

# 细胞自噬在甲状腺相关眼病中的作用

袁善思<sup>1,2</sup>, 刘薇<sup>1,2</sup>, 马超<sup>1,2</sup>, 陈兰<sup>1,2</sup>, 李凯军<sup>1,2</sup>

引用:袁善思,刘薇,马超,等. 细胞自噬在甲状腺相关眼病中的作用. 国际眼科杂志 2021;21(2):244-247

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360152);广西自然科学基金资助项目(No.2018GXNSFAA281234)

作者单位:<sup>1</sup>(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学第一附属医院眼科;<sup>2</sup>(530021)中国广西壮族自治区南宁市,广西医科大学

作者简介:袁善思,男,广西医科大学硕士研究生,研究方向:眼眶病。

通讯作者:李凯军,毕业于中山大学中山眼科中心,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼眶病、眼肿瘤。463105616@qq.com

收稿日期:2020-03-10 修回日期:2020-12-29

## 摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是一种由特异性自身免疫反应引起,与甲状腺疾病密切相关的眼眶疾病。甲状腺相关眼病严重影响患者的容貌和视功能,症状重者有致盲的危险,因此给患者的工作生活带来较大困扰,而其发病机制尚未完全阐明。细胞自噬(autophagy)也称自噬,是一种吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并将其降解,从而实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器更新的过程。研究表明,TAO患者眼眶的自噬水平比正常人高,并对疾病的发生发展起着重要的作用。本文从炎症、脂肪形成和糖胺多糖(GAG)聚集等3个方面,简要阐述自噬在TAO的发生发展中所起的作用。

关键词:自噬;甲状腺相关眼病;发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.10

## The role of autophagy in thyroid - related ophthalmopathy

Shan - Si Yuan<sup>1,2</sup>, Wei Liu<sup>1,2</sup>, Chao Ma<sup>1,2</sup>, Lan Chen<sup>1,2</sup>, Kai-Jun Li<sup>1,2</sup>

Foundation items: Natural Science Foundation of China (No. 81360152); Guangxi Zhuang Autonomous Region Natural Science Foundation (No.2018GXNSFAA281234)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; <sup>2</sup>Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Kai-Jun Li. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China; Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 463105616@qq.com

Received:2020-03-10 Accepted:2020-12-29

## Abstract

• Thyroid associated ophthalmopathy (TAO) is a type of orbital disease, it is caused by a specific autoimmune reaction, and is closely related to thyroid disease. Furthermore, TAO significantly affects the appearance and visual functionality of patients. Moreover, those with severe symptoms are at a risk of blindness, which makes it difficult for them to lead normal lives. However, its pathogenesis has not been fully established yet. Autophagy, is a process of phagocytosis and degradation of its own cytoplasmic proteins or organelles, this realizes the metabolic needs of cells and the renewal of some organelles. Previous studies have shown that, compared to normal people, the level of orbital autophagy in TAO patients is higher, and it plays an important role in the occurrence and development of the disease. This paper briefly describes the role of autophagy in the occurrence and development of TAO from three aspects, namely, inflammation, fat formation, and glycosaminoglycan (GAG) accumulation.

• KEYWORDS: autophagy; thyroid - associated ophthalmopathy; pathogenesis

Citation: Yuan SS, Liu W, Ma C, et al. The role of autophagy in thyroid-related ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(2):244-247

## 0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO),又称Graves眼病,是一种可导致眼外肌、眼眶脂肪和结缔组织炎症的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,是目前临床上最常见的眼眶疾病<sup>[2]</sup>。其主要的临床表现为眼球突出、暴露性角膜炎、特征性的眼睑征及视神经压迫等多方面,严重者致盲<sup>[3]</sup>。TAO的发病机制极为复杂,其发病机制尚未完全阐明。有学者认为其发病机制主要涉及以下三个方面:炎症、脂肪形成和糖胺多糖(glycosaminoglycans, GAG)聚集<sup>[4]</sup>。自噬存在于细胞内,它既是维持细胞正常生理功能的基础,也是细胞面对内外微环境刺激或压力的一种防御方式<sup>[5]</sup>,具有非选择性。自噬是一把双刃剑,适当水平的自噬可以帮助机体抵御外部压力,如机体通过在饥饿、化疗、感染、衰老和缺氧等环境下提高细胞自噬水平来保护机体免受伤害,但过高的自噬水平则会使病情恶化,引起机体损伤<sup>[6]</sup>。自噬介导了细胞成分的降解,维持细胞内稳态所需的营养,促进细胞成分循环利用<sup>[7]</sup>。本文主要讨论在TAO疾病中产生过度的自噬水平对疾病的影响。有研究表明<sup>[8-10]</sup>,自噬水平的升高在TAO的发生发展中起着重要作用,可导致眼眶炎症增强、脂肪形成增多和GAG聚集。而适当降低自噬,可减弱眼眶炎症、减少脂肪形成和GAG聚集,从而缓解TAO的发展。现将从眼眶炎

症、脂肪形成和 GAG 聚集三个方面讨论自噬在 TAO 中的作用。

### 1 自噬在 TAO 中的作用

自噬是一种高度保守的分解代谢过程,宿主细胞可以通过溶酶体降解蛋白质聚集物和受损的细胞器来维持细胞的稳态<sup>[11]</sup>。细胞发生自噬后,细胞浆中出现大量游离的膜性结构,称为前自噬泡。前自噬泡逐渐发展,成为由双层膜结构构成的空泡,包裹变性坏死的细胞器和部分细胞浆,这种双层膜被称为自噬泡。自噬泡的外膜与溶酶体膜融合后,内膜及其包裹的物质进入溶酶体,被溶酶体中的酶水解<sup>[12]</sup>。目前已研究出自噬有 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,其中巨自噬为最主要的类型。巨自噬形成具有特殊结构的自噬小体,以捕获细胞内容物和目标蛋白。随后,捕获的细胞内容物和目标蛋白被包裹在自噬小体的胞质双膜递送囊泡中。接下来,自噬小体随后与溶酶体融合,将内容物分解成可回收利用的大分子成分<sup>[13]</sup>。自噬途径的调控主要包括三个大分子复合物:哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)复合物、类 UNC-51 自噬激活蛋白激酶 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)复合物和 Beclin 1/PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)经典复合物(图 1)<sup>[14-16]</sup>。

研究表明<sup>[17]</sup>,自噬在 TAO 患者中的表达水平较非 TAO 患者高,且在甲状腺相关眼病的发生发展中起着重要作用。IL-1 $\beta$  可以导致眼眶成纤维细胞中炎症因子增加,而这种 IL-1 $\beta$  引起的炎症伴随着自噬活动的增加,导致自噬相关蛋白 Beclin-1 和 Agt-5 表达增加,LC3-I 到 LC3-II 的转化增强<sup>[8]</sup>。自噬也可以根据环境调节炎症细胞因子的产生和分泌,如 IL-6、IL-8、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)和 I 型干扰素等<sup>[18]</sup>。长期的炎症环境可导致胶原蛋白和糖胺聚糖沉积,导致组织扩张和纤维化<sup>[10]</sup>。除此之外,大量研究<sup>[19-21]</sup>表明自噬也参与脂肪形成。自噬水平增高会促进脂肪分化,异常增生的脂肪组织可直接导致眼眶压力增高,眼球突出,不仅如此,脂肪组织还可作为一种新的内分泌器官,分泌多种脂肪细胞因子、生长因子及蛋白分子等,其中部分因子可能参与了 TAO 的发病过程<sup>[22]</sup>。因此,自噬在 TAO 的发生发展中起着十分重要的作用,对自噬进行合理的调节或可缓解 TAO 进程。

**1.1 自噬对 TAO 中炎症的影响** 在 TAO 的发生发展过程中,T 细胞在抗原的刺激下不断地进行迁徙并高度增殖,分化成多种多样的效应 T 细胞,如 CD4<sup>+</sup>辅助 T 细胞(Th1/Th2/Th17)、CD8<sup>+</sup> T 细胞、调节性 T 细胞(Treg 细胞)等。T 细胞通过双重信号识别抗原并活化自身,活化后的 T 细胞分化形成效应 T 细胞发挥作用。Th1 细胞因子在 TAO 早期起主导作用,促进了从早期炎症向晚期慢性炎症的过渡,晚期则出现 Th2 细胞因子富集<sup>[23]</sup>。除此之外,TAO 患者的眼眶成纤维细胞可分泌 IL-6、IL-8 等炎症因子,其炎症因子的分泌水平明显比正常患者高;成纤维细胞与 Th17 细胞的相互作用促进了成纤维细胞的炎症反应,而且它还能吸引 Th17 细胞,导致 TAO 的进一步恶化<sup>[24]</sup>。因此,炎症在 TAO 的发病过程中起着重要作用。有研究表明<sup>[25]</sup>,自噬是控制免疫性炎症的关键因素。Li 等<sup>[8]</sup>研究表明,IL-1 $\beta$  刺激可引起眼眶成纤维细胞炎性细胞因子如

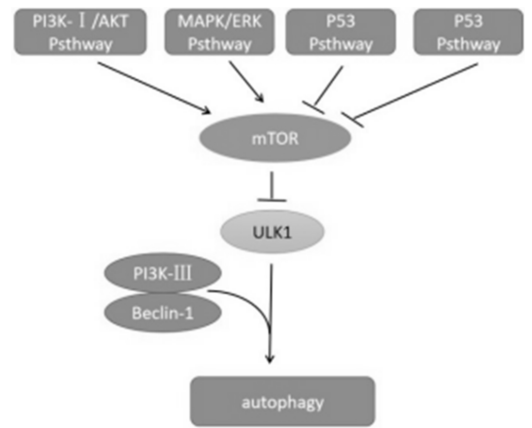


图 1 自噬通路图。

IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 的 mRNA 表达增加,这种 IL-1 $\beta$  引起的炎症伴随着自噬水平的提高,自噬相关蛋白 Beclin-1 和 Agt-5 表达增加,LC3-I 向 LC3-II 转化增多;用自噬抑制剂 3-MA bafilomycin A1 处理眼眶成纤维细胞,或沉默自噬相关蛋白 Beclin-1、Atg-5 可减弱 IL-1 $\beta$  诱导的眼眶炎症,而自噬激活雷帕霉素则导致眼眶成纤维细胞炎症增强,该研究表明自噬水平与眼眶成纤维细胞的炎症水平呈现相同的变化趋势,黄芪甲苷 IV 可通过抑制自噬减弱 TAO 患者眼眶炎症。因此,对自噬的合理调控可以减弱 TAO 患者眼眶炎症,缓解疾病进程。

**1.2 自噬对 TAO 中脂肪形成的影响** 脂肪形成是 TAO 发病机制的重要过程,Nishida 等<sup>[26]</sup>测量了 TAO 患者和正常人的眼眶,发现 TAO 患者的眼眶组织容量较正常人显著增加,且眼眶脂肪组织的增加量明显大于眼外肌的增加量,并在一定程度上决定了眼球的突出程度。不仅如此,脂肪组织还可作为一种新的内分泌器官分泌细胞因子,部分可能参与了 TAO 的发病过程<sup>[22]</sup>,因此,脂肪形成是 TAO 的重要发病过程。脂肪细胞的形成是一个多阶段的过程,涉及前脂肪细胞的增殖、生长停滞和终末分化,是前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化过程<sup>[27]</sup>。大量研究<sup>[19-21]</sup>表明脂肪形成的过程需要自噬参与。电镜显示,自噬体在脂肪分化的早期和中期大量形成,最终消失,细胞形态由长梭形变为球形,分化的后期,细胞质内形成脂滴<sup>[17]</sup>。动物实验也表明:特异性敲除自噬基因 atg5 或 atg7 在白色脂肪组织中的表达可导致突变小鼠脂肪细胞形态异常、脂肪沉积减少<sup>[19-21]</sup>,通过对 3T3-L1 前脂肪细胞和小鼠胚胎成纤维细胞的体外研究也证明从遗传和药理学等方面抑制自噬可阻断脂肪细胞分化,例如淫羊藿苷可通过抑制 AMPK/mTOR 通路的激活来抑制自噬,从而抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化。Li 等<sup>[8]</sup>研究表明用自噬抑制剂处理,或沉默自噬相关蛋白 Beclin-1 和 Atg-5,可显著减少体外眼脂肪积聚、胶原沉积和体内巨噬细胞浸润。

**1.3 自噬对 TAO 中 GAG 聚集的影响** 在众多导致 TAO 患者眼球突出的因素中,GAG 的聚集也是其重要原因之一<sup>[28]</sup>。根据其化学结构,GAG 为重复的二糖单元组成的线性多糖,其以游离形式以透明质酸的形式存在,或者共价连接到蛋白多糖上。GAG 的组成具体包括透明质酸(HA)、硫酸软骨素(CS)、硫酸皮肤素(DS)、硫酸角质素(KS)、硫酸乙酰肝素和肝素<sup>[29]</sup>。炎症浸润学说认为,炎症介质如 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、TGF- $\beta$ 、IGF-1、PDGF(血

小板衍生生长因子)和前列腺素可刺激眼眶成纤维细胞产生HA<sup>[28]</sup>。机械致病机制认为,TAO发病过程中的免疫性炎症可导致眶内成纤维细胞增殖并产生大量的GAG,其主要成分为HA,后者吸水强,使眶内容物体积过度膨胀<sup>[30]</sup>。此外,HA的产生还与TAO成纤维细胞促甲状腺激素受体(TSHR)的表达存在一定关系,在细胞功能模型中发现,TSHR可能介导活化眼眶成纤维细胞中的GD-IgG,GD-IgG可通过IGF-1R促进眼眶成纤维细胞生成HA<sup>[10]</sup>。对TAO患者的眶内组织学研究表明<sup>[31]</sup>,GAG主要聚集在眼眶脂肪和眼外肌结缔组织成分中,这种聚集造成脂肪体积增大,而GAG在眼外肌结缔组织内的积聚,也导致了眼外肌肌体明显增粗。与此同时,GAG生成的增加和组织的水肿,增宽了眼眶结缔组织的间隔。以上因素加剧了眼球被动向前移位,进而形成突眼。由于自噬水平与炎症程度的密切相关性,因此,自噬对TAO中GAG聚集的影响可通过对炎症的控制来实现。由此可见,对TAO患者自噬活性的合理调节可降低眼眶炎症反应,从而减少GAG聚集,进而缓解TAO进程。

## 2 其他发病机制研究

除了自噬对TAO的影响,有学者认为TAO是由甲状腺和眼眶都表达的共同抗原导致的位点特异性自身免疫性疾病,并且以细胞免疫为主<sup>[32]</sup>。T淋巴细胞浸润眼眶后,T细胞及其细胞因子可能通过激活B细胞,刺激自身抗体的产生,促进黏附分子的表达,产生炎症细胞因子等途径参与TAO的发病<sup>[2]</sup>。不仅如此,这个过程所分泌的细胞因子可刺激成纤维细胞合成和分泌GAG,导致眼球突出等眼眶症状<sup>[33]</sup>。同时,TAO也被认为是由于通过TSHR介导的病原性抗体的作用所致的疾病<sup>[34]</sup>,Wakelkamp等<sup>[35]</sup>研究发现,TSHR mRNA在TAO患者眶减压术的离体脂肪细胞中高表达,且与TAO患者的临床活动度成正比。在TAO的发生过程中,TSHR与其他因子和信号分子之间的相互作用导致眼眶自身免疫反应,眼眶成纤维细胞增殖,前脂肪细胞分化为脂肪细胞,自身抗体产生,细胞因子分泌和眼外肌浸润<sup>[10]</sup>。此外,有研究发现TAO患者心脏钙固蛋白基因上调,提示自身对钙固蛋白的免疫可能是TAO发病机制的触发因素<sup>[36]</sup>。还有学者发现,TAO患者血清免疫球蛋白(IgG)可结合并激活眼眶成纤维细胞(OFs)中的胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R),认为IGF-1R参与了TAO的发病机制;随后的研究还证明,IGF-1R也在免疫系统水平上发挥作用,并且在B细胞和T细胞以及单核细胞中都有表达;来自TAO患者的IGF-1RABs可以诱发甲状腺细胞和眼眶成纤维细胞释放吸引T细胞的细胞因子<sup>[37]</sup>。

此外,遗传和环境因素也在TAO的发生和发展中发挥着作用。在一项评估TAO、Graves病和桥本甲状腺炎患者一、二级亲属眼部和眼睑表现的研究中,33%甲状腺功能正常的亲属存在上睑退缩等TAO表现<sup>[38]</sup>。吸烟、应激、感染、放射性碘治疗、干扰素和白细胞介素治疗等均可对TAO的发生与发展产生作用<sup>[39]</sup>。其中,吸烟是TAO的独立致病因素,且发病风险与吸烟的数量呈正比,Kau等<sup>[40]</sup>研究发现,TAO的眼眶成纤维细胞对香烟烟雾提取物的刺激反应过度,造成氧化应激增加,纤维化相关基因表达,尤其是使结缔组织生长因子以及细胞内转化生长因子-

$\beta 1$ 和白细胞介素- $1\beta$ 水平升高。Cawood等<sup>[41]</sup>在体外TAO模型中证明,香烟提取物作用下,GAG的产生和脂肪生成以剂量依赖的方式增加。而与以往吸烟者相比,吸烟者的甲状腺眼病严重程度取决于目前吸烟者每天吸烟的数量<sup>[42]</sup>。

## 3 总结与展望

综上所述,细胞自噬在TAO的发生发展中发挥着重要作用,适当降低自噬水平可减弱TAO患者眼眶炎症、减少脂肪形成和GAG聚集,从而缓解TAO的进程。目前对自噬的研究多集中在其对炎症和脂肪形成中的作用,对GAG聚集和成纤维细胞分泌的其他细胞外因子的影响报道尚少,如自噬对1型胶原蛋白分泌的影响等。自噬是一把双刃剑,适当水平的自噬可以帮助机体抵御外部压力,但自噬水平过高则会使病情恶化,对机体起损害作用。因此,对自噬活性的合理把握需要进一步研究。同时,纤维化也是TAO发病机制中的一部分,且自噬对纤维化作用报道也尚少。为此,我们期待对细胞自噬的深入研究可以为TAO提供新的诊疗思路。

## 参考文献

- 1 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* 2019;30(5):1008-1013
- 2 Huang Y, Fang S, Li D, et al. The involvement of T cell pathogenesis in thyroid - associated ophthalmopathy. *Eye ( Lond )* 2019; 33 ( 2 ) : 176-182
- 3 Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, et al. Orbital Radiotherapy Plus Concomitant Steroids in Moderate - to - Severe Graves' Ophthalmopathy: Good Results After Long - Term Follow - Up. *Int J Endocrinol Metab* 2019; 17(1):e84427
- 4 Jang SY, Park SJ, Chae MK, et al. Role of microRNA - 146a in regulation of fibrosis in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 2018;102(3):407-414
- 5 Wen X, Klionsky DJ. At a glance: A history of autophagy and cancer. *Semin Cancer Biol* 2019;66:3-11
- 6 Chai P, Ni H, Zhang H, et al. The Evolving Functions of Autophagy in Ocular Health: A Double - edged Sword. *Int J Biol Sci* 2016; 12( 11 ) : 1332-1340
- 7 Boya P, Esteban - Martinez L, Serrano - Puebla A, et al. Autophagy in the eye: Development, degeneration, and aging. *Prog Retin Eye Res* 2016;55:206-245
- 8 Li H, Zhang Y, Min J, et al. Astragaloside IV attenuates orbital inflammation in Graves' orbitopathy through suppression of autophagy. *Inflamm Res* 2018;67(2):117-127
- 9 Li H, Yuan Y, Zhang Y, et al. Icaritin Inhibits AMPK - Dependent Autophagy and Adipogenesis in Adipocytes *In vitro* and in a Model of Graves' Orbitopathy *In vivo*. *Front Physiol* 2017;8:45
- 10 Smith TJ. Pathogenesis of Graves' orbitopathy: a 2010 update. *J Endocrinol Invest* 2010;33(6):414-421
- 11 Yang X, Pan X, Zhao X, et al. Autophagy and Age - Related Eye Diseases. *Biomed Res Int* 2019;2019:5763658
- 12 王宠,张萍,朱卫国. 细胞自噬与肿瘤发生的关系. *中国生物化学与分子生物学报* 2010;26(11):988-997
- 13 Qu N, Ma Z, Zhang M, et al. Inhibition of retroviral Gag assembly by non - silencing miRNAs promotes autophagic viral degradation. *Protein Cell* 2018;9(7):640-651
- 14 Marquez RT, Xu L. Bcl-2;Beclin 1 complex; multiple, mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch. *Am J Cancer Res* 2012;2

- (2);214–221
- 15 Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, *et al.* Berberine inhibits Smad and non-Smad signaling cascades and enhances autophagy against pulmonary fibrosis. *J Mol Med (Berl)* 2015;93(9):1015–1031
- 16 Tatler AL, Jenkins G. Sphingosine-1-phosphate metabolism; can its enigmatic lyase promote the autophagy of fibrosis? *Thorax* 2015; 70(12):1106–1107
- 17 Yoon JS, Lee HJ, Chae MK, *et al.* Autophagy is involved in the initiation and progression of Graves' orbitopathy. *Thyroid* 2015;25(4):445–454
- 18 Harris J, Lang T, Thomas J, *et al.* Autophagy and inflammasomes. *Mol Immunol* 2017;86:10–15
- 19 Zhang Y, Goldman S, Baerga R, *et al.* Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (*atg7*) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(47):19860–19865
- 20 Singh R, Xiang Y, Wang Y, *et al.* Autophagy regulates adipose mass and differentiation in mice. *J Clin Invest* 2009;119(11):3329–3339
- 21 Baerga R, Zhang Y, Chen PH, *et al.* Targeted deletion of autophagy-related 5 (*atg5*) impairs adipogenesis in a cellular model and in mice. *Autophagy* 2009;5(8):1118–1130
- 22 Luo QL. Pay attention to the study on the role of orbital fatty tissue in thyroid associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2006;42(12):1057–1059
- 23 Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. *Horm Metab Res* 2015;47(10):773–778
- 24 Fang S, Huang Y, Liu X, *et al.* Interaction Between CCR6+ Th17 Cells and CD34+ Fibrocytes Promotes Inflammation; Implications in Graves' Orbitopathy in Chinese Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(6):2604–2614
- 25 Kawashima A, Tanigawa K, Akama T, *et al.* Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(12):3661–3671
- 26 Nishida Y, Tian S, Isberg B, *et al.* Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240(7):515–520
- 27 Wong J, Chu WK, Li BF, *et al.* Depot-specific characteristics of adipose tissue-derived stromal cells in thyroid-associated orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 2018;102(8):1173–1178
- 28 Lacheta D, Miskiewicz P, Gluszko A, *et al.* Immunological Aspects of Graves' Ophthalmopathy. *Biomed Res Int* 2019;2019:7453260
- 29 Guo JY, Chiu CH, Wang MJ, *et al.* Proteoglycan serglycin promotes non-small cell lung cancer cell migration through the interaction of its glycosaminoglycans with CD44. *J Biomed Sci* 2020;27(1):2
- 30 叶小珍,王坚,胡兰萍,等. 血清可溶性细胞间黏附分子1、透明质酸水平与 Graves 眼病疾病活动性之间的关系. *中华内分泌代谢杂志* 2011;27(10):830–832
- 31 Bahn RS. The fibroblast is the target cell in the connective tissue manifestations of Graves' disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106(3):213–218
- 32 Bahn RS. Clinical review 157: Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: the cycle of disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):1939–1946
- 33 Korducki JM, Loftus SJ, Bahn RS. Stimulation of glycosaminoglycan production in cultured human retroocular fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(6):2037–2042
- 34 Smith TJ. TSHR as a therapeutic target in Graves' disease. *Expert Opin Ther Targets* 2017;21(4):427–432
- 35 Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, *et al.* TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs. inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58(3):280–287
- 36 Gopinath B, Wescombe L, Nguyen B, *et al.* Can autoimmunity against calsequestrin explain the eye and eyelid muscle inflammation of thyroid eye disease? *Orbit* 2009;28(4):256–261
- 37 Lanzolla G, Ricci D, Nicoli F, *et al.* Putative protective role of autoantibodies against the insulin-like growth factor-1 receptor in Graves' Disease; results of a pilot study. *J Endocrinol Invest* 2020;43(12):1759–1768
- 38 Ardley M, Mccorquodale T, Lahooti H, *et al.* Eye findings and immunological markers in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity. *Thyroid Res* 2012;5(1):4
- 39 Traisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, *et al.* Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3700–3707
- 40 Kau HC, Wu SB, Tsai CC, *et al.* Cigarette Smoke Extract-Induced Oxidative Stress and Fibrosis-Related Genes Expression in Orbital Fibroblasts from Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4676289
- 41 Cawood TJ, Moriarty P, O'Farrelly C, *et al.* Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):59–64
- 42 Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom* 2017;100(1):20–25