

米吉珠单抗在炎症性肠病中的应用现状与展望

马远寿¹, 李红燕², 刘世茹^{2*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²成都中医药大学附属医院肛肠科, 四川 成都

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月24日

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种免疫介导的慢性复发性疾病。治疗上以传统的抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)制剂为主,但随着药物的耐受性增加以及部分患者对抗TNF制剂无应答,越来越多的新型生物制剂问世并应用于IBD的治疗。白细胞介素(Interleukin, IL)-23是在炎症性肠病发病过程中起着重要作用的细胞因子。米吉珠单抗是针对IL-23的p19亚基的一种全人源单克隆抗体,在中重度IBD的治疗中显著改善患者临床症状,同时具有良好的耐受性和安全性。

关键词

炎症性肠病, 溃疡性结肠炎, 克罗恩病, IL-23, 米吉珠单抗

The Current Status and Prospects of the Application of Mirikizumab in Inflammatory Bowel Disease

Yuanshou Ma¹, Hongyan Li², Shiru Liu^{2*}

¹Clinical School of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Anorectal Surgery, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 24th, 2024

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an immune-mediated chronic recurrent disease. Traditional

*通讯作者。

文章引用: 马远寿, 李红燕, 刘世茹. 米吉珠单抗在炎症性肠病中的应用现状与展望[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 557-561. DOI: 10.12677/acm.2024.1461810

anti tumor necrosis factor (TNF) preparations are mainly used for treatment, but as drug tolerance increases and some patients have no response to TNF preparations, more and more new biological preparations are emerging and applied in the treatment of IBD. Interleukin (IL)-23 is a cytokine that plays an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Mirikizumab is a fully human monoclonal antibody targeting the p19 subunit of IL-23. It significantly improves clinical symptoms in patients with moderate to severe IBD, while also exhibiting good tolerance and safety.

Keywords

Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, IL-23, Mirikizumab

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性复发性免疫介导的疾病,包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。IBD 的临床表现包括腹痛、乏力、腹泻、粘液血便等。近年来,全球的 IBD 发病率和患病率持续上升,虽然发展中国家人群中 IBD 的发病率和患病率相对低于西方发达国家,但随着全球工业化加速,其发病率和患病率正在逐渐增加[1]。IBD 病因目前尚未完全清楚,遗传易感性、免疫反应、环境因素和微生物因素以及它们之间的相互作用被证明有助于增加 IBD 的发展[2]。除抗 TNF 制剂外,多种有效的生物制剂已被批准用于 IBD 患者,包括抗整合素和抗 IL-23 的生物制剂等[3]。米吉珠单抗(mirikizumab)是一种靶向 IL-23 的 p19 亚基的人源化 IgG4 单克隆抗体,也是第一个获批用于 UC 的选择性 IL-23 抑制剂[4]。日本和欧盟已经批准米吉珠单抗用于对常规治疗或生物治疗反应丧失或不耐受的中重度活动性 UC 成人患者的临床治疗[5]。本文从 mirikizumab 作用机制、临床运用及安全性等方面进行概述。

2. 米吉珠单抗治疗 IBD 的作用机制

IL-23 (由 p40 亚基和 p19 亚基组成)是属于 IL-12 (由 p35 亚基和 p40 亚基组成)家族的异二聚体细胞因子[6]。IL-23 主要由位于肠粘膜中的巨噬细胞和树突状细胞释放[7],其通过三条途径来诱导慢性肠道炎症: 1) IL-23 可触发髓系细胞释放促炎细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α [6]。2) 激活记忆 T 淋巴细胞中的信号转导和 STAT4,刺激干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)的产生,反过来, IFN- γ 负责触发先天免疫系统细胞中炎性细胞因子的产生,从而驱动肠道炎症的增加[8]。3) IL-23 还可以通过增强 Th17 特征细胞因子(如视黄酸相关孤儿受体 γ -t (retinoic acid-related orphan receptor gamma t, ROR γ -t))的转录来维持 Th17 的分化,进而使炎症加重,其中 ROR γ -t 已被确定为 Th17 分化的主要转录因子[9]。Th17 细胞是由 IL-6 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)诱导产生,由 IL-23 扩增的辅助性 T 细胞的一个亚群[10]。Th17 细胞的特点是分泌大量 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等因子[10]。IL-17A 和 IL-17F 与 IL-17 受体 A (IL-17RA)的结合可促进参与中性粒细胞动员的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 以及趋化因子(如 IL-8)的表达,从而驱动肠道炎症反应[10] [11]。Mirikizumab 通过靶向结合 IL-23 的 p19 亚基,减少 IL-23 的形成,进而抑制 IL-23 通路的信号传导,以减少各种细胞因子、趋化因子的产生,从而减轻肠道炎症[12] [13]。

同类型特异性靶向结合 IL-23 的 p19 亚基的抑制剂还有利桑珠单抗(Risankizumab)、古赛奇单抗(Guselkumab)等[3]。

3. 米吉珠单抗在 IBD 中的应用

3.1. 米吉珠单抗在 UC 中的应用

I6T-MC-AMAC 是一项 2 期随机双盲试验[14], 该实验将 249 例患者按 1:1:1:1 的比例随机分配接受安慰剂、50 mg、100 mg 或 200 mg mirikizumab, 每 4 周 1 次静脉内给药。并在第 12 周对 mirikizumab 有反应的 93 例患者根据其临床缓解状态进行分层, 并以 1:1 的比例随机重新分配, 每 4 周或 12 周接受 200 mg mirikizumab 皮下注射至第 52 周。在第 12 周对 13 例安慰剂有反应的患者每 4 周接受一次安慰剂注射, 直至第 52 周。结果发现在第 12 周时, 50 mg、200 mg 和 600 mg 组分别有 15.9%、22.6%和 11.5%的患者达到临床缓解, 而安慰剂组的患者为 4.8%。50 mg、200 mg 和 600 mg 组患者的临床反应发生率分别为 41.3%、59.7%和 49.2%, 而安慰剂组患者的临床反应为 20.6%。在第 52 周时, 每 4 周和每 12 周一次接受 200 mg mirikizumab 治疗组中, 患者的临床反应率相似, 分别为 80.9%和 76.1%; 内镜下缓解率分别为 14.9%和 28.3%; 组织学缓解率分别为 66.0%和 37.0%。

LUCENT 研究目的是分析 mirikizumab 在中重度 UC 诱导治疗和维持治疗的临床疗效及安全性。在一项 3 期随机、双盲、安慰剂对照的 LUCENT-1 中[15], 将 1281 例中度至重度活动性 UC 患者按 3:1 的比例随机接受 mirikizumab 300 mg 静脉注射或安慰剂, 每 4 周注射 1 次, 持续 12 周。结果发现在第 12 周, mirikizumab 组临床缓解、内镜缓解和组织学 - 内镜黏膜缓解的百分比均高于安慰剂组分别为 24.2% vs 13.3%、36.6% vs 21.1%、27.1% vs 13.9%。在同一实验的 LUCENT-2 中, 将 544 例对 mirikizumab 诱导治疗有反应者以 2:1 的比例重新分配, 随机接受 mirikizumab 200 mg 皮下注射或安慰剂, 每 4 周注射 1 次, 持续 40 周(治疗的 52 周)。结果发现在第 52 周 mirikizumab 组和安慰剂组临床缓解、内镜缓解和组织学 - 内镜黏膜缓解百分比分别为 49.9% vs 25.1%、58.6% vs 29.1%、43.3% vs 21.8%。同时发现 mirikizumab 治疗 52 周的缓解比例优于 12 周, 提示 mirikizumab 可用于 UC 的持续治疗。

LUCENT-3 是在 LUCENT-2 基础上, 进一步进行的一项 3 期、开放标签、多中心长期扩展研究[16]。该实验未设置对照组, 而是对在 LUCENT-2 中, 对 mirikizumab 维持治疗有应答的 368 例患者(包括 266 名 mirikizumab 诱导反应者和 102 名扩展诱导反应者)持续予 mirikizumab 200 mg 皮下注射, 每 4 周注射 1 次, 持续 52 周(治疗的 104 周)。结果发现在第 52 周的 mirikizumab 应答者中, 87.2%表现出临床反应, 62.8%在第 104 周表现出临床缓解。对于第 52 周的 mirikizumab 缓解者中, 89.0%表现出临床反应, 76.1%在第 104 周表现出临床缓解。

3.2. 米吉珠单抗在 CD 中的运用

在一项随机 2 期临床试验中[17], 将 191 例中重度活动性 CD 患者按 2:1:1:2 随机分配接受安慰剂、200 mg、600 mg 或 1000 mg mirikizumab, 每 4 周 1 次静脉内给药。大约三分之二的患者既往接受过生物制剂治疗, 几乎一半的患者以前生物制剂治疗失败。在治疗第 12 周时, 与安慰剂相比, 所有 mirikizumab 组的内镜应答率显著更高(200 mg: 25.8%; 600 mg: 37.5%; 1000 mg: 43.8%; 安慰剂: 10.9%)。内镜缓解百分比也明显高于安慰剂组(200 mg: 6.5%; 600 mg: 15.6%; 1000 mg: 20.3%; 安慰剂: 1.6%)。在 12 周诱导期结束时, 将对 mirikizumab 治疗实现内镜下改善的 CD 患者重新随机分配至继续诱导静脉 mirikizumab 给药(200 mg、600 mg 或 1000 mg mirikizumab)加皮下注射安慰剂, 或接受皮下注射 mirikizumab 300 mg 加静脉注射给安慰剂, 每 4 周一次。第 52 周时, 静脉注射 mirikizumab 组和皮下注射 mirikizumab 组内镜应答率分别为 58.5%和 58.7%; 内镜缓解率分别为 19.5%和 32.6%。提示

mirikizumab 在中重度 CD 患者中有效诱导 12 周后内镜反应及缓解, 并显示出持续到第 52 周的疗效。

4. 米吉珠单抗的安全性

在 LUCENT-1 研究中, mirikizumab 300 mg 和安慰剂之间的不良事件和严重不良事件发生率较为接近, 分别为 44.5%、46.1%和 2.8%、5.3%。在 LUCENT-2 研究中, 使用米吉珠单抗治疗的患者不良事件和严重不良事件发生率略低于安慰剂组, 分别为 64.5%、68.8%和 3.3%、7.8%。但带状疱疹感染在 mirikizumab 组患者中更常见, 肝酶和总胆红素水平升高、鼻咽炎以及即刻超敏反应也比安慰剂组更为频繁。最常见的不良事件包括感染(15.1%)、注射部位反应(8.7%)、鼻咽炎(7.2%)和头痛(3.3%)等[15]。这与之前一项 2 期临床试验中报告的最常见的治疗中出现的不良事件结果相近[18]。这项实验还报告了延迟静脉诱导期间发生的 6 例严重不良事件, 包括 1 例乳腺肿瘤、1 例双侧踝关节炎、2 例恶化的 UC 和 2 例直肠癌。但这 2 例直肠癌患者是否由使用 mirikizumab 所致, 仍有争议。

5. 总结与展望

Mirikizumab 作为第一个被批准的 IL-23 抑制剂, 在 UC 和 CD 的诱导和维持治疗中都显示出明显的疗效, 可作为抗 TNF 制剂失效或无应答的补充治疗。但目前 mirikizumab 使用时限较短和经验较少, 需要更多的研究来确定诱导缓解的最佳剂量。目前尚无妊娠期及哺乳期女性使用米吉珠单抗对胎儿或产儿发育产生不良影响的报告, 未来需要更多临床数据来证实米吉珠单抗在孕产妇中使用的安全性。

参考文献

- [1] Aniwan, S., Santiago, P., Loftus, E.V. and Park, S.H. (2022) The Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia and Asian Immigrants to Western Countries. *United European Gastroenterology Journal*, **10**, 1063-1076. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12350>
- [2] Park, J. and Cheon, J.H. (2021) Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Medical Journal*, **62**, 99-108. <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.2.99>
- [3] Wils, P., Danese, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2023) Promising Phase II Biologics for Future Crohn's Disease Therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **32**, 495-507. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2219386>
- [4] Pillay, L. and Subramanian, S. (2024) The Long View: 2-Year Outcomes of Mirikizumab for Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae025>
- [5] Keam, S.J. (2023) Mirikizumab: First Approval. *Drugs*, **83**, 1045-1052. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01909-1>
- [6] Sakuraba, A., Sato, T., Kamada, N., Kitazume, M., Sugita, A. and Hibi, T. (2009) Th1/th17 Immune Response Is Induced by Mesenteric Lymph Node Dendritic Cells in Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **137**, 1736-1745. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.049>
- [7] Fanizza, J., D'Amico, F., Lusetti, F., Fasulo, E., Allocca, M., Furfaro, F., et al. (2023) The Role of IL-23 Inhibitors in Crohn's Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 224. <https://doi.org/10.3390/jcm13010224>
- [8] Geremia, A. and Jewell, D.P. (2012) The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Bowel Disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **6**, 223-237. <https://doi.org/10.1586/egh.11.107>
- [9] Wallace, K.L. (2014) Immunopathology of Inflammatory Bowel Disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 6-21. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.6>
- [10] Zhang, S., Zhong, R., Tang, S., Chen, L. and Zhang, H. (2024) Metabolic Regulation of the Th17/Treg Balance in Inflammatory Bowel Disease. *Pharmacological Research*, **203**, Article 107184. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107184>
- [11] Chen, L., Ruan, G., Cheng, Y., Yi, A., Chen, D. and Wei, Y. (2023) The Role of Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease and the Research Progress. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1055914. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055914>
- [12] Hanzel, J., Ma, C. and Jairath, V. (2023) Mirikizumab for the Treatment of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Immunotherapy*, **15**, 1199-1208. <https://doi.org/10.2217/imt-2023-0012>

-
- [13] Steere, B., Beidler, C., Martin, A., Bright, S., Kikly, K. and Benschop, R.J. (2023) Generation and Characterization of Mirikizumab, a Humanized Monoclonal Antibody Targeting the P19 Subunit of IL-23. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **387**, 180-187. <https://doi.org/10.1124/jpet.122.001512>
- [14] Sandborn, W.J., Ferrante, M., Bhandari, B.R., Berliba, E., Feagan, B.G., Hibi, T., *et al.* (2020) Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*, **158**, 537-549.E10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.043>
- [15] D'Haens, G., Dubinsky, M., Kobayashi, T., Irving, P.M., Howaldt, S., Pokrotnieks, J., *et al.* (2023) Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New England Journal of Medicine*, **388**, 2444-2455. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2207940>
- [16] Sands, B.E., D'Haens, G., Clemow, D.B., *et al.* (2024) Two-Year Efficacy and Safety of Mirikizumab Following 104 Weeks of Continuous Treatment for Ulcerative Colitis: Results from the LUCENT-3 Open-Label Extension Study. *Inflammatory Bowel Diseases*.
- [17] Sands, B.E., Peyrin-Biroulet, L., Kierkus, J., Higgins, P.D.R., Fischer, M., Jairath, V., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*, **162**, 495-508. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.050>
- [18] Sandborn, W.J., Ferrante, M., Bhandari, B.R., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Continued Treatment with Mirikizumab in a Phase 2 Trial of Patients with Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **20**, 105-115.e14.