

托珠单抗联合激素治疗重型 COVID-19 的机制及研究进展

王丹 朴红梅^(通讯作者)

(延边大学附属医院呼吸与危重症医学科 吉林延吉 133000)

【摘要】新型冠状病毒感染引发的重症病例常伴随过度炎症反应和细胞因子风暴，导致多器官功能衰竭。托珠单抗作为白介素-6受体拮抗剂，与糖皮质激素联合应用，通过协同抑制炎症反应和调节免疫应答，成为重症及危重症新冠肺炎的重要治疗策略。本文综述了托珠单抗联合糖皮质激素的作用机制、临床研究进展及安全性，以期优化治疗方案提供理论依据。

【关键词】托珠单抗；糖皮质激素；细胞因子风暴；新型冠状病毒

Mechanism and research progress of tocilizumab combined with hormone therapy for severe COVID-19

Wang Dan Pu Hongmei^(corresponding author)

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Yanbian University Affiliated Hospital, Yanji, Jilin, China 133000)

[Abstract] Severe cases caused by novel coronavirus infection are often accompanied by excessive inflammatory reaction and cytokine storm, leading to multiple organ failure. As an interleukin 6 receptor antagonist, tocilizumab, combined with glucocorticoid, has become an important treatment strategy for severe and critical COVID-19 through synergistic inhibition of inflammatory response and regulation of immune response. This article reviews the mechanism of action, clinical research progress, and safety of tocilizumab combined with glucocorticoids, in order to provide theoretical basis for optimizing treatment plans.

[Key words] Tocilizumab; Corticosteroids; Cytokine storm; novel coronavirus

2019年底，严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2（SARS-CoV-2）迅速成为全球大流行，世界卫生组织将其命名为冠状病毒2019（COVID-19），这一流行病给全球医疗系统带来了前所未有的困难。感染新冠后的中位潜伏期为4天。超过80%的患者病情较轻，临床症状轻重不一。考虑到新冠主要针对上呼吸道，大多数患者会出现咽喉痛、干咳和发热等症状。入侵下呼吸道可造成急性肺损伤，并可在发病后中位数8天内诱发急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。这些病症在胸部CT中表现为双侧斑片影或磨玻璃影。许多出现严重新冠感染的患者发生严重ARDS的风险很高，导致大量患者需要机械通气，死亡率很高。研究发现，新冠患者会经历细胞因子风暴，其中细胞因子风暴是导致病情恶化和患者死亡的重要因素之一，^[1]这表明阻断炎症风暴可以有效治疗重症新冠患者。在炎症反应中产生或分泌的大量炎症介质中，白细胞介素-6（IL-6）已被证明起着重要作用。尽管目前已有多款疫苗和治疗药物投入使用，但针对重症患者的治疗仍面临诸多挑战。托珠单抗（Tocilizumab）是一种抗IL-6受体的单克隆抗体，糖皮质激素是临床上常用的抗炎药物。近年来，托珠单抗联合糖皮质激素治疗新冠的研究逐渐增多，显示出一定的疗效和潜力。本文将对托珠单抗联合糖皮

质激素治疗重型 COVID-19 的机制及研究进展进行综述。

1. 新型冠状病毒感染和细胞因子风暴

COVID-19 由一种称为 SARS-CoV-2 的β冠状病毒引起，于2020年3月被宣布为大流行。在一名重症新冠患者死后的活检样本中，观察到了双侧弥漫性肺泡损伤伴单核炎性淋巴细胞浸润，提示发生了细胞因子风暴。^[1]武汉41例病例的研究发现，感染新冠的患者血浆中IL-1B、IL-1RA、IL-7、IL-10、TNF-α、碱性FGF、GCSF、MCP1和VEGF浓度更高。ICU收治的患者IL-2、IL-7、IL-10、TNF-α和IP10水平较高。熊等人观察到，新冠患者支气管肺泡灌洗液中CXCL2、CXCL6、CXCL8和CCL4的表达水平显著升高。此外，高水平的CXCL2、CXCL8和CXCL10可促进免疫细胞向感染部位募集，可能导致肺部炎症加重。IL-6、IL-17、TNF-α和CXCL10可能导致新冠感染后的肺损伤。^[2]周等人对SARS-CoV-2免疫病理学的分析表明，免疫应答的过度激活可能是新冠感染后急性肺损伤的原因。^[3]

1.1 IL-6在COVID-19细胞因子释放综合征中的作用

IL-6是一种由多种细胞类型分泌的多效性细胞因子。

IL-6 的功能包括增加抗体的产生和诱导急性期反应物的表达。COVID-19 感染多种免疫细胞,导致其激活和分泌 IL-6。IL-6 有两个主要的信号转导途径。通过膜结合 IL-6 受体的经典顺式信号传导主要具有抗炎作用,而通过可溶性 IL-6R 的反式信号传导则具有相当促炎的作用。IL-6 被认为是病毒感染期间的警告信号,与抗病毒活性有关,可促进炎症消退和组织重塑。多项研究发现,重症新冠患者 IL-6 高表达。COVID-19 的免疫反应失调会导致 IL-6 的参与。一方面,IL-6 可能通过诱导 NK 细胞功能障碍来干扰抗病毒防御。另一方面,IL-6 介导的 CD14 单核细胞 HLADR 表达下调和淋巴细胞减少与持续的细胞因子产生和过度炎症反应有关。IL-6 促进 T 细胞分化为 Th17 细胞和随后抑制调节性 T 细胞的分化,从而破坏 T-reg/Th17 的平衡,促进 ARDS 的发病机制。因此,靶向 IL-6 可以作为一种有前途的疗法来预防疾病进展和降低死亡率。

2. 托珠单抗和糖皮质激素的作用机制

2.1 托珠单抗的作用机制

托珠单抗是一种人源化抗 IL-6 受体单克隆抗体,能够特异性结合可溶性和膜结合的 IL-6 受体,阻断 IL-6 与其受体的结合,从而抑制 IL-6 介导的信号传导和炎症反应。在新冠患者中,体内会出现过度的炎症反应,IL-6 水平显著升高,托珠单抗通过抑制 IL-6 的作用,可有效减轻炎症风暴,改善患者病情。^[4]

2.2 糖皮质激素的作用机制

糖皮质激素(如地塞米松、甲泼尼龙)具有强大的抗炎、免疫抑制和抗休克作用。其通过与细胞内的糖皮质激素受体结合,调节多种炎症相关基因的表达,抑制炎症细胞的活化和炎症介质的释放,从而减轻炎症反应。在 COVID-19 的治疗中,糖皮质激素可有效缓解患者的炎症症状,改善肺功能,降低病死率。^[5]

2.3 托珠单抗联合糖皮质激素的协同机制

托珠单抗和糖皮质激素在治疗 COVID-19 时具有协同作用。一方面,托珠单抗主要通过阻断 IL-6 信号通路来抑制炎症风暴,而糖皮质激素则通过多种途径广泛抑制炎症反应和免疫细胞的活化。两者联合使用可以更全面地控制炎症反应,增强抗炎效果。例如,托珠单抗降低 IL-6 水平后,糖皮质激素可以进一步抑制其他炎症介质的产生,减少免疫细胞的活化,从而更有效地减轻肺部和全身的炎症损伤。另

一方面,糖皮质激素可以调节免疫系统的功能,使免疫反应处于相对平衡的状态,减少托珠单抗可能引起的免疫相关不良反应。同时,托珠单抗也可以减少糖皮质激素的用量,降低糖皮质激素相关不良反应的发生风险。

3. 临床研究进展

3.1 托珠单抗单药研究

托珠单抗最初用于治疗 Castleman 病,现用于治疗中度至重度活动性类风湿关节炎、巨细胞动脉炎、活动性全身性幼年特发性关节炎、硬皮病相关间质性肺病和 CAR-T 细胞诱导的重度或危及生命的细胞因子释放综合征。^[6]基于观察到托珠单抗治疗 IL-6 水平升高的 CAR-T 细胞疗法诱导的重度细胞因子风暴的疗效,以及对重症新冠患者免疫特征的分析^[3],托珠单抗在新冠患者中的应用引起了广泛的关注。多项临床试验和观察性研究表明,托珠单抗在重症新冠患者中的使用可显著改善炎症反应,并有助于降低病死率。2020 年,中国科大团队在 PNAS 期刊发表研究,21 例重症患者接受托珠单抗治疗后全部康复,平均住院时间 15.1 天,且无严重不良反应。该方案被纳入中国《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(第七版)》^[7],并在 20 余个国家推广。此外,王等人发现,对于双侧肺部病变和 IL-6 水平升高的患者,托珠单抗治疗可迅速改善低氧血症,并减少对增加氧吸入的需求。^[8]一项回顾性队列研究显示,托珠单抗的使用可作为重症 COVID-19 和持续性缺氧患者生存的独立预测因子。入院后 6 日内给予托珠单抗可能会增加生存概率。吴杰等人的研究也指出,托珠单抗在重型和危重型 COVID-19 患者中的应用显示了初步的疗效,尤其是在改善影像学评估方面。托珠单抗治疗组的住院时 CT 半定量评估分数显著提高,出院时的评估分数则显著降低,^[9]这进一步支持了托珠单抗在临床应用中的价值。

3.2 联合治疗的循证证据

多项研究表明,托珠单抗联合糖皮质激素治疗可显著改善新冠患者的临床症状(如发热、咳嗽、呼吸困难等),降低炎症指标(如 CRP、IL-6 等),提高患者的氧合水平,减少机械通气和死亡的发生率。一项国际多中心 RECOVERY 试验涉及了 4116 名基线时缺氧和全身炎症的 COVID-19 患者,在标准治疗中加入托珠单抗(82%的病例使用地塞米松)改善了 28 天的出院时间,降低了 28 天的全因死亡率,并降低了达到有创机械通气或死亡复合终点的患者百分比。

^[10]REMAP-CAP 试验显示,托珠单抗联合糖皮质激素治疗可以延长器官支持天数,并提高 90 天生存率。^[11]2024 年葛挺等人回顾性分析了 17 例重型/危重型 COVID-19 患者,研究显示,给予患者托珠单抗联合甲泼尼龙治疗后,患者发热占比显著降低,CRP 水平较治疗前显著下降,16 例患者治疗后好转,且所有患者均未出现不良反应。^[12]

4.托珠单抗联合糖皮质激素治疗 COVID-19 的安全性

总体而言,托珠单抗联合糖皮质激素治疗的安全性较好。在上述研究中,未发现明显的不良反应。然而,托珠单抗的不良不良反应主要包括感染风险增加、胃肠道反应(如恶心、呕吐等)、血液系统异常(如中性粒细胞减少、血小板减少等)。糖皮质激素的不良反应则包括感染易感性增加、血糖升高、血压升高、骨质疏松、胃肠道溃疡等。在联合使用时,由于两种药物都可能增加感染的风险,因此需要密切监测患

者的感染情况,及时进行抗感染治疗。此外,还需要关注患者的血糖、血压等指标,根据患者的具体情况进行个体化调整,以减少不良反应的发生

5.结论与展望

托珠单抗联合糖皮质激素治疗 COVID-19 具有明确的作用机制,通过抑制炎症风暴和调节免疫反应,能够有效改善患者的病情。临床研究也显示出该联合治疗方案在一定程度上可以降低患者的死亡率,改善呼吸功能等。尽管托珠单抗联合糖皮质激素治疗 COVID-19 展现出了良好的疗效和安全性,但仍存在一些问题有待进一步研究。例如,联合治疗的最佳剂量、疗程和使用时机尚不明确,需要更多的临床研究来确定。此外,对于不同年龄段和不同基础疾病的患者,联合治疗的效果和安全性也可能存在差异,需要进一步探讨个体化治疗方案。

参考文献:

- [1]XU Z, SHI L, WANG Y, et al.Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J].The Lancet Respiratory medicine, 2020, 8 (4): 420-2.
- [2]XIONG Y, LIU Y, CAO L, et al.Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients [J].Emerging microbes & infections, 2020, 9 (1): 761-70.
- [3]ZHOU Y, FU B, ZHENG X, et al.Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients [J].National science review, 2020, 7 (6): 998-1002.
- [4]ZHANG C, WU Z, LI J W, et al.Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality [J].International journal of antimicrobial agents, 2020, 55 (5): 105954.
- [5]向少能.糖皮质激素在新型冠状病毒感染中的应用 %J 世界临床药物 [J].2024, 45 (05): 459-63.
- [6]KOTCH C, BARRETT D, TEACHEY D T.Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome [J].Expert review of clinical immunology, 2019, 15 (8): 813-22.
- [7]陈蕾, 谢俊刚.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》解读 %J 医药导报 [J].2020, 39 (05): 613-5.
- [8]WANG D, FU B, PENG Z, et al.Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial [J].Frontiers of medicine, 2021, 15 (3): 486-94.
- [9]吴杰, 肖安岭, 顾金凤, 等.CT 对托珠单抗治疗重症危重症新型冠状病毒肺炎疗效的半定量评估 %J 安徽医学 [J].2020, 41 (10): 1215-7.
- [10]Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [J].Lancet (London, England), 2021, 397 (10285): 1637-45.
- [11]ABIDI E, EL NEKIDY W S, ALEFISHAT E, et al.Tocilizumab and COVID-19: Timing of Administration and Efficacy [J].Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 825749.
- [12]葛挺, 李优, 张亮, 等.托珠单抗联合糖皮质激素在重型/危重型 2019 冠状病毒病中的应用效果 %J 中国医学创新 [J].2024, 21 (34): 93-7.