

· 综述 ·

甲状腺相关眼病治疗新进展

冯会 孙建平 段薇

大连大学附属中山医院内分泌科 116001

通信作者:段薇, Email: duanwei34@hotmail.com

【摘要】 甲状腺相关眼病(TAO)是临床常见、发病率高的自身免疫性眼眶疾病,糖皮质激素是一线主流用药,鉴于使用者对其不良反应的忌惮以及部分患者对糖皮质激素治疗的不敏感,目前,已有诸多可改善 TAO 进程的药物在研发和临床应用前期中:从拮抗白细胞介素(IL)-6受体和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等免疫靶向治疗,到阻滞促甲状腺激素(TSH)受体产生甲状腺自身抗体;从拮抗胰岛素样生长因子(IGF)-1受体减少眼眶成纤维细胞活化,到锝-亚甲基二磷酸盐注射液($^{99}\text{Tc-MDP}$)、他汀类等调节自身免疫炎症反应,甚至从有效治疗 Graves 病的免疫疗法中也可以寻找到有望解决 TAO 的方法。

【关键词】 甲状腺相关眼病; Graves 眼病; 自身免疫

基金项目:大连市科技创新基金项目(2019J13SN107)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190904-09003

New progress in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy Feng Hui, Sun Jianping, Duan Wei. Department of Endocrinology, The Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China

Corresponding author: Duan Wei, Email: duanwei34@hotmail.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disorder of the orbit with high incidence. Glucocorticoids are the first choice of mainstream medicine for TAO. But because of side effects and the insensitivity of glucocorticoids in patients with TAO, many new drugs improving TAO have been researched and applied in pre-clinical trial in recent years: from interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor- α in immunotargeted therapies to blocker of thyroid stimulating hormone receptor (TSHR) production, from antagonist of insulin-like growth factor 1 receptor reducing the activation of orbital fibroblasts to $^{99}\text{Tc-MDP}$ ($^{99}\text{Technetium-Methylenediphosphonate}$), statins which regulate autoimmune response. And even more, those effective immunoregulating medicine for Graves' disease are expected promising solutions to TAO.

【Key words】 Thyroid-associated ophthalmopathy; Graves' orbitopathy; Autoimmunity

Fund program: Dalian Science and Technology Innovation Fund Project(2019J13SN107)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190904-09003

甲状腺相关眼病(TAO)是一种临床最常见、发病率较高的自身免疫性眼眶疾病,常发生在 Graves 病患者,即 Graves 眼病,但也可能发生在甲状腺功能正常或减退患者。TAO 的发病机制目前尚未完全清楚,但主要涉及甲状腺和眼肌出现自身免疫交叉反应,从促甲状腺激素受体(TSHR)抗体和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)免疫球蛋白到白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等靶向细胞炎症因子,均参与胶原蛋白和糖胺聚糖的分泌,从而导致眼外肌肉肿胀和眼眶组织体积增加。其症状包

括眼睑和结膜肿胀发红、眼球突出、复视,严重时伴有角膜溃疡和视力下降,严重影响患者的正常生活。

TAO 通常始于一个活跃的非感染性炎症反应期(一般 3~6 个月),此期疗效的好坏直接影响 TAO 的预后和远期生活质量。轻者的治疗可能局限于局部措施,同时控制风险因素(如戒烟)和 6 个月的硒治疗。而静脉注射糖皮质激素是中至重度者的一线疗法,但糖皮质激素诸多的不良反应导致患者依从性不佳而贻误治疗时机。此时包括糖皮质激素治疗不敏感者,也可采用球后照射或其他免疫抑

制剂,如利妥昔单抗克隆抗体、环孢霉素、吗替麦考酚酯和甲氨蝶呤等,但已发表的文献显示,疗效并不尽人意。因此,仍亟待寻求安全有效治疗 TAO 的方法。本文对 TAO 药物试验的最新进展加以综述,为新的可能治疗策略提供思路。

1 靶向细胞因子免疫拮抗剂

1.1 Tocilizumab (TCZ) IL-6 是一种促炎细胞因子,在 Graves 眼病眼眶组织中有表达,因此阻断 IL-6 细胞因子可以减少 Graves 眼病的持续炎性反应^[1]。TCZ 是由重组 DNA 技术合成的针对 IL-6 受体的免疫球蛋白单克隆抗体。该药于 2008 年 4 月在日本首次被批准用于治疗类风湿性关节炎,现已成功用于治疗耐药性类风湿性关节炎等,且几乎没有严重不良反应^[2]。因此, Pérez-Moreiras 等^[3] 首次使用 TCZ 治疗 18 例糖皮质激素耐药的活性 Graves 眼病患者[临床活动性评分(CAS) ≥ 4 分]。结果显示, CAS 可从 6.5 分下降到 0.6 分,突眼度可从 22.33 mm 下降到 19.8 mm, TSHR 抗体均下降约 40%。此外,眼球运动、复视、视力方面均有明显改善。不良反应发生率为 66%,主要为疲劳、肌肉骨骼不适等,仅有两例患者出现中性粒细胞减少症,但经过轻微减量后仍可继续治疗。另有一项将 TCZ 与安慰剂进行比较治疗 Graves 眼病的 III 期试验(NCT01297699)也已经完成,其结果拭目以待。有报道称两例对静脉类固醇激素和眼眶减压手术均无效的严重 TAO 患者,在接受 TCZ 治疗后均表现出 CAS 降低,药物不良反应小^[4]。并且, TCZ 治疗后眼眶脂肪活检显示,良性脂肪组织没有炎性细胞浸润。此外,其他一些研究也证实 TCZ 对活跃的中-重度 TAO 的治疗有效,但目前尚未形成明确的使用指南。如果这些发现在今后的研究中得到进一步证实,那么 TCZ 将对治疗 TAO 尤其是皮质类固醇耐受性眼病富有希望。

1.2 TNF- α 抑制剂 研究表明, TAO 早期有大量 TNF- α 参与,目前临床应用的 TNF- α 抑制剂包括 etanercept、infliximab 等,已被批准用于类风湿性关节炎、炎症性肠病等自身免疫性疾病^[5]。其中 etanercept 是人 TNF 受体细胞外配体结合部分的重组融合蛋白,结合 TNF 并阻断其与受体的相互作用,从而抑制炎性反应。Paridaens 等^[6] 曾于 2005 年对 10 例活动期轻-中度 Graves 眼病患者给予 etanercept 25 mg,每周 2 次,共 12 周,结果 60% 的患者表现出中度以上的改善: CAS 从平均 4 分下降到

12 周时的 1.6 分。但 10 例患者中 3 例于停药后复发,其中 1 例出现甲状腺功能减退症。而对于 infliximab 的唯一报道发生在 1 例有视神经病变的 TAO 患者,使用 infliximab 治疗后其 CAS 下降,视力得以改善^[7]。这些研究显示, TNF- α 抑制剂可能会改善 TAO 的炎性反应,但仍需要大量试验来进一步明确。

2 阻断 IGF-1R 免疫反应

IGF-1R 参与眼眶成纤维细胞活化和糖胺聚糖分泌^[8]。Teprotumumab 是一种与 IGF-1R 细胞外部结合的人单克隆抗体。继 2017 年首次发表了 teprotumumab 治疗 Graves 眼病的临床试验后^[9],目前第二次试验已经完成^[10]。76 名受试者中, 71.4% 的治疗组和 20% 的安慰剂组在第 24 周得到显著改善。所有受试者眼球突出度和 CAS 均有一定程度的改善: 54.8% 获得高反应(突出度降低 ≥ 3 mm), 安慰剂组为 8.9%; 治疗组患者中 0% 没有反应(突出度降低 < 1 mm), 而安慰剂组 48.9% 没有反应。所有受试者中,超过 5% 发生了不良反应,包括恶心(19%)、肌肉痉挛(19%)、腹泻(14%)、高血糖(12%)和脱发、皮肤干燥、味觉障碍、头痛、感觉异常、听力障碍、体重减轻(各 7%)。有 5 例发生严重不良反应,包括炎症性肠病、大肠埃希菌血症、尿潴留、腹泻、疑似桥本脑病,其中后两者可能与研究药物有关。另在两项回顾性试验中发现, TAO 患者接受眶内减压术后眼球突出度可降低 3.8 mm^[11-12],而 teprotumumab 治疗 24 周时眼球突出度平均降低 3.14 mm(1.0~6.0 mm),与眼眶减压术效果相当。如果此次结果于正在进行的 III 期试验(NCT03298867)中得到证实,那么 teprotumumab 有望成为眼眶减压术的一种替代方案,且没有手术相关的并发症。

3 重塑 Graves 病和 Graves 眼病免疫反应

其他一些旨在重塑 Graves 病和 Graves 眼病免疫反应的药物正在早期试验中,并已取得进展。考虑到 Graves 病患者人群较多、已对其病理生理学有了更好的了解以及更直接的结果评估,大多数此类制剂首先在 Graves 病中进行测试。如果在 Graves 病治疗中发现有希望,下一步可以在 Graves 眼病上做研究。

3.1 CFZ533 CFZ533 是一种完全人源性抗 CD40 单克隆抗体,能够抑制 CD40 通路的激活,因而可以干扰 CD40-CD154 的相互作用。该通路对于抗原呈

递细胞呈递抗原后,体液免疫的进一步激活至关重要。一项评价CFZ533治疗Graves病疗效和安全性的Ⅱ期试验已经完成,初始预计主要结果是12周时促甲状腺激素恢复正常,但15例参与者无一达到预期值。然而试验发现,三分之一的受试者 T_3 和 T_4 水平同时改善,仅有1例出现心动过速严重不良事件。已证实CFZ533对猴具有良好的耐受性和安全性^[13]。并且已在许多自身免疫性疾病(如类风湿性关节炎、干燥综合征、重症肌无力)和器官移植领域进行了测试^[14]。

3.2 ATX-GD-59 ATX-GD-59代表了从TSHR结构中提取的一种三肽混合物。ATX-GD-59以类似于疫苗制剂的方式在皮内注射,但该制剂不包括疫苗中常见的刺激性佐剂,因此有望只激活调节性T细胞(Tregs)来抑制TSHR抗体的产生。一项应用ATX-GD-59评估其安全性和生物活性的Ⅰ期试验选取了12例轻-中度Graves病患者,既往都未曾接受过抗甲状腺药物治疗^[15]。结果显示,50%的患者在18周随访中 FT_4 在正常值范围内,2例 FT_3 有所下降,3例甲状腺毒性血症有所恶化。研究期间,患者血清TSHR自身抗体有所下降,与甲状腺功能亢进症的改善相关。不良反应多为注射部位轻度的肿胀和疼痛。更进一步的设想是:努力寻找一种更可控的使Tregs暴露于特定抗原的情况,即所谓的“Tregs”训练。即在患者身上收集T细胞后,于体外将T细胞暴露给已知与该病发病机制有关的抗原中,特别是Graves病/Graves眼病病例中的TSHR。这些细胞返回体内后有望只特异性针对“训练”阶段目标抗原具有免疫抑制,如此也可以降低并发感染的风险。

3.3 K1-70 K1-70是一种TSHR拮抗剂,通过屏蔽TSHR,使其不受促甲状腺免疫球蛋白的作用,从而减少眼眶增生的脂肪组织^[16]。有相关研究报道,肌肉注射不同浓度的K1-70 IgG后,大鼠体内 T_4 浓度呈剂量依赖性降低^[17]。另外一项针对Graves病患者的临床Ⅰ期试验(NCT02904330)目前正在进行中,将对该药的安全性和剂量方案进行评估,以便进行更大规模的试验,重点探讨甲状腺功能亢进症的防治效果,并有望逆转Graves眼病患者的眼部变化。该试验于2016年7月开始,目前仍在招募患者,预计2020年完成。

4 其他

4.1 ^{99}Tc -MDP ^{99}Tc -MDP(^{99}Tc Technetium-Methylene-diphosphonate Injection, 锝-亚甲基二磷酸盐注射液,

商品名云克),是我国自主研发药物。 ^{99}Tc -MDP中的锝是一种不具辐射、半衰期极长的同位素,通过四价态锝电子的得失,可以清除氧自由基,保护人体内超氧化物歧化酶活力,抑制病理化合物产生,防止自由基对组织的破坏。此外,研究表明 ^{99}Tc -MDP还能通过抑制细胞因子如IL-6的作用,减少细胞间黏附分子-1的产生以及成纤维细胞的活性^[18]。目前在我国, ^{99}Tc -MDP可有效治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、骨质疏松等疾病。由于系我国自主研发药物,尝试治疗TAO的报道均源自我国研究团队,结果显示,无论单药还是联合糖皮质激素治疗,均可看到其治疗活动性轻-中度眼病的有效性和优于激素治疗的安全性,另因其长达1年的半衰期,适合TAO等反复发作的自身免疫性疾病的治疗^[19]。

4.2 他汀类药物 除传统调脂作用外,多项研究表明,他汀类还具有免疫调节和抗炎作用^[20]。阿托伐他汀已被证明可以降低体外激活T细胞产生的IL-6、IL-1、IL-5、IL-17、干扰素- γ 和TNF- α 。Busnelli等^[21]在猪模型中观察到他汀类对全身炎症反应有保护作用。在Graves眼病中,他汀类可能通过上调辅助性T细胞2型和Tregs,将主要的促炎T细胞反应转化为抗炎T细胞,Tregs与抗原呈递细胞之间的相互作用,减少T细胞活化,炎性细胞因子水平随之降低。同理,他汀类药物也可能通过动员疾病特异性促炎T细胞从疾病部位进入血液,从而获得临床缓解^[22]。Stein等^[23]对8 000例Graves病患者进行回顾性研究,发现服用他汀类药物者患Graves眼病的风险降低了40%。也有报道他汀类对TAO斜视有好的疗效:可以更少进行眼眶减压、眼肌限制更少、更少眼肌受累,更少的手术^[24]。基于以上研究结果,2017年3月开始的一项评估阿托伐他汀与糖皮质激素治疗中-重度TAO的对照Ⅱ期试验(NCT03110848)正在进行中。

4.3 强的松龙 目前静脉注射糖皮质激素(甲基强的松龙)仍然是治疗中-重度TAO的一线疗法,但其不良反应大,因此有人应用强的松龙胶囊脂质体治疗TAO,减少全身类固醇暴露,避免长期使用类固醇激素带来的不良反应。该Ⅱ期试验已于2017年7月20日开始,目前仍在招募患者中。

TAO是一种具有挑战性的自身免疫性疾病,它难以根治且反复发作,严重者显著影响患者的生活质量。除目前一线糖皮质激素治疗外,本文追述近期一些有望改善TAO自身免疫进程的新方法,从拮

抗IL-6和TNF- α 等免疫靶向治疗(TCZ、etanercept、infliximab)到阻滞TSHR作为抗原而产生甲状腺自身抗体的形成(K1-70),从IGF-1R单克隆抗体减少眼眶成纤维细胞活化(Teprotumumab)到⁹⁹Tc-MDP、他汀类等调节自身免疫炎症反应,甚至从治疗Graves病的免疫疗法中寻找有望解决Graves眼病的方法(CFZ533、ATX-GD-59、K1-70),这些都可以看到围绕改善免疫紊乱这一发病机制衍生出来的TAO治疗方法仍然有效且具一定安全性。相信未来治疗TAO将会达到新高峰并获新突破。

参 考 文 献

- [1] Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with Graves' ophthalmopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (9): 4246-4250. DOI: 10. 1210/jc. 2003-030380.
- [2] Kaneko A. Tocilizumab in rheumatoid arthritis: efficacy, safety and its place in therapy [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2013, 4 (1): 15-21. DOI: 10. 1177/2040622312466908.
- [3] Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2014, 30 (2): 162-167. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000000037.
- [4] Sy A, Eliasieh K, Silkiss RZ. Clinical response to tocilizumab in severe thyroid eye disease [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2017, 33 (3): e55-e57. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000000730.
- [5] Laura Chadwick, Sizheng Zhao, Eduardo Mysler, et al. Review of biosimilar trials and data on etanercept in rheumatoid arthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20 (12): 84. DOI: 10. 1007/s11926-018-0799-0.
- [6] Paridaens D, van den Bosch WA, van der Loos TL, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study [J]. Eye (Lond), 2005, 19 (12): 1286-1289. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6701768.
- [7] Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy [J]. Orbit, 2005, 24 (2): 117-119. DOI: 10. 1080/01676830590912562.
- [8] Douglas RS, Naik V, Hwang CJ, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis [J]. J Immunol, 2008, 181 (8): 5768-5774. DOI: 10. 4049/jimmunol. 181. 8. 5768.
- [9] 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.
- [10] Douglas RS. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis [J]. Eye (Lond), 2019, 33 (2): 183-190. DOI: 10. 1038/s41433-018-0321-y.
- [11] Rootman DB, Golan S, Pavlovich P, et al. Postoperative changes in strabismus, ductions, exophthalmometry, and eyelid retraction after orbital decompression for thyroid orbitopathy [J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2017, 33 (4): 289-293. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000000758.
- [12] Wu CY, Niziol LM, Musch DC, et al. Thyroid-related orbital decompression surgery: a multivariate analysis of risk factors and outcomes [J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2017, 33 (3): 189-195. DOI: 10. 1097/IOP. 0000000000000699.
- [13] Ulrich P, Flandre T, Espie P, et al. Nonclinical safety assessment of CFZ533, a Fc-Silent Anti-CD40 antibody, in cynomolgus monkeys [J]. Toxicol Sci, 2018, 166 (1): 192-202. DOI: 10. 1093/toxsci/kfy196.
- [14] Beecher G, Putko BN, Wagner AN, et al. Therapies directed against B-cells and downstream effectors in generalized autoimmune myasthenia gravis: current status [J]. Drugs, 2019, 79 (4): 353-364. DOI: 10. 1007/s40265-019-1065-0.
- [15] Pearce SHS, Dayan C, Wraith DC, et al. Antigen-specific immunotherapy with thyrotropin receptor peptides in Graves' hyperthyroidism: a phase I study [J]. Thyroid, 2019, 29 (7): 1003-1011. DOI: 10. 1089/thy. 2019. 0036.
- [16] Sanders P, Young S, Sanders J, et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody [J]. J Mol Endocrinol, 2011, 46 (2): 81-99. DOI: 10. 1530/JME-10-0127.
- [17] Sanders P, Young S, Sanders J, et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody [J]. J Mol Endocrinol, 2011, 46 (2): 81-99. DOI: 10. 1530/JME-10-0127.
- [18] 吴永刚, 马琦琳, 刘国锋, 等. “云克”对白细胞介素(IL)-1 β 刺激的人眼球后成纤维细胞的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12: 62-63.
- [19] 欧阳伟, 冯会娟, 刘金华, 等. 云克治疗免疫抑制疗法无效 Graves' 眼病的临床疗效 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (10): 1921-1922. DOI: 10. 3321/j. issn. 1673-4254. 2008. 10. 045.
- [20] Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2016, 389 (7): 695-712. DOI: 10. 1007/s00210-016-1252-4.
- [21] Busnelli M, Manzini S, Froio A, et al. Diet induced mild hypercholesterolemia in pigs: local and systemic inflammation, effects on vascular injury-rescue by high-dose statin treatment [J]. PLoS One, 2013, 8 (11): e80588. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0080588.
- [22] Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design [J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2016, 389 (7): 695-712. DOI: 10. 1007/s00210-016-1252-4.
- [23] 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. DOI: 10. 1001/jamaophthalmol. 2014. 5103.
- [24] Reynolds AL, Del Monte MA, Archer SM. The effect of oral statin therapy on strabismus in patients with thyroid eye disease [J]. J AAPOS, 2018, 22 (5): 340-343. DOI: 10. 1016/j. jaapos. 2018. 04. 009.

(收稿日期: 2019-09-04)

(本文编辑: 饶颖)