

托珠单抗治疗高龄新型冠状病毒肺炎患者的临床疗效

蔡玉龙, 刘 炯, 夏国际, 杨前勇, 何松清, 洪原城, 文吉秋

【摘要】 托珠单抗是体内白细胞介素 6(IL-6)受体拮抗剂,可以与细胞表面的 IL-6 受体结合,阻止炎症风暴的发生和进一步加重。为探讨托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎的临床疗效,文章报道 2020 年 2 月 19 日至 3 月 23 日在武汉火神山医院四科二病区使用托珠单抗治疗的高龄新型冠状病毒肺炎患者 3 例(其中普通型 2 例、危重型 1 例),分析其对炎症反应抑制作用及治疗效果,以期为临床治疗提供思路。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎;托珠单抗;高龄;安全性;预后

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** B **【文章编号】** 1672-271X(2021)01-0075-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.01.017

0 引言

2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19),其病原体为 β 属冠状病毒,是由严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)引起的传染病,在国内命名为新型冠状病毒肺炎^[1-2]。2020 年 3 月 11 日,世界卫生组织(WHO)宣布,将新型冠状病毒肺炎疫情定性为全球大流行。目前认为,体内炎症反应可能是引起新型冠状病毒肺炎主要病理学过程,炎症因子风暴可使患者症状加重甚至死亡的重要因素^[3]。由 Ruan 等^[4]开展的多中心随机对照试验发现,新型冠状病毒肺炎死亡患者体内 C 反应蛋白及白细胞介素 6(IL-6)较治愈患者显著升高($P<0.001$),这提示炎症反应增强是导致患者病情加重甚至死亡的重要因素。Mehta 等^[5]研究指出,抑制患者体内的炎症反应有望成为治疗新型冠状病毒肺炎的有效策略。托珠单抗(tocilizumab)是体内 IL-6 受体拮抗剂,可以与细胞表面的 IL-6 受体结合,从而阻止炎症风暴的发生和进一步加重,有效阻止病情进展。目前临床上采用抑制炎症的

手段,主要是血浆置换和激素治疗,但激素治疗的不良反应较多,血浆置换的费用及操作较为复杂。我们采用托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎患者,抑制其体内炎症的反应,改善患者预后。现报道如下。

1 临床资料

例 1:男,71 岁。患者于 2020 年 1 月 20 日无明显诱因出现发热,最高体温 38.5℃。1 月 27 日到武汉第一医院拍胸部 CT 发现“双肺阴影”,查冠状病毒核酸阴性,3 月 3 日以“新型冠状病毒肺炎(普通型)”收治火神山医院。既往无特殊病史。3 月 4 日胸部 CT:双肺见多发斑片状、絮状磨玻璃阴影,境界模糊,大部分位于肺野中外带,局部较致密。患者入院后 IL-6 升高(9.43 mg/L),考虑体内有炎症因子,3 月 5 日给与托珠单抗注射液(雅美罗)5 支静脉滴注;3 月 9 日患者白细胞降低至 $2.4 \times 10^9/L$,给与利可君口服治疗 20 mg/d,口服,3/d,3 月 11 日患者白细胞恢复至 $3.6 \times 10^9/L$;患者 C 反应蛋白随时间逐渐呈逐渐下降趋势。治疗期间患者体温正常,3 月 5 日、7 日、15 日 3 次新冠病毒核酸检测都为阴性结果。3 月 15 日复查 CT 提示双肺病变较前改善。患者符合出院标准于 3 月 21 日出院。

例 2:男,81 岁。患者于 2020 年 1 月 23 日无明显诱因出现发热,最高体温 38℃,1 月 27 日至武汉汉阳医院查胸部 CT 提示“双肺斑片状感染病灶”,1 月 28 日就诊于武汉第五医院,2 月 3 日及 2 月 14 日行咽拭子新冠病毒核酸检测阳性,3 月 3 日以“新型冠状病毒肺炎(普通型)”收治火神山医院。既往

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)神经内科(蔡玉龙),消化内科(刘 炯),心脏内科(何松清),肾脏病科(文吉秋);330002 南昌,解放军联勤保障部队第九〇八医院呼吸内科(夏国际),内分泌科(杨前勇);362000 泉州,解放军联勤保障部队第九一〇医院呼吸内科(洪原城);430101 武汉,武汉火神山医院四科二病区(蔡玉龙、刘 炯、夏国际、杨前勇、何松清、洪原城、文吉秋)

通信作者:文吉秋, E-mail: wjqdoctor@163.com

史;有高血压病史 20 余年,血压控制可;有胃溃疡病史近 20 年。3 月 4 日胸部 CT:双肺纹理增多,两肺散在多发斑片状增高影,部分呈磨玻璃改变。患者入院后 IL-6 升高(15.41 mg/L),考虑体内有炎症因子,3 月 5 日给与托珠单抗注射液(雅美罗)5 支静脉滴注;患者 IL-6 逐渐升至 174.4 mg/L(3 月 15 日),而后下降至 144.1 mg/L(3 月 19 日)。治疗期间,患者白细胞由 $8.3 \times 10^9/L$ (3 月 4 日)逐渐下降至 $3.3 \times 10^9/L$ (3 月 15 日),而后恢复至 $4.0 \times 10^9/L$ (3 月 19 日)。C 反应蛋白随时间逐渐呈逐渐下降趋势,肝肾功能未见明显变化。经过对症处理及托珠单抗治疗后,患者体温连续 3 d 恢复正常,咽拭子核酸阴性,CT 显示较前改善不明显,患者符合出院标准于 3 月 19 日出院。

例 3:男,62 岁。2020 年 1 月 25 日无明显诱因出现发热,伴胸闷、气促、咳嗽。在私人诊所输液、抗炎 2 d(具体不详),症状未明显缓解。1 月 31 日在武汉市第二医院发热门诊就诊,予以门诊静脉滴注左氧氟沙星、利巴韦林、氨溴索及口服奥司他韦、莲花清瘟胶囊等治疗,渐加重。2 月 3 日转诊至武汉市东西湖区人民医院,给予核酸检测阳性,确诊新型冠状病毒肺炎,2 月 19 日收治火神山医院。既往史:有糖尿病病史 7 年,口服格列齐特缓释片。高血压病史 23 年,口服硝苯地平缓释片。床旁 X 线胸片(2 月 27 日):双肺透光度减低,布满斑片状阴影,境界不清,以右肺为著。患者入院时诊断为新型冠状病毒肺炎(危重型),考虑合并细菌感染,予以盐酸莫西沙星片、莲花清瘟胶囊、盐酸阿比多尔片等综合治疗。血氧饱和度低,予无创呼吸机辅助通气(高流量呼吸湿化治疗),血氧饱和度维持在 93%~95%,桉柠蒎肠溶软胶囊祛痰。予以降压(硝苯地平缓释片)、降糖(甘精胰岛素皮下注射)、调脂(阿托伐他汀)。2 月 27 日患者病情加重,呼吸急促,在高流量吸氧[吸入氧浓度(FIO_2):65%,流速 50 L/min]情况下脉氧在 90%左右,脉搏:101 次/min,呼吸:41 次/min,血压:129/76 mmHg,转入 ICU 治疗。患者 IL-6 升高(24.24 mg/L),考虑体内有炎症因子,3 月 5 日给与托珠单抗注射液(雅美罗)5 支静脉滴注;托珠单抗使用之后,患者白细胞及淋巴细胞未见明显异常;肝肾功能检查未见明显改变;C 反应蛋白逐渐下降。经 ICU 治疗后情况好转,由危重型转为重型,3 月 13 日患者转入普通

病房。3 月 17 日和 21 日复查肺部 CT 显示较前明显改善。

2 讨 论

新型冠状病毒肺炎主要是由一种单链 RNA 病毒 SARS-CoV-2 引起的传染性疾病,SARS-CoV-2 属于 β 属冠状病毒,能导致野生动物、畜群和人类感染,目前科学家还不能明确该病病毒的来源及中间宿主^[6]。该病的传染性极强,主要通过呼吸道飞沫和接触传播。目前尚无特异性的药物应用于临床。

感染新型冠状病毒肺炎后,炎症性 T 细胞和炎症性单核巨噬细胞被迅速激活,通过激活粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和 IL-6 通路,促进免疫细胞分泌的大量促炎因子导致正反馈循环,过度放大突破阈值后失控,最终导致炎症因子风暴。炎症因子风暴损伤肺泡上皮细胞,引起肺部大量炎性细胞和组织渗出液,导致气体交换受阻,进而引起急性呼吸窘迫综合征,患者最终出现呼吸衰竭或多器官功能衰竭,危及生命^[7]。托珠单抗是一种生物制剂抗风湿药物,是专门针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体,可以阻断 IL-6 因子激活通路,帮助减轻发炎、减少症状以及降低关节损伤^[8-9]。国内关于托珠单抗治疗新型冠状病毒肺炎报道较少,我们通过对 3 例应用托珠单抗的患者进行分析,观察其对炎症反应抑制及治疗效果,为临床治疗提供思路。

老年患者由于合并基础疾病较多,感染新型冠状病毒肺炎后容易发生病情加重,普通型可以向重型,重型向危重型转换,而提示转换的主要指标是体内炎症状态指标是否会升高。有研究显示患者体内 IL-6 升高是预后不良的危险因素^[4],及时对这部分患者进行早期干预是治疗新型冠状病毒肺炎非常重要的手段。因此,在目前无有效抗病毒药物治疗的情况下,我们对体内 IL-6 升高的老年患者,考虑体内炎症状态较为活跃,采用托珠单抗治疗。

3 例老年患者治疗剂量为 400 mg,单次使用。在接受托珠单抗治疗过程中耐受性良好,无明显不良反应,无过敏反应和皮疹,说明即使在老年患者中仍然是安全的。例 1 和例 2 入院时均为普通型,病情较轻。例 1 的白细胞在治疗后迅速下降至 $2.4 \times 10^9/L$,后给予利可君治疗后,缓慢恢复至正常水平;淋巴细胞数量在治疗后也稍有下降,之后逐渐升高。例 2 治疗后白细胞也呈下降的趋势,最低

水平为 $3.3 \times 10^9/L$, 而后恢复至正常水平; 例 2 患者 AST 及 ALT 在治疗前水平较高, 说明肝功能有一定的损伤, 托珠单抗治疗后逐渐恢复; 出院时 CT 较入院稍有改善。例 3 为危重型患者, 托珠单抗治疗前肝肾功能均有损伤, 治疗后有所恢复, 患者的白细胞及淋巴细胞治疗后没有出现明显波动。

3 例患者在接受托珠单抗治疗后均出现 C 反应蛋白水平逐渐下降, IL-6 明显升高, 说明其能够很好地与 IL-6 受体结合, 有效阻断 IL-6 与其受体结合, 防止 IL-6 通路激活所导致的炎症风暴产生。本组例 1 和例 2 年龄大, 托珠单抗治疗后阻止病变向危重型转变, CT 稍有好转, 氧合功能明显改善, 予以出院。例 3 经托珠单抗治疗后病情明显好转, 由危重型转为重型, 氧合功能明显改善。

综上所述, 对老年新型冠状病毒肺炎伴有体内 IL-6 升高的患者使用托珠治疗, 耐受性良好, 及时阻止病情进一步进展, 改善患者预后, 具有一定的疗效。需要进行多中心大样本的进一步验证, 为临床治疗提供指导。

【参考文献】

- [1] 谢 军, 林宝丽, 张清华, 等. 新型冠状病毒肺炎期间医院防控中分级消杀的探讨[J]. 东南国防医药, 2020, 22(3): 310-312.
- [2] 张锦海, 汪春晖. 新型冠状病毒肺炎防控思考[J]. 医学研究学报, 2020, 33(2): 113-116.
- [3] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): e30-e31.
- [4] Ruan Q, Yang K, Wang W, 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.
- [5] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [6] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457-460.
- [7] Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14⁺ CD16⁺ monocytes in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus [J]. *BioRxiv*, 2020. doi:10.2020.02(2020): 12-945576.
- [8] 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.
- [9] 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.

(收稿日期: 2020-04-15; 修回日期: 2020-06-01)

(责任编辑: 叶华珍)