

甲状腺眼病诊治专栏

· 综述 ·

甲状腺相关眼病治疗新希望——IGF- I 受体拮抗剂

龙丽^{1,2} 张秀英¹ 纪立农¹¹北京大学人民医院内分泌科 100044; ²贵阳市第二人民医院内分泌科 550001

通信作者:张秀英, Email: zhangxiuying717@163.com

【摘要】 甲状腺相关性眼病(thyroid associated orbitopathy, TAO)也称为 Graves 眼病,多见于女性,是一种进行性、具有潜在致盲风险的自身免疫性疾病。既往用于中重度活动性 TAO 的治疗药物虽然有多种,但疗效均不够确切,不能满足临床需求。随着对 TAO 发病机制的研究不断深入,胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor- I, IGF- I)受体介导通路在 TAO 发生、发展过程中的作用得到肯定。新型靶向药物 IGF- I 受体拮抗剂(如 Teprotumumab)用于 TAO 治疗的多项临床试验取得了良好疗效,为有效治疗 TAO 带来希望。

【关键词】 甲状腺功能亢进症; Graves 病; 甲状腺相关性眼病; 胰岛素样生长因子 I 受体; Teprotumumab

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210420-04055

New hope for the treatment of thyroid associated orbitopathy-IGF- I receptor antagonist Long

Li^{1,2}, Zhang Xiuying¹, Ji Linong¹. ¹Department of Endocrinology and Metabolism, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, the Second People's Hospital, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Zhang Xiuying, Email: zhangxiuying717@163.com

【Abstract】 Thyroid associated orbitopathy (TAO), also known as Graves' orbitopathy, is a progressive autoimmune disease with potential blindness risk that occurs more common in women. A variety of drugs have been used in the treatment of moderate and severe active TAO in the past decades, but the benefits are not satisfactory. With the in-depth research on the pathogenesis of TAO, the role of insulin-like growth factor- I (IGF- I) receptor-mediated pathway in the development of TAO has attracted more and more attention. A number of clinical trials using new targeted drugs IGF-I receptor antagonists (e. g. Teprotumumab) on the treatment of TAO have achieved good outcomes, which brings new hope for effective treatment of TAO.

【Keywords】 Hyperthyroidism; Graves' disease; Thyroid associated orbitopathy; Insulin-like growth factor- I receptor; Teprotumumab

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210420-04055

甲状腺相关性眼病(thyroid associated orbitopathy, TAO)也称为 Graves 眼病(Graves' orbitopathy, GO)和甲状腺眼病(thyroid eye disease), 90% 见于 Graves 病^[1], 是一种特发性自身免疫性疾病。关于 TAO 患病率的流行病学数据虽然较少, 但据欧洲、美国的几项较大样本量研究推算, 普通人群中不同程度 TAO 的患病率为 90/100 000 ~ 300/100 000 人, 不同种族的 TAO 患病率没有显著性差异^[1-2]。在 Graves 病患者中, 合并 TAO 的比例为 25% ~ 40%, 男女患病比例约 1 : 5^[3]。由于人们对 TAO 的认知程度较低, 且

该病表型具有明显的多样性, 临床诊断及鉴别较为困难, 不同地区的转诊机制及治疗策略不同, 因此, 不同年代和地区研究报告的发病率略有差异。

TAO 的自然病程可从以炎症为特征的活动期发展到慢性期(稳定期或纤维化), 可出现眼眶组织重塑及眼相关结构功能的破坏, 严重影响患者的健康和生活质量。目前推荐使用的糖皮质激素治疗或眼眶放射治疗方案, 虽能在一定程度上改善炎症, 但难以纠正眼球突出及复视等问题。因此, 现阶段尚没有一种治疗方法能有效遏制 TAO 的自然病程。

随着对 TAO 发病机制的研究不断深入,胰岛素样生长因子 I (insulin-like growth factor- I, IGF- I) 受体参与介导的促炎及致纤维化在 TAO 发生、发展中的作用得到关注和肯定。近年来,针对这一靶点的药物研发取得了很多成果,IGF- I 受体拮抗剂,如 Teprotumumab,用于 TAO 治疗的临床试验及上市后应用均获得了良好的疗效及安全性,为患者带来了新希望。本文将针对 TAO 的药物治疗,尤其是新近上市的 IGF- I 受体拮抗剂 Teprotumumab 的应用进展作一综述。

1 TAO 的药物治疗现状

长期以来,针对中、重度活动性 TAO 尚没有最优的治疗措施。糖皮质激素一直被用作活动期 TAO 治疗的主要药物。一项荟萃分析显示,在中、重度活动性的 TAO 患者中,静脉使用糖皮质激素治疗,在降低临床活动度 (clinical activity score, CAS) 方面优于口服糖皮质激素治疗,且不良事件发生率较低^[4]。另一项有关糖皮质激素的临床试验,对 3 种不同累积剂量 (2.25、4.98、7.47 g) 的甲基强的松龙静脉注射治疗 TAO 的疗效进行了比较,高剂量组 CAS 评分改善效果最好,但与中小剂量组相比,眼球突出程度的改善无明显差异,且不良事件发生率增加,这表明对大多数活动期 TAO 患者而言,中等剂量糖皮质激素的治疗方案较为合理^[5]。然而,即使在接受激素治疗后,仍有 47% 的患者需要手术干预^[6]。此外,临床使用糖皮质激素的过程中,还要面临很多,甚至严重的不良反应,如高血糖、高血压、骨质疏松、消化道出血、肝功能受损等^[7],需要严格掌握糖皮质激素用药的适应证和禁忌证。

如果 TAO 患者对糖皮质激素疗法反应不足,临床可试用二线疗法,利妥昔单抗 (rituximab, RTX) 是针对 CD20 抗原的单克隆抗体,CD20 抗原在 B 淋巴细胞上广泛表达,RTX 可通过细胞毒作用诱导细胞凋亡杀伤 B 淋巴细胞,发挥免疫调节作用。RTX 治疗 TAO 的荟萃分析显示,RTX 组针对中、重度 TAO 患者,与糖皮质激素或生理盐水治疗相比,RTX 组的 CAS 评分显著降低,但突眼、复视改善无显著差异,且不同试验组之间严重不良事件的发生率不同,后续需要进行更多的研究,以了解 RTX 的最佳剂量、频率和给药方法^[8]。

2 IGF- I 受体通路介导 TAO 发病的机制

尽管对 TAO 的发病机制认识尚不充足,现阶段研究提示,IGF- I 受体同 TAO 的发生、发展有一定

的相关性。IGF- I 是一种在人体组织及各类细胞中普遍表达的跨膜蛋白,属于酪氨酸激酶受体家族。它通过二硫键连接 2 个 α 亚基及 2 个 β 亚基组成,配体结合位点位于 α 亚基内,而酪氨酸激酶的活性位于 β 亚基内。IGF- I 受体可以同 IGF- I 和 IGF- II 结合,但它以更强的亲和力及选择性结合 IGF- I 活化下游途径,可使细胞增殖及凋亡减少^[9]。研究显示,Graves 病患者眶内成纤维细胞表面的 IGF- I 受体密度增加,IGF- I 受体表达水平比正常对照组成纤维细胞高 3 ~ 4 倍^[10]。从 Graves 病患者血清中分离的 IgG 通过激活供体眼眶成纤维细胞中 IGF- I 受体诱导白细胞介素 (IL)-16 及趋化因子的上调,促进透明质酸合成^[11]。TAO 患者眼眶结缔组织中透明质酸可结合大量的水分子,导致眶内组织肿胀,引起眼球突出。此外,TAO 患者的 T/B 淋巴细胞均可高度表达 IGF- I 受体,IGF- I 与 IGF- I 受体结合,刺激细胞产生 IL-6、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子,加重眼眶内脂肪组织和成纤维组织的炎性浸润,导致眼眶重塑^[12]。

促甲状腺激素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 是较为公认的一种 TAO 致病抗原,可在眼眶结缔组织及来源于这些组织的成纤维细胞中表达。TSHR 可激活眼眶的成纤维细胞,在诱导多种炎症因子释放的同时,进一步分化为脂肪细胞和肌纤维细胞,过度活化增殖的上述反应使眼眶组织扩张、重塑及纤维化^[12]。

IGF- I 受体和 TSHR 可以形成信号复合体,在自身免疫和炎症疾病中发挥协同作用^[10-11]。人体研究证实,IGF- I 受体和 TSHR 可在眼眶成纤维细胞和甲状腺组织中共定位^[13]。IGF- I 受体和 TSHR 在结构和功能上的结合可进一步增加透明质酸的合成、激活炎症分子、促进成纤维细胞的分化,也是 IGF- I 受体参与 TAO 发病的机制之一^[14-15]。IGF- I 受体通路介导 TAO 发病机制的研究为 TAO 的治疗提供了新思路和新靶点。

3 IGF- I 受体拮抗剂 (teprotumumab) 的研发及临床试验

由于 IGF- I /IGF- I 受体参与肿瘤组织的转化过程,早期曾尝试将 IGF- I 受体拮抗剂用于肿瘤的治疗,虽然耐受性及安全性较好,但生存期未见明显获益^[16]。随着对 TAO 发病机制的研究进展,IGF- I 受体拮抗剂在 TAO 治疗中的应用受到很大关注。IGF- I 受体拮抗剂 teprotumumab 是一种单克隆 IgG1

抗体,它通过与 IGF- I 受体细胞外区域特异性结合,可阻止 IGF- I、IGF- II 与其受体的结合,抑制 IGF- I 受体和 TSHR 受体复合物的信号通道,从而阻断 TAO 的免疫应答^[17]。Chen 等^[18-19]进行的体外研究发现,用 teprotumumab 干预,可降低 Graves 患者纤维细胞培养基表面 IGF- I 受体和 TSHR 的水平,显著抑制 TSH 诱导的纤维细胞中 IL-6 mRNA 的表达及肿瘤坏死因子- α 蛋白的生成。这些研究为 IGF- I 受体拮抗剂用于 TAO 治疗提供了理论依据。

2017 年,《新英格兰医学杂志》首次发表了 teprotumumab 治疗 TAO 的 II 期临床试验结果,这是一项多中心随机双盲安慰剂对照研究,纳入 88 例年龄 18 ~ 75 岁、TAO-CAS 评分 ≥ 4 、病程 < 9 个月未经治疗的中度至重度 TAO 患者。Teprotumumab 组用药方案为:初次剂量为 10 mg/kg,其后为 20 mg/kg,每 3 周输注 1 次,共 8 次输注。观察到 24 周后,teprotumumab 组的缓解率(CAS 评分减少 2 分,眼球突出减少 2 mm)明显高于对照组(69% 比 20%),其中眼球突出减少 4 mm 的患者比例占 40%。与安慰剂组相比,接受 teprotumumab 治疗的患者复视及视力改善更明显,生活质量评分也得到了显著改善。常见的不良事件为恶心、肌肉痉挛、腹泻、高血糖,其次为脱发、味觉障碍、听力障碍及体重减轻等,多数不良事件为轻度,不需要特殊处理,其中糖尿病患者的血糖呈升高趋势,但通过调整饮食和降糖药物,可控制血糖稳定。该临床试验表明,teprotumumab 对活动性中度至重度 TAO 患者是安全有效的^[20]。

2020 年,《新英格兰医学杂志》又发表了 teprotumumab 治疗 TAO 多中心随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验结果^[21],纳入 83 例年龄 18 ~ 80 岁 TAO-CAS 评分 ≥ 4 的活动性中度至重度患者,teprotumumab 组的用药方案与上述 II 期临床试验相同,teprotumumab 组的 TAO 总体缓解率(78% 比 7%)、突眼改善(83% 比 10%, -2.82 mm 比 -0.54 mm)、CAS 评分(59% 比 21%)、复视改善(68% 比 29%)及生活质量评分均显著优于对照组(P 均 < 0.001),通过影像学检查在 teprotumumab 组的 6 例患者中还观察到眼外肌的回缩和眼眶脂肪含量的减少,中位缓解时间为 6.4 周,提示 teprotumumab 治疗 TAO 的疗效肯定,且能获得较快的治疗反应。虽然 teprotumumab 组不良事件发生率较高,但大多数为轻度不良反应,无须特殊处理,有 1 例较重的输液反应,给予糖皮质激素处理后缓解。值得

注意的是,有 2 例无糖尿病史的患者在研究中出现高血糖,试验结束后缓解,这提示临床医生在使用 teprotumumab 时应评估糖代谢状态,加强血糖监测。该试验再次证明,teprotumumab 可用于活动性 TAO 的临床治疗,尤其是那些伴有复视的中重度患者。此外,鉴于它在改善突眼程度方面也具有明显的效果,且没有发生斜视等并发症的风险,teprotumumab 有可能成为眼眶减压手术的一种替代疗法。鉴于 teprotumumab II 和 III 期临床试验均获得了良好的疗效和安全性,2020 年 1 月该药被美国食品药品监督管理局批准用于成人活动性 TAO 的治疗^[22]。在 2021 年更新的欧洲 Graves 眼病专家组(EUGOGO)临床实践指南中被列为 TAO 二线药物之一^[23]。

4 Teprotumumab 的临床应用

基于 teprotumumab 临床试验的随访研究显示^[24],在研究结束后 51 周,仍有 83% 的 teprotumumab 治疗组 TAO 患者可维持突眼度及复视等结局的改善,提示该药对活动期 TAO 具有良好的长期临床疗效。

Sears 等^[25]报道 1 例 45 岁的甲状腺眼病视神经病变男性患者,活动性 TAO 病程约 18 个月,使用静脉糖皮质激素和眼眶放疗效果差,并出现进展性视神经压迫症状,在输注 teprotumumab 2 次后,患者的视力、视野缺损、眼球突出和眼外肌肿胀均得到改善,这表明在病情严重的甲状腺眼病视神经病变患者也可试用 teprotumumab 治疗。

目前尚没有针对中、重度活动性 TAO 患者进行静脉注射糖皮质激素同 teprotumumab 疗效的直接比较,一项荟萃分析间接比较了两种治疗方法的疗效终点,teprotumumab 在降低突眼度和改善复视方面的应答率优于静脉注射糖皮质激素(突眼较基线变化 MD = -2.31 mm, 95% CI -3.45 ~ -1.17 mm; 复视应答 OR = 2.32, 95% CI: 1.07 ~ 5.03)^[26]。这些研究提示,teprotumumab 有可能成为中、重度活动性 TAO 在传统治疗,如糖皮质激素、眼眶放疗、康复手术外新的辅助手段甚至是首选的治疗方法。

5 未来展望

有关 teprotumumab 的研究及临床应用仍有待进一步探索和总结。(1)在治疗人群的普适性方面,是否适用于年龄 < 18 岁、病程更长的患者?(2)IGF- I 受体拮抗剂能否取代糖皮质激素成为 TAO 的一线药物治疗?(3)能否取代、延缓或避免手术治疗?(4)药物的长期安全性如何?(5)治疗的成

本效益比是否合理? 因此, 未来仍需要大量的临床研究和应用来积累teprotumumab的使用经验和证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota [J]. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994, 92: 477-588.
- [2] Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe; a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2017, 12(1): 72. DOI: 10.1186/s13023-017-0625-1.
- [3] 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.
- [4] Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(8): 2708-2716. DOI: 10.1210/jc.2009-0376.
- [5] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. European Group on Graves' Orbitopathy. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(12): 4454-4463. DOI: 10.1210/jc.2012-2389.
- [6] Blandford AD, Zhang D, Chundury RV, et al. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017, 12(2): 111-121. DOI: 10.1080/17469899.2017.1276444.
- [7] Schovaneck J, Cibickova L, Karhanova M, et al. Retrospective analysis of patients with Graves orbitopathy treated by pulses of methylprednisolone, with a focus on adverse events [J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(7): 652-657. DOI: 10.4158/EP-2018-0047.
- [8] Shen WC, Lee CH, Loh EW, et al. Efficacy and safety of rituximab for the treatment of graves' orbitopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(5): 503-510. DOI: 10.1002/phar.2111.
- [9] De Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution [J]. *Bioessays*, 2004, 26(12): 1351-1362. DOI: 10.1002/bies.20151.
- [10] Pritchard J, Han R, Horst N, et al. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated through the insulin-like growth factor I receptor pathway [J]. *J Immunol*, 2003, 170(12): 6348-6354. DOI: 10.4049/jimmunol.170.12.6348.
- [11] Smith TJ, Hoa N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10): 5076-5080. DOI: 10.1210/jc.2004-0716.
- [12] Łacheta D, Miskiewicz P, Glusko A, et al. Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 7453260. DOI: 10.1155/2019/7453260.
- [13] Tsui S, Naik V, Hoa N. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease [J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4397-4405. DOI: 10.4049/jimmunol.181.6.4397.
- [14] Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(16): 1552-1565. DOI: 10.1056/NEJMra1510030.
- [15] Marinò M, Rotondo Dottore G, Ionni I, et al. Serum antibodies against the insulin-like growth factor- I receptor (IGF- I R) in Graves' disease and Graves' ophthalmopathy [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(4): 471-480. DOI: 10.1007/s40618-018-0943-8.
- [16] Philippou A, Christopoulos PF, Koutsilieris DM. Clinical studies in humans targeting the various components of the IGF system show lack of efficacy in the treatment of cancer [J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2017, 772: 105-122. DOI: 10.1016/j.mrrev.2016.09.005.
- [17] Smith TJ. Thyroid-associated ophthalmopathy: emergence of teprotumumab as a promising medical therapy [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101383. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101383.
- [18] Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9): 1635-1640. DOI: 10.1210/jc.2014-1580.
- [19] Chen H, Shan SJ, Mester T, et al. TSH-mediated TNF α production in human fibrocytes is inhibited by teprotumumab, an IGF-1R antagonist [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130322. DOI: 10.1371/journal.pone.0130322.
- [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] 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.
- [22] FDA. Approves first treatment for thyroid eye disease [EB/OL]. (2020-01-21) [2021-04-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-thyroid-eye-disease>.
- [23] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 185(4): G43-G67. DOI: 10.1530/EJE-21-0479.
- [24] 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 [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(6): 360-372. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00056-5.
- [25] Sears CM, Azad AD, Dosiou C, et al. Teprotumumab for dysthyroid optic neuropathy: early response to therapy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2021, 37(3S): S157-S160. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001831.
- [26] 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 [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2022, 17: e216284. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.6284.

(收稿日期: 2021-04-20)