

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.026

综述

中重度活动性 Graves 眼病药物治疗新进展

王璇璐综述 彭年春,胡颖审校



基金项目: 2022 年度贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwbkj-2022-001); 2021 年贵州医科大学附属医院博士科研启动基金项目(gyfybskt-2021-11)

作者单位: 550004 贵阳, 贵州医科大学附属医院内分泌代谢病科

通信作者: 胡颖, E-mail: huying9453@aliyun.com

【摘要】 Graves 眼病(GO)为 Graves 病的甲状腺外表现,是由细胞免疫介导的复杂的自身免疫性疾病,眼眶成纤维细胞和眼眶脂肪细胞是免疫反应的靶细胞,促甲状腺激素受体和胰岛素样生长因子-1 是关键自身抗原。除吸烟、放射性碘治疗后等危险因素外,高胆固醇血症被发现为 GO 新的危险因素。糖皮质激素至今在中重度活动性 GO 的治疗中有不可撼动的地位,但部分患者经治疗后并没有反应,或出现了复发。生物靶向制剂、细胞因子抑制剂以及具有抗炎作用的他汀类药物等已逐步研究并应用于 GO 的临床治疗。文章对 GO 主要发病机制及目前中重度活动性 GO 药物治疗的新进展进行综述。

【关键词】 Graves 眼病;糖皮质激素;免疫抑制剂;生物靶向制剂;治疗

【中图分类号】 R771;R453 **【文献标识码】** A

Progress in drug therapy for moderate to severe active Graves ophthalmopathy Wang Xuanlu, Peng Nianchun, Hu Ying. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550004, China

Funding program: Science and Technology Fund Project of Guizhou Provincial Health Commission In 2022 (gzwbkj-2022-001); Doctoral Research Start-up Fund of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University in 2021 (gyfybskt-2021-11)

Corresponding author: Hu Ying, E-mail: huying9453@aliyun.com

【Abstract】 Graves ophthalmopathy (GO) is an extrathyroidal manifestation of Graves' disease, mainly a complex autoimmune disease mediated by cellular immunity. Orbital fibroblasts and adipocytes are target cells for immune response, while Thyroid stimulating hormone receptor and insulin-like growth factor-1 are key autoantigens. In addition to smoking, post radiation iodine therapy, and other risk factors, hypercholesterolemia has been identified as a new risk factor for GO. Corticosteroids have an unshakable position in the treatment of moderate to severe active GO, but some patients do not respond after treatment or experience recurrence. It is necessary to seek new drugs. Bio-targeted agents, cytokine inhibitors, and statins with anti-inflammatory effects have gradually been studied and applied in the clinical treatment of GO. This review mainly introduces the main pathogenesis of GO and the new progress in drug therapy for moderate to severe active GO.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Glucocorticoids; Immunosuppressants; Bio-targeted formulations; Treatment

Graves 眼病(Graves ophthalmopathy, GO),是一种发病率相对较低的复杂的自身免疫性疾病。GO 可发生于甲状腺功能正常或异常的个体,但最常发生于甲状腺功能亢进中^[1],25%~40%的 Graves 病(Graves' disease, GD)患者会伴有不同程度的 GO^[2]。发病高峰为 40~60 岁,男性发病高峰年龄高于女性^[1],GO 在女性中更普遍,但是男性 GO 患者在老年时往往有更严重的眼部受累。GO 可有双眼患病、单眼患病或不对称患病^[2]。GO 病程常分为活动期和非活动期,在活动期通常需要药物进行干预,尤其是中重度的活动性 GO 严重影响了患者健康及生活,更加需要积极干预。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)是中重

度 GO 的传统治疗药物,但已有部分人群无应答或治疗后复发,迫切寻找更加科学及有效的治疗。目前有多种药物已在中重度 GO 治疗中展开研究,本综述主要介绍 GO 主要发病机制及目前中重度活动性 GO 药物治疗的新进展。

1 GO 概述

GO 是 GD 常见的甲状腺外表现,也是一种器官特异自身免疫性疾病。GO 的发病率在女性为每年(3.3~8.0)/10 万,在男性为每年(0.9~1.6)/10 万^[3]。亚洲人群患病率为每年(100~300)/10 万,患病率在不同种族群体中无实质性差异^[2]。下直肌是最常受累的眼外肌,其次是上直肌、内直肌和外直

肌^[1,4]。临床症状可表现为胀痛、畏光、流泪、复视、视物模糊、异物感等,最常见的体征是眼睑迟滞,其次是上眼睑回缩和眼睑肿胀。该病带来局部的不适症状和毁容性的外貌改变,导致 GO 患者生活质量严重下降。目前已发现吸烟、甲状腺功能障碍、放射性碘治疗、氧化应激、促甲状腺素激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)及高胆固醇血症为 GO 发生或进展的危险因素^[2],除了以上较为明确的危险因素以外,性别、硒缺乏、压力性生活事件、高甲状腺球蛋白及基因多态性等也可能是 GO 发生和发展的危险因素^[5]。轻度 GO 只需要针对危险因素以及局部对症处理,并且部分患者可自行恢复;中重度及极重度的 GO 视觉功能受限及外貌毁容则更加严重,因此需要免疫抑制剂等药物积极干预。

2 GO 的发病机制

2.1 细胞免疫及体液免疫 GO 的发病基础是自身免疫反应,主要为细胞免疫。抗原呈递细胞通过 MHC-II 分子以及 CD154/CD40 共刺激通路,识别自身抗原表位,将其处理后呈递给 T 淋巴细胞,后 T 淋巴细胞分化为辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)以及调节性 T 细胞, Th 包括 Th1、Th2 以及 Th17。Th1 细胞在早期活动性 GO 中占主导地位, Th1 细胞产生白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素、转化生长因子- β 等细胞因子^[6],其中 IL-1 β 促进了脂肪生成, γ 干扰素、IL-2 及 TNF- α 促进眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OF)产生并释放大量糖胺聚糖如透明质酸(hyaluronic acid, HA),导致眼外肌扩大^[7]。Th2 淋巴细胞在晚期稳定的 GO 中占主导地位,其产生 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等细胞因子,这些细胞因子刺激 B 淋巴细胞产生浆细胞使得自身抗体与 OF 上的促甲状腺素抗体受体(thyroid-stimulating hormone antibody receptor, TSHR)及胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 2 个自身抗原产生抗原抗体反应,并且 IL-4 还促进眼眶成纤维细胞产生胶原蛋白促进眼眶组织纤维化,从而眼眶成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。有研究发现除 Th1 细胞及 Th2 细胞外, Th17 细胞也参与了 GO 的免疫反应^[8],其产生 IL-17A、IL-21、IL-22,其中 IL-17A 促进眼眶组织纤维化过程,还调节眼眶脂肪细胞生成。在 GO 眼眶组织中也证明了 Th17 通路的存在,并且发现 IL-17A 与临床活动评分和视力相关^[9]。最新的研究发现 Th17.1 细胞在 GO 患者血清以及眼眶组织的表达中升高。该细胞是一种特殊的 T 细胞群,其同时具有 Th17 细胞和 Th1 细胞的特征,又被称为 Th1 样 Th17 细胞, Th17.1 细胞主要由 Th17 细胞群分化而来,当 TSH 刺激成纤维细胞分泌 IL-12, IL-12 促进 Th17 细胞群向 Th17.1 细胞分化。Th17.1 细胞产生 γ 干扰素和 IL-17 以及表达转录因子 T-bet、视黄酸受体相关孤儿受体 γ t、细胞因子受体等。在中重度的 GO 中 Th17.1 细胞显著增加,严重的 GO 中则表达视黄酸受体相关孤儿受体 γ t 和转录因子 T-bet^[10]。CD4⁺ T 细胞是浸润性 GO 眼眶组织中最丰富的淋巴细胞,其中一种具有趋化和炎症反应特性的新型促炎 CD4⁺ CTL 亚型是 GO 特异性 T 细胞类型, CD4⁺ CTL 亚型是 GO 中趋化因子和炎症细胞因子的主要来源, GO 复发与新型促炎 CD4⁺ CTL 亚型中趋化性

和细胞毒性分子水平升高有关,并根据其细胞毒性功能介导眼眶炎症反应和重构^[11]。GO 的主要病理特征变化为球后组织炎症反应、脂肪生成增加、眼外肌内透明质酸积累和肌原纤维细胞生成,最终导致眼眶重构。

2.2 促甲状腺素受体和胰岛素样生长因子-1 受体 在 GO 的发病过程中,眼眶成纤维细胞和眼眶脂肪细胞是自身免疫反应的靶细胞。TSHR 是一种跨膜受体,为膜内在蛋白中 G 蛋白偶联受体超家族的一员,与 Gs 蛋白相连接^[12]。在甲状腺细胞、眼眶组织中的前脂肪细胞、成纤维细胞和肌成纤维细胞中表达,并刺激甲状腺激素和三碘甲状腺激素的生成。在 GO 致病过程中,其通过环磷酸腺苷通路向透明质酸酶 1 和透明质酸酶 2 启动子中的环磷酸腺苷响应元件结合蛋白结合位点发出信号来激活 OF,增加 HA 的产生。IGF-1R 属于受体酪氨酸激酶,是胰岛素受体亚家族成员之一。可激活 2 种重要的下游信号通路,即有丝分裂原—活化蛋白激酶通路和磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸/苏氨酸激酶通路。IGF-1R 在 OF 上表达,调节眼眶中的 HA 合成和脂肪生成。有研究发现 IGF-1R 与 TSHR 相互依赖,在 OF、B 细胞和 T 细胞的细胞膜上形成功能复合体,促进 OF 加强炎症因子的表达^[12]。Smith 等^[13]进行了一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验,确定了一种 IGF-1R 的人单克隆抗体抑制剂——替妥木单抗(teprotumumab)在中度至重度活动性 GO 患者中的有效性和安全性,结果显示替妥木单抗对 GO 患者突眼症状及临床活动性评分(clinical activity score, CAS)有所改善,其机制可能通过抑制 IGF-1R 信号传导来抑制自噬并诱导细胞凋亡^[12]。当阻断 TSHR 和 IGF-1R 参与所存在的信号传导,也许就阻断 GO 的进一步发展。

目前,非编码 RNA、DNA 甲基化等表观遗传学以及外泌体、肠道微生物等也陆续被发现参与了 GO 的病理过程^[7,14],另外一些潜在靶点也被发现与 GO 相关,如白介素 23 受体、瘦素受体、眼眶成纤维细胞激活因子及纤溶酶原激活物抑制剂-1 等^[15]。到目前为止,GO 的致病机制并不完全清晰,部分机制仍在探索。

3 GO 药物治疗干预

3.1 免疫抑制剂

3.1.1 糖皮质激素(GC):糖皮质激素是临床使用最为广泛且有效的抗炎和免疫抑制剂。甲泼尼龙可抑制成纤维细胞活性和糖胺聚糖的产生。大剂量甲泼尼龙还可减少循环中树突状细胞的数量并降低血清中促甲状腺受体抗体的浓度。GC 治疗可以通过静脉途径、口服、局部组织注射进行,其中静脉途径是更加安全及有效的。目前 12 周静脉激素冲击治疗(前 6 周每周 0.5 g,后 6 周每周 0.25 g)仍然是中重度活动性 GO 的一线治疗方案。尽管甲基泼尼松龙单药治疗对大多数中重度活动性的 GO 患者都有一定的疗效,但部分患者在疗程结束后并没有缓解,部分患者出现复发。提升激素给药剂量,也许会提升反应率,但不良反应大大增加将会产生严重的结果^[16]。欧洲 Graves 眼病小组建议当一线治疗无效时可继续静脉激素冲击、激素联合环孢素或硫唑嘌呤或放疗、替妥木单抗、利妥昔单抗、托珠单抗等二线治疗方案^[17]。由于激素冲击治疗时间长达 3

个月,部分患者依从性较差。一项单中心前瞻性试验对比了激素周方案及日方案,周方案为常规 12 周激素冲击方案,激素累积量达到 4.5 g,日方案为每天静脉注射甲泼尼龙 0.5 g,连续 5 d,然后口服甲泼尼龙,持续 3 个月。口服起始剂量为 32 mg/d,持续 2 周,后每 2 周逐渐减量 4 mg/d 激素累积量达到 4.3 g,2 种方案对比结果显示缓解率及不良反应并无显著差异^[18]。针对某些依从性较差的患者,在激素冲击给药的时间间隔及方式上或许可以有调整的空间。

3.1.2 吗替麦考酚酯:吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)即霉酚酸酯,作为具有抗增殖作用的免疫抑制剂,已经应用于多种自身免疫疾病,但目前在国内的 GO 临床治疗中应用较少。一项多中心、随机的、单盲的研究显示,GC 联合 MMF 组在临床活动性评分、眼部肿胀、眼眶疼痛改善明显优于单用 GC 组,并且是相对安全的^[16]。2021 年欧洲 Graves 眼病小组推荐将 12 周激素冲击(累积剂量 4.5 g)联合口服 6 个月 MMF (1 g/d)作为当前中重度活动性 GO 的一线治疗方案^[17]。MMF 中的活性代谢产物为霉酚酸(mycophenolic acid, MPA),MPA 抑制肌苷单磷酸脱氢酶,使鸟嘌呤核苷酸耗竭,在 DNA 合成前期阻止细胞生长,还能抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞对有丝分裂和异体特异性刺激的增殖反应及 B 淋巴细胞抗体形成。此外,MPA 通过鸟苷三磷酸耗竭降低黏附分子的表达,从而潜在地调节炎性组织中浸润性活化淋巴细胞的趋化性,还减少单核细胞向移植排斥和炎性反应部位的募集。总之,MPA 通过有效、可逆、非竞争性抑制广泛表达于 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶,从而抑制细胞介导的免疫和抗体形成。其不良反应以胃肠道反应为主,同时可能存在骨髓抑制,在使用中需要监测血常规。在近年的研究及荟萃分析中已显示出 GC 联合 MMF 在治疗 GO 中对比单用激素是更安全、更有效的^[19-20]。

3.1.3 环孢素:环孢素属于钙神经蛋白抑制剂,对 T 淋巴细胞亚群有选择性抑制作用,可以有效抑制辅助性 T 淋巴细胞以及 B 淋巴细胞的活性。通过破坏 T 细胞活化的细胞因子 IL-2 的表达来阻断体液和细胞免疫机制^[21]。若单用 GC 治疗无缓解,口服 GC 联合环孢素可能是有效的,相关指南也推荐口服 GC 联合环孢素作为治疗 GO 的二线治疗^[17]。单用环孢素疗效不如 GC,且可能导致血压升高、肾毒性、牙龈增生等不良反应,故不推荐单独使用环孢素。

3.1.4 硫唑嘌呤:硫唑嘌呤同样为抗增殖类免疫抑制剂,其免疫作用机制为嘌呤拮抗作用,能在免疫细胞激活过程中抑制 DNA、RNA 及蛋白质的合成,从而抑制淋巴细胞的增殖。一项多中心、双盲、随机对照试验显示,口服 24 周的激素联合 48 周的硫唑嘌呤在 48 周时改善了中重度 GO 患者眼球突出、复视等临床预后^[22],其不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应等。单药治疗的疗效目前并不明确,尽管指南同样推荐可将口服激素联合硫唑嘌呤作为二线治疗方案^[17],但仍然需要更多的数据来分析其治疗 GO 的疗效、安全性及长期结局。

3.1.5 甲氨蝶呤:甲氨蝶呤为叶酸还原酶抑制剂,可阻断二氢叶酸还原成有活性的四氢叶酸,从而使嘌呤核苷酸和嘧啶核苷

酸的生物合成过程中一碳基团的转移作用受阻,导致 DNA 的生物合成受到抑制。有研究对比了 GC 及 GC 联合口服甲氨蝶呤,甲氨蝶呤剂量为每周 7.5 mg,逐渐增加到每周 12.5 mg 或 15 mg,至少 6 个月。结果显示 3 个月时视力和临床活动性评分有所改善^[23],并且没有严重的不良反应,但在更长的随访时间并没有看到更进一步的改善。另一项研究纳入 GC 治疗后无反应者使用甲氨蝶呤,每周口服 15 mg,连续 4 周,结果显示临床活动性评分及眼部 VISA 炎性反应评分有所降低,同样也没有严重不良反应出现^[24]。目前甲氨蝶呤治疗 GO 的相关研究还较少。

3.2 生物靶向制剂

3.2.1 替妥木单抗:替妥木单抗是一种人 IGF-1R 单克隆抗体抑制剂。在一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验以及一多中心试验的汇总数据分析、亚组分析和治疗外随访结果研究显示,通过注射替妥木单抗 24 周(每 3 周注射 1 次)改善了 GO 患者眼球突出、复视、临床活动评分及 GO 患者的生活质量,并且起效快,出现的相关不良事件有糖尿病患者血糖升高、肌肉痉挛及听力受损。替妥木单抗及 GC 方案对比显示前者在减少眼球突出方面比激素冲击更有效,并且总体缓解率更高^[13]。在一项开放标签临床扩展研究中对使用了替妥木单抗无反应以及好转又加重的患者再次进行该方案治疗,发现部分患者仍然有反应,在此期间没有发现新的不良反应^[25]。但该药所引起的血糖升高需要重视,有文献报道因替妥木单抗引起的高血糖,包括血糖正常者发展为糖尿病前期、糖尿病前期进展为糖尿病、糖尿病患者血糖及糖化血红蛋白的升高并出现了相应的并发症^[26],当 GO 合并糖尿病时该药的使用需要严格评估。总体来说,替妥木单抗为 GO 带来的获益是显著的。

3.2.2 利妥昔单抗:利妥昔单抗(rituximab, RTX)为一种针对 CD20 的嵌合单克隆抗体。2 项回顾性研究显示利妥昔单抗治疗中重度 GO,部分患者 CAS 评分、眼球突出及视力有所改善^[27-28],相对安全,其可以作为对 GC 无反应后的二线治疗方式^[17]。静脉使用小剂量 RTX(125 mg/m²体表面积,持续 4 周)治疗 GO,平均随访 224 周后临床活动性评分较基线显著降低,并且通过眼眶 MR 定量评估眼外肌厚度显著降低,在随访期间未观察到 GO 进展或是复发^[29]。

3.2.3 托珠单抗:托珠单抗(tocilizumab, TCZ)是一种重组人源化抗人白介素 6 受体单克隆抗体。TCZ 与 IL-6 受体发生特异性结合,阻断 IL-6 信号转导,减少 B 细胞活化以及抑制 T 淋巴细胞向 Th17 细胞的分化。TCZ 目前也为 GO 的二线治疗药物^[17]。2 项研究静脉使用 TCZ 治疗激素耐药的中重度 GO,通过随访观察到这些患者在临床活动性评分及眼球突出有所改善,出现的不良反应分别是肝功能异常、急性肾盂肾炎、体质量增加、高胆固醇血症等^[30-31]。根据间接对比 TCZ、RTX 及替妥木单抗三者对 GO 的疗效及安全性,一项荟萃分析显示 TCZ 在疗效、减少眼球突出方面可能是最佳的治疗方案且安全性更高^[32]。在 TCZ 治疗 GO 后的长期结局观察到乳腺癌及尿路上皮癌的发生,但这可能与 TCZ 无直接相关,但对于使用了高剂量免疫抑制剂及免疫力差的人群在使用 TCZ 后建议定期进行

癌症筛查^[33]。

3.3 抗炎、抗氧化药物

3.3.1 他汀类药物:高胆固醇血症已被证明为 GO 的危险因素,并且高胆固醇与 GO 的发生与发展相关^[34]。他汀类药物除了降低胆固醇的作用外,还有抗炎抗氧化的作用,通过抑制异戊二烯化作用及小 GTP 结合蛋白水平来调节广泛的促炎免疫作用是他汀类药物治疗 GO 的关键机制。在一项 2 期、单中心、随机临床试验中显示,激素冲击加用阿托伐他汀可改善高胆固醇血症中重度活动性 GO 的眼球突出、CAS、眼睑孔径和复视^[35],期间未发现严重不良事件。此外,另一种他汀类药物——辛伐他汀可通过抑制 RhoA/ROCK/ERK 和 p38 MAPK 信号通路抑制转化生长因子- β 诱导的原代培养的眼眶肌成纤维细胞的分化,但还未在临床上证明其对 GO 的疗效。对于一些合并心血管疾病的 GO 患者,他汀类药物或许是更好的选择。

3.3.2 硒:硒有抗氧化特性,被确定为激活甲状腺激素酶的成分。但硒水平过高或过低都将影响健康。流行病学研究表明,自身免疫性甲状腺炎、GO 和甲状腺肿的风险增加与低硒状态有关。在 GO 中,补充硒可能会加快甲状腺功能亢进的缓解,并改善轻度甲状腺眼病患者的生活质量和眼部受累^[36]。世界各地的摄入量各不相同,欧洲属于硒缺乏地区,已被证明硒可用于治疗轻度的 GO^[17]。事实上,在临床中无论 GO 为轻度或是重度,若存在危险因素如吸烟、高 TRAb 水平、不稳定的甲状腺功能亢进,常加入硒治疗。在其余富硒地区是否需要硒治疗值得进一步研究。

4 治疗中重度 GO 临床药物创新的可能

近年研究发现,一些药物通过相应机制展现了治疗中重度活动性 GO 的新可能。例如,雷帕霉素(又称为西罗莫司)是一种新型大环内酯类免疫抑制剂,可通过不同的细胞因子受体阻断信号传导,阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1 期至 S 期的进程,从而发挥免疫抑制效应。近期的研究发现活动性 GO 中雷帕霉素靶蛋白通路上调,通过临床研究提示低剂量雷帕霉素治疗可显著改善难治性 GO 患者的复视和 CAS^[37]。

研究者在活动性 GO 眼眶组织中检测单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)活性、炎症反应和纤维化因子水平,确定了 GO 患者眶周组织中较低的 AMPK 可能与炎症反应及纤维化的发生、发展密切相关,并发现了二甲双胍通过激活 GO 中的 AMPK 发挥抗炎、抗纤维化作用^[38]。

另有研究显示双氢青蒿素可能通过抑制 OF 中的增殖、纤维化和炎症反应相关基因表达以及 HA 的产生来缓解 GO 的临床表现^[39]。

由于前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型为降脂的新靶点,其被认为参与了炎症疾病的致病机制, Lee 等^[40]发现 GO 患者无论是血浆或是眼眶组织中前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型水平均较正常人群更高,并且与促甲状腺激素结合抑制性免疫球蛋白水平和 CAS 相关。

还有一些 TNF- α 抑制剂,如依那西普、阿达木单抗和英夫利单抗等药物,通过阻断 TNF 与受体的相互作用使其失活,

一定程度上改善 GO 症状,但是数据在近几年并未更新,研究暂未向前推进,目前对于 GO 的疗效也并不明确。

最新研究的还有 TSH 受体特异性单克隆自身抗体 K1-70 在 I 期临床试验中产生了预期的药效学,并且安全性和耐受性良好^[41]。还有文献报道了双硫仑在体外培养的 OF 上,对脂肪生成、HA 产生、炎症反应和纤维化都具有抑制作用^[42]。

5 药物治疗效果及预后

上述所涉及到的药物中,GC 冲击治疗的有效率为 70% ~ 80%^[43]。多个研究已表明 GC 静脉冲击联合口服 MMF 治疗时疗效优于单用 GC 冲击,来自《柳叶刀糖尿病内分泌学》的研究显示在 12 周时,单药组 73 例患者中的 36 例(49%)和联合治疗组 76 例患者中的 48 例(63%)有应答,优势比为 1.76(95% CI 0.92 ~ 3.39, $P=0.089$);24 周时,单药治疗组 72 例患者中的 38 例(53%)和联合治疗组 75 例患者中的 53 例(71%)有应答,优势比为 2.16(95% CI 1.09 ~ 4.25, $P=0.026$);36 周时,单药治疗组 68 例患者中的 31 例(46%)和联合治疗组 73 例患者中的 49 例(67%)有应答,优势比为 2.44(95% CI 1.23 ~ 4.82, $P=0.011$)^[16]。另外,关于替妥木单抗治疗 GO 的研究中显示,替妥木单抗组在第 6、12、18 周时有反应的患者比例高于安慰剂组($P<0.001$),在治疗终点 24 周时替妥木单抗组的 42 例患者中 17 例(40%)患者 CAS 降低 ≥ 3 分,眼球突出降低 ≥ 3 mm,生活质量也有所升高,并且起效迅速,与此同时需关注不良反应,如高血糖症。一项前瞻性研究招募了 7 例均来自中国的中度至重度活动性 GO 患者^[29],每周给予小剂量 RTX(125 mg/m² 体表面积),持续时间 4 周,平均随访 224 周,治疗后 5 周,CAS 由 4.86 ± 0.69 降至 3.00 ± 0.82 ($P<0.05$),在随访结束时仍显著低于基线值($P<0.01$)。通过眼眶 MR 也可观察到眼部改善,随访期间未观察到疾病进展或复发。另一前瞻性低剂量 RTX 治疗 GO 研究也显示出类似的结果^[44],该研究纳入的 17 例患者中约 60% 的患者严重程度有所改善,无复发。TCZ(剂量为 8 mg/kg,每 28 天 1 次,持续 4 个月)治疗 12 例中重度 GO 的研究显示在治疗终点之后的 6 周,所有患者的 CAS 均减少 2 分及以上^[31]。基于阿托伐他汀的抗炎作用,一项 2 期临床随机试验研究纳入低密度脂蛋白胆固醇浓度 $2.97 \sim 4.88$ mmol/L 的中重度 GO 患者,随机分为 2 组,一组予常规 GC 冲击,另一组 GC 联合阿托伐他汀口服,在 24 周的治疗终点,联合组 41 例患者中有 21 例(51%)有反应,而单药组 39 例患者中仅 11 例(28%)有反应。在临床治疗中硒均广泛应用作为辅助治疗来对抗 GO 的氧化应激反应,补硒治疗降低了轻度 GO 患者进展至中重度的比例^[45]。其余用于二线治疗的环孢素、硫唑嘌呤及甲氨蝶呤等传统免疫抑制剂在 GO 中的治疗疗效近几年的研究中并未更新,当前的疗效及预后仍待明确。

6 小结与展望

Graves 眼病作为一种可导致毁容的自身免疫性疾病,在致病机制中除了已经被发现的重要靶组织、靶抗原及转导通路,其余机制仍然在不断研究中。炎症反应和神经调控通路可能与 GO 密切相关,通过基因数据库中分析并发现一些关键基因:OSM、CSF3R、CXCL6、DPP4 和 PRKCG,这些基因可作为 GO 的

炎症反应或神经调控相关的生物标志物^[46]。肠道细菌可以影响宿主免疫反应,有研究对比分析了 GD、GO 及健康人群肠道微生物群,一些细菌在 GD 或 GO 中显著高于健康人,并且这些细菌与甲状腺功能、吸烟有相关性,梭状芽胞杆菌的存在与开始抗甲状腺药物治疗后 TRAb 持续存在超过 200 d 相关^[47]。中重度活动性 GO 常需要治疗的介入来缓解病情,相较于激素,缓解率更高的替妥木单抗也许在未来治疗 GO 中占有一席之地。替妥木单抗和 TCZ 在内的生物制剂也被视为甲状腺功能障碍视神经病变患者可选择的治疗药物^[48]。当前已有多种药物在临床或病理机制上显示出对中重度活动性 GO 更多的可能。但无论是广泛免疫抑制剂、靶向生物制剂亦还是具有抗炎效果的药物,在未来仍然需要更多的评估以及药物之间的对比以选择更有效、更安全、更经济的药物来全面、个体化地管理 GO。

参考文献

[1] Du B, Wang Y, Yang M, et al. Clinical features and clinical course of thyroid-associated ophthalmopathy: A case series of 3620 Chinese cases [J]. *Eye*, 2021, 35 (8): 2294-2301. DOI: 10. 1038/s41433-020-01246-7.

[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. DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 615993.

[3] Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy [J]. *J Intern Med*, 2022, 292 (5): 692-716. DOI: 10. 1111/joim. 13524.

[4] Li Q, Ye H, Ding Y, et al. Clinical characteristics of moderate-to-severe thyroid associated ophthalmopathy in 354 Chinese cases [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (5): e176064. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0176064.

[5] Cao J, Su Y, Chen Z, et al. The risk factors for Graves' ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260 (4): 1043-1054. DOI: 10. 1007/s00417-021-05456-x.

[6] Lacheta D, Miskiewicz P, Glusko A, et al. Immunological aspects of Graves' Ophthalmopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7453260. DOI: 10. 1155/2019/7453260.

[7] Zheng J, Duan H, You S, et al. Research progress on the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: Based on immunity, noncoding RNA and exosomes [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 952954. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 952954.

[8] Fang S, Lu Y, Huang Y, et al. Mechanisms that underly T cell immunity in Graves' orbitopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 648732. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 648732.

[9] 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. DOI: 10. 1210/jc. 2018-01626.

[10] Jiang M, Fu Y, Wang P, et al. Looking beyond Th17 cells: A role for Th17.1 cells in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocrinology*, 2023, 164 (3): bqad004. DOI: 10. 1210/endo/bqad004.

[11] 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. DOI: 10. 1038/s41423-020-00615-2.

[12] 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. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1062045.

[13] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (18): 1748-1761. DOI: 10. 1056/NEJMoa1614949.

[14] Wang Y, Ma XM, Wang X, et al. Emerging insights into the role of epigenetics and gut microbiome in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 788535. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 788535.

[15] Ren Z, Zhang H, Yu H, et al. Roles of four targets in the pathogenesis of Graves' orbitopathy [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (9): e19250. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2023. e19250.

[16] Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): A randomised, observer-masked, multicentre trial [J]. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2018, 6 (4): 287-298. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30020-2.

[17] 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]. *European Journal of Endocrinology*, 2021, 185 (4): 43-67. DOI: 10. 1530/EJE-21-0479.

[18] Mu PW, Tang XX, Wang YN, 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. DOI: 10. 3892/etm. 2020. 9282.

[19] Li LF, Xue JL, Guan L, et al. Therapeutic outcomes of mycophenolate mofetil and glucocorticoid in thyroid-associated ophthalmopathy patients [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1140196. DOI: 10. 3389/fendo. 2023. 1140196.

[20] Feng W, Hu Y, Zhang C, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of moderate to severe Graves' orbitopathy: A meta-analysis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (6): 14719-14729. DOI: 10. 1080/21655979. 2022. 2101191.

[21] Strianese D, Rossi F. Interruption of autoimmunity for thyroid eye disease: B-cell and T-cell strategy [J]. *Eye*, 2019, 33 (2): 191-199. DOI: 10. 1038/s41433-018-0315-9.

[22] Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): A multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (4): 299-309. DOI: 10. 1016/S2213-8587(18)30021-4.

[23] Yong KL, Chng CL, Ming Sie N, et al. Methotrexate as an adjuvant in severe thyroid eye disease: Does it really work as a steroid-sparing agent [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2019, 35 (4): 369-373. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000001279.

[24] Rubinov A, Zommer H, Aghazadeh H, et al. Role of methotrexate in thyroid-related orbitopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2018, 53 (1): 34-38. DOI: 10. 1016/j. jcjo. 2017. 07. 009.

- [25] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: OPTIC-X Study [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129 (4): 438-449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.017.
- [26] Amarikwa L, Mohamed A, Kim SH, et al. Teprotumumab-related hyperglycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108 (4): 858-864. DOI: 10.1210/clinem/dgac627.
- [27] 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. DOI: 10.1177/1120672119845224.
- [28] Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladsous 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. DOI: 10.1007/s00417-020-04651-6.
- [29] Wang Y, Hu H, Chen L, et al. Observation study of using a small dose of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy in seven Chinese patients; One pilot study [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 1079852. DOI: 10.3389/fendo.2022.1079852.
- [30] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, 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. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [31] Boutzios G, Chatzi S, Goules AV, et al. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: An observational study [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1186105. DOI: 10.3389/fendo.2023.1186105.
- [32] Hu Y, Chen J, Lin K, et al. Efficacy and safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1160936. DOI: 10.3389/fendo.2023.1160936.
- [33] Moi L, Hamedani M, Ribic C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab [J]. *Clin Endocrinol*, 2022, 97 (3): 363-370. DOI: 10.1111/cen.14655.
- [34] Sabini E, Mazzi B, Profilo MA, et al. High serum cholesterol is a novel risk factor for Graves' orbitopathy: Results of a cross-sectional study [J]. *Thyroid*, 2018, 28 (3): 386-394. DOI: 10.1089/thy.2017.0430.
- [35] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00238-2.
- [36] Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, et al. Selenium in thyroid disorders - essential knowledge for clinicians [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16 (3): 165-176. DOI: 10.1038/s41574-019-0311-6.
- [37] Zhang M, Chong KK, Chen ZY, et al. Rapamycin improves Graves' orbitopathy by suppressing CD4⁺ cytotoxic T lymphocytes [J]. *JCI Insight*, 2023, 8 (3): e160377. DOI: 10.1172/jci.insight.160377.
- [38] Xu Z, Ye H, Xiao W, et al. Metformin attenuates inflammation and fibrosis in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (24): 15508. DOI: 10.3390/ijms232415508.
- [39] Yang S, Wang X, Xiao W, et al. Dihydroartemisinin exerts antifibrotic and anti-inflammatory effects in Graves' ophthalmopathy by targeting orbital fibroblasts [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 891922. DOI: 10.3389/fendo.2022.891922.
- [40] Lee GE, Kim J, Lee JS, et al. Role of proprotein convertase Subtilisin/Kexin type 9 in the pathogenesis of Graves' Orbitopathy in orbital fibroblasts [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 607144. DOI: 10.3389/fendo.2020.607144.
- [41] 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*, 2022, 96 (6): 878-887. DOI: 10.1111/cen.14681.
- [42] Wang X, Yang S, Ye H, et al. Disulfiram exerts antiadipogenic, anti-inflammatory, and antifibrotic therapeutic effects in an in vitro model of Graves' orbitopathy [J]. *Thyroid*, 2022, 32 (3): 294-305. DOI: 10.1089/thy.2021.0246.
- [43] 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): 646-668. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20220421-00201.
- [44] 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. DOI: 10.1089/thy.2020.0269.
- [45] 何志伟, 胡欣, 陈国芳, 等. 抗氧化剂: 治疗甲状腺相关性眼病的新选择 [J]. *眼科新进展*, 2022, 42 (5): 417-420. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2022.0085.
- [46] Wang Y, Shao Y, Zhang H, et al. Comprehensive analysis of key genes and pathways for biological and clinical implications in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *BMC Genomics*, 2022, 23 (1): 630. DOI: 10.1186/s12864-022-08854-5.
- [47] 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. DOI: 10.1210/clinem/dgad030.
- [48] Pelewicz-Sowa M, Miskiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: Emerging treatment strategies [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46 (7): 1305-1316. DOI: 10.1007/s40618-023-02036-0.

(收稿日期: 2024-01-02)