

项目名称:

低剂量白细胞介素-2 治疗系统性红斑狼疮临床研究及应用

项目主要经费来源及数额:

国家自然科学基金 (31570880, 81601417, 81701598), 北京市重点实验室, 清华-北大生命科学中心, 北京大学临床医学+X, 570 万。

所属领域 (在代码前打“√”)

01 数学、物理、天文、力学; 02 化学、化工、纺织; 03 材料、冶金;
04 计算机、自动化、电子、通讯、仪器科学与技术; 05 **与人体研究有关的生物学、医学、药学**; 06 农学、林学、畜牧兽医学、水产学和与以上研究内容相关的生物学; 07 地球、海洋、大气、资源、矿业; 08 环境、土木、建筑、水利; 09 能源、交通; 10 航空航天、机械、电气; 11 管理科学; 12 国际合作

合作单位 (排序):

- 1、澳大利亚国立大学John Curtin医学研究学院免疫学和传染病学系
- 2、纽约州立大学布罗法分校医学院

项目简介 (严格限 500 字以内):

1、立项依据 2、主要创新点 3、标志性成果

本课题组证明低剂量白细胞介素(IL)-2 治疗系统性红斑狼疮(SLE)安全有效,该药物成为本领域首个由我国进行临床研究并推出的 SLE 生物靶向治疗药。项目组的研究成果得到国内外认可,带动了至少 37 项国内外临床试验,开拓了 IL-2 治疗的新领域。

目前 SLE 传统治疗方案不良反应常见,缺少针对疾病的靶向治疗药物。研究发现该病患者存在 IL-2 及其靶细胞缺陷,应用低剂量 IL-2 可以纠正免疫异常,从而发挥治疗作用。本研究首次在临床上证明了低剂量 IL-2 在 SLE 疗效显著,使治疗有效率明显提高,且不增加感染风险,成果发表于 *Nature Medicine* 《自然·医学》(IF 32.621)。为进一步通过严格的临床试验证明其疗效和安全性,本课题组在原创性发现的基础上,开展随机、双盲、安慰剂对照研究,低剂量 IL-2 对 SLE 的临床应用再获进展。研究结果提示低剂量 IL-2 同样可显著改善中重度疾病活动患者的病情,且耐受性良好。研究成果发表于本学科顶级杂志 *Annals of the Rheumatic Diseases* 《风湿病年鉴》(IF 14.299)。项目组牵头制定了《低剂量 IL-2 治疗 SLE 的推荐意见》,为 SLE 患者提供了安全有效的治疗方案,该药物已在全国 200 多家医院应用,近百万患者获益。

主持人及主要完成人简介：

申请人长期在风湿免疫病一线，其研究源于临床，应用于临床。近年先后担任中华医学会风湿病学分会、亚太风湿病联盟（APLAR）和国际风湿病联盟（ILAR）三级学会的主任委员/主席，担任《中华风湿病学杂志》主编，两本国际学会杂志的副主编，是 Nature 和 Lancet 相关子刊编委。他是该学科第一位 973 首席科学家，国家杰出青年基金和吴杨医学奖获得者，国家临床重点学科和教育部创新团队学术带头人。

申请人在基础及临床研究中取得了系列创新性成果，发表 SCI 论文 242 篇，其中，在本领域主要杂志发表论文 32 篇（IF 9.0-41.06），8 篇在 Science 及 Nature Medicine 等 CNS 子刊发表，入选 ESI1% 高引论文或被 F1000 推荐 7 篇，主编（译）专著 14 部，参编 30 余部，成果被写入 13 部诊治指南。其研究揭示免疫疾病病因及发病机制，并进行临床转化，针对临床难题，发展和建立新型诊治方法。

对完成项目有特别贡献的 45 岁以下的其他学术骨干情况介绍

何菁教授是一位临床和科研能力突出的研究型医师。现任医师协会风湿免疫专科医师分会青年委员，卫生管理会风湿免疫分会委员，亚太医学生物免疫学会基础免疫学会分会青年委员，中国免疫学会青年委员。她入选“国家中青年科技创新领军人才”、第四批国家“万人计划”、北京市科技新星计划，荣获 APLAR（亚太风湿病学联盟）青年研究者奖、APLAR 杰出临床研究者奖。

何教授研究成果以第一作者发表 SCI 论文 29 篇，包括在一流杂志《Nature Medicine》（IF 30.357）和《Immunity》（IF 19.795）发表的论文，并为《Nature Review Rheumatology》和《Clinical Rheumatology》等杂志撰写述评。目前主要研究方向为系统性红斑狼疮、干燥综合征等免疫疾病发病机制以及靶向治疗，IL-2 免疫通路研究及临床应用。

孙晓麟教授潜心致力于基础免疫研究，担任风湿免疫科研究员，博士生导师，现任北京市风湿病机制及免疫诊断重点实验室 PI。入选 2017 年度北京市科技新星计划，曾获中国免疫学会青年学者奖、中华医学科技奖二等奖等学术荣誉。现任中国老年保健医学研究会精准医学分会委员、北京免疫学会理事、《中

华全科医学杂志》及《微生物学免疫学进展》青年编委，《J Rheum》、《Clin Rheum》、《International Immunopharmacology》等杂志审稿人，国家自然科学基金函审专家。

孙教授先后主持国家自然科学基金、北京市自然科学基金等省部级以上科研项目 6 项、并在国自然重点项目、国家 973 计划、国家科技支撑计划、教育部创新团队等多项国家重大科技项目中作为科研骨干。近五年来发表 SCI 论文 40 余篇，并参与编写（译）了多部风湿病和免疫学方面的专著。作为发明人获得国家发明专利三项。目前主要研究方向为风湿免疫病的免疫调控机制及细胞治疗。

项目的特色、创新点及标志性成果

1、本项目首次研究并证明低剂量 IL-2 为系统性红斑狼疮靶向生物药。本项目组在前期原创性发现的基础上，开展**随机、双盲、安慰剂对照临床试验**，再次通过严格临床试验证明低剂量 IL-2 治疗 SLE 的有效性以及安全性。研究入组病情中重度活动的 SLE 患者，经过 24 周随访观察，结果显示低剂量 IL-2 可显著改善患者临床症状以及实验室指标，且患者耐受性良好，无脏器损伤、感染等不良反应；同时低剂量 IL-2 治疗后提高体内自然杀伤细胞水平及功能，与抗感染增强相关，可改善 SLE 患者激素和免疫抑制剂传统治疗带来感染风险高的不良反应。项目组牵头制定了《低剂量 IL-2 治疗 SLE 的推荐意见》，为 SLE 患者提供了安全有效的治疗方案，该药物已在全国 200 多家医院应用，广大患者从中获益。

2、低剂量 IL-2 为第一个针对 SLE 特异性受体靶向治疗，基础研究成功实现临床转化。本项目组前期研究发现 SLE 患者存在 IL-2 缺陷，以及其在滤泡性辅助 T 细胞（pTfh）和调节性辅助 T 细胞（Treg）功能异常中的关键作用，揭示 IL-2 及其靶细胞对于 SLE 的发病机制具有重要作用，研究提示 IL-2 可通过调节免疫缺陷达到治疗免疫疾病目的。在此基础上，本课题组应用低剂量 IL-2 治疗 SLE，使有效率从 37% 提高到 89%，且不良反应少，感染风险少。首次在临床上证明了低剂量 IL-2 在 SLE 疗效显著，将基础研究结果应用于临床，并取得成功。

3、临床应用取得重要成果，发表高影响力文章，开拓 IL-2 治疗新领域。我课题组开展低剂量 IL-2 系列基础及临床研究，成果申请专利（专利号：ZL201310464588.1），发表于本学科顶级杂志 *Annals of the Rheumatic Diseases* 《风湿病年鉴》（IF 14.299）以及 *Nature Medicine* 《自然·医学》（IF 32.621）。项目组的研究成果得到国内外认可，带动了至少 37 项国内外临床试验，制定临床应用指南，开拓了一个新的临床应用领域。

本项目组首次应用低剂量 IL-2 这种新型免疫治疗方法，通过靶向调控 IL-2 受体纠正免疫失衡，成为治疗 SLE 安全有效的靶向治疗方案，并推动了药物在其他自身免疫疾病中临床应用，为我国免疫疾病治疗奠定基础。