

贝利尤单抗在狼疮肾炎中的应用

孔 寒¹, 梅 峰²

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院肾病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘 要

近十年来, 狼疮性肾炎的发病率和患病率逐渐升高, 使活动性狼疮肾炎患者达到肾脏完全缓解显得尤为重要。激素联合免疫抑制剂的治疗方案虽然可以达到较好的临床疗效, 但长期应用激素所带来的不良反应也不少。而靶向B细胞治疗为狼疮性肾炎的治疗提供了新的方向, 贝利尤单抗可以通过抑制B细胞活化因子来耗竭异常B细胞, 从而达到治疗活动性狼疮肾炎的目的。国外已有大量临床数据可以表明贝利尤单抗的临床疗效和安全性。这种新型的治疗方案为改善自身免疫性肾病的患者的生活质量提供了可能, 靶向B细胞治疗还包括许多其他的治疗, 需要我们进一步了解研究。

关键词

贝利尤单抗, 狼疮肾炎, 系统性红斑狼疮

Application of Belizumab in Lupus Nephritis

Han Kong¹, Feng Mei²

¹Clinical School of Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

The incidence and prevalence of lupus nephritis have gradually increased in the last decade, and it is particularly important to enable patients with active lupus nephritis to achieve complete renal remission. Although hormone combined with immunosuppressive regimens can achieve better clinical efficacy, there are many adverse effects associated with long-term hormone application. Targeted B-cell therapy provides a new direction for the treatment of lupus nephritis. Belimumab can deplete abnormal B-cells by inhibiting B-cell activating factors, thus achieving the goal of treating active lupus nephritis. A large amount of clinical data from abroad can demonstrate the clinical efficacy and safety of Belimumab. This novel treatment scheme provides a possibility for improving the quality of life of patients with autoimmune kidney disease. Targeted B-cell therapy also includes many other treatments, which need to be further studied.

cal efficacy and safety of Belimumab. This novel treatment option offers the possibility to improve the quality of life of patients with autoimmune nephropathy. Targeted B-cell therapy also includes many other treatments that need to be further investigated for our understanding.

Keywords

Belimumab, Lupus Nephritis, Systemic Lupus Erythematosus

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. 前言

近年来, 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患病率逐年增高。据统计, 全球 SLE 年发病率为(1.4~15.13)/10 万人, 年患病率为(15.87~108.92)/10 万人[1]。Barber 等人报道, 亚洲 SLE 年发病率为(2.8~8.6)/10 万人, 年患病率为(26.5~103)/10 万人[2]。Stojan 等人的研究表明, 与白人相比, 系统性红斑狼疮在亚洲人中更常见[3], 而系统性红斑狼疮患者肾脏受累几率也很高。在我国, SLE 的患病率更是高达 30/10 万~70/10 万, 居于世界第二位[4]。在 Hanly 等人的一项大型多种族初始队列研究中, 有 38.3% 的 SLE 患者发生狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN) [5]。Jakes 等人报道, 亚洲 LN 总体粗发病率在 0.9~3.1 (每年每 10 万人)之间, 而粗患病率在 4.3~45.3 (每年每 10 万人)之间[6]。Tektonidou 等人报道[7] LN 患者的死亡率明显高于无 LN 的患者, 5%~25%的增生性 LN 患者在发病 5 年内直接死于肾脏疾病。此外, 10%~30%的 LN 患者进展为肾衰竭, 需要肾脏替代疗法。在近十年的研究中, 越来越多的证据表明肾脏受累是导致 SLE 患者死亡的最主要原因[8], 其中大约 50%的患者在起病初期就并发狼疮性肾炎[9], 其病程很长, 能严重影响患者的生活质量。如果 LN 患者能够尽快实现疾病缓解, 10 年生存率将从 46%提高到 95% [10], 所以使狼疮肾炎患者尽快达到完全缓解显得尤为重要。

2. 狼疮肾炎的治疗现状

国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)根据肾活检表现将 LN 分为了 6 个亚型, I 型为轻微系膜性 LN; II 型为系膜增殖性 LN; III 型为局灶性 LN; IV 型为弥漫增殖性 LN; V 型为膜性 LN; VI 型为硬化性 LN。其中 III 型、IV 型和 V 型 LN 尤其需要免疫抑制治疗来达到肾脏缓解。

指南推荐方案

目前大多数指南推荐狼疮性肾炎患者应用糖皮质激素联合免疫抑制剂或钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)治疗。2019 EULAR/ERA-EDTA 指南[11]提出, 对于 III 或 IV 型(±V 型)的 LN 患者, 建议用霉酚酸酯或等效剂量的霉酚酸或低剂量静脉注射环磷酰胺联合糖皮质激素进行诱导治疗。2021 KDIGO 指南[12]推荐 III 或 IV 型活动性狼疮肾炎患者应用糖皮质激素联合低剂量环磷酰胺(Cyclophosphamide, CY)或霉酚酸类似物进行初始治疗。在我国, 2021 狼疮肾炎诊疗规范[13]指出 III 或 IV 型狼疮肾炎的维持治疗常采用吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤, 需要长期维持治疗并注意防治复发。

在狼疮性肾炎的治疗中, 糖皮质激素占有重要的地位, 在糖皮质激素用于治疗 SLE 后, SLE 患者的 5 年存活率从 20 世纪 30 年代的 30%提升为 20 世纪 50 年代的 50% [14]。其一方面可有效快速控制病情活动, 但另一方面也可导致众多不良事件(如: 感染、体重增加、视力模糊、痤疮、多毛、抑郁、焦虑、

高血压、骨质疏松等)的发生。美国霍金普斯大学狼疮队列的随访研究表明, 最强的预测器官损害累积的因素为糖皮质激素的剂量和年龄[15]。这表明患者不良事件的发生在很大程度上取决于患者的用药时间和用药剂量。早在 1976 年, Urowitz 等人就发现 SLE 患者死亡的双峰模式, 在早期的死亡是由于疾病活动本身造成的, 而后期的死亡是由于长期使用糖皮质激素造成的早发动脉粥样硬化性疾病[16]。越来越多的研究表明, 糖皮质激素的大量或长期使用会增加患者的死亡率。糖皮质激素的长期应用与显著的副作用和累积毒性相关, 包括卵巢早衰, 未来恶性肿瘤和致畸的风险增加。许多研究表明, 传统的 LN 治疗方案可能会使患者过度暴露于糖皮质激素, 增加不良事件风险而没有增加益处。环磷酰胺是临床 LN 患者常用的免疫抑制剂, 它是一种非特异性烷基化剂, 其主要抑制 T、B 淋巴细胞增殖, 抑制淋巴母细胞对抗原刺激的反应。它通常被认为是 LN 治疗的首选, 特别是严重的 LN [17]。有研究表明, 环磷酰胺联合糖皮质激素比单独使用糖皮质激素[18]更能有效预防血清肌酐水平升高。然而, 环磷酰胺也会引起某些副作用, 如胃肠道反应、恶心和呕吐等。一些患者可能无法忍受严重的胃肠道反应, 而另一些患者可能因感染、肝损伤、骨髓抑制和白细胞减少、性腺抑制而停止治疗[19] [20]。吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil, MMF)或硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)联合糖皮质激素常用于 LN 的维持治疗。国外一项为期 36 个月的随机、双盲试验[21], 对比了环磷酰胺和硫唑嘌呤的疗效及安全性, 结果表明 MMF 组观察到的治疗失败率为 16.4%, AZA 组为 32.4%。两组 95% 以上的患者会发生不良事件, 最常见的是感染和胃肠道疾病, 且 AZA 组的不良事件发生率高于 MMF 组。然而, 硫唑嘌呤仍可用于 LN 患者的治疗, 对于怀孕的 LN 患者, 硫唑嘌呤可以安全使用, 但 MMF 是禁忌应用的。他克莫司主要应用于 III 或 IV 型(\pm V 型) LN 患者, 他克莫司联合糖皮质激素是一种 T 细胞特异性钙调磷酸酶抑制剂, 其可以与亲免疫素 FK506 结合蛋白 12 形成复合物, 然后抑制钙调磷酸酶的活性, 导致 IL-2 转录减少和 T 细胞的激活[22]。Zhou 等人[23]研究表明, 他克莫司组和吗替麦考酚酯组的完全缓解率、蛋白尿水平无明显差异。在亚洲人群中的对照试验[24] [25]表明, 在 6 个月的治疗后, 46% 的他克莫司组患者实现了完全肾脏缓解, 而只有 26% 的环磷酰胺组患者实现了完全肾脏缓解。然而, 当本研究中的患者再次随访 6~12 个月时, 他克莫司组的患者与环磷酰胺组的患者之间的已无明显差异。在安全性方面, 他克莫司组与环磷酰胺组不良事件发生率相似, 他克莫司组有 10 例患者因不良反应退出, 而环磷酰胺组有 3 例患者退出。长期他克莫司治疗的一个重要风险是肾毒性, 这需要在未来的试验中继续进行评估。这一试验表明低剂量 MMF 和糖皮质激素联合他克莫司比单独使用环磷酰胺更有效, 但在其他人群中的安全性和长期疗效仍有待确定[26]。

目前指南推荐的针对狼疮性肾炎的治疗方案主要为糖皮质激素与免疫抑制剂联用, 该治疗方案已使得 LN 患者完全缓解率相较过去有所提升。李鐔江[27]人研究表明, 环磷酰胺联合糖皮质激素能显著改善 LN 患者的 SLEDAI 评分, 降低了病情活动, 总有效率为 70.96%, 完全缓解率为 35.48%。但在 LN 患者的长期预后方面, 由于药物的毒性和不良反应, 预后尚未得到进一步改善, 仍有 20% 的患者进展至终末期肾病[28]。此外, 一部分 SLE/LN 患者对目前的标准免疫疗法反应不良, 迫切需要开发治疗难治性 LN 的新疗法。因此, 对安全以及有效的治疗的探索十分必要。随着对 LN 研究的不断深入, 其治疗也变得更加多样化, 新型免疫抑制方案的不断提出, 尤其是靶向药物的出现, 显著提高了患者的生存质量。

3. 狼疮肾炎的靶向治疗

3.1. 靶向 B 淋巴细胞治疗

在系统性红斑狼疮及狼疮肾炎发生及发展过程中, 免疫细胞通过多种方式起着重要作用。在疾病的早期阶段, 树突状细胞可活化 T 细胞, 分泌重要的细胞因子, 如 B 细胞激活因子(BAFF) [29], 进而激活适应性免疫系统, 这为治疗狼疮肾炎提供了一条新思路。研究靶向 B 细胞疗法治疗狼疮性肾炎旨在清除产生致病性自身抗体的 B 细胞克隆。这些自身抗体不仅能引起组织的病理变化, 还会通过自身扩增引起

恶性循环。据研究, 系统红斑狼疮与 B 淋巴细胞异常激活有关, 主要源于体内免疫耐受调节的异常[30]。这种耗竭异常 B 细胞的疗法就是通过中断恶性循环, 恢复免疫耐受, 达到疾病持续缓解的目的。抗双链 DNA (抗 dsDNA) 和抗 Smith (Sm) 抗体等自身抗体通常被认为是 SLE 的特异性抗体, 与临床疾病特征相关[31], 而循环抗 dsDNA 水平通常与 SLE 疾病活动相关[32] [33]。因此, 我们可以通过监测 LN 患者的抗双链 DNA (抗 dsDNA) 和抗 Smith (Sm) 抗体水平来评估其疾病活动度, 进而评估药物的疗效。

研究表明, 自身抗体的产生并不是 B 细胞参与 SLE 发病的唯一机制, 在老鼠狼疮模型中, 不分泌自身抗体的 B 细胞对疾病进展仍然很重要[34]。为了描述 B 细胞的特征, 通常使用 CD19, CD20 和 CD22 对 B 细胞进行表面标记来表达 B 细胞成熟的不同阶段。目前, SLE 中的异常 B 细胞主要通过两种机制来阻碍, 即: 1) 间接抑制 B 细胞和浆细胞的机制(即抗 BAFF 和抗 APRIL): 主要包括贝利尤单抗和泰它西普抑制 BAFF; 泰它西普于 2021 年 3 月在中国上市, 是一种新型融合蛋白生物制剂, 由 BLyS 及 APRIL 的共同配体 TACI 蛋白基因片段与人体 IgG 蛋白的可结晶片段融合构成, 其能够同时阻滞 BLyS 及 APRIL 与 TACI 结合而抑制浆细胞分化和存活, 从而发挥治疗 SLE 的作用[35]。2) 直接抑制 B cell 的机制(抗 CD20、抗 CD22): 主要通过抗 CD20 药物(如利妥昔单抗)消耗 B 细胞。利妥昔单抗是一种针对 B 细胞 CD20 受体的嵌合小鼠/人单克隆抗体, 其通过抗体依赖细胞介导的细胞毒性、补体依赖细胞毒性和凋亡作用, 在超过 80% 的患者[36]中有效消耗 B 细胞 6~9 个月。但利妥昔单抗会无差别地去除表达 CD20 的自身反应性 B 淋巴细胞和参与体液免疫的 B 淋巴细胞[37], 患者使用利妥昔单抗后发生感染的风险会增加, 需要密切监测。

值得注意的是, 与健康对照组相比, 已有研究证明 SLE 患者 BAFF 水平升高, 并与疾病活动性相关[38] [39]。除 BAFF 外, 异常 B 细胞还由 I 型干扰素、白细胞介素(IL-6、IL-21)以及增殖诱导配体(APRIL)等细胞因子诱导产生, 后者主要有助于浆细胞存活[40]。

3.2. 靶向 T 淋巴细胞共刺激分子治疗

研究表明, CD40 配体之间的相互作用和 CD40 受体在适应性免疫激活中起关键作用, 并介导 SLE 的病理生理过程, 包括 B 细胞分化和增殖[41]。Comte [42]等人报道, 抑制 CD40L 和 CD40 受体之间的相互作用在 SLE 的动物模型中是有效的。因此, 长期以来, CD40L 一直是治疗 SLE 的一个有吸引力的治疗靶点。然而, 早期使用抗 CD40L 抗体卢利珠单抗和托利珠单抗的 SLE 研究由于血栓栓塞事件发生率增加而暂停, 这可能是抗体的片段介导的血小板活化和聚集的结果[43]。Furie [44]等人报道, 抗 CD40L 抗体达比罗珠单抗聚乙二醇可能对中度至重度活动性 SLE 成年患者有效, 且具有可接受的安全性。达比罗珠单抗聚乙二醇的潜在临床益处值得在更大的研究中进一步研究。

3.3. 靶向浆母细胞/浆细胞治疗

自身抗体在 SLE 的发病机制中起着重要作用, 而抗体主要由寿命短的浆细胞和寿命长的浆细胞活化后产生。Jacobi [45]等人研究表明, 活动性 SLE 患者血液中的浆母细胞数量或浆母细胞/B 细胞比例较正常人增加。CD38 是一种在浆细胞、记忆 B 细胞上高度表达的 II 型糖蛋白, SLE 患者在浆母细胞、CD19+ 成熟 B 细胞和浆细胞样树突状细胞中表达 CD38 水平较高。达雷妥尤单抗是一种消耗性单克隆抗 CD38 抗体, 可以有效消耗 SLE 患者体内的异常活化的浆母细胞。研究表明, 达雷妥尤单抗和其他 CD38 靶向治疗性抗体可能在疾病前期预防和治疗富含浆细胞的 SLE 有效[46]。Bag-Ozbek [47]等人报道, 它已成功用于治疗难治性狼疮患者。然而, 其长期疗效将取决于预防自身免疫浆母细胞的形成。

4. 贝利尤单抗在狼疮肾炎的治疗进展

Shrestha 等人研究表明, 贝利尤单抗对 SLE 及 LN 患者有着良好的疗效[48]。2021KDIGO 指南指出

B 淋巴细胞的靶向生物制剂在狼疮肾炎治疗中的作用正在显现, 并建议可将贝利尤单抗与标准治疗方案联合用于活动性狼疮肾炎的治疗中去。

4.1. 贝利尤单抗治疗靶点

B 细胞异常在狼疮肾炎中起着关键作用。B 细胞主要通过对自身抗原耐受性下降, 增加免疫细胞因子的分泌以及自身免疫抗体的产生, 这些抗体导致免疫复合物在器官中沉积, 进而介导一系列组织免疫损伤[49]。而 B 细胞的异常激活则与 B 细胞活化因子(BAFF)相关, 由于 BAFF 和持续活化的 Th 细胞产生 B 细胞支持因子, 产生自身抗体的 B 细胞/浆细胞的激活和成熟会持续更长时间。BAFF 属于 TNF 配体超家族, 由树突细胞、巨噬细胞和中性粒细胞主动分泌。它是 B 细胞的关键生存因子, 对 B 细胞的增殖和抗体产生具有强力刺激作用[50]。由于自身反应性 B 细胞下调了表面 B 细胞抗原受体(BCR), 因此他们对 BAFF 存活信号的依赖性更大, 在可用 BAFF 减少时, 这些细胞比非自身反应性 B 细胞更可能被删除或失能。Vincent 等人的一项纳入 87 例 SLE 患者研究表明, SLE 患者循环 BAFF 水平升高, 其单变量 logistic 回归分析显示基线血清 BAFF 与时间调整平均 SLEDAI-2K 及抗 dsDNA 抗体之间存在相关性[51]。另外一项动物研究为了评估 BAFF 在肾脏中的作用, 在正常小鼠和狼疮易发小鼠中分析了 BAFF 在转录和蛋白水平上的表达。结果显示在正常和狼疮易发小鼠肾脏中均能检测到 BAFF mRNA 的表达。但与健康小鼠相比, 5 月龄时狼疮易发小鼠 BAFF mRNA 的表达量增加了 10~15 倍。即使在非常小的年龄, 狼疮小鼠的循环 BAFF 水平也明显高于正常水平[52]。而本文章所介绍的贝利尤单抗正是作用于 BAFF 并抑制其活性, 从而抑制 B 细胞的存活和成熟。

4.2. 贝利尤单抗的临床应用

贝利尤单抗是五十多年来第一个被批准治疗 SLE 的新药, 它是一个完全针对人 B 淋巴细胞刺激物即 BLyS 的单克隆抗体, 也被称作 BAFF, 是一种为 B 细胞提供生存信号的细胞因子, 在 SLE 患者中过度表达[53]。应用贝利尤单抗抑制 BLyS 导致循环 CD20⁺B 淋巴细胞和短效浆细胞亚型减少, 从而发挥免疫抑制作用。在国外, 贝利尤单抗已有大量应用于狼疮肾炎患者的临床数据: 根据两项 III 期临床试验 (BLISS-52 [54]和 BLISS-76 [55])汇总的数据, 对接受贝利尤单抗与标准方案治疗的患者进行对比, 结果显示接受贝利尤单抗治疗的患者 IgG 和自身抗体显著持续降低, 补体 C3、C4 较治疗前改善, 最终导致抗 dsDNA、抗 Smith、抗心磷脂等相关抗体的阳性 - 阴性转化率提高。从微观层面来看, 接受贝利尤单抗治疗的患者活化 B 细胞以及浆细胞显著减少, 而记忆 B 细胞和 T 细胞群没有减少[56]。另一项贝利尤单抗治疗 LN 的 III 期临床研究[53] (BLISS-LN)共纳入 448 名 III 型或 IV ± V 型, 或单纯 V 型 LN 患者, 研究结果表明, 接受贝利尤单抗联合标准治疗的患者比单独接受标准治疗的患者更多达到主要疗效肾脏缓解。贝利尤单抗联合标准治疗有助于控制 SLE 疾病活动度, 使抗体滴度下降, 补体水平升高, 有助于减少糖皮质激素用量, 维持患者病情长期稳定, 改善患者预后, 而且接受贝利尤单抗联合标准治疗的患者发生肾脏相关事件或死亡的风险低于接受安慰剂治疗的患者。BLISS-SC [57] (NCT01484496)是一项 52 周、随机、双盲、安慰剂对照的研究, 其旨在评估贝利尤单抗的有效性、安全性和耐受性, 用于同时接受标准治疗方案的 SLE 患者, 结果表明, 与安慰剂组相比, SC 贝利尤单抗组患者的肾脏病变复发较少, 接受贝利尤单抗的基线蛋白尿 > 0.5 g/24h 患者的肾脏病变复发明显减少, 治疗组间不良事件和严重不良事件发生率相似。亚洲地区的患者在 BLISS-52 和-76 研究中代表性不足, 为了获得更多来自这一群体的数据, BLISS-NEA [58] (NCT01345253)纳入了中国、日本和韩国接受标准治疗的临床活动性 SLE 患者, 与安慰剂组相比, 接受贝利尤单抗治疗的患者在第 52 周达到了 SRI-4 反应的主要终点, 两治疗组之间的安全性相似, 疗效和安全性结果与之前的 BLISS-52 和-76 研究一致。

然而, 由于中国 SLE 患者与欧洲 SLE 患者在临床表现上存在重要差异, 包括血液学疾病和肾脏疾病增加, 神经系统表现较少[59]。在国内, 目前贝利尤单抗在活动性狼疮性肾炎患者中的有效性和安全性的数据尚不足, 这一新型治疗尚无大量证据证明其优于标准治疗方案。

4.3. 贝利尤单抗与其他治疗方案的对比

4.3.1. 与标准方案对比

标准治疗尽管改善了存活率, 但长期激素应用和免疫抑制剂毒性和不良反应严重影响患者生活质量。Urowitz 等人报道, 糖皮质激素的使用是器官损伤的关键因素[60]。Collins 等人[61]研究发现, 在入组时服用糖皮质激素的 80% 患者中, 有 78% 的患者在接受 6 个月的贝利尤单抗治疗后能够减少或停止使用糖皮质激素, 而在仍在使用糖皮质激素的患者中, 50% 的患者达到 7.5 mg/天的剂量。Urowitz 等人研究表明, 使用贝利尤单抗与单独使用标准治疗方案相比, 前者进展到更高 SDI 评分的可能性低 61%。且贝利尤单抗可显著延迟 SLE 损伤的累积[62]。另一项研究表明, 长期使用贝利尤单抗联合标准方案治疗的 SLE 患者发生器官损伤的发生率较低, 已有器官损伤的高危患者也仅有较低的累积, 这表明对未来的损伤发展有利影响[63]。

4.3.2. 与利妥昔单抗对比

利妥昔单抗(RTX)是一种嵌合抗 CD20 单克隆抗体, 其与 B 细胞上的 CD20 结合, 导致抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、补体依赖的细胞毒作用(CDC)和 B 细胞凋亡增加。然而, 在国外一项随机对照试验 LUNAR 中, 应用利妥昔单抗治疗的 LN 患者却未能达到主要结果。尽管未能证明临床益处, 但这项试验证明了 RTX 在降低抗 dsDNA 水平和提高补体水平方面有效[64]。在另一项多中心、随机对照临床试验中, 43 例难治性 LN 患者接受利妥昔单抗、环磷酰胺和糖皮质激素治疗, 试验组加用贝利尤单抗治疗, 结果表明在 RTX 和 CTX 的治疗方案中加入贝利尤单抗对难治性 LN 患者是安全的。该方案在 B 细胞重建过程中减少了过渡到幼稚 B 细胞的成熟, 并增强了自身反应 B 细胞的阴性选择。但与 LN 患者单独使用贝利尤单抗的治疗方案相比, RTX 和 CTX 联合贝利尤单抗的临床疗效没有太大变化[65]。

4.3.3. 与泰它西普单抗对比

泰它西普是一种双靶点药物, 主要通过两种机制来治疗 LN: ① 通过阻断 B 细胞刺激因子(B-lymphocyte stimulator, BLyS), 抑制未成熟的 B 细胞进一步发育成熟, 有助于控制未来病情发展[66]; ② 通过阻断增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, 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, 更好的控制疾病活动[67]。至今为止, 泰它西普尚未有 III 期临床试验结果发布, 但它的 I、II 期临床试验都显示出对 SLE 患者治疗的有效性和安全性。与泰它西普相比, 贝利尤单抗在临床应用中较为成熟, 关于禁忌证和慎用人群的研究较为明确。目前尚无对比两者临床疗效与安全性的研究, 需要进一步深入研究。

从临床方面来看, 多项研究显示应用贝利尤单抗的患者 SLE 活动度显著下降, SRI-4 应答率得到了改善, 而感染率无明显差异。并且, 贝利尤治疗组与标准治疗组相比, 可以更快地降低糖皮质激素剂量, 尽可能快得达到肾脏缓解, 延迟了多脏器的累积损害。从而提高了患者生活质量, 降低病死率。从细胞层面来看, 应用贝利尤单抗的患者体内的 BAFF 水平较治疗前下降, 可能会尽快达到肾脏缓解。然而, Steiger 等人研究表明, 在活动性 LN 患者中, 与安慰剂组相比, 贝利尤单抗可能会增加上呼吸道感染、尿路感染的患病率[68]。尽管贝利尤单抗在 SLE 的两个开创性 III 期临床试验中均达到了主要终点, 但其绝对疗效仅仅是中度的, 而且两项研究均排除了中重度肾炎患者。在多项研究中, 我们可以观察到并非所有患者都对贝利尤单抗有反应。

5. 小结和展望

贝利尤单抗抑制 BLYS, 作为作用于髓系细胞的细胞因子, 其影响范围超出了适应性免疫系统, 延伸到了固有免疫系统的细胞成分。实际上, 全面阻断 BLYS 将完全废除 BCMA 的抑制作用, 也许会促进 Tfh 细胞从 BCMA 的抑制作用中释放。

为了改善狼疮肾炎患者的预后, 小剂量、短疗程的激素治疗方案的应用迫在眉睫。而随着靶向治疗药物的研发, 这种低剂量的激素方案开始成为可能, 这可能会让患者存活率提升的同时提高生存质量。狼疮肾炎患者亟需更安全有效的治疗方案, 靶向治疗可能是狼疮肾炎患者的新希望。

总而言之, 将新型生物疗法成功引入自身免疫性肾病的日常临床使用已取得了一些乐观的结果, 但存在的挑战仍然艰巨, 亟待我们去深入研究。

参考文献

- [1] Tian, J., Zhang, D., Yao, X., Huang, Y. and Lu, Q. (2023) Global Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: A Comprehensive Systematic Analysis and Modelling Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 351-356. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223035>
- [2] Barber, M.R.W., Drenkard, C., Falasinnu, T., et al. (2021) Global Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 515-532. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>
- [3] Stojan, G. and Petri, M. (2018) Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: An Update. *Current Opinion in Rheumatology*, **30**, 144-150. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- [4] Jolly, M. (2005) How Does Quality of Life of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Compare with That of Other Common Chronic Illnesses? *The Journal of Rheumatology*, **32**, 1706-1708.
- [5] Hanly, J.G., O'Keefe, A.G., Su, L., et al. (2016) The Frequency and Outcome of Lupus Nephritis: Results from an International Inception Cohort Study. *Rheumatology*, **55**, 252-262. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev311>
- [6] Jakes, R.W., Bae, S.C., Louthrenoo, W., et al. (2012) Systematic Review of the Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region: Prevalence, Incidence, Clinical Features, and Mortality. *Arthritis Care & Research*, **64**, 159-168. <https://doi.org/10.1002/acr.20683>
- [7] Tektonidou, M.G., Dasgupta, A. and Ward, M.M. (2016) Risk of End-Stage Renal Disease in Patients with Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 1432-1441. <https://doi.org/10.1002/art.39594>
- [8] Gasparotto, M., Gatto, M., Binda, V., Doria, A. and Moroni, G. (2020) Lupus Nephritis: Clinical Presentations and Outcomes in the 21st Century. *Rheumatology*, **59**, v39-v51. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa381>
- [9] Almaani, S., Meara, A. and Rovin, B.H. (2017) Update on Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 825-835. <https://doi.org/10.2215/CJN.05780616>
- [10] Chen, Y.E., Korbet, S.M., Katz, R.S., Schwartz, M.M. and Lewis, E.J. (2008) Value of a Complete or Partial Remission in Severe Lupus Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **3**, 46-53. <https://doi.org/10.2215/CJN.03280807>
- [11] Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema, K., et al. (2020) 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) Recommendations for the Management of Lupus Nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 713-723. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-216924>
- [12] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., et al. (2021) Executive Summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, 753-779. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
- [13] 中华医学会儿科分会. 狼疮肾炎诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(9): 784-790.
- [14] Wang, Z., Wang, Y., Zhu, R., et al. (2015) Long-Term Survival and Death Causes of Systemic Lupus Erythematosus in China: A Systemic Review of Observational Studies. *Medicine*, **94**, e794. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000794>
- [15] Petri, M., Purvey, S., Fang, H. and Magder, L.S. (2012) Predictors of Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus: The Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 4021-4028. <https://doi.org/10.1002/art.34672>
- [16] Zahid, S., Mohamed, M.S., Wassif, H., et al. (2022) Analysis of Cardiovascular Complications during Delivery Admissions among Patients with Systemic Lupus Erythematosus, 2004-2019. *JAMA Network Open*, **5**, e2243388.

- <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43388>
- [17] Takada, K., Illei, G.G. and Boumpas, D.T. (2001) Cyclophosphamide for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **10**, 154-161. <https://doi.org/10.1191/096120301671376017>
- [18] Bruni, C., Shirai, Y., Kuwana, M. and Matucci-Cerinic, M. (2019) Cyclophosphamide: Similarities and Differences in the Treatment of SSc and SLE. *Lupus*, **28**, 571-574. <https://doi.org/10.1177/0961203319840433>
- [19] Chen, Y., Sun, J., Zou, K., Yang, Y. and Liu, G. (2017) Treatment for Lupus Nephritis: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Rheumatology International*, **37**, 1089-1099. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3733-2>
- [20] Tunnicliffe, D.J., Palmer, S.C., Henderson, L., et al. (2018) Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 6, Article No. CD002922. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002922.pub4>
- [21] Dooley, M.A., Jayne, D., Ginzler, E.M., et al. (2011) Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, **365**, 1886-1895. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014460>
- [22] Mok, C.C., Tong, K.H., To, C.H., Siu, Y.P. and Au, T.C. (2005) Tacrolimus for Induction Therapy of Diffuse Proliferative Lupus Nephritis: An Open-Labelled Pilot Study. *Kidney International*, **68**, 813-817. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00461.x>
- [23] Zhou, T.B., Lin, S.J., Yang, S. and Lin, W.S. (2019) Efficacy and Safety of Tacrolimus in Induction Therapy of Patients with Lupus Nephritis. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 857-869. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S189156>
- [24] Liu, Z., Zhang, H., Liu, Z., et al. (2015) Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, **162**, 18-26. <https://doi.org/10.7326/M14-1030>
- [25] Zhang, H., Liu, Z., Zhou, M., et al. (2017) Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 3671-3678. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030263>
- [26] Ayoub, I., Nelson, J. and Rovin, B.H. (2018) Induction Therapy for Lupus Nephritis: The Highlights. *Current Rheumatology Reports*, **20**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0766-9>
- [27] 李罇江, 肖友文, 董建华, 何玲, 潘红霞. 环磷酰胺联合激素诱导治疗狼疮性肾炎的临床效果[J]. 中外医学研究, 2020, 18(23): 28-30.
- [28] Alforaih, N., Whittall-Garcia, L. and Touma, Z. (2022) A Review of Lupus Nephritis. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, **7**, 1450-1467. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfac036>
- [29] Marín-Rosales, M., Palafox-Sánchez, C.A., Franco-Topete, R.A., et al. (2023) Renal Tissue Expression of BAFF and BAFF Receptors Is Associated with Proliferative Lupus Nephritis. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 71. <https://doi.org/10.3390/jcm12010071>
- [30] Yap, D.Y.H. and Chan, T.M. (2019) B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis—Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 6231. <https://doi.org/10.3390/ijms20246231>
- [31] Swaak, A.J.G., Huysen, V., Nossent, J.C. and Smeenk, R.J.T. (1990) Antinuclear Antibody Profiles in Relation to Specific Disease Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology*, **9**, 82-95. <https://doi.org/10.1007/BF02205555>
- [32] Frodlund, M., Wetterö, J., Dahle, C., et al. (2020) Longitudinal Anti-Nuclear Antibody (ANA) Seroconversion in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Study of Swedish Cases with Recent-Onset Disease. *Clinical & Experimental Immunology*, **199**, 245-254. <https://doi.org/10.1111/cei.13402>
- [33] Enocsson, H., Sjöwall, C., Wirestam, L., et al. (2015) Four Anti-dsDNA Antibody Assays in Relation to Systemic Lupus Erythematosus Disease Specificity and Activity. *The Journal of Rheumatology*, **42**, 817-825. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140677>
- [34] Chan, O.T.M., Hannum, L.G., Haberman, A.M., Madaio, M.P. and Shlomchik, M.J. (1999) A Novel Mouse with B Cells but Lacking Serum Antibody Reveals an Antibody-independent Role for B Cells in Murine Lupus. *The Journal of Experimental Medicine*, **189**, 1639-1648. <https://doi.org/10.1084/jem.189.10.1639>
- [35] 张莹莹, 王世颖, 束庆, 等. 靶向 B 淋巴细胞治疗系统性红斑狼疮的生物制剂: 贝利尤单抗与泰它西普[J]. 中南药学, 2022, 20(10): 2356-2362.
- [36] Anolik, J.H., Campbell, D., Felgar, R.E., et al. (2003) The Relationship of FcγRIIIa Genotype to Degree of B Cell Depletion by Rituximab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **48**, 455-459. <https://doi.org/10.1002/art.10764>
- [37] Faustini, F., Sippl, N., Stålesen, R., et al. (2022) Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: Transient Effects on Autoimmunity Associated Lymphocyte Phenotypes and Implications for Immunogenicity. *Frontiers in Immunology*,

- 13, Article 826152. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.826152>
- [38] Salazar-Camarena, D.C., Ortiz-Lazareno, P.C., Cruz, A., *et al.* (2016) Association of BAFF, APRIL Serum Levels, BAFF-R, TACI and BCMA Expression on Peripheral B-Cell Subsets with Clinical Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **25**, 582-592. <https://doi.org/10.1177/0961203315608254>
- [39] Vital, E.M., Dass, S., Buch, M.H., *et al.* (2011) B Cell Biomarkers of Rituximab Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **63**, 3038-3047. <https://doi.org/10.1002/art.30466>
- [40] Rönnblom, L. and Leonard, D. (2019) Interferon Pathway in SLE: One Key to Unlocking the Mystery of the Disease. *Lupus Science & Medicine*, **6**, e000270. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000270>
- [41] Yazdany, J. and Davis, J. (2004) The Role of CD40 Ligand in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **13**, 377-380. <https://doi.org/10.1191/0961203304lu10300a>
- [42] Comte, D., Karampetsou, M.P. and Tsokos, G.C. (2015) T Cells as a Therapeutic Target in SLE. *Lupus*, **24**, 351-363. <https://doi.org/10.1177/0961203314556139>
- [43] Robles-Carrillo, L., Meyer, T., Hatfield, M., *et al.* (2010) Anti-CD40L Immune Complexes Potently Activate Platelets In Vitro and Cause Thrombosis in FCGR2A Transgenic Mice. *The Journal of Immunology*, **185**, 1577-1583. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903888>
- [44] Furie, R.A., Bruce, I.N., Dörner, T., *et al.* (2021) Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Dapirolizumab Pegol in Patients with Moderate-to-Severe Active Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology*, **60**, 5397-5407. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab381>
- [45] Jacobi, A.M., Mei, H., Hoyer, B.F., *et al.* (2010) HLA-DR^{high}/CD27^{high} Plasmablasts Indicate Active Disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 305-308. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.096495>
- [46] Cole, S., Walsh, A., Yin, X., *et al.* (2018) Integrative Analysis Reveals CD38 as a Therapeutic Target for Plasma Cell-Rich Pre-Disease and Established Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1578-z>
- [47] Bag-Ozbek, A. and Hui-Yuen, J.S. (2021) Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **17**, 39-54. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S252592>
- [48] Shrestha, S., Budhathoki, P., Adhikari, Y., *et al.* (2021) Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, **13**, e20440. <https://doi.org/10.7759/cureus.20440>
- [49] Parodis, I., Gatto, M. and Sjöwall, C. (2022) B Cells in Systemic Lupus Erythematosus: Targets of New Therapies and Surveillance Tools. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 952304. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.952304>
- [50] Vincent, F.B., Saulep-Easton, D., Figgitt, W.A., Fairfax, K.A. and Mackay, F. (2013) The BAFF/APRIL System: Emerging Functions beyond B Cell Biology and Autoimmunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **24**, 203-215. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2013.04.003>
- [51] Vincent, F.B., Kandane-Rathnayake, R., Koelmeyer, R., *et al.* (2019) Analysis of Serum B Cell-Activating Factor From the Tumor Necrosis Factor Family (BAFF) and Its Soluble Receptors in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical & Translational Immunology*, **8**, e1047. <https://doi.org/10.1002/cti2.1047>
- [52] Schwarting, A., Relle, M., Meineck, M., *et al.* (2018) Renal Tubular Epithelial Cell-Derived BAFF Expression Mediates Kidney Damage and Correlates with Activity of Proliferative Lupus Nephritis in Mouse and Men. *Lupus*, **27**, 243-256. <https://doi.org/10.1177/0961203317717083>
- [53] Furie, R., Rovin, B.H., Houssiau, F., *et al.* (2020) Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1117-1128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001180>
- [54] Navarra, S.V., Guzmán, R.M., Gallacher, A.E., *et al.* (2011) Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet*, **377**, 721-731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
- [55] Furie, R., Petri, M., Zamani, O., *et al.* (2011) A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits B Lymphocyte Stimulator, in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **63**, 3918-3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>
- [56] Stohl, W., Hiepe, F., Latinis, K.M., *et al.* (2012) Belimumab Reduces Autoantibodies, Normalizes Low Complement Levels, and Reduces Select B Cell Populations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 2328-2337. <https://doi.org/10.1002/art.34400>
- [57] Stohl, W., Schwarting, A., Okada, M., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology*, **69**, 1016-1027. <https://doi.org/10.1002/art.40049>
- [58] Zhang, F., Bae, S.C., Bass, D., *et al.* (2018) A Pivotal Phase III, Randomised, Placebo-Controlled Study of Belimumab

- in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Located in China, Japan and South Korea. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **77**, 355-363. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211631>
- [59] Li, M., Wang, Y., Zhao, J., *et al.* (2021) Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) Registry 2009-2019: Major Clinical Characteristics of Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatology and Immunology Research*, **2**, 43-47. <https://doi.org/10.2478/rir-2021-0001>
- [60] Urowitz, M.B., Gladman, D.D., Ibanez, D., *et al.* (2012) Evolution of Disease Burden over Five Years in a Multicenter Inception Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research*, **64**, 132-137. <https://doi.org/10.1002/acr.20648>
- [61] Collins, C.E., Cortes-Hernández, J., Garcia, M.A., *et al.* (2020) Real-World Effectiveness of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: Pooled Analysis of Multi-Country Data from the OBSERVE Studies. *Rheumatology and Therapy*, **7**, 949-965. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00243-2>
- [62] Urowitz, M.B., Ohsfeldt, R.L., Wielage, R.C., *et al.* (2019) Organ Damage in Patients Treated with Belimumab versus Standard of Care: A Propensity Score-Matched Comparative Analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **78**, 372-379. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214043>
- [63] Bruce, I.N., Urowitz, M., Van Vollenhoven, R., *et al.* (2016) Long-Term Organ Damage Accrual and Safety in Patients with SLE Treated with Belimumab Plus Standard of Care. *Lupus*, **25**, 699-709. <https://doi.org/10.1177/0961203315625119>
- [64] Cassia, M., Alberici, F., Gallieni, M. and Jayne, D. (2017) Lupus Nephritis and B-Cell Targeting Therapy. *Expert Review of Clinical Immunology*, **13**, 951-962. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1366855>
- [65] Atisha-Fregoso, Y., Malkiel, S., Harris, K.M., *et al.* (2021) Phase II Randomized Trial of Rituximab plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis & Rheumatology*, **73**, 121-131. <https://doi.org/10.1002/art.41466>
- [66] Cancro, M.P., D'Cruz, D.P. and Khamashta, M.A. (2009) The Role of B Lymphocyte Stimulator (BLyS) in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Clinical Investigation*, **119**, 1066-1073. <https://doi.org/10.1172/JCI38010>
- [67] Samy, E., Wax, S., Huard, B., Hess, H. and Schneider, P. (2017) Targeting BAFF and APRIL in Systemic Lupus Erythematosus and Other Antibody-Associated Diseases. *International Reviews of Immunology*, **36**, 3-19. <https://doi.org/10.1080/08830185.2016.1276903>
- [68] Steiger, S., Ehreiser, L., Anders, J. and Anders, H.-J. (2022) Biological Drugs for Systemic Lupus Erythematosus or Active Lupus Nephritis and Rates of Infectious Complications. Evidence from Large Clinical Trials. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 999704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.999704>