



抗磷脂抗體症候群： 可能的標靶治療 (antiphospholipidsyndrome, APS)

一直以來，抗凝血劑或抗血小板藥物是治療抗磷脂抗體症候群的主要藥物，由歐洲多家醫學中心所進行的抗磷脂抗體症候群世代追蹤研究結果於今年初被發表；針對抗磷脂抗體症候群的治療仍有很大進步的空間，多種可能的標靶治療陸續被提出，對治療該疾病有新的發現。

林廷軒 台大醫院雲林分院過敏免疫風濕科醫師

抗磷脂抗體症候群是一種臨床上表現反覆血栓或流產，合併實驗室檢查有抗磷脂抗體之自體免疫疾病，其最早於西元 1983 年由英國 Dr.GrahamHughes 提出。在西元 1999 年，相關領域的專家在日本札幌市訂立抗磷脂抗體症候群的分類標準，稱為 Sapporoclassificationcriteria。在西元 2006 年，anti- β 2GPIantibodies 被加入分類標準，此修正後的版本沿用至今。目前針對抗磷脂抗體症候群的治療，主要是使用抗凝血劑或抗血小板藥物，但這樣的治療方式明顯忽略其為自體免疫疾病之事實。由歐洲多家醫學中心所進行的抗磷脂抗體症候群世代追蹤研究結果於今年初被發表；此研究的追蹤時間長達 10 年，病人數多達 1000 人，主要治療方式為抗凝血劑或抗血小板藥物，卻發現仍有高比率的患者併發血管栓塞，而十年死亡率為 9.3%；同時期針對全身性紅

斑狼瘡患者的世代追蹤研究結果顯示，十年死亡率為 6.8%。此研究顯示針對抗磷脂抗體症候群的治療仍有很大進步的空間。所幸近年對於其致病機轉有更深入的了解，多種可能的標靶治療陸續被提出。

標靶治療 1 莫須瘤 (Rituximab)

莫須瘤是一抗 B 淋巴球單株抗體。抗磷脂抗體由 B 細胞產生後，再攻擊附於細胞膜上的 β 2glycoprotein1(β 2GPI) 血清蛋白，而引發後續的免疫反應。如果使用抗 B 淋巴球單株抗體將這些製造抗體的血球消滅，理論上可以控制抗磷脂抗體症候群。臨床研究顯示使用莫須瘤後，病人血液中的抗磷脂抗體濃度會下降。過去有一些成功使用莫須瘤控制抗磷脂抗體症候群的個案報導，其主要用在病人合併有紅斑性狼瘡、血小板低下、自體免疫溶血或是災難性抗磷脂症候群的狀況。目

前使用莫須瘤治療抗磷脂抗體症候群的臨床試驗進行到第二期。

標靶治療 2 NF-kB 與 MAPK 抑制劑

抗磷脂抗體結合 β 2GPI 後，會引發細胞膜上的受器進行後續的細胞內訊息傳遞。目前認為相關的受器包含 Toll likereceptor(TLR) 4 等；而引發的訊息傳遞主要是透過 NF-kB 與 MAPK 途徑改變細胞激素的轉錄與轉譯，而引起發炎和血栓。在體外試驗已證實阻斷 NF-kB 後，IL-1 與 TNFa 等發炎激素會減少，另外，參與凝血反應的 tissuefactor 也會減少。在第一期臨床試驗中，正常人接受 MAPK 抑制劑後再注射脂多糖，發現凝血反應被抑制。

標靶治療 3 補體抑制劑

抗磷脂抗體與 β 2GPI 結合後會造成補體路徑活化並產生 C5a，C5a 可以使細胞製造更多的 tissuefactor，因而引起凝血反應。動物實驗顯示 C5nuckoutmice 對抗磷脂抗體有抗性而不會產生過度的凝血反應；小鼠接受 C5aReceptor 的拮抗劑後也同樣對抗磷脂抗體產生抗性。Eculizumab 為

抗 C5 的單株抗體，過去用來治療陣發性夜間血紅素尿症，近期曾被嘗試用來治療對 Rituximab (莫須瘤) 反應不佳的災難性抗磷脂症候群，個案報告顯示其有明顯的效果。

標靶治療 4 β 2GPI 類似物

β 2GPI 為蛋白質，可以分成五個 domains，第一個 domain 被抗磷脂抗體攻擊後最容易引發後續的細胞內訊息傳遞，而第五個 domain 則為其與細胞膜受器結合的位置。人工合成類似第一 domain 的胜肽會與 β 2GPI 競爭結合抗磷脂抗體，因而減少後續的反應。人工合成類似第五 domain 的胜肽會與 β 2GPI 競爭受器，使能結合到細胞膜上的 β 2GPI 減少，因而減低抗磷脂抗體造成的反應。

由於對目前抗磷脂抗體症候群治療狀況的不滿意，與對致病機轉的進一步瞭解，治療方向漸漸從「抗血栓治療」轉成「免疫調解治療」。未來還有待相關的臨床試驗結果發表，讓醫師能在實證醫學的立足點上提供病人更好的治療。(文章轉載自中華民國風濕病醫學會網站)

