

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.035

系统性红斑狼疮相关药物治疗的研究进展*

柴富综述,王春芳[△]审校

右江民族医学院附属医院检验科,广西百色 533000

关键词:系统性红斑狼疮; 药物; 靶向药物; 感染

中图分类号:R593.24+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)10-1423-05

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以局部或全身炎症反应为特征的自身免疫性疾病,发病隐匿,潜在发病率和病死率高,SLE 患者有不同的症状和体征,临床诊断 SLE 的重要依据是自身抗体的产生。当前 SLE 的病因尚不明确,研究者多参考 2019 年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)和美国风湿病学会(ACR)联合发布的 SLE 诊断分类标准,从不同角度对其发病机制进行探究。SLE 的发病机制与基因易感、慢性感染、遗传、免疫和环境等多个因素均有关,加快 SLE 的早期诊断成为治疗疾病的关键环节。目前 SLE 的临床治疗多以激素和免疫抑制剂为主,由于这些药物特异性差,长期使用会伴随严重甚至危及生命的不良反应。近年来,新型靶向药物的不断出现为 SLE 的临床治疗提供了新的选择,这些靶向药物具有服用方便、不良反应小、效果明显、代谢快、特异性高等特点,值得深入研究。SLE 有多种表现,从轻微的黏膜皮肤表现到多器官和严重的中枢神经系统受累等多种免疫致病途径均在 SLE 的发生中起重要作用。SLE 在全球因种族、年龄和性别不同,疾病受累程度差异明显。在系统性回顾全球 SLE 的发病率和患病率时发现,最高为北美,发病率和患病率分别是 23.2/100 000 和 241/100 000^[1]。据报道,我国大陆 SLE 的患病率为 30/100 000~70/100 000^[2-3],以女性患者多见,考虑到现代医学治疗的影响,SLE 患者的预期寿命已有所提高,5 年平均生存率为 82%~90%^[4],但 SLE 患者的临床缓解率和完全缓解率都不到 3.5%。目前,药物是 SLE 患者治疗必不可少的环节,随着医药领域的快速发展,治疗 SLE 相关药物从化学药物到生物制剂再到小分子化学制剂,治疗方式的选择与之前相比也有所改进,SLE 在诊断和治疗方面也取得了明显成效。但 SLE 是一种慢性、多层次和复杂的自身免疫疾病,其临床表现、进化历程和预后差异很大,相关药物的使用中仍存在一些不足之处需要改进。本文将从 SLE 的治疗原则入手,探究相关药物优势与不足的同时,寻求新的治疗策略,以供研究者借

鉴和思考。

1 治疗原则

个体化方案可根据临床数据、损伤程度、疾病分型及个人体质的不同制订,使治疗更具有方向性,而病情的合理评估是治疗环节的关键所在。在过去 50 年里,一些最常见的慢性病的治疗策略已经从基于症状的方法发展到基于目标的方法,如 SLE“达标治疗”(T2T)的提出^[5],这是对现有治疗的一种优化。T2T 的使用已经在许多医学领域确立,其主要目的是预防损害、控制疾病活动度和改善与健康相关的生活质量,最大限度地提高治疗的有效性和减轻药物的毒性作用,成为改善患者治疗结果的一种方式,T2T 有望应用于 SLE 患者高质量的护理中。目前,T2T 已经建议将“缓解”确定为治疗 SLE 的目标^[6],并进行了相关的研究和讨论,但其实际可操作性仍需要进一步论证。由于地区差异,我国 SLE 患者的临床表现与国外不尽相同,为此我国多家机构联合制订了《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》。该指南强调,SLE 的治疗原则是早期、个体化治疗,最大限度地延缓疾病进展,降低器官损害和改善预后,这极大地提高了治疗的科学性;加之曾小峰教授^[7]短期达标治疗和长期达标治疗“双达标”的提出,更加细化了 SLE 的治疗原则,有利于患者更好地控制疾病。

2 SLE 传统抗炎治疗

SLE 是一种病因不明的慢性炎症性疾病,患者体内 B 和 T 淋巴细胞对环境刺激呈失调状态,加之自身抗体的形成,严重影响了人体正常的免疫功能。感染是引发炎症的关键环节,目前有研究表明某些微生物(如病毒、细菌或真菌)和寄生虫将造成不同程度的炎症反应^[8],同时可能在宿主抗原的免疫耐受破坏和随后的免疫功能障碍中发挥作用。因此,抗炎药物的临床应用成为 SLE 治疗的必然选择。糖皮质激素(GC)具有较强的抗炎和免疫抑制作用,其通过降低内皮细胞通透性和产生黏附分子来抑制促炎细胞因子的产生,抑制白细胞的招募,在维持体内代谢平衡和正常

* 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(8196030)。

[△] 通信作者,E-mail:578457776@qq.com。网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220429.1147.006.html>(2022-05-10)

脏器生理功能中发挥了重要作用。GC的抗炎作用依赖于该药的经典基因组途径,以GC与其受体(GR)结合为起始,经过易位至细胞核来发挥转录抑制和转录激活的功能。在转录抑制中,GC-GR复合物通过干扰促炎转录因子的活性来下调促炎蛋白的合成^[9]。在转录激活中,GC-GR复合物通过与特定基因序列结合来促进某些调节蛋白的合成,包括糖异生、皮肤萎缩、骨形成抑制等。因此,GC在发挥抗炎作用的情况下,也伴随药物毒性作用引发的不良反应。GC有关的不良反应与其应用的日剂量、总剂量、用药时间及经验用药密切相关,大剂量会导致丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱,服用GC的长期目标应该是将每日剂量降至 ≤ 7.5 mg或停止使用。另一类抗炎药物为非甾体抗炎药(NSAIDs),其是目前临床使用较频繁的处方药,主要适用于轻、中度的解热、抗炎、镇痛及风湿类炎症等,还可通过耗尽炎症微环境来抑制癌细胞的生存和增殖。传统NSAIDs的机制是通过影响环氧化酶1(COX-1)和环氧化酶2(COX-2)的生物活性来阻碍花生四烯酸代谢为前列腺素(PG)。其中COX-1在人体多个组织中分布,它与细胞内环境稳态、胃肠道完整和血小板相关功能有关。COX-2是一种诱导型酶,其多在组织发生炎症时表达。选择性NSAIDs可特异性结合COX-2,在控制炎症的同时,也减轻了胃肠道的不良反应。为了应对长期服用NSAIDs产生的不良反应,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了一份健康咨询,指出NSAIDs应该以最低的有效剂量使用,并在符合个体患者治疗目标的最短时间内使用^[10]。为了减轻毒性作用,提高生物利用率,可以对这类药物进行化学修饰;同时,可利用NSAIDs的前体形式设计具有增强功效的组合制剂,以更安全的方式使用此类药物。

3 SLE免疫抑制治疗

免疫抑制剂是风湿疾病治疗的一类常用药物,其通过抑制机体异常免疫表达来控制体内细胞及体液免疫应答,减轻组织免疫损伤,从而达到降低患者免疫力的作用。该类药物治疗机制包括:清除致敏淋巴细胞、清除机体异常免疫反应中的淋巴细胞、清除非特异炎症中的非淋巴样细胞和抑制残存的淋巴样细胞的功能。常用免疫抑制剂有硫唑嘌呤(AZA)、霉酚酸酯(MMF)、他克莫司(TAC)、环磷酰胺(CYC)等,且常采用联合用药的方式来提高疗效。临床上免疫抑制剂的使用,极大减轻了风湿疾病患者的负担,其中AZA、MMF和TAC已成为风湿疾病治疗的重要选择,MMF和AZA均可抑制嘌呤的合成通路,进而抑制细胞增殖。AZA常用于SLE的治疗,但在狼疮肾炎(LN)的治疗中AZA的疗效不如CYC,现对本类药物作简单介绍。

羟氯喹(HCQ)是临床治疗常用的抗疟药,常与免疫抑制剂联合用药,它的药理机制包括抗炎和免疫调

节。多伦多SLE研究团队的一项研究表明,在疾病的前5年,超过60%的时间使用抗疟药治疗可能会减少SLE发病次数,降低损伤累积范围和GC累积用量^[11]。HCQ引起的碱化可导致溶酶体的膨胀和空泡化,进而抑制了溶酶体功能,包括酶的释放、受体再循环、质膜修复、细胞信号传导和能量代谢^[12]。这类药物的免疫调节作用是由免疫抑制、抗炎、抗凝、光保护等机制介导的,通过免疫调节有助于维持代谢平衡、保护脏器、改善SLE活动性及降低病死率和感染等并发症的出现。《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》建议GC联合HCQ治疗效果不佳或无法将激素剂量调整至相对安全剂量以下的患者应联合使用免疫抑制剂^[13]。AZA是由6-巯基嘌呤合成的嘌呤类似物,它是一种拮抗嘌呤的免疫抑制剂,在体内经过一系列代谢后,生成物可与细胞DNA、RNA整合使DNA正常结构受损,导致细胞大小和多核形态改变,通过错配修补途径触发细胞周期停滞和凋亡;AZA也可通过调节RAS相关的C3肉毒素底物1(RAC-1)的活性,将CD28的共刺激信号转化为细胞凋亡信号,从而起到免疫抑制的作用。临床上,虽然CYC和泼尼松均被认为是严重LN的主要治疗方法,有研究建议用CYC仅在短期内用于LN的初始控制,然后用泼尼松和AZA维持治疗,但有研究指出与长期使用CYC的患者相比,短期使用CYC会增加停药后的复发率。总体来说,AZA对SLE患者的治疗是有效的。1896年,科学家首次从青霉菌分离出MMF的活性代谢产物霉酚酸(MPA),此后MPA的合成途径更加多样化。MPA是一种有效的、选择性的、可逆的肌苷单磷酸脱氢酶(IMPDH)抑制剂,可作用于鸟嘌呤核苷的从头合成途径,使DNA的正常合成受阻。因T和B淋巴细胞的增殖建立在鸟嘌呤的从头合成途径之上,而其他细胞主要依赖补救途径,所以MPA可利用免疫调节机制用于SLE的治疗中。有meta分析显示,相比AZA,MMF是维持LN缓解的有效选择^[14]。但由于MMF的药物代谢动力学受到多方面因素的影响,比如患者间的个体差异、患者肾功能、与其他免疫抑制剂的联用等,因此MPA在血浆中的浓度应该受到严密的监控。2019年EULAR同欧洲肾脏病学会-欧洲透析和移植协会联合制定的LN管理推荐中建议Ⅲ/Ⅳ型LN使用MMF或低剂量静脉CYC进行诱导缓解,单纯Ⅴ型LN则首选MMF诱导缓解治疗,LN的维持治疗建议使用MMF或AZA^[15]。也有数据分析发现,CYC、MMF和TAC的疾病缓解率相似,可以作为无应答者的代替品,但TAC治疗肾外SLE的疗效和安全性尚不明确。

4 靶向药物

传统的治疗药物特异性低,长期用药不良反应较大。近年来,随着医药研究突飞猛进,各种靶向药物相继出现,主要包含两大类,分别为生物制剂和小分

子靶向药物,其主要机制包括抑制 B 和 T 淋巴细胞的活化,阻断免疫细胞间的相互作用,以及抑制细胞因子的产生等。靶向药物可以作用于特定的病变部位,通过增加目标局部的药物浓度来减轻药物对正常组织和细胞的毒性作用,也提高了治疗的特异性。

4.1 针对 B 淋巴细胞的靶向药物 由于自身抗体与 SLE 的发病密不可分,说明体液免疫的研究有利于深入了解 SLE 的发病机制,因作用于 B 细胞表面的靶点不同,药物选择也不尽相同。贝利木单抗已于 2011 年获得 FDA 和欧洲药品监管局(EMA)正式批准,成为近 50 年来首个获批用于 SLE 治疗的靶向药物。B 淋巴细胞激活因子(BAFF)是一种肿瘤坏死因子(TNF)样细胞因子,支持 B 细胞在不同发育阶段的生存和分化。贝利木单抗的作用靶点是与其有较高亲和力的 BAFF,药物的结合将影响 BAFF 作用于 B 细胞表面上的受体,抑制 B 细胞的增殖、分化及血清中自身抗体的生成。在 21 个国家的 107 个地点进行的一项为期 104 周的试验中,使用贝利木单抗治疗的试验组和使用安慰剂治疗的对照组都采用了标准治疗方式,试验组发生肾脏相关事件概率和病死率低于对照组,证明了贝利木单抗加标准治疗的实用性^[16]。有研究表明,贝利木单抗可明显减缓 SLE 的疾病活动度,减少泼尼松^[17]和 GC 的用量,但长期服用此药将增加抑郁症的风险,可见贝利木单抗仍有较大的改善空间。

利妥昔单抗(RTX)是一种选择性靶向 B 细胞特异性表面分子 CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体,CD20 是一种局限于 B 细胞谱系的细胞表面蛋白,它首先在骨髓中的早期前 B 细胞阶段表达,并在 B 细胞发育过程中持续存在,直到最终分化为浆细胞。SLE 是一种具有复杂发病机制的自身免疫性疾病,B 细胞耗尽策略一直备受关注。RTX 治疗 SLE 可以通过抗体依赖细胞介导和补体介导的细胞毒作用来诱导细胞凋亡,B 细胞的不断消耗,自身免疫对机体的损伤不断减弱。因 CD20 不在造血干细胞、正常浆细胞和其他正常的组织中出现,所以 RTX 可有效避免广泛的免疫抑制,提高了用药的安全性。尽管缺乏试验证据,但许多观察性研究显示了 RTX 在治疗难治性 LN 和严重非肾性 SLE 表现方面的疗效^[18]。同时,非肾性 SLE 和肾性 SLE 的两项大型 III 期随机安慰剂对照试验已经达到预期目标,尽管目前没有执照。目前正在评估 RTX 和贝利木单抗联合治疗的疗效,理论上具有很强的合理性,但还需要临床研究及病例报告的证实。

Anifrolumab 是一种在研的针对 I 型干扰素(IFN)受体亚基 1 的人单克隆抗体,SLE 患者体内 I 型 IFN 基因标志升高明显,而 I 型 IFN 是参与炎症反应的细胞因子。因此,Anifrolumab 可通过阻断所有 I 型 IFN 的活性,用于 SLE 的治疗。目前,该单抗

药物处于治疗 SLE 关键 III 期试验,TULIP2(一项多中心、多国、随机、双盲、安慰剂对照 III 期研究)将研究结果发表于医学期刊《新英格兰医学杂志》上,该研究达到了主要终点,结果显示 Anifrolumab 组患者的不良事件包括呼吸道感染、鼻咽炎、输液相关反应,不良事件的发病例数低于安慰组,还有 GC 减量情况和皮肤病的严重程度均优于服用安慰剂^[19],但此药的疗效和安全性仍需进行更多的试验验证。

4.2 针对 T 淋巴细胞的靶向药物 由于 T 细胞的活化在 SLE 的发病机制中起重要作用,且患者体内 T 细胞常表现为异常状态,因此 T 细胞靶向药物的研制非常重要。阿巴西普是一种用于治疗类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的药物,它是由一种白细胞分化抗原 CTLA-4 和细胞外结构融合的免疫球蛋白 IgG1 的 Fc 区组成的融合蛋白,可通过中断 CD80/CD86 与 CD28 的相互作用来调节 T 细胞共刺激分子^[20]。T 细胞的激活并攻击抗原产生免疫应答需要两个信号,对于信号 1,APC 必须与主要组织相容性复合体(MHC)分子结合,并把结合物呈递给 T 细胞表面的 T 细胞受体;对于信号 2,APC 必须在其细胞表面呈递 B7 蛋白质至 T 细胞表面上的 CD28 蛋白质。阿巴西普可与 B7-1 和 B7-2 结合阻断信号 2 通路,使得 T 细胞不能被激活。研究表明,阿巴西普的 II b 期临床研究未达到以英岛狼疮评定组指数为标准的主要/次要终点^[21]。这种不理想的结果,可能与研究设计缺陷有关,需要后期的不断优化,但从阿巴西普治疗 SLE 患者的安全性来看,在难治性病例中,此药可视为一种备用选择。

4.3 针对细胞因子的靶向药物 1979 年,在自身免疫性疾病患者体内发现 IFN 增多,SLE 患者体内的 IFN 水平与疾病的活动性及 DNA 抗体水平呈正相关,此外,经 IFN- α 治疗后,丙型肝炎病毒或恶性肿瘤患者可出现自身免疫性甲状腺疾病和 SLE 样综合征等,这充分说明 IFN- α 可以促进炎症反应而加速了 SLE 的发病。SLE 患者的血清可以刺激单核细胞分化成具有抗原呈递作用的树突状细胞,促进了 IFN- α 的生成,而 IFN- α 可与大多数有核细胞质膜上表达的特异性 IFN 受体^[22]连接来引发机体免疫系统的紊乱。随着 I 型 IFN 信号通路在自身免疫性疾病中的意义越来越受到重视,许多单克隆抗体和小分子抑制剂被设计用于靶向 I 型 IFN 信号通路治疗自身免疫性疾病,部分针对 IFN 的单抗已经开展了 III 期临床试验,显示出出色的疗效和安全性。其中,西伐木单抗(Sifalimumab)是一个不错的选择,它是一种人源性抗 IFN- α 抗体。最近一项 II b 期临床试验表明,Sifalimumab 在中度至重度活动性 SLE 患者中具有抑制 IFN 基因表达的作用,患者的疾病活动度和关节损伤得以缓解^[23]。因此,进一步探索 I 型 IFN 信号通路在自身免疫性疾病中的作用,以开发更有效和安全的

治疗方法是非常重要的。

细胞因子对 SLE 的发病起作用,例如,白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-15 等在 SLE 患者的血清中均有所增加。其中,IL-15 作为最近发现的一种可溶性的细胞因子,在肿瘤领域研究较广,其可由活化的单核-巨噬细胞、表皮细胞和成纤维细胞等多种细胞产生,在 T 细胞和 B 细胞的增殖分化起重要作用。IL-15 与其他细胞因子作用能够刺激免疫球蛋白的分泌,抗 IL-15 单克隆抗体理论上利用它的特异性有利于 SLE 患者的临床治疗,但现在还鲜见相关临床治疗案例的报道。SLE 的发病机制仍不明确,相关细胞因子的多层次分析研究有利于为今后 SLE 的新靶点治疗提供依据。

巨噬细胞移动抑制因子(MIF)是一种上游炎症细胞因子,由多类型细胞释放,如巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞和肾近端管状上皮细胞。MIF 可结合其同源受体 CD74,导致丝裂原活化蛋白激酶通路被激活,促进细胞周期的进展并抑制了 p53 介导的信号通路,为细胞的增殖提供条件^[24]。随着对 MIF 在病理生理机制的深入研究,目前确认了其在体内多种疾病发病过程中起重要调节作用,其中 MIF 在与 SLE 相关的肺动脉高压(PAH)和 LN 患者体内都呈高表达状态。从机制的角度分析,MIF 抑制剂的研发有利于 SLE 患者疾病的治疗,如全人源抗 MIF 单克隆抗体是一个最初用于治疗 LN,并在临床试验中取得一定进展的药物,但最终因为纳入患者较少而被终止^[25],目前还有相关药物仍在研制中。

5 展 望

近年来,随着对 SLE 发病机制的研究不断深入,从组织病理学层面到细胞和分子生物学层面,进而推动了 SLE 药物治疗学的进展^[26],SLE 的治疗药物越来越多,尤其是靶向药物的应用,明显缓减了病情的恶化,有的甚至改善了病情。目前因为 SLE 的发病机制不明确,相关药物的作用优缺点明显,尚未做到对因治疗。因 SLE 的发病是由多个致病条件综合的结果,建议临床从药物的联合应用寻求突破。由于西药治疗 SLE 的周期长,毒性作用明显,临床加强了中药的研发和应用,中药治疗根据个人体质症状不同,多采用分型辨证施治的方法进行治疗,极大地改善及减轻了激素和免疫抑制剂的毒性作用,且取得了一定的治疗成效,减缓了 SLE 的活动程度,有助于预防多重感染的发生,有效防治了 SLE 患者的病情恶化。

6 小 结

SLE 发病机制的异质性表现提醒医务者,单一的治疗方案已经难满足临床需求。当临床脏器损伤累积、不良反应和疗效没能达到预期目标时,寻求新的、有效的,以及有针对性的用药方案至关重要。靶向药物因特异性强而被熟知,在药物设计时应考虑促炎途径和血清学异常,采用多靶点治疗来缓解或降低疾病

的活动度。当前,SLE 仍有较多难题有待解决,如 SLE 并发假性肠梗阻、SLE 并发肾损伤、SLE 引发的 PAH 及感染等。SLE 相关的循证医学研究仍不够完善,临床优质的治疗方案不足,但随着 SLE 治疗手段的不断完善、临床数据的积累及新药的研发,有望逐渐满足精准医学的临床需求,为患者提供更加优质的药物选择。

参考文献

- [1] STOJAN G, PETRI M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(2):144-150.
- [2] ZENG Q Y, CHEN R, DARMAWAN J, et al. Rheumatic diseases in China [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(1):1-11.
- [3] REES F, DOHERTY M, GRAINGE M J, et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Rheumatology (Oxford, England)*, 2017, 56(11):1945-1961.
- [4] ZIMLICHMAN E, ROTHSCHILD J, SHOENFELD Y, et al. Good prognosis for hospitalized SLE patients with non-related disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11):1090-1093.
- [5] VAN VOLLENHOVEN R F, MOSCA M, BERTSIAS G A, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(6):958-967.
- [6] VAN VOLLENHOVEN R, VOSKUYL A, BERTSIAS G, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3):554-561.
- [7] 潘锋. 系统性红斑狼疮治疗需要实现“双达标”:访北京协和医院风湿免疫科主任曾小峰教授 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(17):1-3.
- [8] ILLESCAS-MONTES R, CORONA-CASTRO C C, MELGUIZO-RODRÍGUEZ L, et al. Infectious processes and systemic lupus erythematosus [J]. *Immunology*, 2019, 158(3):153-160.
- [9] DENG J, CHALHOUB N E, SHERWIN C M, et al. Glucocorticoids pharmacology and their application in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2019, 49(2):251-259.
- [10] BINDU S, MAZUMDER S, BANDYOPADHYAY U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 180:114147.
- [11] PAKCHOTANON R, GLADMAN D D, SU J, et al. More consistent antimalarial intake in first 5 years of disease is associated with better prognosis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(11):1548.
- [12] PONTICELLI C, MORONI G. Hydroxychloroquine in

- systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Expert Opin Drug Safety*, 2017, 16(3):411-419.
- [13] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(3):172-173.
- [14] GROOT N, DE GRAEFF N, AVCIN T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative[J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2017, 76(11):1788-1796.
- [15] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2020, 79(6):713-723.
- [16] FURIE R, ROVIN B H, HOUSSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *New Engl J Med*, 2020, 383(12):1117-1128.
- [17] ZHANG F, BAE S C, BASS D, et al. A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea[J]. *Ann Rheumatic Dis*, 2018, 77(3):355-363.
- [18] BASTA F, FASOLA F, TRIANTAFYLLIAS K, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) therapy: the old and the new[J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7(3):433-446.
- [19] MORAND E F, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(3):211-221.
- [20] PIMENTEL-QUIROZ V R, UGARTE-GIL M F, ALAR
- CÓN G S. Abatacept for the treatment of systemic lupus erythematosus [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(4):493-499.
- [21] MERRILL J T, BURGOS-VARGAS R, WESTHOVENS R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multi-center, exploratory, phase II b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10):3077-3087.
- [22] SCHREIBER G. The molecular basis for differential type I interferon signaling[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(18):7285-7294.
- [23] TAKEUCHI T, TANAKA Y, MATSUMURA R, et al. Safety and tolerability of sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a multicenter, phase 2, open-label study[J]. *Modern Rheumatol*, 2020, 30(1):93-100.
- [24] HUANG H, CHEN D, PU J, et al. The small molecule macrophage migration inhibitory factor antagonist MIF098, inhibits pulmonary hypertension associated with murine SLE [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 76:105874.
- [25] BILSBORROW J B, DOHERTY E, TILSTAM P V, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a therapeutic target for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Opin Ther Tar*, 2019, 23(9):733-744.
- [26] MOHAMED A, CHEN Y, WU H, et al. Therapeutic advances in the treatment of SLE[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72:218-223.

(收稿日期:2021-09-15 修回日期:2022-03-08)

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.10.036

鲍曼不动杆菌血流感染的流行病学及治疗进展*

陆雨晴¹综述, 王会中^{1,2 Δ} 审校

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东广州 510000 ; 2. 北京市解放军第三〇五医院检验科, 北京 100000

关键词: 鲍曼不动杆菌; 血流感染; 流行病学; 耐药

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)10-1427-04

血流感染是指病原微生物进入血流引起患者全身感染, 导致菌血症、败血症和脓毒症, 严重者可引起休克、多器官功能衰竭甚至死亡。鲍曼不动杆菌属于非发酵型革兰阴性杆菌, 是条件致病菌, 可引起呼吸系统、血液系统、泌尿系统感染。近年来, 由鲍曼不动杆菌导致的血流感染逐渐引起人们的重视。全国细

菌耐药监测网的报告显示, 2014—2019 年每年从血液标本中分离出的非发酵菌中鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌构成比最高^[1]。其中, 鲍曼不动杆菌对抗菌药物具有较高的耐药性, 临床在治疗其引起的血流感染时困难重重, 致使鲍曼不动杆菌血流感染所致的病死率逐渐上升^[2]。对引起血流感染的鲍曼不动杆菌进

* 基金项目: 北京市科委首都特色基金项目(Z151100004015208)。

Δ 通信作者, E-mail: wanghui.zhong305@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20220429.1148.008.html>(2022-05-10)