

利妥昔单抗眼眶注射联合甲泼尼龙静脉滴注对 Graves 眼病的疗效及免疫系统的影响

张发蓉

(四川省资阳市人民医院 内分泌内科, 四川 资阳, 641300)

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗(RTX)眼眶注射联合甲泼尼龙静脉滴注对甲状腺眼病(Graves 眼病)的治疗效果。**方法** 将 2021 年 7 月—2023 年 1 月资阳市人民医院收治的 102 例 Graves 眼病患者随机分为联合组($n=34$)、甲泼尼龙组($n=34$)和 RTX 组($n=34$)。甲泼尼龙组给予糖皮质激素(甲泼尼龙)单药, RTX 组给予 RTX 单药, 联合组给予 RTX 联合甲泼尼龙。比较 3 组总有效率、眼征状况、甲状腺体积、甲状腺免疫抗体[抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)水平]、临床活动度量表(CAS)评分、外周血免疫球蛋白[免疫球蛋白 G4(IgG4)、IgG4/IgG]水平及不良反应。**结果** 联合组总有效率为 97.06% (33/34), 高于甲泼尼龙组的 79.41% (27/34) 和 RTX 组的 76.47% (26/34), 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 4、8 周后, 联合组眼球突出度、球尖距、眼内压、球后软组织体积均低于甲泼尼龙组、RTX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 联合组甲状腺体积、CAS 评分均低于甲泼尼龙组、RTX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 联合组 TGAb、TRAb、TPOAb 均低于甲泼尼龙组、RTX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 联合组 IgG4、IgG4/IgG 均低于甲泼尼龙组、RTX 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组不良反应发生比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** Graves 眼病患者接受 RTX 眼眶注射联合甲泼尼龙静脉滴注可获得更好的疗效, 有利于改善眼征状况, 调节 TGAb、TRAb、TPOAb 及免疫球蛋白。

关键词: Graves 眼病; 利妥昔单抗; 糖皮质激素; 抗甲状腺球蛋白抗体; 抗促甲状腺素受体抗体; 抗甲状腺过氧化物酶抗体
中图分类号: R 770.4; R 392; R 914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2025)04-011-05 **DOI:** 10.7619/jcmp.20244709

Efficacy of rituximab orbital injection combined with intravenous drip of methylprednisolone in treating Graves' ophthalmopathy and its influence on immune system

ZHANG Farong

(Department of Endocrinology, Ziyang City People's Hospital in Sichuan Province, Ziyang, Sichuan, 641300)

Abstract: Objective To explore the efficacy of rituximab (RTX) orbital injection combined with intravenous drip of methylprednisolone in treating Graves' ophthalmopathy. **Methods** A total of 102 patients with Graves' ophthalmopathy in the Ziyang City People's Hospital from July 2021 to January 2023 were randomly divided into combination group ($n=34$), methylprednisolone group ($n=34$), and RTX group ($n=34$). The methylprednisolone group was given glucocorticoids (methylprednisolone) monotherapy, the RTX group was given RTX monotherapy, and the combination group was given RTX combined with methylprednisolone. The total effective rate, ophthalmic manifestations, thyroid volume, thyroid immune antibodies [thyroid globulin antibody (TGAb), thyrotropin receptor antibody (TRAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) levels], the Clinical Activity Scale (CAS), levels of immunoglobulins in peripheral blood [immunoglobulin G4 (IgG4) and IgG4/IgG], and adverse reactions were compared among the three groups. **Results** The total effective rate was 97.06% (33/34) in the combination group, which was significantly higher than 79.41% (27/34) in the methylprednisolone group and 76.47% (26/34) in the RTX group ($P<0.05$). After 4 and 8 weeks of treatment, the exophthalmos degree, interocular distance, intraocular pressure, and retrobulbar soft tissue

volume in the combination group were significantly lower than those in the methylprednisolone group and the RTX group ($P < 0.05$); the thyroid volume and the CAS score in the combination group were significantly lower than those in the methylprednisolone group and the RTX group ($P < 0.05$); the TGAb, TRAb and TPOAb levels in the combination group were significantly lower than those in the methylprednisolone group and the RTX group ($P < 0.05$); the IgG4 and IgG4/IgG in the combination group were significantly lower than those in the methylprednisolone group and the RTX group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** For patients with Graves' ophthalmopathy, therapeutic effect of RTX orbital injection combined with intravenous drip of methylprednisolone is better, which is beneficial for improving ophthalmic manifestations and regulating levels of TGAb, TRAb, TPOAb and immunoglobulins.

Key words: Graves' ophthalmopathy; rituximab; glucocorticoids; thyroid globulin antibody; thyrotropin receptor antibody; thyroid peroxidase antibody

甲状腺眼病(Graves 眼病)并发于弥漫性毒性甲状腺肿,患者主要症状为眼球突出、胀痛、眼睑水肿等,病情严重者可致眼部器官畸形、失明^[1]。目前,临床认为 Graves 眼病与机体免疫、遗传、环境等因素有关^[2-3]。糖皮质激素是 Graves 眼病常用治疗药物,可缓解眼眶组织充血及炎症程度,但部分患者应用效果不明显^[4-5]。利妥昔单抗(RTX)可结合 CD20 分子诱导 B 细胞凋亡,抑制其分化,通过减少抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗促甲状腺素受体抗体(TRAb)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)等产生而发挥免疫调节作用^[6-7]。现阶段临床有关 RTX 眼眶注射联合甲泼尼龙静滴治疗 Graves 眼病的研究仍

较少,本研究探讨 RTX、甲泼尼龙单药及联合用药治疗 Graves 眼病的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月—2023 年 1 月资阳市人民医院收治的 102 例 Graves 眼病患者,按照随机数字表法分为联合组($n = 34$)、甲泼尼龙组($n = 34$)和 RTX 组($n = 34$)。本研究获得医院伦理委员会批准(伦理批号: 20210026),患者及家属签字同意。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

组别	n	性别		年龄/岁	体质量 指数/(kg/m ²)	病程/月	病情分级	
		男	女				中度	重度
联合组	34	18(52.94)	16(47.06)	41.25 ± 3.52	21.79 ± 1.04	8.35 ± 1.14	19(55.88)	15(44.12)
甲泼尼龙组	34	19(55.88)	15(44.12)	40.93 ± 3.81	22.08 ± 1.11	8.28 ± 1.29	21(61.76)	13(38.24)
RTX 组	34	17(50.00)	17(50.00)	41.47 ± 3.75	21.92 ± 0.96	8.08 ± 1.42	20(58.82)	14(41.18)
χ^2/F		0.236		0.184	0.665	0.402	0.243	
P		0.889		0.833	0.516	0.670	0.886	

纳入标准: ① 符合 Graves 眼病诊断与欧洲 Graves 眼病专家组(EUGOGO)临床分级标准者^[8],均为中重度 Graves 眼病; ② 年龄 > 18 岁者; ③ 甲状腺临床活动度评分(CAS) ≥ 4 分者; ④ 存在眼球突出、流泪、眼睑水肿、畏光等症状者; ⑤ 愿意接受 RTX、甲泼尼龙治疗者; ⑥ 无其他自身免疫性疾病者。排除标准: ① 伴有青光眼者; ② 对本研究药物存在禁忌证者; ③ 已使用其他药物治疗者; ④ 存在颅内肿瘤或眼部肿

瘤者; ⑤ 存在肺、肾、肝等脏器病变者; ⑥ 感染新型冠状病毒肺炎者; ⑦ 存在认知障碍或精神异常者。

1.2 方法

3 组均给予常规干预,包括甲亢基础干预,治疗期间监测血糖、血压,给予补钙、补钾、抑酸等支持治疗。甲泼尼龙组给予糖皮质激素甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司,批准文号为 H20040844),静脉滴注 500 mg/次,1 次/周,滴注

至少1 h,连续用药4周后剂量改为250 mg/次,1次/周,连续治疗8周。RTX组给予RTX(上海复宏汉霖生物制药有限公司,批准文号为S20190021),眼眶注射20 mg/次,1次/周,连续治疗8周。联合组给予RTX与甲泼尼龙联合治疗,剂量及用法同甲泼尼龙组、RTX组。

1.3 观察指标

1.3.1 总有效率比较:①睑裂宽度减少 ≥ 2 mm;②临床活动性量表(CAS)的眼睑充血、眼睑水肿、结膜充血、结膜水肿、泪阜肿胀5项评分下降 ≥ 1 分;③眼球突出度回退 ≥ 2 mm;④眼球运动度增加 $\geq 8^\circ$ 。符合上述至少2项且对侧眼病情无恶化,判定为治疗有效。

1.3.2 眼征状况比较:治疗前及治疗4、8周后,采用眼压计检测眼内压。开展眼部超声检查,采用高频电子线阵扫描,探头频率7.5~10.0 MHz,采集眼部纵切面和横切面扫描图像,计算球尖距、眼球突出度、球后软组织体积等数值。

1.3.3 甲状腺体积、CAS评分比较:治疗前及治疗4、8周后,采用超声检查测量甲状腺体积,评估CAS评分。CAS评分包括自发性球后疼痛、结膜水肿、结膜充血、眼睑红斑、泪阜肿胀、眼睑水肿、眼球运动疼痛7个维度,分值越高提示活动度越强。

1.3.4 甲状腺免疫抗体水平比较:治疗前及治疗4、8周后,采集3组患者4 mL空腹静脉血,以10 cm半径、3 000 r/min离心10 min收集血清,电化学发光免疫法测定TGAbs、TRAbs、TPOAbs水平。

1.3.5 外周血免疫球蛋白水平比较:治疗前及治疗4、8周后,采集3组患者4 mL空腹静脉血,采用免疫比浊法检测免疫球蛋白G4(IgG4)、免疫球蛋白G(IgG)水平,计算IgG4/IgG。

1.3.6 不良反应情况:统计3组低热、腹胀恶心、消化道溃疡等不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0对数据进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验,两组间比较采用独立样本*t*检验,组内多时间点比较采用重复测量方差分析,计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组疗效及眼征状况比较

联合组总有效率为97.06%(33/34),高于甲泼尼龙组的79.41%(27/34)和RTX组的76.47%(26/34),差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组治疗前眼内压、眼球突出度、球尖距、球后软组织体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗4、8周后,联合组眼内压、眼球突出度、球尖距、球后软组织体积均低于甲泼尼龙组、RTX组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2、表3。

表2 3组眼内压与眼球突出度比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	眼内压/mmHg			眼球突出度/mm		
		治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周
联合组	34	18.62 \pm 3.48	17.08 \pm 2.15	16.09 \pm 2.02	19.18 \pm 3.18	17.25 \pm 1.78	16.78 \pm 1.06
甲泼尼龙组	34	18.75 \pm 3.54	18.32 \pm 2.26*	17.70 \pm 2.12*	19.15 \pm 3.41	18.16 \pm 1.85*	17.94 \pm 0.95*
RTX组	34	18.69 \pm 3.51	18.19 \pm 2.18*	17.73 \pm 2.07*	19.13 \pm 3.16	18.35 \pm 1.92*	17.99 \pm 0.93*

与联合组比较,* $P < 0.05$ 。

表3 3组球尖距与球后软组织体积比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	球尖距/mm			球后软组织体积/cm ³		
		治疗前	治疗4周	治疗8周	治疗前	治疗4周	治疗8周
联合组	34	24.10 \pm 2.83	22.46 \pm 1.47	22.01 \pm 0.88	9.68 \pm 1.28	7.89 \pm 0.99	7.60 \pm 0.97
甲泼尼龙组	34	24.15 \pm 2.74	23.04 \pm 1.62*	22.83 \pm 1.30*	9.75 \pm 1.33	8.46 \pm 1.03*	8.18 \pm 1.10*
RTX组	34	24.13 \pm 2.73	23.43 \pm 1.59*	22.90 \pm 1.16*	9.69 \pm 1.42	8.59 \pm 1.17*	8.25 \pm 1.04*

与联合组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 3组甲状腺体积、CAS评分比较

3组治疗前甲状腺体积、CAS评分比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$);治疗4、8周后,联合组甲状腺体积、CAS评分均低于甲泼尼龙组、RTX

组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 3 组甲状腺免疫抗体水平比较

3 组治疗前 TGA b、TRAb、TPOAb 比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 4、8 周后,联合组 TGA b、TRAb、TPOAb 均低于甲泼尼龙组、RTX 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 3 组甲状腺体积、CAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	甲状腺体积/mm ³			CAS 评分/分		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
联合组	34	32.15 ± 4.91	27.17 ± 2.25	26.37 ± 2.06	6.32 ± 0.60	5.38 ± 0.72	4.46 ± 0.83
甲泼尼龙组	34	32.63 ± 5.66	28.72 ± 2.88*	28.34 ± 2.82*	6.42 ± 0.63	5.96 ± 0.69*	5.47 ± 0.77*
RTX 组	34	32.45 ± 5.27	28.90 ± 2.91*	28.38 ± 2.65*	6.37 ± 0.58	5.78 ± 0.65*	5.43 ± 0.76*

CAS: 临床活动性量表。与联合组比较, * $P < 0.05$ 。

表 5 3 组甲状腺免疫抗体水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	时点	mIU/mL		
		联合组(n=34)	甲泼尼龙组(n=34)	RTX 组(n=34)
TGA b	治疗前	62.31 ± 4.95	63.08 ± 5.06	63.14 ± 4.98
	治疗 4 周	58.18 ± 2.32	61.22 ± 3.65*	61.03 ± 3.34*
	治疗 8 周	54.42 ± 3.11	57.20 ± 2.86*	57.35 ± 3.04*
TRAb	治疗前	46.95 ± 4.37	46.18 ± 3.88	46.46 ± 4.12
	治疗 4 周	27.86 ± 2.47	31.45 ± 3.54*	31.79 ± 3.48*
	治疗 8 周	22.12 ± 2.32	27.15 ± 3.80*	26.48 ± 3.27*
TPOAb	治疗前	39.25 ± 5.20	38.78 ± 5.63	38.85 ± 5.34
	治疗 4 周	32.48 ± 2.65	35.95 ± 3.83*	35.76 ± 3.54*
	治疗 8 周	28.96 ± 2.22	31.37 ± 3.54*	32.10 ± 2.79*

TGA b: 抗甲状腺球蛋白抗体; TRAb: 抗促甲状腺素受体抗体; TPOAb: 抗甲状腺过氧化物酶抗体。与联合组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 3 组外周血免疫球蛋白水平比较

3 组治疗前 IgG4、IgG4/IgG 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 4、8 周后,联合组 IgG4、IgG4/IgG 均低于甲泼尼龙组、RTX 组,差异有统

计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.5 3 组不良反应比较

3 组恶心腹胀、低热、消化道溃疡等不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 7。

表 6 3 组外周血免疫球蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgG4/(mg/dL)			IgG4/IgG/%		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
联合组	34	134.40 ± 32.15	97.82 ± 23.60	78.89 ± 20.74	12.02 ± 2.28	9.10 ± 2.04	7.69 ± 1.38
甲泼尼龙组	34	126.42 ± 29.64	109.63 ± 22.15*	88.32 ± 18.65*	11.31 ± 2.67	10.15 ± 1.96*	8.54 ± 1.52*
RTX 组	34	130.51 ± 31.25	114.69 ± 20.64*	92.24 ± 19.38*	11.84 ± 2.54	10.56 ± 1.88*	8.94 ± 1.57*

IgG4: 免疫球蛋白 G4; IgG: 免疫球蛋白 G。与联合组比较, * $P < 0.05$ 。

表 7 3 组不良反应比较[n(%)]

组别	n	低热	腹胀恶心	消化道溃疡	合计
联合组	34	2(5.88)	1(2.94)	1(2.94)	4(11.76)
甲泼尼龙组	34	2(5.88)	1(2.94)	0	3(8.82)
RTX 组	34	1(2.94)	2(5.88)	1(2.94)	4(11.76)

3 讨论

25% ~ 50% 的甲状腺疾病患者存在 Graves 眼病,其中约 20% 的患者无明显眼征改变,约 65% 的轻中度 Graves 眼病患者可自行缓解,约 15% 的患者眼征恶化可能影响视功能^[9-10]。Graves 眼病发生机制较复杂,临床认为主要是眼

部吞噬细胞及 T 淋巴细胞浸润,导致糖胺多糖阻滞,眼肌、眼球后组织的脂肪细胞与成纤维细胞膜上存在促甲状腺素受体,引起眼周结缔组织免疫炎症反应,导致水肿、结膜充血、炎症、眼睑挛缩等,引发视神经功能障碍等一系列问题^[11-12]。

本研究中,联合组总有效率高于甲泼尼龙组、RTX 组,联合组治疗 4、8 周后的球尖距、眼内压、眼球突出度、甲状腺体积、CAS 评分、球后软组织体积均低于甲泼尼龙组、RTX 组。上述结果表明 RTX 联合甲泼尼龙治疗 Graves 眼病可有效调节甲状腺功能,改善患者眼部症状。分析原因主要为 2 种药物联合应用可通过不同作用机制发挥不

同的药效,协同治疗 Graves 眼病,抑制自身免疫病变介导的甲状腺病理改变,缩小甲状腺体积。甲泼尼龙静脉滴注经由血液循环进入眼眶组织,通过干扰 T、B 淋巴细胞降低眼局部免疫活性细胞水平,抑制甲状腺组织免疫炎症反应,降低眼眶纤维细胞表达及免疫复合物形成,减少眼部炎症浸润,发挥视神经保护作用,促进眼征改善^[13-15]。RTX 在自身免疫性疾病治疗中具有靶向作用,其消耗成熟 B 细胞,抑制特异性抗体产生,进而控制免疫炎症反应^[16-17]。RTX 治疗 Graves 眼病是通过特异性结合 B 细胞表面跨膜抗原 CD20 激活免疫反应,介导 B 细胞溶解,发挥细胞毒性作用而杀伤 B 淋巴细胞,阻断 B 细胞抗原提呈、活化与分化,进一步调节 Graves 眼病免疫功能^[18-19]。

TRAb 产生于 B 淋巴细胞,可结合促甲状腺素受体激活 NK 细胞,作用于促甲状腺素受体胞外的不同结合位点,损伤甲状腺细胞及携带甲状腺相关受体的眼周组织,引起 Graves 眼病^[20]。TPOAb 位于甲状腺滤泡细胞表面,属破坏性抗体,由机体免疫系统受甲状腺过氧化物酶刺激产生,可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性效应破坏甲状腺滤泡,还可针对甲状腺抗原激活免疫机制,引起甲状腺免疫性损伤^[21-22]。TGAb 结合甲状腺球蛋白可通过血管内皮细胞受体、抗体结合激活 NK 细胞,破坏甲状腺细胞^[23]。TGAb 还可催化甲状腺球蛋白抗原水解,影响机体免疫反应,从而导致 Graves 眼病恶化^[24]。本研究中联合组 TGAb、TRAb、TPOAb 均低于甲泼尼龙组、RTX 组,提示 RTX 与甲泼尼龙联合应用可有效降低 TGAb、TRAb、TPOAb 水平,减轻 Graves 眼病患者自身免疫反应。张雯等^[25]研究显示,Graves 眼病患者血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 随疾病严重程度加重而增高。在 Graves 眼病免疫反应中,Treg 细胞、Th2 细胞调控 IgG4 产生,经炎症反应介导机体 IgG4 分泌增加^[26]。本研究中,治疗 4、8 周后,联合组 IgG4、IgG4/IgG 均低于甲泼尼龙组、RTX 组,提示在甲泼尼龙基础上应用 RTX 可降低 IgG4、IgG4/IgG,调节免疫机制,减轻 Graves 眼病程度。

综上所述,RTX 眼眶注射联合甲泼尼龙静脉滴注对 Graves 眼病的治疗效果优于二药单独治疗,有利于调节 TGAb、TRAb、TPOAb 及免疫球蛋白,改善眼征状况。

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] ANTONELLI A, FALLAHI P, ELIA G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101388.
- [3] 曹业迪, 高莹. 胰岛素样生长因子 I 受体抑制剂通过改变甲状腺相关眼病中成纤维细胞的免疫表型发挥治疗作用[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(6): 398.
- [4] GONZÁLEZ-GARCÍA A, SALES-SANZ M. Treatment of Graves' ophthalmopathy[J]. *Med Clin*, 2021, 156(4): 180-186.
- [5] HALL A J H, TOPLISS D J. Medical and surgical treatment of thyroid eye disease[J]. *Intern Med J*, 2022, 52(1): 14-20.
- [6] 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[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(8): 1379-1383.
- [7] CHEN J, CHEN G, SUN H L. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis[J]. *Hormones*, 2021, 20(2): 279-286.
- [8] 曾鹏, 余韵, 范淑贤, 等. 甲状腺相关眼病的 EUGOGO 临床分级特征[J]. *中山大学学报: 医学版*, 2018, 39(6): 884-890.
- [9] 布阿提卡木·阿布都克日木, 李琴, 王宁蓉, 等. 甲强龙静脉冲击治疗 Graves 眼病对免疫球蛋白及 CD 系列的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(9): 756-760.
- [10] 肖许甲, 税宇萍, 冯先琼. 甲状腺相关眼病患者眼征与生活质量的关系[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(12): 2099-2104.
- [11] MITKA K, SOKOŁOWSKI G, PACH D, et al. Graves' disease and exophthalmos-a mask for meningioma[J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72(2): 179-180.
- [12] KIM M, CHANG J H, LEE N K. Quantitative analysis of extraocular muscle volume and exophthalmos reduction after radiation therapy to treat Graves' ophthalmopathy: a pilot study[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2021, 31(2): 340-345.
- [13] 梁健, 张振, 曾怡. 糖皮质激素冲击治疗对活动中重度甲状腺相关眼病患者的疗效及影响因素分析[J]. *河北医学*, 2023, 29(5): 752-756.
- [14] WANG Y, WANG H, LI L H, et al. Novel observational study protocol to develop a prediction model that identifies patients with Graves' ophthalmopathy insensitive to intravenous glucocorticoids pulse therapy [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e053173.
- [15] AHN H Y, LEE J K. Intravenous glucocorticoid treatment for Korean Graves' ophthalmopathy patients[J]. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(23): e177.
- [16] DE KEIZER B, LABAN K G, KALMANN R. Zirconium-89 labelled rituximab PET-CT imaging of Graves' orbitopathy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 738-739.

- 立体定向和功能神经外科杂志, 2022, 35(4): 235 - 240.
- [6] SHI M, CHEN J, LIU T X, *et al.* Protective effects of remimazolam on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting of NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 413 - 423.
- [7] 时卫刚, 李萱, 高深, 等. 瑞马唑仑通过调节 AMPK/SIRT1/PGC1 α 信号通路对脑缺血再灌注大鼠神经损伤的影响[J]. *解剖科学进展*, 2023, 29(6): 573 - 576, 579.
- [8] TAVERNA S, TONACCI A, FERRARO M, *et al.* High mobility group box 1: biological functions and relevance in oxidative stress related chronic diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(5): 849.
- [9] GAO J, ZHANG Z, YAN J Y, *et al.* Inflammation and coagulation abnormalities via the activation of the HMGB1-RAGE/NF- κ B and F2/Rhopathways in lung injury induced by acute hypoxia [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 52(2): 67.
- [10] 潘敏丽, 黄国定, 卢安全, 等. 依托咪酯对缺氧复氧诱导心肌细胞损伤及 HMGB1/RAGE/NF- κ B 通路的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2022, 39(2): 282 - 289.
- [11] ZHAO Y Z, ZHANG X N, YIN Y, *et al.* N-acetylserotonin alleviates retinal ischemia-reperfusion injury via HMGB1/RAGE/NF- κ B pathway in rats [J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(2): 228 - 238.
- [12] 任越磊, 姜艳. 甘草甜素抑制 HMGB1/RAGE 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经损伤的影响[J]. *中国病原生物学杂志*, 2023, 18(10): 1122 - 1126.
- [13] 于雯, 陈肖君, 肖正霞, 等. 槲皮素腹腔注射对大鼠视网膜缺血再灌注损伤的影响及其机制[J]. *山东医药*, 2023, 63(29): 31 - 35.
- [14] MUSAYEVA A, UNKRIG J C, ZHUTDIEVA M B, *et al.* Betulinic acid protects from ischemia-reperfusion injury in the mouse retina [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2440.
- [15] LIU X L, LIN S P, ZHONG Y Y, *et al.* Remimazolam protects against LPS-induced endotoxicity improving survival of endotoxemia mice [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 739603.
- [16] 王德勇, 涂英兵, 袁娟, 等. 基于 PERK/Nrf2/HO-1 信号通路研究瑞马唑仑对心肌缺血再灌注损伤大鼠铁死亡的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(1): 4427 - 4433.
- [17] 郭小丽, 杨昌明, 王婵, 等. 基于 Sirt1/FoxO1 通路探讨瑞马唑仑减轻脓毒症小鼠脑损伤的机制研究[J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(1): 82 - 90.
- [18] 王东亚, 乔丹, 陈伟佳, 等. 瑞马唑仑对颅脑损伤大鼠脑组织损伤及 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的影响[J]. *河北医学*, 2024, 30(2): 177 - 182.
- [19] 赵健衡, 王丽, 蒋燕, 等. 丙泊酚调节 SIRT1/HMGB1/NF- κ B 信号通路对缺血缺氧性脑损伤新生大鼠神经元损伤的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(4): 708 - 714.
- [20] HUANG S Q, WEN Y, SUN H Y, *et al.* Abdominal paracentesis drainage attenuates intestinal inflammation in rats with severe acute pancreatitis by inhibiting the HMGB1-mediated TLR4 signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(9): 815 - 834.
- [21] 颜培夏, 王媛媛. HMGB1、cTn I、CK-MB 及 NT-proBNP 对脓毒症心肌损伤的诊断价值[J]. *重庆医学*, 2023, 52(5): 737 - 741.
- [22] WANG J X, XIN Y Y, CHU T T, *et al.* Dexmedetomidine attenuates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113006.
- [23] 刘艳文, 刘水清, 林少伟, 等. 毛蕊花糖苷调节 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路对动脉粥样硬化大鼠内皮功能障碍的影响[J]. *天津医药*, 2023, 51(12): 1339 - 1343.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 周娟)

(上接第 15 面)

- [17] 王萍, 张少波, 张琼, 等. 利妥昔单抗克隆抗体局部注射联合甲磺强地松治疗甲状腺相关性眼病的临床疗效分析[J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28(2): 155 - 158.
- [18] KANG S, HAMED AZZAM S, MINAKARAN N, *et al.* Rituximab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 6(6): CD009226.
- [19] 何志伟, 刘洲君, 胡欣, 等. 利妥昔单抗单药或联合糖皮质激素治疗 Graves 眼病的有效性和安全性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2022, 38(8): 633 - 638.
- [20] BISCARINI F, MASETTI G, MULLER I, *et al.* Gut microbiome associated with Graves disease and Graves orbitopathy: the INDIGO multicenter European study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(8): 2065 - 2077.
- [21] KYRIAKOS G, PATSOURAS A, VOUTYRITSA E, *et al.* The role of TPOAb in thyroid-associated orbitopathy: a systematic review [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(7/8): 1740 - 1746.
- [22] KATAHIRA M, TSUNEKAWA T, MIZOGUCHI A, *et al.* Clinical significance of thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies in Graves' disease: a cross-sectional study [J]. *Hormones*, 2023, 22(2): 253 - 261.
- [23] 肖毅, 林安全, 刘奕, 等. 血清抗甲状腺球蛋白抗体在 Graves 病患者中表达水平及临床意义[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(4): 638 - 644.
- [24] ZAWADZKA-STARCZEWSKA K, STASIAK B, WOJCIECHOWSKA-DURCZYNSKA K, *et al.* Novel insight into non-genetic risk factors of Graves' orbitopathy [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(24): 16941.
- [25] 张雯, 王姬, 王晟宇, 等. 外周血 IgG4、IgG 及 IgG4/IgG 比值与 Graves 眼病严重程度、甲状腺免疫抗体的相关性分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(10): 74 - 76, 96.
- [26] 张海桃, 陈欢欢. 血清 IgG4 与甲状腺相关性眼病的研究进展[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2022, 42(9): 1335 - 1340.

(本文编辑: 梁琬 钱锋; 校对: 周娟)