

## 自身免疫性皮肤病的新药研发进展

史丽晴<sup>1,2,3</sup>, 陆前进<sup>1,2,3</sup>

(1 中国医学科学院北京协和医学院皮肤病医院, 南京 210042; 2 中国医学科学院免疫性皮肤病基础与转化研究重点实验室, 南京 210042; 3 江苏省皮肤病与性病分子生物学重点实验室, 南京 210042)

**[摘要]** 自身免疫性皮肤病是由于免疫系统对自身抗原发生免疫反应导致免疫失衡, 从而引起皮肤损伤伴有或不伴有其他组织器官损伤的一类疾病。传统免疫抑制剂发挥疗效的同时伴随着广泛的不良反应。对发病机制的深入了解促进了各种基于靶向细胞因子或信号通路药物的研发。这些药物的应用显著改善了患者的病情, 但往往需要长期维持治疗, 且仍有许多自身免疫性皮肤病缺乏明确的靶标。因此仍需要更多新兴治疗策略和创新药物以重新平衡免疫系统的稳态, 诱导疾病的长期缓解, 为治疗自身免疫性皮肤病提供新的希望。本研究将根据不同的作用机制及靶点, 讨论治疗自身免疫性皮肤病的药物研发进展。

**[关键词]** 自身免疫性皮肤病; 新药; 免疫稳态; 细胞因子; 细胞治疗

**[中图分类号]** R961 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)19-1953-06

## Advances in the research and development of new drugs for autoimmune skin diseases

SHI Li-qing<sup>1,2,3</sup>, LU Qian-jin<sup>1,2,3</sup>

(1 Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Nanjing 210042, China; 2 Key Laboratory of Basic and Translational Research on Immune-Mediated Skin Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Nanjing 210042, China; 3 Jiangsu Key Laboratory of Molecular Biology for Skin Diseases and STIs, Nanjing 210042, China)

**[Abstract]** Autoimmune skin diseases are a kind of diseases caused by the immune response to self-antigens, resulting in damages to skin with or without to other tissues and organs. The traditional immunosuppressants exert their curative effect, but accompanied by a wide range of adverse reactions. In-depth understanding of pathogenesis facilitated the development of various cytokine-based therapies or drugs targeting the signaling pathways, which has significantly improved the patient's condition. However, these therapies often require long-term maintenance treatment, and the targeting pathways of many autoimmune skin diseases are still not quite clear. Therefore, emerging therapeutic strategies and innovative drugs are still in need to balance the homeostasis of the immune system and induce the long-term remission of the disease, providing new hope for the treatment of autoimmune skin diseases. This review discusses the development of drugs treating autoimmune skin diseases according to different mechanisms of action and targets.

**[Key words]** autoimmune skin diseases; new drugs; immune homeostasis; cytokines; cell therapy

**[作者简介]** 史丽晴, 女, 博士, 主要从事系统性红斑狼疮机制和治疗研究。E-mail: 824868762@qq.com。

**[通讯作者]** 陆前进, 男, 主任医师, 教授, 主要从事系统性红斑狼疮等自身免疫性皮肤病机制和治疗研究。E-mail: qianlu5860@pumc-derm.cams.cn。

自身免疫性皮肤病是一种由于免疫系统失调导致皮肤组织被破坏的疾病, 包括特应性皮炎(AD)、银屑病、红斑狼疮、皮炎、硬皮病、白癜风、天疱疮、斑秃等。这些疾病的病因及发病机制仍然不清楚, 遗传或环境因素等都可能都会导致自身反应性免疫细

胞或自身抗体的出现,进而攻击损害皮肤组织或其他组织。传统治疗方法如皮质类固醇、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤和吗替麦考酚酯等药物的作用依赖于抑制整个机体的免疫系统,发挥疗效的同时往往伴发广泛而严重的不良反应。随着生物技术和对自身免疫性皮肤病发病机制的深入了解,治疗由传统免疫抑制剂转向了更有针对性的免疫靶向药物。目前已上市的免疫调节药物大多集中在引起免疫过度激活的下游靶点,即免疫网络的效应器,如基于细胞因子的疗法或靶向信号通路等<sup>[1]</sup>。在发病机制相对明确的免疫性皮肤病中,抑制下游靶点可能非常有效且安全。但这些治疗往往需要长期维持,停药后复发率高,而且仍有许多自身免疫性皮肤病缺乏明确的靶向途径。针对免疫网络上游调节器的治疗更有机会重新平衡免疫系统,以诱导疾病的长期缓解,如细胞疗法、致耐受性疫苗等。本研究将基于不同的作用机制及靶点,讨论当前治疗自身免疫性皮肤病的药物研发进展。

## 1 靶向细胞因子

### 1.1 细胞因子抑制剂

自身免疫性皮肤病的发生发展强烈依赖于细胞因子、免疫细胞和组织细胞之间的相互作用,进而引发炎症级联反应。随着对免疫机制的深入探索,多种靶向细胞因子的单克隆抗体逐渐被开发用于治疗免疫性皮肤病,尤其是银屑病、AD 和系统性红斑狼疮 (SLE)。

银屑病和 AD 均为 T 细胞介导的免疫性皮肤病,银屑病主要由 Th17 细胞驱动,AD 则主要由 Th2 细胞介导。自 2000 年后,银屑病的治疗进入了生物制剂时代,靶向各种细胞因子的生物制剂陆续获批上市,极大地改善了患者的病情,包括肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 抑制剂、白细胞介素 (IL)-17A 抑制剂、IL-12/23 p40 抑制剂及 IL-23 p19 抑制剂。AD 的发病机制则与过量生成的 IL-4, IL-13, IL-31 等细胞因子有关<sup>[2]</sup>。靶向 IL-4R $\alpha$  的度普利尤单抗在 2017 年获批,成为首个治疗 AD 的生物制剂。IL-31 抑制剂 nemolizumab 在治疗 AD 的 III 期临床试验中可以维持长达 68 周的病情改善<sup>[3]</sup>,已在日本被批准用于治疗 AD。IL-13 抑制剂 lebrikizumab 治疗中重度 AD 的 II 期临床试验也表现出快速、剂量依赖性疗效,并具有良好的安全性<sup>[4-5]</sup>。

SLE 的发生发展与免疫系统中的 B 细胞被异常激活有关。2017 年贝利尤单抗的上市开启了 SLE 靶向治疗的新纪元。贝利尤单抗是 B 细胞刺激因

子 (BLyS) 抑制剂。BLyS 及其相关细胞因子 [增殖诱导配体 (APRIL)] 与 B 细胞表面的膜受体结合,从而促进未成熟的 B 细胞活化为浆细胞。通过阻断可溶性 BLyS 与 B 细胞上的受体结合,可以让自身反应性 B 细胞发生凋亡,减少血清中的自身抗体产生。2021 年我国自主研发的新一代可同时靶向 BLyS 和 APRIL 的生物制剂泰它西普被国家药品监督管理局批准上市,同年 I 型干扰素受体拮抗剂阿尼鲁单抗也被美国 FDA 批准上市,给 SLE 患者提供了更多的治疗选择<sup>[6-7]</sup>。

在其他免疫性皮肤病中,靶向细胞因子疗法大多处于临床前阶段,如阻断 IL-7 可限制斑秃的进展并逆转 C3H/HeJ 小鼠的早期斑秃<sup>[8]</sup>;在系统性硬化症小鼠模型中,IL-31RA 抗体可改善皮肤纤维化<sup>[9]</sup>; IL-15 抗体可有效缓解白癜风小鼠模型的皮损<sup>[10]</sup>。

除了阻断单种细胞因子,还可以通过结合常见伽马链 ( $\gamma c$ ) 来同时阻断多种细胞因子。IL-2 受体亚基  $\gamma$ , 即 CD132, 是 6 种不同细胞因子共同的受体亚基,包括 IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 和 IL-21<sup>[11]</sup>, 它们对免疫系统表现出广泛的多效性作用。2023 年 Regeneron 公司报道了首款 CD132 抗体 REGN7257, 该抗体可高效阻断这 6 个细胞因子并且抑制多种免疫性疾病小鼠模型的致病反应,包括移植物抗宿主病、再生障碍性贫血和多发性硬化<sup>[12]</sup>, 预示了其对于免疫介导性皮肤病的治疗潜力。相较于抗体,免疫调节肽也可与多个细胞因子受体结合,但不需要高昂的抗体制造成本,为阻断细胞因子治疗开辟了一条新途径,如 BNZ-1 (一种选择性抑制细胞因子 IL-2, IL-9 和 IL-15 的免疫调节肽), 最早用于治疗血液系统肿瘤,目前正在进行治疗斑秃及皮肤 T 细胞淋巴瘤的临床试验 (NCT03532958, NCT03239392)<sup>[13-14]</sup>。

### 1.2 细胞因子补充治疗

IL-2 是调节性 T 细胞 (Treg) 在外周淋巴组织中生长所必需的,维持着体内免疫原性和免疫耐受的平衡。在许多自身免疫性皮肤病中,IL-2 的相对缺乏导致 Treg 生物学功能紊乱,引起保护性和致病性免疫细胞之间的不平衡。低剂量 IL-2 疗法旨在补偿这种缺陷并恢复 Treg 细胞的生理功能。一项前瞻性研究发现低剂量 IL-2 治疗 SLE 可选择性调节 SLE 患者的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群并显著降低疾病活动度<sup>[15]</sup>。另一项低剂量 IL-2 治疗 11 种自身免疫性疾病的单臂、开放标签临床试验中,SLE 和银屑病患者在治疗后病情有明显改善<sup>[16]</sup>。此外,低剂量 IL-2 治疗严重斑秃可在患者的

皮损处募集 Treg 细胞从而改善病情<sup>[17]</sup>,目前正在进行Ⅲ期临床试验(NCT02557074)。而 IL-2 疗法的局限性在于难以预测有效的剂量、对不同细胞群的脱靶效应以及较短的体内半衰期<sup>[18]</sup>。通过修改 IL-2 的结构,以调节其选择性靶向效应 T(Teffs)或 Tregs 的能力可以提高其治疗潜力。2018 年报道的全人源 IL-2 抗体 F5111.2 通过潜在的表位结合来改变其构象,从而改变 IL-2 与受体亚基的结合及相互作用,促进 Tregs 或 Teff 细胞亚群的选择性扩增<sup>[19]</sup>。

## 2 抑制免疫通路

Janus 激酶(JAK)-信号转导和转录激活因子(STAT)是一种细胞内信号通路,许多皮肤病相关细胞因子依赖于此通路,包括 IFN- $\alpha/\beta/\gamma$ , IL-5, IL-6, IL-12, IL-13 和 IL-23 以及上述的 IL-2 受体常见  $\gamma$  链白细胞介素(IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 和 IL-21)。与静脉输注或皮下注射靶向细胞因子的生物制剂不同,其既可以作为口服药物,也可以作为外用制剂局部使用<sup>[20]</sup>。拥有便捷给药方式的同时,局部给药更是最大限度地降低了药物不良反应。迄今为止,JAK 抑制剂在 AD、斑秃、银屑病和白癜风等均表现出可观的疗效<sup>[20]</sup>。一些病例报告的结果提示 JAK 抑制剂对 SLE、皮炎、慢性光化性皮炎、多形性红斑、嗜酸性粒细胞增多症、皮肤移植物抗宿主病多种皮肤病有治疗潜力。

## 3 靶向免疫细胞表面受体

### 3.1 阻断共刺激/激活共抑制

细胞表面大量的共刺激和共抑制分子共同维持着免疫系统的动态平衡,而过度的共刺激或不充分的共抑制导致免疫系统过度激活,从而发生自身免疫性疾病<sup>[21]</sup>。因此,通过阻断共刺激和激活共抑制 2 个方向可以限制皮肤自身免疫的发生与发展。

CD28:B7 轴是最主要的共刺激通路之一,共刺激受体 CD28 被其配体 B7.1(CD80)或 B7.2(CD86)激活,放大 T 细胞受体(TCR)信号并诱导 IL-2 的产生,从而促进 T 细胞增殖<sup>[22]</sup>。而细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(CTLA-4)可与 B7 结合来拮抗 CD28 的激活,抑制 T 细胞的活化。由鼠 CTLA-4 细胞外结构域和 IgG2a Fc 组成的融合蛋白 CTLA4-Ig 以更高的亲和力与 B7 分子结合来抑制 CD28:B7 相互作用。在临床前实验中,CTLA4-Ig 的给药可以延长自发性小鼠狼疮模型 NZB/NZW.F1 的存活期<sup>[23-24]</sup>。可惜的是,人源 CTLA4-Ig——阿巴西普在 SLE 患者中的临床试验尚未表现出明确疗效<sup>[24]</sup>。目前阿巴西

普正在进行治疗斑秃的临床试验(NCT02018042)。CD40-CD40L 也是一对共刺激分子,通过在细胞内膜中募集 TNFR 相关因子(TRAF)促进细胞内信号传导。目前已发现 CD40-CD40L 参与多种免疫性皮肤病的发生发展,如 SLE<sup>[25]</sup>、化脓性汗腺炎<sup>[26]</sup>、系统性硬化症<sup>[27]</sup>、银屑病<sup>[28]</sup>、天疱疮<sup>[29]</sup>等。阻断 CD40 通路的达匹罗珠单抗<sup>[25]</sup>和伊斯卡利单抗<sup>[30]</sup>正在分别进行治疗 SLE 和化脓性汗腺炎的临床试验。

免疫检查点是一类在免疫细胞上表达的免疫抑制性分子,能调节免疫激活的程度,对防止自身免疫的发生起着重要作用。阻断免疫检查点已开创了肿瘤免疫治疗的新纪元,如程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡配体 1(PD-L1)的抑制剂。而对于自身免疫性皮肤病,通过免疫检查点激动剂抑制过度激活的免疫反应,可能重新恢复体内免疫平衡。在银屑病患者中,PD-L1 可以与产生 IL-17A 的 T 细胞上的 PD-1 结合,从而抑制致病性 T 细胞功能<sup>[31]</sup>。目前 PD-1 的激动剂正在进行银屑病的临床试验(NCT03337022)。血树突状细胞抗原 2(BDCA2)与 SLE 的发病机制有关,作为一种抑制性受体,BDCA2 与浆细胞样树突状细胞结合后会被内化并减少 I 型干扰素、细胞因子和趋化因子的产生<sup>[32]</sup>。抗 BDCA2 抗体 litifilimab 治疗皮肤红斑狼疮(CLE)和 SLE 的临床试验结果提示,litifilimab 可以降低 CLE 的皮肤活动性评分,改善 SLE 的关节损害,仍需要更大规模和更长时间的试验来确定其疗效和安全性<sup>[33-34]</sup>。

### 3.2 抑制 B 细胞数量/功能

通过结合 B 细胞表面受体抑制 B 细胞的数量或功能,是治疗 B 细胞介导皮肤病的主要方式之一,如天疱疮和 SLE。作为天疱疮的一线治疗药物,利妥昔单抗通过耗竭自身反应性 B 细胞发挥疗效。一旦利妥昔单抗与 B 细胞表面的 CD20 结合,B 细胞就会被抗体或补体依赖性细胞毒性靶向破坏。但局限性在于其会耗尽所有表达 CD20 的成熟 B 细胞,导致体液免疫彻底丧失,却不能耗尽 B 细胞的前体。靶向 CD22 的单克隆抗体依帕珠单抗则可在不显著减少 B 细胞数量的情况下调节 B 细胞信号。然而靶向 B 细胞的利妥昔单抗和依帕珠单抗在治疗 SLE 的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中均未发现明确疗效<sup>[35-36]</sup>。

## 4 细胞治疗

细胞治疗是指将正常或生物工程改造过的人体

细胞输入患者体内从而达到治疗疾病的目的。在 SLE 小鼠模型中进行 Treg 过继转移的有效性促使自体多克隆 Tregs 治疗进入临床。2019 年,1 例接受自体多克隆 Tregs 治疗的 SLE 患者皮损中的 IFN $\gamma$  通路被抑制,提示了这个方法的可行性<sup>[37]</sup>。用多克隆 Treg 治疗寻常型天疱疮也正在进行 I 期临床试验(NCT03239470)。

尽管多克隆 Tregs 获得了一定疗效,但是输注所需的细胞数量相当大,且有非特异性免疫抑制的风险。用病毒转导的 T 细胞来表达具有更高亲和力和抗原特异性的嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)则具有更高的安全性和有效性。抗 CD19CAR T 细胞治疗已在难治性 SLE 中表现出显著疗效。所有患者在治疗后 3 个月均达到临床缓解,并且即使在重建 B 细胞后,在 8 个月的中位随访期间仍能持续缓解<sup>[38]</sup>。CAR 重定向 Tregs 细胞(CAR-Treg)已在移植物抗宿主病、1 型糖尿病、多发性硬化症、白癜风等多种自身免疫性疾病中应用。基于临床前和临床结果,CAR-Treg 将成为具有广泛前景的治疗策略<sup>[39]</sup>。对于自身抗原已知的自身免疫性皮肤病,可以进一步开发自身抗原特异性嵌合自身抗体受体(CAAR) T 细胞来攻击和耗尽自身反应性 B 细胞<sup>[40]</sup>,如在天疱疮中,效应 T 细胞被设计为识别表达抗桥粒芯蛋白 3(Dsg3)的 B 细胞,而不影响其他 B 细胞亚群<sup>[41]</sup>。但这种方法的局限性在于应用此技术的前提是充分了解致病的自身抗原,而目前大部分自身免疫性皮肤病的自身抗原尚不明确。

间充质干细胞(MSCs)基于其再生、分化、免疫调节的潜能以及较少的不良反应已被应用于免疫性疾病,这使得 MSCs 有望成为免疫性皮肤病治疗领域最有潜力的疗法之一。MSCs 治疗多种免疫性皮肤病的临床试验已显示出可观的疗效,如 AD、银屑病<sup>[42-43]</sup>、硬皮病、白癜风<sup>[44]</sup>和 SLE<sup>[45-46]</sup>。然而,如何选择合适的干细胞来源、干细胞及其衍生产品的安全性、理想的治疗方案、治疗的成本效益、适当的患者筛查、干预时机等都是未来将会面临的重重挑战。

## 5 致耐受性疫苗

致耐受性疫苗的目的是使自身免疫疾病患者产生对抗原的特异性免疫耐受。与传统的免疫抑制剂不同,致耐受性疫苗并不抑制整体免疫系统的正常功能。在 SLE 小鼠模型中,一种新型合成肽——hCDR1(edratide)的治疗可显著减少肾脏中的免疫复合物沉积,并改善蛋白尿和低白细胞血症,下调

dsDNA 抗体<sup>[47]</sup>。其 II 期临床试验中,edratide 安全且耐受良好,但未达到主要临床终点<sup>[48]</sup>。针对寻常型天疱疮 peptimmune 开发的 Dsg3 合成肽疫苗 PI-0824 也在进行临床试验(NCT00063752)<sup>[49]</sup>。然而,使用致耐受性疫苗治疗自身免疫性皮肤病也面临巨大挑战,一方面,与 CAAR-T 的应用限制类似,致耐受性疫苗的开发需要明确致病的自身抗原;另一方面,一旦开发出致耐受性疫苗,自身免疫反应可能发生表位扩散,其功效可能会随着时间的推移而减弱<sup>[50]</sup>。因此,用于治疗皮肤自身免疫的致耐受性疫苗还需要更多研究来证明其有效性。

## 6 微生物治疗

皮肤微生物组在保护皮肤健康和协调皮肤稳态方面发挥着关键作用。越来越多的证据表明皮肤微生物组的生态失调会导致自身免疫性皮肤病的发生<sup>[51-52]</sup>,而微生物移植疗法是治疗由皮肤微生物失调所引起皮肤病的有效策略<sup>[53]</sup>,如使用凝固酶阴性金黄色葡萄球菌作为治疗 AD 的生物疗法已在动物模型中证明有效<sup>[54]</sup>,目前正在进行临床试验(NCT03151148)。除了皮肤微生物群外,肠道微生物群也会影响皮肤自身免疫性疾病,如 AD, SLE 和斑秃<sup>[55-59]</sup>。2 项临床试验发现补充益生菌可以降低 AD 疾病评分并且减少激素用量<sup>[60-61]</sup>。临床前研究提示通过粪便微生物群移植(FMT)恢复肠道微生物群来治疗 AD 是非常有前景的治疗方法<sup>[62]</sup>,目前正在进行临床试验(NCT04613037)。一项用 FMT 治疗 SLE 的单臂研究中,患者的疾病评分和血清 dsDNA 抗体水平明显降低,伴有外周血中 IL-6 的降低<sup>[63]</sup>。2 份病例报告结果显示,3 例接受 FMT 治疗的斑秃患者治疗后头发大量再生<sup>[58-59]</sup>,这可能与健康微生物群产生的短链脂肪酸改善 Tregs 适应性有关<sup>[64]</sup>。皮肤及肠道微生物群调节自身免疫性皮肤病的作用机制还需要进一步研究以明确。

## 7 总结

总之,对自身免疫性皮肤病发病机制的不断探索促进了越来越多新兴治疗方案的涌现,为患者提供了更多的治疗选择<sup>[65-66]</sup>。但仍需要进一步研究寻找能够调节并长期维持免疫稳态的创新治疗药物。

## [参 考 文 献]

- [1] VESELY MD. Getting under the skin: targeting cutaneous autoimmune disease[J]. *Yale J Biol Med*, 2020, 93(1): 197-206.

- [2] EMMA, GUTTMAN-YASSKY. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 48: 68–73.
- [3] KABASHIMA K, MATSUMURA T, KOMAZAKI H, et al. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies [J]. *Br J Dermatol*, 2022, 186(4): 642–651.
- [4] GUTTMAN-YASSKY E, BLAUVELT A, EICHENFIELD LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab, a high-affinity interleukin 13 inhibitor, in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2b randomized clinical trial [J]. *JAMA Dermatol*, 2020, 156(4): 411–420.
- [5] SIMPSON EL, FLOHR C, EICHENFIELD LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE) [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(5): 863–871. e11.
- [6] MORAND EF, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 211–221.
- [7] FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 376–386.
- [8] DAI ZP, WANG EHC, PETUKHOVA L, et al. Blockade of IL-7 signaling suppresses inflammatory responses and reverses alopecia areata in C3H/HeJ mice [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(14): eabd1866.
- [9] KUZUMI A, YOSHIKAWA A, MATSUDA KM, et al. Interleukin-31 promotes fibrosis and T helper 2 polarization in systemic sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5947.
- [10] RICHMOND JM, STRASSNER JP, ZAPATA L Jr, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(450): eaam7710.
- [11] LEONARD WJ, LIN JX, O'SHEA JJ. The  $\gamma$ c family of cytokines: basic biology to therapeutic ramifications [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 832–850.
- [12] LE FLOCH A, NAGASHIMA K, BIRCHARD D, et al. Blocking common  $\gamma$  chain cytokine signaling ameliorates T cell-mediated pathogenesis in disease models [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(678): eabo0205.
- [13] OCAMPO-GARZA J, GRIGGS J, TOSTI A. New drugs under investigation for the treatment of alopecias [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(3): 275–284.
- [14] CHENG M, ZAIN J, ROSEN ST, et al. Emerging drugs for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2022, 27(1): 45–54.
- [15] HE J, ZHANG X, WEI YB, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 991–993.
- [16] ROSENZWAJG M, LORENZON R, CACOUB P, et al. Immunological and clinical effects of low-dose interleukin-2 across 11 autoimmune diseases in a single, open clinical trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(2): 209–217.
- [17] CASTELA E, LE DUFF F, BUTORI C, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata [J]. *JAMA Dermatol*, 2014, 150(7): 748–751.
- [18] LONG SA, RIECK M, SANDA S, et al. Rapamycin/IL-2 combination therapy in patients with type 1 diabetes augments Tregs yet transiently impairs  $\beta$ -cell function [J]. *Diabetes*, 2012, 61(9): 2340–2348.
- [19] TROTTA E, BESSETTE PH, SILVERIA SL, et al. A human anti-IL-2 antibody that potentiates regulatory T cells by a structure-based mechanism [J]. *Nat Med*, 2018, 24(7): 1005–1014.
- [20] DAMSKY W, KING BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 76(4): 736–744.
- [21] ZHANG QX. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity [J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1034–1051.
- [22] ADAMS AB, FORD ML, LARSEN CP. Costimulation blockade in autoimmunity and transplantation: the CD28 pathway [J]. *J Immunol*, 2016, 197(6): 2045–2050.
- [23] MIHARA M, TAN I, CHUZHIN Y, et al. CTLA4Ig inhibits T cell-dependent B-cell maturation in murine systemic lupus erythematosus [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(1): 91–101.
- [24] FURIE R, NICHOLLS K, CHENG TT, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2): 379–389.
- [25] FURIE RA, BRUCE IN, DÖRNER T, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11): 5397–5407.
- [26] AARTS P, DUDINK K, VOSSEN ARJV, et al. Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment of hidradenitis suppurativa [J]. *Drugs*, 2021, 81(12): 1397–1410.
- [27] KOMURA K, FUJIMOTO M, YANABA K, et al. Blockade of CD40/CD40 ligand interactions attenuates skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse [J]. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(6): 867–872.
- [28] OHTA Y, HAMADA Y. In situ expression of CD40 and CD40 ligand in psoriasis [J]. *Dermatology*, 2004, 209(1): 21–28.
- [29] CAPRONI M, ANTIGA E, TORCHIA D, et al. The CD40/CD40 ligand system is involved in the pathogenesis of pemphigus [J]. *Clin Immunol*, 2007, 124(1): 22–25.
- [30] ESPIÉ P, HE YL, KOO P, et al. First-in-human clinical trial to assess pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of icalimab, an anti-CD40 monoclonal antibody [J]. *Am J Transplant*, 2020, 20(2): 463–473.
- [31] KIM JH, CHOI YJ, LEE BH, et al. Programmed cell death ligand 1 alleviates psoriatic inflammation by suppressing IL-17A production from programmed cell death 1-high T cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1466–1476. e3.
- [32] PELLERIN A, OTERO K, CZERKOWICZ JM, et al. Anti-BDCA2 monoclonal antibody inhibits plasmacytoid dendritic cell activation through Fc-dependent and Fc-independent mechanisms [J]. *EMBO Mol Med*, 2015, 7(4): 464–476.
- [33] WERTH VP, FURIE RA, ROMERO-DIAZ J, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for cutaneous lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(4): 321–331.
- [34] FURIE RA, VAN VOLLENHOVEN RF, KALUNIAN K, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(10): 894–904.
- [35] CLOWSE ME, WALLACE DJ, FURIE RA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 362–375.
- [36] MERRILL JT, NEUWELT CM, WALLACE DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1): 222–233.
- [37] DALL'ERA M, PAULI ML, REMEDIOS K, et al. Adoptive Treg cell therapy in a patient with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(3): 431–440.
- [38] MACKENSEN A, MÜLLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythema-

- tosus[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2124–2132.
- [39] RIET T, CHMIELEWSKI M. Regulatory CAR-T cells in autoimmune diseases: progress and current challenges[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934343.
- [40] ELLEBRECHT CT, LUNDGREN DK, PAYNE AS. On the mark: genetically engineered immunotherapies for autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 61: 69–73.
- [41] ELLEBRECHT CT, BHOJ VG, NACE A, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease[J]. *Science*, 2016, 353(6295): 179–184.
- [42] YAO DN, YE SY, HE ZY, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) in the treatment for psoriasis: results of a single-arm pilot trial[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(22): 1653.
- [43] CHENG LM, WANG SQ, PENG C, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells for psoriasis: a phase 1/2a, single-arm study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 263.
- [44] GOLCHIN A, FARAHANY TZ, KHOJASTEH A, et al. The clinical trials of mesenchymal stem cell therapy in skin diseases: an update and concise review[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2019, 14(1): 22–33.
- [45] LIANG J, ZHANG HY, HUA BZ, et al. Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1423–1429.
- [46] KAMEN DL, WALLACE C, LI ZH, et al. Safety, immunological effects and clinical response in a phase I trial of umbilical cord mesenchymal stromal cells in patients with treatment refractory SLE[J]. *Lupus Sci Med*, 2022, 9(1): e000704.
- [47] SHARABI A, HAVIV A, ZINGER H, et al. Amelioration of murine lupus by a peptide, based on the complementarity determining region-1 of an autoantibody as compared to dexamethasone: different effects on cytokines and apoptosis[J]. *Clin Immunol*, 2006, 119(2): 146–155.
- [48] UROWITZ MB, ISENBERG DA, WALLACE DJ. Safety and efficacy of hCDRI (Edratide) in patients with active systemic lupus erythematosus: results of phase II study[J]. *Lupus Sci Med*, 2015, 2(1): e000104.
- [49] MAO X, PAYNE AS. Seeking approval: present and future therapies for Pemphigus vulgaris[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008, 9(5): 497–504.
- [50] DESHMUKH US, BAGAVANT H, LEWIS J, et al. Epitope spreading within lupus-associated ribonucleoprotein antigens[J]. *Clin Immunol*, 2005, 117(2): 112–120.
- [51] RUFF WE, GREILING TM, KRIEGER MA. Host-microbiota interactions in immune-mediated diseases[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2020, 18(9): 521–538.
- [52] TERUI H, YAMASAKI K, WADA-IRIMADA M, et al. Staphylococcus aureus skin colonization promotes SLE-like autoimmune inflammation via neutrophil activation and the IL-23/IL-17 axis[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(76): eabm9811.
- [53] ZHOU H, SHI LL, REN YY, et al. Applications of human skin microbiota in the cutaneous disorders for ecology-based therapy[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 570261.
- [54] NAKATSUJI T, CHEN TH, NARALA S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(378): eaah4680.
- [55] KIM JE, KIM HS. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 444.
- [56] GREILING TM, DEHNER C, CHEN XG, et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(434): eaan2306.
- [57] MANFREDO VIEIRA S, HILTENSBERGER M, KUMAR V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans[J]. *Science*, 2018, 359(6380): 1156–1161.
- [58] REBELLO D, WANG E, YEN E, et al. Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant[J]. *ACG Case Rep J*, 2017, 4: e107.
- [59] XIE WR, YANG XY, XIA HH, et al. Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: a case report and review of the literature[J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(19): 3074–3081.
- [60] FANG ZF, LU WW, ZHAO JX, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(5): 2119–2130.
- [61] D'AURIA E, PANELLI S, LUNARDON L, et al. Rice flour fermented with Lactobacillus paracasei CBA L74 in the treatment of atopic dermatitis in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105284.
- [62] KIM JH, KIM K, KIM W. Gut microbiota restoration through fecal microbiota transplantation: a new atopic dermatitis therapy[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(5): 907–916.
- [63] HUANG CC, YI P, ZHU M, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: an EXPLORER trial[J]. *J Autoimmun*, 2022, 130: 102844.
- [64] BORDE A, ÅSTRAND A. Alopecia areata and the gut-the link opens up for novel therapeutic interventions[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(6): 503–511.
- [65] 王晓,布力布丽·巴哈提,阿依奴尔·阿不都司力木,等. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗轻中度小儿系统性红斑狼疮的疗效观察[J]. 世界中医药,2022,17(7):1022–1025.
- [66] 周仕海,罗平. 生物制剂治疗原发性干燥综合征的研究进展[J]. 中国现代应用药学,2022,39(17):2293–2300.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023-06-19