

低剂量白细胞介素-2 在自身免疫性疾病治疗中的意义及前景

何 菁,程 功,栗占国[△]

(北京大学人民医院风湿免疫科,北京大学人民医院风湿免疫研究所,北京 100044)

[关键词] 白细胞介素-2;自身免疫性疾病;感染

[中图分类号] R593.3 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2019)06-0985-04

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2019.06.001

近年来,低剂量白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)在治疗自身免疫性疾病方面的作用受到广泛关注,国内外在 IL-2 机制与临床方面进行了一系列深入的研究。研究证明,高剂量 IL-2 促进细胞毒 T 细胞和自然杀伤细胞的增殖,而低剂量 IL-2 则对免疫系统起抑制作用。低剂量 IL-2 的主要作用机制并非激活效应性 T 细胞,而是通过对调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的激活,抑制免疫系统过度活化。目前已有多项临床试验结果显示,低剂量 IL-2 对于多种自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、血管炎及炎性肌病等有效^[1-3]。本文旨在对低剂量 IL-2 对 CD4⁺T 细胞亚群的调节作用及其在治疗自身免疫性疾病中的作用进行评价。

1 IL-2 是免疫稳态维持的关键分子

IL-2 主要由 CD4⁺T 细胞产生,其他免疫细胞如 CD8⁺T 细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cells)等也可产生少量的 IL-2。IL-2 于 1976 年被发现,其能够维持 T 细胞在体外的长期生长,故被称为 T 细胞生长因子^[4]。1979 年第二届国际淋巴因子研讨会统一将其命名为 IL-2^[5]。IL-2 通过白细胞介素-2 受体(IL-2 receptor, IL-2R)发挥其生理作用,IL-2R 是一组不同的复合体,按其对 IL-2 亲和力不同被分为低、中、高亲和力受体,这些受体均由 IL-2R α (即 CD25)、IL-2R β (即 CD122)、IL-2R γ (即 CD132)三种亚基中的一个或多个亚基构成。

IL-2 可以通过对 Treg 细胞与辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)17 的平衡的调节影响细胞免疫过程。Treg 细胞通常指的是 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞,该类 Treg 细胞直接从胸腺分化发育而来,初始 CD4⁺T 细胞在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)的作用下,分化为 Treg 细胞^[6],进一步 Treg 细胞可以通过接触抑制或分泌抑制性细胞因子发挥抑制免疫应答的作用^[7]。Th17 细胞是 Harrington 等^[8]从 Th1、Th2 细胞中分化的细胞亚群中发现一种分泌 IL-17 的新型 CD4⁺T 细胞亚群,主要通过分泌 IL-17 等细胞因子,在免疫损伤,特别是自身免疫性疾病的发病中起到重要作用。

早期研究中,人们仅认识到了 IL-2 对 T 细胞的激活作用,这与不同种类 IL-2R 在 T 细胞各亚型的分布有关。Treg 细胞更多表达高亲和力的 IL-2R $\alpha\beta\gamma$,而效应性 T 细胞(effector T cell, Teff)中更多表达中等亲和力的 IL-2R $\beta\gamma$,这造成 Treg 细胞对较低剂量的 IL-2 更为敏感,低剂量 IL-2 刺激 Treg 细胞增殖活化,进而抑制免疫系统过度激活;而相对高浓度的 IL-2 能激活 Teff 细胞,促进免疫激活^[9]。经研究证明,低剂量的 IL-2 可以抑制 IL-17 的增殖分化^[10]。

除对细胞免疫稳态的维持作用外,IL-2 也可以通过对滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells, Tfh)的调节影响体液免疫过程。研究显示^[2],IL-2 能有效抑制 Tfh 细胞的分化,进而抑制体液免疫的过度激活。

[△] Corresponding author's e-mail, li99@bjmu.edu.cn

网络出版时间:2019-10-29 9:09:53 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20191028.1656.002.html>

2 低剂量 IL-2 可改善免疫稳态失衡

Th17 细胞的异常活化和 Treg 细胞的抑制可造成 Treg/Th17 失衡, Treg/Th17 细胞亚群失衡是自身免疫性疾病的重要特征, 在疾病发生、发展过程中起到重要作用, 同时可作为患者体内免疫系统活化情况的监测指标^[11]。低剂量 IL-2 可以通过促进 Treg 细胞增殖分化而抑制 Th17 细胞, 改善自身免疫性疾病中 Treg/Th17 细胞失衡。

除了细胞免疫失衡, 体液免疫受损也是自身免疫性疾病的重要特征, 而这其中 Tfh 细胞发挥了重要作用。我们前期的临床试验也发现, 经过低剂量的 IL-2 治疗, 自身免疫性疾病患者体内的 Tfh 细胞受到明显抑制^[2]。动物实验表明, 活化的 CD4⁺T 细胞向淋巴结外 T 细胞区迁移, 激活的树突状细胞产生膜结合和可溶性的 CD25, 以抑制 T 细胞衍生的 IL-2 和增强 Tfh 细胞分化^[12], 因此, 低剂量 IL-2 对 Tfh 细胞的抑制作用可能发生在 Tfh 细胞分化的早期。

3 低剂量 IL-2 在自身免疫性疾病中的临床应用

3.1 低剂量 IL-2 在系统性红斑狼疮治疗中的应用

近年来, 我们和其他研究者的研究显示, SLE 患者血清 IL-2 浓度较健康人低, 且降低程度与狼疮肾炎的发生相关^[13]; SLE 患者外周血 Treg 细胞比例降低而 Th17 细胞比例升高的现象也已被观察证实, 其变化程度与 SLE 疾病活动度指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 等疾病活动度评分显著相关^[14]。基于这些现象, 我们设计完成了关于 IL-2 治疗 SLE 的临床试验^[1-2], 对 IL-2 治疗 SLE 的临床疗效、安全性等分别进行了验证。在免疫学方面, IL-2 治疗后 (剂量和疗程为隔日 100 万 IU, 每连续用药 2 周后停药 2 周, 共持续 12 周), 患者的外周血 Treg 细胞比例明显升高, 而 Th17、Tfh 细胞比例下降; 同时在临床症状方面, 皮疹、脱发、尿蛋白等影响 SLE 患者的主要症状均可见明显的改善。

3.2 低剂量 IL-2 在其他自身免疫性疾病中的应用

随着低剂量 IL-2 免疫调控机制的研究不断深入, IL-2 在多种免疫相关的疾病中得到重视 (表 1), 如移植抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD)^[15-16]、丙型肝炎相关的血管炎^[17] 和 1 型糖尿病^[18]。Zhang 等^[19-20] 在 4 例免疫性血小板减少性紫癜中应用低剂量 IL-2 可提高患者血小板计数。Castela 等^[21] 在 5 例斑秃患者中应用 IL-2, 剂量为 150 万 IU/d 连用 5 d, 此后每三周 300 万 IU/d 连用 5 d, 患者斑秃皮损面积得到显著缩小, 而外周血 Treg 细胞增加, 且在皮肤活检中亦发现 Treg 细胞增加。Miao 等^[22] 研究发现小剂量 IL-2 可促进干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 患者体内 Treg 和 Th17 的平衡。Zhang 等^[23] 在炎性肌病中应用 IL-2, 在接受 50 万 IU IL-2 治疗 5 d 后, 患者 Treg 细胞显著增加, 同时红细胞沉降率、肌酶及疼痛评分均显著下降。另外, Rosenzweig 等^[3] 近期发表的临床研究显示, 低剂量 IL-2 对类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 等 11 种自身免疫性疾病均安全有效。我们近期完成的低剂量 IL-2 治疗 SS 和 RA 的双盲临床试验 (NCT02464319, NCT02467504), 进一步证明了该治疗方法对于自身免疫性疾病有很好的疗效。目前多种自身免疫性疾病或免疫相关疾病的低剂量 IL-2 疗法的临床试验尚待发表 (表 2)。

3.3 低剂量 IL-2 与感染免疫

相比于其他生物制剂会增加感染风险, 低剂量 IL-2 在临床中并未表现出增加感染的风险。在我们的 IL-2 治疗 SLE 的临床试验中^[1-2], IL-2 治疗组感染风险非但没有升高, 反而低于对照组。治疗组 3 例患者分别在入组时合并不同种类的病毒感染, 经 IL-2 治疗后, 在 SLE 病情缓解的同时, 病毒载量也同时降低。在肝炎方面, Saadoun 等^[17] 研究证实, IL-2 在治疗丙型肝炎相关的血管炎时, 并未激活患者体内的丙型肝炎病毒。对于肝炎、结核患者, 应用常规生物制剂时受限很大, 而越来越多的证据表明, IL-2 对合并此类感染的自身免疫性疾病患者亦较为安全。另外, 我们还在进一步研究低剂量 IL-2 调节感染免疫的机制, 初步的研究显示, 低剂量 IL-2 可以明显增加流行性感病毒感染的老鼠的生存期和体质量, 但尚需进一步明确。

4 展望

目前, 自身免疫性疾病的治疗主要依赖糖皮质激素、免疫抑制剂等传统药物。糖皮质激素长期应用, 可

造成患者骨质疏松、内分泌代谢紊乱等不良反应;多数传统免疫抑制剂长期大量应用可能对患者肝、肾功能造成损伤,甚至可造成骨髓抑制、性腺抑制等严重不良反应;新型生物制剂如肿瘤坏死因子 α 抑制剂、CD20单克隆抗体等属非适应证用药,仅用于少数患者,且感染风险也升高。

表 1 已发表的低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的临床试验

Table 1 Published clinical trials of low dose IL-2 in the treatment of autoimmune diseases

Diseases	Daily dose/(Million IU)	Clinical efficacy	Immunological changes	References
SLE	1	SLEDAI ↓	Treg ↑ ,Th17 ↓ , Tfh ↓ , NK ↑ ,CD56 ^{bright} NK ↑	He et al. (2016,2019) ^[1-2]
SS	1.5	Not evaluated	Treg ↑ ,Th17 ↓	Miao et al. (2018) ^[22]
AS	0.5	BASDAI ↓	Treg ↑ ,Th17/Treg ↓	An et al. (2019) ^[24]
DM/PM	0.5	CK ↓	Treg ↑	Zhang et al. (2019) ^[23]
GVHD	0.3/1/3 per m ²	Rash ↓	Treg ↑	Betts et al. (2017) ^[15] Zhao et al. (2016) ^[16]
HCV-induced vasculitis	1.5	Vasculitis ↓	Treg ↑ ,NK ↑ ,CD56 ^{bright} NK ↑	Saadoun et al. (2011) ^[17]
T1DM	0.33/1/3	Not evaluated	Treg ↑	Hartemann et al. (2013) ^[18]
ITP	1	PLT ↑	Treg ↑	Zhang et al. (2018) ^[19, 20]
Alopecia areata	1.5	Hair loss area ↓	Treg ↑ ,Teff ↓	Castela et al. (2014) ^[21]
11 kinds of autoimmune diseases such as RA	1	Effective	Treg ↑	Rosenzweig et al. (2019) ^[3]

SLE, systemic lupus erythematosus; SS, Sjögren syndrome; AS, ankylosing spondylitis; DM/PM, dermatomyositis/polymyositis; GVHD, graft versus-host disease; HCV, hepatitis C virus; T1DM, type 1 diabetes; ITP, immune thrombocytopenia; RA, rheumatoid arthritis; SLEDAI, systemic lupus erythematosus disease activity index; BASDAI, Bath ankylosing spondylitis disease activity index; CK, creatine kinase; PLT, platelet; Treg, regulatory T cell; Th, helper T cell; Tfh, follicular helper T cell; NK, natural killer cell; Teff, effector T cell.

表 2 已完成但尚未发表的低剂量 IL-2 治疗自身免疫性疾病的临床试验

Table 2 Clinical trial of low-dose IL-2 for the treatment of autoimmune diseases that has been completed but not yet published

Disease	Year	Type	Number	Country
RA	2016	Single-center	47	China
SS	2016	Single-center	60	China
Multiple sclerosis	2016	Single-center	30	France
Hemolytic anemia	2017	Single-center	2	France
CKD	2016	Single-center	10	China
SLE	2017	Multi-center	100	France etc.
Amyotrophic lateral sclerosis	2015	Single-center	36	France

RA, rheumatoid arthritis; SS, Sjögren syndrome; CKD, chronic kidney disease; SLE, systemic lupus erythematosus.

低剂量 IL-2 治疗旨在通过提升 Treg 细胞数量,降低效应性 T 细胞功能,进而调节免疫稳态,抑制免疫系统过度激活以达到治疗效果,现已在多种自身免疫性疾病中得到应用。多数 IL-2 缺乏、Treg 细胞抑制的免疫相关疾病均可能从 IL-2 治疗中受益。除在风湿免疫领域外,低剂量 IL-2 在皮肤科、神经内科、内分泌科等多个学科领域中均已有研究发表,可能有很大的临床应用前景。

越来越多的研究证明,低剂量 IL-2 在治疗自身免疫性疾病的同时可降低患者感染风险,IL-2 在感染免疫中的调节机制研究可能是 IL-2 治疗领域研究的热点之一。

目前已有多项临床研究提示,低剂量 IL-2 具有明确的治疗效果,安全性好,同时不少临床研究正在进行中,将为自身免疫性疾病的治疗提供更多的临床依据。

参考文献

- [1] He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J/OL]. Ann Rheum Dis, 2019, 9 (2019-09-19) [2019-10-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

term = Efficacy + and + safety + of + low-dose + IL-2 + in + the + treatment + of + systemic + lupus + erythematosus%3A + a + randomised%2C + double-blind%2C + placebo-controlled + trial&TransSchema = title&cmd = detailssearch.

- [2] He J, Zhang X, Wei Y, 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.
- [3] Rosenzweig 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.
- [4] Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo R. Selective *in vitro* growth of T lymphocytes from normal human bone marrows[J]. *Science*, 1976, 193(4257): 1007–1008.
- [5] Mizel SB, Farrar JJ. Revised nomenclature for antigen-nonspecific T-cell proliferation and helper factors[J]. *Cell Immunol*, 1979, 48(2): 433–436.
- [6] Shao Q, Gao H. Progress in interleukin-2 therapy for rheumatic immune diseases by regulating the immune balance of T cells[J/OL]. *Scand J Immunol*, 2019, 9(2019-09-08)[2019-10-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Progress+in+Interleukin-2+therapy+for+rheumatic+immune+diseases+by+regulating+the+immune+balance+of+T+cells&TransSchema=title&cmd=detailssearch>.
- [7] Sakaguchi S, Wing K, Miyara M. Regulatory T cells; A brief history and perspective[J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37 (Suppl 1): 116–123.
- [8] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop *via* a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123–1132.
- [9] Zhao Z, Zhang X, Su L, et al. Fine tuning subsets of CD4⁺ T cells by low-dosage of IL-2 and a new therapeutic strategy for autoimmune diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 269–276.
- [10] Kim HS, Jang SW, Lee W, et al. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(11): 3381–3398.
- [11] Osnes LT, Nakken B, Bodolay E, et al. Assessment of intracellular cytokines and regulatory cells in patients with autoimmune diseases and primary immunodeficiencies; Novel tool for diagnostics and patient follow-up[J]. *Autoimmun Rev*, 2013, 12(10): 967–971.
- [12] Li J, Lu E, Yi T, et al. EB12 augments Tfh cell fate by promoting interaction with IL-2-quenching dendritic cells[J]. *Nature*, 2016, 533(7601): 110–114.
- [13] Shao M, He J, Zhang R, et al. Interleukin-2 deficiency associated with renal impairment in systemic lupus erythematosus[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2019, 39(2): 117–124.
- [14] Shin MS, Lee N, Kang I. Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus; Update focusing on Th17 cells[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2011, 23(5): 444–448.
- [15] Betts BC, Pidala J, Kim J, et al. IL-2 promotes early Treg reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Haematologica*, 2017, 102(5): 948–957.
- [16] Zhao XY, Zhao XS, Wang YT, et al. Prophylactic use of low-dose interleukin-2 and the clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation; A randomized study[J]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(12): e1250992.
- [17] Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(22): 2067–2077.
- [18] Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(4): 295–305.
- [19] Zhang J, Ruan Y, Shen Y, et al. Low dose IL-2 increase regulatory T cells and elevate platelets in a patient with immune thrombocytopenia[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(3): 400–404.
- [20] Zhang J, Ruan Y, Xu X, et al. Therapeutic potential of low-dose IL-2 in immune thrombocytopenia; An analysis of 3 cases[J]. *Cytom B Clin Cytom*, 2018, 94(3): 428–433.
- [21] 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.
- [22] Miao M, Hao Z, Guo Y, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(12): 1838–1840.
- [23] Zhang S, Wang J, Sun H, et al. Circulating regulatory T cells were absolutely decreased in dermatomyositis/polymyositis patients and restored by low-dose IL-2[J/OL]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 10(2019-10-14)[2019-10-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circulating+regulatory+T+cells+were+absolutely+decreased+in+dermatomyositis/polymyositis+patients+and+restored+by+low-dose+IL-2&TransSchema=title&cmd=detailssearch>.
- [24] An H, Li X, Li F, et al. The absolute counts of peripheral T lymphocyte subsets in patient with ankylosing spondylitis and the effect of low-dose interleukin-2[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15094.

(2019-10-25 收稿)

(本文编辑:刘淑萍)