

免疫相关性眼病的免疫学治疗进展

杨静, 王清, 杨朝忠

作者单位: (274000) 中国山东省菏泽市, 菏泽医学专科学校附属医院眼科

作者简介: 杨静, 毕业于青岛大学医学院, 硕士, 助教, 研究方向: 眼底病及眼视光学。

通讯作者: 杨朝忠, 毕业于青岛医学院, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 副院长, 研究方向: 眼免疫学、眼遗传学。13808951073@163.com

收稿日期: 2017-07-28 修回日期: 2017-12-20

Research progress on immunologic therapy of immune associated ophthalmopathy

Jing Yang, Qing Wang, Chao-Zhong Yang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China

Correspondence to: Chao - Zhong Yang, Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China. 13808951073@163.com
Received: 2017-07-28 Accepted: 2017-12-20

Abstract

• Immune associated ophthalmopathy ranks as one of the major causes of visual handicap in adults, including ocular tumor, uveitis, corneal transplantation rejection, thyroid associated ophthalmopathy, and so on. These conditions are difficult to therapy, bad prognosis, and are an urgent ophthalmic clinical problems to be solved. Immunotherapies have been playing an important role in the comprehensive therapy for immune associated ophthalmopathy. This article reviewed on this study.

• **KEYWORDS:** immunologic therapy; malignant melanoma; uveitis; corneal transplantation; thyroid associated ophthalmopathy

Citation: Yang J, Wang Q, Yang CZ. Research progress on immunologic therapy of immune associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(2):263-266

摘要

免疫相关性眼病是影响青壮年视力健康的主要疾病之一, 包括眼部肿瘤、葡萄膜炎、角膜移植排斥反应、甲状腺相关性眼病等。这些疾病治疗困难, 预后差, 是眼科临床工作中亟待解决的问题。免疫治疗正在成为眼病综合治疗中的一种重要方法, 本文就该方面的研究进展进行综述。

关键词: 免疫治疗; 恶性黑色素瘤; 葡萄膜炎; 角膜移植; 甲状腺相关性眼病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.2.14

引用: 杨静, 王清, 杨朝忠. 免疫相关性眼病的免疫学治疗进展. *国际眼科杂志* 2018;18(2):263-266

0 引言

免疫反应是机体“识别自身、排斥异己”的重要生理功能。人眼可以发生免疫反应, 全身免疫性疾病也可合并眼部病变, 以往很多发病原因和机制不明的眼病现已从免疫学角度找到了相关证据。随着眼科免疫学和分子生物学的发展, 国内外学者提出了诸多免疫诊断方法协助临床眼病的诊断, 同时也发现了许多免疫治疗方法。基于发病机制研究的新进展, 免疫治疗现已逐渐成为临床综合治疗免疫相关性眼病的重要组成部分。现对眼科临床免疫学治疗进展作一综述。

1 眼部肿瘤

肿瘤免疫治疗始于 1893 年, Coley WB 发现链球菌和金黄色葡萄球菌毒素对某些癌症的生长起到了很好的控制作用。随着肿瘤学、免疫学以及分子生物学等相关领域的飞速发展和相互渗透, 肿瘤免疫治疗在近些年来发展迅速, 已经成为继手术、化学治疗和放射治疗之后临床上又一种重要的抗肿瘤治疗手段。肿瘤免疫治疗主要是通过激发机体自身的免疫系统, 使肿瘤微环境具有更强的抗肿瘤免疫力, 进而控制和杀伤相关的肿瘤细胞。与接受化学治疗相比, 患者对免疫治疗的耐受性更好, 免疫治疗产生毒性反应的可能性更小, 对患者生活质量的改善更为显著。

1.1 脉络膜恶性黑色素瘤 脉络膜恶性黑色素瘤是成年人最常见的眼内恶性肿瘤, 由恶性黑色素性瘤细胞组成。肿瘤发病过程中, 患者可能由于肿瘤的全身转移而致死。愈到晚期, 肿瘤全身转移的发生率愈高。肿瘤切除后如有复发, 病死率达 100%。但是, 恶性黑色素瘤具有很好的抗原性和免疫原性^[1-2], 是免疫原性肿瘤的最佳代表, 因此, 免疫治疗就成为治疗恶性黑色素瘤的基石。免疫治疗在恶性黑色素瘤的长期治疗实践中已取得肯定的疗效^[3-4]。已报道的脉络膜恶性黑色素瘤的免疫治疗方法有以下几种: (1) 白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 是细胞免疫系统中辅助型 T 淋巴细胞活化产生的细胞因子, 可以通过刺激自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞的增殖和活化, 提高它们的抗肿瘤活性。肿瘤免疫治疗学会 (Society for Immunotherapy of Cancer, SITC) 推荐, 大剂量 IL-2 可作为体力状态评分好且无中枢神经系统疾病的 B-Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (recombinant B-Raf proto oncogene serine/threonine protein kinase, BRAF) 野生型的 IV 期黑色素瘤患者的一线治疗用药^[5]。(2) 溶瘤病毒 (Talimogene laherparepvec, T-VEC) 在恶性黑色素瘤治疗领域取得了重要突破, 是 2015 年度肿瘤免疫治疗的十大

进展之一。T-VEC 显著的临床疗效已被证实^[6]。T-VEC 是由 I 型单纯疱疹病毒(HSV-1)改造而成的,其可以特异性感染肿瘤细胞,进而在细胞内迅速复制,最终导致宿主细胞溶解和死亡。同时,大量病毒颗粒从死亡的肿瘤细胞中释放出来,产生级联效应,使得溶瘤效果显著增强。(3)过继免疫治疗是将在体外激活的自体或异体的免疫效应细胞输注给肿瘤患者,以杀死其体内的肿瘤细胞。(4)生物化学治疗是将生物治疗和化学治疗两种手段联合,是抗肿瘤治疗的全新综合模式。(5)肿瘤疫苗治疗是将肿瘤抗原导入患者体内,以此来激发其特异性抗肿瘤免疫效应。(6)佐剂免疫治疗是将佐剂(非特异性免疫增强剂)先于抗原或同抗原一起注入患者体内,来加强机体的免疫应答反应或改变免疫应答的类型。(7)免疫检查点疗法主要是通过调节 T 细胞活性来增强机体的抗肿瘤免疫应答。多种不同的免疫治疗手段有机结合,以及与其它治疗方法的联合应用,可以表现出更大的优越性。随着人们对免疫反应机制研究的不断深入,恶性黑色素瘤的免疫治疗必将会进入一个崭新的发展时代。

1.2 眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤 眼附属器黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤(ocular adnexal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, OAML)属于 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,其恶性程度较低,在结膜、泪器、眼睑和眼眶等多个不同的部位均可发生,影响了眼睛正常的生理功能^[7]。OAML 的免疫治疗方法主要有干扰素和利妥昔单抗。在病变区注射 α -干扰素是一种简单、快速的治疗方法,已被应用于治疗结膜淋巴瘤。Blasi 等^[8]报道,对结膜黏膜相关性淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤患者采用结膜下注射 α -干扰素治疗 1 个周期后,完全缓解的淋巴瘤患者达 75%。利妥昔单抗是一种抗 CD20 嵌合单克隆抗体,可以特异性结合 B 淋巴细胞抗原 CD20,现已广泛用于 B 细胞淋巴瘤的治疗,单独使用或与化疗联合应用。因眼附属器淋巴瘤多为单一瘤体,且往往肿瘤比较局限,因此局部注射的治疗手段更为合适,国外已经开始尝试瘤体内注射利妥昔单抗的治疗方法,且效果较好。在 Savino 等^[9]和 Laurenti 等^[10]研究发现,5 例患者接受利妥昔单抗和 2% 罗哌卡因瘤内注射,每周注射 1 次,共 4 次,结果没有患者出现除注射点疼痛以外的副作用,表明局部注射利妥昔单抗治疗 OAML 是安全有效的。Ferreri 等^[11]将 2 例难治性系统性结膜相关淋巴组织淋巴瘤患者和 1 例难治性复发滤泡性眼睑淋巴瘤的患者列入研究,结果表明瘤体内注射利妥昔单抗是一种治疗球结膜的边缘区与滤泡性淋巴瘤的耐受性较好的方法。放射免疫治疗是把单克隆抗体和放射性核素结合起来,再定向导入患者体内,这样不但可以直接杀死表达抗原的淋巴瘤细胞,而且还可以利用放射杀伤效应杀死其周围的细胞。Hoffmann 等^[12]和 Buchegger 等^[13]的研究显示,与单一的放疗相比,放射免疫疗法在加大对肿瘤细胞放射剂量的同时降低了对周围组织的伤害,因此可以用于治疗 OAML。但是,目前需要大样本试验研究才能得出治疗 OAML 的最佳方案。

2 葡萄膜炎

葡萄膜炎是一类主要由 T 细胞介导的自身免疫性疾

病,严重影响中青年患者的视力。通过调节免疫来治疗葡萄膜炎是一种具有较好应用前景的治疗手段,目前关于该疗法主要集中在研制免疫抑制剂和诱导机体免疫耐受两个方面。免疫抑制剂根据其作用于免疫反应的不同环节,可以分为 3 类:(1)抑制 IL-2 生成的药物,如环孢素 A(cyclosporin A, CsA),其与环亲和素结合形成的复合物可以抑制活化的淋巴细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)的活性及 IL-2 的基因转录过程,进而抑制 T 淋巴细胞的激活和免疫反应^[14];(2)抑制 T 淋巴细胞增殖的药物,如抗代谢剂,该类物质能够抑制抗原特异性 T 淋巴细胞克隆的异常增殖;(3)促进活化的 T 细胞凋亡的药物,如苯丁酸氮芥/糖皮质激素等,该类物质不仅可以抑制免疫,还可以诱导活化的淋巴细胞凋亡。免疫耐受是机体的免疫系统区分“自身”与“异己”的基本特征,是一种特异性的无免疫应答状态。免疫耐受诱导是指经一定的方式引入抗原,使第二信号不能在体内产生,导致 T 淋巴细胞克隆无能或迟发型超敏反应缺失,从而使机体对此抗原不能产生自身免疫炎性病变的免疫反应。在葡萄膜炎的临床防治试验中,口服抗原诱导免疫耐受已获得初步疗效。Thurau 等^[15]对 9 例葡萄膜炎患者采用口服视网膜抗原或 HLA-B27 分子多肽片段治疗 6wk 后发现,7 例患者炎性反应明显减轻。此外,前房或睾丸内注射抗原也可诱导免疫耐受。

3 角膜移植排斥反应

角膜移植术后的免疫排斥反应是手术成败的关键因素,因此众多国内外学者都在尝试研制新的免疫抑制药物和治疗手段来解决这一问题。随着移植免疫学和分子生物学技术的迅速发展,该领域处于不断更新中。(1)化学免疫抑制剂:皮质类固醇激素是临床上最常用的抗排斥药物,能使淋巴细胞产生的细胞因子减少,同时影响 T 淋巴细胞的激活和细胞间的免疫黏附;环孢霉素 A 是目前临床上抗排斥反应疗效较强的一类药物,其主要通过抑制辅助型 T 细胞产生的淋巴因子,抑制 Tc 细胞的产生,但其并不会影响机体形成免疫耐受;FK-506 是一种具有强效免疫抑制活性的大环内酯类抗生素,其作用机制是通过与 FK-506 结合蛋白结合,阻断细胞活化的初始阶段,从而抑制 T 淋巴细胞的信号转导和 IL-2 的转录,其已被用于治疗免疫介导的眼部疾病,如慢性抑制物抗宿主病等^[16];霉酚酸酯(mycophenolatemofetil, MMF)主要抑制 T、B 淋巴细胞 DNA 与 RNA 的合成,选择性抑制淋巴细胞的增殖、诱导分化、减轻炎症反应。研究表明,在器官移植术后应用 MMF 抗排斥反应的效果优于传统免疫抑制剂,且与其它常规抗排斥药物具有协同作用^[17];FTY720 可以选择性作用于外周淋巴细胞,促进其向周围淋巴器官“归巢”,抑制 T 淋巴细胞从胸腺向外周血的释放^[18]。(2)抗体类药物:如抗 CD154 单克隆抗体,研究发现在应用抗 CD154 单克隆抗体后, T 淋巴细胞产生的 IFN- γ 增多,这很可能和抑制 T1 细胞介导的免疫应答有关,持续抑制 CD40-CD154 共刺激途径可以提高角膜移植的成功率^[19]。(3)基因工程免疫疗法:通过基因转移技术将外源基因插入患者的受体细胞,利用外源基因制造的产物治疗疾病。有效的基因治疗方法很大程度上依赖于载体的转染方式和路

径,将 DNA 整合到感兴趣的基因,使其持续表达,而不引起免疫反应或诱导机体免疫应答^[20]。因此,角膜移植中基因治疗的应用,关键性问题是目的基因的获取和转染载体的安全性。

4 甲状腺相关眼病

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO),又称 Graves 眼病(Graves' ophthalmopathy, GO),是 Graves 病最重要,也是最常见的一种甲状腺外表现。TAO 主要病理表现为眼眶炎症以及眼外肌和脂肪组织的肥大,其发病与自身免疫性甲状腺疾病有关。眼眶组织、甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)和胰岛素样生长因子 1 受体(insulin growth factor-1 receptor, IGF-1R)引发交叉免疫反应可能在 TAO 发病中占有重要地位。同时,眼眶成纤维细胞、T/B 淋巴细胞及各种细胞因子也参与了疾病的发生^[21]。近些年来,针对 TAO 发病机制的免疫靶向治疗为疾病治疗开辟了新的方向,受到国内外专家的高度重视。目前关于甲状腺相关眼病的治疗方向有以下几点:(1) 针对免疫细胞的治疗。研究表明,抗 TSHR 及 IGF-R 的抗体参与 TAO 的发展,因此在疾病的早期阶段就将 B 淋巴细胞排除,可阻止其与 CD20 结合,阻断相关抗体的产生,取得良好的治疗效果^[22-23]。目前可获得的生物制剂主要是抗 CD20 人鼠嵌合性单克隆抗体(RTX)。2006 年首次报道了 RTX 对活动期中重度 TAO 治疗有效^[24]。随后有非随机对照研究也证实,应用 RTX 治疗对激素不敏感的 TAO 有效^[25]。MMF 作为新型免疫抑制剂通过选择性抑制 T、B 淋巴细胞,尤其对处于增殖阶段的 T、B 淋巴细胞抑制作用更强^[26]。胡潇豪等^[27]对随访的 40 例活动性 TAO 患者按照不同的治疗方案给予 MMF 和泼尼松治疗 12wk,发现 MMF 治疗组总有效率为 86.4%,显著高于泼尼松治疗组的 55.6%,治疗后两组的活动度积分均较治疗前明显降低,下降幅度 MMF 治疗组大于泼尼松治疗组,且治疗 12wk 后无效和复发者给予 MMF 与泼尼松联合治疗后突眼情况显著改善。(2) 抑制细胞因子活性,如应用肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 阻滞剂或白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 受体阻滞剂等生物制剂。IL-6 可以增强 TAO 患者眼眶组织表达 TSHR,并促进 B 淋巴细胞增殖分化为浆细胞,浆细胞产生的自身抗体会和 TSHR 结合,参与 TAO 的发生和病程的进展。作为人源化的抗 IL-6 受体单克隆抗体,托珠单抗(tocilizumab, TCZ)通过与 IL-6 竞争结合位点,抑制胞浆内信号传导途径,进而导致 IL-6 的生物活性被阻断。Pérez-Moreiras 等^[28]的一项前瞻性研究证实了这一点,并提示 TAO 患者不能耐受激素或对激素治疗不敏感,或同时伴有糖尿病,又或其它生物制剂治疗无效时,TCZ 可能是一个较好的选择。作为炎症刺激因子,TNF- α 能吸引炎症细胞在眼眶组织中发生聚集,并使炎症反应扩大^[29]。因此,可以通过阻止 TNF- α 与细胞表面的受体结合,阻断 TNF 的作用。抗 TNF 单克隆抗体,如英夫利昔单抗/依那西普、阿达木单抗等在 TAO 患者的临床治疗研究中都取得了明显的疗效^[30-32]。(3) 针对自身抗体的治疗。研究证实,阻断 IGF-1 与其受体结合或以阻断 IGF-1R 活性为靶点的药物能抑制循环血

液中 IGF-1R 抗体对眼外肌细胞的作用^[33]。原代培养未分化的眼眶成纤维细胞发现, NCGC00229600 能阻断 TSHR 信号传导通路,减少眼眶成纤维细胞产生环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和磷酸化蛋白激酶 B,并能剂量依赖性地抑制透明质酸的生成,在理论上治疗 TAO 有效^[34]。

5 结语

综上所述,眼科临床免疫治疗方法多种多样,尚有众多的治疗方法正在进行临床前或早期的试验研究,新的药物和给药方式仍在不断涌现。随着免疫学和分子生物学等诸多学科的进展,这些治疗方法必将进一步完善,并为临床广泛应用。

参考文献

- Dudek-Perić AM, Ferreira GB, Muchowicz A, et al. Antitumor immunity triggered by melphalan is potentiated by melanoma cell surface-associated calreticulin. *Cancer Res* 2015;75(8):1603-1614
- Twyman-Saint Victor C, Rech AJ, Maity A, et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non-redundant immune mechanisms in cancer. *Nature* 2015;520(7547):373-377
- Quaglino P, Marengo F, Osella - Abate S, et al. Vitiligo is an independent favourable prognostic factor in stage III and IV metastatic melanoma patients: results from a single-institution hospital-based observational cohort study. *Ann Oncol* 2010;21(2):409-414
- Atkins MB, Kunkel L, Sznol M, et al. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl 1):S11-S114
- Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10(10):588-598
- Andbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patient With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780-2788
- 伍宇,张九明. 眼附属器黏膜相关性淋巴瘤组织淋巴瘤的治疗进展. *中国临床新医学* 2016;9(7):659-661
- Blasi MA, Tiberti AC, Valente P, et al. Intralesional interferon- α for conjunctival mucosa-associated lymphoma: long-term results. *Ophthalmology* 2012;119(3):494-500
- Savino G, Battendieri R, Balia L, et al. Evaluation of intraorbital injection of rituximab for treatment of primary ocular adnexal lymphoma: a pilot study. *Cancer Sci* 2011;102(8):1565-1567
- Laurenti L, De Padua L, Battendieri R, et al. Intralesional administration of rituximab for treatment of CD20 positive orbital lymphoma: safety and efficacy evaluation. *Leuk Res* 2011;35(5):683-684
- Ferreri AJ, Govi S, Colucci A, et al. Intralesional rituximab: a new therapeutic approach for patients with conjunctival lymphomas. *Ophthalmology* 2011;118(1):24-28
- Hoffmann M, Troch M, Eidherr H, et al. 90Y-ibritumomab tiuxetan (zevalin) in heavily patients with mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011;52(1):42-45
- Buchegger F, Antonescu C, Helg C, et al. Six of 12 relapsed or refractory indolent lymphoma patients treated 10 years ago with 131I-tositumomab remain in complete remission. *J Nucl Med* 2011;52(6):896-900
- Ghosh P, Sica A, Cippitelli M, et al. Activation of nuclear factor of activated T cells in a cyclosporine A-resistant pathway. *Biol Chem* 1996;

271(13):7700-7704

15 Thureau SR, Diedrichs-mohring M, Fricke H, et al. Oral tolerance with an HLA-peptide mimicking retinal autoantigen as a treatment of autoimmune uveitis. *Immunol Lett* 1999;68(2-3):205-212

16 Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology* 2016; 123(7):1449-1457

17 Maier AK, Ozlugedik S, Rottler J, et al. Efficacy of postoperative immunosuppression after keratoplasty in herpetic keratitis. *Cornea* 2011; 30(12):1398-1405

18 Chiba K. A new therapeutic approach for autoimmune diseases by the sphingosine 1-phosphate receptor modulator, fingolimod (FTY720). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2009;32(2):92-101

19 van Maurik A, Fazekas de St Groth B, Wood KJ, et al. Dependency of direct pathway CD4⁺ T cells on CD40-CD154 costimulation is determined by Nature and microenvironment of primary contact with alloantigen. *J Immunol* 2004;172(4):2163-2170

20 Qazi Y, Hamrah P. Gene therapy in corneal transplantation. *Semin Ophthalmol* 2013;28(5-6):287-300

21 Smith TJ. Pathogenesis of Graves'orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest* 2010;33(6):414-421

22 El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *Clin Endocrinol Metab* 2007;92(5):1769-1772

23 Bonara P, Vannucchi G, Campi I, et al. Rituximab induces distinct intraorbital and intrathyroidal effects in one patient satisfactorily treated for Graves' ophthalmopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008; 34(1):118-123

24 Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell

depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol* 2006;154(4):511-517

25 Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(3):437-442

26 黎磊石, 王海燕, 林善斌, 等. 吗替麦考酚酯治疗弥漫增生性狼疮性肾炎的多中心临床研究. *中华内科杂志* 2002;41(7):476-479

27 胡潇豪, 叶小珍, 王坚, 等. 霉酚酸酯治疗活动性甲状腺相关性眼病的临床疗效观察. *医学研究生学报* 2015;28(3):268-271

28 Pérez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014;30(2):162-167

29 Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol* 2014;34(2):177-185

30 Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Inliximab: A novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit* 2005;24(2):117-119

31 Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: A pilot study. *Eye (Lond)* 2005; 19(2):1286-1289

32 Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ, et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2014;30(5):415-419

33 Pritchard J, Horst N, Cruikshank W, et al. Igs from patients with Graves disease induce the expression of T cell chemoattractants in their fibroblasts. *J Immunol* 2002;168(2):942-950

34 Turcu AF, Kummar S, Neumann S, et al. A small molecule antagonist inhibits thyrotropin receptor antibody-induced orbital fibroblast functions involved in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(5):2153-2159