

系统性红斑狼疮相关新型药物及治疗方式的研究进展

杨 敏 虞 青 黄世恒 陈天和 朱思品

摘 要 当前关于系统性红斑狼疮疾病的治疗方式多种多样,疗效也是各有优劣,寻求疗效最好,毒性最小,不良反应最少的治疗方式一直是研究者的目的。当今系统性红斑狼疮的治疗主要以免疫抑制剂和激素为主。随着各个学科的不断发展和相关研究的不断深入,新型免疫抑制剂、生物制剂和干细胞移植等被更多地用于治疗,疗效也相当显著。其中,不仅对沙利度胺、他克莫斯等新型药物的治疗效果进行了一定的分析,甚至对系统性红斑狼疮易感基因进行定位分析,以期能从基因层面进行治疗,这将为系统性红斑狼疮的治愈带来希望。对系统性红斑狼疮治疗药物和治疗方式研究进展的阐述,对临床治疗具有一定指导意义。

关键词 系统性红斑狼疮 治疗 基因定位 基因治疗 新型药物

中图分类号 R392 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.08.045

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种涉及到多个器官和系统的自身免疫性疾病,导致机体免疫功能障碍,从而产生了多种自身抗体。它可以影响皮肤、关节、脏器以及中枢神经等,特征以自身免疫为主。目前 SLE 的发病机制尚不明确,可能与遗传因素、免疫学异常、感染、激素水平和环境变化等有关,导致患者的病情处于反复发作与缓解的交替过程。我国 SLE 的发生率要高于西方国家,常见于年轻女性,可能和遗传因素有一定的相关性。当今 SLE 的临床治疗还是以免疫抑制剂和激素为主,但由于不良反应的影响局限了其在临床上的运用。随着各个学科的不断发展和相关研究的不断深入,许多新药不断研发,治疗方式不断的改进,本文就近年来关于 SLE 的基因和药物等层面的治疗研究进展做一综述。

一、SLE 的基因定位

SLE 的发病机制尚不明确,主要由于基因组识别的连锁区域相对庞大(10cM ~ 30cM),相当于 10 百万 ~ 30 百万个的 DNA 碱基对,其中包含了 100 ~ 300 个易感基因。Kelly 等^[1]证实了在几百个 SLE 的家族中,SLE 有关的基因组区域 6p11 ~ p21 被缩小到了 1 个包含主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC) II 类的基因组片段。并且成功的识别出了 3 个危险单体型包括:DRB1 * 1501

(DR2)/DIQB1 * 0602、DRB1 * 0801 (DR8)/DQB1 * 0402 和 DRB1 * 0301 (DR3)/DQB1 * 0201^[1]。Gaffney 等^[2]研究证实了等位基因 DRB1 * 1501 与 SLE 有一定的相关性。研究者正在不断地探索 SLE 发病相关基因的定位情况。

二、易感基因

对于相关基因的精确定位,最终的目的是为了识别与 SLE 发病相关的等位易感基因。SLE 是由于自身免疫缺陷所引起的一种疾病,通常在免疫系统具有显著功能的蛋白质编码基因被认定为易感基因。有许多的研究报道表明了受试等位基因与 SLE 相关联,但由于样本量太小、遗传作用和基因位点的异质性等使得研究的结果具有一定的差异性。有研究表明,MHC 补位基因 1q23 的 FCGR2A、FCGR2B、FCGR3A、FCGR3B,多聚 ADP 核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP),程序性细胞死亡基因(programmed cell death, PDCD)可能是 SLE 的发病诱导基因,后面对这些研究的结果进行了综述。

1. MHC:染色体 6p21.31 中的人白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域片段包括 3.6×10^7 bp 中已经被确定了 224 个位点,并且对白种人群中的基因进行双重危险研究比较,结果发现 DR3 II 和 HLA-DR2 类基因都和 SLE 的发病有一定的关联性^[3]。利用 MHC 标志物的基因型,在 300 个家族中用传递/不平衡检验分析识别了 3 个包含 SLE 发病相关的 MHC II 类单体型 DRB1 * 1501 (DR2)/DIQB1 * 0602、DRB1 * 0801 (DR8)/DQB1 * 0402 和 DRB1 * 0301 (DR3)/DQB1 * 0201^[4]。每个单体型所具有的

作者单位:325000 温州医科大学(杨敏、虞青、黄世恒、陈天和);
325000 温州医科大学附属第二医院(朱思品)

通讯作者:朱思品,电子信箱:sipinzh@163.com

相对危险度为 1.9 ~ 2.6, 其中如果同时具有两个及两个以上的单体型 SLE 个体患者风险系数将增加 3 ~ 7 倍。

2. 补位基因: Mitchell 等^[5]研究表明, C2、C4 和 C1q 做为经典补体途径中的启动子具有遗传缺陷, 并且与 SLE 易感性有一定的关联性。C1q 的缺乏很少见, 但是却是一个有力的 SLE 疾病易感因素, 在 SLE 的个体发生率中占有的百分比达到了 90%。人体中 C2 或者 C4 完全缺乏的情况很少见, 而这两个基因在 SLE 中的发生率分别占到了 33% 和 75%。

3. 1q23 的 FCGR2A、FCGR2B、FCGR3A、FCGR3B: 免疫球蛋白基因排列在 1q23 部位, 长度约为 100kb, 其中包括 FCGR2A、FCGR2B、FCGR3A、FCGR3B。SLE 是由于免疫球蛋白基因的组织沉淀物所引起的一种疾病, FCGR3A、FCGR3B、FCGR2A、FCGR2B 是 Fc 受体基因遗传多态现象的体现, 并被证实了其与 SLE 发病一定有关联性, 特别是 FCGR2A 和 FCGR3A 等位基因。

4. PARP: PARP 是一种多功能核心酶表达转移后的蛋白质修饰酶, 这种酶的活性可以减少 DNA 断裂片的存在并且对 DNA 修复、增殖、细胞凋亡、压力反应和基因的稳定性等起到一定的作用, 低水平的 PARP 的活性可以影响 SLE 疾病中的 mRNA 的水平, 提示 PARP 对 SLE 有一定的作用, 可能作为 SLE 疾病的一个重要性基因。

5. PDCD1 基因: PDCD1 是具有自身免疫抑制性的一种受体, 在 SLE 的耐受性方面具有重要作用。Liu 等^[6]在 8 个研究的 20 个数据库中, 总共采样了 2909 实验组和 3995 对照组, 结果都显示了 PDCD1 基因和 SLE 易感性有一定的关联性。然而这项研究并没有评价和选择部位的多态性, 也没有完全的弄清楚 PDCD1 基因是否是 SLE 的发病原因。所以, 这项有趣的研究发现将等待被进一步的研究来证实。

三、新型的免疫抑制剂

1.2-氯脱氧腺苷: 2-氯脱氧腺苷是一种与机体免疫活性有着重要联系的核酸代谢酶, 也是一种具有淋巴毒性的抗代谢类药物, 一般作用于抑制 B、T 淋巴细胞的增生。临床上常作为血液肿瘤学的治疗药物, 近年来发现其对 SLE 的治疗也有一定功效。Davis 等^[7]的研究表明在对 12 例的狼疮肾炎患者进行 2-氯脱氧腺苷治疗, 观察患者 12 个月的病情变化, 研究结果大部分的患者的病情得到了明显的控制, 并且发现患者外周血中的淋巴细胞数量显著降低。

2. 他克莫司: 他克莫司是免疫抑制性大环内脂类的一种, 是一种新型免疫抑制剂, 其可以抑制白介素-2、白介素-3 及 β -干扰素的合成, 抑制 T 细胞的活化基因产生以及 TH 细胞依赖性的 B 细胞增殖。Choi 等^[8]对他克莫司类药物对胰岛素依赖型糖尿病和 SLE 的影响进行了研究, 患者的病情得到显著的缓解, 患者的血清抗 dsDNA 抗体活性下降 64%, 尿蛋白浓度降低 81%, 研究结果显示, 他克莫司在治疗 SLE 上有一定的效果。

3. 沙利度胺: 沙利度胺临床上又称之为反应停, 通常用于治疗二型麻风反应, 具有抑制各种细胞因子 (TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8、VEGF、bFGF) 的作用, 同时又能用于抑制中性粒细胞的吞噬和趋化作用。Housman 等^[9]研究报道 23 例 SLE 患者在经过抗疟药等药物治疗无效后, 使用沙利度胺进行治疗, 结果显示使用后的 8 周时间里, 绝大部分的患者病情都得到了明显的缓解, 沙利度胺可有效的用于治疗 SLE。虽然沙利度胺在临床上已经被广泛运用, 并且被证实可以有效的治疗 SLE, 但是其不良反应也是在临床上被局限的原因, 可能导致胎儿致畸, 孕妇禁用, 且有口干、倦怠、恶心等不良反应^[10]。

4. SM934: SM934 是一种新型的口服吸收良好的水溶性青蒿素衍生物, 其具有更强的免疫抑制作用。Hou 等^[11]在生长状态近似于人 SLE 的 MRL-lpr/lpr 狼疮小鼠行定期定量口服 SM934 治疗, 相比对照组发现 SM934 能够有效抑制 CD4⁺T 细胞分化为 Th1 和 Th17 细胞, 减少了血清中抗双链 DNA 抗体、致炎细胞因子如 IFN- γ 、IL-2、IL-17 的产生。此外, 其显著改善了 IgG 在肾小球中的沉积, 有效缓解了模型蛋白尿症的进程, 对肾小球损伤的修复为狼疮性肾炎患者带来了福音。尽管并未投入临床使用, 其中马来酸蒿乙醚胺不久前被确认为治疗 SLE 的候选新药, 显现了明朗的前景。

5. 甲氨蝶呤: 甲氨蝶呤能够通过抑制二氢叶酸还原酶的活性而抑制细胞的生长与繁殖, 临床上主要作为抗肿瘤药使用。但有研究表明, 其对 SLE 有一定的疗效, 在一项关于甲氨蝶呤与泼尼松组合使用治疗 SLE 的研究中, 发现其在减少激素用量时反而能取得更优的治疗效果。此外, Wang 等^[12]也发现甲氨蝶呤联合泼尼松和地塞米松鞘内注射在治疗神经精神性狼疮时能显著降低 SLE 的活动性。这些研究都从侧面表明甲氨蝶呤对 SLE 有一定治疗效果, 但服用后更易发生口腔溃疡和肝功能损害, 不易坚持用药, 因

而尚待临床大样本对照研究。

6. 三氧化二砷:三氧化二砷是一种剧毒物质,在治疗白血病方面显现出了强大的作用。另有研究表明,其对 SLE 也有一定疗效。Bobe 等^[13]给 MRL - lpr/lpr 狼疮小鼠用药,发现其能有效地减少相关细胞因子,dsDNA 抗体的含量,并且降低了模型小鼠出现狼疮型皮肤损害的概率,加快了 T 淋巴细胞的凋亡,显著提高了模型小鼠的存活率。尽管该药用于治疗 SLE 存在用法用量等问题,但其潜力十分巨大。

四、生物制剂

1. CTLA4Ig:细胞毒 T 细胞抗原 4 (cytotoxic T cell antigen 4, CTLA4Ig)是由小鼠 CTLA4 胞外与 IgG2a Fc 段所组成的一种蛋白,可以作为一种可溶性受体从而抑制 T 细胞活化以及 T、B 细胞间的协同作用。Lenschow 等^[14]研究发现在小鼠中使用 CTLA4Ig 治疗后,可抑制其自身抗体产生,患者的病情进展得到缓解,生存周期延长,CD4 T 细胞分泌的 IL - 2、4、10 得到了抑制,进而抑制了细胞的增殖作用,研究证实免疫应答受到了一定的抑制作用,从而对 SLE 的病情有一定的治疗作用。目前,CTLA4Ig 在 SLE 临床上的治疗研究已经进入了临床实验阶段。

2. 抗 B 淋巴细胞刺激因子的单克隆抗体:抗 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, Blys)是一种细胞因子,在临床上已经被证实有促进 B 淋巴细胞增生、存活、分化等重要作用。目前有很多的研究都表明了抗 Blys 表达可诱发多种自身免疫性的疾病,其中 SLE 就是一种常见病。抗 B 淋巴细胞刺激因子的单克隆抗体又称之为抗 Blys 抗体,对 B 细胞拥有很高的亲和力,可以用来抑制 B 细胞的发育成熟,导致天然的免疫原无法刺激 B 细胞,导致 B 淋巴细胞凋亡^[15]。Sanchez - Niño 等^[16]研究报道,用抗 Blys 抗体治疗 SLE 患者,结果表明患者的免疫球蛋白 G 自身抗体可以有效的促进多种细胞因子和生长因子的分泌,促进了 SLE 病情的控制,其中更是报道抗 Blys 抗体是 50 年来第 1 个用于治疗 SLE 的单抗类药物。

3. LJP394:LJP394 是一种 B 细胞的耐受原,是 LJP 公司开发的一种由 4 个寡核苷酸组成的产品,其是骨架为三乙二醇,具有免疫调节功能的合成肽,并且能特异性结合抗 dsDNA 抗体,阻断组织与抗体之间的相互结合,从而防止 SLE 的发生。在一项双盲安慰剂对照临床实验中,49 例的 SLE 患者分别于每周、每半个月或每个月接受 1、10 或 50mg 剂量的治

疗,结果显示 LJP394 的耐受性良好,无免疫原性,并且未出现补体激活的证据,其中每月接受治疗的患者的血清中抗 dsDNA 抗体效价下降了 48%,对照组却仅仅下降了 5%,说明 LJP394 对 SLE 具有一定的治疗效果^[17]。

4. 抗 CD40L 单克隆抗体:CD40L 与 CD40 相结合后引起 B 细胞增殖、分化,对自身抗体的产生和人体脏器,特别是肾组织的损伤起到了重要的作用。处于活动期的 SLE 患者的血清中抗 dsDNA 抗体水平与可溶性 CD40L 水平升高有着一定的相关性^[18]。Davis 等^[15]研究表明 23 例 SLE 患者使用抗 CD40L 抗体进行治疗,治疗过程中评估抗 CD40L 抗体的药理作用 and 安全性,研究结果表明了抗 CD40L 抗体对 SLE 的治疗拥有很好的安全性和耐受性。

五、免疫球蛋白静脉滴注

迄今为止,免疫球蛋白静脉滴注 (intravenous immune globulin, IVIG) 的作用机制与阻断 FC 的受体及调节淋巴细胞免疫功能有关。IVIG 治疗 SLE 的研究报道已经有很多了,虽然大多数 SLE 患者对其治疗效果反应并不好,但是患者的病情大多数都有得到一定的控制。IVIG 的长期治疗效果尚未完全被肯定,有研究表明了关节炎、发热和血小板的下降等 SLE 表现对 IVIG 的治疗反应效果良好,但 SLE 的皮肤表现在用 IVIG 治疗过程中并没有明显的改善。当其他药物治疗中重度的 SLE 患者无效时,或存在一些治疗禁忌证的时候,可用 IVIG 进行治疗^[19]。Camara 等^[20]研究报道 52 例 SLE 患者在 10 年时间里接受 IVIG 治疗并进行随访,研究结果表明 IVIG 可以有效的控制 SLE 患者的病情发展,并且不良反应较少。特别是皮肤、血液和心脏受累等方面疾病无法使用其他药物治疗时,IVIG 将成为治疗 SLE 的首选。

六、造血干细胞移植

造血干细胞移植主要通过自体或异体的干细胞移植进行治疗,清除免疫系统的异物,曾被用于肿瘤及免疫缺陷疾病方面的治疗。在许多的研究报道中都建议用造血干细胞移植来治疗严重的或者是威胁到生命的 SLE 患者。基于安全性方面的考虑,现在更主张使用自体造血干细胞移植进行 SLE 的治疗。Wang 等^[21]研究报道 1 例 25 岁的重症 SLE 年轻患者,给予造血干细胞移植治疗,并随访 36 个月时间,结果表明患者外周血单核细胞增加,SLE 疾病活动性指数评分下降,造血干细胞移植治疗可能成为治疗 SLE 的一种新的有效治疗方式。

七、血浆置换

血浆置换是用于清除血浆中的病理成分,这些病理成分包括:功能异常的血浆成分(如异常免疫球蛋白、免疫复合物、补体等)和有毒物质(如代谢性有毒物质、毒物、药物等)。从而降低血浆中多种抗体的效价,使抗淋巴细胞的抗体水平得到降低,改善细胞的吞噬功能^[22]。为了预防和改善血浆置换后机体抗体所产生的反跳反应,一般情况下血浆置换须同免疫抑制药物一同使用,具有快速缓解患者病情的疗效。

八、基因治疗

当前的 SLE 治疗方式中以基因治疗最有发展前景,但是引起 SLE 的发病基因尚不明确,所以很多的基因治疗尚还处于动物研究和致病基因探讨阶段,临床的人体实验还处于起步阶段。Kytteris 等^[23] 报道使用基因治疗技术可以针对性的治疗 SLE,在动物模型中,基因治疗可以有效的治疗 SLE。在人体实验中,基因治疗有望纠正 SLE 治疗后产生的不良反应及异常免疫应答。Pradhan 等^[24] 报道通过聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性在 100 位符合美国风湿病学会标准的 SLE 患者以及 100 位健康人进行对照实验。采用 SLE 疾病活动性指数评分进行评价,MBL2 基因变异等位基因与 SLE 病情的严重程度有关。此外,基因产物如何在体内稳定并持续的表达出来,目前还未找到明确的解释方式。但是无论如何,基因治疗已经是 SLE 未来研究的一个重要方向,也为未来治疗 SLE,甚至为未来彻底治愈 SLE 带来了希望。

1. 细胞因子:转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 是具抗炎作用的细胞因子,其不仅能抑制 B 淋巴细胞,CD4⁺T 淋巴细胞等的功能,还对 IFN- γ 和 TNF- α 等促炎因子起拮抗作用。有文献报道称,给小鼠肌肉注射表达 TGF- $\beta 1$ 基因的质粒,能明显抑制迟发型超敏反应的发生,而且小鼠肌肉同时注射表达 IF-2 和 TGF- $\beta 1$ 的质粒,IF-2 的促炎作用能明显地被消除,且注射处不会引起单核细胞或嗜中性粒细胞的浸润^[25]。给 6~26 周龄的 MRL-lpr/lpr 狼疮小鼠持续每月注射表达 TGF- $\beta 1$ 基因的质粒,存活率高达 70%,而对照组仅 40%。染色质和类风湿因子抗体含量减少,IgG 含量下降了 50%,小鼠相关器官功能得到改善。尽管在模型小鼠上取得了较为可观的结果,但于人体中增强 TGF- $\beta 1$ 表达仍需要多方面考虑。

2. 细胞因子抑制剂:细胞因子抑制剂包括可溶性

的受体或抗体,具有无毒和长期存在的优势,因而是理想的治疗切入点。Mageed 等^[25] 针对 IFN- γ 构建了表达 IFN- γ R 和 IgG1-Fc 的质粒,且发现,对于非肥胖性糖尿病小鼠,使用质粒介导的基因疗法效果好于敲除 IFN- γ 基因。通过肌肉注射,同时采用电穿孔将质粒导入 MRL-lpr/lpr 狼疮小鼠体内,能避免其过早死亡、降低抗体的效价及抑制器官病变。于人来说,抑制体内相关细胞因子能有效降低自身免疫反应,尽管其有无毒的优势,但长期存在所产生的不良反应仍不确定。

3. E4BP4:E4BP4 基因是促进造血干细胞转化为 NK 细胞的主宰基因。有研究发现,在 SLE 患者 CD4⁺T 细胞中 E4BP4 过表达,尤其是在经糖皮质激素治疗后的患者。其能通过过表达抑制 T 淋巴细胞的激活和 T、B 淋巴细胞之间的相互作用来减弱自身免疫反应,为 SLE 的治疗靶点提供了新思路。

4. miRNA:miRNA 是一种保守的,长度为 21~24 个碱基的非编码 RNA,,具有在翻译水平上调控基因表达的功能。其中与 SLE 关系最为密切的是 miR-146a,一组 Meta 分析显示,miR-146a 中两个单核苷酸多态性(rs57095329 和 rs2341697)与 SLE 的发生相关。SLE 患者中 miR-146a 表达不足会导致多个靶蛋白的异常堆积以及 I 型 IFN 信号通路异常激活,从而参与了 SLE 的发病过程,因此,改变 SLE 患者体内该 RNA 的表达水平有望成为潜在的治疗手段。

综上所述,SLE 是一种多因素所引起的自身性免疫疾病,其发病的机制还未获得明确的阐述。新型免疫抑制剂、生物治疗和造血干细胞移植等治疗方法已经初步显示出了显著的治疗效果,但是这些治疗方法还需要大量的实验研究和临床研究进一步证实。此外,基因治疗在 SLE 的治疗中也显示出了其独特的疗效。其中基因治疗最主要的是为 SLE 的发病基因进行检测和基因定位,再进一步的进行相关的治疗,尽管基因治疗大部分仍处于动物模型试验阶段,但随着研究的不断深入,SLE 的治疗将会不断地被发展和完善,也希望基因治疗可以为 SLE 的彻底治愈带来希望,使 SLE 的治疗进入一个崭新的研究阶段。

参考文献

- Kelly JA, Thompson K, Kilpatrick J, et al. Evidence for a susceptibility gene (SLEH1) on chromosome 11q14 for systemic lupus erythematosus (SLE) families with hemolytic anemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(18): 11766-11771
- Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB, et al. A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-

- pair families [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(25): 14875 – 14879
- 3 Chamaillard M, Philpott D, Girardin SE, *et al.* Gene – environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(6): 3455 – 3460
 - 4 Graham RR, Ortmann WA, Langefeld CD, *et al.* Visualizing human leukocyte antigen class II risk haplotypes in human systemic lupus erythematosus [J]. *Am J Hum Genet* 2002, 71(3): 543 – 553
 - 5 Mitchell DA, Pickering MC, Warren J, *et al.* C1q deficiency and autoimmunity: the effects of genetic background on disease expression [J]. *J Immunol*, 2002, 168(5): 2538 – 2543
 - 6 Liu JL, Zhang FY, Liang YH, *et al.* Association between the PD1. 3A/G polymorphism of thePDCD1gene and systemic lupus erythematosus in European populations: a Meta – analysis [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(4): 425 – 432
 - 7 Davis JC, Austin H, Boumpas D, *et al.* A pilot study of 2 – chloro – 2' – deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus – associated glomerulonephritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(2): 335 – 343
 - 8 Choi D, Kim BH, Lee MK, *et al.* Effects of water – soluble tacrolimus – PEG conjugate on insulin – dependent diabetes mellitus and systemic lupus erythematosus [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(8): 1301 – 1310
 - 9 Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, *et al.* Low – dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus [J]. *Arch Dermatol*, 2003, 139(1): 50 – 54
 - 10 Cortés – Hernández J, Torres – Salido M, Castro – Marrero J, *et al.* Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(3): 616 – 623
 - 11 Hou LF, He SJ, Li X, *et al.* Oral administration of artemisinin analog SM934 ameliorates lupus syndromes in MRL/lpr mice by inhibiting Th1 and Th17 cell responses [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(8): 2445 – 2455
 - 12 Wang J, Zhao Y, Zhang J, *et al.* Impact analysis of autoantibody level and NR2 antibody level in neuropsychiatric SLE treated by methylprednisolone combined with MTX and DXM intrathecal injection [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(2): 1005 – 1009
 - 13 Bobé P, Bonardelle D, Benihoud K, *et al.* Arsenic trioxide: a promising novel therapeutic agent for lymphoproliferative and autoimmune syndromes in MRL/lpr mice [J]. *Blood*, 2006, 108(13): 3967 – 3975
 - 14 Lenschow DJ, Zeng Y, Montag A, *et al.* Long – term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg [J]. *Science*, 1992, 257(5071): 789 – 792
 - 15 Davis JC, Totoritis MC, Rosenberg J, *et al.* Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40 – ligand (IDEC – 131) in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28(1): 95 – 101
 - 16 Sanchez – Niño MD, Ortiz A. That Obscure Object of Desire: in systemic lupus erythematosus B – cell activating factor/B – lymphocyte stimulator is targeted both by the immune system and by physicians [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(3): 394 – 400
 - 17 Anolik JH, Aringer M. New treatments for SLE: cell – depleting and anti – cytokine therapies [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005, 19(5): 859 – 878
 - 18 Tocoian A, Buchan P, Kirby H, *et al.* First – in – human trial of the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of a PEGylated anti – CD40L antibody fragment (CDP7657) in healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2015, 24(10): 1045 – 1056
 - 19 Zandman – Goddard G, Orbach H, Shoenfeld Y. Novel approaches to therapy for systemic lupus erythematosus: update 2005 [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2005, 1(2): 223 – 238
 - 20 Camara I, Sciascia S, Simoes J, *et al.* Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a series of 52 patients from a single centre [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2013, 32(1): 41 – 47
 - 21 Wang Q, Qian S, Li J, *et al.* Combined transplantation of autologous hematopoietic stem cells and allogenic mesenchymal stem cells increases T regulatory cells in systemic lupus erythematosus with refractory lupus nephritis and leukopenia [J]. *Lupus*, 2015, 24(11): 1221 – 1226
 - 22 Cavoli G, Bono L, Tortorici C, *et al.* Plasmapheresis in renal diseases: Personal experience [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(1): 137 – 138
 - 23 Kyttaris V, Juang Y, Tsokos G. Gene therapy in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2004, 13(5): 353 – 358
 - 24 Pradhan V, Surve P, Rajadhyaksha A, *et al.* Mannose binding lectin (MBL) 2 gene polymorphism & its association with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) patients from western India [J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(2): 199 – 204
 - 25 Mageed R, Prud'homme G. Immunopathology and the gene therapy of lupus [J]. *Gene Ther*, 2003, 10(10): 861 – 874

(收稿日期:2015 – 10 – 31)

(修回日期:2015 – 11 – 20)

~~~~~

## 欢迎订阅      欢迎赐稿