

替妥木单抗治疗甲状腺相关性眼病的研究进展

梁从碧 综述 陈长征 审校

武汉大学人民医院眼科中心, 武汉 430060

通信作者: 陈长征, Email: whuchenchzh@163.com

【摘要】 甲状腺相关性眼病(TAO)是一种病因及发病机制复杂,可引起多种眼部表现甚至威胁视力的自身免疫性疾病,临床上常将糖皮质激素作为一线治疗药物,但有部分患者对其产生了耐药。目前认为胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)在TAO的发生和发展中起关键作用,替妥木单抗是IGF-1R的单克隆抗体,可特异性结合IGF-1R并阻断其与IGF-1的 α 亚基结合从而发挥生物学效应,对于活动期中重度TAO,已有临床试验证实其在减少眼球突出(减少 ≥ 2 mm)、降低炎症活动度(临床活动性评分减少 ≥ 2 分)方面有良好的疗效。替妥木单抗起效快,安全性高,大多数不良反应为轻度或中度。高血糖是目前可确定与替妥木单抗相关的不良反应,并可通过药物来控制。鉴于药物对胎儿的致畸性且可使炎症性肠病病情严重恶化,妊娠和炎症性肠病为替妥木单抗治疗的禁忌证。美国FDA已于2020年1月正式批准替妥木单抗用于活动期中重度TAO的治疗。本文就替妥木单抗治疗TAO的作用机制、有效性及安全性等临床研究进展进行综述。

【关键词】 替妥木单抗; 甲状腺相关性眼病; 胰岛素样生长因子-1受体; 药物治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220526-00249

Progress in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy with teprotumumab

Liang Congbi, Chen Changzheng

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Chen Changzheng, Email: whuchenchzh@163.com

【Abstract】 Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disease of complex etiology and pathogenesis, which can cause a variety of ocular manifestations and even threaten vision. Glucocorticoids are often used as the first-line treatment in the clinic, but some patients become resistant to them. The insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) plays a key role in the development of TAO. Teprotumumab is an anti-IGF-1R monoclonal antibody that can specifically bind to the IGF-1R and block its binding to the α -subunit of IGF-1 to exert biological effects. Clinical trials have shown that teprotumumab has good efficacy in reducing proptosis (decrease ≥ 2 mm) and inflammatory activity (CAS decrease ≥ 2 points) of active moderate-to-severe TAO. Most side effects are mild or moderate. Hyperglycemia is currently an identifiable adverse event associated with teprotumumab that can be controlled with medication. Pregnancy and inflammatory bowel disease are contraindications for teprotumumab due to its teratogenicity to the fetus and its ability to severely exacerbate inflammatory bowel disease. The US FDA has officially approved teprotumumab for the treatment of active moderate-to-severe TAO in January 2020. This article reviews the progress of clinical trials on the mechanism, efficacy and safety of teprotumumab in the treatment of TAO.

【Key words】 Teprotumumab; Thyroid-associated ophthalmopathy; Insulin-like growth factor 1 receptor; Drug therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220526-00249

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种眼眶自身免疫性炎症性疾病,是成人常见的眼眶病之一,其与眼睑退缩、眼球突出和眼外肌功能障碍等眼部改变密切相关,并可导致威胁视力的视神经病变和暴露性角膜炎^[1-2]。目前,欧洲Graves眼病专家组(European Group on Graves Orbitopathy, EUGOGO)在关于TAO医疗管理的临床实践指南中建议,TAO治疗的选择依赖于对TAO活动性、严重性及

患者生活质量影响的全面评估^[3-4]。EUGOGO提出的疾病严重程度的评估标准在临床上被广泛用于TAO的分级,将TAO的严重程度分为轻度、中度至重度和视力威胁3个等级。关于疾病活动度的评估,EUGOGO认为临床活动性评分(clinical activity score, CAS)是最有效的评分系统。CAS由7项指标组成,并将TAO分为活动期和非活动期,一般来讲,CAS ≥ 3 分即提示病变处于活动期。

尽管糖皮质激素作为一线用药对多数患者有效,但仍有部分患者出现耐药且存在一定的安全性问题^[5]。随着免疫学研究的进展,近年对 TAO 发病的免疫机制和分子基础的了解逐渐深入,使得临床特异性抑制免疫反应成为可能^[6]。胰岛素样生长因子-1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 与 TAO 的发病密切相关,可以促进 TAO 患者眼眶成纤维细胞 (orbital fibroblasts, OFs) 转化成脂肪细胞,还可通过激活一系列信号通路刺激透明质酸产生及各种炎症因子浸润,从而导致眶内组织肿胀及眼眶组织重塑^[7]。替妥木单抗是 IGF-1R 的单克隆抗体,可特异性结合 IGF-1R 并阻断其与 IGF-1 结合而发挥生物学效应。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已于 2020 年 1 月正式批准替妥木单抗用于活动期中重度 TAO 的治疗。本文就替妥木单抗治疗 TAO 的作用机制、有效性及安全性等临床研究进展进行综述。

1 替妥木单抗治疗 TAO 的作用机制

此前已有研究表明,IGF-1/IGF-1R 信号通路参与免疫和炎症反应^[8]。IGF-1R 是一种跨膜酪氨酸激酶受体,在许多组织和细胞中广泛表达。当 IGF-1 与 IGF-1R 结合,可使胰岛素受体底物磷酸化,激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶途径以促进细胞生长,也可激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 途径,对刺激细胞分化和抑制凋亡产生重要作用^[9]。

IGF-1R 在 TAO 的发生和发展中起关键作用。TAO 患者的 OFs 高表达 IGF-1R,激活 IGF-1R 可以诱导白细胞介素 (interleukin, IL)-16 及趋化因子上调,促进透明质酸的生成,同时也可以促进 OFs 向脂肪细胞分化^[10-11]。此外,TAO 患者的眼眶组织中 IGF-1 表达水平升高,促进透明质酸的生成^[12];而沉积的透明质酸可以结合大量的水分子导致眶内组织肿胀。有研究发现,IGF-1 可以促进 OFs 的增生以及提高 OFs 中 IGF-1R 的表达水平,尽管 IGF-1 的促进作用具有饱和效应,眼眶局部组织中 IGF-1 表达水平的增加可以通过促进 OFs 增生和 IGF-1R 的表达进一步加重 TAO 病情^[13]。同时,TAO 患者的 T 细胞和 B 细胞均可高表达 IGF-1R,其与 IGF-1 结合可以诱导 T 细胞分泌多种细胞因子和趋化因子,从而刺激 T 或 B 细胞产生 IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子- α 等炎症因子,浸润眼眶组织,导致眼眶组织重塑^[10]。另有研究表明,IGF-1R 和促甲状腺激素受体 (thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR) 形成功能复合体,参与疾病相关的信号转导^[14]。IGF-1R 和 TSHR 途径的激活导致糖胺聚糖和透明质酸合成增加、炎症反应激活;IGF-1R 介导的信号通路能够促进 TSHR 激活抗体诱导的细胞增生,抑制 IGF-1R 表达可减弱 OFs 中 IGF-1 和促甲状腺激素 (thyroid-stimulating hormone, TSH) 依赖信号的下游效应^[15-16]。

替妥木单抗是一种分子质量为 148 000 的重组人 IgG1 κ 单克隆抗体,由 2 个异二聚体组成,每个异二聚体由重多肽链和轻多肽链组成,4 个肽链通过二硫键连接^[17]。其治疗 TAO 的主要作用机制包括:(1)与 IGF-1R α 亚基的富含半胱氨酸的区域高亲和力结合,导致受体-抗体复合物的内化和降解;(2)对纤维细胞有多种作用,例如降低纤维细胞表面 IGF-1R 和 TSHR 的

表达,降低 TSH 依赖性 IL-6 和 IL-8 的表达,以及 TSH 诱导的肿瘤坏死因子- α 的产生^[18]。

2 替妥木单抗在 TAO 中的临床应用与疗效

2.1 在活动期中重度 TAO 中的应用与疗效

2 项关于替妥木单抗治疗 TAO 的多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验已经开展,旨在评估替妥木单抗的疗效和安全性^[1,19],试验均纳入了活动期、中度至重度 TAO 患者,治疗方案包括 8 次静脉输注安慰剂或替妥木单抗,每 3 周给药一次,初始剂量为 10 mg/kg,其余 7 次注射剂量为 20 mg/kg,在第 24 周评估结局;主要结果为 24 周 CAS 减少 ≥ 2 分和眼球突出减少 ≥ 2 mm (同时对侧眼无突眼加重);次要结果包括总体评估 (CAS 减少 ≥ 2 分和眼球突出减少 ≥ 2 mm),终点 CAS 为 0 分或 1 分,试验期间眼球突出的平均变化、复视反应 (主观复视减少 ≥ 1 级) 以及 Graves 眼病特异性生活质量问卷 (Graves ophthalmopathy quality-of-life, GO-QOL) 在试验访问期间的总体得分平均变化 (≥ 6 分具有临床意义)。值得注意的是,FDA 不认同在 II 期试验的主要结果中使用 CAS,认为 CAS 的各项评分标准的临床意义是不平等的,因此 III 期临床试验的主要结果评价标准仅为第 24 周眼球突出减少 ≥ 2 mm。

Smith 等^[1] 进行的 II 期临床试验纳入了 87 例 TAO 患者,随机分为药物组 42 例和安慰剂组 45 例,结果显示在第 6 周时,药物组和安慰剂组分别有 43% 和 4% 的患者对治疗有反应,并且随着疗程进展差异逐渐增大,说明替妥木单抗疗效显著且见效迅速;药物组和安慰剂组的初始眼球突出度测量值和基线 CAS 相似,在第 24 周时,药物组和安慰剂组平均眼球突出度分别改善了 3 mm 和 0.3 mm,分别有 71.4% 和 20% 的眼球突出度减少 ≥ 2 mm,平均 CAS 分别降低了 4.0 分和 2.5 分,同时药物组在 CAS 和眼球突出度总体改善、主观复视评分减轻 (68% 和 26%) 以及 GO-QOL 总体得分改善 [(17.7 \pm 2.4) 分和 (6.8 \pm 2.3) 分] 方面均明显优于安慰剂组;在 48 周的随访中发现药物组无复发而安慰剂组有 1 例复发;后续报道的 72 周随访中,药物组 43% 的患者对替妥木单抗有持久反应,而安慰剂组为 13%,此外,药物组需行额外眼部治疗 (如眼眶减压、糖皮质激素等) 的患者比例低于安慰剂组^[17]。

Douglas 等^[19] 进行的 III 期临床试验研究结果也显示,第 24 周时药物组和安慰剂组眼球突出度减少 ≥ 2 mm 者分别为 83% 和 10%;药物组的眼球突出度减少量为 3.32 mm,明显大于安慰剂组的 0.53 mm;药物组的大多数患者在第 6 周出现治疗效果,且药物组的所有次要结果均明显优于安慰剂组,包括总体评估改善 (78% 和 7%)、终点 CAS 为 0 分或 1 分 (59% 和 21%)、主观复视评分减轻 (68% 和 29%) 及 GO-QOL 得分变化 (17.28 分和 1.8 分)。此外,药物组接受眼眶核磁共振成像的 6 例患者均可见眼外肌体积平均减少 35%,其中 3 例患者可见眼眶脂肪体积分别减少 44%、40% 和 17%。一项开放标签的扩展研究 OPTIC-X 纳入了来自 III 期临床试验的 37 例安慰剂组患者及 14 例药物组患者 (其中 9 例为最初有治疗反应之后复发)。所有患者均接受替妥木单抗治疗,研究结果显示安慰剂组第 24 周时眼球突

出减少 >2 mm 者为 89.2%, 治疗后出现复视改善者为 61%, 第 24 周时 CAS 达到 0 分或 1 分者为 65.6%; 在 III 期临床试验治疗后复发的患者中, 超过 60% 的患者在 OPTIC-X 研究治疗中得到了缓解^[20]。

上述临床研究证实了替妥木单抗在活动期、中重度 TAO 治疗中的显著疗效, 且替妥木单抗在各项研究中显效很快, 在给药第 6 周即可出现治疗反应, 并且在 24 周的治疗期间结果持续改善。基于 2 项临床试验, 替妥木单抗于 2020 年 1 月成为第 1 种被 FDA 批准的治疗 TAO 的药物, 并在 2021 年《EUGOGO 临床实践指南》中被列为治疗中重度 TAO 的二线药物之一^[4]。

2.2 在其他 TAO 分类中的应用与疗效

Ozzello 等^[21] 报告了 1 例接受替妥木单抗治疗的慢性 TAO 患者, 在经过 3 次静脉输注后, 患者自觉眼部症状明显改善, 眼球突出度减少达 6 mm, 眼眶核磁共振成像也显示眼外肌体积减小。随后该研究团队对 9 例 CAS 低 (CAS 为 0 分或 1 分) 的慢性 TAO 患者进行治疗, 发现完成治疗后所有患者平均眼球突出度减少了 (4.0±2.4) mm, 9 例患者中有 5 例延长随访 [平均 (16.8±5.1) 周], 其平均突出度下降了 (4.2±2.8) mm^[22]。在 Ugradar 等^[23] 的研究中, 31 例慢性 TAO 患者平均接受了 7 次替妥木单抗静脉输注治疗, 结果显示所有患眼眼球突出均得到明显改善, 研究眼 (治疗前眼球突出更严重的眼) 平均减少 3.5 mm, 对侧眼为 3 mm; 90% 的研究眼及 87% 的对侧眼 CAS 改善; 基线存在复视的患者中, 67% 有明显改善; 同时研究眼眼外肌体积减少 2 011 mm³、对侧眼减少 1 620 mm³, 研究眼脂肪体积减少 2 101 mm³、对侧眼减少 1 370 mm³。Yu 等^[24] 还研究了替妥木单抗在 6 例既往接受糖皮质激素、放射治疗或手术的慢性活动期 TAO 患者中的治疗作用, 其中 5 例完成了 8 次输液, 1 例接受 6 次输液, 结果显示治疗完成后平均 2.5 个月, CAS 降低了 1.5 分, 研究眼 (治疗前眼球突出较大的眼) 的眼球突出度降低了 3.8 mm。此外, 目前一项替妥木单抗用于治疗非活动期慢性 TAO 的 IV 期试验正在进行, 并已在临床试验网站 (NCT04583735) 注册。

Sears 等^[25] 首次报道了替妥木单抗静脉输注治疗甲状腺相关性眼病视神经病变 (dysthyroid optic neuropathy, DON) 有效的病例, 在 2 次静脉输注后, 患者眼球突出减少 4 mm, 视力、相对性传入性瞳孔阻滞 (relative afferent pupillary defect, RAPD)、视野和眼外肌体积均有改善。在 Sears 等^[26] 开展的多中心观察病例系列中, 10 例急慢性活动期 TAO 合并 DON 的患者接受替妥木单抗静脉输注治疗后取得明显的疗效, 治疗结束后, 患眼眼球突出平均减少了 4.7 mm、视力平均改善 0.87 LogMAR、CAS 改善 5.25 分、复视评分改善 0.75 分; 6 例出现 RAPD 的患者均有 RAPD 消退或减轻, 7 例出现色觉障碍的患者色觉均恢复正常或改善, 50% 患者眼眶拥挤症状得到改善, 且在该队列中, 完成治疗后 DON 无复发。同样, Slentz 等^[27] 报道了 1 例 62 岁男性早期 DON 患者在开始替妥木单抗静脉输注 2 周后好转, 患者双眼眼球突出均减少了 5 mm, 结膜充血明显消退、视盘水肿消退、眼外肌体积减少且效果持续 25 周。Hwang 等^[28] 也报道了 1 例使用替妥木单抗静脉输注治疗 81 岁女性双侧 DON 患者有

效的病例, 经过 1 次治疗后患者即自觉视力好转, 视力、复视情况、色觉、视野及眼外肌体积等情况随着治疗的进行均逐渐改善, 完成 8 次治疗后, 左、右眼球突出分别由 20.5 mm 减少至 16 mm、15.5 mm, 最佳矫正视力右眼由 20/100 提高至 20/40-, 左眼由指数提高至 20/30-。

综合上述研究, 替妥木单抗对非活动期慢性 TAO 患者及 DON 患者均有临床疗效, 其可能通过逆转眼外肌和脂肪肥大从而减少眼球突出和改善复视, 但是目前均缺乏大型临床试验结果的支撑。此外, 还需要更多的试验来确定替妥木单抗是否能与糖皮质激素和眼眶减压术一样可以有效地治疗 DON 这种威胁视力的 TAO 并发症。

3 替妥木单抗治疗 TAO 的安全性

TAO 的 2 项多中心随机双盲安慰剂对照试验证实了替妥木单抗治疗的安全性^[1,19]。在这 2 项 II 期和 III 期临床试验中, 发生率 ≥5% 的不适症状被定义为不良反应, 替妥木单抗组不良反应发生率高于安慰剂组, 最常见的是肌肉痉挛 (25% 和 7%), 其次是恶心 (17% 和 9%)、脱发 (13% 和 8%)、腹泻 (12% 和 8%)、疲劳 (12% 和 7%)、高血糖症 (10% 和 1%) 和听力损伤 (10% 和 0%), 其他还包括味觉障碍 (8% 和 0%)、头痛 (8% 和 7%) 和皮肤干燥 (8% 和 0%)。在 II 期试验中, 替妥木单抗组有 5 例因发生严重不良反应 (腹泻、桥本脑病、埃希菌败血症、尿潴留和炎症性肠病) 而退出试验, 其中腹泻和桥本脑病被认为可能与药物相关; 在 III 期试验中, 2 例接受替妥木单抗治疗的患者出现输液反应, 其中 1 例因此退出试验。2 项试验期间均未发生因不良反应而死亡的事件, 大多数不良事件为轻度或中度, 并且在患者继续接受替妥木单抗治疗的同时得到了解决。开放标签的扩展研究 OPTIC-X 未发现新的安全风险^[20]。

上述不良反应中高血糖是被确定为与药物相关的不良事件, 该症状通常通过血糖监测和药物调整容易控制; 听力损伤仅出现在药物组, 包括单侧和双侧的听力损失、耳鸣、耳聋、自声增强和轻度咽鼓管扩张, IGF-1 被认为对内耳的发育和耳蜗毛细胞增生和存活的维持很重要, 有研究发现遗传 IGF-1 缺陷与严重的听力损失有关^[29-30]; 肌肉痉挛是常见的不良反应, 研究表明 IGF-1 在骨骼肌生长、修复和预防退化方面有重要作用^[31]。除上述不良反应, Hoang 等^[32] 报道了 1 例患有 TAO 的 76 岁男性患者, 在接受 4 次替妥木单抗静脉输注治疗后, 出现了快速进行性认知功能下降, 在接受 5 次血浆置换后神经系统症状完全消失。此外, Yee 等^[33] 也报道了 1 例 62 岁女性 TAO 患者, 在第 3 次静脉输注替妥木单抗后, 出现了 1 周的间歇性精神状态改变, 血浆置换治疗后神经认知症状得到缓解。先前有研究表明, 大脑中 IGF-1/IGF-1R 信号传导的丧失与认知能力下降、阿尔茨海默病、早发性痴呆、抑郁和焦虑的风险增加有关^[34-35]; 但目前尚不确定替妥木单抗是否选择性地影响 OFs 上的 IGF-1R, 或者其是否也影响大脑中的 IGF-1/IGF-1R 信号传导。

目前替妥木单抗临床应用的禁忌证包括妊娠和炎症性肠病。FDA 药物评估和研究中心显示药物具有致畸性, 并与血清碱性磷酸酶降低、胎儿体质量停止增加、胸腺萎缩和胎儿生长

减缓有关^[17],因此治疗前应及时告知妊娠患者该药可能对胎儿造成的伤害,并避免患者在后续用药过程中怀孕;在Ⅱ期临床试验中,2例先前患有结肠炎的患者在药物治疗期间病情严重恶化,FDA将炎症性肠病列为禁忌证,对于患炎症性肠病风险高的患者应注意腹痛、腹泻及消化道出血等症状。此外,由于存在高血糖不良事件,因此临床上在使用替妥木单抗时应评估糖代谢状态,加强血糖监测,对于糖尿病患者应重新评估降糖方案。此外,还应关注患者是否有输液反应的迹象和症状,发生时需及时停药就诊。

4 问题与展望

TAO具有面部改变大、致盲风险及病程反复迁延等特点,给患者带来巨大的生活及心理影响。目前,糖皮质激素仍作为治疗TAO的一线药物,因其价格低廉,不良反应相对较少,在临床上被广泛应用,但存在部分患者对激素不敏感或者耐药的情况。通过以上多项文献研究结果分析可以得知,替妥木单抗对于中重度活动期的TAO在改善眼球突出度,降低疾病活动度和严重程度等方面作用良好且安全性高,可作为一种有前景的二线治疗方法。

但目前有关替妥木单抗治疗TAO的研究尚少,仍有许多问题有待研究:(1)替妥木单抗在慢性非活动期TAO及DON中的疗效仅仅是少数病例报告,需要更多大型临床试验结果的支撑。(2)已有的临床试验最长随访观察时间有限,药物长期的疗效及安全性尚不明确。(3)尚无针对不同剂量替妥木单抗治疗TAO的研究,IGF-1R几乎分布于身体的每个组织中,较低的有效治疗TAO的药物剂量可能会减少与IGF-1抑制相关的不良事件的发生率,未来还需比较不同替妥木单抗给药方案的有效性和安全性,以阐明替妥木单抗治疗的最佳剂量。(4)替妥木单抗仅在国外被批准使用,其治疗费用高昂,并且其Ⅱ期和Ⅲ期试验均为安慰剂对照,目前已有几种治疗方法被证明有利于减少活动期TAO患者的疾病活动性及眼球压迫,例如糖皮质激素、利妥昔单抗及眼眶减压术等^[36-38]。目前尚无针对替妥木单抗与这些治疗方法疗效对比的研究,仅有一项关于替妥木单抗和糖皮质激素疗效的meta分析^[39],结果显示前者在降低眼球突出度和改善复视方面的应答率优于后者。考虑到替妥木单抗治疗费用昂贵,未来需要对其临床效果及成本等多方面进行对比评价,以制定治疗TAO的最优性价比方案。总之,对于替妥木单抗在TAO治疗方面的应用,我们仍需参考更多高质量临床研究结果来实践,并不断积累经验,以实现最优的疗效和经济效益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Subekti I, Soewondo P, Soebardi S, et al. Practical guidelines management of Graves ophthalmopathy [J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(4) :364-371.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158 (3) : 273-285. DOI: 10.1530/EJE-07-0666.
- [4] 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.
- [5] Şahlı E, Gündüz K. Thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Turk J Ophthalmol*, 2017, 47(2) : 94-105. DOI:10.4274/tjo.80688.
- [6] 范先群. 重视甲状腺相关眼病的基础研究和药物研发 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (11) : 905-909. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200812-00582.
- [7] Fan XQ. The importance of basic research and drug development for thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(11) : 905-909. DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200812-00582.
- [8] Smith TJ. Is there potential for the approval of monoclonal antibodies to treat thyroid-associated ophthalmopathy? [J]. *Expert Opin Orphan Drugs*, 2018, 6 (10) : 593-595. DOI: 10.1080/21678707.2018.1521268.
- [9] Bilbao D, Luciani L, Johannesson B, et al. Insulin-like growth factor-1 stimulates regulatory T cells and suppresses autoimmune disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6 (11) : 1423-1435. DOI: 10.15252/emmm.201303376.
- [10] Gallagher EJ, LeRoith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (7) : 2546-2551. DOI: 10.1210/en.2011-0231.
- [11] Lacheta D, Miśkiewicz P, Głusko A, et al. Immunological aspects of Graves' ophthalmopathy [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:7453260 [2022-12-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31781640>. DOI: 10.1155/2019/7453260.
- [12] Smith TJ. Thyroid-associated ophthalmopathy: emergence of teprotumumab as a promising medical therapy [J/OL]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1) : 101383 [2022-12-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32088116>. DOI: 10.1016/j.beem.2020.101383.
- [13] Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(3) : 1735-1748. DOI:10.1167/iovs.14-14002.
- [14] 代佳灵, 何为民, 罗梦绮. 胰岛素样生长因子-1对甲状腺相关眼病眼眶成纤维细胞的促生长作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(9) : 805-810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.008.
- [15] Dai JL, He WM, Luo MQ. Promoting effects of insulin-like growth factor-1 on proliferation of orbital fibroblasts derived from thyroid associated ophthalmopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, (9) : 805-810. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.09.008.
- [16] Krieger CC, Neumann S, Gershengorn MC. Is there evidence for IGF1R-stimulating abs in Graves' orbitopathy pathogenesis? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18) : 6561 [2022-12-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32911689>. DOI: 10.3390/ijms21186561.
- [17] Krieger CC, Neumann S, Place RF, et al. Bidirectional TSH and IGF-1 receptor cross talk mediates stimulation of hyaluronan secretion by Graves' disease immunoglobulins [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3) : 1071-1077. DOI:10.1210/jc.2014-3566.
- [18] Smith TJ, Janssen J. Insulin-like growth factor-I receptor and thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (1) : 236-267. DOI: 10.1210/er.2018-00066.
- [19] Winn BJ, Kersten RC. Teprotumumab: interpreting the clinical trials in the context of thyroid eye disease pathogenesis and current therapies [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128 (11) : 1627-1651. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.024.
- [20] Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes [J/OL]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9) : E1635-E1640 [2022-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24878056>. DOI: 10.1210/jc.2014-1580.
- [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.
- [20] 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. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.10.017.
- [21] Ozzello DJ, Kikkawa DO, Korn BS. Early experience with teprotumumab for chronic thyroid eye disease [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2020, 19: 100744 [2022-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32462101>. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100744.
- [22] Ozzello DJ, Dallalzadeh LO, Liu CY. Teprotumumab for chronic thyroid eye disease [J]. *Orbit*, 2022, 41 (5) : 539-546. DOI: 10.1080/01676830.2021.1933081.
- [23] Ugradar S, Kang J, Kossler AL, et al. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease [J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36 (8) : 1553-1559. DOI: 10.1038/s41433-021-01593-z.
- [24] Yu CY, Simmons BA, Pham CM, et al. The role of teprotumumab in chronic, clinically active thyroid eye disease [J]. *Eye (Lond)*, 2022, 36 (7) : 1500-1501. DOI: 10.1038/s41433-021-01904-4.
- [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] Sears CM, Wang Y, Bailey LA, et al. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: a multicenter study [J/OL]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021, 23 : 101111 [2022-12-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34113737>. DOI: 10.1016/j.ajoc.2021.101111.
- [27] Slentz DH, Smith TJ, Kim DS, et al. Teprotumumab for optic neuropathy in thyroid eye disease [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139 (2) : 244-247. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5296.
- [28] Hwang CJ, Nichols EE, Chon BH, et al. Bilateral dysthyroid compressive optic neuropathy responsive to teprotumumab [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32 (3) : NP46-NP49. DOI: 10.1177/1120672121991042.
- [29] Gao L, Nakagawa T. Insulin-like growth factor 1: role in the auditory system and therapeutic potential in otology [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 28 (5) : 286-290. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000652.
- [30] Okano T, Xuan S, Kelley MW. Insulin-like growth factor signaling regulates the timing of sensory cell differentiation in the mouse cochlea [J/OL]. *J Neurosci*, 2011, 31 (49) : 18104-18118 [2022-12-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159122>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3619-11.2011.
- [31] Song YH, Song JL, Delafontaine P, et al. The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24 (6) : 310-319. DOI: 10.1016/j.tem.2013.03.004.
- [32] Hoang TD, Nguyen NT, Chou E, et al. Rapidly progressive cognitive decline associated with teprotumumab in thyroid eye disease [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14 (5) : e242153 [2022-12-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33972303>. DOI: 10.1136/bcr-2021-242153.
- [33] Yee MD, McCarthy J, Quinn B, et al. Teprotumumab-induced encephalopathy: a rare side effect of a novel therapeutic [J/OL]. *WMJ*, 2023, 122 (2) : 134-137 [2022-12-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37141481>.
- [34] Chao XL, Jiang SZ, Xiong JW, et al. The association between serum insulin-like growth factor 1 and cognitive impairments in patients with schizophrenia [J/OL]. *Psychiatry Res*, 2020, 285 : 112731 [2022-12-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31839419>. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112731.
- [35] Yuan LJ, Zhang M, Chen S, et al. Anti-inflammatory effect of IGF-1 mediated by IGF-1R cross talk with GPER in MPTP/MPP⁺-induced astrocyte activation [J/OL]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 519 : 111053 [2022-12-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33035625>. DOI: 10.1016/j.mce.2020.111053.
- [36] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. 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.
- [37] 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. DOI: 10.1210/jc.2014-3014.
- [38] 徐贺, 吴桐, 孙丰源, 等. 眼眶平衡减压术与经鼻内镜下减压术治疗高眶压的疗效对比 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (11) : 967-972. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200728-00532.
- Xu H, Wu T, Sun FY, et al. Comparison of orbital balance decompression and transnasal endoscopic lower wall decompression in the treatment of high orbital pressure [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (11) : 967-972. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200728-00532.
- [39] 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. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2021.6284.

(收稿日期:2023-03-14 修回日期:2023-10-08)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。(4)对论文的诚信负责。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名的在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任人。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)