

托珠单抗治疗激素抵抗或不耐受的中重度甲状腺相关性眼病临床疗效的 Meta 分析

雷玉丹, 方璐, 陈健, 彭昌福

湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院 眼科, 湖南 长沙 410005

摘要: **目的** 探究托珠单抗 (tocilizumab, TCZ) 治疗激素抵抗或不耐受的中重度甲状腺相关性眼病 (thyroid associated ophthalmopathy, TAO) 的临床疗效。 **方法** 通过检索中英文数据库 (中国知网、中国生物学、万方、维普、PubMed、Web-of-science、Embase 和 Cochrane), 检索范围从建库~2024 年 4 月 11 日发表的关于托珠单抗治疗激素抵抗或不耐受的中重度甲状腺相关性眼病的临床研究。评价指标包括临床活动性评分 (clinical activity score, CAS)、突眼度、甲状腺刺激免疫球蛋白 (thyroid stimulating immunoglobulin, TSI) 或促甲状腺激素受体抗体 (thyrotropin receptor antibody, TRAb) 和不良反应。对纳入的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT) 使用 Jadad 评分量表进行质量评价, 对纳入的非随机对照试验使用 Minors 量表进行质量评价。数据提取后使用 stata18.0 软件进行 Meta 分析, 连续型变量合并的效应量使用标准化均数差 (standard mean difference, SMD) 及其 95% 可信区间 (credibility interval, CI) 表示。计数资料使用率及 95% CI 表示。 **结果** 纳入 1 篇 RCT, 1 篇回顾性队列研究, 8 篇自身前后对照试验, 共计 194 例研究对象。Meta 分析结果显示: 托珠单抗治疗激素抵抗或不耐受的中重度 TAO 可以显著减低 CAS 评分 [SMD=-4.99, 95%CI(-6.30~-3.67), $P<0.05$], 减少眼球突出度 [SMD:-0.81, 95%CI(-1.35, -0.27), $P<0.05$], 降低 TSI/TRAb [SMD=-0.86, 95%CI(-1.17~-0.55), $P<0.05$], 不良反应事件发生率为 [Rate:0.35, 95%CI(0.20,0.51), $P<0.05$], 轻中度占大多数, 严重不良反应事件发生少见。 **结论** 托珠单抗对激素抵抗或不耐受的中重度甲状腺相关性眼病有较好的治疗效果, 并且耐受性较好。

关键词: 托珠单抗; 甲状腺相关性眼病; Grave's 眼病; 治疗效果; Meta 分析

中图分类号: R771.3

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2026)01-0054-14

引用格式: 雷玉丹, 方璐, 陈健, 等. 托珠单抗治疗激素抵抗或不耐受的中重度甲状腺相关性眼病临床疗效的 Meta 分析 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1): 54-67. LEI Yudan, FANG Lu, CHEN Jian, et al. Meta-analysis of clinical efficacy of tocilizumab in the treatment of moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy with steroid resistance or intolerance [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1): 54-67.

Meta-analysis of clinical efficacy of tocilizumab in the treatment of moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy with steroid resistance or intolerance

LEI Yudan, FANG Lu, CHEN Jian, PENG Changfu

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University / Hunan People's Hospital, Changsha 410005, Hunan, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tocilizumab (TCZ) in the treatment of moderate-to-severe thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) with steroid resistance or intolerance. **Methods** Relevant clinical studies on tocilizumab for moderate-to-severe TAO with steroid resistance or intolerance were retrieved from the following Chinese and English databases: CNKI, CBM, Wanfang Data, VIP, PubMed, Web of Science, Embase, and Cochrane Library. The retrieval period was from the establishment of each database to April 11, 2024. Evaluation indicators included clinical activity score (CAS), exophthalmos, thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) or thyroid-stimulating hormone receptor antibody (TRAb), and adverse reactions. The quality of included randomized controlled trials (RCTs) was assessed using the Jadad scale, while the quality of non-randomized controlled trials was evaluated with the Minors scale. After data extraction, meta-analysis was performed using Stata 18.0 software. For continuous variables, the combined effect size was expressed as standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (CI). For count data, the rate with 95% CI was used. **Results** A total of 1 RCT, 1 retrospective cohort study, and 8 before-after self-controlled trials were included, involving 194 subjects. The meta-analysis results showed that tocilizumab significantly reduced CAS [SMD=-4.99, 95%CI(-6.30, -3.67), $P<0.05$], decreased exophthalmos [SMD=-0.81, 95%CI(-1.35, -0.27), $P<0.05$],

收稿日期: 2024-08-29

基金课题: 湖南省教育厅优秀青年项目 (22B0066); 长沙市自然科学基金 (kq2208114)

通信作者: 彭昌福. E-mail: pengchangfu@hunnu.edu.cn

and lowered TSI/TRAb [SMD=-0.86, 95%CI(-1.17, -0.55), $P<0.05$]. The incidence of adverse reactions was 0.35[95%CI(0.20, 0.51), $P<0.05$], with most being mild to moderate and severe adverse reactions being rare. **Conclusion** Tocilizumab has a good therapeutic effect and favorable tolerance in the treatment of moderate-to-severe TAO with steroid resistance or intolerance.

Key words: Tocilizumab; Thyroid associated ophthalmopathy; Graves Ophthalmopathy; Therapeutic effect; Meta-analysis

甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是一类发生在眼周及眶周组织的自身免疫性眼病,以自身抗体针对甲状腺组织、眼外肌以及眶内脂肪引起的炎性浸润为主要病理特征^[1]。该病的发病机制尚未完全明确^[2],目前该病的一线用药仍然是糖皮质激素(glucocorticoids, GCs),然而高剂量的GCs往往会伴随许多不良反应的发生,其中包括心脑血管性疾病。据报道,在接受静脉GCs治疗的TAO患者中,发病率和死亡率分别为6.5%和0.6%,此外对GCs无反应率约为20%~25%,另有10%~20%的患者在停止GCs后出现疾病复发,因此对于耐激素或对激素不耐受的患者而言,迫切需要找到一种更为有效且安全的药物^[3]。

虽然该病的发病机制尚未完全明确,但目前被广泛接受的观点认为该病的发生与TSH受体抗体(thyrotropin receptor antibodies, TRAb)和胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)自身抗体的存在有关,这些抗体与眼眶成纤维细胞相互作用,而眼眶成纤维细胞是TAO发病机制的关键效应因子,对浸润的免疫细胞释放出来的细胞因子表现出强烈的炎症反应和纤维增殖反应^[4]。活化后的眼眶成纤维细胞还产生炎症介质(如IL-6, TNF- α , IFN- γ 等),促进疾病进展,并刺激透明质酸的产生和积累,导致眼外肌和眶脂肪组织水肿和纤维化^[5-6]。Bahn^[7]研究表明,活动期TAO患者的血液中IL-6明显升高。IL-6是一种细胞因子,在TAO中,IL-6和其他一些细胞因子起到加剧炎症并促进脂肪生成、肌成纤维细胞分化和纤维化的作用^[8-9]。目前欧洲Graves眼眶病小组(EUGOGO)已经将多种新型生物制剂纳入为二线用药,其中包括托珠单抗(tocilizumab, TCZ)。TCZ是一种针对IL-6可溶性和膜受体的人源化单克隆抗体,主要用于治疗类风湿性关节炎、全身性幼年特发性关节炎和多关节幼年特发性关节炎^[10]。有研究发现TCZ在TAO中也有良好抗炎作用,但其在TAO临床上的疗效尚无充足的研究证实,因此本文对已发表的文献进行系统性综述。

1 资料与方法

1.1 资料选取

在Prospero (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero>)网站进行注册,注册编号为CRD42024536283。

2名研究人员分别在知网、万方、维普、中国生物医学、PubMed、Web-of-science、Embase、Cochrane等数据库进行检索,检索从建库~2024年4月11日。检索方式采用主题词结合自由词,并运用布尔逻辑检索方式进行检索,中文检索词包括“托珠单抗、雅美罗、甲状腺相关性眼病、Graves眼病、甲状腺眼病”等,英文检索词包括“tocilizumab、atlizumab、thyroid associated ophthalmopathy、Graves' Ophthalmopathy、Orbitopathy、Graves、Graves' Disease、Thyroid eye disease”等。语言种类限制为中文和英文。

纳入标准:①涉及TCZ治疗TAO的试验性研究或观察性研究。②包含以下结果变量中的至少一个:CAS评分(clinical activity score, CAS)、突眼度、甲状腺刺激免疫球蛋白(thyroid-stimulating immunoglobulin, TSI)或TRAb、不良反应;③可提供详细、相关数据的文献;④研究对象为疾病严重程度为中重度对激素无反应或不耐受的TAO眼病患者;⑤TCZ注射量为8 mg/kg/4周静脉滴注(intravenous, IV)包含或不包含162 mg皮下注射(hypodermic injection, IH)。

排除标准:①排除综述、系统评价、病例报道、动物实验、会议报告等文献;②无法获取全文、未提供有效数据或文献资料缺失;③研究目的设计不符合;④多次发表研究;⑤结局指标不符。

1.2 方法

1.2.1 文献质量评价

2名研究者分别对纳入的文献进行质量评价。评价方法如下:随机对照试验使用修改后的Jadad量表进行质量评价^[11],具体评估内容包括:随机序列的产生(0~2分);随机化隐藏(0~2分);盲法(0~2分);撤退与退出(0~1分)。2分为恰当,1分为描述但不清楚,0分为不恰当或未使用。1~3分视为低质量,4~7分视为高质量。采用非随机对照试验方法学评价指标(methodologic index for non-randomized studies, MINORS)对自身前后对照研究进行质量评价^[12],评价指标共12条,每一条为0~2分,16分制(适用于无对照研究)和24分制(适用于有对照组研究)评价标准如下:0~8分或0~12分为低质量文献,9~12分或13~18分为中等质量文献,13~16分或19~24分为高质量文献。研究员之间若出现不一致观点则通过讨论获得一致性结论,如

仍无法得出一致结论与第三位研究员讨论后得出。

1.2.2 数据资料的提取

由两名研究员用统一的 Excel 表格进行数据的独立提取,注意提取之前进行 3 次预实验提取。纳入研究的数据包括:纳入文献题目、作者、发表年份、总样本量、年龄、研究类型、患病时长、治疗方式、注射次数、有无伴随治疗、平均随访时长、结局指标、质量评价、结局指标等相关数据。

1.3 统计学处理

应用 Stata 18.0 统计学软件进行 Meta 分析评价。通过应用 I^2 定量分析来评价各研究结果间异质性大小(检验水准为 $\alpha = 0.1$),当 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 时,说明研究间的异质性较大,应采用随机效应模型进行统计分析,并采用逐一排除法分析敏感性,否则采用固定效应模型进行统计分析,并绘制森林图。

如纳入研究满足 10 篇及以上则做漏斗图评估发表偏倚,同时进行 Egger 检验,如 $P > 0.05$ 提示无明显的发表偏倚, $P < 0.05$ 则认为存在一定的发表偏倚,此时采用剪补法进行分析。并采用逐一排除法分析敏感性。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

在各数据库中初步检索得到 289 篇与主题相关文献,没有从其他资源途径获得的文献。通过剔除重复、研究类型不符、以及阅读文献摘要后干预措施不符的文献后得到 14 篇文献。阅读全文后剔除无法获取完整数据的文献,按照纳入标准最终有 10 篇文献被纳入研究,见图 1。

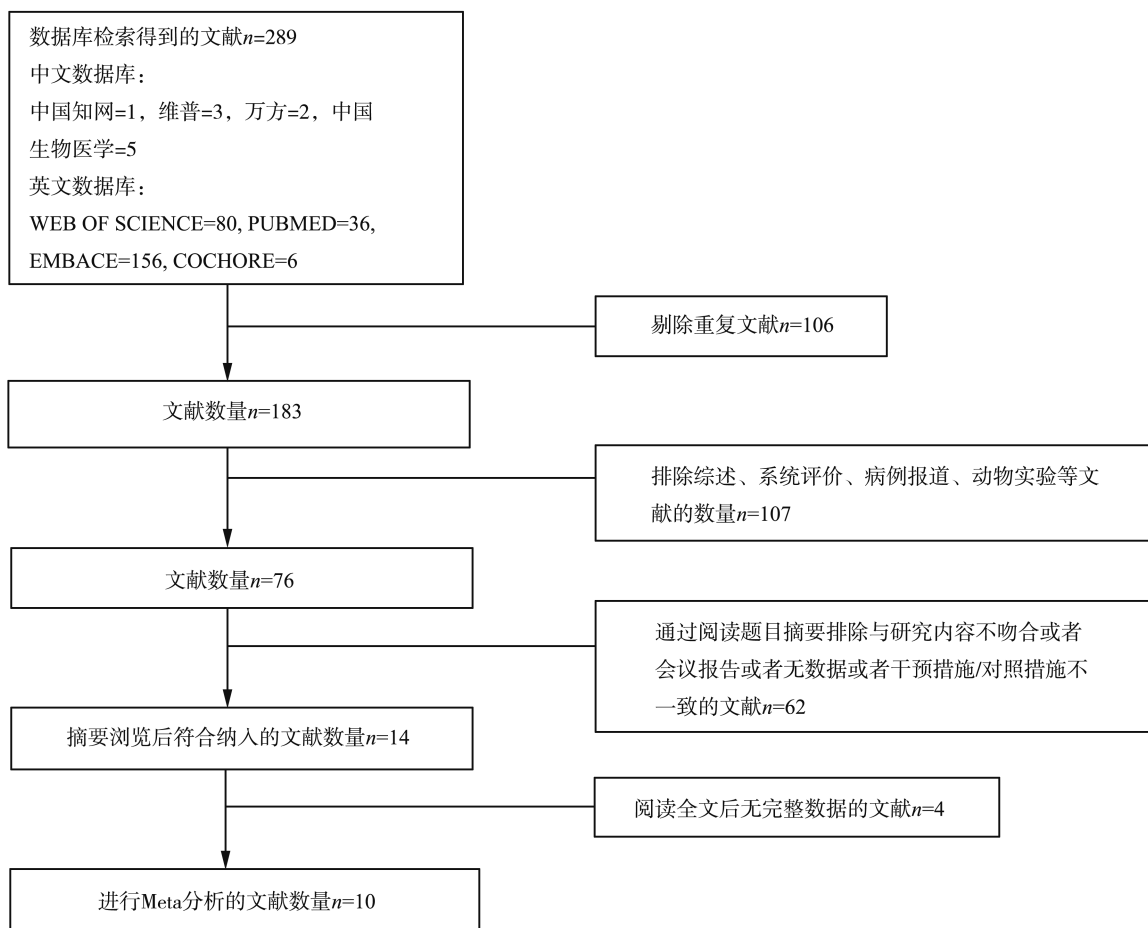


图 1 纳入 Meta 分析的文献检索策略及流程图

Figure 1 Literature search strategy and flowchart for inclusion in Meta-analysis

2.2 纳入文献基本情况及文献方法学质量评价

所纳入文献中总研究人数为 194,其中男 47 例;女 147 例,均为对激素耐药或者不耐受;其中抽烟人数有 73 例。分析初步纳入的 RCT 有 1 篇,非 RCT 有 9 篇(包括 1 篇回顾性队列研究和 8 篇自身

前后对照研究)。对纳入的 1 篇 RCT 用修改后的 Jadad 评价工具进行质量评价,为高质量。其中 9 篇非随机对照试验采用 MINORS 评价量表进行评估,其中低质量 2 篇,中等质量 7 篇;质量评价结果见表 1。

表 1 纳入文献的基本情况
Table 1 Basic information about the included literatures

研究类型	文献	年份	例数	年龄/岁	患病时长	治疗方式/月	注射次数	伴随治疗	随访时长/月	结局指标	质量评分
B	Pérez 等 ^[13]	2014	18	(47.94±8.63)	(15.72±18.22)	8 mg/kg/4 周 IV	5.38±1.6	—	14.94±5.19	(1)(6)	10 ^a
A	Perez 等 ^[14]	2018	15	(45.07±8.59)	(13.08±9.93)	8 mg/kg/4 周 IV	4	—	7	(5)(6)	7 ^c
C	Benedjái 等 ^[15]	2020	7	(50±12)	(7.97±8.6)	8 mg/kg/4 周 IV	4	—	11±4	(1)(5)(6)	16 ^b
B	Sánchez 等 ^[16]	2020	48	(51±11.8)	(10.8±7.2)	8 mg/kg/4 周 IV 或 162 mgIH	—	有	(16.1±2.1)	(1)(6)	12 ^a
B	Pérez 等 ^[17]	2021	54	(53.8±10.5)	(10.5±4.85)	8 mg/kg/4 周 IV	4.5±4.44	—	22.0±22	(1)(3)(5) (6)	11 ^a
B	Moi 等 ^[18]	2021	10	(51±6.2)	(14±14.25)	8 mg/kg/4 周 IV 及 162 mgIH	6	—	24±6	(2)(3)(5) (6)	9 ^a
B	Smith 等 ^[19]	2022	9	(55.6±9.75)	(2.89±1.25)	8 mg/kg/4 周 IV	4.2±1.48	—	23.6±10	(1)(5)(6)	9 ^a
B	Dorado 等 ^[20]	2022	10	—	—	8 mg/kg/4 周 IV	4.2±2	—	9.78±3.81	(2)(4)(5) (6)	10 ^a
B	Pampín 等 ^[21]	2023	11	(52±12)	—	8 mg/kg/4 周 IV	5±3.2	—	18±6	(5)(6)	7 ^a
B	Boutzios 等 ^[22]	2023	12	(58.4±13.4)	—	8 mg/kg/4 周 IV	—	有	—	(4)(6)	7 ^a

注:A:随机对照研究;B:自身前后对照研究;C:回顾性队列研究。伴随治疗:有(Sánchez),2例患者联合甲氨蝶呤治疗,1例患者联合硫唑嘌呤治疗。有(Boutzios),一些患者在 TCZ 治疗方案中出现甲状腺功能亢进性视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON),并接受高剂量皮质类固醇(1 g IVMP 连续 3 天)或不停止 TCZ 的紧急手术眶减压治疗。结局指标:(1)CAS 评分 10 分制;(2)CAS 评分 7 分制;(3)TRAb;(4)TSI;(5)突眼度;(6)不良反应。质量评分;a,无对照研究的使用 minors 评价量表的 16 分制;b,有对照研究的使用 minors 评价量表的 24 分制;c,随机对照研究使用修改后的 Jadad 评价量表。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 托珠单抗治疗对 CAS 评分的影响

7 项研究评估了 TCZ 治疗 TAO 患者前后的 CAS 评分,以及合并后的结果。各研究间的异质性较大($I^2 = 86.87\% > 50\%$, $P < 0.1$),采用随机效应模型。合并后的 CAS 结果为 [$SMD = -4.99$, 95% CI (-6.30~-3.67)], $P < 0.05$,说明 TCZ 治疗 TAO 患

者后,CAS 评分发生了明显的改变。见图 2。

由于合并后的异质性较大,因此根据 CSA 评分制进行亚组分析。结果显示分组后各亚组的异质性未明显降低,10 分制组 [$I^2 = 88.60\% > 50\%$, $P < 0.1$],7 分制组结果为 [$I^2 = 86.01\% > 50\%$, $P < 0.1$],说明评分制度不是 CAS 评分异质性的主要来源,见图 3。

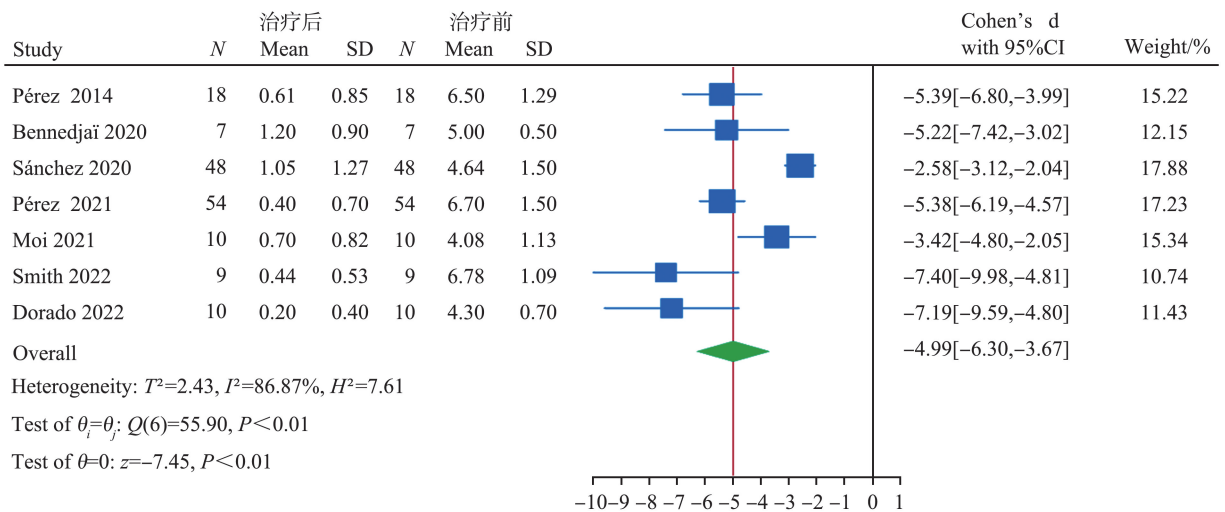


图 2 TCZ 治疗前后 CAS 评分变化森林图

Figure 2 Forest plot of changes in CAS scores before and after TCZ treatment

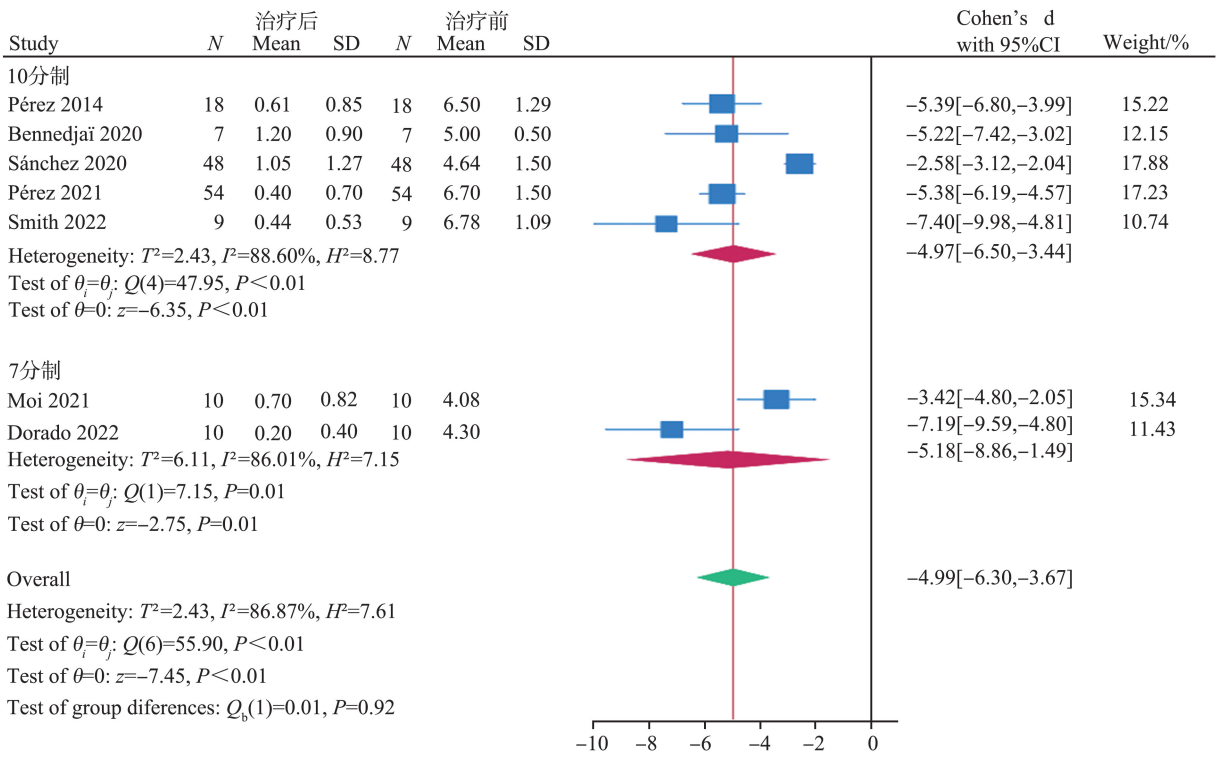


图 3 根据 CAS 评分制亚组分析森林图

Figure 3 Forest plot based on subgroup analysis of the CAS scoring system

再根据 TCZ 的注射方式进行亚组分析,结果显示分组后各亚组的异质性降低,结果为 IV 组 [$I^2 = 0.00 < 50\%, P > 0.1$], IV+IH 组结果为 [$I^2 = 19.39\% <$

$50\%, P > 0.1$],说明注射方式为 CAS 评分异质性的主要来源。见图 4。

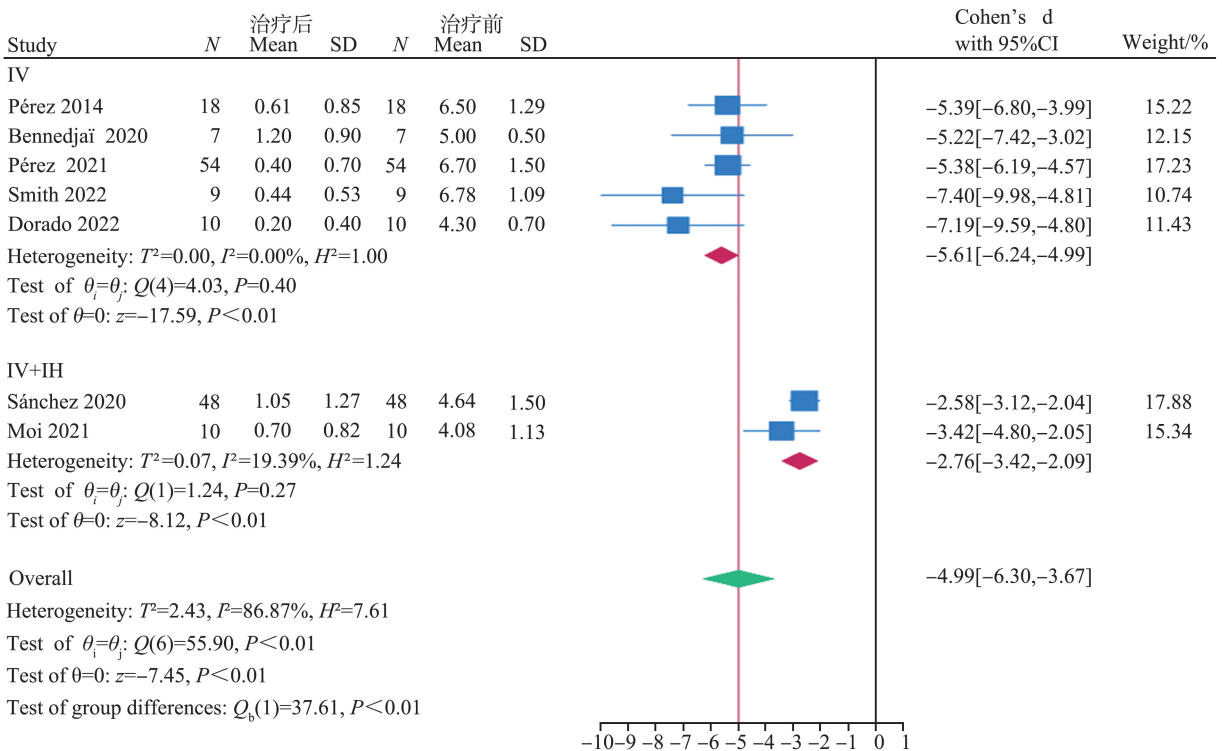


图 4 根据 TCZ 的注射方式进行亚组分析森林图

Figure 4 Forest plot of subgroup analysis based on the injection method of TCZ

对各研究进行逐一剔除后,结果均未发生明显变化,说明结果稳定可靠。纳入的 7 篇文献进行

Egger's 检验[95%CI(-8.31~0.40), $P=0.067$],没有发现明显偏倚。见图 5。

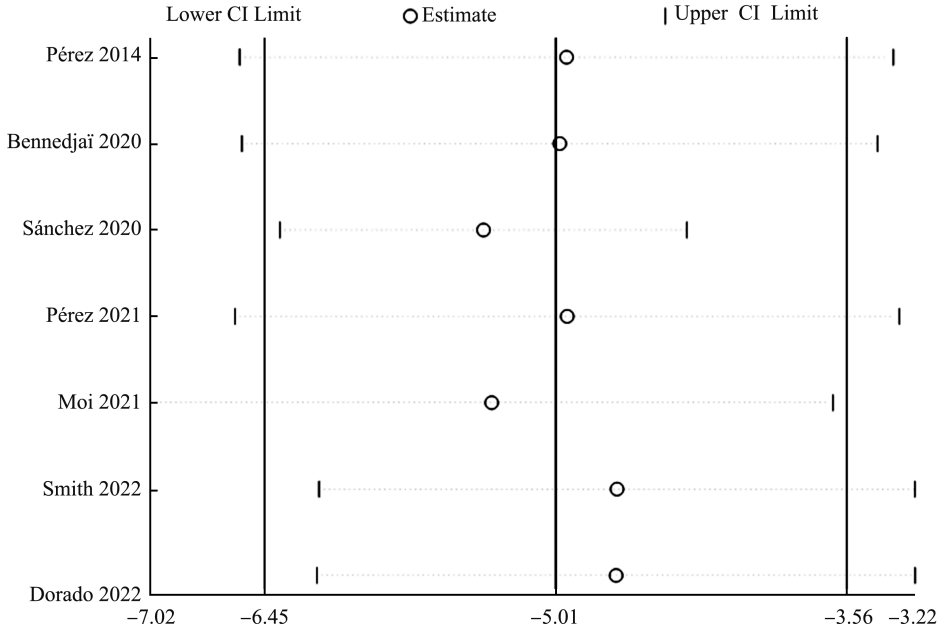


图 5 TCZ 关于 CAS 评分的敏感性分析
 Figure 5 Sensitivity analysis of TCZ regarding the CAS score

2.3.2 托珠单抗治疗前后 TSI/TRAb 结果比较

2 项研究评估了 TCZ 治疗 TAO 患者前后的 TSI, 2 项研究评估了 TCZ 治疗前后的 TRAb。将 TSI/TRAb 进行合并, 各研究间的异质性小($I^2=0%$

$<50%$, $P>0.1$), 采用固定效应模型, 合并后的 TSI/TRAb 结果为 [SMD = -0.86, 95% CI (-1.17 ~ -0.55), $P<0.05$], 表明 TAO 患者使用 TCZ 治疗后 TSI/TRAb 发生了明显变化。见图 6。

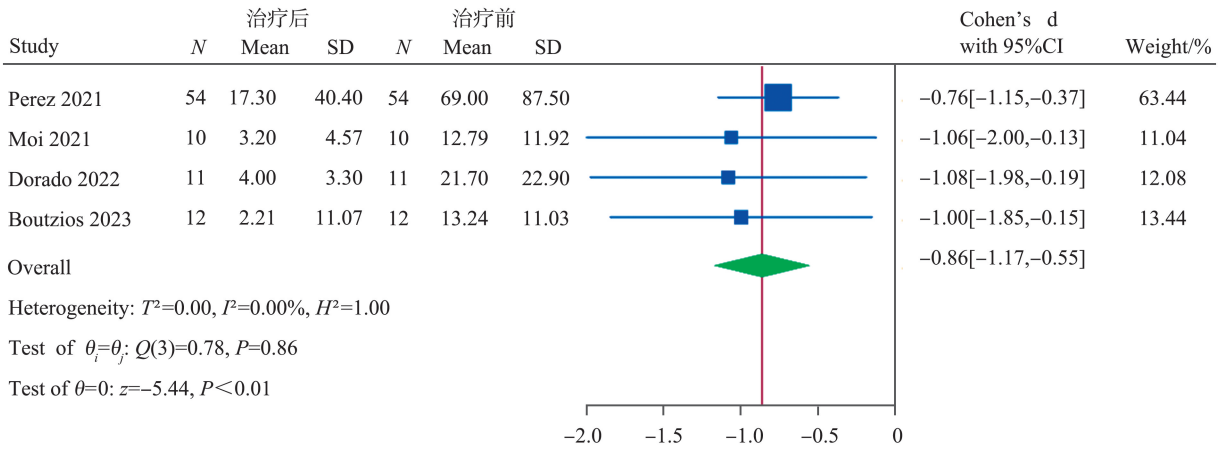


图 6 TCZ 治疗前后 TSI/TRAb 变化森林图
 Figure 6 Forest plot of TSI/TRAb changes before and after TCZ treatment

对 TSI 和 TRAb 进行亚组分析, 各亚组间的异质性均小($I^2=0%$, $P>0.1$), 采用固定效应模型, 合并后的 TRAb 结果为 [SMD = -0.80, 95% CI (-1.16 ~ -0.44), $P<0.05$]; TSI 结果为 [SMD =

-1.04, 95% CI (-1.65 ~ -0.42), $P<0.05$], 表明 TAO 患者使用 TCZ 治疗后 TSI 或 TRAb 均明显减小。见图 7。

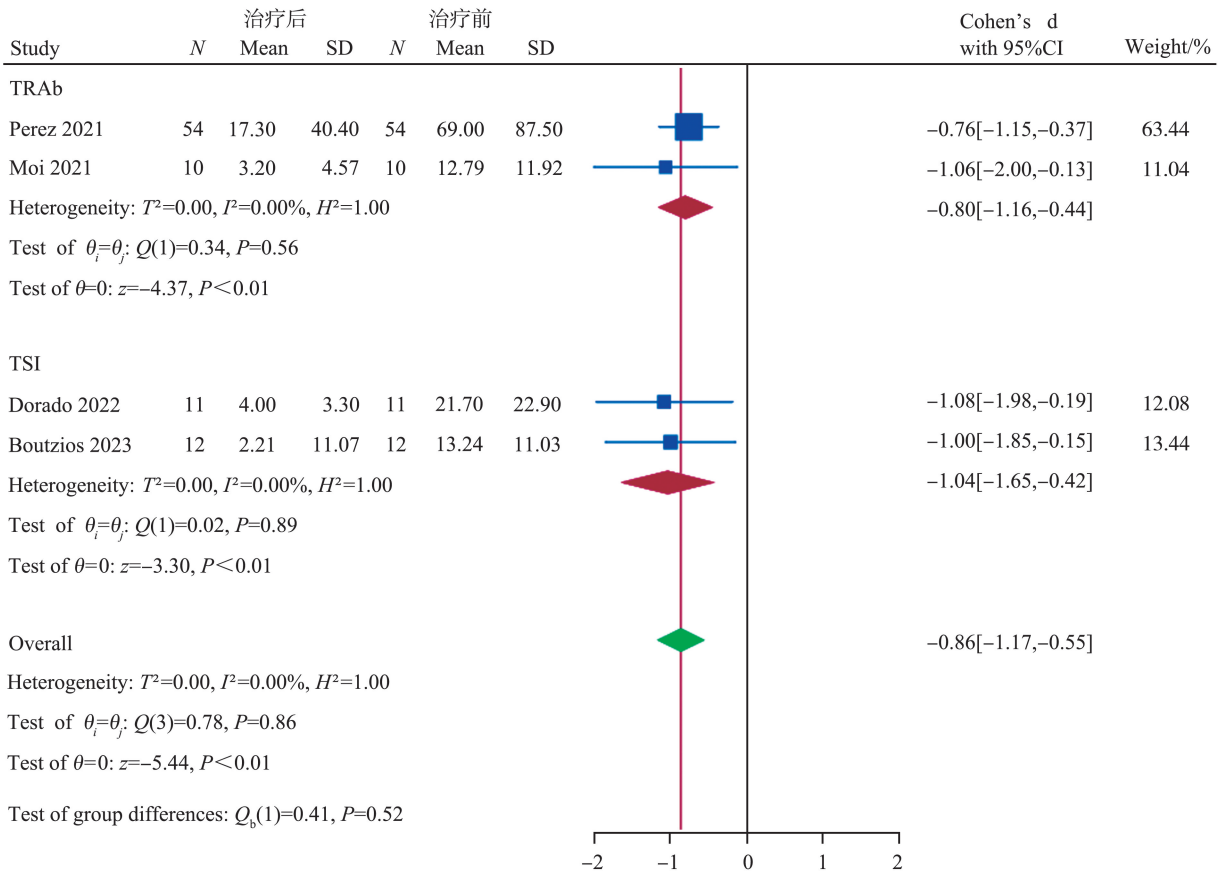


图 7 根据 TSI 亚组和 TRAb 亚组分析森林图

Figure 7 Forest plot based on TSI subgroups and TRAb subgroups analysis

对各研究进行逐一剔除的敏感性分析结果均未发生显著变化,故结果稳定可靠。使用 Egger's 检验存在发表偏倚[95%CI(-1.476 005 ~ -0.755 464 9),

$P = 0.006$],使用剪补法后结果[SMD: -0.801, 95%CI(-1.081, -0.520), $P < 0.05$],结果未发生逆转,表明结果稳定可靠。见图 8。

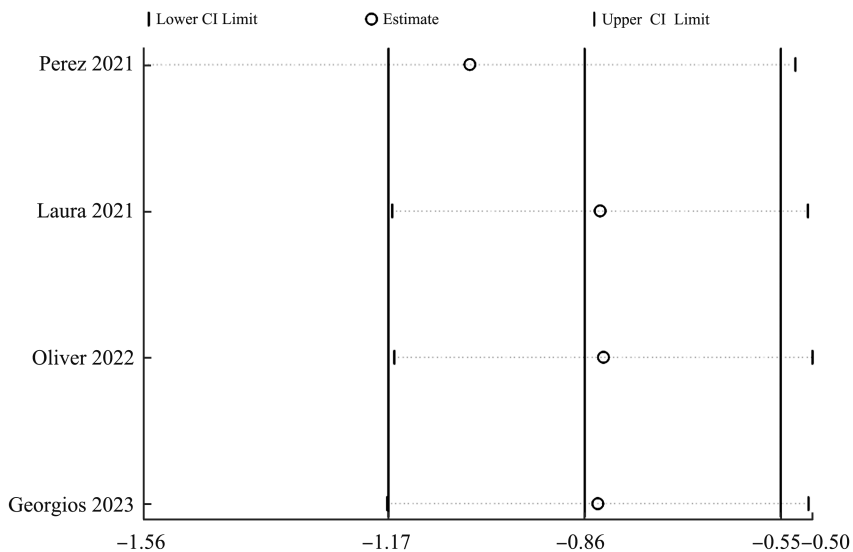


图 8 TCZ 关于 TSI/TRAb 的敏感性分析

Figure 8 Sensitivity analysis of TCZ for TSI/TRAb

2.3.3 托珠单抗治疗前后突眼度结果比较

6 项研究评估了治疗前后的突眼度,进行合并后异质性较大 ($I^2 = 64.05% > 50%$, $P < 0.1$),采用随机

效应模型。合并后的结果 [SMD: -0.81 , 95% CI ($-1.35, -0.27$), $P < 0.05$],说明 TCZ 治疗 TAO 患者后,突眼度明显发生了改变。见图 9。

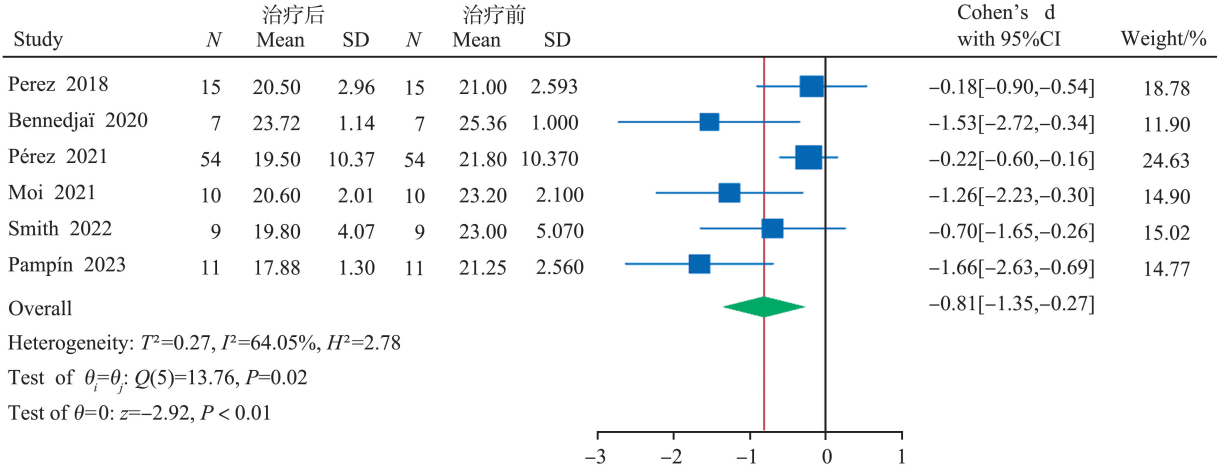


图 9 TCZ 治疗前后突眼度变化森林图
 Figure 9 Forest plot of the changes in exophthalmos before and after TCZ treatment

由于合并后异质性较大,根据注射方式进行亚组分析,各亚组间的异质性仍较大:IV 组 ($I^2 = 67.32% > 50%$, $P < 0.1$),说明 TCZ 的注射方式并不是异质性的主要来源。合并后结果为:IV 组

[SMD = -0.74 , 95% CI ($-1.34, -0.13$), $P < 0.05$], IV+IH 亚组 [SMD = -1.26 , 95% CI ($-2.23, -0.30$), $P < 0.05$],各亚组合并后的结果均具有统计学意义。见图 10。

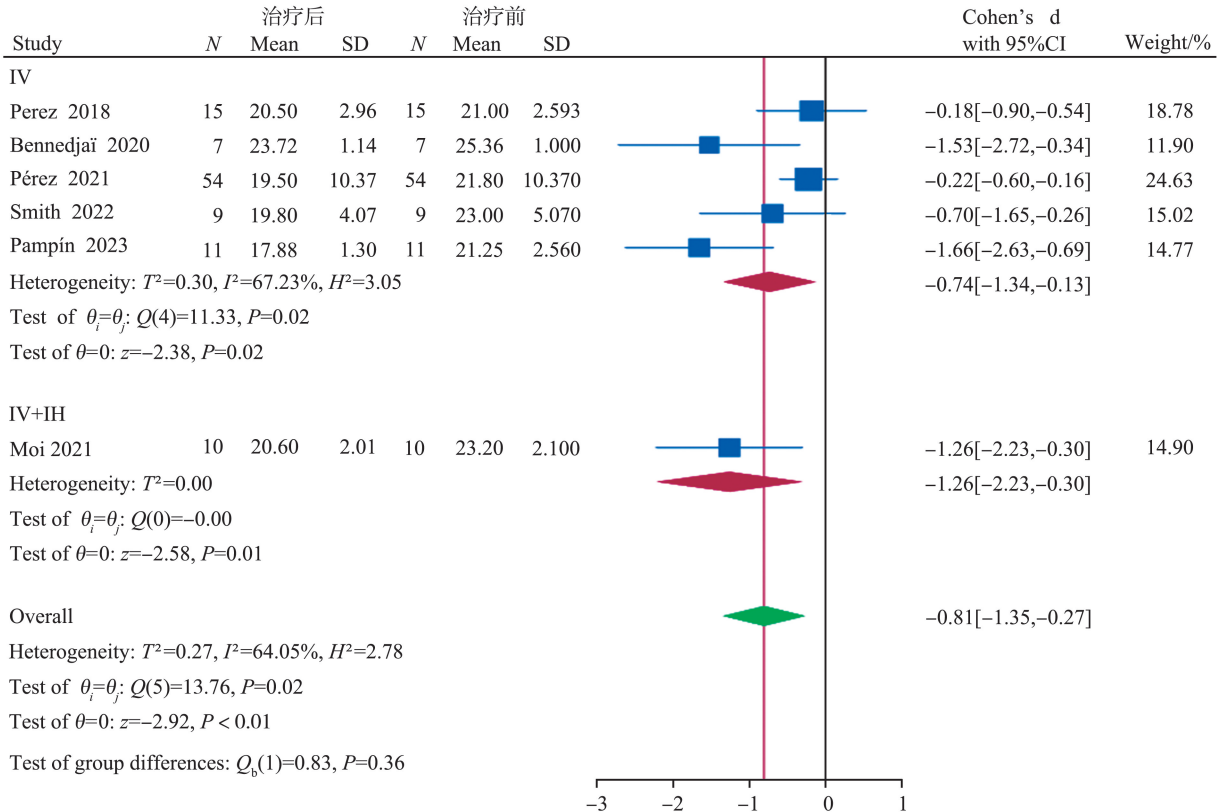


图 10 根据 TCZ 的注射方式亚组分析森林图
 Figure 10 Forest plot based on the sub-group analysis of injection methods of TCZ

再根据文献的研究类型进行亚组分析,分组后的异质性仍较大;自身前后对照组($I^2 = 66.89\% > 50\%$, $P < 0.1$),说明研究类型也不是突眼度变化的主要来源。亚组分析后合并后结果为:RCT 组 [$SMD = -0.18, 95\% CI (-0.90, -0.54)$],不

具有统计学意义;回顾性队列亚组 [$SMD = -1.53, 95\% CI (-2.72, -0.34)$, $P < 0.05$],具有统计学意义;自身前后对照亚组 [$SMD = -0.86, 95\% CI (-1.54, -0.19)$, $P < 0.05$],差异具有统计学意义。见图 11。

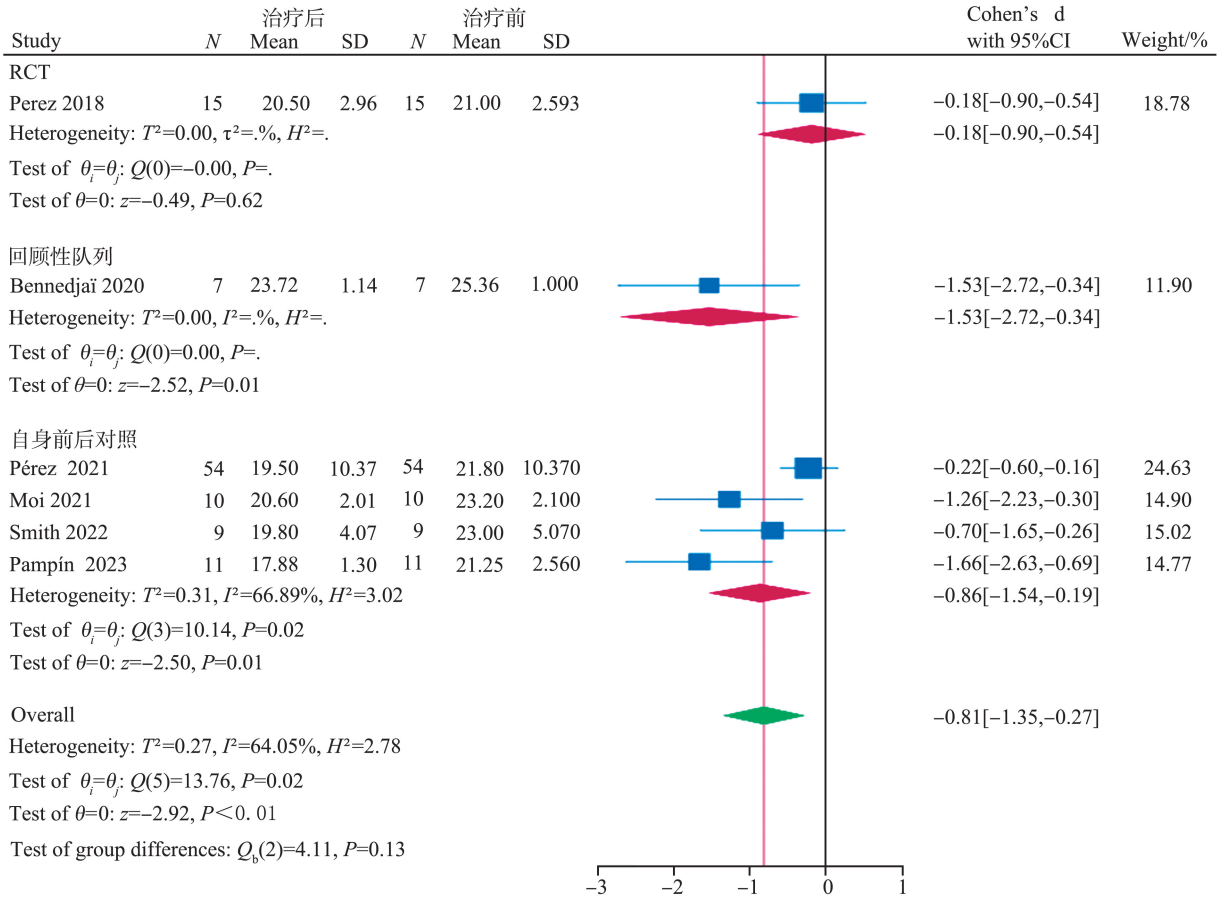


图 11 根据研究类型亚组分析森林图

Figure 11 Forest plot based on subgroup analysis by research type

对单项研究逐一剔除后进行敏感性分析,未发现明显导致异质性的单项文献。使用 Egger's 检验存在明显的发表偏倚 [$95\% CI (-5.702 85 \sim$

$-0.305 639 1)$, $P = 0.037$],使用剪补法后合并后的结果为 [$SMD: -0.500, 95\% CI (-1.104, 0.104)$],结果发生逆转,表明原始合并后的结果不稳定。见图 12。

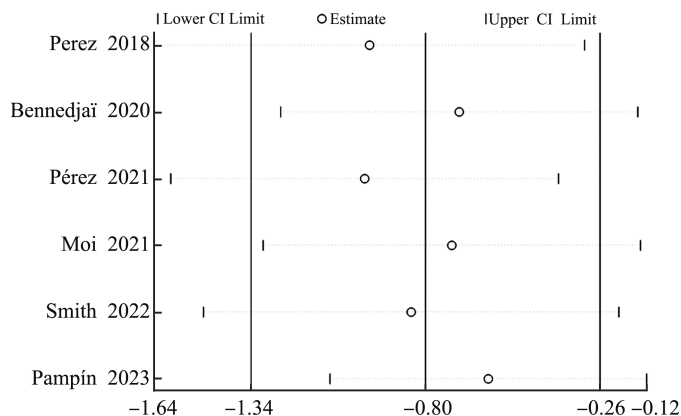


图 12 TCZ 关于突眼度的敏感性分析

Figure 12 Sensitivity analysis of TCZ regarding exophthalmos degree

2.3.4 托珠单抗治疗后不良反应的发生

10 篇文献均报道了不良反应事件的发生情况, 合并后的结果为 [Rate: 0.35, 95% CI (0.20, 0.51),

$P < 0.05$], 异质性较大 ($I^2 > 50\%$, $P < 0.1$), 因此进行亚组分析。见图 13。

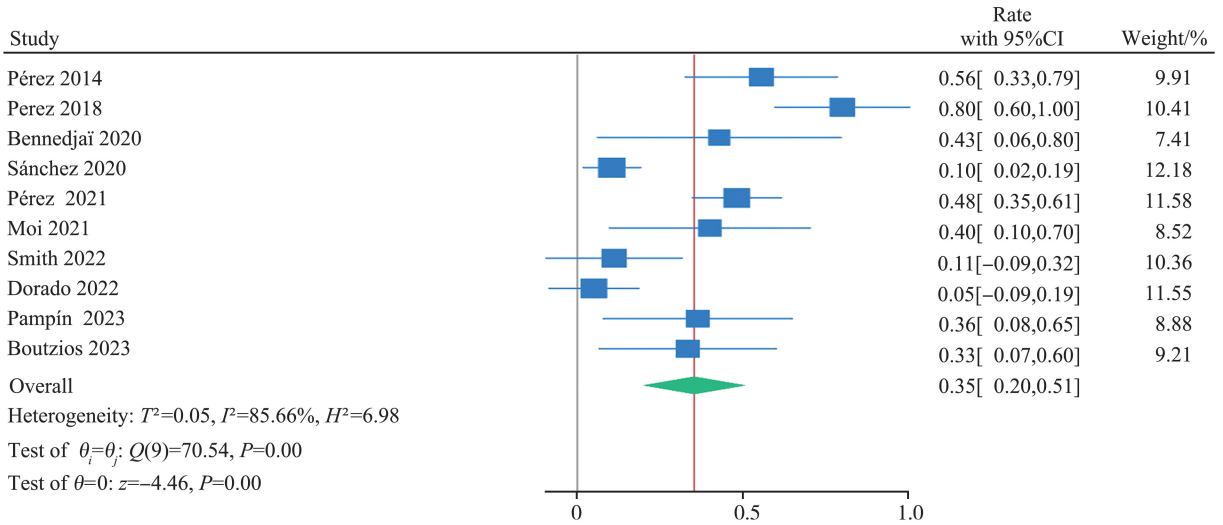


图 13 TCZ 治疗后不良反应事件发生情况森林图
 Figure 13 Forest plot of adverse reaction events after TCZ treatment

由于异质性较大, 因此对 TCZ 的注射方式进行亚组分析, 亚组间异质性较大: IV 组 ($I^2 = 83.50\%$,

$P < 0.1$); IV+IH 组 ($I^2 = 70.36\%$, $P < 0.1$), 见图 14。

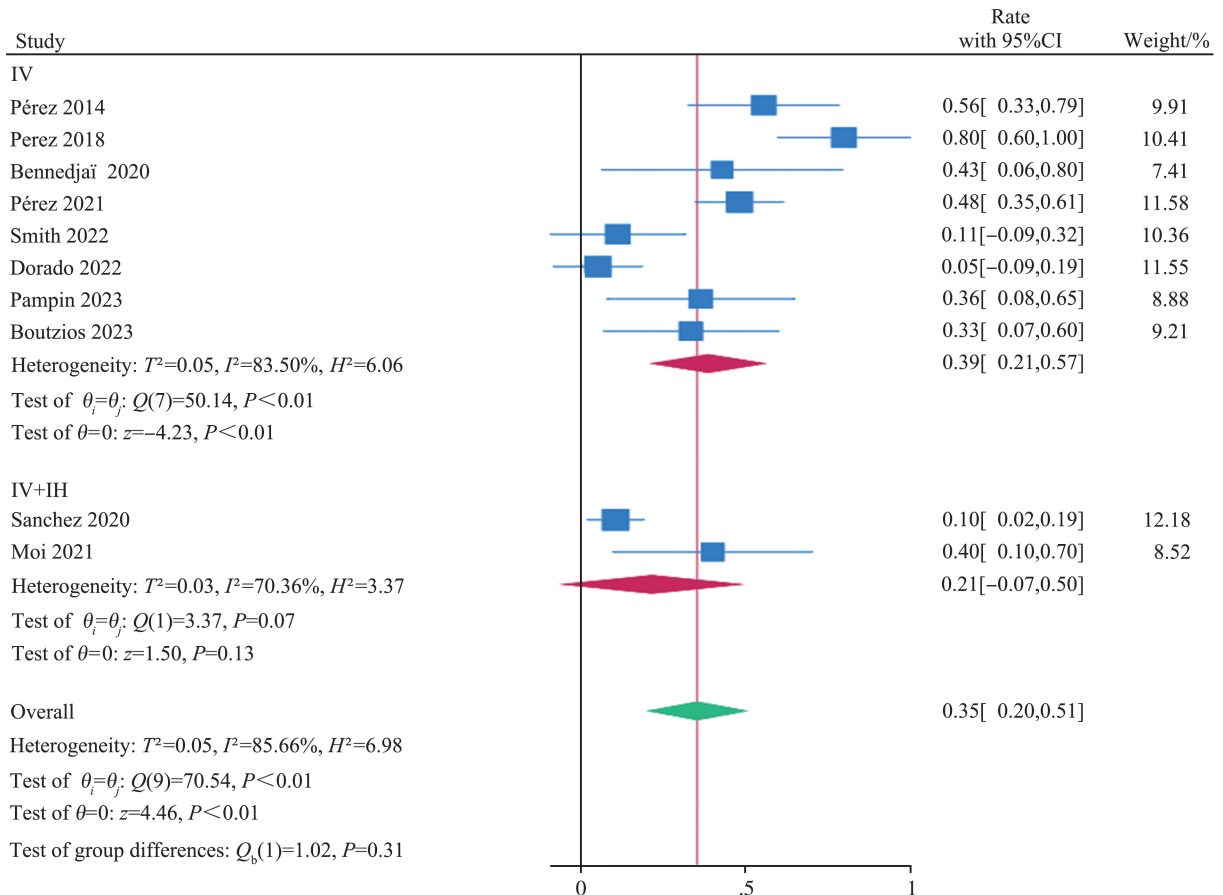


图 14 TCZ 的注射方式亚组分析森林图
 Figure 14 Forest plot of subgroup analysis of injection method for TCZ

对 TCZ 的研究类型进行亚组分析,自身前后对照研究亚组的异质性较大($I^2=80.60\%$, $P<0.1$),见图 15。

进行单个研究的敏感性分析,各研究对合并结果没有明显的变化。见图 16。

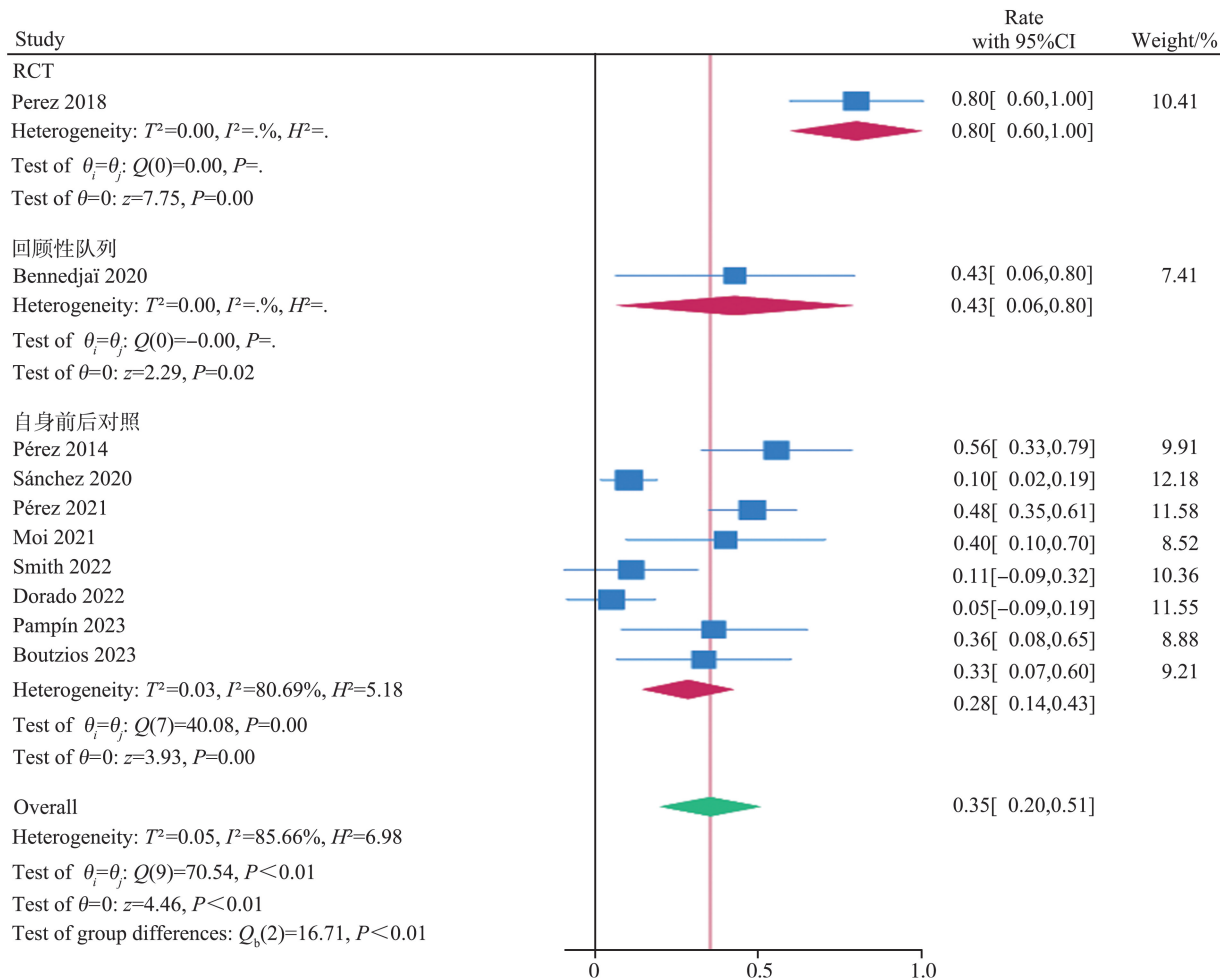


图 15 根据研究类型亚组分析森林图
Figure 15 Forest plot based on subgroup analysis by research type

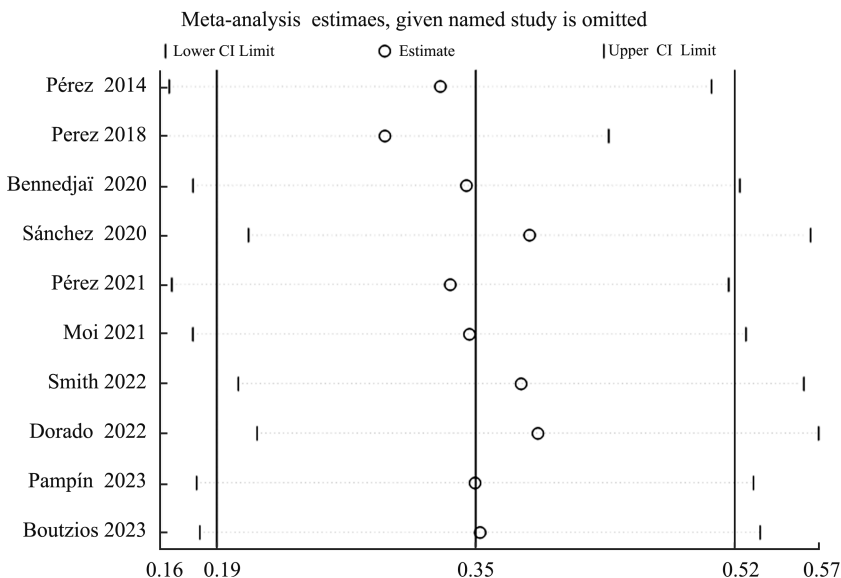


图 16 TCZ 关于不良事件的敏感性分析
Figure 16 Sensitivity analysis of adverse events by TCZ

对纳入的 10 篇研究进行漏斗图检验发表偏倚和使用 Egger's 检验,发现未存在明显的发表偏倚

[95%CI(-1.091 237~7.514 076), $P=0.124$]。见图 17。

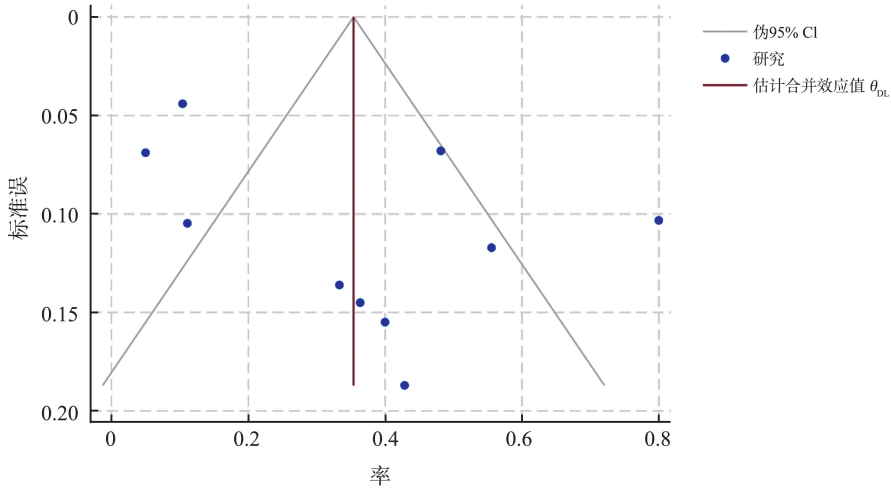


图 17 TCZ 关于不良事件的漏斗图检验
Figure 17 Funnel plot analysis of adverse events associated with TCZ

3 讨论

CAS 评分是一种经过验证的评分系统,用于区分炎症性和非炎症性 TAO。该系统在因其简单易实施性和对免疫抑制治疗的结果具有很高的预测价值在临床上被广泛使用^[23]。CAS 评分比较全面,10 项指标分别间接地反映各眼眶组织的病理状态。CAS 评分共包含 10 项条目:①自发性眼球后疼痛;②凝视或眼球活动时疼痛;③眼睑肿胀;④眼睑充血;⑤球结膜充血;⑥球结膜水肿;⑦泪阜肿胀;随访(1~3 个月)后评估的患者在包括 8~10 项的 10 分中评分;⑧眼球突出度增加>2 mm;⑨单眼任何方向眼球运动幅度下降>8°。⑩视敏度下降 1 行及以上。以上 10 项每项记 1 分。初次评分只对 1~7 项进行评分。有 2 篇研究纳入了存在对激素不耐受的患者而采用了 7 分制 CAS 评分,对不同评分制进行了亚组分析,结果表明亚组分析后各组间的异质性未明显降低,且两组间 SMD 值相近,故这两种评分制对结果可能影响不大。进行亚组分析后,只进行静脉注射 TCZ 的亚组(IV 组)CAS 评分效应量要大于联合皮下注射的亚组(IV+IH 组),这可能说明,单纯静脉注射 TCZ 的疗效可能要优于联合皮下注射。合并后的 CAS 评分效应量较大(SMD=4.99),表明 TCZ 可以有效降低 TAO 患者的活动性。

一些研究表明,促甲状腺激素受体自身抗体 (TRAb)可识别促甲状腺激素受体 (TSHR)分子上的独特结合位点^[24],在 TAO 的发病机制中起核心作用,被认为是评估预后和评估活性 TAO 对治疗反

应的极好工具^[25]。TRAbs 可分为刺激性、阻断性和凋亡性自身抗体 3 种类型,每种抗体通过识别不同的表位来执行不同的生物学功能^[26]。刺激型 TRAb(TSI)和 TSH 具有相似的功能作用,因为两者都激活环磷酸腺苷(cAMP)信号通路,导致独立于正常 TSH 反馈机制的甲状腺刺激。分化脂肪细胞和成纤维细胞产生的高水平 IL-6 可刺激 B 淋巴细胞并产生 TSI。TSI 激活 TSH-R/IGF-1R 复可进一步诱导脂肪生成产生糖胺聚糖、脂肪生成、炎症或纤维化。生物测定是基于细胞的检测,用于评估 TRAb 的功能活性,通过它们对稳定转染 TSH-R 的细胞系中 cAMP 或荧光素酶产生的影响,可以区分 TSH-R 刺激性自身抗体 (TSI) 和 TSH-R 阻断或中性自身抗体^[27]。然而生物测定法的使用通常仅限于研究实验室,尚未广泛使用^[28],因此临床上多使通过检测 TRAb 辅助 TAO 诊疗。不过 Khamisi 等^[29]发现在纳入的 TAO 人群中的 TSI 和 TRAb 高度相关,TSI 和 TRAb 在 TAO 和非 TAO 患者之间在访视或随访时之间没有显著差异,从而认为与 TRAb 相比,TSI 对 TAO 的预测和管理没有额外的益处。本研究将 TSI 和 TRAb 的数据进行合并,合并后的异质性较小($I^2<50%$),验证了 Khamisi 的观点,且经 TCZ 治疗后 TSI/TRAb 明显降低,表明 TCZ 可以积极降低免疫活性。

眼球突出程度作为疾病严重程度的主要指标之一,会让患者的外貌发生变化,影响患者身心健康。将突眼度进行合并后,TCZ 治疗后的突眼度明显下降。经过注射方式及研究类型进行亚组分析后,并

没有降低异质性,说明研究之间的异质性可能是多因素的。我们对突眼度变化效应量较小的三篇研究进一步分析。在 Pérez 等^[14]中使用托珠单抗组的突眼度变化(1.5 (2.0,0.5))虽较小,但是较安慰剂(0.0 (0.5, 1.0))相比明显改善,具有统计学意义($P = 0.01$)。在 Pérez 等^[17]研究中,有 40 只眼(37.4%)突眼度 <20 mm,文中为了更好地分析突出,根据最初的突眼测量将患者分为四组: <20 mm, 21~22 mm, 23~24 mm 和 ≥ 25 mm,使用托珠单抗治疗后的突眼度变化均值分别为 1.2、2.4、2.7、3.8 mm (均 $P < 0.05$),表明初始突眼度的大小对治疗效果影响较大,且初始突眼度越大,改善越明显。在 Pampín 等^[21]研究中,3 例患者因仍处于活动期或 TR-Ab 阳性,分别接受了 11、15、10 次托珠单抗治疗,相比于常规的四次注射疗程,更多次的注射疗程使得突眼度变化可能更大。以上分析说明这三篇研究突眼度变化效应量虽然较小,但仍具有统计学意义,仍支持 TCZ 有益于眼球突出度的下降。

虽然静脉注射糖皮质激素仍然是活动中重度 TAO 的首选治疗方法,然而其较高的复发率和存在急性致命的肝毒性使得人们迫切寻找一种新的治疗方式^[30]。根据合并的结果来看,不良事件的发生率为 35%(20%~51%),多为轻、中度,常见的不良反应包括中性粒细胞减少和高胆固醇血症,其余不良反应还包括感染性疾病、转氨酶升高、急性肾盂肾炎,减少药物剂量或停药并对症治疗均自发消退。Moi^[18]还报道了 3 例在随访期间被确诊为癌,但他们认为癌症与 TCZ 治疗的关联可能是偶然的,因为暴露于该药物的时间相对较短。此外,在 GD 患者中,甲状腺癌、乳腺癌和上消化道癌是最常见的恶性肿瘤,故认为观察到的癌症数量可能与潜在疾病有关。此外吸烟是 TAO 和乳腺癌的共同易感因素^[31],可能增加患恶性肿瘤的风险,因此建议对接受高剂量免疫抑制剂的易感人群进行定期的癌症筛查。虽然不良反应的分析中的异质性较高,但是敏感性分析中没有发现对合并结果有显著影响的单篇研究,可能是缺乏统一的标准。但总体而言,各研究均表示出现的不良反应为轻度,因此对激素抵抗或不耐受的 TAO 患者对托珠单抗有良好的耐受性。

综上所述,TCZ 可以降低 TAO 患者异常免疫活性,从而降低疾病活动性,改善眼球突出度,总体而言,大多数患者使用 TCZ 后的不良事件多为轻中度,严重不良事件少见,因此临床上对于耐激素或者对激素不耐受的 TAO 患者而言,TCZ 仍是不错的选择。但由于可能存在机会性感染,因此在用药及

随访期间,应定期监测。本文的局限性包括:①本文纳入的研究类型多为单臂研究,发表的 TCZ 治疗 TAO 的随机对照试验仅为 1 篇,总体纳入的研究质量不高;②检索的数据库有限,可能存在未检索到的符合纳入条件的研究;③纳入的研究未明确说明突眼度和 TSI/TRAb 的测量方式,CAS 评分主观性较强,可能存在测量偏倚等。以上均为本分析的局限性,因此迫切需要高质量、大样本的随机对照试验来加以证实 TCZ 在不耐受或抵抗激素型 TAO 的临床疗效。

参考文献:

- [1] Bahn RS. Current insights into the pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 773-778. doi: 10.1055/s-0035-1555762
- [2] HUANG Yazhuo, FANG Sijie, ZHANG Shuo, et al. Progress in the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy and new drug development[J]. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2020, 10(3): 174-180. doi: 10.4103/tjo.tjo_18_20
- [3] Hu Y, Chen JH, Lin K, et al. Efficacy and Safety of intravenous monoclonal antibodies in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1160936. doi: 10.3389/fendo.2023.1160936
- [4] Antonelli A, Fallahi P, Elia G, et al. Graves' disease: Clinical manifestations, immune pathogenesis (cytokines and chemokines) and therapy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020, 34(1): 101388. doi: 10.1016/j.beem.2020.101388
- [5] Dik WA, Virakul S, van Steensel L. Current perspectives on the role of orbital fibroblasts in the pathogenesis of Graves' ophthalmopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 83-91. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.007
- [6] Zhang PB, Zhu H. Cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2528046. doi: 10.1155/2022/2528046
- [7] Bahn RS. Thyrotropin receptor expression in orbital adipose/connective tissues from patients with thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2002, 12(3): 193-195. doi: 10.1089/105072502753600124
- [8] Ueland HO, Ueland GÅ, Løvås K, et al. Novel inflammatory biomarkers in thyroid eye disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(2): 293-300. doi: 10.1530/EJE-22-0247
- [9] Hai YP, Saeed MEM, Ponto KA, et al. A multicenter, single-blind, case-control, immunohistochemical study of orbital tissue in thyroid eye disease[J]. *Thyroid*, 2022, 32(12): 1547-1558. doi: 10.1089/thy.2022.0173

- [10] Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (actemra)[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(9): 1972-1988. doi: 10.1080/21645515.2017.1316909
- [11] Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, et al. Scales to assess the quality of randomized controlled trials; a systematic review[J]. *Phys Ther*, 2008, 88(2): 156-175. doi: 10.2522/ptj.20070147
- [12] Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. *ANZ journal of surgery*. 2003, 73(9): 712-716. doi: 10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x
- [13] Pérez-Moreiras JV, Alvarez-López A, Gómez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(2): 162-167. doi: 10.1097/IOP.0000000000000037
- [14] Pérez -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. doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038
- [15] Bennedjaj A, Bouheraoua N, Gatifossé M, et al. Tocilizumab versus rituximab in patients with moderate to severe steroid-resistant Graves' orbitopathy[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2022, 30(2): 500-505. doi: 10.1080/09273948.2020.1808688
- [16] Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M, et al. Anti-IL-6 receptor tocilizumab in refractory Graves' orbitopathy: national multicenter observational study of 48 patients[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): 2816. doi: 10.3390/jcm9092816
- [17] Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, et al. Steroid-resistant Graves' orbitopathy treated with tocilizumab in real-world clinical practice: a 9-year single-center experience[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 706. doi: 10.3390/jcm10040706
- [18] Moi L, Hamedani M, Ribi C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(3): 363-370. doi: 10.1111/cen.14655
- [19] Smith LD, Moscato EE, Seiff SR. Tocilizumab for the management of thyroid-associated orbitopathy [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2022, 38(2): 188-192. doi: 10.1097/IOP.0000000000002027
- [20] Dorado Cortez O, Grivet D, Perrillat N, et al. Treatment of corticosteroid-resistant Graves' orbitopathy with tocilizumab: a single-centre prospective study [J]. *Orbit*, 2023, 42(4): 411-417. doi: 10.1080/01676830.2022.2119262
- [21] Pampín-Sánchez R, Martínez-Mugica-Barbosa C, Fonseca-Aizpuru EM, et al. Outcome of tocilizumab treatment in corticosteroid-resistant thyroid eye disease [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(3): 113-117. doi: 10.1016/j.medcli.2022.05.007
- [22] 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. doi: 10.3389/fendo.2023.1186105
- [23] Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 47(1): 9-14. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x
- [24] Sugawa H, Akamizu T, Kosugi S, et al. Presence of heterogeneous thyroid-stimulating antibodies in sera from individual Graves' patients as shown by synthesized thyrotropin receptor peptide application: evidence showing two independent epitopes and a possible recognition of two epitopic regions by one antibody molecule[J]. *Eur J Endocrinol*, 1995, 133(3): 283-293. doi: 10.1530/eje.0.1330283
- [25] Lantz M, Planck T, Asman P, et al. Increased TRAb and/or low anti-TPO titers at diagnosis of Graves' disease are associated with an increased risk of developing ophthalmopathy after onset[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(2): 113-117. doi: 10.1055/s-0033-1363193
- [26] Kotwal A, Stan M. Thyrotropin receptor antibodies-an overview[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(4S Suppl 1): S20-S27. doi: 10.1097/IOP.0000000000001052
- [27] Lytton SD, Kahaly GJ. Bioassays for TSH-receptor autoantibodies: an update[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 10(2): 116-122. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.018
- [28] Kahaly GJ. Bioassays for TSH receptor antibodies: quo vadis? [J]. *Eur Thyroid J*, 2015, 4(1): 3-5. doi: 10.1159/000375445
- [29] Khamisi S, Lundqvist M, Engström BE, et al. Comparison between thyroid stimulating immunoglobulin and TSH-receptor antibodies in the management of Graves' orbitopathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2023, 131(4): 236-241. doi: 10.1055/a-2021-0596
- [30] Marcocci C, Watt T, Altea MA, et al. Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 247-253. doi: 10.1530/EJE-11-0779
- [31] Macacu A, Autier P, Boniol M, et al. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 154(2): 213-224. doi: 10.1007/s10549-015-3628-4