

分析抗 IL-6 受体药物托珠单抗对巨细胞动脉炎 (GCA)的免疫调节作用

Yanyan Zhang*, Tianqian Jia, Xiaojuan Li, Yueyan Wang

陕西科技大学 陕西西安

【摘要】巨细胞动脉炎(GCA)是中老年人的一种血管炎症症状,发病部位多为大中型动脉,尤以颞动脉为主,疾病的出现在一定程度上影响患者的身体健康。白细胞介素 6 在多种免疫反应和炎症反应中起重要作用。托珠单抗是一种人源化单克隆抗体,能特异性结合并阻断 IL-6 受体,抑制 IL-6 介导的信号转导,缓解炎症反应,减轻炎症损伤。本文分为四个部分,阐述了抗 IL-6 受体药物托珠单抗在巨细胞动脉炎免疫学作用的研究进展。首先,分析了托珠单抗的基本特性和作用机制,包括化学结构和生物活性、药代动力学特性、安全性等。其次对托珠单抗在巨细胞动脉炎治疗中的应用进行了探讨,包括疗效分析、剂量、疗程等,再次讨论了托珠单抗在巨细胞动脉炎治疗中的挑战与局限性,最后对该命题的前景进行了总结,希望本文能为相关人员的研究工作提供参考资料。

【关键词】抗 IL-6 受体药物;托珠单抗;巨细胞动脉炎;免疫调节作用;研究进展

【收稿日期】2024 年 9 月 25 日

【出刊日期】2024 年 11 月 14 日

【DOI】10.12208/j.jmi.20240001

To Analyze the Immunomodulatory Effects of Anti-IL-6 Receptor Drug Tocilizumab in Giant Cell Arteritis (GCA)

Yanyan Zhang*, Tianqian Jia, Xiaojuan Li, Yueyan Wang

School of Medical Engineering, Haojing College of Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an, Shaanxi

【Abstract】 Giant Cell Arteritis (GCA) is an inflammatory symptom that affects blood vessels in middle-aged and elderly people. The disease involves large and medium-sized arteries in patients, especially the temporal arteries. The appearance of diseases affects the physical health of patients to a certain extent. Interleukin-6 plays an important role in a variety of immune responses and inflammatory responses. Tocilizumab is a kind of humanized monoclonal antibody that can bind and block the IL-6 receptor in a specific way, inhibit the IL-6 mediated signal transduction, alleviate inflammatory responses, and reduce inflammatory damage. This article is divided into four parts and describes the research progress of the immunomodulatory effects of anti-IL-6 receptor drug tocilizumab in giant cell arteritis. Firstly, the basic characteristics and mechanism of tocilizumab were analyzed, including chemical structure and biological activity, pharmacokinetic characteristics, and safety of tocilizumab. Secondly, the application of tocilizumab in the treatment of giant cell arteritis was discussed, including the efficacy analysis, dosage, and course of treatment. The challenges and limitations of tocilizumab in the treatment of giant cell arteritis were discussed again. Finally, the prospect of the proposition is summarized, hoping that this paper can provide reference materials for related personnel's research work.

【Keywords】 Anti-IL-6 receptor drugs, Tocilizumab, Giant cell arteritis, Immunomodulatory effects, Research progress

巨细胞动脉炎(GCA)是临床常见的慢性、进行性血管炎症性疾病,发病主要发生在头颈部动脉及

大血管,发病后会出现动脉壁炎症反应,内膜增生、管腔狭窄,甚至闭塞,表现为组织缺血、视力下降、

*通讯作者: Yanyan Zhang

注: 本文于 2024 年发表在 International Journal of Clinical and Experimental Medicine Research 期刊 8 卷 2 期, 为其授权翻译版本。

失明等并发症。目前,不少学者指出,白细胞介素-6(IL-6)及其受体在 GCA 的发生发展中起重要作用,IL-6 的过度表达不仅促进炎症细胞的浸润和活化,还参与动脉壁的病理重塑^[1]。托珠单抗是一种人源化单克隆抗体,进入人体后可与 IL-6 受体结合,阻断 IL-6 介导的信号转导,抑制炎症反应和免疫细胞活化。目前关于抗 IL-6 受体药物托珠单抗在巨细胞动脉炎中的免疫药理作用研究并不多,本文基于此对上述命题进行分析,并综述如下。

1 托珠单抗的基本特性及作用机制

1.1 化学结构与生物活性

托珠单抗是一种重组人源化、抗人免疫球蛋白 G1k 亚类的抗可溶性、膜结合型 IL-6R 的单克隆抗体。进入人体后可与相关受体形成 IL-6/IL-6R/gp130 六聚体复合物,实现信号转导。本品具有广泛的生物活性,参与调控炎症、细胞增殖、血液病、肿瘤形成等,通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活,降低 JAK/STAT3 信号通路,提高泪腺上皮细胞的活力。将本品应用于干眼症的治疗可取得显著效果。药物可以降低核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的激活率,从而减少促炎性细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 对 GSDMD 的成熟和裂解,减轻炎症反应^[2]。托珠单抗阻断 IL-6 信号,减少炎症因子的产生和释放。使用药物治疗类风湿关节炎 (RA) 可以取得满意的疗效,它可以降低 NLRP3 炎症小体介导的 JAK/STAT 信号通路,充分激活和调控泪腺上皮的损伤。

1.2 药代动力学特点

托珠单抗转运体在 ADME 过程中起关键作用,托珠单抗转运体在各个组织器官中的分布及基因多态性可导致相关药物的吸收、分布、代谢和排泄的差异,该药物的药代动力学受个体遗传差异的影响。相关文献显示,许多药物与血浆蛋白结合后,可影响药物的分布和代谢,只有部分未结合的药物能进入细胞膜,到达作用部位。由此可见,药物-蛋白结合率可影响其在人体内分布和生物利用度。药物的吸收、分布、代谢和排泄受胃酸分泌、胃肠道血流量、胃转运时间、肠道微生物和酶以及“转运”蛋白的作用等影响较大,这些因素共同决定了托珠单抗的口服生物利用度和血浆浓度-疗效关系。还值得注意的是,药物的血浆浓度随着时间的推移呈指数下降,其具体下降速度和最终达到的稳态血浆浓度水平取

决于药物的半衰期和剂量曲线。

1.3 托珠单抗的安全性

本品常见副作用有舒张压异常、收缩压异常、风疹、红细胞沉降率异常等,相关工作人员需加强对肝胆系统疾病、耳及迷路疾病、生殖系统、乳腺疾病、心脏器官疾病的重视程度。研究证实,本品涉及的不良液涉及皮肤、附件、血液系统等。

药物应用前,工作人员需做好患者评估,落实配置及注射流程,动态掌握不良反应的应急处理措施。托珠单抗作为免疫抑制剂,进入人体后很可能与一些药物发生相互作用,主要体现在影响免疫系统功能的药物上^[3],工作人员需了解患者用药史,预防潜在的药物相互作用。一项研究表明,使用 TCZ 治疗的 RA 患者达标率较高,停用 TCZ 后,RA 患者仍应根据病情需要服用 DMARDs,遵照医嘱,以达到良好的病情控制。经过半年的药物治疗,患者的安全性和耐受性均令人满意。

2 托珠单抗在巨细胞动脉炎治疗中的应用

2.1 巨细胞动脉炎治疗效果分析

研究证实^[4],药物可改善 GCA 患者的临床症状及实验室检查结果,使患者血沉(ESR)及高敏 C 反应蛋白(CRP)水平明显降低,颈总动脉管壁厚度及锁骨下动脉厚度减小,患者可使用较少剂量的糖皮质激素治疗疾病,对激素类药物的依赖性降低。另外有报道指出,药物可降低 IL-6 介导的炎症反应,减轻血管壁炎症。影像学研究证实,GCA 患者经药物治疗后,血管受累情况明显改善。值得一提的是,虽然 GCA 的药物治疗已显示出满意的效果,但药物引起的不良反应值得关注,除上述主要不良事件外,部分患者还出现对药物治疗的疼痛反应。

研究显示接受 TCZ 治疗的 18 例患者 hs-CRP 和颈总动脉及锁骨下动脉管壁厚度均明显下降,所有患者治疗期间糖皮质激素使用量均减少。TCZ 治疗 GCA 的疗效也在一项多中心真实世界研究中得到证实,其中 231 例患者经 TCZ 治疗后获得长期缓解。在 TCZ 治疗的优化方面,有研究显示 GCA 患者一旦获得完全缓解,可以通过降低剂量或延长给药间隔等方式进一步优化 TCZ 治疗。在一项比较接受优化治疗 (TCZOPT 组) 与未接受优化治疗 (TCZNON-OPT 组) 患者的研究中,两组的长期缓解率相似,但未优化组严重感染更常见。这提示通过优化 TCZ 方案,可以在保持疗效的同时降低不良

反应的风险。

研究发现,在40名接受TCZ治疗的患者中,仅30%符合GiACTA试验的纳入和排除标准。此外,给药途径(如静脉输注或皮下注射)也可能影响治疗的疗效和安全性。

2.2 剂量及疗程

结合2017年FDA批准的皮下注射托珠单抗用于治疗GCA的信息,同时考虑到本品治疗GCA的安全性,推测早期剂量应根据患者实际情况及临床经验确定^[5]。一般用药频率为1次/周,8mg/kg。至于药物治疗的持续时间,有建议在完全缓解后,可通过减少剂量或延长给药间隔时间优化治疗。但具体情况需由医生判断决定。若患者治疗失败,建议增加托珠单抗剂量或改变托珠单抗给药方式。

3 托珠单抗治疗巨细胞动脉炎的挑战与局限性

就托珠单抗治疗巨细胞动脉炎的挑战和局限性而言,尽管多种文献证实了托珠单抗治疗GCA的潜在疗效,其治疗大动脉炎方面效果显著,但也有多种文献指出药物治疗该病的效果并不明显。相关文献显示^[6],使用托珠单抗治疗疾病的患者中,仅有23.00%达到终点,患者在52周内复发,血沉和C反应蛋白恢复正常。如前所述,药物的安全性值得关注^[7]。有文献^[8]记载,5名患者在使用本品后发生感染,需要抗生素治疗。其中2名患者感染严重,这提示医生在给予药物治疗该病时要注意患者的健康状况。与托珠单抗相比,糖皮质激素和甲氨蝶呤更常用于GCA患者。托珠单抗是一种生物制剂,已显示出降低糖皮质激素剂量的潜力。一项研究^[9]显示,接受托珠单抗治疗的患者平均糖皮质激素剂量显著减少。这表明托珠单抗可能有助于减轻糖皮质激素相关的副作用和长期使用的风险。值得注意的是,尽管托珠单抗在某些患者中显示出良好的疗效,但关于如何优化其治疗方案以提高疗效和减少不良反应的信息仍然有限^[10-13]。在患者病情完全缓解后,可以优化托珠单抗的治疗方案,以减少剂量或延长给药间隔^[14]。

4 研究进展

目前,托珠单抗作为IL-6拮抗剂,在治疗大动脉炎、系统性硬化症等疾病中表现出一定的疗效^[15],但托珠单抗在临床应用中可能引起一些不良反应,提示在未来的研究中需要开发更安全、更有效的托珠单抗新剂型,如改进给药方式、调整剂量或开发

长效制剂等,以降低不良反应的发生率^[16-18]。

尽管托珠单抗在治疗大动脉炎方面显示出一定疗效,但其在其他非巨细胞动脉炎疾病中的潜在应用仍需进一步探索。例如,考虑到托珠单抗可减轻血管炎患者的血管壁炎症并抑制新生血管形成,可以考虑将其应用于其他类型的血管炎,如系统性硬化症、TAFRO综合征等疾病^[19-21]。

鉴于托珠单抗在多种疾病治疗中的疗效和安全性,以及可能出现的不良反应,未来研究需要采取多学科合作的方式。这种合作不仅应包括风湿病学、免疫学、内分泌学、儿科学等领域的专家,还应包括药理学、药物化学和生物统计学等基础研究领域的专家。通过多学科协作,可以更全面地评估托珠单抗的疗效和安全性,并探索有关托珠单抗作用机制的新知识。

参考文献

- [1] Tan Yue, GE Ningning, Peng Jing, et al. Signal mining and evaluation of adverse drug events in children with tocilizumab and infliximab [J]. Chin J Clinical Pharmacology, 2024, 40 (05): 732-736.
- [2] Albahdal S A, Alotaibi M A, Alanazi A M, et al. Cost-consequence analysis of tocilizumab versus adalimumab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in Saudi Arabia: a single-center study [J]. Cost-effectiveness and Resource Allocation: C/E, 2024, 22 (1): 14.
- [3] Zhang Xue, Li Dake. Rheumatic immune-related adverse reactions and treatment of immune checkpoint inhibitors [J]. Cancer Prevention and Treatment Research, 2020, 47 (11): 894-899.
- [4] Zhang Weiqin, Zhao Huawei, Wang Zhenzhen, et al. Treatment of a child with refractory anti-NMDAR encephalitis with tocilizumab: case report and literature review [J/OL]. Chinese Modern Applied Pharmacy, 1-5 [2024-03-27].
- [5] Liu Xiyu, Sun Mengyao, Ren Na, et al. The role of T cell-associated signaling pathways in the pathogenesis of Takayasu's arteritis [J]. Chin J Lab Diagnostics, 2023, 27 (04): 501-505.
- [6] Han R. Diagnosis and treatment of a case of giant cell arteritis with paroxysmal visual impairment [J]. Chinese

- Journal of Practical Rural Doctor, 2022, 29 (01): 71-74.
- [7] Zhu L S. The mechanism of Porphyromonas gingivalis affecting the immune response of macrophages and the screening of antibacterial Chinese medicine monomers [D]. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [8] Xi X Q. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica [J]. Chinese Journal of Practical Rural Doctor, 2020, 27 (02): 9-11. (in Chinese)
- [9] Tang Yanni, Yuan Yiming, Zhang Yingting. Giant cell arteritis with fever as the initial symptom: a case report [J]. Chin J Clinol (Electronic Edition), 2019, 13 (10): 798-800.
- [10] Wang Yu, Zhang Yun, Wang Dongmei, et al. Clinical characteristics of giant cell arteritis with positive pathology and its correlation with pathological results [J]. Basic Medicine & Clinic, 2019, 39 (05): 731-734.
- [11] Wu Xiao, Zheng Yuehong. Progress in diagnosis and treatment of giant cell arteritis causing intermittent claudication of the lower limbs [J]. Chin J Multiple Organ Diseases, 2018, 17 (08): 617-620.
- [12] Chen Sufen, Zhang Meichen, Dong Zhao, et al. Clinical and prognostic analysis of giant cell arteritis patients presenting with pain. Chinese Journal of Pain Medicine, 2018, 24 (08): 610-614.
- [13] Yin Yue, Zhang Yun, Zeng Xuejun. Giant cell arteritis and fever of unknown origin in the elderly [J]. Basic Medicine & Clinic, 2018, 38 (08): 1168-1172.
- [14] GAO Kaiyan, Yuan Fenghong, Xu Wei, et al. PET-CT diagnosis of giant cell arteritis: report of 4 cases and review of literature [J]. Chongqing Med, 2017, 46 (33): 4673-4675+4679.
- [15] Chen Xiaoming. The first drug Actemra(tocilizumab) approved by FDA for the treatment of giant cell arteritis [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2017, 33 (03): 289.
- [16] Tong Chunmei. A case of posterior scleral inflammatory giant cell arteritis [J]. Chinese Journal of PLA Medicine, 2017, 29 (02): 2+117.
- [17] Huang Huifang, Huo Lijuan, Guo Junzhi, et al. Giant cell arteritis diagnosed by positron emission computed tomography/CT: a case report with abdominal pain and fatigue [J]. Chin Materia Medica & Clinic, 2017, 17 (01): 151-152.
- [18] Yuan Xiang, Li Xiaomei. Application of imaging techniques in the diagnosis of giant cell arteritis [J]. Chin J Clinical Immunology and Allergy, 2016, 10 (02): 170-174.
- [19] Wang Limin, Yu Jing, Gao Mingli. Giant cell arteritis with fever as the first manifestation: a case report and literature analysis [J]. Shanxi Med J, 2016, 45 (09): 1083-1087.
- [20] Wang Youying. Curative effect of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica [J]. Digest of World Latest Medical Information, 2015, 15 (A2): 90-91.
- [21] T. Klink, J. Geiger, M. Both, et al. Giant cell arteritis: accuracy of MRI in the initial diagnosis of superficial cranial arteries: results from a multi-center trial [J]. International Journal of Medical Radiology, 2015, 38 (01): 78.