

基于复发危险因素探讨 Graves 病治疗的新策略

陈莹 倪文婧 陈国芳 徐书杭

南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院, 内分泌科 210028

通信作者: 徐书杭, Email: shuhangxu@163.com

【摘要】 Graves 病是针对甲状腺滤泡细胞膜上促甲状腺激素受体 (TSHR) 产生的促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 所引起的一种自身免疫性疾病。目前, 抗甲状腺药物 (ATD) 仍然是 Graves 病治疗的一线方案, 但停药后的高复发率一直是治疗的棘手难题。近年来随着临床上对 Graves 病低复发率的需求增加及对复发危险因素的不断探索, 一些针对 B 淋巴细胞、TSHR 介导的免疫反应的靶向药物, 以及改善甲状腺肿大的新药物及新技术不断涌现, 未来 Graves 病的治疗将出现更多新的选择。

【关键词】 Graves 病; 复发; 免疫调节; 热消融

基金项目: 江苏省重点研发计划 (BE2020726); 江苏省卫生健康委医学科科研项目 (M2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210412-04031

New strategies for the treatment of Graves' disease based on risk factors of relapse Chen Ying, Ni Wenjing, Chen Guofang, Xu Shuhang. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Xu Shuhang, Email: shuhangxu@163.com

【Abstract】 Graves' disease is an autoimmune disease and caused by thyroid stimulating hormone receptor antibody (TRAb) targeting TSH receptor (TSHR) on the membrane of thyroid follicular cells. At present, antithyroid drugs (ATD) are still the first-line therapy for Graves' disease, but the high recurrence rate after drug withdrawal has always been a thorny problem. In recent years, with the clinical demand for low recurrence rate of Graves' disease and the continuous exploration of recurrence risk factors, some targeted drugs for B lymphocytes and TSHR mediated immune response, as well as new drugs and new technologies to improve goiter are emerging. Therefore new therapeutic strategies may be available to improve the management of Graves' disease.

【Keywords】 Graves' disease; Relapse; Immunomodulation; Thermal ablation

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Programme (BE2020726), Scientific Research Project of Jiangsu Health Committee (M2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210412-04031

Graves 病又称毒性弥漫性甲状腺肿, 是针对甲状腺滤泡细胞膜上促甲状腺激素 (TSH) 受体 (TSHR) 产生的促甲状腺激素受体抗体 (TRAb) 所引起的一种自身免疫性疾病, 也是甲状腺功能亢进 (甲亢) 最常见的原因。一直以来, Graves 病的治疗方法仍以抗甲状腺药物 (ATD)、放射性碘治疗和手术为主。因放射性碘治疗和手术会破坏正常的甲状腺组织而引起甲状腺功能减退, ATD 仍被认为是 Graves 病治疗的一线方案。目前研究已发现, Graves 病患者 ATD 停药后近半数会出现复发^[1]。因此, 积

极寻找 Graves 病复发危险因素, 进行协同治疗, 有助于提高 Graves 病药物治疗的缓解率, 降低复发风险。

1 Graves 病的复发危险因素

作为 Graves 病的一线治疗方案, ATD 停药后的复发率较高一直是甲亢治疗的难点。已有许多研究表明, Graves 病停药后的复发率高达 50% 左右, 性别、年龄、吸烟、病程、甲状腺肿大程度等因素与复发相关^[2]。笔者前瞻性随访了初发 Graves 病完成停药后 2 年随访的 121 例患者, 结果发现, 65 例患者停药后 2 年内复发, 复发率高达 53.7%, TRAb 水平

(≥ 16.1 mU/ml)、较大的甲状腺肿(Ⅱ~Ⅲ度)和甲状腺体积(≥ 28.6 cm³)与Graves病复发相关^[3]。在由欧洲学者建立的Graves病治疗后复发事件(GREAT)评分及临床严重程度评分(CSS)预测模型中,TRAb水平和甲状腺肿程度作为Graves病复发危险因素的重要性也得到一致肯定^[4-5]。

针对高滴度TRAb、甲状腺肿大等复发危险因素相关的措施,有助于提高Graves病的疗效和缓解率。总体而言,Graves病的发病机制较为复杂,免疫因素被认为是Graves病发生、发展的核心。B细胞在Graves病发病中发挥着关键作用,作为分泌免疫球蛋白的浆细胞,还可以产生TRAb自身抗体。TSHR是Graves病的主要自身抗原,B细胞可识别TSHR抗原,产生相应抗体,导致自身免疫反应。因此,越来越多的研究已发现,通过耗竭B淋巴细胞、破坏其活性、抑制其增殖活化可减少TRAb的产生,或拮抗TSHR的作用,都能对Graves病的治疗产生积极作用。同时,也有部分研究证实,通过热消融缩小肿大的甲状腺,可提高复发性Graves病治疗的缓解率。这些新的治疗方法可能在Graves病治疗中具有重要的应用前景。

2 Graves病治疗新策略

2.1 靶向B细胞治疗

2.1.1 B细胞耗竭疗法 该法的代表药物是利妥昔单抗(RTX)。RTX是一种人鼠嵌合型抗CD20单克隆抗体,由人IgG1抗体Fc段和鼠CD20单克隆抗体Fab段构成,能与前B淋巴细胞和成熟B淋巴细胞表面的CD20抗原特异性结合,导致外周和淋巴器官B细胞快速衰竭^[6]。近20年来,已有不少学者陆续将RTX用于Graves病的治疗。在一项前瞻性研究中,20例Graves患者被分为两组,一组使用甲巯咪唑联合RTX治疗,另一组使用甲巯咪唑单药治疗^[7]。经过705 d的随访后发现,RTX组患者有4例持续缓解,且其初始TRAb水平均低于5 U/L,而对照组无一缓解。一项英国的多中心、单臂、2期临床试验发现,当单次剂量500 mg的RTX联合12个月的ATD治疗时,缓解率近50%,显著提高了年轻Graves病患者的缓解率^[8]。笔者将42例未经治疗的Graves病眼病患者分为糖皮质激素(GCs)治疗组、RTX治疗组(共2次,100 mg/次,间隔2周)、RTX联合GCs治疗组,治疗12周后,GCs组及RTX联合GCs组TRAb水平较治疗前均显著下降(平均6.6 U/L比11.1 U/L),而RTX组TRAb水平未见明

显下降(未发表数据)。这表明,单独使用RTX可能效果一般,但联合GCs治疗,促进Graves病缓解效果更好,为Graves病治疗提供了一种新思路。

2.1.2 破坏B细胞活性 CD40是在甲状腺细胞和包括B细胞在内的抗原提呈细胞中发现的一种肿瘤坏死因子家族受体。CD40及其配体CD154相互作用,启动适应性体液免疫应答所需的第二个信号,在Graves病的发病机制中起着重要作用,可能是另一潜在靶点。抗CD40单克隆抗体iscalimab作用于CD40-CD154共刺激途径,减弱B细胞的刺激信号。Kahaly等^[9]开展了一项开放标签的Ⅱ期概念验证临床试验,纳入15例研究起始前4周之内未接受ATD治疗的成年Graves病患者,在12周内给予5次iscalimab静脉输注。在随访24周后发现,7例患者游离和总T₃、游离和总T₄均恢复正常,其中有4例在治疗完成后复发。所有患者的TRAb水平均有显著降低(平均15.3 U/L比4.0 U/L,降低66%)。未出现与iscalimab治疗相关的严重不良反应事件,提示iscalimab在Graves病治疗中具有较好的安全性,患者耐受性良好。

TRAb属于IgG抗体的一种,具有较长的半衰期,主要是由于新生的免疫球蛋白受体(FcRn)的存在。在Blumberg等^[10]开展的首次人类研究中,FcRn阻断单克隆抗体可降低体内循环IgG水平并抑制IgG免疫复合物介导的免疫应答。因此,阻断FcRn循环或许是Graves病的一种新型治疗方法。目前,研究最广泛的两种化合物是efgartigimod和rozanolixizumab,都是通过阻断FcRn-IgG的相互作用,抑制IgG循环并加速致病性IgG自身抗体从循环中的清除。研究表明,efgartigimod和rozanolixizumab均可使人体内循环IgG水平持续降低60%~75%,且没有出现与治疗相关的严重不良事件^[11-12]。目前,efgartigimod和rozanolixizumab已在重症肌无力和原发性免疫性血小板减少症的2期临床试验中显示出较好的疗效和安全性。但仍没有用于Graves病治疗的研究,其潜在的获益值得进一步探索。

2.1.3 抑制B细胞增殖分化 B细胞活化因子(BAFF)是肿瘤坏死因子家族的一员,在B淋巴细胞活化、分化和存活中起着重要作用。已有学者发现,活动期Graves病患者甲状腺激素和TRAb水平的升高与血清BAFF水平相关^[13]。同时,在Graves病患者的甲状腺细胞和甲状腺浸润性淋巴细胞中,

BAFF及其受体的表达增加^[14]。这提示,BAFF及其受体的相互作用可能在Graves病的发病机制中发挥作用,而阻断其相互作用,抑制B细胞增殖分化,可能有助于Graves病的治疗。BAFF单克隆抗体belimumab可与BAFF结合并拮抗其生物活性,已有学者开展临床随机对照研究探究其对Graves甲亢和Graves眼病的治疗作用(EudraCT 2015-002127-26),结果令人期待^[15]。

2.2 TSHR 特异性治疗

2.2.1 小分子 TSHR 拮抗剂 小分子 TSHR 激动剂和拮抗剂能直接刺激或抑制 TSHR 信号。目前,已被开发的一些小分子拮抗剂主要有 NIDDK/CEB-52、NCGC00161856、NCGC00229600、Org 274179-0、NCGC00242364(ANTAG-3)、VA-K-14和S37a等。细胞实验表明,ANTAG-3可抑制环磷酸腺苷信号的传导^[16]。在连续低剂量 TSH 释放激素刺激的小鼠模型中,ANTAG-3可将血清游离 T_3 水平降低 44%,在用 TRAb 人单克隆抗体 M22 预处理过的小鼠中,血清游离 T_3 降低 38%。目前,仍缺乏临床试验探讨这些小分子拮抗剂对Graves病的治疗效果。

2.2.2 TSHR 阻断性抗体 TSHR 阻断性抗体可以阻断 TSH 与 TSHR 的结合,从而阻断甲状腺细胞活化。由于自身免疫反应,一些Graves病患者可同时产生刺激性和阻断性的抗体。2010年,有学者从1例患者身上克隆出一个单克隆 TSHR 阻断性抗体,命名为 K1-70。进一步试验发现,其能使大鼠体内总 T_4 和游离 T_4 水平呈剂量依赖性降低,并能完全抑制受 M22 抗体刺激后血清甲状腺素的升高^[17],提示该药物或许对伴有高水平 TRAb 的Graves甲亢患者有效。已有正在进行的 I 期开放标签试验(NCT02904330),针对Graves甲亢患者给予单剂量 K1-70(肌肉注射或静脉输注),观察其安全性、耐受性、药代动力学和药效学。

2.2.3 TSHR 特异性免疫疗法 TSHR 特异性治疗旨在通过恢复对参与异常自身免疫反应的免疫显性表位的免疫耐受治疗 Graves 病。动物实验证明,TSHR 多肽(ATX-GD-59)可用于预防小鼠中 TSHR 抗体的诱导、减少 TRAb 并降低甲状腺激素水平后,欧洲学者开展了开放标签的 I 期单臂临床研究,试图通过免疫 ATX-GD-59 诱导 T 细胞耐受来治疗 Graves 病^[18]。10 例早期未经治疗的轻、中度Graves甲亢患者接受 ATX-GD-59 治疗 18 周后,7 例患者甲状腺功能得到改善,完全或部分缓解率达到 70%。

TRAb 水平随着甲状腺激素水平的降低而降低。除了注射部位有肿胀和瘀伤外,几乎未观察到其他不良反应。这表明,ATX-GD-59 具有良好的安全性与耐受性,有望为Graves病的治疗提供一种全新的治疗方案。

2.3 抑制血管新生治疗 多项研究均表明,高滴度 TRAb 和甲状腺肿大是Graves病复发的关键因素。当 TSH 与相应受体结合后,刺激甲状腺滤泡细胞产生并分泌血管内皮生长因子(VEGF)A,继而以旁分泌形式激活邻近血管内皮细胞上的受体^[19]。二者结合后,促进血管内皮细胞增殖、迁移、生存,从而促使血管新生。这是甲状腺肿大重要机制之一。已有研究表明,Graves病患者外周血中的VEGF水平较高,且 VEGF 及其受体的基因多态性和Graves病之间存在显著相关性^[20-21]。因此,通过抑制 VEGF 及其受体,可能是缓解严重甲状腺肿的治疗方法,甚至是治疗Graves病、降低Graves病复发的新策略。

2.4 热消融治疗 近年来,热消融技术已成功用于甲状腺良性结节、甲状腺微小乳头状癌等的治疗,并取得了良好的治疗效果。热消融主要是通过消融产生的热能,不可逆地杀死病灶内组织细胞,缩小或完全消融病灶,达到治愈的目的。基于这一技术特点,国内外部分学者尝试将其用于难治性或复发性Graves病的治疗。

国内已有研究表明,微波消融治疗Graves病后甲状腺体积明显缩小,总体疗效更佳^[22]。中国香港特别行政区学者采用高能聚焦超声治疗 30 例持续性或复发性Graves病患者,虽然甲状腺体积并无改变,但消融后 6 个月和 12 个月患者的 TSHR 水平均有显著下降,12 个月后的 Graves 病缓解率达 73.3%^[23]。术前较高的 TRAb 水平是Graves病复发的独立危险因素^[24]。这提示,热消融技术或可适用于 TRAb 水平相对较低但伴有中、重度甲状腺肿的Graves病患者。考虑目前研究数量较少、质量有限,未来还需开展更多更高质量的研究,进一步证实热消融在 Graves 病领域的疗效和安全性,以及不同技术之间是否存在差异。

3 展望

ATD 作为目前临床上治疗Graves病最常用的、安全有效的方法,复发率较高是其不足之处。很多研究都表明,免疫紊乱、高滴度 TRAb 水平和甲状腺肿大是Graves病难治的关键环节。因此,针对Graves病复发危险因素的新型治疗策略,一方面主要是针

对引起机体免疫紊乱的重要自身抗原和免疫、细胞分子,另一方面,是解决导致 Graves 病复发的另一关键因素甲状腺肿大,因而分别采取针对 B 细胞及 TSHR 的靶向药物,以及抑制血管新生药和热消融技术,从而为解决难治性 Graves 病及 Graves 病复发找寻到新方法。目前,不少药物正处于临床试验阶段,在更广泛地临床应用前,还需开展更多的研究,为 Graves 病治疗提供更加有力的循证医学证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Masiello E, Veronesi G, Gallo D, et al. Antithyroid drug treatment for Graves' disease: baseline predictive models of relapse after treatment for a patient-tailored management [J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41 (12): 1425-1432. DOI: 10. 1007/s40618-018-0918-9.
- [2] 周鹏, 赵月婷, 陈国芳, 等. 抗甲状腺药物治疗 Graves 病复发风险因素及预测模型的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35 (12): 1068-1072. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2019. 12. 014.
- [3] 崔雯锦, 赵月婷, 徐书杭, 等. 影响抗甲状腺药物治疗 Graves 病预后因素的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37 (9): 773-781. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20210316-00167.
- [4] Vos XG, Endert E, Zwinderman AH, et al. Predicting the risk of recurrence before the start of antithyroid drug therapy in patients with Graves' hyperthyroidism [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (4): 1381-1389. DOI: 10. 1210/ jc. 2015-3644.
- [5] Bartalena L, Masiello E, Magri F, et al. The phenotype of newly diagnosed Graves' disease in Italy in recent years is milder than in the past: results of a large observational longitudinal study[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39 (12): 1445-1451. DOI: 10. 1007/s40618-016-0516-7.
- [6] Salvi M, Covelli D. B cells in Graves' orbitopathy: more than just a source of antibodies[J]. Eye (Lond), 2019, 33 (2): 230-234. DOI: 10. 1038/s41433-018-0285-y.
- [7] El Fassi D, Nielsen CH, Bonnema SJ, et al. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92 (5): 1769-1772. DOI: 10. 1210/ jc. 2006-2388.
- [8] Cheetham TD, Cole M, Abinun M, et al. Adjuvant rituximab-exploratory trial in young people with Graves' disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107 (3): 743-754. DOI: 10. 1210/ clinem/ dgab763.
- [9] Kahaly GJ, Stan MN, Frommer L, et al. A novel anti-CD40 monoclonal antibody, iscalimab, for control of Graves hyperthyroidism-a proof-of-concept trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105 (3): dgz013. DOI: 10. 1210/ clinem/ dgz013.
- [10] Blumberg LJ, Humphries JE, Jones SD, et al. Blocking FcRn in humans reduces circulating IgG levels and inhibits IgG immune complex-mediated immune responses[J]. Sci Adv, 2019, 5 (12): eaax9586. DOI: 10. 1126/sciadv. aax9586.
- [11] Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, et al. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans [J]. J Clin Invest, 2018, 128 (10): 4372-4386. DOI: 10. 1172/JCI97911.
- [12] Robak T, Kąmierzczak M, Jarque I, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. Blood Adv, 2020, 4 (17): 4136-4146. DOI: 10. 1182/bloodadvances. 2020002003.
- [13] Lin JD, Wang YH, Fang WF, et al. Serum BAFF and thyroid autoantibodies in autoimmune thyroid disease [J]. Clin Chim Acta, 2016, 462: 96-102. DOI: 10. 1016/ j. cca. 2016. 09. 004.
- [14] Campi I, Tosi D, Rossi S, et al. B cell activating factor (BAFF) and BAFF receptor expression in autoimmune and nonautoimmune thyroid diseases [J]. Thyroid, 2015, 25 (9): 1043-1049. DOI: 10. 1089/ thy. 2015. 0029.
- [15] Lane LC, Cheetham TD, Perros P, et al. New therapeutic horizons for Graves' hyperthyroidism [J]. Endocr Rev, 2020, 41 (6): 873-884. DOI: 10. 1210/ endrev/ bnaa022.
- [16] Neumann S, Nir EA, Eliseeva E, et al. A selective TSH receptor antagonist inhibits stimulation of thyroid function in female mice [J]. Endocrinol, 2014, 155 (1): 310-314. DOI: 10. 1210/ en. 2013-1835.
- [17] Furmaniak J, Sanders J, Young S, et al. In vivo effects of a human thyroid-stimulating monoclonal autoantibody (M22) and a human thyroid-blocking autoantibody (K1-70) [J]. Auto Immun Highlights, 2011, 3 (1): 19-25. DOI: 10. 1007/s13317-011-0025-9.
- [18] 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.
- [19] Jang JY, Choi SY, Park I, et al. VEGFR2 but not VEGFR3 governs integrity and remodeling of thyroid angiofollicular unit in normal state and during goitrogenesis [J]. EMBO Mol Med, 2017, 9 (6): 750-769. DOI: 10. 15252/ emmm. 201607341.
- [20] Rancier M, Zaaber I, Stathopoulou MG, et al. Pro-and anti-angiogenic VEGF mRNAs in autoimmune thyroid diseases [J]. Autoimmunity, 2016, 49 (6): 366-372. DOI: 10. 1080/ 08916934. 2016. 1199019.
- [21] Okamoto M, Watanabe M, Inoue N, et al. Gene polymorphisms of VEGF and VEGFR2 are associated with the severity of Hashimoto's disease and the intractability of Graves' disease, respectively [J]. Endocr J, 2020, 67 (5): 545-559. DOI: 10. 1507/ endocrj. EJ19-0480.
- [22] 陈建发, 杨雪丰, 陈引香, 等. 超声引导下经皮穿刺微波消融术治疗 Graves 病 30 例效果观察 [J]. 广东医科大学学报, 2017, 35 (5): 528-531. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1005-4057. 2017. 05. 020.
- [23] Lang BH, Woo YC, Wong IY, et al. Single-session high-intensity focused ultrasound treatment for persistent or relapsed Graves disease: preliminary experience in a prospective study [J]. Radiol, 2017, 285 (3): 1011-1022. DOI: 10. 1148/ radiol. 2017162776.
- [24] Lang BH, Woo YC, Chiu KW. Two-year outcomes of single-session high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment in persistent or relapsed Graves' disease [J]. Eur Radiol, 2019, 29 (12): 6690-6698. DOI: 10. 1007/s00330-019-06303-8.

(收稿日期: 2021-04-12)