

· 临床研究 ·

## 血脂联合磁共振参数在甲状腺相关性眼病糖皮质激素治疗疗效预测中的价值

张海桃<sup>1</sup>, 胡昊<sup>2</sup>, 王月月<sup>1</sup>, 段欣洁<sup>1</sup>, 陈露<sup>2</sup>, 张为中<sup>3,4</sup>, 许晓泉<sup>2</sup>, 陈欢欢<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, <sup>2</sup>放射科, 江苏 南京 210029; <sup>3</sup>伊犁哈萨克自治州友谊医院眼科, 伊犁州临床医学研究院, 新疆 伊犁 835099; <sup>4</sup>南京医科大学第一附属医院眼科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 评估血清脂代谢指标联合眼眶磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)定量参数在预测中重度活动期甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)患者糖皮质激素(glucocorticoid, GC)治疗疗效中的价值。方法: 回顾性纳入44例接受GC治疗的中重度活动期TAO患者, 根据GC疗效将患者分为敏感组( $n=28$ )和抵抗组( $n=16$ )。收集两组患者在GC治疗前的血清脂代谢指标和基于眼眶MRI测得的泪腺突出度/眼眶脂肪厚度(lacrimal gland herniation/orbital fat thickness, LGH/OFT)及其他临床参数, 并比较两组间各参数差异。采用Logistic回归和受试者工作特征曲线分析与GC治疗疗效相关的独立预测因子并评估其预测价值。结果: 敏感组患者血清总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著低于抵抗组( $P=0.005$ ,  $P=0.019$ ), 且敏感组病程更短( $P=0.037$ )。敏感组患者LGH/OFT显著高于抵抗组( $P<0.001$ )。总胆固醇和LGH/OFT是TAO患者激素是否敏感的独立预测因子(OR值分别为0.230、1.395<sub>每0.1单位</sub>,  $P$ 均 $<0.05$ )。联合血清总胆固醇 $\leq 4.8$  mmol/L和LGH/OFT $\geq 1.51$ 预测GC治疗敏感性, 可以获得最佳预测效能(曲线下面积为0.838, 灵敏度为87.5%, 特异度为65.6%)。结论: 血脂参数和眼眶MRI定量参数均可预测中重度活动期TAO患者GC治疗敏感性, 两者联合可进一步提高预测效能。

**[关键词]** 甲状腺相关性眼病; 糖皮质激素; 疗效预测; 血脂代谢; 磁共振成像

**[中图分类号]** R581.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2024)01-039-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNSN230658

### Value of serum lipid combined with MRI parameters in predicting the efficacy of glucocorticoid in treatment of thyroid-associated ophthalmopathy

ZHANG Haitao<sup>1</sup>, HU Hao<sup>2</sup>, WANG Yueyue<sup>1</sup>, DUAN Xinjie<sup>1</sup>, CHEN Lu<sup>2</sup>, ZHANG Weizhong<sup>3,4</sup>, XU Xiaoquan<sup>2</sup>, CHEN Huanhuan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, <sup>2</sup>Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, the Friendship Hospital of Ili Kazakh Autonomous Prefecture, Ili Joint Institute of Health, Ili 835099; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the value of serum lipid metabolism and orbital magnetic resonance imaging (MRI) quantitative parameters in predicting the efficacy of glucocorticoid (GC) therapy in patients with active and moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods:** The study retrospectively enrolled 44 patients with active and moderate-to-severe TAO receiving GC therapy, according to GC efficacy, patients were divided into the GC-sensitive group ( $n=28$ ) and the GC-insensitive group ( $n=16$ ). Serum lipid metabolism, orbital MRI-based lacrimal gland herniation/orbital fat thickness (LGH/OFT) as well as other clinical parameters before GC therapy were collected and compared between the two groups. Multivariate logistic regression and receiver operating characteristic curve were used to analyze the independent predictors related to GC therapy efficacy and evaluate their

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81801659); 中国健康促进基金会“甲状腺中青年医生研究项目”[2019(PB19)]; 伊犁州临床医学研究院研究基金(y12021ms03); 江苏省医学重点学科(ZDXK202202)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: drchenhuanhuan@njmu.edu.cn

predictive value. **Results:** The serum total cholesterol and serum low-density lipoprotein cholesterol in GC-sensitive group were significantly lower than those in the insensitive group ( $P=0.005$ ,  $P=0.019$ ), and the disease duration was shorter in the sensitive group ( $P=0.037$ ). The ratio of LGH/OFT in the sensitive group was higher than that in the insensitive group significantly ( $P < 0.001$ ). Serum total cholesterol and LGH/OFT were found to be independent predictors of sensitivity to GC therapy in TAO patients through multivariate analysis (odds ratio were 0.230 and 1.395<sub>per 0.1 units</sub>, respectively) (both  $P < 0.05$ ). Combining serum total cholesterol  $\leq 4.8$  mmol/L and LGH/OFT  $\geq 1.51$ , the best predictive efficacy could be obtained (area under the curve 0.838, sensitivity 87.5%, specificity 65.6%). **Conclusion:** Both serological lipid parameters and orbital MRI quantitative parameters can predict the sensitivity of GC therapy in patients with active and moderate-to-severe TAO, and their combinations can further improve the predictive performance.

**[Key words]** thyroid-associated ophthalmopathy; glucocorticoid; efficacy prediction; serological lipid metabolism; magnetic resonance imaging

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(01):039-044, 129]

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)又称格雷夫斯眼病(Graves' ophthalmopathy, GO),是一种与甲状腺、眼眶和眶周组织炎症相关的特异性自身免疫性疾病<sup>[1-2]</sup>,发生于20%~50%的格雷夫斯病(Graves disease, GD)患者<sup>[3]</sup>。它是一种相对罕见的可危及视力和损毁外貌的疾病,常严重影响患者的生活质量。TAO通常经历炎症持续激活的初始活跃期和炎症消退的稳定期,病程一般持续18~24个月<sup>[2-4]</sup>。大剂量全身性糖皮质激素(glucocorticoid, GC)具有有效的抗炎和免疫抑制作用,静脉注射GC可以快速控制炎症,改善急性期症状,目前静脉注射大剂量GC是中重度活动期TAO的一线治疗方案<sup>[1]</sup>。但大剂量激素会带来高血糖、骨质疏松、肝毒性、感染等不良反应,并且由于个体差异,约20%的患者对GC治疗不敏感<sup>[1,5]</sup>。因此,寻找一种简单、准确的方法来预测TAO患者GC治疗敏感性具有较高的临床意义。

血脂代谢在维持机体正常生命活动中发挥至关重要的作用。临床上血脂代谢指标简单易得。高胆固醇水平可能是TAO发病的一个新的危险因素<sup>[1,6]</sup>。且有研究发现高基线血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平可能会影响中重度活动期TAO患者的激素疗效<sup>[7]</sup>,但仅靠血清生化指标来评估不够客观稳定,易受到代谢、环境等方面的影响。随着眼眶磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)在TAO临床诊断和评估的应用越来越广泛<sup>[8]</sup>,有研究发现泪腺评估在TAO的诊断和分期中具有一定价值<sup>[9]</sup>。也有研究报道眶内脂肪结构定量参数可能与GC疗效有关<sup>[10]</sup>。进一步研究表明,联合泪腺和眶内脂肪结构的定量测量可

帮助预测TAO激素治疗的敏感性<sup>[11]</sup>。然而,既往这些研究主要集中于眼眶MRI的成像参数,很少有研究联合血清学和影像学参数来进行分析。

因此,本研究旨在评估血清脂质代谢和眼眶MRI参数是否有助于预测中重度活动期TAO患者的GC疗效,并进一步探讨联合血清学和影像学参数在TAO激素疗效评估的预测价值。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性纳入44例2019年6月—2022年6月南京医科大学第一附属医院临床诊断为中重度活动期TAO的患者,年龄( $48.7 \pm 9.5$ )岁;男21例,女23例。纳入标准如下:①治疗前进行眼眶MRI扫描且图像质量足以进行后续分析;②病程短于24个月;③甲状腺功能控制在正常或接近正常水平[正常参考范围:血清游离三碘甲腺原氨酸(free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>) 3.10~6.80 pmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT<sub>4</sub>) 12.00~22.00 pmol/L,促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH) 0.27~4.20 mU/L];④既往无明确脂代谢异常或导致脂代谢异常疾病史,且GC治疗前后未进行调脂治疗;⑤无免疫抑制治疗、放射治疗和手术减压治疗史;⑥没有威胁视力的TAO或其他眼眶疾病。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(编号:2019-SR-416),所有研究对象均知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 患者处理

收集敏感组和抵抗组患者的血脂参数和基于眼眶MRI的泪腺突出度/眶脂肪厚度(lacrimal gland

herniation/orbital fat thickness, LGH/OFT), 以及其他临床变量如年龄、性别、病程、吸烟史、体重指数(body mass index, BMI)、 $FT_3$ 、 $FT_4$ 、TSH、促甲状腺激素受体抗体(thyroid-stimulating hormone receptor antibody, TRAb)、临床活动性评分(clinical activity score, CAS)和NOSPECS评分。根据欧洲 Graves 眼眶病专家组(European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO)共识,所有患者均进行标准 GC 治疗,累计使用 4.5 g 甲基强的松龙,持续 12 周(前 6 周每周 1 次 0.5 g,后 6 周每周 1 次 0.25 g)<sup>[11]</sup>。

### 1.2.2 临床评估

疾病持续时间由 TAO 相关眼科症状出现与治疗前最后一次眼眶 MRI 检查日期之间的间隔确定。根据改良的 7 点 CAS 总和来评估疾病的临床活动性,  $CAS \geq 3$  分为活动性,  $CAS < 3$  分为非活动性<sup>[12]</sup>。使用改良的 17 点 NOSPECS 分类评估疾病的严重程度,并分为 3 个等级:轻度(0~3)、中度(4~7)和重度(8~17)<sup>[12]</sup>。

所有 TAO 患者在激素治疗前和治疗结束 6 个月均由同一位内分泌科医生和眼科医生评估疾病活动性和严重程度。根据 GC 疗效将患者分为敏感组和抵抗组。敏感组定义为:①CAS 下降  $\geq 2$  分且  $CAS < 3$  分;②伴有至少下列 1 项症状改善,而没有任何其他症状恶化:眼球突出度减少  $\geq 2$  mm;眼睑宽度减少  $\geq 2$  mm;Gorman 评分下降;视力提高  $\geq 1$  Snellen 线。抵抗组定义为 GC 治疗后 CAS 下降  $< 2$  分或仍处于活动期( $CAS \geq 3$  分)<sup>[5,10]</sup>。

### 1.2.3 血清脂代谢参数采集

收集所有患者 GC 治疗前 1 周的空腹血清脂代谢参数,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和 LDL-C,采用标准方法测定(正常参考范围:TC 3.00~5.70 mmol/L;TG 0.00~2.25 mmol/L;HDL-C 1.03~1.55 mmol/L;LDL-C 2.60~4.10 mmol/L)。

### 1.2.4 磁共振检查

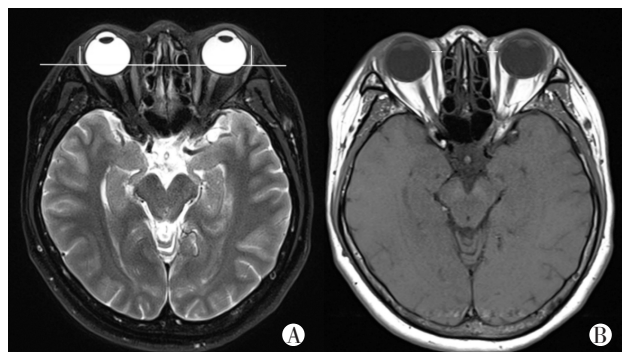
采用 3.0T MR 扫描仪(Magnetom Skyra, 西门子公司,德国)和 20 通道头颈联合线圈进行检查。扫描序列包括轴位 T1WI(重复时间/回波时间, 635/6.7 ms),以及具有脂肪抑制(fat suppression, FS)的轴位、冠状位和矢状位 T2WI(重复时间/回波时间, 4 000/75 ms)。①轴位 T1WI 和 T2WI-FS:采集矩阵 320×320,视野 20 cm,层数 20,层厚 3.0 mm;②冠状位 T2WI-FS:采集矩阵 224×320,视野 18 cm,层数

18,层厚 3.5 mm;③矢状位 T2WI-FS:采集矩阵 346×384,视野 18 cm,层数 17,层厚 3.5 mm。

### 1.2.5 图像处理与分析

具体参数及测量方法如下:①泪腺突出度(lacrimal gland herniation, LGH)(图 1A):基于轴位 T2WI-FS 图像,选择两侧眼球及视神经显示最清晰的层面,测量两侧泪腺最前端至两侧颧弓最前端连线的垂直距离<sup>[9]</sup>;②眶脂肪厚度(orbital fat thickness, OFT)(图 1B):基于轴位 T1WI 图像,选择两侧眼球及视神经显示最清晰的层面,测量眼球内侧壁至眼眶内侧壁的最大距离<sup>[11]</sup>。

上述影像学参数由 2 位从事头颈部影像科医师独立测量(分别具有 8 年和 12 年头颈部影像诊断的经验)。采用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)评价观察者间的一致性,ICC 判断标准如下: $< 0.40$  表示一致性较差,  $0.40 \sim 0.60$  表示中等,  $0.61 \sim 0.80$  表示良好,  $\geq 0.81$  表示优。



A: Measurement of lacrimal gland herniation, based on axial T2WI-FS images, the vertical distance from the most anterior line of bilateral lacrimal glands to the most anterior line of bilateral zygomatic arch was measured at the level with the clearest display of eyeballs and optic nerves on both sides. B: Measurement of orbital fat thickness, based on axial T1WI images, the maximum distance from the medial wall of the eyeball to the medial wall of the orbit was measured at the level where the eyeball and optic nerve on both sides were most clearly displayed.

图 1 泪腺突出度和眶脂肪厚度的测量

Figure 1 Measurement of lacrimal gland herniation and orbital fat thickness

### 1.3 统计学方法

所有统计分析均采用 SPSS 25.0 软件进行。采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行定量资料的正态性检验,符合正态分布用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,使用独立样本  $t$  检验比较两组间各参数差异。不符合正态分布用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,采用 Mann-Whitney  $U$  检验比较差异。使用卡方检验



分析分类资料。将单变量分析中 $P < 0.10$ 的所有变量纳入多因素 Logistic 回归模型,以确定 GC 疗效的独立预测因子,并进行协变量之间的校正。以方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) $>10$  评定变量之间存在多重共线性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估独立预测因子及其联合预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 敏感组和抵抗组之间的临床变量比较

44 例接受 GC 治疗的中重度活动期 TAO 患者,敏感组患者的病程均显著低于抵抗组。而两组间血清 TG、HDL-C、年龄、性别、吸烟史、治疗前 BMI、甲状腺功能、TRAb 和 CAS 评分等变量差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ,表1)。

表1 TAO 激素治疗敏感组与抵抗组临床参数比较

Variables	GC-sensitive( $n=28$ )	GC-insensitive( $n=16$ )	$P$
Age(years, $\bar{x} \pm s$ )	47.0 $\pm$ 11.3	51.7 $\pm$ 3.8	0.097
Male( $n$ )	12	9	0.392
Smoking history( $n$ )	10	8	0.354
Disease duration[months, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	5.0(3.0, 9.0)	7.5(4.5, 12.0)	0.037
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ , $\bar{x} \pm s$ )	24.4 $\pm$ 2.9	24.4 $\pm$ 2.4	0.972
CAS[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.0(3.0, 4.0)	3.5(3.0, 4.8)	0.737
FT <sub>3</sub> (pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.10 $\pm$ 0.80	4.88 $\pm$ 0.79	0.386
FT <sub>4</sub> (pmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	16.45 $\pm$ 2.48	15.56 $\pm$ 4.46	0.396
TSH[mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.52(0.03, 3.41)	0.35(0.03, 2.22)	0.478
TRAb[U/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.74(2.04, 9.68)	4.60(3.28, 16.00)	0.479
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	4.03(3.74, 4.68)	4.99(4.10, 5.84)	0.005
LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	2.41(2.19, 2.76)	3.03(2.28, 3.68)	0.019
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.23 $\pm$ 0.30	1.18 $\pm$ 0.21	0.559
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.26(0.92, 1.85)	1.47(0.99, 1.80)	0.526

### 2.2 敏感组和抵抗组之间 LGH/OFT 比较

2 位影像科医师测量泪腺和眶内脂肪结构定量参数(LGH/OFT)的一致性良好(ICC 为 0.704~0.813)。敏感组患者的 LGH/OFT 显著高于抵抗组(1.61 $\pm$ 0.31 vs. 1.38 $\pm$ 0.23,  $P < 0.001$ )。

### 2.3 激素敏感性 TAO 的独立预测因子

多因素 Logistic 回归分析显示,治疗前 TAO 患者的血清总胆固醇水平[比值比(odds ratio, OR)=0.230,  $P < 0.001$ ]和 LGH/OFT 值是 GC 疗效的独立预测因子(OR=1.395 每 0.1 单位,  $P=0.002$ )。治疗前更低的血清 TC、更高的 LGH/OFT 与 GC 治疗敏感相关( $\beta$ 系数为-1.469 和 0.333, 标准差为 0.413 和 0.107)。

### 2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,以 TC $\leq 4.8$  mmol/L 判断 GC 治疗敏感,其效能最优(曲线下面积为 0.756, 灵敏度 82.1%, 特异度 62.5%)。以 LGH/OFT $\geq 1.51$  判断 GC 治疗敏感,其效能最优(曲线下面积为 0.712, 灵敏度 64.3%, 特异度 78.1%)。联合 TC 和 LGH/OFT 可进一步提高对 GC 敏感性的预测效能(曲线下面积为

0.838, 灵敏度为 87.5%, 特异度为 65.6%, 表 2)。与单独应用 LGH/OFT 相比,曲线下面积的差异具有统计学意义(0.838 vs. 0.712,  $P < 0.001$ , 图 2)。

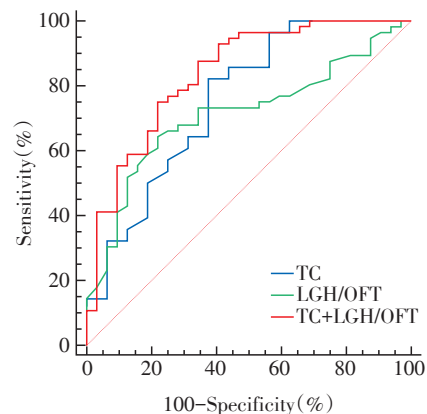


图2 已识别变量及其组合预测 TAO 激素治疗疗效的 ROC 曲线

Figure 2 Receiver operating characteristic curves of identified variables and their combinations for predicting GC-sensitive TAO

表2 已识别变量及其组合对TAO激素治疗敏感的预测效能

Table 2 Predictive efficacy of identified variables and their combinations for GC-sensitive TAO

Model	AUC	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
TC	0.756	≤4.8 mmol/L	82.1	62.5	< 0.001*
LGH/OFT	0.712	≥1.51	64.3	78.1	< 0.001*
TC+LGH/OFT	0.838	-	87.5	65.6	-

\*: indicated the comparisons between the integrated model and single index models.

### 3 讨论

目前静脉注射大剂量GC仍是指南推荐的中重度活动期TAO的一线治疗方案<sup>[1]</sup>,但在临床实践中,部分对激素治疗不敏感的患者,除了出现大剂量激素带来的一系列不良反应外,还可能因延误病情而错失最佳治疗方案。因此,在治疗之前进行激素疗效的预测具有重要临床意义,这也是目前临床诊治TAO的重难点之一。近年来,越来越多的学者关注到眼眶MRI在预测激素疗效中的作用<sup>[10-11,13-14]</sup>,但目前尚缺乏统一标准的有效预测激素疗效的方法。本研究笔者创新性地联合血清学和影像学参数用于激素的疗效预测,旨在寻找可辅助预测中重度活动期TAO患者激素疗效的简单准确的方法。

既往,陈露等<sup>[13]</sup>研究发现LGH可作为辅助活动期TAO激素疗效预测的有效影像学指标。Hu等<sup>[11]</sup>进一步研究发现,联合泪腺和眼眶脂肪结构定量测量的LGH/OFT可作为激素敏感性TAO的预测因子<sup>[11]</sup>。虽然有学者尝试一些更先进的基于MRI信号强度值的影像参数来预测TAO激素治疗疗效<sup>[8,15]</sup>,但这些参数临床应用及推广时的可重复性存在潜在挑战。相较之下,本研究基于眼眶结构径线的测量参数LGH/OFT,在实际应用中更加简便、可重复性高,临床可行性更强。本研究发现激素敏感组患者的LGH/OFT值显著高于抵抗组。既往研究表明LGH与TAO的疾病活动性有关,活动期患者LGH值通常比非活动期患者更高<sup>[9]</sup>。早期急性活动期泪腺组织炎性细胞浸润、组织水肿明显;随病程迁延至非活动期,泪腺组织发生纤维化,脂肪细胞增生浸润,激素疗效不佳<sup>[3-4]</sup>。OFT通常反映眼眶脂肪体积变化<sup>[10]</sup>,且眼眶脂肪体积的增加与TAO疾病持续时间延长有关<sup>[16]</sup>。结合本研究敏感组TAO疾病病程更短,因此敏感组OFT值更低也是合理的。与之前研究相似,本研究发现敏感组LGH/OFT显著高于抵抗组,LGH/OFT可作为中重度活动期TAO患者激素疗效的影像学预测因子<sup>[11]</sup>。

近年来学者们关注到血脂在TAO中的作用,高

胆固醇血症可能是新的TAO危险因素<sup>[1]</sup>。脂质代谢紊乱会导致机体内环境稳态发生变化,引起局部或全身慢性炎症,增加如脂肪肝、糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的发生风险<sup>[17]</sup>。既往研究表明,TAO发病可能与高胆固醇血症有关<sup>[18-19]</sup>。高胆固醇血症可能通过诱导机体的慢性炎症状态,增加TAO的免疫过程并促进眼眶组织的重塑和纤维化<sup>[7]</sup>。有研究发现他汀类药物可将GD患者发生TAO的风险降低约40%,提示降低血清胆固醇水平的他汀类药物对TAO具有一定保护作用<sup>[20]</sup>。在TAO的发病过程中,眼眶成纤维细胞是TAO自身免疫攻击的靶点<sup>[21]</sup>,他汀类药物可通过抑制转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)诱导眼眶成纤维细胞分化为肌成纤维细胞这一过程,发挥抑制眼眶组织纤维化的作用<sup>[22]</sup>。此外,他汀类药物还可通过下调脂肪生成基因的表达,抑制前脂肪细胞和成纤维细胞中的脂肪生成而影响眼眶组织重塑<sup>[23-25]</sup>。本研究发现在中重度活动期TAO患者中,激素敏感组患者治疗前血清TC和LDL-C水平显著低于抵抗组。因此,结合LGH/OFT的分析,本研究发现激素疗效不佳的患者治疗前血清TC水平更高也是合理的结果,可能与此类患者眼眶组织的纤维化和重塑进展有关,提示高胆固醇血症和TAO激素治疗不敏感的潜在相关性。此外,相比影像指标,血脂具有可干预性,通过加强血脂管理,为提高TAO患者激素疗效提供可能性。并且根据研究结果,血清TC超过4.8 mmol/L可能提示TAO患者GC治疗疗效不佳。这提示相对较高的血脂即使在正常范围也可能影响TAO的预后。因此,积极控制TAO的危险因素,加强患者的血脂管理,可能更有助于改善疾病预后。

对激素敏感的患者可以进行静脉注射GC治疗,而不敏感的患者可考虑其他免疫抑制疗法或眼科手术等治疗方案。本研究中,血清TC和LGH/OFT被确定为TAO患者GC治疗是否敏感的独立预测因子。并且通过联合血清学和影像学参数,特异性整合TC≤4.8 mmol/L和LGH/OFT≥1.51,有助于鉴别激素敏感和不敏感的TAO,同时获得较高的灵敏

度(87.5%)和特异度(65.6%),为早期预测中重度活动期TAO患者的激素疗效提供一种简单有效的客观方法,帮助患者制定个体化的治疗方案,改善患者的生活质量和疾病预后。

本研究存在一些不足。第一,这是一项单中心回顾性研究,入组患者仅为特定时间内在医院就诊的中重度活动期TAO患者,样本量较小,仍需要更大样本量的多中心的前瞻性研究来验证;第二,由于回顾性的特点,本研究缺少眼眶组织的病理学评估,未能精准验证血清学参数、影像学参数与患者眼眶病理学变化之间的对应关系;第三,本研究仅基于眼眶MRI的径线测量,结合功能磁共振成像可能进一步提高预测效能。

综上所述,基于血清TC联合眼眶MRI参数LGH/OFT,有助于在治疗前预测中重度活动期甲状腺相关性眼病患者对GC的治疗反应,提高临床诊治的可预期性,有助于临床医生制定个体化的诊疗计划,改善患者预后。

#### [参考文献]

- [1] BARTALENA L, KAHALY G J, 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] BARTALENA L, PIANTANIDA E, GALLO D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:615993
- [3] KHONG J J, MCNAB A A, EBELING P R, et al. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(1): 142-150
- [4] HIROMATSU Y, EGUCHI H, TANI J, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history [J]. *Intern Med Tokyo Jpn*, 2014, 53(5):353-360
- [5] VANNUCCHI G, COVELLI D, CAMPI I, et al. The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(1):55-61
- [6] LANZOLLA G, VANNUCCHI G, IONNI I, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: a new starting point for the therapy [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:933
- [7] NASELLI A, MORETTI D, REGALBUTO C, et al. Evidence that baseline levels of low-density lipoproteins cholesterol affect the clinical response of Graves' ophthalmopathy to parenteral corticosteroids [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:609895
- [8] 陈文,胡昊,许晓泉,等. T2 mapping眼外肌定量测量在甲状腺相关眼病诊断和分期中的应用价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(1): 141-144
- [9] GAGLIARDO C, RADELLINI S, MORREALE BUBELLAR, et al. Lacrimal gland herniation in Graves ophthalmopathy: a simple and useful MRI biomarker of disease activity [J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4):2138-2141
- [10] XU L, LI L, XIE C, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in mri predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017:3196059
- [11] HU H, XU X Q, CHEN L, et al. Predicting the response to glucocorticoid therapy in thyroid-associated ophthalmopathy: mobilizing structural MRI-based quantitative measurements of orbital tissues [J]. *Endocrine*, 2020, 70(2): 372-379
- [12] BARRIO-BARRIO J, SABATER A L, BONET-FARRIOL E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, assessment, and management [J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015:249125
- [13] 陈露,胡昊,陈文,等. 常规MRI泪腺结构定量测量在甲状腺相关眼病激素治疗疗效预测中的价值 [J]. *放射学实践*, 2021, 36(6):728-732
- [14] 王妮妮,胡昊,陈文,等. 基于MRI眼肌结构量化评估甲状腺相关性眼病糖皮质激素脉冲治疗的疗效 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(3): 343-348
- [15] 高松,陈露,胡昊,等. Dixon技术在甲状腺相关性眼病早期视神经改变评估中的价值 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(4):556-559, 577
- [16] REGENSBURG N I, WIERSINGA W M, BERENDSCHOT T T, et al. Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2011, 21(2):177-181
- [17] DEBOSE-BOYD R A. Significance and regulation of lipid metabolism [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 81:97
- [18] LANZOLLA G, SABINI E, PROFILO M A, et al. Relationship between serum cholesterol and Graves' orbitopathy (GO): a confirmatory study [J]. *J Endocrinol Investig*, 2018, 41(12):1417-1423
- [19] SABINI E, MAZZI B, PROFILO M A, et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: results of a cross-sectional study [J]. *Thyroid*, 2018, 28

(下转第129页)

- [J]. *Exp Neurol*, 2019, 314: 100-110
- [45] SU Y, DENG M F, XIONG W, et al. MicroRNA-26a/death-associated protein kinase 1 signaling induces synucleinopathy and dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(9): 769-781
- [46] LU Y, GONG Z, JIN X, et al. LncRNA MALAT1 targeting miR-124-3p regulates DAPK1 expression contributes to cell apoptosis in Parkinson's disease[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(12): 4838-4848
- [47] KANAGARAJ N, BEIPING H, DHEEN S T, et al. Down-regulation of miR-124 in MPTP-treated mouse model of Parkinson's disease and MPP iodide-treated MN9D cells modulates the expression of the calpain/cdk5 pathway proteins[J]. *Neuroscience*, 2014, 272: 167-179
- [48] DONG R F, ZHANG B, TAI L W, et al. The neuroprotective role of miR-124-3p in a 6-hydroxydopamine-induced cell model of parkinson's disease via the regulation of ANAX5[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 269-277
- [49] GENG L J, LIU W, CHEN Y. miR-124-3p attenuates MPP+-induced neuronal injury by targeting STAT3 in SH-SY5Y cells [J]. *Exp Biol Med Maywood N J*, 2017, 242(18): 1757-1764
- [50] MCGEER P L, ITAGAKI S, BOYES B E, et al. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains[J]. *Neurology*, 1988, 38(8): 1285-1291
- [51] ARAI H, FURUYA T, MIZUNO Y, et al. Inflammation and infection in Parkinson's disease [J]. *Histol Histo-pathol*, 2006, 21(6): 673-678
- [52] 吴长宝,郝延磊. STAT3与帕金森病发病机制的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(12): 1935-1938
- [53] WANG X F, LIU Z J, WANG F. MicroRNA-93 blocks signal transducers and activator of transcription 3 to reduce neuronal damage in Parkinson's disease [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(7): 1859-1868
- [54] ZHANG J F, LU Y X, YUE X P, et al. MiR-124 suppresses growth of human colorectal cancer by inhibiting STAT3 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70300
- [55] CHENG X J, LI L, XIN B Q. MiR-124 Regulates the inflammation and apoptosis in myocardial infarction rats by targeting STAT3 [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(9): 710-720
- [56] WANG S X, WU G, HAN Y N, et al. miR-124 regulates STAT3-mediated cell proliferation, migration and apoptosis in bladder cancer [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 5875-5881
- [57] LOU D N, WANG J, WANG X H. miR-124 ameliorates depressive-like behavior by targeting STAT3 to regulate microglial activation [J]. *Mol Cell Probes*, 2019, 48: 101470
- [58] XING R X, LI L G, LIU X W, et al. Down regulation of miR-218, miR-124, and miR-144 relates to Parkinson's disease via activating NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(10): 786-792
- [59] YAO L P, ZHU Z Y, WU J Y, et al. MicroRNA-124 regulates the expression of p62/p38 and promotes autophagy in the inflammatory pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8648-8665
- [收稿日期] 2023-07-22  
(本文编辑:蒋 莉)

(上接第44页)

- (3): 386-394
- [20] STEIN J D, CHILDERS D, GUPTA S, et al. Risk factors for developing thyroid-associated ophthalmopathy among individuals with Graves disease [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(3): 290-296
- [21] SHAN S J C, DOUGLAS R S. The pathophysiology of thyroid eye disease [J]. *J Neuro Ophthalmol*, 2014, 34(2): 177-185
- [22] WEI Y H, LIAO S L, WANG S H, et al. Simvastatin and ROCK inhibitor Y-27632 inhibit myofibroblast differentiation of Graves' ophthalmopathy-derived orbital fibroblasts via RhoA-mediated ERK and p38 signaling pathways [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607968
- [23] SHAHIDA B, JOHNSON P S, 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
- [24] LANZOLLA G, SABINI E, LEO M, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(11): 733-742
- [25] MARINÒ M, LANZOLLA G, MARCOCCI C. Statins: a new hope on the horizon of Graves orbitopathy? [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): e2819-e2821
- [收稿日期] 2023-07-05  
(本文编辑:蒋 莉)