

中图分类号: R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)15-0148-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.15.026



伊奈利珠单抗治疗免疫球蛋白 G₄相关性疾病研究进展*

许辰辰, 白秋江[△]

(南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院, 江苏 南京 210046)

摘要:目的 为伊奈利珠单抗治疗免疫球蛋白 G₄(IgG₄)相关性疾病(IgG₄-RD)提供参考。方法 采用计算机检索 Web of Science、PubMed、ClinicalTrials、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中 2010 年至 2025 年的相关文献,总结伊奈利珠单抗治疗 IgG₄-RD 的作用机制、药代动力学(PK)、药效动力学(PD)、药物相互作用、临床研究、安全性。结果与结论 伊奈利珠单抗的确切作用机制尚不清楚,可能与 CD19 阳性的 B 细胞结合后产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用相关;其 PK 呈双相型,符合典型二室模型;治疗 52 周后,85% 的患者 CD20 阳性细胞计数均在正常下限以下;联用免疫抑制疗法可能有免疫系统效应累加风险。临床研究结果显示,伊奈利珠单抗治疗成人 IgG₄-RD,可显著降低患者的年化发作率,提高无复发、无治疗的完全缓解率和无复发、无糖皮质激素的完全缓解率,且安全性良好。

关键词:伊奈利珠单抗;免疫球蛋白 G₄相关性疾病;临床研究;药代动力学;药效动力学;作用机制

Research Progress of Inebilizumab in the Treatment of Immunoglobulin G₄ - Related Diseases

Xu Chenchen, Bai Qiujiang[△]

(Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210046 China)

Abstract: Objective To provide a reference for inebilizumab in the treatment of immunoglobulin G₄ (IgG₄) - related diseases (IgG₄ - RD). **Methods** Relevant literature were searched from the Web of Science, PubMed, ClinicalTrials, CNKI, and WanFang databases from 2010 to 2025 to summarize the mechanism, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), drug - drug interactions, clinical trials, and safety of inebilizumab in the treatment of IgG₄ - RD. **Results and Conclusion** The exact mechanism of inebilizumab is not yet clear, and it may be related to antibody - dependent cell - mediated cytotoxicity after binding to CD19 positive B cells. The PK of inebilizumab exhibits a biphasic pattern, consistent with a typical two - chamber model. After 52 weeks of treatment, 85% of patients had CD20 positive cell counts below the lower limit of normal. Combined use of immunosuppressive therapy may carry the risk of cumulative immune system effects. Clinical trial results have shown that inebilizumab in the treatment of adult IgG₄ - RD can significantly reduce the annualized incidence rate, improve the complete remission rate without recurrence or treatment, and the complete remission rate without recurrence or treatment with glucocorticoids, and it has good safety.

Key words: inebilizumab; immunoglobulin G₄ - related diseases; clinical trials; pharmacokinetics; pharmacodynamics; mechanism

免疫球蛋白 G₄(IgG₄)相关性疾病(IgG₄-RD)是一种免疫介导的慢性炎症伴器官组织纤维化疾病,其特征为血清 IgG₄水平显著升高和肿块样病灶^[1-2]。其可累及泪腺、眼眶、唾液腺、胰腺、胆管、肺、肾脏等多个器官,随着时间的推移,可导致重要脏器衰竭,甚至危及患者的生命^[3]。我国 2023 年的一项单中心研究报道显示,中国 IgG₄-RD 患者年龄集中在 50~70 岁,以男性居多^[4]。随着对 IgG₄-RD 认识的不断深入,其诊断率也在不断升高,但此前无获批治疗该疾病的药物。临床治疗 IgG₄-RD 的常用药物为糖皮质激素,用于缓解症状和预防疾病发作^[5]。尽管患者在接受糖皮质激素治疗期间的症状会有所改善,但当逐渐减量或停药时,多数患

者的病情无法控制^[6-7]。因该疾病常见于中老年患者,而这些患者更易因使用糖皮质激素而诱导产生其他疾病或使疾病加重^[8]。此外, IgG₄-RD 常损害胰腺功能,这增加了糖皮质激素诱导产生高血糖和糖尿病并发症的风险^[9-10]。免疫抑制剂常作为糖皮质激素替代的维持治疗,但其在随机、安慰剂对照试验中的有效性尚未得到证实^[7,9]。因此,迫切需要能维持缓解症状、保护器官功能并减少糖皮质激素不良反应的治疗方法^[6]。2020 年 6 月,美国 Amgen 公司研发的伊奈利珠单抗(Uplizna®)获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,用于抗水通道蛋白 4(AQP4)抗体阳性的视神经髓炎谱系疾病(NMOSD)成人患者的治疗。2025 年 4 月 3 日,伊奈利

*基金项目:江苏省药学会—奥赛康医院药学科科研项目[A202520]。

第一作者:许辰辰,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)187387093@qq.com。

[△]通信作者:白秋江,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)15373588993@163.com。

珠单抗获FDA批准用于治疗成人IgG₄-RD。为此,采用计算机检索了Web of Science、PubMed、ClinicalTrials、中国知网(CNKI)、万方(WanFang)数据库中2010年至2025年的相关文献,总结伊奈利珠单抗治疗IgG₄-RD的作用机制、药代动力学(PK)、药效动力学(PD)、药物相互作用、临床研究、安全性。

1 作用机制

伊奈利珠单抗是一种人源化、无岩藻糖基化的免疫球蛋白G₁(IgG₁) κ 型单克隆抗体,靶向B细胞的特异性抗原CD19。伊奈利珠单抗治疗IgG₄-RD的确切作用机制尚不清楚,但推测可能因其可与CD19阳性(CD19⁺)的B细胞结合,从而产生抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用^[11]。

2 PK^[12]

IgG₄-RD患者静脉注射伊奈利珠单抗后的PK呈双相型,平均终末半衰期为18 d。在52周治疗期间,前2次给药间隔2周,随后在第26周时第3次给药,每次300 mg,平均药物峰浓度为127 $\mu\text{g}/\text{mL}$,累计血药浓度-时间曲线下面积(AUC为4 290 $\mu\text{g}\cdot\text{d}/\text{mL}$)。基于群体PK分析,伊奈利珠单抗符合典型的二室模型,其中央室和外周室分布容积分别为2.95 L和2.57 L。伊奈利珠单抗可被广泛分布于人体内的蛋白水解酶水解,一级消除途径的全身清除率为0.19 L/d。在低暴露水平下,伊奈利珠单抗在CD19受体介导下的清除率随时间的延长而降低,这可能是由于该药导致B细胞耗竭而产生。

3 PD

伊奈利珠单抗可干扰CD19⁺B细胞检测,故使用CD20阳性(CD20⁺)的B细胞检测,评估了伊奈利珠单抗的PD。静脉滴注伊奈利珠单抗后8 d内,血液中的CD20⁺的B细胞计数减少。在Ⅲ期临床试验(NCT04540497)中,接受伊奈利珠单抗治疗的患者第2周时的CD20⁺B细胞计数降至正常下限以下,且在治疗开始后长达52周内,85%的患者CD20⁺的B细胞计数保持在正常下限以下^[12-13]。

4 药物相互作用

当皮质类固醇药物等免疫抑制药物与伊奈利珠单抗联用时,可能导致患者感染风险增加。故本品联用免疫抑制疗法时,应考虑免疫系统效应累加的风险^[12]。

5 临床研究

基本资料:MITIGATE是一项Ⅲ期、多中心、双盲、随机、安慰剂对照临床试验(NCT04540497)^[13],该试验为期52周,纳入IgG₄-RD患者135例,其中127例(94.07%)患者完成全程试验。135例患者中,试验组68例、安慰剂组67例。其中,男88例(65.19%),女47例(34.81%);平均年龄58.2岁;新诊断出的IgG₄-RD患者62例(45.93%),复发性IgG₄-RD患者73例(54.07%)。

MITIGATE试验还包括1个可选的3年开放标签治疗期和伊奈利珠单抗停药后2年的安全随访期。

给药方案:所有受试者在随机分组前均接受糖皮质激素治疗3~8周,在分组当天糖皮质激素剂量统一降至20 mg/d,试验开始后,每2周减量5 mg,至8周结束时停药。试验组和安慰剂组在试验第1,15天和第26周时分别静脉注射伊奈利珠单抗或安慰剂300 mg。每次给药前,所有受试者均接受针对输液反应的标准预防治疗,即静脉注射甲泼尼龙或等效药物、抗组胺药和退热药100 mg。试验期间,允许使用糖皮质激素进行预防治疗、复发治疗,以及除IgG₄-RD急性发作外的某些情况下的治疗。禁止合并使用免疫抑制剂或糖皮质激素预防发作^[14]。

试验终点:1)主要终点为治疗期间首次出现疾病发作,疾病发作的日期指研究者认为有必要开始任何治疗以控制活动性疾病的时间。疾病发作被定义为新的或恶化的IgG₄-RD的临床特征,且无明确的替代诊断。发作判定标准包括症状、体格检查、影像学 and 实验室及病理检查结果^[14]。2)次要终点包括评估伊奈利珠单抗的安全性、耐受性和免疫原性,以及其他评估疾病活动的指标。后者包括年化发作率,用于疾病控制的糖皮质激素使用情况,无复发、无治疗的完全缓解的受试者比例,以及无复发、无糖皮质激素的完全缓解的受试者比例。无复发、无治疗的完全缓解即在第52周时未出现明显的疾病活动,治疗期间未发生复发,且除方案要求的8周泼尼松减量外,未进行任何针对复发或疾病控制的治疗。无复发、无糖皮质激素的完全缓解即第52周时无明显的疾病活动,治疗期间未发生复发,且除方案要求的8周泼尼松减量外,未使用糖皮质激素治疗发作或疾病控制^[14]。其中,未发生复发指IgG₄-RD应答指数评分为0分或研究者根据体格检查、实验室检查、病理学检查或其他证据确定无疾病活动。

发作风险^[13]:与安慰剂组相比,试验组患者的发作风险降低了87% [$HR = 0.13, 95\%CI(0.06, 0.28), P < 0.001$]。试验组中有7例患者疾病发作,安慰剂组中有40例患者疾病发作,试验组患者的疾病发作率低于安慰剂组(10%比60%),且试验组患者的疾病发作时间显著延长。安慰剂组患者的疾病发作风险比(HR)为0.71 [$95\%CI(0.53, 0.94)$],试验组患者的疾病发作 HR 为0.10 [$95\%CI(0.05, -0.21)$];与安慰剂组相比,试验组患者的IgG₄-RD年化发作率降低了86% [$(RR = 0.14, 95\%CI(0.06, 0.31), P < 0.001)$]。试验组患者无复发、无治疗的完全缓解率为57%,显著高于安慰剂组的22% [$OR = 4.68, 95\%CI(2.21, 9.91), P < 0.001$]。试验组患者无复发、无糖皮质激素的完全缓解率为59%,显著高于安慰剂组的22% [$OR = 4.96, 95\%CI(2.34,$

10.52), $P < 0.001$]

糖皮质激素剂量^[13]:排除所有受试者为期8周的糖皮质激素减量期后,治疗期间每位受试者因IgG₄-RD(急性发作治疗或维持治疗)使用的平均总糖皮质激素剂量如下,试验组为118.3 mg泼尼松当量,安慰剂组为1 384.5 mg [$LSMD = -1\ 264.2$ mg, 95%CI(-1 689.2, -839.2)mg]。试验组有61例(90%)患者治疗期间完全停用了糖皮质激素治疗,安慰剂组有25例(37%)患者治疗期间完全停用了糖皮质激素治疗。治疗期间,伊奈利珠单抗导致快速、深度和持续的外周CD20⁺B细胞的耗竭和血清IgG₄水平降低。

6 安全性

Ⅲ期临床试验(NCT04540497)中,试验组有66例(97%)患者治疗期间至少发生1次不良事件(AE),安慰剂组有66例(98%)患者治疗期间至少发生1次AE。其中,3级及以上AE治疗组发生12例(18%)、安慰剂组发生8例(12%),严重AE(SAE)治疗组发生12例(18%)、安慰剂组发生6例(9%)。该临床试验中所有SAE均为独立的,无多名受试者发生同样SAE的报道,也无死亡病例报道^[13]。

AE导致6例(9%)治疗组和3例(4%)安慰剂组患者退出试验,其中报告输液相关反应的分别有3例(4%)和5例(7%)。试验组患者中,1例未完成整个临床试验的患者发生了涉及过敏反应的SAE,该患者停用伊奈利珠单抗治疗并康复,但未重新开始使用伊奈利珠单抗^[12];超过10%的患者发生新型冠状病毒感染(16例,24%),淋巴细胞减少症(11例,16%),尿路感染(8例,12%)等AE。其中,淋巴细胞减少症是两组患者最常见的AE^[13]。

伊奈利珠单抗可能导致过敏性休克等输液反应,临床表现为头痛、恶心、嗜睡、呼吸困难、发热、肌肉疼痛、皮疹、心悸等。临床试验随机对照期间,有7.4%的IgG₄-RD患者观察到输液反应。输液反应最常见于首次用药,但在随后的用药中也有发生。为降低输液反应的发生风险,可在给药前予皮质类固醇、抗组胺药、解热药等预处理药物^[12]。若发生严重甚至危及生命的输液反应,应永久禁用伊奈利珠单抗。

在其他B细胞耗竭疗法中观察到感染风险增加。在伊奈利珠单抗治疗NMOSD和IgG₄-RD的随机对照临床试验中,接受伊奈利珠单抗治疗患者报道的较常见感染均包括上呼吸道感染、鼻咽炎、尿路感染、流行性感冒^[15-18]。对于有活动性感染的患者,应推迟给药,直至感染完全消退。联用其他免疫抑制剂时,免疫抑制的风险可能增加^[12]。在开始治疗前4周、治疗期间、停药后,不建议接种减毒活疫苗或活疫苗,直至B细胞恢复正常水平。

在为期12个月的随机对照试验结束时,与基线相比,试验组患者的总免疫球蛋白(Ig)水平较基线降低约12%,而接受安慰剂治疗的患者则增加21%。试验组患者的IgG和IgM平均降幅分别为9%和32%,安慰剂组患者的IgG和IgM平均增幅分别为26%和3%^[12]。因此,在开始用药、治疗期间和停用该药后,应监测Ig水平,直至B细胞恢复正常水平。若患者发生严重机会性感染或复发性感染,且Ig水平表明免疫功能受损,则考虑停用该药^[12]。

在12个月的随机对照试验期间,7.5%的试验组患者的中性粒细胞计数(Neut)在 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/L$ 范围内,3%的安慰剂组患者的Neut在 $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9/L$ 范围内;1.5%的安慰剂组患者的Neut在 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$ 范围内,试验组患者暂未观察到此情况^[12]。41.8%的试验组患者的淋巴细胞计数(Lym)低于正常范围,35.8%的安慰剂组患者的Lym低于正常范围^[12]。

可见,伊奈利珠单抗的安全性和耐受性均良好,SAE较少,常见AE为尿路感染、淋巴细胞减少症。

7 结语

伊奈利珠单抗获批用于治疗IgG₄-RD,缓解了IgG₄-RD患者的迫切需求。伊奈利珠单抗治疗IgG₄-RD的Ⅲ期临床试验结果显示,与安慰剂组相比,伊奈利珠单抗使IgG₄-RD的治疗和发作风险显著降低,且该药安全性良好,SAE少,表明该药治疗IgG₄-RD的前景良好。同时,该药对系统性硬化症等病的治疗作用也在临床试验阶段,未来有望在更多的疾病治疗中发挥作用。

参考文献

- [1] Lanzillotta M, Culver E, Sharma A, et al. Fibrotic phenotype of IgG₄-related disease[J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(7): 12.
- [2] Katz G, Hernandez-Barco Y, Palumbo D, et al. Proliferative features of IgG₄-related disease[J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(7): e481-e492.
- [3] Wallace Z S, Naden R P, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG₄-Related Disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(1): 7-19.
- [4] Zhang X H, Zeng Z L, Tian H Y, et al. Clinical features and relapse risks factors of IgG₄ related disease: a single-center retrospective study[J]. *Clin Exp Med*, 2023, 23(7): 3527-3538.
- [5] Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG₄ related disease[J]. *BMJ*, 2020, 369: m1067.
- [6] Tanaka Y, Stone J H. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G₄-related disease[J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(2): 229-236.
- [7] Khosroshahi A, Wallace Z S, Crowe J L, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG₄-Related Disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015,