

紅斑性狼瘡免疫治療的最新進展與挑戰

白紹玉¹ 全以祖²

¹ 台大醫院新竹分院風濕免疫科 ² 國泰醫院風濕免疫科

摘要

全身性紅斑性狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 是一種臨床表現多樣，且具高度免疫異質性的系統性自體免疫疾病。近年，隨著免疫學與次世代多組學分析技術之進展，對其致病機轉的認知已由傳統「以自體抗體為核心的致病模式」，轉變為「由多種免疫細胞亞群與組織微環境交互所構成的複合性免疫機轉」。其中第一型干擾素 (type I interferon) 訊號軸與B細胞異常活化，現已被視為SLE發病之核心免疫病理途徑，並成為近年精準治療研發的重要靶點。近年所發展的B細胞活化抑制劑Belimumab與第二代抗CD20單株抗體Obinutuzumab，分別於多項第三期臨床試驗中展現良好療效與安全性；針對第一型干擾素受體之抑制劑Anifrolumab，亦於第三期試驗中證實具臨床效益。目前上述藥物已於多國獲准，並納入我國健保給付項目。除這些單株抗體外，新一代免疫治療策略亦快速發展。其中，雙特异性T細胞接合抗體 (bispecific T cell engagers, BiTEs) 可引導T細胞專一性清除過度活化之B細胞；嵌合抗原受體T細胞 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T) 技術則進一步提供深層且持久之B細胞清除能力。此類新興治療有望達成免疫耐受與免疫重塑之長期治療目標。本文綜述SLE免疫機轉之最新研究進展，聚焦於B細胞與第一型干擾素軸心的免疫角色，並探討現行免疫標靶治療策略之潛力與臨床應用挑戰。

關鍵詞：全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)
B細胞療法 (B cell therapy)
第一型干擾素基因特徵 (type I interferon signature)
嵌合抗原受體T細胞療法 (chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)

引言

全身性紅斑性狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) 為一種具高度免疫異質性之多系統自體免疫疾病，其持續性發炎反應可導致不可逆之器官損傷，並為育齡期女性主要死亡原因之一¹。回顧1950年代初期，SLE患者於診斷後三年內的死亡率高達40%；隨著糖

皮質類固醇與氫氯奎寧 (hydroxychloroquine) 等治療藥物之導入，五年整體存活率於1990年代已上升至95%，十年存活率亦達89%²。然而，自1990年代以來，SLE患者之長期預後並無顯著改善，整體存活率停滯已逾三十年。

影響此趨勢之主要因素之一為新藥研發進展遲緩。自1960年至2020年間，美國食品藥物管理局 (FDA) 核准用於SLE治療之藥物僅

有 Belimumab 與針對狼瘡腎炎之 Volcosporin 兩種，與同期類風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis, RA) 共計十三種新藥獲批之進展形成鮮明對比^{1,3}。RA 治療已進入「達標治療 (treat-to-target)」時代，並以臨床緩解作為首要治療目標；相對地，SLE 於此方面的臨床實踐仍處於起步階段。自 2000 年代起，免疫學研究技術迅速進展，包括 RNA 定序 (RNA sequencing)、次世代基因定序 (next-generation sequencing) 等多組學平台的應用，使 SLE 之免疫致病機轉得以被更細緻解析，並促使新興免疫標靶療法的開發^{4,5}。本文將以免疫機轉為核心，系統性探討 SLE 之關鍵免疫病理與標靶治療進展，並介紹近年已上市或具潛力之新興治療策略。

紅斑性狼瘡的免疫機轉：從單一路徑到多路徑探索

SLE 長期以來被視為以自體抗體為核心的免疫病理疾病，其致病模型主要建構於自體抗體與免疫複合物沉積導致的組織損傷。然而，近年臨床觀察與多項藥物試驗結果逐步挑戰此傳統單一路徑模型。事實上，Rituximab 等早期針對 B 細胞清除的療法，在臨床試驗中未能顯著達標，即反映自體抗體生成並非唯一病理驅動因素^{1,6}。隨著轉錄組學、次世代定序 (Next-Generation Sequencing, NGS)、RNA 定序 (RNA-seq) 等高通量技術的發展，研究者得以更全面解構 SLE 的免疫分子異質性，揭示其病理機轉涉及先天與後天免疫交錯的高度複雜網絡^{4,5}。2003 年 V. Pascual 團隊首次報導，SLE 患者呈現顯著的干擾素刺激基因 (interferon-stimulated genes, ISGs) 活化，亦即所謂之「干擾素特徵 (interferon signature)」，奠定了第一型干擾素軸在 SLE 發病中之核心地位^{7,8}。隨後基因體學分析亦發現，超過百個與 SLE 易感性相關的位點多與干擾素通路活化有關^{9,10}。除第一型干擾素外，B 細胞亦於 SLE 發病過程中扮演多重角色，包括作為抗原呈遞細胞 (APC)、細胞激素分泌者，並參與記憶反應。研究指出，活動期 SLE 患者普遍出現 naïve B 細胞減少與漿細胞上升現象¹¹，且 B 細胞之先天免疫接受器

如 Toll 樣受體 7 (TLR7) 表現上升，與疾病活動度呈正相關¹²。在此複雜免疫異常背景下，SLE 的治療策略正由過往的單靶點模式，轉向涵蓋多路徑、細胞特異性調控的新階段。以下將依免疫機轉分類，介紹目前針對 B 細胞、T 細胞介導通路與干擾素相關機制之新興治療策略 (表一)。

一、B 細胞靶向療法

抗 CD20 單株抗體

CD20 為成熟 B 細胞表面標誌，因其不表現在造血幹細胞與終末分化漿細胞上，被視為具選擇性與安全性的治療靶點。第一代藥物 Rituximab 雖在 EXPLORER 與 LUNAR 等大型試驗中未達主要終點，但促成 SLE 臨床試驗設計的反思與優化，例如延長觀察期與選擇更具敏感度的療效指標^{6,13}。Obinutuzumab 作為第二代抗 CD20 抗體，具更強的抗體依賴性細胞毒殺作用 (ADCC)，已於 III/IV 型狼瘡腎炎患者的臨床試驗中，展現優於對照組的完全腎臟反應 (46.4% vs 33.1%, $p = 0.02$)¹⁴。儘管嚴重感染率略增，整體安全性仍可接受，目前已遞交 FDA 與 EMA 審查，未來有望作為腎炎患者的標準輔助治療選項。

BAFF 抑制劑

BAFF (B cell Activating Factor) 為維持 B 細胞存活與活化的重要細胞激素。在 SLE 動物模型與患者中，BAFF 表現上升與疾病活動密切相關¹⁶。Belimumab 為首個人源化抗 BAFF 單株抗體，已於 BLISS-52、BLISS-76 與 BLISS-LN 等第三期臨床試驗中證實對疾病整體與腎臟活動具有療效^{17,18}。2011 年獲 FDA 核准後，Belimumab 成為全球首項 SLE 專用生物製劑，亦已納入台灣健保給付，應用範圍持續擴大。

二、T 細胞介導之 B 細胞清除策略

CAR-T 療法

嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 治療可透過基因工程重編 T 細胞以特異性辨識與清除病理性 B 細胞^{19,20}。CD19 為 B 細胞發育各階

段廣泛表現之抗原，使其成為 CAR-T 在自體免疫疾病中的理想靶點。德國一項前瞻性研究中，8 名難治型 SLE 患者接受 CD19 CAR-T 後全數達到 DORIS 定義之臨床緩解，且部分患者進入無藥物緩解期 (drug-free remission)²¹。儘管初步結果具突破性²²，CAR-T 仍面臨重大挑戰，包括治療成本、細胞製程困難、潛在免疫毒性如細胞激素釋放症候群 (CRS) 與神經毒性 (ICANS)、以及長期免疫穩態重建的風險^{20,23-25}。目前相關研究多為小型開放性試驗，尚須更大規模、隨機對照試驗進行驗證與安全性監測。

雙特異性抗體 (BiTEs)

雙特異性 T 細胞接合抗體 (BiTEs) 可同時連結 T 細胞之 CD3 與 B 細胞相關抗原 (如 CD19 或 BCMA)，形成免疫突觸，誘導 T 細胞介導的細胞毒殺反應^{26,27}。目前 Blinatumomab (CD3xCD19) 與 Teclistamab (CD3xBCMA) 已於血液腫瘤領域獲准，並進入 SLE 初期臨床試驗階段²⁸。與 CAR-T 相比，BiTEs 在製造、儲存與調控上具明顯優勢，未來有望成為可調控性佳的免疫治療選項。

三、第一型干擾素與先天免疫靶點

Anifrolumab

Anifrolumab 為針對第一型干擾素受體亞基 IFNAR1 之單株抗體。在 TULIP-1 試驗中雖未達 SRI-4 為主要終點，但於後續 TULIP-2 中改採 BICLA 評估後顯示療效顯著提升 (47.8% vs 31.5%, $p=0.001$)^{29,30}。目前已於多國核准上市，適用於中重度 SLE，亦納入台灣健保給付，為干擾素軸治療策略之重要里程碑。

JAK 抑制劑

Janus kinase (JAK) 為多種細胞激素，包括干擾素訊號的關鍵轉導酶³¹。Baricitinib (JAK1/2 抑制劑) 雖在 SLE-BRAVE-I 中達成主要療效，但 BRAVE-II 未能重現此結果^{32,33}。相較之下，具更高選擇性的抑制劑，如 TYK2

抑制劑 Deucravacitinib³⁴ 與 JAK1 抑制劑 Upadacitinib³⁵，於第二期試驗展現良好前景，目前均進入第三期開發階段。

BDCA-2 單株抗體

Litifilimab (BIIB059) 為專一標靶血漿細胞樣樹突狀細胞 (pDCs) 之 BDCA-2 單株抗體，可有效抑制 IFN- α 的生成，為目前唯一直接調控 pDCs 功能的治療策略。其在兩項第二期臨床試驗中，於皮膚症狀 (CLASI-A) 與關節症狀 (TJC/SJC) 皆有顯著改善，顯示干擾素抑制以外另類先天免疫調控之潛力，目前第三期試驗仍持續進行中^{36,37}。

SLE 治療的挑戰與未來展望

自 Belimumab 於 2011 年獲美國食品藥物管理局 (FDA) 核准上市，成為首個用於治療 SLE 之標靶藥物以來，此一核准被視為 SLE 免疫治療策略臨床應用的重要里程碑，惟其後十餘年間，能通過監管審查並廣泛進入臨床實務的新藥仍相當有限。近年，隨著單細胞 RNA 定序 (scRNA-seq)、空間轉錄體學及質譜流式細胞術等高維度免疫技術的應用，對 SLE 免疫異質性、細胞功能與病理網絡的理解有顯著提升，促進了分子亞型導向之機轉型治療策略的發展。多項新興藥物亦陸續進入臨床開發階段，涵蓋 T 細胞接合抗體 (T cell engagers)、樹突細胞相關標靶 (如 BDCA 單株抗體) 與 SIP1 受體調節劑等多元免疫模組，顯示 SLE 治療正朝向多靶點、協同干預的新階段邁進。然而，這些創新療法仍面臨多項挑戰。首先，現行臨床試驗設計多未能充分納入免疫異質性與病理分層資訊，限制了療效評估的敏感度與適用性；其次，細胞治療如 CAR-T 雖展現深層免疫重塑潛力，惟其高昂成本、長期安全性與監測機制仍需更多驗證。此外，SLE 涉及多條交錯且冗餘的免疫通路，傳統單靶點療法難以有效恢復免疫穩態。因此，具備多靶協同與免疫平衡調控能力的新一代藥物設計，預期將成為未來研發核心方向。

表一：紅斑性狼瘡臨床試驗

針對 B 細胞的單株抗體										
免疫機轉	抗 CD20			抗 CD40L	BAFF/APRIL 抑制劑			抗 FcR		抗 CD38
	Rituximab		Obinutuzumab	Dapirolizumab	Belimumab		Telitacicept	Ianalumab	Nipocalimab	Daratunumab
藥物	LUNAR ⁶	EXPLORER	REGENCY ^{15,39}	第三期臨床試驗進行中	BLISS ¹⁷	BLISS-LN	第三期臨床試驗進行中	第三期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中
	狼瘡腎炎	紅斑性狼瘡	狼瘡腎炎							
	第 52 週腎臟反應	第 52 週 BILAG 反應	第 52 週 SRI4 反應		第 104 週腎臟反應					
	56.9% vs 45.8% (<i>p</i> = 0.18)	28.4% vs 29.6 % (<i>p</i> = 0.975)	46.4% vs 33.1% (<i>p</i> = 0.02)		43.2% vs 33.5% (<i>p</i> = 0.017)	43% vs 32% (<i>p</i> = 0.03)				
臨床試驗	針對第一型干擾素與先天免疫系統			抗 BDCA-2	利用 T 細胞的交互作用以清除 B 細胞					其他
	抗第一型干擾素受體		JAK 抑制劑		T 細胞銜接器抗體		CAR-T 細胞治療	SIP1 受體調節劑		
	Anifrolumab		Upadacitinib Deucravacitinib		Liti filimab	Blinatumomab Teclistamab	BAH242 (BCMA/CD19)	Cenerimod		
	TULIP-1 ²⁹	TULIP-2 ³⁰								
病患	紅斑性狼瘡	紅斑性狼瘡	第二期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	第一期臨床試驗進行中	第二期臨床試驗進行中	
	第 52 週 SRI4 反應	第 52 週 BICLA 反應								
	36% vs 40% (<i>p</i> = 0.41)	47.8% vs 31.5% (<i>p</i> = 0.001)								

參考文獻

- Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2024;403(10441):2326-38.
- Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12):2009-16.
- Morand EF, Jones SA. 10 years in lupus - progress, but not enough. *Trends Mol Med* 2025;S1471-4914(25)00143-1.
- Nehar-Belaid D, Hong S, Marches R, et al. Mapping systemic lupus erythematosus heterogeneity at the single-cell level. *Nat Immunol* 2020;21(9):1094-106.
- Perez RK, Gordon MG, Subramaniam M, et al. Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus. *Science* 2022;376(6589):eabf1970.
- Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.
- Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(10):575-90.
- Banchereau J, Pascual V. Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 2006;25(3):383-92.
- Tipton CM, Fucile CF, Darce J, et al. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol* 2015;16(7):755-65.
- Scharer CD, Blalock EL, Mi T, et al. Epigenetic programming underpins B cell dysfunction in human SLE. *Nat Immunol* 2019;20(8):1071-82.
- Dörner T, Lipsky PE. The essential roles of memory B cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(12):770-82.
- Brown GJ, Canete PF, Wang H, et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. *Nature* 2022;605(7909):349-56.
- 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. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):222-33.
- Mössner E, Brünker P, Moser S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* 2010;115(22):4393-402.
- Furie RA, Rovin BH, Garg JP, et al. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2025;392(15):1471-83.
- Seshasayee D, Valdez P, Yan M, Dixit VM, Tumas D, Grewal IS. Loss of TACI causes fatal lymphoproliferation and autoimmunity, establishing TACI as an inhibitory BLyS receptor. *Immunity* 2003;18(2):279-88.
- Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(12):3918-30.
- Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020;383(12):1117-28.
- O'Reilly M, Roddie C, Marzolini MAV, et al. Trafficking of CAR T cells to sites of subclinical leukaemia cutis. *Lancet Oncol* 2020;21(3):e179.
- Cappell KM, Kochenderfer JN. Long-term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far. *Nat Rev Clin Oncol* 2023;20(6):359-71.
- Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med* 2024;390(8):687-700.
- Wang W, He S, Zhang W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2024;83(10):1304-14.
- Braun T, Kuschel F, Reiche K, Merz M, Herling M. Emerging T-cell lymphomas after CAR T-cell therapy. *Leukemia* 2025;39(6):1337-41.
- Castelli S, Young RM, June CH. Off-the-shelf CAR T cells to treat cancer. *Cell Res* 2022;32(12):1036-7.
- Daher M, Rezvani K. iPSC-derived CAR-NK cells: Off-the-shelf cellular therapy for systemic sclerosis. *Cell* 2025;188(16):4173-4.
- Albayrak G, Wan PK, Fisher K, Seymour LW. T cell engagers: expanding horizons in oncology and beyond. *Br J Cancer* 2025.
- Onuora S. BiTE therapy for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(11):667.
- Hagen M, Bucci L, Böltz S, et al. BCMA-Targeted T-Cell-Engager Therapy for Autoimmune Disease. *N Engl J Med* 2024;391(9):867-9.
- Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019;1(4):e208-19.
- Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020;382(3):211-21.
- Alunno A, Padjen I, Fanouriakis A, Boumpas DT. Pathogenic and Therapeutic Relevance of JAK/STAT Signaling in Systemic Lupus Erythematosus: Integration of Distinct Inflammatory Pathways and the Prospect of Their Inhibition with an Oral Agent. *Cells* 2019;8(8):898.
- Morand EF, Vital EM, Petri M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet* 2023;401(10381):1001-10.
- Petri M, Bruce IN, Dörner T, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-II). *Lancet*

- 2023;401(10381):1011-19.
34. Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib, a Tyrosine Kinase 2 Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(2):242-52.
35. Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib or Esubrutinib Alone or in Combination for Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2024;76(10):1518-29.
36. Werth VP, Furie RA, Romero-Diaz J, et al. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Cutaneous Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2022;387(4):321-31.
37. Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, et al. Trial of Anti-BDCA2 Antibody Litifilimab for Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2022;387(10):894-904.
38. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell* 2016;165(6):1548-50.

Recent Advances and Challenges in Immunotherapy for Systemic Lupus Erythematosus

Shao-Yu Pai¹, I-Tsu Chyuan²

*¹Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
National Taiwan University Hospital Hsinchu Branch;*

*²Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine,
Cathay General Hospital*

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease characterized by heterogeneous immune dysregulation and a wide spectrum of clinical manifestations. In recent years, advances in immunology and next-generation multi-omics technologies have shifted our understanding of its pathogenesis from the traditional autoantibody-centric model to a more complex immunopathological framework, involving interactions among diverse immune cell subsets and the tissue microenvironment. Among these, the type I interferon signaling axis and aberrant B cell activation have emerged as central pathogenic pathways and key targets in the development of precision therapies. Recent clinical trials have demonstrated favorable efficacy and safety profiles for the B cell activation inhibitor Belimumab and the second-generation anti-CD20 monoclonal antibody Obinutuzumab in patients with SLE. Similarly, Anifrolumab, an inhibitor targeting the type I interferon receptor, has also shown clinical benefits in phase III studies. These therapies have since received regulatory approval in multiple countries and are now reimbursed under Taiwan's National Health Insurance program. Beyond these monoclonal antibodies, next-generation immunotherapeutic approaches are rapidly evolving. Bispecific T cell engagers (BiTEs) redirect cytotoxic T cells to selectively eliminate overactivated B cells, while chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) offer a deeper and more durable B cell depletion, with the potential to induce immune tolerance and long-term immune reprogramming. This review summarizes recent advances in the immunopathogenesis of SLE, with a specific focus on the roles of B cells and the type I interferon axis, and discusses the therapeutic potential and clinical challenges of current and emerging immune-targeted strategies.