·综 述·

奥妥珠单抗治疗自身免疫性疾病研究进展

李路瑶，王 莎，杨向东*
（山东大学齐鲁医院肾内科，山东济南 250012）

摘要：自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）是一类以对自身抗原的炎症反应过度为特征的疾病，B 淋巴细胞是 AID 发病核心，以耗竭 B 淋巴细胞为目的的抗白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）20 单克隆抗体已被广泛用于 AID 的治疗。Ⅱ型人源化抗 CD20 单克隆抗体奥妥珠单抗（obinutuzumab）可显著削减 B 淋巴细胞数量，抑制自身抗体的产生，可被用于治疗 AID。现就奥妥珠单抗在 AID 中的应用进展作一综述，旨在为临床用药提供参考。

关键词：奥妥珠单抗；自身免疫性疾病；抗白细胞分化抗原 20
中图分类号：R593.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）02-0203-004
引用：李路瑶，王莎，杨向东. 奥妥珠单抗治疗自身免疫性疾病研究进展[J]. 世界临床药物，2025，46（2）：203-206. DOI：10.13683/j.wph.2025.02.014

Advances in the treatment of autoimmune diseases with obinutuzumab

LI Luyao, WANG Sha, YANG Xiangdong*
（*Department of Nephrology, Qilu Hospital of Shandong University, Ji'nan 250012, Shandong Province, China*）

Abstract: Autoimmune disease（AID）is a class of diseases characterized by excessive inflammatory response to autoantigens, B lymphocytes are the core of the pathogenesis of AID, and cluster of differentiation（CD）20 monoclonal antibodies targeting at B lymphocytes depletion are widely used in the treatment of AID. Obinutuzumab, a type Ⅱ humanized anti-CD20 monoclonal antibody, can significantly reduce the number of B lymphocytes and inhibit the production of autoantibodies, and can be used to treat AID. This article reviewed the application progress of obinutuzumab in AID, aiming to provide some reference for clinical use.

Key words: obinutuzumab; autoimmune disease; anti-cluster of differentiation 20

自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）由机体免疫系统对自身组成部分产生免疫反应而引发[1]，临床治疗常通过非选择性免疫抑制剂以抑制全身免疫功能、调节炎症，但该疗法存在感染的风险。靶向免疫疗法旨在有选择性地抑制炎症信号，尽可能减少对体内免疫功能的破坏，故在 AID 的治疗中得到广泛应用。

B 淋巴细胞在 AID 的发病过程中起核心作用，以 B 淋巴细胞为作用靶点的抗白细胞分化抗原（cluster of differentiation，CD）20 单克隆抗体药物可特异性地作用于疾病靶点，其药物不良反应发生风险较低。奥妥珠单抗（obinutuzumab）是新一代人源化Ⅱ型抗 CD20 单克隆抗体，免疫原性风险低，抗体依

收稿日期：2024-06-26；**修回日期：**2024-10-17
作者简介：李路瑶，住院医师，硕士研究生，研究方向：肾内科疾病诊治。
通信作者：杨向东，主任医师，教授，博士（后）生导师，研究方向：肾内科疾病诊治。
基金项目：国家自然基金面上项目（82270775）；山东大学临床研究项目（2021SDUCRCB007）

赖细胞毒性高，B 淋巴细胞杀伤效能强[2]，在肾脏疾病、肾脏移植及风湿性疾病等的治疗中均被成功应用[3—6]。为更好地理解奥妥珠单抗在 AID 方面的应用情况，现作综述旨在为临床用药提供一定参考。

1 膜性肾病（membranous nephropathy，MN）

MN 属于器官特异性 AID，B 淋巴细胞可能作为抗原提呈细胞或自身抗体产生的细胞在 MN 中发挥致病作用[7]。大部分 MN 患者对免疫抑制治疗反应良好，但仍有接受至少 6 个月治疗后仍未缓解的情况，被称为难治性 MN（refractory idiopathic MN，RIMN）。利妥昔单抗（rituximab）被用于治疗 RIMN，可缓解对既往治疗无反应患者的蛋白尿，稳定其肾功能，但临床仍有 40% 的 MN 患者对利妥昔单抗治疗无反应[8]。SETHI 等[9] 的研究显示，在 10 例应用奥妥珠单抗治疗 6 个月的 RIMN 患者中，4 例完全缓解（complete remission，CR），5 例部分缓解，未达缓解者蛋白尿较基线期下降 48%。KLOMJIT 等[4] 报道 3 例应用利妥昔单抗后无反应的 RIMN 患者，接受奥妥珠单抗治疗 6 个月后，蛋白尿均明显改善，血清白蛋白水平恢复正常，其中 2 例达到 CR，未达缓解者抗磷脂酶 A2 受体抗体滴度下降。因此，对接受利妥昔单抗治疗无反应的 MN 患者，奥妥珠单抗不失为一种良好选择。

2 狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种以多器官损害为特征的 AID，LN 是其严重脏器表现之一。在 SLE 的发病机制中，体液免疫起至关重要的作用，而 B 淋巴细胞是关键介质[10]。研究显示，LN 患者接受治疗 52 周后，奥妥珠单抗组达 CR 的比例高于安慰剂组；奥妥珠单抗能显著改善患者肾功能和蛋白尿，且并未增加严重不良反应及死亡风险。进一步提示，奥妥珠单抗可快速、有效地消耗外周 B 淋巴细胞[11]。

3 肾脏移植

在肾脏移植中，人类白细胞抗原不匹配可导致供体特异性抗体产生，其是导致终末期肾病（end-stage renal disease）患者肾脏移植失败的重要原因之一[12]。为提升这一类人群的移植成功率，目前临床已尝试使用包括利妥昔单抗、泰它西普（telitacicept）在内的多种药物，以消耗在体液免疫中发挥核心作用的 $CD20^+$ B 淋巴细胞[13—14]。

利妥昔单抗主要通过补体依赖的细胞毒性（complement dependent cytotoxicity，CDC）作用诱导 B 淋巴细胞破坏，但不能产生一致的抗体依赖性细胞介导的细胞毒性作用（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）或抗体依赖性细胞毒性作用（antibody-dependent cytotoxicity，ADC）[5]。CDC 可被补体抑制因子或补体耗竭损害，从而产生对利妥昔单抗的抗性。在移植中，利妥昔单抗的 CDC 机制可能导致交叉配血试验出现假阳性结果；相反，奥妥珠单抗可诱导更多 ADCC、抗体依赖性吞噬作用和直接 ADC，CDC 作用相对较弱。与利妥昔单抗相比，奥妥珠单抗具有更高的 B 淋巴细胞消耗率和更长的抗体半衰期，同时能避免影响交叉配血试验结果[5]。综上，奥妥珠单抗或能成为移植领域的一个值得关注和考虑的选择。

4 免疫性血栓性血小板减少性紫癜（immune thrombotic thrombocytopenic purpura，iTTP）

iTTP 是一种罕见且严重的自身免疫介导的微血管疾病，发病机制主要为自身免疫介导的血小板反应蛋白解整合素金属肽酶（A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs，ADAMTS）13 缺乏[15—16]。利妥昔单抗是 iTTP 的标准治疗药物之一，可有效延缓疾病进展，降低复发风险[17]。当使用利妥昔单抗后效果不佳或发生不良反应时，可考虑采用其他抗 CD20 抗体进行替代。DOYLE 等[16] 研究显示，奥妥珠单抗、奥法木单抗（ofatumumab）可作为利妥昔单抗治疗 iTTP 的替代选择，其安全性较高，且能持续改善 ADAMTS13 水平。

5 抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎（anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis，AAV）

AAV 是一组以中小血管炎症为特征的累及多系统的罕见性 AID[18]，自身抗体通过与被预激致敏的中性粒细胞和内皮细胞相互作用，造成组织损伤。利妥昔单抗作为 AAV 的标准治疗药物，其可通过耗尽 $CD20^+$ B 淋巴细胞实现有效的诱导缓解治疗和维持治疗，降低复发率[19]。当利妥昔单抗不能耐受时，需考虑其他耗竭 B 淋巴细胞的替代治疗药物。AMUDALA 等[20]的研究中，3 例 AAV 患者因存在利妥昔单抗过敏史而接受奥妥珠单抗治疗，结果显示，奥妥珠单抗治疗耐受性良好，且最终诱导 B 淋巴细胞耗竭、疾病缓解。

6 抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）

APS 是一种以血栓形成和妊娠并发症为特征的全身性 AID[21]。KVACSKAY 等[6]报道 2 例分别患 APS 和 SLE 合并肾小球肾炎（glomerulonephritis）患者在使用利妥昔单抗失效后应用奥妥珠单抗的案例，结果显示，二者在至少 6 个月内肾功能稳定，氨基末端 B 型钠尿肽前体水平明显下降，抗双链 DNA 抗体、补体 C3 等血清标志物明显改善，故奥妥珠单抗可能对部分难治性 APS 患者具有一定疗效。

7 多发性硬化（multiple sclerosis，MS）

MS 是一种中枢神经系统慢性炎症性疾病，其特征为少突胶质细胞功能障碍和凋亡，B 淋巴细胞在 MS 的发病机制中十分重要[22—23]。TACKE 等[24]通过动物试验证实，奥妥珠单抗对脊髓髓鞘的形成具有促进作用。尽管奥妥珠单抗可能对 MS 病理改变有改善作用，但目前研究仍处于动物试验阶段，且仅反映 MS 某些方面，无法完全等同完整的疾病，未来仍需开展进一步研究以验证其疗效。

8 结语

目前，奥妥珠单抗治疗 AID 尚缺乏长期随访数据，用法、用量均未明确，临床应用较局限。希望未来开展进一步研究，更深地挖掘 AID 发病机制，积累丰富经验及循证医学证据，为奥妥珠单抗的应用提供依据，使更多 AID 患者获益。

参考文献：

[1] MILLER FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention[J]. Curr Opin Immunol, 2023, 80: 102266.

[2] GOEDE V, FISCHER K, BUSCH R, *et al*. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions[J]. N Engl J Med, 2014, 370(12): 1101-1110.

[3] SARSOUR K, BECKLEY-KARTEY S, MELEGA S, *et al*. Rituximab utilization for approved and off-label nononcology indications and patients' experiences with the patient alert card[J]. Pharmacol Res Perspect, 2020, 8(1): e00555.

[4] KLOMJIT N, FERVENZA FC, ZAND L. Successful treatment of patients with refractory PLA(2)R-associated membranous nephropathy with obinutuzumab: a report of 3 cases[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(6): 883-888.

[5] ZHANG XH, LI F, JORDAN SC. Obinutuzumab in kidney transplantation: effect on B-cell counts and crossmatch tests[J]. Transplantation, 2021, 105(11): E272-E273.

[6] KVACSKAY P, MERKT W, GUNTHER J, *et al*. Obinutuzumab in connective tissue diseases after former rituximab-non-response: a case series[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(5): 744-746.

[7] WANG Q, DONG ZY, ZHANG WG, *et al*. Diagnostic efficacy of serum anti-phospholipase A2 receptor antibodies for idiopathic membranous nephropathy in patients with diabetic kidney disease[J]. Clin Chim Acta, 2020, 502: 222-226.

[8] FERVENZA FC, CANETTA PA, BARBOUR SJ, *et al*. A multicenter randomized controlled trial of rituximab versus cyclosporine in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (MENTOR)[J]. Nephron, 2015, 130(3): 159-168.

[9] SETHI S, KUMAR S, LIM K, *et al*. Obinutuzumab is effective for the treatment of refractory membranous nephropathy[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(9): 1515-1518.

[10] FURIE RA, AROCA G, CASCINO MD, *et al*. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(1): 100-107.

[11] LEI Y, LOUTAN J, ANDERS HJ. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis?[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(2): 237-244.

[12] OPELZ G, DOHLER B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades[J]. Transplantation, 2007, 84(2): 137-143.

[13] TOMITA Y, IWADOH K, OGAWA Y, *et al*. Single fixed low-dose rituximab as induction therapy suppresses de novo donor-specific anti-HLA antibody production in ABO compatible living kidney transplant recipients[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224203.

[14] LIAO T, SHI X, HAN F, *et al*. Blockade of BLyS inhibits B-cell responses and antibody production for the prevention of chronic transplant rejection[J]. J Heart Lung Transplant, 2024, 43(4): 652-662.

[15] AHMADPOOR P, AGLAE C, GARO F, *et al*. Humanized anti CD-20 as an alternative in chronic management of relapsing thrombotic thrombocytopenic microangiopathy resistant to rituximab due to anti chimeric antibody[J]. Int J Hematol, 2021, 113(3): 456-460.

[16] DOYLE A J, STUBBS M J, LESTER W, *et al*. The use of obinutuzumab and ofatumumab in the treatment of immune thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Br J Haematol, 2022, 198(2): 391-396.

[17] SCULLY M, MCDONALD V, CAVENAGH J, *et al*. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood, 2011, 118(7): 1746-1753.

[18] KITCHING AR, ANDERS HJ, BASU N, *et al*. ANCA-associated vasculitis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 71.

[19] HABIBI MA, ALESAEIDI S, ZAHEDI M, *et al*. The efficacy and safety of rituximab in ANCA-associated vasculitis: a systematic review[J]. Biology(Basel), 2022, 11(12): 1767.

[20] Amudala NA, Boukhlal S, Sheridan B, *et al*. Obinutuzumab as treatment for ANCA-associated vasculitis[J]. Rheumatology(Oxford), 2022, 61(9): 3814-3817.

[21] Arachchillage DRJ, Pericleous C. Evolution of antiphospholipid syndrome[J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(3): 295-304.

[22] BREAKELL T, TACKE S, SCHROPP V, *et al*. Obinutuzumab-induced B cell depletion reduces spinal cord pathology in a CD20 double transgenic mouse model of multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6864.

[23] SVENNINGSSON A, FRISELL T, BURMAN J, *et al*. Safety and efficacy of rituximab versus dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis or clinically isolated syndrome in Sweden: a rater-blinded, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(8): 693-703.

[24] TACKE S, CHUNDER R, SCHROPP V, *et al*. Effects of a fully humanized type Ⅱ anti-CD20 monoclonal antibody on peripheral and CNS B cells in a transgenic mouse model of multiple sclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3172.

(编辑：虞 瑛)