

利妥昔单抗在重症肌无力中的研究进展

孟欣, 郭守刚

山东大学附属省立医院神经内科, 山东 济南

收稿日期: 2022年1月16日; 录用日期: 2022年2月9日; 发布日期: 2022年2月18日

摘要

重症肌无力(Myasthenia gravis, MG)是一种作用于突触后膜的致病性抗体介导的自身免疫性神经-肌肉疾病。目前临床上占比最高的抗体是抗乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体, 部分患者血清中可以检测出抗肌肉特异性酪氨酸激酶(muscle-specific tyrosine kinase, MuSK)抗体和抗低密度脂蛋白受体相关蛋白4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)抗体等。当前, MG统一认可的治疗方法有胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制药物、静脉注射用免疫球蛋白、血浆置换、胸腺摘除手术治疗、胸腺放射治疗等。部分患者对常规免疫抑制剂耐药或不能耐受其长期应用出现的副作用, 难以从中获得良好的疗效。利妥昔单抗(rituximab, RTX)是利用基因重组技术制备的一种新型针对B淋巴细胞表面CD20的人鼠嵌合型单克隆抗体。近年来, 它已逐渐被证实可有效应用于MG患者, RTX可以缓解患者病情、减低复发率。RTX治疗出现的不良反应少, 且很少有严重的副作用, 对MG患者的治疗是安全且有效的。本文就RTX治疗MG的作用机制、临床疗效和安全性方面作一简要的综述, 以期为今后MG的治疗提供重要的理论依据。

关键词

重症肌无力, 利妥昔单抗

Progress in Rituximab Treatment of Myasthenia Gravis

Xin Meng, Shougang Guo

Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jan. 16th, 2022; accepted: Feb. 9th, 2022; published: Feb. 18th, 2022

Abstract

Myasthenia gravis (MG) is a pathogenic antibody-mediated autoimmune neuromuscular disease

involving postsynaptic membranes. At present, the antibody with the highest proportion in clinical practice is anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody, and anti-muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody and anti-low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) antibody can be detected in the serum of some patients. The main treatment methods for MG include cholinesterase inhibitors, immunosuppressive drugs, intravenous immunoglobulin, plasma exchange, thymectomy, and thymic radiation therapy. Some patients are resistant to conventional immunosuppressants or will not tolerate their side effects, so it is difficult to obtain good curative effects from them. Rituximab (RTX) is a new type of human-mouse chimeric monoclonal antibody against CD20 on the surface of B lymphocytes developed by genetic recombination technology. In recent years, it has been gradually proved that it can be effectively used in MG patients, which can alleviate the patient's condition and reduce recurrence. There are few adverse reactions during the RTX treatment and few of them are serious. RTX treatment is safe and effective in MG. This article briefly reviews the mechanism of action, clinical efficacy and safety of RTX in the treatment of MG, in order to provide an important theoretical basis for the treatment of MG in the future.

Keywords

Myasthenia Gravis, Rituximab

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种女性患病率高于男性的自身免疫性疾病, 由神经-肌肉接头突触后膜功能障碍引起。该疾病由多种致病性抗体介导, B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、细胞因子及补体等共同参与。研究显示全世界重症肌无力的发病率约为 3~30 例/100 万人, 最近的一项研究首次报告了我国的重症肌无力发病率约 0.68 例/10 万人, 其中女性约为 0.76 例/10 万人, 而男性约为 0.60 例/10 万人[1] [2]。超过 80%的 MG 患者血清中可以检测出致病性抗乙酰胆碱受体抗体(AChR)。近年来, 对未检测出 AChR 抗体的患者进行深入研究, 相继发现了抗肌肉特异性受体酪氨酸激酶抗体(MuSK)和低密度脂蛋白受体相关蛋白 4 抗体(LRP4), 并且证实这两种抗体同样具有致病作用[3]。

当前公认的治疗重症肌无力的方法主要有胆碱酯酶抑制剂、免疫抑制药物、血浆置换、静脉注射用免疫球蛋白、胸腺摘除手术治疗、胸腺放射治疗等。推荐用于治疗 MG 的一线药物是糖皮质激素和硫唑嘌呤, 临床上得到了广泛的应用。然而, 仍有一些患者对于这些药物疗效欠佳或者不能耐受其长期使用所出现的不良反应, 可以选择性使用他克莫司、环孢菌素 A、吗替麦考酚酯、环磷酰胺等药物[4]。但是仍有一部分患者, 难以通过足量足疗程糖皮质激素或两种及以上免疫抑制剂中获得令人满意的疗效。部分患者即使可以短期得到改善, 但病情反复发作。对于这些患者, 我们需要不断探索以进一步寻找疗效更佳的药物。

利妥昔单抗(rituximab, RTX)是一种相对分子量约为 145,000 的重组的鼠人嵌合型单克隆抗体, 主要通过作用于 B 细胞表面的 CD20 抗原, 从而清除 B 细胞起作用。CD20 是一种包含多个氨基酸的特异性非糖基化磷蛋白, 相对分子量为 33,000~37,000 [5]。RTX 最开始被成功应用于非霍奇金淋巴瘤, 因疗效明显而被广泛关注。近年来, RTX 逐渐在自身免疫性疾病中展现出令人满意的效果, 如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、特发性血小板减少性紫癜、视神经脊髓炎谱系疾病、自身免疫性脑炎等[6] [7] [8] [9]

[10]。近期研究表明, RTX 能有效治疗重症肌无力, 可以缓解患者临床症状体征, 降低患者复发的风险。本文从 RTX 治疗重症肌无力的免疫机制、临床疗效和安全性等方面作一简要的综述。

2. RTX 治疗重症肌无力的作用机制

骨髓中的造血干细胞可分化成 B 淋巴细胞, 它们经过抗原的刺激后迅速增殖分化成大量浆细胞, 而浆细胞可分泌的产生具有特异性的自身抗体, 从而介导免疫反应的发生。CD20 抗原在前 B 细胞、成熟 B 淋巴细胞和一些肿瘤细胞的表面具有高表达性, 尚无研究证实其可在原始 B 细胞或正常浆细胞中表达。

利妥昔单抗由鼠源可变 Fab 区和人源恒定 Fc 区构成, 可以通过特异性地结合 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原, 诱发一系列复杂的 B 淋巴细胞溶解的免疫反应, 选择性将循环中的异常增殖的 B 淋巴细胞清除, 从而减少抗体来源。在这一过程中, B 淋巴细胞溶解的可能机制有以下方面: 1) 补体介导的细胞毒作用, RTX 中的 Fc 片段能够与补体 C1q 结合, 激活补体系统, 从而使 B 淋巴细胞溶解, 从而减少循环中的 CD20 + B 淋巴细胞[11]。2) 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用, 利妥昔单抗的 Fab 区与 CD20 特异性结合, Fc 区与人免疫效应细胞特异性结合, 一般主要与巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞、单核细胞等细胞上的受体紧密结合, 导致 B 淋巴细胞溶解, 从而使 CD20 + B 淋巴细胞减少[12]。3) 诱导 B 淋巴细胞凋亡, 从而耗竭 B 淋巴细胞, 从根源上阻断致病性抗体的产生。

除此之外, RTX 还可以通过影响 T 细胞的功能从而发挥药效作用。研究发现, 在 RTX 治疗后, 干扰素、转化生长因子 β 、白细胞介素 2、白细胞介素 17 等由 T 细胞分泌的炎性细胞因子的数量急剧下降[13]。另外, RTX 还可以上调调节性 T 细胞的数量, 已有研究显示, 经 RTX 治疗后, 患者体内调节性 T 细胞数量显著增加($p < 0.05$) [14]。

3. RTX 在重症肌无力中的临床应用

2000 年 Zaja 等[15]第一次将 RTX 应用于 1 例急性非淋巴细胞性白血病合并 MG 的患者的治疗, 并且取得了令人满意的结果。该患者最初治疗方案为环孢素 A 和糖皮质激素, 然而效果不理想, 病情反复发作, 再给予持续 4 周的 260 mg/(m²·周)的 RTX 治疗后, 患者病情较前明显好转。2012 年, Collongues 等[16]对 20 例应用 RTX 的患者进行了随访, RTX 治疗平均 2 年后, 难治性 MG 患者的年化复发率(ARR)由 2.1 降低到 0.3, 非难治性 MG 患者的 ARR 由 1.9 降低到 0.1。2016 年, 在加拿大阿尔伯塔大学进行的一项前瞻性、开放性研究中[17], 研究者应用 RTX 治疗 14 例难治性 MG 患者, 该研究中用药方案为按体表面积每周应用 375 mg/m², 连续应用 4 周, 而后剂量改为每月 375 mg/m², 连续应用 2 次, 或改为每 2 周 750 mg/m², 连续输注 2 次。结果显示, 14 例患者的病情都得到显著的好转, 激素剂量、免疫球蛋白或血浆置换输注次数均明显减少。在持续 22.6 ± 2.4 个月的随访过程中, 3 例患者复发, 重复输注 RTX 仍然有效。这一系列研究数据均支持 RTX 是一种可有效应用于 MG 治疗的药物。

2020 年, 一项瑞典前瞻性收集数据、回顾性队列研究[18]将 RTX 治疗新发和难治性 MG 患者的疗效进行了分析, 研究共纳入 72 例 RTX 组患者, 其中 24 例为新发患者, 34 例难治患者, 14 例为发病 12 个月未治疗患者, 对照组为接受常规免疫抑制剂治疗的 26 例新发 MG 患者。整个观察期间, 在予以 RTX 治疗的患者中发现, 新发 MG 患者达到缓解平均时间为 7 个月, 而难治性 MG 患者为 16 个月。对于新发 MG 患者, RTX 组的患者平均 7 个月可达到临床缓解, 对照组为 11 个月。在 12 个月随访时, RTX 组缓解率为 87%, 传统免疫抑制剂组为 58%。这项研究表明了, 对于新发的 MG 患者, 利妥昔单抗的治疗效果可能优于传统的免疫抑制剂, 且早期应用利妥昔单抗的疗效较晚期更好。

虽然目前研究已经证实了利妥昔单抗可有效用于不同抗体类型的 MG 的临床治疗, 但疗效可能存在差异。2012 年, Diaz-Manera 等[19]对 17 例 MG 患者(6 例 MuSK + MG 患者, 11 例 AChR + MG 患者)进

行了为期 4~60 个月的随访观察, 纳入这项研究的所有接收 RTX 治疗的患者, 输注方案为连续应用 4 周 RTX, 每周予以输注 375 mg/m², 接着继续每月输注 375 mg/m², 连续应用 2 次, 再根据患者临床症状变化, 若恶化可重复用药 1 次。研究结果表明, 10 例 AChR + MG 患者在经过平均 31 个月的治疗后症状得到改善, 但其中 6 例患者在随访中复发, 且需要重复输注。而 6 例 MuSK + MG 患者全部达到了缓解或最轻微表现状态, 且没有患者需要再次输注 RTX。MuSK + MG 患者较 AChR + MG 患者免疫抑制剂或激素的剂量下降更显著, 同时仅在 MuSK + MG 患者中观察到了抗体水平下降。2019 年, Litchman 等[20]进行了回顾性研究, 研究纳入了 16 例 MuSK + MG 患者和 17 例 AChR + MG 患者。利妥昔单抗静脉输注的方案为每 7 天输注 375 mg/m², 持续静脉输注 4 周, 之后根据临床症状每 6 个月重复输注 1 次, 平均随访 1861 ± 953.4 天。结果显示, AChR + MG 患者达到缓解的时间为 441.4 ± 336.6 天, 而 MuSK + MG 患者达到缓解的时间为 230 ± 180.8 天。AChR + MG 和 MuSK + MG 的复发率分别为 58.8% 和 37.5%。在使用 RTX 治疗 3 个周期以上 MG 患者中, MuSK + MG 组的复发率明显较 AChR + MG 组延迟。

最近, 我国的一项多中心研究[21]回顾性分析了 1064 例全身型 MG 患者, 纳入的患者在观察时已经达到了最轻微表现状态, 并接受不同种类的免疫调节治疗。整体研究数据表明, 对于使用单药治疗的患者, 相较于传统的糖皮质激素、他克莫司、硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯相而言, 低剂量的利妥昔单抗降低 MG 患者复发风险的效果更显著, 且长期随访发现, 低剂量的利妥昔单抗中更高比例的患者停药可在随访后期停药。这项研究表明了利妥昔单抗可作为 MG 的长期维持药物, 且预防复发效果较其他药物效果更明显。

4. RTX 治疗重症肌无力的安全性

RTX 在 MG 的治疗中, 安全性良好, 副作用较少。与 RTX 相关的常见副作用包括输液反应、呼吸道和泌尿道感染、精神障碍和慢性疼痛综合征[22]。输注反应主要发生在患者首次输液的过程中, 最常见的包括寒战高热、头晕头痛、恶心呕吐、皮疹、颜面潮红, 甚至出现心动过速、低血压等。严重不良事件可出现粒细胞减少症、低丙种球蛋白血症、心肌梗死和进行性多灶性白质脑病(PML)等。RTX 的大多数轻微的不良反应事件可通过限制输液速度、停止输注或者在输注前预防性加用抗组胺药等来避免。但是在输注 RTX 前要详细评估患者的一般情况, 以避免各种不良反应的发生。特别是免疫力低下的患者, 在输注前要考虑患者由输注反应引起不良反应的风险, 并在输注过程中密切监测患者的临床症状及各项辅助检查指标的变化。

5. 总结与展望

综上所述, RTX 是一种可安全有效的应用于 MG 患者治疗的药物, 不只对于改善患者的临床症状有着良好的效果, 还可以使联合口服的免疫抑制剂剂量快速显著减少, 以避免长期应用免疫抑制剂对患者全身状况带来的不利影响。但是 RTX 对不同抗体阳性的 MG 患者疗效不同, 且 RTX 治疗 MG 的具体机制、用药剂量、治疗周期、联合用药等还尚未有统一的意见, 还需要进一步探讨。目前研究仅限于少数病例报道、小样本研究, 各研究中心之间的研究方案及其结果存在一定的差异, 在未来仍需进一步开展更多的多中心、大样本、前瞻性、随机对照研究, 从而进一步探索 RTX 在 MG 治疗中发挥作用的具体机制、以及安全性和有效性。

参考文献

- [1] McGrogan, A., Sneddon, S. and de Vries, C.S. (2010) The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology*, 34, 171-183. <https://doi.org/10.1159/000279334>
- [2] Chen, J., Tian, D.C., Zhang, C., et al. (2020) Incidence, Mortality, and Economic Burden of Myasthenia Gravis in

- China: A Nationwide Population-Based Study. *The Lancet Regional Health. Western Pacific*, **5**, Article ID: 100063. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2020.100063>
- [3] Mantegazza, R., Vanoli, F., Frangiamore, R., *et al.* (2020) Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis. *ImmunoTargets and Therapy*, **9**, 317-331. <https://doi.org/10.2147/ITT.S261414>
- [4] Narayanaswami, P., Sanders, D.B., Wolfe, G., *et al.* (2021) International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*, **96**, 114-122. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011124>
- [5] Boye, J., Elter, T. and Engert, A. (2003) An Overview of the Current Clinical Use of the Anti-CD20 Monoclonal Antibody Rituximab. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, **14**, 520-535. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg175>
- [6] Hui-Yuen, J.S., Nguyen, S.C. and Askanase, A.D. (2016) Targeted B Cell Therapies in the Treatment of Adult and Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **25**, 1086-1096. <https://doi.org/10.1177/0961203316652491>
- [7] Einarsson, J.T., Evert, M., Geborek, P., *et al.* (2017) Rituximab in Clinical Practice: Dosage, Drug Adherence, Ig Levels, Infections, and Drug Antibodies. *Clinical Rheumatology*, **36**, 2743-2750. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3848-6>
- [8] Grace, R.F., Shimano, K.A., Bhat, R., *et al.* (2019) Second-Line Treatments in Children with Immune Thrombocytopenia: Effect on Platelet Count and Patient-Centered Outcomes. *American Journal of Hematology*, **94**, 741-750. <https://doi.org/10.1002/ajh.25479>
- [9] Ishiura, H., Matsuda, S., Higashihara, M., *et al.* (2008) Response of Anti-NMDA Receptor Encephalitis without Tumor to Immunotherapy Including Rituximab. *Neurology*, **71**, 1921-1923. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000336648.43562.59>
- [10] Collongues, N. and de Seze, J. (2016) An Update on the Evidence for the Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Neuromyelitis Optica. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **9**, 180-188. <https://doi.org/10.1177/1756285616632653>
- [11] Cragg, M.S., Walshe, C.A., Ivanov, A.O., *et al.* (2005) The Biology of CD20 and Its Potential as a Target for mAb Therapy. *Current Directions in Autoimmunity*, **8**, 140-174. <https://doi.org/10.1159/000082102>
- [12] Niwa, R., Hatanaka, S., Shoji-Hosaka, E., *et al.* (2004) Enhancement of the Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity of Low-Fucose IgG1 Is Independent of FcγRIIIa Functional Polymorphism. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, **10**, 6248-6255. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0850>
- [13] Panjideh, H., Müller, G., Koch, M., *et al.* (2014) Immunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma by Targeting the Chemokine Receptor CXCR5 in a Preclinical Mouse Model. *International Journal of Cancer*, **135**, 2623-2632. <https://doi.org/10.1002/ijc.28893>
- [14] Vigna-Perez, M., Hernández-Castro, B., Paredes-Saharopulos, O., *et al.* (2006) Clinical and Immunological Effects of Rituximab in Patients with Lupus Nephritis Refractory to Conventional Therapy: A Pilot Study. *Arthritis Research & Therapy*, **8**, R83. <https://doi.org/10.1186/ar1954>
- [15] Zaja, F., Russo, D., Fuga, G., *et al.* (2000) Rituximab for Myasthenia Gravis Developing after Bone Marrow Transplant. *Neurology*, **55**, 1062-1063. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.7.1062-a>
- [16] Collongues, N., Casez, O., Lacour, A., *et al.* (2012) Rituximab in Refractory and Non-Refractory Myasthenia: A Retrospective Multicenter Study. *Muscle & Nerve*, **46**, 687-691. <https://doi.org/10.1002/mus.23412>
- [17] Anderson, D., Phan, C., Johnston, W.S., *et al.* (2016) Rituximab in Refractory Myasthenia Gravis: A Prospective, Open-Label Study with Long-Term Follow-up. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **3**, 552-555. <https://doi.org/10.1002/acn3.314>
- [18] Brauner, S., Eriksson-Dufva, A., Hietala, M.A., *et al.* (2020) Comparison between Rituximab Treatment for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis and Refractory Generalized Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*, **77**, 974-981. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0851>
- [19] Díaz-Manera, J., Martínez-Hernández, E., Querol, L., *et al.* (2012) Long-Lasting Treatment Effect of Rituximab in MuSK Myasthenia. *Neurology*, **78**, 189-193. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182407982>
- [20] Litchman, T., Roy, B., Kumar, A., *et al.* (2020) Differential Response to Rituximab in Anti-AChR and Anti-MuSK Positive Myasthenia Gravis Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Journal of the Neurological Sciences*, **411**, Article ID: 116690. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116690>
- [21] Zhang, C., Bu, B., Yang, H., *et al.* (2020) Immunotherapy Choice and Maintenance for Generalized Myasthenia Gravis in China. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **26**, 1241-1254. <https://doi.org/10.1111/cns.13468>
- [22] Tandan, R., Hehir II, M.K., Waheed, W., *et al.* (2017) Rituximab Treatment of Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Muscle & Nerve*, **56**, 185-196. <https://doi.org/10.1002/mus.25597>