

甲状腺眼病的生物制剂治疗专家共识

北京医院 国家老年医学中心, 中国医药教育协会老年药学专业委员会

【摘要】 由北京医院 国家老年医学中心、中国医药教育协会老年药学专业委员会牵头多学科专家团队制订了《甲状腺眼病的生物制剂治疗专家共识》。该共识系统整合了国内外最新循证证据及临床实践经验, 聚焦替妥尤单抗、托珠单抗、利妥昔单抗等生物制剂的适应证选择、治疗策略、疗效评估及安全性管理等核心问题, 最终形成14条推荐意见, 明确了生物制剂在中重度活动期甲状腺眼病(TED)、糖皮质激素抵抗患者及其他特殊人群中的应用原则, 并针对高血糖、听力损伤等不良反应提出了监测与处理方案。该共识旨在为临床医师和药师提供科学、实用的治疗指导, 推动TED诊疗的同质化与精准化, 最终改善患者预后及生活质量。

【关键词】 共识; 甲状腺眼病; 生物制剂; 药物治疗管理

【中图分类号】 R977; R581; R771.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2025)03-0001-10

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2025.03.001

Expert Consensus on the Treatment of Thyroid Eye Disease with Biologic Agents

Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Geriatric Pharmacy Professional Committee of the Chinese Pharmaceutical Education Association

【Abstract】 The Expert Consensus on Biological Agents for Thyroid Eye Disease (TED), developed by a multidisciplinary expert team led by the National Center for Gerontology at Beijing Hospital and the Geriatric Pharmacy Committee of the China Medicine Education Association, systematically integrates the latest global evidence and clinical experience. It focuses on core issues such as indication selection, treatment strategies, efficacy evaluation, and safety management of biological agents including teprotumumab, tocilizumab, and rituximab, culminating in 14 evidence-based recommendations. The consensus clarifies the principles for applying biologics in patients with moderate-to-severe active TED, glucocorticoid-resistant cases, and other special populations, while proposing monitoring and management strategies for adverse reactions such as hyperglycemia and hearing impairment. Aimed at providing clinicians and pharmacists with scientific and practical guidance, this consensus seeks to advance the standardization and precision of TED diagnosis and treatment, ultimately improving patient prognosis and quality of life.

【Key words】 consensus; thyroid eye disease; biologic agents; pharmaceutical care

甲状腺眼病(thyroid eye disease, TED),是与甲状腺疾病密切相关的一种器官特异自身免疫性疾病,位居成人眼眶疾病发病率首位。约40%患者的眼病发生于甲状腺功能亢进(甲亢)之后,约40%患者眼病与甲亢同时出现,还有约20%患者眼病先于甲亢出现^[1]。甲状腺功能异常与TED发病密切相关,一项纳入2479例TED患者的中国人群研究显示,不同年龄TED患者甲状腺功能正常者占比不同,从15.8%~30.1%不等,其中

19~29岁TED患者甲状腺功能正常者占比最低,为15.8%,而40~49岁TED患者甲状腺功能正常者占比最高,为30.1%^[2]。TED可引起单眼或双眼眼睑退缩、眼球突出、复视、限制性斜视、暴露性角膜病变和TED视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON)等,严重危害患者的视功能,降低患者生活质量,影响患者社会心理健康。有报道显示, TED患者有较高自杀倾向,是主要致残,致盲性眼眶病之一。TED主要致病机

*通信作者:金鹏飞,博士,主任药师,研究方向:老年药学。E-mail:j790101@163.com

制为关键致病靶细胞成纤维细胞表面高表达胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)和促甲状腺素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR),协同促进成纤维细胞增殖和脂肪化,从而促使TED发生发展^[3]。TED的临床表现复杂,易与多种眼病混淆,需结合典型的临床表现、实验室检查和影像学检查结果综合诊断,并注意与其他眼病,诸如库欣综合征、特发性肌炎型炎性假瘤和累及眼外肌的淋巴瘤等做鉴别诊断。对确诊的TED进行临床活动性和程度评估,确定疾病的分期和分级,制定治疗方案。

TED的主要治疗目标包括降低炎症、改善突眼、复视和眼睑退缩。甲状腺眼病应早诊断,早干预^[4],尤其对于中重度患者,及时治疗以避免向极重度TED进展,降低暴露性眼病变及视神经病变的发生,保护患者视觉功能及生活质量。目前,TED的药物治疗主要采用糖皮质激素、免疫抑制剂等常规手段,可缓解炎症及相关症状,但无法阻断疾病进展。因此,眼球突出以及斜视、复视改善作用有限,影响患者的健康和^[5]。近年来,随着免疫学研究的进步和对TED发病机制的深入了解,生物制剂的上市为TED带来了全新的治疗手段。目前,生物制剂在TED治疗中的应用日益广泛且疗效良好,但临床上尚缺乏指导其合理应用的专家共识。基于此,亟需整合现有循证证据与临床实践经验,为生物制剂的规范化应用提供科学依据。本共识针对TED生物制剂治疗中的主要临床问题提出推荐意见,旨在推动TED生物制剂治疗的规范化和合理性,提高TED的诊疗水平。

1 共识形成方法

本共识由北京医院 国家老年医学中心、中国医药教育协会老年药专业委员会发起并组织,联合药^[6]学、眼科、内分泌、共识方法学等多学科专家,基于临床循证证据、临床实践和专家研讨共同制定。通过系统检索国内外关于TED生物制剂治疗的指南、系统评价、RCT、队列研究、病例对照研究、专家共识等循证医学证据,组织临床实践中生物制剂治疗经验丰富的多学科专家研讨,形成了生物制剂治疗TED的基本框架。经过改良德尔菲法专家调研达成一致共识,最终

形成14条专家投票认可度超过80%的推荐意见。

2 甲状腺眼病生物制剂治疗概述

2.1 甲状腺眼病生物制剂治疗临床应用进展

推荐意见1 目前,临床应用于TED治疗的生物制剂主要有替妥尤单抗(包括国外替妥尤单抗冻干粉针剂和国产替妥尤单抗N01注射液)、托珠单抗和利妥昔单抗。3种生物制剂均被国内外的指南和共识所推荐。其中,替妥尤单抗获批了TED适应证,托珠单抗和利妥昔单抗为超说明书用药

当前,有3种生物制剂被国内外的指南和共识所推荐^[6-8],分别是替妥尤单抗(teprotumumab),包括国外替妥尤单抗冻干粉针剂和国产替妥尤单抗N01注射液,下同)、托珠单抗(tocilizumab)和利妥昔单抗(Rituximab)。替妥尤单抗冻干粉针剂最早于2020年被FDA批准上市,国产替妥尤单抗N01注射液于2025年3月获得国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)的批准用于TED的治疗。托珠单抗是一种重组人源化抗IL-6受体的单克隆抗体,主要用于治疗类风湿关节炎和幼年特发性关节炎。利妥昔单抗是一种重组抗CD20人鼠嵌合单克隆抗体,可用于治疗慢性淋巴细胞白血病、特定类型的非霍奇金淋巴瘤和自身免疫疾病。基于临床需要,目前上述2种生物制剂均超说明书应用于中重度TED患者的治疗(见表1)。此外,还有诸多处于研发阶段的生物制剂,主要针对以下靶点:促甲状腺激素受体(thyroid Stimulating hormone receptor, TSHR)^[9],白介素11受体(interleukin-11 receptor, IL-11R),新生儿Fc受体(neonatal Fc receptor, FcRn)^[10]、TNF- α ^[11-15]、分化簇40(cluster of differentiation 40, CD40)^[16],B细胞激活因子(B cell activating factor belonging to the TNF family, BAFF)^[17]等。

2.2 生物制剂的适用人群

临床治疗中,生物制剂适用人群的选择对TED治疗具有极其重要的意义,可以实现精准治疗,改善患者预后,提高临床疗效,降低患者用药的不良反应和提高个体化用药安全。常见生物制剂作用机制及靶点等信息详见表1。

表1 3种生物制剂的基本信息

药品通用名称	作用机制	药理作用	获批用于TED治疗情况	指南/共识推荐的临床应用
替妥尤单抗(国外替妥尤单抗,国产替妥尤单抗N01)	抗体片段,靶向抑制IGF-1R	①全人源单克隆抗体;②与眼眶OFs上IGF-1R细胞膜上的 α -亚基结合;③抑制OFs活化,减轻炎症反应;④抑制OFs增殖及脂肪化或纤维化	替妥尤单抗仅在美国,日本和巴西,沙特阿拉伯获批用于TED治疗,替妥尤单抗N01被NMPA获批用于TED治疗	2022年ATA和ETA专家共识推荐:替妥尤单抗作为伴显著突眼和复视的中重度活动期TED的首选治疗;2022年《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年)》和2021年EUGOGO的《格雷夫斯眼病(Graves' orbitopathy, GO)临床管理指南(2021年)》推荐:替妥尤单抗为中重度活动期TED的二线治疗
托珠单抗	抗体片段,靶向抑制IL-6受体	①人源化单克隆抗体;②通过阻断IL-6与其可溶性受体(sIL-6R)和膜结合受体(mIL-6R)的结合,抑制JAK-STAT3信号通路的激活	国内和国外均未获批用于TED治疗,临床上超说明使用	2022年ATA/ETA专家共识、2022年《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年)》以及2021年EUGOGO的《GO临床管理指南(2021年)》均把托珠单抗被列为中重度活动期TED的二线治疗选择之一,主要用于对糖皮质激素治疗反应不佳的患者
利妥昔单抗	抗体片段,靶向抑制B淋巴细胞表面抗原分化簇20(cluster of differentiation CD20)	①人源化嵌合单克隆抗体;②通过增强细胞凋亡、促进抗体依赖性细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDCC)来消耗B细胞;③通过结合CD20抗原,阻断B细胞的活化和分化,导致B细胞特异性清除	国内和国外均未获批用于TED治疗,临床上超说明书使用	2022年ATA/ETA专家共识、2022年《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南(2022年)》以及2021年EUGOGO的《GO临床管理指南(2021年)》均把利妥昔单抗列为中重度活动期TED的二线治疗选择之一

注:IGF-1R表示胰岛素样生长因子-1受体;OFs表示成纤维细胞;NMPA表示国家药品监督管理局;TED表示甲状腺眼病;ATA表示美国甲状腺协会;ETA表示欧洲甲状腺协会

推荐意见2 替妥尤单抗的适用人群为甲状腺眼病,托珠单抗和利妥昔单抗的适用人群均为中重度活动期甲状腺眼病

目前,中国获批适应证的替妥尤单抗适用人群为甲状腺眼病,超说明书用药的托珠单抗和利妥昔单抗,其适用人群均为中重度活动期TED。其他处于研发阶段的生物制剂中,以FcRn为靶点的batoclimab和艾加莫德,以IL-11R为靶点的LASN01和以BAFF为靶点的belimumab的目标人群也均是中重度活动期TED患者;以TNF- α 为靶点的etanercept研究人群为近期发作的轻中度活动性TED患者;以TSHR为靶点的K1-70和以CD40为靶点的iscalimab研究人群

均为格雷夫斯眼病(Graves'disease, GD)患者。

推荐意见3 针对合并突眼和复视的中重度活动期甲状腺眼病,优先推荐替妥尤单抗治疗,托珠单抗也可作为选择

临床上将突眼应答率(研究眼的眼球突出较基线减少 ≥ 2 mm,且不伴有对侧眼的眼球突出增加 ≥ 2 mm)作为TED治疗新药的临床试验终点指标,患者达到该指标可减少复视以及角膜暴露风险^[18]。替妥尤单抗对合并突眼和复视的TED患者有显著的疗效。替妥尤单抗中国III期研究纳入82例中重度活动期TED患者。结果表明:9周时可达眼球突出度较基线平均减少 > 2 mm,并持续改善至第24周。第

24周时,研究眼的突眼应答率(85.8%)显著高于安慰剂组(3.8%, $P<0.0001$),研究眼的眼球总应答率达80.2%,显著高于安慰剂组(3.6%, $P<0.0001$)。替妥尤单抗组和安慰剂组研究眼的眼球突出度较基线的降幅分别为2.85 mm和0.02 mm,差异有统计学意义($P<0.0001$)。一项针对替妥尤单抗的RCT拓展研究显示,在接受单疗程8次静脉输注替妥尤单抗治疗后,第72周时(末次给药后51周),替妥尤单抗复视应答率72.9%、眼球突出应答率67.9%,眼球突出平均减少2.68 mm(标准差为1.92 mm,56例);在第120周(末次给药后99周),87/106(82%)的患者不再需要额外的TED治疗(包括手术)^[19-22]。一项荟萃分析纳入了12项糖皮质激素静脉冲击治疗的相关研究(419例患者的突眼数据和125例患者的复视数据)和替妥尤单抗Ⅱ期和Ⅲ期研究(替妥尤单抗组79例患者,安慰剂组83例患者),间接对比发现,与一线治疗糖皮质激素静脉冲击相比,替妥尤单抗在改善突眼方面疗效更优(治疗差异:-2.31mm,95%CI:-3.45~-1.17 mm),其在实现复视等级改善 ≥ 1 这个方面,治疗成功的可能性约为前者的2倍^[23]。

托珠单抗对TED患者的眼球突出度也有一定的改善。一项西班牙多中心RCT研究纳入32例中重度糖皮质激素抵抗TED患者,采用8 mg/kg每4周1次方案进行静脉注射。结果显示,16周时患者眼球突出度平均减少1.5 mm($P=0.01$)^[24]。

现有的RCT和观察性研究表明,利妥昔单抗对眼球突出或复视几乎无影响^[25-28]。

推荐意见4 对常规治疗方案疗效不佳,尤其是糖皮质激素耐药或抵抗的甲状腺眼病患者,可选用生物制剂进行治疗,有助于改善患者的临床结局

多项临床研究均证实托珠单抗、替妥尤单抗和利妥昔单抗对糖皮质激素耐药或抵抗的TED患者有效。其中如前文所述的西班牙多中心RCT研究^[24],结果显示16周时93.3%患者临床活动评分(clinical activity score, CAS)下降 ≥ 2 分(对照组为58.8%, $P=0.04$; $OR=9.8$,95%CI:1.3~73.2),86.7%患者达到CAS < 3 的低活动状态(对照组为35.2%, $P=0.005$; $OR=11.9$,95%CI:2.1~63.1),且73.3%患者欧洲Graves眼病专家组(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)综合疗效指标改善(对照组

为29.4%, $P=0.03$)。

两项多中心回顾性研究证实了替妥尤单抗可改善常规治疗方案疗效不佳的TED患者的临床结局。其中一项研究纳入66例中重度TED患者(接受过糖皮质激素、放射治疗、减压手术、生物制剂或其他药物治疗且失败)接受替妥尤单抗治疗后,突眼应答率、CAS评分应答率和复视应答率分别为85.9%、93.8%和69.1%。突眼度减少(3.1 ± 2.4)mm($P<0.001$),CAS改善(3.8 ± 1.6)分($P<0.001$)^[29]。另一项纳入31例TED患者的研究发现,替妥尤单抗对13例糖皮质激素抵抗的中重度TED患者的临床疗效[24周时突眼应答率81%,45.5%的患者复视症状消失,85.7%的患者疾病处于非活动期(CAS评分 < 3),58.3%的患者疾病严重程度转为轻度]与18例初治接受替妥尤单抗治疗的TED患者相似^[30]。

关于利妥昔单抗在糖皮质激素抵抗的患者中的疗效,一项小样本回顾性病例研究报告,6例糖皮质激素抵抗的患者接受利妥昔单抗治疗(1000 mg/次,间隔2周,注射2次)后,所有患者在治疗后4周内即开始改善,8周时CAS从(5.5 ± 0.8)分降低至(1.3 ± 0.5)分, ($P<0.03$)^[31],但由于该研究的样本量较小,其临床有效性有待进一步评估。

推荐意见5 对于伴有视神经病变的甲状腺眼病患者,可考虑使用替妥尤单抗或托珠单抗进行治疗

临床上大约5%~8%的TED患者会发生DON^[32]。目前高剂量糖皮质激素静脉冲击仍是一线治疗方案。越来越多的临床数据显示,生物制剂可作为DON患者潜在的治疗选择。Douglas教授牵头发布的《替妥尤单抗治疗甲状腺眼病的专家共识》^[33]推荐替妥尤单抗单独使用或与糖皮质激素联合使用,作为DON的初始治疗方法。此外,一系列病例研究均肯定了替妥尤单抗在DON治疗中的有效性^[34-41]。其中一项关于替妥尤单抗在真实世界中治疗曾使用糖皮质激素、眶减压手术或放射治疗后无改善或改善微弱的24例(37只眼)伴DON的活动性TED患者的研究,结果显示,88%(21/24)的患者治疗后报告视力改善,33只眼视力改善3.73行,15只眼视野改善为5.6 dB,突眼改善为4.3 mm,CAS评分平均降低5.1分^[34]。

托珠单抗也在一项纳入13例DON患者的前瞻性

研究中显示出临床疗效。采用托珠单抗治疗(8 mg/kg, 每4周1次)后视力从0.52提升至0.93($P<0.01$), CAS从7.92分降至2.85分($P<0.001$),眼球突出度从24.85 mm减少至21.78 mm($P<0.001$),所有患者色觉恢复正常^[42]。

在前文所述的利妥昔单抗对糖皮质激素抵抗患者的回顾性病例研究中,纳入的6例患者中有4例合并DON,该4例DON患者在首次利妥昔单抗输注后4周内视力开始改善,2个月内恢复至病变前水平^[31]。但另一项纳入25例DON患者的RCT研究显示,1000 mg利妥昔单抗和安慰剂相比未显示出显著疗效^[26]。因此针对利妥昔单抗是否可以用于合并DON的患者,需要更多的循证证据。

推荐意见6 对于超过9个月的长病程甲状腺眼病患者,在选择生物制剂进行治疗时,优先推荐替妥尤单抗

临床上通常把病程自症状初次发作起超过9个月的TED作为长病程TED,同时9个月也是急性期TED和慢性期TED的时间界限^[21-22, 44]。有多项关于替妥尤单抗对病程超过9个月的TED患者临床疗效的研究。其中一项纳入9项研究182只眼的meta分析显示,经过替妥尤单抗治疗后眼球突出平均减少量为2.70 mm(95% CI: 2.33~3.06 mm)^[44]。一篇汇总了替妥尤单抗治疗病程超过9个月和(或)CAS<4分的88例TED患者的系统综述,结果显示,无论病程长短,替妥尤单抗都可能是TED的一种合适治疗手段^[45]。这与FDA批准替妥尤单抗适用于任何病程的TED的适应证是一致的。替妥尤单抗的多中心Ⅳ期RCT研究显示,病程为2~10年的TED患者接受替妥尤单抗治疗后,24周时,突眼度较基线平均下降2.41 mm(对照组为0.92 mm, $P = 0.0004$)^[46]。托珠单抗和利妥昔单抗对病程超过9个月的TED患者疗效的临床证据不足,其中利妥昔单抗的两项RCT研

究结果存在矛盾,显示有效的研究纳入的患者病程平均为4.5个月^[25],而另一项显示无效的研究患者病程平均为30个月^[26]。因此指南和共识更推荐利妥昔单抗用于病程<9个月的TED患者。

推荐意见7 3种生物制剂均无儿童甲状腺眼病的适应证,必要时可谨慎考虑使用托珠单抗

托珠单抗已获FDA和EMA批准用于儿童类风湿关节炎等疾病,在儿童中具有良好的安全性。托珠单抗在儿童TED治疗中显示出一定的疗效和安全性。其中1例13岁的TED患者使用托珠单抗(4 mg/kg每4周1次,共4次注射)治疗后,眼球突出度显著改善,疼痛和眼表症状迅速缓解。随访6个月无复发,无明显不良反应^[47]。另外1例9岁的TED患者采用托珠单抗(8 mg/kg每4周1次,共4次注射)治疗后,眼球突出度改善,疼痛和结膜充血等症明显缓解,患者心理状态也显著改善^[48],较低剂量(4 mg/kg)的应用对于降低不良反应风险具有临床意义。虽然托珠单抗有应用于儿童类风湿性关节炎的适应证,但由于目前儿童TED患者使用托珠单病例较少,仍需要更多研究来确定其长期安全性和最佳给药方案。

1例16岁黑人女性TED患者接受足疗程的替妥尤单抗治疗后,偏头痛和复视症状得到缓解,眼球突出情况也显著改善,显示出替妥尤单抗在治疗青少年患者的安全性和有效性^[49]。但需要注意的是,由于替妥尤单抗有引起生长迟缓的潜在风险,不建议用于青春前期儿童。

目前尚缺乏利妥昔单抗在儿童和青少年TED患者的临床数据,替妥尤单抗的相关研究也尚在进行中。

临床上不同患者人群的使用推荐详见表2。

2.3 生物制剂主要不良反应及处理

总体而言,3种生物制剂安全性和耐受性良好,相较于糖皮质激素更安全^[50]。

表2 临床上不同人群的使用推荐

药品	慢性感染	肝功能不全	心血管疾病	慢性肾病	糖尿病	活动性胃肠道疾病	妊娠或哺乳期女性
替妥尤单抗	优选	优选	可能优选	可能优选	慎用/相对禁忌	慎用/相对禁忌	禁用
托珠单抗	相对禁忌	慎用/相对禁忌	可能优选	可能优选	可能优选	慎用/相对禁忌	禁用
利妥昔单抗	相对禁忌	可能优选	慎用/相对禁忌	可能优选	可能优选	慎用	慎用

推荐意见8 针对替妥尤单抗引起的高血糖,治疗前应特别关注糖尿病高危人群,并在治疗期间监测血糖水平

替妥尤单抗引起的高血糖大多为轻度和中度,且多数无需治疗或口服降糖药物治疗后可以控制或好转^[51]。高血糖的发生与IGF-1R的抑制有关。预期抑制IGF-1R会导致葡萄糖调节环境的变化;血清中葡萄糖升高可能是下丘脑-垂体轴扰动的结果^[52]。IGF-1R的抑制影响了生长激素(growth hormone, GH)分泌的负反馈调节,导致GH升高,进而增加葡萄糖产生和胰岛素抵抗。对胰岛素受体(insulin receptor, IR)信号的间接影响也可能起作用。IGF-1R与IR可在特定组织中形成IGF-1R/IR杂交受体。针对尚未形成杂交受体的IR,替妥尤单抗与IGF-1R抑制杂交受体形成结合间接阻断IR的下游信号通路。同时已与IGF-1R形成杂交受体的IR,替妥尤单抗通过结合IGF-1R还会导致其内化和降解^[53],最终导致细胞表面IR水平降低,进而加重胰岛素抵抗。

高风险人群:糖尿病前期或糖尿病患者、老年人及存在基础疾病的患者。

推荐意见9 针对替妥尤单抗引起的听力受损,治疗前应与患者沟通并告知相关的听力损失风险,并做基线听力测定;治疗期间,应密切监测患者的听力水平

替妥尤单抗对TED患者听力的影响较小,大部分为轻度且无需治疗^[21-22]。IGF-1对耳蜗毛细胞和突触具有神经营养效应,对耳蜗毛细胞的发展、存活和维持至关重要,同时促进耳蜗突触的再生和耳蜗核中的突触神经传导^[54]。

患有TED的患者存在多个听力损失的风险因素,包括年龄、甲状腺功能障碍、抗甲状腺药物(antithyroid drug, ATD)使用史、急性甲状腺功能减退症病史、噪音、烟草、酒精、男性、高血压、糖尿病/糖尿病前期,以及之前的听力损失、内耳病变等。对于存在风险的患者,应接受基线耳鼻喉科评估,其中包括听力测定^[55]。

推荐意见10 托珠单抗可对肝功能、血脂和感染产生影响,治疗期间应监测肝功能、血脂水平和白细胞计数(特别是中性粒细胞计数)等指标

托珠单抗常见的不良反应包括转氨酶升高(最高达到正常值上限的3倍)、肾盂肾炎^[24]、体质量增加、

一过性高胆固醇血症^[56]、中性粒细胞减少和血脂异常(总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇)^[42]等,然而,由于目前的研究样本量相对较小,随访时间有限,仍需要更多的长期安全性数据。

高风险人群:慢性感染患者(如肝炎、结核患者),肝功能不全患者。

推荐意见11 由于利妥昔单抗可能引起输注相关反应,建议输注前常规使用解热镇痛药、抗组胺药和/或甲泼尼龙等糖皮质激素预处理,输注中密切监测患者状态;由于该药可能导致B细胞耗竭进而引发感染,需防范风险

利妥昔单抗引起的输注反应与细胞因子释放相关。在极少数情况下,可能会出现血管炎和因细胞因子释放导致的短暂视力丧失。由于利妥昔单抗会导致B细胞耗竭,因此存在感染风险增加的可能,特别是在使用较大剂量时。小剂量方案(125 mg和100 mg)可能具有更好的安全性和成本效益。需注意的是,利妥昔单抗不能预防TED向视神经病变的进展,对眼球突出度和眼外肌功能的改善效果可能有限^[57]。

高风险人群:慢性感染患者,心血管患者,存在疑似DON风险的患者。

2.4 甲状腺眼病生物制剂治疗的注意事项

推荐意见12 甲状腺眼病生物制剂治疗应由多学科团队共同管理,并做好治疗前的风险评估、治疗中的相关监测以及不良反应的及时发现与处理

生物制剂治疗应由多学科团队(包括眼科、内分泌科和风湿免疫科医师,药师,护师)共同管理患者的治疗过程,开展必要的患者教育和支持性护理^[58]。

治疗前的病史采集包括年龄、体质量、血压等一般资料,GD病史, TED及其相关眼部手术史;在体格检查方面,重点关注眼部相关异常与甲状腺功能亢进的相关体征;辅助检查方面主要关注实验室检查、影像学 and 眼科检查。实验室检查则需要进行血常规、肝功能、空腹血糖、糖化血红蛋白和妊娠试验(绝经前女性)检查,并可对甲状腺功能或甲状腺相关抗体进行检测;影像学检查包括MRI、CT检查、心电图、A型超声成像检查等。眼科检查则重点评估患者的CAS评分、眼突程度、视功能状态等基线指标。针对高风险人群:慢性感染患者,心血管患者,存在疑似DON风险的患者,

更需要根据病情进行相关筛查工作。

治疗期间,应定期监测多个指标:肝功能(转氨酶不应超过正常上限3倍)、血细胞计数(特别关注中性粒细胞计数)、血脂水平、甲状腺功能和TSHR抗体水平、炎症指标以及眼部症状和体征变化。治疗持续时间需根据患者体征改善情况来调整。

推荐意见 13 多学科协作,加强随访。建议完成治疗后继续随访至少6~12个月,监测疾病活动度、复发情况和长期不良反应

应根据患者病情的严重程度,定期由1名眼科医师和(或)内分泌科医师以及外科医师进行复查,对出现压迫性视神经病变的患者可提高随访频率并及时调整治疗方案。密切监测和重视听力下降、血糖增高等不良反应的发生情况,做到早发现、早干预。多学科合作,实施团队管理。从患者症状、体征、临床标志物和影像学标志物等方面,综合评估患者对药物治疗的反应。关注患者的生活质量和心理因素,从社会-心理-健康角度对患者实行全方位的照护策略^[6]。

建议完成治疗后继续随访至少6~12个月,重点监测疾病活动度、复发情况、长期不良反应,以及是否需要手术干预。

推荐意见 14 对于托珠单抗或利妥昔单抗疗效不佳的患者,仍可考虑使用替妥尤单抗进行治疗

目前,尚缺乏生物制剂之间联合应用的临床数据;若使用利妥昔单抗或托珠单抗治疗效果不佳,可后续使用替妥尤单抗^[33]。因考虑到利妥昔单抗治疗会使B细胞耗竭,进而影响免疫系统的整体状态,等待6个月可以让B细胞有足够的时间恢复,使免疫系统的功能逐渐趋于正常,为替妥尤单抗的使用创造一个相对稳定的免疫环境,降低因免疫功能过度抑制或紊乱导致的感染等并发症风险^[59]。替妥尤单抗可与糖皮质激素共同作为治疗DON的主要方法^[33, 39]。

总体而言,更推荐替妥尤单抗用于合并显著突眼和复视患者,任何病程的TED患者以及伴DON的患者等,较多的临床证据证实托珠单抗在糖皮质激素抵抗的TED患者中的疗效,以及在儿童青少年TED患者中潜在的获益,而利妥昔单抗改善突眼和复视的临床证尚不充分。

3 总结与展望

在以往的TED临床治疗中,药物治疗局限于改善甲状腺的内分泌治疗和非特异性免疫抑制治疗,缺乏能有效改善眼球突出的药物,突眼和复视的改善更多地依靠于眼科手术。生物制剂治疗的最新发展,特别是具有TED适应证的替妥尤单抗的上市,将有助于降低临床手术需求^[60],在优化临床疗效的同时也降低了不良反应^[61]。生物制剂靶向性强,可特异性地抑制TED的致病通路,因此带来更显著的抗炎、免疫调节作用以及突眼和复视的改善,尤其是替妥尤单抗TED适应证在我国的获批,有力地推动了生物制剂在TED治疗中的应用^[62-63]。

因为生物制剂靶点分布的广泛性,可能存在诸多的不良反应,需要做好不良反应的管理以及长期安全性的观察。另外生物制剂的价格往往较高,给患者带来较大经济负担,限制了部分患者的使用。部分生物制剂的最佳治疗周期尚未完全明确,增加了治疗的复杂性和不确定性。

随着对TED发病机制的深入研究,有望研发出更多靶向精准、疗效更好且安全性更高的生物制剂,如针对新的致病靶点的单克隆抗体或融合蛋白等^[59]。同时,也可探索不同作用机制的生物制剂的联合使用或生物制剂与传统治疗方法的结合,以提高治疗效果,减少单一药物的用量和不良反应,为患者提供更优化的治疗方案。此外,借助基因检测等技术,深入了解患者的基因背景和疾病特征,实现个体化的生物制剂治疗方案,根据患者的具体情况选择最适合的药物、剂量和治疗周期,也为进一步提高治疗的精准性和有效性提供了可能性。另外,随着生物制剂研发技术的发展和市场竞争的加剧,其价格有望逐渐降低,再加上医保政策的不断完善,也会使更多患者能够接受到生物制剂治疗,提高治疗的可及性。总体而言,在个性化医疗时代,生物制剂将发挥更大作用^[64]。

组织编写机构

执笔专家

赵紫楠(北京医院);高洪伟(北京大学第三医

院);石璐(南昌大学第二附属医院);金鹏飞(北京医院)

共识专家组(按姓氏拼音排序)

药学专家:蔡爽(中国医科大学附属第一医院);胡锦涛(南昌大学第一附属医院);胡幼红(郑州大学第一附属医院);李晋奇(四川省人民医院);李静(青岛大学附属医院);李亦蕾(南方医科大学南方医院);马一平(天津市眼科医院);邱峰(重庆医科大学附属第一医院);邵华(东南大学附属中大医院);王雷(河南省人民医院);王延东(中山大学中山眼科中心);吴晖(昆明医科大学第一附属医院);伍俊妍(中山大学孙逸仙纪念医院);夏泉(安徽医科大学第一附属医院);袁恒杰(天津医科大学总医院);张宏亮(广西医科大学第一附属医院);张四喜(吉林大学第一医院);张志清(河北医科大学第二医院);朱建国(苏州大学附属第一医院)

眼科专家:戴虹(北京医院);廖洪斐(南昌大学附属眼科医院);刘洪雷(西安市人民医院(西安市第四医院));刘小伟(北京协和医院);卢苇(大连医科大学附属第二医院);孙丰源(天津医科大学眼科医院);孙兴怀(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院);田彦杰(北京大学第三医院);张纯(清华大学附属北京清华长庚医院)

内分泌专家:郭辉(西安交通大学第一附属医院);蒋升(新疆医科大学第一附属医院);王广(首都医科大学附属北京朝阳医院);肖建中(北京清华长庚医院(清华大学临床医学院));信中(首都医科大学附属北京同仁医院);袁明霞(首都医科大学附属北京友谊医院)

共识方法学专家:宋再伟(北京大学第三医院);赵飞(北京医院)

【参考文献】

- [1] Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management[J]. *Endocr Rev*, 1993, 14(6): 747-793.
- [2] Yang M, He WM. Age and gender influence on clinical manifestations of thyroid-associated ophthalmopathy: a case series of 2479 Chinese patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1434155.
- [3] Giulia L, Michele M, Francesca M. Graves disease: latest understanding of pathogenesis and treatment options[J]. *Nat*

- Rev Endocrinol*, 2024, 20:647-660
- [4] 《人工智能在甲状腺相关性眼病中的应用指南(2023)》专家组,中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会,中国医师协会眼科分会眼肿瘤专委会,等.人工智能在甲状腺相关性眼病中的应用指南(2023)[J]. *眼科新进展*, 2023, 43(11): 841-847.
- [5] Patel A, Yang H, Douglas RS. A new era in the treatment of thyroid eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2019, 208: 281-288.
- [6] Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association[J]. *Eur Thyroid J*, 2022, 11(6): e220189.
- [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)[J]. *中华眼科杂志*, 2022, 58(9): 646-668.
- [8] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. 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.
- [9] Furmaniak J, Sanders J, Sanders P, et al. TSH receptor specific monoclonal antibody K1-70TM targeting of the TSH receptor in subjects with Graves' disease and Graves' orbitopathy-Results from a phase I clinical trial [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 96(6): 878-887.
- [10] Kahaly GJ, Dolman PJ, Wolf J, et al. Proof-of-concept and randomized, placebo-controlled trials of an FcRn inhibitor, batoclimab, for thyroid eye disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(12): 3122-3134.
- [11] 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.
- [12] Boskovic O, Medenica S, Radojevic N, et al. Etanercept in the treatment of Graves' ophthalmopathy with primary hypothyroidism and rheumatoid arthritis[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019, 44(4): 463-465.
- [13] Strianese D. Update on Graves disease: advances in treatment of mild, moderate and severe thyroid eye disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(5): 505-513.
- [14] Strianese D. Efficacy and safety of immunosuppressive agents for thyroid eye disease [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(Suppl): S56-S59.
- [15] Komorowski J, Jankiewicz-Wika J, Siejka A, et al. Monoclonal anti-TNF-alpha antibody (infliximab) in the treatment of patient with thyroid associated ophthalmopathy[J]. *Klin Oczna*, 2007, 109(10/12): 457-460.
- [16] 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.
- [17] Muller I, Currò N, Campi I, et al. Randomized controlled trial of belimumab and methylprednisolone in active moderate severe Graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2021, 31: A9.
- [18] FDA. Center for drug evaluation and research, application number: 761143Orig1s000 [EB/OL]. (2019-07-08) [2025-

- 01-08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761143Orig1s000PharmR.pdf.
- [19] Kahaly GJ, Subramanian PS, Conrad E, et al. Long-term efficacy of teprotumumab in thyroid eye disease: follow-up outcomes in three clinical trials[J]. *Thyroid*, 2024, 34(7): 880-889.
- [20] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1748-1761.
- [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.
- [22] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab efficacy, safety, and durability in longer-duration thyroid eye disease and re-treatment: OPTIC-X study [J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(4): 438-449.
- [23] 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, 140(4): 328-335.
- [24] Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: a randomized clinical trial[J]. *Am J Ophthalmol*, 2018, 195: 181-190.
- [25] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 422-431.
- [26] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(2): 432-441.
- [27] Chen J, Chen G, Sun HL. Intravenous rituximab therapy for active Graves' ophthalmopathy: a meta-analysis [J]. *Hormones (Athens)*, 2021, 20(2): 279-286.
- [28] Mitchell AL, Gan EH, Morris M, et al. The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid refractory Graves' orbitopathy [J]. *Clin Endocrinol (oxf)*, 2013, 79(3): 437-442.
- [29] Men CJ, Amarikwa L, Pham B, et al. teprotumumab for the treatment of recalcitrant thyroid eye disease [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2024, 40(3): 276-285.
- [30] Toro-Tobon D, Rachmasari KN, Bradley EA, et al. Medical therapy in patients with moderate to severe, steroid-resistant, thyroid eye disease[J]. *Thyroid*, 2023, 33(10): 1237-1244.
- [31] Khanna D, Chong KK, Afifiyan NF, et al. Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(1): 133-139.e2.
- [32] Potvin ARG, Pakdel F, Saeed P. Dysthyroid optic neuropathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023, 39 (Suppl 6): S65-S80.
- [33] Douglas RS, Kossler AL, Abrams J, et al. Expert Consensus on the Use of Teprotumumab for the Management of Thyroid Eye Disease Using a Modified-Delphi Approach [J]. *J Neuro ophthalmol*, 2022, 42(3): 334-339.
- [34] Tamhankar MA, Pradeep T, Chen Y, et al. Real-world experience with teprotumumab in patients with dysthyroid optic neuropathy[J]. *J Neuroophthalmol*, 2024, 44(1): 74-79.
- [35] Kossler AL, Douglas R, Dosiou C. Teprotumumab and the evolving therapeutic landscape in thyroid eye disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(Suppl): S36.
- [36] Sears CM, Wang Y, Bailey LA, et al. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: a multicenter study [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 23: 101111.
- [37] Sears CM, Azad AD, Dosiou C, et al. Teprotumumab for dysthyroid optic neuropathy: Early response to therapy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2021, 37(Suppl 3): S157-S160.
- [38] Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, et al. Teprotumumab for optic neuropathy in thyroid eye disease [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(2): 244-247.
- [39] Chiou CA, Reshef ER, Freitag SK. Teprotumumab for the treatment of mild compressive optic neuropathy in thyroid eye disease: a report of two cases[J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 22: 101075.
- [40] Lopez MJ, Herring JL, Thomas C, et al. Visual recovery of dysthyroid optic neuropathy with Teprotumumab [J]. *J Neuroophthalmol*, 2022, 42(2): e491-e493.
- [41] Paton GR, Kwong B, Tamhankar MA. Successful treatment of bilateral compressive optic neuropathy with teprotumumab[J]. *J Neuroophthalmol*, 2023, 43(4): e209-e210.
- [42] Habroosh FA, Albrashdi SS, Alsaadi AH, et al. Tocilizumab use for optic nerve compression in thyroid eye disease: a prospective longitudinal cohort[J]. *Int Ophthalmol*, 2024, 44(1): 222.
- [43] Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease[J]. *Orbit*, 2022, 41: 539-546.
- [44] Householder NA, Ray C. Teprotumumab's impact on proptosis in long-duration thyroid eye disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *touchREV Endocrinol*, 2024, 20 (2): 100-109.
- [45] Subramanian PS, Cho RI, Kahana A. Efficacy of teprotumumab therapy in patients with long-duration thyroid eye disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2023, 34(6): 487-492.
- [46] Douglas RS, Couch S, Wester ST, et al. Efficacy and safety of teprotumumab in patients with thyroid eye disease of long duration and low disease activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 109(1): 25-35.
- [47] Moleiro AF, Vilares-Morgado R, Alves GC, et al. Tocilizumab as a useful tool for thyroid eye disease in pediatric population: a case report[J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2022, 13(3): 877-884.
- [48] Albrashdi S, Alsharqi H, Habroosh F, et al. Tocilizumab use in pediatric thyroid eye disease: first documented case [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022, 25: 101387.
- [49] Radulovich N, Van Brummen A, Chambers C, et al.

- Successful case of teprotumumab treatment in an adolescent patient with thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2024, 40(2): e65-e67.
- [50] Fatani WA, Hamdan DM, Taher NO, et al. Monoclonal antibodies for the treatment of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2023, 37(2): 137-148.
- [51] Stan MN, Krieger CC. The adverse effects profile of teprotumumab [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(9): e654-e662.
- [52] Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia associated with targeted oncologic treatment: mechanisms and management[J]. *Oncologist*, 2016, 21(11): 1326-1336.
- [53] Smith TJ, Janssen JAMJL. Insulin-like growth factor-i receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(1): 236-267.
- [54] Yamamoto N, Nakagawa T, Ito J. Application of insulin-like growth factor-1 in the treatment of inner ear disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 208.
- [55] Keen JA, Correa T, Pham C, et al. Frequency and patterns of hearing dysfunction in patients treated with teprotumumab [J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(1): 30-36.
- [56] Boutzios G, Chatzi S, Goules AV, et al. Tocilizumab improves clinical outcome in patients with active corticosteroid-resistant moderate-to-severe Graves' orbitopathy: an observational study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1186105.
- [57] Vannucchi G, Campi I, Covelli D, et al. Efficacy profile and safety of very low-dose rituximab in patients with graves' orbitopathy[J]. *Thyroid*, 2021, 31(5): 821-828.
- [58] Scarabosio A, Surico PL, Singh RB, et al. Thyroid eye disease: advancements in orbital and ocular pathology management[J]. *J Pers Med*, 2024, 14(7): 776.
- [59] Douglas RS, Wang Y, Dailey RA, et al. Teprotumumab in clinical practice: recommendations and considerations from the OPTIC trial investigators[J]. *J Neuro ophthalmol*, 2021, 41(4): 461-468.
- [60] Bhat AM, Soler ZM, Schlasser RJ, et al. Orbital decompression surgery among medicare beneficiaries in the post-teprotumumab era[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2024, 14(9): 1505-1509.
- [61] Moledina M, Damato EM, Lee V. The changing landscape of thyroid eye disease: current clinical advances and future outlook[J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(8): 1425-1437.
- [62] Barbesino G, Salvi M, Freitag SK. Future projections in thyroid eye disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (Suppl): S47-S56.
- [63] Park JW, Yoon JS. A review of novel medical treatments for thyroid eye disease[J]. *korean j ophthalmol*, 2024, 38(3): 249-259.
- [64] Kulbay MM, Tanya SM, Tuli N, et al. A comprehensive review of thyroid eye disease pathogenesis: from immune dysregulations to novel diagnostic and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(21): 11628.

收稿日期:2025-01-20 本文编辑:杨昕

作者·编者·读者·

关于研究伦理问题的说明

根据《学术出版规范—期刊学术不端行为界定(CY/T174-2019)》论文涉及的研究未按规定获得伦理审批,或者超出伦理审批许可范围,或者违背研究伦理规范,应界定为违背研究伦理。违背研究伦理的表现形式包括:①论文所涉及的研究未按规定获得相应的伦理审批,或不能提供相应的审批证明;②论文所涉及的研究超出伦理审批许可的范围;③论文所涉及的研究中存在不当伤害研究参与者,虐待有生命的实验对象,违背知情同意原则等违背研究伦理的问题;④论文泄露了被试者或被调查者的隐私;⑤论文未按规定对所涉及研究中的利益冲突予以说明。

本刊投稿作者需严谨治学,凡涉及人的医学研究和涉及实验动物的研究均应经过作者单位或上级单位医学伦理委员会审批,投稿时须附相关审批文件,并在论文中进行相关说明,标注审批文号。

(本刊编辑部)