

Progress and Clinical Application of Targeted Therapy for Cutaneous Lesions in Systemic Lupus Erythematosus

Wanlu Wang Bin Li* Ying Wang

Jilin University Second Hospital, Changchun, Jilin, 130000, China

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease primarily characterized by immune dysregulation, with the skin being one of its frequently affected organs. Cutaneous lesions can significantly impair patients' quality of life and may also indicate disease activity and the risk of organ involvement. Traditional treatment regimens have limitations in efficacy and are associated with prominent adverse effects. The development of targeted therapies has brought breakthroughs in the diagnosis and treatment of SLE-related skin lesions. This article systematically reviews the therapeutic advancements targeting key pathways, including B cells, type I interferon signaling, T cell regulation, and cytokines, based on the pathogenesis of SLE skin lesions. It analyzes the clinical efficacy, safety, and appropriate indications of various targeted drugs, examines current challenges in clinical application, and outlines future research directions, providing a reference for precision therapy in SLE skin lesions.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus (SLE); Skin lesions; Targeted therapy; Immunomodulation; Clinical application

系统性红斑狼疮皮肤损害的靶向治疗进展与临床应用

王晚露 李滨* 王颖

吉林大学第二医院, 中国·吉林 长春 130000

摘要

系统性红斑狼疮SLE为一核心是免疫紊乱的自身免疫性疾病, 皮肤是其常受累的器官之一, 皮肤损害会让患者生活质量下降, 还可能预示病情活动与脏器受累风险。传统治疗方案有疗效局限、不良反应十分突出的问题, 靶向治疗的发展使SLE皮肤损害的诊疗有了突破, 此文根据SLE皮肤损害的发病机制, 系统说明靶向B细胞、I型干扰素通路、T细胞调控以及细胞因子等关键靶点的治疗进展, 分析各类靶向药物的临床应用成效、安全性和适宜场景, 剖析当前临床应用里面存在的问题与未来发展方向, 为SLE皮肤损害的精准治疗给予参考。

关键词

系统性红斑狼疮; 皮肤损害; 靶向治疗; 免疫调控; 临床应用

1 引言

系统性红斑狼疮 SLE 是种高度异质性的自身免疫疾病, 它有着多系统受累及自身抗体产生这样的核心特性, 全球患者大概有 341 万例, 其中我国患者高达 70 万至 100 万例, 位居世界首位。皮肤是 SLE 容易受累的器官之一, 超过 80% 的患者在病程当中会有不同类型的皮肤损害出现, 像颧部红斑、盘状红斑、亚急性皮肤型红斑狼疮、血管炎等多种表现。这些皮肤损害不只直接对患者的外观形象造成影响, 带来焦虑、抑郁等心理问题, 让生活质量降低, 还可能

作为疾病活动的关键标志, 暗示潜在的脏器受累风险。

SLE 皮肤损害的治疗将糖皮质激素和传统免疫抑制剂作为主要的治疗手段, 但是长期运用糖皮质激素会致使感染、骨质疏松、代谢紊乱等严重不良症状出现, 我国 SLE 患者糖皮质激素的运用率高达 84.13%, 比国际水平的 42.6% 高出很多。传统的免疫抑制剂存在着疗效个体差异较大、对部分难治性皮肤损害的效果不太理想等状况, 随着对 SLE 发病机理研究的不断深入, 免疫紊乱相关的关键信号通路被逐步揭露出来, 以生物制剂为代表的靶向治疗凭借其特异性较强、不良反应相对和缓的特点, 为 SLE 皮肤损害的医治给予了崭新的思路和策略, 大大推动了临床诊疗的发展。这篇文章会针对 SLE 皮肤损害的靶向治疗进展以及临床应用展开详细论述, 为临床实践给出参考。

【作者简介】王晚露 (1985-), 女, 中国吉林长春人, 本科, 主管护师, 从事皮肤与性病护理研究。

【通讯作者】李滨 (1987-), 女, 中国吉林长春人, 本科, 护师, 从事皮肤与性病护理研究。

2 系统性红斑狼疮皮肤损害的临床特征与发病机制

2.1 临床特征

SLE 皮肤损伤的临床表现十分复杂且多样化，有着很高的异质性，大体可被分为特异性和非特异性损害这两个类别，特异性损害由狼疮自身免疫反应直接所致，涉及了颧部红斑，该红斑呈现出对称分布于面颊以及鼻梁的蝶形模样，在日光照射之后会有所加重，这可是 SLE 最为典型的表现之一。盘状红斑，大多是圆形或者椭圆形的暗红色斑块，其表面覆盖有鳞屑，在愈合之后可能会遗留下瘢痕与色素沉着，再有亚急性皮肤型红斑狼疮，表现为鳞屑状红斑或者丘疹，比较容易在曝光部位发作，病情相对来说较为缓和，而非特异性损害包括有血管炎、雷诺现象、脱发、口腔溃疡等等，其中血管炎可呈现为紫癜、结节、溃疡等症状，在严重的时候可能会对皮肤功能产生影响^[1]。

2.2 发病机制

SLE 皮肤损害发病机制的核心是免疫功能紊乱所引发的自身抗体产生以及免疫复合物沉积，B 淋巴细胞的异常活化属于关键环节，活化后的 B 细胞大量进行增殖分化，生成抗核抗体、抗双链 DNA 抗体等众多自身抗体。自身抗体同相应抗原相结合形成免疫复合物，在皮肤组织的血管壁处给予沉积，对补体系统进行激活，释放出炎症因子，引发局部炎症反应，致使血管通透性得到增加、组织产生损伤，呈现出红斑、水肿、渗出等症状。

T 淋巴细胞亚群失衡在皮肤损害的产生及发展当中同样发挥着关键作用，辅助性 T 细胞 17 过度活化可分泌白细胞介素 -17 等炎症因子，推动炎症反应，而调节性 T 细胞功能存在缺陷。不可有效抑制异常的免疫反应，致使免疫耐受被打破，I 型干扰素通路的异常激活属于 SLE 关键的病理特征，I 型干扰素可促使树突状细胞成熟，提高抗原提呈能力，激活 T、B 细胞，放大免疫紊乱状况，使皮肤损害得以加重。另外像巨噬细胞、中性粒细胞等其他免疫细胞的异常浸润与活化，也会借助释放炎症介质参与到皮肤组织的损伤进程当中。

3 系统性红斑狼疮皮肤损害的靶向治疗进展

3.1 靶向 B 细胞治疗

B 细胞是 SLE 免疫紊乱的核心驱动细胞，靶向 B 细胞的治疗策略主要是运用抑制 B 细胞的活化、增殖方法，或者清除异常 B 细胞，减少自身抗体的产生，减轻免疫复合物沉积所造成的皮肤损害，目前临床应用较为成熟的药物有贝利木单抗和泰它西普，利妥昔单抗、CD19 靶向 CAR-T 细胞疗法等也呈现出良好的应用前景^[2]。

贝利木单抗是首个被批准用于治疗 SLE 的生物制剂，其作用机制是特异性结合 B 细胞激活因子 BAFF，依靠阻断 BAFF 与 B 细胞表面受体的结合，来抑制 B 细胞的增殖、

分化和存活，减少自身抗体产生。临床研究显示，贝利木单抗可有效改善 SLE 患者的整体病情活动度，对于有皮肤损害的患者，能把红斑、丘疹等症状明显减轻，降低疾病复发风险，并且可以减少糖皮质激素的用量，降低长期使用激素带来的不良反应。在临床应用方面，贝利木单抗适宜用于常规治疗效果不理想或者不能耐受的中重度 SLE 皮肤损害患者，对自身抗体阳性的患者疗效更为突出。

泰它西普是我国自主研发的抗体融合蛋白，有着独特的双重靶向方式，可同时结合并且抑制 BAFF 以及增殖诱导配体，BAFF 和 APRIL 都是 B 细胞活化以及存活的关键细胞因子，对其双重抑制可更全面地阻挡 B 细胞的异常活化，减少自身抗体生成。临床实践说明，泰它西普针对中重度 SLE 患者的皮肤损害有着不错的治疗作用，可迅速缓解皮肤炎症，提高皮肤症状评分，而且安全性良好，普通不良反应有注射部位反应、感染等等，多为轻度至中度，患者有较好耐受性。现如今，泰它西普已经获批用于常规治疗之后依旧处于高疾病活动状态的自身抗体阳性的 SLE 成年患者，为我国 SLE 皮肤损害患者给予了全新的治疗选择，利妥昔单抗属于抗 CD20 单克隆抗体，能特异性地和 B 细胞表面的 CD20 分子相结合，经由补体依赖的细胞毒性、抗体依赖的细胞毒性等机制把 CD20 阳性 B 细胞清除掉，以此来抑制自身抗体的产生。

CD19 靶向嵌合抗原受体 T 细胞疗法乃是近些年新出现的细胞免疫治疗技术，其借助基因工程对 T 细胞进行改造，让 T 细胞表达出可特异性识别 CD19 分子的 CAR，以此来精准地识别并清除 CD19 阳性 B 细胞，对比利妥昔单抗，CD19 靶向 CAR-T 细胞疗法对 B 细胞的清除更为彻底，可更高效地抑制自身抗体的产生^[3]。

3.2 靶向 I 型干扰素通路治疗

I 型干扰素通路的异常激活属于 SLE 关键病理特征，在皮肤损害生成发展里起着关键功效，I 型干扰素通路靶向治疗策略主要借助抑制 I 型干扰素生成或是阻断其信号传导，减轻免疫炎症反应，改进皮肤损害，阿尼鲁单抗乃是当前该领域临床运用相对成熟的药品。

阿尼鲁单抗作为一种抗 I 型干扰素受体单克隆抗体，能特意性地结合 I 型干扰素受体的 α 亚基，使 I 型干扰素与受体结合被阻断，以此抑制 I 型干扰素介导的信号传导，减少炎症因子产生，对 T、B 细胞的异常活化抑制。临床剖析显示，阿尼鲁单抗可有效改进中重度 SLE 患者的皮肤损害，像红斑、皮疹等症状，并且对关节疼痛等其他系统症状也存在缓解作用，阿尼鲁单抗还可以降低患者疾病活动度评分，把糖皮质激素用量减少，提升患者生活质量，现在阿尼鲁单抗已经在欧美等区域被准许用于医治中重度 SLE 患者，给随着皮肤损害的患者提供了全新的靶向治疗选项。

3.3 其他新型靶向治疗

除靶向 B 细胞和 I 型干扰素通路的药物外，针对 T 细

胞调控、细胞因子等靶点的新型靶向治疗也不断处在探索中,为SLE皮肤损害的治疗多了些可能性。低剂量白细胞介素-2疗法依靠选择性地让调节性T细胞的数量和功能有所上调,对Th17细胞等促炎T细胞亚群的活化给予抑制,使机体免疫平衡得以重建,以减轻免疫炎症反应。临床研究找到,低剂量IL-2治疗可让SLE患者的疾病活动度得到提高。对伴有皮肤损害的患者来说,可以让红斑、丘疹等症状得以减轻,能降低SLE疾病活动指数评分,该疗法的安全性较为良好,像发热、乏力等是常见不良反应,大多为轻度,患者的耐受性较为不错,目前已初步运用在临床难治性SLE患者的治疗中。间充质干细胞治疗属于新型的细胞免疫治疗技术,间充质干细胞有着强大的免疫调节功能,可借助分泌多种细胞因子,来调控多种免疫细胞的功能。

4 系统性红斑狼疮皮肤损害靶向治疗的临床应用

4.1 临床应用原则与疗效评估

系统性红斑狼疮皮肤损害靶向治疗在临床应用之际要遵循个体化原则,需把患者的皮肤损害类型、严重程度、疾病整体活动度、合并脏器受累状况以及药物耐受性这些因素结合起来,去选用适宜的靶向药物以及治疗方案,在治疗之前,要对患者的免疫功能、感染风险等进行全面评估,把治疗禁忌证排除掉,在治疗过程当中,要紧密监测患者的皮肤症状、疾病活动度评分、实验室指标以及药物不良反应,及时将治疗方案进行调整。

疗效评估主要依据皮肤症状的改善情形,比方说红斑面积缩小、皮疹消退、瘙痒缓解等,并且要结合疾病整体活动度评分例如SLEDAI评分、医生总体评估等,以及实验室指标的改变,达标治疗乃是改善SLE患者预后的关键所在,临床目标应当是实现疾病缓解或者低疾病活动状态,也就是没有新发狼疮活动,SLEDAI评分 ≤ 4 分同时PGA ≤ 1 分,并且泼尼松等效剂量 $\leq 7.5\text{mg/d}$ 。有研究显示,当SLE患者治疗6个月达到缓解或者LLDAS的时候,脏器损伤概率可分别降低93%和75%,长期对达标状态进行维持可以极大地减少皮肤损害复发以及脏器受累风险。

4.2 不同靶向药物的临床应用场景

贝利木单抗适宜中重度SLE皮肤损害患者,特别适宜自身抗体呈阳性、常规治疗效果欠佳或难以耐受糖皮质激素的患者,能单独运用,也能和其他免疫抑制剂搭配使用,对于以红斑、丘疹为主要表现形式的皮肤损害,贝利木单抗可以有效减轻炎症反应,降低复发率。

泰它西普是我国自主研发的药物,适合在常规治疗后

仍处于高疾病活动状态、自身抗体呈阳性的SLE成年患者,对于伴有多种皮肤损害,像红斑、血管炎等的患者都有较好疗效,并且在减少糖皮质激素用量方面有优势,适宜需要长期控制病情的患者。

阿尼鲁单抗主要适宜中重度SLE患者,特别适宜有明显皮肤损害和关节症状的患者,对I型干扰素水平升高的患者疗效或许更为突出,该药物在欧美地区的临床应用已经积攒了一定经验,给我国患者给予了新的治疗选择。

利妥昔单抗以及CD19靶向CAR-T细胞疗法主要运用于常规治疗无效果的难治性SLE皮肤损害病人,伴有严重血管炎或其他脏器受累的重症患者,鉴于利妥昔单抗以及CD19靶向CAR-T细胞疗法对B细胞的清除作用较为突出,在治疗过程当中需要严格对感染风险以及免疫功能变化进行监测。

低剂量IL-2和间充质干细胞治疗适用于难治性SLE皮肤损害患者,尤其是无法耐受强效免疫抑制药物的患者。低剂量IL-2治疗操作相对简便,安全性良好;间充质干细胞治疗则适用于病情更为复杂、常规治疗效果极差的患者,但需要严格的细胞制备和临床管理。

5 结论

系统性红斑狼疮皮肤损害的治疗是临床诊疗的重要组成部分,传统治疗方案存在诸多局限性。靶向治疗的发展为SLE皮肤损害的治疗带来了革命性突破,以贝利木单抗、泰它西普、阿尼鲁单抗为代表的多种靶向药物,通过特异性作用于免疫紊乱的关键环节,有效改善了患者的皮肤症状,减少了糖皮质激素的用量,提高了生活质量。

尽管当前靶向治疗仍存在疗效个体差异、长期安全性不明确、治疗可及性低等问题,但随着发病机制研究的深入、新型靶向药物的研发、生物标志物的应用及人工智能技术的融入,SLE皮肤损害的精准治疗水平将不断提升。未来,通过多学科协作和达标治疗理念的推广,有望进一步改善患者的预后,为SLE皮肤损害患者带来更好的治疗体验和生存获益。

参考文献

- [1] 韩燕,王德琴,居保华,杨静雯.系统性红斑狼疮患者皮肤黏膜损害特点及特异性相关抗体表达情况[J].转化医学杂志,2024,13(10):1723-1727.
- [2] 林风至,于静,金明秀.系统性红斑狼疮皮肤黏膜病变的中医研究进展[J].中医临床研究,2024,16(11):144-148.
- [3] 李翠,梁淑慧,孙六娜.伴有皮肤损害的系统性红斑狼疮患者特异性抗体阳性率及量值水平研究[J].临床皮肤科杂志,2023,52(12):721-724.