

替妥木单抗在甲状腺相关眼病治疗中的不良反应及预防策略

朱燕飞, 曾程程, 魏锐利

引用: 朱燕飞, 曾程程, 魏锐利. 替妥木单抗在甲状腺相关眼病治疗中的不良反应及预防策略. 国际眼科杂志 2023; 23(12): 1983-1987

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No.81770959); 海军军医大学基础医学研究青年启动基金项目 (No.2022QN081)

作者单位: (200003) 中国上海市, 海军军医大学第二附属医院上海长征医院

作者简介: 朱燕飞, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼眶病、甲状腺相关眼病。

通讯作者: 魏锐利, 硕士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 眼科主任, 研究方向: 眼眶病、眼眶肿瘤、甲状腺相关眼病. ruiwei@126.com

收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-10-26

摘要

甲状腺相关眼病 (TAO) 是一种与甲状腺功能异常相关的自身免疫性疾病, 会显著影响患者的生活质量, 可导致视力障碍和容貌损毁。传统的治疗方法往往不尽如人意。研究发现, 替妥木单抗 (teprotumumab) 是一种可抑制胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 的人源单克隆抗体, 目前已成为 TAO 的新兴靶向治疗药物。尽管此药已证明在 TAO 治疗中有效且相对安全, 但随着临床应用的不断推广, 关于此药引发的不良反应值得引起广大眼科医师的重视, 包括听力损害、高血糖、腹泻、肌肉痉挛、输液反应、认知功能减退、甲状腺功能抑制、脱发、恶心和疲劳等。此药总体耐受性良好, 大多数不良事件的严重程度为轻度或中度。本文对当前替妥木单抗在 TAO 治疗中的不良反应及预防策略进行了综述。

关键词: 甲状腺相关眼病; 替妥木单抗; 不良反应; 胰岛素样生长因子 1 受体

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.09

Adverse reactions and precautions of teprotumumab in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy

Yan-Fei Zhu, Cheng-Cheng Zeng, Rui-Li Wei

Foundation items: General Program of the National Natural Science Foundation of China (No.81770959); Youth Foundation of Basic Medical Research of Naval Military Medical University (No.2022QN081)

The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University; Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Rui-Li Wei. The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University; Shanghai Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China. ruiwei@126.com

Received: 2023-03-02 Accepted: 2023-10-26

Abstract

• Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an autoimmune disease associated with thyroid dysfunction that can significantly impact quality of life, result in visual impairment and facial disfigurement. Traditional treatments are often unsatisfactory. Studies have shown that teprotumumab, a human monoclonal antibody that can inhibit insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R), has become an emerging targeted drug for TAO. Although the drug has proven to be effective and relatively safe in the treatment of TAO, adverse reactions are worthy of attention of ophthalmologists with the continuous promotion of clinical application, including hearing impairment, hyperglycemia, diarrhea, muscle spasms, infusion reactions, cognitive decline, thyroid suppression, alopecia, nausea and fatigue. Teprotumumab was generally well tolerated, with most adverse events being mild or moderate in severity. This paper aims to review the adverse reactions and precautions of teprotumumab in the treatment of TAO.

• KEYWORDS: thyroid-associated ophthalmopathy; teprotumumab; adverse reaction; insulin-like growth factor 1 receptor

Citation: Zhu YF, Zeng CC, Wei RL. Adverse reactions and precautions of teprotumumab in the treatment of thyroid-associated ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(12): 1983-1987

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是一种自身免疫性疾病, 是成人最常见的眼眶病之一, 常见于 Graves 病 (Graves disease, GD) (80%), 也见于甲状腺功能正常 (10%)、桥本甲状腺炎或甲状腺癌 (10%) 等^[1]。其主要临床表现为眼球突出、结膜充血水肿、复视等, 严重者发生视神经病变或角膜溃疡, 影响视力甚至失明。治疗上缺乏特异性, 仅以临床对症治疗为主, 该病是眼科的难治性疾病之一。目前, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 已批准一种新型靶向药物替妥木单抗 (teprotumumab) 用于治疗 TAO, 该药在活动期中重度 TAO 患者的 II 期和 III 期随机临床试验

(randomized clinical trial, RCT)中都表现出显著疗效^[2-3]。替妥木单抗是一种人源单克隆抗体,能以高度亲和性和特异性与胞外的胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)结构域特异性结合^[4-5],该药与IGF-1R结合后会诱导抗体-受体复合物的内化,从而诱发其降解。由于IGF-1R与促甲状腺激素受体(thyroid stimulating hormone receptor, TSHR)在结构和功能上均密切相关,该药抑制TSHR信号通路并阻断自身抗体攻击眼眶成纤维细胞^[5-7]。因此,减少了透明质酸的产生和细胞因子的刺激,从而阻断活动期TAO的病理性免疫反应^[8]。总体而言,替妥木单抗的药物相关不良反应并不严重且可控。然而,在肯定其药效的同时,该药引发的不良反应也应引起重视。本文对近年来有关替妥木单抗在TAO治疗中的不良反应及预防策略进行了综述。

1 听力损害

在诸多不良反应中,听力损害可能是最令人担忧的。替妥木单抗是一种通过靶向IGF-1R来抑制IGF-1途径的生物制剂。众所周知,IGF-1是一种神经保护剂,对内耳的发育和维持耳蜗毛细胞增殖存活至关重要^[9]。该药阻断耳蜗毛细胞和支持细胞上IGF-1与IGF-1R的结合,减弱了促生存信号,导致细胞数量减少。Okano等^[10]研究表明,遗传性IGF-1缺乏与永久性听力丧失有关。Lassale等^[11]也发现IGF-1水平增高会降低年龄相关性听力损失的风险。鉴于IGF-1与耳部健康的密切关系,认为IGF-1R抑制是听力变化的危险因素是合理的^[12]。

听力损害是该药最常见的不良反应之一(10%)。在TAO的Ⅱ期和Ⅲ期试验中^[2-3],替妥木单抗组有8例(9.5%)出现听力相关不良反应(安慰剂组0例);在Ⅲ期试验的扩展性研究中^[13],报告了5例(10.9%)听力相关不良反应。最常见的不良反应是听力减退(5例)、耳聋(3例)、耳鸣(3例)和咽鼓管异常(2例)^[13]。此外,在一项对27例接受替妥木单抗治疗患者的前瞻性观察研究中^[14],22例(81.5%)在平均输注3.8次后出现新的主观耳部症状,且仅有45.5%(5/11)的听力损失患者得到完全恢复。Chow等^[15]报道了1例50多岁女性患者与替妥木单抗相关的感音神经性耳聋的病例。该患者在第3次输注后出现间歇性耳鸣,第5次输注后出现明显的听力损失。Sears等^[16]也报道该药导致的耳部不良反应发生率高达30%。另外,听力损害与许多致残疾病有关,包括认知衰退、痴呆症和抑郁症^[17]。研究还发现,GD患者可能存在听力损失的特殊风险^[18-19]。Berker等^[18]报道了GD患者高频(8000Hz)听力损失的优势比为14.97。Mahafzah等^[19]也报道,23.5%的GD患者存在轻度至中度的感音神经性耳聋。在对98例新发GD患者的研究中^[20],18.4%患者存在IGF-1缺乏,IGF-1血清水平低于年龄正常值2个标准差。此外,多个已发表的替妥木单抗相关性听力损失病例客观地证明了持续性和潜在永久性感音神经性耳聋^[21-23]。

因此,治疗前应向患者说明与替妥木单抗相关的听力损害风险,并与TAO导致的视功能恶化风险进行权衡。同时,要严密筛查已知危险因素(既往听力损失病史、内耳病变、高龄、吸烟、耳毒性药物、高血压、糖尿病和长期暴露于噪音环境等),仔细考虑听力变化对患者日常生活的

影响。眼科、耳鼻喉科、听力学和内分泌科的团队协作管理非常重要^[24]。治疗前应建立基线耳科学检查和听力学测试,比如咽鼓管功能检查、标准纯音听力测试、扩展高频听力测试等,以识别高危患者并密切监测早期听力障碍症状(耳闷、耳鸣、听力减退等)。高危患者在每次用药后和停药后应重复耳科和听力检查,以早期识别亚临床听力损害^[25]。

有研究证实,IGF-1对过度噪音^[26]、氨基糖苷类抗生素^[27]和缺血性损伤^[28]所致的耳蜗损伤具有保护作用。Nakagawa等^[29]也报道24例患者在蜗窗区注射IGF-1治疗,56%患者听力得到改善。虽然局部应用IGF-1治疗突发性感音神经性耳聋有效^[30],但目前还没有报道其对替妥木单抗相关耳毒性的疗效。关于IGF-1是否能够预防该药引起的听力损害,值得再深入研究。此外,助听器已经在数名听力受损患者中得到了有效的应用^[14]。为建立更安全、更清晰的治疗指南,未来需要进一步研究来更好地描述与该药相关的听力损害特征,包括其危险因素、频率、幅度以及与个体易感性、药物剂量和治疗持续时间相关的可逆性^[30]。

2 高血糖

研究发现,部分患者在接受替妥木单抗治疗后具有明显的血糖波动。下丘脑-垂体轴紊乱可能引起血清中葡萄糖升高,抑制IGF-1R可减少对生长激素分泌的反馈抑制,导致生长激素水平升高,进而增加葡萄糖的产生和胰岛素的抵抗。Lee等^[31]认为高血糖是由于IGF-1R和胰岛素受体的部分同质性而产生的不良反应。对胰岛素受体信号的间接影响也许起到了一定作用,IGF-1R抑制剂阻断了胰岛素受体,阻止胰岛素与受体结合,从而抑制细胞摄取葡萄糖,导致高血糖的发生^[32]。

该药制造商在处方药信息中明确指出,高血糖的发生率约为10%。在TAO的Ⅱ期和Ⅲ期试验中^[2-3],发生了9例高血糖不良事件,其中8例发生在替妥木单抗组,1例发生在安慰剂组。在替妥木单抗组的10例有糖尿病病史或糖耐量受损的患者中,有5例(50%)经历了与治疗相关的高血糖不良事件。相比之下,74例无糖耐量受损的患者中仅3例(4.1%)出现高血糖。由此可见,高血糖不良反应更多出现在有糖尿病病史或糖耐量受损的患者中^[2]。2021年,Shah等^[33]报道了1例56岁女性TAO患者在第1次输注替妥木单抗治疗3wk后出现高血糖症状,最终发生高渗性高血糖状态(hyperosmolar hyperglycemic state, HHS)。该患者有3a前驱糖尿病病史,多年来血糖控制良好,在用药前1mo,糖化血红蛋白为6.1%。Shah等^[33]认为替妥木单抗是导致患者血糖控制恶化,并最终发生HHS的原因。高血糖是IGF-1R抑制剂的不良反应,这个病例突出了该药引发严重高血糖和HHS的可能性。

显然,在接受替妥木单抗治疗的患者中监测血糖水平是十分重要的,尤其要重视高危人群的监测(前驱糖尿病患者、糖尿病患者、老年人和高危族群),必要时还应配合降糖药物控制。患者在用药前应进行空腹血糖和糖化血红蛋白检测来明确血糖控制情况。眼科与内分泌科应密切协作,共同探讨高血糖的风险及其相关症状,而糖尿病患者应推迟用药,直到将糖化血红蛋白控制在合理范围。

当然,治疗期间增加血糖监测的频率很重要,根据基

线糖尿病状态和其他危险因素进行灵活调整。高血糖很可能发生在治疗的早期,一旦出现高血糖,就应积极采取控制高血糖的具体有效措施,比如用药期间每天监测患者的空腹和餐后血糖,并通过每周的随访来调整降糖药的用法用量^[34]。未来则需要更多的研究来分析接受替妥木单抗治疗后严重高血糖和 HHS 的发生率。

3 炎症性肠病

研究表明,许多自身免疫性疾病的血清 IGF-1 水平与疾病严重程度呈负相关,包括类风湿性关节炎和炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[35-37]。尽管 IBD 的病因尚不清楚,但活动期患者血清中 IGF-1 水平降低^[38]。这可能是继发于胃肠功能障碍和获得性生长激素抵抗^[39]。在正常情况下,IGF-1 受生长激素刺激以促进细胞增殖、体细胞生长和细胞合成过程。研究发现,IGF-1R 在肠上皮细胞和平滑肌细胞上表达,肠间充质细胞来源的 IGF-1 调节邻近肠上皮细胞的生长和功能^[40]。在胃肠道中,IGF-1 可能在促进黏膜增殖修复、防止细胞凋亡、支持黏膜屏障功能和减轻炎症方面发挥关键作用^[41-44]。因此,可以推测,抑制 IGF-1R 将导致血清和胃肠道 IGF-1 水平下降。由替妥木单抗抑制 IGF-1R 引起的 IGF-1 水平降低可能与 IBD 患者的情况相似,并导致类似的胃肠道症状和体征。

替妥木单抗可能会重新激活有 IBD 既往史的患者发病,用药患者腹泻的发生率约为 13%。在 TAO 的 II 期试验中^[2],14%(6/43)的替妥木单抗治疗患者出现腹泻,其中 2 例有结肠炎病史的患者在治疗时病情严重恶化。因此,研究人员将 IBD 患者排除在 III 期试验之外,并要求 FDA 将 IBD 列为禁忌证。Ashraf 等^[45]首次报道了 1 例有 IBD 家族史的 TAO 患者在接受替妥木单抗治疗期间出现新发性 IBD。Safo 等^[46]也报道了 1 例 46 岁女性患者在确诊 TAO 后 9mo 内接受了替妥木单抗的治疗,输注 5 次后,出现血性腹泻和排便紧迫感。这两例患者经结肠镜检查 and 活检均被诊断为溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。在治疗 UC 期间,两者均停药。第 7 次输注该药后,两例患者的胃肠道症状持续了 1.5~2mo。

由于该药可能会加重 IBD,用药前筛查应详细掌握患者自身免疫性疾病病史,尤其是家族史,家族史是 IBD 预测的有力指标。对筛查出存在 IBD 家族史的患者应详细告知用药潜在的风险,期间还应密切监测消化道出血、腹痛、腹泻等胃肠道急性症状。若出现 IBD 加重、持续性严重腹泻或便血,应立即进行胃肠病评估,并考虑中止替妥木单抗输注。

4 肌肉痉挛

研究发现,IGF-1 对骨骼肌生长、修复和预防退化至关重要^[47-48],抑制 IGF-1R 可能导致肌肉痉挛。IGF-1 激活 PI3K 蛋白激酶 B 通路,上调雷帕霉素的作用靶点,导致蛋白质合成,并下调负责蛋白质降解的叉头框蛋白 O 转录因子(FoxO)^[48]。此外,IGF-1 还能激活肌肉卫星细胞,使其在肌肉损伤后成为肌母细胞^[47]。

在 TAO 的 II 期和 III 期试验中,肌肉痉挛是替妥木单抗最常见的不良反应(25%)^[2-3]。大多数病例症状较轻,替妥木单抗组共报告了 5 例中度病例,但均未中断治疗。下肢是最常见的受累部位,未发现与临床相关的实验室检

测异常。针对肌肉痉挛的治疗措施,按摩、泻盐浴或补充镁、钙和钾可能是有益的^[49]。在补充矿物质和维生素的同时还需摄入充足的水分,必要时可以口服肌松药缓解症状。

5 输液反应

替妥木单抗引起输液反应的机制尚不清楚,多数反应可能是由于抗体-抗原相互作用导致细胞因子释放的结果^[34]。目前,很多用于治疗的人源单克隆抗体都具有发生输液反应的风险。大多数反应程度较轻,但严重的输液反应也会发生。III 期试验中^[3]有 2 例患者静注替妥木单抗后出现输液反应。2 例均不是过敏性的。1 例在最初的输液过程中出现反应,尽管在 2h 内通过积极治疗症状消失,但还是中止了试验药物的输注。另 1 例在此之后接受预处理用药,减慢药物输注速率,并完成了试验。在接受替妥木单抗治疗的患者中没有检测到抗药抗体。

大多数输液反应发生在第一次输液期间或 90min 内,可以通过停止输液、评估生命体征和气道通畅性给予相应的对症处理。当症状消失后,可以考虑使用抗组胺药、对乙酰氨基酚和糖皮质激素进行额外的预处理用药并减慢输注速率来再次给药,预处理用药可以降低输液反应的严重程度^[50]。当发生严重的输液反应时,需要及时终止药物输注并视情给予吸氧、支气管扩张剂、肾上腺素、抗组胺药、糖皮质激素等治疗。

6 其他不良反应的文献报道

研究表明,替妥木单抗还具有一些其他方面的不良反应,包括认知功能减退、甲状腺功能抑制、脱发、恶心和疲劳等。II 期试验中^[2]1 例 61 岁男性患者出现多次短暂性认知功能改变。Hoang 等^[51]也报道了 1 例 76 岁男性 TAO 患者接受 4 次替妥木单抗输注后出现快速进行性认知功能减退。尽管其确切机制尚不清楚,但 IGF-1 及其通路在中枢神经系统发育和功能中的重要作用给 IGF-1R 抑制和认知功能减退之间的联系提供了合理性^[52]。另外,2021 年, Yu^[53]报道了 1 例 41 岁女性 TAO 患者接受替妥木单抗治疗 2mo 后出现明显的甲状腺功能减退。研究发现,IGF-1R 与 TSHR 形成复合物,介导促甲状腺激素和 GD 免疫球蛋白在眼眶成纤维细胞和甲状腺上皮细胞中的作用^[3,7],而小鼠甲状腺中的 IGF-1R 基因敲除降低了循环中的甲状腺激素并提高了促甲状腺激素水平^[54]。因此,该药可能会抑制 TAO 患者的甲状腺功能,治疗期间建议密切监测患者的甲状腺激素水平。此外,II 期和 III 期试验中^[2-3],该药最常见的不良反应还包括脱发(13%)、恶心(17%)和疲劳(10%)。总之,与替妥木单抗相关的不良反应还需要持续的药物警戒和潜在的额外研究。

7 展望

人们对药物的认识总是逐步加深的。完成了 III 期临床试验的替妥木单抗结果的确令人惊喜,目前的给药方案虽已证明对 TAO 有效,但该药剂量范围、可变浓度、输注频率和治疗维持时间等仍需进一步深入研究^[55]。替妥木单抗作为新药,上市时间短,临床研究不足,安全性数据单薄,其代谢动力学与效应动力学资料也均不完善。在其广泛应用于临床前,必须扩大样本数量,完善临床数据。随着替妥木单抗在 TAO 患者中的应用不断推广,该药的一些不良反应渐有报道。虽然少见,但应该引起注意。目

前,关于替妥木单抗全身副作用的机制尚不清楚,相关的研究也很少。对于该药引发的不良反应,应做到预防为主。在临床使用中,眼科医生必须优先考虑用药安全,时刻保持警惕,关注患者是否出现并发症,并在并发症出现时及时处理,尽量减轻其对患者的危害。替妥木单抗能否成为TAO新的一线药物,尚需要在药物有效性、安全性、最佳剂量和最佳使用方式等方面进行更深入、更长远的研究。

参考文献

- 1 Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2010; 362(8): 726-738
- 2 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1748-1761
- 3 Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med* 2020; 382(4): 341-352
- 4 Mohyi M, Smith TJ. IGF₁ receptor and thyroid-associated ophthalmopathy. *J Mol Endocrinol* 2018; 61(1): T29-T43
- 5 Chen H, Mester T, Raychaudhuri N, et al. Teprotumumab, an IGF-1R blocking monoclonal antibody inhibits TSH and IGF-1 action in fibrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(9): E1635-E1640
- 6 Smith TJ. Understanding pathogenesis intersects with effective treatment for thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(Supplement_1): S13-S26
- 7 Girmila L, Smith TJ, Janssen JAMJL. It takes two to tango: IGF-1 and TSH receptors in thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107(Suppl_1): S1-S12
- 8 蒋敏敏, 王萍, 燕树勋, 等. 治疗甲状腺相关眼病新药-Teprotumumab-trbw. *国际眼科杂志* 2023; 23(4): 602-606
- 9 Gao L, Nakagawa T. Insulin-like growth factor 1: role in the auditory system and therapeutic potential in otology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 28(5): 286-290
- 10 Okano T, Xuan SH, Kelley MW. Insulin-like growth factor signaling regulates the timing of sensory cell differentiation in the mouse cochlea. *J Neurosci* 2011; 31(49): 18104-18118
- 11 Lassale C, Batty GD, Steptoe A, et al. Insulin-like Growth Factor 1 in relation to future hearing impairment: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Sci Rep* 2017; 7(1): 4212
- 12 Chern A, Gudis DA, Dagi Glass LR. Teprotumumab and hearing loss: hear the warnings. *Orbit* 2021; 40(4): 355-356
- 13 United States Food and Drug Administration. Dermatologic and ophthalmic Drugs Advisory Committee meeting sponsor briefing document: teprotumumab for injection. <https://www.fda.gov/media/133431/download>; 2019. Accessed 22. 12. 20.
- 14 Sears CM, Azad AD, Amariqwa L, et al. Hearing dysfunction after treatment with teprotumumab for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2022; 240: 1-13
- 15 Chow A, Silkiss RZ. Teprotumumab-associated chronic hearing loss screening and proposed treatments. *BMJ Case Rep* 2022; 15(4): e248335
- 16 Sears CM, Pham B, Men C, et al. Teprotumumab for the treatment of recalcitrant TED. *The American Academy of Ophthalmology* 2021
- 17 Chern A, Golub JS. Age-related hearing loss and dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2019; 33(3): 285-290
- 18 Berker D, Karabulut H, Isik S, et al. Evaluation of hearing loss in patients with Graves' disease. *Endocrine* 2012; 41(1): 116-121
- 19 Mahafzah MT, Hawari H, Momani MS, et al. The Prevalence of Hearing Loss in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Prospective Study. *University of Jordan* 2018; 52(3): 109-116
- 20 Martin S, Sirbu A, Betivoiu M, et al. IGF₁ deficiency in newly

- diagnosed Graves' disease patients. *Hormones (Athens)* 2015; 14(4): 651-659
- 21 Highland J, Gordon S, Reddy D, et al. Ototoxicity and teprotumumab. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2022; 131(8): 910-913
- 22 Belinsky I, Creighton FX, Mahoney N, et al. Teprotumumab and hearing loss: case series and proposal for audiologic monitoring. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021; 38(1): 73-78
- 23 Yu CY, Correa T, Simmons BA, et al. Audiology findings in patients with teprotumumab associated otologic symptoms. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021; 24: 101202
- 24 Chern A, Dagi Glass LR, Gudis DA. Thyroid eye disease, teprotumumab, and hearing loss: an evolving role for otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 165(6): 757-758
- 25 Douglas R, Cockerham K, Hansen MR, et al. Insulin-like Growth Factor 1-Receptor Inhibitors in Thyroid Eye Disease: Developing a Consensus to Address and Manage Hearing-related Impairment. *Vindico Medical Education* 2022
- 26 Iwai K, Nakagawa T, Endo T, et al. Cochlear protection by local insulin-like growth factor-1 application using biodegradable hydrogel. *Laryngoscope* 2006; 116(4): 529-533
- 27 Hayashi Y, Yamamoto N, Nakagawa T, et al. Activation of IGF₁ signaling in the cochlea induces the transcription of its mediators during the protection of cochlear hair cells against aminoglycoside. *Otol Neurotol* 2017; 38(2): 278-282
- 28 Fujiwara T, Hato N, Nakagawa T, et al. Insulin-like growth factor 1 treatment via hydrogels rescues cochlear hair cells from ischemic injury. *Neuroreport* 2008; 19(16): 1585-1588
- 29 Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, et al. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. *BMC Med* 2010; 8: 76
- 30 Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, et al. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med* 2014; 12: 219
- 31 Lee HBH, Mariash CN, Yoon MK, et al. Teprotumumab and hyperglycemia guidelines to monitor for hyperglycemia in teprotumumab. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021; 37(4): 393
- 32 Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia associated with targeted oncologic treatment: mechanisms and management. *Oncol* 2016; 21(11): 1326-1336
- 33 Shah K, Charitou M. A novel case of hyperglycemic hyperosmolar state after the use of teprotumumab in a patient with thyroid eye disease. *AACE Clin Case Rep* 2022; 8(4): 148-149
- 34 Teo HM, Smith TJ, Joseph S. Efficacy and safety of teprotumumab in thyroid eye disease. *Ther Clin Risk Manag* 2021; 17: 1219-1230
- 35 Yang J, Yuan Y, Hu X, et al. Low serum levels of insulin-like growth factor-1 are associated with an increased risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Res* 2019; 69: 9-19
- 36 Krakowska-Stasiak M, Cibor D, Domagała-Rodacka R, et al. Insulin-like growth factor system in remission and flare of inflammatory bowel diseases. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127(12): 832-839
- 37 Baker JF, von Feldt JM, Mostoufi-Moab S, et al. Insulin-like growth factor 1 and adiponectin and associations with muscle deficits, disease characteristics, and treatments in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42(11): 2038-2045
- 38 Hjortebjerg R, Thomsen KL, Agnholt J, et al. The IGF system in patients with inflammatory bowel disease treated with prednisolone or infliximab: potential role of the stanniocalcin-2/PAPP-A/IGFBP-4 axis. *BMC Gastroenterol* 2019; 19(1): 83

- 39 Michalak A, Mosin'ska P, Fichna J. Common links between metabolic syndrome and inflammatory bowel disease: current overview and future perspectives. *Pharmacol Rep* 2016;68(4):837-846
- 40 Theiss AL, Fruchtmann S, Lund PK. Growth factors in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(6):871-880
- 41 Chen TT, Zheng FP, Tao J, et al. Insulin-like growth factor-1 contributes to mucosal repair by β -Arrestin2-mediated extracellular signal-related kinase signaling in experimental colitis. *Am J Pathol* 2015;185(9):2441-2453
- 42 Dong CX, Zhao W, Solomon C, et al. The intestinal epithelial insulin-like growth factor-1 receptor links glucagon-like peptide-2 action to gut barrier function. *Endocrinology* 2014;155(2):370-379
- 43 Baregamian N, Song J, Jeschke MG, et al. IGF-1 protects intestinal epithelial cells from oxidative stress-induced apoptosis. *J Surg Res* 2006;136(1):31-37
- 44 Bortvedt SF, Lund PK. Insulin-like growth factor 1. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):89-98
- 45 Ashraf DC, Jankovic I, El-Nachef N, et al. New-onset of inflammatory bowel disease in a patient treated with teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2021;37(5):e160-e164
- 46 Safo MB, Silkiss RZ. A case of ulcerative colitis associated with teprotumumab treatment for thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2021;22:101069
- 47 Song YH, Song JL, Delafontaine P, et al. The therapeutic potential of IGF-I in skeletal muscle repair. *Trends Endocrinol Metab* 2013;24(6):310-319
- 48 Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle* 2011;1(1):4
- 49 Kossler A, Douglas RS, Dosiou C. Teprotumumab and the evolving therapeutic landscape in thyroid eye disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:S36-S46
- 50 Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010;14(2):E10-E21
- 51 Hoang TD, Nguyen NT, Chou E, et al. Rapidly progressive cognitive decline associated with teprotumumab in thyroid eye disease. *BMJ Case Rep* 2021;14(5):e242153
- 52 D'Ercole AJ, Ye P, Calikoglu AS, et al. The role of the insulin-like growth factors in the central nervous system. *Mol Neurobiol* 1996;13(3):227-255
- 53 Yu R. Thyroid function suppression after initiation of teprotumumab treatment. *Endocrine* 2021;73(3):561-562
- 54 Müller K, Führer D, Mittag J, et al. TSH compensates thyroid-specific IGF-I receptor knockout and causes papillary thyroid hyperplasia. *Mol Endocrinol* 2011;25(11):1867-1879
- 55 王星, 叶慧菁, 杨华胜. 甲状腺相关眼病的非手术治疗现状及研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(8):1288-1292