

# 替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗甲状腺相关眼病

刘媛,杨倩,杜鹃,常瑚,高鸽

引用:刘媛,杨倩,杜鹃,等. 替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗甲状腺相关眼病. 国际眼科杂志, 2026,26(7):1264-1269.

基金项目:河北省卫健委医学科学研究课题计划项目(No. 20261393)

作者单位:(071000)中国河北省保定市第一中心医院眼科

作者简介:刘媛,女,硕士,副主任医师,研究方向:眼眶病、泪道病、眼整形、眼肿瘤。

通讯作者:刘媛. iyl5i2@163.com

收稿日期:2026-01-23 修回日期:2026-05-21

## 摘要

**目的:**探讨替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗甲状腺相关眼病(TAO)的临床疗效,及其对患者甲状腺功能、炎症因子水平及不良反应的影响。

**方法:**选取本院眼科收治的活动期TAO患者,随机分为激素组和联合组。激素组采用糖皮质激素冲击治疗,联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。比较两组临床疗效、治疗前后CAS、OSDI、M-C-TAO-QOL评分、眼征指标(眼裂宽度、眼球突出度)、炎症因子(TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17)水平、甲状腺功能(TSH、FT3、FT4)及不良反应发生情况。

**结果:**纳入TAO患者96例192眼,激素组和联合组各48例96眼,联合组男17例,女31例,平均年龄 $51.85\pm 3.53$ 岁;激素组男14例,女34例,平均年龄 $51.26\pm 3.84$ 岁。联合组总有效率(94%)高于激素组(79%)( $P<0.05$ )。治疗后,联合组CAS评分、OSDI评分、眼裂宽度、眼球突出度、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17水平均低于激素组,M-C-TAO-QOL评分高于激素组( $P<0.05$ )。两组治疗后甲状腺功能指标、不良反应发生率比较无差异( $P>0.05$ )。

**结论:**替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗TAO疗效显著,能更有效控制眼部炎症,改善眼征及患者生活质量,且对甲状腺功能无明显不良影响,安全性可控。

**关键词:**替妥尤单抗;甲状腺相关眼病;糖皮质激素冲击;甲状腺功能

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.26

## Teprotumumab combined with glucocorticoid pulse therapy for thyroid-associated ophthalmopathy

Liu Yuan, Yang Qian, Du Juan, Chang Hu, Gao Ge

**Foundation item:** Hebei Provincial Health Commission Medical Science Research Project Plan (No.20261393)

Department of Ophthalmology, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Liu Yuan. Department of Ophthalmology, Baoding No.1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China. iyl5i2@163.com

Received:2026-01-23 Accepted:2026-05-21

## Abstract

• **AIM:** To explore the clinical therapeutic effect of teprotumumab combined with glucocorticoid pulse therapy for thyroid-associated ophthalmopathy (TAO), and its impacts on thyroid function, levels of inflammatory factors, and adverse reactions in patients.

• **METHODS:** Active TAO patients admitted to the Ophthalmology Department were enrolled and randomly divide into the steroid group and the combined group. Then the steroid group was treated with glucocorticoid pulse therapy, while the combined group was combined with intravenous infusion of teprotumumab on the basis of the steroid group. The clinical therapeutic effect, the CAS, OSDI, M-C-TAO-QOL scores, ocular sign indicators (fissure width, proptosis), levels of inflammatory factors (TNF- $\alpha$ , CRP, IL-17), thyroid function (TSH, FT3, FT4) before and after treatment, and occurrence of adverse reactions were compared between two groups.

• **RESULTS:** Totally 96 TAO patients (192 eyes) were included, with 48 cases (96 eyes) in each group. In the combined group, there were 17 males and 31 females, with an average age of  $51.85\pm 3.53$  y; in the steroid group, there were 14 males and 34 females, with an average age of  $51.26\pm 3.84$  y. The total effective rate of the combined group (94%) was higher than that of the steroid group (79%) ( $P<0.05$ ). After treatment, the CAS score, OSDI score, fissure width, proptosis, levels of TNF- $\alpha$ , CRP, and IL-17 in the combined group were all lower than those in the steroid group, and the M-C-TAO-QOL score was higher than that in the steroid group ( $P<0.05$ ). However, there was no difference in thyroid function indicators and adverse reactions between two groups after treatment ( $P>0.05$ ).

• **CONCLUSION:** The combination of teprotumumab and glucocorticoid pulse therapy for TAO has a prominent therapeutic effect. Meantime, it can more effectively control ocular inflammation, improve ocular signs and quality of life of patients, and has no obvious adverse effect on thyroid function, with controllable safety.

• **KEYWORDS:** teprotumumab; thyroid-associated ophthalmopathy; glucocorticoid pulse; thyroid function

**Citation:** Liu Y, Yang Q, Du J, et al. Teprotumumab combined with glucocorticoid pulse therapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(7): 1264-1269.

## 0 引言

甲状腺相关眼病(TAO)作为眼眶自身免疫性疾病领域中全球发病率最高的疾病,在成人眼眶疾病的发病谱系中占据首位发病地位,且近年来其发病年龄呈现出年轻化的发展趋势<sup>[1-2]</sup>。TAO患者的典型临床表现包括眼球突出、眼睑退缩、复视以及视力下降等。当病情进展至严重阶段时,可能诱发角膜溃疡、视神经损伤等并发症,甚至导致不可逆的失明。此外,TAO患者常合并甲状腺功能异常,这一特点使得该病对患者生理健康的损害具有双重性,同时也对患者的生活质量造成了严重的负面影响<sup>[3]</sup>。目前临床治疗中,糖皮质激素静脉冲击虽为传统一线方案,但存在突眼改善效果有限、复发率高及股骨头坏死、肝损伤、高血糖等严重不良反应等弊端,难以满足中重度活动性患者的治疗需求<sup>[4]</sup>。随着靶向治疗技术的发展,替妥尤单抗作为国内首个获批的IGF-1R单克隆抗体,通过精准阻断IGF-1R信号通路,抑制眼眶成纤维细胞活化与炎症因子释放,实现突眼回退与炎症控制的双重效果,其24wk突眼应答率高达85.8%,显著优于传统治疗<sup>[5-6]</sup>。但关于二者联合治疗的效果,仍缺乏系统研究数据支撑。因此,本研究聚焦替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗方案,采用前瞻性随机对照研究,旨在探讨其对中重度活动性TAO患者的临床疗效,并评估不良反应的发生特征,为优化TAO的个体化治疗策略、提升治疗安全性与有效性提供循证医学依据。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 前瞻性选取2025年1月至2025年9月期间在本院眼科治疗的TAO患者,纳入标准:(1)年龄18-70岁;(2)符合甲状腺相关眼病的公认诊断标准<sup>[7]</sup>,且为双眼同时患病;(3)甲状腺功能异常,病程<12mo;(4)肝肾功能、心电图基本正常,无严重基础病;(5)处于疾病活动期,暂不具备眼眶减压、眼肌或眼睑矫正等TAO手术指征;(6)符合中重度TAO标准,中度:眼球突出度>18mm,伴眼睑退缩、复视等症状,CAS评分4-6分;重度:眼球突出度>22mm,伴严重复视、视力下降,CAS评分≥7分,或合并角膜溃疡、视神经受压等并发症。排除标准:(1)合并其他眼病或非TAO因素致眼突;(2)伴甲状腺瘤、囊肿等占位性病变;(3)有非TAO相关慢性疼痛史;(4)伴有严重骨质疏松;(5)近6mo接受过TAO相关治疗;(6)妊娠期、哺乳期女性。本研究经本院伦理委员会批准{批号:[2023]013号}。所有参与者均知情同意并配合随访。

## 1.2 方法

**1.2.1 样本量计算** 样本量估算依据:本研究样本量基于主要结局指标(临床总有效率)进行估算,采用PASS 15.0软件计算。参考既往研究数据,糖皮质激素单独治疗TAO的总有效率约为75%<sup>[8]</sup>,联合替妥尤单抗治疗的总有效率约为93%<sup>[5]</sup>,设定 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $1-\beta=0.90$ ,脱落率

按10%计算,最终估算所需最小样本量为每组43例。

**1.2.2 分组** 随机数字表法分为激素组和联合组:(1)激素组:本组患者采用糖皮质激素冲击治疗。具体用药方式为:首先给予甲泼尼龙琥珀酸钠进行静脉输注,每次剂量为500mg,每日1次,连续治疗3d。3d后,将给药方式改为口服泼尼松片,并逐渐减量,每次口服剂量为48mg,每日1次,持续服用4d。之后停药3wk。上述治疗过程构成1个疗程,每4wk为1个疗程周期,整个治疗持续3个疗程。(2)联合组:在激素组治疗方案的基础上,联合应用替妥尤单抗进行治疗。替妥尤单抗需先经生理盐水稀释,然后进行静脉输注。首次输注时,剂量为10mg/kg;后续输注剂量调整为20mg/kg。输注频率为每3wk输注1次,总共输注4次。整个替妥尤单抗治疗的总疗程为12wk,且与糖皮质激素的治疗周期同步。

**1.2.3 观察指标** 所有观察指标均于治疗前(入组当日)及总疗程结束后(治疗后第12wk末)进行检测与评估。

**1.2.3.1 临床评分** 临床活动评分(CAS):采用7分制量化评估体系,旨在精准衡量TAO患者眼部炎症的活动程度<sup>[9]</sup>。该评分系统涵盖7项关键评估指标,在评估过程中,针对每一项指标,若患者符合相应表现则记1分,不符合则记0分,最终各项得分累加得出总分,总分范围为0-7分。CAS评分与眼部炎症活动度呈正相关。为确保评估结果的客观性与准确性,分别于患者接受治疗前以及治疗结束后,由同一名经验丰富的眼科医师采用盲法进行评估,以最大程度减少主观因素对评分结果的干扰。

眼表疾病指数量表(OSDI)评分:运用25分制量化评估方法,从多个维度全面评估患者的眼表健康状况<sup>[10]</sup>。总分范围为0-25分。OSDI评分与眼表功能损伤程度密切相关,评分越高,表明患者眼表功能受到的损伤越严重。由患者治疗前及治疗后自主填写。

M-C-TAO-QOL评分:从外观(12条目)和视觉功能(8条目)两个维度评估患者生活质量,总分0-100分,评分越高提示生活质量越好<sup>[11]</sup>。患者于治疗前及治疗后完成量表填写。

**1.2.3.2 眼征状况** 眼裂宽度:采用游标卡尺测量双眼睑缘间最大距离(平视前方时),精确至0.1mm,评估上睑退缩改善程度。眼球突出度:使用Hertel眼球突出计测量,以双侧颧骨为基点,记录角膜顶点至基点的距离,精确至0.5mm,评估眼球突出回退效果。上述指标均于治疗前及治疗后由专人操作测量,减少误差。

**1.2.3.3 炎症因子采集** 患者治疗前及治疗后空腹静脉血5mL,离心分离血清后,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平。

**1.2.3.4 甲状腺功能** 采用化学发光免疫分析法检测血清甲状腺功能指标促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)。

**1.2.3.5 不良反应** 治疗期间全程记录患者不良反应发生情况。

临床疗效判断标准:本研究在12 wk 疗程结束后采用三级疗效判定体系<sup>[7]</sup>,具体判定标准如表1,满足任意三项及以上对应改善标准,即可判定为对应疗效等级。总起效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

统计学分析:采用SPSS22.0分析本研究数据。计数资料以n(%)表示,使用 $\chi^2$ 检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本t检验,组内比较用配对样本t检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 共纳入甲状腺相关眼病患者96例192眼,激素组和联合组每组48例96眼。研究期间无脱落、无失访,全部完成12 wk 治疗及评估。两组一般资料具有可比性(均 $P>0.05$ ),见表2。

2.2 临床疗效 治疗结束后,联合组总起效率显著高于激

素组,差异有统计学意义( $\chi^2=4.360, P=0.037$ ),见表3。

2.3 临床评分 治疗前两组各项评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),治疗后两组患者CAS评分、OSDI评分均降低,M-C-TAO-QOL评分升高,且联合组CAS评分、OSDI评分均低于激素组,M-C-TAO-QOL评分高于激素组(均 $P<0.001$ ),见表4-6。

2.4 眼征状况 两组患者治疗后眼裂宽度、眼球突出度均较治疗前显著改善(均 $P<0.001$ );联合组治疗后眼裂宽度、眼球突出度低于激素组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表7。

2.5 炎症因子 两组患者治疗后血清TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17水平均较治疗前显著降低(均 $P<0.001$ );且联合组治疗后上述炎症因子水平均低于激素组(均 $P<0.001$ ),见表8-10。

表1 临床疗效判断标准

疗效	上睑退缩量	眼球突出度	CAS 评分	M-C-TAO-QOL 评分
显效	缩短 $\geq 2$ mm	回退 $\geq 5$ mm	降低 $\geq 75\%$	提升 $\geq 75\%$
有效	缩短 $\geq 1$ mm	回退3-5 mm	降低 $\geq 50\%$	提升 $\geq 50\%$
无效	未达到上述标准			

表2 两组患者一般资料对比

组别	例数(眼数)	性别(例,%)		年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程( $\bar{x}\pm s$ ,mo)
		男	女		
联合组	48(96)	17(35)	31(65)	51.85 $\pm$ 3.53	5.47 $\pm$ 1.53
激素组	48(96)	14(29)	34(71)	51.26 $\pm$ 3.84	5.36 $\pm$ 1.89
$t/\chi^2$		0.429		0.784	0.313
$P$		0.513		0.435	0.755

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表3 两组患者治疗疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总起效率
联合组	48	15(31)	30(63)	3(6)	45(94)
激素组	48	6(13)	32(67)	10(21)	38(79)

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表4 两组患者治疗前后CAS评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$	$P$
联合组	48	3.25 $\pm$ 0.69	1.43 $\pm$ 0.26	13.873	<0.001
激素组	48	3.42 $\pm$ 0.57	1.71 $\pm$ 0.35	17.234	<0.001
$t$		1.316	4.449		
$P$		0.191	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表5 两组患者治疗前后OSDI评分比较

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$	$P$
联合组	48	22.46 $\pm$ 4.57	14.36 $\pm$ 2.54	10.411	<0.001
激素组	48	22.17 $\pm$ 4.15	17.81 $\pm$ 1.96	5.784	<0.001
$t$		0.325	7.45		
$P$		0.746	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 6 两组患者治疗前后 M-C-TAO-QOL 评分比较

( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	40.24±6.88	71.29±9.83	18.291	<0.001
激素组	48	39.86±7.15	63.07±9.74	13.787	<0.001
<i>t</i>		0.265	4.115		
<i>P</i>		0.791	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 7 两组患者治疗前后眼征状况比较

( $\bar{x} \pm s$ , mm)

组别	例数	眼裂宽度		<i>t</i>	<i>P</i>	眼球突出度		<i>t</i>	<i>P</i>
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
联合组	48	21.41±2.49	17.92±1.93	8.076	<0.001	20.54±2.65	18.05±2.14	5.384	<0.001
激素组	48	21.59±2.81	18.95±2.16	2.458	<0.001	20.62±2.36	19.34±2.35	3.187	<0.001
<i>t</i>		0.332	2.464			0.156	2.812		
<i>P</i>		0.741	0.016			0.876	0.006		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 8 两组患者治疗前后 TNF-α 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	70.33±10.89	39.26±5.28	16.022	<0.001
激素组	48	70.84±10.38	47.51±5.72	12.848	<0.001
<i>t</i>		0.235	7.343		
<i>P</i>		0.815	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 11 两组患者治疗前后 TSH 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , mU/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	1.97±0.44	2.26±0.89	1.810	0.074
激素组	48	2.02±0.37	2.15±0.63	1.179	0.083
<i>t</i>		0.603	0.699		
<i>P</i>		0.548	0.486		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 9 两组患者治疗前后 CRP 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	48.04±5.89	12.77±2.09	30.715	<0.001
激素组	48	47.59±6.18	16.38±2.40	26.724	<0.001
<i>t</i>		0.365	7.859		
<i>P</i>		0.716	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 12 两组患者治疗前后 FT3 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	6.52±1.51	6.83±1.39	1.137	0.286
激素组	48	6.74±1.94	6.91±1.77	0.557	0.468
<i>t</i>		0.620	0.246		
<i>P</i>		0.537	0.806		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 10 两组患者治疗前后 IL-17 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	529.64±61.37	255.76±31.82	25.004	<0.001
激素组	48	525.19±68.64	319.46±30.89	18.343	<0.001
<i>t</i>		0.335	9.952		
<i>P</i>		0.738	<0.001		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

表 13 两组患者治疗前后 FT4 水平比较

( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
联合组	48	21.33±3.50	20.72±2.89	0.995	0.168
激素组	48	20.94±3.85	20.15±3.16	1.172	0.088
<i>t</i>		0.519	0.696		
<i>P</i>		0.605	0.488		

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

**2.6 甲状腺功能** 两组患者治疗后 TSH、FT3、FT4 水平均较治疗前有轻度波动,但差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后两组各甲状腺功能指标差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 11-13。

**2.7 不良反应** 两组患者不良反应均以轻度为主,主要包括血糖异常、高血压、胃肠道不适、骨质疏松,经对症处理后均缓解,未出现严重不良反应。联合组总不良反应发生率为 65%,激素组为 52%,两组差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.543, P = 0.214$ ),见表 14。

表 14 两组患者不良反应比较

例(%)

组别	例数	血糖异常	高血压	胃肠道不适	骨质疏松	总发生率
联合组	48	14(29)	7(15)	6(13)	4(8)	31(65)
激素组	48	8(17)	3(6)	11(23)	3(6)	25(52)

注:激素组采用糖皮质激素冲击治疗;联合组在激素组基础上联合替妥尤单抗静脉输注。

### 3 讨论

本研究中,联合治疗方案展现出更优的临床效果,可能是基于两种药物的协同作用:糖皮质激素快速抑制全身性炎症反应,缓解眼睑红肿、结膜充血等急性症状<sup>[12]</sup>;替妥尤单抗精准靶向眼眶局部病变机制,抑制组织重塑和突眼进展<sup>[13]</sup>,二者互补形成“全身抗炎+局部靶向”的治疗模式,最终实现眼征改善、炎症控制与生活质量提升的多重目标。Zong等<sup>[5]</sup>总结了2020年至2024年的靶向药物治疗TAO研究,证实替妥尤单抗可有效弥补传统激素对眼球结构性畸形矫正不足的缺陷,与本研究眼征改善结果相符。此外,王璇璐等<sup>[4]</sup>国内研究证实单纯激素冲击治疗中重度TAO有效率约75%~80%,与本研究激素组79%的结果基本一致,进一步验证本研究基线数据真实可靠。

既往关于替妥尤单抗的临床研究很少,多聚焦生物制剂单药疗效与机制总结的综述<sup>[14]</sup>。本研究创新性在于:采用随机对照设计,直接对比替妥尤单抗联合激素与单纯激素冲击的疗效差异,从炎症因子、眼征、生活质量及甲状腺功能多维度证实协同作用;同时明确该联合方案不影响甲状腺功能、安全性可控,为中重度活动期TAO提供更贴合临床的联合治疗证据,弥补既往综述缺少真实世界联合用药对照研究的不足。

眼部症状的改善与炎症因子水平的变化密切相关。TAO的炎症反应涉及TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17等多种细胞因子的级联反应,这些因子不仅加剧眼部组织炎症损伤,还可促进成纤维细胞活化,形成炎症与组织损伤的恶性循环<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,联合组TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-17下调幅度显著高于激素组。在同类研究对照中,克里木江·阿不拉等<sup>[8]</sup>证实IL-17、TNF- $\alpha$ 高表达与TAO疾病活动性及激素抵抗密切相关,糖皮质激素可轻度下调炎症因子水平,但抑制效果有限,与本研究单纯激素组炎症改善幅度偏低的结果完全一致。Cui等<sup>[16]</sup>基础研究表明,替妥尤单抗可靶向IGF-1R通路,显著抑制下游TNF- $\alpha$ 、IL-17炎症因子释放,精准阻断眼眶局部免疫损伤,为本研究联合治疗强效抗炎的结果提供了机制佐证。

糖皮质激素虽能抑制炎症因子的整体释放,但对TAO特异性炎症通路的干预不足<sup>[17]</sup>;而替妥尤单抗可通过阻断IGF-1R信号,直接下调TNF- $\alpha$ 、IL-17等关键炎症因子的表达,同时减少CRP等急性期反应蛋白的产生<sup>[18]</sup>。两种药物的联合使用,从不同层面切断炎症反应链条,使得眼部炎症活动度显著降低,进而改善眼裂宽度、眼球突出度等结构性指标,这也解释了联合治疗组在CAS评分、眼征指标及生活质量评分上的更优表现。

TAO与甲状腺功能异常同属自身免疫性甲状腺疾病的不同表现形式,二者共享相似的免疫病理基础,但病变累及的靶器官不同。甲状腺功能主要受甲状腺激素分泌调控,而TAO的核心病变集中于眼眶局部。本研究中,两

组患者治疗后甲状腺功能指标均无明显变化,提示替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗并未对甲状腺激素的分泌与调节产生显著干扰。这一结果的核心原因在于治疗方案的作用靶点具有组织特异性:糖皮质激素虽为全身性用药,但其对甲状腺功能的影响主要与长期大剂量使用相关,本研究采用的冲击治疗方案通过短疗程、阶梯式减量给药,减少对甲状腺轴的长期抑制<sup>[19]</sup>;替妥尤单抗则主要作用于眼眶成纤维细胞表面的IGF-1R,其对甲状腺组织的直接影响微弱,且未通过免疫调节作用引发甲状腺激素分泌的显著波动<sup>[16,20]</sup>。此外,TAO患者的甲状腺功能异常多需单独的抗甲状腺治疗或激素替代治疗,本研究中患者在治疗期间维持原有甲状腺功能干预方案,也为甲状腺功能的稳定提供了保障。这一发现具有重要的临床意义,说明对于合并甲状腺功能异常的TAO患者,联合治疗方案可在专注改善眼部病变的同时,避免对甲状腺功能造成额外影响,降低了治疗期间因甲状腺功能波动引发的并发症风险。

TAO的治疗需在疗效与安全性之间寻求平衡,糖皮质激素单独使用时的不良反应一直是临床关注的重点,其长期使用可能引发血糖异常、高血压、胃肠道不适、骨质疏松等多种问题,限制其在部分患者中的应用<sup>[8]</sup>。本研究中,联合治疗组与单独糖皮质激素治疗组的不良反应发生率无明显差异,且所有不良反应均为轻度,经对症处理后可缓解,未出现严重不良事件,表明联合治疗方案的安全性可控。这一安全性特征的形成,与两种药物的作用机制及给药方案密切相关。替妥尤单抗作为靶向药物,其不良反应谱相对狭窄,且多为输注相关反应或轻度代谢异常,与糖皮质激素的不良反应无明显叠加效应;同时,本研究中糖皮质激素采用冲击治疗联合短期口服减量的方案,缩短了大剂量激素的暴露时间,降低了严重不良反应的发生风险。此外,治疗期间的密切监测与对症干预,也为安全性提供了保障;针对血糖异常患者加强血糖监测,高血压患者及时调整降压药物,胃肠道不适者给予护胃治疗,骨质疏松高危人群提前补充钙剂和维生素D,这些措施有效控制了不良反应的严重程度。

综上所述,在TAO的治疗中,替妥尤单抗联合糖皮质激素冲击治疗疗效显著。此联合方案在控制眼部炎症方面展现出卓越效能,同时,显著优化患者的眼部外观及功能状态,进而极大地提升患者的生活质量。更为重要的是,在整个治疗周期内,对患者甲状腺功能未观测到明显的不良影响,其安全性经过严谨评估,处于良好可控状态。本研究观察期为12 wk,时长较短,TAO作为易复发的慢性自身免疫性疾病,长期协同效应(如眼部症状持续改善效果、复发率控制等)仍需延长随访时间(如6 mo, 1 a)进一步观察验证。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 刘媛论文选题与修改, 初稿撰写, 论文审阅; 杨倩、杜鹃文献检索, 数据分析; 常瑚、高鸽统计分析, 文献查找, 协助修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

- [1] Lanzolla G, Marinò M, Menconi F. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options. *Nat Rev Endocrinol*, 2024,20(11):647-660.
- [2] Ma C, Li HY, Lu SW, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy and ferroptosis: a review of pathological mechanisms and therapeutic strategies. *Front Immunol*, 2024,15:1475923.
- [3] Ma C, Li HY, Lu SW, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy: the role of oxidative stress. *Front Endocrinol*, 2024,15:1400869.
- [4] 王璇璐, 彭年春, 胡颖. 中重度活动性 Graves 眼病药物治疗新进展. *疑难病杂志*, 2024,23(5):635-640.
- [5] Zong Y, Qiu S, Yang MM, et al. Teprotumumab for thyroid eye disease: mechanism, clinical efficacy, and current challenges. *Antibodies (Basel)*, 2025,14(3):55.
- [6] Ugradar S, Kang JL, Kossler AL, et al. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)*, 2022,36(8):1553-1559.
- [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). *中华眼科杂志*, 2022,58(9):646-668.
- [8] 克里木江·阿不拉, 麦迪娜·那毕江, 甫拉提·阿布都热衣木, 等. 血清白细胞介素-23 和白细胞介素-17 及糖皮质激素受体- $\alpha/\beta$  与甲状腺相关性眼病活动性及糖皮质激素治疗敏感性的关系. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2023,37(2):184-188.
- [9] 雷超宇, 王慧, 孙静, 等. 关注适合中国人群的甲状腺眼病临床

活动性评分方法. *中华实验眼科杂志*, 2024,42(11):977-982.

- [10] 魏树瑾, 赵金荣, 张远龙, 等. 睑板腺功能障碍患者眼表疾病指数量表评分与临床体征的相关性分析. *山东医药*, 2025,65(3):111-115.
- [11] 杨伟杰, 焦秦, 徐志红. 柴芪明目汤联合针刺治疗甲状腺相关眼病的临床疗效观察. *环球中医药*, 2025,18(2):321-324.
- [12] Li ZL. Novel perspectives on the pharmacological treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol*, 2024,15:1469268.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 李小梅, 王晓蕾, 黄馨月, 等. 甲状腺相关眼病临床特征及炎症因素研究进展. *重庆医科大学学报*, 2025,50(4):496-500.
- [16] Cui XJ, Wang FT, Liu C. A review of TSHR- and IGF-1R-related pathogenesis and treatment of Graves' orbitopathy. *Front Immunol*, 2023,14:1062045.
- [17] Stoyanova M, Shinkov A, Kovatcheva R. Current therapeutic options in active moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Med Bulg*, 2023,50(4):59-68.
- [18] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017,376(18):1748-1761.
- [19] 钟思思, 方思捷, 孙静, 等. 糖皮质激素联合 MTX 和单纯激素治疗中重度活动期甲状腺相关眼病的比较研究. *临床眼科杂志*, 2023,31(2):130-135.
- [20] Smith TJ. Teprotumumab as a novel therapy for thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Endocrinol*, 2020,11:610337.