

2019 甲状腺相关性眼病管理实用指南解读

邵毅¹, 陈偲翊¹, 廖许琳²

引用: 邵毅, 陈偲翊, 廖许琳. 2019 甲状腺相关性眼病管理实用指南解读. 国际眼科杂志 2021;21(8):1408-1411

基金项目: 中央引导地方科技发展基金(No. 20211ZDG02003); 江西省重点研发项目(No. 20181BBG70004, 20203BBG73059); 江西省杰出青年人才计划资助项目(No. 20192BCBL23020)

作者单位: ¹(330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科; ²(999077) 中国香港特别行政区, 香港中文大学眼科及视觉科学系

作者简介: 邵毅, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 科副主任, 研究方向: 角膜病及眼影像技术。

通讯作者: 邵毅. freebee99@163.com

收稿日期: 2020-06-19 修回日期: 2021-06-24

摘要

甲状腺相关性眼病(Graves ophthalmopathy, GO)是一种自身免疫性疾病,常伴有眼眶组织炎症。本实用指南由一组不同学科领域成员组成的研究小组负责编写。本文将对指南进行全面解读,希望能为GO的日常临床实践的诊治提供指导,从而改善患者的治疗效果,提高医疗服务质量。

关键词: 甲状腺相关性眼病; 诊断; 指南

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.20

Interpretation of management guidelines for Graves Ophthalmopathy in 2019

Yi Shao¹, Si-Yi Chen¹, Xu-Lin Liao²

Foundation items: The Central Government Guides Local Science and Technology Development Foundation (No. 20211ZDG02003); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No. 20181BBG70004, 20203BBG73059); Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (No. 20192BCBL23020)

¹Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China; ²Department of Ophthalmology and Visual Sciences, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR 999077, China

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2020-06-19 Accepted: 2021-06-24

Abstract

Graves ophthalmopathy (GO) is an autoimmune disease, mostly accompanied by orbital tissue inflammation. The practical guideline was produced by a research team of members from different scientific disciplines. The article provided a thorough interpretation

of the management guidelines in GO and intended to provide direction for diagnosis of GO in daily clinical practice and improved the curative effect and medical service quantity of GO patients.

KEYWORDS: Graves ophthalmopathy; diagnosis; Management Guidelines

Citation: Shao Y, Chen SY, Liao XL. Interpretation of management guidelines for Graves Ophthalmopathy in 2019. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1408-1411

0 引言

甲状腺相关性眼病(Graves ophthalmopathy, GO)是一种免疫系统攻击眼部的一种自身免疫性疾病,可伴随着Graves病。约有25%~50%的Graves病患者表现有GO^[1]。当进一步行CT或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查时,几乎70%的Graves病患者能被检测出患有GO^[2]。据Bahn^[3]的研究数据可知,GO在所有Graves病患者中的患病率为21%,其中近乎一半的患者出现临床可见的眼部异常。Subekti等^[4]在Cipto Mangunkusumo National General Hospital进行的一项研究发现,来医院就诊的Graves病患者中,37.3%患者出现眼畸形。而当患者进行眶部CT扫描时83.6%的Graves病患者能诊断为GO。在GO治疗中,医生并不能保证眼部的异常会随着甲状腺疾病的改善而改善。由于诊断与治疗的参数尚未标准化,医生较难直观选择最有效的诊断与治疗方法^[5]。因此,为了达到更好的治疗效果,GO的临床表征和评级、诊断治疗管理必须规范进行。本指南解读将从危险因素、分类、诊断方式、治疗与分层管理和监控这几个方面进行解读,旨在为广大医务人员提供GO诊断与治疗指导,以提高护理质量和治疗结果^[1]。

1 GO的定义

GO是一种眼眶炎性眼病,它的发生与自身免疫性甲状腺疾病有关^[6]。

2 GO的病理机制

促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)受体受遗传、外在环境和内源因素的影响而改变,这些因素会导致B淋巴细胞产生针对TSH受体的抗体(TSHR-Ab)。TSHR-Ab与TSH受体的结合会导致甲状腺功能亢进,进而导致甲状腺毒症;甲状腺滤泡细胞增生还会导致腺体肿大。此外,TSHR-Ab还会与脂肪细胞和眼眶中的成纤维细胞的TSH受体结合,激活成纤维细胞分泌促炎因子T细胞和糖胺聚糖,其中,促炎因子可致细胞纤维化,而糖胺聚糖的积累会使眼外肌、结缔组织和眶中脂肪细胞的体积增大^[7]。

3 GO的危险因素

美国甲状腺协会在2016总结了GO的危险因素^[5]: (1)年龄越大,患有GO的风险相对越高;(2)女性患GO

的概率较高,但男性的症状可能更加严重;(3)从遗传因素上来看,高加索人中GO的患病率最高,亚洲人中最低,这一现象很可能涉及到免疫调节基因的差异;(4)患者眼壁变厚的现象和TSHR-Ab的指标改变可为GO的诊断与预测提供帮助;(5)吸烟会加重GO的病情进展并对后续治疗产生负面影响^[8];(6)如患有甲状腺疾病应需尽快得到治疗,解决甲状腺功能亢进并预防重症疾病治疗后造成的甲状腺功能减退症;(7)进行放射性碘治疗^[9]也是GO的危险因素之一,可在术后6~12wk使用糖皮质激素预防。

4 GO 的分类

GO分级基于临床活动评分和严重程度,是选择适当治疗方案的依据。我们采用临床活动评分(clinical activity score, CAS)对GO的临床活动进行评估,可反映患者炎症程度的临床症状和体征。GO可分为活跃期和非活跃期两种^[10]。CAS的首次检查有以下7点:(1)自发性的眼球后疼痛;(2)尝试向上或向下凝视时会感到疼痛;(3)眼睑肿胀;(4)眼皮红肿;(5)结膜充血;(6)结膜肿胀(化脓);(7)疖肿或皱襞。进行首次检查后的1~3mo间持续监测以下3点:(1)测得的眼球突出增加>2mm;(2)任意方向将眼球运动极限降低>8度;(3)视力下降等于1 Snellen 图表线。当在CAS评分中,初次检查患者出现症状条数≥3/7或在监测中总体>4/10时,分类为活跃期GO,反之为非活跃期GO。

我们以眼部解剖结构变化、GO威胁视力的风险和与生活质量相关的临床特征表现来评估GO的严重程度。根据NOSPECS评分,严重程度为0~6分,分别为无眼部症状;少许症状如眼睑闭合不全;眼部红肿;眼球突出;眼外肌受累;角膜受损;视力丧失(视神经受累)。

5 GO 的诊断

GO的诊断可通过眼部症状和患者体征进行确诊。GO的眼部症状可包括有眼压过高或疼痛(30%),复视(17%),流泪/畏光(15%~20%)和视力模糊(7.5%),结膜和眼睑水肿,眼球突出,眼睑后缩(>90%),眼睑滞后(50%),限制性眼外肌病(40%)和视神经功能障碍(5%)等。其他临床特征可伴随有胫前黏膜水肿(4%),肢端肥厚(1%)和重症肌无力^[11](<1%)等(以上百分比为统计中确诊为GO的患者临床特征占比)。对于具有典型眼部异常的Graves病,无需进行眼眶影像检查即可做出诊断。

在影像学中,GO影像学检查方式为眼眶CT扫描和MRI^[12-13]。眼眶成像是用于评估:(1)是否有非特征/不对称眼畸形或其严重程度;(2)是否视神经受累/受压或其严重程度;(3)眼眶结构情况,为可能需要的减压和康复手术做准备。眼眶CT成像和MRI在GO患者的鉴别诊断和跨学科治疗中具有重要的作用^[2]。

6 GO 的治疗与分层管理

每例GO患者都建议接受治疗,尽早进行戒烟和局部眼部护理,如伴有甲状腺疾病应同时治疗。轻度GO患者可通过抗甲状腺药物和滴眼药水控制。GO伴有甲状腺功能亢进的患者通过服用抗甲状腺药物可以减少甲状腺激素的合成,或通过放射性碘或甲状腺全切除术减少甲状腺组织的数量来使甲状腺功能表现恢复正常。甲状腺机能亢进症患者接受放射性碘治疗后出现GO倾向或显示有轻度活跃的GO,可给予糖皮质激素进行预防和治疗^[14]。基于评估标准,不同类型GO治疗方法不同,可包

括局部眼部护理、药物治疗、放射治疗、康复手术等。

6.1 局部眼部护理 GO导致的干眼可使用无防腐剂的人工泪液进行治疗和缓解。在早期可每日滴用多次,以保护眼表,角膜上皮并控制眼部不适症状。也可使用凝胶或药膏,在晚上使用能有效防止夜间角膜干燥^[15]。轻度复视可以配戴棱镜镜片改善轻度复视^[16]。

6.2 药物治疗和康复手术及放射治疗 药物治疗和康复手术及放射治疗的选择取决于患者的临床表现和GO的严重程度。药物治疗中,糖皮质激素是活跃期GO的药物首选。糖皮质激素可通过口服,静脉注射或局部注射给药,由于存在一定风险且尚未经有效证实,不建议通过结膜下或球后注射使用。指南中显示,与口服给药相比,静脉注射糖皮质激素疗效更好。甲泼尼龙作为GO治疗药物的禁忌证包括:(1)病毒性肝炎病史;(2)肝功能异常;(3)严重的心血管疾病;(4)未控制的高血压;(5)精神疾病;(6)未控制的糖尿病^[16-17]。

质子泵抑制剂可与糖皮质激素同时使用,用来预防消化性溃疡。高剂量口服糖皮质激素的副作用包括白内障、消化性溃疡、长期抑制肾上腺功能、高血压、糖尿病、骨质疏松症、慢性病(例如结核病),易发感染和精神疾病等^[16]。运用此药时需尤其注意有骨质疏松症患者的状况,注意保护骨骼。

如不能选择静脉给药,则可采用以下方案:口服泼尼松12wk,初始剂量为0.2g/d,逐渐降低为0.01g/wk(累积剂量为4g)^[18-19]。利妥昔单抗、抗白介素6(IL-6)、托珠单抗受体、抗胰岛素生长因子1受体(IGF-1R)、替普鲁单抗等糖皮质激素的替代品已被广泛研究用于GO治疗^[20]。利妥昔单抗作为一种二线疗法可用于初次治疗失败或显示糖皮质激素耐药性的中度至重度活跃期GO^[21]。托珠单抗可改善视力、降低眼内压^[22]。它的治疗剂量小、成本低廉、易于管理。替普鲁单抗可有效减轻眼球突出的症状,改善GO活跃程度^[23],是一种新型的免疫抑制剂。

6.3 GO 的分型治疗

6.3.1 轻度GO 轻度GO中的治疗管理重点是局部眼部护理并控制、减少可能的危险因素。当GO对生活质量的影 响超过治疗风险时,活跃期GO可静脉注射糖皮质激素作为免疫抑制剂,非活跃期GO则可进行康复手术。

指南中显示,轻度GO的治疗主要依赖于观察,每日可服用2次硒100mg,持续6mo,以改善眼部症状和生活质量,并防止GO的进一步的进展。硒对轻度慢性非活跃期GO的疗效较差,因此如果需要,更建议选择进行康复手术。

6.3.2 中度到重度活跃期GO 大剂量全身糖皮质激素是中到重度活跃期GO的一线疗法^[24]。静脉注射糖皮质激素的疗效为70%~80%,而口服糖皮质激素的疗效仅为50%。此外,静脉糖皮质激素注射比口服有更好的耐受性^[1,15]。可连续3d每天给予甲基泼尼松龙500mg/d,重复4wk,累积剂量为6g进行治疗。如果患者在第一个疗程中糖皮质激素耐受性较好,但在第二个疗程接受糖皮质激素治疗累积剂量未超过8g,则建议第二疗程静脉注射糖皮质激素。

另外有将口服糖皮质激素与放疗相结合的治疗方法,以及将口服糖皮质激素和环孢素合用的治疗方法。虽然口服糖皮质激素与放疗相结合的治疗方法可能会出现眼部症状的短暂加重,但通过服用小剂量口服糖皮质激素可以控制该

症状,因而也有不错的治疗效果。视网膜病变和未控制的糖尿病是该方案的禁忌证,需注意避免。虽然这两种方案具有相似疗效,但相比之下,后者的耐受性较好^[1]。

口服糖皮质激素和环孢素合用可参考以下方案:泼尼松 100mg/d 逐渐降低剂量,持续 3mo,之后单独服用或与环孢素合用,持续 12mo。需注意的是,20%~30%的患者使用糖皮质激素治疗疗效不佳。有研究表明大约 10%~20%的患者在停药后仍会复发^[25]。除此之外,该方案可能还会导致各类短期或长期副作用,包括肝毒性、心血管疾病和继发性糖尿病。

除糖皮质激素和其联合疗法外,指南还列举了例如使用利妥昔单抗、甲氨蝶呤、曲安奈德^[26]等药物的一些新型、具有临床前景的治疗方案。在 Salvi 等^[27]的报道中利妥昔单抗(RTX)在无后续治疗的情况下,无论高剂量(2000mg)或低剂量(100mg)给药,都有助于 GO 症状的长期缓解^[28]。对于中重度活跃期 GO 来说,RTX 似乎是一种安全可行的治疗方法^[29],但根据 Eid 等^[30]的研究,RTX 对长期患病的活跃期中重度 GO 仅有有限的改善作用。虽然 RTX 不能替代静脉注射甲基泼尼松,但它在激素难愈病例中确实能发挥一定作用。由于几项小样本随机对照临床研究的结论有差异,我们认为 RTX 在中重度活跃期 GO 的治疗中的应用尚存争议,医师给药需谨慎考虑^[24]。对于 RTX 的剂量方面仍未有确切定量,仍需要大样本的研究来探究 RTX 的最佳剂量、使用频次及给药途径。

结膜下注射曲安奈德可有效缓解新发 GO 引起的眼睑肿胀和轻度痉挛,并伴有眼内压短暂升高^[1]。

甲氨蝶呤则通常作为避免糖皮质激素副作用的替代药物,可采用口服 7.5~15mg/wk 或皮下注射 20mg 的方案^[15-16]。

上述治疗方案在指南中被视为二线治疗方案。在一病案中^[31],考虑到患者为儿童,而由于有研究表明大剂量的静脉注射类固醇^[32]可能会引发致命的肝衰竭,因而选择口服强的松以代替糖皮质激素静脉注射的方法进行治疗,这同样获得了良好的疗效。我们认为治疗方案的选择应以多学科的方式共同决定,要考虑到患者各个方面的优缺点。

利妥昔单抗、甲氨蝶呤、曲安奈德不仅可作为糖皮质激素效果不佳时的备选药物,更有望成为治疗 GO 的一线治疗药物。然而在将以上生物制剂广泛应用于临床前,还需进一步开展高质量的临床研究来提供更多的循证医学依据^[33]。

6.3.3 中度至重度非活跃期 GO 对于至少 6mo 症状不活跃的、视觉功能或生活质量明显改变的 GO 患者,指南建议进行康复手术。如果需要多个康复手术流程,则应按该流程的顺序进行,即减压手术,斜视手术,然后按需进行眶周和眼睑手术。

眼眶减压手术适用于严重且症状稳定的眼球突出症,特别是在对糖皮质激素治疗和眼眶放疗的反应不佳,并存在角膜炎和视神经抑制引起的视神经病变的患者^[16]。减压手术旨在降低眼压,减轻疼痛、眼球突出和眼睑缩回的症状。斜视手术能改善复视和斜视。眼周和眼睑的手术旨在修复眼睑^[34]。眼眶减压手术是较为复杂的手术,可能会引起严重的并发症,需经验丰富的眼眶整形医生的参与^[30]。

6.3.4 极重度 GO 伴有视神经病变(DON)和暴露性角膜炎的极重度 GO 需要立即进行治疗。由于视神经的牵引可能发生眼球半脱位,还可能会造成角膜损伤。

DON 的一线治疗方法是静脉注射糖皮质激素,可连续 3d 或隔天服用单药甲泼尼松 500~1000mg,持续 1wk。如反应不良或视觉功能恶化,则需考虑立即进行眼眶减压手术^[1]。

7 GO 的监控

治疗的初期反应可以对糖皮质激素治疗的长期反应进行预测^[35]。该指南建议糖皮质激素的使用时间不得超过 12wk,甲基强的松龙的累积剂量不得超过 8g。在治疗期间每月应控制血糖,监测肝功能和血压。停止糖皮质激素治疗后,需监测眼眶血管充血的状况,例如眼睑浮肿、眼睑或结膜发红,需特别注意其中病程较长的患者^[1,15]。

8 总结

本实用指南解读明确了 GO 的诊断治疗管理。在患者管理方面,提出了针对不同严重程度的患者应该采取不同的治疗策略。在临床工作中,该解读可给医师们提供一定的借鉴和指导,但我们认为在具体工作当中,医务工作者还应综合考虑患者的病情、经济能力以及其他因素,从而做出最合理的诊疗措施。该使用指南未详细提及甲状腺切除术(Tx)和全甲状腺切除术(TTA)对于 GO 的缓解疗效比较,Li 等^[36]认为与单纯使用 TX 相比,TTA 可促进轻度至中度-重度和活跃期 GO 患者更早、更稳定地改善 GO 症状。已经发表的比较不同疗法的前瞻性随机试验较少。我们还需对 Graves 病的病理生理、疗法以及每个患者的不同病程进行更加全面的了解。

参考文献

- 1 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. *Eur Thyroid J* 2016;5(1):9-26
- 2 Enzmann DR, Donaldson SS, Kriss JP. Appearance of Graves' disease on orbital computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1979;3(6):815-819
- 3 Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010;362(8):726-738
- 4 Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones* 2018;50(2):177-182
- 5 钱江.逐步规范甲状腺相关眼病的临床诊疗工作. *中华眼科杂志* 2017;53(6):404-407
- 6 Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10):1343-1421
- 7 王亚琼,李红. Graves 眼病发病机制研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(1):65-68
- 8 苏丹,赵水喜.甲状腺相关眼病的放射治疗进展. *国际放射医学核医学杂志* 2014;38(2):126-129
- 9 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
- 10 张娇,张洁.糖皮质激素对 Graves 眼病患者突眼度及 CAS 评分的影响分析. *当代医学* 2019;25(23):144-145
- 11 季红,杨加富,朱华丽,等.甲状腺相关眼病合并重症肌无力 12 例临床分析. *中华眼科杂志* 2015;51(8):581-585
- 12 霍蕾,夏爽. MRI 在甲状腺相关眼病分期中的研究进展. *磁共振成像* 2015;6(1):62-65
- 13 王深,孟召伟,贾强,等. MRI 弥散加权成像、甲状腺摄碘率和血清指标测定鉴别 Graves 甲状腺功能亢进症和无痛性甲状腺炎的研究. *国际放射医学核医学杂志* 2014;38(6):392-397

- 14 Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, *et al.* 2018 European thyroid association guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-186
- 15 徐玲. 眶周注射曲安奈德治疗 Graves 眼病 65 例分析. *医学理论与实践* 2018;31(16):2461-2462
- 16 Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456-520
- 17 Bartalena L, Marcocci C, Pinchera A. Treating severe Graves' ophthalmopathy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11(3):521-536
- 18 胡绍柱, 陈珍, 董万江. 眼眶减压术治疗 Graves 眼病的临床效果. *国际眼科杂志* 2017;17(10):1963-1965
- 19 何晓婕, 姜发纲, 王兴华, 等. 纤维细胞和前列腺素 E₂ 在 Graves 眼病发病机制中的作用研究. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2014;4(4):201-205
- 20 Tu X, Dong Y, Zhang H, *et al.* Corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:4845894
- 21 Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, *et al.* Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5234-5240
- 22 Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur J Endocrinol* 2008;158(3):273-285
- 23 Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5(2):134-142
- 24 Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy—lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol* 2017;176(2):R101-R109
- 25 Salvi M. Immunotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(5):409-414
- 26 Atienza-Mateo B, Calvo-Río V, Martín-Varillas JL, *et al.* Anti-IL6-receptor Tocilizumab in Graves orbitopathy. Multicenter study of 29 patients. *Sci Abstr* 2018;SAT0601:1153-1154
- 27 Salvi M, Vannucchi G, Currò N, *et al.* Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):422-431
- 28 Salvi M, Vannucchi G, Currò N, *et al.* Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(1):122-124
- 29 Shen WC, Lee CH, Loh EW, *et al.* Efficacy and safety of rituximab for the treatment of Graves' orbitopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2018;38(5):503-510
- 30 Eid L, Coste-Verdier V, Longueville E, *et al.* The effects of Rituximab on Graves' orbitopathy: a retrospective study of 14 patients. *Eur J Ophthalmol* 2020;30(5):1008-1013
- 31 Penta L, Muzi G, Cofini M, *et al.* Corticosteroids in moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: oral or intravenous therapy? *Int J Environ Res Public Heal* 2019;16(1):155
- 32 Kaleva NN, Pehlivanova NI, Misheva ZP, *et al.* Contemporary diagnostic and therapeutic abilities in childhood thyroid-associated ophthalmopathy with a clinical case description. *Folia Med (Plovdiv)* 2010;52(2):57-63
- 33 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017;376(18):1748-1761
- 34 甘世斌, 毛羽翔, 陈丹云, 等. Graves 眼病的糖皮质激素治疗. *国际眼科纵览* 2014;38(6):415-419
- 35 朱巍, 叶蕾, 焦秦, 等. Graves 眼病的临床应对. *中华内分泌代谢杂志* 2016;32(1):71-74
- 36 Li HX, Xiang N, Hu WK, *et al.* Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2016;39(11):1225-1233