

生物制剂在甲状腺相关眼病中的研究进展

赵静晓¹, 王萍², 蒋敏敏¹, 燕树勋²

引用: 赵静晓, 王萍, 蒋敏敏, 等. 生物制剂在甲状腺相关眼病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(5): 772-777.

基金项目: 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医拔尖人才项目(No.CZ0237-02); 河南省中医药科学研究专项课题(No.20-21ZY1016); 河南中医药大学2022年度研究生科研创新项目(No.2022KYCX043)

作者单位:¹(450000)中国河南省郑州市, 河南中医药大学第一临床医学院;²(450000)中国河南省郑州市, 河南中医药大学第一附属医院内分泌科

作者简介: 赵静晓, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 中西医结合防治内分泌代谢疾病。

通讯作者: 燕树勋, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治内分泌代谢疾病. ysx982001@163.com

收稿日期: 2023-09-05 修回日期: 2024-03-21

摘要

甲状腺相关眼病(TAO)是一种罕见的器官特异性自身免疫性疾病, 发病机制尚未明确。目前治疗仍主要依赖糖皮质激素和传统免疫抑制剂, 部分患者对这些药物反应不佳, 同时存在治疗相关不良反应, 因此迫切需要治疗TAO的新型药物。近年来, 随着对TAO发病机制研究的不断深入, 针对特定靶点研发的生物制剂层出不穷, 其中靶向胰岛素样生长因子-1受体(IGF-IR)的替妥木单抗已被美国食品和药物管理局批准用于治疗TAO, 还有多种生物制剂处于临床试验阶段。本文通过总结针对IGF-IR、新生儿Fc受体(FcRn)、促甲状腺激素受体(TSHR)、B细胞、细胞因子等的生物制剂在TAO中的临床研究现状, 分析其对临床治疗及未来研究趋势的影响, 为TAO临床防治和研究提供最新参考。

关键词: 甲状腺相关眼病; 生物制剂; 单克隆抗体; 靶向治疗; 药物治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.5.21

Research progress of biological agents in thyroid-associated ophthalmopathy

Zhao Jingxiao¹, Wang Ping², Jiang Minmin¹, Yan Shuxun²

Foundation items: Henan Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) Top-notch Talents of Traditional Chinese Medicine (No.CZ0237-02); Special Subject of Scientific Research on Traditional Chinese Medicine in Henan Province (No.20-21ZY1016); 2022 Postgraduate Scientific Research Innovation Project of Henan University of Chinese Medicine (No.2022KYCX043)

¹The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese

Medicine, Zhengzhou 450000, Henan Province, China; ²Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Correspondence to: Yan Shuxun. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450000, Henan Province, China. ysx982001@163.com

Received: 2023-09-05 Accepted: 2024-03-21

Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is a rare organ-specific autoimmune disease with an unclear pathogenesis. At present, the treatment still relies mainly on glucocorticoids and traditional immunosuppressants. However, some patients respond poorly to these drugs and experience treatment-related adverse reactions, highlighting the urgent need for novel drugs for TAO treatment. In recent years, with the deepening of research on the pathogenesis of TAO, a multitude of biologics targeting specific targets have emerged. Among them, teprotumumab, which targets the insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-IR), has been approved by the Food and Drug Administration for the treatment of TAO, and several other biologics are currently in clinical trials. This review provides the latest reference for the clinical prevention, treatment, and research of TAO by summarizing the current clinical research status of biologics targeting IGF-IR, neonatal Fc receptor (FcRn), thyroid-stimulating hormone receptor (TSHR), B cells, cytokines, and other biological agents in TAO and analyzing their impact on clinical treatment and future research trends.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; biological agents; monoclonal antibodies; targeted therapy; drug therapy

Citation: Zhao JX, Wang P, Jiang MM, et al. Research progress of biological agents in thyroid-associated ophthalmopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(5): 772-777.

0 引言

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种以球后及眶周组织浸润性病变为主要特征的自身免疫性疾病, 居成年人眼眶病发病率首位, 可引起眼睑退缩、眼球突出、结膜水肿充血、复视和眼球运动受限, 严重者还可出现暴露性角膜炎和压迫性视神经病变, 甚至视力丧失。欧洲 Graves 眼病专家组根据疾病严重程度将 TAO 分为轻度、中重度以及极重度(威胁视力)3个等级。中重度和极重度是临床面临的主要挑战, 目前 TAO 的治疗仍主要依赖糖皮质激素和传统免疫抑制剂, 部分患者疗

效不理想,同时存在治疗相关不良反应。近年来,随着对TAO发病机制的深入研究,越来越多的潜在治疗靶点被发现,如针对胰岛素样生长因子-I受体(IGF-IR)、新生儿Fc受体(FcRn)、促甲状腺激素受体(TSHR)、B细胞及细胞因子等。2020年靶向IGF-IR的生物制剂替妥木单抗(teprotumumab)获批用于治疗TAO,以及不断涌现的作用于其他靶点的药物的令人鼓舞的研究结果,提示生物制剂在TAO中有广阔的应用前景。本文就生物制剂在TAO治疗中的研究现状及未来研究趋势进行论述,以期对TAO的临床防治和研究提供参考。

1 靶向IGF-IR

IGF-IR在TAO患者眼眶成纤维细胞、T细胞和B细胞中过表达,可促进透明质酸合成及脂肪生成,并调节T细胞、B细胞的活化^[1]。除此之外,IGF-IR还可与TSHR形成生理及功能复合体,两者共同介导下游信号转导通路,对眼眶成纤维细胞的功能调节发挥协同作用^[2]。由于IGF-IR在TAO发病机制中的重要作用,使其成为治疗TAO的重要靶点。

1.1 替妥木单抗 替妥木单抗是一种全人源单克隆抗体,通过与IGF-IR细胞膜上的 α 亚基结合从而发挥拮抗作用,是目前唯一获得美国食品和药物管理局批准用于治疗TAO的药物。体外研究表明,替妥木单抗可降低成纤维细胞表面IGF-1R和TSHR表达水平,抑制胰岛素样生长因子-I(IGF-I)和促甲状腺激素(TSH)诱导的Akt磷酸化并减少TSH介导的白细胞介素(IL)-6和IL-8的表达^[3],这为靶向IGF-IR治疗TAO的临床研究提供了合理的证据。

1.1.1 替妥木单抗治疗活动性TAO 2017年,Smith等^[4]首次在《新英格兰医学杂志》发表了一项替妥木单抗治疗TAO的多中心、随机双盲、安慰剂对照的II期临床研究(NCT01868997),该研究将纳入88例年龄18-75岁临床活动性评分(clinical activity score, CAS)≥4的中重度活动性TAO患者按1:1随机分组,试验组接受替妥木单抗静脉输注(首次剂量10 mg/kg,随后每3 wk 1次20 mg/kg,共8次),对照组予以相同剂量的安慰剂静脉输注。24 wk时,试验组有69%受试者达到终点事件(CAS下降≥2、眼球突出减少≥2 mm),但对照组仅20%。2020年,III期临床试验(NCT03298867)再次证明了替妥木单抗的疗效^[5],该研究纳入83例年龄18-80岁CAS≥4的中重度活动性TAO患者,按1:1随机分为试验组和安慰剂组,两组的用药方案与上述II期临床试验相同。24 wk时,试验组的主要结局指标和次要结局指标均显著优于安慰剂组,包括突眼改善(83% vs 10%)、总体缓解率(78% vs 7%)、CAS为0或1(59% vs 21%)、眼球突出平均变化(-2.82 mm vs -0.54 mm)、复视改善(68% vs 29%)及生活质量评分平均改善(13.79分 vs 4.43分)。试验组多数患者的初始反应时间在第6 wk,中位缓解时间为6.4 wk。此外,对单个研究地点入组的6例试验组患者治疗前后进行眼眶成像,结果显示眼外肌体积和(或)眼眶脂肪含量减少,提示替妥木单抗治疗TAO的疗效确切,且能获得较快的治疗反应。

由于这两项临床研究时间较短,其长期疗效有待考证。因此,Kahaly等^[6]对两项研究的受试者进行了长期随

访,结果显示在末次用药后51 wk仍有83%的试验组TAO患者可维持突眼度及复视等结局指标的改善,提示该药对活动性TAO具有良好的长期临床疗效。同时,Douglas等^[7]对III期临床试验中未达到主要终点事件或在48 wk随访期间复发的受试者进行替妥木单抗再治疗(NCT03461211),治疗方案同II期临床试验,结果提示替妥木单抗对病程较长的TAO患者治疗效果与病程早期治疗效果相似,并且初始治疗效果一般或复发的患者也受益于替妥木单抗的再治疗。最近,Douglas等^[8]通过匹配调整间接比较了替妥木单抗和指南推荐的甲强龙静脉输注方案在中重度TAO患者中的疗效,结果显示替妥木单抗在改善眼球突出和复视方面显著优于甲强龙。但由于匹配调整间接比较方法无法校正不同对照组之间的混杂因素,因此仍需大型临床随机对照试验进一步研究以确认替妥木单抗功效的优越性。

1.1.2 替妥木单抗治疗慢性非活动性TAO 一系列病例报告显示替妥木单抗对慢性非活动性TAO有积极的治疗效果。Ozzello等^[9]报道了首例持续3 a的慢性非活动性TAO患者,在接受3次替妥木单抗治疗后,眼球突出度和眼外肌体积明显减小。Ugradar等^[10]证实,在24 wk内输注8次替妥木单抗后,4例慢性非活动性TAO患者的眼球突出减少。两项回顾性研究也发现,接受替妥木单抗治疗的慢性非活动性TAO患者,眼球突出、炎症、复视和斜视均显著改善^[11-12]。上述结果表明替妥木单抗是治疗慢性非活动性TAO的可行治疗方式。

1.1.3 替妥木单抗治疗甲状腺相关眼病视神经病变 最近,已发表的病例报告和系列研究显示,替妥木单抗可有效治疗甲状腺相关眼病视神经病变(DON)。Sears等^[13]报道1例45岁的男性活动性TAO患者,使用静脉糖皮质激素和眼眶放疗效果较差,并出现进展性视神经压迫症状,在输注2次替妥木单抗后,患者的视力、视野缺损、眼球突出和眼外肌肿胀均得到改善。Slentz等^[14]报道了1例62岁男性DON患者,在首次输注替妥木单抗2 wk后,患者的CAS为0、视神经水肿消退、眼球突出改善,在后续的7次治疗中症状持续改善且未发生不良反应。Chiou等^[15]报告了2例静脉输注糖皮质激素治疗无效的DON患者,接受替妥木单抗治疗后视野缺损完全消退。Hwang等^[16]也报道了1例替妥木单抗治疗后DON的逆转。一项多中心观察性病例系列研究纳入10例DON患者,他们对口服或静脉输注糖皮质激素、眼眶放疗或眼眶减压术治疗无效,因此接受了替妥木单抗治疗,70%的患者在2次输注后视力改善和(或)相对性传入性瞳孔障碍消退,在治疗结束后,7例患者症状显著改善,并且在输注完成平均随访的15 wk后不需要对DON进行额外的治疗,3例长期严重视力丧失的患者眼球突出改善,但视力无明显改善,这可能与长期视神经压迫造成的视神经萎缩有关^[17]。综上,在病情严重的DON患者中也可试用替妥木单抗治疗,但长期的有效性及安全性仍待进一步研究。

由于IGF-I是全身表达,替妥木单抗治疗可能具有多种不良反应。但在多数研究中,替妥木单抗的耐受性良好,治疗后常见的不良事件多为轻度至中度,包括肌肉痉挛、疲劳、恶心、腹泻、高血糖、听力障碍和脱发^[18]。目前

一项针对 TAO 患者的 III b/IV 期、随机双盲、多中心试验 (NCT05002998) 正在进行,以评估替妥木单抗不同给药持续时间的安全性、有效性和再治疗需求。

1.2 VRDN-001 和 VRDN-002 VRDN-001 和 VRDN-002 是针对 IGF-IR 的单克隆抗体,以剂量依赖性方式抑制 IGF-IR 磷酸化,从而阻止信号传导。在一项双盲、安慰剂对照的 I/II 期临床试验中,患者接受 3、10、20 mg/kg 3 个剂量梯队 VRDN-001 静脉输注(每 3 wk 1 次,共 2 次),结果显示 21 例接受 VRDN-001 治疗的慢性 TAO 患者中,71% 眼球突出比基线减少 ≥ 2 mm,67% 得到全面体征及症状缓解,62% CSA 达到 0 或 1、相比于基线平均减少 4.1 分,54% 复视完全消退,所有剂量水平均显示出良好的安全性和耐受性^[19-20]。VRDN-002 具有更长的半衰期,在首次人体 I 期临床试验也显示出良好的耐受性,未报告高血糖、听力障碍、肌肉痉挛、输液反应等不良事件^[21]。目前,VRDN-001 的 III 期临床试验正在进行,结果值得期待。

2 靶向 FcRn

FcRn 是一种位于细胞膜表面的 IgG 转运受体,可以和 IgG 的 Fc 部分结合,阻止 IgG 分子被溶酶体降解,从而延长循环中 IgG 的半衰期,增加致病作用。巴托利单抗 (batoclimab, IMVT-1401) 是一种全人源单克隆抗体,对 FcRn 上的 IgG 结合位点具有高亲和力,通过与其竞争性结合,破坏 IgG-FcRn 相互作用从而加速 IgG 的分解代谢并降低血浆总体 IgG 水平,包括致病性自身抗体水平^[22]。在已完成的纳入 7 例中重度活动性 TAO 患者的 II a 期临床试验中,患者接受 IMVT-1401 皮下注射(每周 680 mg,持续 2 wk;随后每周 340 mg,持续 4 wk,共 6 wk),结果显示多达 3 例患者在治疗期或随访期达到眼球突出度减少、CAS 和复视改善,且未发生严重不良事件。遗憾的是,该药在随后的 II b 期双盲随机安慰剂对照试验中因血清胆固醇意外增高被提前终止,但已有的数据表明,接受巴托利单抗治疗的患者血清 TRAb 及总 IgG 水平显著下降,在几个较早的时间点,观察到眼球突出反应明显高于安慰剂组,但在 12 wk 时差异无统计学意义。然而,在 12 wk 时巴托利单抗治疗组患者眼眶肌肉体积减少,并在 19 wk 观察到生活质量改善^[23]。上述结果进一步为巴托利单抗作为 TAO 的潜在疗法提供了证据,目前国内外多项关于巴托利单抗治疗活动性 TAO 的随机安慰剂对照试验 (NCT05524571、NCT05517421、NCT05015127) 正在招募。

3 靶向 TSHR

TSHR 可在甲状腺细胞及 TAO 患者眼眶组织中的前脂肪细胞成纤维细胞和肌成纤维细胞中过表达,通过一系列信号转导促进透明质酸的产生^[24],在 TAO 的发病机制中起至关重要的作用。K1-70 是一种人源单克隆抗体,以高亲和力与 TSHR 特异性结合,抑制 TSH 刺激信号的传导。2018 年,K1-70 被首次用于 1 例晚期甲状腺滤泡癌合并重度 TAO 的患者,不仅眼球突出度和眼部炎症明显改善,癌症进程也得到了延缓^[25]。在 I 期临床试验中,显示出良好的耐受性和安全性,并产生预期的药效动力学^[26]。除此之外,一些 TSHR 小分子拮抗剂(如 Org 274179-0、NCGC00229600、S37a 等)和新型肽(如 P19 等)

在体外及小鼠模型中均表现出潜在的治疗作用^[27-30],为未来在 TAO 患者中的研究带来了希望。

4 靶向 B 细胞

B 细胞过度激活并分化为浆细胞导致自身抗体的大量产生是 TAO 的一个重要标志,过度生成的自身抗体诱导炎症级联反应,从而导致眼眶组织重塑。此外,B 细胞在免疫反应中还具有分泌细胞因子、抗原呈递等功能。通过靶向 B 细胞表面抗原 CD20 或抑制 B 细胞活化因子 (B cell activating factor,BAFF) 实现 B 细胞耗竭是近年的研究热点。

4.1 靶向 CD20 CD20 是表达在未成熟、成熟 B 细胞表面的膜蛋白,在 B 细胞的发育、增殖和活化中发挥重要作用。利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是一种人鼠嵌合型单克隆抗体,通过阻断 B 细胞表面抗原 CD20,导致 B 细胞耗竭、抗原呈递能力降低及 T 细胞活化减少,是较早被考虑用于治疗 TAO 的生物制剂。2006 年,Salvi 等^[31]首次报道了利妥昔单抗成功治疗 TAO 的病例。后来,他们分析了 43 例使用利妥昔单抗治疗的活动性 TAO 患者,结果显示多达 39 例(91%) 患者病情趋于稳定^[32]。然而,2015 年的两项随机对照试验结果却相互矛盾,其中一项针对 32 例 TAO 患者的研究显示,与甲强龙冲击治疗相比,利妥昔单抗组 CAS 降低幅度更大,并且在 24 wk 时无复发^[33];而另一项针对 25 例 TAO 患者的试验发现,与安慰剂组相比,利妥昔单抗治疗未发现额外获益^[34],但事后分析发现这两项研究的关键差异在于患者的基线特征,在纳入 32 例患者的研究中,女性比例较高、平均年龄较小、TRAb 水平较低、疾病持续时间较短,这些都有利于更好的反应^[35]。Deltour 等^[36]进一步证实了利妥昔单抗在疾病早期给药更有效。然而,最近一项纳入 152 例患者的 Meta 分析显示利妥昔单抗虽对 CAS 和复发率有益,但对眼球突出或复视的疗效有限^[37]。此外,利妥昔单抗的使用剂量也存在较大争议。Campi 等^[38]对 3 项临床试验进行分析,比较了不同剂量利妥昔单抗的有效性和安全性,发现 3 种治疗剂量在改善疾病 CAS 方面同样有效,且副作用多是轻微的、短暂的。较低剂量通常具有较低的不良事件风险,而较高的剂量可能对眼外肌受累患者更有益,他们认为单次 500 mg 的剂量最适合作为多数中重度 TAO 患者的二线治疗,但这些研究存在样本量小、异质性大等局限性。因此,需要更大规模的随机对照试验研究利妥昔单抗在 TAO 中的有效性和安全性,并探索最佳给药剂量以增加疗效且减少副作用及成本,尤其在疾病活动期且病程早期给药是未来的研究重点。

4.2 靶向 BAFF BAFF 属于肿瘤坏死因子 (TNF) 家族成员,其通过与 B 细胞表面的 3 种不同受体 (BAFF 受体、跨膜激活剂和钙调亲环素配体相互作用分子、B 细胞成熟抗原) 相互结合,在 B 细胞分化和存活中发挥重要作用^[39]。贝利木单抗 (belimumab) 是一种针对 BAFF 的人源化 IgG1 γ 单克隆抗体,可通过阻断 BAFF 与其受体结合,抑制 B 细胞的增殖和分化,诱导自身反应性 B 细胞凋亡,减少自身抗体的产生。研究表明,TAO 患者的眼眶成纤维细胞在促炎细胞因子刺激下通过分泌大量 BAFF 促进 B 细胞的存活,加重炎症反应^[40],因此贝利木单抗在 TAO 中具有潜在治疗作用。目前意大利一实验室正在进行临床随机对照试验研究,初步研究表明该药治疗中重度活动性

TAO 与甲强龙一样有效^[41],长期获益结果仍需进一步观察。

5 靶向细胞因子

5.1 靶向 IL 家族 IL 家族是一类在 TAO 中发挥重要作用的细胞因子,当前已有多个靶向该家族成员的生物制剂用于治疗 TAO。IL-6 是一种促炎细胞因子,由多种免疫和非免疫细胞产生,包括 T 和 B 淋巴细胞、巨噬细胞以及成纤维细胞,其在 B 细胞终末分化和 B 细胞活化中起着重要作用。IL-6 已被证明可增加成纤维细胞中 TSHR 的表达,导致针对 TSHR 的自身抗体对成纤维细胞的刺激增加,促进 TAO 的发生发展。托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 是一种抗 IL-6 受体的重组人源化单克隆抗体,于 2010 年首次用于治疗糖皮质激素耐药的活性 TAO,至今已在大量糖皮质激素耐药的活性 TAO 患者中进行评估,包括病例报告^[42-44]、病例系列研究^[45]、病例对照研究^[46]、一项多中心观察性研究^[47]、两项单中心前瞻性研究^[48-49]以及一项随机临床试验^[50],结果显示托珠单抗可显著降低 CAS、眼球突出度及眼部炎症,使糖皮质激素耐药的活性 TAO 患者明显受益。与安慰剂相比,93.3%接受托珠单抗治疗的糖皮质激素耐药的 TAO 患者达到主要结局 (CAS 下降 ≥ 2)^[50];与利妥昔单抗相比,患者的反应率和复发率无明显差异,但托珠单抗表现出更好的抗炎作用^[46]。在安全性方面,托珠单抗的总体耐受性良好,常见不良事件多为轻度或中度,包括高胆固醇血症、中性粒细胞减少、血小板减少、转氨酶升高、感染^[51]。由此可见,托珠单抗在治疗糖皮质激素耐药的活性 TAO 及有糖皮质激素禁忌证的患者中显示出巨大的作用,并且也为儿童 TAO 患者的治疗提供了新的方向。未来有必要设计更多的多中心随机对照试验进一步确定托珠单抗治疗 TAO 的有效性和安全性。目前意大利一实验室正在开展托珠单抗与甲强龙治疗中重度活性 TAO 的临床随机对照试验 (NCT04876534),收益结果尚需进一步观察。

IL-17 主要是由辅助性 T 细胞 17 产生,在 TAO 患者血清和成纤维细胞中过表达且与该病的临床活动度正相关,IL-17A 与其受体结合后,可通过下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导途径 (包括 ERK1/2、p38 和 JNK/c-Jun) 促进眼眶成纤维细胞分泌炎症因子和趋化因子,同时促进细胞外基质大量合成,导致 TAO 自身免疫性病变及纤维化病理变性^[52]。体外实验研究表明,新型抗 IL-17A 单克隆抗体 SHR-1314 可逆转 IL-17A 对 CD34 泪腺成纤维细胞和眼眶成纤维细胞纤维化及脂肪生成的促进作用^[53]。苏金单抗 (secukinumab) 是一种重组高亲和力人源单克隆抗 IL-17A 抗体,目前已获批用于治疗中重度斑块状银屑病、银屑病关节炎和中轴脊柱关节炎。但关于苏金单抗治疗 TAO 的多中心双盲随机对照试验 (NCT04737330) 因达到主要疗效的可能性非常低被提前终止。然而,评估 SHR-1314 在中重度活性 TAO 中有有效性和安全性的前瞻性试验 (NCT05394857) 正在进行。

5.2 靶向 TNF 肿瘤坏死因子 (TNF)- α 是一种致炎性细胞因子,主要由 T 细胞产生,通过与其受体结合,在免疫反应调节、T 细胞介导的组织损伤、炎症的发生发展等方面发挥着重要作用。TNF- α 的蛋白质和 mRNA 在 TAO 患者的眼眶组织中过表达,通过诱导眼眶成纤维细胞中细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达促进炎症细胞募集,加剧炎

症进展,同时通过增加眼眶成纤维细胞中糖胺聚糖的产生,促进眼眶组织体积扩张^[54],因此 TNF- α 被认为是治疗 TAO 的潜在靶标。目前已有多种针对 TNF- α 的单克隆抗体在 TAO 的治疗中展现出潜在的价值,包括依那西普 (etanercept)、英夫利昔单抗 (infliximab)、阿达木单抗 (adalimumab)。2005 年的一项单中心研究发现皮下注射依那西普能改善活性 TAO 患者的临床症状且未发生严重的不良事件^[55]。此外,1 例类风湿关节炎合并 TAO 的女性患者使用依那西普也观察到同样的结果^[56]。英夫利昔单抗也在 3 例 TAO 患者中显示出治疗作用,表现为眼部炎症减轻,视觉功能改善,且短期内无明显副作用^[57-59]。一项小型回顾性研究发现阿达木单抗可能在治疗具有明显炎症的活性 TAO 中发挥作用^[60]。总体来说,靶向 TNF- α 可能会改善 TAO 患者的临床症状并减少眶周炎症反应,但仍需更多基础和临床研究进一步评估其有效性和安全性。

6 小结与展望

TAO 发病机制的复杂性给新药的探索带来了巨大的挑战,然而,随着对其发病机制研究的不断深入,针对不同靶点及通路的药物研发和临床试验也在不断进行。与既往文献^[61-62]相比,本文全面总结了目前临床上已经使用和处于研发阶段的生物制剂的最新研究进展。迄今为止,替妥木单抗已获批用于治疗 TAO,无论疾病分期和临床活动度如何,但其治疗成本相对较高;利妥昔单抗可能对疾病活动期且病程早期更有效,但对眼球突出或复视的疗效有限;托珠单抗对糖皮质激素耐药的活性 TAO 疗效较好,且未来有望在儿童患者中占一席之地。我们期待未来生物制剂研发有更大的突破,使更多的药物获批用于治疗 TAO 这一极具挑战性的疾病,为患者提供更加精准、有效且经济的治疗方案。

参考文献

- [1] Mohyi M, Smith TJ. IGF1 receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol*, 2018,61(1):T29-T43.
- [2] Cui X, Wang F, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*, 2023, 14:1062045.
- [3] Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(9):E1635-E1640.
- [4] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017,376(18):1748-1761.
- [5] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*, 2020,382(4):341-352.
- [6] 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021,9(6):360-372.
- [7] 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. *Ophthalmology*, 2022,129(4):438-449.
- [8] Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, et al. Proptosis and diplopia response with teprotumumab and placebo vs the recommended treatment regimen with intravenous methylprednisolone in moderate to severe thyroid eye disease: a meta-analysis and matching-adjusted indirect comparison. *JAMA Ophthalmol*, 2022,140(4):328-335.

- [9] Ozzello DJ, Kikkawa DO, Korn BS. Early experience with teprotumumab for chronic thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020,19:100744.
- [10] Ugradar S, Shi L, Wang Y, et al. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED):evidence for increased IGF-1R expression. *Eye (Lond)*, 2021,35(9):2607-2612.
- [11] Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease. *Orbit*, 2022,41(5):539-546.
- [12] Ugradar S, Kang J, Kossler AL, et al. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)*, 2022,36(8):1553-1559.
- [13] Sears CM, Azad AD, Dosiou C, et al. Teprotumumab for Dysthyroid optic neuropathy: early response to therapy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2021,37(3S):S157-S160.
- [14] Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, et al. Teprotumumab for optic neuropathy in thyroid eye disease. *JAMA Ophthalmol*, 2021,139(2):244-247.
- [15] Chiou CA, Reshef ER, Freitag SK. Teprotumumab for the treatment of mild compressive optic neuropathy in thyroid eye disease: A report of two cases. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021,22:101075.
- [16] Hwang CJ, Nichols EE, Chon BH, et al. Bilateral dysthyroid compressive optic neuropathy responsive to teprotumumab. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(3):NP46-NP49.
- [17] Sears CM, Wang Y, Bailey LA, et al. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: A multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021,23:101111.
- [18] Winn BJ, Kersten RC. Teprotumumab; interpreting the clinical trials in the context of thyroid eye disease pathogenesis and current therapies. *Ophthalmology*, 2021,128(11):1627-1651.
- [19] Viridian Announces Positive Data from Ongoing Phase 1/2 Trial Evaluating Low Dose VRDN-001 in Patients with Thyroid Eye Disease (TED). <https://investors.viridiantherapeutics.com/news/news-details/2023/Viridian-Announces-Positive-Data-from-Ongoing-Phase-12-Trial-Evaluating-Low-Dose-VRDN-001-in-Patients-with-Thyroid-Eye-Disease-TED-01-08-2023/default.aspx>.
- [20] Viridian Announces Positive Data from Ongoing Phase 1/2 Trial Evaluating VRDN-001 in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease (TED). <https://investors.viridiantherapeutics.com/news/news-details/2023/Viridian-Announces-Positive-Data-from-Ongoing-Phase-12-Trial-Evaluating-VRDN-001-in-Patients-with-Chronic-Thyroid-Eye-Disease-TED-07-10-2023/default.aspx>.
- [21] Viridian Announces Positive Initial Clinical Data from Ongoing Phase 1/2 Trial Evaluating VRDN-001 in Patients with Thyroid Eye Disease (TED). <https://investors.viridiantherapeutics.com/news/news-details/2022/Viridian-Announces-Positive-Initial-Clinical-Data-from-Ongoing-Phase-12-Trial-Evaluating-VRDN-001-in-Patients-with-Thyroid-Eye-Disease-TED-08-15-2022/default.aspx>.
- [22] Zuercher AW, Spirig R, Baz Morelli A, et al. Next-generation Fc receptor-targeting biologics for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 2019,18(10):102366.
- [23] Kahaly GJ, Dolman PJ, Wolf J, et al. Proof-of-concept and randomized, placebo-controlled trials of an FcRn inhibitor, batoclimab, for thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023,108(12):3122-3134.
- [24] Zhang L, Bowen T, Grennan-Jones F, et al. Thyrotropin receptor activation increases hyaluronan production in preadipocyte fibroblasts: contributory role in hyaluronan accumulation in thyroid dysfunction. *J Biol Chem*, 2009,284(39):26447-26455.
- [25] Ryder M, Wentworth M, Algeciras-Schimmich A, et al. Blocking the thyrotropin receptor with K1-70 in a patient with follicular thyroid cancer, Graves' disease, and Graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 2021,31(10):1597-1602.
- [26] 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. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022,96(6):878-887.
- [27] van Zeijl CJ, van Koppen CJ, Surovtseva OV, et al. Complete inhibition of rhTSH-, Graves' disease IgG-, and M22-induced cAMP production in differentiated orbital fibroblasts by a low-molecular-weight TSHR antagonist. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97(5):E781-E785.
- [28] Turcu AF, Kumar S, Neumann S, et al. A small molecule antagonist inhibits thyrotropin receptor antibody-induced orbital fibroblast functions involved in the pathogenesis of Graves ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(5):2153-2159.
- [29] Marcinkowski P, Hoyer I, Specker E, et al. A new highly thyrotropin receptor-selective small-molecule antagonist with potential for the treatment of Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2019,29(1):111-123.
- [30] Diana T, Ungerer M, Wüster C, et al. A cyclic peptide significantly improves thyroid function, thyrotropin-receptor antibodies and orbital mucine/collagen content in a long-term Graves' disease mouse model. *J Autoimmun*, 2021,122:102666.
- [31] Salvi M, Vannucchi G, Campi I, et al. Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur J Endocrinol*, 2006,154(4):511-517.
- [32] Salvi M, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013,98(11):4291-4299.
- [33] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(2):422-431.
- [34] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015,100(2):432-441.
- [35] Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: Rituximab therapy for Graves' orbitopathy - lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*, 2017,176(2):R101-R109.
- [36] Deltour JB, d'Assigny Flamen M, Ladsous M, et al. Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020,258(9):2013-2021.
- [37] Chen J, Chen G, Sun H. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*, 2021,20(2):279-286.
- [38] Campi I, Vannucchi G, Muller I, et al. Therapy with different dose regimens of rituximab in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022,12:790246.
- [39] Corneth OBJ, Neys SFH, Hendriks RW. Aberrant B cell signaling in autoimmune diseases. *Cells*, 2022,11(21):3391.
- [40] Tang F, Chen X, Mao Y, et al. Orbital fibroblasts of Graves' orbitopathy stimulated with proinflammatory cytokines promote B cell survival by secreting BAFF. *Mol Cell Endocrinol*, 2017,446:1-11.
- [41] Favero V, Currò N, Campi I, et al. Efficacy of the anti-BAFF monoclonal antibody belimumab vs methylprednisolone in active moderate-severe Graves' orbitopathy: preliminary analysis of a randomized controlled trial. *Endocrine Abstracts*, 2021.
- [42] Moleiro AF, Vilaes-Morgado R, Alves GC, et al. Tocilizumab as a useful tool for thyroid eye disease in pediatric population: a case report. *Case Rep Ophthalmol*, 2022,13(3):877-884.

- [43] Maldiney T, Deschasse C, Bielefeld P. Tocilizumab for the management of corticosteroid - resistant mild to severe Graves' ophthalmopathy, a report of three case. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020,28(2):281-284.
- [44] Almazrouei O, Alalawi F, Albrashdi S, et al. A 46-year-old woman with a 4-year history of Graves disease, with severe corticosteroid-unresponsive thyroid eye disease, successfully treated with tocilizumab. *Am J Case Rep*, 2023,24:e938487.
- [45] Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, et al. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience. *J Clin Med*, 2021,10(4):706.
- [46] Bensedjaï A, Bouheraoua N, Gattossé M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves' orbitopathy. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022,30(2):500-505.
- [47] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients. *J Clin Med*, 2020,9(9):2816.
- [48] Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathies. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014,30(2):162-167.
- [49] 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. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023,14:1186105.
- [50] 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. *Am J Ophthalmol*, 2018,195:181-190.
- [51] Atienza-Mateo B, Prieto-Peña D, Vicente-Rabameda EF, et al. Utility of tocilizumab in autoimmune eye diseases. *Expert Opin Biol Ther*, 2022,22(6):789-799.
- [52] Fang S, Huang Y, Zhong S, et al. IL-17A promotes rantes expression, but not IL-16, in Orbital fibroblasts via CD40-CD40L combination in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(14):6123-6133.
- [53] Huang Y, Wu Y, Zhang S, et al. Immunophenotype of lacrimal glands in Graves orbitopathy: implications for the pathogenesis of Th1 and Th17 immunity. *Thyroid*, 2022,32(8):949-961.
- [54] Zhang P, Zhu H. Cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Immunol Res*, 2022,2022:2528046.
- [55] Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)*, 2005,19(12):1286-1289.
- [56] Boskovic O, Medenica S, Radojevic N, et al. Etanercept in the treatment of Graves' ophthalmopathy with primary hypothyroidism and rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*, 2019,44(4):463-465.
- [57] Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit*, 2005,24(2):117-119.
- [58] Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, et al. Monoclonal anti-TNFalpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy. *Klinika Oczna*, 2007,109(10-12):457-460.
- [59] Prendiville C, O'Doherty M, Moriarty P, et al. The use of infliximab in ocular inflammation. *Br J Ophthalmol*, 2008,92(6):823-825.
- [60] Ayabe R, Rootman DB, Hwang CJ, et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014,30(5):415-419.
- [61] 蒋敏敏, 王萍, 燕树勋, 等. 治疗甲状腺相关眼病新药——Teprotumumab-trbw. *国际眼科杂志*, 2023,23(4):602-606.
- [62] 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1288-1292.