

# 免疫的調和： 從科學的進展看狼瘡

陳忠仁 / 高雄醫學大學附設醫院 內科部過敏免疫風濕內科主治醫師



## 摘要

免疫系統的調和 (Harmony) 是一個無比重要的課題因為過度的免疫反應與不足的免疫反應都會對健康造成妨害。不足的免疫反應會無法抵禦病原體的入侵；而過度的免疫反應也會對健康造成傷害。Th1 and Th2 兩者的調和在過敏性疾病的防治上被認為是重要的。Th17 and Treg 兩者的調和與自體免疫疾病有關。以全身性紅斑狼瘡為例，不論是抑制 B 細胞的活化的 Belimumab 與壓制第一型干擾素信號傳遞的 Anifrolumab 或是補充低劑量 IL-2 以強化 Treg，皆是為了促進免疫的調和，以期病人能長治久安。



## 前言 - 調和

身心的健康有賴於各系統功能的調和免疫系統亦然什麼是調和呢？試以佛說四十二章經裡的第三十四章來做個比喻。其原文是這樣的寫著：有沙門夜誦經甚悲，意有悔疑，欲生思歸。佛呼沙門問之：「汝處于家將何修為？」對曰：「彈琴。」佛言：「絃緩何如？」曰：「不鳴矣。」「絃急何如？」曰：「聲絕矣。」「急緩得中何如？」「諸音普悲。」佛告沙門：「學道猶然，執心調適，道可得矣。」<sup>1</sup>

其大意說明了人學道的方法，應該好好地調身、調心，不要令身心太緊張或太鬆散了。就像彈琴，弦若太緊，就會斷了音聲就絕了；弦若太鬆了就彈不出音聲。重點就在於調和“急緩得中”才能“諸音普矣”

在維護人體的健康裡免疫系統的調和是一個無比重要的課題因為過度的免疫反應與不足的免疫反應都會對健康造成妨害。不足的免疫反應會無法抵禦病原體（病毒細菌黴菌寄生蟲）的入侵；而過度的免疫反應

(Hypersensitivity reaction) 也會對健康造成妨害，傳統上依其機轉通常可分為第一型立即性過度免疫反應：例如過敏性鼻炎過敏性氣喘異位性皮膚炎；第二型抗體介導型：例如溶血性貧血重症肌無力；第三型免疫複合體相關型：例如紅斑性狼瘡腎炎類風溼性關節炎；第四型延遲性過度免疫反應：例如接觸性皮膚炎。然目前的分類則更為精緻，特別是第四型的分類可區分為 IVa IVb IVc IVd，最主要乃是細胞免疫學的進展<sup>2</sup>

## Th1 and Th2

在各式各樣的免疫細胞裡，T 細胞與 B 細胞是我們最熟知的。B 細胞主要與抗體的製造有關；T 細胞大致可分毒殺性 (CD8+) 和輔助性 (CD4+) 兩群，而輔助性 T 細胞 (Th cell) 則是應變性免疫反應所必須的調節者。早在 1980 年代，Th 細胞就依其細胞介質的表現與功能的不同被區分為 Th1 and Th2 兩群。Th1 cells 會產生 IFN  $\gamma$  並控制細胞內的病原體；相對的 Th2cells 會表現 IL-4, IL-5, and IL-13 並保護宿主免於細胞外的病原體（例如寄生蟲）的入侵，但也會

促動過敏性疾病的發生。因之 Th1 and Th2 兩者的調和在過敏性疾病的防治上被公認為是重要的。<sup>3</sup>

## Th17 and Treg

而 Th1 細胞被認曾一度被認為是促動器官特疫性自體免疫最重要的 T 細胞亞群，然而一系列的小鼠實驗卻挑戰了這個理念<sup>4,5</sup> 到了 21 世紀初 T17 細胞被發現也帶給了嶄新的觀念：原來 Th17 在自體免疫疾病扮演了非常重要的角色甚而遠勝於 Th1 細胞<sup>6</sup>。另外，調節性 T 細胞 (Treg cell) 則被發現是維持自身免疫耐受所必需，Treg 细胞数量或功能的少與各種自體免疫性疾病的致病機制有關。<sup>7</sup>

## 全身性紅斑狼瘡的免疫不調與調和的策略

在各種自體免疫性疾病裡，全身性紅斑狼瘡 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 是大家所熟知的。SLE 好發於生育期女性，在女性與男性的發病比率為 9:1; 其特徵為血清中有多樣的自體抗體，臨床上會有多個器官的侵犯 (腎臟神經關節皮膚心肺)。在過去治療未發達的年代，SLE 的十年存活率不到六成，而隨著科學進步 SLE 的十年存活率已提升到近九成，然不容否認的大部分 SLE 的病人少有根治通常需要終身治療，且常有病情的復發。因此是否有更好的方法，是大家所關切的。

**策略之一：**從免疫調和的角度來看 SLE 病人體內確實存在著諸多的不協調除了上述 T17 細胞與 Treg 细胞的不平衡，B 细胞的過度活躍更是早被認知。而 B 细胞的生長活化必然需要某些促動的分子，BAFF (B-cell activation factor belonging to the tumor necrosis factor family, 又稱 BlyS) 即是其中的典型代表。過多的 BAFF 會改變自體反應性 B 細胞的挑選影響了 SLE 病情的持續因此發展 BAFF 拮抗劑被認為很有潛力的策略。<sup>8</sup>

Belimumab 是一種 anti-BAFF 的單株抗體，一開始，經 FDA 核准適用於在標準治療下仍存有中度到嚴重疾病活性的 18 歲以上病人，可與標準治療併用。<sup>9</sup> 目前健保雖有核准，然有嚴格限制使用如下<sup>10</sup>:

### 8.2.13. Belimumab( 如 Benlysta) : (111/10/1)

1. 用於接受標準治療至少 6 個月但仍然無法有效控制疾病的第 III, IV 或 V 型狼瘡腎炎成人病人，且需經事前審查核准後使用。
2. 療效評估與繼續使用：每治療 12 個月需評估病人在使用期間內是否充分改善腎臟指標，必須達到以下標準才可以繼續使用

**策略之二：**在 SLE 的發病機轉中除了上述，第一型干擾素更是一個重要發現。經過多年的研究在 21 世紀初第一型干擾素信號過強的現象終於被確認並成為一個熱門的領域。第一型干擾素可細分為 13 種不同的亞型：IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、IFN- $\omega$ 、IFN- $\epsilon$ 、IFN- $\kappa$ ……等。然而所有 Type-IIFN 都會與一個共同的細胞表面接受器 IFNAR 結合，進而活化了細胞內的訊號傳遞，促動了進一步的發炎反應，因此如何阻斷第一型干擾素信息路徑成了新藥開發的方向，而 Anifrolumab 則是阻斷了各種第一型干擾素的細胞表面接受器，並且有效的改善了 SLE 的治療成績<sup>11,12</sup> 因此被 FDA 核准可與標準治療併用以治療中度到嚴重疾病活性的 SLE 病人。Anifrolumab 除了可以降低疾病活動度，也能減少復發，協助類固醇的遞減；然到目前 (2024.6.5) 健保尚未核准，未來有待大家努力進一步爭取。

**策略之三：**雖然 SLE 病人身上普遍存在著 B 細胞過度活躍與過多的第一型干擾素信息表達，但是 SLE 病人卻也存在著一些免疫分子的不足的，特別是白血球介素 2 (Interleukin2, IL-2) 不足。IL-2 對於 Treg 細胞的發育、存活、維持和功能是必需的。低劑量 IL-2 注射可促進 Treg 細胞擴增並且抑制濾泡輔助 T (Tfh) 和 Th17 細胞分化，逆轉自身免疫反應和自身耐受之間的不平衡，進而促進免疫系統的調和。<sup>13</sup>

一個雙盲隨機對照研究顯示在 12 周時低劑量 IL-2 治療組與安慰劑組，有效反應率為 55.17% 比 30.00%。在 24 周時低劑量 IL-2 治療組與安慰劑組，有效反應率為 65.52% 比 36.67%。同時在低劑量 IL-2 治療組還可看到 Treg 的擴增<sup>14</sup> 隨後一個針對活動期 SLE 的多中心研究也支持了低劑量 IL-2 治療的效用<sup>15</sup> 目前看來，低劑量 IL-2 在 SLE 治療研究正在方興未艾。<sup>16</sup>

## 結語

免疫的調和與健康息息相關，從上述 SLE 的系新療法的發展，我們可以瞭解，不論是抑制 B 細胞的活化的 Belimumab 或是壓制第一型干擾素信號傳遞的 Anifrolumab 亦或是補充低劑量 IL-2 以強化 Treg，皆是為了促進免疫的調和，以期 SLE 病人能長治久安。然而 SLE 病人為何會出現如此多的免疫不調和，其上游的根本原因，仍有待未來進一步研究來闡明。

## 參考文獻

1. 維基文庫 佛說四十二章經（高麗版大藏經本）
2. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-473. doi: 10.2500/aap.2019.40.4274. PMID: 31690397.
3. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-73. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.001045. PMID: 2523712.
4. Tran EH, Prince EN, Owens T. IFN-gamma shapes immune invasion of the central nervous system via regulation of chemokines. *J Immunol.* 2000;164(5):2759-68. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2759. PMID: 10679118.
5. Gran B, Zhang GX, Yu S, Li J, Chen XH, Ventura ES, Kamoun M, Rostami A. IL-12p35-deficient mice are susceptible to experimental autoimmune encephalomyelitis: evidence for redundancy in the IL-12 system in the induction of central nervous system autoimmune demyelination. *J Immunol.* 2002;169(12):7104-10. doi: 10.4049/jimmunol.169.12.7104. PMID: 12471147.
6. Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):444-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349a255. PMID: 21720245; PMCID: PMC3489922.
7. La Cava A. The busy life of regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Discov Med.* 2009 ;8(40):13-7. PMID: 19772836.
8. Morais SA, Vilas-Boas A, Isenberg DA. B-cell survival factors in autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2015 Aug;7(4):122-51. doi: 10.1177/1759720X15586782. PMID: 26288664;
9. Mosak J, Furie R. Breaking the ice in systemic lupus erythematosus: belimumab, a promising new therapy. *Lupus.* 2013 Apr;22(4):361-71. doi: 10.1177/0961203312471575. PMID: 23553779.
10. 公告暫予支付含 belimumab 成分藥品 Benlysta Powder for Solution for Infusion 120mg/vial 及 400mg/vial 共 2 品項暨其藥品給付規定。健保審字第 1110060321 號
11. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, Illei GG, Drappa J, Wang L, Yoo S; CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):376-386. doi: 10.1002/art.39962. PMID: 28130918; PMCID: PMC5299497.

# Conclusion

---

12. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, Abreu G, Pineda L, Tummala R. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(8):1254-1263. doi: 10.1177/09612033211014267. Epub 2021 May 12. PMID: 33977796.
13. Mizui M, Tsokos GC. Low-Dose IL-2 in the Treatment of Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(11):68. doi: 10.1007/s11926-016-0617-5. PMID: 27734211.
14. He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, Miao M, Chen J, Liu J, Zhang X, Zhang X, Jin Y, Wang Y, Zhang S, Zhu L, Jacob A, Jia R, You X, Li X, Li C, Zhou Y, Yang Y, Ye H, Liu Y, Su Y, Shen N, Alexander J, Guo J, Ambrus J, Lin X, Yu D, Sun X, Li Z. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):141-149. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537547; PMCID: PMC6937406.
15. Humrich JY, Cacoub P, Rosenzweig M, Pitoiset F, Pham HP, Guidoux J, Leroux D, Vazquez T, Riemekasten G, Smolen JS, Tsokos G, Klatzmann D. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1685-1694. doi: 10.1136/ard-2022-222501.
16. Riaz MF, Garg G, Umeano L, Iftikhar S, Alhaddad SF, Paulsingh CN, Hamid P. Comparison of Low-Dose Interleukin 2 Therapy in Conjunction With Standard Therapy in Patients With Systemic Lupus Erythematosus vs Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Cureus*. 2024;16(3):e56704. doi: 10.7759/cureus.56704. PMID: 38646383; PMCID: PMC11032642.



---

作者

## 陳忠仁 醫師

中華民國 風濕病專科醫師

中華民國 免疫專科醫師

高雄醫學大學 附設醫院 過敏免疫風溼內科 特約全職主治醫師

高雄醫學大學 附設醫院 中醫部 部主任

高雄醫學大學 天然藥物研究所 客座副教授

---