

# 系统性红斑狼疮生物制剂治疗进展

王令彪<sup>1</sup>, 成浩<sup>2</sup>, 李丹<sup>2</sup>, 李斌<sup>2</sup>, 吕玲<sup>1\*</sup>

(1. 复旦大学附属华山医院风湿病科, 上海 200040; 2. 上海交通大学医学院上海市免疫学研究所, 上海 200025)

**[摘要]** 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种表现复杂的慢性自身免疫性疾病, 其治疗主要以糖皮质激素和免疫抑制剂为主。近年来, 治疗 SLE 的生物制剂不断涌现, 为 SLE 的治疗提供了新的选择。综述生物制剂治疗 SLE 的研究进展, 并对其发展进行展望。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 药物治疗; 生物制剂

**[中图分类号]** R593.241

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2018) 10-0744-10

## Advances in Biological Treatments for Systemic Lupus Erythematosus

WANG Lingbiao<sup>1</sup>, CHENG Hao<sup>2</sup>, LI Dan<sup>2</sup>, LI Bin<sup>2</sup>, LYU Ling<sup>1</sup>

(1. Division of Rheumatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with a polymorphic presentation, the treatment of which is mainly based on corticosteroids and immunosuppressive agents. In recent years, biological agents for SLE continue to emerge, providing new treatment options. This article reviewed the research progress in biological treatment of SLE and made an outlook for its future development.

**[Key words]** systemic lupus erythematosus; pharmacotherapy; biological agent

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性异质性自身免疫性疾病。SLE 的患病率约为 20/100 000~150/100 000, 10 年生存率约为 70%<sup>[1-2]</sup>。其发病机制目前尚不明确, 涉及基因、表观遗传、环境和激素等诸多因素。SLE 患者体内 T 淋巴细胞异常活化, 同时, B 淋巴细胞产生多种自身抗体, 从而导致皮肤、关节、浆膜、肾脏、神经、肺部等多系统、多器官受损, 临床表现多样<sup>[3]</sup>。

目前, SLE 的治疗主要基于免疫抑制剂, 虽然这些药物可以改善 SLE 的症状和预后, 但也存在选择性缺乏、副作用多等问题。近年来, 随着免疫学的飞速发展和对 SLE 发病机制研究的不断深入, 作为治疗 SLE 的新型药物——生物制剂逐渐走入人们的视野。从 2011 年美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准第 1 种生物制剂——贝利木单抗 (belimumab) 用于治疗活动性 SLE 患者开始, 越来越多的生物制剂被用于尝试治疗 SLE, 但效果却不尽如人意<sup>[4]</sup>。本文旨在总结 SLE 生物制剂治疗现状并对其进行展望。

### 1 针对B淋巴细胞的生物制剂

B 细胞是许多新型生物制剂的治疗靶点。自身反应性 B 细胞可产生自身抗体继而形成免疫复合物沉积在组织和器官中, 导致炎症和损伤, 其中, 抗双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 抗体是 SLE 疾病活动度的生物标志物, 并且与狼疮肾炎的发病机制有关<sup>[5]</sup>。此外, B 淋巴细胞及其分泌的细胞因子在自身抗原的加工和提呈、诱导自身反应 T 细胞活化和分化中均起到一定作用<sup>[6]</sup>。

#### 1.1 针对BAFF/APRIL系统的生物制剂

BAFF/APRIL 系统由 2 种配体——B 细胞活化因子 (B cell activating factor, BAFF) 和增殖诱导配体 (a proliferating inducing ligand, APRIL) 及 3 种受体——BAFF 受体 (BAFF receptor, BAFF-R)、钙调亲和素配基相互作用因子 (transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor, TACI) 和 B 细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 组成。其中, BAFF 与 APRIL 均为 BCMA 和 TACI 的配体, 而 BAFF-R 是 BAFF 的专一受体<sup>[7]</sup>。BAFF 也称 B 淋巴细胞刺激因子 (B cell stimulatory factor, BlyS), 属于肿瘤坏死因子超家族 (tumor necrosis factor superfamily, TNFSF) 成员, 为 II 型跨膜蛋白, 被弗林蛋白酶裂解后形成可溶性 BAFF, 可与 B 淋巴细胞表面的 BAFF-R、BCMA 和 TACI 结合<sup>[8]</sup>。BAFF 对 B 细胞的分化<sup>[9]</sup>、成

**接受日期:** 2018-05-22

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 31670885)

**\*通讯作者:** 吕玲; 主任医师;

**研究方向:** 系统性红斑狼疮发病机制及治疗;

**Tel:** 13817536093; **E-mail:** huashanlvling@sina.com

熟、抗体类别转换以及抗体的产生均起到重要作用<sup>[10]</sup>。APRIL 也属于 TNFSF 成员, 主要以可溶性形式存在, 可与 BCMA 和 TACI 结合, 但不与 BAFF-R 结合<sup>[9-11]</sup>。

BAFF/APRIL 系统在 SLE 发病机制中起到重要作用。动物实验发现, BAFF 过度表达的小鼠可出现多种 SLE 相关自身抗体、循环免疫复合物、肾脏狼疮样病理改变以及蛋白尿<sup>[12]</sup>; 相反, 给予 SLE 模型小鼠抗 BAFF 治疗, 可延缓小鼠疾病病程并减轻症状<sup>[13-14]</sup>。与小鼠类似, SLE 患者血清中 BAFF 和 APRIL 水平高于健康人群<sup>[15]</sup>, 且 BAFF 和 APRIL 升高程度可能与 SLE 活动程度相关<sup>[16-17]</sup>。

### 1.1.1 贝利木单抗

贝利木单抗是首个被美国 FDA 批准用于治疗 SLE 的生物制剂, 用于自身抗体阳性的成年 SLE 患者的治疗, 目前尚未在国内上市。作为全人源化抗 BAFF 的单克隆抗体, 贝利木单抗通过与可溶性 BAFF 结合, 减少活化 B 细胞和浆细胞的数目。贝利木单抗的两项 III 期临床试验 (BLISS-52 和 BLISS-76) 均达到了以 SLE 反应指数-5 (SLE Responder Index-5, SRI-5) 作为评价标准的主要终点<sup>[4,18]</sup>。BLISS-52 试验显示, 1 和 10 mg·L<sup>-1</sup> 这 2 种剂量的贝利木单抗组 SRI-5 反应率分别为 51% 和 58%, 均明显高于安慰剂组 (44%)。贝利木单抗可缓解 SLE 患者症状并改善预后, 降低其抗 dsDNA 抗体水平, 同时升高补体水平。BLISS-76 试验也得到了类似的结果。另外, 疾病活动度强、抗 dsDNA 抗体水平高或补体水平低的患者对于贝利木单抗更加敏感<sup>[19]</sup>。研究者对接受贝利木单抗与标准疗法联合治疗的 SLE 患者进行长期跟踪观察后发现, 在长达 7 年的治疗过程中, 感染、过敏反应、恶性肿瘤等不良反应发生率保持稳定或下降, 提示贝利木单抗长期使用具有良好的安全性<sup>[20]</sup>。

### 1.1.2 Tabalumab

Tabalumab (LY2127399) 是另一种全人源化抗 BAFF 的单克隆抗体, 能与可溶性 BAFF 和膜结合性 BAFF 结合<sup>[21]</sup>。目前 tabalumab 已完成的两项 III 期临床试验均以 SRI-5 作为主要终点的评价标准: 其中, ILLUMINATE1 试验未达主要终点; 在 ILLUMINATE2 试验中, 高剂量组 (每 2 周 120 mg) 达到临床终点, 其 SRI-5 反应率为 38.4%, 高于安慰剂组 (27.7%)。此外, 研究者发现, 与安慰剂组相比, 接受 tabalumab 治疗的患者表现出抑郁和自杀倾向的比例增高<sup>[22-23]</sup>。由于未达到预期效果, 礼来公司已经宣布放弃将 tabalumab 作为

治疗 SLE 的药物开发。

### 1.1.3 Blisibimod

与 tabalumab 相似, blisibimod (A-623) 也是一种 BAFF 特异性拮抗剂, 能与可溶性 BAFF 和膜结合性 BAFF 结合<sup>[24]</sup>。Blisibimod 的一项 II 期临床试验虽未达到以 SRI-5 为标准的主要终点, 但该研究显示, blisibimod 可降低患者抗 dsDNA 抗体水平, 并升高其补体水平, 且病情严重患者 (SLE 疾病活动度评分  $\geq 10$ ) 对 blisibimod 治疗更加敏感。另外, 该研究还发现 blisibimod 在短期内即可缓解 SLE 患者疲劳的症状。研究者们以慢性疾病治疗功能评价系统 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT)-疲劳量表作为评价标准, 发现治疗 8~28 周, blisibimod 治疗组患者疲劳评分即优于安慰剂组, 表明 blisibimod 对改善 SLE 患者生活质量有一定意义。Blisibimod 治疗组的感染等不良事件的发生率与安慰剂组无显著差异, 证明了其安全性<sup>[25]</sup>。另一项 III 期临床试验 (CHABLIS-SC1) 未达到基于 SLE 反应指数-6 (SLE responder Index-6, SRI-6) 的临床终点, 但该研究发现 blisibimod 可减少患者糖皮质激素的使用量, 并可减轻患者的蛋白尿和降低其抗 dsDNA 抗体水平<sup>[26]</sup>。Blisibimod 的耐受性与安全性良好, 最常见的不良事件是上呼吸道感染、尿路感染和腹泻。

### 1.1.4 阿塞西普

阿塞西普 (atacept) 是可溶性全人源化的 TACI-Fc 融合蛋白, 可与 BAFF 和 APRIL 这 2 种配体结合, 所以理论上应比贝利木单抗具有更强的效用。一项 II/III 期临床试验考察了阿塞西普防止中、重度狼疮患者复发的有效性和安全性, 但该试验未达到以英岛狼疮评定组 (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) 指数为评价标准的主要终点, 且受试者出现了免疫球蛋白降低和严重感染的不良事件<sup>[27]</sup>。而另一项针对狼疮肾炎的 II/III 期的临床试验, 也因受试患者出现低免疫球蛋白血症和严重感染而提前终止<sup>[28]</sup>。目前, 阿塞西普治疗 SLE 的安全性和有效性仍有待验证。

## 1.2 针对 B 细胞表面分子的生物制剂

### 1.2.1 针对 CD20 的生物制剂

CD20 为 B 细胞分化抗原, 表达于前 B 细胞和成熟 B 细胞的表面, 而浆细胞不表达<sup>[29]</sup>。CD20 表达稳定, 与抗体结合后既不会从细胞表面脱落, 也不会内化<sup>[30]</sup>。因此, CD20 抗体可与 CD20 结合后清除 B 细胞, 从而

缓解 SLE 的进展。

**1.2.1.1 利妥昔单抗** 利妥昔单抗 (rituximab, 美罗华) 是一种抗 CD20 嵌合单克隆抗体, 在 1997 年被批准用于治疗淋巴瘤, 可通过抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和诱导细胞凋亡的方式清除 B 细胞<sup>[31]</sup>。目前, 一项 III 期临床试验评估了利妥昔单抗联合标准疗法治疗狼疮肾炎 (LUNAR) 的效果<sup>[32]</sup>, 但并未达到以肾脏反应为评估标准的主要终点。而另一项 II/III 期临床试验评估了利妥昔单抗治疗未累及肾脏的 SLE (EXPLORER) 的效果<sup>[33]</sup>, 也未达到基于 BILAG 指数的主要终点。但是研究者们发现, 利妥昔单抗可降低 SLE 患者血清抗 dsDNA 抗体水平。虽然 FDA 没有批准利妥昔单抗用于治疗 SLE, 但欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism, EULAR) 仍推荐利妥昔单抗用于对霉酚酸酯或环磷酰胺等一线药物无效的 SLE 患者的治疗<sup>[34]</sup>。

**1.2.1.2 Ocrelizumab** Ocrelizumab 是另一种 Fc 段修饰的人源化抗 CD20 单克隆抗体。体外试验证明, 与利妥昔单抗相比, ocrelizumab 具有较高的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) 和较低的补体依赖性细胞毒作用 (complement-dependent cytotoxicity, CDC)。目前, 一项 III 期临床试验 (BELONG) 评估了 ocrelizumab 对狼疮肾炎的疗效, 因 ocrelizumab 组患者发生严重感染的概率上升而提前终止。试验显示, ocrelizumab 可降低患者的尿蛋白水平, 对于狼疮肾炎的疗效有优于安慰剂的趋势<sup>[35]</sup>。抗 CD20 单克隆抗体可以用于标准治疗无效的 SLE 患者, 但应注意其与免疫抑制剂联用时发生严重感染的风险。

### 1.2.2 针对 CD22 的生物制剂

CD22 主要表达于成熟 B 细胞表面, 属唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素 (sialic acid-binding Ig-like lectin, Siglec) 超家族的一员, 可以与包含  $\alpha$ -2, 6 连接唾液酸结构的细胞表面蛋白结合。CD22 可抑制 B 细胞抗原受体 (B cell receptor, BCR) 信号通路的传导: 抗原与 BCR 结合而激活 BCR 信号, 同时通过蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 的 Src 家族成员使 CD22 酪氨酸残基磷酸化, 最终通过使 BCR 复合物去磷酸化而促进钙离子的外流, 从而下调 BCR 信号<sup>[36]</sup>, 这一抑制作用可能依赖于 CD22 与 BCR 的  $\alpha$ -2, 6 连接唾液酸的结合<sup>[37]</sup>。CD22 缺陷的小鼠表现为 BCR 的过度激活和 B 细胞的活化, 并易产生自身

抗体, 同时可形成肾小球肾炎<sup>[38-39]</sup>。另外, CD22 可调节 B 细胞的迁移, CD22 缺陷小鼠脾脏边缘区 B 细胞数量下降, 其骨髓中成熟 B 细胞数量也减少<sup>[40]</sup>。

依帕珠单抗 (epratuzumab) 是针对 CD22 的人源化单克隆抗体, 可与 CD22 分子胞外段结合并引起 CD22 内化和胞内段磷酸化<sup>[41]</sup>, 从而抑制 BCR 的活化。体外实验显示, 依帕珠单抗可抑制 SLE 患者 B 细胞的增殖<sup>[42]</sup>。两项国际多中心随机对照 II/III 期临床研究 (ALLEVIATE-1、ALLEVIATE-2)<sup>[43]</sup> 评估了依帕珠单抗治疗中、重度活动性狼疮的疗效和安全性, 但均因药物供应不足而提前结束。结果显示, 与安慰剂相比, 依帕珠单抗可降低患者外周血 B 细胞水平和 IgM 水平而不影响 T 细胞水平。同时, 依帕珠单抗组患者 BILAG 反应优于安慰剂对照组, 并且低剂量 ( $360 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 与高剂量 ( $720 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ) 依帕珠单抗组患者达激素减量标准率分别为 75% 和 100%, 均明显高于对照组 (56.5%)。ALLEVIATE 试验中获益的 29 名患者参加了后续的长期研究 (SL0006), 结果显示, 长期应用依帕珠单抗使患者的平均 BILAG 评分从 8.4 降至 7.2<sup>[44]</sup>。依帕珠单抗的两项 III 期临床试验 (EMBODY1、EMBODY2) 均未达主要终点: 在 48 周时, 依帕珠单抗组和安慰剂组的基于 BILAG 的狼疮评价 (BILAG-based Combined Lupus Assessment, BICLA) 反应率无明显差异<sup>[45]</sup>。但是该研究发现, SLE 合并干燥综合征患者在接受依帕珠单抗治疗后 BICLA 反应在第 16 周即优于安慰剂组, 并可维持至第 48 周, 提示依帕珠单抗对 SLE 合并干燥综合征的患者有一定疗效<sup>[46]</sup>。在安全性方面, 依帕珠单抗组与安慰剂组不良反应发生率无差异。

### 1.3 蛋白酶体抑制剂

SLE 患者体内存在长寿浆细胞, 可分泌自身抗体, 并可抵抗传统的 SLE 治疗药物<sup>[47]</sup>。蛋白酶体抑制剂可阻止蛋白酶体对错误折叠蛋白的清除, 使其在浆细胞中大量堆积, 继而引起长寿浆细胞凋亡<sup>[48]</sup>。动物实验显示, 蛋白酶体抑制剂可降低狼疮模型小鼠血清中 IgG 水平、降低其脾脏与骨髓中浆细胞数量并抑制其分泌自身抗体, 从而控制狼疮肾炎的发展<sup>[49-51]</sup>。

硼替佐米 (bortezomib) 是一种蛋白酶体抑制剂, 一项小型非对照研究发现, 硼替佐米可以使 SLE 患者血清抗 dsDNA 水平降低、外周血核骨髓浆细胞数量减少, 并减轻病情的严重程度; 同时, 在该研究中也发现, 硼替佐米可导致神经病变等严重不良反应<sup>[52]</sup>。而一项多



中心双盲随机对照试验显示, 与安慰剂相比, 硼替佐米没有明显降低患者抗 dsDNA 抗体水平, 但可改善患者 SRI; 在 12 周时安慰剂组 SRI 反应率为 40%, 而硼替佐米组为 75%; 在安全性方面, 硼替佐米组的不良事件发生率明显高于安慰剂组: 硼替佐米组患者发热的发生率为 100%, 感染的发生率也为对照组的 2 倍<sup>[53]</sup>。这些研究表明, 硼替佐米可能对 SLE 有一定疗效, 但其较高的不良反应发生率可能会限制其在治疗 SLE 方面的应用。

## 2 针对T淋巴细胞的生物制剂

T 细胞异常在 SLE 发病机制中起到了重要的作用。与健康人相比, SLE 患者体内 T 细胞的亚群与功能均表现异常, 包括 Th17 细胞大量增殖与调节性 T (Treg) 细胞数量减少、T 细胞抗原受体 (T cell receptor, TCR) 信号转导通路异常、表观遗传学改变等<sup>[54]</sup>。

T 细胞的激活不仅需要 TCR 与 MHC 结合所产生的第一信号, 还需要 CD28 与抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 上的 B7 分子结合所产生的第二信号<sup>[55]</sup>。阿巴昔普 (abatacept) 是细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 与人 IgG1 的 Fc 段融合蛋白, 可以干扰 CD28 与 B7 结合, 阻断第二信号的产生, 从而抑制 T 细胞的活化。动物实验显示, 阿巴昔普可延缓狼疮模型小鼠的疾病进程, 降低小鼠的自身抗体水平, 减轻肾脏损害, 并延长其生存期<sup>[56]</sup>。目前, 一项 II 期临床试验评估了阿巴昔普与免疫抑制剂联用治疗 SLE 的效果, 但未能达到以 BILAG 为标准的主要终点<sup>[57]</sup>。另外, 有两项试验 (ACCESS、IM101075) 评估了阿巴昔普联合免疫抑制剂对于狼疮肾炎的疗效, 这两项试验也均未达到肾脏完全缓解的主要终点而以失败告终<sup>[58-59]</sup>。但是 IM101075 研究发现, 阿巴昔普可以更明显地改善患者抗 dsDNA 抗体水平和补体水平, 并可明显减轻患者的蛋白尿症状: 阿巴昔普组患者平均尿蛋白-肌酐比率降低较对照组高 20%~30%<sup>[58]</sup>。另外, 有研究人员在分析该项试验的数据后发现, 如使用另外 3 项临床试验 (ALMS、LUNAR、ACCESS) 的肾脏完全缓解标准重新评估患者的肾脏完全缓解率, 阿巴昔普治疗组的患者肾脏完全缓解率均高于安慰剂组。这说明在评估阿巴昔普对狼疮肾炎的疗效时, 肾炎完全缓解标准的选择可以影响试验结果的解读<sup>[60]</sup>。因此, 未来阿巴昔普的临床试验应谨慎选择临床终点。在安全性方面,

阿巴昔普的耐受性较好, 不良反应发生率与安慰剂无明显差异。

## 3 合成肽免疫原

SLE 患者体内免疫系统对自身抗原失去免疫耐受, 而产生自身免疫性 T 细胞和 B 细胞, 从而导致疾病。通过合成肽模拟天然加工抗原肽与主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子结合可诱导肽特异性外周耐受, 并且通过表位扩散原理, 针对一种肽表位的致耐受治疗可引起更加广泛的免疫耐受, 进而抑制外周自体反应性 T 细胞和 B 细胞, 缓解 SLE 的发展。

### 3.1 P140

P140 也称 lupuzor, 是一种合成多肽, 为核内蛋白表位类似物, 来源于剪接体 U1-70k 结构域微小核糖体核蛋白 (snRNP) 的 131~151 位, 其 140 位的丝氨酸被磷酸化, 因而被称为 P140。作为 RNP 的一部分, P140 可被狼疮模型小鼠的 IgG 抗体和 CD4<sup>+</sup>T 细胞识别, 与 MHC 分子结合, 从而抑制 T 细胞的活化与增殖, 降低小鼠的抗 dsDNA 抗体水平并减少其蛋白尿, 延长小鼠的生存期<sup>[61-62]</sup>。一项 II 期临床试验证明, P140 可以减轻 SLE 患者疾病活动度, 在 12 周时, P140 可使患者 SRI 反应率达 53.1%, 明显高于安慰剂 (38.6%), 并且有较好的耐受性<sup>[63]</sup>。另一项剂量递增 II 期临床研究也发现, 接受 P140 治疗后, 患者抗 dsDNA 水平平均下降 24%<sup>[64]</sup>。

### 3.2 依屈肽

依屈肽 (edratide) 是基于人抗 dsDNA 单克隆抗体的互补决定区 (complementarity-determining region, CDR) 1 设计的一种合成多肽。动物实验显示, 接受 hCDR1 治疗的狼疮模型小鼠 BAFF、IFN- $\gamma$ 、IL-10 下调, 同时血清抗 dsDNA 抗体水平和尿蛋白水平下降, 生存期延长<sup>[65]</sup>。一项 I 期临床试验显示, SLE 患者接受依屈肽治疗后 IFN- $\alpha$  基因表达水平下调达 64.4%, 而安慰剂无此效应<sup>[66]</sup>。随后研究人员进行了一项 II 期临床试验以评估依屈肽在治疗活动性 SLE 时的安全性和有效性, 该项试验为随机、双盲、安慰剂对照试验。尽管该项试验未达到仅以 SLEDAI 评分为评价标准的主要终点, 但却达到了以 BILAG 评分为评价标准的次要临床终点: 依屈肽组患者 BILAG 反应率为 40%, 而安慰剂组仅为 19%。依屈肽的安全性和良好耐受性也在该项临

床试验中得到了肯定<sup>[67]</sup>。因此, 依屈肽仍有望成为治疗 SLE 的新药, 但其效果仍需进一步的临床试验来确定。

### 3.3 pConsensus

pConsensus (pCons) 是源自 BWF1 小鼠的抗 dsDNA 抗体互补可变区的 15 个氨基酸多肽<sup>[68]</sup>。动物实验发现, pCons 可调节狼疮模型小鼠体内 T 细胞亚群, 并抑制多种自身抗体的产生<sup>[69]</sup>。另外, 研究人员还发现, 对狼疮模型小鼠经口给予 pCons, 同样可显著降低尿蛋白和血清抗 dsDNA 抗体水平, 并延长小鼠的存活时间, 以达到治疗效果<sup>[70]</sup>。目前尚无 pCons 治疗 SLE 患者的临床试验, 但通过口服的方式诱导免疫耐受可能会成为其治疗 SLE 的亮点。

## 4 抗细胞因子活化的生物制剂

### 4.1 干扰素- $\alpha$ 拮抗剂

干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 是 SLE 的标志性细胞因子, 在疾病的起始和进展中均起到一定的作用<sup>[71]</sup>。IFN- $\alpha$  由浆细胞样树突状细胞 (pDC) 产生, pDC 被内源性配体激活后产生 IFN- $\alpha$ , 随后 IFN- $\alpha$  激活具有较高抗原提呈能力的单核细胞样树突状细胞从而促进自身反应性 B 细胞产生自身抗体。有研究发现, SLE 患者 IFN- $\alpha$  水平升高, 且与疾病的严重程度呈正相关<sup>[72]</sup>。因此, 理论上可通过抑制 IFN- $\alpha$  治疗 SLE。

#### 4.1.1 西法木单抗

西法木单抗 (sifalimumab) 是一种人源化抗 IFN- $\alpha$  单克隆抗体, 可与 IFN- $\alpha$  特异性结合, 从而抑制 IFN- $\alpha$  与其受体结合。随机、安慰剂对照 I 期临床试验显示, 与安慰剂组相比, 西法木单抗组患者的 SLEDAI 和 BILAG 评分无明显改善。但研究者们分析后发现, 调整糖皮质激素使用后, 西法木单抗组患者 SLEDAI 评分有改善趋势<sup>[73]</sup>。一项随机、双盲、安慰剂对照 II 期临床试验评估了西法木单抗治疗中、重度 SLE 患者的有效性和安全性, 该项研究发现不同剂量 (每月剂量分别为 200、600 和 1 200 mg) 西法木单抗组的 SRI-4 反应率 (58.3%、56.5% 和 59.8%) 均明显高于安慰剂组 (45.4%)。西法木单抗可抑制患者干扰素基因标记 (interferon signature metric, ISM) 的表达, 减小皮疹面积、减轻关节损害和疾病活动度。在安全性方面, 西法木单抗组与安慰剂组患者不良反应发生率相似, 但西法木单抗组患者带状疱疹发生率为 5.9%, 明显高于安慰剂组 (0.9%)<sup>[74]</sup>。西法木单抗对于 SLE 的疗效

和安全性仍需 III 期临床试验对其进行评估。

#### 4.1.2 Rontalizumab

Rontalizumab 是另一种人源化抗 IFN- $\alpha$  单克隆抗体。一项安慰剂对照 II 期临床试验 (ROSE) 评估了 rontalizumab 治疗 SLE 的安全性与有效性, 未达到以 BILAG 评分为标准的主要终点, rontalizumab 对于 SLE 的整体疗效与安慰剂无明显差别。但是研究者发现, ISM 低表达组的患者对 rontalizumab 有较高 SRI 反应率 (71%), 明显高于安慰剂组 (18%)。并且, rontalizumab 可使亚组患者糖皮质激素使用量下降 24%<sup>[75]</sup>。

#### 4.1.3 Anifrolumab

与 sifalimumab 和 rontalizumab 不同, anifrolumab 是一种抗 IFN 受体 1 抗体, 可下调 SLE 患者 ISM 表达<sup>[76]</sup>。II 期临床试验显示, anifrolumab 治疗 SLE 效果明显: anifrolumab 组患者 SRI 反应率达 34.3%, 明显高于安慰剂组 (28.8%)。此外, 该研究也达到了以 BICLA、BILAG 等指数为评价标准的多个临床终点。Anifrolumab 有较好的耐受性和安全性, anifrolumab 组与安慰剂组不良反应发生率无明显差异。目前, anifrolumab 的 III 期临床试验正在进行中。

因此, 抗 IFN- $\alpha$  治疗 SLE 展现出了良好的前景, 同时, ISM 很可能成为判断患者预后的生物标志物。

### 4.2 干扰素- $\gamma$ 拮抗剂

干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 由 Th1 细胞分泌, 可诱导 BAFF 的产生<sup>[77]</sup>。有研究证明, IFN- $\gamma$  在 MRLlpr 小鼠的肾炎发展过程中起到重要作用<sup>[78]</sup>。AMG811 是一种抗 IFN- $\gamma$  抗体, 目前 I 期临床试验发现 AMG811 有较好的安全性, 且可明显下调 IFN- $\gamma$  相关基因表达, 但与安慰剂相比, AMG811 对治疗 SLE 无明显的临床效应<sup>[79]</sup>。

### 4.3 白细胞介素-6受体拮抗剂

白细胞介素-6 (IL-6) 是由白细胞和肾脏固有细胞分泌的细胞因子, 可通过刺激 B 细胞分化、自身抗体的分泌和 T 细胞分化来促进自身免疫性疾病发展。狼疮模型小鼠和 SLE 患者中血清及尿液中 IL-6 水平升高, 且与疾病活动相关<sup>[80-81]</sup>。在狼疮性肾炎小鼠模型中进行的实验显示, 抗 IL-6 或阻断 IL-6 受体可使病情缓解<sup>[82]</sup>。

Tocilizumab 是一种针对 IL-6 受体的人源化单克隆抗体, 可特异性阻断 IL-6 与其受体结合。一项 I 期临床试验证明 tocilizumab 可使患者外周血中白细胞数量下降 (4 mg·kg<sup>-1</sup> 组: 38%, 8 mg·kg<sup>-1</sup> 组: 56%), 抗 dsDNA 抗体滴度下降 47%, 从而降低疾病活动程度<sup>[83]</sup>。

Tocilizumab 治疗 SLE 的疗效和安全性仍需进一步临床试验观察。

## 5 总结与展望

近几年来, 治疗 SLE 的生物制剂逐渐增多, 但这些药物的临床试验结果大多令人失望。SLE 发病机制复杂, 是一种高度异质性疾病, 不同患者的临床表现、疾病活动程度和严重度都有所差异, 为临床试验制定终点制造了困难, 导致很多生物制剂的临床试验无法达到临床终点。目前, SLE 临床试验的终点主要根据 BILAG 和 SRI 制定, 但二者各有利弊: BILAG 评分可以较准确地判断 SLE 患者整体病情, 对全身器官系统病情的严重程度进行评估, 并且对 SLE 复发敏感度较高, 但缺点是其评估较为繁琐, 可能不适用于较长期的多中心实验, 另外, 该体系评分以 A、B、C 分类作为疾病活动等级, 不够具体; 而 SRI 综合了 BILAG、SLE 疾病活动度指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 和医师总评分 (physician global assessment, PGA), 评估体系更加全面、具体, 但其判定标准过于严格, 满足有效治疗、病情稳定的所有标准较为困难, 同时, 不同患者对于同一种生物制剂的反应也不尽相同, 如 IFN 基因表达水平不同的受试者对于 IFN- $\alpha$  拮抗剂治疗临床反应不同, 表明遗传因素可能部分决定了 SLE 患者的治疗反应。因此, 生物技术药物的临床试验的设计显

得尤为重要, 不同的评价标准对于试验结论影响较大, SLE 的临床试验应谨慎选择、制定临床终点。

另外, 由于生物制剂的特殊性, 其严重感染等副作用在治疗时也难以避免, 这也是导致许多临床试验失败的一个主要原因, 未来生物技术药物的研发和试验仍需要关注其安全性。

表 1 总结了各种生物制剂的作用机制及临床试验状态, 这些药物包括共刺激分子拮抗剂、细胞因子或其受体拮抗剂和合成肽等。目前 SLE 的生物制剂靶点主要集中在 B 细胞, 通过清除 B 细胞生长因子或抑制表面分子发挥作用。虽然这一策略针对的是自身免疫性 B 细胞, 但其难点在于避免清除正常浆细胞和根除存在于骨髓中的长寿记忆细胞, 这严重限制了该类生物制剂的功效。合成肽可引起外周免疫耐受, 与其他生物制剂相比, 可能不会引起感染等严重并发症, 几项临床试验已经证实了合成肽治疗 SLE 的疗效和安全性; 另外, 未来可以通过鉴定患者体内诱发 SLE 的自身抗原来人工合成抗原肽以诱导免疫耐受, 从而进行个性化治疗。因此, 合成肽在治疗 SLE 上拥有良好的前景, 在大量生物制剂的临床试验失败的情况下, 合成肽完全有可能成为治疗 SLE 的新突破点。

随着生物技术的发展和对 SLE 发病机制研究的深入, 相信将会有越来越多更有效、更安全的生物制剂问世, 造福更多 SLE 患者。

表 1 系统性红斑狼疮治疗用生物制剂研究情况总结

Table 1 A summary of biological treatments for systemic lupus erythematosus

靶点类别	治疗靶点	生物制剂	制剂类型	临床试验状态
B细胞	BAFF/APRIL	贝利木单抗	抗BAFF单克隆抗体	Ⅲ期临床, 达到临床终点
		tabalumab	抗BAFF单克隆抗体	Ⅲ期临床, 未达临床终点
		blisibimod	抗BAFF单克隆抗体	Ⅲ期临床, 未达临床终点
		阿塞西普	TACI-Fc融合蛋白	Ⅱ/Ⅲ期临床, 未达临床终点
	CD20	利妥昔单抗	抗CD20单克隆抗体	Ⅲ期临床, 受试者招募中
		ocrelizumab	抗CD20单克隆抗体	Ⅲ期临床, 提前终止
		CD22	依帕珠单抗	抗CD22单克隆抗体
	蛋白酶体	硼替佐米	蛋白酶体抑制剂	Ⅱ期临床, 受试者招募中
T细胞	CD28	阿巴昔普	CTLA4-Fc融合蛋白	Ⅱ/Ⅲ期临床, 未达临床终点
合成肽免疫原	MHC分子	P140	合成多肽	Ⅱ期临床, 达临床终点
	抗dsDNA抗体	依屈肽	合成多肽	Ⅱ期临床, 未达主要临床终点
	抗dsDNA抗体	pCons	合成多肽	暂无临床试验
细胞因子	IFN- $\alpha$	西法木单抗	抗IFN- $\alpha$ 单克隆抗体	Ⅱ期临床, 达临床终点
		rontalizumab	抗IFN- $\alpha$ 单克隆抗体	Ⅱ期临床, 未达临床终点
		anifrolumab	抗IFN受体1抗体	Ⅲ期临床, 进行中
	IFN- $\gamma$	AMG811	抗IFN- $\gamma$ 抗体	Ⅰ期临床, 达到临床终点
	IL-6	tocilizumab	抗IL-6单克隆抗体	Ⅰ期临床, 达到临床终点

注: 数据来源: <https://www.clinicaltrials.gov>, 截止日期: 2018年2月



## 【参考文献】

- [1] Tsokos G C. Systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2011, 65(22): 2110-2121.
- [2] Pons-Estel G J, Alarcón G S, Scofield L, *et al*. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2010, 39(4): 257-268.
- [3] Yaniv G, Twig G, Shor D B, *et al*. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: a diversity of 180 different antibodies found in SLE patients[J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(1): 75-79.
- [4] Navarra S V, Guzmán 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.
- [5] Mortensen E S, Rekvig O P. Nephritogenic potential of anti-DNA antibodies against necrotic nucleosomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(4): 696-704.
- [6] Nashi E, Wang Y, Diamond B. The role of B cells in lupus pathogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(4): 543-550.
- [7] Vincent F B, Morand E F, Mackay F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(3): 293-303.
- [8] Moore P A, Belvedere O, Orr A, *et al*. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator[J]. *Science*, 1999, 285(5425): 260-263.
- [9] Rolink A G, Tschopp J, Schneider P, *et al*. BAFF is a survival and maturation factor for mouse B cells[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(7): 2004-2010.
- [10] Litinskiy M B, Nardelli B, Hilbert D M, *et al*. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLYS and APRIL[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(9): 822-829.
- [11] Thompson J S, Bixler S A, Qian F, *et al*. BAFF-R, a newly identified TNF receptor that specifically interacts with BAFF[J]. *Science*, 2001, 293(5537): 2108-2111.
- [12] Mackay F, Woodcock S A, Lawton P, *et al*. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(11): 1697-1710.
- [13] Ramanujam M, Wang X, Huang W, *et al*. Similarities and differences between selective and nonselective BAFF blockade in murine SLE[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 724-734.
- [14] Ramanujam M, Wang X, Huang W, *et al*. Mechanism of action of transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor-Ig in murine systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 3524-3534.
- [15] Zhang J, Roschke V, Baker K P, *et al*. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2001, 166: 6-10.
- [16] Hegazy M, Darwish H, Darweesh H, *et al*. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(1): 118-124.
- [17] Morel J, Roubille C, Planelles L, *et al*. Serum levels of tumour necrosis factor family members a proliferation-inducing ligand (APRIL) and B lymphocyte stimulator (BLYS) are inversely correlated in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 997-1002.
- [18] Furie R, Petri M, Zamani O, *et al*. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12): 3918-3930.
- [19] van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, *et al*. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1343-1349.
- [20] Ginzler E M, Wallace D J, Merrill J T, *et al*. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(2): 300-309.
- [21] Manetta J, Bina H, Ryan P, *et al*. Generation and characterization of tabalumab, a human monoclonal antibody that neutralizes both soluble and membrane-bound B-cell activating factor[J]. *J Inflamm Res*, 2014, 7: 121-131.
- [22] Isenberg D A, Petri M, Kalunian K, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 323-331.
- [23] Merrill J T, van Vollenhoven R F, Buyon J P, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 332-340.

- [24] Hsu H, Khare S D, Lee F, *et al.* A novel modality of BAFF-specific inhibitor AMG623 peptibody reduces B-cell number and improves outcomes in murine models of autoimmune disease[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, 30(2): 197-201.
- [25] Petri M A, Martin R S, Scheinberg M A, *et al.* Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the phase 2 clinical trial with blisibimod[J]. *Lupus*, 2017, 26(1): 27-37.
- [26] Merrill J T, Shanahan W R, Scheinberg M, *et al.* Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 883-889.
- [27] Isenberg D, Gordon C, Licu D, *et al.* Efficacy and safety of ataccept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2006-2015.
- [28] Ginzler E M, Wax S, Rajeswaran A, *et al.* Ataccept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R33-R33.
- [29] Tedder T F, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes[J]. *Immunol Today*, 1994, 15(9): 450-454.
- [30] Glennie M J, French R R, Cragg M S, *et al.* Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies[J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(16): 3823-3837.
- [31] Reff M E, Carner K, Chambers K S, *et al.* Depletion of B cells *in vivo* by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20[J]. *Blood*, 1994, 83(2): 435-445.
- [32] Rovin B H, Furie R, Latinis K, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215-1226.
- [33] Merrill J T, Neuwelt C M, Wallace D J, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 222-233.
- [34] Bertsias G K, Tektonidou M, Amoura Z, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1771-1782.
- [35] Mysler E F, Spindler A J, Guzman R, *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9): 2368-2379.
- [36] Doody G M, Justement L B, Delibrias C C, *et al.* A role in B cell activation for CD22 and the protein tyrosine phosphatase SHP[J]. *Science*, 1995, 269(5221): 242-244.
- [37] Jin L, McLean P A, Neel B G, *et al.* Sialic acid binding domains of CD22 are required for negative regulation of B cell receptor signaling[J]. *J Exp Med*, 2002, 195(9): 1199-1205.
- [38] Jellusova J, Wellmann U, Amann K, *et al.* CD22 x Siglec-G double-deficient mice have massively increased B1 cell numbers and develop systemic autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2010, 184(7): 3618-3627.
- [39] Müller J, Lunz B, Schwab I, *et al.* Siglec-G deficiency leads to autoimmunity in aging C57BL/6 mice[J]. *J Immunol*, 2015, 195(1): 51-60.
- [40] Samardzic T, Marinkovic D, Danzer C P, *et al.* Reduction of marginal zone B cells in CD22-deficient mice[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(2): 561-567.
- [41] Carnahan J, Wang P, Kendall R, *et al.* Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of *in vitro* properties[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(10 Pt 2): 3982S-3990S.
- [42] Jacobi A M, Goldenberg D M, Hiepe F, *et al.* Differential effects of epratuzumab on peripheral blood B cells of patients with systemic lupus erythematosus versus normal controls[J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(4): 450-457.
- [43] Wallace D J, Gordon C, Strand V, *et al.* Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(7): 1313-1322.
- [44] Strand V, Petri M, Kalunian K, *et al.* Epratuzumab for patients with moderate to severe flaring SLE: health-related quality of life outcomes and corticosteroid use in the randomized controlled ALLEVIATE trials and extension study SL0006[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(3): 502-511.
- [45] Clowse M E, Wallace D J, Furie R A, *et al.* Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 362-375.



- [46] Gottenberg J E, Dörner T, Bootsma H, *et al.* Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: post Hoc analyses from the EMBODY trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(5): 763-773.
- [47] Hiepe F, Dörner T, Hauser A E, *et al.* Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(3): 170-178.
- [48] Obeng E A, Carlson L M, Gutman D M, *et al.* Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2006, 107(12): 4907-4916.
- [49] Neubert K, Meister S, Moser K, *et al.* The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis[J]. *Nat Med*, 2008, 14(7): 748-755.
- [50] Ichikawa H T, Conley T, Muchamuel T, *et al.* Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(2): 493-503.
- [51] Seavey M M, Lu L D, Stump K L, *et al.* Novel, orally active, proteasome inhibitor, delanzomib (CEP-18770), ameliorates disease symptoms and glomerulonephritis in two preclinical mouse models of SLE[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 257-270.
- [52] Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, *et al.* The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(7): 1474-1478.
- [53] Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, *et al.* Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Mod Rheumatol*, 2018; 1-7. Doi: 10.1080/14397595.2018.1432331.
- [54] Liossis S N, Ding X Z, Dennis G J, *et al.* Altered pattern of TCR/CD3-mediated protein-tyrosyl phosphorylation in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. Deficient expression of the T cell receptor zeta chain[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7): 1448-1457.
- [55] Chu E B, Hobbs M V, Wilson C B, *et al.* Intervention of CD4<sup>+</sup> cell subset shifts and autoimmunity in the BXSB mouse by murine CTLA4Ig[J]. *J Immunol*, 1996, 156(3): 1262-1268.
- [56] Finck B K, Linsley P S, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig[J]. *Science*, 1994, 265(5176): 1225-1227.
- [57] Merrill J T, Burgos-Vargas R, Westhovens R, *et al.* The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10): 3077-3087.
- [58] Furie R, Nicholls K, Cheng T T, *et al.* Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2): 379-389.
- [59] Group A T. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3096-3104.
- [60] Wofsy D, Hillson J L, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11): 3660-3665.
- [61] Monneaux F, Lozano J M, Patarroyo M E, *et al.* T cell recognition and therapeutic effect of a phosphorylated synthetic peptide of the 70K snRNP protein administered in MR/lpr mice[J]. *Eur J Immunol*, 2003, 33(2): 287-296.
- [62] Monneaux F, Parietti V, Briand J P, *et al.* Intramolecular T cell spreading in unprimed MRL/lpr mice: importance of the U1-70k protein sequence 131-151[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(10): 3232-3238.
- [63] Zimmer R, Scherbarth H R, Rillo O L, *et al.* Lupuzor/P140 peptide in patients with systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb clinical trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11): 1830-1835.
- [64] Muller S, Monneaux F, Schall N, *et al.* Spliceosomal peptide P140 for immunotherapy of systemic lupus erythematosus: results of an early phase II clinical trial[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(12): 3873-3883.
- [65] Luger D, Dayan M, Zinger H, *et al.* A peptide based on the complementarity determining region 1 of a human monoclonal autoantibody ameliorates spontaneous and induced lupus manifestations in correlation with cytokine immunomodulation[J]. *J Clin Immunol*, 2004, 24(6): 579-590.
- [66] Sthoeger Z, Zinger H, Sharabi A, *et al.* The tolerogenic peptide, hCDR1, down-regulates the expression of interferon- $\alpha$  in murine and human systemic lupus erythematosus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60394. Doi: 10.1371/journal.pone.0060394.
- [67] Urowitz M B, Isenberg D A, Wallace D J. Safety and efficacy of hCDR1 (Edratide) in patients with active systemic lupus erythematosus: results of phase II study[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000104. Doi: 10.1136/lupus-2015-000104. eCollection 2015.
- [68] Hahn B H, Singh R R, Wong W K, *et al.* Treatment with a consensus peptide based on amino acid sequences in autoantibodies prevents T cell activation by autoantigens and delays disease onset in murine

- lupus[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(2): 432-441.
- [69] La Cava A, Ebling F M, Hahn B H. Ig-reactive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells from tolerized (New Zealand Black x New Zealand White) F1 mice suppress *in vitro* production of antibodies to DNA[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 3542-3548.
- [70] Skaggs B J, Lourenço E V, Hahn B H. Oral administration of different forms of a tolerogenic peptide to define the preparations and doses that delay anti-DNA antibody production and nephritis and prolong survival in SLE-prone mice[J]. *Lupus*, 2011, 20(9): 912-920.
- [71] Jego G, Palucka A K, Blanck J P, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6[J]. *Immunity*, 2003, 19(2): 225-234.
- [72] Bengtsson A A, Sturfelt G, Truedsson L, *et al.* Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies[J]. *Lupus*, 2000, 9(9): 664-671.
- [73] Petri M, Wallace D J, Spindler A, *et al.* Sifalimumab, a human anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(4): 1011-1021.
- [74] Khamashta M, Merrill J T, Werth V P, *et al.* Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(11): 1909-1916.
- [75] Kalunian K C, Merrill J T, Maciuga R, *et al.* A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon- $\alpha$ ) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 196-202.
- [76] Furie R, Khamashta M, Merrill J T, *et al.* Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 376-386.
- [77] Harigai M, Kawamoto M, Hara M, *et al.* Excessive production of IFN- $\gamma$  in patients with systemic lupus erythematosus and its contribution to induction of B lymphocyte stimulator/B cell-activating factor/TNF ligand superfamily-13B[J]. *J Immunol*, 2008, 181(3): 2211-2219.
- [78] Balomenos D, Rumold R, Theofilopoulos A N. Interferon-gamma is required for lupus-like disease and lymphoaccumulation in MRL-lpr mice[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(2): 364-371.
- [79] Boedigheimer M J, Martin D A, Amoura Z, *et al.* Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of AMG 811, an anti-interferon- $\gamma$  monoclonal antibody, in SLE subjects without or with lupus nephritis[J]. *Lupus Sci Med*, 2017, 4(1): e000226.
- [80] Linker-Israeli M, Deans R J, Wallace D J, *et al.* Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis[J]. *J Immunol*, 1991, 147(1): 117-123.
- [81] Peterson E, Robertson A D, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 1996, 5(6): 571-575.
- [82] Ryffel B, Car B D, Gunn H, *et al.* Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW) F1 mice[J]. *Am J Pathol*, 1994, 144(5): 927-937.
- [83] Illei G G, Shirota Y, Yarboro C H, *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(2): 542-552.



**【专家介绍】**吕玲: 复旦大学附属华山医院风湿免疫和职业病科主任医师, 副教授, 硕士生导师。中华风湿病学会上海分会委员, 上海医师协会风湿病分会委员。曾获上海医学科技二等奖, 上海市科学技术进步三等奖。主要研究方向为系统性红斑狼疮的发病机制及治疗, 承担多项国家级和市级基金课题, 发表SCI及权威期刊论文30余篇。