

综述

甲状腺眼病中脂肪增生与非手术治疗的研究进展

欧钦翰, 陆水珍, 方丽英, 黄敏丽*

广西医科大学第一附属医院眼科, 广西南宁 530021

[中图分类号] R581; R771.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2112.2026.0512

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 欧钦翰,陆水珍,方丽英等.甲状腺眼病中脂肪增生与非手术治疗的研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2112.2026.0512.

[收稿日期] 2025-10-12 [录用日期] 2026-02-11 [上线日期] 2026-05-12

[摘要] 脂肪组织增生是甲状腺眼病(TAO)的病理基础之一,其非手术治疗仍面临巨大挑战。研究显示,眼眶组织具有独特的起源和代谢特征,眼眶成纤维细胞(OFs)为TAO的核心效应细胞。OFs通过增生而非肥大的方式扩张,其中胸腺细胞抗原1(Thy-1)和CD34⁺两个OFs亚群为主要的效应细胞。促甲状腺激素受体(TSH-R)和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)是TAO相关的两个核心受体,可通过其在胞外的亮氨酸结构域和胞内的 β -抑制蛋白结构进行链接形成串扰,共同介导磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)-叉头框蛋白O(FOXO)通路驱动OFs的分化;同时,表观遗传修饰、自噬及眼眶微环境中的高浓度视黄醇衍生物共同调节这一过程。IGF-1R的靶向药物替妥单抗已成为二线临床治疗药,但其对脂肪组织的改善程度有限;而靶向TSH-R/IGF-1R串扰、PI3K抑制剂及调控自噬的中药活性成分展现出潜在的应用前景。未来应重点关注多通路串扰机制及三维类器官模型的建立与应用,以期开发出针对脂肪增生的精准药物。本文系统综述TAO脂肪增生的生物学特征和调控网络及潜在的靶向治疗策略,旨在为开发非手术治疗措施提供参考。

[关键词] 甲状腺眼病; 脂肪增生; 眼眶疾病

Research advances in adipose hyperplasia and nonsurgical treatment in thyroid-associated ophthalmopathy

Ou Qin-Han, Lu Shui-Zhen, Fang Li-Ying, Huang Min-Li*

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

*Corresponding author, E-mail: 420306@sr.gxmu.edu.cn

[Abstract] Adipose tissue hyperplasia represents one of the pathological foundations of thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), and its nonsurgical management remains a major challenge. Studies have revealed that orbital tissues possess a unique developmental origin and metabolic profile, with orbital fibroblasts (OFs) serving as the core effector cells in TAO. OFs expand through hyperplasia rather than hypertrophy, and two OF subsets, namely the thymocyte antigen 1 (Thy-1)- and CD34⁺ OFs, are identified as the primary effector populations. The thyrotropin receptor (TSH-R) and the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) are two core receptors implicated in TAO; they can engage in crosstalk by linking through their extracellular leucine-rich domains and intracellular β -arrestin scaffolds, jointly mediating the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-forkhead box O (FOXO) signaling pathway to drive the differentiation of OFs. This process is coordinately regulated by epigenetic modifications, autophagy, and high concentrations of retinol derivatives within the orbital microenvironment. The IGF-1R-targeted agent teprotumumab has become a second-line clinical therapy, yet it shows limited improvement in adipose tissue hyperplasia. In contrast, strategies targeting TSH-R/IGF-1R crosstalk, PI3K inhibitors, and active constituents of traditional Chinese medicine that modulate autophagy have exhibited promising therapeutic potential. Future investigations should prioritize the mechanisms of multi-pathway crosstalk and the establishment and application of three-dimensional organoid models, with the aim of developing precision drugs against adipose hyperplasia. This review systematically summarizes the biological characteristics and regulatory networks of adipose hyperplasia in TAO, along with potential targeted therapeutic strategies, in order to provide a reference for the development of nonsurgical interventions.

[作者简介] 欧钦翰, 硕士研究生, 主要从事甲状腺眼病的相关研究

[通信作者] 黄敏丽, E-mail: 420306@sr.gxmu.edu.cn

[Key words] thyroid-associated ophthalmopathy; adipose hyperplasia; orbital diseases

甲状腺眼病(thyroid-associated orbitopathy, TAO)又称格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy),是一种与甲状腺疾病相关的自身免疫性疾病^[1];临床表现为程度不同的眼球突出、眼睑挛缩、眼球运动障碍和视神经压迫等;其核心病理变化涉及炎症浸润、脂肪组织增生、糖胺聚糖聚集和组织纤维化,其中脂肪组织的异常增生是关键因素之一^[2]。TAO相关的炎症、糖胺聚糖聚集和纤维化的相关研究已取得显著进展,但脂肪增生的分子机制尚不明确,临床仍以手术治疗为主。本文系统综述TAO脂肪增生的独特生物学特性、关键分子调控机制(包括细胞亚群、自身抗原、表观遗传和微环境等因素)及潜在的靶向治疗策略,旨在为开发相关的非手术治疗措施提供参考。

1 TAO的病理生理与眼眶脂肪组织(orbital adipose tissue, OAT)的独特性

1.1 TAO的病理生理 TAO的发生发展是一个由免疫介导、多因素参与的复杂病理过程。在疾病早期,

眼眶中以炎症浸润为核心特征,T细胞、B细胞及多种促炎因子大量聚集,这种持续的炎症环境不仅导致组织水肿,而且激活后续的一系列如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、蛋白激酶A(PKA)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等关键信号通路,进而导致疾病后期的三大病理变化:糖胺聚糖聚集、组织纤维化和脂肪组织增生(图1)。

目前,关于炎症诱导的糖胺聚糖聚集及晚期组织纤维化的研究较为深入,临床上已有糖皮质激素、免疫抑制剂及相关靶向药物等有效治疗方案。相比之下,脂肪组织增生作为导致患者眼球突出及外观改变的核心原因,其增生机制的研究和非手术治疗仍显不足。目前临床一线药物糖皮质激素并非直接针对脂肪增生机制,而二线药物替妥木单抗(teprotumumab)虽能缓解症状,但其对脂肪组织的作用显著低于眼外肌,且部分患者存在药物耐受等局限性。因此,探究OAT的生物学特征,是研究TAO相关病理变化及分子机制的基础,也可临床非手术治疗提供探索的方向。

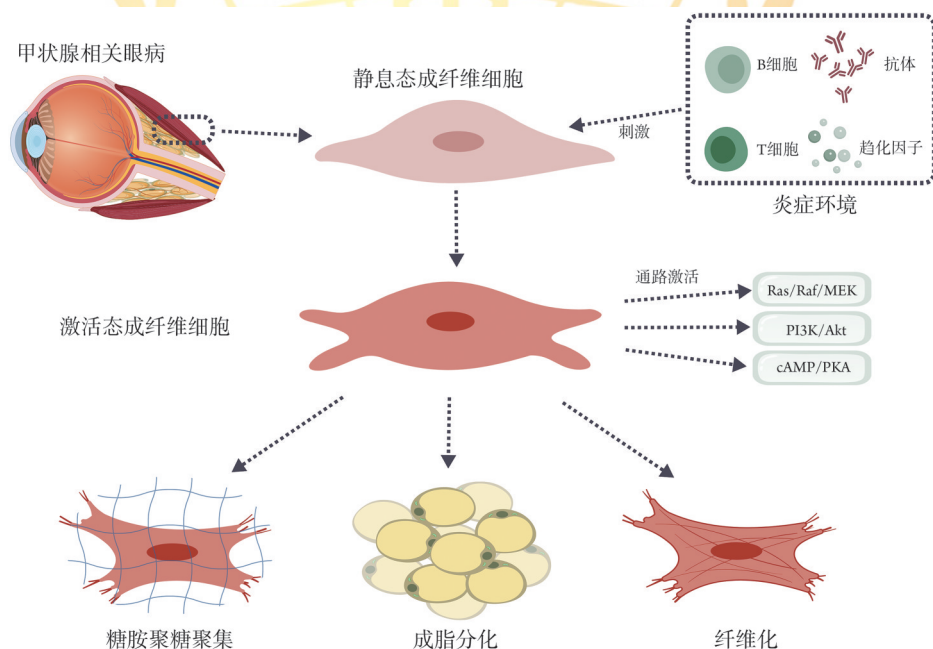


图1 甲状腺眼病的主要病理变化示意图

Fig.1 Schematic diagram of pathological changes in thyroid-associated ophthalmopathy

采用BioGDP.com^[3]绘制。成纤维细胞为甲状腺眼病中的关键效应细胞。PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; Ras. 大鼠肉瘤蛋白; Raf. Raf蛋白激酶; MEK. 丝裂原活化蛋白激酶激酶; Akt. 蛋白激酶B; cAMP. 环磷酸腺苷; PKA. 蛋白激酶A

1.2 OAT的组织特异性与生物学特征 OAT具有高度的组织特异性。不同于中胚层起源的全身性白色脂肪组织(WAT)、棕色脂肪组织(BAT), OAT主要起源于外胚层的颅神经嵴细胞或血管周围的局部间

充质细胞^[4]。这种胚胎起源的差异决定了OAT独特的基因表达, 研究显示, OAT的同源盒(HOX)基因低表达, 而WAT、BAT则高表达多种HOX基因家族成员。这种分子基础使得OAT在扩张方式、炎症信

号和代谢调节的反应上与其他脂肪组织存在显著差异^[5]。

在形态结构上，OAT富含硬脂酸，形成稳定的蜡状固态脂肪，可为眼内容物和眶内容物提供缓冲和保护。OAT呈小圆新生脂肪状，其直径约为白色脂肪细胞的50%，且胞内呈现单一大脂滴结构，与棕色脂肪细胞的多脂滴特征存在明显区别^[5]。在单纯肥胖状态下，OAT体积相对稳定，不随体重变化而扩张^[6]；但在TAO病理环境下，OAT呈示明显的增生倾向。在影像学 and 光镜观察中发现^[7]，TAO患者的OAT扩张主要源于脂肪细胞数量增多，而非单纯的细胞肥大。在OAT中可见大量具有高度成脂潜能的间充质前体细胞，即眼眶成纤维细胞(OFs)^[8]。OFs受炎症因子及自身抗体刺激，启动成脂分化程序并转化为成熟脂肪细胞，成为眼眶脂肪细胞数量增加的主要来源。因此，抑制OFs向脂肪细胞分化，是控制OAT增生的有效途径。

在代谢特征上，OAT的自身脂肪酸合成和脂肪分解活性较低，脂肪积累主要依赖外源性脂肪酸摄取；这与其特异性高表达长链脂肪酸转运蛋白SLC27A6，以及低表达瘦素和脂联素密切相关^[5]。

这个特征提示过量的外源性脂肪酸会促进OAT扩张，因此，除了控制炎症水平外，控制血脂水平也是减少OAT增生的关键。研究显示，使用他汀类药物降低血脂可显著减少TAO的发生^[9]。

在微环境特征上，由于眼部的代谢高度依赖视黄醇和维生素A，因此眼眶微环境中视黄醇衍生物水平较高，这些视黄醇衍生物为过氧化物酶体增殖物受体 γ (PPAR γ)的关键配体，与类视黄醇X受体(RXR)结合后激活PPAR γ 促进脂肪分化。因此，控制眼眶微环境中视黄醇衍生物的水平，尤其是9-顺式视黄酸和全反式视黄酸(ATRA)，是未来治疗TAO中脂肪分化的潜在靶点^[10]。此外，眼眶为骨性密闭结构，且OAT被纤维组织分隔成独立的小叶结构；在病理性炎症水肿过程中，这种相对密闭的解剖空间导致眼眶内压力迅速升高。既往研究提示，眼眶高压环境产生的机械应力会刺激OFs向脂肪细胞转化^[11]。然而，目前关于机械压力在TAO中的研究多局限于炎症反应和糖胺聚糖聚集，其在脂肪增生中的具体作用机制尚待进一步研究。OAT、WAT与BAT的主要生理与病理特征见表1。

表1 眼眶脂肪组织和白色脂肪组织、棕色脂肪组织的对比
Tab.1 Comparison of orbital adipose tissue, white adipose tissue, and brown adipose tissue

项目	OAT	WAT/BAT
胚胎起源	主要起源于外胚层神经嵴或血管周围间充质	起源于中胚层
基因表达	同源盒基因(HOX)低表达	HOX高表达
细胞形态	直径约为WAT的50%，呈单一大脂滴形态	WAT直径大，呈单一大脂滴形态； BAT直径小，呈多脂滴形态
生理功能	为眼眶提供缓冲、保护及稳定的蜡状固态支撑	WAT：能量储存、分泌功能； BAT：能量消耗、产热
代谢调节	不随体重变化扩张，自身合成/脂解活性低	随全身能量平衡显著扩张或萎缩
脂肪摄取	依赖外源性摄取，脂肪酸转运蛋白SLC27A6高表达	可自身合成与脂解循环
代谢环境	高视黄醇衍生物环境	低视黄醇衍生物环境
解剖环境	骨性空间和纤维分割的密闭空间，易产生高机械压力	空间开阔，不易产生机械压力
病理表现	显著增生，主要由眼眶成纤维细胞转化	在由甲亢引起的TAO中脂解加强， 单纯TAO中通常无病理累积

OAT. 眼眶脂肪组织；TAO. 甲状腺眼病；WAT. 白色脂肪组织；BAT. 棕色脂肪组织；SLC27A6. 溶质载体家族27

2 眼眶脂肪分化的细胞与分子机制

基于OAT独特的生理与病理生物学行为，探究其分子机制是揭示TAO脂肪增生过程及寻找治疗靶点的关键。以下从核心效应细胞、自身抗原、表观遗传及微环境等维度，综述OAT的特异性增生机制。

2.1 核心效应细胞 OFs 不同亚群对脂肪分化的影响 OFs作为TAO的核心效应细胞，具备向OAT分

化的潜能。根据细胞表面标志物胸腺细胞抗原1(Thy-1，又称CD90)的表达情况，OFs可分为Thy-1⁺和Thy-1⁻两个亚群。Thy-1⁺ OFs通过抑制酪氨酸蛋白激酶Fyn来降低PPAR γ 活性，并释放抗脂肪因子降低Thy-1⁻ OFs的活性，进而抑制脂肪生成^[12]。在促纤维化因子[如转化生长因子(TGF- β)]刺激下，Thy-1⁺ OFs更倾向于分化为肌成纤维细胞。而Thy-1⁻ OFs中PPAR γ 高度表达，呈现明显的脂肪分化潜能。Koumas等^[13]发现，采用PPAR γ 配体处理高度纯化的

Thy-1⁺和Thy-1⁻眼眶前脂肪细胞群时,仅在Thy-1⁺细胞中观察到脂肪生成。因此,Thy-1⁺ OFs和Thy-1⁻ OFs细胞的比例平衡在TAO的病理改变中发挥关键作用。当Thy-1⁺ OFs的比例降低,或Thy-1⁻ OFs的比例升高时,均可促进OFs分化为脂肪细胞^[14]。

起源于神经外胚层的OFs并不表达CD34;但在炎症环境下,外周血单核细胞会浸润眼眶间质并转化为CD34⁺的纤维细胞^[15]。这种循环细胞的迁移,不仅改变了眼眶组织的表型,还增加了成脂能力。CD34⁺亚群在TAO患者的OFs中占比达80%,且细胞表面的促甲状腺激素受体(TSH-R)和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)等关键受体高表达,进而释放金属蛋白酶PAPP-A强化IGF-1的信号转导,增强成脂能力^[16]。

目前尚无报道证实OFs的两个亚群(Thy-1⁺和Thy-1⁻)与CD34⁺之间存在串扰;但根据现有证据推测,CD34⁺纤维细胞作为外周血来源的前体细胞,在趋化因子[如趋化因子配体12(CXCL12)]的募集下浸润至眶脂及结缔组织中,可分泌大量炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6等,降低Thy-1⁺ OFs对Thy-1⁺ OFs细胞的抗成脂信号的应答,促进脂肪生成;另外,大量炎症因子进一步激活Thy-1⁺细胞的成纤维化作用,诱导表达 α -SMA向肌成纤维细胞转化^[17]。综上所述,OFs的两个亚群(Thy-1⁺和Thy-1⁻)与CD34⁺可共同介导TAO从早期活跃炎症、脂肪组织扩张到晚期慢性组织纤维化重塑的完整病理过程;因此,靶向特定表型的OFs,阻断它们之间的串扰,可能会成为治疗TAO的新方向。

2.2 自身抗原受体介导成脂信号通路 自身抗原受体介导的信号转导是OFs成脂分化的核心所在。在TAO病理环境中,OFs表面的TSH-R与IGF-1R呈高表达,是OFs对成脂信号反应敏感性增高的分子基础^[18]。

TSH-R是一种G蛋白偶联受体(GPCR)。TAO患者OFs的TSH-R水平是非TAO患者的11倍^[19]。TSH-R在被TSH、TRAb和IL-6等信号刺激后,通过激活PI3K/蛋白激酶B(Akt)通路,使核转录因子叉头框蛋白O(FOXO)发生磷酸化并移出胞核,解除其对PPAR γ 启动子的转录抑制,进而启动成脂分化转录程序^[20]。除PPAR γ 外,TSH-R还可激活miRNA来调节OFs的增殖。Woeller等^[21]发现,TAO患者的TSH-R被激活后,可诱导miR-146a和miR-155表达,降低靶基因ZNR3和PTEN(阻断细胞增殖)的表达,间接地加强OFs的增殖。上述转录增加和表观激活的协同调控,可共同促进OFs的成脂分化。IGF-1R是一种酪氨酸激酶受体,TAO患者OFs的IGF-1R水平是非TAO人群的3倍^[19]。该受体上含有IGF-I和IGF-II

两个结构域,可分别激活MAPK和PI3K/Akt两个信号通路。其中PI3K/Akt通路与TSH-R可增强PPAR γ 的表达,促进OFs向脂肪细胞分化^[22]。以IGF-1R为靶点的teprotumumab目前已成为二线治疗药物。

IGF-1R和TSH-R为两个独立的受体,但两者之间存在一定的串扰。IGF1作为IGF-1R的信号因子,可增强OFs的TSH-R表达,而免疫球蛋白在与TSH-R结合后,通过TSHR/IGF-1R串扰激活IGF-1R^[23]。早期研究认为TSH-R和IGF-1R的协同作用主要依赖于 β -抑制蛋白(β -arrestin)介导,在Krieger的研究中证实,因为存在TSH-R与IGF-1R复合体的结构,在TSH-R激活后,与IGF-1R的协同作用可增强下游PI3K/Akt通路的信号转导。 β -arrestin 1是维持TSH-R与IGF-1R复合体稳定性的重要分子,其缺失会导致复合体结合中断及串扰中断^[24]。Latif等^[25]的分子动力学模拟与免疫共沉淀实验结果显示,TSH-R的富亮氨酸重复序列可与活化态的IGF-1R胞外结构域直接结合,形成稳定的跨膜复合物。这种相互作用在长时程模拟中稳定性极高,且在 β -arrestin结合缺陷的细胞模型中依然能够检测到该复合物的存在,提示该结构的独立性。因此,以双通路或靶向通路之间链接作为靶点的治疗策略,可能是突破单靶点药物替妥单抗存在脂肪响应差、药物耐受等局限的关键方向。TSH-R与IGF-1R的具体连接串扰的表现见图2。

除了上述的两个重要通路,Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)通路在抑制前脂肪细胞分化中发挥关键作用。根据转录组学分析,Wnt信号在脂肪生成早期富集并激活,与脂肪分化标志基因PPAR γ 、脂肪酸结合蛋白4(FABP4)等动态表达密切相关^[26],而PI3K/Akt通路的激活可促进 β -catenin的降解,解除 β -catenin对成脂分化的抑制效应。因此Wnt/ β -catenin通路也可作为分子靶点药物的备选策略^[26]。

2.3 表观遗传和微环境 表观遗传在TAO脂肪分化中同样发挥重要作用。在脂肪生成过程的初始增殖阶段,当受到脂肪生成因子诱导时,处于静止期的OFs在30~60 min迅速表达早期基因(IEGs);这些基因作为对有丝分裂原的启动因子,启动后续的转录级联反应,最终驱动成熟脂肪细胞的形成^[27]。在此过程中,赖氨酸特异性去甲基化酶1(LSD1)发挥关键作用。LSD1在TAO患者的眼眶脂肪细胞中特异性高表达,并通过在启动子区域的组蛋白H3赖氨酸9二甲基化(H3K9me2)来促进脂肪细胞基因(如PPAR γ 、FABP4)激活;激活其转录表达,从而促进脂肪分化^[28]。此外,非编码RNA也在脂肪分化中发挥重要作用,如miR-130a在Thy-1⁻ OFs中表达增加,可抑制AMPK进而促进脂质积累^[29],而miR-27a/b的

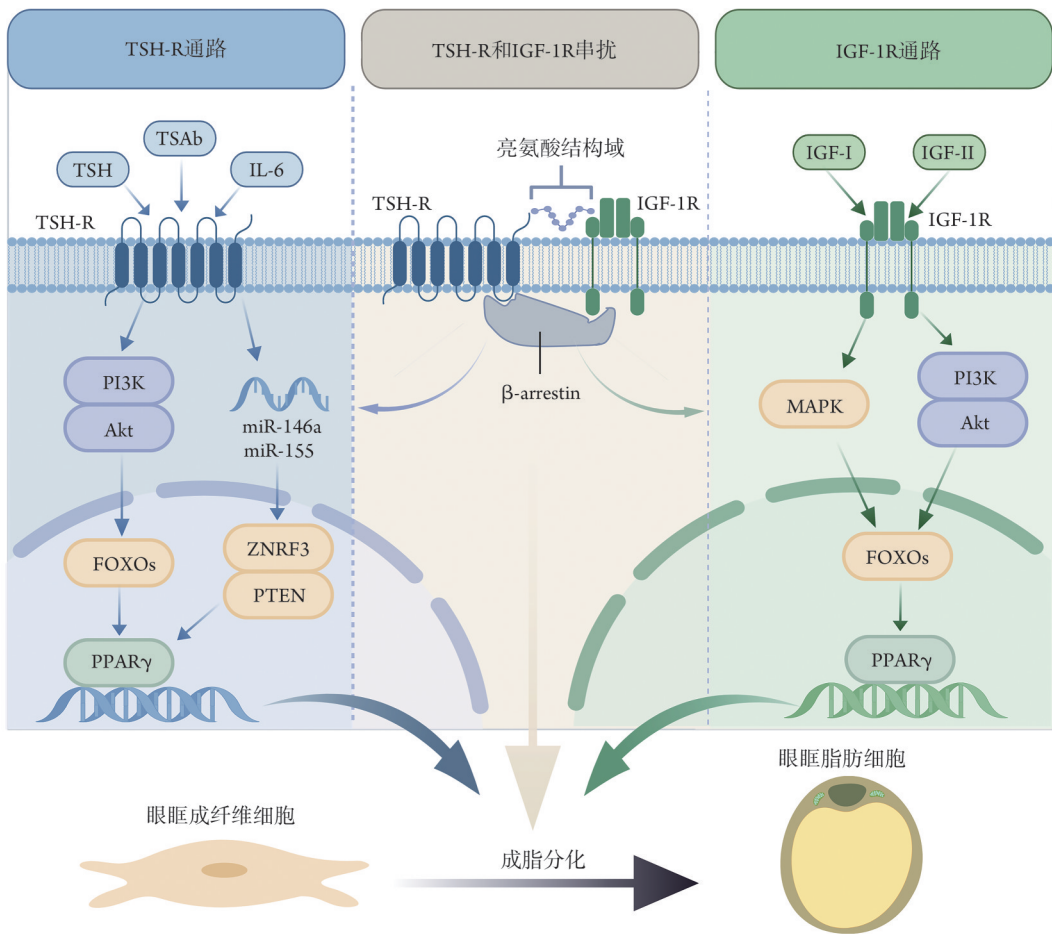


图2 甲状腺眼病的自身抗原介导的脂肪分化示意图

Fig.2 Schematic diagram of adipose differentiation mediated by autoantigens in TAO

采用BioGDP.com^[3]绘制。促甲状腺素受体(TSH-R)和胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)是眼眶成纤维细胞的两个关键抗原。TSH. 促甲状腺素; TSAb. 甲状腺刺激抗体; IL-6. 白细胞介素-6; IGF. 胰岛素样生长因子; PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt. 蛋白激酶B; FOXO. 叉头框蛋白O; PPAR γ . 过氧化物酶体增殖物受体 γ ; ZNRF3. 锌指和环指蛋白3; PTEN. 磷酸酶与张力蛋白同源物; β -arrestin. β -抑制蛋白; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; miR. 微小RNA

低表达，解除其对 PPAR γ 的抑制，促进脂肪分化^[30]。

眼眶中有高浓度的视黄醇衍生物，其作为 RXR 配体可促进 PPAR γ -RXR 二聚体的形成，进而激活成脂信号。但另一方面，维生素 D₃ 的受体 VDR 的激活同样依赖 RXR 形成二聚体，与 PPAR γ 之间存在竞争性结合^[31]。这种配体间的竞争性结合模式可解释流行病学中“维生素 D 缺乏是 TAO 风险因素”的生物学基础，即 VDR 减少可少促进 PPAR γ -RXR 的结合^[32]。除了眼眶微环境，血脂增高也是 TAO 发病的风险之一。研究显示，高胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高与 TAO 的发生及临床活动性密切相关^[33]，特别是与 TAO 患者的临床评分呈正相关；提示血脂异常可能成为 TAO 的一个新风险因子，这可能与眼眶的脂肪分化依赖外源性脂肪摄取相关。

最后，自噬也在 TAO 中起重要作用。自噬可通过溶酶体途径清除异常的细胞器与蛋白质，调控炎

症、免疫等生理病理过程。TAO 的早期阶段以炎症反应为主要病理变化，这种炎症变化会诱导 OFs 中自噬的异常激活，进而推动细胞向脂肪细胞分化。在早期的 TAO 患者样本中发现，自噬相关基因 ATG5、LC3 及 SQSTM1 的表达量均明显高于健康对照组，提示激活的自噬可能参与 TAO 眼眶脂肪组织增生的病理过程^[34]。使用自噬抑制剂氯喹处理 OFs 时，其脂肪分化能力较对照组明显下降^[35]。此外，敲除自噬相关基因 ATG5，同样能有效抑制 OFs 向脂肪细胞的分化。但在晚期 TAO 中，自噬情况与前面相反，雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路呈现过度激活状态，过度抑制自噬活性，通过加剧炎症和纤维化反应，间接调控脂肪分化。Kuraishy 等^[36]发现，使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素激活自噬后，可抑制脂肪细胞分化。总之，自噬在 TAO 中有着双刃剑的作用，在不同的发病阶段，对脂肪分化起着不同的作用，其具体的机制还需要进一步探究。

综上,TAO的成脂病理并非单一信号通路的孤立行为,而是由自身抗原、表观遗传、微环境代谢及自噬等模式共同组成调控网络(图3)。除TSH-R与IGF-1R之间已明确存在串扰外,其他成脂改变之间

是否存在串扰或形成调控网络,尚缺少系统性研究。未来可通过多组学研究和类器官研究,开展进一步的探索。

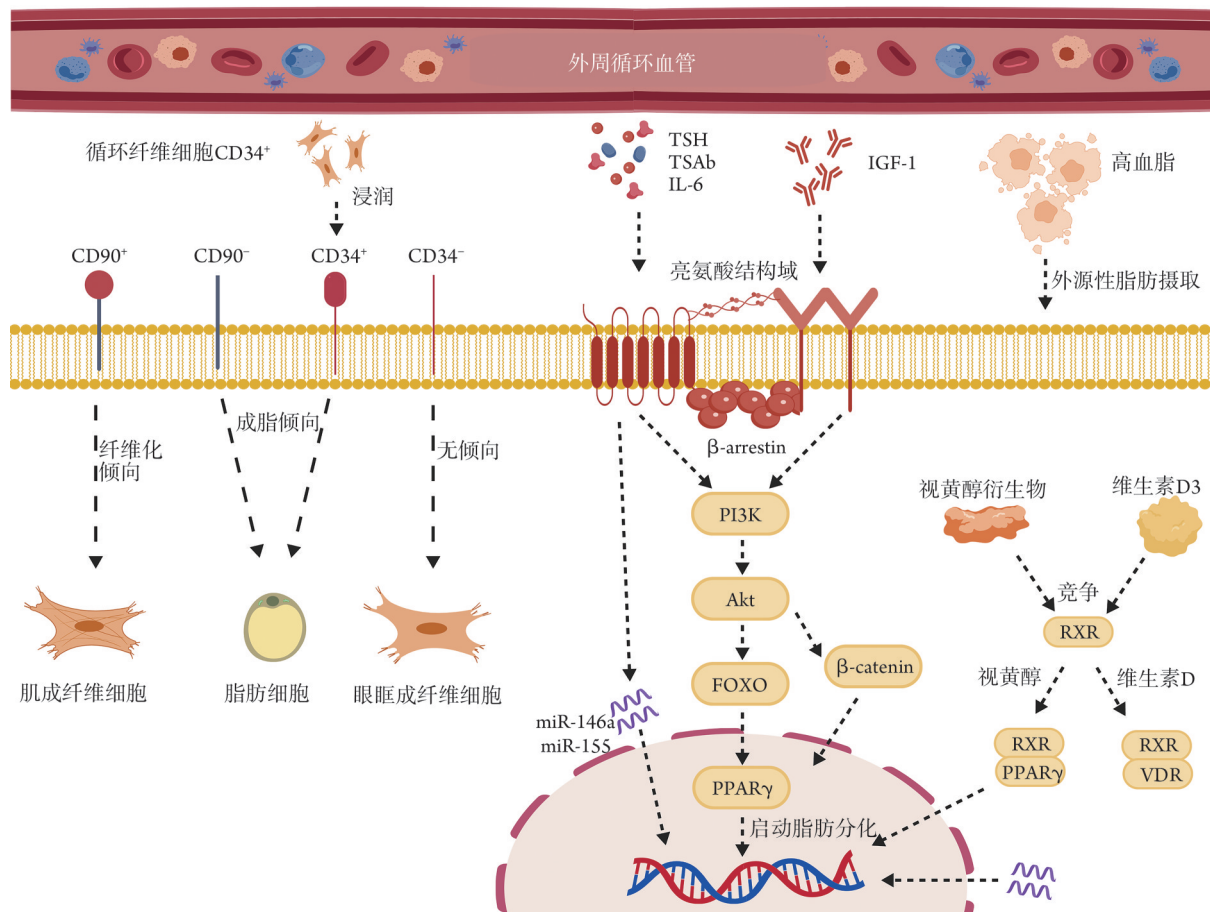


图3 甲状腺眼病的脂肪分化的靶点示意图

Fig.3 Schematic diagram of fat differentiation targets in TAO

采用BioGDP.com^[3]绘制。TSH, 促甲状腺素; TSAbs, 甲状腺刺激抗体; IL-6, 白细胞介素-6; IGF-1, 胰岛素样生长因子1; β-arrestin, β-抑制蛋白; PI3K, 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt, 蛋白激酶B; FOXO, 叉头框蛋白O; PPARγ, 过氧化物酶体增殖物受体γ; β-catenin, β-连环蛋白; RXR, 类视黄醇X受体; VDR, 维生素D受体。

3 基于病理机制的TAO治疗策略

以TAO相关信号通路为靶点的治疗策略已广泛应用于临床。糖皮质激素是TAO的一线治疗药。糖皮质激素可抑制炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6]和前列腺素的释放,减少成纤维细胞的活化,从而间接抑制脂肪生成;但对于已分化的脂肪细胞则疗效有限^[37]。MRI纹理分析研究显示,眼眶脂肪和眼外肌对糖皮质激素治疗反应的敏感性不同。治疗后的脂肪组织均匀性增加、熵值降低,提示经治疗后脂肪组织的形态获得改善。而眼外肌在治疗后的变化更为显著,均匀性和厚度变化更为明显^[38]。虽然糖皮质激素为TAO的一线治疗方案,但并不直接作用于OFs脂肪分化所致眼眶脂肪增生

的相关靶点,对脂肪分化的治疗作用有限,对于脂肪增生所致的眼突患者,目前的治疗以手术或靶向药物为主。

替妥木单抗是首个获批的TAO靶向药物,可阻断IGF-1R胞外结构域抑制下游Akt通路,减少脂肪分化。Jain等^[39]的临床试验结果显示,接受替妥木单抗治疗的TAO患者,在24周时,临床活动评分改善,眼球突出程度减轻;与安慰剂组相比,替妥木单抗组患者在所有主要和次要终点(如眼球突出程度和临床活动评分的减少)上均表现出更好的获益。Kahaly等^[40]的双盲对照随机实验中,纳入了171例处于活动期中重度TAO患者,进行每3周1次,共8次的治疗方案,结果显示,患者眼球突出程度明显减轻,且在停药一年内无复发。尽管该研究未直接展

示脂肪组织的影像学体积变化,但由于眼球突出是眼眶脂肪增生与组织扩张的直接临床表现,眼球突出程度的减轻可被视为有效抑制眼眶脂肪组织增生、缓解眼眶容积压力的临床表现。对于静止期的慢性TAO患者,替妥木单抗也表现出显著的改善作用。Ugradar等^[3]的研究纳入了31例平均病程81个月的慢性TAO患者,进行每3周1次,共8次的治疗方案,结果显示,眼球突出平均减少3.5 mm(>2 mm为临床改善),眼眶脂肪体积平均减少约2101 mm³。这也提示,即使在静止期,IGF-1R通路仍处于活跃状态^[41]。在Douglas等^[42]同样发现,经替妥木单抗治疗后,处于静止期的TAO患者眼球突出度下降,MRI显示眼眶脂肪体积平均减少35%。但Jain等^[39]的影像学研究发现,治疗24周后患者眼眶脂肪体积平均减少29%,眼外肌体积降低33%,脂肪组织的药物响应程度显著低于肌肉组织,且治疗后的脂肪体积仍高于健康对照组。这种单靶点药物对脂肪组织的干预效应弱于肌肉,可能源于成脂机制的复杂调控网络。如前所述,TSH-R和IGF-1R之间存在结构上的连接盒信号串扰,加之Wnt通路的补充,使得单一靶点难以完全阻断脂肪分化。

TSH-R作为串扰的关键受体,其靶向药物尚未有药物用于临床。研究显示,TSH-R阻断抗体K1-70可降低大鼠甲状腺中总T₄、游离T₄及促甲状腺素受体抗体水平^[43]。在一项18名TAO患者的一期临床试验中,K1-70表现出良好的安全性和耐受性,未观察到明显的免疫原性反应^[44]。因此,加快TSH-R药物的实验,对减少IGF-1R和TSH-R串扰所带来的疗效不佳,有望提供良好的治疗策略。另外,PI3K作为TSH-R和IGF-1R串扰后共同激活通路中的关键靶点,以它作为靶点可加强下游成脂基因的激活。Ko等^[45]的体外细胞实验显示,采用PI3K选择性抑制剂Kidelalisib作为治疗药物,可阻断下游AKT/mTOR/FOXO1通路,并且能够剂量依赖性地抑制PPAR γ 、CCAAT增强子结合蛋白 α (C/EBP α)和C/EBP β 的表达,减少脂滴积聚,从而抑制脂肪分化;提示PI3K抑制剂可作为TAO治疗的潜在药物。

PPAR作为重要的成脂关键因子,也具有TAO治疗的潜力。在Malboosbaf等^[46]发现,辛伐他汀可通过诱导铁死亡,下调成脂基因PPAR γ 和C/EBP α 表达,减少脂滴形成。丹参酮IIA作为丹参中提取的亲脂性二萜化合物,在一项体外研究中,可激活细胞外信号调节激酶(ERK)通路,显著下调PPAR γ 、C/EBP α 等脂肪生成关键因子,抑制脂质分化^[47]。白藜芦醇是从中草药虎杖或多种水果(如葡萄、浆果)根中提取的多酚植物抗菌素,在一项TAO体外实验显示,白藜芦醇可拮抗PPAR γ 激动剂罗格列酮的作

用,减少脂肪细胞数量及脂滴积累;其机制涉及ERK、c-Jun氨基末端激酶(JNK)与核因子- κ B(NF- κ B)通路的协同调控^[48]。目前此类药物尚未见在患者中进行临床试验的报道。

以自噬作为靶点的药物也可在TAO中发挥重要作用。在一项TAO体外模型研究中,使用淫羊藿苷调控AMPK/mTOR信号轴,可增加mTOR的表达,抑制自噬过程进而阻断脂肪生成^[49]。而使用mTOR抑制剂西罗莫司,可抑制mTOR复合物1而减少脂肪生成^[34]。Lanzolla等^[50]报道的一项单中心观察性研究显示,30例中重度TAO患者采用西罗莫司或静脉注射甲泼尼龙治疗24周后,西罗莫司组多项指标的改善程度明显高于甲泼尼龙组^[50]。上述研究提示对自噬的合理调控可有效控制脂肪分化,采用调控自噬治疗TAO脂肪分化具有巨大潜力。

4 总结与展望

综上所述,眼眶脂肪组织与白色脂肪组织、棕色脂肪组织在生理上存在差异;TAO的病理核心细胞,即眼眶成纤维细胞根据表面抗原不同和来源不同,其分化为脂肪细胞的能力也存在差异;TSH-R和IGF-1R之间的串扰为主要的TAO致病抗原。近期研究显示,即使细胞内 β -arrestin链接断开,其胞外的富亮氨酸结构域仍能维持串扰能力。针对上述病理变化,以IGF-1R为靶点的替妥木单抗已成为临床二线治疗药,其他靶点的药物也有较大潜力。此外,独特的眼眶微环境是脂肪分化的重要影响因素,视黄醇衍生物和维生素D对于PPAR γ 的竞争性结合可直接影响脂肪分化。将OFs离体培养在在三维胶原基质中,模拟TAO眼眶高压环境,Thy-1⁺ OFs更易分化为脂肪细胞^[11]。最后,吸烟也是TAO的高风险因素,使用香烟烟雾提取物对OFs进行干预,可观察到OFs的成脂分化能力加强^[51]。

尽管对TAO的脂肪增生的研究已取得一定进展,但仍存在许多未解的机制问题:比如香烟烟雾提取物虽能增强OFs的成脂能力,但相关机制仍不清楚;Thy-1⁺和Thy-1⁻ OFs细胞在纯化分离培养后会迅速恢复为混合表型状态^[11];此间是否存在关联及对脂肪分化干预尚待进一步研究;外周血循环CD34⁺纤维细胞浸润眼眶时,眼眶CD34⁺ OFs会分泌一种名为slit2的蛋白来降低自身免疫调节因子(AIRE)、甲状腺球蛋白(TG)、促甲状腺素受体(TSH-R)和主要组织相容性复合体II类分子(MHC-II)等关键致病基因的表达,减少炎症产生,但对于脂肪分化的作用仍有待探究。自噬在TAO的不同发病阶段,对脂肪分化起不同作用,但其机制亦不明确。除此之外,肠道菌群与眼眶免疫环境的调控,也是未来

的探索方向之一。TAO患者的肠道菌群多样性(α 多样性)常低于健康对照组^[52],肠道菌群中某些抗原可能与OFs中的抗原(如TSH-R)相似而引发交叉反应,导致免疫系统攻击眼眶组织,菌群失调也可导致肠黏膜通透性增大,造成细菌产物(如脂多糖)入血,激活系统性炎症,但目前暂无明确证据表明菌群与眼眶脂肪分化的直接关联。

在实验方面,由于眼眶的特殊性,以往相关研究多以体外实验为主,随着类器官模型与表观遗传技术的进步与推广,未来可通过构建含眼眶成纤维细胞、免疫细胞及血管内皮细胞的3D类器官模型,模拟眼眶微环境,用于探索脂肪增生的关键机制。同时,利用全基因组甲基化测序与长链非编码RNA(lncRNA)表达谱分析,挖掘DNA甲基化、lncRNA等表观遗传分子对脂肪分化的调控作用,有望发现新的治疗靶点。

【参考文献】

- [1] 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[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): G43-G67.
- [2] Lee ACH, Kahaly GJ. Unravelling the pathogenic mechanisms in Graves' orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2025, 14(5): e250200.
- [3] Jiang S, Li H, Zhang L, *et al.* Generic Diagramming Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [4] Gaca PJ, Lewandowicz M, Lipczynska-Lewandowska M, *et al.* Embryonic development of the orbit[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2022, 239(1): 19-26.
- [5] Zhang L, Evans A, von Ruhland C, *et al.* Distinctive features of orbital adipose tissue (OAT) in Graves' orbitopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9145.
- [6] Cheng Y, Zhang K, Liu J, *et al.* Is orbital adipose tissue obesity-privileged? The relationship between small adipocyte size and metabolically healthy state from the view of orbital fat[J]. *J Endocrinol Invest*, 2025, 48(7): 1549-62.
- [7] Cheng L, Hu J, Zhang L, *et al.* Repurposing lenvatinib as a potential therapeutic agent against thyroid eye disease by suppressing adipogenesis in orbital adipose tissues[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(11): 1305.
- [8] Kim DW, Kim S, Han J, *et al.* Transcriptomic profiling of thyroid eye disease orbital fat demonstrates differences in adipogenicity and IGF-1R pathway[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(24): e182352.
- [9] Clark JE, Stan MN. Statin use associated with lower incidence of developing thyroid eye disease in newly-diagnosed Graves' disease[J]. *Clinical Thyroidology*, 2021, 33(6): 266-268.
- [10] Hamza MS, Pott S, Vega VB, *et al.* De-novo identification of PPAR γ /RXR binding sites and direct targets during adipogenesis[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4907.
- [11] Li H, Fitchett C, Kozdon K, *et al.* Independent adipogenic and contractile properties of fibroblasts in Graves' orbitopathy: an *in vitro* model for the evaluation of treatments[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95586.
- [12] Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, *et al.* Orbital Fibroblast Heterogeneity May Determine the Clinical Presentation of Thyroid-Associated Ophthalmopathy[J]. *TJ Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1): 385-392.
- [13] Koumas L, Smith TJ, Feldon S, *et al.* Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes[J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(4): 1291-1300.
- [14] Smith TJ. Fibrocyte participation in thyroid-associated ophthalmopathy suggests new approaches to therapy[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023, 39(6S): S9-S18.
- [15] Douglas RS, Afifyan NF, Hwang CJ, *et al.* Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 430-438.
- [16] Conover CA, Bale LK, Stan MN. PAPP-A as a potential target in thyroid eye disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2024, 109(12): 3119-25.
- [17] Smith TJ. Potential roles of CD34+ fibrocytes masquerading as orbital fibroblasts in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 581-594.
- [18] Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1062045.
- [19] Tsui S, Naik V, Hoa N, *et al.* Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4397-4405.
- [20] Kulbay M, Tanya SM, Tuli N, *et al.* A comprehensive review of thyroid eye disease pathogenesis: from immune dysregulations to novel diagnostic and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11628.
- [21] Woeller CF, Roztocil E, Hammond C, *et al.* TSHR signaling stimulates proliferation through PI3K/Akt and induction of miR-146a and miR-155 in thyroid eye disease orbital fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(13): 4336-4345.
- [22] Kim DW, Kim S, Han J, *et al.* Transcriptomic profiling of thyroid eye disease orbital fat demonstrates differences in adipogenicity and IGF-1R pathway[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(24): e182352.
- [23] Basak M, Bhattacharjee D, Kar A, *et al.* TSH receptor and IGF1 receptor expression in Circulating Fibrocytes in the pathogenesis of Graves' Orbitopathy[J]. 2024-06-20, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4521745/v1>
- [24] Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. TSH/IGF1 receptor crosstalk: mechanism and clinical implications[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 209: 107502.
- [25] Latif R, Mezei M, Davies TF. Mechanisms in thyroid eye disease: the TSH receptor interacts directly with the IGF-1 receptor[J]. *Endocrinology*, 2025, 166(2): bqaf009.
- [26] Kim DW, Taneja K, Hoang T, *et al.* Transcriptomic profiling of control and thyroid-associated orbitopathy (TAO) orbital fat and TAO orbital fibroblasts undergoing adipogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 24.
- [27] Shahida B, Johnson PS, Jain R, *et al.* Simvastatin downregulates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy patients[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(9): 1230-1239.
- [28] Xu Y, Hu J, Fan Y, *et al.* LSD1 induces H3 K9 demethylation to

- promote adipogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2025, 18(1): 28.
- [29] Hammond CL, Roztocil E, Gonzalez MO, *et al.* MicroRNA-130a is elevated in thyroid eye disease and increases lipid accumulation in fibroblasts through the suppression of AMPK[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(1): 29.
- [30] Jang SY, Chae MK, Lee JH, *et al.* MicroRNA-27 inhibits adipogenic differentiation in orbital fibroblasts from patients with Graves' orbitopathy[J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221077.
- [31] Chan LS, Wells RA. Cross-Talk between PPARs and the partners of RXR: a molecular perspective[J]. *PPAR Res*, 2009, 2009: 925309.
- [32] Chan HN, Zhang XJ, Ling XT, *et al.* Vitamin D and ocular diseases: a systematic review[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4226.
- [33] Cardo C, Bernardo SR, Pinotti PMAB, *et al.* The relationship between cholesterol levels and thyroid eye disease[J]. *Eur Thyroid J*, 2025, 14(1): e240133.
- [34] Yoon JS, Lee HJ, Chae MK, *et al.* Autophagy is involved in the initiation and progression of Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2015, 25(4): 445-454.
- [35] Guo Y, Li H, Chen X, *et al.* Novel roles of chloroquine and hydroxychloroquine in Graves' orbitopathy therapy by targeting orbital fibroblasts[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1906-1917.
- [36] Al-Kuraishy HM, Sulaiman GM, Mohammed HA, *et al.* The role of autophagy in Graves disease: knowns and unknowns[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1480950.
- [37] Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 104-116.
- [38] Wang YY, Wu Q, Chen L, *et al.* Texture analysis of orbital magnetic resonance imaging for monitoring and predicting treatment response to glucocorticoids in patients with thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(7): 676-684.
- [39] Jain AP, Gellada N, Ugradar S, *et al.* Teprotumumab reduces extraocular muscle and orbital fat volume in thyroid eye disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(2): 165-171.
- [40] Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, *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.
- [41] Ugradar S, Kang J, Kossler AL, *et al.* Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease[J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36(8): 1553-1559.
- [42] Douglas RS, Couch S, Wester ST, *et al.* Efficacy and safety of teprotumumab in patients with thyroid eye disease of long duration and low disease activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): 25-35.
- [43] Furmaniak J, Sanders J, Young S, *et al.* In vivo effects of a human thyroid-stimulating monoclonal autoantibody (M22) and a human thyroid-blocking autoantibody (K1-70) [J]. *Auto Immun Highlights*, 2012, 3(1): 19-25.
- [44] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, *et al.* TSH receptor specific monoclonal autoantibody K1-70(TM) targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy-Results from a phase I clinical trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(6): 878-887.
- [45] Ko J, Kim JY, Lee EJ, *et al.* Inhibitory effect of idelalisib, a selective phosphatidylinositol 3-kinase δ inhibitor, on adipogenesis in an *in vitro* model of Graves' orbitopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11): 4477-4485.
- [46] Malboosbaf R, Maghsoomi Z, Emami Z, *et al.* Statins and thyroid eye disease (TED): a systematic review[J]. *Endocrine*, 2024, 85(1): 11-17.
- [47] Rhiu S, Chae MK, Lee EJ, *et al.* Effect of tanshinone IIA in an *in vitro* model of Graves' orbitopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5900-5910.
- [48] Kim CY, Lee HJ, Chae MK, *et al.* Therapeutic effect of resveratrol on oxidative stress in Graves' orbitopathy orbital fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11): 6352-6361.
- [49] 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*[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 45.
- [50] Lanzolla G, Maglionico MN, Comi S, *et al.* Sirolimus as a second-line treatment for Graves' orbitopathy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(11): 2171-2180.

(责任编辑：蒋铭敏, 张小利)