

系统性红斑狼疮治疗系列研究： 免疫出问题 治疗应回归免疫平衡

▲《医师报》融媒体记者 裘佳



栗占国 教授

系统性红斑狼疮（SLE）是一种复杂的系统性自身免疫病，曾被认为是“不治之症”，该病女性多发、患病率高、预后差。SLE 发病率约为 20~70/10 万人，且呈现“女多男少”的特征，年轻女性的发病率是男性的近 9 倍。我国有近百万名患者。

通俗地讲，患有 SLE 的患者，其免疫系统会将正常的机体组织误认为“异己”并加以攻击，造成一系列器官和系统病变，严重时可能造成患者死亡。患者多表现为病情的加重与缓解交替，反复发作。大量研究表明，SLE 的发病与体液免疫和细胞免疫功能紊乱有关。

目前 SLE 的治疗多以糖皮质激素和免疫抑制剂为主，这些传统治疗药物仍是重要的利器。但以往治疗中仍存在很多问题，或因感染、骨质疏松、糖尿病和高血压等药物不良反应而不能耐受。

风湿免疫病国家重点临床学科、北京大学人民医院栗占国教授带领的课题组经过多年努力，针对不同类型的 SLE 患者，研究和建立了一整套 4 种新的治疗方案和方法，通过新型靶向生物治疗和免疫治疗，改善机体免疫平衡，以个体化治疗，为 SLE 患者带来了福音。



联合免疫方案 CIST： 重症狼疮性肾炎缓解新希望

酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤和来氟米特均对增殖性狼疮性肾炎有效，但有些患者采用单药免疫抑制剂治疗效果欠佳，或在药物逐渐减量过程中病情复发。

今年 1 月发表在《Clinical Rheumatology》的一项

环磷酰胺的基础上联用适量吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤，或来氟米特的联合方案（CIST）明显更优，治疗 6 个月后完全缓解率提高了近 1 倍，而治疗失败率也降低了 1 倍以上，且安全性良好。值得一提的是，该研究所采用的完全缓解标准是最严格的评价标准（尿蛋白 < 0.15 g/24 h，尿沉渣检查、血清白蛋白和肾功能正常），这几乎达到正常肾脏的评价标准。

由于很多生物制剂价格昂贵并且目前尚未纳入我国医保，这种联合治疗方案在不使用生物制剂的情况下能使完全缓解率得到大幅提高，或许为我国重症 SLE 患者提供了良好的选择。这种疗效好并且患者支付得起的联合免疫治疗方案有望为更多的狼疮性肾炎患者带来希望。

前瞻性、全国多中心研究，由北京大学人民医院栗占国团队牵头、全国 17 家大型医院的风湿病或肾病中心共同参与，是以联合免疫抑制治疗方案诱导狼疮性肾炎缓解的随机、对照研究。结果显示，在小剂量

狼疮性肾炎的完全缓解与患者的长期预后密切相关。但现行的标准治疗方案，糖皮质激素联合静脉输注环磷酰胺或口服吗替麦考酚酯，仅能使 5.8%~26% 的患者实现完全缓解。经验显示，环磷

T 细胞疫苗带来治疗新助力

SLE 的发病与自身反应性 T 淋巴细胞的介导密切相关。利用自身反应性 T 细胞进行免疫，可能诱导产生针对这种致病性 T 细胞的抑制性 T 细胞亚群等免疫反应，并由此抑

制患者体内的自身免疫反应，使病情缓解。栗占国课题组开展 T 细胞疫苗治疗 SLE 获成功，已通过卫健委专家组“第三类医疗技术审核”，有望用于临床治疗，论

文发表在《Lupus》。风湿病经典著作《Dubois' Lupus》以新治疗方法进行介绍，著名风湿病学者 G. Hughes 在述评中将其列为 SLE T 细胞治疗的新方法。

治疗方法系列研究

生物靶向新方法 低剂量白介素 2 治疗 SLE 获得成功

SLE 患者体内存在明显的免疫失衡，目前调节免疫平衡的生物药物已成为重要治疗手段。SLE 患者的免疫失衡主要表现为效应性和调节性 CD4⁺ T 细胞的失衡，而小剂量 IL-2 可通过调控 CD4⁺ T 细胞亚群，减轻 SLE 患者病情的活动性。

基于该理论基础，栗教授团队首次在临床上应用低剂量 IL-2 治疗 SLE 取得良好疗效。证明低剂量 IL-2 治疗是 SLE 治疗途径中的一个“新利器”，并揭示了其

调节免疫平衡的机制。研究纳入难治或复发的活动性系统性红斑狼疮患者，在给予小剂量 IL-2 治疗后，患者的临床症状及化验异常得到显著改善。患者体内的调节性 T 细胞（Treg）水平升高，而致病性滤泡辅助性 T 细胞和分泌炎性因子 IL-17 的辅助性 T 细胞水平降低，免疫系统失衡改善。同时多种自身抗体的滴度逐渐降低，反映病情活动程度的 SLEDAI 评分也显著下降，使治疗有效

率（SRI）明显提高，且不增加感染风险，避免了激素和免疫抑制剂导致的感染，减低死亡率。该结果发表在《Nature Medicine》杂志上，被国际同行评价为“拓展了 IL-2 治疗的新领域”。基于大量研究，制定了 IL-2 治疗 SLE 的专家共识。低剂量 IL-2 已成为 SLE 治疗中有效和安全的药物之一。课题组的这一重大发现，为临床免疫性疾病的诊疗带来全新的理念，具有里程碑式的意义。

强调个体化 短间期小剂量 SILD 方案更安全

在 SLE 患者病情明显活跃时，需规范使用免疫抑制剂。环磷酰胺作为治疗狼疮性肾炎的首选治疗药物，显著改善了狼疮性肾炎患者的预后。但近年来，大剂量环磷酰胺引起女性月经不调甚至闭经的不良反应引起广大风湿科医生的注意。很多女性患者因此拒绝应用环磷酰胺。此外，环磷酰胺的合理使用，包括治疗时机和时间、给药途径、理想剂量等

方面，尚未达成共识。栗占国课题组在总结欧美环磷酰胺治疗狼疮性肾炎的优缺点的基础上，改良了系统性红斑狼疮治疗中环磷酰胺的使用剂量和疗程，研究了“短间期小剂量环磷酰胺”（SILD）方案治疗狼疮性肾炎，使治疗方案更加个体化。结果发表在国际风湿免疫《Clinical Rheumatology》

上，得到国际同仁的认可。疗效上，改良的环磷酰胺小冲击治疗达到完全或部分缓解率为 79.4%，与大剂量环磷酰胺疗效相当。不良反应方面，改良的环磷酰胺小冲击治疗方案，患者月经失调发生率仅为 11.5%，远低于大剂量组的 28.6%。此外，改良环磷酰胺小冲击治疗方案白细胞减少及胃肠道反应发生率也显著低于大剂量疗法。

结语

风湿免疫病患者数多、诊治疑难、致残致死率高。在我国，有超过 1 亿人患有此类疾病，而且大量临床问题亟待解决。而规范治疗及新型诊治方法研究和应用，则代表了一个学科的临床水平，同时也是患者诊治中的关键问题。

多年来，栗占国教授团队不懈努力，一直致力于风湿免疫

病的临床诊治，发现和证明了多种新的免疫诊断和治疗方法。他们针对临床上最棘手的问题，创新性地建立了多种生物和免疫治疗方法，着眼于恢复机体自身的免疫平衡，避免了感染等常规治疗带来的难题。同时，该团队又重视个体化的精准治疗，为不同临床状态、不同阶段的患者制定了多样化的方案，让患者得到最适合

自己的有效治疗。这是风湿病治疗理念的里程碑式进步。他们的努力为我国风湿免疫病学发展作出了贡献。目前，该团队为风湿病国家重点临床专科、教育部创新团队、北京市风湿病重点实验室、亚太风湿病中心。先后牵头了 973 计划、国家自然科学基金重点项目及国家杰出青年项目等 30 多项研究课题。