

· 继续教育 ·

《ATA/ETA 甲状腺眼病管理共识》解读

韦怡宁 周慧芳

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科, 上海 200011

通信作者: 周慧芳, Email: fangzfang@sjtu.edu.cn

【摘要】 甲状腺眼病(TED)是一种与 Graves 病密切相关的自身免疫性疾病,是成人常见的眼眶病,诊疗难度大。继 2021 年欧洲 Graves 眼病专家组及 2022 年中华医学会发表 TED 临床诊疗指南后,美国甲状腺协会(ATA)联合欧洲甲状腺协会(ETA)回顾了 TED 领域 30 余年的研究成果,于 2022 年底形成 TED 管理共识。该共识纳入了国际上对该病的最新认识和诊疗经验,对内分泌科、眼科等相关学科的临床医师具有重要指导意义。本文将对共识的重点内容进行深入解读。

【关键词】 甲状腺眼病; 美国甲状腺协会; 欧洲甲状腺协会; 共识; 解读

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230512-00175

Interpretation of management of thyroid eye disease: a consensus statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association

Wei Yining, Zhou Hui Fang

Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Zhou Hui Fang, Email: fangzfang@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Thyroid eye disease (TED) is an autoimmune disease closely related to Graves' disease and also the most common orbitopathy, which remains a challenge to diagnose and manage. In addition to the updated clinical practice guideline released by European Group on Graves' Orbitopathy in 2021 and the Chinese guideline released by Chinese Medical Association in 2022, a consensus statement was made by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association in 2022. This consensus statement reviewed the latest research progress and clinical experience summarized from the last few decades as an aid to doctors involved in the management of TED. Further elucidation of key points from the consensus statement will be provided in this paper.

【Key words】 Thyroid Eye disease; American Thyroid Association; European Thyroid Association; Consensus; Interpretation

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20230512-00175

甲状腺眼病(thyroid eye disease, TED)是成人常见的眼眶病,是一种与 Graves 病(Graves disease, GD)密切相关的自身免疫性疾病,可致盲、致残,诊疗难度大^[1-2]。我国是全球 GD 高发病率的国家和地区之一,亚洲人种 GD 患者中的 TED 患病率高达 45%,TED 患者群体庞大,其视觉健康和生存质量受到了严重影响^[3-4]。继 2021 年欧洲 Graves 眼病专家组(European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO)对 TED 指南进行更新^[5]、2022 年中华医学会首次发表中国 TED 诊疗指南^[6]后,美国甲状腺协会(American Thyroid Association, ATA)联合欧洲甲状腺协会(European Thyroid Association, ETA)回顾了 TED 领域 30 余年来

的研究成果,于 2022 年形成《ATA/ETA 甲状腺眼病管理共识》(以下简称《共识》)^[7]。

在 TED 诊断和治疗体系快速变化、蓬勃发展的当下以及在已发表的临床诊疗指南基础上,《共识》纳入国际最新研究成果,从多个维度展开了即时、全面和深入的讨论,为临床实践提供了更多选择,并重点从 TED 的诊断评估、管理模式、中重度和极重度 TED 的治疗 4 个方面提出了 34 项诊疗要点。《共识》同时解析了临床工作中现存的难点,指出需平衡利弊、综合考量患者个人情况及诊疗手段可行性,帮助内分泌科及眼科等相关学科的临床医师更好地为患者制定诊疗方案。

1 重视 TED 早期诊断与评估

早期诊断 TED 是降低该病致盲、致残率的重要环节,临床医师需将早期发现潜在的 TED 患者作为关键目标,关注高危患者。《共识》指出,所有 GD 患者均应检测血清促甲状腺激素受体抗体水平,评估是否已经出现 TED 症状或体征。临床医生应分析 GD 患者是否具有 TED 发病的危险因素并对危险因素进行控制,还应该进行患者教育以提醒患者 TED 的风险,可在内分泌科门诊向患者分发 TED 预警卡片(图 1)。对于可疑或确诊的患者,应尽快转诊至 TED 专科门诊。

<p>TED 常见症状：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 眼球或眼睑发红 • 单眼或双眼上睑肿胀或紧绷感 • “肿泡眼” • 眼睛过睁 • 眼球后疼痛 • 异物感；畏光 • 视物模糊或视物重影 	<p>TED 可能在诊断 GD 数月、甚至数年后发生</p> <p>吸烟增加 TED 患病风险</p> <p>若您出现以上症状,请填写：</p> <p>姓名 _____</p> <p>电话 _____</p>
---	--

图 1 TED 预警卡片^[8] TED: 甲状腺眼病; GD: Graves 病

一旦患者确诊 TED,需对其疾病的严重程度和活动性进行评估,以明确疾病的病程和分期分级,同时关注疾病对生活质量的影。通常采用临床活动性评分 (clinical activity score, CAS) 评价 TED 的活动性,对疾病进行分期。根据评分标准, CAS $\geq 3/7$ 提示病情处于活动期。除 CAS 外,若患者曾出现视力下降、软组织炎症表现加重、眼球运动受限或眼球进行性突出,也可提示病情处于活动状态。TED 的分级主要根据眼部临床症状将患者分为轻度、中重度和极重度,其中尤其应注意患者是否存在眼球运动受限和视力损害。

影像学检查作为 TED 诊断和评估的重要手段,主要包括眼眶电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和眼眶磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)。通过影像学手段能够观察到患者眼眶内部情况,可辅助对不典型患者进行鉴别诊断,辅助评估病情活动性、眶尖拥挤程度及术前规划。眼眶 CT 平扫主要应用于需接受眼眶减压手术的患者;而眼眶增强 MRI 可辅助判别病情活动情况,避免因患者眼部症状和体征不显著而遗漏了眼眶内部可能正在发生的变化。

大多数处于发病早期的轻度 TED 患者,通常只需进行眼部局部支持治疗、改善生活方式。如果不密

切随访早期轻度患者并进行早期干预,则存在疾病进展、恶化的风险,甚至可能致盲、致残。因此早期发现、早期诊断和早期干预在减少中重度、极重度 TED 患者方面有重要意义。

2 推荐 TED 多学科联合管理模式

《共识》推荐对 TED 患者采用多学科联合诊疗模式。TED 相关学科医师需协同合作,与患者密切沟通,对患者的眼部和甲状腺问题同步治疗,其中内分泌科医师与眼科医师的诊疗经验与技术尤其重要。此外,还可根据患者个体需求联合其他学科,如心理咨询,以及核医学科、放射科和放疗科等学科的治疗。为了更好地管理患者,可设立 TED 专病门诊。虽然不同地区的医疗体系、医疗水平和条件千差万别,专病门诊服务较难普及,但最重要的是临床医师应在多学科联合的模式之下为患者提供诊疗服务。

3 TED 综合治疗策略和选择

中重度和极重度患者往往需要接受药物、放射治疗以及手术等序贯、综合治疗方案。这类患者是 TED 临床诊疗的重点人群,务必尽早接受眼科 TED 专科医生的专业管理。在进行治疗方案的决策时,除了考量治疗方案本身的有效性和安全性之外,还应综合考虑多方面问题,包括:疾病的活动性、严重程度、病程、对生活质量的影、治疗目标、患者年龄、患者的合并症、患者个人意愿、治疗方案的获取渠道及费用等。

3.1 中重度 TED 的治疗

中重度 TED 的治疗手段主要包括药物治疗、放射治疗和手术治疗,其中药物通常是活动期患者首先接受的治疗手段。理想情况下,若药物能有效抑制炎症反应、改善患者症状,就能使患者免行手术,因此对因治疗药物是核心,是 TED 治疗体系中亟需突破的重点。在过去的 60 余年里,糖皮质激素被广泛应用于 TED 治疗,曾为一线治疗手段。近年来随着基础研究和临床研究的推进,有越来越多的药物可供中重度活动期 TED 患者使用,尤其是针对 TED 免疫学发病机制的生物制剂的应用,使得 TED 的治疗范式发生了质的变化^[9]。目前应用于临床的生物制剂包括替妥木单抗、利妥昔单抗、托珠单抗等。但《共识》指出,不同药物的临床研究入排标准、评估指标以及不良反应并不统一,导致各类药物难以直接进行横向比较。TED 治疗方案的确定建立在综合决策之上,因此《共识》总结了各种药物的治疗结果、不良反应、成本效益评价等(表 1),并且给出了 TED 患者合并全身疾病等特殊情

况下的药物推荐意见(表 2),为辅助临床医师的诊疗提供帮助。

《共识》指出,由于 TED 的疾病情况在不同个体间存在差异,且新药物的临床证据尚不充足,还需要开展更多严格的随机对照试验,所以目前很难就该病的一线或二线治疗给出强有力的推荐意见。《共识》建议根据患者情况制定个体化方案,同时对以下 4 类中重度 TED 患者给出了治疗推荐意见:(1)无显著眼球突出、不伴复视者,优先选择静脉注射糖皮质激素治疗;(2)激素治疗无效或不耐受者,可接受托珠单抗、利妥昔单抗治疗或放射治疗;(3)有显著眼球突出或复视者,优选替妥木治疗;(4)有明显软组织受累者,可考虑利妥昔单抗治疗(尤其病程在 9 个月以内)。中重度 TED 患者需通过药物或放射治疗将疾病控制在非活动期、甲状腺功能正常且稳定后,方可根据个体情况选择眼科手术进行功能及外观的矫正和修复。

3.2 极重度 TED 的治疗

极重度 TED 患者包括出现甲状腺眼病视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON)和/或严重暴露性

角膜病变的患者。针对极重度患者,现仍普遍采用大剂量糖皮质激素静脉冲击的手段进行紧急治疗,期间密切监测患者的眼部症状。若在治疗 2 周内视力无改善、或者出现结膜脱垂加重等疾病进展表现,则应尽早为患者进行充分的眼眶减压手术以挽救视力。需要注意的是,大部分极重度患者的视力下降是由眼外肌增粗、压迫视神经所引起,但有少数患者是由于眼球突出导致视神经受到牵拉、从而出现视力下降,被称为牵拉性视神经病变,这种情况通常无法通过药物治疗获得改善,必须及时采取眼眶减压手术以改善眼球突出状况,从而改善视力。

此外,《共识》提出可考虑应用放射治疗预防或辅助治疗 DON。近年有个别报道称部分新型生物制剂和免疫抑制剂也对 DON 有一定的治疗效果,如替妥木单抗和托珠单抗,但仍需进一步开展随机对照临床研究予以佐证^[10]。

4 TED 现存问题与未来研究方向

新药研发和手术技术进步为 TED 患者带来了更

表 1 中重度活动期 TED 药物治疗有效性^[7]

药物	总体有效率 (%)	CAS 改善率 (%)	突眼改善率 (%)	复视改善率 (%)	复发率(复发时间) [% (周)]
糖皮质激素静脉冲击	23-53	45-83	0-46	0-19	21-40(12)
吗替麦考酚酯+糖皮质激素静脉冲击	63	80	无改善	无改善	8(12)-11(24)
利妥昔单抗 ^a	8	31	无改善	无改善	15(40)
利妥昔单抗 ^a	60	100	无改善	无改善	0(40)
替妥木单抗	74	62	77	70	29(51)-37(27)
托珠单抗	73	93	27	7	无数据
安慰剂	10-22	22-59	无改善	无改善	0(12)-8(51)

注:TED:甲状腺眼病;CAS:临床活动性评分 a:利妥昔单抗数据来自不同中心的 2 项研究,被分别列出

表 2 中重度活动期 TED 特殊临床情况的治疗方案^[7]

临床情况	糖皮质激素(静脉滴注或口服)	吗替麦考酚酯 ^a	放射治疗	利妥昔单抗	替妥木单抗	托珠单抗
糖皮质激素无效或不耐受	= ^b	?	✓	✓/✓ ^c	?	✓
年龄<35 岁	✓	✓ ^d	×	✓ ^d	✓ ^d	✓ ^d
慢性感染 ^e	×	×	✓	×	✓/✓	×
肝脏疾病	!/×	!	✓	✓	✓/✓	!/×
活动性胃肠道疾病	!	!	✓	!	!/×	!/×
心血管疾病	!/×	✓	!/× ^f	!/×	✓	✓
糖尿病 ^f	!/×	✓	!/×	✓	!/×	✓
慢性肾病	✓	!	✓	✓	✓	✓

注:TED:甲状腺眼病;✓:优选;✓:可优选;! :慎用;=:根据临床实际情况可使用;×:相对禁忌;?:研究证据不足 a:通常与糖皮质激素(静脉滴注或口服)联用(请注意糖皮质激素应用的禁忌证);b:糖皮质激素(静脉滴注或口服)治疗(累积剂量 4.5 g)后复发者,可考虑再次行糖皮质激素静脉冲击治疗(累积剂量<8.0 g);c:在病程较短(<9 个月)的 TED 患者中可能更有效;d:育龄期妇女在治疗期间需严格避孕;e:慢性肝炎,结核病;f:糖尿病视网膜病变和高血压视网膜病变是放射治疗的禁忌证;未控制的糖尿病是糖皮质激素和替妥木单抗的禁忌证



多和更优的治疗选择,但我们需要对新兴治疗方法开展进一步的循证医学研究。比如替妥木单抗,作为全球首创的 TED 靶向药物,展现出良好且较持续的治疗效果,但是仍然有 17%~31% 的患者接受治疗后没有获得理想的疗效,并且该药的远期效果和相关不良反应还需要历经时间的考验^[11-13]。除此之外,不同地区医疗体系的差异、药物可及性和治疗费用等问题,同样也会成为治疗方案推广过程中需要克服的问题。

TED 作为困扰了全球医学科学界 2 个世纪的难题,目前尚有重重难关等待研究人员的攻克,比如缺乏早期预测手段,疾病评估方法不够客观和全面,发病机制有待进一步阐明,需要开发出针对不同类型 TED 患者的对因治疗方法,复发性、难治性患者仍然是临床治疗的难题^[14]。《共识》的发布为临床医师更深入地认识 TED 提供了帮助,也在层层剖析的过程中为研究人员们构建起了未来 TED 的探索方向和空间。相信随着更多研究的组织和开展,TED 的诊疗水平能不断得到提升。

参考文献

- [1] Bartalena L, Tanda ML. Current concepts regarding Graves' orbitopathy [J]. *J Intern Med*, 2022, 292 (5) : 692 - 716. DOI: 10. 1111/joim. 13524.
- [2] Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, et al. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11 : 615993 [2023 - 05 - 02]. [http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/33329408](http://www. ncbi..nlm.nih.gov/pubmed/33329408). DOI: 10. 3389/fendo. 2020. 615993.
- [3] Davies TF, Andersen S, Latif R, et al. Graves' disease [J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6 (1) : 52 [2023 - 05 - 02]. [http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/32616746](http://www. ncbi. nlm. nih.gov/pubmed/32616746). DOI: 10. 1038/s41572-020-0184-y.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10. 1530/EJE-21-0479.
- [6] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220421-00201. Oculoplastic and Orbital Disease Group of Chinese Ophthalmological Society of Chinese Medical Association, Thyroid Group of Chinese Society of Endocrinology of Chinese Medical Association. Chinese guideline on the diagnosis and treatment of thyroid-associated ophthalmopathy (2022) [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2022, 58 (9) : 646-668. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220421-00201.
- [7] 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]. *Thyroid*, 2022, 32 (12) : 1439-1470. DOI: 10. 1089/thy. 2022. 0251.
- [8] Mitchell AL, Hickey J, Vaidya B, et al. Raising awareness of Graves' orbitopathy with early warning cards [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87 (6) : 853-859. DOI: 10. 1111/cen. 13438.
- [9] Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid eye disease: how a novel therapy may change the treatment paradigm [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2019, 15 : 1305-1318. DOI: 10. 2147/TCRM. S193018.
- [10] Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies [J]. *J Endocrinol Invest*, 2023, 46 (7) : 1305-1316. DOI: 10. 1007/s40618-023-02036-0.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Nie T, Lamb YN. Teprotumumab: a review in thyroid eye disease [J]. *Drugs*, 2022, 82 (17) : 1663-1670. DOI: 10. 1007/s40265-022-01804-1.
- [14] Brito JP, Nagy EV, Singh Ospina N, et al. A survey on the management of thyroid eye disease among American and European Thyroid Association members [J]. *Thyroid*, 2022, 32 (12) : 1535-1546. DOI: 10. 1089/thy. 2022. 0172.

(收稿日期:2023-05-17 修回日期:2023-10-12)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中计量单位的使用要求

计量单位 计量单位的使用执行 GB 3100/3101/3102-1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第3版(人民军医出版社2001年出版)。作者在撰写论文时应注意单位名称与单位符号不可混用。组合单位符号中表示相除的斜线为2条时本刊采用 ng/(kg·min) 的形式,而不用 ng/kg/min 的形式。应尽可能使用单位符号,也可以与非物理单位(如:人、次、台等)的汉字构成组合形式的单位,如:次/min。在叙述中请先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;如果同一计量单位反复出现,可在首次出现时注明法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列出法定计量单位数值。参量及其公差均需附单位,当参量与其公差的单位相同时,单位可只写1次,即加圆括号将数值组合,置共同单位符号于全部数值之后。例如:"75.4 ng/L±18.2 ng/L"可以表示为"(75.4±18.2)ng/L"。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为*A*。

根据国家质量监督局和卫生部联合发出的质技监局量函[1998]126号文件《关于血压计量单位使用规定的补充通知》,凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可以使用毫米汞柱(mmHg)或厘米水柱(cmH₂O)为计量单位,但首次使用时应注明 mmHg 或 cmH₂O 与 kPa 的换算系数(1 mmHg=0.133 kPa,1 cmH₂O=0.098 kPa)。

(本刊编辑部)