

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.30.022

## 托珠单抗在血管炎患者中的应用现状\*

夏忠彬<sup>1</sup>综述,李国青<sup>2△</sup>审校

(1. 扬州大学临床医学院风湿免疫科,江苏扬州 225001;2. 江苏省苏北人民医院风湿免疫科,江苏扬州 225001)

**【摘要】** 血管炎是一组以血管壁炎症为主要表现的常见疾病。根据目前国内外的最新研究表明:包含原发性和继发性血管炎在内的疾病有 30 余种。不同受累血管的大小、数量和部位导致了其临床表现的差异性。目前临床中治疗药物主要以糖皮质激素联合免疫抑制抑制剂为主,并无其他十分有效治疗办法,因此探究新型药物治疗及改善该疾病的预后变得迫在眉睫。托珠单抗(IL-6 拮抗剂)是一种重要的多效能细胞因子,具有广泛的生物学活性,该生物活性主要参与调节炎症、细胞增殖、血液病及肿瘤形成。此外相关研究表明:托珠单抗可通过引发炎症从而导致血管新生。表明其可减轻血管炎患者管壁炎症,抑制新生血管形成。本文针对该药在血管炎的应用现状进行综述。

**【关键词】** 托珠单抗;雅美罗;血管炎;治疗

**【中图分类号】** R453.9

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1671-8348(2018)30-3933-03

血管炎是指原发于血管壁及其周围的炎症引起的一组疾病的总称。根据儿童高关注物质(CHCC)2012 年血管炎分类新命名,可分为:大血管炎[巨细胞动脉炎(GCA)、Takayasu 动脉炎(TA)]、中血管炎[结节性动脉炎(PAN)、川崎病]、小血管炎[抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎、免疫复合物血管炎(AAV)、变异性血管炎(白塞病、COGAN 综合征)、单脏器血管炎(皮肤白细胞破碎性血管炎、皮肤动脉炎、原发性中枢神经血管炎、孤立性主动脉炎)、系统性疾病相关性血管炎(SLE 血管炎、RA 血管炎等和类肉瘤血管炎)、可能病因相关性血管炎。由于血管炎的种类繁多、治疗手段较少,且疗效及个体差异相对其他疾病较大。虽然现阶段生物制剂在治疗难治性系统性疾病相关性血管炎方面取得了很好的效果,但大部分是基于临床个案报导及少数病例对照研究。本文分析了生物制剂之一(托珠单抗注射液-雅美罗)应用于治疗血管炎的相关文献,并就其应用现状综述如下。

### 1 IL-6 在血管炎中的发病机制

IL-6 是一种重要的多效能细胞因子,具有广泛的生物学活性,该生物活性主要参与调节炎症、细胞增殖、血液病及肿瘤形成。此外相关研究表明:IL-6 可通过引发炎症从而导致血管新生。其引发炎症机制需依赖两种膜蛋白:IL-6 受体(IL-6R)及 gp130,即一种信号传感器。然而 IL-6 的表达仅在某些特定细胞间进行。当缺乏表达时可通过一种可溶性 IL-6R(sIL-6R)与 IL-6 结合,继而与 gp130 相关联,最终在 IL-6R 负性细胞间发挥信号转导作用<sup>[1]</sup>。

### 2 托珠单抗在血管炎中的应用

**2.1 托珠单抗在大血管炎中的应用** 大血管炎(LVV)主要累及大动脉,但其他血管亦可受累,GCA 及 TA 是最普遍的两种大动脉炎。前者好发于 50 岁以上患者,后者则好发于青年患者,其共同的病理特征为肉芽肿性炎症。AL-HOMOOD<sup>[2]</sup>的研究表明:IL-6 在 GCA 及 TA 的发病过程中起到了重要作用,其与二者的疾病活动度密切相关。且该文献报道了 24 例改善病情的抗风湿药物(AZA、MMF 及 MTX)治疗无效的 GCA 患者,而托珠单抗用于治疗反复发作及难治性的 GCA 疗效肯定,不良反应较少。在报道的 11 例 TA 患者中,使用托珠单抗后,再经过病理、影像学、临床综合评估患者,无论新诊断患者或反复发作的患者,该药确实可抑制 TA 急性期肝细胞反应物的产生同时抑制其活性,使 TA 急性期患者病情迅速缓解。CLIFFORD 等<sup>[3]</sup>研究发现:托珠单抗可改善一小部分 TA 患者包括使用肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )后的难治性患者的疾病活动度。SCHIAVON 等<sup>[4]</sup>介绍了 1 例具有 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗禁忌证的 TA 合并组织心脏病协会(NYHA)分级 III/IV 的心肌病患者,使用托珠单抗治疗 21 个月后,以 5 mg/d 的泼尼松维持,复查实验室检查指标提示炎症标记物(红细胞沉降率、CRP)等大致正常,<sup>18</sup>F-FDG PET CT 也证实无高代谢证据,MR 亦未提示有新的血管损害。ARITA 等<sup>[5]</sup>等报道了 1 例中断托珠单抗治疗后复发的 TA 患者,停药后出现了多种炎症因子产生,该效应俗称“炎症瀑布”。再次使用托珠单抗,随即使甲

\* 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81402936)。研究。  
△ 通信作者,E-mail:guoqing1007@163.com。

作者简介:夏忠彬(1990—),在读硕士,主要从事风湿免疫疾病的临床

氨喋呤联合泼尼松,该患者疾病再次得到持续性缓解。该病例表明,间断使用托珠单抗易导致“炎症瀑布”效应,但使用免疫抑制剂联合小剂量的泼尼松可预防疾病再发。LORICERA 等<sup>[6]</sup>针对 22 例 GCA 患者进行了回顾性多中心的开放性研究,使用标准剂量的托珠单抗( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ )对上述患者实行干预,结果显示疾病可持续缓解,且激素使用剂量可减少。OSMAN 等<sup>[7]</sup>通过个案报导及文献回顾分析,发现 4 例 TA 合并休克的患者中,使用托珠单抗后,3 例患者病情缓解且稳定。在文献回顾中发现,使用其他生物制剂未达到持续缓解的患者中,使用托珠单抗后,缓解率仍可高达 76.7%。同时也发现使用该药的同时可减少激素用量。当然也有托珠单抗联合大剂量激素在紧急冠状动脉血运重建后复发的大动脉炎患者中的成功应用案例。FERRANTE 等<sup>[8]</sup>介绍了 1 例 TA 合并肺动脉高压(心功能 NYHA 分级Ⅲ级)的患者,该患者为一年龄 46 岁的中年女性,初始使用激素联合免疫制剂,经过 6 个月治疗后血流动力学及临床症状无任何改善。故按  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的剂量使用托珠单抗,8 周后疾病活动度及心功能得到明显改善。3 个月后三尖瓣反流明显降低,4 个月后血流动力学明显改善。故该研究表明,当 TA 合并心血管系统受累时,如传统激素联合免疫制剂的疗效不佳,可考虑使用 IL-6 拮抗剂托珠单抗。另外,VILLIGER 等<sup>[9]</sup>针对 30 例瑞士伯尔尼大学的 50 岁以上的 GCA 患者进行长达 52 周的随机双盲安慰剂对照试验。试验组(20 例)使用  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的托珠单抗,安慰剂组(10 例)静脉使用安慰剂。两组最初均使用泼尼松起始剂量  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,直至泼尼松剂量减量为 0。12 周后可观察到试验组与安慰剂组完全缓解率分别为 85% 及 40%。52 周后两组生存率分别为 85% 及 20%。两组的严重不良反应发生率分别为 35% 及 50%。显然,托珠单抗综合治疗疗效明显优于传统激素及免疫制剂治疗。KOSTER 等<sup>[10]</sup>的研究同样印证了该药在 TA 中疗效肯定。另外,STAEL 等<sup>[11]</sup>报导了 1 例复发性多软骨炎合并主动脉炎的患者,使用托珠单抗后,患者呼吸困难,吞咽困难等临床症状得到明显改善。

## 2.2 托珠单抗在中血管炎中的应用

中血管炎主要包括结节性多动脉炎及川崎病,但目前仅 OSTROVRSNIK 等<sup>[12]</sup>报道了几例淀粉样变继发 PAN 的患者。其 2013 年报道了 1 例 PAN,并合并有肾脏、心、肠受累的患者,使用托珠单抗后并随访 1 年,疗效显著。此次研究对其他 PAN 的患者进行了长达 50 个月的长时间随访。使用托珠单抗(按  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的常规剂量)期间,每 4 周使用超声心动图及运动负荷试验监测心功能,发现患者心功能并未进展。

该研究也发现在长期的治疗中,摒弃激素单用托珠单抗,亦可使该疾病得到持续缓解,且无明显不良反应。

## 2.3 托珠单抗在小血管炎中的应用

小血管炎种类繁多,目前常见的主要为 AAV。TAKENAKA 等<sup>[13]</sup>报道了 1 例 AAV 合并有肥厚性硬脑膜炎及主动脉炎的患者。在研究中,患者数月来使用托珠单抗联合泼尼松( $4 \text{ mg/d}$ )使疾病活动度迅速得到控制,且 AAV 患者的症状得到改善,同时阻断了主动脉炎的复发及过氧化物酶(MPO)阳性的 ANCA 水平的升高。BERTI 等<sup>[14]</sup>探讨了 IL-6 在 AAV 发病过程中的潜在作用并综述了 IL-6 在显微镜下多血管炎(MPA)及肉芽肿性血管炎(GPA)中的应用疗效。在 AAV 患者中,观察单用托珠单抗的治疗效果,结果表明托珠单抗通过抑制 IL-6 的水平降低其在 AAV 发病中的炎症效应,使病情缓解,故该药可作为治疗 AAV 的潜在治疗药物。SAKAI 等<sup>[15]</sup>针对 1 例类风湿关节炎(RA)继发的 AAV 患者,在未使用糖皮质激素及环磷酰胺的情况下,单独使用托珠单抗,后复查 MPO-ANCA 及类风湿因子(RF)水平正常。这表明托珠单抗不仅在原发性血管炎治疗领域具有较大潜力,且可应用于其他相关免疫性疾病继发的小血管炎。

## 2.4 托珠单抗在其他血管炎中的应用

除以上常见血管炎外,亦有相关报导托珠单抗在其他血管炎中的应用,如白塞病、IgA 血管炎、系统性风湿性血管炎等。白塞病是一种自身免疫与自身炎症交界性的疾病,但本质亦为累计微小血管导致的炎症所致。CANTARINI 等<sup>[16]</sup>报道了 1 例使用传统激素联合免疫制剂疗效欠佳的患者,在第二次使用托珠单抗后,患者病情恶化,故停用。后改为 TNF- $\alpha$  单克隆抗体(戈利木单抗)联合甲强龙及秋水仙碱,患者病情得到完全缓解。ADDIMANDA 等<sup>[17]</sup>亦报导了 3 例脑白塞患者,这些患者在短期使用托珠单抗后,2 例患者神经症状得到部分改善;另 1 例患者疾病几乎达到完全缓解。但持续诱导缓解效果尚未知。OSHIMA 等<sup>[18]</sup>介绍了 1 例 Castleman 病相关的 IgA 血管炎(腹型紫癜),以  $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$  的剂量重复使用托珠单抗数月后,其紫癜体征及其他临床症状得到迅速缓解。IJIMA 等<sup>[19]</sup>的研究表明,托珠单抗亦可应用于急性新月体型肾小球肾炎并发的系统性风湿性血管炎。该研究报道了 1 例患有上述疾病的患者以  $280 \text{ mg}$  ( $8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{月}^{-1}$ ) 的剂量使用托珠单抗,18 个月后肌酐值由  $1.7 \text{ mg/dL}$  降至  $1.3 \text{ mg/dL}$ ,24 h 尿蛋白由  $5.2 \text{ g}$  降至  $1.2 \text{ g}$ 。故该药可能可作为治疗肾小球疾病继发的血管炎潜在的药物之一。

## 3 小 结

托珠单抗是一种 IL-6 受体拮抗剂,IL-6 在血管

炎的发病中起重要作用,故托珠单抗在血管炎中的应用前景相当可观。根据上述综述可发现该药尤其针对一些难治性、传统药物无反应型、反复复发性的大血管炎、小血管炎患者,其不仅可诱导缓解,且可维持缓解。但上述案例均为少数案例,且观察时间短,不良反应未详细统计,故仍需大量临床试验证实其疗效,指出其严重相关不良反应及其发生率。针对其他罕见血管炎,目前使用患者较少,报导案例均为短期取得疗效的患者,甚至少数患者出现使用后疾病加重的案例,故其安全性及严重不良事件的发生率亟待大量临床研究给予告知。

## 参考文献

- [1] PULSATELLI L, BOIARDI L, ASSIRELLI E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis; a cross-sectional and longitudinal study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35 Suppl 103 (1):102-110.
- [2] AL-HOMOOD I A. Tocilizumab; a new therapy for large vessel vasculitis[J]. *Clin Exp Med*, 2014, 14(4):355-360.
- [3] CLIFFORD A, HOFFMAN G S. Recent advances in the medical management of Takayasu arteritis; an update on use of biologic therapies[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26 (1):7-15.
- [4] SCHIAVON F, CUFFARO S, OMETTO F, et al. Takayasu arteritis and NYHA III/IV idiopathic cardiomyopathy; tocilizumab proves effective and safe[J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(3):278-279.
- [5] ARITA Y, NAKAOKA Y, OTSUKI M, et al. Cytokine storm after cessation of tocilizumab in a patient with refractory Takayasu arteritis[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187 (1):319-321.
- [6] LORICERA J, BLANCO R, HERNANDEZ J L, et al. Tocilizumab in giant cell arteritis; multicenter open-label study of 22 patients[J]. *Semin Arthritis Rhe*, 2015, 44 (6):717-723.
- [7] OSMAN M, EMERY D, YACYSHYN E. Tocilizumab for treating takayasu's arteritis and associated stroke; a case series and updated review of the literature[J]. *J Stroke Cerebrovasc*, 2015, 24(6):1291-1298.
- [8] FERRANTE A, CICCIA F, GUGGINO G, et al. Tocilizumab therapy for unresponsive pulmonary arterial hypertension in a patient with Takayasu arteritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2016, 45(3):251-252.
- [9] VILLIGER P M, ADLER S, KUCHEN S, et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis; a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10031):1921-1927.
- [10] KOSTER M J, WARRINGTON K J. Vasculitis syndromes: Tocilizumab - a new frontier for GCA therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(12):700-701.
- [11] STAEL R, SMITH V, WITTOEK R, et al. Sustained response to tocilizumab in a patient with relapsing poly-chondritis with aortic involvement; a case based review [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(1):189-193.
- [12] OSTROVRSNIK J, HOCEVAR A, LESTAN B, et al. Long-term follow-up on tocilizumab treatment of AA amyloidosis secondary to polyarteritis nodosa[J]. *Amyloid*, 2016, 23(4):260-261.
- [13] TAKENAKA K, OHBA T, SUHARA K, et al. Successful treatment of refractory aortitis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(2):287-289.
- [14] BERTI A, CAVALLI G, CAMPOCHIARO C, et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab[J]. *Semin Arthritis Rhe*, 2015, 45(1):48-54.
- [15] SAKAI R, SHIBATA A, CHINO K, et al. Corticosteroid- and cyclophosphamide-free treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis using tocilizumab[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(5):810-811.
- [16] CANTARINI L, LOPALCO G, VITALE A, et al. Paradoxical mucocutaneous flare in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34 (6):1141-1143.
- [17] ADDIMANDA O, PIPITONE N, PAZZOLA G, et al. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behcet; three cases IL-6 blockade in neuro-Behcet[J]. *Semin Arthritis Rhe*, 2015, 44(4):472-475.
- [18] OSHIMA Y, HOSHINO J, SUWABE T, et al. Multicentric Castleman's disease associated with IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura) responding well to tocilizumab; a case report [J]. *Clin Rheumatol*, 2017, 36(3):729-733.
- [19] IJIMA T, SUWABE T, SUMIDA K, et al. Tocilizumab improves systemic rheumatoid vasculitis with necrotizing crescentic glomerulonephritis[J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(1):138-142.

(收稿日期:2018-05-24 修回日期:2018-06-18)