

# 甲状腺相关视神经病变的研究进展

杨楠,邵庆

引用:杨楠,邵庆. 甲状腺相关视神经病变的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(3):368-374.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.81672673)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京医科大学第一附属医院眼科

作者简介:杨楠,在读硕士研究生,研究方向:斜视弱视、眼眶病眼肿瘤、眼整形。

通讯作者:邵庆,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:斜视弱视、眼眶病眼肿瘤、眼整形. shaoqing0502@163.com

收稿日期:2023-10-30 修回日期:2024-01-23

## 摘要

甲状腺相关视神经病变是甲状腺相关眼病的继发性病变,临床表现包括视力下降、色觉受损、相对性传入性瞳孔障碍、视盘水肿或萎缩等。眼科辅助检查表现为视野异常和视觉诱发电位异常等,影像学检查显示眶尖拥挤可辅助诊断。目前此病的发病机制未明,既往研究提出其与视神经压迫、牵拉和缺血有关。治疗方法包括大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗、眼眶减压手术、眼眶放射治疗和生物制剂等。本文主要回顾流行病学特征、发病机制及临床诊治等方面的进展,以期为临床实践和研究提供参考。

**关键词:**甲状腺相关视神经病变;视神经;临床表现;诊断;治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.07

## Research progress of dysthyroid optic neuropathy

Yang Nan, Shao Qing

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.81672673)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Shao Qing. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. shaoqing0502@163.com

Received:2023-10-30 Accepted:2024-01-23

## Abstract

• Dysthyroid optic neuropathy is an important secondary pathological condition of thyroid-associated ophthalmopathy, characterized clinically by several clinical manifestations, including reduced visual acuity,

impairment of color vision, relative afferent pupillary defect, and optic disk edema or atrophy. Ophthalmological auxiliary examination shows abnormal vision field and visual evoked potential, etc., and imaging examination shows orbital apex crowding, which can assist diagnosis. The pathogenesis of this disease is still unclear. With previous studies proposing that it was related to optic nerve compression, stretch, and ischemia. Treatment methods include high-dose intravenous glucocorticoid, orbital decompression, orbital radiation therapy, and biological agent. This article systematically reviews the research progress on the epidemiological characteristics, pathogenesis, diagnosis, and treatment of this disease, with a view to providing useful reference for future in-depth clinical practice and scientific research.

• **KEYWORDS:** dysthyroid optic neuropathy; optic nerve; clinical manifestations; diagnosis; treatment

**Citation:** Yang N, Shao Q. Research progress of dysthyroid optic neuropathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(3): 368-374.

## 0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是与甲状腺功能异常有关的眼眶自身免疫性疾病。该疾病是弥漫性毒性甲状腺肿(Graves'disease, GD)最常见的甲状腺外表现,发生率占GD的50%<sup>[1]</sup>,主要累及眼外肌、泪腺和眶内脂肪<sup>[2]</sup>。该疾病临床表现多样,包括软组织肿胀、眼睑退缩、眼球突出、眼球运动受限、复视、暴露性角膜病变、眼压升高和视力下降等,是成人最常见的眼眶疾病<sup>[3]</sup>。甲状腺相关视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON)是TAO严重的继发性病变之一,发病率为5%-8.6%,主要引起视觉功能异常,最终致盲<sup>[4]</sup>。DON的临床表现缺乏特异性且发病机制未明,给诊断和治疗造成极大困难。本文将结合近年来关于DON的研究结果,从流行病学、发病机制及临床诊治等方面阐述DON的特点,以供临床参考。

## 1 流行病学特征

TAO在男性群体中发病率约为0.54-0.9例/10万/年,女性群体中约为2.67-3.3例/10万/年<sup>[5]</sup>。TAO主要分为两种亚型:I型脂肪增生型约占TAO的2/3,主要表现为眼眶脂肪增生,眼眶内软组织占位明显,可致眼球突出和压迫视神经<sup>[6]</sup>;II型肌肉增生型约占TAO的1/3,主要表现为眼外肌增粗,可引起视神经受压而导致DON<sup>[7]</sup>。

DON的发生和进展与多种因素有关。年龄是DON的危险因素之一,DON患者平均年龄约为61岁,比TAO

患者年长约 11 岁,且 TAO 的病程每增长 10 a, DON 的发病率增加 58%<sup>[4,8]</sup>。老年患者因多合并其他系统疾病,视力恢复预后通常较差。性别是 DON 的另一危险因素,男性患病率较女性高。生活习惯方面,吸烟是 DON 的危险因素,通过影响视乳头周围血管密度和视网膜神经纤维层厚度促进 DON 进展<sup>[9]</sup>。糖尿病(diabetes mellitus, DM)与 DON 进展密切相关,DM 引起的视神经微血管损伤使视神经易受眼外肌增粗压迫的影响<sup>[10]</sup>。与单纯 TAO 患者相比, DON 在 TAO 合并 DM 患者中更为常见,且 TAO 合并 DM 患者视力恢复较差<sup>[11]</sup>。甲状腺功能亢进和放射性碘治疗引起甲状腺功能紊乱可以增加 DON 患病风险<sup>[12]</sup>。目前关于探究 DON 危险因素的文献较少,仍需要更多的临床研究回顾与追溯。

## 2 发病机制

现阶段 DON 的发病机制仍不清楚,目前研究表明该病的发生与视神经压迫、牵拉和缺血及视神经炎症的关系密切。视神经压迫是目前公认的 DON 发病机制。在 TAO 眼眶自身免疫反应的作用下,眼外肌增粗压迫视神经使轴浆运输受阻,引起脱髓鞘和轴索损伤,最终致视神经功能障碍<sup>[13]</sup>。视神经牵拉可作为 DON 发病的另一个机制,5%~7%的 DON 患者的影像学未发现或仅发现眶尖,表现为轻微拥挤视神经牵拉及球后形变,影响视神经功能。此外, Rose 等<sup>[14]</sup>指出尽管 DON 的视神经伸长显著,但未延伸至其弹性极限,对视神经未造成损伤。关于视神经牵拉机制的阐述目前仍存在争议。多普勒超声下发现眼上静脉血流速度下降,视乳头周围和黄斑周围的血管密度明显降低,提示视神经缺血在 DON 进展过程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。根据激素冲击治疗后 DON 症状有所好转提出视神经炎症是 DON 的发病机制<sup>[16]</sup>。在磁共振成像的 T2-Dixon 序列中,眼外肌肥厚和视神经炎表现出信号强度比增高,但眼外肌体积增大与信号增高不一致,视神经炎在信号增高中可能发挥更重要的作用<sup>[17]</sup>。

目前, DON 发病机制主要是从影像学角度阐述神经、血管与病情发展之间的关系,在组织病理、基因分子层面上的解释有待进一步研究。

## 3 DON 诊断

现在已有众多诊断标准可用于评估 TAO 的病情进展,如 EUGOGO 标准、Bartley 标准等,但 DON 的临床诊断仍未形成统一共识。鉴别诊断应排除青光眼、白内障、眼眶肿瘤、特发性眼眶炎症、眼眶动静脉畸形、IgG4 相关眼病等其他影响视功能的眼部疾病。

**3.1 临床表现** DON 的主要临床表现为视力下降、眼压升高、色觉减弱、对比敏感度降低、相对性传入性瞳孔障碍(relative afferent pupillary defect, RAPD)阳性、视盘改变、视野缺损、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)异常等。然而临床实践中发现,患者的临床表现复杂,缺乏特异性。

视力下降为 DON 最常见的临床表现,但常迟发于其他临床表现, DON 患者视力与 TAO 患者相比下降更为显著<sup>[18]</sup>。视力下降的原因包括暴露性角膜炎、视神经损伤、屈光改变等; DON 患者的眼压较活动期和非活动期 TAO 患者明显升高,眼压升高可以影响视网膜血管和神经纤维层促进疾病进展<sup>[19]</sup>,其发生与眼上静脉回流障碍和眶内

拥挤密切相关;色觉减弱常出现在 DON 亚临床期,在 DON 的早期监测中具有重要意义。Garip-Kuebler 等<sup>[20]</sup>通过 Arden 色觉检查客观统计 DON 亚临床期和临床期患者的色觉参数,发现蓝色-黄色(tritan)色觉障碍是 DON 的早期临床表现。该种类型色觉障碍另见于血管性视网膜病变、视乳头状水肿、青光眼、视神经萎缩等疾病<sup>[21]</sup>。此外,早期 DON 和临床期 DON 对比敏感度降低,这具有辅助诊断价值<sup>[15]</sup>。RAPD 在 DON 临床表现中阳性率较高,通常出现在单侧<sup>[22]</sup>。视盘改变包括视盘水肿、充血或萎缩,视盘水肿充血继发于眼眶炎症,视盘萎缩则由于视神经压迫影响轴浆运输<sup>[23]</sup>。上述临床表现在 DON 的初步诊断中具有辅助作用。

视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)和视野检查是用于 DON 管理的经典检查。VEP 异常可以协助诊断 DON,在图形视觉诱发电位(pattern-visual evoked potential, pVEP)中表现为 P100、N75 潜伏期延长, P100 振幅下降<sup>[24]</sup>。分离格栅视觉诱发电位(isolated-check visual evoked potential, icVEP)可以观察 P 细胞通路和 M 细胞通路变化,其受外界影响较小、获得结果更加客观且能较早监测到视神经病变。DON 患者的信噪比在 8%,较非 DON 者明显降低<sup>[25]</sup>。icVEP 结合视盘检查和最佳矫正视力可作为未来临床实践的诊断模型<sup>[23]</sup>。彩色视觉诱发电位(chromatic visual evoked potentials, cVEP)作为色觉检查的补充,反映 P 细胞通路和 K 细胞通路功能。DON 患者除了 P 细胞通路和 M 细胞通路受损外,负责传递蓝色与黄色的 K 细胞通路功能异常,这为亚临床期 DON 出现色觉障碍提供了理论依据。icVEP 结合 pVEP 的诊断模式在 DON 亚临床监测上具有潜力<sup>[26]</sup>。在多焦视觉诱发电位(multifocal visual evoked potentials, mfVEP)方面,35.4%的视神经病变亚临床期表现出潜伏期延长与振幅改变<sup>[27]</sup>。不同模式的 VEP 在监测亚临床和临床期 DON 病情进展中发挥重要作用。VEP 主要监测视野中央 10°范围,若异常发生于周围视野则存在漏诊可能,视野检查可对其结果进行完善。下方视野缺损是 DON 经典且常见的视野表现<sup>[28]</sup>。多数患者最先出现不超过水平线且不与生理性盲点连接的中下方视野缺损,随后进展至部分弓形缺损、完全弓形缺损,最终导致视野完全丧失<sup>[29]</sup>。在设备方面,除了常规使用的 Humphrey 视野计和 Goldmann 视野计,既往有研究发现倍频视野计(frequency-doubling technology, FDT)在筛查视力良好的 DON 患者较 Humphrey 视野计更加灵敏<sup>[30]</sup>。若通过视野检查在 DON 未表现出视力下降时及时发现并干预,可提升患者的预后生活质量。

## 3.2 影像学表现

**3.2.1 计算机断层扫描和磁共振成像** 由于 DON 的眼科临床表现缺乏特异性,常需要影像学检查辅助进行诊断。计算机断层扫描(computed tomography, CT)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可发现和评估眶尖拥挤和视神经牵拉。CT 软组织对比度较差且不能直接反映视神经损伤情况,但由于其方便快捷且反映骨骼解剖效果更好,常用于术前检查<sup>[31]</sup>。MRI 可以提供更好的软组织成像,在评估 DON 患者视神经的微观结构变化时更加敏感,是辅助诊断 DON 的常规手段<sup>[32]</sup>。眼眶定量参数、视神经图像组学特征、弥散张量成像评估视路微结构等诊断模式

已在临床中广泛应用<sup>[33-35]</sup>。MRI 诊断模式的创新为 DON 的诊断起到了极大的促进作用。

**3.2.2 光学相干层析成像** 光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)可获取视网膜各层横断面图像,用于评估视网膜和视神经疾病。研究表明,DON 患者黄斑区神经节细胞层和内丛状层及神经节细胞复合体层(macular ganglion cell complex layer, MGCCCL)厚度较非 DON 者减少<sup>[36-37]</sup>。关于视乳头周围视网膜神经纤维层(peripapillary retinal nerve fiber layer, PRNFL)厚度的研究结果不一致,部分研究表明 DON 患者 PRNFL 厚度较非 DON 者减少<sup>[36,38]</sup>,也有研究发现 DON 患者的 PRNFL 厚度增加<sup>[39]</sup>, Jagiełło-Korzeniowska 等<sup>[36]</sup>研究发现 DON 患者 PRNFL 厚度与非 DON 者无明显差异。PRNFL 厚度的变化取决于病情进展,可因眼眶炎症和视乳头水肿增厚,也可因视神经压迫所致轴浆运输异常和高眼压压迫视网膜而变薄<sup>[39]</sup>。所以,我们认为 PRNFL 厚度可作为监测 DON 疾病发生与进展的一项指标,为 DON 精准诊断和进一步分期提供依据。此外,PRNFL 厚度和 DON 的手术预后有关,经过眼眶减压手术治疗后 PRNFL 变薄,且术前下部 PRNFL 厚的患者视力预后较好<sup>[40]</sup>。手术预后与其他检查参数的相关性需要进一步临床研究支持。

**3.2.3 眼底相干光层析血管成像** 光学相干断层扫描血管造影(optical coherence tomography angiography, OCTA)可以量化黄斑和视乳头区域的毛细血管灌注并将其转换为血管密度。视网膜血管变化可先于视觉障碍,表明 OCTA 在 DON 的早期筛查和诊断中至关重要<sup>[41]</sup>。DON 患者视乳头周围毛细血管密度(radial peripapillary capillary vessel density, RPC-VD)和视乳头血管密度(optic nerve head vessel density, ONH-VD)较非 DON 者降低<sup>[32,41]</sup>,黄斑区深层、浅层毛细血管密度降低<sup>[42-43]</sup>,RPC-VD 和 ONH-VD 的改变与 DON 的发展和转归密切相关。此外,即使视力和视野改善,RPC-VD 降低也不能通过药物和手术减压立即逆转<sup>[32]</sup>。眼眶减压术后 ONH-VD、RPC-VD 较术前降低,1 例眼眶减压术后 DON 症状恶化的患者 OCTA 显示血管密度上升,血管密度降低与 DON 临床特征的改善相关,血管密度增加可能提示 DON 恶化<sup>[44]</sup>。我们推测这可能与人体保护视网膜避免缺血-再灌注损伤有关,但这仅仅是个例报道,需更多临床研究解释该现象的原因。

## 4 DON 治疗

《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年)》<sup>[45]</sup>推荐 DON 的治疗采用大剂量糖皮质激素静脉冲击治疗(high-dose intravenous glucocorticoid, HD-IVGC)为一线治疗方法,在激素治疗期间须密切观察视功能和眼部体征,若病情加重须紧急行眼眶减压手术抢救视力。HD-IVGC 和眼眶减压手术何者更适合一线治疗,仍需大规模、高质量的临床随机对照研究进一步证明。

**4.1 HD-IVGC** 该方法可以快速控制活动性炎症反应,减轻眼外肌的水肿程度,继而缓解眶尖的组织挤压,避免视神经病变的恶化或复发。推荐方案为甲泼尼龙每次 0.5-1.0 g 静脉滴注,连续或隔天给药,每周 3 次,共 1-2 wk<sup>[46]</sup>。据 Currò 等<sup>[47]</sup>统计,约 40% 的 DON 患者视功能经 HD-IVGC 治疗后可有效恢复。高龄、长病程、视力差和眼球突出是 HD-IVGC 治疗反应不佳的因素<sup>[48]</sup>。大剂

量的激素冲击有很多副作用,如肝损伤、高血压、高血糖等<sup>[47]</sup>。目前,糖皮质激素静脉冲击治疗(intravenous glucocorticoid, IVGC)联合其他干预手段制定联合治疗方案成为新趋势。

**4.2 手术治疗** HD-IVGC 治疗无法彻底解决眶尖拥挤,部分 DON 患者在糖皮质激素等非手术治疗下反应差或不耐受。眼眶减压手术可以达到快速降低眶压和改善视力的效果,从源头缓解眶尖拥挤效应。眼眶减压手术主要包括两种手术方式,即脂肪减压手术和眶壁减压手术。脂肪减压手术常与眶壁减压手术联合,每取出 1 mL 脂肪可使眼球后退 0.5-1.0 mm。在眼眶脂肪增生和眼外肌增粗致 DON 的患者中,脂肪减压手术可以首先考虑<sup>[49]</sup>。此外, Richter 等<sup>[50]</sup>回顾分析 3 000 余例脂肪减压手术,其中 DON 患者 69 例,联合 IVGC 和/或眼眶放射治疗预后良好。内镜下脂肪减压术联合眼眶内侧壁减压术在 DON 治疗中有复发率低,较少引起术后复视的优点<sup>[51]</sup>。眶壁减压手术根据去除的骨壁数目可分为单壁眼眶减压术、双壁眼眶减压术、三壁眼眶减压术和四壁眼眶减压术。DON 眼眶减压手术方式选择临床尚无明确共识。在单壁眼眶减压术方面,内壁眼眶减压术更适合作为 DON 的首选手术方式<sup>[52]</sup>,且该手术方式经鼻入路比经泪阜入路的术后视力恢复更好<sup>[53]</sup>。在双壁眼眶减压术方面,内外壁平衡减压术中可改善 DON 患者视功能和消除视盘水肿,术后较术前眼球突出度降低越多,新发复视的可能性越高<sup>[54]</sup>;内下壁联合减压术与内壁眼眶减压术、内外壁平衡减压术相比,能更有效地缓解视神经管的压力,当处理眼球突出度大于 22 mm 的 DON 时,内下壁联合减压术可以优先考虑<sup>[55]</sup>; Shamov 等<sup>[56]</sup>报道了上外壁联合减压术在 DON 中的运用,并取得了良好的预后。在三壁眼眶减压术方面,与单壁、双壁眼眶减压术相比,三壁眼眶减压术改善视力和眼球突出效果突出,但该手术方式易出现新发复视<sup>[57]</sup>; Oeverhaus 等<sup>[58]</sup>用牛心包膜做眼外肌腱延伸可用于解决三壁眼眶减压术后引起的严重内斜视问题;李田园等<sup>[59]</sup>回顾性队列研究评估 7.5 g 方案 IVGC 与三壁眼眶减压术的疗效,发现手术在缓解眼球突出和眶尖拥挤上优势明显。在联合手术治疗方面,IVGC 联合眼眶减压手术比 IVGC 治疗症状改善更明显,结合 DON 的病理机制考虑,IVGC 联合眼眶减压手术可能是治疗 DON 更为恰当的措施<sup>[60]</sup>。在联合手术治疗方案中 IVGC 治疗的时间和剂量是否需要调整及术后是否需要补充非手术治疗方案,这些都是联合手术治疗方案中需要完善的方案。此外, Pletcher 等<sup>[61]</sup>认为眼眶减压手术处理 DON 已经足够,视神经管减压非必需。视神经管减压手术治疗 DON 的疗效和预后及其与眼眶减压手术的对比需要开展更多的临床研究。

**4.3 眼眶放射治疗** 眼眶放射治疗(orbital radiation therapy, ORT)是中重度活动期 TAO 的二线治疗方案,推荐方案为总照射剂量为 20 Gy,每天 1 次,每次 2 Gy,每周 5 次,总疗程为 2 wk<sup>[62]</sup>。Wang 等<sup>[13]</sup>认为 ORT 对 DON 作用较小,可作为延缓手术的辅助治疗。Gold 等<sup>[63]</sup>回顾性分析了 TAO 患者 104 例,发现在活动性 TAO 停止使用糖皮质激素治疗或使用 ORT 可改善其自然病程并预防 DON 的发生。Shams 等<sup>[64]</sup>回顾性研究表明 IVGC 联合 ORT 可

以有效缓解 DON 的症状,阻止病情发展。此外,Erdei 等<sup>[65]</sup>报道了 1 例通过静脉注射利尿剂降眼压,随后开始 IVGC 和 ORT 的 DON 患者,视力恢复良好,避免了进一步的手术治疗,为 DON 的治疗方案提供了更多可能。ORT 副作用主要表现为放射性视网膜病变、白内障,继发性恶性肿瘤等<sup>[66]</sup>。IVGC 联合 ORT 在 DON 预防和治疗中具有较好的效果,其联合治疗方案目前未形成共识,有待更多的临床研究以丰富非手术联合治疗方面的内容。

**4.4 生物制剂** 各种单抗药物治疗 TAO 的效果已被多项中心随机对照试验证实,可作为中重度活动期 TAO 的二线治疗方法<sup>[67]</sup>。近年来部分临床中心对其在 DON 的治疗效果展开研究。

**4.4.1 替妥木单克隆抗体** 替妥木单克隆抗体 (Teprotumumab, TEP) 可与胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF-1) 受体 (IGF-1R) 结合,起竞争性抑制作用。IGF-1R 协同促甲状腺激素受体 (thyroid stimulating hormone receptor, TSHR) 调节眼眶成纤维细胞功能,使眼眶成纤维细胞向脂肪细胞分化并分泌透明质酸<sup>[68]</sup>。Sears 等<sup>[69]</sup>开展的一项回顾性研究分析了 10 例 IVGC、ORT、手术治疗失败的 DON 患者进行 TEP 治疗的效果,治疗方案为首次剂量 10 mg/kg,随后调整剂量为 20 mg/kg,3 wk 内完成 8 次治疗,多数患者在 2 次治疗后眼部症状和影像学检查结果显著改善,3 例患者因压迫性视神经病变时间过长,视力仅为手动,治疗后其视力恢复程度极小,表明 TEP 治疗需要在视神经严重萎缩之前进行。TEP 常见副作用包括肌肉痉挛、脱发、恶心和疲劳<sup>[70]</sup>。完成 TEP 治疗的患者是否会复发,目前还没有文献报道。TEP 用药剂量、给药频率和可变浓度是否需要在 TAO 治疗方案上调整需要进一步探讨。

**4.4.2 利妥昔单抗克隆抗体** 利妥昔单抗克隆抗体 (Rituximab, RTX) 可与 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体结合,通过耗竭 B 细胞、阻断抗原呈递、抑制 T 细胞活化发挥作用<sup>[71]</sup>。治疗方案为静脉滴注每次 500 mg,共 1 次。Zhang 等<sup>[72]</sup>回

顾分析了 2 例大剂量 IVGC 治疗失败尝试 RTX 治疗的患者,RTX 可导致血栓、加重眶内水肿,故在注射 RTX 前进行眼眶减压手术,最终取得良好且持续的疗效。Stan 等<sup>[73]</sup>开展的 RTX 治疗 TAO 随机对照研究中,13 例 TAO 患者在 RTX 治疗过程中有 2 例患者进展为 DON。RTX 存在加重 DON 的风险,预防性眼眶减压手术在 RTX 治疗前有一定必要。

**4.4.3 托珠单抗克隆抗体** 托珠单抗克隆抗体 (Tocilizumab, TCZ) 可与 IL-6 受体结合,IL-6 可激活 T 细胞和 B 细胞并产生 TSHR 刺激性免疫球蛋白,降低记忆性 B 细胞和免疫球蛋白水平治疗 TAO<sup>[74]</sup>。治疗方案为 8 mg/kg,每月 1 次,共使用 4-6 mo。Sánchez-Bilbao 等<sup>[75]</sup>在一项多中心临床研究中报道了 7 例 DON 患者行 TCZ 治疗的效果,纳入患者在 TCZ 治疗前已完成 IVGC 和手术治疗,临床活动性评分较 TCZ 治疗前有所降低。Pascual-Camps 等<sup>[76]</sup>报道了 1 例激素抵抗的老年男性 DON 患者在完成 TCZ 治疗后眼部症状改善的病例。TCZ 作为 DON 首选治疗的临床研究数量相对很少,其疗效和并发症需要更多临床研究证明。

**5 小结与展望**

本文回顾了 DON 的流行病学特征、发病机制及临床诊治等方面的进展。DON 的发病机制未明,可能与视神经压迫、牵拉和缺血有关。由于 DON 可严重威胁患者的视力,及时明确诊断并采取合理的干预措施十分关键。诊断 DON 主要依赖眼科临床表现,包括视力下降、眼压升高、色觉减弱、对比敏感度降低、RAPD 阳性、视盘改变、视野缺损、VEP 异常以及影像学表现眶尖拥挤,诊断流程缺乏统一标准和共识。目前治疗方法包括 HD-IVGC、眼眶减压手术、眼眶放射治疗和生物制剂等。多种方法联合治疗各有优势,未拟定程序性治疗方案。DON 的诊治思路见图 1,可供临床实践参考。未来研究可关注 DON 的发病机制,确定诊断标准和探索更有效的联合治疗方案。

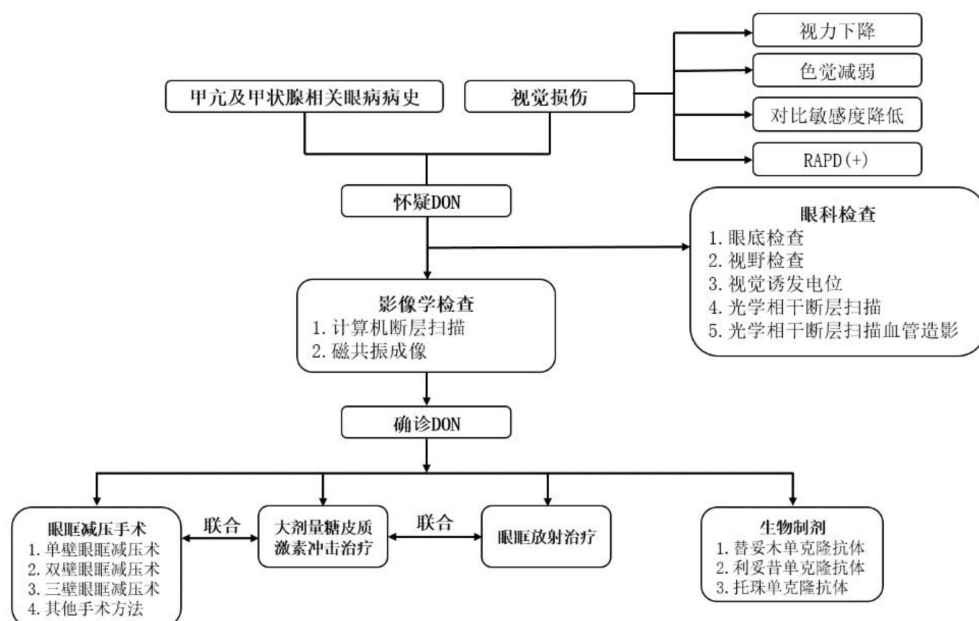


图 1 DON 临床诊治流程图。

## 参考文献

- [1] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*, 2020,382(4):341-352.
- [2] Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2020,16(2):104-116.
- [3] Dolman PJ. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management. *J Endocrinol Invest*, 2021,44(3):421-429.
- [4] Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop PHLT. Dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018,34(4S Suppl 1):S60-S67.
- [5] Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, et al. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). *Br J Ophthalmol*, 2023[Epub ahead of print].
- [6] Davies MJ, Dolman PJ. Levator muscle enlargement in thyroid eye disease-related upper eyelid retraction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2017,33(1):35-39.
- [7] Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies. *J Endocrinol Invest*, 2023,46(7):1305-1316.
- [8] Soares-Welch CV, Fatourehchi V, Bartley GB, et al. Optic neuropathy of Graves disease: results of transantral orbital decompression and long-term follow-up in 215 patients. *Am J Ophthalmol*, 2003,136(3):433-441.
- [9] Jian H, Wang YJ, Ou LY, et al. Altered peripapillary vessel density and nerve fiber layer thickness in thyroid-associated ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *Int Ophthalmol*, 2022,42(3):855-862.
- [10] Blandford AD, Zhang DL, Chundury RV, et al. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017,12(2):111-121.
- [11] Kalmann R, Mourits MP. Diabetes mellitus; a risk factor in patients with Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol*, 1999,83(4):463-465.
- [12] Kemchoknatee P, Thongsawangchai N, Srisombut T, et al. Predictive factors of development of dysthyroid optic neuropathy among individuals with thyroid-eye disease. *Eur J Ophthalmol*, 2023[Epub ahead of print].
- [13] Wang Y, Zhou HF, Fan XQ. The effect of orbital radiation therapy on thyroid-associated orbitopathy complicated with dysthyroid optic neuropathy. *Front Med*, 2017,11(3):359-364.
- [14] Rose GE, Vahdani K. Optic nerve stretch is unlikely to be a significant causative factor in dysthyroid optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020,36(2):157-163.
- [15] Tu YH, Jin HC, Xu MN, et al. Reduced contrast sensitivity function correlated with superficial retinal capillary plexus impairment in early stage of dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis*, 2023,10(1):11.
- [16] Day RM, Carroll FD. Corticosteroids in the treatment of optic nerve involvement associated with thyroid dysfunction. *Arch Ophthalmol*, 1968,79(3):279-282.
- [17] Song C, Luo YS, Huang WH, et al. Extraocular muscle volume index at the orbital apex with optic neuritis; a combined parameter for diagnosis of dysthyroid optic neuropathy. *Eur Radiol*, 2023,33(12):9203-9212.
- [18] Neigel JM, Rootman J, Belkin RI, et al. Dysthyroid optic neuropathy. The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology*, 1988,95(11):1515-1521.
- [19] Guo J, Li XF, Ma RQ, et al. The changes of retinal nerve fibre layer and ganglion cell layer with different severity of thyroid eye disease. *Eye*, 2022,36(1):129-134.
- [20] Garip-Kuebler A, Halfter K, Reznicek L, et al. Subclinical dysthyroid optic neuropathy: tritan deficiency as an early sign of dysthyroid optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*, 2021,105(7):1019-1023.
- [21] Simunovic MP. Acquired color vision deficiency. *Surv Ophthalmol*, 2016,61(2):132-155.
- [22] McKeag D, Lane C, Lazarus JH, et al. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*, 2007,91(4):455-458.
- [23] Luo B, Liu R, Wang S, et al. Utility of isolated-check visual evoked potential technique in dysthyroid optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(7):2031-2040.
- [24] Iao TWU, Rong SS, Ling AN, et al. Electrophysiological studies in thyroid associated orbitopathy: a systematic review. *Sci Rep*, 2017,7(1):12108.
- [25] Qi X, Tong BD, Hu WK, et al. Comparing isolated-check visual evoked potential, pattern visual evoked potential, and standard automated perimetry in dysthyroid optic neuropathy eyes. *Eye*, 2021,35(9):2556-2563.
- [26] Yu YQ, Shi BJ, Cheng SN, et al. Chromatic visual evoked potentials identify optic nerve dysfunction in patients with Graves' orbitopathy. *Int Ophthalmol*, 2022,42(12):3713-3724.
- [27] Pérez-Rico C, Rodríguez-González N, Arévalo-Serrano J, et al. Evaluation of multifocal visual evoked potentials in patients with Graves' orbitopathy and subclinical optic nerve involvement. *Doc Ophthalmol*, 2012,125(1):11-19.
- [28] Kemchoknatee P, Chenkhumwongse A, Dheeradilok T, et al. Diagnostic ability of barrett's index and presence of intracranial fat prolapse in dysthyroid optic neuropathy. *Clin Ophthalmol*, 2022,16:2569-2578.
- [29] Choi CJ, Oropesa S, Callahan AB, et al. Patterns of visual field changes in thyroid eye disease. *Orbit*, 2017,36(4):201-207.
- [30] Monteiro MLR, Portes ALF, Moura FC, et al. Using frequency-doubling perimetry to detect optic neuropathy in patients with Graves' orbitopathy. *Jpn J Ophthalmol*, 2008,52(6):475-482.
- [31] Starks VS, Reinshagen KL, Lee NG, et al. Visual field and orbital computed tomography correlation in dysthyroid optic neuropathy due to thyroid eye disease. *Orbit*, 2020,39(2):77-83.
- [32] Liu P, Luo B, Zhai LH, et al. Multi-parametric diffusion tensor imaging of the optic nerve for detection of dysthyroid optic neuropathy in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol*, 2022,13:851143.
- [33] Liu P, Luo B, Chen L, et al. Preliminary diffusion-tensor imaging evidence for trans-synaptic axonal degeneration in dysthyroid optic neuropathy due to thyroid-associated ophthalmopathy. *J Magn Reson Imaging*, 2023,57(3):834-844.
- [34] Zou MS, Wu DD, Zhu HZ, et al. Multiparametric quantitative MRI for the evaluation of dysthyroid optic neuropathy. *Eur Radiol*, 2022,32(3):1931-1938.
- [35] Wu HY, Luo B, Yuan G, et al. The diagnostic value of the

IDEAL-T2WI sequence in dysthyroid optic neuropathy: a quantitative analysis of the optic nerve and cerebrospinal fluid in the optic nerve sheath. *Eur Radiol*, 2021,31(10):7419-7428.

[36] Jagiełło-Korzeniowska A, Białdys-Waligórska A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Functional and morphological changes in the visual pathway in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Med*, 2022, 11(14):4095.

[37] Abdolalizadeh P, Kashkouli MB, Moradpasandi F, et al. Optic nerve head vessel density changes from Graves' disease without TED to TED dysthyroid optic neuropathy: does optic nerve head ischemia play a role? *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2022,38(3):250-257.

[38] Park KA, Kim YD, Woo KI, et al. Optical coherence tomography measurements in compressive optic neuropathy associated with dysthyroid orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(8):1617-1624.

[39] Luo LH, Li DM, Gao LX, et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness as a diagnostic tool in early stage dysthyroid optic neuropathy. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(5):3082-3091.

[40] Cheng SN, Yu YQ, You YY, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography predicts visual recovery after orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Int Ophthalmol*, 2021,41(9):3121-3133.

[41] Zhang T, Xiao W, Ye HJ, et al. Peripapillary and macular vessel density in dysthyroid optic neuropathy: an optical coherence tomography angiography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(6):1863-1869.

[42] Wu YF, Yang QL, Ding LJ, et al. Peripapillary structural and microvascular alterations in early dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis*, 2022,9(1):30.

[43] Wu YF, Tu YH, Wu CM, et al. Reduced macular inner retinal thickness and microvascular density in the early stage of patients with dysthyroid optic neuropathy. *Eye Vis*, 2020,7:16.

[44] Lewis KT, Bullock JR, Drumright RT, et al. Changes in peripapillary blood vessel density in Graves' orbitopathy after orbital decompression surgery as measured by optical coherence tomography angiography. *Orbit*, 2019,38(2):87-94.

[45] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年). *中华眼科杂志*, 2022,58(9):646-668.

[46] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4):G43-G67.

[47] Currò N, Covelli D, Vannucchi G, et al. Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy. *Thyroid*, 2014,24(5):897-905.

[48] Kemchoknatee P, Tangon D, Srisombut T. A single-center analysis of visual outcomes and associated factors after intravenous methylprednisolone treatment for dysthyroid optic neuropathy. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):32.

[49] Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, et al. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol*, 2000,84(6):600-605.

[50] Richter DF, Stoff A, Olivari N. Transpalpebral decompression of endocrine ophthalmopathy by intraorbital fat removal (Olivari technique): experience and progression after more than 3000 operations

over 20 years. *Plast Reconstr Surg*, 2007,120(1):109-123.

[51] Lv ZG, Selva D, Yan WT, et al. Endoscopic orbital fat decompression with medial orbital wall decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Curr Eye Res*, 2016,41(2):150-158.

[52] 程金伟, 魏锐利. 聚焦眼眶减压手术治疗甲状腺相关视神经病变的争议问题. *中华眼科杂志*, 2018,54(7):488-490.

[53] Nishimura K, Takahashi Y, Katahira N, et al. Visual changes after transnasal endoscopic versus transcaruncular medial orbital wall decompression for dysthyroid optic neuropathy. *Auris Nasus Larynx*, 2019,46(6):876-881.

[54] Zeng P, Deng XW, Tian P, et al. The outcomes of balanced orbital decompression for dysthyroid optic neuropathy: focusing on choroiretinal folds with and without optic disc edema. *Dis Markers*, 2023, 2023:9503821.

[55] Yo K, Nishimura K, Takahashi Y, et al. Comparison of the decompressive effect of different surgical procedures for dysthyroid optic neuropathy using 3D printed models. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022,260(9):3043-3051.

[56] Shamov T, Eftimov T, Krasimirov G. How effective is superolateral orbital decompression in cases of drug-resistant Graves' ophthalmopathy. *Folia Med*, 2020,62(3):462-467.

[57] Meunier A, Haissaguerre M, Majoufre C, et al. Surgical management of dysthyroid optic neuropathy: a systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2023,125(1):101616.

[58] Oeverhaus M, Fischer M, Hirche H, et al. Tendon elongation with bovine pericardium in patients with severe esotropia after decompression in Graves' orbitopathy - efficacy and long-term stability. *Strabismus*, 2018,26(2):62-70.

[59] 李田园, 王毅. 最大化眼眶减压手术和糖皮质激素冲击治疗甲状腺相关眼病视神经病变的疗效观察. *中华医学杂志*, 2022,58(9):669-675.

[60] Wang MY, Jiang X, Geng JL, et al. Outcomes of patients with dysthyroid optic neuropathy treated with intravenous corticosteroids and/or orbital decompression surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023,108(10):2717-2727.

[61] Pletcher SD, Metson R. Endoscopic optic nerve decompression for nontraumatic optic neuropathy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133(8):780-783.

[62] 唐小姝, 李慧丽, 刘仁跃. 甲状腺相关眼病的放射治疗研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(7):1143-1147.

[63] Gold KG, Scofield S, Isaacson SR, et al. Orbital radiotherapy combined with corticosteroid treatment for thyroid eye disease - compressive optic neuropathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018,34(2):172-177.

[64] Shams PN, Ma R, Pickles T, et al. Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol*, 2014,157(6):1299-1305.

[65] Erdei A, Gazdag A, Ujhelyi B, et al. Non-surgical orbital decompression using diuresis in dysthyroid optic neuropathy: a case report. *Eur Thyroid J*, 2022,11(5):e220078.

[66] Godfrey KJ, Kazim M. Radiotherapy for active thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018,34(4S Suppl 1):S98-S104.

[67] 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1288-1292.

[68] 蒋敏敏, 王萍, 燕树勋, 等. 治疗甲状腺相关眼病新药——Teprotumumab-trbw. *国际眼科杂志*, 2023,23(4):602-606.

[69] Sears CM, Wang Y, Bailey LA, et al. Early efficacy ofteprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: a multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021,23:101111.  
 [70] Winn BJ, Kersten RC. Teprotumumab: interpreting the clinical trials in the context of thyroid eye disease pathogenesis and current therapies. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1627-1651.  
 [71] Leandro M, Isenberg DA. Rituximab - The first twenty years. *Lupus*, 2021,30(3):371-377.  
 [72] Zhang BP, Li YL, Xu WJ, et al. Use of rituximab after orbital decompression surgery in two Grave's ophthalmopathy patients progressing to optic neuropathy. *Front Endocrinol*, 2020,11:583565.  
 [73] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized

controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(2):432-441.  
 [74] Ristov J, Espie P, Ulrich P, et al. Characterization of the *in vitro* and *in vivo* properties of CFZ533, a blocking and non-depleting anti-CD40 monoclonal antibody. *Am J Transplant*, 2018,18(12):2895-2904.  
 [75] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med*, 2020,9(9):2816.  
 [76] Pascual-Camps I, Molina-Pallete R, Bort-Martí MA, et al. Tocilizumab as first treatment option in optic neuropathy secondary to Graves' orbitopathy. *Orbit*, 2018,37(6):450-453.

## 2023《中国科技期刊引证报告》核心版眼科期刊主要指标及排名 (以综合评价总分为序)

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2068	2	1.881	1	76.2	1
眼科新进展	1189	3	0.766	2	56.9	2
<b>国际眼科杂志</b>	<b>2095</b>	<b>1</b>	<b>0.728</b>	<b>4</b>	<b>55.2</b>	<b>3</b>
中华实验眼科杂志	1114	4	0.760	3	37.6	4
中华眼科医学杂志电子版	167	10	0.458	8	37.4	5
中华眼底病杂志	719	6	0.564	6	34.6	6
临床眼科杂志	341	8	0.302	9	32.3	7
眼科	355	7	0.302	9	21.7	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	753	5	0.591	5	19.4	9
中国斜视与小儿眼科杂志	239	9	0.500	7	15.7	10

摘编自 2023 版《中国科技期刊引证报告》核心版