

## 神经免疫性疾病的治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003483

## 重症肌无力的免疫靶向治疗进展

戴廷军, 焉传祝

(山东大学齐鲁医院神经内科, 济南 250012)

**【摘要】**重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由神经肌肉接头处的特异性自身抗体引起的自身免疫性疾病。MG的传统免疫治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制剂、静脉注射免疫球蛋白等。虽然这些免疫抑制剂对大多数MG患者有效,但所带来的不良反应或并发症仍为MG治疗中的难题。此外,非特异性免疫抑制剂通常起效较慢,且存在骨髓抑制、增加感染及肿瘤发生的风险。随着多种新型靶向生物制剂的涌现,MG的治疗进入分子免疫时代,为患者和临床医生提供了更多的治疗选择。本文重点综述了分别作用于MG病理生理过程中不同靶点的3类新型生物制剂,包括B细胞耗竭剂、末端补体C5抑制剂以及新生儿Fc受体(FcRn)抑制剂等。与传统的免疫制剂相比,此类靶向药物在MG治疗中的副作用更少,起效更快,而且具有潜在的长期持续疾病缓解能力。

**【关键词】**重症肌无力;免疫治疗;B淋巴细胞;补体;新生儿Fc受体

**【中图分类号】**R746

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2024-02-19

## Advances in targeted immunotherapy for myasthenia gravis

Dai Tingjun, Yan Chuanzhu

(Department of Neurology, Qilu Hospital, Shandong University)

**【Abstract】**Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease caused by specific autoantibodies at the neuromuscular junction. The traditional immunotherapy drugs for MG include glucocorticoids, immunosuppressants, and intravenous immunoglobulins. Although these immunosuppressants are effective for most MG patients, the adverse reactions or complications brought by these drugs remain a challenge in MG treatment. In addition, non-specific immunosuppressants often take effect slowly and carry the risk of bone marrow suppression, increased infection, and tumor development. With the emergence of various new targeted biological agents, the treatment of MG has entered the era of molecular immunity, providing patients and clinicians with more treatment options. This article reviews three types of novel biological agents that act on different targets in the pathophysiological process of MG, including B-cell depleting agents, terminal complement C5 inhibitors, and neonatal Fc receptor inhibitors. Compared with traditional immunosuppressants, these targeted drugs have fewer side effects, take effect faster, and have the potential ability for sustained and long-term remission in MG.

**【Key words】**myasthenia gravis; immunotherapy; B lymphocyte; complement; neonatal Fc receptor

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由自身抗体介导的获得性神经-肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)传递障碍的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>。乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体是最常见的致病性抗体,约占85%,其次为肌肉特异性受体酪氨酸激酶(muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK)及低密度脂蛋白受体相关蛋白4(low-density lipoprotein receptor-related protein 4, LRP4)等抗体<sup>[2]</sup>。依据血清抗体的不同, MG可分为AChR抗体阳性MG(AChR-MG)、MuSK抗体阳性MG(MuSK-MG)、LRP4抗体阳性MG(LRP4-MG)及血清阴性MG<sup>[2]</sup>。每种亚型都有不同的

抗体和不同的免疫病理机制,以血清抗体及临床特点为基础的亚组分类,对MG个体化治疗及预后评估更具指导意义<sup>[1]</sup>。

近年来随着生物制剂的涌现, MG的治疗目标也在逐步升级。依据美国重症肌无力基金会(Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA)对MG干预后状态(post-intervention status)的分级,当前理想的重症肌无力治疗目标是“双达标”状态:即达到微小状态(minimal manifestation, MM)或更好,同时治疗相关不良反应(common terminology criteria for adverse events, CTCAE)≤1级<sup>[1,3]</sup>。因此,基于更高的治疗目标,寻求新的有效、精准、安全的靶向生物制剂成为MG药物研发的热点。

当前已研发的生物制剂根据其作用于MG病理生理过程中的不同靶点可分为以下3类<sup>[4]</sup>,见表1:①靶向清除B细胞或抑制B细胞激活,旨在降低或减少异常抗体的生成,以利妥昔单抗(rituximab, RTX)为代表;②靶向抑制补体C5激

作者简介:戴廷军, Email: tingjundai@sdu.edu.cn,

研究方向:神经肌肉疾病以及神经免疫性疾病。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82171395)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1041.002>

(2024-05-16)

活,旨在阻断抗体介导的补体依赖的细胞毒性作用,以依库珠单抗(eculizumab)为代表;③靶向新生儿Fc受体(neonatal FcR,FcRn),旨在加速耗竭病理性抗体(如IgG),以艾加莫德(efgartigimod)为代表。

1 B 淋巴细胞耗竭剂在 MG 中的应用

B 淋巴细胞在多种自身免疫性疾病(尤其抗体介导的自身免疫性疾病)致病机制中发挥关键作用,主要机制有:①自身抗体产生;②抗原递呈;③细胞因子释放[例如白细胞介素

4(interleukin-4)和白细胞介素 10(interleukin -10)];④胸腺或异位生发中心形成等<sup>[9]</sup>,因此 B 淋巴细胞成为多种自身免疫性疾病的首选治疗靶点。

目前在 MG 治疗中,靶向 B 淋巴细胞的生物制剂可分为:①B 细胞耗竭剂,为直接靶向 B 细胞表面标志物 CD20 和 CD19 的抗体(例如 RTX 及伊奈利珠单抗,inebilizumab);②B 细胞抑制剂,为间接靶向 B 淋巴细胞刺激因子(B-lymphocyte stimulator, BLyS)的抗体(贝利木单抗, Belimumab),以及中和 BLyS 和增殖诱导配体(aproliferation-

表 1 新型靶向生物制剂在重症肌无力治疗中的应用

分类	通用名称	化学结构	作用机制	使用方法	剂量	注意事项	主要不良反应	临床试验	FDA 或 NMPA 获批
靶向 B 淋巴细胞	利妥昔单抗 (Rituximab)	人鼠嵌合型 IgG1κ 单抗	耗竭 CD20 阳性 B 淋巴细胞	静脉滴注	1 g/次,每 2 周 1 次,共 2 次;或 375 mg/m <sup>2</sup> 体表面积,每周 1 次,共 4 次;然后每 6 个月 1 次 375 mg/m <sup>2</sup> 体表面积	监测 CD19+B 淋巴细胞	输注相关反应、机会性感染	BEAT-MG 2 期; RINOMAX 3 期	未获批
	伊奈利珠单抗 (Inebilizumab)	人源化 IgG1κ 单抗	耗竭 CD19 阳性 B 淋巴细胞	静脉滴注	第 1 天 300 mg;第 15 天 300 mg;然后每 6 个月 1 次 300 mg	监测 CD19+B 淋巴细胞	输注相关反应、机会性感染	MINT 3 期 gMG 进行中	未获批
	贝利木单抗 (Belimumab)	全人源 IgG1λ 单抗	靶向 B 淋巴细胞刺激因子	静脉滴注	10 mg/kg,间隔 2~4 周	NA	流感、胃肠道反应	2 期未达到预期试验终点	未获批
	泰它西普 (Telitacipt)	受体-抗体融合蛋白	靶向阻断 BLyS 和 APRIL,抑制 B 淋巴细胞的发育成熟	皮下注射	160 mg/次,每周 1 次,共 24 次	NA	上呼吸道感染、尿路感染、局部注射反应	暂无,仅个案报道	未获批
补体 C5 抑制剂	依库珠单抗 (Eculizumab)	人源化 IgG2/4κ 单抗	靶向抑制 C5 活化	静脉滴注	900 mg,每周 1 次,共 4 周;后 1 200 mg,每 2 周 1 次	至少用药前 2 周预防接种疫苗	脑膜炎奈瑟菌感染风险	REGAIN	获批 FDA 和 NMPA
	Ravulizumab	人源化 IgG2/4κ 单抗	靶向抑制 C5 活化(长半衰期)	静脉滴注	2 400~3 000 mg,每半个月 1 次	同上	脑膜炎奈瑟菌感染风险	CHAMPION	获 FDA 批准
	Zilucoplan	大环肽类小分子化合物	靶向抑制 C5、C5b(双重机制)	皮下注射	0.3 mg/kg 每日 1 次	同上	注射部位反应、头痛	RAISE	获 FDA 批准
FcRn 抑制剂	艾加莫德 (Efgartigimod)	IgG1 衍生 Fc 片段	降低自身抗体水平	静脉滴注	10 mg/kg,每周 1 次,4 次为 1 个周期;间隔 4~8 周开启第 2 个周期	监测抗体水平	呼吸道感染、头痛、尿路感染、肌痛	ADAPT	获批 FDA 和 NMPA
	巴托利单抗 (Batoclimab)	全人源 IgG1 单抗	降低自身抗体水平	静脉滴注或皮下注射	每周 1 次 340 或 680 mg,共 4 次;后每 2 周 1 次 340 mg	监测抗体、白蛋白以及血脂水平	注射部位反应、外周水肿、低蛋白血症、高脂血症、泌尿道感染	3 期 RCT 已发布	未获批
	Rozanolixizumab	人源化 IgG4 单抗	降低自身抗体水平	皮下注射	7 mg/kg 或 10 mg/kg,1 次/周,共 7 周	监测抗体水平	头痛、腹泻、发热、恶心呕吐、关节痛、肌痛	MycarinG	已获 FDA 批准
	Nipocalimab	全人源 IgG1 单抗	降低自身抗体水平	静脉滴注	30 mg/kg 负荷,15 mg/kg 维持,每 2 周 1 次	监测抗体水平	头痛、鼻咽炎、腹泻	Vivacity-MG3 进行中	未获批

注:FDA,Food and Drug Administration,美国食品药品监督管理局;NMPA,National Medical Products Administration,中国国家药品监督管理局;BLyS,B-lymphocyte stimulator,B 淋巴细胞刺激因子;APRIL,aproliferation-inducing ligand,增殖诱导配体;IgG,immunoglobulin G,免疫球蛋白 G

inducing ligand, APRIL) 的融合蛋白 (泰它西普, Telitacipt)。

### 1.1 RTX

RTX 为临床上目前应用最为广泛的一种人鼠嵌合型单克隆抗体 (IgG1, kappa 型), 包含鼠源轻链和重链可变区序列和人恒定区序列, 其 Fab 段能够特异性识别 CD20 分子, 选择性耗竭循环中 CD20 阳性 B 淋巴细胞。RTX 耗竭 CD20 阳性 B 淋巴细胞的机制有: ①抗体依赖细胞毒性作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) 和抗体依赖细胞吞噬作用 (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP), 通过 NK 细胞、巨噬细胞和单核细胞表面 Fc $\gamma$  受体 (Fc $\gamma$ R), 诱导 B 细胞裂解; ②补体依赖细胞毒作用 (complement dependent cytotoxicity, CDC); ③直接诱导 B 细胞凋亡<sup>[6]</sup>。

RTX 在 1997 年首次被 FDA 批准用作非霍奇金 B 细胞淋巴瘤的治疗, 后逐步扩展至类风湿性关节炎、显微镜下多血管炎等<sup>[7]</sup>。近年来 RTX 在 MG 中的临床超适应证 (off-label) 用药越来越多, 其临床数据多来自各个单中心经验和病例系列研究。Tandan R 等<sup>[8]</sup>系统综述了 169 例 MG 患者 (包括 99 例 AChR-MG 和 57 例 MuSK-MG) 应用 RTX 的疗效和安全性。结果表明, 44% 的患者应用 RTX 后达到 MGFA 干预后状态的最小状态或更好, 27% 的患者达到了药物联合缓解, 其中 MuSK-MG 患者应用 RTX 的疗效明显优于 AChR-MG, 表现为 72% MuSK-MG 达到最小状态或缓解, 而仅 30% AChR-MG 达到类似状态。

2022 年 Piehl F 等<sup>[9]</sup>首次报道了 RTX 在新发 gMG 的 3 期 RCT 临床试验 (RINOMAX) 结果。研究纳入 47 例 gMG 受试者, 其中 25 例接受单一 500 mg 剂量 RTX 治疗, 22 例接受安慰剂治疗。结果显示, 与安慰剂相比, RTX 组 71% (17/24) 的受试者在第 16 周前实现了微小状态, 而安慰剂组只有 29% (6/21), 且需要挽救性治疗的患者更常见于安慰剂组。

目前指南推荐 RTX 作为 MG 的二线治疗选择, 但其在 MG 中的使用剂量以及用药频率仍未达成共识<sup>[10]</sup>。在大多数研究中, 治疗方案与 B 细胞淋巴瘤的治疗方案相似, 即 375 mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次, 共 4 次或在第 1 天 (D1) 和第 15 天 (D15) 各 1 000 mg 的诱导治疗, 此后维持每 6 个月输注 1 次 (375 mg/m<sup>2</sup>)。鉴于自身免疫性疾病患者外周血中的淋巴细胞负荷少于淋巴瘤患者, 有多个研究尝试应用小剂量 RTX (低于上述标准剂量) 治疗各种自身免疫性疾病 (包括 MG 等), 证实了小剂量 RTX 足以达到 B 细胞耗竭的效果<sup>[10]</sup>。2021 年国内学者荟萃分析了难治性 AChR-MG 患者应用不同剂量 RTX 的临床数据<sup>[11]</sup>, 其中 171 例患者 (65.8%) 接受了常规剂量 RTX, 89 例患者 (34.2%) 接受了较低剂量的 RTX。结果显示, 低剂量组和常规剂量组之间达到改善临床状态的 AChR-MG 患者比例并没有明显差异 (77.1% vs. 76.8%)。

RTX 维持治疗期间, 目前多推荐监测 CD19<sup>+</sup>B 淋巴细胞计数 (例如超过 0.5 或 1%) 以指导 RTX 治疗频率并预测复发。也有研究认为监测 CD27<sup>+</sup>记忆性 B 细胞 (超过 0.01%) 可能具有更大的价值预测 MG 的复发 (75.8% 敏感性和 72.8% 特异性)<sup>[11]</sup>。临床实践中, 发现部分患者 (尤其是 AChR-MG) 应用 RTX 过程中外周血 CD19<sup>+</sup>B 细胞计数低于 1%, 但仍有

复发。研究表明, 未被 RTX 耗竭的抗体分泌细胞, 包括 CD20<sup>-</sup>短寿命浆细胞和长寿命浆细胞的持续存在, 是 RTX 治疗后疾病复发的主要原因, 此外尚包括由于 RTX 免疫原性而导致的抗药抗体 (anti-drug antibody, ADA) 的产生<sup>[12]</sup>。

### 1.2 下一代 CD20 单克隆抗体

继 RTX 之后, 第二代和第三代 CD20 单抗陆续被研发出来, 包括 ocrelizumab、ofatumumab、ublituximab 以及 obinutuzumab 等, 最初多用于治疗 B 细胞恶性肿瘤。根据不同的 B 细胞耗竭和 CD20 分子调节机制, 可以分为 I 型和 II 型抗体, 其中 I 型抗体 (包括 ocrelizumab、ofatumumab 以及 ublituximab) 导致 CD20 重新分布到脂筏中并内化。相反, II 型抗体 obinutuzumab 没有或几乎没有 CD20 聚集和 CDC 活性, 但其靶向诱导 B 细胞凋亡以及通过 ADCC 和 ADCP 耗竭 B 细胞的功能非常强大<sup>[13]</sup>。与 RTX 相比, 新一代 CD20 单抗多为重组人源化 (例如 Ocrelizumab) 或全人源 (例如奥法托木单抗, ofatumumab), 其免疫原性低, 同时具有更强的耗竭 B 细胞作用以及更少的不良反应。有个案报道 ofatumumab 在 1 例难治性 MG 患者中显示出持续缓解, 该患者先前对 RTX 有反应, 但对重复输注 RTX 产生超敏反应<sup>[14]</sup>。

### 1.3 CD19 单克隆抗体

伊奈利珠单抗 (inebilizumab) 是一种靶向 B 细胞表面 CD19 的人源化 IgG1 $\kappa$  型单克隆抗体, 2022 年被我国国家药品监督管理局批准用于抗水通道蛋白 4 (AQP4) 抗体阳性的视神经脊髓炎谱系疾病 (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD) 成人患者的治疗。CD19 表达于祖 B 细胞、前 B 细胞、未成熟 B 细胞、幼稚 B 细胞、记忆 B 细胞、浆母细胞和部分浆细胞, 而 CD20 在祖 B 细胞以及在浆母细胞和浆细胞不表达<sup>[12]</sup>。因此, 相较于 RTX, inebilizumab 能更有效耗竭 B 细胞、浆母细胞及浆细胞。目前正在进行 1 项针对 MG 的 III 期多中心、双盲、随机安慰剂对照试验, 以评估 inebilizumab 对 AChR-MG 或 MuSK-MG 患者的安全性和有效性<sup>[7]</sup>。

### 1.4 其他靶向 B 细胞的生物制剂

1.4.1 贝利木单抗 (Belimumab) Belimumab 是一种人源化 IgG1  $\lambda$  型单克隆抗体, 可特异性结合并阻断 BLyS, 也称为 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF) 的活性。MG 患者的血清 BAFF 水平升高, 且 BAFF 基因多态性与 MG 易感性有关, 因此阻断 BAFF 是 MG 一个潜在的治疗靶点<sup>[15]</sup>。BAFF 与 B 细胞表面受体的结合可以阻断 B 细胞的凋亡以保障其存活。动物实验表明过表达 BAFF 的转基因小鼠具有过多的成熟 B 细胞和自身抗体, 以及自身免疫反应的增强, 而 BAFF 敲除动物的 B 细胞和丙种球蛋白血症明显减少<sup>[16]</sup>。然而, 在 1 项针对 AChR 抗体阳性 gMG 的 II 期随机安慰剂对照试验中, 与安慰剂组相比, 服用 Belimumab 的受试者在第 24 周的定量 MG (quantitative MG, QMG) 评分或 MG-ADL 并没有明显差异<sup>[17]</sup>, 试验未能达到预期试验终点。

1.4.2 泰它西普 (Telitacipt) Telitacipt 为注射用重组人 B 淋巴细胞刺激因子受体-抗体融合蛋白, 是通过重组 DNA 技术, 将人 BLyS 受体: 跨膜激活物、钙调节物、亲环蛋白配体相互作用物 (transmembrane activator and calcium modulator and



cyclophilin ligand interactor, TACI) 的胞外特定的可溶性部分, 与人 IgG1 的 Fc 段构建而成的全人源融合蛋白, 是针对 B 细胞的间接靶向治疗药物。BLyS 和 APRIL 为肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 家族的两个成员, 是 B 细胞和浆细胞重要的存活因子, 由于 TACI 受体对 BLyS 和 APRIL 具有很高的亲和力, Telitacipt 可以通过阻断 BLyS 或 APRIL 的生物学活性, 从而有效阻断 B 淋巴细胞的发育成熟以及抑制浆细胞分泌自身抗体<sup>[18]</sup>。2021 年该药物已在我国首次获批应用于活动期系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 治疗。虽然目前 Telitacipt 治疗 MG 的 II 期和 III 期国内多中心 RCT 临床研究结果尚未发表, 但已有 Telitacipt 成功治疗难治性 MG 的个案报道<sup>[19]</sup>。

## 2 补体抑制剂在 MG 中的应用

当前针对补体系统的新药研发备受关注, 补体抑制剂的使用为很多自身免疫性疾病, 如阵发性睡眠性血红蛋白尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)、非典型溶血尿毒综合征 (atypical haemolytic uraemic syndrome, aHUS) 等带来了里程碑式的进步。在其他补体相关疾病中, 例如 NMOSD 和 MG 中的应用也在逐步开展。与 MuSK-MG 中的 IgG4 抗体类型不同, AChR-MG 中的主要抗体亚类为 IgG1 和 IgG3, 抗体结合抗原后可激活经典补体通路, 导致攻膜复合物 C5b-9 (membrane attack complex, MAC) 的形成, 破坏突触后膜结构, 因而应用补体抑制剂阻断突触后膜变性以及稳定突触后膜在 MG 疾病修饰过程中具有明显的前景<sup>[20]</sup>。目前在 MG 领域有临床证据支持的主要是聚焦于 C5 的末端补体抑制剂, 包括上市的人源化 C5 抑制剂依库珠单抗 (Eculizumab)、Ravulizumab 和 Zilucoplan<sup>[7]</sup>。

### 2.1 依库珠单抗 (Eculizumab)

Eculizumab 为最早研发和上市的补体抑制剂, 选择性抑制补体系统末端共同成分 C5 蛋白的激活, 阻断 C5 裂解为 C5a 和 C5b, 有效抑制 MAC 的形成, 从而减少神经肌肉接头 (尤其是突触后膜) 结构的破坏。该药最初于 2007 年被 FDA 批准用于治疗 PNH 以及 aHUS。

在 1 项名为 REGAIN 的 Eculizumab III 期 MG 临床试验中<sup>[21]</sup>, 125 例难治性 gMG 的受试者被随机分配接受静脉注射 Eculizumab 或安慰剂。虽然该研究采用的 worst-rank ANCOVA 统计学方法将非由于 MG 加重而脱落的患者计算为不良预后, 使得主要终点并未达到, 但是多项次要终点的统计结果, 包括 MG-ADL 评分、QMG 评分和 15 项 MG 生活质量评分 (Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised, MG-CoLi15r) 的变化, 均显示出与安慰剂相比, Eculizumab 组患者临床改善明显。此外, 在 REGAIN 开放标签扩展研究中, 接受了 130 周的治疗后, 88% 的受试者获得了改善, 57% 达到了微小状态。因此, 基于 REGAIN 研究的结果, 2017 年 Eculizumab 被美国 FDA 批准用于治疗 AChR 抗体阳性 gMG<sup>[7]</sup>。2023 年 6 月我国国家药品监督管理局批准 Eculizumab 用于治疗 AChR 抗体阳性的难治性 gMG 成人患者,

2024 年 1 月 1 日被纳入新版我国国家医保目录。

### 2.2 Ravulizumab

Ravulizumab 是一个长效 C5 抑制剂, 和 Eculizumab 具有相同的抗原结合表位, 但其清除半衰期较长, 可以维持剂量间隔 8 周<sup>[22]</sup>。最初被批准用于治疗 PNH 和 aHUS<sup>[7]</sup>, 2022 年被多个国家批准用于成人全身型 MG, 目前在我国尚未获批。其临床证据来源于 CHAMPION 研究<sup>[23]</sup>, 该研究为随机双盲安慰剂对照的 III 期临床研究, 纳入了 175 例受试者, 其中 86 例接受 Ravulizumab, 89 例为安慰剂组。同安慰剂组相比, 26 周治疗期满, Ravulizumab 组 MG-ADL 量表评分和 QMG 评分均较基线明显降低, 且疗效从第 1 周治疗开始一直持续到第 26 周。

### 2.3 Zilucoplan

Zilucoplan 是一种合成大环内酯类 C5 补体抑制剂, 对 C5 蛋白有强亲和力, 抑制 C5 蛋白的裂解。该药物同时还能够有效阻断 C5b 和 C6 的相互作用<sup>[24]</sup>。该药研发初衷是用于对 Eculizumab 耐药的 PNH 患者的补救治疗措施。该药物的优点包括自我使用, 快速起效以及皮下给药。其临床证据主要来源于 RAISE 研究<sup>[25]</sup>, 为随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验, 共有 174 例受试者, 其中 86 例接受 Zilucoplan (剂量 0.3 mg/kg) 治疗, 88 例为安慰剂组。与安慰剂组相比, 从基线到第 12 周, Zilucoplan 组的 MG-ADL 评分下降幅度更大, 在治疗的第 1 周内, 即观察到 MG-ADL 评分的明显改善, 并持续到第 12 周<sup>[25]</sup>。2023 年 10 月 17 日美国 FDA 批准 zilucoplan 用于治疗 AChR 抗体阳性的成人 gMG。

Zilucoplan 作为一种小分子肽, 相较于 Eculizumab 等抗体, 具有一个独特的优势, 即不经历 IgG 循环途径, 使其不受 FcRn 抑制剂的影响。这一特性使得其与 FcRn 抑制剂的协同治疗 MG 开辟了新的可能性<sup>[7]</sup>。

由于补体抑制剂仅作用于抗体产生的下游环节, 目前没有证据表明使用补体抑制剂治疗改变了潜在的自身抗体的产生, 因此, 停止治疗后可能会导致肌无力症状的复发。另外, 对于大多数 MuSK 抗体阳性 MG 患者, 由于其抗体多为 IgG4 亚型, 不能激活补体途径, 因此补体抑制剂预计在此类型 MG 患者中无效, 而对双阴性 MG 患者的疗效未知。

补体抑制剂 (包括 Eculizumab、Ravulizumab 以及 Zilucoplan) 由于广泛抑制了补体活性, 使得患者发生严重感染, 尤其是脑膜炎奈瑟菌 (N.meningitidis) 的感染机会增加<sup>[26]</sup>。建议在使用补体抑制剂之前, 应接种脑膜炎奈瑟菌疫苗。紧急情况下, 如果需要使用补体抑制剂, 需持续使用敏感抗生素, 直至疫苗接种 2 周以上待疫苗发生作用后。疫苗保护作用可持续 2 年, 2 年后应再次接种疫苗<sup>[27]</sup>。

## 3 FcRn 拮抗剂在 MG 中的应用

FcRn 是一种主要组织相容性复合物 1 (major histocompatibility complex I, MHC-I) 相关受体, 与 MHC-I 类分子结构相似, 是由 40 kDa 的  $\alpha$  重链和 12 kDa 的  $\beta 2$  微球蛋白 ( $\beta 2m$ ) 轻链非共价结合而成的异源二聚体。1958 年 Bram-

bell FW<sup>[28]</sup>首次提出假说,认为存在 1 种特定的受体负责将母体 IgG 通过胎盘转运至新生儿体内。1984 年 Rodewald R 和 Kraehenbuhl JP<sup>[29]</sup>证实上述 IgG 转运存在 pH 值依赖性。1989 年 Simister NE 和 Mostov KE<sup>[30]</sup>首次在新生大鼠肠道上皮细胞中首次分离并克隆这种受体。FcRn 最初被认为仅在胎儿和新生儿期存在于胎盘和肠道组织,因此被命名为新生儿 Fc 受体。此后发现 FcRn 几乎表达在全身不同组织中,以内皮细胞、上皮细胞以及树突状细胞、B 淋巴细胞和巨噬细胞等抗原递呈细胞中表达为著。

生理情况下, FcRn 通过 pH 值依赖性机制, 与被胞吞的 IgG 结合, 避免其被降解, 促进 IgG 再回收和再循环, 维持血浆 IgG 水平稳态。除了参与 IgG 的再循环, FcRn 还介导了白蛋白的再循环及血浆稳态, 但其与白蛋白结合位点不同于 IgG 与 FcRn 的结合位点, 因此 FcRn 可以非竞争性地同时结合 IgG 与白蛋白, 而且 FcRn 与白蛋白的结合也同样存在 pH 值依赖性机制<sup>[31]</sup>。

病理情况下, FcRn 通过延长致病性 IgG 的半衰期, 促进了自身免疫性疾病的发生发展。因此, 靶向 FcRn 成为许多抗体介导的自身免疫性疾病 (例如 MG) 的治疗新选择。围绕 FcRn 的结构和功能特性, 目前临床已研发的 FcRn 拮抗剂根据结构特征可分为 3 类: IgG-Fc 片段、完整 IgG 和人工蛋白分子。

### 3.1 艾加莫德 (efgartigimod)

efgartigimod 是 1 种经基因工程改造的人源化 IgG1 Fc 片段, 也是第 1 个被 FDA 批准用于治疗 AChR 抗体阳性 gMG 的 FcRn 抑制剂。efgartigimod 可以有效地与 IgG 竞争与 FcRn 的结合, 从而阻断 IgG 的内循环, 降低致病性 IgG 抗体的水平。此外, efgartigimod 可以在一定程度上被 FcRn 回收, 从而延长其作用时间<sup>[32]</sup>。

在 II 期 RCT 临床研究中, 24 例 AChR 抗体阳性的 gMG 受试者被随机分配接受每周 1 次 (共 4 次) 静脉输注 10 mg/kg 的 efgartigimod 或安慰剂<sup>[32]</sup>。结果显示, efgartigimod 组血清总 IgG 水平较基线最大下降 70.7%; 最后一次输注后 8 周, 总 IgG 水平仍比基线降低 20%。而且, 所有 IgG 亚型 (1~4 型) 均显示出快速、明显和持续的减少。抗 AChR 抗体水平同样降低约 40%~70%。在至少连续 6 周接受 efgartigimod 治疗的受试者中, 75% MG-ADL 评分明显改善。

在 ADAPT III 期 RCT 临床研究中, 167 例 gMG 患者被随机分配 (1:1) 接受每周输注 1 次 (每个周期输注 4 次) efgartigimod (10 mg/kg) 或匹配的安慰剂。其结果显示, 首个治疗周期内 MG-ADL 评分改善  $\geq 2$  分的患者比例高达 77.8%, 且达到最小状态的受试者达到 40% (MG-ADL 0 或 1), 高于安慰剂组的 11% ( $P < 0.001$ )<sup>[33]</sup>。最后一次输注后 1 周, efgartigimod 组总 IgG 和抗 AChR 抗体水平的平均最大降幅分别为 61.3% 和 57.6%<sup>[33]</sup>。

ADAPT 亚组分析结果显示<sup>[33]</sup>, 无论是 AChR 抗体阳性或 AChR 抗体阴性 (含 MuSK 抗体阳性和抗体双阴性人群) 的 MG 患者, efgartigimod 组临床量表评分复合应答 (MG-ADL 和 QMG 都应答) 和达到最小状态的比例同样优于安慰剂组。

在 AChR 抗体阳性人群中, efgartigimod 治疗后患者的眼肌、球部、肢体和呼吸肌群 MG-ADL 评分均得到明显改善, 且改善效果持续<sup>[32]</sup>。

efgartigimod 对 gMG 患者具有良好的疗效和安全性; 在 II 期和 III 期临床研究中, efgartigimod 降低了总 IgG 和各亚型 IgG (1~4 型) 以及 AChR 抗体的水平, 而不影响其他免疫球蛋白 (如 IgM、IgA) 和白蛋白的水平。efgartigimod 组总 AE 或 SAE 发生率与安慰剂组类似, 大多数不良事件的严重程度为轻度或中度, 其中常见的不良事件是头痛<sup>[32-33]</sup>;

### 3.2 巴托利单抗 (Batoclimab)

Batoclimab 是 1 种可皮下注射的全人源 IgG1 单克隆抗 FcRn 抗体, 其 Fc 段做了修饰以减轻 ADCC 的作用, 从而减少对 FcRn 的破坏。在国内进行的 1 项 II 期 RCT 临床研究中, 共招募 30 例 gMG 受试者<sup>[34]</sup>, 随机分为 Batoclimab 组 (340 mg,  $n=10$ ; 680 mg,  $n=11$ ; 每周给药 1 次, 持续 6 周) 或安慰剂组 ( $n=9$ ); 在开放标签治疗期间, 每 2 周给药 340 mg, 持续 6 周。Batoclimab 在用药第 7 天即可迅速降低血清总 IgG 水平, 340 mg 组和 680 mg 组分别降低 23% 和 44%, 而安慰剂组仅为 1%; 血清总 IgG 水平在第 43 天达到最大降幅, 340 mg 组和 680 mg 组分别为 57% 和 74%, 而安慰剂组为 2%<sup>[34]</sup>。在该项研究中, 同样没有观察到血清 IgA、IgM 或 IgE 水平的变化, 但 Batoclimab 组的血清白蛋白含量呈剂量依赖性下降, 停止用药 6 周后可恢复到正常水平<sup>[34]</sup>。Batoclimab 表现出良好的安全性和耐受性, 未观察到相关死亡或严重不良事件; 最常见的 TEAE 是高胆固醇血症。

作为首个有望获得我国 gMG 患者高质量临床循证证据的 FcRn 抑制剂, 评价 Batoclimab 治疗 gMG 患者有效性、安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、成组序贯设计 III 期临床试验目前已经在国内完成, 研究结果于今年 3 月刚刚发表<sup>[35]</sup>。该研究首先对 178 例中国 gMG 成年患者进行筛查, 共纳入 132 例受试者进入研究, 除 1 例抗体检测阴性外, 其余 131 例为抗体阳性 gMG (含 AChR 和 Musk 抗体)。入组患者平均年龄 43.8 岁, 其中 88 例为女性 (67.2%)。2 组受试者除接受标准的治疗外, 每个治疗周期包括每周 1 次皮下注射 Batoclimab 680 mg 或匹配的安慰剂, 共 6 周, 随后进行 4 周的观察。结果表明: Batoclimab 组抗体阳性 gMG 在第 1 个治疗周期中 MG-ADL 的持续改善率 (58.2%, 39/67), 明显高于安慰剂组 (31.3%, 20/64), 2 组之间差异有统计学意义 ( $OR=3.45$ ; 95%CI=1.62~7.35;  $P=0.001$ )。同时发现, 2 组之间 MG-ADL 评分的差异最早发生在治疗后第 2 周。MG-ADL 评分降低的平均最大差异发生在最后一次给药 1 周后 (第 43 天, 安慰剂组 MG-ADL 评分平均降低 1.7, 而 Batoclimab 组平均降低 3.6; 组间差异为 -1.9; 95%CI=-2.8~-1.0;  $P < 0.001$ )。安全性方面, 与治疗相关不良事件以及严重不良事件的发生率在安慰剂组分别为 36.9% (24/65) 和 7.7% (5/65), 而 Batoclimab 组分别为 70.1% (47/67) 和 3.0% (2/67)。该研究达到了预期的临床试验终点 (即同基线相比, MG-ADL 量表评分下降 3 分或以上, 持续 4 周或以上), 进一步证实了其在中国 gMG 人群中的有效性和安全性, 未来尚需要扩大样本量以进



一步了解其安全性和有效性。

### 3.3 Rozanolixizumab

Rozanolixizumab 是一种皮下给药的人源化抗 FcRn IgG4 单克隆抗体,在 pH 6.0 和 pH 7.4 下对 FcRn 具有高亲和力<sup>[36]</sup>。Mycarin G 临床试验是一项双盲、随机对照的 III 期研究<sup>[37]</sup>,旨在评估 Rozanolixizumab 治疗 MG 的疗效和安全性。共纳入 200 例 gMG 受试者,随机分配接受 7 mg/kg 或 10 mg/kg 的 Rozanolixizumab 或安慰剂,每例受试者每周皮下注射 1 次药物。从基线到第 43 天的 MG-ADL 评分(主要终点)在 2 种剂量的 Rozanolixizumab 治疗后均较安慰剂组明显降低。此外,观察到次要终点(包括 QMG 和 MG 综合评分)在 Rozanolixizumab 组也有明显改善。2023 年获得美国 FDA 批准,用于治疗 AChR-MG 和 MuSK-MG。

### 3.4 Nipocalimab

Nipocalimab 是一种糖基化的全人源 IgG1 单克隆抗 FcRn 抗体,在 pH 6.0 和 pH 7.6 下对 FcRn 都显示出高亲和力<sup>[38]</sup>。1 项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期临床研究(Vivacity-MG)将 68 例 gMG 患者(包括 64 例 AChR 抗体阳性和 4 例 MuSK 抗体阳性 MG 患者)随机分为 4 个治疗组(5 mg/kg Q4W、30 mg/kg Q4W、60 mg/kg Q2W 和 60 mg/kg 单剂量)和 1 个安慰剂组(Q2W)。该研究主要评估 Nipocalimab 有效性和安全性,其有效性终点为第 57 天相较于基线期的 MG-ADL 量表评分的变化(与基线相比,至少连续 4 周 MG-ADL 评分降低 $\geq 2$ 分),安全性终点为治疗相关不良事件的发生率,包括严重不良事件。研究结果表明,在 4 个给药组中,52% 接受 Nipocalimab 治疗的受试者的 MG-ADL 评分呈现快速、明显和持久改善,而安慰剂组仅 15% ( $P=0.017$ )。Nipocalimab 组治疗相关不良事件的发生率和安慰剂组相似(83.3% vs. 78.65%),未观察到死亡或严重不良事件的发生。在 Nipocalimab 组中,观察到 IgG 水平降低与临床获益之间存在相关性( $P<0.001$ )<sup>[38]</sup>。

## 4 其他:蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitors)

长寿浆细胞为免疫系统中终末分化的 B 细胞群体,多位于骨髓中,在维持适应性免疫方面发挥着至关重要的作用,由于缺乏细胞表面 CD20 分子,对利妥昔单抗在内的多种靶向 B 淋巴细胞治疗表现出耐药性。由于长寿浆细胞需要合成大量免疫球蛋白,并经历蛋白质转换,需要通过泛素-蛋白酶体途径进行有效的蛋白降解和清除。而蛋白酶体抑制剂可诱导错误折叠蛋白的累积,从而诱导高活性浆细胞的凋亡,间接减少了病理性抗体的产生<sup>[7]</sup>。

在实验性自身免疫性 MG 的大鼠模型中,硼替佐米(一种被批准用于治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂)可以导致 AChR 抗体滴度降低,并防止突触后膜的超微结构损伤<sup>[39]</sup>,提示其在 MG 中具有潜在应用前景。与硼替佐米与蛋白酶体形成可逆性复合物不同,Carfilzomib 是新一代的蛋白酶体抑制剂,与蛋白酶体呈不可逆性的结合<sup>[40]</sup>,但到目前为止,还没有 Carfilzomib 用于 MG 的临床研究。

## 5 结 语

过去 10 多年,随着细胞表型技术的进步,如质谱、光谱流式细胞术和单细胞 RNA 测序,大大提高了免疫表型的识别,从而为更深入阐明 MG 的免疫发病机制铺平了道路。相较于传统 MG 免疫治疗方法,靶向免疫治疗有望更精准、快速、改善 MG 患者的临床症状,同时最大限度减少副作用,提高患者依从性。然而,在现阶段靶向免疫治疗仍存在一些亟待解决的问题。首先,是靶向药物的选择问题,面对具有相同作用机制的多种药物时,几个关键因素将影响决策过程,包括药物的安全性、疾病修正潜力、类固醇豁免效果、治疗起效时间、治疗持续时间以及患者对给药途径的依从性,同时还要考虑药物的成本效益等。其次,上述药物大部分缺乏长期有效性和安全性数据,尤其是在我国 MG 人群中,因此需要积累更多的临床数据。最后,临床实践中,新型靶向药物多作为 MG 的添加治疗,如何联合传统免疫疗法,目前尚缺乏相应的专家共识或指南,未来将积累足够的临床数据以更好指导临床实践。

## 参 考 文 献

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12. Neuro-immunology Committee of Chinese Society for Immunology. China guidelines for diagnosis and treatment of myasthenia gravis (2020 edition) [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2021, 28(1): 1-12.
- [2] Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10): 1023-1036.
- [3] Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, et al. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome[J]. Clinical & Exp Neuroim, 2023, 14(1): 19-27.
- [4] Alabbad S, AlGaeed M, Sikorski P, et al. Monoclonal antibody-based therapies for myasthenia gravis[J]. BioDrugs, 2020, 34(5): 557-566.
- [5] Stathopoulos P, Dalakas MC. Evolution of anti-B cell therapeutics in autoimmune neurological diseases[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(3): 691-710.
- [6] Zhen C, Hou Y, Zhao B, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1051609.
- [7] Iorio R. Myasthenia gravis: the changing treatment landscape in the era of molecular therapies[J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20(2): 84-98.
- [8] Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review[J]. Muscle Nerve, 2017, 56(2): 185-196.
- [9] Piehl F, Eriksson-Dufva A, Budzianowska A, et al. Efficacy and safety of rituximab for new-onset generalized myasthenia gravis: the RINOMAX randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2022, 79(11): 1105-1112.
- [10] di Stefano V, Lupica A, Rispoli MG, et al. Rituximab in AChR

- subtype of myasthenia gravis: systematic review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(4): 392–395.
- [11] Li T, Zhang GQ, Li Y, et al. Efficacy and safety of different dosages of rituximab for refractory generalized AChR myasthenia gravis: a meta-analysis[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 85: 6–12.
- [12] Jiang RY, Fichtner ML, Hoehn KB, et al. Single-cell repertoire tracing identifies rituximab-resistant B cells during myasthenia gravis relapses[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(14): e136471.
- [13] Kaegi C, Wuest B, Crowley C, et al. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 788830.
- [14] Waters MJ, Field D, Ravindran J. Refractory myasthenia gravis successfully treated with ofatumumab[J]. *Muscle Nerve*, 2019, 60(6): E45–E47.
- [15] Sobieszczuk E, Szczudlik P, Kubiszewska J, et al. Lower BAFF levels in myasthenic patients treated with glucocorticoids[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2021, 69(1): 22.
- [16] MacKay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(11): 1697–1710.
- [17] Hewett K, Sanders DB, Grove RA, et al. Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized myasthenia gravis[J]. *Neurology*, 2018, 90(16): e1425–e1434.
- [18] Fan Y, Gao D, Zhang ZL. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Drugs Today*, 2022, 58(1): 23–32.
- [19] Guo Q, Huang YS, Wang F, et al. Case Report: Telitacicept in severe myasthenia gravis: a case study with multiple autoantibodies[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1270011.
- [20] San PP, Jacob S. Role of complement in myasthenia gravis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1277596.
- [21] Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 976–986.
- [22] Vu T, Ortiz S, Katsuno M, et al. Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis[J]. *J Neurol*, 2023, 270(6): 3129–3137.
- [23] Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis[J]. *NEJM Evid*, 2022, 1(5): EVIDoa2100066.
- [24] Tang GQ, Tang YL, Dhamnaskar K, et al. Zilucoplan, a macrocyclic peptide inhibitor of human complement component 5, uses a dual mode of action to prevent terminal complement pathway activation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1213920.
- [25] Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 395–406.
- [26] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival[J]. *Blood*, 2011, 117(25): 6786–6792.
- [27] Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA. Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241989.
- [28] Brambell FW. The passive immunity of the young mamma[J]. *Biol Rev*, 1958, 33: 488–531.
- [29] Rodewald R, Kraehenbuhl JP. Receptor-mediated transport of IgG[J]. *J Cell Biol*, 1984, 99(1 Pt 2): 159–164.
- [30] Simister NE, Mostov KE. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens[J]. *Nature*, 1989, 337(6203): 184–187.
- [31] Zhu LN, Hou HM, Wang S, et al. FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(8): 1637–1644.
- [32] Howard JF Jr, Bril V, Burns TM, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis[J]. *Neurology*, 2019, 92(23): e2661–e2673.
- [33] Howard JF Jr, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(7): 526–536.
- [34] Yan C, Duan RS, Yang H, et al. Therapeutic effects of batoclimab in Chinese patients with generalized myasthenia gravis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II study[J]. *Neurol Ther*, 2022, 11(2): 815–834.
- [35] Yan C, Yue Y, Guan Y, et al. Batoclimab vs Placebo for Generalized Myasthenia Gravis: A Randomized Clinical Trial[J/OL]. *JAMA Neurol*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1001/jamaneurol.2024.0044.
- [36] Smith B, Kiessling A, Lledo-Garcia R, et al. Generation and characterization of a high affinity anti-human FcRn antibody, rozanolixizumab, and the effects of different molecular formats on the reduction of plasma IgG concentration[J]. *MAbs*, 2018, 10(7): 1111–1130.
- [37] Bril V, Druzdż A, Grosskreutz J, et al. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(5): 383–394.
- [38] Antozzi C, Guptill J, Bril V, et al. Safety and efficacy of nipo-calimab in patients with generalized myasthenia gravis: results from the randomized phase 2 vivacity-MG study[J]. *Neurology*, 2024, 102(2): e207937.
- [39] Gomez AM, Vrolix K, Martínez-Martínez P, et al. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2503–2513.
- [40] Zeng G, Yu Q, Zhuang RX, et al. Recent advances and future perspectives of noncompetitive proteasome inhibitors[J]. *Bioorg Chem*, 2023, 135: 106507.

(责任编辑: 曾 玲)