

生物制剂治疗儿童自身免疫性疾病的研究进展

焦晓宇

山东大学齐鲁医院儿科, 山东 济南

收稿日期: 2025年4月16日; 录用日期: 2025年5月9日; 发布日期: 2025年5月19日

摘要

自身免疫性疾病(Autoimmune diseases, AIDs)是一组免疫系统对自身抗原产生持续迁延的免疫应答的疾病。近年来, 儿童自身免疫性疾病的发病率逐渐升高, 危害儿童身体健康。传统治疗方案以糖皮质激素和免疫抑制剂为主, 但部分患者治疗后疾病控制效果不佳、复发率高。随着生物制剂在临床上的应用, AIDs患者的治疗效果在一定程度上得到了改善。本文阐述AIDs种生物制剂的治疗现状与进展, 对临床医生精准施用方案、控制患儿病情、改善治疗效果及预后等方面具有深远意义。

关键词

自身免疫性疾病, 生物制剂, 临床试验, 儿童

Research Progress in Biologic Agents for Treating Autoimmune Diseases in Children

Xiaoyu Jiao

Department of Pediatrics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 16th, 2025; accepted: May 9th, 2025; published: May 19th, 2025

Abstract

Autoimmune diseases (AIDs) are a group of disorders characterized by persistent and prolonged immune responses against self-antigens. In recent years, the incidence of autoimmune diseases in children has gradually increased, posing significant risks to their health. Traditional treatment regimens primarily rely on glucocorticoids and immunosuppressants, but some patients exhibit poor disease control and high relapse rates after therapy. With the clinical application of biologic agents, the therapeutic outcomes for AIDs patients have improved to some extent. This article reviews the current status and advances in biological therapies for AIDs, which holds profound implications for clinicians in optimizing treatment strategies, achieving disease control, improving therapeutic

efficacy, and enhancing prognosis in pediatric patients.

Keywords

Autoimmune Diseases, Biologic Agents, Clinical Trails, Children

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)是免疫紊乱导致 B 细胞和 T 细胞对宿主的正常成分产生异常反应而发生的一组异质性疾病[1] [2], 可以涉及任何器官系统, 影响任何年龄的人。在普通人群中, 自身免疫性疾病的总体患病率约为 3%~5% [3]-[5]。目前已发现 100 余种 AIDs, 儿童与成人中常见的 AIDs 不同。儿童中常见的自身免疫性疾病包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)等。目前 AIDs 的一线治疗方法主要是应用糖皮质激素和免疫抑制剂, 虽然这些传统治疗方案能改善大部分 AIDs 患者的症状及预后, 但部分患者存在治疗效果欠佳、疾病复发率高、激素使用量大等情况[6] [7]。生物制剂的出现给 AIDs 患者带来了新的希望, 相较于传统治疗方案, 生物制剂对难治性疾病疗效更显著, 安全性相对较高。自 2006 年美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)批准利妥昔单抗(Rituximab, RTX)用于治疗类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以来[8], 越来越多的生物制剂开始用于各种 AIDs 的治疗中, 并在一定程度上改善了 AIDs 的治疗效果。目前部分生物制剂已被国内外相关指南推荐, 成为治疗 AIDs 的重要选择。本文就当前生物制剂在 AIDs 中的使用现状进行综述, 旨在总结 AIDs 中生物制剂治疗最新进展。

2. 针对 B 淋巴细胞的生物制剂

2.1. CD20 靶向药物

CD20 是 B 细胞分化抗原, 只表达于前 B 细胞和成熟 B 细胞表面, 而浆细胞不表达。CD20 抗体与 CD20 结合可以清除 B 细胞而有利于 AIDs 的治疗。利妥昔单抗(Rituximab, RTX)是一种嵌合单克隆 IgG1 抗体, 通过与 B 细胞表面的 CD20 结合来选择性靶向 B 细胞, 并通过抗体依赖性细胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)和补体依赖性细胞毒性(complement dependent cytotoxicity, CDC)等多种机制消耗 B 细胞从而治疗 AIDs [9]。

作为最早被应用于 AIDs 的生物制剂, 在儿童中, RTX 已被 FDA 批准用于 SLE 的治疗。此外, RTX 常常被超说明书用于肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)、自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)、免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)、自身免疫性溶血性贫血、ANCA 相关性血管炎、视神经脊髓炎谱系疾病、多发性硬化等 AIDs 的治疗, 具有高效清除 B 细胞、适应症广泛、减少激素依赖等优势。其缺点是对浆细胞无效、可能导致低丙种球蛋白血症、可能增加感染的风险等。

相较于成人 SLE, 儿童 SLE (childhood-onset SLE, cSLE)更易发生肾脏和中枢神经系统的受累, 预后更差, 严重危害儿童健康。目前我国尚未批准利妥昔单抗治疗成人及儿童 SLE 的适应证。先前的研究表

明, RTX 在 cSLE 中的疗效和安全性方面令人满意, 但缺少高质量的II期或III期临床试验及随机对照试验。一项英国的研究对 63 例 cSLE 患者进行了回顾性分析, 结果显示, RTX 治疗 2.5 个月, ESR、补体 C3、补体 C4、肌酐、白蛋白、血红蛋白、抗双链 DNA 抗体滴度和尿白蛋白/肌酐的改善有统计学意义, RTX 治疗后口服皮质类固醇剂量显著降低, 治疗前 0.26 (0.09~0.44) mg/kg, 治疗后 0.17 (0.09~0.30) mg/kg ($P = 0.01$) [10]。另有一项纳入了 12 项 cSLE 的系统评价表明, RTX 治疗后 cSLE 患者的肾脏、神经精神和血液学表现、疾病活动度、补体和抗双链 DNA 抗体滴度都有所改善, 且具有降低糖皮质激素用量的作用。其安全性可接受, 几乎没有重大不良事件发生[11]。此外, RTX 联合环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)或吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)治疗 cSLE 也显示出了良好的疗效, 但证据均来自小样本队列研究[12]-[14]。

在 NS 中, RTX 多被用于激素依赖型 NS (steroid-dependent NS, SDNS)或频发复发型 NS (frequently relapsing NS, FRNS), 并表现出相对肯定的疗效。一项随机平行对照临床试验中, 120 例 SDNS 患儿分为 RTX 组和他克莫司(tacrolimus, TAC)组, 12 个月时 RTX 组的无复发率为 90%, 高于 TAC 组(63.3%), Logistic 回归分析显示, RTX 组复发风险较 TAC 组降低 88%, RTX 组较 TAC 组首次复发时间延长(40 周 vs. 29 周), 且平均激素累积量明显减低(25.8 mg/kg vs. 86.3 mg/kg), TAC 组感染的发生率是 RTX 组的 2 倍(43.3% vs. 21.7%) [15]。另有一项研究比较了儿童及青年 SDNS 中 RTX 组及 MMF 组的疗效, 结果显示, 12 个月时 MMF 组复发率为 80% (12/15), 较 RTX 组 13% (2/15)高($OR = 26$; $P = 0.008$; 95% CI: 2.9~311.0), 2 组均未发生不良反应[16]。以上 2 项研究显示, 在 SDNS 患儿中, RTX 比 TAC 及 MMF 更能有效维持疾病缓解, 且不良反应并未增多。我国《儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)》中, 建议对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗无反应、不良反应严重的 SDNS 儿童进行 RTX 治疗, 诱导病情缓解和减少复发次数[17]。

RTX 是 AE 的二线免疫治疗之一, 《中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版)》中建议, 若使用两种或以上一线免疫治疗, 2 周后病情无明显好转, 应及时启动静脉注射 RTX 治疗[18]。一项来自美国的回顾性研究纳入 30 名儿童和 75 名成人 AE 患者, 结果显示, 在成人和儿童中使用 RTX 与首次复发时间风险降低 71%相关($HR 0.29$, 95% CI 0.09~0.85), 与复发风险降低 51%相关($HR 0.49$, 95% CI 0.9~1.26)。使用 RTX 的儿童首次复发时间的 HR 为 0.30 (95% CI 0.05~1.69), 成人为 0.29 (95% CI 0.07~1.29)。这证实了 RTX 对儿童 AE 的复发起保护作用[19]。此外, 许多临床研究表明, 早期和短期 RTX 治疗是一种有效且安全的治疗选择, 与良好的结果有关, 但这些研究的研究对象大多数为成年 AE 患者[20][21]。所以, 仍需高质量前瞻性的临床研究探索儿童 AE 患者应用 RTX 治疗的有效性。

2.2. CD22 靶向药物

CD22 主要表达于成熟 B 细胞表面, 根据已发表的数据, CD22 被认为作为 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)的抑制性共受体起作用, 从而影响 B 细胞发育、成熟和存活[22]。依普拉妥珠单抗(epratuzumab)是一种靶向 CD22 的人源化 IgG1 单克隆抗体, 通过下调 BCR 驱动的信号传导、降低 B 细胞表面的 CD22 和 BCR 复合物成分等多种作用机制抑制 B 细胞活化功能、减少抗体的产生, 从而治疗 AIDs。其作用机制与 RTX 不同, 主要通过调节 B 细胞功能而非完全清除 B 细胞, 从而减少自身免疫反应。故其使用后感染风险低于 RTX。

目前, 在 AIDs 中, 依普拉妥珠单抗主要被超说明书用于成人 SLE 的治疗, 在 cSLE 中尚未展开依普拉妥珠单抗治疗相关的研究。依普拉妥珠单抗的潜在适应症有 ITP、ANCA 相关性血管炎、干燥综合征等。先前两项关于依普拉妥珠单抗治疗成人 SLE 的 III 期临床试验均未达到主要疗效终点, 研究发现, 第 48 周, 依普拉妥珠单抗组和安慰剂组的反应率相似(反应率从 33.5%到 39.8%不等) [23]。但在中度至

重度活动性 SLE 患者中,依普拉妥珠单抗组较安慰剂组的治疗效果更为理想。一项 IIb 期多中心随机对照研究显示,所有依帕珠单抗组的反应者比例高于安慰剂组(依普拉妥珠单抗 23.7%~45.9% vs.安慰剂组 21.1%),最早在第 8 周即可观察到依普拉妥珠单抗累积剂量 2400 mg 组的有益效果[24]。关于依普拉妥珠单抗的治疗剂量,在两项国际随机对照试验(ALLEVIATE-1 和 ALLEVIATE-2)和一项开放标签扩展研究(SL0006)中评估其对中度至重度活动性 SLE 患者的治疗,结果示依普拉妥珠单抗 360 mg/m² 组和 720 mg/m² 组在第 12 周的反应率分别为 15/34 (44.1%)和 2/10 (20.0%),而安慰剂组为 9/30 (30.0%);依普拉妥珠单抗 360 mg/m² 联合糖皮质激素可能有效减少 SLE 疾病活动度[25]。这表明 360 mg/m² 可能是依普拉妥珠单抗治疗中度至重度活动性 SLE 的有效剂量。总之,依普拉妥珠单抗治疗成人 SLE 的疗效尚需中大样本量和长随访时间的随机对照试验来验证,在儿童中尚未使用该药物治疗 AIDs。

2.3. B 淋巴细胞刺激因子(B Cell Stimulatory Factor, BLyS)抑制剂

B 细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL)是维持 B 细胞库和体液免疫的关键因子。BAFF 和 APRIL 还参与多种 AIDs 的发病机制, SLE、IgA 肾病、干燥综合征和类风湿关节炎患者血清中均可检测到这些细胞因子水平升高,其中 BAFF 即 BLyS。贝利尤单抗(belimumab)一种重组的人 IgG1 λ 单克隆抗体,能特异性结合可溶性 BLyS,阻断其与 B 细胞受体的相互作用,抑制 B 细胞过度活化,调节 B 细胞亚群,降低炎症反应,从而达到治疗 SLE 等 AIDs 的目的。

贝利尤单抗是第一个获批用于治疗 SLE 的生物制剂,FDA 及我国国家药品监督管理局均批准贝利尤单抗用于成人及 5 岁以上的儿童 SLE [26]。目前,已有较多的成人相关研究,但针对 cSLE 的专项研究仍较少,且缺乏高质量的临床试验。首个针对活动性 SLE 儿童的 II 期、双盲、安慰剂对照随机试验共纳入 93 例患儿,入组患儿被随机分配到贝利尤单抗组(10 mg/kg 静脉注射)或安慰剂组,每 4 周一次,两组患儿均给予标准 SLE 治疗,与对照组相比,干预组在系统性红斑狼疮活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)改善方面的平均优势高出 5.3%。17.0%的贝利尤单抗组患者和 35.0%的安慰剂组患者报告了严重不良事件[27]。在一项多中心回顾性研究中,Zeng 等对来自 37 个中心的 256 例 cSLE 患儿进行了队列分析,发现第 28 周时,贝利尤单抗组达到狼疮低疾病活动状态(lupus low disease activity state, LLDAS)的儿童比例(40.5%)高于传统药物治疗组(8.8%)。贝利尤单抗组和传统药物组患儿的 SLEDAI 评分均随时间延长而逐渐下降,但两种治疗方案在第 28 周的平均 SLEDAI 评分相似,差异无统计学意义[28]。以上两项研究表明贝利尤单抗在 cSLE 中也展现出良好的疗效及安全性,适宜的治疗剂量是每周 10 mg/kg。

在儿童狼疮性肾炎(childhood-onset lupus nephritis, cLN)中贝利尤单抗的治疗效果也令人满意。一项纳入 101 例新诊断 cLN 患者的历史对照研究显示,12 个月时,与标准免疫治疗组相比,贝利尤单抗组有更多患者具有更高的肾脏反应(97.1% vs 80.0%, $P = 0.046$)、肾脏完全反应(94.1% vs 76.6%, $P = 0.031$)、LLDAS (75.0% vs 18.6%, $P < 0.001$)。贝利尤单抗组 SLEDAI 下降幅度更大、速度更快($P < 0.05$),且该组患儿糖皮质激素剂量减量更快、后续维持剂量更低($P < 0.05$)。两组无严重不良事件报告,两组感染发生率差异无统计学意义[29]。这提示对新诊断的 cLN,早期加用贝利尤单抗联合治疗可能使患儿获益。目前迫切需要更多的高质量研究来验证贝利尤单抗在 cSLE 和 cLN 中的临床疗效,并评估其在儿科人群中的长期安全性,以促进循证实践。

3. 针对 T 淋巴细胞的生物制剂

细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cyto-toxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)主要表达于活

化 T 细胞和调节性 T 细胞表面, CTLA-4 能与抗原呈递细胞(APC)表面的共刺激分子 CD80/CD86 结合, 凭借其更高的亲和力竞争性抑制 CD28 介导的 T 细胞共刺激信号。阿巴西普(Abatacept)是一种 CTLA-4 和人 IgG1 的 Fc 段的融合蛋白, 能够阻断 CD28-CD80/86 第二信号通路, 使 T 细胞活化阈值升高, 减缓 AIDs 的进展[30]。目前已获批在类风湿关节炎、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis, JIA)、银屑病关节炎、SLE 等疾病中使用。部分临床研究尝试将其超说明书应用于成人干燥综合征、大动脉炎等疾病。

在 cAIDs 中, 阿巴西普主要被用于 JIA 的治疗。一项关于阿巴西普治疗 JIA 的多中心随机双盲的临床研究显示, 治疗期间, 33/62 (53%)的安慰剂组患儿出现关节炎发作, 12/60 (20%)的阿巴西普组患儿出现关节炎发作($P = 0.0003$)。在双盲期间, 阿巴西普组患儿发生急性发作的风险低于对照组(HR 0.31, 95% CI 0.16~0.95)。在双盲期间, 两个治疗组的不良事件发生频率没有差异[31]。另有一项多中心 III 期单臂临床试验显示, 依据体重分层的皮下用阿巴西普在不同年龄和体重组均可获得目标治疗暴露, 耐受性良好, 并在 24 个月内改善了多关节 JIA 症状, 且没有严重的不良反应发生[32]。关于阿巴西普在 JIA 患儿中的应用建议, 美国风湿病学会(american college of rheumatology, ACR)指南建议阿巴西普可用于 α -肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor- α , TNF- α)拮抗药无效的多关节型 JIA(polyarticular juvenile idiopathic arthritis, pJIA)患儿及甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、来氟米特治疗无效的有活动性关节炎症状的全身型 JIA (systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA)患儿[33]。FDA 批准皮下给药方案用于 2 岁及以上中度至重度活动性 pJIA 患儿。欧洲批准用于 2 岁及以上对其他 DMARDs (包括至少 1 种 TNF 拮抗剂)反应不足的中至重度 pJIA 儿童的治疗[34]。中国 2022 年幼年特发性关节炎生物制剂及小分子靶向药物治疗专家推荐 JIA 可参照以上国外适应证应用, 阿巴西普可作为单药治疗或与 MTX 同时使用, 用法为 10 mg/kg, 分别于第 1 d、15 d、29 d 皮下注射, 之后每 28 d 给药 1 次[35]。阿巴西普的优势是对 JIA 具有肯定的治疗效果; 给药方式为皮下注射, 方便患者门诊及居家用药; 感染风险较低, 安全性高。其缺点是起效较慢、不适合急需快速缓解的患者; 治疗效果具有个体差异、缺乏预测疗效的生物标志物。

4. 针对细胞因子的生物制剂

4.1. 白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)受体拮抗剂

IL-6 作为一种具有多效性的促炎性细胞因子, 在免疫调节中发挥关键作用, 其生物学功能包括但不限于促进 B 细胞分化、诱导自身反应性抗体生成以及调控 T 细胞亚群分化等病理生理过程。现有循证医学证据表明, IL-6 表达水平与一些 AIDs 密切相关, 基于其分子病理机制, 采用 IL-6/IL-6R 信号通路靶向抑制剂可有效干预疾病进程[36]。托珠单抗(tocilizumab, TCZ)是一种针对 IL-6 受体 α 链的重组人源化单克隆抗体, 阻止 IL-6 与膜的结合和与可溶性 IL-6 受体的结合来降低这种细胞因子的促炎活性[37] [38]。

TCZ 现已在欧盟获得许可, 可单独使用或与 DMARDs 联合使用, 用于治疗患有中度至重度活动性 RA 的成年患者、2 岁以上患有 sJIA 或 pJIA 的儿童。它还被研究用于治疗 SLE、AE 等疾病, 但尚未获得这些适应症的许可。对于 sJIA, Benedetti 等进行的 III 期、双盲、安慰剂对照随机试验共纳入 112 例患儿, 在第 12 周时, TCZ 组达到主要终点(无发热且 JIA 核心六项指标中至少三项改善 $\geq 30\%$, 且不超过一项指标恶化 $> 30\%$)的患者比例显著高于安慰剂组(85% vs. 24%, $P < 0.001$)。至第 52 周时, 接受 TCZ 治疗的患者中 80%实现 70%及以上的改善, 其中 59%达到 90%及以上改善; 48%的患者无活动性关节炎, 52%已停用口服糖皮质激素[39]。对于 pJIA, 一项 III 期、随机、安慰剂对照、双盲戒断研究显示, 安慰剂组 48.1%的患者发生 JIA 发作, TCZ 组 JIA 发作为 25.6% ($P = 0.0024$), 在研究结束时, 接受 TCZ 治疗的患者中 64.6%实现 70%及以上的改善, 45.1%实现 90%及以上的改善; 在安全性方面, TCZ 组表现出与治疗成人类风湿性关节炎一致的安全性[40]。这两项高质量临床试验表明, TCZ 在 JIA 中具有良好

的疗效。中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版)推荐: pJIA 伴有风险指标或累及高危关节、高疾病活动度或关节破坏致残等高风险因素时, 建议生物制剂用作初始治疗。TCZ 治疗 > 2 岁多关节炎型 JIA, 体重 < 30 kg 剂量为 10 mg/kg, 体重 ≥ 30 kg 剂量为 8 mg/kg, 每 4 周 1 次, 静脉滴注[41]。TCZ 的特点是强效阻断炎症核心通路、精准靶向 IL-6、快速降低炎症指标; 优势是独特的全身抗炎作用, 对传统治疗难治的全身症状(如 sJIA 的发热)效果显著。缺点是感染风险相对较高。

4.2. TNF- α 拮抗剂

TNF- α 是一种多效促炎性细胞因子, 参与多种 AIDs 的病理生理[42], 如 RA、SLE、炎症性肠病等。通过 TNF 受体 1 (TNFR1) 和 TNF 受体 2 (TNFR2) 的作用, 可溶性和跨膜 TNF- α 这两种变体均可根据不同的环境发挥多种生物学效应。它们既可以作为免疫调节剂, 影响 B 细胞、T 细胞和树突状细胞活性, 调节自身免疫反应, 也可以作为促炎介质, 调节炎症过程的诱导和维持[43]。依那西普(Etanercept)是一种人工合成的可溶性 TNF- α 受体胞外段与人 IgG1 的 Fc 段组成的融合蛋白, 其 TNF-R 域与 TNF- α 三聚体 3 个受体结合位点中的 2 个结合, 从而阻断 TNF- α 与 TNF-R 的相互作用, 减少关节和全身炎症。并通过多通路下调 IL-6、IL-1 等促炎因子, 阻断炎症级联反应, 从而治疗 JIA 等疾病。依那西普的优势是起效快速, 给药方便。RA 患者使用依那西普后症状通常在 2~4 周内开始缓解, 起效时间快于 DMARDs。

依那西普是首个被批准用于治疗 JIA 的 TNF- α 拮抗剂, 在 JIA 患者中疗效良好。一项来自德国依那西普登记处的研究显示, 322 例 JIA 患者在接受依那西普治疗后病情显著改善。治疗一个月后实现 30%、50%、70%改善的患者分别为 66%、54%和 30%, 三个月后实现上述改善情况的患者分别为 78%、61%和 38%, 六个月后分别为 83%、72%和 52%。治疗总体耐受性良好。此外, 对于复发的 JIA 患者, 依那西普的再次治疗与初始治疗同样有效。一项纳入 1724 例 JIA 患者的研究显示, 初发 JIA 经依那西普治疗后共有 332 名患者(19.3%)达到缓解并停用依那西普。77%的患者报告活动性疾病复发, 大多数患者再次接受依那西普治疗(117/161, 72.7%)。19.7%的患者在达到非活动性疾病后再次停用依那西普, 约 70%的患者在重新开始依那西普 12 个月后达到非活动性疾病[44]。这表明依那西普治疗复发的 JIA 也同样有效。根据幼年特发性关节炎生物制剂及小分子靶向药物治疗专家共识(2022 版), 依那西普可治疗 ≥ 2 岁的 pJIA, 推荐剂量为每周 0.8 mg/kg, 分 1~2 次皮下注射, 每周总剂量不超过 50 mg [35]。

除上述生物制剂外, IL-17/IL-23 通路抑制剂 Bimekizumab、IL-23 特异性抑制剂 Guselkumab、新型 CD20 单抗 Obinutuzumab 和 Ofatumumab、BAFF/APRIL 双靶点药物 Telitacicept、T 细胞/JAK 通路新药 Deucravacitinib 等生物制剂也在陆续开展临床试验, 有望在未来成为 AIDs 的有效治疗药物。

综上, 生物制剂为儿童 AIDs 提供了新的治疗选择, 有望在未来成为儿童 AIDs 的有效治疗手段之一, 但仍需要进一步的临床研究证实其疗效和安全性。随着大规模、多中心临床研究的开展提供更充分的循证医学证据, 将有助于指导临床医师对生物制剂联合治疗方案进行精准化个体化应用, 从而显著提升 AIDs 患儿的临床获益, 为他们带去新的治疗希望。

参考文献

- [1] Pisetsky, D.S. (2023) Pathogenesis of Autoimmune Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 509-524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- [2] Ludwig, R.J., Vanhoorelbeke, K., Leypoldt, F., Kaya, Z., Bieber, K., McLachlan, S.M., et al. (2017) Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article 603. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00603>
- [3] Eaton, W.W., Pedersen, M.G., Atladóttir, H.Ó., Gregory, P.E., Rose, N.R. and Mortensen, P.B. (2010) The Prevalence of 30 ICD-10 Autoimmune Diseases in Denmark. *Immunologic Research*, **47**, 228-231. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8153-2>
- [4] Eaton, W.W., Rose, N.R., Kalaydjian, A., Pedersen, M.G. and Mortensen, P.B. (2007) Epidemiology of Autoimmune

- Diseases in Denmark. *Journal of Autoimmunity*, **29**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.05.002>
- [5] Sardu, C., Cocco, E., Mereu, A., Massa, R., Cuccu, A., Marrosu, M.G., *et al.* (2012) Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLOS ONE*, **7**, e32487. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032487>
 - [6] Saougou, I.G., Markatseli, T.E., Voulgari, P.V. and Drosos, A.A. (2021) Current Therapeutic Options for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, **17**, 41-57. <https://doi.org/10.2174/1573403x16999200917151805>
 - [7] Hahn, B.H., McMahon, M.A., Wilkinson, A., Wallace, W.D., Daikh, D.I., FitzGerald, J.D., *et al.* (2012) American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research*, **64**, 797-808. <https://doi.org/10.1002/acr.21664>
 - [8] Schioppo, T. and Ingegnoli, F. (2017) Current Perspective on Rituximab in Rheumatic Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, **11**, 2891-2904. <https://doi.org/10.2147/dddt.s139248>
 - [9] Reddy, V., Cambridge, G., Isenberg, D.A., Glennie, M.J., Cragg, M.S. and Leandro, M. (2015) Internalization of Rituximab and the Efficiency of B Cell Depletion in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, **67**, 2046-2055. <https://doi.org/10.1002/art.39167>
 - [10] Watson, L., Beresford, M.W., Maynes, C., Pilkington, C., Marks, S.D., Glackin, Y., *et al.* (2014) The Indications, Efficacy and Adverse Events of Rituximab in a Large Cohort of Patients with Juvenile-Onset SLE. *Lupus*, **24**, 10-17. <https://doi.org/10.1177/0961203314547793>
 - [11] Mahmoud, I., Jellouli, M., Boukhris, I., Charfi, R., Ben Tekaya, A., Saidane, O., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, **187**, 213-219.E2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.002>
 - [12] Lehman, T.J., Singh, C., Ramanathan, A., Alperin, R., Adams, A., Barinstein, L., *et al.* (2014) Prolonged Improvement of Childhood Onset Systemic Lupus Erythematosus Following Systematic Administration of Rituximab and Cyclophosphamide. *Pediatric Rheumatology*, **12**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/1546-0096-12-3>
 - [13] AlE'ed, A., AlSonbul, A. and Al-Mayouf, S.M. (2013) Safety and Efficacy of Combined Cyclophosphamide and Rituximab Treatment in Recalcitrant Childhood Lupus. *Rheumatology International*, **34**, 529-533. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2896-8>
 - [14] Hogan, J., Godron, A., Baudouin, V., Kwon, T., Harambat, J., Deschênes, G., *et al.* (2017) Combination Therapy of Rituximab and Mycophenolate Mofetil in Childhood Lupus Nephritis. *Pediatric Nephrology*, **33**, 111-116. <https://doi.org/10.1007/s00467-017-3767-4>
 - [15] Kamei, K., Ishikura, K., Sako, M., Ito, S., Nozu, K. and Iijima, K. (2018) Rituximab Therapy for Refractory Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. *Pediatric Nephrology*, **35**, 17-24. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4166-1>
 - [16] Kallash, M., Smoyer, W.E. and Mahan, J.D. (2019) Rituximab Use in the Management of Childhood Nephrotic Syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 178. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00178>
 - [17] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/依赖肾病综合征诊治循证指南(2016) [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(10): 729-734.
 - [18] 中华医学会儿科学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组. 中国自身免疫性脑炎诊治专家共识(2022 年版) [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 931-949.
 - [19] Yang, J.H., Liu, E.N., Nguyen, L., Dunn-Pirio, A. and Graves, J.S. (2023) Survival Analysis of Immunotherapy Effects on Relapse Rate in Pediatric and Adult Autoimmune Encephalitis. *Neurology*, **101**, e2300-e2313. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000207746>
 - [20] Thaler, F.S., Zimmermann, L., Kammermeier, S., Strippel, C., Ringelstein, M., Kraft, A., *et al.* (2021) Rituximab Treatment and Long-Term Outcome of Patients with Autoimmune Encephalitis: Real-World Evidence from the GENERATE Registry. *Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation*, **8**, e1088. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001088>
 - [21] Titulaer, M.J., McCracken, L., Gabilondo, I., Armangué, T., Glaser, C., Iizuka, T., *et al.* (2013) Treatment and Prognostic Factors for Long-Term Outcome in Patients with Anti-Nmda Receptor Encephalitis: An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 157-165. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70310-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70310-1)
 - [22] Dörner, T., Shock, A., Goldenberg, D.M. and Lipsky, P.E. (2015) The Mechanistic Impact of CD22 Engagement with Epratuzumab on B Cell Function: Implications for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, **14**, 1079-1086. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.07.013>
 - [23] Clowse, M.E.B., Wallace, D.J., Furie, R.A., Petri, M.A., Pike, M.C., Leszczynski, P., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results from Two Phase III Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 362-375. <https://doi.org/10.1002/art.39856>
- [24] Wallace, D.J., Kalunian, K., Petri, M.A., Strand, V., Houssiau, F.A., Pike, M., *et al.* (2014) Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Active Systemic Lupus Erythematosus: Results from EMBLEM, a Phase Iib, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **73**, 183-190. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202760>
- [25] Wallace, D.J., Gordon, C., Strand, V., Hobbs, K., Petri, M., Kalunian, K., *et al.* (2013) Efficacy and Safety of Epratuzumab in Patients with Moderate/Severe Flaring Systemic Lupus Erythematosus: Results from Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Studies (ALLEVIATE) and Follow-Up. *Rheumatology*, **52**, 1313-1322. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket129>
- [26] 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): 172-185.
- [27] Brunner, H.I., Abud-Mendoza, C., Viola, D.O., Calvo Penades, I., Levy, D., Anton, J., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of Intravenous Belimumab in Children with Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1340-1348. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217101>
- [28] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会(PAIRB-APAMBI)多中心研究协作组, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 贝利尤单抗治疗中国儿童系统性红斑狼疮 28 周有效性和安全性分析: 一项回顾性多中心真实世界的初步研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(11): 858-868.
- [29] Gong, Y., Liu, S., Liu, H., Shi, Y., Li, Y., Guan, W., *et al.* (2024) Efficacy of Initial Combination with Belimumab in Newly Diagnosed Childhood-Onset Lupus Nephritis: A Single-Centre Historical Control Study. *Lupus Science & Medicine*, **11**, e001350. <https://doi.org/10.1136/lupus-2024-001350>
- [30] Romo-Tena, J., Gómez-Martín, D. and Alcocer-Varela, J. (2013) CTLA-4 and Autoimmunity: New Insights into the Dual Regulator of Tolerance. *Autoimmunity Reviews*, **12**, 1171-1176. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.07.002>
- [31] Ruperto, N., Lovell, D.J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C.A., *et al.* (2008) Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Withdrawal Trial. *The Lancet*, **372**, 383-391. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)60998-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60998-8)
- [32] Brunner, H.I., Tzaribachev, N., Vega-Cornejo, G., Louw, I., Berman, A., Calvo Penadés, I., *et al.* (2018) Subcutaneous Abatacept in Patients with Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Phase III Open-Label Study. *Arthritis & Rheumatology*, **70**, 1144-1154. <https://doi.org/10.1002/art.40466>
- [33] Ruperto, N., Lovell, D.J., Quartier, P., Paz, E., Rubio-Pérez, N., Silva, C.A., *et al.* (2010) Long-Term Safety and Efficacy of Abatacept in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **62**, 1792-1802. <https://doi.org/10.1002/art.27431>
- [34] Brunner, H.I., Wong, R., Nys, M., Kou, T.D., Dominique, A., Martini, A., *et al.* (2020) Abatacept: A Review of the Treatment of Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatric Drugs*, **22**, 653-672. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00422-2>
- [35] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 幼年特发性关节炎生物制剂及小分子靶向药物治疗专家共识(2022 版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(14): 1066-1073.
- [36] Paley, M.A., Strand, V. and Kim, A.H.J. (2017) From Mechanism to Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, **29**, 178-186. <https://doi.org/10.1097/bor.0000000000000369>
- [37] Sheppard, M., Laskou, F., Stapleton, P.P., Hadavi, S. and Dasgupta, B. (2017) Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **13**, 1972-1988. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1316909>
- [38] Srirangan, S. and Choy, E.H. (2010) The Role of Interleukin 6 in the Pathophysiology of Rheumatoid Arthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **2**, 247-256. <https://doi.org/10.1177/1759720x10378372>
- [39] De Benedetti, F., Brunner, H.I., Ruperto, N., Kenwright, A., Wright, S., Calvo, I., *et al.* (2012) Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *New England Journal of Medicine*, **367**, 2385-2395. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1112802>
- [40] Brunner, H.I., Ruperto, N., Zuber, Z., Keane, C., Harari, O., Kenwright, A., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Results from a Phase 3, Randomised, Double-Blind Withdrawal Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1110-1117. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205351>
- [41] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会, 中国儿童风湿免疫病联盟. 中国幼年特发性关节炎诊断及治疗临床实践指南(2023 版) [J]. 中华儿科杂志, 2023, 61(5): 398-411.
- [42] Micheau, O. and Tschopp, J. (2003) Induction of TNF Receptor I-Mediated Apoptosis via Two Sequential Signaling

-
- Complexes. *Cell*, **114**, 181-190. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00521-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00521-x)
- [43] Ghorbaninezhad, F., Leone, P., Alemohammad, H., Najafzadeh, B., Nourbakhsh, N., Prete, M., *et al.* (2022) Tumor Necrosis Factor- α in Systemic Lupus Erythematosus: Structure, Function and Therapeutic Implications (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **49**, Article No. 43. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5098>
- [44] Klotsche, J., Klein, A., Niewerth, M., Hoff, P., Windschall, D., Foeldvari, I., *et al.* (2021) Re-Treatment with Etanercept Is as Effective as the Initial Firstline Treatment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, **23**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02492-0>