

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

自身免疫性疾病的治疗进展

孙凌云

(南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科, 江苏 南京 210008)

[摘要] 自身免疫性疾病种类繁多且发病机制至今未明, 对于常规疗法不耐受或反应不佳者, 需要考虑其他有效的候选治疗方案。干细胞移植、生物制剂、植物药制剂以及一些免疫调节物质在抗风湿治疗中都显示了良好的治疗前景, 对这些疗法的效用机制以及在疾病治疗中的应用作一评述。

[关键词] 自身免疫性疾病; 干细胞移植; 改善病情的抗风湿药物; 生物制剂; 植物药制剂; 基因多态性; 维生素 D; 辅酶 Q10

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2019) 04-0241-08

Advancements in the Treatment of Autoimmune Diseases

SUN Lingyun

(Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

[Abstract] There are many categories of autoimmune diseases and the pathogenesis is still unknown. For those who are intolerant or poorly responsive to conventional therapies, other effective candidate treatment options need to be considered. Some therapies have shown great therapeutic prospects in the treatment of rheumatic diseases, including stem cell transplantation, biological agents, botanical drugs and some immunomodulatory substances. Their mechanisms of action and applications in autoimmune diseases were reviewed in this paper.

[Key words] autoimmune disease; stem cell transplantation; diseases-modifying anti-rheumatic drug; biological agent; botanical drug; gene polymorphism; 1, 25-dihydroxyvitamin D₃; coenzyme Q10

自身免疫性疾病是一类由于机体自身免疫系统紊乱而导致的多脏器、多系统损害的慢性疾病, 主要包括系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、干燥综合征 (Sjogren's syndrome, SS)、多发性肌炎与皮肌炎 (polymyositis, PM/dermatomyositis, DM) 等。这类疾病通常累及关节、肌肉、骨骼及关节周围的软组织, 患者一经确诊应当及时用药治疗, 避免疾病进一步发展造成肝肾等器官或系统的损害。临床上常用

的糖皮质激素和传统改善病情的抗风湿药物 (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) 具有良好的抗炎、止痛以及改善或延缓病情进展的作用, 至今仍作为临床治疗风湿免疫病的一线选择。然而, 针对一线治疗单一或联用方案反应不佳或无法耐受者, 需要考虑其他具有潜在疗效的治疗方案, 如干细胞移植、生物制剂或新型植物药制剂, 以及一些可能调节或抑制免疫的抗风湿候选药物, 以期缓解这类难治性风湿病患者的病情、改善其生活质量。



[本期栏目主编] 孙凌云: 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师。南京鼓楼医院副院长、南京大学风湿免疫研究所所长。现任国家干细胞专家委员会委员、中国医药学会干细胞质量控制和研究委员会副主任委员、中国抗衰老学会交叉委员会副主任委员、江苏风湿病学会主任委员。曾任全国风湿病学会副主任委员。在国际上首先开展异体间充质干细胞治疗红斑狼疮等自身免疫性疾病, 已完成 1 100 余例, 在国际大会发言 40 余次。在 *Cell Stem Cell*、*Nat Immunol*、*Nat Med*、*Immunity* 等发表论文 460 篇, 其中 SCI 论文 168 篇, 主参编专著 30 部。《*Int J Rheum Dis*》、《*Pathologie Biologie*》副主编, *Arthritis Res Ther*、*QJM*、*Cell Mol Immunol*、《*药学进展*》编委。获江苏省科技进步一等奖、中华医学二等奖、教育部科技进步二等奖等。承担国家省部级科研项目 22 项。2015 年获第七届国家卫生计生委突出贡献中青年专家。江苏省医学杰出人才、江苏省中青年首席科学家、南京十大科技之星、南京科技功臣、南京市劳模。自 2002 年起享受国务院特殊津贴。

1 干细胞移植

干细胞是一类具有高度自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 有强大的组织修复和免疫调节能力。干细胞移植疗法主要指造血干细胞移植和间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 移植。前者用于自身免疫性疾病的治疗, 在短期内显示出一定的疗效, 但该方法费用高, 且患者经历化疗药物预处理后不良反应大, 长期随访复发率高, 目前临床已不推荐使用该疗法^[1]。MSCs 则由于低免疫原性、无免疫排斥^[2]、多向分化潜能、免疫调节、造血支持等优点, 已作为新的治疗方法应用于难治性和重症自身免疫性疾病的治疗。

MSCs 的免疫调节作用主要通过抑制 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cells, NKs) 和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 的增殖与活化来发挥^[3-4]。关于 MSCs 进一步调节 B、T 淋巴细胞和巨噬细胞的机制, 可参见本期《间充质干细胞移植在治疗自身免疫性疾病中的应用进展》一文。目前, 国内外关于 MSCs 移植治疗自身免疫性疾病的研究主要集中在多发性硬化症, 其次是 RA、SLE 和狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) (数据来源: <https://clinicaltrials.gov/>, 检索截止日期: 2019 年 2 月)。临床结果显示, 在各

疾病采用一线治疗后加用 MSCs 疗法, 安全且有效, 治疗后患者复发率低。尽管 MSCs 移植在传统方法治疗无效的免疫性疾病患者中显示出良好的临床疗效, 且未出现严重的不良反应, 但考虑到患者的移植疗效存在个体差异, 有关适用对象的选择标准以及临床应用的给药途径、剂量、频次等均未形成共识或指南, 未来需要进一步大规模的临床试验以指导其应用。

2 生物制剂

生物制剂是一类针对机体免疫、炎症调节分子或以受体为靶点的单克隆抗体或天然抑制剂的重组产物, 具有良好的免疫调节及抗炎活性。在自身免疫性疾病中, 生物制剂靶向作用于细胞因子和免疫细胞, 通过特异性地针对某一类炎症介质, 阻断疾病的炎症进程, 从而改善及控制病情。根据作用的靶点不同, 生物制剂主要分为 3 类: 1) 抗细胞因子活化的生物制剂; 2) 针对 B 淋巴细胞的生物制剂; 3) 针对 T 淋巴细胞的生物制剂。此外, 还有一些针对辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 的生物制剂或合成肽免疫原也进入风湿免疫疾病的临床试验或临床治疗, 具体见表 1。

表 1 目前用于自身免疫性疾病治疗的生物制剂

Table 1 Biological agents for autoimmune diseases

靶点类别	治疗靶点	生物制剂
细胞因子	肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α ^[5]	阿达木单抗 (adalimumab); 赛妥珠单抗 (certolizumab-pegol); 依那西普 (etanercept); 戈利木单抗 (golimumab); 英夫利昔 (infliximab)
	干扰素 (interferon, INF)- α (仍需临床试验) ^[6]	西法木单抗 (sifalimumab); 罗丽珠单抗 (rontalizumab); anifrolumab
	INF- γ	AMG811 (I 期临床试验阶段, 安全, 但无明显疗效)
	白细胞介素 (interleukin, IL)-1 ^[7]	阿那白滞素 (anakinra)
B 淋巴细胞	IL-6 ^[8]	托珠单抗 (tocilizumab); sarilumab; clazakizumab (未上市)
	细胞表面分化抗原 (cluster of differentiation, CD) 20 ^[6]	利妥昔单抗 (rituximab); 奥法木单抗 (ofatumumab); 维妥珠单抗 (veltuzumab); 阿托珠单抗 (obinutuzumab); ocrelizumab
	CD22 ^[9]	依帕珠单抗 (epratuzumab); 奥英妥珠单抗 (inotuzumab ozogamicin)
	TNF 家族 B 细胞活化因子 (B cell activating factor of the TNF family, BAFF)/增殖诱导配体 (a proliferation inducing ligand, APRIL) ^[9]	贝利木单抗 (belimumab); 阿塞西普 (atacept); blisibimod
T 淋巴细胞	蛋白酶体 ^[10]	硼替佐米 (bortezomib)
	CD28 ^[11]	阿巴昔普 (abatacept)
Th17	IL-12/IL-23 ^[12]	尤特克单抗 (ustekinumab); 贝伐珠单抗 (briakinumab)
	IL-17A ^[13]	苏金单抗 (secukinumab); ixekizumab; brodalumab
合成肽免疫原	主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 分子 ^[14]	P140 (临床试验阶段)
	抗双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 抗体	依屈肽 (临床试验阶段)

目前, 生物制剂在临床上主要用于治疗 RA、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis, PsA)、强直性脊柱

炎 (ankylosing spondylitis, AS) 以及 SLE。TNF- α 抑制剂在 RA、PsA 和 AS 中的临床使用频率最高。当患

者初次使用 TNF- α 抑制剂治疗失败或经历不良事件, 原则上换用另一种 TNF- α 抑制剂, 若出现严重副作用或经历 2 次及以上使用 TNF- α 抑制剂失败, 则选用除 TNF- α 抑制剂以外的其他生物制剂。目前 RA 患者在非 TNF- α 抑制剂靶向生物制剂中, 会首选利妥昔单抗和托珠单抗^[15]。SLE 患者常用针对 B 淋巴细胞的生物制剂, 贝利木单抗是首个被美国 FDA 批准用于治疗 SLE 的生物制剂, 2 项 III 期临床试验 (BLISS-52 和 BLISS-76)^[16-17] 均证实其可缓解 SLE 患者症状并改善预后; 而利妥昔单抗对不能耐受或传统疗效不佳或严重脏器受累的难治性 SLE 疗效较佳^[18]。

理论上, 表 1 中针对各治疗靶点的生物制剂对自身免疫性疾病应有一定改善作用, 但免疫疾病发病机制复杂, 这些生物制剂的疗效及安全性尚需未来高质量的临床多中心随机对照试验进行验证。

3 改善病情的抗风湿药物

目前, DMARDs 仍是临床上治疗自身免疫性疾病的基本药物。鉴于同一治疗方案在不同个体中显示的疗效和不良反应差异大, 研究者们将目光投向遗传药理学, 希望通过基因标志物的测定助推个体化给药。传统 DMARDs 主要包括甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)、羟氯喹 (hydroxychloroquine, HCQ)、硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA) 和柳氮磺吡啶 (sulfasalazine, SSZ) 等。新型 DMARDs 包括环孢素 (cyclosporine A, CsA)、霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、来氟米特 (leflunomide, LEF) 等。其中, 有关 MTX、HCQ、SSZ 和 LEF 的基因多态性研究已于本期《传统合成改善病情抗风湿药的遗传药理学研究进展》一文中详细阐述, 现对余下 3 类 DMARDs 的基因多态性研究进行补充。

3.1 传统改善病情的抗风湿药物的基因多态性研究

AZA 是巯基嘌呤的 1-甲基-4-硝基咪唑-5-基衍生物, 在免疫性疾病中的应用对象主要是炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者^[19-20], 此外, 该药也用于妊娠的 SLE 患者、自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 及 SS 等疾病的患者。该药的优势在于其经济性、妊娠安全性及低肝毒性, 但是, 仍有约 10%~30% 的患者服药后因 AZA 相关的不良反应而停药, 其中以白细胞减少最为常见^[21-23], 并且这一严重不良反应在亚洲人群的发生率较高^[24-26]。

为了评估患者服用 AZA 发生骨髓抑制的风险, 建议患者用药前进行 AZA 代谢相关酶的基因检测, 包括硫嘌呤甲基转移酶 (thiopurine methyltransferase, TPMT) 和核苷酸焦磷酸酶 15 (nucleotide triphosphate diphosphatase 15, NUDT15)。前者是 FDA 推荐的监测位点, 但在中国人群的突变频率低^[27-30]。一项涉及 87 名在笔者所在医院风湿免疫科就诊并服用 AZA 的患者的研究结果提示: TPMT*3C 的基因突变频率仅为 4.6%, 而 NUDT15 R139C 的突变频率达到 32.1%, NUDT15 R139C 突变与服用硫唑嘌呤导致白细胞减少显著相关^[31]。中国 IBD 治疗药物监测专家共识^[32] 中推荐患者用药前进行 NUDT15 基因多态性检测, 以预测用药后骨髓抑制的风险, 但研究结果是否适用于其他免疫性疾病有待多中心的大样本研究。

3.2 新型改善病情的抗风湿药物的基因多态性研究

3.2.1 环孢素 CsA 是一种钙调磷酸酶抑制剂, 通过影响细胞因子的转录从而抑制 T 淋巴细胞活化, 发挥免疫抑制作用。CsA 体内代谢的肝药酶主要是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 3A4 和 CYP3A5, 经肠道时部分药物还会被 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 泵出胞外, 减少药物的吸收。研究表明 CYP3A5*3 突变型纯合子患者的血药浓度更高^[33-34], CYP3A4*1B、*18B 等位基因携带者可能有药物清除率升高的趋势^[35-37], CYP3A4*22 携带者则显示出较高的剂量调整浓度^[38-39]。编码 P-gp 的 ABCB1 基因中的 3 种多态性, 即 C1236T、G2677T/A 和 C3435T, 对 CsA 代谢及疗效的影响较小^[40-42], 未来研究可以针对单倍型进行分析。此外, 一些参与调节 CYP 活性或 CsA 药理作用发挥路径中涉及的分子, 包括过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor alpha, PPAR- α)^[43]、CYP450 氧化还原酶 (cytochrome P450 oxidoreductase, POR)^[44]、孕烷 X 受体 (pregnane X receptor, PXR)^[45] 及甲酰胺受体 1 (formyl peptide receptor 1, FPR1)^[46] 的基因多态性, 也可能对 CsA 的代谢及疗效产生影响。然而, 目前研究多在脏器移植患者中开展, 考虑到 CsA 在风湿免疫疾病中的普遍应用, 未来应以自身免疫性疾病患者为研究对象开展 CsA 基因多态性的研究。

3.2.2 霉酚酸酯 MMF 口服后快速脱酯化为活性产物霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA), 作用于次黄嘌呤单磷酸脱氢酶 (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase,

IMPDH), 抑制 T、B 淋巴细胞增殖, 临床上常用于治疗 SLE、LN, 并能改善硬皮病患者的间质性肺炎^[47]。MPA 是肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase, UGT) 的底物, 可被转化为无活性产物 7-O-葡萄糖苷酸霉酚酸 (7-O-MPA-glucuronide, MPAG) 和少部分的酰基葡萄糖苷酸霉酚酸 (MPA acyl glucuronide, Ac MPAG), 后者可能与 MPA 不良反应有关^[48]。进入血液循环的 MPA 代谢物经肾小管上皮细胞外排, 此过程涉及 ATP 结合盒亚家族 C2 (ATP-binding cassette subfamily C member 2, ABCC2) 及可溶性阴离子转运体 (solute carrier organic anion transporter, SLCO) 家族^[49]。因此, 当前与 MMF 药动学相关的基因多态性研究主要集中在代谢酶 UGT1A9^[50-52]、1A8^[50,52]、2B7^[52-54] 亚家族, 以及转运酶 ABCC2^[55-56] 和 SLCO1B1^[57]、1B3^[56] 亚家族。而 MMF 的作用靶点 IMPDH^[58] 的基因多态性也常被研究与药物药效学相关性。鉴于国外研究的对象主要为器官移植患者, 且国内相关研究缺乏, 未来需要从大规模多中心的临床研究来探索中国人基因多态性与 MMF 药动学及药效学相关性。

3.3 生物类改善病情的抗风湿药物的基因多态性研究

生物类 DMARDs, 即改善病情的抗风湿药物生物制剂。目前有关生物类 DMARDs 的遗传药理学研究不多, 主要集中于 TNF- α 抑制剂。研究表明: 与 RA 易感性相关的遗传变异与 TNF- α 抑制剂治疗的反应无显著相关性, 包括 CD28 基因的 rs1980422 和 CCL21 基因的 rs2812378 等^[59]。一项涉及 65 名使用阿达木单抗/英夫利昔单抗的银屑病患者的研究显示: 包括 jagged 2 (JAG2) 和 adrenoceptor alpha 2A (ADRA2A) 基因在内的 10 个单核苷酸多态性, 与抗 TNF- α 药物的治疗应答相关^[60]。依那西普在银屑病中的应答情况与 CD84 基因多态性 (rs6427528) 之间也有强烈关联^[61]。尤特克单抗是针对 Th17 的生物制剂, 有研究证实人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) -Cw 6 可预测患者对尤特克单抗的反应, 而 IL12B rs6887695 GG 基因型表达和 rs3212227 非 AA 基因型表达显著增加了 HLA-Cw6 阳性患者治疗成功的可能性^[62]。

由于生物制剂的疗效和安全性仍待进一步验证, 未来更明确的药理学作用可能有助于确定影响生物制剂应答的相关基因多态性。

4 植物药制剂

植物药制剂是我国特有的一类传统 DMARDs。该类药是从传统中药中提取的具有抗炎及免疫调节作用的活性成分, 常见的具有调节免疫功能的中药活性成分包括苷类、多糖、生物碱及黄酮类。其中, 雷公藤多苷片和白芍总苷片对机体的免疫抑制作用较为典型, 目前在临床上已被广泛应用于自身免疫性疾病的治疗。研究发现, 不同剂量雷公藤总苷可显著抑制小鼠脾淋巴细胞转化^[63], 阻断 T 细胞的活化信号^[64], 并抑制外周血单核细胞 IL-13 的释放^[65]。芍药苷可以下调胶原诱导的关节炎模型小鼠 IL-6 和 IL-12 水平, 抑制 DCs 成熟, 从而下调 Th1 和 Th17 细胞数和百分比^[66]; 白芍总苷对 Th 细胞的这种抑制作用在临床患者中也得到了验证^[67]。

目前, 还有大量中药经临床前试验证实具有免疫调节作用, 有望成为抗风湿免疫病的候选药物。研究显示柴胡总苷可抑制刀豆素 A 诱导的小鼠 T 细胞增殖, 并减少其释放 IL-2、IFN- γ 、TNF- α ^[68]。丹参多糖则通过抑制 IFN- α 及 IL-1 β mRNA 基因表达发挥免疫抑制作用^[69]。Xu 等^[70] 的研究表明钩吻碱可对刀豆素 A 诱导的 T 淋巴细胞及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 B 淋巴细胞产生抑制增殖作用。维药槌果藤则在治疗 RA 模型大鼠研究中显示了下调 TNF- α 、IL-17a 水平的作用, 效果与雷公藤相当^[71-73]。此外, 雪菊的黄酮类、苯丙素类、倍半萜类和甾醇类成分展现了良好的抗炎、抗氧化作用^[74], 也为发掘雪菊抗痛风潜力提供药效学基础。

中医药凝聚了中华民族几千年来实践经验, 是中国古代科学的瑰宝。但其要在现代科学文明背景下取得突破并走向世界, 必须借助现代技术与试验方法提取、分离和纯化出有效成分, 并明确药效机制。相信未来更多高质量的科学实验数据将作为支撑, 从而推动将中药作为免疫调节剂的新药研发。

5 具有免疫调节作用的药物

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 常用于抗佝偻病, 在体内经肝肾代谢为生物作用形式——1, 25-二羟基维生素 D₃ [1, 25-dihydroxyvitamin D₃, 1, 25(OH)₂D₃]。近来发现 1, 25(OH)₂D₃ 与自身免疫相关, 具有多种免疫调节、抗炎和免疫抑制特性。研究表明: SLE、RA、多发性硬化症、克罗恩病和溃疡性结肠炎等自身免疫性疾病患者的维生素 D 水平较低, 并且低维生素 D 水

平与疾病严重程度相关^[75]。补充维生素 D 有助于免疫系统下调 Th1 细胞、上调 Th2 细胞, 减少自身免疫反应的发生。体内外研究发现, 1, 25(OH)₂D₃ 的免疫调节和免疫抑制效应包括: 减少 IL-2、IL-12 和 IL-6 的产生; 减少 INF- γ 的产生; 下调 TNF 水平; 上调 IL-4、IL-5 和 IL-10 水平; 抑制 B 淋巴细胞分泌和产生自身抗体^[76]。此外, 考虑到一些研究表明维生素 D₃ 对抗原呈递细胞、活化的 T/B 淋巴细胞的作用基于存在于这些细胞中的维生素 D 受体, 未来应关注维生素 D 受体激动剂在开发辅助自身免疫性疾病治疗方面的潜力。

辅酶 Q10 (coenzyme Q10, CoQ10) 是一种人体内合成的脂溶性抗氧化剂, 该酶有一定抗炎作用, 并能促进免疫系统功能, 是一种常见的膳食补充剂。Jhun 等^[77]的研究结果提示, CoQ10 与二甲双胍联用能改善小鼠胶原诱导的关节炎以及线粒体功能障碍。对酵母多糖诱导的关节炎小鼠予以 CoQ10 处理, 观察到 CoQ10 减轻关节炎的严重程度并降低了血清免疫球蛋白浓度, 同时减少了 Th17 细胞和破骨细胞的分化, 表明 CoQ10 可能是 RA 的潜在治疗物质^[78]。同一研究团队还验证了益生菌复合物、锌和 CoQ10 的组合对胶原诱导的关节炎模型小鼠的疗效, 结果显示该组合疗法通过抑制促炎细胞因子的表达、调节 Th17/Treg 平衡改善了自身免疫性关节炎, 可作为 RA 治疗的重要候选物。

6 展望

自身免疫性疾病常用的糖皮质激素、免疫抑制剂

等药物, 其临床疗效在大多数患者中得到了验证, 但长期用药可能引发一系列不良反应, 并且考虑到受累器官对不同免疫抑制剂的敏感性存在差异, 个体化的药物选择将是一个难题, 需要临床医生结合患者的临床表现类型使用适宜的制剂。以狼疮为例, 其治疗方案的选择可参考本期《免疫抑制药物在重症狼疮中的应用》一文。新型疗法的开发可为患者提供更多的选择, 尤其对于一些难治性、重症患者而言, 采用几种药物合并治疗的联合疗法值得探究。

目前治疗前景最好的是干细胞移植疗法, 临床研究证实其在多种免疫性疾病治疗中安全有效, 但其对于不同自身免疫性疾病的调控机制有待进一步阐明。参与自身免疫调节相关的药物在临床上已显示出较好的治疗潜力, 但其有效性和治疗方案还需要更多大规模的临床前、临床研究证实。生物制剂的优势在于其靶向作用, 虽疗效显著, 但过敏和严重感染的风险也大, 且有报道机体可能再产生针对单抗的抗体, 存在耐药问题和用药安全等隐患, 临床需引起关注。此外, 目前生物制剂的价格昂贵。相较之下, 中国传统的植物药制剂的开发空间较大, 且原药成本低, 其主要发展瓶颈在于明确有效成分并进行分析和提纯。综上, 这些具有潜力的免疫疗法除需继续确证临床疗效及安全性外, 更重要的是探索其发挥作用的机制, 以期为进一步明确自身免疫性疾病的发病机制、开发类似或有关的可能疗法提供新思路。

【参考文献】

- [1] Tyndall A, Gratwohl A. Haemopoietic stem and progenitor cells in the treatment of severe autoimmune diseases[J]. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(3): 149-151.
- [2] Najar M, Raicevic G, Fayyad-Kazan H, et al. Immune-related antigens, surface molecules and regulatory factors in human-derived mesenchymal stromal cells: the expression and impact of inflammatory priming[J]. *Stem Cell Rev*, 2012, 8(4): 1188-1198.
- [3] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, et al. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11): 2739-2749.
- [4] Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(7): 410-415.
- [5] Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, et al. Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents— comparison among therapeutic TNF- α antagonists [J]. *Cytokine*, 2018, 101(1): 56-63.
- [6] Paley M A, Strand V, Kim A H. From mechanism to therapies in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(2): 178-186.
- [7] Schett G, Dayer J M, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 14-24.
- [8] Ho L J, Luo S F, Lai J H. Biological effects of interleukin-6: clinical applications in autoimmune diseases and cancers[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 97(1): 16-26.
- [9] Kamal A, Khamashta M. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: a review [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1094-1101.

- [10] Skrott Z, Cvek B. Linking the activity of bortezomib in multiple myeloma and autoimmune diseases [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 92(2): 61-70.
- [11] Esensten J H, Helou Y A, Chopra G, et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 973-988.
- [12] Teng M W, Bowman E P, McElwee J J, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 719-729.
- [13] Isailovic N, Daigo K, Mantovani A, et al. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation[J]. *J Autoimmun*, 2015, 60(1): 1-11.
- [14] Page N, Gros F, Schall N, et al. A therapeutic peptide in lupus alters autophagic processes and stability of MHCII molecules in MRL/lpr B cells [J]. *Autophagy*, 2011, 7(5): 539-540.
- [15] Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(2): 183-192.
- [16] 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.
- [17] Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill J T, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1833-1838.
- [18] Fattah Z, Isenberg D A. Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, 14(3): 311-326.
- [19] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(2): CD000545[2019-01-29]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000545.full>.
- [20] Chande N, Townsend C M, Parker C E, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10: CD000545[2019-01-29]. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000545.pub5/full>.
- [21] Fraser A G, Orchard T R, Jewell D P. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review[J]. *Gut*, 2002, 50(4): 485-489.
- [22] Chaparro M, Ordas I, Cabre E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(7): 1404-1410.
- [23] Moon W, Loftus E V Jr. Review article: recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(8): 863-883.
- [24] Yang S K, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in *NUDT15* confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 1017-1020.
- [25] Dong X W, Zheng Q, Zhu M M, et al. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(25): 3187-3195.
- [26] Lee K M, Kim Y S, Seo G S, et al. Use of Thiopurines in inflammatory bowel disease: a consensus statement by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID)[J]. *Intest Res*, 2015, 13(3): 193-207.
- [27] Kumagai K, Hiyama K, Ishioka S, et al. Allelotype frequency of the thiopurine methyltransferase (*TPMT*) gene in Japanese[J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3): 275-278.
- [28] Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease [J]. *Digestion*, 2009, 79(1): 58-63.
- [29] Kim J H, Cheon J H, Hong S S, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(10): e242-e248.
- [30] Collie-Duguid E S, Pritchard S C, Powrie R H, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations[J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(1): 37-42.
- [31] Fei X, Shu Q, Zhu H, et al. *NUDT15* R139C variants increase the risk of azathioprine-induced leukopenia in Chinese autoimmune patients[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 460[2019-01-29]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949564/>. Doi: 10.3389/fphar.2018.00460.
- [32] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病治疗药物监测专家共识意见[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2018, 2(4): 253-259.
- [33] Garcia M, Macias R M, Cubero J J, et al. *ABCBI* polymorphisms are associated with cyclosporine-induced nephrotoxicity and gingival hyperplasia in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(3): 385-393.
- [34] Meng X G, Guo C X, Feng G Q, et al. Association of *CYP3A* polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine A in early post-renal transplant recipients in China[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(12): 1563-1570.
- [35] Hesselink D A, Van Gelder T, Van Schaik R H, et al. Population

- pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant recipients and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the *MDR-1*, *CYP3A4*, and *CYP3A5* genes[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 76(6): 545-556.
- [36] Qiu X Y, Jiao Z, Zhang M, et al. Association of *MDR1*, *CYP3A4**18B, and *CYP3A5**3 polymorphisms with cyclosporine pharmacokinetics in Chinese renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64(11): 1069-1084.
- [37] Hu Y F, Tu J H, Tan Z R, et al. Association of *CYP3A4**18B polymorphisms with the pharmacokinetics of cyclosporine in healthy subjects[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37(3): 315-327.
- [38] Elens L, Van Schaik R H, Panin N, et al. Effect of a new functional *CYP3A4* polymorphism on calcineurin inhibitors' dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(10): 1383-1396.
- [39] Lunde I, Bremer S, Midtvedt K, et al. The influence of *CYP3A*, *PPARA*, and *POR* genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(6): 685-693.
- [40] Balram C, Sharma A, Sivathasan C, et al. Frequency of *C3435T* single nucleotide *MDR1* genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic-genotypic correlates[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56(1): 78-83.
- [41] Qiu F, He X J, Sun Y X, et al. Influence of *ABCB1*, *CYP3A4**18B and *CYP3A5**3 polymorphisms on cyclosporine A pharmacokinetics in bone marrow transplant recipients[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(3): 815-825.
- [42] Grinyo J, Vanrenterghem Y, Nashan B, et al. Association of four DNA polymorphisms with acute rejection after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2008, 21(9): 879-891.
- [43] Klein K, Thomas M, Winter S, et al. *PPARA*: a novel genetic determinant of *CYP3A4* *in vitro* and *in vivo* [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 91(6): 1044-1052.
- [44] Elens L, Hesselink D A, Bouamar R, et al. Impact of *POR**28 on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine A in renal transplant patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(1): 71-79.
- [45] Ferrarresso M, Turolo S, Belinghieri M, et al. The potential of steroids and xenobiotic receptor polymorphisms in forecasting cyclosporine pharmacokinetic variability in young kidney transplant recipients[J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(6): 658-663.
- [46] Zhou C, Zhou Y, Wang J, et al. V101L of human formyl peptide receptor 1 (FPR1) increases receptor affinity and augments the antagonism mediated by cyclosporins[J]. *Biochem J*, 2013, 451(2): 245-255.
- [47] Tashkin D P, Roth M D, Clements P J, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(9): 708-719.
- [48] Downing H J, Pirmohamed M, Beresford M W, et al. Paediatric use of mycophenolate mofetil[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(1): 45-59.
- [49] Barraclough K A, Lee K J, Staatz C E. Pharmacogenetic influences on mycophenolate therapy[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 369-390.
- [50] Van Schaik R H, Van Agteren M, De Fijter J W, et al. *UGT1A9* -275T>A/-2152C>T polymorphisms correlate with low MPA exposure and acute rejection in MMF/tacrolimus-treated kidney transplant patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(3): 319-327.
- [51] Kuypers D R, De Jonge H, Naesens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(4): 673-683.
- [52] Picard N, Yee S W, Woillard J B, et al. The role of organic anion-transporting polypeptides and their common genetic variants in mycophenolic acid pharmacokinetics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2010, 87(1): 100-108.
- [53] Djebli N, Picard N, Rerolle J P, et al. Influence of the *UGT2B7* promoter region and exon 2 polymorphisms and comedications on Acyl-MPAG production *in vitro* and in adult renal transplant patients[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(5): 321-330.
- [54] Ting L S, Benoit-Biancamano M O, Bernard O, et al. Pharmacogenetic impact of UDP-glucuronosyltransferase metabolic pathway and multidrug resistance-associated protein 2 transport pathway on mycophenolic acid in thoracic transplant recipients: an exploratory study[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(11): 1097-1108.
- [55] Zhang W X, Chen B, Jin Z, et al. Influence of uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases and *ABCC2* genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its metabolites in Chinese renal transplant recipients[J]. *Xenobiotica*, 2008, 38(11): 1422-1436.
- [56] Geng F, Jiao Z, Dao Y J, et al. The association of the *UGT1A8*, *SLCO1B3* and *ABCC2/ABCG2* genetic polymorphisms with the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its phenolic glucuronide metabolite in Chinese individuals[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(7/8): 683-690.
- [57] Michelon H, Konig J, Durrbach A, et al. *SLCO1B1* genetic polymorphism influences mycophenolic acid tolerance in renal transplant recipients[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(12): 1703-1713.
- [58] Gensburger O, Van Schaik R H, Picard N, et al. Polymorphisms in type I and II inosine monophosphate dehydrogenase genes and association with clinical outcome in patients on mycophenolate mofetil[J].

- Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(9): 537-543.
- [59] Pappas D A, Oh C, Plenge R M, *et al.* Association of rheumatoid arthritis risk alleles with response to anti-TNF biologics: results from the CORRONA registry and meta-analysis[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 279-284.
- [60] Nishikawa R, Nagai H, Bito T, *et al.* Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment[J]. *J Dermatol*, 2016, 43(11): 1273-1277.
- [61] Van Den Reek J M P A, Coenen M J H, Van De L'isle Arias M, *et al.* Polymorphisms in *CD84*, *IL12B* and *TNFAIP3* are associated with response to biologics in patients with psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2017, 176(5): 1288-1296.
- [62] Galluzzo M, Boca A N, Botti E, *et al.* *IL12B* (p40) gene polymorphisms contribute to ustekinumab response prediction in psoriasis[J]. *Dermatology*, 2016, 232(2): 230-236.
- [63] 王晓玉, 魏伟. 抗炎免疫中药有效成分的药理学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2006, 17(4): 314-317.
- [64] Yinjun L, Jie J, Yungui W. Triptolide inhibits transcription factor NF- κ B and induces apoptosis of multiple myeloma cells[J]. *Leuk Res*, 2005, 29(1): 99-105.
- [65] Dai S, Yin K, Yao X, *et al.* Inhibition of interleukin-13 gene expression by triptolide in activated T lymphocytes[J]. *Respirology*, 2013, 18(8): 1249-1255.
- [66] Lin J, Xiao L, Ouyang G, *et al.* Total glucosides of paeony inhibits Th1/Th17 cells via decreasing dendritic cells activation in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Immunol*, 2012, 280(2): 156-163.
- [67] Yang D Q, You L P, Song P H, *et al.* A randomized controlled trial comparing total glucosides of paeony capsule and compound glycyrrhizin tablet for alopecia areata[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18(8): 621-625.
- [68] 焦晓兰, 周海强, 张昇昉, 等. 皂苷免疫调节作用研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2011, 20(12): 10-11.
- [69] 张湘东, 许定舟, 李金华, 等. 丹参多糖的免疫调节活性研究[J]. *中药材*, 2012, 35(06): 949-952.
- [70] Xu Y K, Liao S G, Na Z, *et al.* Gelsemium alkaloids, immunosuppressive agents from *Gelsemium elegans*[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(6): 1120-1124.
- [71] 周文涛, 王玲, 孟栋红, 等. 基于佐剂型关节炎大鼠模型的维药槲果藤、传统中药白芍总苷及雷公藤抗炎机制比较研究 [C]// 中国免疫学会. 第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编. [出版地不详]: 出版者不详, 2018: 461.
- [72] 周文涛, 周晓涛, 孟栋红, 等. 维药槲果藤及传统中药对佐剂型关节炎大鼠模型组织中 TNF- α 及血清中 IL-17a 表达水平的影响 [C]// 中国免疫学会. 第十二届全国免疫学学术大会摘要汇编. [出版地不详]: 出版者不详, 2017: 426.
- [73] 周文涛, 周晓涛, 孟栋红, 等. 维药槲果藤对 CIA 大鼠模型组织 MMP-9、TNF- α 及血清中 IL-17a 表达水平的影响 [C]// 中国免疫学会. 第十一届全国免疫学学术大会摘要汇编. [出版地不详]: 出版者不详, 2016: 541.
- [74] 张媛, 木合布力阿不力孜, 李志远. 金鸡菊属药用植物研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(16): 2633-2638.
- [75] Alhassan Mohammed H, Saboor-Yaraghi A A, Mirshafiey A, *et al.* Immunomodulatory and immunosuppressive roles of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in autoimmune diseases [J]. *Scand J Immunol*, 2017, 85(2): 95-103.
- [76] Munger K L, Levin L I, Hollis B W, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis[J]. *JAMA*, 2006, 296(23): 2832-2838.
- [77] Jhun J, Lee S, Kim S Y, *et al.* Combination therapy with metformin and coenzyme Q10 in murine experimental autoimmune arthritis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2016, 38(2): 103-112.
- [78] Jhun J, Lee S H, Byun J K, *et al.* Coenzyme Q10 suppresses Th17 cells and osteoclast differentiation and ameliorates experimental autoimmune arthritis mice[J]. *Immunol Lett*, 2015, 166(2): 92-102.