

## 托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎之商榷

张媛媛, 钟艳艳, 王丽芹, 赵磊, 潘琳, 董静\*

青岛大学附属医院 风湿免疫科, 青岛 266000

**【摘要】** 基于重型新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠肺炎)可能存在“细胞因子风暴”的推测,目前已将托珠单抗应用于治疗新冠肺炎,但目前发表的新冠肺炎细胞因子相关研究,并未有确切依据表明新冠肺炎存在“细胞因子风暴”。托珠单抗有诱发感染的不良反应,因此在缺乏足够实验室及临床证据的情况下目前尚不建议将托珠单抗常规应用于新冠肺炎的治疗,需更进一步的研究为临床提供依据。

**【关键词】** 新型冠状病毒肺炎;细胞因子风暴;托珠单抗;急性呼吸窘迫综合征

**【中图分类号】** R563.1

**【文献标识码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2020)09-0068-03

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.09.013

### Discussion on tocilizumab in the treatment of corona virus disease 2019

ZHANG Yuan-yuan, ZHONG Yan-yan, WANG Li-qin, ZHAO Lei, PAN Lin, DONG Jing\*

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China

众所周知,新型冠状病毒肺炎(以下简称新冠肺炎)给全球的医疗和生活带来了巨大挑战,经过全国人民众志成城的努力,目前我国疫情得到了控制。2020年3月3日国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》(以下简称第七版)<sup>[1]</sup>,其中提到重型、危重型临床预警指标之一为外周血炎症因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)进行性上升;对于重型、危重型病例的治疗建议给予免疫治疗。对于双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者,第七版推荐可试用托珠单抗治疗,并给出了具体用法、用量。托珠单抗作为治疗风湿病的常用药,是否适合治疗新冠肺炎?目前的理论依据如何?本文将从风湿免疫科医师的视角进行探讨。

#### 1 托珠单抗的作用机制

IL-6在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)等风湿疾病的发病机制中起重要作用。IL-6可刺激T

细胞、B细胞分化,刺激肝细胞产生多种急性期蛋白,还可激活破骨细胞前体细胞分化为成熟的破骨细胞,导致关节损害及骨质疏松。此外,在炎症因子参与的疾病中IL-6也起重要的致病作用,其代表性疾病为成人斯蒂尔病(adult onset still disease, AOSD),该病容易继发巨噬细胞活化综合征等,其突出特点是T淋巴细胞和巨噬细胞过度活化而导致“细胞因子风暴”,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素类及白介素类(如IL-6、IL-1)等因子显著升高,进一步激活免疫系统造成组织损伤<sup>[2-4]</sup>。因此,阻断IL-6已成为治疗RA以及其他风湿病的新的靶点。托珠单抗是一种重组人源化IL-6受体单克隆抗体,托珠单抗注射液于2013年11月在中国上市,批准用于RA的治疗。

#### 2 新冠肺炎是否存在“细胞因子风暴”

在第七版指南推出之前,许多学者提出了重型新冠肺炎患者可能存在“细胞因子风暴”,第七版推荐使

\*通信作者:董静, E-mail: dongjing@qduhospital.cn

用托珠单抗的依据也是重症患者存在IL-6细胞因子水平的升高。从理论上推测,如果阻断IL-6升高引起的“细胞因子风暴”,可能起到治疗新冠肺炎的作用。但现有研究是否发现了重型新冠肺炎存在“细胞因子风暴”?

新冠肺炎感染最常见的临床表现是发热和干咳。值得注意的是,11%~53%的新冠肺炎患者出现急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),病情可在短时间内恶化,最终死于多器官功能衰竭<sup>[5-8]</sup>。目前尚未完全阐明新冠肺炎的病理生理学,根据以往研究和经验,在其他病毒感染如流行性感冒和中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)等疾病,重症住院患者体内呈现了严重的“细胞因子风暴”,主要体现在干扰素类、TNF、白细胞介素类和趋化因子等促炎细胞因子水平的明显升高<sup>[9-10]</sup>,有专家据此推测新冠肺炎ARDS的发生也一定会有“细胞因子风暴”参与。目前我国学者已发表数篇与新冠肺炎相关细胞因子的文章,本文将分别进行讨论。

在新冠肺炎流行的早期,Huang等<sup>[11]</sup>研究发现,在ICU中治疗的新冠肺炎患者体内粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, GCSF)、干扰素诱生蛋白10(interferon-inducible protein-10, IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemo-tactic protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 $\alpha$ (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ )和TNF- $\alpha$ 的浓度高于非ICU治疗患者,这表明“细胞因子风暴”可能与疾病严重程度有关。但该研究还发现ICU患者体内的辅助型T细胞2(T helper 2 cell, Th2)相关细胞因子(如IL-4和IL-10)的分泌也有所增加,而这些因子会起到抑制炎症的作用,关于这一现象也无法给出明确解释。此外,Wan等<sup>[12]</sup>的研究报道中提到186例重症新冠肺炎组的IL-6水平明显高于轻症组,并得出结论:该发现与“细胞因子风暴”的概念相一致。但该研究也同时检测了新冠肺炎患者其他促炎细胞因子,包括IL-17、TNF和干扰素等,检测结果并未发生明显变化。因此仅有IL-6水平升高很难得出“细胞因子风暴”的相关结论。最近发表的研究<sup>[13]</sup>表明,用RT-PCR方法监测重症患者的IL-6血清病毒量升高,但PCR法不一定能够反映有效的病毒量,而

且体外实验已表明,IL-6既可以抑制病毒复制,也可以促进病毒复制<sup>[14]</sup>。因此,与疾病活动密切相关的某个细胞因子的升高是疾病的“因”还是“果”,需进一步研究;在第七版中提到重型、危重型临床预警指标之一为外周血炎症因子如IL-6、CRP进行性上升,但目前尚不明确是否IL-6上升只是疾病的“果”,是否与CRP一样均为ARDS的实验室表现。新冠肺炎的最新病理研究<sup>[15]</sup>发现,在新冠肺炎患者体内的CD<sub>4</sub>T细胞中CCR<sub>4</sub><sup>+</sup>CCR<sub>6</sub><sup>+</sup>Th17这类具有高度促炎性的细胞因子浓度增加,由此推测“T细胞过度活化可能是导致新冠肺炎严重免疫损伤的原因”。但该研究中并未提到何时获取的外周血标本用于流式细胞仪分析,如果采血时间是在患者死亡之前而不是在ARDS发生之前,病理结果则不足以说明免疫损伤或者“细胞因子风暴”介导了ARDS的发生。总之,现有的几项研究并未确切证明新冠肺炎存在“细胞因子风暴”,且目前的几项提及“细胞因子风暴”的研究尚不是专门针对该方向的研究。不否认新冠肺炎ARDS的发生可能会有“细胞因子风暴”参与,但需进一步研究为临床提供确切依据。

### 3 托珠单抗的临床应用

在国家卫生健康委员会发布第七版治疗指南前后,国内的一些医院先后报道了托珠单抗治疗重症新冠肺炎患者可降低死亡率<sup>[16-17]</sup>。其中Xu等<sup>[17]</sup>回顾性分析了托珠单抗治疗20例新冠肺炎患者的有效性,发现给予托珠单抗5d后患者的临床症状及肺部CT结果显示明显好转。但该研究在应用托珠单抗的同时也给予了抗病毒药物及糖皮质激素治疗,且缺乏对照,因此无法说明托珠单抗在有效性中起到了多大作用。同样,其他研究也大部分为回顾性研究,病例数较少,并且在应用托珠单抗的同时也常规应用了其他药物治疗,缺乏双盲对照研究,因此托珠单抗治疗效果的评价需进行更多相关研究。也有研究不支持应用托珠单抗,最新的一项临床研究回顾性分析了6例重型新冠肺炎患者的临床资料,结果显示重型患者采用血浆置换治疗后炎症因子水平明显降低或恢复正常,而托珠单抗治疗患者炎症因子下降不明显<sup>[18]</sup>。托珠单抗上市前报道的不良反应程度大部分较低,而上

市后的托珠单抗在临床应用中却有一些严重不良反应的报道,如严重感染、严重超敏和速发过敏反应,甚至出现了死亡病例报告。托珠单抗常见的不良反应主要有皮肤及软组织感染、肝损伤、高胆固醇血症、嗜中性粒细胞减少及过敏反应<sup>[19]</sup>。同时,托珠单抗对于感染性疾病相对禁忌,活动性结核菌感染为绝对禁忌。重型新冠肺炎患者合并其他病原菌感染的风险很高,使用托珠单抗治疗是否会加重感染需要严密监测。托珠单抗与糖皮质激素一样,对病毒感染来说是“双刃剑”,重症患者是否适合应用及什么时机应用对于临床医师来说都是挑战。

综上所述,目前尚未有确切证据表明新冠肺炎存在“细胞因子风暴”,托珠单抗虽然已应用于新冠肺炎的临床治疗,但还需更进一步的研究提供确切证据。

#### 【参考文献】

- [1] 医政医管局.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》解读. (2020-03-04)[2020-04-22].<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7652m/202003/a31191442e29474b98bfd5579d5af95.shtml>.
- [2] 王春燕,郭少华,王丽萍,等.托珠单抗联合甲氨蝶呤治疗难治性成人斯蒂尔病28例回顾性分析[J].中华风湿病学杂志,2019,23(1):42-45.
- [3] 叶丛,朱盈姿,余毅恺,等.托珠单抗治疗中至重度类风湿关节炎患者用药现状和依从性的单中心观察研究[J].中华风湿病学杂志,2017,21(10):690-693.
- [4] 廖华,潘丽丽,杜娟,等.托珠单抗治疗大动脉炎的有效性和安全性[J].中华内科杂志,2019,58(6):444-448.
- [5] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. Lancet, 2020, 395: 507-513.
- [6] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395: 1054-1062.
- [7] Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city[J]. N Engl J Med, 2020, 382(24): 2372-2374.
- [8] Ruan Q R, Yang K, Wang W X, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. Intensive Care Med, 2020, 46 (5):846-848.
- [9] Lau S K, Lau C C, Chan K H, et al. Delayed induction of pro-inflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment[J]. J Gen Virol, 2013, 94(12):2679-2690.
- [10] Beigel J H, Farrar J, Han A M, et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans[J]. N Engl J Med, 2005, 353(13):1374-1385.
- [11] Huang C L, Wang Y M, Li X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223):497-506.
- [12] Wan S X, Yi Q J, Fan S B, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [EB/OL]. (2020-02-12)[2020-04-01].<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021832v1>.
- [13] Chen X, Zhao B, Qu Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNA aemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin-6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients[J]. Clin Infect Dis, 2020. Doi: 10.1093/cid/ciaa449.
- [14] Lauro V S, Antonio V R, Luis L R, et al. The role of interleukin-6 during viral infections[J]. Front Microbiol, 2019, 10:1057.
- [15] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4):420-422.
- [16] Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience[J]. J Med Virol, 2020, 92(7):814-818.
- [17] Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(20):10970-10975.
- [18] 骆嵩,杨丽娟,王春,等.血浆置换和托珠单抗治疗六例2019冠状病毒病(COVID-19)重型患者临床分析[J].浙江大学学报(医学版),2020,49(2):227-231.
- [19] 左玮,刘容吉,许秀丽,等.托珠单抗不良反应研究进展[J].临床药物治疗杂志,2020,18(3):16-20.

收稿日期:2020-04-22 本文编辑:任洁