

利妥昔单抗对中重度甲状腺相关眼病疗效的 Meta 分析

余进海¹, 戴德泉², 张萍³, 廖洪斐¹, 秦瑶⁴, 王耀华¹

引用:余进海,戴德泉,张萍,等. 利妥昔单抗对中重度甲状腺相关眼病疗效的 Meta 分析. 国际眼科杂志 2020;20(8):1379-1383

作者单位:¹(330006)中国江西省南昌市,南昌大学附属眼科医院眼眶病科;²(333300)中国江西省乐平市人民医院内分泌科;³(332000)中国江西省九江市柴桑区人民医院五官科;⁴(330006)中国江西省南昌市,江西省儿童医院内分泌遗传代谢科

作者简介:余进海,毕业于南昌大学,硕士,住院医师,研究方向:眼眶病。

通讯作者:王耀华,毕业于温州医科大学,硕士,主治医师,研究方向:眼眶病. YaohuaWang9527@163.com

收稿日期:2020-01-16 修回日期:2020-06-30

摘要

目的:通过文献荟萃分析评价利妥昔单抗治疗中重度甲状腺相关眼病的疗效。

方法:检索中国知网(CNKI)、万方、维普、中国生物医学、PubMed、Web of Science、OVID、Cochrane Library、ClinicalTrials.gov 等数据库从建库至2019-12-31发表的关于利妥昔单抗治疗中重度甲状腺相关眼病的临床研究。以治疗前后甲状腺相关眼病的临床活动评分为疗效的主要判定指标。将检索到的文献应用 RevMan 5.3 统计学软件进行分析。

结果:纳入了6项研究61例患者,其中2项为随机对照试验,4项为队列研究。Meta 分析显示,应用利妥昔单抗治疗中重度甲状腺相关眼病,可使患者的临床活动评分显著降低[SMD=-5.04,95%CI(-7.08~-3.01),P<0.00001]。

结论:利妥昔单抗可使中重度甲状腺相关眼病患者的临床活动评分显著下降,对疾病的控制有良好效果。

关键词:甲状腺相关性眼病;治疗;利妥昔单抗;临床活动评分;Meta 分析

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.8.18

Meta-analysis of the efficacy of Rituximab in thyroid associated ophthalmopathy

Jin-Hai Yu¹, De-Quan Dai², Ping Zhang³, Hong-Fei Liao¹, Yao Qin⁴, Yao-Hua Wang¹

¹Department of Orbital Diseases, Eye Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China;

²Department of Endocrinology, People's Hospital of Leping City, Leping 333300, Jiangxi Province, China; ³Department of Otolaryngology, Chaisang District People's Hospital, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China; ⁴Department of Endocrine Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Yao - Hua Wang. Department of Orbital Diseases, Eye Hospital Affiliated to Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. YaohuaWang9527@163.com

Received:2020-01-16 Accepted:2020-06-30

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of rituximab in thyroid associated ophthalmopathy by using a Meta-analysis of the literature.

• METHODS: Databases such as CNKI, Wanfang, Weipu, China Biomedical, PubMed, Web of Science, OVID, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov were searched. From the establishment of the database to December 31, 2019 on rituximab clinical studies on the treatment of thyroid associated ophthalmopathy. The clinical activity score of thyroid associated ophthalmopathy before and after treatment was used as the main judgment index of curative effect. The retrieved clinical studies were analyzed using RevMan 5.3 statistical software.

• RESULTS: Six studies were included, two were randomized controlled trials, and four were cohort studies. Meta analysis showed that the application of rituximab in the treatment of moderate to severe thyroid associated ophthalmopathy can significantly reduce the clinical activity score of patients, and has statistical significance [SMD=-5.04, 95% CI (-7.08 to -3.01), P<0.00001].

• CONCLUSION: Rituximab can significantly reduce the clinical activity score of patients with moderate to severe thyroid associated ophthalmopathy, and has a good effect on disease control.

• KEYWORDS: thyroid associated ophthalmopathy; therapy; rituximab; clinical activity score; Meta-analysis

Citation: Yu JH, Dai DQ, Zhang P, et al. Meta-analysis of the efficacy of Rituximab in thyroid associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(8):1379-1383

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一种与内分泌有关的自身免疫性疾病。TAO是成人发病率最高的眼眶疾病,主要的病理特征表现为淋巴细胞、中性粒细胞及黏多糖等物质沉聚于眶内肌肉和脂肪细胞中使眼外肌肿大、脂肪组织水肿增生及软组织纤维化^[1]。它可导致眼睑退缩、眼球突出、复视、眼球运动障碍、暴露性角膜炎、角膜溃疡及压迫性视神经病变等临床症状。中重度 TAO 可严重影响患者的容貌和视功能,使其生活质量大幅度下降^[2]。近十多年来,TAO 的治疗方式主要是全身应用皮质类固醇激素、手术治疗或放射治疗。尽管有些患者对激素治疗敏感,但也存在副作用大、容易复

发且能产生耐药等不足之处。对于激素不敏感的患者可选择眼睑手术、眼肌手术和眼眶减压术来治疗眼睑退缩、眼球运动障碍、复视和眼球突出等症状。然而,不管是手术治疗还是放射治疗都会导致较多的并发症和副作用。总之,在TAO的治疗方面,仍然有待探索更好的途径。

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是代表人鼠嵌合体靶向CD20的单克隆抗体。CD20存在于未成熟和成熟的B细胞中,RTX可通过增强细胞凋亡来耗尽B细胞,促进抗体依赖性细胞毒性和补体依赖性细胞毒性作用^[3]。有研究比较了RTX与静脉皮质类固醇激素(corticosteroids, CS)在重度TAO患者中的治疗效果,发现接受RTX的患者病情严重程度降低,与CS组相比有更好的效果和更少的并发症^[4]。这表明B细胞耗竭疗法可能是一种改善TAO患者临床症状的有效治疗策略。近年来也有报道RTX在中重度TAO治疗中表现出持续的抗炎作用^[5]。但也有研究认为RTX在治疗活动性TAO时,安全性比有效性更明显^[6]。本文通过Meta分析方法来评估RTX治疗中重度TAO患者的疗效,以期对TAO临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 文献检索 检索策略:2名研究人员采用相同的检索方式,各自独立对文献进行检索。检索中国知网(CNKI)、万方、维普、中国生物医学数据库、Cochrane Library、ClinicalTrial.gov、OVID、Web of Science及PubMed数据库自建库以来截止2019-12-31期间发表的关于RTX治疗TAO的研究。检索词:“甲状腺相关眼病、Graves眼病、利妥昔单抗、thyroid associated ophthalmopathy、Graves' Ophthalmopathy、Graves' Disease、Thyroid eye disease和rituximab”。检索方法:高级检索、主题词检索和多字段检索。语言种类限制为中文和英文。

1.1.2 纳入标准 (1)涉及RTX治疗TAO的随机对照试验或队列研究;(2)描述了RTX治疗前后临床活动评分的原始研究;(3)可提供详细、完整的随访资料及相关数据的文献;(4)为保证结局指标的统一性,RTX治疗前后均采用Mourits等^[7]制定的临床活动评分(clinical activity score, CAS)体系进行评分。

1.1.3 排除标准 (1)综述、病例报道及学位论文等文献;(2)存在较多失访数据及重复发表的文献。

1.2 方法 对2名研究人员所筛选出的文献进行分析汇总,若对文献是否入选存在分歧时,由第3名研究人员做出决定。对符合标准的文献质量进行评价,随机对照试验采用Cochrane协作网提供的偏倚风险评价工具进行评价,主要包括对研究随机序列的产生、分配隐藏、受试者和干预提供者施盲、结果评价者施盲、结果数据完整性、选择性结果报告以及其他偏倚来源等方面进行风险评估,每个层面都有低风险、高风险和风险不清楚三个评价结果;队列研究则采用纽卡斯尔渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评分。本研究评价的主要结局指标为TAO经RTX治疗前后CAS的变化情况, CAS评价体系采用欧洲甲状腺协会认定的标准,次要的结局指标包括RTX治疗后并发症及TAO相关临床症状的预后情况。

统计学分析:运用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件进行统计学分析。首先对纳入研究的异质性进行检验, $I^2 < 50\%$ 时表示各研究间无明显异质性,选择固定效应模型对效应量进行分析, $I^2 > 50\%$ 时提示各研究间存在异

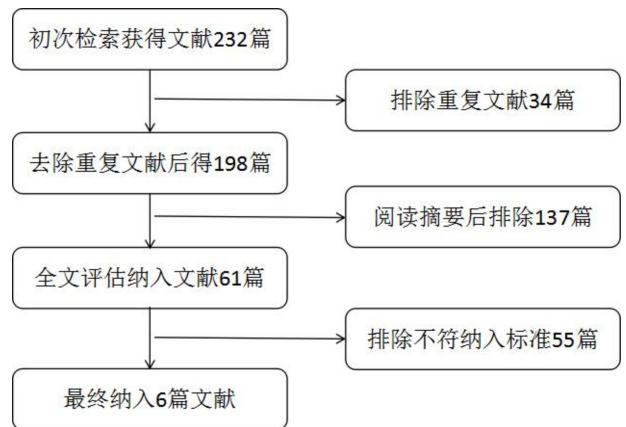


图1 纳入选文献流程图。

质性,采用随机效应模型进行分析,并尝试进行敏感性分析。连续型变量的效应量采用标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其95%可信区间(credibility interval, CI)。采用漏斗图和Egger检验对发表偏倚进行分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索情况 应用多种检索方法在各数据库初步检索得到232篇与主题相关文献。通过排除重复以及阅读文献摘要后剔除符合排除标准的文献后得到61篇文献。阅读全文后按照纳入标准最终有6篇文献被纳入研究(图1)。

2.2 纳入研究的基本情况 本研究最终纳入中重度TAO患者61例,其中男14例,女47例,年龄18~80岁,来自3个国家。纳入的6项研究中有2项属于随机对照试验,采用Cochrane协作网的偏倚风险评价工具进行质量评价均为低风险;4项属于队列研究,采用NOS评分对文献质量进行评价。纳入的6篇文献基本情况及质量评价结果见表1。

2.3 纳入研究的具体情况 纳入的61例患者均属于TAO中重度患者中,29例患者有吸烟史,其中2例患者在接受RTX治疗前已戒烟;51例患者在接受RTX治疗前均有甲状腺功能亢进病史,其中4例患者未予治疗,余47例患者接受了药物、放射或手术治疗,但仍有34例患者在接受RTX治疗前未合理控制甲状腺功能血清学指标水平。6项研究中有3项研究的RTX用量一致,其它3项研究则根据患者具体情况减少了RTX用量。纳入研究中报道的RTX并发症均在用药后早期出现且持续时间较短。纳入研究的随访时间范围为6~19mo,部分患者因TAO病情发展选择了眼眶减压术,多数患者TAO症状得到改善(表2)。

2.4 RTX治疗前后TAO患者的CAS比较 异质性检验结果提示各研究间存在异质性($\chi^2 = 34.97, P < 0.00001, I^2 = 86\%$),故采用随机效应模型进行效应值的合并。结果显示,应用RTX治疗中重度TAO患者,可使患者的CAS发生显著改变,且差异有统计学意义[$SMD = -5.04, 95\% CI (-7.08 \sim -3.01), P < 0.00001$],见图2。

2.5 敏感性分析 采用逐个文献排除法比较 I^2 和SMD值变化进行敏感性分析。排除文献McCoy等^[9]、Salvi等^[4]、Stan等^[10]后的 I^2 值比排除前下降,提示这3项研究可能是异质性的来源。排除单个文献后SMD在-5.77~-4.21范围内变化,与排除前 $SMD = -5.04$ 相比差异不大,故可认为此次文献分析结果较为稳健(表3)。

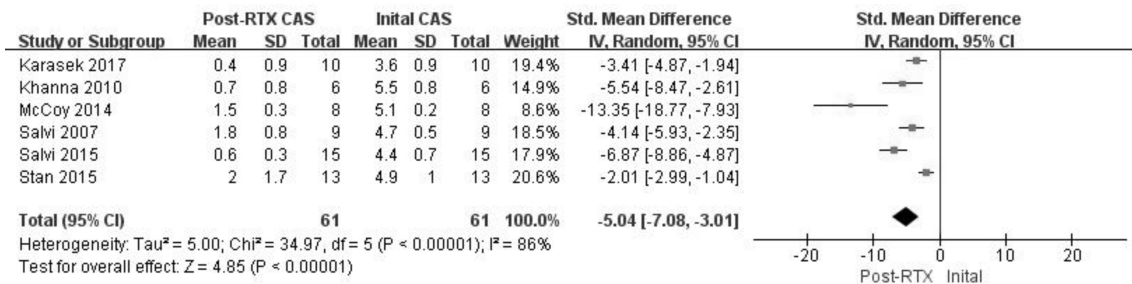


图2 RTX治疗前后TAO患者CAS变化情况的森林图。

表1 纳入的6篇文献基本情况及质量评价

纳入文献	发表年份	研究地	例数	性别(例)		年龄(岁)	文献质量评价	
				男	女		NOS	Cochrane
Salvi 等 ^[8]	2007	意大利	9	2	7	31~51	8	-
Khanna 等 ^[3]	2010	美国	6	2	4	43~68	6	-
McCoy 等 ^[9]	2014	美国	8	3	5	47~68	6	-
Salvi 等 ^[4]	2015	意大利	15	1	14	18~75	-	低风险
Stan 等 ^[10]	2015	美国	13	4	9	18~80	-	低风险
Karasek 等 ^[11]	2017	捷克	10	2	8	27~74	7	-

表2 纳入6项研究的主要特征

纳入研究	例数	吸烟史(例)	既往情况	RTX用量	并发症情况	随访时间	预后情况
Salvi 等 ^[8]	9	7	4例甲亢患者未经治疗;2例患者经激素治疗后复发。	1 000mg 静脉注射,2wk 一次,治疗2次。	3例出现轻微的鼻子和喉咙发痒。	30wk	所有患者TAO症状得到改善;甲亢患者甲亢症状未改善。
Khanna 等 ^[3]	6	3	6例甲亢患者接受过治疗;所有患者对激素治疗已耐药。	1 000mg 静脉注射,2wk 一次,治疗2次。	1例尿路感染,1例高血压,1例心脏停搏。	6mo	3例患者CAS评分为0分;3例患者行眶减压治疗。
McCoy 等 ^[9]	8	4	7例甲亢患者接受过治疗;所有患者对激素治疗已耐药。1例患者接受过眶减压治疗。	1 000mg 或500mg 静脉注射,2wk 一次,治疗2次。	未发现。	18mo	3例患者行眶减压治疗。
Salvi 等 ^[4]	15	10	12例甲亢患者接受过治疗。	1 000mg 静脉注射,2wk 一次,治疗2次,或500mg 静脉滴注,治疗1次。	1例眼眶水肿,1例视力下降。	19mo	第24wk时,所有患者TAO症状均得到改善,未发生复发。
Stan 等 ^[10]	13	2	所有患者甲状腺功能维持正常至少6wk,停用激素至少4wk。	1 000mg 静脉注射,2wk 一次,治疗2次。	1例关节痛,1例支气管炎,1例结膜炎。	13mo	所有患者TAO症状未得到显著改善。
Karasek 等 ^[11]	10	3	9例甲亢患者接受过治疗。	100mg 静脉注射,治疗1次。	未发现。	12mo	2例患者行眶减压术。

2.6 发表偏倚 对纳入的6篇文献应用RevMan 5.3分析软件制作漏斗图,漏斗图尚不能判断图形对称性。为准确检验发表偏倚情况采用Egger检验,结果显示,存在发表偏倚[95%CI(-8.84~-1.96),P=0.006],见图3。

3 讨论

尽管TAO的病因仍未完全清楚,但其作为免疫性疾病的概念已得到临床工作者的普遍认可^[12]。国内有学者

认为TAO的发病由遗传、自身免疫和环境等多因素共同参与,其本质是细胞和体液免疫在遗传和环境因素作用下由免疫紊乱引起的自身免疫性疾病^[13]。目前研究表明,由于眼外肌肌内膜、肌纤维间质以及眶内脂肪组织中的炎性细胞和淋巴细胞浸润,使成纤维细胞激活并产生胶原蛋白随后分泌亲水性的糖胺聚糖,最终引起眶内脂肪组织水肿、增生,眼外肌肿大、变性、纤维化并导致TAO等一系列

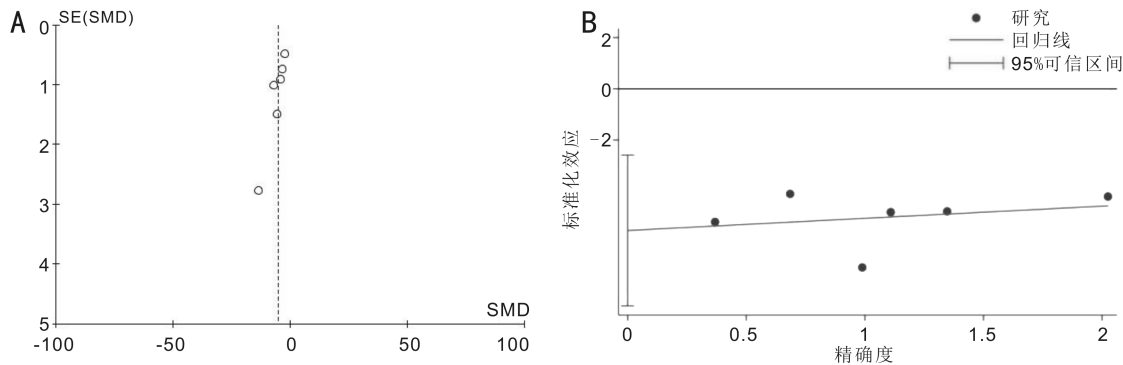


图3 文献发表偏倚评价 A:漏斗图;B:Egger 检验图。

表3 单独排除文献后合并效应值的参数变化

排除的文献	I ²	SMD	95% CI
Salvi 等 ^[8]	88%	-5.39	-7.93~-2.85
Khanna 等 ^[3]	88%	-4.99	-7.26~-2.72
McCoy 等 ^[9]	82%	-4.21	-5.96~-2.46
Salvi 等 ^[4]	82%	-4.51	-6.54~-2.48
Stan 等 ^[10]	78%	-5.77	-7.92~-3.61
Karasek 等 ^[11]	89%	-5.64	-8.36~-2.93

临床表现^[14-15]。其中淋巴细胞包括 T 细胞和 B 细胞,后者分化为浆细胞产生抗体,并作为抗原呈递细胞,将自身的抗原呈递给反应性 T 细胞使 T 细胞发生活化最终分泌多种具有调节细胞功能的细胞因子(如 IL-6、TNF- α 等)^[16]。

自身免疫性疾病的药物治疗机理主要是免疫调节。过氧化物酶增殖体激动受体(PPAR)拮抗剂、肿瘤坏死因子(TNF)抑制剂以及 B 淋巴细胞单克隆抗体等新型的免疫抑制剂成为近年来治疗自身免疫性疾病的研究热点^[17]。PPAR γ 是核转录因子,可刺激脂肪前体细胞向脂肪细胞转化,其拮抗剂可抑制眼眶成纤维细胞的脂肪化。在炎症反应和免疫应答中 TNF- α 起了重要作用,其抑制剂可直接作用于靶器官进而调控免疫炎症反应^[18]。RTX 是一种人鼠嵌合性 B 淋巴细胞单克隆抗体,可特异性地与跨膜抗原 CD20 结合并启动介导 B 细胞溶解的免疫反应,最终阻断 B 细胞的活化与分化^[19]。在自身免疫性疾病的治疗中,RTX 的作用是暂时耗尽具有抗原呈递和产生特异性抗体作用的成熟 B 细胞,从而控制免疫炎症反应。美国食品药品监督管理局已批准将其用于难治性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤以及类风湿性关节炎的临床治疗。对于 TAO 而言,皮质类固醇激素甲基强的松龙存在引起严重肝功能衰竭和心脑血管事件的风险。新开发的 RTX 疗法已应用于与 TAO 相类似的自身免疫性疾病的治疗,然而其在 TAO 中的疗效仍存在一定争议。

有报道促甲状腺素受体(TSHR)在 TAO 患者的眼眶组织中高表达,且 TSHR 表达的量与 TAO 的临床活动度呈正比^[20]。此外,有研究发现能特异性阻断胰岛素样生长因子(IGF-1R)的单克隆抗体可以抑制 TSHR 诱导的蛋白激酶信号通路^[21-22]。以上研究提示甲状腺和眼眶组织内自身抗原免疫交叉反应可能是 TAO 发病的主要机制,其中眼眶成纤维细胞上的 TSHR 和 IGF-1R 扮演了重要角色。本研究纳入的研究中 McCoy 等^[9]也发现伴随 RTX 治疗前后患者 CAS 评分显著下降的同时,其 IGF-1R 阳性

的 CD4 和 CD8 T 细胞的比例也明显降低。有趣的是,Salvi 等^[8]和 Karasek 等^[11]均认为 RTX 能够促使 TAO 患者的 CAS 下降,且对促甲状腺素受体抗体(TRAbs)也有明显下调的作用。由此看来,RTX 可能是通过对 TAO 患者甲状腺功能紊乱的调控实现 CAS 的改善。这似乎也可以解释,Stan 等^[10]未发现 RTX 在甲状腺功能保持正常的 TAO 患者中未能发挥改善 CAS 的原因。

从此次文献分析的表 2 中可以看出,RTX 应用于 TAO 患者后的并发症较少。尽管有 1 例报道了因心脏骤停而死亡,但该患者本身存在心脏方面的基础疾病。RTX 疗法中偶有炎症、水肿等副作用,可能与免疫调节有关,与常规激素冲击疗法相比有较好的安全性。此外,通过长期随访发现,多数病例未出现 TAO 症状复发情况。然而,仍然有少部分患者最终选择了眶减压手术,可能是由于 RTX 也存在某些患者不敏感的情况。虽然本研究显示,RTX 可以显著改善中重度 TAO 患者的 CAS,但此次研究尚存在诸多不足之处。最大的短板在于本次研究纳入的总体病例数量较少,使研究结论缺乏说服力。另一方面,本研究中纳入的文献均为英文或中文文献,这也将导致结论存在一定的语种偏倚。值得注意的是,尽管表 3 的敏感性分析显示本研究的结论较为稳定可靠,但图 3 Egger 检验分析结果提示该结论存在一定的发表偏倚。因此,本次文献分析的结论尚存在一定局限性,尚需要今后的研究对此次结论进行验证。

总而言之,对于中重度 TAO 患者,RTX 治疗是一个值得尝试的选择。然而,为了获得更加有力的循证医学证据,仍然需要更多的临床研究去证实 RTX 对 TAO 的疗效。

参考文献

- 马超,刘薇,李凯军. 甲状腺相关眼病免疫相关发病机制的研究现状与进展. 眼科新进展 2019; 39(8): 790-794
- 钟思思,刘泽阳,吴旭昇. 甲状腺相关眼病患者生活质量下降相关因素分析. 国际眼科杂志 2017; 17(2): 311-316
- Khanna D, Chong KK, Afifyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid - resistant thyroid - associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2010; 117(1): 133-139
- Salvi M, Vannucchi G, Curro 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
- Du Pasquier -Fediaevsky L, Andrei S, Berche M, et al. Low - Dose Rituximab for Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy Resistant to Conventional Treatment. *Ocul Immunol Inflamm* 2019; 27(5): 844-850
- 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; 2019: 811798168

7 Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(8): 639-644

8 Salvi M, Vannucchi G, Campi I, *et al.* Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(1): 33-40

9 McCoy AN, Kim DS, Gillespie EF, *et al.* Rituximab (Rituxan) Therapy for Severe Thyroid-Associated Ophthalmopathy Diminishes IGF-1R(+) T Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(7): E1294-1299

10 Stan MN, Garrity JA, Leon BGC, *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(2): 432-441

11 Karasek D, Cibickova L, Karhanova M, *et al.* Clinical and immunological changes in patients with active moderate - to - severe Graves' orbitopathy treated with very low-dose rituximab. *Endokrynol Pol* 2017; 68(5): 498-504

12 罗清礼. 活动期难治性、复发性甲状腺相关眼病的原因和治疗措施探讨. *中华眼科杂志* 2017; 53(6): 408-412

13 吴娜, 孙丰源. 甲状腺相关眼病的发病机制及危险因素研究进展. *山东医药* 2015; 55(11): 95-97

14 代佳灵, 何为民. 眼眶成纤维细胞与甲状腺相关眼病研究进展.

国际眼科杂志 2015; 15(6): 1003-1005

15 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

16 Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' Orbitopathy: more than just a source of antibodies? *Eye(Lond)* 2019; 33(2): 230-234

17 Ferrari SM, Ragusa F, Paparo SR, *et al.* Differential modulation of CXCL8 versus CXCL10, by cytokines, PPAR-gamma, or PPAR-alpha agonists, in primary cells from Graves' disease and ophthalmopathy. *Autoimmun Rev* 2019; 18(7): 673-678

18 Lee SJ, Kim J, Ko J, *et al.* Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis induces inflammation in Graves' orbital fibroblasts. *PLoS One* 2018; 13(12): e209583

19 Precausta F, Arsene S, Renoult - Pierre P, *et al.* Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Ann Endocrinol(Paris)* 2017; 78(1): 20-26

20 Smith TJ. TSHR as a therapeutic target in Graves' disease. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21(4): 427-432

21 Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. *Eye(Lond)* 2019; 33(2): 183-190

22 Smith TJ. The insulin-like growth factor-I receptor and its role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Eye(Lond)* 2019; 33(2): 200-205