

• 综 述 •

免疫细胞在甲状腺相关性眼病发病机制中的作用研究进展

李昕蔓, 龙 健[△]

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科, 重庆 400010)

[摘 要] 甲状腺相关性眼病(TAO)是一种自身免疫性眼眶疾病,可引起突眼、视力下降等临床表现,严重影响患者生活质量及心理健康。目前,TAO 的确切发病机制尚不清楚,且治疗效果不佳。研究显示,多种复杂因素参与 TAO 的发生、发展,其中免疫机制被认为是主要发病机制。该文从细胞免疫这一方面阐述其免疫机制,旨在为寻求有效的治疗方法提供参考。

[关键词] 甲状腺相关性眼病; 发病机制; 免疫细胞; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.030 **中图法分类号:**R593.2

文章编号:1009-5519(2025)12-2879-06 **文献标识码:**A

Research progress on the role of immune cells in the pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy

LI Xinman, LONG Jian[△]

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Thyroid associated ophthalmopathy(TAO) is an autoimmune orbital disease that can cause clinical manifestations such as protruding eyes and decreased vision, seriously affecting patients' quality of life and mental health. At present, the exact pathogenesis of TAO is not clear, and the treatment effect is not satisfactory. Research has shown that multiple complex factors are involved in the occurrence and development of TAO, among which immune mechanisms are considered the main pathogenesis. The article elaborates on the immune mechanism of cellular immunity, aiming to provide reference for seeking effective treatment methods.

[Key words] Thyroid associated ophthalmopathy; Pathogenesis; Immune cells; Review

甲状腺相关性眼病(TAO)是一种由促甲状腺激素受体(TSHR)抗体(TRA_b)引起的自身免疫性眼部疾病,主要与 Graves 病(GD)相关,其中 30%~50% 的 GD 患者会发展为眼眶病^[1-2]。TAO 以眼眶炎症和眼眶组织肿胀、充血为主要特征,可以引起眼痛、突眼、闭眼不全、眼球运动障碍、复视、视力下降甚至失明等临床表现^[3]。

目前,TAO 的发病机制仍在探索中,遗传、环境、免疫等多种因素可能参与了疾病的发生、发展。其中,免疫学因素是眼眶炎症及眼眶组织重塑发生的关键因素,自身抗体 TRA_b 与眼眶成纤维细胞表面的 TSHR 结合,激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞等多种免疫细胞,促进眼眶成纤维细胞分泌炎症因子、趋化因子,增加透明质酸的生成与脂肪形成,最终导致眼眶组织的重塑,如眼外肌增粗及眼眶脂肪增生。TAO 的病理生理学特征包括眼眶浸润免疫细胞及其产物(如细胞因子和生长因子)与眼眶成纤维细胞和

眼外肌细胞之间的相互作用。免疫细胞是 TAO 的发病机制中的关键因素,本文将阐述各种免疫细胞在 TAO 发病机制中的作用,以期为进一步探索疾病发生过程和潜在治疗靶点的识别提供新视角。

1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞是人体适应性免疫系统的重要组成部分,在 TAO 眼眶炎症及组织重塑中发挥了关键作用。CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞在早期的活动性 TAO 中浸润眼外肌,其中 CD4⁺ T 淋巴细胞在 TAO 的发病机制中起重要作用:(1)激活 B 淋巴细胞,刺激 TRA_b 产生。抗原呈递细胞识别作为自身抗原的 TSHR 后激活 T 淋巴细胞,活化的 T 淋巴细胞表面的 CD40L 和 B 淋巴细胞表面上的 CD40 结合,提供了 B 淋巴细胞活化的第二信号,使其增殖分化为浆细胞,产生自身抗体 TRA_b。(2)产生各种细胞因子。CD4⁺ T 淋巴细胞产生的细胞因子通过级联反应和维持眼眶炎症而加重 TAO 的免疫应答,其还促进眼眶

[△] 通信作者, E-mail:pudding1977@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251010.1226.003\(2025-10-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251010.1226.003(2025-10-10))

成纤维细胞的增殖和分化,最终导致糖胺聚糖沉积、眼眶纤维化和脂肪增生等眼眶组织重塑的表现。

1.1 CD4⁺T 淋巴细胞 TAO 患者的眼眶组织和眼外肌主要由 CD4⁺T 淋巴细胞浸润,表明 CD4⁺T 淋巴细胞与 TAO 的发病机制密切相关。既往研究表明,TAO 的发病机制与 CD4⁺T 淋巴细胞中的 Th1、Th2、Th17 细胞有关,这些细胞参与细胞因子和糖胺聚糖产生、纤维化和脂肪细胞分化的调节^[4],导致眼眶内容物增多、眼压升高,引起一系列典型的 TAO 临床症状和体征。其中,Th1 细胞在 TAO 早期病程中占主导地位,而 Th2 细胞在慢性病程中占主导地位。

1.1.1 Th1/Th2 细胞比值 XIA 等^[5]研究结果显示,TAO 组 CD8⁺/干扰素(IFN)- γ ⁺与 CD8⁺/白细胞介素(IL)-4⁺T 细胞比值与 GD 组、对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),GD 组 Th1 细胞数量及 Th1/Th2 细胞比值显著低于 TAO 组、对照组,且 TAO 患者 Th1 细胞百分比及 Th1/Th2 细胞比值分别与临床活动性评分(CAS)呈正相关。这些结果表明 TAO 中 Th1/Th2 平衡向 Th1 优势转变,并且 Th1 型 CD4⁺T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答可能在 TAO 的发病机制中起主导作用。

1.1.2 Th17 细胞 有研究发现,TAO 眼眶中 Th17 细胞表达较高的 IL-23R 和 IL-1R 和较低的 IL-21R;Th17 通路、Th2 通路与 TAO 相关,IL-17A、IL-23R、IL-1R 水平分别与 CAS 和视力相关;CD34⁺眼眶成纤维细胞表现出不同的细胞表面标志物表达,并促进 T 细胞上的 IL-23R 和 IL-1R 表达,且通过前列腺素 E2-EP2/EP4-环磷酸腺苷信号传导促进 Th17 细胞表型^[6]。这些可以作为 Th17 细胞通路参与甲状腺相关眼病的证据。

近年来,有研究在 TAO 中发现了 Th17.1 细胞,这是一种特殊的 T 细胞群,也称为 Th1 样 Th17 细胞,主要从 Th17 细胞群分化而来^[7-8]。FANG 等^[9]研究发现,与健康组相比,极重度、中重度 TAO 患者血清中产生 IFN- γ 和 IL-17A 2 种细胞因子的 Th17.1 细胞显著增加,中重度 TAO 患者体内 Th17.1 细胞可以独立表达维甲酸相关核受体 γ t(ROR γ t),并分泌 IL-17A。在极重度 TAO 患者中,Th17.1 细胞共表达 ROR γ t 和 Th1 细胞特征性转录因子 T-bet,并产生 IFN- γ 。体外实验表明,当糖皮质激素敏感患者血清与 Th17 共培养时,更有可能产生 Th17 细胞的 Th1 表型^[8]。该研究还发现,生成 IFN- γ 的 Th17.1 细胞与 TAO CAS、血清游离甲状腺素水平和抗 TSHR 抗体呈正相关,与促甲状腺激素呈负相关,并且 Th17.1 细胞免疫在糖皮质激素耐药的 TAO 患者眼球后组织中占主导地位。TAO 患者血清中存在更多的 Th17.1 细胞相关细胞因子,如肿瘤坏死因子 α

(TNF- α)、IL-17 和 IFN- γ ,且 TAO 患者泪液和眼眶组织 IL-17 水平高于健康人^[10]。有研究显示,活性 TAO 组血清 IL-17、IFN- γ 和 TNF- α 表达水平高于非活性 TAO 组^[11]。这表明 Th17.1 细胞可能通过分泌各种促炎因子促进 TAO 的发生、发展,但其在 TAO 眼眶微环境中发挥的作用尚不明确。

1.1.3 Treg 细胞 Treg 细胞通常在维持免疫耐受和预防自身免疫疾病中起关键作用,其通过分泌抗炎细胞因子如 IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β),以及通过细胞接触依赖的方式抑制自身反应性 T 细胞的活化和增殖,从而帮助维持免疫平衡。LIU 等^[12]观察到随着 TAO 的进展,激活的 Treg 表现出免疫抑制功能的显著下降,且关键免疫抑制基因表达减少,如细胞毒 T 细胞相关抗原 4 和 TGF- β 1 表达下调。通过 TAO 小鼠模型实验发现,从外周血转化而来的细胞毒性 Treg 能够浸润到眼眶组织中,且在眼眶组织中与眼眶成纤维细胞相互作用,促进眼眶成纤维细胞增殖、纤维化相关蛋白(α -平滑肌肌动蛋白、COL1A1)及脂肪生成相关蛋白(载脂蛋白 E)表达增加,从而参与眼眶病变的病理过程。另外,这些细胞可以上调眼眶成纤维细胞中与基质调节相关途径的基因表达,如 TGF- β 、COL1A2 和 COL6A1,同时增加炎症因子 TNFA、IFNG 和巨噬细胞移动抑制因子的表达,进一步证实了其在眼眶炎症和纤维化过程中的促进作用^[12]。

Th17 细胞和 Treg 细胞显示出相互作用,当 Th17 细胞上调时,Treg 细胞活性降低,这导致炎症反应增强,反之则抑制炎症反应的发生。与对照组相比,TAO 患者外周血 Th17 细胞数量增加,Treg 细胞数量减少,导致 Th17/Treg 平衡被打破,呈现上升趋势。并且,Wilms 肿瘤抑制因子 1 相关蛋白介导的血小板反应蛋白 1 高甲基化和上调表达,通过促进 CD4⁺T 细胞的糖酵解,影响 Th17/Treg 平衡,从而促进 TAO 进展^[13]。Treg 细胞作为负向免疫调节细胞,Th17/Treg 失衡可能作为眼眶炎症发生的促进因素之一。

1.1.4 CD4⁺细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL) 2021 年,WANG 等^[14]通过单细胞 RNA 测序技术发现了一种新的 CD4⁺CTL 亚群,其具有趋化性和炎症特征。这个新的 CD4⁺CTL 亚群被命名为 CT6,与细胞杀伤、趋化和炎症反应相关的基因在 CT6 亚群中高表达,如 GZMB、PRF1、GNLY、CX3CR1、FGFBP2、CCL4、CCL5 和 IFNG^[14]。并且,CT6 亚群还能够通过释放促炎细胞因子(包括 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β)直接影响炎症。这种促炎性 CD4⁺CTL 亚型可以从血液中迁移到眼眶组织中,并根据其细胞毒性功能介导眼眶炎症和重塑。

1.2 CD8⁺T 淋巴细胞 CD8⁺T 淋巴细胞也被称为 CTL,在适应性免疫系统中扮演着至关重要的角色。CD8⁺T 淋巴细胞的减少和功能障碍导致免疫监视受损,并且对自身抗原应答的 Th 细胞将增加,使得自身免疫应答被放大。CD8⁺CD28-T 淋巴细胞主要与免疫调节和抑制功能相关,而 CD8⁺CD28⁺T 淋巴细胞则与 T 细胞的激活、增殖和效应功能相关,二者在免疫反应中扮演互补角色。在 LI 等^[15]的研究中,TAO 眼眶组织中 CD8⁺T 淋巴细胞为终末分化型,而终末分化型 CD8⁺T 淋巴细胞表现出增殖能力降低,高细胞毒性,并且能够分泌 IFN- γ 。因此,CD8⁺T 淋巴细胞持续分泌 IFN- γ 及其强大的细胞毒性作用可能在 TAO 病程中发挥作用。

2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞通过自身抗体的产生促进自身免疫性疾病的发病机制。在 TAO 中,B 淋巴细胞通过产生自身抗体 TRAb 潜在地促成疾病的发病机制,且血清 TRAb 与 TAO 活动性和严重程度显著相关^[16]。除此之外,B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞相互作用,产生多种细胞因子,如 IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 和 TGF- β ,有助于淋巴组织形成、树突状细胞的调节和调节性 B 淋巴细胞产生的下调。

目前,临床上已经出现一些如利妥昔单抗(RTX)等应用于 TAO、系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病中的针对 B 淋巴细胞的药物,并且一些临床试验显示 RTX 具有良好的治疗效果^[17]。RTX 是一个磷酸化的表面蛋白,是 CD20 的单克隆抗体,其能与 CD20 分子特异性相结合。CD20 是一种 B 淋巴细胞特异性分子,在前 B 淋巴细胞向未成熟 B 淋巴细胞转化期间首先在细胞表面表达,但在浆细胞分化时丢失^[18-19]。RTX 对于 TAO 的良好治疗效果证实了 B 淋巴细胞在 TAO 发病机制中的重要作用。

LI 等^[20]通过单细胞测序技术分析 TAO 患者外周血中免疫细胞特征时发现,TAO 活动期患者外周血中 B 淋巴细胞和髓系细胞比例增加,调节性 B 淋巴细胞(Bregs)比例降低,B 淋巴细胞受体多样性显著增加。这表明 Bregs 与髓系细胞之间的相互作用可能在 TAO 的免疫调节中起重要作用,特别是在活动期。IL-35⁺B 淋巴细胞是一种新发现的 Bregs,与对照组相比,TAO 患者外周血中的 IL-35⁺Bregs 比例升高,并且随 TAO 疾病活动的恶化而增加^[21]。这些研究结果提示,IL-35⁺Bregs 可能在 TAO 发病机制中发挥作用,其动态变化可能与 TAO 炎症有关。

除此之外,B 淋巴细胞刺激因子(BAFF)也可能参与 TAO 的发病机制。在 B 淋巴细胞成熟过程中,BAFF 通过与其受体或跨膜激活剂和钙调亲环素配体相互作用分子(TACI)相互作用诱导 B 淋巴细胞成

熟和克隆扩增以产生浆细胞,并最终产生抗体。BAFF 与其 B 淋巴细胞上的受体结合导致对 B 淋巴细胞的强效刺激,并增加 B 淋巴细胞存活和增殖及阻断自身反应性 B 淋巴细胞,从而促进抗体产生^[20]。一些研究表明,细胞因子 BAFF 是促进自身免疫的关键因素^[21]。血清 BAFF 水平在自身免疫性疾病中升高,包括 GD 和桥本甲状腺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化^[22-23]。在小鼠模型中,通过可溶性 BAFF 受体-Fc 融合蛋白阻断 BAFF 活性可缓解甲状腺功能亢进^[24]。

BAFF 具有 3 种受体:BAFF 受体 3(BR3、CD268 或 TNFRSF13C)、跨膜激活因子和钙调节和亲环蛋白配体相互作用因子(TACI、CD267 或 TNFRSF13B)和 B 淋巴细胞成熟抗原(BCMA 或 TNFRSF17)。MIGITA 等^[25]观察到 GD 患者外周血 B 淋巴细胞上 BAFF 受体 BR3 的表达增加。而在 TAO 中,患者眼眶成纤维细胞表达 BAFF,并且在用促炎细胞因子刺激后可诱导产生大量 BAFF,尤其是 TNF- α 和 IFN- γ 刺激,这两种因子均在 TAO 的眼眶组织中过表达^[26]。并且,TAO 眼眶成纤维细胞促进了 B 淋巴细胞的存活,而 BAFF 受体抗体能够抑制 B 淋巴细胞的存活^[26]。这些研究结果说明 BAFF 在 GD 及 TAO 发病机制中发挥重要作用。

3 巨噬细胞

单核细胞可以分化成巨噬细胞和树突状细胞,这两种细胞都具有抗原呈递能力,可以吞噬病原体,并通过抗原呈递激活 T 细胞,从而启动适应性免疫反应。在 TAO 中,肥大细胞、单核细胞和巨噬细胞可通过分泌血小板衍生生长因子-AB(PDGF-AB)、PDGF-BB 来激活眼眶成纤维细胞^[27],阻断含有 PDGF-B 链的同种型,有希望成为 TAO 的有效治疗方法。在 TAO 的纤维化阶段,巨噬细胞刺激透明质酸产生和眼眶成纤维细胞的收缩行为^[28]。在另一项研究中,TAO 眼眶结缔组织显示,IL-6、sIL-6R、信号转导子和转录激活子 3 和 IL-17A 水平升高,活动性 TAO 患者中 CD86⁺M1 样巨噬细胞占主导地位,而非活动性 TAO 患者则倾向于具有更多的 CD163⁺M2 样巨噬细胞。在 TAO 眼眶结缔组织中,M1 样巨噬细胞表达 IL-6,M2 样巨噬细胞表达 TGF- β 。IL-6/sIL-6R 刺激可促进 CD34⁺和 CD34⁻眼眶成纤维细胞的纤维化。这些结果表明,阻断 sIL-6R 或许能够成为一个有前景的 TAO 治疗原理^[29]。YANG 等^[30]的研究也证实了 M1 样巨噬细胞与眼眶成纤维细胞的相互作用导致持续的炎症和组织重塑。

4 NK 淋巴细胞

NK 淋巴细胞是先天免疫系统的一部分,主要功

能是识别和杀死被病毒感染的细胞或某些肿瘤细胞。NK 淋巴细胞不依赖于抗原特异性识别,而是通过检测细胞表面标志物的变化来识别异常细胞,通过释放细胞毒性颗粒(如穿孔素和颗粒酶)来诱导目标细胞凋亡。在部分自身免疫性疾病如多发性硬化症、实验性结肠炎或脑炎和关节炎中证实,NK 淋巴细胞通过不同方式,如细胞因子释放、与 NKG2D、NKG2A、NKP46 的配体相互作用或穿孔素介导的 T 细胞死亡等调节免疫反应^[31-34]。EHELERS 等^[35]研究发现,在小鼠模型中,Th1 偏倚的自身免疫过程中高水平 IL-18 诱导 NK 淋巴细胞 CD117 表达,其反过来又能够抑制 CD8⁺T 淋巴细胞。

GALLO 等^[36]的最新研究发现,GD 患者 NK 淋巴细胞数量增加,但功能受损,特别是脱颗粒能力和细胞因子分泌能力降低。这种功能障碍可能与甲状腺激素水平异常有关,因为 FT4 水平与 NK 淋巴细胞的脱颗粒能力呈负相关。但有研究表明,GD 患者外周血单核细胞中细胞毒性较强的 CD16⁺NK 淋巴细胞亚群比例增加,而分泌功能较强的 CD56⁺NK 淋巴细胞亚群比例减少;NK 淋巴细胞与其他免疫细胞(包括 CD4⁺T 淋巴细胞、单核细胞和 B 淋巴细胞)之间由 KIR 样抑制受体介导的通信减少^[36]。目前,对于 NK 淋巴细胞的研究较少,且研究结果不完全一致。因此,NK 淋巴细胞在 TAO 中的作用机制仍有待进一步探索。

有研究显示,GD 患者外周血中 CD3⁺CD56⁺、CD3⁺CD16⁺NK、NKG2D⁺、NKG2C⁺、NKP30⁺和 NKG2A⁺NK 淋巴细胞数量显著低于对照组,而 KIR3DL1⁺NK 淋巴细胞数量会增加^[34]。此外,GD 患者 NKG2A⁺NK 淋巴细胞的数量与血清 TRAb 水平呈负相关。这些研究结果表明,NK 淋巴细胞数量减少和功能受损可能导致 GD 发病的机制。但对于 NK 淋巴细胞在 TAO 中的作用研究较少见,有待进一步探索。

5 中性粒细胞(PMN)

2017 年的一项研究发现,TAO 患者外周血 PMN 计数水平较对照组升高^[35]。GALLO 等^[36]研究发现,TAO 患者 PMN 计数水平升高,且与 CAS 评分呈正相关。有研究发现,TAO 患者 PMN 计数水平及外周血 CD62L、CD54 表达水平均明显高于对照组,且 PMN 计数水平与 Th17 细胞水平呈正相关^[37],提示 PMN 可能参与了 TAO 的发病过程,并在 TAO 的发病过程中调节 Th17 细胞反应。

6 小 结

TAO 的发生、发展有赖于多种因素交织及相互作用。在眼眶组织内,B 淋巴细胞产生自身抗体 TRAb 刺激 T 淋巴细胞、NK 淋巴细胞、巨噬细胞、成

纤维细胞等。其中,成纤维细胞分化为肌成纤维细胞和脂肪细胞,进而导致眼眶重塑。同时,各种免疫细胞分泌的细胞因子相互影响,进一步推动眼眶炎症的发生。目前的研究大多集中在 T 淋巴细胞及 B 淋巴细胞,且已有一些针对其发病机制的新药进入人们的视野,但其他免疫细胞在 TAO 中的作用机制仍有待探索。例如 NK 淋巴细胞作为机体关键的免疫细胞之一,其杀伤功能强大,同时具备细胞因子分泌功能,可能在 TAO 中发挥着至关重要的作用。若能深入探究其作用机制,或许能为疾病的治疗带来新的曙光。

TAO 的临床治疗困难,目前主要的治疗方案包括基础治疗、药物治疗、放射治疗和手术治疗。随着靶向分子疗法的兴起,利妥昔单抗、托珠单抗、替妥尤单抗等药物也应用于 TAO 中。多项研究表明,利妥昔单抗是一种有效、耐受性良好且安全的 TAO 治疗方法,能够降低疾病活动度,并且对糖皮质激素耐药或依赖的 TAO 患者显示出一定的临床效果^[38-43]。然而,对于病程较长的活动性中重度 TAO 患者,其改善有限^[42],疗效也受到多种因素的影响,包括 CAS 评分、吸烟状态和眼压^[43]。托珠单抗通过阻断 IL-6 受体来发挥作用,在治疗中重度皮质类固醇耐药的 TAO 患者中表现出显著疗效,能够减少突眼和复视,特别是在改善 CAS 评分方面具有良好的效果,同时整体安全性良好^[44-45]。替妥尤单抗是靶向胰岛素样生长因子-1 受体的单克隆抗体,多项研究共同证实了替妥尤单抗在改善 TED 患者眼球突出、复视、炎症活动评分及生活质量方面的显著效果,且大多数患者在治疗后 1 年内维持了对眼球突出和复视的改善^[46-49]。但在临床试验中发现,替妥尤单抗治疗可能引起血糖异常、听力功能障碍等不良反应^[50-51]。贝利尤单抗是一种特异性识别和抑制 BAFF 生物活性的人源性单克隆抗体,能显著降低循环 B 淋巴细胞水平,目前被批准用于治疗系统性红斑狼疮,可能在降低 GD 和 TAO 的疾病活动方面表现出有益作用。该药物尚处于临床试验阶段,结果仍有待评估^[52]。

这些发现为 TAO 的临床治疗提供了新的方向,但对疾病症状改善有限,且存在不良反应。因此,还需进一步阐明免疫细胞在 TAO 中的作用机制。

参考文献

[1] BARTALENA L, TANDA M L. Current concepts regarding Graves' orbitopathy[J]. J Intern Med, 2022, 292 (5):692-716.

[2] BARTALENA L, PIANTANIDA E, GALLO D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 615993.

- [3] DAVIES T F, ANDERSEN S, LATIF R, et al. Graves' disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 52.
- [4] FANG S, LU Y, HUANG Y, et al. Mechanisms that underly T cell immunity in Graves' orbitopathy[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 648732.
- [5] XIA N, ZHOU S, LIANG Y, et al. CD4⁺ T cells and the Th1/Th2 imbalance are implicated in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy[J]. Int J Mol Med, 2006, 17(5): 911-916.
- [6] FANG S, HUANG Y, WANG N, et al. Insights into local orbital immunity: Evidence for the involvement of the th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1697-1711.
- [7] CERBONI S, GEHRMANN U, PREITE S, et al. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases[J]. Immunology, 2021, 163(1): 3-18.
- [8] VERSTAPPEN G M, CORNETH O B J, BOOTSMA H, et al. Th17 cells in primary Sjogren's syndrome: Pathogenicity and plasticity[J]. J Autoimmun, 2018, 87: 16-25.
- [9] FANG S, ZHANG S, HUANG Y, et al. Evidence for associations between Th1/Th17 "Hybrid" phenotype and altered lipometabolism in very severe graves orbitopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(6): 124.
- [10] CHEN Q. The expression of interleukin-15 and interleukin-17 in tears and orbital tissues of Graves ophthalmopathy patients[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4): 6299-6303.
- [11] MU P W, TANG X X, WANG Y N, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: A single center prospective randomized trial[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 153.
- [12] LIU Z, KE S R, SHI Z X, et al. Dynamic transition of tregs to cytotoxic phenotype amid systemic inflammation in Graves' ophthalmopathy[J]. JCI Insight, 2024, 9(22): e181488.
- [13] LI L N, WU J M, ZHENG Z J, et al. N6-methyladenosine modification of THBS1 induced by affluent WTAP promotes Graves' ophthalmopathy progression through glycolysis to affect Th17/Treg balance[J]. Autoimmunity, 2025, 58(1): 2433628.
- [14] WANG Y, CHEN Z, WANG T, et al. A novel CD4⁺ CTL subtype characterized by chemotaxis and inflammation is involved in the pathogenesis of Graves' orbitopathy[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(3): 735-745.
- [15] LI Z, WANG M, TAN J, et al. Single-cell RNA sequencing depicts the local cell landscape in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(8): 100699.
- [16] VANNUCCHI G, CAMPI I, BONOMI M, et al. Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: Effects on proinflammatory and humoral immune reactions[J]. Clin Exp Immunol, 2010, 161(3): 436-443.
- [17] MARTINEZ-GAMBOA L, BREZINSCHEK H P, BURMESTER G R, et al. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: rationale of B cell-directed therapy[J]. Autoimmun Rev, 2006, 5(7): 437-442.
- [18] TEDDER T F, ENGEL P. CD20: A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes[J]. Immunol Today, 1994, 15(9): 450-454.
- [19] UCHIDA J, LEE Y, HASEGAWA M, et al. Mouse CD20 expression and function[J]. Int Immunol, 2004, 16(1): 119-129.
- [20] LI Q, AN N, LIU C, et al. Single-cell BCR and transcriptome analysis reveals peripheral immune signatures in patients with thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Aging (Albany NY), 2024, 16(9): 8217-8245.
- [21] LI Q, YANG C, LIU C, et al. The circulating IL-35(+) regulatory B cells are associated with thyroid associated ophthalmopathy[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(5): e1304.
- [22] THIEN M, PHAN T G, GARDAM S, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches[J]. Immunity, 2004, 20(6): 785-798.
- [23] MOORE P A, BELVEDERE O, ORR A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator[J]. Science, 1999, 285(5425): 260-263.
- [24] PILLAI S, MATTOO H, CARIAPPA A. B cells and autoimmunity[J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(6): 721-731.
- [25] MIGITA K, ILYASSOVA B, KOVZEL E F, et al. Serum BAFF and APRIL levels in patients with PBC[J]. Clin Immunol, 2010, 134(2): 217-225.
- [26] GILBERT J A, KALLED S L, MOORHEAD J, et al. Treatment of autoimmune hyperthyroidism in a murine model of Graves' disease with tumor necrosis factor-family ligand inhibitors suggests a key role for B cell activating factor in disease pathology[J]. Endocrinology, 2006, 147(10): 4561-4568.
- [27] WANG X, HUANG J, ZHANG A, et al. Altered expression profile of BAFF receptors on peripheral blood B lymphocytes in Graves' disease [J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 88.
- [28] TANG F, CHEN X, MAO Y, et al. Orbital fibroblasts of Graves' orbitopathy stimulated with proinflammatory cytokines promote B cell survival by secreting BAFF[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 446: 1-11.
- [29] VAN STEENSEL L, PARIDAENS D, VAN MEURS M, et al. Orbit-infiltrating mast cells, monocytes, and macrophages produce PDGF isoforms that orchestrate orbital fibroblast activation in Graves' ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): E400-408.
- [30] YANG I H, ROSE G E, EZRA D G, et al. Macrophages

promote a profibrotic phenotype in orbital fibroblasts through increased hyaluronic acid production and cell contractility[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):9622.

[31] LU Y, WANG Y, WANG Y, et al. M1-like macrophages modulate fibrosis and inflammation of orbital fibroblasts in graves' orbitopathy: potential relevance to soluble interleukin-6 receptor[J]. *Thyroid*, 2023, 33(3):338-350.

[32] GORTZ G E, PHILIPP S, BRUDEREK K, et al. Macrophage-orbital fibroblast interaction and hypoxia promote inflammation and adipogenesis in Graves' orbitopathy [J]. *Endocrinology*, 2022, 164(2):255.

[33] KUMAR S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors[J]. *Immunology*, 2018, 154(3):383-393.

[34] CROME S Q, LANG P A, LANG K S, et al. Natural killer cells regulate diverse T cell responses[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(7):342-349.

[35] EHLERS M, PAPEWALIS C, STENZEL W, et al. Immunoregulatory natural killer cells suppress autoimmunity by down-regulating antigen-specific CD8⁺ T cells in mice[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(9):4367-4379.

[36] GALLO D, PIANTANIDA E, BOMBELLI R, et al. Natural killer cells in Graves' disease: increased frequency but impaired degranulation ability compared to healthy controls[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3):977.

[37] Celik T. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in thyroid ophthalmopathy[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(8):495-498.

[38] SZYDELKO J, LITWINCZUK M, SZYDELKO M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in relation to clinical parameters and smoking status in patients with graves' orbitopathy-novel insight into old tests[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10):3111.

[39] Jin K, Yao Q, Sun B. The phenotypic characteristics of polymorphonuclear neutrophils and their correlation with B cell and CD4⁺ T cell subsets in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Frontiers in immunology*, 2024, 15: 1413849.

[40] VANNUCCHI G, CAMPI I, COVELLI D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2021, 31(5):821-828.

[41] INSULL E A, SIPKOVA Z, DAVID J, et al. Early low-dose rituximab for active thyroid eye disease: An effective and well-tolerated treatment[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2019, 91(1):179-186.

[42] EID L, COSTE-VERDIER V, LONGUEVILLE E, et al. The effects of rituximab on Graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(5):1008-1013.

[43] DELTOUR J B, D'ASSIGNY FLAMEN M, LADSOU M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(9): 2013-2021.

[44] PEREZ-MOREIRAS J V, GOMEZ-REINO J J, MANEIRO J R, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: A randomized clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195:181-190.

[45] SUN A, WANG X, QU J, et al. The efficacy and safety of intravenous tocilizumab to treat Graves' ophthalmopathy: a systematic review and single-arm meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(3):e886-e896.

[46] DOUGLAS R S, KAHALY G J, PATEL A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(4):341-352.

[47] KAHALY G J, DOUGLAS R S, HOLT R J, et al. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: A pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6):360-372.

[48] KAHALY G J, SUBRAMANIAN P S, CONRAD E, et al. Long-term efficacy of teprotumumab in thyroid eye disease: Follow-up outcomes in three clinical trials[J]. *Thyroid*, 2024, 34(7):880-889.

[49] UGRADAR S, PARUNAKIAN E, MALKHASYAN E, et al. The rate of re-treatment in patients treated with teprotumumab: A multicenter study of 119 patients with 1 year of follow-up[J]. *Ophthalmology*, 2025, 132(1): 92-97.

[50] SMITH T J, CAVIDA D, HSU K, et al. Glycemic trends in patients with thyroid eye disease treated with teprotumumab in 3 clinical trials[J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(7):815-826.

[51] KEEN J A, CORREA T, PHAM C, et al. Frequency and patterns of hearing dysfunction in patients treated with teprotumumab[J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(1):30-36.

[52] SALVI M, COVELLI D. B cells in Graves' orbitopathy: More than just a source of antibodies? [J]. *Eye(London, England)*, 2019, 33(2):230-234.

(收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-08-29)