

## 狼疮性肾炎的生物靶向治疗

【作者】 石永兵 冯胜

苏州大学附属第二医院肾内科 (苏州 215004)

【摘要】 狼疮性肾炎 (LN) 的治疗药物主要为糖皮质激素及免疫抑制药, 但其存在不同程度的不良反应, 且部分患者无效或反复复发。生物制剂为 LN 的治疗提供了新的选择, 本文对此进行综述。

【关键词】 狼疮性肾炎; 利妥昔单抗; 贝利单抗

【中图分类号】 R593; R979.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-0018-04

## Biological targeted therapy for lupus nephritis

【Writers】 Shi Yong-bing Feng Sheng

【Abstract】 The treatment of lupus nephritis mainly depends on glucocorticoid and immunosuppressants, but these drugs all have some extent of side effects. Furthermore, some patients may resistant to the drugs mentioned above, and renal flare is not uncommon in SLE, which are difficult problems bothering physicians in rheumatology and nephrology. Biological agents are new therapies for lupus nephritis which have shown their effect and safety. Our aim was to review the treatment of lupus nephritis with these drugs.

狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 是系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 最常见和最严重的临床表现, 是继发性肾脏疾病中导致终末期肾衰竭的常见病因。LN 可使 SLE 发展为终末期肾病, 而且 LN 患者的死亡率较无肾脏受累 SLE 患者增加 4 倍<sup>[1]</sup>。

LN 的治疗方案决定于肾脏病理表现和分型。目前应用于临床的 LN 药物包括糖皮质激素、环磷酰胺 (CTX)、麦考酚吗乙酯 (MMF)、环孢素、来氟米特、硫唑嘌呤及他克莫司等。但上述药物存在感染、性腺抑制及肝肾功能损害等不良反应, 并且部分患者在停药后复发或者治疗无效, 为其临床治疗带来了一定的困难。随着对 SLE/LN 发病的免疫机制的深入研究, 生物制剂成为其新的治疗选择。

### 1 针对B细胞的治疗药物

B 淋巴细胞功能障碍是 SLE 发生的重要机制, 其不仅可以产生自身抗体, 还可以调节其他细胞功能, 分泌细胞因子和表达抗原。故通过干预 B 细胞可用于治疗自身免疫性疾病。

#### 1.1 利妥昔单抗

CD20 是含有 297 个氨基酸的磷脂蛋白, 其表达严格限定于前体 B 细胞和成熟 B 细胞, 浆细胞不表达 CD20。CD20 可能通过调节跨膜  $Ca^{2+}$  流动, 直接作用于 B 细胞, 在 B 细胞增殖和分化中起重要的调节作用。利妥昔单抗 (rituximab) 是由鼠抗人 B 细胞 CD20 高变区、人 IgG 和  $\kappa$  恒定区组成的人鼠嵌合抗体, 可选择性结合 B 细胞表面的 CD20 抗原, 引起 B 细胞溶解。其可能的机制: ①补体依赖性细胞毒性 (CDC); ②抗体依赖细胞介导的细胞毒性 (ADCC); ③诱导 B 细胞凋亡。

多项研究证实了 rituximab 对难治性 LN 有效, 但其多是小样本、非随机对照的研究。Lu 等<sup>[2]</sup>回顾性分析了接受 rituximab 治疗的 50 例 SLE 患者 (其中 34 例合并 LN), 其完全缓解率和部分缓解率分别为 42% 和 47%, 停药后的复发率为 55%。荟萃分析显示, rituximab 治疗的 103 例 LN 患者中总体缓解率为 91%<sup>[3]</sup>。LUNAR 研究中共入组 144 例增殖性 LN 患者, 结果显示治疗组 (rituximab 联合激素

及 MMF)Ⅲ/Ⅳ型 LN 的缓解率为 57%,而对照组(激素及 MMF)的缓解率为 46%,提示 rituximab 治疗增殖性 LN 有效。rituximab 的主要不良反应为反复感染、注射反应以及皮疹,其不良反应的发生率约为 23%;进行性多灶性白质脑病是 rituximab 治疗后的严重并发症,可危及生命,主要与病毒感染有关。上述结果显示,rituximab 是治疗难治性 LN 的有效药物,可用于 LN 的二线治疗,并且在治疗中须监测并发症的发生。

### 1.2 依帕珠单抗

CD22 特异性表达于 B 细胞,随着 B 细胞分化、成熟,CD22 表达增加。CD22 与 CD45OR、CD75 结合,介导 B 细胞与单核细胞、B-T 和 B-B 细胞之间的相互作用。依帕珠单抗(epratuzumab)是人源化 IgG1 抗 CD22 单抗。一项抗 CD22 单抗治疗 14 例中度活动的 SLE 患者的初步研究结果显示,应用抗 CD22 单抗  $360\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ,每 2 周 1 次,共 4 次治疗,随诊 18 周时患者血 B 细胞平均下降 35%,其大不列颠群岛狼疮评估组指数(British Isles Lupus Assessment Group, BILAG)明显降低,且耐受性好<sup>[4]</sup>。epratuzumab 的Ⅲ期临床试验共纳入 90 例 SLE 患者,结果证实其可以降低 SLE 患者的 BILAG 评分,并且可以减少激素用量,改善生活质量<sup>[5]</sup>。根据现有研究证据,抗 CD22 单抗在 SLE 治疗中的应用前景被看好,但是其在 LN 中的应用尚需更多证据。

### 1.3 针对 BLyS 的生物制剂

B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)亦称 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)是含有 285 个氨基酸的跨膜蛋白,属于肿瘤坏死因子(TNF)家族成员,对 B 细胞分化、Ig 类别转换和维持 B 细胞存活、抑制凋亡均具有极其重要的作用。B 细胞表面含有 BAFF 的 3 种受体:跨膜活化分子和钙调蛋白相互作用分子(transmembrane activator and CAML interactor,TACI)、B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen,BCMA)和 BAFF-R。研究证实,BLyS 及其受体在 SLE 中的表达显著增高,并与抗 ds-DNA 抗体滴度和疾病活动性呈正相关,

可作为疾病活动性和治疗效果的评价指标。

1.3.1 贝利单抗 贝利单抗(belimumab)是一种全人化抗 BLyS 的单抗,它通过阻断 B 细胞生长发育的必需信号,引起部分 B 细胞清除而减少病理性抗体的产生。belimumab 在 449 例轻度活动性 SLE 患者中的为期 52 周、Ⅱ期随机、双盲、安慰剂对照临床试验提示, belimumab 治疗组可使活化 B 细胞数和抗 ds-DNA 抗体减少,且患者的复发时间明显延长。belimumab 的Ⅲ期临床试验共纳入 1684 例 SLE 患者,治疗组较安慰剂组有更低的狼疮活动指数及 BILAG 评分<sup>[6]</sup>。belimumab 的主要不良反应包括感染、过敏反应,但较对照组无明显增加,试验中没有患者出现肿瘤。另一项Ⅲ期临床试验共入组 819 例 SLE 患者,观察 72 周,治疗组(belimumab 加激素及免疫抑制药)较对照组(激素及免疫抑制药)的狼疮反应指数明显升高, SLE 严重复发的比例下降,而两组的不良反应相似<sup>[7]</sup>。根据上述研究结果,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准 belimumab 用于治疗 SLE,其在 LN 的治疗亦有效,但仍需大规模临床试验证实。

1.3.2 阿塞西普 阿塞西普(atacept, TACI-Ig)是包括 TACI 受体细胞外区域和人 IgG1 Fc 段的重组融合蛋白。从理论上来说,atacept 可同时阻断 BLyS 和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL),可能比抗 BLyS/BAFF 单抗更有效。将 atacept 应用于 49 例 SLE 的Ⅰb 期双盲、安慰剂对照、剂量增加的临床试验,静脉注射 4 周后,总 B 细胞数可下降 30%~35%,成熟 B 细胞数可下降 50%~60%。初步证实 atacept 具有良好的耐受性和生物学效应,确切的疗效仍须进一步的Ⅱ期临床试验。但是,atacept 与 MMF 联合治疗 LN 的临床试验因感染率过高而提前终止<sup>[8]</sup>,可能与浆细胞功能异常及免疫球蛋白减少有关。atacept 治疗无肾脏受累的 SLEⅡ/Ⅲ期临床试验正在进行中,其治疗 SLE 和 LN 的有效性和安全性仍需大规模临床试验证实。

## 2 针对协同刺激信号的治疗药物

### 2.1 阿巴西普

阿巴西普(abatacept, CTLA-4 Ig)是在活化的 T 细胞表面表达的抗原,在 T 细胞活化中起第二信号的作用,它与 B 细胞表面的 B7(CD80/CD86)分子结合后可以抑制 T 细胞的进一步活化。abatacept 是

CTLA-4 的细胞外功能基团和 IgG1 Fc 段的融合蛋白, 竞争性地与抗原递呈细胞 (APC) 表面 CD80/CD86 结合, 阻断这些分子与 T 细胞表面的 CD28 结合, 干扰 T 细胞活化的第二信号的产生, 最终可以阻断 T 细胞活化和依赖 T 细胞的 B 细胞功能。

abatacept 是选择性 T 细胞共刺激调节药, 通过与 APC 细胞上的 CD80 和 CD86 结合, 抑制 T 细胞的激活。动物实验结果提示, abatacept 可减少白细胞介素 (IL)-2、白细胞介素 (IL)-4 和白细胞介素 (IL)-10 的分泌和合成, 阻断自身抗体的产生和 LN 的进展, 延长动物个体生命。进一步研究表明, abatacept 与 CTX 联合治疗有助于减少蛋白尿, 明显延长生存期, 提示 abatacept 对 CTX 有辅助作用, 并有助于降低其剂量。至于单用 abatacept 能否改善进展性 LN 的蛋白尿, 目前结果尚不一致, 需要大规模临床试验的进一步验证。目前正在进行的两个安慰剂对照的随机对照研究, 分别探讨 abatacept 联合使用 MMF 和 CTX 在 LN 治疗中的有效性和安全性。

## 2.2 抗 CD40L 抗体

CD40 及其受体是 B 细胞中的重要协同刺激通路, 两者结合诱导 B 细胞活化、增殖以及类别转换。在狼疮小鼠, 阻断 CD40-CD40L 通路可以抑制 T 细胞依赖的 B 细胞活化。抗 CD40L 抗体治疗 SLE 的开放性试验显示, 治疗组的血栓栓塞风险增高, 导致试验提前终止。而另一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 共纳入中重度 SLE 患者 85 例, 治疗组与安慰剂组的疗效比较无明显差异。

## 3 阿贝莫司

阿贝莫司 (abetimus) 是一种连在聚乙二醇上的四聚双链寡脱氧核糖核酸, 其有抗 ds-DNA 抗体识别表位, 可与 B 淋巴细胞膜表面的抗 ds-DNA 抗体结合, 使得特异性 B 细胞对抗原无应答, 阻断 SLE 特异性自身抗体即抗 ds-DNA 抗体的病理形成, 降低抗 ds-DNA 抗体滴度, 减轻蛋白尿。研究显示, 对伴有肾炎的 SLE 患者应用阿贝莫司钠 (abetimus sodium, LJP 394) 可有效防止其恶化, 并能延长传统的免疫抑制药 (大剂量 CTX) 的治疗间隔, 使血清

补体 C3 水平增高。abetimus 治疗 SLE 的 II 期和 III 期临床试验显示, 每周 1 次 100mg 静脉用药可明显降低 SLE 患者的抗 ds-DNA 抗体滴度, 改善患者健康状况和生活质量, 且耐受性良好。abetimus 可延长 LN 复发时间及增加复发次数, 但治疗组和对照组无统计学差异。因此, 该药可能代替传统免疫抑制药或至少可以减少其用量, 从而降低短期及长期的不良反应<sup>[9]</sup>。ASPEN 研究 abetimus 治疗 LN 的 III 期临床试验, 由于中期评估结果并不理想, 提前终止试验<sup>[10]</sup>。

## 4 针对细胞因子的治疗药物

### 4.1 TNF 拮抗药

细胞因子中的 TNF- $\alpha$  是一种由活化的巨噬细胞和 T 细胞产生的多肽, 通过蛋白水解作用从细胞表面脱离后出现于血液循环中, 其在低浓度时对机体有保护作用, 但在高浓度时可介导严重的脓毒血症和炎症的瀑布效应。目前有 3 种 TNF- $\alpha$  拮抗药通过 FDA 批准上市, 英夫利昔单抗 (infliximab) 与阿达木单抗 (adalimumab) 是抗 TNF- $\alpha$  抗体, 而依那西普 (etanercept) 是抗 TNF 受体的抗体, 它们能特异性地与 TNF- $\alpha$  或其受体结合, 阻断其生物学活性, 减轻炎症反应。SLE 患者血清 TNF 水平与疾病活动性呈正相关, 而且 LN 患者肾脏组织中 TNF 的表达增加, TNF 是导致 SLE 患者肾脏损伤的因子。Matsumura 等<sup>[11]</sup>报道 infliximab 治疗 LN 的研究, 患者分别在第 0、2、6 周接受 200mg infliximab 静脉滴注, 8 例患者参与治疗, 有 6 例患者达到完全或部分缓解, 1 例患者因急性肾盂肾炎退出, 1 例患者停药后复发。有个案报道 etanercept 治疗 LN, 提示可以减少尿蛋白, 达到部分缓解。报道的不良反应包括感染、输液反应、静脉炎等。目前尚没有 TNF 拮抗药的大样本随机对照试验, 故其治疗 LN 的有效性和安全性尚须进一步研究。

### 4.2 白细胞介素

白细胞介素 (IL)-6 是由多种细胞分泌的促炎症因子, LN 患者的 IL-6 水平升高。在 NZB/W 小鼠, IL-6 可以促进病情进展, 而阻断 IL-6 可以延缓 LN 发生, 提示其可能对 SLE 患者有效。托珠

单抗 (tocilizumab) 是人源性的抗 IL-6 抗体, 其 I 期临床试验显示在 SLE 患者中安全性良好<sup>[12]</sup>。tocilizumab 治疗 SLE 的更大规模的临床研究正在进行中。

IL-10 在 SLE 患者血清中升高, 并且与疾病活动性相关。在一项开放性临床试验中, 抗小鼠 IL-10 抗体用于治疗 6 例激素依赖性 SLE, 显示皮损、关节症状以及疾病活动性均明显好转, 激素剂量减少, 疗效维持 3 ~ 6 个月。但是 6 例患者均产生抗小鼠 IL-10 抗体的抗体。

SLE 患者白细胞介素 (IL) -1 水平随疾病活动性升高而升高; 而在 LN 患者, IL-1 受体抗体水平下降。两个小样本研究显示, 抗 IL-10 抗体即阿那白滞素 (anakinra) 对治疗 SLE 患者的关节炎有效。目前尚没有 anakinra 治疗 LN 的研究。

#### 4.3 其他细胞因子

目前还有其他治疗 SLE 的生物制剂正在研究中, 包括抗干扰素 (IFN)- $\alpha$  抗体、抗补体 C5 抗体、Toll 样受体拮抗药以及重组人 DNA 酶等药物, 但其有效性及安全性均需进一步验证。

### 5 小结

生物制剂为 LN 的治疗开辟了一条新途径, 为患者提供了更多的选择, 尤其给那些对传统免疫抑制治疗效果不佳的患者带来了希望。针对 B 淋巴细胞的靶向治疗, 其临床试验结果初步证实具有良好的有效性、安全性和耐受性, 临床应用前景良好。但是, 生物制剂的确切疗效和长期的不良反应有待于通过大规模临床试验及长期随访进一步证实。

#### 【参考文献】

- [1] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54: 2550-2557.
- [2] Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at

University College London Hospital: the first fifty patients [J]. Arthritis Rheum, 2009, 61: 482-487.

- [3] Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, et al. Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases [J]. Lupus, 2009, 18: 767-776.
- [4] Dörner T, Kaufmann J, Wegener WA, et al. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8: R74.
- [5] Petri M, Hobbs K, Gordon C, et al. Randomized controlled trials (RCTs) of epratuzumab (anti-CD22 mAb targeting B-cells) reveal clinically meaningful improvements in patients (pts) with moderate/severe SLE flares [OP-0016] [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67: S53.
- [6] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, 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: 721-731.
- [7] 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: 3918-3930.
- [8] Dall'Era M, Wofsy D. Systemic lupus erythematosus clinical trials—an interim analysis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5: 348-351.
- [9] Mosca M, Baldini C, Bombardieri S. LJP-394 (abatisum sodium) in the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Expert Opin Pharmacother, 2007, 8: 873-879.
- [10] Study of LJP 394 in lupus patients with history of renal disease (ASPEN) [R/OL]. March 30, 2009. Available at <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed December 29, 2010.
- [11] Matsumura R, Umehiya K, Sugiyama T, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: a prospective series of nine patients [J]. Clin Exp Rheumatol, 2009, 27: 416-421.
- [12] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, 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: 542-552.