

## 血脂对甲状腺相关眼病的影响及他汀类药物的应用研究进展

李瑞懿，龙健

（重庆医科大学附属第一医院内分泌科，重庆 400016）

**摘要：**甲状腺相关眼病（thyroid-associated ophthalmopathy, TAO）是弥漫性毒性甲状腺肿（Graves' Disease, GD）最常见的甲状腺外自身免疫性疾病，其发病与遗传、自身免疫及环境等因素相关，以眼周组织炎症、眼球突出、复视等为主要表现。近年来研究表明，高脂血症是 TAO 的重要危险因素，其中 TC（Total Cholesterol, TC）、LDL 胆固醇

（Low-Density Lipoprotein, LDL）水平与 TAO 的发病风险、临床活动度评分（Clinical Activity Score, CAS）及糖皮质激素治疗反应密切相关。他汀类药物作为 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A, HMG-CoA）还原酶抑制剂，不仅能通过降低 LDL 胆固醇改善脂质代谢紊乱，还可通过非胆固醇依赖的多效性作用发挥治疗效应，包括调节免疫细胞功能、抑制眼眶成纤维细胞的纤维化与脂肪生成、调节细胞凋亡及自噬，以及增强糖皮质激素的治疗响应。多项临床研究证实，他汀类药物可降低 TAO 发生率、提高治疗应答率并减少复发。本文综述了血脂与 TAO 治疗的关系及他汀类药物在 TAO 中的应用机制，为 TAO 的个体化治疗提供新思路。

**关键词：**甲状腺相关眼病；高脂血症；他汀类药物

[中图分类号] R581.1

TAO 是一种眼眶的炎性自身免疫性疾病，也是 GD 最常见的甲状腺外表现。TAO 目前的发病机制尚未完全明确，普遍认为是许多免疫细胞浸润眼眶组织、分泌细胞因子并激活眼眶成纤维细胞，共同导致眼周组织炎症、糖胺聚糖积聚、脂肪生成和眼肌纤维化<sup>[1]</sup>。TAO 以眼睑退缩、眼睑和结膜红肿、眼球突出、复视和视神经病变为主要临床表现<sup>[2]</sup>。

当前的研究显示，TAO 的发生是遗传易感性、自身免疫异常与环境因素共同作用的结果。其中，年龄、性别、基因遗传史是不可改变的危险因素，而吸烟、甲状腺功能异常、放射性碘治疗、硒缺乏和肠道微生物菌群等是目前发现的干预危险因素。临床中针对可改变因素进行早期干预（如戒烟、控制甲状腺功能、放射性碘治疗后激素预防、补硒、调节肠道微生物菌群），可以降低 TAO 发生风险和进展风险<sup>[3]</sup>。近年来越来越多的研究表明，高脂血症也影响着 TAO 的发病、治疗以及预后，他汀类药物的治疗在 TAO 患者的治疗中发挥着重要作用。

### 1. 血脂与 TAO 的关系

近年来多项研究提示血脂异常与 TAO 的发生发展密切相关，高脂血症已被证实是 TAO 发病、病情活动及严重程度的重要影响因素。

Ye Xiaozhen 等人通过比较 218 例初发、未进行系统的免疫抑制、抗甲状腺药物及降脂治疗的合并 TAO 组患者及单纯 GD 组患者的血脂水平发现：合并 TAO 组患者的血清 TC、LDL 明显高于单纯 GD 组，活动期 TAO 组患者的 TC、LDL 水平明显高于稳定 TAO 组。在应用 Partial 相关分析对甲状腺素（Tetraiodothyronine, T4）、三碘甲状腺原氨酸

（Triiodothyronine, T3）、促甲状腺激素（Thyroid-Stimulating Hormone, TSH）、游离三碘甲状腺原氨酸（Free Triiodothyronine, FT3）和游离甲状腺素（Free Thyroxine, FT4）进行校正后，CAS 分数与 TC、LDL 水平呈正相关<sup>[4]</sup>。这表明了，高脂血症与 TAO 的发病、TAO 的活动性密切相关。巴西一项纳入 165 例 GD 患者的研究进一步显示，LDL 每升高 1 mg/dL，TAO 活动（CAS≥3 分）的风险增加 1.2%，且中重度 TAO 患者的 LDL 水平显著高于轻度患者<sup>[5]</sup>。另外在一项对 TAO 眼病患者的眼科指标评估的研究中发现，高脂血症患者的 CAS 评分及眼压皆高于非高脂血症患者。同时，此项研究发现载脂蛋白 E（apolipoprotein E, ApoE）与眼压、CAS 呈正相关。这表明较高的 ApoE 水平是较高眼内压水平的独立危险因素：ApoE 每增加 1 mg/L，眼压增加 0.072 mmHg<sup>[6]</sup>。血脂异常不仅与 TAO 的发生有关，还可能通过影响眼压等临床指标，加重 TAO 的严重程度并影响其活动性。

因此，血脂水平是预测甲状腺眼病的发生，影响甲状腺眼病的活动性的一个重要指标。在甲状腺功能亢进患者中，通过监测血脂水平评估甲状腺眼病的发生风险，为个体化预防、治疗提供了新思路。

### 2. 血脂与 TAO 治疗的关系及他汀类药物的应用

目前 TAO 的药物治疗包括糖皮质激素、胰岛素样生长因子 1 受体（Insulin-like Growth Factor 1 Receptor, IGF-1R）抗体等生物制剂和吗替麦考酚酯等传统免疫抑制剂治疗，主要用于治疗活动期 TAO。糖皮质激素静脉冲击治疗是中重度 TAO 的一线治疗方法<sup>[7]</sup>。

#### 2.1 血脂与 TAO 的糖皮质激素静脉冲击治疗

在一项单中心回顾性研究中，Naselli 等人提出 LDL 血清水平可作为中重度活动性 TAO 患者对糖皮质激素静脉冲击治疗反应的一个新的预测因素。87 例患者在基线(第 0 周)，然后在治疗后 6 周(W6)和 12 周(W12)进行评估。当 CAS 改善大于等于 2 分时，患者被认为是应答者，其他情况被认为是无应答者。通过单因素分析，LDL 血清水平和 W6 时 TAO 的早期改善与 W12 时 TAO 改善呈正相关<sup>[8]</sup>。另外，在 Chaeyon Lee 等人的研究中，根据糖皮质激素静脉冲击治疗对促甲状腺激素受体抗体（Thyrotropin Receptor Antibody, TRAb）水平的影响，将患者分为 Ab 下降组和 Ab 未下降组。通过评估超过 12 个月时间，最终结果显示与糖皮质激素无应答组相比，糖皮质激素应答组 TC 及 LDL 更低，通过多因素分析发现，TC 是激素冲击治疗的重要预后因素，血清 TC 水平是 TAO 激素冲击治疗是否有效的独立预测因子。区分 Trab 水平下降和 Trab 水平未下降的阈值 TC 值为 186 mg/dL<sup>[9]</sup>。2023 年 1 月发表的一项回顾性研究提出了极端梯度提升（Extreme Gradient Boosting, XGBoost）来预测 TAO 患者对静脉注射糖皮质激素（Intravenous Glucocorticoids, ivGC）的临床反应，结果显示 TSH、促甲状腺免疫球蛋白（Thyroid-Stimulating Immunoglobulin, TSI）和 LDL 是影响反应性的主要特征<sup>[10]</sup>。因此，血脂在 TAO 患者对糖皮质激素治疗的应答中起着重要作用，可以指导临床 TAO 治疗方案的选择，降脂治疗可能帮助改善对激素冲击治疗的反应性。

### 2.2 他汀类药物改善 TAO 的治疗反应

HMG-CoA 还原酶抑制剂，通常被称为他汀类药物，是治疗高胆固醇血症和降低心血管发病率和死亡率的最常用药物。在意大利的一项临床试验中，将患者分为他汀类药物联合治疗组和单纯治疗组。他汀类药物联合治疗组接受糖皮质激素静脉冲击治疗（甲强的松龙 500 mg，每周一次，持续 6 周，随后每周一次，250 mg，持续 6 周）12 周，口服阿托伐他汀（20 mg，每日一次）治疗 24 周。单纯治疗组仅接受糖皮质激素静脉冲击治疗方案。他汀类药物联合治疗组 24 周 TAO 应答者的比例高于单纯治疗组。此外，在 12 周和 24 周时，给予阿托伐他汀的患者生活质量的改善更大。他汀类药物联合治疗组中没有患者在 24 周时出现 TAO 复发，而单纯治疗组中有 15.3% 患者出现 TAO 复发<sup>[11]</sup>。同时一项回顾性研究显示，在 TAO 和斜视患者中，口服他汀类药物治疗显著减少了眼眶减压次数，同时也可减少斜视手术量和影像学显示的肌肉受累，但这些未达到统计学显著性<sup>[12]</sup>。

### 2.3 他汀类药物降低 TAO 的发生率

在一项纵向队列研究中发现他汀类药物使用（过去一年中使用 60 天，与 <60 天或不使用相比）可降低 40% TAO 发生的风险。同时未发现非他汀类降胆固醇药物或环氧化酶-2（Cyclooxygenase-2, COX-2）抑制剂的使用与 TAO 的发生有显著相关性<sup>[13]</sup>。后续一项纳入了 2005 年至 2018 年期间居住在瑞典的新诊断 TAO 的成年人的研究中，也证实了这一观点，此研究通过比较他汀类药物使用者（n = 5574）和非使用者（n = 34409）的 TAO 发生率，证实他汀类药物使用者 TAO 风险显著降低，且长期用药（>1 年）保护作用更强，提示临床可以通过应用他汀类药物的使用减少 TAO 发生。这项研究还比较了他汀类药物单独使用与他汀类药物联合不同种类的降脂药。结果没有提供证据证明联合治疗的效果更好，这表明除降胆固醇作用外的机制可能是他汀类药物在 TAO 中起保护作用的原因<sup>[14]</sup>。

综上，他汀类药物可能为 TAO 的眼眶并发症提供一种新的、相对安全的、个体化的治疗或预防选择。

## 3. 他汀类药物的作用机制

### 3.1 他汀的胆固醇依赖性效应

相关的临床研究显示，TAO 的发病及活动度与 TC、LDL 水平密切相关，高胆固醇通过促进氧化应激和炎症因子（如白细胞介素 - 6（interleukin-6, IL-6）、肿瘤坏死因子 - $\alpha$ （Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ））释放，激活 toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）信号，加剧眼眶组织炎症<sup>[15]</sup>。而他汀通过抑制 HMG-CoA 还原酶，减少 TC 合成，降低 LDL 水平，进而减少炎症细胞浸润<sup>[16]</sup>。同时，胆固醇降低可下调黏附分子（如血管细胞黏附分子 - 1（Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1）、细胞间黏附分子 - 1（Intercellular Cell Adhesion Molecule-1, ICAM-1））表达，抑制免疫细胞向眼眶迁移。这为他汀类药物参与 TAO 的辅助治疗提供了理论依据。

### 3.2 他汀的多效性作用（非胆固醇依赖性）

长期以来，降低 TC 及 LDL 被认为是他汀类药物的主要作用。但在 Nilsson 等人的研究中发现，没有证据显示联合使用他汀及其它降脂药物比他汀类药物单独使用效果更好<sup>[17]</sup>。且其它研究也表明，使用除他汀类药物以外的其它降脂药物，对 TAO 的发病率没有明显的影响。这提示他汀类药物可能在 TAO 眼病中发挥着除降血脂以外的其它作用。目前的研究发现，他汀类药物不仅在降低血脂方面起到重要作用，还能通过抑制 HMG-CoA 还原酶，

阻断甲羟戊酸途径，减少胆固醇合成及类异戊二烯生成，进而影响细胞信号传导、免疫细胞功能及组织重塑，在TAO模型中展现出多靶点治疗潜力<sup>[18]</sup>。

### 3.2.1 免疫调节

他汀促进树突状细胞向抗炎表型分化，减少白细胞介素-23（interleukin-23, IL-23）、白细胞介素-1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ）等促炎因子分泌，抑制辅助性T细胞17（T helper 17 cells, Th17）细胞分化和自身抗体产生。同时通过下调组织相容性复合体II类分子（Major Histocompatibility Complex class II, MHC-II）和共刺激分子（如CD80/CD86）表达，减弱T细胞对甲状腺刺激激素受体（Thyroid-Stimulating Hormone Receptor, TSHR）的免疫应答<sup>[19]</sup>。

### 3.2.2 抗纤维化与抗脂肪生成

眼眶成纤维细胞（Orbital Fibroblasts, OFs）的异常活化及肌成纤维细胞转化是TAO纤维化的核心事件。研究证实，辛伐他汀及Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶（Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK）抑制剂Y-27632可显著抑制转化生长因子- $\beta$ （Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ）诱导的OFs中 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白（ $\alpha$ -Smooth Muscle Actin,  $\alpha$ -SMA）表达及肌成纤维细胞分化，减少胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质成分的合成。机制上，他汀通过阻断牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸（Geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP）生成，抑制RhoA/ROCK信号通路，进而抑制细胞外信号调节激酶1/2（Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2, ERK1/2）和p38丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK）的磷酸化，阻断TGF- $\beta$ 下游信号传导。实验显示，外源性补充GGPP可逆转辛伐他汀对 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白表达的抑制作用，而法尼基焦磷酸（Farnesyl pyrophosphate, FPP）则无此效应，由此证实辛伐他汀和ROCK抑制剂Y-27632通过抑制RhoA/ROCK/ERK和p38 MAPK信号通路，抑制TGF- $\beta$ 诱导的TAO眼眶成纤维细胞向肌成纤维细胞分化，从而发挥抗纤维化作用<sup>[20]</sup>。

TAO患者眼眶脂肪组织增生是突眼的重要原因。研究发现，辛伐他汀可抑制3T3-L1前脂肪细胞及TAO来源OFs的成脂分化，表现为脂肪细胞标志物（如过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 、CCAAT/增强子结合蛋白 $\alpha$ ）表达下调，脂滴形成减少。机制上，他汀通过抑制甲羟戊酸途径，减少胆固醇合成，降低细胞膜胆固醇含量，影响脂质代谢相关转录因子的活性。同时，他汀可通过抑制RhoA/ROCK信号，干扰脂肪细胞分化过程中的细胞骨架重塑及基因表达调控。此外，他汀还可调节线粒体功能，影响脂肪细胞分化过程中的能量代谢重编程<sup>[21]</sup>。

### 3.2.3 调节细胞凋亡与自噬：减少异常细胞增殖

异常细胞增殖与存活是TAO组织重塑的重要环节。有研究表明，他汀类药物可通过调节凋亡、自噬和未折叠蛋白反应的复杂机制，诱导人成纤维细胞（如眼眶成纤维细胞）的凋亡。例如，他汀类药物可减少人心房成纤维细胞数量，调节细胞外基质沉积，这一机制可能类似地影响产生糖胺聚糖的眼眶成纤维细胞，从而改善眼外肌功能<sup>[22]</sup>。此外，研究发现眼肌中巨噬细胞数量与TAO患者上睑退缩的严重程度呈正相关。他汀类药物可在体外通过诱导凋亡过程显著影响巨噬细胞活力，减少眼肌中浸润的巨噬细胞，但过度自噬可能促进纤维化，提示他汀对自噬的调节可能存在剂量依赖性及环境依赖性。另外，他汀可诱导眼眶成纤维细胞自噬活化，他汀类药物通过阻断甲羟戊酸途径，导致蛋白质异戊二烯化严重减少，进而引发自噬缺陷。这一作用在TAO中可能具有双重意义：一方面可能导致炎症小体激活和细胞死亡，另一方面可限制异常自噬过程的影响<sup>[23]</sup>。

### 3.2.4 改善糖皮质激素治疗反应效应

他汀类药物对TAO对糖皮质激素静脉冲击治疗治疗的有益影响也可能与甲基强的松龙的药理相互作用有关。他汀类药物被细胞色素P450 3A4（Cytochrome P450 3A4, CYP3A4）代谢，可作为CYP3A4抑制剂，从而影响糖皮质激素的药代动力学特性，提高其有效性<sup>[13]</sup>。

同时，糖皮质激素通过糖皮质激素受体与核因子- $\kappa$ B（nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）、激活蛋白-1（activator protein-1, AP-1）等促炎转录因子结合，抑制促炎基因表达；而他汀类药物可通过降低血脂（尤其是氧化型LDL）减少相关通路激活，进而抑制NF- $\kappa$ B核转移。他汀类药物改善糖皮质激素的治疗反应可能与协同阻断NF- $\kappa$ B/AP-1介导的炎症级联反应，放大抗炎效果有关<sup>[24-25]</sup>。

## 4. 总结与展望

近年来，血脂异常与TAO的发病、活动度及治疗响应之间的密切关联已得到诸多研究证实，为TAO的风险评估和干预提供了新的切入点。但现有的甲状腺相关眼病与血脂的关

系及与他汀类药物使用的相关性研究多为单中心观察性试验，存在明显局限。患者基线心血管风险、合并用药等混杂因素未充分校正，且样本量有限、人群代表性不足，结局评估标准异质性高。这些局限可能影响结论可靠性，需多中心随机对照试验进一步验证。以明确血脂水平、他汀类药物等与治疗响应的真实关联。

他汀类药物不仅在降脂方面发挥作用，其在TAO中的治疗价值已超越传统认识。他汀类药物借助免疫调节、抗纤维化、抗脂肪生成及增强糖皮质激素疗效等多效性机制，在降低TAO发生率、提高治疗应答率及减少复发等方面展现出显著潜力。但在TAO的治疗中如何使用他汀类药物辅助治疗将带来更大获益还需要临床研究去证实。同时，他汀类药物的非胆固醇依赖作用还需进一步研究，这将为TAO这一类自身免疫性炎症疾病带来治疗的新思路。

## [参考文献]

- [1] HANG M, LIANG L, HU H, et al. Correlation between orbital immune cell subsets and clinical activity in thyroid eye disease [J]. *Ann Endocrinol*, 2025, 86 (4): 101729.
- [2] WIERSINGA WM, ECKSTEIN AK, ŽARKOVIĆ M. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025, 13 (7): 600-614.
- [3] BARTALENA L, TANDA ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy [J]. *J Intern Med*, 2022, 292 (5): 692-716.
- [4] YE XZ, HUANG SS, LIU J, et al. High serum cholesterol: a novel risk factor for thyroid associated ophthalmopathy? [J]. *Chin J Intern Med*, 2019, 58 (11): 823-825.
- [5] CARDO C, SANTOS RB, MIKLOS ABPP, et al. The relationship between cholesterol levels and thyroid eye disease [J]. *Eur Thyroid J*, 2025, 14 (1): 1.
- [6] CHEN Y, QI X, WANG J, et al. Hyperlipidemia and apolipoprotein E are associated with intraocular pressure of thyroid-associated ophthalmopathy in a Chinese population: a cross-sectional study [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1484343.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼整形眼眶病学组, 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南（2022年）[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58 (9): 1.
- [8] 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*, 2020, 11: 609895.
- [9] LEE C, LEE JE, KIM K, et al. Effect of intravenous methylprednisolone on serum antibody levels in thyroid eye disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2025, 109 (4): 516-523.
- [10] PARK J, KIM J, RYU D, et al. Factors related to steroid treatment responsiveness in thyroid eye disease patients and application of SHAP for feature analysis with XGBoost [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1079628.
- [11] 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.
- [12] REYNOLDS AL, DEL MM, ARCHER SM. The effect of oral statin therapy on strabismus in patients with thyroid eye disease [J]. *J AAPOS*, 2018, 22 (5): 340-343.e1.
- [13] STEIN JD, 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.
- [14] NILSSON A, TSOUMANI K, PLANCK T, et al. Statins Decrease the Risk of Orbitopathy in Newly Diagnosed Patients with Graves Disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106 (5): 1325-1332.
- [15] ALL AR, YVAN-CHARVET L. Cholesterol, inflammation and innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15 (2): 104-116.
- [16] STANCU C, SIMA A. Statins: mechanism of action and effects [J]. *J Cell Mol Med*, 2002, 6 (2): 189-204.
- [17] 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.
- [18] TAKEMOTO M, LIAO JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21 (11): 1712-1719.
- [19] LANZOLLA G, COMI S, COSENTINO G, et al. Statins in Graves Orbitopathy: A New Therapeutic Tool [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023, 39 (6S): S29-S35.

- [20] WEI YH, LIAO SL, WANG SH, 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*, 2020, 11: 607968.
- [21] 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.
- [22] GHAVAMI S, YEGANEH B, STELMACK GL. Apoptosis, autophagy and ER stress in mevalonate cascade inhibition-induced cell death of human atrial fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3 (6): e330.
- [23] BIFULCO M, CIAGLIA E. Statin reduces orbitopathy risk in patients with Graves' disease by modulating apoptosis and autophagy activities [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (3): 649-650.
- [24] BASCHANT U, TUCKERMANN J. The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 120 (2-3): 69-75.
- [25] RAO X, ZHAO S, BRAUNSTEIN Z, et al. Oxidized LDL upregulates macrophage DPP4 expression via TLR4/TRIF/CD36 pathways [J]. *EBioMedicine*, 2019, 41: 50-61.

10.12201/bmr.202605.00045V1