

# 泰它西普治疗pSS高免疫球蛋白血症2例并文献复习

周雪梅, 梁宏达\*

青岛大学附属医院风湿免疫科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月23日; 录用日期: 2023年10月17日; 发布日期: 2023年10月23日

## 摘要

目的: 报道2例原发性干燥综合征(pSS)高免疫球蛋白血症, 短期小剂量皮下注射泰它西普进行治疗。方法: 回顾性描述2例原发性干燥综合征(pSS)高免疫球蛋白血症患者的临床资料、实验室及影像学检查并复习相关文献进行分析。结果: 2例pSS患者短期注射泰它西普后IgG水平下降, 且无不良反应发生。结论: 短期小剂量注射泰它西普对pSS患者进行早期干预使免疫球蛋白水平降低对pSS患者的预后具有一定的临床意义。但仍需进一步临床试验以提供完备的治疗意见。

## 关键词

原发性干燥综合征, pSS, 高免疫球蛋白血症, 泰它西普

# Two Cases of Primary Sjogren's Syndrome with Hyperimmunoglobulinemia Treated with Telitacicept and Literature Review

Xuemei Zhou, Hongda Liang\*

Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Oct. 17<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To report two cases of hyperimmunoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome (pSS).

\*通讯作者 Email: lianghongda@qdu.edu.cn

文章引用: 周雪梅, 梁宏达. 泰它西普治疗 pSS 高免疫球蛋白血症 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16742-16747. DOI: 10.12677/acm.2023.13102343

**Methods:** The clinical data, laboratory and imaging findings of 2 patients with hyperimmunoglobulinemia in primary Sjogren's syndrome (pSS) were retrospectively described. **Results:** The IgG level of 2 patients with pSS decreased after short-term injection of Telitacept, and no adverse reaction occurred. **Conclusion:** It is of clinical significance for the prognosis of pSS patients to reduce the level of immunoglobulin after the early intervention of short term and small dose of Telitacept. However, further clinical trials are needed to provide complete treatment advice.

## Keywords

Primary Sjogren's Syndrome, pSS, Hyperimmunoglobulinemia, Telitacept

Copyright © 2023 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

原发性干燥综合征(primary Sjogren syndrome, pSS)是一种以淋巴细胞增殖及进行性外分泌腺体损伤为特征的慢性炎性自身免疫性疾病[1] [2] [3]。临床表现为涎腺、泪腺功能受损,可出现多脏器受累[1]。目前 pSS 的发病机制尚不明确,越来越多的证据显示:过度活化的 B 细胞在 pSS 的发病中发挥了重要的作用, B 细胞过度活化后 pSS 患者体内会产生高免疫球蛋白血症和多种自身抗体[4] [5]。pSS 合并高免疫球蛋白血症在临床上并不少见[6]。一项合并有高球蛋白血症的 pSS 患者的临床特征的回顾性分析显示:这类患者有更多的系统受累(腮腺肿大、全身症状、淋巴结病、关节炎、皮肤血管炎、贫血和白细胞减少)和免疫学异常[6]。因此,治疗 pSS 高球蛋白血症是有意义的。本研究采用泰它西普治疗 pSS 高球蛋白血症,患者的临床分析报道如下。

## 2. 病例资料 1

患者女,32岁,因“发现白细胞减少2年”于风湿免疫科门诊就诊,门诊诉伴口干(具体时间不详),既往体健。查体:神志清、精神可,双肺呼吸音清,心率齐,心脏各瓣膜区未及病理性杂音,双下肢无水肿,颌下、左侧颈部黄豆粒大小肿块,无压痛。左侧口角炎,舌面略干。全身关节及皮肤未见异常。门诊查:ANA:1:1000颗粒型;ENA:SSA++,SSB++,Ro-52抗体++;IgG4:正常;IgG:17.5g/L(高);腮腺超声:双侧腮腺、颌下腺回声不均匀,左侧腮腺淋巴结肿大,考虑反应性增生(见图1);眼科医院检查泪液分泌实验+。诊断:CTD、pSS(符合2016年ACR/EULAR标准[7])。处理:帕夫林:0.6g(每天2次)羟氯喹0.2g(每天1次)。期间患者因“月经不规律2年”在神经内外科、妇科就诊,诊断高泌乳素血症、垂体微腺瘤。于我科门诊随诊时自诉服用羟氯喹影响泌乳素,故停用羟氯喹。复查IgG:18.9g/L(高)。遂给予患者泰它西普80mg(皮下注射、2周1次),4周复查IgG:18.4g/L(高);8周复查IgG:15.6g/L(正常)。随后停用泰它西普。目前仍规律门诊随诊中。详细诊疗见表1。

## 3. 病例资料 2

患者女,29岁,因“双手皮疹2年”于风湿免疫科门诊就诊,门诊诉伴口干。曾于院外诊断血管炎(具体不详);家族史:儿子房室传导阻滞;查体:神志清、精神可,双肺呼吸音清,心率齐,心脏各瓣膜区未及病理性杂音,双下肢无水肿,双手散在红色皮疹,余关节查体未见明显异常。门诊查:免疫球蛋白:IgG 41.10g/L(高),抗核抗体(无滴度):阳性,ENA:SSA+++,SSB+++,核小体抗体+,核糖体P

蛋白抗体+++，核糖核酸蛋白抗体+，Ro-52 抗体+++；泪液分泌实验+；尿常规：正常；血常规：正常；肝肾功：正常。考虑诊断：pSS (符合 2016 年 ACR/EULAR 标准[7])。处理：强的松 10 mg (每天 2 次)；吗替麦考酚酯 0.25 (每天 2 次)；帕夫林 0.6 (每天 2 次)；罗盖全 0.25 ug (每天 2 次)；钙片 1 片(每天 2 次)；8 周后复查 IgG 31 g/L (高)建议泰它西普 80 mg (皮下注射、2 周 1 次~1 周 1 次)，其他治疗同上。期间，规律复诊时因皮疹停用吗替麦考酚酯，换用甲氨蝶呤 10 mg (每周 1 次)，后门诊复查 IgG 25.5 g/L (高)后因疫情，未规律门诊随诊。详细诊疗见表 1。

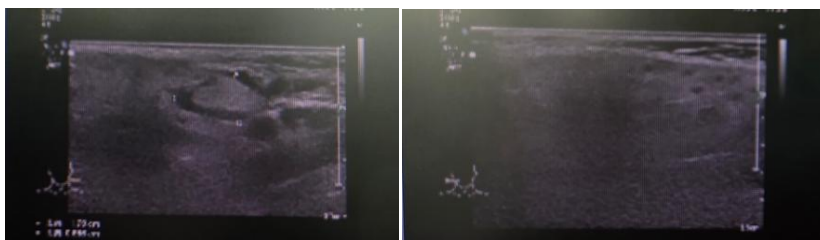


Figure 1. Ultrasonic image  
图 1. 超声图像

Table 1. Diagnosis and treatment process of cases  
表 1. 病例诊疗过程

病例	病例一	病例二
确诊时用药	1. 帕夫林: 0.6 g bid; 2. 羟氯喹 0.2 g qd。	1. 强的松 10 mg bid; 2. 吗替麦考酚酯 0.25 bid; 3. 帕夫林 0.6 bid; 4. 罗盖全 0.25 ug bid; 5. 钙片 1 片 bid。
初始 IgG	18.99 g/L	41.1 g/L
复诊时处理	目前用药: 1. 帕夫林: 0.6 g bid; 2. 泰它西普 80 mg, 2 周 1 次。	复诊 IgG = 31 g/L。1. 强的松 10 mg bid; 2. 吗替麦考酚酯 0.25 bid; 3. 帕夫林 0.6 bid; 4. 罗盖全 0.25 ug bid; 5. 钙片 1 片 bid; 6. 泰它西普 80 mg, 2 周 1 次。
4 周复查	18.40 g/L	未测
8 周复查	15.60 g/L	未测
复诊时处理	目前用药: 帕夫林: 0.6 g bid。	1. 强的松 20 mg bid; 2. 甲氨蝶呤 10 mg qw; 3. 罗盖全 0.25 ug bid; 4. 钙片 1 片 bid; 5. 泰它西普 80 mg, 1 周 1 次。
12 周复查	17.40 g/L	未测
复诊时处理	目前用药: 1. 帕夫林: 0.6 g bid; 2. 泰它西普 80 mg, 2 周 1 次。	1. 强的松 20 mg bid; 2. 甲氨蝶呤 10 mg qw; 3. 罗盖全 0.25 ug bid; 4. 钙片 1 片 bid; 5. 泰它西普 80 mg, 1 周 1 次。
16 周复诊时处理	疫情未随诊	16 周复查 IgG = 25.5 g/L, 继续当前用药。 28 周复查 IgG = 28.2 g/L, 后因疫情未随诊。

#### 4. 讨论

上述两个病例均符合 pSS 的 2016 年 ACR/EULAR 标准[7]，pSS 诊断明确。pSS 是一种以病毒感染、免疫遗传及 T、B 淋巴细胞功能异常等多因素共同作用引起的以淋巴细胞浸润外分泌腺体为主要特征的自身免疫性疾病[1]。pSS 患者主要临床表现包括口腔干燥症、干燥性角膜炎、疲乏、关节痛及腮腺肿胀

等, 重者可出现肾脏、肺脏、血管、淋巴系统的疾病, 严重影响 pSS 患者的预后[2]。

目前, pSS 发病机制尚不明确, 越来越多的证据显示 B 淋巴细胞在 pSS 发病中起到重要作用[4] [5]。主要表现为 B 淋巴细胞聚集在靶器官中参与形成生发中心; B 淋巴细胞亚群分布及分化紊乱形成多种自身抗体; B 淋巴瘤发生风险增加等[8]。因此, 由于 B 淋巴细胞与 pSS 发病的强相关性致使 B 淋巴细胞成为治疗 pSS 的一个重要靶点。B 淋巴细胞活化后 pSS 患者体内会出现高免疫球蛋白血症, 主要表现为多克隆的高免疫球蛋白血症、单克隆免疫球蛋白病和冷球蛋白血症。研究表明, 22%~69%的 pSS 患者会合并有高免疫球蛋白血症[6] [9] [10]。相较于其他自身免疫性疾病, pSS 患者高免疫球蛋白血症更加突出[6]。一项纳入 389 例 pSS 患者的回顾性研究探讨了合并高免疫球蛋白血症的患者的临床特征。研究显示: 合并高免疫球蛋白血症的患者年龄相对较低, 有更多的系统受累(腮腺肿大、全身症状、淋巴结病、关节炎、皮肤血管炎、贫血和白细胞减少等)和免疫学异常(抗 SSA/SSB 抗体阳性、抗 ANA 抗体阳性、RF 抗体阳性等), 这与 Baimpa 等人研究结果基本一致[6] [9] [10]。其中, 抗 SSA/SSB 抗体阳性、RF 抗体阳性等在很多研究中被报道参与了 pSS 的不良预后, 尤其是可能作为淋巴瘤的危险因素存在[11]。目前, 国际发表的 pSS 患者的管理指南并未对 pSS 合并高免疫球蛋白血症患者的治疗做出推荐。因此, 我们推测: 治疗该类患者对 pSS 患者预后有着重要的改善意义, 当然这需要大量的临床研究以提供大量的临床证据[6] [12] [13]。

泰它西普是一种通过重组 DNA 技术将跨膜蛋白活化物(transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI)的胞外特定的可溶部分与人 IgG1 Fc 段融合蛋白。泰它西普具有增殖诱导配体(a proliferation inducing ligand, APRIL) + B 淋巴细胞刺激物(B lymphocytes stimulator, BLyS)的双靶点作用, 可以通过阻断 BLyS, 抑制未成熟的 B 细胞进一步发育成熟; 也可以通过阻断 APRIL, 抑制成熟 B 细胞分化为浆细胞, 并影响自身反应性浆细胞自身抗体的分泌[14]。因此泰它西普可多阶段抑制 B 细胞的成熟与分化。目前, 泰它西普 I、II 期临床试验都显示出对患者高免疫球蛋白治疗的有效性和安全性[14] [15]。在泰它西普 I 期单中心、随机、单盲和安慰剂临床试验中, 实验组患者 B 淋巴细胞数量及 IgM、IgA、IgG 水平降低, 补体 C3、C4 水平增加[14]。在国内泰它西普 IIb 期单中心、随机、双盲和安慰剂的临床试验中, 实验组每周皮下注射泰它西普 80 mg、160 mg、240 mg 为治疗方案, 对照组注射安慰剂, 观察终点 48 周。结果如表 2 [15]。

**Table 2.** Results of the domestic Phase IIb clinical trail of Taitacept (%)

**表 2.** 国内泰它西普 IIb 期临床试验结果(%)

	IgG 较基线下降	IgM 较基线下降	IgA 较基线下降
对照组	5%	6.60%	4.30%
注射泰它西普 80 mg	10.50%	60%	25%
实验组 注射泰它西普 160 mg	40%	74%	69.30%
注射泰它西普 240 mg	39%	77%	73.50%

目前, 用于治疗高免疫球蛋白血症的药物有很多, 例如: 糖皮质激素[16]和环磷酰胺[17]、吗替麦考酚酯[18]、环孢素[19]、他克莫司[20]、甲氨蝶呤[21]等, 均可通过抑制淋巴细胞发挥一定的作用, 但存在肝肾功损伤、骨髓抑制等严重不良反应。而靶向治疗药物能提高治疗效率, 同时降低毒副作用的发生率, 因此具有较大的临床应用价值。泰它西普于 2021 年 3 月在国内上市。一项针对国内正常人泰它西普注射的安全性报道, 该研究设定三个剂量组(80、160 和 240 mg), 每个剂量组 12 名受试者, 受试者按 1:1:1 的比例被随机分配到不同剂量组进行单次皮下给药试验, 结果显示: 36 例健康受试者中仅有 2 例抗药物

抗体阳性, 抗体滴度为 1:15。不良事件的严重程度为轻度或中度, 未报告更高级别的治疗突发不良事件[22]。这与国内外泰它西普临床试验所得的安全性报告结果类似[14][15]。因此, 短期小剂量泰它西皮下给药安全性较高。

我们的 2 例病例显示, 治疗开始时 IgG 基线较低的情况下, 80 mg (2 周 1 次) 的泰它西普短期 8 周内仍能起到改善患者高免疫球蛋白血症的功效, 且未发现常见的不良反应, 但存在病情反复的情况, 需要反复用药。因此, 针对 pSS 患者高免疫球蛋白血症, 可以采取短期注射泰它西普降低 IgG, 且安全性较高, 但具体疗程及停药时机的判断仍需大量临床研究以提供证据。我们的病例 2 显示, 治疗开始时 IgG 基线较高的患者提高泰它西普注射量也可达到降低 IgG 的疗效, 同时我们发现, 80 mg, 每周一次的用量并不能使该患者球蛋白水平降到正常, 因此对于该类患者泰它西普的治疗方案仍需斟酌。目前, 对于治疗 pSS 高免疫球蛋白血症缺乏完备的指南, 因此需要大量临床试验以提供治疗意见。

综上所述, pSS 患者合并高免疫球蛋白血症较为常见, 且较高水平的免疫球蛋白与 pSS 患者的不良预后相关。泰它西普是利用重组 DNA 技术将 TACI 的胞外特定的可溶部分与人 IgG1 Fc 段融合的蛋白。目前, 泰它西普具有明确的可降低注射者体内免疫球蛋白的功效且安全性较高。因此, 短期小剂量注射泰它西普对 pSS 患者进行早期干预使免疫球蛋白水平降低对 pSS 患者的预后具有一定的临床意义。但仍需进一步临床试验以提供完备的治疗意见。

## 参考文献

- [1] Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., *et al.* (2016) Sjögren Syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16047. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>
- [2] Vivino, F.B. (2017) Sjogren's Syndrome: Clinical Aspects. *Clinical Immunology*, **182**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>
- [3] Cafaro, G., Bursi, R., Chatzis, L.G., *et al.* (2021) One Year in Review 2021: Sjögren's Syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 3-13. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/eojaol>
- [4] Han, J.H., Wang, J.N., Zhang, Y.L., *et al.* (2020) Prevalence of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance in a Large Population with Annual Medical Check-ups in China. *Blood Cancer Journal*, **10**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0303-8>
- [5] Merlini, G. and Stone, M.J. (2006) Dangerous Small B-Cell Clones. *Blood*, **108**, 2520-2530. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-001164>
- [6] 孙宇. 合并高免疫球蛋白血症的原发性干燥综合征患者的临床特征的回溯性研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.
- [7] Shiboski, C.H., Shiboski, S.C., Seror, R., *et al.* (2017) 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>
- [8] Kroese, F.G., Abdulahad, W.H., Haacke, E., *et al.* (2014) B-Cell Hyperactivity in Primary Sjögren's Syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*, **10**, 483-499. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.891439>
- [9] Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Gandía, M., *et al.* (2012) Monoclonal Gammopathy Related to Sjögren Syndrome: A Key Marker of Disease Prognosis and Outcomes. *Journal of Autoimmunity*, **39**, 43-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.010>
- [10] Tomi, A.L., Belkhir, R., Nocturne, G., *et al.* (2016) Brief Report: Monoclonal Gammopathy and Risk of Lymphoma and Multiple Myeloma in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1245-1250. <https://doi.org/10.1002/art.39534>
- [11] Nishishinya, M.B., Pereda, C.A., Muñoz-Fernández, S., *et al.* (2015) Identification of Lymphoma Predictors in Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Rheumatology International*, **35**, 17-26. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3051-x>
- [12] 冯斯斯, 钟白云, 郭婧婧, 等. 原发性干燥综合征并发血液系统损害与免疫学指标相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(25): 44-46.
- [13] 张毓莹. 原发性干燥综合征肾小管酸中毒和神经系统受累的临床特征研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和

医学院, 2020.

- [14] Zhao, Q., Chen, X., Hou, Y., *et al.* (2016) Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Clinical Activity of Multiple Doses of RCT-18 in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **56**, 948-959. <https://doi.org/10.1002/jcph.686>
- [15] 江文静, 何德宁, 胡建康, 等. 泰它西普治疗中重度活动性系统性红斑狼疮的疗效及全安性观察[J]. 江西医药, 2020, 55(11): 1637-1641, 1671.
- [16] 熊俊慧, 薛静, 丁振华, 等. 糖皮质激素类药物联合治疗类风湿性关节炎患者的疗效及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(18): 1582-1585.
- [17] 周永芹, 谭晓晟, 高思抗, 等. 环磷酰胺对小鼠免疫功能的影响[C]//中国免疫学会第九届全国免疫学学术大会论文集. 2014: 272-273.
- [18] Tang, S.C., Tang, A.W., Wong, S.S., *et al.* (2010) Long-Term Study of Mycophenolate Mofetil Treatment in IgA Nephropathy. *Kidney International*, **77**, 543-549. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.499>
- [19] 夏光涛, 王霞, 吴倩, 等. 环孢素用于类风湿关节炎的治疗研究[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 148-150.
- [20] 张姊杰, 贾喆, 赵少贞. 他克莫司治疗干眼的作用机制和临床应用[J]. 国际眼科纵览, 2022, 46(4): 318-323.
- [21] 达明莲, 邓肇达, 鲁锦玥, 等. 甲氨蝶呤与 Th17/Treg 细胞平衡对类风湿关节炎的作用机制研究[J]. 医学综述, 2017, 23(15): 3046-3050.
- [22] Xie, J., Fan, X., Su, Y., *et al.* (2022) Pharmacokinetic Characteristics, Safety, and Tolerability of Telitacicept, an Injectable Recombinant Human B-Lymphocyte Stimulating Factor Receptor-Antibody Fusion Protein, in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, **11**, 1273-1283. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1136>