·综 述·

泰它西普治疗自身免疫性疾病研究进展

秦 蕾[1]，吕凤艺[2]，王晓庆[3]*

（1. 山东省第二人民医院风湿免疫科，山东济南 250022；2. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021；3. 高密市人民医院风湿免疫科，山东高密 261500）

摘要：B 细胞和体液免疫在自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）的发生发展中起着重要作用。B 细胞活化因子（B cell activating factor，BAFF）和 A 增殖诱导配体（A proliferation-inducing ligand，APRIL）是维持 B 细胞库和体液免疫所必需的。泰它西普（telitacicept）是 APRIL 及 BAFF 受体穿膜蛋白活化物与免疫球蛋白 G 的 Fc 段融合蛋白，可用于治疗 AID。现探讨泰它西普作用机制及其在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）、自身免疫性肾病（autoimmune nephropathy）、视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorder）及原发性干燥综合征（primary Sjogren's syndrome）等 AID 中的治疗进展，旨在为临床用药提供一定参考。

关键词：泰它西普；自身免疫性疾病；可溶性受体融合蛋白

中图分类号：R593.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）01-0005-06

DOI：10.13683/j.wph.2024.01.002

Advances in the treatment of autoimmune diseases with telitacicept

QIN Lei[1], LYU Fengyi[2], WANG Xiaoqing[3]*

(*1. Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Second Provincial General Hospital, Jinan 250022, Shandong Province, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China; 3. Department of Rheumatology and Immunology, People's Hospital of Gaomi, Gaomi 261500, Shandong Province, China*)

Abstract: B cell and humoral immunity play an important role in the occurrence and development of autoimmune disease(AID). B cell activating factor(BAFF) and A proliferation-inducing ligand(APRIL) are necessary for the maintenance of B cell bank and humoral immunity. Telitacicept is a fusion protein of the Fc segment of APRIL and BAFF receptor transmembrane protein activator and immunoglobulin G, which can be used to treat AID. This article discussed the mechanism of action of telitacicept and its progress in the treatment of AID, including systemic lupus erythematosus, autoimmune nephropathy, neuromyelitis optica spectrum disorder and primary Sjogren's syndrome, in order to provide some reference for clinical use.

Key words: telitacicept; autoimmune disease; soluble receptor fusion protein

自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）是一类由于自身免疫系统功能障碍而导致多器官、多系统损伤的疾病，常见 AID 包括系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）及干燥综合征（Sjogren's syndrome，SS）[1] 等。AID 常用药糖皮质激素和免疫抑制剂均可抑制患者免疫功能，长期用药可能引发肥胖（obesity）和骨质疏松（osteoporosis）等，严重影响患者生活质量[2]。近年来，与细胞因子、受体及信号分子相互作用的靶向生物制剂相继问世，对 AID 疗效均较佳[3]。

研究显示，B 细胞对 AID 的致病作用包括产生致病性自身抗体，并通过产生细胞因子和趋化因子调节免疫反应。B 细胞活化因子（B cell activating

收稿日期：2023-08-28

作者简介：秦蕾，住院医师，研究方向：风湿免疫相关疾病。

通信作者：王晓庆，主治医师，研究方向：风湿免疫相关疾病。

factor，BAFF）和A增殖诱导配体（A proliferation-inducing ligand，APRIL）是维持体液免疫的关键因素，BAFF调节未成熟B细胞的分化和成熟，而APRIL调节长寿浆细胞抗体分泌，两者在AID的发病机制中均起着重要作用[4]。

泰它西普（telitacicept）是APRIL及BAFF的受体穿膜蛋白活化物（transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor，TACI）与免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G的Fc段融合蛋白，可用于治疗多种AID[5]，如SLE、类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）及多发性硬化症（multiple sclerosis）等。泰它西普作为BAFF/APRIL双重抑制剂，已在我国被批准用于SLE患者的治疗。现探讨泰它西普作用机制及其在AID中的应用进展，旨在为临床应用提供参考。

1 SLE

1.1 成年SLE

SLE是一种好发于青年女性的AID，主要特点是可引起多系统、多脏器功能受损，自身抗体表达及自身反应性B细胞异常激动等，故B细胞抑制已成为新疗法的一个热门靶点[6]。

Fan等[7]为评估泰它西普对SLE的疗效，纳入健康对照人群及SLE患者，结果显示，辅助性T细胞（helper T cell，Th）1/2的细胞因子谱失衡，血清促炎细胞因子、BAFF及APRIL水平升高。提示BAFF、Th2型细胞因子与疾病活性具有关联，APRIL、Th1细胞因子与器官损伤具有关联。江文静等[8]为评估泰它西普治疗中重度活动性SLE的有效性和安全性开展研究，其主要观察终点为用药48周SLE应答指数（SLE responder index，SRI）。结果显示，泰它西普组较安慰剂组获得更高SRI，且CD 19^{+}B细胞总数、IgG、IgM以及IgA水平显著降低，补体C3及C4水平升高；两组不良事件均为轻中度感染，可通过针对性抗感染治疗加以控制，组间无显著差异。综上得出结论，泰它西普标准疗法可降低SLE活动度，且不良反应可控。此外，Ma等[9]、Guan等[10]的研究亦证实泰它西普治疗顽固性皮肤受累的SLE、老年SLE免疫功能低下患者的有效性及安全性。

1.2 儿童期SLE（childhood-onset systemic lupus erythematosus，cSLE）

cSLE是一种多系统、异质性AID，其特点为同时或连续器官和系统受累，具有突发性、高发病率及死亡率。Trindade等[11]提出，抗疟药、糖皮质激素是治疗cSLE最常用药物，其中羟氯喹（hydroxychloroquine）被推荐用于几乎所有cSLE患者的治疗。霉酚酸酯（mycophenolate mofetil）、环磷酰胺（cyclophosphamide）被推荐作为Ⅲ、Ⅳ级狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）的诱导治疗。钙调磷酸酶抑制剂是LN患者的另一优良疗法。关于B细胞靶向生物制剂，利妥昔单抗（rituximab）可与另一种抗风湿药物联合用于难治性LN患者的治疗；贝利尤单抗（belimumab）被美国FDA批准用于5岁以上cSLE者的治疗。

在CD20新疗法方面，泰它西普是一种能有效治疗SLE的药物。Sun等[12]研究显示，泰它西普给药后5～26周（每周80或160 mg），66.7%的患儿达到SRI-4应答；12例患儿糖皮质激素摄入量由40 mg/d降至17.5 mg/d；8例患儿治疗后尿蛋白水平下降，其中3例肾功能损害有不同程度改善，肾小球滤过率（glomerular filtration rate，GFR）上升；安全性方面，治疗后仅发生轻中度不良事件。结果提示，泰它西普联合标准治疗可显著提高难治性cSLE的SRI-4反应率，减少糖皮质激素用量，对LN亦有疗效，且相关药物不良事件可控。

2 自身免疫性肾炎（autoimmune nephritis，AN）

2.1 LN

LN是一种SLE最常见的严重并发症。难治性LN对霉酚酸酯或环磷酰胺无反应，大量蛋白尿、Ⅳ或Ⅳ＋Ⅴ型LN是难治性LN的主要原因。Neusser等[13]研究发现，增殖性LN患者肾小球中的APRIL及BAFF信使RNA水平显著升高，APRIL、BAFF、B细胞成熟抗原及TACI的小管间质表达亦显著增加，

靶向 BAFF/APRIL 已成为治疗 LN 的新策略。泰它西普可有效抑制 B 淋巴细胞增殖，可用于治疗 B 淋巴细胞介导的疾病 [14]。Liu 等 [15] 的研究显示，泰它西普联合标准疗法可有效治疗中重度 SLE，但长期疗效和安全性须进一步观察。此外，Chen 等 [16] 回顾分析 1 例伴大量蛋白尿的增生性 LN 患者，该患者接受泰它西普治疗。结果提示，泰他西普可减少增生性 LN 患者血液系统损伤和蛋白尿，且不会增加感染风险。

2.2 IgA 肾病（immunoglobulin A nephropathy，IgAN）

IgAN 是一种全球范围内最常见的原发性肾小球肾炎（primary glomerulonephritis），持续性蛋白尿、高血压、肾功能受损和病理性病变是其关键危险因素 [14]。研究显示，40% 的 IgAN 患者会发展为终末期肾病（end state renal disease，ESRD）[17]，而 IgAN 是导致年轻人群 ESRD 的常见原因之一，尤其是亚太地区 [18]。IgAN 的发病机制目前尚未完全阐明，但遗传易感性、异常肠黏膜免疫导致循环中异常糖基化的半乳糖缺陷（galactose deficiency，Gd）-IgA1 水平增加而引发 IgAN 的发病机制已被广泛接受。异常升高的血清 Gd-IgA1 水平和特异性抗聚糖抗体形成免疫复合物，并沉积于肾组织中，导致系膜细胞、细胞外基质增殖，细胞因子、趋化因子分泌，局部补体旁路通路激活，最终引发肾损伤 [19]，故 Gd-IgA1 是发病的核心。Sato 等 [20] 的研究显示，Toll 样受体 9 介导的先天免疫激活参与了 Gd-IgA1 的产生；Li 等 [21] 发现，IgAN 患者肾小球系膜 IgA 沉积密度和血清 IgA1 水平与血清 BAFF 水平呈正相关，APRIL 与血清 Gd-IgA1 水平和疾病严重程度相关。进一步表明 BAFF、APRIL 可能是 Gd-IgA1 产生的诱因 [22]。

目前，IgAN 的支持性治疗包括血压管理、生活方式的改变、肾素 - 血管紧张素抑制剂及高危患者的类固醇类药物等。在一项针对 IgAN 患者的Ⅱ期临床研究中，泰它西普组血清 IgA、IgG 及 IgM 水平持续降低，提示泰它西普可显著降低 IgAN 患者的蛋白尿水平，其中泰它西普 240 mg 治疗可使平均蛋白尿较基线减少 49%，而泰它西普 160 mg 治疗可使其减少 25%，GFR 水平保持稳定，所有组不良事件发生情况相似且为轻中度 [23]。

2.3 膜性肾病（membranous nephropathy，MN）

MN 是成人肾病综合征（nephrotic syndrome）中最常见的病理类型 [24]，特发性 MN（idiopathic membranous nephropathy，IMN）至少占所有 MN 病例的 80%[25]。IMN 是一种自身免疫性肾小球疾病，B 细胞在 IMN 发病机制中发挥着关键作用 [26]。Han 等 [27] 发现，IMN 患者血浆 BAFF 水平高于健康对照人群，而 APRIL 水平相当，此外复发患者的 BAFF 水平高于对照组，而非缓解患者的 APRIL 水平更高。与其他 AID 类似，IMN 患者 BAFF、APRIL 的表达水平与肾脏预后有关。近年来，利妥昔单抗已成为治疗难治性 IMN 的新选择。Ruggenenti 等 [28] 研究显示，约 30% 的 IMN 患者对利妥昔单抗无明显治疗反应，这可能是因不表达 CD20 的长寿浆细胞所致。

3 视神经脊髓炎谱系疾病（neuromyelitis optica spectrum disorder，NMOSD）

NMOSD 是一种主要由 B 细胞和水通道蛋白抗体介导的中枢神经系统 AID，患病率为 0.5/10 万～4/10 万 [29]，有较高复发率和致残率 [30]。据报道，女性 NMOSD 发病率是男性的 10 倍 [31]，中位发病年龄约为 40 岁，中青年发病率高 [32]。Duchow 等 [33] 首次报道泰他西普用于 NMOSD 的治疗的案例，效果良好。Ding 等 [34] 的研究中，8 例复发性 NMOSD 患者接受 3 次血浆置换，然后每周接受泰它西普 240 mg，主要终点为首次复发时间。结果显示，2 例患者复发，5 例患者治疗 48 周后仍无复发，且首次复发时间延迟，复发次数减少。进一步提示，泰它西普有可能成为复发性 NMOSD 患者安全的治疗方法，且可延长复发间隔、减少每年复发次数。

4 IgG4 相关性疾病（immunoglobulin-G4 related disease，IgG4-RD）

IgG4-RD 临床表现复杂多样常累及多脏器，目

前任何单一指标均无法对 IgG4-RD 患者进行准确诊断和分类，需结合临床病史、血清学、影像学和组织病理学特征等综合判断。尽管多数 IgG4-RD 患者对糖皮质激素治疗反应良好，但其治疗方案的选择有限，且在长期治疗中复发率较高。研究显示，血清可溶性白介素 -2 受体、肿瘤坏死因子 -α 高水平可能是难治性和复发性 IgG4-RD 的重要危险因素[35]。Cai 等[36] 报道了 BASS/APIL 靶向生物制剂在 IgG4-RD 治疗中的潜力。IgG4-RD 患者接受治疗后，第 24 周部分缓解率为 60%，这为不适合糖皮质激素治疗的 IgG4-RD 患者制定新的治疗策略提供了重要基础。

5 SS

SS 是一种淋巴增生性疾病，特征为外分泌腺尤其是泪腺、唾液腺的单核细胞浸润，这些淋巴浸润可导致眼睛、口腔等干燥，发病机制主要与细胞免疫和体液免疫有关[37]。Xu 等[38] 的研究显示，与安慰剂相比，泰它西普 160 mg 在第 12、24 周显著改善患者的 SS 疾病活动指数和多维疲劳量表评分，并降低 Ig 水平，且泰他西普治疗组未发生严重不良事件，即泰他西普治疗原发性 SS 具有良好的临床疗效、耐受性及安全性。

6 重症肌无力（myasthenia gravis，MG）

MG 是一种罕见 AID，由针对突触后膜上乙酰胆碱受体、肌肉特异性激酶及其他乙酰胆碱受体相关蛋白的自身抗体引起，可导致神经肌肉接头传递受损，不同程度影响眼球运动、吞咽、言语、活动及呼吸功能，约 85% 的患者可出现眼肌以外的症状，发展为全身型 MG（generalized myasthenia gravis，GMG），甚至发生肌无力危象，已被我国纳入《第一批罕见病目录》。一项泰它西普治疗 MG 的Ⅱ期临床研究显示，泰它西普 160 mg 组的 MG 定量评分体系（quantitative MG scoring system，QMG）评分平均降低 7.7 分，泰它西普 240 mg 组的 QMG 评分平均降低 9.6 分，均具有显著临床疗效，表明泰它西普能显著改善 GMG 患者病情，表现出良好的有效性和安全性。

7 结语及展望

泰它西普在有效减少 B 细胞介导的 AID 方面发挥着关键作用。泰它西普联合常规治疗对已接受基础治疗但仍有高度活动性的 SLE 患者疗效显著，其可减少 IgAN 患者的蛋白尿，延长 NMOSD 复发间隔并减少复发次数，且在 SLE、AN 等 AID 中有良好的安全性及有效性。

目前，泰它西普治疗 IgAN、MG、NMOSD 及 RA 的相关研究已进入Ⅲ期临床研究阶段，其对无法耐受糖皮质激素治疗的 AID 患者有着良好疗效，可改善临床症状、减少激素对生活质量的不良影响，利于整体病情的稳定和控制。

参考文献：

[1] Fugger L, Jensen LT, Rossjohn J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases[J]. Cell, 2020, 181(1): 63-80.

[2] Judd LL, Schettler PJ, Brown ES, *et al*. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects[J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(10): 1045-1051.

[3] Smolen, JS, Landewé R, Bijlsma J, *et al*. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(6): 685-699.

[4] Shi F, Xue R, Zhou X, *et al*. Telitacicept as a BLyS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2021, 43(6): 666-673.

[5] Dhillon S. Telitacicept: first approval[J]. Drugs, 2021, 81(14): 1671-1675.

[6] Krustev E, Clarke AE, Barber MRW. B cell depletion and inhibition in systemic lupus erythematosus[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2023, 19(1): 55-70.

[7] Fan Y, Gao D, Zhang Z. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Drugs Today(Barc), 2022, 58(1): 23-32.

[8] 江文静, 何德宁, 胡建康, 等. 泰它西普治疗中重度活动性系统性红斑狼疮的疗效及全安性观察[J]. 江西医药, 2020,

55(11): 1637-1641.

[9] Ma X, Fu X, Cui B, *et al*. Telitacicept for recalcitrant cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature[J]. Tohoku J Exp Med, 2022, 258(3): 219-223.

[10] Guan X, Zhao Z, Xia G, *et al*. Safety, efficacy and pharmacokinetics of low-dose telitacicept in an elderly immunocompromised patient with systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(7): 1399-1402.

[11] Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, *et al*. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. Paediatr Drugs, 2021, 23(4): 331-347.

[12] Sun L, Shen Q, Gong Y, *et al*. Safety and efficacy of telitacicept in refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: a self-controlled before-after trial[J]. Lupus, 2022, 31(8): 998-1006.

[13] Neusser MA, Lindenmeyer MT, Edenhofer I, *et al*. Intrarenal production of B-cell survival factors in human lupus nephritis[J]. Modern Pathol, 2010, 24(1): 98-107.

[14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100(4S): S1-S276.

[15] Liu S, Yu X, Li X. A new promising biological agent for refractory lupus nephritis: telitacicept[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(4): 1217-1218.

[16] Chen JW, Zhan JY, Liang SP, *et al*. A patient with refractory proliferative lupus nephritis treated with telitacicept: a case report[J]. Int J Rheum Dis, 2023, 26(7): 1417-1421.

[17] Hassler JR. IgA nephropathy: a brief review[J]. Semin Diagn Pathol, 2020, 37(3): 143-147.

[18] Pattrapornpisut P, Avila-Casado C, Reich HN. IgA nephropathy: core curriculum 2021[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(3): 429-441.

[19] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 15-16.

[20] Sato D, Suzuki Y, Kano T, *et al*. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 1090-1097.

[21] Li W, Peng X, Liu Y, *et al*. TLR9 and BAFF: their expression in patients with IgA nephropathy[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3): 1469-1074.

[22] Muto M, Manfroi B, Suzuki H, *et al*. Toll-like receptor 9 stimulation induces aberrant expression of a proliferation-inducing ligand by tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(4): 1227-1238.

[23] Lv J, Liu L, Hao C, *et al*. Randomized phase 2 trial of telitacicept in patients with IgA nephropathy with persistent proteinuria[J]. Kidney Int Rep, 2022, 8(3): 499-506.

[24] Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G, *et al*. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.

[25] Holdsworth SR, Gan PY, Kitching AR. Biologics for the treatment of autoimmune renal diseases[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(4): 217-231.

[27] Du Y, Li J, He F, *et al*. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. PloS One, 2014, 9(8): e104936.

[27] Han SS, Yang SH, Jo HA, *et al*. BAFF and APRIL expression as an autoimmune signature of membranous nephropathy[J]. Oncotarget, 2017, 9(3): 3292-3302.

[28] Ruggenenti P, Debiec H, Ruggiero B, *et al*. Anti-phospholipase A2 receptor antibody titer predicts post-rituximab outcome of membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2545-2558.

[29] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, *et al*. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.

[30] Hor JY, Asgari N, Nakashima I, *et al*. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide[J]. Front Neurol, 2020, 11: 501.

[31] Palace J, Lin DY, Zeng D, *et al*. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Brain, 2019, 142(5): 1310-1323.

[32] Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, *et al*. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders[J]. Neurology, 2014, 82(6): 474-481.

[33] Duchow A, Chien C, Paul F, *et al*. Emerging drugs for the treatment of neuromyelitis optica[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2020, 25(3): 285-297.

[34] Ding J, Jiang X, Cai Y, *et al*. Telitacicept following plasma exchange in the treatment of subjects with recurrent neuromyelitis optica spectrum disorders: a single-center,

single-arm, open-label study[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(10): 1613-1623.

[35] Zongfei J, Lingying M, Lijuan Z, *et al*. Prognostic factors in IgG4-related disease: a long-term monocentric Chinese cohort study[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(6): 2293-2300.

[36] Cai S, Hu Z, Chen Y, *et al*. BLyS/APRIL dual inhibition for IgG4-RD: a prospective single-arm clinical trial of telitacicept[J]. Ann Rheum Dis, 2023, 82(6): 881-883.

[37] Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, *et al*. Current concepts on Sjögren's syndrome – classification criteria and biomarkers[J]. Eur J Oral Sci, 2018, 126(Suppl 1): 37-48.

[38] Xu D, Fang J, Zhang S, *et al*. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Rheumatology(Oxford), 2023, 3: kead265.

（编辑：虞 瑛）

