有改善,但是仍有研究显示其不够有效。由于奥曲肽半衰期较短,长效生长抑素类似物如兰瑞肽被开发出来。连续 3 个月每隔一周应用兰瑞肽治疗 TAO 有效,尤其在软组织改善方面<sup>[16]</sup>。

**2.5 几酮可可碱和烟酰胺** 几酮可可碱和烟酰胺对 TAO 的疗效只在小样本研究中观察到。两种药物都可以通过抑制成纤维细胞氨基葡聚糖合成介导的细胞因子发挥作用。与对照组相比,几酮可可碱可以减轻炎性症状以及纠正突眼<sup>[17]</sup>。

**2.6 静脉注射免疫球蛋白** 血浆置换和静脉免疫球蛋白在 TAO 的治疗中目前仍未明确,虽然有些研究显示对活动期 TAO 患者,静脉免疫球蛋白与口服糖皮质激素和放射治疗疗效相似。但是 Seppel 等<sup>[18]</sup>报道静脉免疫球蛋白治疗 TAO 无效。

**2.7 血浆置换** 血浆置换通过清除 TAO 发病机制中的免疫球蛋白和免疫复合物发挥作用。血浆置换与免疫抑制剂合用 4 个疗程,每疗程 5~8 d,临床体征可以得到显著改善。但是 1 年后,部分患者会复发。血浆置换可以作为严重 TAO 所有其他治疗措施都失败情况下的最后选择<sup>[19]</sup>。

**2.8 抗细胞因子和抗淋巴细胞抗体** 抗淋巴细胞和抗淋巴细胞单克隆抗体是针对传统免疫抑制疗法无效采用的新型治疗措施,是治疗活动期突眼的潜在有效药物。文献报道抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  单克隆抗体(依那西普、英利息单克隆抗体)、抗 CD25 抗体(达克珠单克隆抗体)、抗 B 淋巴细胞抗体(利妥昔单克隆抗体)可以改善 TAO 炎性症状<sup>[20]</sup>。抗肿瘤坏死因子抗体可以影响趋化蛋白-1 和前脂肪细胞中巨噬细胞合成。利妥昔单克隆抗体可以抑制 B 细胞活化,在所有药物中最有前景。研究显示,利妥昔单克隆抗体可以显著降低刺激性 TSHR 抗体亚群<sup>[21]</sup>。但是该药的临床疗效尚存争议,几项临床试验得出相悖的结论<sup>[22-24]</sup>。因此需要大样本多中心的临床试验来评估该药在 TAO 中的疗效。托珠单

克隆抗体是一种重组的人单克隆抗体,可以拮抗白细胞介素 6 受体,在静脉应用治疗 18 例糖皮质激素抵抗的难治性突眼中,CAS 得到显著改善,突眼度下降 72%,眼球活动度改善 83.3%。治疗结束后随访至少 9 个月没有出现严重的不良反应或复发。1 例患者压迫性视神经病得到改善,避免了球后减压术<sup>[25]</sup>。

**2.9 胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R)抑制剂** TSHR 在 Graves 病的发病中发挥重要作用,但是在 TAO 中的作用尚不明确。IGF-1R 在眼眶成纤维细胞、Graves 病中的 T 细胞和 B 细胞表面过度表达,因此可能参与了该病的发生。Tsui 等<sup>[26]</sup>报道 TSHR 和 IGF-1R 交互作用,对于 TSHR 激活的下游信号至关重要。成纤维细胞表达 TSHR 的数量甚至比眼眶成纤维细胞更高。最近发表的一项研究也证实了 TSHR 和 IGF-1R 的交互作用<sup>[27]</sup>。IGF-1R 抗体的激活只在少数几项研究中得以证实,因此尚存在争议。Teprotumumab 是一种 IGF-1R 阻断性单克隆抗体,最初研发作为乳腺癌、肺癌、淋巴瘤和其他恶性肿瘤的可能治疗方法。新近研究发现其在治疗 TAO 方面具有广泛前景。研究发现,TAO 患者眼周围组织中存在 IGF-1R 的异常高表达,并且免疫反应似乎是通过 IGF-1R 介导的。Teprotumumab 可以减弱成纤维细胞中 TSH 和甲状腺刺激球蛋白介导的细胞因子的产生,从而发挥治疗 TAO 的作用。一项随机、多中心、安慰剂对照的临床试验研究该抗体在治疗中重度突眼中的疗效,结果显示,Teprotumumab 表现出良好的安全性,不良事件程度轻微,继续用药后可自行缓解,研究全过程中无患者死亡<sup>[28]</sup>。这项研究的安全性结果与既往 Teprotumumab 的肿瘤研究一致,且与其他 IGF-1R 抗体的安全性一致。

### 3 手术治疗

大约 5% 的 TAO 患者需要接受手术干预。多数手术用于非活动期 TAO 患者,例外的是处在活动期需要紧急眶内减压治疗 DON 或者威胁视力的眼球表面受损。一旦患者进入稳定阶段,手术可以进行解剖性、功能性、美容性修复,包括眶内减压、斜视手术、眼睑延长。

#### 3.1 稳定期治疗

**3.1.1 眶内减压** 适应证是压迫性视神经病变对糖皮质激素或者眼眶放射治疗无反应者,或显著突眼导致严重角膜受累者。但是在疾病活动期不能使用。最新的减压术包括下-内壁、外壁或者混合减

压。最普遍的手术并发症包括复发或原先存在的斜视恶化。

3.1.2 斜视手术 其首要目的是恢复第一眼位融合、避免向下注视时出现复视,其次才是矫正剩余的不协调。眼外直肌后退的幅度通常需要很大,因此常需同时行结膜后退术来维持肌肉接触弧,避免减弱肌肉后退手术效果。评价斜视手术治疗成功与否的标准尚未确定。有一项研究显示,TAO 斜视手术后生活质量评分得到改善<sup>[29]</sup>。

3.1.3 眼睑延长 上眼睑挛缩是 TAO 最常见的临床体征,眶内减压术可以改善但是无法完全矫正。治疗目的包括通过全切、次全切、眼睑延长术来减弱收缩的肌肉。上眼睑修复术后的结果很难预测,很多不同的技术出现并且可产生不同的结果。下眼睑挛缩也可通过手术纠正,但是最佳手术方式并未达成共识。

3.2 紧急手术 如果活动期出现严重威胁视力、严重角膜暴露、眼球脱垂、压迫性视神经病变的情况,或对静脉糖皮质激素脉冲继以口服糖皮质激素无反应或眶内照射效果差的患者都需要进行紧急眶内减压治疗,如果患者出现严重的角膜受累可以通过外侧睑缘缝合术、羊膜移植、角膜移植术治疗<sup>[30]</sup>。

TAO 是自身免疫性疾病,严重影响生活质量。虽然大部分眼病患者轻度且非进展,但是需要密切评估高危患者风险,及时按照疾病严重程度和活性采用合理的治疗。

## 参 考 文 献

- [1] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16):1552-1565. DOI:10.1056/NEJMr1510030.
- [2] Pujol-Borrell R, Giménez-Barcons M, Marín-Sánchez A, et al. Genetics of Graves' disease: special focus on the role of TSHR gene [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10):753-766. DOI:10.1055/s-0035-1559646.
- [3] Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3):1735-1748. DOI:10.1167/iovs.14-14002.
- [4] Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity [J]. *Endocr Dev*, 2014, 26:139-157. DOI:10.1159/000363161.
- [5] 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. DOI:10.1159/000443828.
- [6] Walsh JP, Dayan CM, Potts MJ. Radioiodine and thyroid eye disease [J]. *BMJ*, 1999, 319(7202):68-69.
- [7] Briceño CA, Gupta S, Douglas RS. Advances in the management of thyroid eye disease [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2013, 53(3):93-101. DOI:10.1097/HIO.0b013e318293e44e.
- [8] 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. DOI:10.1056/NEJMoa1012985.
- [9] Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, et al. Lack of association between selenium status and disease severity and activity in patients with Graves' ophthalmopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1):57-64. DOI:10.1159/000442440.
- [10] Currò N, Covelli D, Vannucchi G, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy [J]. *Thyroid*, 2014, 24(5):897-905. DOI:10.1089/thy.2013.0445.
- [11] 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. DOI:10.1016/j.prro.2014.02.008.
- [12] Stan MN, Garrity JA, Bahn RS. The evaluation and treatment of Graves' ophthalmopathy [J]. *Med Clin North Am*, 2012, 96(2):311-328. DOI:10.1016/j.mena.2012.01.014.
- [13] Ye X, Bo X, Hu X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 86(2):247-255. DOI:10.1111/cen.13170.
- [14] Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, et al. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5234-5240. DOI:10.1210/jc.2005-0148.
- [15] Wémeau JL, Caron P, Beckers A, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with Graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(2):841-848. DOI:10.1210/jc.2004-1334.
- [16] Pilarska K, Kulig G. Lanreotide in the treatment of thyroid orbitopathy [J]. *Przegl Lek*, 2004, 61(8):845-847.
- [17] Hiromatsu Y, Yang D, Miyake I, et al. Nicotinamide decreases cytokine-induced activation of orbital fibroblasts from patients with thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(1):121-124.
- [18] Seppel T, Schlaghecke R, Becker A, et al. High-dose intravenous therapy with 7S immunoglobulins in autoimmune endocrine ophthalmopathy [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1996, 14(Suppl 15):S109-S114.
- [19] Berlin G, Hjelm H, Liedén G, et al. Plasma exchange in endocrine ophthalmopathy [J]. *J Clin Apher*, 1990, 5(4):192-196.
- [20] Hegedüs L, Smith TJ, Douglas RS, et al. Targeted biological therapies for Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy. Focus on B-cell depletion with Rituximab [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(1):1-8. DOI:10.1111/j.1365-2265.2010.03806.x.
- [21] 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. DOI:10.1210/jc.2014-2572.

- MLPA-based strategy for discrete CNV genotyping: CNV-miRNAs as an example [ J ]. *Hum Mutat*, 2013, 34 ( 5 ) : 763-773. DOI: 10.1002/humu. 22288.
- [ 19 ] Fukami M, Miyado M. Next generation sequencing and array-based comparative genomic hybridization for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders [ J ]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 22 ( 2 ) : 90-94. DOI: 10.6065/apem. 2017. 22. 2. 90.
- [ 20 ] Pirooznia M, Goes FS, Zandi PP. Whole-genome CNV analysis: advances in computational approaches [ J ]. *Front Genet*, 2015, 6 : 138. DOI: 10.3389/fgene. 2015. 00138.
- [ 21 ] Da Silva L, James D, Simpson PT, et al. Tumor heterogeneity in a follicular carcinoma of thyroid: a study by comparative genomic hybridization [ J ]. *Endocr Pathol*, 2011, 22 ( 2 ) : 103-107. DOI: 10.1007/s12022-011-9154-y.
- [ 22 ] Liu Y, Cope L, Sun W, et al. DNA copy number variations characterize benign and malignant thyroid tumors [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 ( 3 ) : E558-E566. DOI: 10.1210/jc. 2012-3113.
- [ 23 ] Hess J, Thomas G, Braselmann H, et al. Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 ( 23 ) : 9595-9600. DOI: 10.1073/pnas. 1017137108.
- [ 24 ] Ye L, Zhou X, Huang F, et al. The genetic landscape of benign thyroid nodules revealed by whole exome and transcriptome sequencing [ J ]. *Nat Commun*, 2017, 8 : 15533. DOI: 10.1038/ncomms15533.
- [ 25 ] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma [ J ]. *Cell*, 2014, 159 ( 3 ) : 676-690. DOI: 10.1016/j. cell. 2014. 09. 050.
- [ 26 ] Yoo SK, Lee S, Kim SJ, et al. Comprehensive analysis of the transcriptional and mutational landscape of follicular and papillary thyroid cancers [ J ]. *PLoS Genet*, 2016, 12 ( 8 ) : e1006239. DOI: 10.1371/journal. pgen. 1006239.
- [ 27 ] Passon N, Bregant E, Sponziello M, et al. Somatic amplifications and deletions in genome of papillary thyroid carcinomas [ J ]. *Endocrine*, 2015, 50 ( 2 ) : 453-464. DOI: 10.1007/s12020-015-0592-z.
- [ 28 ] Ciampi R, Romei C, Cosci B, et al. Chromosome 10 and RET gene copy number alterations in hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma [ J ]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 348 ( 1 ) : 176-182. DOI: 10.1016/j. mce. 2011. 08. 004.
- [ 29 ] Liang J, Cai W, Feng D, et al. Genetic landscape of papillary thyroid carcinoma in the Chinese population [ J ]. *J Pathol*, 2018, 244 ( 2 ) : 215-226. DOI: 10.1002/path. 5005.
- [ 30 ] Matsuse M, Sasaki K, Nishihara E, et al. Copy number alteration and uniparental disomy analysis categorizes Japanese papillary thyroid carcinomas into distinct groups [ J ]. *PLoS One*, 2012, 7 ( 4 ) : e36063. DOI: 10.1371/journal. pone. 0036063.
- [ 31 ] Zitzelsberger H, Unger K. DNA copy number alterations in radiation-induced thyroid cancer [ J ]. *Clin Oncol ( R Coll Radiol )*, 2011, 23 ( 4 ) : 289-296. DOI: 10.1016/j. clon. 2011. 01. 154.
- [ 32 ] Kurelac I, de Biase D, Calabrese C, et al. High-resolution genomic profiling of thyroid lesions uncovers preferential copy number gains affecting mitochondrial biogenesis loci in the oncogenic variants [ J ]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5 ( 6 ) : 1954-1971.
- [ 33 ] Duquette M, Sadow PM, Husain A, et al. Metastasis-associated MCL1 and P16 copy number alterations dictate resistance to vemurafenib in a BRAFV600E patient-derived papillary thyroid carcinoma preclinical model [ J ]. *Oncotarget*, 2015, 6 ( 40 ) : 42445-42467. DOI: 10.18632/oncotarget. 6442.
- [ 34 ] Wang N, Kjellin H, Sofiadis A, et al. Genetic and epigenetic background and protein expression profiles in relation to telomerase activation in medullary thyroid carcinoma [ J ]. *Oncotarget*, 2016, 7 ( 16 ) : 21332-21346. DOI: 10.18632/oncotarget. 7237.
- [ 35 ] Grubbs EG, Williams MD, Scheet P, et al. Role of CDKN2C copy number in sporadic medullary thyroid carcinoma [ J ]. *Thyroid*, 2016, 26 ( 11 ) : 1553-1562. DOI: 10.1089/thy. 2016. 0224.

(收稿日期:2018-07-08)

(本文编辑:刘欣)

(上接第 28 页)

- [ 22 ] Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy [ J ]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2014, 21 ( 5 ) : 409-414. DOI: 10.1097/MED. 000000000000097.
- [ 23 ] Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy [ J ]. *Ophthalmology*, 2010, 117 ( 1 ) : 133-139. e2. DOI: 10.1016/j. ophtha. 2009. 05. 029.
- [ 24 ] McCoy AN, Kim DS, Gillespie EF, et al. Rituximab ( Rituxan ) therapy for severe thyroid-associated ophthalmopathy diminishes IGF-1R ( + ) T cells [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 ( 7 ) : E1294-E1299. DOI: 10.1210/jc. 2013-3207.
- [ 25 ] Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy [ J ]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30 ( 2 ) : 162-167. DOI: 10.1097/IOP. 000000000000037.
- [ 26 ] Tsui S, Naik V, Hoa N, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease [ J ]. *J Immunol*, 2008, 181 ( 6 ) : 4397-4405.
- [ 27 ] Krieger CC, Place RF, Bevilacqua C, et al. TSH/IGF-1 receptor cross talk in Graves' ophthalmopathy pathogenesis [ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 ( 6 ) : 2340-2347. DOI: 10.1210/jc. 2016-1315.
- [ 28 ] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [ J ]. *N Engl J Med*, 2017, 376 ( 18 ) : 1748-1761. DOI: 10.1056/NEJMoa1614949.
- [ 29 ] Jellema HM, Merckel-Timmer E, Kloos R, et al. Quality of life improves after strabismus surgery in patients with Graves' orbitopathy [ J ]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170 ( 5 ) : 785-789. DOI: 10.1530/EJE-13-0973.
- [ 30 ] 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.

(收稿日期:2018-04-18)

(本文编辑:饶颖)