Modern Practical Medicine, August 2025, Vol. 37, No. 8

·综　述·

甲状腺眼病药物治疗的研究进展

朱嘉莹，邵永晴，谢玮玮，吴国海

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.029

【中图分类号】 R581；R771.3　【文献标志码】 C　【文章编号】 1671-0800(2025)08-0874-04

甲状腺眼病（thyroid eye disease，TED）是一种以眼眶成纤维细胞异常活化、糖胺聚糖沉积及免疫细胞浸润为特征的自身免疫性疾病[1]，可导致眼外肌和眶脂肪组织的炎症和肿胀，进而引发眼球突出、复视、眼睑退缩等症状，严重时可引起视神经病变（dysthyroid optic neuropathy，DON）[2]。目前 TED 的治疗方案涵盖药物治疗、放射治疗及手术治疗等。糖皮质激素（Glucocorticoids，GC）因其抗炎与免疫抑制作用在 TED 的药物治疗中占据主导地位，但 GC 存在代谢紊乱、骨质疏松等副作用及局限性限制其长期应用[3]。近年来，随着对 TED 发病机制的深入解析，免疫抑制剂 [如霉酚酸酯（MMF）、甲氨蝶呤（MTX）]、生物制剂[如利妥昔单克隆抗体（RTX）、替妥木单克隆抗体（Teprotumumab）、托珠单克隆抗体（TCZ）等]和抗氧化剂（如硒制剂）等新型治疗策略逐步应用于 TED 的治疗，为优化 TED 治疗提供了新方向。然而，TED 的药物治疗仍面临剂量优化、成本效益评估、靶向药物开发及个体化方案制定等挑战。本文结合国内外学者对 TED 药物治疗的研究进展，系统阐述 TED 药物治疗现状，并探讨其当前争议及未来研究方向，为临床治疗提供参考。

1　GC 在 TED 中的应用

GC 通过强效的抗炎和免疫调节作用抑制细胞因子的释放，干扰 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的功能，减少眼眶成纤维细胞的增殖，减轻眼睑、泪腺等眼眶周围组织的炎性反应，从而改善眼外肌水肿及 TED 患者的眼部症状。自 20 世纪 80 年代起 GC 应用于 TED 的治疗，并逐渐成为经验性治疗用药。其作用机制包括基因组作用及非基因组作用，其中前者包含反式激活或反式抑制作用，后者则包含与细胞膜的非特异性或与细胞质受体、膜结合受体的特异性相互作用[1]。因 GC 可引起骨质疏松、血糖异常、消化道损伤等诸多副作用限制了其长期应用[3]。目前，GC 的给药途径主要包括静脉滴注、口服及局部注射，这三种不同的用药方式存在不同的优势与风险，亟需通过更深入的对比分析，整合多维疗效性与安全性指标，明确 GC 不同用药方案的获益-风险比，为 TED 个体化治疗提供循证依据。

1.1　静脉冲击治疗　全身静脉大剂量冲击治疗是一种高剂量、短时间的 GC 用药方案，是通过迅速抑制免疫系统的过度反应，减轻眼眶组织的炎症和水肿，从而在短期内改善眼部症状。2021 年欧洲 Graves 眼病协作组（EUGOGO）发布的指南[4]推荐：在中重度活动期 TED 可采用静脉滴注甲泼尼龙（12 周内累积剂量 4.5 g）与口服 MMF 联合用药 24 周作为一线治疗。我国 2022 年发布的《中国甲状腺相关眼病诊断和治疗指南》[5]进一步指出，GC 静脉冲击治疗（12 周内累积剂量 4.5 g）是中重度活动期 TED 的一线治疗方案，如合并 DON 的重度患者则需将甲泼尼龙累积剂量提高至 7.5 g（12 周内累积剂量）。与口服治疗相比，静脉冲击治疗在改善临床活动性评分（CAS）、减轻眼球突出方面尤为突出，且可通过规避肝脏首过效应降低累积毒性，快速达到高血药浓度，因此对急性炎症的控制更具优势。然而，疗效的异质性与安全的不确定性仍是该方案需要面临的核心争议。

1.2　口服治疗　口服 GC 能改善眼部的炎症表现（如软组织肿胀、复视、视力下降等），但一项相关的 Meta 分析[6]表明，与 GC 静脉冲击治疗相比，单纯口

作者单位：315211 宁波，宁波大学医学部（朱嘉莹）；宁波市眼科医院（朱嘉莹、邵永晴、谢玮玮、吴国海）

通信作者：吴国海，Email：13957841567@163.com

服 GC 治疗的疗效更不明确，且全身不良反应（如消化道损伤、肝肾功能异常、库欣综合征等）则更多。因此，口服 GC 更多用于放疗或与免疫抑制剂的联合治疗，是中重度活动期 TED 的二线治疗方案[5]。

1.3　眶周局部注射治疗　近年来，眶周注射 GC 治疗 TED 的应用和疗效引起诸多学者的关注。2020 年，Bagheri 等[7]研究发现，眶周注射 GC 可降低 GC 抵抗、GC 依赖及活动期 TED 因使用全身 GC 治疗时出现并发症患者的 CAS 评分，改善了眼睑肿胀、复视及眼球突出等症状，且对全身影响较少。2025 年 Badjrai 等 [8] 研究发现，眶周局部注射曲安奈德（TA）是治疗 TED 眼睑退缩的有效方法，但其疗效极其依赖操作经验，且操作中还需警惕球后出血及眼压升高等风险。因此，眶周注射 GC 可作为 TED 多模式治疗的重要组成部分，但需制定标准化操作指南及探索载药缓释系统。

目前，GC 的个体化应用仍面临挑战。一方面，TED 患者的临床表现、严重性及疾病活动度存在显著异质性；另一方面，GC 存在较多潜在不良反应（如血糖升高、消化道损伤、肝肾功能异常等），用药方案在临床上仍未完全统一。还需要进一步研究来探索。

2　传统免疫抑制剂在 TED 中的应用

TED 的致病机制尚未完全清楚，目前大多认为与遗传易感性、环境诱因及免疫调节失衡等多种因素相互作用有关，其中自身免疫反应被视为核心机制。免疫抑制剂可通选择性抑制 T/B 淋巴细胞的增殖，从而发挥治疗作用。传统免疫抑制剂包括 MMF、MTX 等。

2.1　MMF　MMF 是一种选择性免疫抑制剂，可抑制 T 淋巴细胞的分化、细胞表面免疫标志物的合成及 B 淋巴细胞的活化，诱导其凋亡，从而抑制抗体产生和其他效应细胞反应，缓解 TED 的进展。研究显示[9]与 GC 治疗相比，MMF 治疗中重度活动性 TED 的疗效更好和安全性更高，MMF 与 GC 联合应用可显著提升中重度 TED 的缓解率并减少 GC 的用量，被 EUGOGO 列为一线治疗方案[4]，但在治疗时应需监测骨髓抑制等不良反应。

2.2　MTX　MTX 是一种抗叶酸类抗代谢药物，通过干扰增殖细胞合成 DNA 来控制重度活动期 TED 的眼部炎性反应。Yong 等[10]研究表明，GC 联合 MTX 治疗 3 个月后，患者的视力及 CAS 评分优于单用 GC 治疗，这说明两者联合使用更有利于抑制疾病活动、加速视力恢复，明确了 MTX 在重症 TED 治疗中的协同价值。

3　生物制剂在 TED 中的应用

近年来，随着 TED 发病机制和免疫治疗的研究进展，精确抑制抗原阻断炎症的生物制剂成为 TED 治疗领域的研究热点，如 RTX、TCZ、替妥木单克隆抗体等生物制剂可通过各自的靶点较好地缓解活动期 TED 的炎症反应，可作为中重度活动期 TED 的二线治疗方案[5]。

3.1　RTX　RTX 是一种 B 淋巴细胞单克隆抗体，通过靶向清除 $CD20^+$ B 细胞从而减少促甲状腺激素受体抗体（TRAb）生成，显著改善 TED 患者的眼部症状。Eid 等[11]研究表明，RTX 可以显著降低中重度活动期 TED 的 CAS 评分。另有研究发现，低剂量 RTX 兼具疗效与安全性，但其感染风险仍需警惕[12]。

3.2　TCZ　TCZ 作为白细胞介素-6（IL-6）受体拮抗剂，可有效缓解难治性 TED 的炎症活动[13]。Duarte 等[14]研究发现，TCZ 对活动期 TED 的炎症减轻、CAS 评分下降疗效较好，但需关注 TED 复发、肝酶升高及感染风险。

3.3　替妥木单克隆抗体　替妥木单克隆抗体是通过阻断胰岛素生长因子-1 受体（IGF-1R）信号通路，来抑制眼眶成纤维细胞活化增殖，从而改善 TED 的眼球突出及复视。Douglas 等[15]研究发现，替妥木单抗对于活动性 TED 患者预后、CAS 评分、复视及生活质量方面有较好的疗效。并获美国食品和药物管理局（FDA）批准用于中重度 TED，或将成为替代 GC 的优选方案。

尽管生物制剂在 TED 治疗中显示出良好的前景，但其长期疗效及安全性仍需进一步验证。此外，生物制剂的高昂成本也限制其在临床的广泛应用。

4　抗氧化剂在 TED 中的应用

硒制剂是通过抑制活性氧（ROS）来减轻眼眶炎症，一项多中心临床试验研究发现[16]，轻度 TED 患者连续补充硒制剂 6 个月可明显改善患者的生活质量

和综合眼病系数。而 Lanzolla 等[17]认为，硒对甲状腺亢进患者的疗效尚存争议，但硒制剂在治疗轻度 TED 中的获益已获循证支持。

5 其他辅助药物在 TED 中的应用

5.1 A 型肉毒毒素（BTX-A） BTX-A 是一种神经毒素蛋白，因其能抑制神经末梢释放乙酰胆碱麻痹肌肉，可用于病程早期无纤维化的上睑退缩和限制性肌病。Yang 等[18]报道了 1 例局部注射 BTX-A 治疗眼睑退缩的 TED，注射后第 7 天起效，1 个月达到高峰，持续约 3 个月。而 Granet 等[19]评估了 22 例使用 BTX-A 治疗 TED 相关斜视患者的疗效，虽有一部患者可避免手术治疗。但 BTX-A 的单次注射效果一般只能维持 3 ～ 6 个月。因此，BTX-A 治疗存在剂量依赖的过矫欠矫风险及高复发率，其治疗方案及适应证还需进一步探索。

5.2 透明质酸（HA） HA 是一种填充剂，可通过拉伸上睑提肌和增加上睑重量来改善上睑退缩。Young 等[20]研究发现，经结膜注射 HA 可有效抑制 TED 相关的上睑退缩，并且具有可逆性强、可重复性高及并发症少等优点[21]。

5.3 他汀类药物 高胆固醇血症是 TED 的潜在危险因素[22]。近年有研究指出[23]，他汀类药物可通过抗炎及调节脂代谢降低 TED 发生风险，并改善患者预后。由此可见，应用他汀类药物治疗有可能成为预防及延缓 TED 发生和发展的新方向，但还需要更多的临床研究来深入探索。

6 总结与展望

随着对 TED 发病机制的深入研究，TED 药物治疗已从经验性方案转向靶向精准干预。GC 具有起效快、成本低等不可替代的优势，仍是中重度 TED 的基础治疗，但新型药物（如生物制剂）的涌现为个体化治疗提供了可能。对于生物制剂是否取代 GC 成为一线治疗，目前尚缺乏疗效对比及安全性研究，同时因成本高昂也限制其在临床的广泛应用。未来 TED 药物治疗的研究可聚焦于：（1）进一步明确 TED 的确切发病机制，并开发更为针对性的治疗手段。（2）明确生物制剂与 GC 的疗效对比及长期安全性，开发低成本靶向药物以提高可及性。（3）建立眼科、内分泌科、普外科、放疗科、核医学科及影像科等多学科协作平台，以及 TED 诊疗一体化平台，为患者提供更为全面和人性化的治疗建议，最终实现患者生活质量的全面提升。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 张陈至立,刘洲君,陈国芳,等.糖皮质激素治疗甲状腺相关性眼病:机制、现状与展望[J].中国临床研究,2022,35(1):129-132,137.

[2] MISHRA S, MAURYA V K, KUMAR S, et al. Clinical management and therapeutic strategies for the thyroid-associated ophthalmopathy: Current and future perspectives[J]. Curr Eye Res, 2020, 45(11): 1325-1341.

[3] 廖洪斐,余进海.甲状腺相关性眼病治疗现状[J].中华眼科杂志,2022,58(8):635-640.

[4] BARTALENA L, KAHALY G J, 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.

[5] 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.

[6] 周立萍,李佳,刘明明,等.糖皮质激素不同给药方式治疗中重度甲状腺相关性眼病的 Meta 分析[J].眼科,2018,27(4):269-275.

[7] BAGHERI A, ABBASZADEH M, YAZDANI S. Intraorbital steroid injection for active thyroid ophthalmopathy[J]. J Ophthalmic Vis Res, 2020, 15(1): 69-77.

[8] BADJRAI R A, ELDINIA L R, ANANDI L, et al. Triamcinolone injection in the treatment of lid retraction for thyroid-associated ophthalmopathy: A systematic review[J]. Eur J Ophthalmol, 2025, 35(1): 69-76.

[9] YE X Z, BO X Y, HU X H, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(2): 247-255.

[10] YONG K L, CHNG C L, MING SIE N, et al. Methotrexate as an adjuvant in severe thyroid eye disease: Does it really work as a steroid-sparing agent?[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2019, 35(4): 369-373.

[11] EID L, COSTE-VERDIER V, LONGUEVILLE E, et al. The effects of rituximab on graves' orbitopathy: A retrospective study of 14 patients[J]. Eur J Ophthalmol, 2020, 30(5): 1008-1013.

[12] WANG Y Y, HU H, CHEN L, et al. Observation study of using a small dose of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy in seven Chinese patients: One pilot study[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 13: 1079852.

[13] SMITH L D, MOSCATO E E, SEIFF S R. Tocilizumab for the management of thyroid-associated orbitopathy[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2022, 38(2): 188-192.

[14] DUARTE A F, XAVIER N F, SALES SANZ M, et al. Efficiency and safety of tocilizumab for the treatment of thyroid eye disease: A systematic review[J]. Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2024, 40

(4): 367-373.
[15] DOUGLAS R S, KAHALY G J, PATEL A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease[J]. N Engl J Med, 2020, 382(4): 341-352.
[16] MARCOCCI C, KAHALY G J, KRASSAS G E, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1920-1931.
[17] LANZOLLA G, MARINò M, MARCOCCI C. Selenium in the treatment of Graves' hyperthyroidism and eye disease[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 11: 608428.
[18] YANG J, HU X Y, LI Q F, et al. Botulinum toxin type A injection for correction of upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. J Craniofac Surg, 2023, 34(5): e485-e488.
[19] GRANET D B, HODGSON N, GODFREY K J, et al. Chemodenervation of extraocular muscles with botulinum toxin in thyroid eye disease[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2016, 254(5): 999-1003.
[20] YOUNG S M, KIM J H, KIM Y D, et al. Hyaluronic acid gel injection for dysthyroid upper eyelid retraction in Asian patients[J]. Orbit, 2023, 42(4): 389-396.
[21] 陆晨雅,陈国芳,徐书杭,等.甲状腺相关性眼病处理的新视角:局部注射疗法[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(2):104-108.
[22] 胡晓娜,吕朝晖.他汀类药物:预防及延缓甲状腺相关性眼病的新希望?[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(1):83-86.
[23] 王小凤,刘晶,罗桑曲珍,等.他汀类药物用于甲状腺相关性眼病的研究进展[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(4):330-332.

收稿日期:2025-03-17
(本文编辑:方能)

转移性肾透明细胞癌靶向及联合治疗的研究进展

董鑫柯,项卓仪,龙慧民

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.08.030
【中图分类号】 R737.11 **【文献标志码】** C **【文章编号】** 1671-0800(2025)08-0877-04

肾细胞癌(renal cell carcinoma,RCC)又称肾癌,是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,全球每年新增病例43万例,约占全球成人恶性肿瘤的2%~3%[1],其中肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)是最常见的病理类型。肾部分切除术和根治性肾切除术是治疗肾癌的主要方法,然而仍有10%~40%的肾癌患者在手术治疗后出现复发或远处转移[2-3]。由于ccRCC对放疗、化疗不敏感,目前临床上针对转移性肾透明细胞癌(metastatic clear cell renal cell carcinoma,mccRCC)患者常采用靶向治疗、免疫治疗以及联合治疗等系统性药物治疗,患者预后显著改善,无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)得到了有效延长。本文就mccRCC靶向治疗和联合治疗的进展进行综述,为临床提供参考。

基金项目: 宁波市自然科学基金(2021J281、2021J283、2024J468);宁波市临床重点专科建设项目

作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(董鑫柯);宁波市医疗中心李惠利医院(项卓仪、龙慧民)
通信作者: 龙慧民,Email:lhllonghuimin@nbu.edu.cn

1 靶向治疗

大多数ccRCC的发生与希佩尔-林道综合征(VHL)基因密切相关。在ccRCC中,VHL复合物功能异常,导致缺氧诱导因子-2α(HIF-2α)在细胞内堆积并迁移到细胞核中与HIF-1β形成复合物,进一步引发下游HIF相关基因的活化,产生血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子-α(TGF-α)、血小板源性生长因子(PDGF)等多种因子,这些因子作用于酪氨酸激酶受体(TKR),导致血管生成增加、细胞生长、并能在低氧环境中存活、更好地适应低pH和低营养环境,并最终导致转移[4]。基于以上机制研制了抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)和阻断HIF-2α-HIF-1β的HIF-2α抑制剂[5]。

1.1 TKIs

1.1.1 舒尼替尼 舒尼替尼是一种口服多靶点TKIs,其主要通过抑制VEGFR、PDGFR、集落刺激因子受体(CSFR)以及其他多种受体酪氨酸激酶(RTKs),从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤细胞增殖。

一项III期临床试验,比较了舒尼替尼和IFN-α