

# 系统性红斑狼疮的新疗法和机制

## 引言

系统性红斑狼疮（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）是一种慢性自身免疫性疾病，临床表现为疲乏、发热、关节痛、皮疹、肾脏损害的多器官累及特征，其直接发病机制涉及免疫系统的多个方面。患者以产生大量自身免疫性抗体为主要表现，伴有异常的 T 细胞增加、补体系统紊乱，最终导致全身性的组织损伤和炎症反应。目前系统性红斑狼疮的发病机制并未完全解析，流行病学的研究表明，其发病常与遗传（HLA-DR、PTPN22、STAT4）、紫外线等诱发性因素、性激素相关，但最终均以免疫系统的失调为节点，这使得目前临床上以调节患者的免疫系统为主要手段。随着医学科学发展，SLE 的诊断和治疗取得了巨大的进展，我们将综述 SLE 的现代治疗方法，主要包括传统抗炎药物-激素-HCQ-免疫抑制剂联合治疗、靶向药物治疗、干细胞治疗、联合治疗和免疫抑制剂治疗。

### 1.传统治疗

SLE 的传统治疗策略是施用抗炎药物削减自身免疫反应所导致的炎症反应强度和施用非特异性的免疫抑制剂减弱机体的免疫应答。为达到以上目的，通常采取非甾体抗炎药物、糖皮质激素类药物、抗疟药物羟氯喹（HCQ）以及免疫抑制剂的联合治疗策略。

糖皮质激素能够抑制 B 细胞向浆细胞转化，同时能促进 T 细胞、单核细胞的减少，并对白介素的合成与释放进行抑制，所以既具有免疫抑制效应又具有抗炎效应，但单独大量使用会造成糖代谢障碍、感染等副作用；HCQ 能够抑制 IL-17 和 INF- $\alpha$  的分泌，故在治疗 SLE 中具有免疫抑制和抗炎作用。临床上，对于 SLE 轻度活动的患者首选非甾体药物和 HCQ 联合治疗，而当前两者药物疗效不佳或者 SLE 活动加重至中重度时，视情况采取糖皮质激素和免疫抑制剂的联合治疗。当免疫抑制剂和激素治疗效果不佳时则可考虑生物制剂的靶向治疗。

### 2.靶向治疗

相较于传统的免疫抑制剂、免疫调节剂和激素等药物的组合，靶向药物如单克隆抗体等有着更加准确干预 SLE 的发病机制、以及对患者更小副作用的优势。目前靶向治疗的靶标分子按层次上可大致分为靶向细胞和靶向细胞因子，其中靶细胞为 T 细胞和 B 细胞。<sup>[1]</sup>

## 2.1 靶向 B 细胞表面抗原药物

### 2.1.1.CD19 靶向抗体

XmAb5871 是一种靶向 B 细胞表面抗原 CD19 的药物<sup>[2]</sup>。CD19 与 B 细胞活化、成熟及信号转导密切相关。FcγRIIb 是表达于 B 细胞表面的 Fc 受体，可与 B 细胞表面受体发生交联，抑制 B 细胞活化，下调体液免疫。通过对 XmAb5871 结构域的改造，使其对 FcγRIIb 的亲和力增加，从而抑制钙动员、B 细胞增殖和共刺激因子表达。此外，CD20、CD22 也是近期研发的药物靶点。

### 2.1.2.抗 BAFF 单抗或抑制剂

BAFF 亦称 B 淋巴细胞刺激因子，参与 B 淋巴细胞的增殖与分化。贝利木单抗是与可溶性 BAFF 结合的人源单抗，从而抑制其对 B 细胞增殖的作用<sup>[3]</sup>。在 III 期试验中，贝利木单抗可以减少疾病活动性，减少皮肤红斑的发生率和严重程度，且不会对其它器官系统造成严重损害。<sup>[4]</sup>

### 2.1.3.利妥昔单抗（Rituximab, RTX）

利妥昔单抗是一种人鼠抗 CD20 受体嵌合单抗，可诱导 B 细胞凋亡，抑制 B 细胞增殖，有效去除 B 细胞异常增殖。<sup>[5]</sup>它首次上市并被 FDA 批准用于治疗 b 细胞淋巴瘤，并显示出显著的临床效益。随后的研究表明，利妥昔单抗对难治性 SLE 表现有效，包括成人和儿童患者的肾炎和神经精神疾病。<sup>[6]</sup>

## 2.2 靶向 T 细胞表面抗原

### 2.2.1.CD28-B7 抑制剂

阿巴西普是细胞毒性 T 细胞相关抗原 4(CTLA-4)-Fc 融合蛋白，干扰 T 细胞表面分子 CD28 与 B 淋巴细胞表面分子 B7 的结合，从而阻断相应信号传导。

### 2.2.2.选择性 JAK 抑制剂

巴瑞克替尼是一种选择性 JAK1 和 JAK2 抑制剂，最初用于治疗类风湿性关节炎。最近 II 期临床试验显示，口服巴瑞克替尼的 SLE 患者，其关节炎或皮疹的消退率显著高于安慰剂组，同时副作用发生率也高于安慰组<sup>[7]</sup>。目前认为，巴瑞克替尼可以治疗经过标准治疗仍未充分控制的活动性 SLE 患者。

## 2.3 靶向细胞因子药物

SLE 患者机体产生自身抗体形成免疫复合物，刺激树突状细胞产生 I 型干扰素(IFN) 等细胞因子，加速 SLE 的发展。

### 2.3.1.抗 IFN- $\alpha$ 抗体

西伐木单抗(Sifalimumab)是一种 IFN- $\alpha$  抗体。最近一项 IIb 期临床试验表明,西伐木单抗在中度至重度活动性 SLE 患者中,具有抑制 IFN 基因表达的作用,患者的疾病活动度和关节损伤得到缓解<sup>[8]</sup>。

### 2.3.2.IL-12 或 IL-23 抑制剂

乌司奴单抗是一种以 IL-12 和 IL-23 为靶点的药物,通过与 IL-12 和 IL-23 共同的 p40 亚基结合,阻止 IL-12 受体与细胞因子的结合,从而抑制 IL-12/IL-23 的活性。目前,乌司奴单抗已经通过 II 期临床试验,治疗 SLE 患者的缓解率显著高于安慰剂组,随着治疗时间延长可能出现副作用事件,但未观察到死亡、恶性肿瘤、机会性感染或结核病病例。

## 3.干细胞治疗

除以靶向药物等以杀伤异常淋巴细胞的治疗方案,另一种以通过干细胞移植清除自身反应性免疫记忆并重建免疫系统,为系统性红斑狼疮的治疗提供了一个新的思路。

自 1997 年 Marmont 利用自体骨髓干细胞移植治疗系统性红斑狼疮成功以来,国内外已进行了大量的骨髓和外周血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮的研究,并取得了可喜的临床效果。刁友涛等<sup>[9]</sup>研究结果也进一步表明,自体外周血纯化造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮具有理想的近期效果,所有患者移植后造血功能重建良好,多数患者的临床表现和相关的免疫学指标消失,明显提高了患者的生存质量。

近年来,国内外专家对于间充质干细胞移植治疗系统性红斑狼疮患者的作用效果进行大量实验和临床研究,取得一定的临床疗效。叶玲等<sup>[10]</sup>通过研究发现,脂肪脂肪间充质干细胞移植可通过提高树突状细胞的活性而上调调节性 T 细胞的比例,并抑制辅助性 T 细胞向 Th2 亚型的转化,抑制 Th1 向 Th2 分化转变,调节系统性红斑狼疮小鼠的免疫功能和改善免疫功能紊乱。

尽管有不少理论和实验数据均表明干细胞移植可有效治疗系统性红斑狼疮,并缓解其症状,但是要想让干细胞移植成为一种成熟的治疗方法,仍然需要更多更有力的实验数据,需要医学科研人员和临床医生继续研究。

## 4.联合治疗

相关试验表明,联合用药属于糖皮质激素的一种理想用药方案,有助于系统性红斑狼疮患者更好的治疗,促进了治疗效果的提升和病情的更好控制。

三联疗法指的就是运用 3 种药物共同治疗疾病的一种治疗方法,其在临床上有着越来越广泛的运用。甲泼尼龙片属于全身用糖皮质激素类药物的一种,具有较为理想的抗炎、抗毒素、抗休克和免疫抑制作用,是系统性红斑狼疮患者治疗过程中的常用药物。<sup>[11]</sup>甲氨喋呤片是一种免疫抑制剂,其主要通过抑制异常免疫的发生来控制系统性红斑狼疮患者病情的发展,不良反应较少,同时可以降低糖皮质激素的用量,在一定程度上减少糖皮质激素对患者机体造成的不良影响。

硫酸羟氯喹片属于抗疟药的一种,同时也是一种免疫抑制剂,在为系统性红斑狼疮患者实施治疗的过程中可以改善其皮肤表现,减少疾病的复发,减轻了对患者靶器官损害程度,提高患者的生命质量。

在为系统性红斑狼疮患者实施治疗的过程中,甲泼尼龙片、甲氨喋呤片以及硫酸羟氯喹片三联疗法的运用可以达到一定的协同作用,更好地改善患者的临床症状,控制患者的病情发展,降低药物的不良反应发生率,治疗效果理想。对于系统性红斑狼疮患者来说三联疗法的应用不仅仅可以获得更为理想的治疗效果,而且也不会导致药物不良反应的增加,更好的降低复发率、感染率,改善患者的疾病活动度评分,是一种相对较为理想的用药方案,发挥着不可替代的临床应用意义与价值。

## 5.新型免疫抑制剂治疗

由于传统免疫抑制剂存在降低免疫力等副作用,人们近些年来研制出了一些副作用更加少的新一代免疫抑制剂,例如骁悉、来氟米特等。

### 5.1 骁悉(霉酚酸酯 Mycophenolate mofetil, MMF):

MMF 是新一代免疫抑制剂.它通过抑制嘌呤代谢中的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMP-DH)而选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞的增生,进而抑制体液免疫和细胞免疫反应,抑制细胞表面黏附分子合成,抑制单核细胞和淋巴细胞浸润,限制炎症反应。因此 MMF 对亢进的体液免疫及细胞免疫具有很强的调节作用,较环磷酰胺更有效,且明显减少对性腺的毒害和感染,故安全性更高。<sup>[12]</sup>

### 5.2 来氟米特(Leflunomide)

来氟米特是异恶唑类具有抗增生活性的新型免疫抑制剂。其体内活性成分能

与二氢叶酸脱氢酶可逆性结合，从而抑制尿嘧啶核苷合成。临床上来氟米特已用于类风湿性关节炎和狼疮性肾炎的治疗。<sup>[13]</sup>

## 结论

至此，本综述较为简要地介绍了传统抗炎药物-激素-HCQ-免疫抑制剂联合治疗、靶向药物治疗、干细胞治疗、新型三联治疗和新型免疫抑制剂治疗，共五种针对SLE的新型疗法和机制。囿于文本的篇幅，诸多其他被证实有效的疗法以及已例举的疗法中涉及的诸多其他有效药物未能进行详细介绍。但也不难看出，针对SLE的疗法一直朝着尽可能减少对患者免疫系统的损害的方向进行。虽然像SLE这些自身免疫性疾病尚未找到治愈的方法，但能够想象，未来势必会有疗效更好、副作用更小的综合性疗法出现。

## 参考文献

- [1] Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, et al. Update omicronn the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis. 2021, 80(1): 14-25.
- [2] Chu S Y, Pong E, Bonzon C, et al. Inhibition of B cell activation following in vivo co-engagement of B cell antigen receptor and Fcgamma receptor IIb in non-autoimmune-prone and SLE-prone mice[J]. J Transl Autoimmun. 2021, 4: 100075.
- [3] Navarra S V, Guzman R M, Gallacher A E, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet. 2011, 377(9767): 721-731.
- [4] van Vollenhoven R F, Navarra S V, Levy R A, et al. Long-term safety and limited organ damage in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a Phase III study extension[J]. Rheumatology (Oxford). 2020, 59(2): 281-291.

[5] Lazar S, Kahlenberg J M. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches[J]. Annu Rev Med. 2023, 74: 339-352.

[6] Pan L, Lu M P, Wang J H, et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. World J Pediatr. 2020, 16(1): 19-30.

[7] Wallace D J, Furie R A, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet. 2018, 392(10143): 222-231.

[8] Takeuchi T, Tanaka Y, Matsumura R, et al. Safety and tolerability of sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter, phase 2, open-label study[J]. Mod Rheumatol. 2020, 30(1): 93-100.

[9] 刁友涛, 曾抗, 孙竞, 等. 自体外周血纯化造血干细胞移植治疗系统性红斑狼疮[J]. 中华皮肤科杂志. 2006(06): 317-319.

[10] 叶玲, 朱静, 何成松. 脂肪来源间充质干细胞移植干预系统性红斑狼疮模型小鼠的免疫功能[J]. 中国组织工程研究. 2019, 23(17): 2696-2702.

[11] 张华芹. 泼尼松与羟氯喹联合治疗妊娠合并系统性红斑狼疮的效果研究[J]. 中外医学研究. 2019, 17(17): 58-59.

[12] Brodsky R A. High-dose cyclophosphamide for autoimmunity and alloimmunity[J]. Immunol Res. 2010, 47(1-3): 179-184.

[13] 樊剑锋, 沈颖. 系统性红斑狼疮治疗新方法疗效及评价[J]. 中国实用儿科杂志. 2012, 27(09): 663-666.