

## 生物制剂在白塞综合征中的治疗进展

鲍华芳 管剑龙<sup>△</sup>

(复旦大学附属华东医院风湿免疫科 上海 200040)

**【摘要】** 白塞综合征(Behçet's syndrome, BS)机制不明,多系统损害及内脏受累患者预后差。 $\alpha$ 干扰素和单克隆抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 抗体可以改善内脏受累BS患者的预后,但仍有一部分患者为难治性BS。其他生物制剂治疗BS已取得一定的临床疗效。阿那白滞素和康纳单抗可改善BS葡萄膜炎和皮肤黏膜症状;司库奇尤单抗可能对皮肤黏膜和关节表型BS患者有效;托珠单抗对BS葡萄膜炎、中枢神经受累和血管受累患者疗效较好,但对皮肤黏膜、关节和肠道受累患者疗效较差;优特克单抗似乎对BS难治性皮肤黏膜症状和葡萄膜炎有效。上述药物治疗BS的有效性和安全性均有待进一步临床研究。

**【关键词】** 白塞综合征(BS); 生物制剂; 白细胞介素(IL)

**【中图分类号】** R593 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2022.04.017

## Treatment progress of biologic agents in Behçet's syndrome

BAO Hua-fang, GUAN Jian-long<sup>△</sup>

(Department of Rheumatology and Immunology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** The pathogenesis of Behçet's syndrome (BS) is unclear, and the clinical phenotypes of BS are complicated. Interferon- $\alpha$  and monoclonal anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies has improved the prognosis and the life quality of the BS patients with visceral involvement, but there are still some patients who do not respond well. Other biological agents have achieved some clinical effects in BS patients. Anakinra and canakinumab can improve the uveitis, mucocutaneous involvement in BS patients. Secukinumab may be effective to the mucocutaneous phenotype and joint involvement phenotype. The BS patients with uveitis, central nervous system involvement and vascular involvement had a satisfying reaction to tocilizumab, while phenotypes of skin and mucosa, joint and intestine responded badly. Ustekinumab seemed to be eutherapeutic to refractory mucocutaneous involvement and uveitis. Multicenter large-sample clinical trials are necessary to clarify the efficacy and safety of these drugs in the treatment for BS.

**【Key words】** Behçet's syndrome (BS); biological agent; interleukin (IL)

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81871276).

白塞综合征(Behçet's syndrome, BS)是一种病因不明的系统性血管炎,以口腔溃疡、外阴溃疡、结节性红斑和假性毛囊炎等皮肤黏膜损害为基本特征,可累及眼、神经、胃肠道、血管、心脏、关节或血液系统<sup>[1]</sup>。BS在古丝绸之路沿线国家高发,又称为“丝绸之路病”,其中土耳其发病率最高,约240/10

万人,中国则约为14/10万人<sup>[2-3]</sup>。BS发病年龄大多在25~35岁,男女比例大致相当,重症内脏受累以男性多见。BS病情复杂、临床高度异质性。华东医院风湿免疫科团队<sup>[4]</sup>采用聚类分析将BS分为皮肤黏膜型、关节型、胃肠道型、葡萄膜炎型和心血管及中枢神经受累重叠型共5个表型。此外,临床上还

国家自然科学基金面上项目(81871276)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: jianlong\_guan@126.com

网络首发时间:2022-07-08 13:40:17 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220707.0950.004.html

可见血液系统受累表型。BS内脏受累的患者预后较差,目前推荐的一线治疗方案为激素联合传统免疫抑制剂(如硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺),部分患者疗效不理想。生物制剂,如 $\alpha$ 干扰素(interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ )和单克隆抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )抗体,改善了BS内脏受累患者的预后<sup>[5]</sup>。2018年欧洲抗风湿病联盟(EULAR)关于BS的管理建议中<sup>[6]</sup>,推荐IFN- $\alpha$ 或TNF- $\alpha$ 抑制剂(TNF- $\alpha$  inhibitors, TNFis)用于治疗BS皮肤黏膜损害和关节受累;BS初发或急性复发性葡萄膜炎推荐使用IFN- $\alpha$ 或英夫利昔单抗;难治性血管、肠道和神经系统受累的BS患者可使用单克隆抗TNF抗体(英夫利昔单抗或阿达木单抗),静脉受累患者偶尔可考虑使用IFN- $\alpha$ 。

但是,目前指南仅推荐IFN- $\alpha$ 和TNFis两类生物制剂,对两者不能耐受或疗效较差的BS患者,选用何种替代药物不明。相当一部分内脏受累表型对抗TNF- $\alpha$ 单抗治疗的疗效不理想,例如,抗TNF- $\alpha$ 单抗类药物治疗肠BS有效率约为60%(20%~90%)<sup>[7]</sup>。本文旨在总结生物制剂治疗BS的研究进展,为BS治疗拓展新视野、开发新手段提供参考。

**BS发病机制简述** 当前研究提示BS的发生可能与环境、遗传和免疫紊乱相关<sup>[8]</sup>。环境因素包括地域、细菌或病毒感染等;遗传相关的易感基因包括HLA-B51、IL-10、IL-12受体 $\beta$ 2(IL-12RB2)、IL-23受体(IL-23R)、CC趋化因子受体基因、信号转导和转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)、内质网氨肽酶(endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, ERAP1)和基因编码杀伤细胞凝集素样受体家族成员(killer cell lectin-like receptor subfamily K member 1, KLRC4-KLRK1)等<sup>[8-9]</sup>。而免疫紊乱被认为是BS发生发展的基石,Th1辅助细胞、Th17细胞和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)的功能改变起重要作用<sup>[10]</sup>。目前研究支持BS的免疫发病机制有自身炎症性疾病和自身免疫性疾病的共同参与<sup>[8,11]</sup>。BS的发生过程大致为:环境或内源性刺激激活固有免疫系统,产生过量炎性细胞因子(如IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ )激活适应性免疫系统,导致Th细胞活化(如Th1、Th17、Th22分化)和Treg细胞表达下调,进而刺激中性粒细胞、上皮细胞等介导组织炎症反应发生。此外,其他免疫细胞介导的免疫反应也参

与BS的发生发展,包括B细胞<sup>[12]</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞<sup>[13-14]</sup>、巨噬细胞<sup>[15]</sup>、NK细胞<sup>[16]</sup>、 $\gamma\delta$ T细胞<sup>[10]</sup>等。

### IL-1抑制剂

**IL-1** IL-1家族的主要功能与先天免疫应答和炎症相关。IL-1 $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 最早被发现;第三个被发现的家族成员IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)可天然阻断IL-1受体,其重组形式已被开发为生物疗法用于治疗各种风湿免疫疾病<sup>[17]</sup>。研究表明,IL-1参与BS发病,IL-1基因多态性可能影响BS的病理进展,BS患者单核细胞可分泌高水平的IL-1 $\beta$ 。IL-1 $\beta$ 为自身炎症疾病中关键的促炎细胞因子,主要由巨噬细胞产生,被胞质半胱氨酸蛋白酶1(caspase 1)裂解,形成成熟的IL-1 $\beta$ 后与其受体IL-1R1结合而诱导促炎信号<sup>[18]</sup>,导致炎症产生。

**IL-1抑制剂** 目前,以下几种以IL-1为靶点的生物制剂已用于BS的研究或治疗,包括IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra, ANA)、抗IL-1 $\beta$ 全人源单克隆抗体卡那单抗(canakinumab, CAN)和抗IL-1 $\beta$ 人源单克隆抗体吉伏组单抗(gevokizumab, GEV)。一项对9例多器官受累经TNFis和标准化治疗无效的BS患者使用ANA治疗的研究发现<sup>[19]</sup>,经ANA 100 mg/d联合口服小剂量泼尼松治疗,多数患者(8/9)在ANA治疗开始1~2周后有反应,但有8例患者经(29.00 $\pm$ 21.65)周后出现一至多种临床症状复发,提示ANA对BS治疗有效但易复发。9例患者中3例出现ANA注射部位皮疹,可通过局部激素控制,无严重不良反应。Emmi等<sup>[20]</sup>增加ANA的每日剂量或改用CAN,可以减轻最初对ANA反应较差患者的症状;缩短输注间隔,可改善对CAN(2个月150 mg)治疗初始反应不佳患者的病情。15%接受ANA治疗的患者报告了局部皮肤反应,而接受CAN的患者未观察到不良反应。美国一项纳入6例患者的研究<sup>[21]</sup>发现,对比ANA使用剂量为100 mg/d的患者,使用200 mg/d的患者口腔溃疡(65% vs. 74%,  $P=0.01$ )和外阴溃疡(10% vs. 22%,  $P<0.001$ )愈合更快,口腔溃疡再发时症状更轻( $P<0.001$ );而在ANA使用量增加至300 mg/d时患者症状则无进一步改善。该研究中不良反应包括注射部位反应、上呼吸道感染、阴道酵母菌感染、脱发、浮肿等。综上,ANA的最佳治疗剂量为200 mg/d,在此剂量下患者皮肤黏膜症状可以得到安全有效的控制。

一项回顾性研究<sup>[22]</sup>总结了ANA或CAN治疗BS的有效性:将持续治疗满52周且在一年随访中无复发者纳入有反应组(18例),其余纳入无反应组(18例)。结果提示,IL-1阻断剂对BS治疗有效,尤其适用于BS葡萄膜炎(有反应组中葡萄膜炎表型占66.7%,无反应组仅占16.7%)和病程较长的患者,而对胃肠道表型和关节表型BS患者的疗效欠佳。该研究记录的不良事件如下:注射部位反应( $n=5$ )、过敏反应( $n=1$ )、膀胱乳头状癌( $n=1$ )、复发性尿路感染( $n=1$ )和上呼吸道感染( $n=1$ )。此外,ANA治疗BS血管病变疗效不明,将ANA(150 mg/d)、甲氨蝶呤(每周15 mg)和秋水仙碱(1 mg/d)联用,多静脉血栓形成的患者病情能得到平稳控制,而1名患者在使用ANA治疗6个月后却出现了血栓性病变<sup>[19]</sup>。GEV是一种重组人源化单克隆抗体,可高亲和力和与人IL-1 $\beta$ 结合来抑制IL-1 $\beta$ 的活性。在Ⅱ期临床试验中,GEV可快速控制BS急性葡萄膜炎,且无需使用大剂量皮质类固醇。但在之后的Ⅲ期临床研究中,GEV因未能达到治疗主要终点而终止研究。与安慰剂相比,GEV未能延长第一次葡萄膜炎复发的时间,也没有显著减少葡萄膜炎复发的例数<sup>[23]</sup>。

基于以上研究,IL-1抑制剂治疗BS安全且有一定疗效,ANA和CAN可作为难治性BS皮肤受累和眼葡萄膜炎的新选择,而不推荐GEV用于BS治疗。ANA治疗血管BS的安全性和有效性仍需进一步探讨。当前关于IL-1抑制剂治疗BS的研究多为小样本且随访时间较短,需高质量随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)以及长期随访进一步探究。

#### IL-17抑制剂

IL-17 IL-17主要由辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)产生,也可由细胞毒性T17细胞(cytotoxic T 17 cells, Tc17)、 $\gamma\delta$ T细胞等产生。IL-17家族由6个配体(IL-17A~F)和5个受体(IL-17RA~IL-17RD和SEF)组成。IL-17A即为IL-17,在自身免疫性疾病的发病机制中起重要促炎作用<sup>[24]</sup>。在信号转导方面,IL-17与IL-17RA和IL-17RC形成受体复合物可激活NF-KB、MAPKs等信号通路引起下游炎症因子释放,介导一系列炎症反应。IL-17可增加IL-8、单核趋化因子-1、中性粒细胞趋化因子、生长趋化因子 $\alpha$ 等局部趋化因子的产

生,招募单核细胞、中性粒细胞、Th17细胞自身和先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs),等免疫细胞,增加局部炎症细胞浸润产生免疫应答,导致局部组织损伤<sup>[10, 25]</sup>。IL-17与BS发病及疾病活动密切相关,在BS患者血清、眼房水、脑脊液、外周血单个核细胞培养上清液中表达水平明显高于健康对照,同时活动期BS患者表达水平明显高于静止期,可通过诱导中性粒细胞、单核细胞在炎症部位聚集和浸润,导致BS急性炎症。

IL-17抑制剂 司库奇尤单抗(secukinumab, SEC)是全人源抗IL-17A单克隆抗体,可高选择性中和IL-17A,阻断与受体相互作用,抑制下游通路从而改善炎症,已被批准用于治疗银屑病关节炎、斑块状银屑病、强直性脊柱炎和放射学阴性脊柱关节病。Di Scala等<sup>[26]</sup>对5例使用SEC治疗的BS患者进行了回顾性研究,1例开始使用SEC 300 mg/月后3个月内实现了完全缓解且无复发;4例SEC起始剂量150 mg/月的BS患者中,2例在第6个月达到完全缓解,1例复发。该复发患者和2例在第6个月未达到完全缓解的患者增加SEC剂量至300 mg/月后,3个月内均获得完全缓解。该研究中,2例(2/5)患者出现轻微泌尿道感染,其余患者均无显著药物不良反应。结果提示,SEC 150 mg/月和300 mg/月均可改善难治性BS皮肤黏膜病变,而SEC 300 mg/月可诱导BS患者疾病活动度降低和关节症状缓解。2020年一项多中心回顾性研究<sup>[27]</sup>分析了15例难治性BS患者,发现在150 mg/月和300 mg/月剂量下,SEC对皮肤黏膜和关节表型BS患者有效(3个月内66.7%BS患者的黏膜和关节病变好转,使用SEC满2年时好转率为100%),300 mg/月疗效更佳且无严重或剂量相关的不良反应。该研究中,2例患者使用SEC 300 mg/月治疗6个月后出现念珠菌感染(口腔和阴道念珠菌病);1例患者在治疗18个月后出现牙龈炎,SEC减至较低剂量后症状恢复;1例患者报告了眩晕和轻度情绪障碍。英国一项纳入118例BS葡萄膜炎的Ⅲ期临床研究<sup>[28]</sup>发现,与安慰剂相比,皮下注射SEC 300 mg/2周或300 mg/月均未能达到主要终点(葡萄膜炎复发减少或停用免疫抑制药物期间玻璃体混浊评分降低),但有助于伴随服用的免疫抑制剂减量。该研究报告的不良反应包括上呼吸道感染、鼻咽炎、头痛、关节痛,未观察到剂量-反应关系。



Letko等<sup>[29]</sup>进行RCT研究来比较在非感染性葡萄膜炎患者中静脉注射和皮下注射SEC的疗效和安全性,发现静脉和皮下给药安全性均良好,但与300 mg皮下注射相比,SEC 30 mg/kg和10 mg/kg静脉注射产生更高的反应率(72.7%、61.5% *vs.* 33.3%)和缓解率(27.3%、38.5% *vs.* 16.7%)。32例(86.5%)患者有1个或以上不良反应,最常见的是头痛(32.4%)、疲劳(13.5%)和鼻咽炎(13.5%);最常见的眼部不良反应是眼痛(8.1%)和视力模糊(8.1%)。该研究提示,既往研究中皮下注射的给药方式可能使药物治疗浓度不足,高浓度静脉注射SEC对非感染性葡萄膜炎(无BS)治疗较皮下注射更有效。该结论有待在眼BS患者中验证。其他IL-17抑制剂如依奇珠单抗(ixekizumab)、柏达鲁单抗(brodalumab)尚未见与BS相关的文献报道。

目前研究提示,抗IL-17A单克隆抗体SEC可能对皮肤黏膜表型和关节表型BS患者有效。静脉注射SEC治疗眼BS的疗效是否优于皮下注射,有待进一步RCT研究验证。

### IL-6抑制剂

IL-6 IL-6是由多种免疫细胞(如T淋巴细胞、B淋巴细胞、单核细胞和成纤维细胞)产生的促炎细胞因子,能促进Th17细胞分化,刺激免疫球蛋白生成和急性期蛋白合成,参与BS、类风湿关节炎和多发大动脉炎等疾病的发病机制<sup>[30]</sup>。在转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )单独作用下,活化的初始CD4<sup>+</sup>T细胞分化为Treg,从而显著抑制免疫作用;在TGF- $\beta$ 和IL-6共同诱导下则分化为Th17细胞,促进炎症产生。若在诱导的过程中加入抗IL-6抗体,可促进Foxp3<sup>+</sup>Treg细胞分化且抑制Th1、Th17等效应T细胞分化,此机制支持IL-6抑制剂用于BS治疗。

IL-6抑制剂 托珠单抗(tocilizumab, TCZ)为抗IL-6受体人源单克隆抗体,可通过特异性结合跨膜可溶性IL-6受体,来阻断IL-6信号转导,以防止IL-6介导的促炎反应<sup>[31]</sup>。一项11例中枢神经表型BS患者的回顾性研究<sup>[32]</sup>发现,TCZ在重症和难治性神经BS中具有安全性和有效性(11/11),其中1例患者在第8个月和第18个月时复发,在加用甲氨蝶呤和增加TCZ至隔周使用1次后恢复稳定,所有患者未发生严重的感染或过敏反应。Deroux等<sup>[33]</sup>对4例难治性BS患者使用每月8 mg/kg的TCZ治

疗,并对11例使用TCZ治疗难治性BS的文献进行总结,得出TCZ对BS的有效率分别为100%(4/4)和73%(8/11),发现TCZ可降低BS疾病活动,缓解皮肤黏膜症状、神经系统受累和葡萄膜炎,但对关节和肠道受累疗效较差。报告的不良反应为:4例患者中仅1例发生腹泻及复发性唇疱疹,文献回顾的11例患者中有3例(27.3%)分别发生阴囊脓肿、胸痛和中性粒细胞减少。Atienza-Mateo等<sup>[34]</sup>对11例眼BS患者使用TCZ,发现TCZ使BS葡萄膜炎产生快速且持续的改善,其中8例完全缓解,但对大多数眼外表现(如口腔及外阴溃疡、皮肤病变和关节炎)疗效不佳。2例患者因不良反应停用TCZ,1例是严重的输液反应,另1例是关节炎。一项研究纳入47例接受TCZ治疗的BS<sup>[35]</sup>总结得出:TCZ使得几乎所有眼受累(24/25)、中枢神经受累(6/6)和血管病变(7/7)的BS患者病情改善,然而口腔或外阴溃疡(8/21)、皮肤病变(6/14)和关节受累(4/11)好转仅见于少部分患者,一部分患者甚至出现溃疡(6/21)和皮肤(2/14)症状加重。5例(5/47)患者出现不良事件:血脂异常2例,阴囊脓肿1例,复发性唇疱疹1例,输液反应1例。上述研究提示,托珠单抗TCZ对难治性眼、神经和血管BS有效,但不建议用于皮肤黏膜、关节和肠道受累的患者。以上结果需要通过RCT进一步验证。

### IL-12、IL-23相关抑制剂

IL-12和IL-23 IL-12和IL-23属于IL-12细胞因子家族,IL-12和IL-23的结构都具有IL-12家族细胞因子典型的异二聚体特征,由 $\alpha$ 链(IL-12p35或IL-23p19)和 $\beta$ 链(IL-12/IL-23p40)组成。两者 $\beta$ 链p40亚基相同,以IL-12/IL-23p40表示<sup>[36]</sup>。IL-12与IL-12受体结合诱导JAK2和TYK2活化,导致STAT4和其他STAT分子磷酸化。IL-23受体信号转导也通过JAK-STAT通路发生,但主要作用于STAT3。IL-12信号传导最终诱导IFN- $\gamma$ 产生,促进Th1细胞免疫应答;而IL-23促进Th17细胞分化并促进IL-17A、IL-17F和IL-22产生。除Th细胞外,IL-12和IL-23还能通过调节其他先天性淋巴细胞(包括NK细胞、 $\gamma$ T细胞和ILC细胞)的功能,来促进局部组织炎症产生<sup>[37]</sup>。既往研究已经证实,Th1、Th17细胞及IL-23、IL-17等细胞因子参与BS的发病机制并加重疾病活动。在日本和土耳其进行的全基因组关联分析也表明,IL-23R和IL-12RB2

基因座的变化与BS发生相关<sup>[38]</sup>。

**IL-12、IL-23 相关抑制剂 优特克单抗** (ustekinumab, UST)为针对IL-12和IL-23共有p40亚基的人源化IgG单克隆抗体,已应用于治疗类风湿关节炎、银屑病、银屑病关节炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎<sup>[36, 39]</sup>。2013年, Baerveldt等<sup>[40]</sup>首次报道1例UST治疗有效的BS患者,该患者为39岁白人女性,症状表现为:口腔溃疡、生殖器溃疡、葡萄膜炎、脓疱疹以及针刺反应阳性,除BS外还伴有银屑病和化脓性汗腺炎,于第0、4周皮下注射UST 45 mg,此后每12周1次;患者银屑病、BS和化脓性汗腺炎症状均逐渐好转,在无辅助免疫抑制治疗的情况下,维持了至少36个月完全缓解。Lopalco等<sup>[41]</sup>在2017年报道1例36岁女性BS患者口腔溃疡、外阴溃疡伴脓疱疮,使用传统免疫抑制剂治疗无效后,更换为阿达木单抗治疗数月后复发,再改用IL-1受体拮抗剂ANA(100 mg/d),无任何临床症状改善,使用UST治疗几周后,黏膜和皮肤症状消失,随访9个月,期间患者无症状复发、未观察到不良事件。一项多中心前瞻性研究以UST治疗伴有难治性口腔溃疡BS患者<sup>[42]</sup>,以第12周完全缓解为主要疗效终点。结果显示,在第12和24周分别有60.0%和88.9%的患者完全缓解,且患者口腔溃疡个数减少、疾病活动度评分降低,在中位随访12个月后,26例患者(86.7%)仍接受UST治疗,提示UST治疗BS难治性口腔溃疡有效。7例患者(23.3%)报告了不良反应,最常见的是头痛(13.3%),此外还有恶心、腹泻和局部反应。综上,UST可能对BS难治性口腔溃疡、外阴溃疡、皮肤病变和葡萄膜炎有效。

IL-23主要由抗原递呈细胞产生,促进Th17分化,故IL-23阻滞剂有望用于BS的治疗。瑞莎珠单抗(risankizumab)是IgG1人源化单克隆抗体,通过与IL-23的p19亚基结合,阻断IL-23对Th17细胞的激活作用,从而阻断IL-17和IL-22等炎症因子的产生及后续炎症反应,已获批用于银屑病及银屑病关节炎的治疗。目前瑞莎珠单抗治疗炎症性肠病的临床研究正在进行<sup>[39]</sup>,但未见其治疗BS的研究报道。

#### 其他

**利妥昔单抗** 利妥昔单抗(rituximab)是一种嵌合鼠/人单克隆抗体,通过与B淋巴细胞上纵贯细胞膜的CD20抗原特异性结合,导致B细胞溶解。

Garcia等<sup>[43]</sup>报道利妥昔单抗成功治疗1例BS假性肿瘤性病变合并脊髓炎的患者,提示利妥昔单抗可能是治疗神经BS的一种有效选择,患者放射学和临床症状的改善也支持该观点。一项纳入20例眼BS患者的RCT研究<sup>[44]</sup>结果提示,利妥昔单抗优于传统免疫抑制剂(泼尼松龙+硫唑嘌呤+环磷酰胺冲击治疗),对严重或难治性BS眼病有效,能显著改善BS眼葡萄膜炎患者的疾病活动度( $20.4 \pm 9.5$  vs.  $12.1 \pm 11.0$ ,  $P=0.009$ ),视网膜血管炎有所改善,但治疗前后改变不显著( $P=0.057$ )。11例患者中,不良反应发生情况为:结膜炎(2例)、肺炎(1例)、带状疱疹(1例)、输液反应(2例)。此外,Zhao等<sup>[45]</sup>报道1例BS患者经利妥昔单抗治疗后,皮肤黏膜和关节症状明显改善且激素减量。利妥昔单抗可能对皮肤黏膜BS、关节BS、神经BS和眼BS有一定疗效。

**阿巴西普** 阿巴西普<sup>[5]</sup>(abatacept)是细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4,CTLA-4)胞外成分的重组融合蛋白,可抑制T细胞共刺激分子B7对T细胞的刺激,从而抑制T细胞上游的CTLA-4和PD-1/PD-L1信号通路,以快速抑制全身T细胞的活性。阿巴西普对抗TNF药物难治性的BS皮肤黏膜病变和葡萄膜炎有一定疗效<sup>[46-47]</sup>。

**阿仑单抗** CD52是一种糖基化抗原,在T、B淋巴细胞和其他白细胞表面高表达。阿仑单抗(alemtuzumab)是一种人源抗CD52单克隆抗体,可导致T细胞和B细胞快速和长期耗竭。研究提示,阿仑单抗能成功改善BS患者难治性中枢神经、眼和血管受累症状,为难治性或复发性BS患者提供了一种替代治疗策略<sup>[48-50]</sup>。BS患者阿仑单抗治疗后容易出现淋巴细胞耗竭(比基线淋巴细胞计数下降72%以上),但不易发生机会性感染,淋巴细胞耗竭常伴随快速的临床症状改善,且淋巴细胞计数升高与BS复发明显相关<sup>[48]</sup>。阿仑单抗能有效诱导难治性BS持续缓解,但由于其淋巴细胞耗竭特性需在给药前对患者进行全面评估,以减小感染风险。尚需进一步探索低剂量使用阿仑单抗以改善其血液学毒性。常规治疗无效的严重BS患者可考虑使用阿仑单抗。

**小剂量IL-2** 既往IL-2被认为是一种促炎细胞因子,通过刺激效应T细胞、记忆细胞和NK细胞等多种免疫细胞激活免疫系统。经过深入研究逐

渐发现,IL-2不仅是促炎细胞因子,还可作为抗炎因子发挥作用。小剂量IL-2选择性抑制Th17细胞并激活Treg细胞,初步揭示了IL-2发挥抗炎作用和维持免疫耐受的机制<sup>[51-52]</sup>。小剂量IL-2疗法已被用于治疗各种自身免疫疾病,如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮。一项纳入包括BS在内共11种自身免疫疾病、46名患者的I~IIa期临

床研究<sup>[52]</sup>中发现,小剂量IL-2对46名患者均具良好安全性,并能选择性激活和扩增患者的Treg细胞,从而改善病情。该研究中,13.0%(6/46)患者出现不良反应,主要包括局部注射反应和呼吸道感染。目前小剂量IL-2治疗BS的II期临床试验正在进行。各生物制剂特点和治疗有效的BS表型详见表1。

表1 各生物制剂特点及其可能治疗有效的白塞综合征表型

Tab 1 Features of the biological agents and their possible indications in BS

| Target         | Agent                   | Structure   | Possible indications in BS   |
|----------------|-------------------------|---|--|
| IL-1           | Anakinra                | Recombinant human IL-1 receptor antagonist  | Mucocutaneous involvement <sup>[20-21]</sup> , uveitis <sup>[22]</sup>   |
|                | Canakinumab             | Human IL-1 $\beta$ monoclonal antibody  |  |
| IL-17A         | Secukinumab             | Human IL-17A monoclonal antibody  | Mucocutaneous involvement <sup>[26-27]</sup> , joint involvement <sup>[26-27]</sup>  |
| IL-6           | Tocilizumab             | Human IL-6 receptor monoclonal antibody   | Uveitis <sup>[33-35]</sup> , nervous system involvement <sup>[32-33,35]</sup> , vascular involvement <sup>[35]</sup>                                 |
| IL-12/IL-23p40 | Ustekinumab             | Human IL-12/IL-23p40 monoclonal antibody  | Mucocutaneous involvement <sup>[40-42]</sup> , uveitis <sup>[40]</sup>   |
| CD20           | Rituximab               | Chimeric mouse-human CD20 monoclonal antibody   | Nervous system involvement <sup>[43]</sup> , uveitis <sup>[44]</sup> , Mucocutaneous involvement <sup>[45]</sup> , joint involvement <sup>[45]</sup> |
| B7             | Abatacept               | Human recombinant fusion protein composed of CTL-4 and a fragment of FC domain of human IgG1            | Mucocutaneous involvement <sup>[46]</sup> , uveitis <sup>[46-47]</sup>   |
| CD52           | Alemtuzumab             | Human CD52 monoclonal antibody  | Nervous system involvement <sup>[48]</sup> , uveitis <sup>[48]</sup> , vascular involvement <sup>[50]</sup>  |
| Not clear      | Interferon $\alpha$ -2a | Recombinant human IFN- $\alpha$ -2a   | Mucocutaneous involvement, joint involvement, uveitis, vascular involvement <sup>[6]</sup>   |
| TNF- $\alpha$  | Infliximab              | Chimeric mouse-human TNF- $\alpha$ monoclonal antibody  | All known phenotypes of refractory BS <sup>[6]</sup>   |
|                | Adalimumab              | Human TNF- $\alpha$ monoclonal antibody   |  |
|                | Etanercept              | Human recombinant fusion protein composed of TNF receptor p75 and a fragment of FC domain of human IgG1 | Mucocutaneous involvement, joint involvement <sup>[6]</sup>  |

**结语** 本综述对当前除外TNFi和IFN- $\alpha$ 的BS生物制剂治疗研究进行总结。IL-1拮抗剂ANA和康纳单抗可改善BS葡萄膜炎和皮肤黏膜症状;抗IL-17A的司库奇尤单抗可能对皮肤黏膜和关节表型BS患者有效;IL-6受体抑制剂托珠单抗对BS葡萄膜炎、中枢神经受累和血管受累患者的疗效较好,但对皮肤黏膜、关节和肠道受累的疗效较差;抗IL-12/IL-23单克隆抗体优特克单抗可能对BS难治性皮肤黏膜症状和葡萄膜炎有效。随着生物制剂时代到来,大量生物制剂的出现为BS治疗提供了更多选择。但是,BS患者病情复杂、临床异质性较高,一种生物制剂无效时是否改变剂型和用量、如何换用其他生物试剂;两种不同机制的生物制剂能否联用;生物制剂能否联用小分子靶向药托法替布

或阿普斯特等;联用如何避免肿瘤发生和微生物感染等问题,尚需更多大样本临床深入研究。

**作者贡献声明** 鲍华芳 综述构思和撰写,文献收集和整理,制表。管剑龙 综述构思和审校。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

[ 1 ] BETTIOL A, PRISCO D, EMMI G. Behçet; the syndrome [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(Suppl 3): i101-i107.  
[ 2 ] THOMAS T, CHANDAN JS, SUBRAMANIAN A, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: a cohort study using The Health Improvement Network[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(10): 2785-2795.



- [ 3 ] DAVATCHI F, CHAMS-DAVATCHI C, SHAMS H, *et al.* Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(1):57-65.
- [ 4 ] ZOU J, LUO JF, SHEN Y, *et al.* Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1):45.
- [ 5 ] TUGAL-TUTKUN I, ÇAKAR ÖZDAL P. Behçet's disease uveitis: is there a need for new emerging drugs? [J]. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2020, 25(4):531-547.
- [ 6 ] HATEMI G, CHRISTENSEN R, BANG D, *et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6):808-818.
- [ 7 ] PARK J, CHEON JH. Anti-tumor necrosis factor therapy in intestinal Behçet's disease [J]. *Gut liver*, 2018, 12(6):623-632.
- [ 8 ] LECCESE P, ALPSOY E. Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1067.
- [ 9 ] GRECO A, DE VIRGILIO A, RALLI M, *et al.* Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(6):567-575.
- [ 10 ] SALMANINEJAD A, ZAMANI MR, SHABGAH AG, *et al.* Behçet's disease: an immunogenetic perspective [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(6):8055-8074.
- [ 11 ] LE JONCOUR A, MARTOS R, LOYAU S, *et al.* Critical role of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with Behçet's disease [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(9):1274-1282.
- [ 12 ] KAEGI C, WUEST B, SCHREINER J, *et al.* Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1990.
- [ 13 ] TEDESCHI V, PALDINO G, PALADINI F, *et al.* The impact of the 'Mis-Peptidome' on HLA Class I-mediated diseases: contribution of ERAP1 and ERAP2 and effects on the immune response [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24):9608.
- [ 14 ] PARK YJ, PARK MJ, PARK S, *et al.* CD11c is upregulated in CD8+ T cells of patients with Behçet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(6 Suppl 102):S86-S91.
- [ 15 ] NAKANO H, KIRINO Y, TAKENO M, *et al.* GWAS-identified CCR1 and IL10 loci contribute to M1 macrophage-predominant inflammation in Behçet's disease [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1):124.
- [ 16 ] BONACINI M, SORIANO A, ZERBINI A, *et al.* Higher frequencies of lymphocytes expressing the natural killer group 2D receptor in patients with Behçet disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2157.
- [ 17 ] DINARELLO CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(10):612-632.
- [ 18 ] MIGLIORINI P, ITALIANI P, PRATESI F, *et al.* The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(9):102617.
- [ 19 ] CANTARINI L, VITALE A, SCALINI P, *et al.* Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series [J]. *Clin Rheumatol*, 2015, 34(7):1293-1301.
- [ 20 ] EMMI G, TALARICO R, LOPALCO G, *et al.* Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(5):1281-1286.
- [ 21 ] GRAYSON PC, YAZICI Y, MERIDETH M, *et al.* Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: a pilot open-label study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):69.
- [ 22 ] FABIANI C, VITALE A, RIGANTE D, *et al.* The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (il) -1 inhibitors anakinra and canakinumab in Behçet's disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2020, 28(2):298-304.
- [ 23 ] TUGAL-TUTKUN I, PAVESIO C, DE CORDOUE A, *et al.* Use of gevokizumab in patients with Behçet's disease uveitis: an international, randomized, double-masked, placebo-controlled study and open-label extension study [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(7):1023-1033.
- [ 24 ] MONIN L, GAFFEN SL. Interleukin 17 family cytokines: signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(4):a028522.
- [ 25 ] RAFAEL-VIDAL C, PÉREZ N, ALTABÁS I, *et al.* Blocking IL-17: a promising strategy in the treatment of systemic rheumatic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7100.
- [ 26 ] DI SCALA G, BETTIOL A, COJAN RD, *et al.* Efficacy of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: a preliminary study [J]. *J Autoimmun*, 2019, 97:108-113.
- [ 27 ] FAGNI F, BETTIOL A, TALARICO R, *et al.* Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: a multicentre study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(8):1098-1104.
- [ 28 ] DICK AD, TUGAL-TUTKUN I, FOSTER S, *et al.* Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis:

- results of three randomized, controlled clinical trials [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(4): 777-787.
- [29] LETKO E, YEH S, FOSTER CS, *et al.* Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy [J]. *Ophthalmology*, 2015; 122(5): 939-948.
- [30] LI S, ZHENG S, TANG S, *et al.* Autoinflammatory pathogenesis and targeted therapy for adult-onset still's disease [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(1): 71-81.
- [31] GAGGIANO C, SOTA J, GENTILESCHI S, *et al.* The current status of biological treatment for uveitis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(8): 787-811.
- [32] LIU J, YAN D, WANG Z, *et al.* Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: case series and literature review [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, 12: 1759720X20971908.
- [33] DEROUX A, CHIQUET C, BOUILLET L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 45(6): 733-737.
- [34] ATIENZA-MATEO B, CALVO-RÍO V, BELTRÁN E, *et al.* Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study [J]. *Rheumatology*, 2018, 57(5): 856-864.
- [35] AKIYAMA M, KANEKO Y, TAKEUCHI T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: a systematic literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(4): 797-804.
- [36] CHYUAN I, LAI J. New insights into the IL-12 and IL-23: From a molecular basis to clinical application in immune-mediated inflammation and cancers [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 175: 113928.
- [37] MOSCHEN AR, TILG H, RAINE T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(3): 185-196.
- [38] MIROUSE A, BARETE S, DESBOIS AC, *et al.* Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behçet's disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1727-1732.
- [39] ABDO AIK, TYE GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases: current and possible future therapies [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(5): 463-480.
- [40] BAERVELDT EM, KAPPEN JH, THIO HB, *et al.* Successful long-term triple disease control by ustekinumab in a patient with Behçet's disease, psoriasis and hidradenitis suppurativa [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 626-627.
- [41] LOPALCO G, FABIANI C, VENERITO V, *et al.* Ustekinumab efficacy and safety in mucocutaneous multi-refractory Behçet's disease [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, 35 Suppl 108(6): 130-131.
- [42] MIROUSE A, BARETE S, DESBOIS A, *et al.* Long-Term Outcome of Ustekinumab Therapy for Behçet's Disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1727-1732.
- [43] GARCIA-ESTRADA C, CASALLAS-VANEGAS A, ZABALA-ANGELES I, *et al.* Rituximab as an effective therapeutic option in refractory Neuro-Behçet syndrome [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346: 577308.
- [44] DAVATCHI F, SHAMS H, REZAIPPOOR M, *et al.* Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study) [J]. *Int J Rheum Dis*, 2010, 13(3): 246-252.
- [45] ZHAO BH, OSWALD AE. Improved clinical control of a challenging case of Behçet's disease with rituximab therapy [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(1): 149-150.
- [46] MACIEL ML, NOVELLO M, NEVES FS. Short-term efficacy of abatacept in the treatment of refractory ocular and cutaneous Behçet's disease [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2017, 1(1): rkx004.
- [47] SCHWARTZMAN S. Advancements in the management of uveitis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2016, 30(2): 304-315.
- [48] MOHAMMAD AJ, SMITH RM, CHOW YW, *et al.* Alemtuzumab as remission induction therapy in Behçet disease: a 20-year experience [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(10): 1906-1913.
- [49] PEREZ-PAMPIN E, CAMPOS-FRANCO J, BLANCO J, *et al.* Remission induction in a case of refractory Behçet disease with alemtuzumab [J]. *J Clin Rheumatol*, 2013, 19(2): 101-103.
- [50] MERASHLI M, EID RE, UTHMAN I. A review of current management of vasculo-Behçet's [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(1): 50-56.
- [51] WU R, LI N, ZHAO X, *et al.* Low-dose interleukin-2: biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(10): 102645.
- [52] 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.

(收稿日期:2021-06-11; 编辑:王蔚)