

· 述评 ·

自身免疫性甲状腺病防治的挑战和曙光

单忠艳 滕卫平

中国医科大学附属第一医院内分泌科, 内分泌研究所, 国家卫生健康委甲状腺疾病诊治
重点实验室(共建), 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: cmushanzhongyan@163.com

基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点项目(U1508219)

Challenge and dawn of prevention and treatment of autoimmune thyroid diseases Shan Zhongyan,
Teng Weiping. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, NHC Key Laboratory
of Thyroid Disease Management, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: cmushanzhongyan@163.com

Fund program: Key Project of the Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China
(U1508219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210108-01018

自身免疫性甲状腺病(autoimmune thyroid diseases, AITD)是甲状腺与自身免疫相关的一组异质性疾病,如果根据甲状腺的病理改变和血清学免疫标志,可以将AITD分为Graves病(Graves' diseases, GD)和自身免疫性甲状腺炎(autoimmune thyroiditis, AIT)。Graves病包括甲状腺功能异常或正常的Graves眼病(Graves' ophthalmopathy, GO), AIT包括经典型AIT即桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)和变异型AIT,例如萎缩性甲状腺炎、产后甲状腺炎、IgG4相关性甲状腺炎等。AITD所涵盖的疾病诱因、致病机制、病理、血清学标志和临床表现都有其独特的改变,同时也有交叉,甚至在同一个体中疾病之间可以相互转换,例如桥本Graves病。由于AITD血清学标志包括甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb)和促甲状腺激素受体抗体(thyroid stimulating hormone receptor antibody, TRAb)等的检测方法日趋精准,临床上通常能够对甲状腺疾病作出功能和病因的诊断。但是,针对AITD的病因进行有效的治疗,目前仍然面临着极大的挑战。令人高兴的是,最近几年针对GD和GO的免疫治疗有了很大的突破,为AITD的治疗带来了曙光。随着肿瘤免疫治疗药物的开发和广泛使用,由免疫治疗导致的甲状腺毒性作用受到广泛的关注。

1 我国AITD的流行病学特点及变迁

GD的血清学标志为TRAb, AIT的血清学标志为TPOAb和TgAb。根据我国一项最新的31省市78470名参与者的调查, GD患病率为0.53%, AIT患病率为14.19%, 其中TPOAb阳性率为10.19%, TgAb阳性率为9.7%; AIT的患病率明显高于GD^[1]。对比我国近20年AITD患病率的变迁可以看到, 1999—2017年, GD患病率呈逐步下降的趋势(1.24%~0.53%), 而TPOAb和TgAb阳性率均维持在10%左右^[1-3]。

GD是甲状腺功能亢进症(甲亢)的主要病因, 初诊的GD患者TRAb的阳性率高达96.5%。GD和TPOAb相关性较强, 与TgAb相关性减弱, 只有高滴度的TgAb(>400 IU/ml)与GD相关。GD患病率与年龄呈倒“U”形关系, 高发年龄在30~59岁, 60岁以后患病率下降^[1]。传统观点认为女性GD患病率高于男性, 但是, 大规模人群分析发现, 在调整了甲状腺自身抗体之后, 这种被认为常识的结论不再存在。也就是说以往认为GD在女性高发其实是受到了甲状腺自身抗体的影响。这确实是一个挑战, 需要更多的流行病学调查证实。碘营养对临床甲亢的影响是双向的, 即碘缺乏和碘过量都是危险因素, 但是就GD而言, 只有碘缺乏是危险因素, TRAb阳性率在碘缺乏人群中明显升高。我国自1996年实施普遍食盐加碘的政策, 消除了碘缺乏病, 碘缺乏的人群占

比明显减少^[1],这可能与 GD 患病率逐年下降有关。

近 20 年来,TPOAb 和 TgAb 的阳性率保持稳定,TPOAb 单阳性、TgAb 单阳性和两个抗体双阳性均与年龄呈倒“U”形关系,患病高峰年龄分别在 50~59 岁、40~49 岁和 30~39 岁。女性抗体阳性率明显高于男性。但是抗体受到多种因素的影响且与性别有关,碘缺乏是 TPOAb 和 TgAb 双阳性的危险因素;吸烟是 TgAb 单阳性的保护因素,但却是男性 TPOAb 单阳性的危险因素^[4]。

2 AIT 病因治疗药物纷杂,疗效不一

TPOAb 和 TgAb 除了用于诊断 AIT,对机体还有其他的不利影响。TPOAb 对甲状腺细胞有抗体依赖性细胞毒性作用,与甲状腺功能减退(甲减)发生有关,是 α -干扰素 (IFN- α)、白细胞介素-2 (IL-2)、锂制剂和胺碘酮等药物治疗期间出现甲减的危险因素,是桥本脑病发生的原因^[5],在妊娠期影响甲状腺对绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的反应性,是导致甲状腺功能异常、流产和体外授精失败、发生后甲状腺炎的危险因素,还可能影响后代智力发育^[6]。TgAb 在一些方面有其独特的作用,例如需监测甲状腺球蛋白 (thyroglobulin, Tg) 的标本均需测定 TgAb,特别是对甲状腺癌术后需监测 Tg 的患者尤为重要^[7],高滴度的 TgAb 与分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid cancer, DTC) 相关;TgAb 可能作为 DTC 复发的预测指标。

遗憾的是,目前 AIT 尚无很好的病因治疗方法。有随机对照试验 (RCT) 研究证据并且比较有希望降低 TPOAb 和 TgAb 的药物包括硒制剂和维生素 D₃。硒制剂降低 TPOAb 和 TgAb 已经有数篇 RCT 研究,并纳入荟萃分析,结果显示单独补硒或补硒联合左甲状腺素 (L-T₄) 治疗能够降低 AIT 患者 TPOAb/TgAb 水平^[8-9]。一项中国 RCT 研究不仅观察到每天补硒 200 μ g 3 个月和 6 个月,亚临床甲减组 TPOAb 水平分别下降 4.9% 和 18.6%,临床甲减 L-T₄ 治疗组 TPOAb 水平下降更为明显,分别为 41% 和 43%。同时发现硒蛋白 P (SEPP1/SELENOP) 基因 SNP *r25191g/a* 基因型影响 TPOAb 对补硒的反应性,携带 AA 型的患者可能是补硒预防和治疗 AIT 的敏感人群^[10]。

补充维生素 D 降低 TPOAb/TgAb 目前发表的 RCT 研究规模小而且结论不一。一项荟萃分析纳入 6 篇相关文章,只有 344 例 AIT 患者,结果显示补充维生素 D 每天 1 000 IU (或骨化三醇 0.25 μ g) 至

每周 60 000 IU 6 个月,能明显降低 TPOAb 和 TgAb 滴度^[11]。上述 RCT 研究均数量少、干预时间短,所以,需要大规模、长时间的前瞻性研究来证实维生素 D 在降低甲状腺自身抗体方面的作用。

3 GD 免疫防治初现曙光

TRAb 是导致 GD 的主要原因,临床上 TRAb 用于 GD 诊断、甲亢治疗方法的选择和再选择、治疗监测、随访、停药、预测复发的主要指标。TRAb 还用于妊娠期妇女甲状腺毒症鉴别诊断以及预测胎儿和新生儿甲亢的发生风险^[5,6]。理论上说,消除 TRAb 就能在病因上治愈或预防 GD。

TRAb 的抗原是促甲状腺激素受体 (TSHR),如果切除甲状腺,那么 TSHR 来源消除,TRAb 降低。一项荟萃分析纳入 7 项研究共 972 例患者,证明 GD 患者甲状腺全切后 5 年无一例复发,而甲状腺部分切除者复发率为 29%,同时观察到行甲状腺全切后 9 个月 TRAb 降低,3 年阳性率降到 18%^[12]。但是,手术治疗 GD 甲亢目前仍然是少数患者所采取的方法。

TRAb 是由活化的 B 淋巴细胞产生的,利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是抗 CD20 的单克隆抗体,主要阻断 B 细胞表面分化抗原 CD20,目前推荐用于活动性 GO 的二线治疗^[13]。但是,在治疗 GO 中发现,患者 TRAb 滴度没有变化,这是因为分泌 TRAb 的浆细胞表面没有 CD20 表达。最近,一个由两种可溶的、基于人 TSHR 序列合成的肽类组合 (被命名为 ATX-GD-59) 首次完成治疗人 GD 甲亢的 1 期临床试验,开启了抗原特异性免疫疗法治疗 GD 甲亢的一线曙光。ATX-GD-59 与 HLA-DR 分子具有高亲和力,所以受试者必须携带至少一种主要组织相容性复合体 (MHC) II 类 *HLA DRB1*、*HLA DRB1* * 03 或 *HLA DRB1* * 04 等位基因,完成临床试验的 10 例 GD 甲亢患者,治疗 18 周后血清 TRAb 滴度下降,并与游离 T₃ 水平的变化一致^[14]。

我国施秉银教授团队首先给新生期小鼠接种高剂量的 TSHRA 亚基,然后进行 GD 诱导,免疫耐受小鼠血液中的自身抗体 TRAb 呈阴性^[15]。之后,施教授团队在恒河猴和树鼩进行的研究也获得了同样的结果,在新生期给予足量的免疫诱导后,甲亢自身抗体的滴度明显降低,同时甲亢发病率明显下降。我们非常期待施教授团队研制的 TSHRA 亚基疫苗能够早日进入临床试验。

4 GO 免疫治疗效果令人振奋

20%~60% 的 GD 患者发生 GO^[16],活动性的、

严重的,甚至威胁视力的 GO 是临床治疗非常棘手的疾病。活动性 GO 球后组织有大量的炎性细胞浸润和糖胺聚糖的沉积,球后间质水肿、成纤维细胞增生、脂肪细胞增生肥大以及肌肉组织水肿。成纤维细胞的TSHR和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)是导致 GO 的共同抗原,浸润的炎性细胞分泌细胞因子例如IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等也参与了 GO 的发生、发展。

多个指南推荐,大剂量糖皮质激素静脉冲击是活动性中、重度 GO 的一线治疗方案,但是,仍然有部分患者激素冲击治疗效果欠佳。以往推荐的二线治疗方法包括球后放射治疗、环孢菌素 A 和利妥昔单抗^[13]。最早应用利妥昔单抗治疗 GO 的两项 RCT 研究得到两个截然不同的结果。后续的荟萃分析纳入 4 项 RCT 研究,共 113 例 GO 患者接受利妥昔单抗治疗,108 例对照者或接受糖皮质激素冲击治疗(3 项研究)或接受生理盐水治疗(1 项研究),治疗 24 周后,利妥昔单抗组临床活动性评分(clinical activity scores, CAS)明显下降,突眼改善不明显,未见明显的不良反应。研究提示并非所有 GO 患者应用利妥昔单抗都有效,治疗反应良好的条件包括年轻、TRAb 滴度低、病程短、不吸烟^[17]。

针对 GO 免疫致病机制开展的治疗新方法还包括抗TNF- α 单抗治疗,只有一项研究显示疗效有限。抗IL-6受体单抗(托珠单抗, Tocilizumab)治疗也只有一项研究,初步结果显示疗效很好, CAS 明显下降,突眼回缩,视力提升, TSI 水平显著下降^[18]。

IGF-1R 单克隆抗体替妥木单抗(Teprotumumab)在 2020 年已经被美国食品及药物管理局(FDA)加速批准为治疗 GO 的孤儿药。2017 年在美国完成的多中心、双盲、随机、安慰剂对照研究和 2020 年在美国和欧洲 13 个中心完成的 3 期临床研究,均证明替妥木单抗治疗活动性中、重度 GO 的安全性和有效性。替妥木单抗明显降低 CAS 评分、减少眼球突出度,并能降低 TRAb 滴度。治疗效果持续到用药后 1 年^[19-20]。替妥木单抗治疗 GO 的效果非常令人振奋,我们也期待着该药能早日进入中国市场。

5 关注肿瘤免疫治疗相关的甲状腺损伤

免疫治疗是肿瘤治疗领域革命性的突破,挽救和延长了无数癌症患者的生命。随着应用人群的迅速增加,涉及全身各器官的各种不良反应逐渐凸显,甲状腺是常被累及的器官之一。尽管目前尚不清楚出现不良反应的确切机制,有研究发现免疫治疗后

发生甲状腺功能异常的患者 TPOAb 或 TgAb 阳性,提示甲状腺自身抗体与免疫治疗相关甲状腺损伤的关联^[21]。

肿瘤免疫治疗相关的甲状腺疾病总体发生率为 6%~20%,细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 抑制剂和程序性死亡受体(PD)-1 抑制剂联合治疗的甲状腺疾病发生率高于两药的单药治疗,发生率随着治疗剂量的增加而增加。甲状腺功能异常以甲减多见,有些为亚临床型甲减,甲状腺毒症多为甲状腺炎破坏所致,少见甲状腺本身功能亢进,一些患者在经历甲状腺毒症期后可能转为甲减。甲状腺功能异常多为轻中度,患者常无甲状腺功能异常相关的临床表现或仅有轻微症状,往往通过甲状腺功能的化验发现和确诊。甲状腺危象和甲减黏液水肿性昏迷非常罕见。由于甲状腺疾病可能发生在免疫抑制治疗中的任何时间,指南建议每次用药前或至少每个月检查 1 次甲状腺功能。所以,我们要关注肿瘤免疫治疗相关的甲状腺毒性,早识别,早治疗。如果处于甲减阶段即使是亚临床甲减,需要应用 L-T₄ 治疗;如果为甲状腺毒症可以使用 β 受体阻滞剂,同时检测 TRAb 或做甲状腺核素扫描鉴别甲状腺毒症原因,如为伴有疼痛的甲状腺炎,需要考虑糖皮质激素治疗,经过治疗症状无好转,则要中断免疫治疗药物,直至症状消失再考虑重新用药^[22]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Li YZ, Teng D, Ba JM, et al. Efficacy and safety of long-term universal salt iodization on thyroid disorders: epidemiological evidence from 31 provinces of mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(4): 568-579. DOI: 10.1089/thy.2019.0067.
- [2] Shan ZY, Chen LL, Lian XL, et al. Iodine status and prevalence of thyroid disorders after introduction of mandatory universal salt iodization for 16 years in China: a cross-sectional study in 10 cities [J]. *Thyroid*, 2016, 26(8): 1125-1130. DOI: 10.1089/thy.2015.0613.
- [3] Teng WP, Shan ZY, Teng XC, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(26): 2783-93. DOI: 10.1056/NEJMoa054022.
- [4] Teng D, Yang WQ, Shi XG, et al. An inverse relationship between iodine intake and thyroid antibodies: a national cross-sectional survey in mainland China [J]. *Thyroid*, 2020, 30(11): 1656-1665. DOI: 10.1089/thy.2020.0037.
- [5] Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
- [6] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会,

- 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 22(8): 636-665. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2019. 08. 003.
- [7] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. Thyroid, 2016, 26(1): 1-133. DOI: 10. 1089/thy. 2015. 0020.
- [8] Fan YF, Xu SH, Zhang HF, et al. Selenium supplementation for autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 904573. DOI: 10. 1155/2014/904573.
- [9] Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis [J]. Thyroid, 2016, 26(12): 1681-1692. DOI: 10. 1089/thy. 2016. 0256.
- [10] Wang WW, Mao JY, Zhao JJ, et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a selenoprotein P gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China [J]. Thyroid, 2018, 28(12): 1674-1681. DOI: 10. 1089/thy. 2017. 0230.
- [11] Wang S, Wu YP, Zuo ZH, et al. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis [J]. Endocrine, 2018, 59(3): 499-505. DOI: 10. 1007/s12020-018-1532-5.
- [12] Liu ZW, Masterson L, Fish B, et al. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 25(11): CD010576. DOI: 10. 1002/14651858. CD010576. pub2.
- [13] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy [J]. Eur Thyroid J, 2016, 5(1): 9-26. DOI: 10. 1159/000443828.
- [14] 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.
- [15] Wu LP, Xun LR, Yang J, et al. Induction of murine neonatal tolerance against Graves' disease using recombinant adenovirus expressing the TSH receptor A-subunit [J]. Endocrinology, 2011, 152(3): 1165-1171. DOI: 10. 1210/en. 2010-0737.
- [16] Chin YH, Ng CH, Lee MH, et al. Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: a meta-analysis and systematic review [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 93(4): 363-374. DOI: 10. 1111/cen. 14296.
- [17] Wang CJ, Ning QY, Jin K, et al. Does rituximab improve clinical outcomes of patients with thyroid-associated ophthalmopathy? a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 46. DOI: 10. 1186/s12886-018-0679-4.
- [18] Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(2): 134-142. DOI: 10. 1016/S2213-8587(16)30046-8.
- [19] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease [J]. N Engl J Med, 2020, 382(4): 341-352. DOI: 10. 1056/NEJMoa1910434.
- [20] 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.
- [21] Osorio JC, Ni A, Chaff JE, et al. Antibody-mediated thyroid dysfunction during T-cell checkpoint blockade in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Ann Oncol, 2017, 28(3): 583-589. DOI: 10. 1093/annonc/mdw640.
- [22] Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2017, 28(Suppl_4): iv119-iv142. DOI: 10. 1093/annonc/mdx225.

(收稿日期: 2021-01-08)

(本文编辑: 乔玲)

• 消息 •

2021 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、病例报告、争鸣园地、新药介绍、外刊拾贝、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号: CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 25 元，全年 6 期，共计 150 元。国外代号: W86。国内邮发代号: 6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址: 300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话: 022-59562146

本刊编辑部