自身免疫和炎症性疾病的治疗策略研究

覃承兵 张文浩 李秀娟
(西南医科大学，四川 泸州 604099)

摘 要：自身免疫和炎症性疾病(IMID)是一组常见的、临床多样化的疾病，包括类风湿性关节炎、脊柱关节炎、结缔组织疾病、皮肤炎症性疾病、炎症性肠病、哮喘和自身免疫性神经系统疾病。传统的免疫抑制剂治疗已经取得了一定的成果，但并非所有患者都对其有反应，因此迫切需要开发新的治疗策略。一些新的治疗策略如联合应用靶向治疗、双特异性抗体、纳米抗体、造血干细胞移植、CAR-T细胞治疗、治疗性疫苗和RNA干扰等已经在临床前和临床中进行评估。这些新的治疗策略在未来改善IMID患者方面展现出良好的前景。其中，联合应用靶向治疗已经在干燥综合征中显示出一定的效果，而双特异性抗体和纳米抗体也已经在临床试验中进行了评估。此外，CAR-T细胞治疗和RNA干扰也展现出了潜力。然而，这些新的治疗策略仍需要进一步的研究和评估，以确保其安全性和有效性。随着这些治疗策略的不断发展，有望为IMID患者带来更多的治疗选择和希望。

关键词：自身免疫；炎症性疾病；治疗策略
中图分类号：R392.1 **文献标识码：**A **文章编号：**3006-0036(2024)01-0055-04
DOI:10.62022/FMR.issn3006-0036.2024.01.018

Research on Treatment Strategies for Autoimmune and Inflammatory Diseases

QIN Cheng-bing, ZHANG Wen-hao, LI Xiu-juan
(Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 604099)

Abstract: Autoimmune and inflammatory diseases (IMID) are a common and clinically diverse group of diseases, including rheumatoid arthritis, spinal arthritis, connective tissue disease, skin inflammatory disease, inflammatory bowel disease, asthma, and autoimmune nervous system diseases. Traditional immunosuppressive therapy has achieved certain results, but not all patients have responded to it, so there is an urgent need to develop new treatment strategies. Some new treatment strategies, such as combined targeted therapy, bispecific antibodies, nanoantibodies, hematopoietic stem cell transplantation, CAR-T cell therapy, therapeutic vaccines, and RNA interference, have been evaluated in preclinical and clinical settings. These new treatment strategies have shown promising prospects in improving IMID patients in the future. Among them, the combination of targeted therapy has shown certain effects in Sjogren's syndrome, and bispecific antibodies and nanoantibodies have also been evaluated in clinical trials. In addition, CAR-T cell therapy and RNA interference have also shown potential. However, further research and evaluation are needed to ensure the safety and effectiveness of these new treatment strategies. With the continuous development of these treatment strategies, it is expected to bring more treatment options and hope to IMID patients.

Keywords: Autoimmunity; Inflammatory diseases; Treatment strategies

免疫介导的炎症性疾病(IMID)是一组常见的、临床多样化的疾病，包括类风湿性关节炎(RA)、脊柱关节炎(SpA)、结缔组织疾病、皮肤炎症性疾病(包括银屑病和特应性皮炎)、炎症性肠病(IBD)、哮喘和自身免疫性神经系统疾病如多发性硬化症[1]。1948年首次使用可的松治疗RA是IMID治疗史上最重要的进展之一。在20世纪下半叶，迅速发展的制药工业使几种常规免疫抑制剂得以实现化学合成，如环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、环孢菌素、他克莫司和霉酚酸酯。随后的研究证实了几种免疫靶点的临床相关性，如IL-1、IL-6、IL-

收稿日期：2023年11月21日
作者简介：覃承兵，硕士研究生，研究方向为自身免疫学；张文浩，硕士研究生，研究方向为自身免疫学；李秀娟，硕士研究生，研究方向为自身免疫学。

17、IL-23、B淋巴细胞刺激因子(BLyS)和IFN-α受体、细胞表面标记物如CD20和CD52、共刺激分子如细CTLA-4和PD-1,以及信号通路分子如Janus激酶(JAK)和酪氨酸激酶2(Tyk2),一系列不同的靶向治疗和免疫治疗获得了监管部门的批准。然而,并非所有IMID患者对靶向治疗都有反应,许多患者在治疗后有复发[2]。因此,迫切需要在IMID领域积极开发新的治疗策略,如双特异性抗体(BsAbs)、纳米抗体和纳米颗粒、治疗性疫苗、siRNA干扰、自体造血干细胞移植(aHSCT)和CAR-T细胞。尽管这些新的治疗策略中的大多数仍在临床前和临床中进行评估,但它们已经在未来改善IMID患者方面展现出良好的前景。

1 靶向治疗的联合应用

两个或多个互补途径可以同时或依次靶向,首先诱导自身免疫性疾病缓解,然后恢复免疫耐受状态,防止疾病过程的再激活。例如B细胞活化因子(BAFF)在利妥昔单抗诱导的B细胞清除后表达上调,导致B细胞活化和存活,基于这种机制,一些联合应用已经在不同适应症中进行测试,如系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征或系统性硬化症[3]。

2021年公布的两项III期试验结果表明,在干燥综合征中,belimumab和利妥昔单抗的联合治疗显示,随着时间的推移,EULAR干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)和刺激唾液流有改善的趋势,这一趋势在治疗后持续存在[4]。而在另一项SLE的临床实验中,belimumab和利妥昔单抗的联合应用没有显著提高SLE患者的疾病控制率。此外,在这两项研究中,与单独的belimumab和利妥昔单抗相比,没有发现额外的安全问题。

最近,一项大型前瞻性多中心队列研究调查了143名IMID患者的150种靶向治疗组合。患者主要患有炎症性肠病(77.6%)、脊椎关节炎(44%)和RA(9.1%),其中一半患者患有两种或两种以上联合IMID。最常见的靶向治疗组合是TNFi联合Vedolizumab(30%)或Ustekinumab(28.7%)[5]。从结果来看,50%的患者报告的结果得到了显著改善,27%的患者获得了轻度至中度改善。联合治疗期间的严重感染估计为4.51/100每患者年,1年后未中断治疗的维持率估计为74.9%。

2 双特异性抗体

在自身免疫性疾病中,BsAbs的治疗作用主要涉及通过靶向表面标记物或中和炎性细胞因子来预防幼稚T细胞与抗原呈递细胞(APC)或B淋巴细胞之间的免疫相互作用。这些靶点集中于B细胞(CD19、FcγRIIb、BAFF、B7RP1、CD32B和CD79B)或APC(CD86)上的表面受体,以及促炎T细胞调节因子(IL-1、IL-4、TNF-α、IL-13和IL-17)[6]。

关于IMID,到目前为止,已有十几种BsAb在临床试验中进行了评估。第一种被批准用于治疗IMID的双特异性单克隆抗体是bimekizumab。Bimekizumab靶向两种细胞因子,IL17A和IL17F,它们参与银屑病的炎症过程。通过阻断IL17A和IL17F,与以前仅针对IL17A的治疗相比更有效。Tibulizumab (LY3090106)是礼来开发的四价双特异性抗体,包含两种独立作用的二价抗体,靶向BAFF和IL17A;AMG570靶向诱导型T细胞共刺激配体(ICOSL)和BAFF;bsHexAb是一种六价双特异性抗体,靶向CD20和CD22;MT-6194是一种同时靶向IL17A和IL6R的BsAb。

3 纳米抗体

纳米抗体相比单克隆抗体在生产、结构、溶解度以及对pH和温度范围的耐受性方面具有额外的优势,很可能成为IMID靶向治疗的下一个重要领域。到目前为止,已经在临床试验中评估了十多个纳米抗体。

Ozoralizumab(ATN-103/TS-152)是一种三价双特异性纳米抗体,可有效中和TNFα并与人血清白蛋白结合以增加其体内半衰期。它包括两个抗TNFα纳米抗体和一个白蛋白结合纳米抗体。最近公布了其在RA中的II/III期和III期临床试验(OHZORA和NAT-SUZORA研究)的结果。结果显示,与安慰剂组相比,Ozoralizumab达到主要终点(第16周ACR20改善)的患者比例显著增高(79.6% vs 37.3%)。2022年9月,日本批准了Ozoralizumab用于治疗对现有治疗反应不充分的RA患者。

4 造血干细胞移植

aHSCT在自身免疫性疾病中的应用在于自身反应

性免疫细胞清除后,从aHSC产生新的自我耐受免疫系统。这一程序有可能通过重置免疫系统来改变自身免疫性疾病的进程,建立一个具有恢复免疫检查点的新免疫库。

aHSCT在20世纪90年代末首次用于SSc。三项随机对照临床试验的结果显示,aHSCT与第一年治疗相关死亡率的增加有关。然而,aHSCT具有显著的长期无事件生存益处,并显著改善了SSc中的几个器官受累。此外,在最近的研究中,aHSCT在治疗难治性狼疮肾炎(LN)方面似乎是有效和安全的。在该研究中,22名难治性LN患者接受了aHSCT治疗,随访期间没有患者死亡,10年无病生存率为35%,10年后只有10%的患者需要肾脏支持。在另一项研究中,8名难治性SLE患者接受了aHSCT治疗,5例为LN,3例为中枢神经系统受累。八名患者中有五名获得了完全缓解,包括系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)降至零,四名患者的缓解持续时间中位数为165个月;一名患者在18个月后出现部分缓解,随后复发。此外,两名患有肾炎和潜在合并症的患者因感染和多器官衰竭死亡。

5 CAR-T细胞治疗

在IMID的治疗应用中,与单克隆抗体相比,CAR-T细胞有特别的优势。因为它们是长寿命细胞,可以增殖、运输到淋巴组织或靶器官,并发展成记忆群体,可以防止致病淋巴细胞的再次出现。因此,CAR-T细胞治疗可能只需要单一剂量就能达到持久的治疗效果。此外,T细胞的其他嵌合修饰也在自身免疫性疾病中进行研究。嵌合自身抗体受体T细胞(CAAR-T)针对细胞表面的抗体,CAR-Treg针对靶细胞中的特异性抗原,利用Tregs的免疫调节功能。

最近,CAR-T细胞已被应用于RA、结肠炎、SLE、寻常型天疱疮(PV)、自身免疫性脑脊髓炎和1型糖尿病的临床前和临床研究,为自身免疫性疾病的治疗选择带来了新的希望。2019年,CAR-T细胞在IMID中得到首次临床应用。一名20岁的严重活动性和难治性SLE患者接受了CD19 CAR-T细胞治疗,疾病迅速完全缓解。另一项由五名难治性SLE患者参与的小型研究中,在CD19 CAR-T细胞给药3个月后,SLE得到缓解。即使在B细胞再次出现后,在更长的随访期间仍保持缓解。该治疗耐受性良好,仅出现中度的细胞因子释放综合征。目前,CAR-T细胞治疗正在各种IMID进行11项研究,如SLE、干燥综合征、SSc和自身免疫性溶血性贫血。

6 治疗性疫苗

另一种针对促炎细胞因子的治疗方法是使用疫苗来产生针对这些细胞因子的内源性自然免疫反应。目前,最领先的策略是基于肽的针对促炎细胞因子的主动疫苗接种,旨在直接中和致病细胞因子。

与高免疫原性蛋白,如KLH偶联的靶向细胞因子复合物可以产生靶向该细胞因子的多克隆中和抗体。使用灭活的IFNα2b合成K-IFNα,在28名轻度至中度SLE女性的I/II期剂量递增研究中,K-IFNα显著降低了IFN诱导基因的表达,在另一项I/II期研究也发现了类似的结果。然而,在一项针对活动性SLE和IFNGS阳性患者的IIb期研究中,尽管更多的患者达到了狼疮低疾病活动状态(LLDAS),但没有达到其主要终点。目前,K-IFNα在SLE中的开发已经暂停。

IMID的治疗性疫苗策略是替代传统治疗的一种有趣的方案,但仍在很大程度上处于早期开发阶段,需要更好地了解IMID的发病机制。克服目前限制的一种方法可能是根据患者个人疾病转录特征选择个性化疫苗。

7 RNA干扰

RNA干扰(RNAi)的原理是小RNA结合互补mRNA并诱导基因沉默。过去十年来,治疗人类疾病的RNAi药物开发一直在进行中,Patisiran是第一种上市的RNAi药物,靶向肝细胞中甲状腺素运载蛋白(TTR)mRNA的3′-非翻译区,用于治疗成人hATTR淀粉样变的多发性神经病。

在自身免疫疾病中,研究人员一直在临床前疾病模型中积极开发RNAi策略。在RA中,几个团队已经证明,靶向TNFα或NF-κB的RNAi改善了关节炎动物模型中的关节炎和结构损伤。另一项研究表明,在红斑狼疮小鼠的NZB/NZW F1模型中,靶向BLyS或IFN调节因子5(IRF5)的siRNA改善了疾病的进程。尽管

目前还没有正在进行的研究RNAi在自身免疫性疾病中的临床试验,但在不久的将来,在自身免疫中使用RNAi靶向“不可成药”的分子途径可能会展现出其巨大的潜力。

8 结论

自身免疫介导的炎症性疾病(IMID)的治疗领域正在经历快速的发展,新的治疗策略和技术正不断涌现。这些策略包括靶向治疗的联合应用、双特异性抗体、纳米抗体、造血干细胞移植(aHSCT)、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗、治疗性疫苗和RNA干扰技术等。这些新方法的开发不仅为那些对现有治疗反应不佳的患者提供了新的希望,而且为理解和治疗IMID的复杂性提供了新的视角。

参考文献:

[1]甘瑞,周丽娜,吴俊峰等.CARD8基因新发P367L失功能突变患者自身炎症性疾病的临床及免疫学特征[J].免疫学杂志,2023,39(09):821-828.

[2]孙英惠,刘子玉,王智民等.NLRP3炎症小体:自身免疫性疾病的潜在治疗靶点[J].中华中医药学刊,2023,41(05):164-170.

[3]龚丞,刘志红.体细胞突变在自身炎症及免疫性疾病发生中的作用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2022,31(05):450-455.

[4]W R S .Novel Tricyclic Heteroaryl Compounds as IRAK4 Inhibitors for Treating Cancer, Autoimmune and Inflammatory Diseases.[J].ACS medicinal chemistry letters,2022,13(3):336-337.

[5]毕千叶,冯磊,马琦欣等.炎症因素在自身免疫性疾病与动脉粥样硬化中的研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2022,30(05):437-441.

[6]于仲勋,宋红梅.自身炎症性疾病的过去、现在与未来[J].中国科学:生命科学,2021,51(08):1031-1039.

[7]徐莉,张玲玲,魏伟.炎症小体参与自身免疫性疾病的研究进展[J].安徽医科大学学报,2020,55(09):1479-1482.

[8]曹萍萍,叶旭芳,钱春艳.自身免疫性疾病患者血清抗弓形虫抗体调查[J].中国血吸虫病防治杂志,2021,33(03):305-307.

[9]谢然佳,邓莉.半胱氨酸蛋白酶抑制剂C与炎症性疾病关系的研究进展[J].广东药科大学学报,2019,35(04):597-601.

[10]谢杰,艾菁,阙守红等.自身炎症性及自身免疫性疾病与糖代谢[J].中国麻风皮肤病杂志,2017,33(12):752-755.

[11]李雪,韦翊,陆红梅等.NLRP3炎症小体与自身免疫性疾病的相关性研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(31):6183-6185.

[12]Fang Z ,Geert R ,Shemin L , et al.Editorial: Immunometabolism in autoimmune and autoinflammatory disorders#13; [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 141285720-1285720.

[13]Lan W ,Dong F S ,Luc K V .Editorial: Therapeutic potential of innate and innate-like effector lymphocytes in autoimmune and inflammatory diseases#13;[J]. Frontiers in Immunology,2023,141323486-1323486.

[14]Jeffrey K ,Anca A ,David C , et al.Actharsup/sup Gel Treatment for Patients with Autoimmune and Inflammatory Diseases: An Historical Perspective and Characterization of Clinical Evidence.[J].Clinical drug investigation,2023,43(10):739-761."