

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

A61K 39/395

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97181948.3

[43]公开日 2000 年 3 月 15 日

[11]公开号 CN 1247472A

[22]申请日 1997.12.31 [21]申请号 97181948.3

[30]优先权

[32]1997.1.10 [33]US [31]60/034,673

[86]国际申请 PCT/US97/23482 1997.12.31

[87]国际公布 WO98/30240 英 1998.7.16

[85]进入国家阶段日期 1999.8.25

[71]申请人 拜奥根有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72]发明人 S·L·卡里德

D·W·托玛斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 黄革生

权利要求书 2 页 说明书 16 页 附图页数 10 页

[54]发明名称 用抗 CD40L 化合物治疗狼疮性肾炎

[57]摘要

本发明提供了用抗 CD40L 化合物治疗与免疫综合性疾病相关的肾炎的方法。在一个实施方案中,将抗 CD40L 化合物施用于已接受了肾脏同种移植物 的免疫综合性疾病患者,以抑制移植肾脏内免疫综合性肾小球肾炎的发展。

ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 抑制免疫综合性疾病患者内肾炎进程或者治疗肾炎的方法, 包括给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物。

2. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述免疫综合性疾病是症状性狼疮。

3. 根据权利要求 2 的方法, 其中所述患者具有高于正常人水平的抗 dsDNA 抗体血清水平。

4. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述患者的蛋白尿水平高于 150mg/L。

5. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述患者的总尿蛋白水平高于 150mg/天。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述抗 CD40L 化合物是一种抗 CD40L 抗体。

7. 根据权利要求 6 的方法, 其中所述抗体是单克隆抗体。

8. 根据权利要求 7 的方法, 其中所述单克隆抗体是 5c8。

9. 根据权利要求 1 的方法, 其中所述抗 CD40L 化合物被制成含有治疗有效量的抗 CD40L 化合物和药学可接受载体的药物组合物。

10. 根据权利要求 9 的方法, 其中所述药物组合物中还含有治疗有效量的另一种化合物。

11. 改善免疫综合性疾病患者的肾功能的方法, 包括给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物, 然后测量患者尿液中的蛋白质水平, 这一水平比施用抗 CD40L 化合物之前测得的尿蛋白水平更低一些。

12. 一种包含药物组合物、无菌包装于容器内、并附有用于治疗免疫综合性疾病的说明的医疗产品, 所述药物组合物中包含治疗有效量的抗 CD40L 化合物和药学可接受载体。

13. 根据权利要求 12 的方法, 其中所述抗 CD40L 化合物是一种单克隆抗体。

14. 抑制免疫综合性疾病患者内肾脏同种移植物的肾炎发展或者进程的方法, 包括给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物。

15. 根据权利要求 14 的方法, 其中所述疾病是 SLE。

16. 根据权利要求 14 的方法，其中，在将同种移植物移植到患者后，周期性地将抗 CD40L 化合物施用于患者。

说明书

用抗 CD40L 化合物治疗狼疮性肾炎

发明领域

本发明涉及对患者施用抗 CD40L 化合物，以治疗免疫综合性肾小球肾炎，更具体地说是狼疮性肾炎。

本发明涉及对免疫综合性肾小球肾炎进行治疗的方法和组合物。更具体地说，本发明涉及可与 B 细胞和多种其它细胞之 CD40 表面分子的配体结合的化合物单独或与其它药剂结合用于治疗肾炎相关的抗体介导性疾病（如狼疮或药物诱导的血清病）、或降低这类疾病的进程、严重性、症状或影响。根据一个实施方案，本发明应用了单克隆抗体 5c8。

发明背景

免疫综合性疾病是由免疫复合物在某些组织、包括肾小球和血管壁内的沉积所介导的。这些复合物是抗原与抗体的聚集物。当机体产生了针对其自身组织成分的抗体时，抗原可以是自身抗原，或者也可以是外源抗原，如感染性因子或药物。在每一种情形下，免疫复合物在血管内的沉积物都会导致皮疹、心包炎和血管炎。肾小球内的免疫复合物沉积物会影响肾脏的过滤能力，极端情形下会导致肾衰竭和死亡。

系统性红斑狼疮（SLE）是一种危及生命的自身免疫疾病，其特征在于会产生针对各种组织（并且通常是 DNA）的自身抗体。在美国，有近 140,000 人患有 SLE，在欧洲有 105,000 人，其中主要是育龄妇女。

SLE 的特征在于影响结缔组织（包括皮肤、关节和器官系统）的炎症。受影响的器官常常包括肾脏、心脏、肺和中枢神经系统。SLE 的临床表现包括一般性病症、疼痛、出疹、可觉察的功能障碍、血栓形成、贫血、胸膜炎、胃肠功能障碍以及怀孕妇女的流产。大多数患

者中，狼疮相关性免疫球蛋白和免疫复合物沉积在肾小球内，导致肾功能降低。在占狼疮患者总人数 70% 的中度至重度 SLE 患者中，一半发展成临床性肾炎，这种疾病的特征在于尿液中存在蛋白质。虽然其中一些患者可以用免疫抑制性和/或细胞毒性药物成功地进行治疗，但这些药物的临床效果可能比较短暂，这种药物治疗可能会导致不希望的副作用，并且目前可用的这些药物治疗对许多患者没有什么作用。这些患者中有明显多人会发展成肾衰竭，为了生存，必须进行重复多次透析，或进行肾移植。而移植物本身寿命可能也不会太长，因为新肾脏也易受到 SLE 患者血液中始终存在的自身抗体的损伤。SLE 患者开始透析的居中年龄是 35 岁。最终许多 SLE 患者直接或间接死于肾炎。

治疗 SLE 所用方法可分成多类：水杨酸盐类和非类固醇性抗炎剂，类固醇性抗炎剂（系统性皮质类固醇），免疫抑制剂或细胞毒性剂、抗疟药、透析、移植、淋巴辐射或血浆提取法。其中大部分是作为症状性药剂，旨在减轻炎症，目标是疾病的症状，在用药时和整个期间产生效果。症状性药剂的实例有水杨酸、糖皮质类固醇和非类固醇性抗炎剂，如消炎痛。其它治疗方法作用于该疾病的病理发生，以抑制自身免疫反应，只有在用药开始几周后才产生效果，然后在治疗停止后仍能维持一段时间的疗效。这种药剂包括免疫抑制剂，如化疗剂硫唑嘌呤和环磷酰胺，以及可的松类，如强的松。

目前用来治疗 SLE 的常规免疫抑制剂常常会产生副作用，如使患者对感染更为敏感，这样使得这些药剂无法长期使用。现已开始开发使用靶向该疾病病理发生某些特定步骤的选择性免疫抑制剂，试图降低 SLE 患者体内免疫球蛋白浓度，或使其正常化；预期这对疾病的肾脏指数有有益效果。产生抗体的必要反应之一是 B 细胞上的 CD40 与活化 T 细胞上的 CD40 配体（CD40L）之间的相互作用，这是 B 细胞生长和随后产生抗体所需的一个步骤（注：在某些报导中，使用的“gp39”是 CD40L 的同义词）。

在 NZB 杂交幼鼠中，两个研究小组用抗 CD40L 单克隆抗体(mAb) 阻断了 CD40 - CD40L 相互作用，并检查了对小鼠中肾炎后续发展的影

响。(Mohan 等, 免疫学杂志, 154:1470-1480, 1995; Early 等, 免疫学杂志, 157:3159-3164, 1996)。新西兰黑 (NZB) 小鼠与新西兰白 (NZW) 小鼠或正常 SWR 小鼠杂交的雌性后代[分别称作 (NZB × NZW) F1 和 (SWR × NZB) F1]出现的症状在许多方面与人类中的 SLE 比较相似 (Steinberg 等, 国际医学年鉴 (Ann. Int. Med.) 115:548, 1991; Wofsy 和 Seaman, 实验医学杂志, 161:378, 1995)。随着长大, 每一杂交的雌性 F1 小鼠出现了异常血清自身抗体和肾小球肾炎。

Mohan 等人 (出处同前) 的研究中, 用 250mg MR1 处理雌性 (SWR × NZB) F1 幼鼠, 给药三次, 给药方式为每隔一天对三月龄的小鼠给药, 共三天。在动物患肾炎 (由动物连续两周的蛋白尿水平至少为 300μg/dl 可确定) 后处死动物。未处理动物在 6 月龄时开始出现肾炎, 其中 60% 在 10 月龄之前患肾炎。第一只 MR1 处理动物只在 9 月龄时开始出现肾炎, 其中仅 40% 的处理动物在研究结束时的 12 月龄时显示患有肾炎。这种疗法也与抗单链 DNA (抗 ssDNA) 和抗双链 DNA (抗 dsDNA) 自身抗体血清水平的长期降低有关: 未治疗的或 MR1 治疗 4 个月后的 7 月龄动物中, 抗 ssDNA 中值分别为 4.5U/ml 或 0.6U/ml, 抗 dsDNA 中值分别为 2.2U/ml 或 0.4U/ml。这种疗法对总 IgG 血清水平没有影响。

在 Early 等 (出处同前) 的研究中, 对雌性 (NZB × NZW) F1 小鼠用仓鼠抗 muCD40L mAb MR1 进行处理 (Noelle 等, 美国国家科学院学报, 89:6550, 1992), 给药方式为在 4-10 月龄之间, 每周两次以基本剂量 200mg MR1 腹膜内给药。处理开始于小鼠发展成重度肾炎的年龄之前, 重度肾炎可由至少 500mg/dl 的显著量蛋白尿证实。(10 只发展严重蛋白尿症的对照小鼠中, 最早发展蛋白尿症的小鼠是在 4.5 月龄时 (Early 等, 出处同前, 第 3161 页))。

MR1 疗法能显著抑制处理动物内的肾炎发展, 并延长它们的寿命: 一半未处理 F1 小鼠在 6 月龄之前发展肾炎, 到 10 月龄时全部未处理 F1 小鼠都死亡, 而 MR1 处理动物中, 当 MR1 处理结束时, 不到一半的处理动物具有肾炎, 仅 35% 在 10 月龄之前死亡。MR1 疗法也能使得抗 DNA 自身抗体滴度在治疗开始之后稳定数月, 而未处理对照在同一时

期的抗 ssDNA 抗体滴度升高，水平要高得多。

虽然这些研究的结果颇有知识性，但对于患有自发 SLE 的患者进行类似治疗，它们的相关性很有限，原因如下。首先，上述研究中，小鼠在蛋白尿症明显之前用抗 CD40L mAb 进行处理。因此，虽然研究结果暗示在症状性疾病出现之前开始治疗时，抗 CD40L 疗法有可能抑制肾炎的发展，但结果并未反映出在患者已发展了症状性肾炎时的临床相关环境下会出现什么情况。此外，Early 等所用的模型 - (NZB × NZW) F1 小鼠的肾炎病理性发生机理与人 SLE 患者的发生机理之间的相似性可能不足以预知治疗性干预的结果。例如，(NZB × NZW) F1 小鼠具有比较高的逆转录病毒蛋白血液水平，人们认为这种蛋白质与血清自身抗体一起引起了动物的肾炎。由于绝大多数人 SLE 患者在其血液中没有逆转录病毒蛋白，而抗 CD40L 化合物对逆转录病毒水平的影响也未可知，因此，从 (NZB × NZW) F1 小鼠内的治疗性干预结果并不能预知抗 CD40L 化合物对自身抗体相关性人狼疮性肾炎的效果。

发明简述

本发明提供了一种通过给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物，对免疫综合性疾病或症状性 SLE 患者的肾炎进程进行治疗、逆转、稳定或抑制的方法。“症状性 SLE”是指患者具备下述情况之一或多种：蛋白尿水平超过 150mg/L；尿蛋白总水平超过 150mg/天；或者抗 ds DNA 抗体的血清水平比正常人水平要高。蛋白尿水平超过 300mg/L 常常指示肾炎比较严重。

抗 CD40L 化合物可以是能与位于 CD40L 表达细胞（例如活化 T 细胞）表面的 CD40L 结合的任何化合物。在一个实施方案中，该化合物是一种抗 CD40L 抗体，优选是一种单克隆抗体。所述单克隆抗体可以是 5c8(ATCC 保藏号 HB10916)。

可以将抗 CD40L 化合物制成治疗用组合物，其中含有治疗有效量的抗 CD40L 化合物和一种药学可接受的载体。这种治疗用组合物还可以包含另一种治疗上有效的化合物。

本发明还提供了改善免疫综合性疾病患者肾功能的一种方法，包

括给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物，然后测量患者尿液中的蛋白质水平，这一水平比在施用抗 CD40L 化合物之前测得的尿蛋白水平要低。

本发明还提供了一种包含治疗组合物的医疗产品；该组合物中包括治疗有效量的抗 CD40L 化合物和一种药学可接受载体，它们无菌包装在容器中，并提供了用于治疗狼疮性肾炎或其它免疫综合性疾病的说明。在这种组合物中，该抗 CD40L 化合物可以是单克隆抗体，如 5c8。

另一方面，本发明提供了抑制免疫综合性疾病患者体内肾脏同种移植物的肾炎发展或进程的方法。在该方法中给患者施用治疗有效量的抗 CD40L 化合物。对于任何免疫综合性疾病（包括 SLE 和血清病）患者，该方法可能有用。可以在移植前、移植时或移植后，在将同种移植物移植到患者体内后周期性地或按照上述给药方案中的多种方式，将抗 CD40L 化合物施用于患者。

附图简述

图 1 是实验 II 中对对照和实验组（SWR × NZB）F1 小鼠血液和尿液测量的几种特性随时间的变化图。在小鼠 4 月龄时，以 500μg/动物的剂量腹膜内施用抗 CD40L mAb MR1 一次，7 月龄时再给药一次，9 月龄时又给药一次，然后以一个月的间隔给药。图中上面 5 行（标有 AR-BN）中的每一行包含得自单只对照动物的数据，下面 6 行（标有 CL-CR）中的每一行包含得自单只实验动物的数据。于 1996 年 2 月对 4 月龄动物开始这项实验。双竖线分隔了 4 组数据，每一数据组给出了在列于各数据之上的日期采集的尿样和血样中测得的数值。蛋白尿症（PU）水平定为微量到 4 级。1 级对应 30mg 尿白蛋白/dl 白蛋白，2 级对应 100mg/dl，3 级对应 300mg/dl，4 级对应 2000 mg/dl 以上。抗 MR1 抗体水平（标有“抗 MR1”栏给出）、抗 ssDNA 抗体水平以及抗 dsDNA 抗体水平以 μg/ml 血液表示。合适的情况下，以几个样品的平均值和标准误差，采用平均值（标准误差）形式表示数值。破折号表示通常由于动物已经死亡而未采集样品。ND 代表“未作”。

图 2 是实验 II 动物随时间的蛋白尿症测量值。第一栏给出动物号

(同图 1)。每栏上标样品采集日期。NC 代表“未采集”。

图 3 是实验 V 中对照和未处理小鼠 (4.5 月龄开始处理) 的血液和尿特性与时间的关系图。于小鼠 4.5 月龄时, 以 $500\mu\text{g}$ /动物的剂量腹膜内施用 MR1 于处理组动物一次, 然后每月腹膜内注射 $500\mu\text{g}$ 一次。表中上面 7 行 (标有 AR-BLR) 中的每一行包含得自单只对照动物的数据, 下面 7 行 (标有 CR-CLR) 中的每一行包含得自单只处理动物的数据。于 1996 年 5 月对 4.5 月龄动物开始这项实验。图的其它描述与图 1 相同。

图 4 是实验 V 动物的蛋白尿测量值的时间变化表。动物号与图 3 所述相同。图的其它描述与图 2 相同。

图 5 是实验 VII 中对照和未处理小鼠 (5.5 月龄时开始处理) 的血液和尿特性与时间的关系图。以 $500\mu\text{g}$ /动物的剂量, 每周对处理动物腹膜内施用 MR1 一次, 持续 6 周, 随后每月腹膜内注射 $500\mu\text{g}$ 。图中上面 3 行 (标有 AN-BL) 中的每一行包含得自单只对照动物的数据 (如图 6 中提到的那样, 一些对照动物在采集图 5 数据前即已死亡), 下面 7 行 (标有 CR-DN) 中的每一行包含得自单只处理动物的数据。于 1996 年 6 月对 5.5 月龄动物开始这项实验。图的其它描述与图 1 相同。

图 6 是实验 VII 动物的蛋白尿测量值的时间变化图。图中上面 7 行 (标有 AR-BN) 中的每一行包含得自单只对照动物的数据, 下面 7 行 (标有 CR-DN) 中的每一行包含得自单只处理动物的数据。图的其它描述与图 2 相同。

图 7 是实验 X 中对照和未处理小鼠 (5.5 月龄时开始处理) 的血液和尿特性与时间的关系图。以 $500\mu\text{g}$ /动物的剂量, 每周对处理动物腹膜内施用 MR1 一次, 持续 4 周, 随后每月腹膜内注射 $200\mu\text{g}$ 。图中上面 8 行 (标有 AR-BLR) 中的每一行包含得自单只对照动物的数据, 下面 8 行 (标有 CR-DLR) 中的每一行包含得自单只处理动物的数据。于 1996 年 10 月对 5.5 月龄动物开始这项实验。图的其它描述与图 1 相同。

图 8 是实验 X 中动物的蛋白尿测量值的时间变化图。第一栏给出与图 7 相同的动物号。其它描述与图 2 相同。

图 9 是实验 VI 中对照和未处理小鼠（7 月龄时开始处理）的血液和尿特性与时间的关系图。以 500 μ g/动物的剂量，每周对处理动物腹膜内施用 MR1 一次，持续 6 周，随后每月腹膜内注射 500 μ g。图中下面 4 行（标有 DN-EN）中的每一行包含得自每只处理动物的数据。采集该表中第一个数据时，全部对照动物即已死亡（如图 10 所示）。于 1996 年 6 月对 7 月龄动物开始这项实验。图的其它描述与图 1 相同。

图 10 是实验 VI 中动物的蛋白尿测量值的时间变化图。图中上面 4 行（标有 AR-CN）中的每一行包含得自单只对照动物的数据，下面 4 行（标有 DN -EN）中的每一行包含得自单只处理动物的数据。图的其它描述与图 2 相同。

发明详述

本发明方法包括对免疫综合性疾病患者或者已发展的 SLE 患者进行治疗、预防、逆转或稳定肾炎。对这种患者用能阻断位于 T 细胞上的 CD40L 与 B 细胞上的 CD40 间相互作用的化合物进行处理，人们认为这样可以抑制病原性抗体的产生，由此降低与免疫复合物相关性发展和恶化肾炎相关的病原性自身抗体水平。

化合物

可用于本发明方法的治疗用化合物包括能阻断位于 B 细胞上的 CD40 与活化 T 细胞表面上表达的 CD40L 间相互作用的任何化合物。具体涉及的抗 CD40L 化合物包括多克隆抗体和单克隆抗体（mAb），以及抗体衍生物，例如嵌合分子、人源化分子、效应子作用弱化了分子、双特异性分子和抗体的偶联物。在一个优选实施方案中，抗体是美国专利 5474771 中描述的 5c8（该专利的说明书此处引作参考文献）。已知抗 5c8 抗原的其它抗体包括抗体 ImxM90、ImxM91、ImxM92（得自 Immunex），可从 Ancell 购买的抗 CD40L mAb（克隆 24-31，目录号 353-020，Bayport, MN），可从 Genzyme 购买的抗 CD40L

mAb (Cambridge, MA, 目录号 80-3703-01)。还可以买到的是 PharMingen 的一种抗 CD40L mAb (San Diego, 目录号 33580D)。已生产和鉴定了多种其它抗 CD40L 抗体(参见例如 Bristol-Myers Squibb 的 W096/23071, 该专利申请的说明书此处引作参考文献)。

本发明还包括其它类型的抗 CD40L 分子, 例如完整 Fab 片段、 $F(ab')_2$ 化合物、 V_H 区、 F_V 区、单链抗体(参见例如 W096/23071)、多肽、多肽的融合构建体、CD40 的融合体(例如此处引作参考文献的 Hollenbaugh 等, 免疫方法杂志 188: 1-7, 1995 文中的 CD40Ig), 以及一些小分子化合物(如小亚肽化合物或非肽化合物), 它们都能够阻断 CD40-CD40L 相互作用。专利申请 PCT/US96/10664 (1996 年 6 月 21 日递交申请, 该专利申请的说明书此处引作参考文献)提供了小分子的设计、筛选和优化步骤。

还可以用标准重组 DNA 技术制备各种形式的抗体 (Winter 和 Milstein, 自然 349: 293-99, 1991)。例如, 可以构建嵌合抗体, 在这种抗体中来自动物抗体的抗原结合区与人恒定区连接在一起(一种来源于非人哺乳动物的抗体, 其中已通过重组 DNA 技术将重链的全部或部分铰链区和恒定区和/或轻链的恒定区用人免疫球蛋白轻链或重链上的相应区取代)(参见例如 Cabilly 等的美国国家专利 4816567; Morrison 等, 美国国家科学院学报 81: 6851-55, 1984)。嵌合抗体用于人临床治疗中时能减少动物抗体引起的免疫原性应答。

另外, 可以合成重组的人源化抗体。人源化抗体是最初来源于非人哺乳动物的抗体, 其中已通过重组 DNA 技术用人免疫球蛋白轻或重链相应区域的氨基酸取代了抗原结合所不必需的部分或全部氨基酸(主要由人 IgG 序列组成的嵌合体, 其中插入了特异抗原结合所需区域)(参见例如 PCT 专利申请 W094/04679)。用所需抗原免疫动物, 分离相应的抗体, 取出可变区序列中为特异抗原结合所需的部分。然后将动物源的抗原结合区克隆到已缺失了抗原结合区的人抗体基因中的适当位置。人源化抗体使在人抗体中使用异源(种间)序列达到最小程度, 更不太可能引起处理对象的免疫反应。

也能用于本发明方法和组合物中的是灵长动物抗体或灵长动物源化抗体。

抗体片段和单价抗体也可用于本发明方法和组合物。单价抗体包含与另一重链 F_c (或茎) 区结合的重链/轻链二聚体。“Fab”区指的是与包含重链 Y 形部分的序列以及全部轻链大致相同或相似的部分, 它们一起 (以聚合体形式) 显示出抗体活性。Fab 蛋白包括一条重链和一条轻链的聚合体 (通常称为 Fab'), 以及相当于抗体 Y 的两个分支片段的四聚体 (通常称为 $F(ab)_2$), 上述任何聚合体可以是共价或非共价聚合的只要能够与特异抗原或抗原族选择性反应即可。

另外, 可以用标准重组 DNA 技术, 通过改变抗原结合位点附近的氨基酸残基来改变重组抗体与其抗原的结合亲和力。根据分子模型进行诱变可以提高人源化抗体的抗原结合亲和力 (Queen 等, 美国国家科学院学报 86: 10029-33, 1989; PCT 专利申请 W094/04679)。提高或降低抗体对 CD40L 的亲和力都有可能是需要的, 这取决于目标组织的类型或预想的具体治疗方案。用噬菌体展示技术 (参见例如此处引作参考文献的 Winter 等, 免疫学年度综述 12: 433-455, 1994; 及 Schier 等, 分子生物学杂志 255: 28-43, 1996) 可以实现这一点。例如, 用一定量的对 CD40L 亲和力有所减弱的抗体处理患者, 以进行半预防性治疗是有好处的。同样, 用对 CD40L 亲和力有所增强的抗体进行短期治疗也比较有利。

作用对象

本发明方法的作用对象患有免疫综合性疾病。这些疾病的特征在于血液中存在循环性免疫球蛋白和免疫复合物。一类免疫综合性疾病称作血清病, 可由于对外源性抗原 (如感染因子、药物、外源抗血清或血液产品) 的免疫反应所致。当患者产生“自身抗体”, 即针对患者自身组织成分的抗体时, 也可以发生免疫综合性疾病。这种免疫综合性自身免疫疾病的实例有 SLE、类风湿性关节炎、古德帕斯彻综合症、韦格纳肉芽肿病、显微性多动脉炎、多动脉炎结节、丘-施综合

症以及其它多种形式的血管炎。不归为上述各类的免疫相关疾病相关性肾炎也可用本发明方法治疗。属于这类疾病的例子有亨诺赫-舍恩莱因紫癜、特发性（混合型）冷免疫球蛋白血症[essential(mixed) cryoimmunoglobulinemia]、ANCA 相关性肾小球肾炎，以及单克隆丙球蛋白病，如多发性骨髓瘤、良性单克隆丙球蛋白病和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

术语“患者”是指可以施用抗 CD40L 化合物的任何哺乳动物患者。可用本发明方法进行治疗的具体患者包括人以及非人灵长动物、绵羊、马、牛、山羊、猪、狗、猫、兔、豚鼠、仓鼠、沙鼠、大鼠和小鼠，以及由这些宿主衍生或来源的器官、肿瘤和细胞。

给药途径

本发明化合物可以采用医学上可接受的任何方式给药。包括通过肠胃外途径注射，例如静脉内、血管内、动脉内、皮下、肌内、肿瘤内、腹膜内、心室内、表皮内或其它方式，以及经口、鼻、眼、直肠或局部给药。本发明还特别包括缓释给药方式（通过诸如储存注射途径）。某些形式的抗 CD40L 化合物可能适合口服给药，可以制成悬液或丸剂。

治疗剂量和频率

针对特定免疫综合性疾病施用于患者的任何特定化合物的剂量和给药频率要由患者的医生根据多方面因素作出判断。通常剂量由临床前和临床试验（包括大量试验，以确定不同剂量化合物对患者的有益和有害影响）确定。即使已有这种建议，医生也常常应该基于多方面考虑（例如患者年龄、医疗状况、体重、性别以及同时使用其它药物），改变不同患者的剂量。确定用于治疗狼疮性肾炎的每种抗 CD40L 化合物的最佳剂量对医药领域技术人员而言是一项常规工作。

根据本发明可以用多种方案治疗狼疮或其它免疫综合性疾病。通常，给药频率应由主治医生确定，可以是单次给药，或者每天重复给

药，或以 2-6 天、一周、两周或一月的间隔给药。

为了举例说明抗 CD40L 化合物的给药因素，以下提供针对抗 CD40L mAb 的给药策略实例。其它类型抗 CD40L 化合物的剂量可以很容易地调节。通常，考虑每次剂量为约 0.05 - 50mg/kg 患者体重，最常用剂量在 1-20 mg/kg 范围。用于急性治疗时，有效抗体剂量为约 1 mg/kg 体重到约 20 mg/kg 体重，每天给药，持续约 1-5 天，优选通过静脉内大量给药方式。负荷保持疗法的负荷期可以使用相同的剂量和给药方案，而保持期经静脉内或肌内给予抗体约 0.1mg/kg 体重到约 20mg/kg 体重，疗程间隔期为一周到 3 个月。长期治疗还可以通过保持疗法进行，这种方法中抗体经静脉内或肌内途径给药，剂量为约 0.1 mg/kg 体重到约 20mg/kg 体重，连续给药之间的间隔期为约 1 周到约 3 个月。施用的抗体量也可以是约 0.2mg/kg 体重到约 10mg/kg 体重。另外，可以通过间歇性的静脉内大量给药方案进行长期治疗，其中给予的抗体量为约 1.0 mg/kg 体重到约 100 mg/kg 体重，连续治疗间的间隔为 1 到 6 个月。除了间歇性的大量给药方案外，其它方案中均可经口、肺、鼻或皮下途径给药。

通常，治疗开始时采用低剂量的抗体。例如，通过例如注射或输液将起始量的抗体给予患者。对 70kg 的患者，起始剂量应含有每天约 1.0 mg 到约 30mg 的抗体。对几天内重复给药的方式，这样的剂量可以连续每天给予，每 2 到 6 天给予，每周一次给予，每 2 到 4 周给予或每月一次给予，直到观察到疾病症状受到所需抑制。但是，其它给药方案也适用。当症状已减轻到希望的水平，则可以停止治疗。但由于病症复发，患者可能需要进行长期的间歇性治疗。

根据本发明用于治疗狼疮的候选方案，可以通过连续给药或与常规抗狼疮治疗剂或药物（例如，水杨酸盐、皮质类固醇或免疫抑制剂）结合使用而增强抗体的效力。或者，可以将抗体与常规试剂偶联。这样可以有利地使给予的常规药剂比在单一疗法中的用量更低，例如低于常规剂量的大约 50%。因此，可以避免产生这种药剂带来的许多副作用。

本发明治疗狼疮的结合疗法包括与靶向 B 细胞的药剂同时使用抗 CD40L 抗体，如抗 CD19、抗 CD28 或抗 CD20 抗体（未偶联物或放射标记物）、IL-14 拮抗剂、LJP394（LaJolla Pharmaceuticals 受体阻断因子）、IR-1116（Takeda 小分子）和抗 Ig 独特型单克隆抗体。或者，这种结合可以包括靶向 T 细胞/B 细胞的药剂，例如 CTLA4Ig、IL-2 拮抗剂、IL-4 拮抗剂、IL6 拮抗剂、受体拮抗剂、抗 B7 单克隆抗体、TNF、LFA1/ICAM 拮抗剂、VLA4/VCAM 拮抗剂、brequinar 和 IL-2 毒素偶联物（如 DAB）、强的松、环磷酰胺及其它免疫抑制剂。这种结合还可以包括靶向 T 细胞的药剂，例如 CD4 拮抗剂、CD 2 拮抗剂、IL-12。

对非狼疮性免疫综合性疾病患者进行治疗的结合疗法可以包括给予抗 CD40L 化合物以及通常用于所述具体免疫综合性疾病的药剂。

一旦患者状况好转，如果需要就将维持量的抗 CD40L 抗体单独给予或与常规抗狼疮药物结合使用。随后，可以根据症状情况将给药量或给药频率或两者减少到能够维持改善状况的水平。当症状缓和到预期水平，则可以停止治疗。在另一些情况下，可以由患者的医生确定采用非经常性疗法（例如间隔 4 周或以上）。但由于病症复发，患者可能需要进行长期的间歇性治疗。

剂型

将本发明方法中所用的抗 CD40L 化合物以药理学有效量（即对免疫综合性疾病、特别是 SLE 患者的肾脏能产生有益疗效的量）给予患者。医学上的有益效果应包括避免患者肾功能或健康状况恶化或使其有所改善。肾功能和健康状况可以采用一种或多种实验室检测法进行监控，这些检测法中测量的是血液或尿液中相关物质的浓度，其它尿特征，或者将各种物质从血液清除到尿液中的速率。医生可以单独或结合使用这些检测法中测得的各参数来评估肾功能或损伤程度。这种参数的实例包括血液中尿素、肌酐或蛋白质的浓度；尿液中蛋白质或各种血细胞（如红细胞或白细胞）的浓度；尿液比重；尿量；菊粉、肌酐

酞、尿素或对氨基马尿酸的清除速率；以及高血压或浮肿的存在与否。医学上的有益效果还应包括自身抗体，如狼疮患者血清中抗 dsDNA 抗体的减少。

以药学可接受的组合物形式将本发明抗 CD40L 化合物施用于患者，所述组合物中可包含药学可接受的载体。在与抗 CD40L 化合物或其它活性组分有效活性一致的浓度下，这种载体相对无毒，对患者也无害，因此由载体引起的任何副作用不会破坏组合物中活性成分的有益效果。组合物中还可包含其它相容性物质；本文中所称的“相容性”是指药物组合物中的诸组分能够与抗 CD40L 化合物混合，并能互相混合，而不会存在能显著降低药物疗效的相互作用。鼻腔喷雾制剂中包含活性化合物的纯化水溶液和防腐剂及等渗剂。这种制剂优选被调整到与鼻粘膜相容的 pH 和等渗状态。适于口服的本发明剂型可以作为离散单元提供，如胶囊、cachet、药片、药丸或锭剂，每一单元内含粉末或颗粒形式的预定量强效抗 CD40L 化合物；作为脂质体提供；作为含水液体或不含水液体中的悬浮液提供，如糖浆、酏剂（elixir）、乳剂或顿服剂。

本发明组合物可以提供于容器中，从而适于在适当分装和保存期间维持无菌状态，保护活性成分的活性，并便于方便有效地将组合物施用于患者。对于 CD40L 化合物的可注射性剂型，组合物可以作为贮于适于利用针头和注射器从中取出各成分的带塞小瓶中的形式提供。这种小瓶可供一次性使用或多次使用。组合物也可作为预充满的注射器的形式提供。在某些情形下，各组分可以作为液体制剂提供，而另一些情况下，它们可以干燥或冻干状态提供，这样就需要用标准或供给的稀释剂重溶制剂，使之呈液态。若化合物作为静脉内给药的液体形式提供，即可以将其贮于适合连接到静脉内给药线或者 catheter 的无菌包或容器内。在以片剂或丸剂形式口服抗 CD40L 化合物的情形下，化合物即可贮于带可移动瓶盖的瓶子中。容器上可以贴有信息单，如化合物类型，生产商或分装者名称，各指数，建议使用的剂量，恰当贮存的建议或者给药建议。

用抗 CD40L 化合物治疗非人对象中狼疮性肾炎的用途

在以下描述的几项研究中，我们检测了仓鼠抗 μ CD40L mAb MR1 对雌性 (SWR X NZB) F1 小鼠肾炎发展进程的影响。给对照动物注射 Syrian 仓鼠多克隆 Ig 或 Ha4/8 (针对 KLH 的 Armenian 仓鼠 mAb)。将蛋白尿水平定为微量到 4 级。1 级对应 30mg 尿白蛋白/dl 白蛋白，2 级对应 100mg/dl，3 级对应 300mg/dl，4 级大于 2000 mg/dl。2 级代表中度肾炎，2.5 或更高值代表重度肾炎。

如果不处理，或者用非特异性的仓鼠免疫球蛋白处理对照动物，则小鼠正常在 12 月龄时死亡。尽管未处理动物开始时的蛋白尿水平各不相同，但多数在 3 月龄时达到中度蛋白尿水平；蛋白尿水平趋向于随年龄增加。在大约 5 月龄时，所有对照动物中通常已具有可检测量的抗 dsDNA 抗体，多数具有可检测量的抗 ssDNA 抗体；这与正常小鼠（例如 (SWR X NZB) F1 小鼠的雌性 SWR 亲代）中完全检测不到这些抗体形成鲜明对比。

实验 II: 4 月龄时开始处理 (图 1 和 2)

MR1 处理在小鼠 4 个月大时开始。当小鼠长到 4 个月大时，用 MR1 以 500 μ g/动物的剂量对处理动物腹膜内给药一次，7 个月时给药一次，9 个月时再给药一次，随后每月注射一次。处理 4 个月后，5 只对照动物中已死亡 4 只，而 6 只处理动物中有 4 只存活。这 4 只本来存活的处理小鼠有 3 只分别在 12、13 和 13.5 个月的死亡。一只仍活着，现在已 15 个月，对这个品系的小鼠来说这是极其长寿的。有趣的是，这只存活动物（小鼠 II: 图 2 中的 DN）在 8 到 13 月龄有中度肾炎（蛋白尿 2+），而最近两个月已降低到微量蛋白尿水平。这是这一品系小鼠中肾炎功能性逆转的首次报道。

实验 V: 4.5 月龄时开始处理 (图 3 和 4)

MR1 处理在小鼠 4.5 个月大时开始。当小鼠长到 4.5 个月大时，用 MR1 以 500 μ g/动物的剂量对处理动物腹膜内给药一次，随后每月腹

膜内注射 500 μ g。4.5 个月后，7 只对照动物中已死亡 6 只，而 7 只处理动物中有 6 只存活。处理 8 个月后，对照全部死亡，而 7 只处理小鼠中只有 3 只死亡。如图 4 所示，7 只 MR1 处理动物中有 4 只的蛋白尿水平维持降低，表明肾炎发生逆转。这 4 只动物仍活着，已 12.5 月龄。

实验 VII: 5.5 月龄时开始处理（图 5 和 6）

MR1 处理在小鼠 5.5 个月大时开始。用 MR1 以 500 μ g/动物的剂量对处理动物腹膜内给药，每周给药一次，共 6 周，随后每月注射。处理 5 个月后（小鼠 10.5 月龄），7 只对照动物中已死亡 6 只，而 7 只处理动物在 12 月大时仍全部存活。以下数值是在 8.5 月龄时（处理 3.5 个月后）仍存活的动物中测得的。

	抗 ssDNA	抗 dsDNA	PU
对照	2.4	0	4
	8.8	6.3	4
	6.3	10.1	4
平均值(标准误差)	5.8(2.6)	5.4(4.1)	4(0)
MR1	2.7	0	1
	2.0	0	1.5
	2.0	1.5	3
	0	0	2
	2.7	0	1
	0	0	2
	3.5	0	1.5
平均值(标准误差)	1.8(1.2)	0.2(0.5)	1.7()

实验 X: 5.5 月龄时开始的低频率处理（图 7 和 8）

MR1 处理在小鼠 5.5 个月大时开始。用 MR1 以 500 μ g/动物的剂量对处理动物腹膜内给药，每周给药一次，共 4 周，随后每月腹膜内注射 200 μ g。研究中所用 16 只小鼠（对照和处理组各 8 只，现在 8.5 月大），只有一只对照动物在 7.5 月大时死亡。如图 8 所示，8 只对照动物中 7 只的蛋白尿水平稳步增长到高水平，7 只存活对照小鼠平均为+3.4。所有 8 只 MR1 处理小鼠中除 1 只外均维持低水平蛋白尿，目前 8 只处理小鼠平均水平为+2。如图 7 所示，处理动物中的 6 只，而对照中只有 1 只没有可检测水平的抗 dsDNA 抗体。

实验 VI：：7 月龄时开始处理（图 9 和 10）

MR1 处理在小鼠 7 个月大时开始。将 MR1 以 500 μ g/动物的剂量对 4 只处理动物腹膜内给药，每周一次，共 6 周，随后每月腹膜内注射 500 μ g。至 10 个月大时，4 只对照动物全部死亡。而处理小鼠中的 2 只在 11 个月时死亡，第 3 只在 13 个月时死亡，4 只处理动物中的 1 只经 7 个月处理，目前仍存活（14 个月大）。这只存活的处理动物（编号 VI: ER）目前蛋白尿水平为 1 级，具有可检测水平的抗 dsDNA 抗体和抗 ssDNA 抗体。

这些实验表明，用抗 CD40L mAb 处理（SWR X NZB）F1 小鼠，与对照动物相比，可以延长小鼠生命，并且减慢肾炎发展（由蛋白尿水平指示）。在某些动物中这种处理确实逆转了肾炎，这一点可由蛋白尿水平的下降证实。32 只处理动物中，11 只由于抗 CD40L mAb 治疗而尿蛋白水平下降；而对照动物中没有类似的下降。进行血清血尿氮（BUN）检测的 24 只处理动物中，3 只在处理后 BUN 水平下降，这在任何对照动物中都未观察到。另外，MR1 处理会导致抗 DS 和抗 SS DNA 自身抗体的血清浓度降低，而这些抗体是未处理的这类动物正常产生的。

虽然为了便于清楚理解，通过图解和实例方式比较详细地描述了以上发明，然而，对本领域技术人员来说，很显然，可以在本发明范围内进行某些改变和调整，这受到后附权利要求书范围的限制。

说明书附图

11	4-11-96		5-10-96		抗MR1 ug/ml	抗SSDNA ug/ml	抗DSDNA ug/ml	PU	MR1 ug/ml	抗MR1 ug/ml	抗SSDNA ug/ml	抗DSDNA ug/ml
	PU	MR1 ug/ml	抗MR1 ug/ml	抗SSDNA ug/ml								
AR	2.5	ND	ND	4.6 (0.26)	0	0	3	ND	ND	ND	1.7 (0.12)	0
AL	4	ND	ND	1.2 (0.05)	0	0	4	ND	ND	ND	6.5 (2.3)	5.7 (0.98)
AN	4	ND	ND	2.8 (0.08)	1.24 (0.06)	0	"	"	"	"	"	"
BR	4	ND	ND	0	0	0	"	"	"	"	"	"
BN	3	ND	ND	8.8 (0.04)	0.47 (0.05)	0	4+	ND	ND	ND	> 25.5 (1.6)	13.8 (0.71)
CL	2	0	6.5 (0.3)	5.9 (0.36)	6.5 (0.84)	0	2	0	21.1 (2.2)	> 67.5 (1.97)	> 39.14 (1.82)	
CLR	2	15.9 (2.1)	0	0	0	0	3	0.9 (0.1)	0	1.5 (0.7)	0	0
DR	1.5	25.7 (2.5)	0	18.1 (0.7)	9.5 (0.9)	0	2	4.9 (1)	0	ND	1.4 (0.1)	0
DN	1	36.1 (1.6)	0	0	0	0	2	1.8 (0.2)	0	1.5 (0.3)	0	0
CN	2	0	0.8 (0.04)	0	0	0	"	"	"	ND	ND	ND
CR	3	0	1.4 (0.13)	0	0	0	"	"	"	ND	ND	ND

10-2-96		抗DSDNA ug/ml		总 Ig mg/ml		11-15-96	
PU	MR1 ug/ml	抗MR1 ug/ml	抗SSDNA ug/ml	抗DSDNA ug/ml	总 Ig mg/ml	MR1 ug/ml	抗MR1 ug/ml
4	ND	ND	6.2 (0.8)	3.2 (0.2)	0.4 (.06)	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"
4	0	28.5 (3.9)	21.1 (2.7)	13.5 (1.5)	1 (.02)	4	0
3	0	20.6 (1.9)	11.2 (3.6)	1.6 (0.2)	1.7 (0.1)	"	"
4	0	0.49 (0.03)	12.1 (0.9)	5.6 (0.1)	0.2 (.01)	4	0
2	59 (4.1)	0	3.2 (0.5)	0.0	1.2 (.06)	tr	34 (2.1)
"	"	"	"	"	"	"	"
"	"	"	"	"	"	"	"

图 1

标记#	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	2-212-21-96		3-15	3-20	4-3	4-10	4-17	4-23	5-8	5-16	6-10	7-10	8-14
研究 II:A Hlg R		1.5	2	3	2.5	2.5	3				4+	4	4
	L 1.6	1	2	3	4	4					4+	死亡/G+19	
	N	2.5	4	4	4	4					死亡 6/4		
研究 II:B Hlg R	1		0.5	2	4	4					死亡 6/10	消失	
	N	1	1	3	2.5	3					4+	消失	
研究 II:C MR1 R	1	2	3	3	3	3		死亡 4/29					
	L 1.5	1	微量	2	2	2	2		NC	NC	2	4	4
	N 1	1	2	2	2	NC	死亡						
	LB 1		1	2	NC	2	2		2	3	NC	3	3
研究 II:D MR1 R	1	0.5	1	NC	1.6	11/2	1.5	2	NC	2	2	2	2
	N 1	1	1	1	1	1	NC	2	2	2		2	2

N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z
6-28	9-11	10-9	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
	4	死亡 10-2										
4	4	4	NC	4	4	死亡/11-18						
3	3	NC/死亡) 10-2										
2	4	NC	4	4	4	NC	4	DEAD 11-30				
2	NC	2	微量	2	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量

图 2

		PRE-5-2-96		10-4-96	9/18 5 INJ					11-15-96	10/15 6INJ
V	PU	抗 SSDNA ug/ml	抗 DSDNA ug/ml	MR1 ug/ml	抗 MR1 ug/ml	抗 SSDNA ug/ml	抗 DSDNA ug/ml	PU	MR1 ug/ml	抗 MR1 ug/ml	
AR	tr	13.4(1.3)	4.3(0.5)	"	"	"	"	"	"	"	
AL	tr	0	0	"	"	"	"	"	"	"	
AN	tr	5.4(0.6)	1.3(0.3)	"	"	"	"	"	"	"	
BR	2	2.9(0.1)	0	"	"	"	"	"	"	"	
BL	2	0.8(0.03)	0	"	"	"	"	"	"	"	
BN	2	0	0	ND	ND	13.2 (1.1)	3.3 (0.3)	4+	ND	ND	
BLR	2	0	0	"	"	"	"	"	"	"	
CR	2	1.2(0.1)	2.3(0.3)	30 (4.6)	ND	0	0	"	"	"	
CL	1	0.9(0.1)	0	0	926(51)	2.6 (0.3)	0	1	0	0.2(0.00)	
CN	1	0	0	68 (3.5)	ND	0	0	1	39 (6.4)	0	
OR	1	0	0	143 (27)	ND	0	0	1	77.5(8.4)	0	
DL	2	2.9(0.2)	0	36.6 (6.7)	ND	0	0	1.5	30.4 (6.8)	0.5 (0.00)	
DN	tr	1.9(0.1)	0	"	"	"	"	"	"	"	
DLR	1	0	0	"	"	"	"	"	"	"	

图 3

	6-8-96	6-17	4-10	4-10	4-26	7-3	7-10	7-17	7-25	7-31	8-14	8-21	8-28	9-4
研究 V : A Hlg R	微量	2	死亡 6-21										死亡 8-24	
L	NC		3		4	4	4	4			4			
N	微量		3		4	4	4	NC			4			
研究 V : B Hlg R	2	2	4		NC	2								
L	NC	2	3		NC	4	4	NC	4+		死亡 8-13			
N	2/患病	NC	2	2	NC	2	2	2	2	2	3	3		3
LR	微量	死亡 5-12												
研究 V : C MR1 R	2	NC	2	2	NC		3	3	4		4			4
L	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1		1
N	1	1	1	1	1	1	1	1	NC	1	1	1		1
研究 V : D MR1 R	NC	NC	1	1	NC	1	2	2	2	2		2		2
L	2	2	2	2	NC	2	2	1.5	1.5	1.5	1.5	NC	1.5	1.5
N	微量	微量	NC	1	NC	1	1	1	1	NC	1	2		2
LR	NC	1	2	2	NC	NC	3	NC	2	3	死亡 8-14			

9-11	9-25	9-25	10-9	10-23	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
4	死亡 9-23													
4+	4+		4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	4+ 患病	死亡 12-31
4	4		死亡 10-9											
1	1		1	NC	1	1	1	1	1	1	1	1	微量	微量
1	1	NC	1	1	1	1	1	1	1	NC	1	1	NC	微量
2	NC	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
NC	1:5	1:5	1:5	NC	1:5	1:5	1:5	1:5	1:5	微量	NC	微量	微量	微量
NC	2	死亡 9-30												

图 4

	6-24	7-10	7-17	7-25	7-31	8-14	8-21	8-28	9-4	9-11	9-25	10-2	10-9
研究 VII : A Hlg R	4+	4				4				死亡 9-5			
RR	1	4	4			4				死亡 9-9			
N	4	4	4			4				4		死亡 9-30	
LR	4	4	4			4				4	死亡 9-23		
研究 VII : B Hlg R	0.5	4	4			4				4	4	4	
L	2	4	4			3	NC	4		NC	4	4	
N	3.5	4	4			死亡 8-11							
研究 VII : C MR1 R	NC	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1	NC
L	微量	1.5	NC	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
N	1.5	2	2	NC	NC	2	2	2	2	3	NC	3	3
LR	NC	2	2	2	2	2	2	2	2	NC	2	2	2
研究 VII : D MR1 R	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
L	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	2	2	2	1.5	2	2	2
N	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	NC	1.5	1.5	1.5	NC	NC	1.5

10-23	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1.5	1.5	1.5	1.5	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量
NC	3	3	NC	NC	3	3	3	3	2.5	2.5
2	1	1	1	1	1	1	NC	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	NC	2	2	1	微量	微量	NC	微量	微量	微量
1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	NC	1.5	NC	1.5	1.5	1.5

图 6

		PRE 10-14-96				11/25/96			
X	PU	抗SSDNA ug/ml	抗DSDNA ug/ml	PU	抗SSDNA ug/ml	抗DSDNA ug/ml	总Ig mg/ml		
AR	1	4.2(1.2)	0	2	64.8 (3.3)	24.8 (1)	1.7 (0.08)		
AL	1	2.5(0.3)	0.2(0.0)	2	107.6 (4.2)	11.3 (1)	1.8 (0.1)		
AN	1	5.1(0.7)	4.2(0.5)	4	0	0	0.2 (0.01)		
ALR	tr	0.3(0.1)	0	1	40.9 (1.5)	23 (1.5)	1.8 (0.04)		
BR	2	49.0(3.5)	3.3(0.1)	3	10.8 (1.6)	3.9 (0.4)	5.1 (0.1)		
BL	1	3.8(1.0)	0	3	4.7 (0.2)	3.1 (0.1)	2.1 (0.03)		
BN	tr	5.1(0.02)	0	1	26.8 (3.8)	15.9 (2.6)	7.4 (0.8)		
BLR	1	3.0(0.3)	0	1	22.1 (3.2)	23.1 (0.4)	5.9 (0.6)		
CR	1	17.8(2.8)	6.7(0.8)	1	124 (0)	0	2.7 (0.04)		
CL	1	0	18.9(2.2)	1	140 (23)	68.7 (5.6)	2.8 (0.1)		
CN	1	1.03(0.3)	0.6(0.10)	1	0	0	1.3 (0.1)		
CLR	tr	22.6(2.08)	7.7(1.06)	0.5	18.6 (1.6)	6.1 (0.3)	1.5 (0.1)		
DR	3	0	0	4	70.3 (7.5)	0	0.9 (0.03)		
DL	1	4.3(0.6)	3.6(0.6)	1	8.4 (0.1)	0	2.2 (0.2)		
DN	tr	5.1(1.1)	8.6(0.1)	0.5	42.5 (4.6)	0			
DLR	tr	0	0	0.5	0	0			

图 7

	9-169-25	10-2	10-9	10-14	10-23	10-30	11-6	11-13	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
研究 X : A Ha4/8 R				1	2	2	2	2	2	NC	2	3	3	3	4
L				1	1	1	1	1	1	2	NC	2	3	3	3
N				1	2.5	2.5	3	4+	4+	4+	4+	4+	死亡 12-18		
LR				微量	微量	1	1	1	1	1	4	NC	4	4	4
研究 X : A Ha4/8 R				2	2	NC	3	NC	3	NC	3	NC	3	3	4
L				1	1	1	2	NC	2	3	3	3	4	4	4
N				微量	1	1	1	1	1	1	2	1	3	4	NC
LR				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
研究 X : C MR1 R				1	1	1	1	1	1	1	1	1	NC	4	NC
L				1	1	1	1	NC	1	1	NC	1	1	2	2
N				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LR				微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	1
研究 X : D MR1 R				3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	1	4
L				1	1	NC	1	1	1	1	NC	1	2	1	3
N				微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	1	1	1	1	NC
LR				微量	微量	微量	微量	NC	微量	微量	微量	微量	微量	NC	NC

图 8

	6-24	7-10	7-17	7-25	7-31	8-14	8-21	8-28	9-4	9-11	9-25	10-2
研究 VI : A Hlg R	3.5	3	3	4		死亡 8-10						
	N	3	NC	3	4	4				4	死亡 9-15	
研究 VI : B Hlg N	4	4	4			4				4+	4+	死亡 9-30
研究 VI : C Hlg N	1.5	3	3	4+		4				死亡 9-11		
研究 VI : D MR1 N	4	4	4			4		4		4	4	4
研究 VI : E MR1 R	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	微量	NC	1
	L	2.5	2.5	2.5	NC	3	3	3	3	3	3	NC
	N	2.5	2.5	2.5	3	3	2.5	3	3	3	NC	3

10-9	10-23	10-30	11-6	11-15	11-20	11-27	12-4	12-11	12-18	12-26	1-1-97
	死亡 10-20										
NC	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	3	3	3	3	3	3	NC	3	死亡 12-18		
3	死亡 10-21										

图 10

10-9
10-23
10-30
11-6
11-15
11-20
11-27
12-4
12-11
12-18
12-26
1-1-97