

泰它西普治疗SLE合并抗磷脂抗体综合征患者的疗效观察

盖 镜^{1,2}, 崔连顺³, 薛亚梅², 邢 倩^{1*}

¹青岛大学附属青岛市市立医院风湿免疫科, 山东 青岛

²威海市中心医院风湿免疫科, 山东 威海

³东营市人民医院肾内科

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月19日; 发布日期: 2024年5月27日

摘 要

目的: 本研究旨在评估泰它西普(Telitacicept, TA)、贝利尤单抗(Belimumab, BEL)与传统治疗在系统性红斑狼疮(SLE)合并抗磷脂抗体综合征(APS)患者中的临床效果与安全性。方法: 通过随机分配30名SLE-APS患者到TA组、BEL组及传统治疗组, 比较治疗3个月及6个月后的SLEDAI-2000评分、外周血抗ds-DNA、外周血BLYS水平、外周血APRIL水平、抗磷脂抗体水平及B、T淋巴细胞绝对值变化。结果: 治疗后TA组与传统治疗组相比, 在SLEDAI-2000评分、外周血抗ds-DNA、外周血 β 2GPI-IgG、B淋巴细胞绝对计数以及外周血BLYS水平、外周血APRIL水平方面差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与使用BEL组相比, 在外周血 β 2GPI-IgG、外周血APRIL水平方面也显示出统计学差异($P < 0.05$)。三组患者的不良反应差异无统计学意义。结论: 泰它西普对于SLE-APS患者具有良好的临床疗效, 为SLE-APS个体化治疗策略提供了新选择。

关键词

泰它西普, 贝利尤单抗, 系统性红斑狼疮, 抗磷脂抗体, 抗磷脂抗体综合征

The Efficacy of Telitacicept in the Treatment of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Combined with Antiphospholipid Syndrome

Yi Gai^{1,2}, Lianshun Cui³, Yamei Xue², Qian Xing^{1*}

¹Department of Rheumatology of Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 盖镜, 崔连顺, 薛亚梅, 邢倩. 泰它西普治疗 SLE 合并抗磷脂抗体综合征患者的疗效观察[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1648-1661. DOI: 10.12677/acm.2024.1451600

²Department of Rheumatology of Weihai Central Hospital, Weihai Shandong

³Nephrology Department of Dongying People's Hospital, Dongying Shandong

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 19th, 2024; published: May 27th, 2024

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the clinical efficacy and safety of telitacicept (TA), belimumab (BEL), and conventional therapy in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) combined with antiphospholipid syndrome (APS). **Methods:** Thirty SLE-APS patients were randomly assigned to the TA group, BEL group, and conventional treatment group. The changes in SLEDAI-2000 scores, peripheral blood anti-ds-DNA, peripheral blood BLYS levels, peripheral blood APRIL levels, antiphospholipid antibody levels, and absolute counts of B and T lymphocytes were compared after 3 and 6 months of treatment. **Results:** After treatment, there were statistically significant differences in the SLEDAI-2000 scores, peripheral blood anti-ds-DNA, peripheral blood β 2GPI-IgG, absolute count of B lymphocytes, peripheral blood BLYS levels, and peripheral blood APRIL levels between the TA group and the conventional treatment group ($P < 0.05$). There were also statistical differences in peripheral blood β 2GPI-IgG and peripheral blood APRIL levels when compared with the BEL group ($P < 0.05$). There was no statistical difference in adverse reactions among the three groups. **Conclusion:** Telitacicept has good clinical efficacy in patients with SLE-APS, providing a new option for individualized treatment strategies for SLE-APS.

Keywords

Telitacicept, Belimumab, Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Antibodies, Antiphospholipid Syndrome

Copyright © 2024 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

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以自身免疫反应性炎症为特征的弥漫性结缔组织病,其病因和发病机制复杂,涉及基因、免疫调节及环境因素[1]。SLE的发展与自身细胞凋亡异常、凋亡碎片清除缺陷有关,导致自身抗原过度暴露,进而引起免疫系统异常反应[2]。SLE主要影响皮肤、肌肉、肺、肾和中枢神经系统等[3] [4]。B细胞在SLE病程中发挥关键作用[5]。SLE患者伴有抗磷脂抗体综合征(APS)时常疗效不佳,预后不良[6]。当前,SLE治疗包括糖皮质激素、免疫抑制剂等[7],但这些传统治疗方案疗效有一定的局限性且副作用较大[8]。

贝利尤单抗(BEL)是全球首个被批准用于治疗SLE的生物制剂[9] [10],靶向B淋巴细胞刺激因子(外周血BLYS)通过抑制B淋巴细胞成熟从而缓解SLE的病情,于2011年美国FDA获批上市,用于治疗SLE [11] [12]。然而,SLE-APS患者治疗选择有限,主要依赖糖皮质激素和抗凝药物[13] [14]。泰它西普(Telitacicept, TA)为我国自主研发靶向B细胞的创新药,通过阻断外周血BLYS和增殖诱导配体(外周血APRIL)的作用,减轻炎症反应,于2021年3月在中国批准上市[15] [16] [17] [18]。泰它西普已显示对中重度SLE有效,但针对SLE-APS患者的研究尚不明确[19]。

本研究小样本临床观察比较泰它西普、贝利尤单抗和传统治疗对 SLE-APS 患者的疗效和安全性, 评估治疗前后临床指标、疾病活动度、T、B 淋巴细胞亚群及外周血 BLYS 和外周血 APRIL 水平的变化, 旨在探讨泰它西普治疗 SLE-APS 的临床有效性和安全性[20]。

2. 实验方法

2.1. 研究设计

本研究选取 2022 年 1 月 30 日至 2023 年 6 月 30 日间, 于威海市中心医院收集 30 例 SLE-APS 患者病例。经过伦理审查和患者知情同意, 患者随机分配至 TA 组、BEL 组及传统治疗组。

2.2. 纳入与排除标准

纳入标准: 1) 确诊为 SLE, 诊断符合 1997 年的美国风湿病学会(ACR)修订的 SLE 分类标准。2) 年龄 18~65 岁。3) 应用稳定的 SLE 治疗方案, 入组者需在生物制剂(泰它西普、贝利尤单抗)治疗前至少 1 个月接受标准治疗。稳定的标准疗法包括以下单独或一起使用的药物如糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂, 包括硫唑嘌呤、霉酚酸酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、他克莫司、环孢菌素; 4) 在筛查时 SLEDAI-2000 评分 > 6。5) 抗核抗体阳性或抗 dsDNA 抗体阳性。6) 合并抗磷脂抗体综合征应符合诊断标准: 即符合一条临床标准以及一条实验室标准。

排除标准: 最近 2 个月内有严重狼疮性肾炎(定义为尿蛋白 > 6 g/24 小时或血清肌酐 > 2.5 mg/dL)或 ≥14 天接受大剂量皮质激素(泼尼松 > 100 mg/天或等量); 严重中枢神经系统疾病、重要器官疾病。严重肝病、活动性感染。怀孕或哺乳, 计划生育。

2.3. 临床治疗方案

BEL 组: 10 mg/kg, 起始后每 2 周一次, 前 3 次每 2 周给药一次, 随后每 4 周给药一次。TA 组: 160 mg/次, 每周一次。传统治疗组: 糖皮质激素加免疫抑制剂。

2.4. 疗效与安全性评估

有效性评估: 基于 SLEDAI-2000 评分、抗磷脂抗体、自身抗体、免疫球蛋白、补体水平、炎症指标、尿蛋白等在入组后 3 个月、6 个月的变化。

安全性评估: 比较三种治疗方案的不良反应发生率。

2.5. 数据采集与实验技术

数据采集: 包括患者基本信息、实验室指标、不良反应, 通过晨起空腹静脉血样本收集。

2.6. 实验技术

ELISA 法检测外周血 BLYS、外周血 APRIL 水平。流式细胞术分析淋巴细胞亚群。化学发光法检测抗心磷脂抗体等。实验过程包括样本准备、抗体标记、洗涤和重悬、上机准备、仪器校准、数据分析和结果解释。

2.7. 统计学分析

计数资料以频数和百分比表示, 组间差异通过卡方检验或 Fisher 精确检验分析。计量资料的正态分布性通过 Shapiro-Wilk 方法检验。正态分布的计量资料用均值 ± 标准差(Mean ± SD)描述, 通过 t 检验比较组间差异; 非正态分布的计量资料用中位数及四分位数(Median, Q1~Q3)表示, 采用 Mann-Whitney U

检验比较组间差异。相关性通过 Pearson 方法分析, 相关系数范围为-1 至+1, 负值表示负相关, 正值表示正相关, 绝对值越大相关性越强。所有测试为双侧, 以 $\alpha = 0.05$ 为显著性水平, $P < 0.05$ 表示统计学显著。统计分析使用 SPSS 软件(版本 21.0), 数据可视化使用 R 软件(版本 4.2.0)。

3. 结果

3.1. 患者基本资料比较

患者服药前一般资料(年龄、性别、体重指数、病程)对比, 无统计学差异($P > 0.05$)。患者服药前实验室资料(血沉、尿蛋白、ds-DNA、免疫球蛋白、补体 C3)对比无明显统计学差异($P > 0.05$)。如表 1 所示。

Table 1. Comparison of general information and experimental indicators of the three groups of patients before taking medication

表 1. 三组患者服药前一般资料及实验指标比较

	TA 组(n = 10)	BEL 组(n = 10)	常规治疗组(n = 10)	F/ χ^2	P
年龄(岁)	29.1 ± 8.9	34.5 ± 10.1	27.2 ± 3.9	2.165	0.134
性别(男/女)	0/10	2/8	1/9	1.25	0.518
体重指数(Kg/m ²)	23.1 ± 1.59	23.5 ± 2.12	23.00 ± 1.63	0.216	0.807
病程(年)	3.28 ± 1.21	3.05 ± 1.39	2.72 ± 1.14	0.503	0.610
光过敏	4	4	3	0.300	0.861
蝶形红斑/盘状红斑	7	6	7	0.300	0.861
关节炎	6	5	7	0.833	0.659
口腔溃疡	4	4	5	1.250	0.535
肾脏受累	7	6	5	0.000	1.000
血液系统受累	2	3	1	0.373	0.830
ds-DNA (IU/mL)	79.70 ± 8.90	84.70 ± 11.40	84.00 ± 7.90	0.812	0.454
IgG (g/L)	15.77 ± 5.39	15.29 ± 7.47	15.73 ± 12.30	0.01	0.990
IgM (g/L)	2.90 ± 1.09	2.91 ± 1.19	3.70 ± 0.90	1.19	0.323
血沉(mm/h)	55.08 ± 2.90	54.77 ± 2.90	55.12 ± 3.20	0.041	0.96
C3 (g/L)	0.557 ± 0.03	0.548 ± 0.04	0.545 ± 0.02	0.456	0.638
24 小时尿蛋白(mg/24h)	1574.33 ± 646.26	2113.85 ± 1220.66	1000.00 ± 212.40	2.692	0.091

SLE 患者入组基线时实验室检查(APS、外周血 BLYS/外周血 APRIL、T/B 淋巴细胞绝对值)对比无明显统计学差异($P > 0.05$)。如表 2 所示。

Table 2. Comparison of SLEDAI-2000, APS results, peripheral blood BLYS/peripheral blood APRIL, and T/B lymphocyte absolute value indicators at baseline among the three groups of patients

表 2. 三组患者入组基线时 SLEDAI-2000、APS 结果、外周血 BLYS/外周血 APRIL、T/B 淋巴细胞绝对值指标比较

	TA 组(n = 10)	BEL 组(n = 10)	常规治疗组(n = 10)	F/ χ^2	P
SLEDAI-2000	13.3 ± 1.1	12.8 ± 1.4	13.1 ± 1.1	0.443	0.647
ACA-IgG (GPLU/mL)	110.32 ± 5.3	111.69 ± 6.2	108.49 ± 6.6	0.704	0.504
ACA-IgM (MPLU/mL)	36.57 ± 2.9	34.88 ± 3.7	35.68 ± 2.2	0.823	0.45

续表

β 2GPI-IgG (AU/mL)	187.47 \pm 8.8	184.52 \pm 8.1	189.35 \pm 7.0	0.925	0.409
β 2GPI-IgM (AU/mL)	51.11 \pm 4.53	50 \pm 6.16	46.1 \pm 4.28	2.694	0.086
LA 比值	1.561 \pm 0.07	1.529 \pm 0.06	1.554 \pm 0.05	0.781	0.468
外周血 BLYS (ng/mL)	7.80 \pm 0.8	7.30 \pm 1.0	7.50 \pm 0.6	0.823	0.45
外周血 APRIL (ng/mL)	29.10 \pm 6.4	27.70 \pm 5.6	26.60 \pm 3.6	0.549	0.584
B 细胞绝对值(/uL)	329.28 \pm 30.3	334.95 \pm 50.6	365.43 \pm 111.4	0.714	0.499
T 细胞绝对值(/uL)	1116.16 \pm 470.91	1108.19 \pm 435.48	1290.23 \pm 518.76	0.467	0.632

3.2. 患者用药后实验室指标对比

Table 3. Comparison of APS results and SLEDAI-2000 in three groups of patients 3 months after treatment
表 3. 三组患者用药后 3 个月 APS 结果与 SLEDAI-2000 对比

	TA 组	BEL 组	传统治疗组	F/ χ^2	P
ACA-IgG (GPLU/mL)	107.5 \pm 4.9	107.09 \pm 4.2	107.94 \pm 3.4	0.101	0.904
β 2GPI-IgG (AU/mL)	111.1 \pm 2.5	118.2 \pm 8.6	146.7 \pm 3.0	10.86	<0.001
LA 比值	1.437 \pm 0.05	1.479 \pm 0.04	1.456 \pm 0.04	2.028	0.151
SLEDAI-2000	8.3 \pm 0.5	8.8 \pm 0.9	9.7 \pm 1.4	4.88	<0.05

Table 4. Comparison of ds-DNA, peripheral blood BLYS/peripheral blood APRIL levels and absolute value of T/B lymphocytes in three groups of patients 3 months after treatment

表 4. 三组患者用药后 3 个月 ds-DNA、外周血 BLYS/外周血 APRIL 水平与 T/B 淋巴细胞绝对值结果对比

	TA 组	BEL 组	传统治疗组	F/ χ^2	P
ds-DNA (IU/mL)	45.8 \pm 11.3	46.3 \pm 9.9	69.1 \pm 2.9	22.73	<0.001
外周血 BLYS (ng/mL)	5.7 \pm 0.5	6.2 \pm 0.6	6.9 \pm 0.6	10.66	<0.001
外周血 APRIL (ng/mL)	23.6 \pm 0.5	24.9 \pm 1.2	25.1 \pm 1.2	6.772	0.00413
B 细胞绝对值(/uL)	60.006 \pm 2.6	169.67 \pm 9.8	254.89 \pm 8.6	1629	<0.001
T 细胞绝对值(/uL)	1406.84 \pm 435.68	1346.19 \pm 444.52	1327.54 \pm 483.9	0.083	0.921

Table 5. Comparison of APS results and SLEDAI-2000 among three groups of patients 6 months after treatment

表 5. 三组患者用药后 6 个月 APS 结果与 SLEDAI-2000 对比

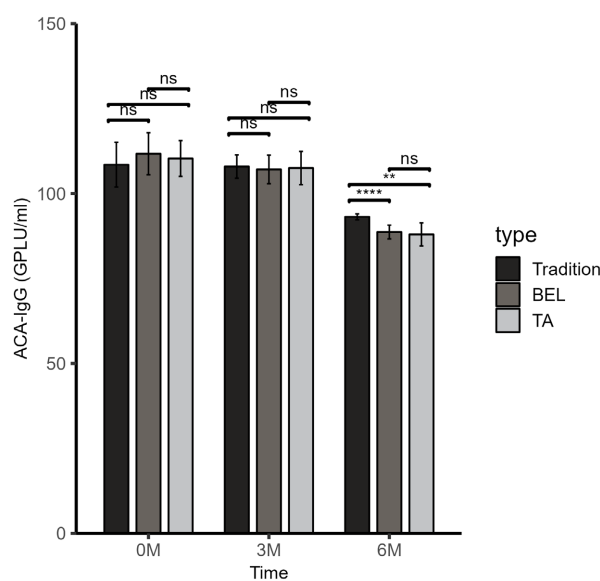
	TA 组	BEL 组	传统治疗组	F/ χ^2	P
ACA-IgG (GPLU/mL)	87.97 \pm 3.40	88.69 \pm 2.00	93.15 \pm 0.90	14.45	<0.001
β 2GPI-IgG (AU/mL)	91.5 \pm 3.7	105.2 \pm 10.3	117.0 \pm 8.4	25.68	<0.001
LA 比值	1.073 \pm 0.10	1.004 \pm 0.08	1.007 \pm 0.12	1.618	0.217
SLEDAI-2000	4.1 \pm 0.6	5.3 \pm 1.2	6.9 \pm 1.2	19.1	<0.001

Table 6. Comparison of ds-DNA, peripheral blood BLYS/peripheral blood APRIL levels and absolute value of T/B lymphocytes in three groups of patients 6 months after treatment**表 6.** 三组患者用药后 6 个月 ds-DNA、外周血 BLYS/外周血 APRIL 水平与 T/B 淋巴细胞绝对值结果对比

	TA 组	BEL 组	传统治疗组	F/ χ^2	P
抗 ds-DNA 抗体(IU/mL)	31.2 ± 10.1	29.6 ± 5.9	58.2 ± 8.9	27.53	<0.001
外周血 BLYS (ng/mL)	3.4 ± 0.5	3.7 ± 0.5	4.4 ± 0.6	9.736	<0.001
外周血 APRIL (ng/mL)	14.6 ± 1.3	17.4 ± 3	17.8 ± 2	6.378	0.00539
B 细胞绝对值(/uL)	58.464 ± 1.3	62.83 ± 9.1	149.29 ± 3.2	831.6	<0.001
T 细胞绝对值(/uL)	1748.52 ± 353.32	1581.69 ± 219.81	1507.49 ± 517.87	1.036	0.369

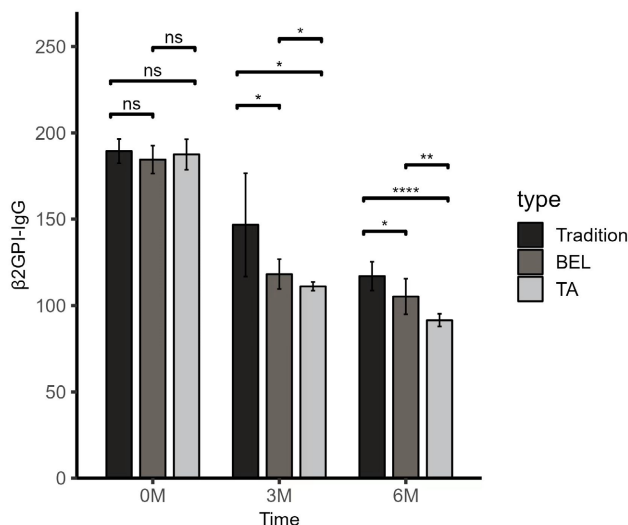
患者用药后 3 个月实验室指标对比: TA 组与 BEL 组对比外周血 β 2GPI-IgG 具有统计学差异($P < 0.05$), 分别如图 2 所示; TA 组与传统治疗组比较外周血 β 2GPI-IgG、SLEDAI-2000 评分有统计学意义($P < 0.05$), 分别如图 1~5 所示; BEL 组与传统治疗组比较外周血 β 2GPI-IgG、ds-DNA 均有统计学意义($P < 0.05$)分别如图 1~5 所示。以上用药后 3 个月实验室指标对比结果如表 3、表 4 所示。

用药后 6 个月实验室指标对比: TA 组与 BEL 组比较外周血 β 2GPI-IgG 水平有统计学意义($P < 0.05$), 分别如图 2 所示; TA 组与传统治疗组比较外周血 β 2GPI-IgG、SLEDAI-2000 评分、ds-DNA 均有统计学意义($P < 0.05$), 分别如图 2、图 4、图 5 所示; BEL 组与传统治疗组比较外周血 β 2GPI-IgG、SLEDAI-2000 评分、ds-DNA, 均有统计学意义($P < 0.05$), 分别如图 2、图 4、图 5 所示。以上用药后 6 个月实验室指标对比结果如表 5、表 6 所示。



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比无统计学意义, 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。

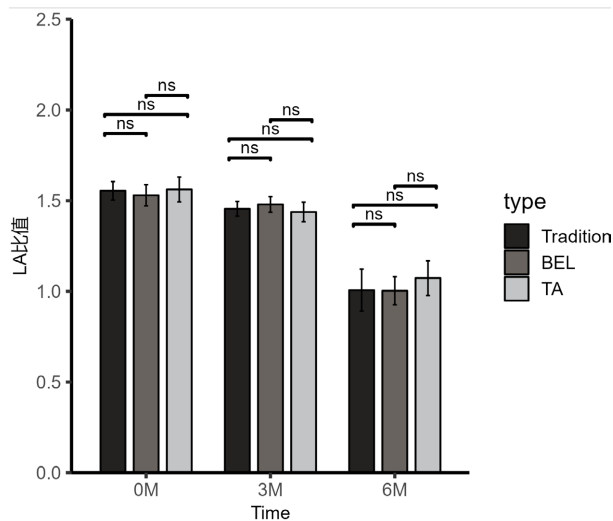
Figure 1. Histogram of ACA-IgG expression ratio in each group**图 1.** ACA-IgG 在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。

Figure 2. Histogram of peripheral blood $\beta 2\text{GPI-IgG}$ expression ratio in each group

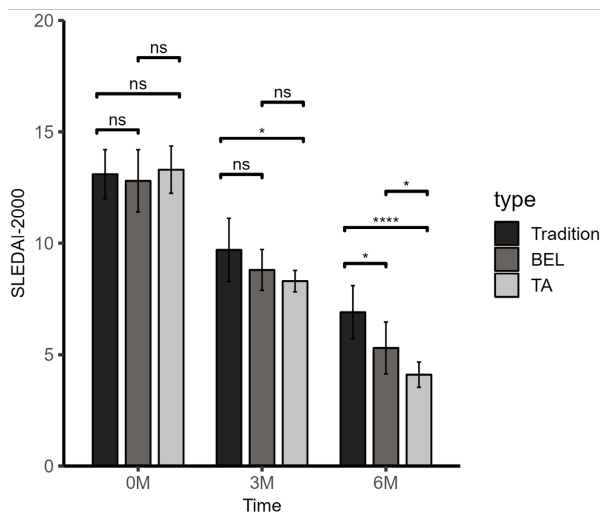
图 2. 外周血 $\beta 2\text{GPI-IgG}$ 在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。 $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比无统计学意义, 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比无统计学意义, 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。

Figure 3. Histogram of LA expression ratio in each group

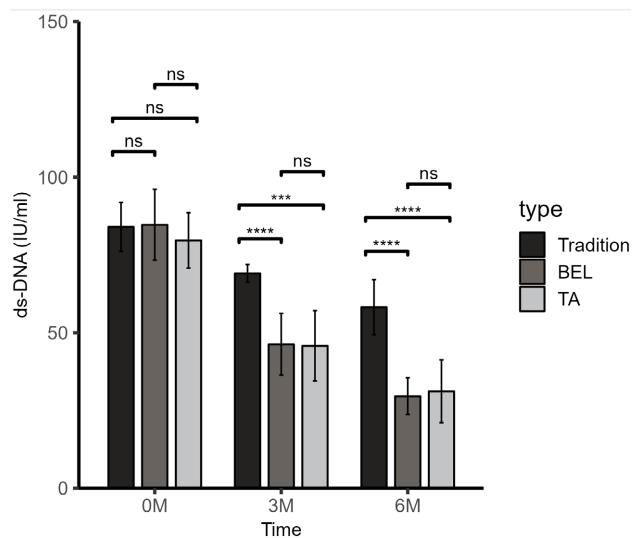
图 3. LA 在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。

Figure 4. Histogram of expression ratio of SLEDAI-2000 in each group

图 4. SLEDAI-2000 在各组中的表达比例柱状图

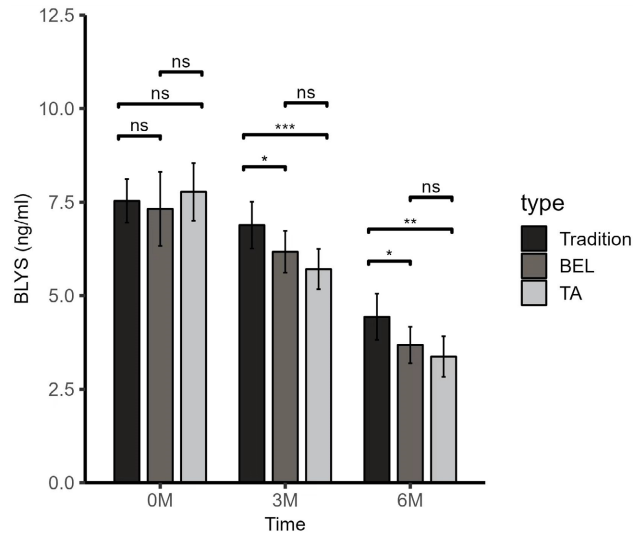


注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。

Figure 5. Histogram of ds-DNA expression ratio in each group

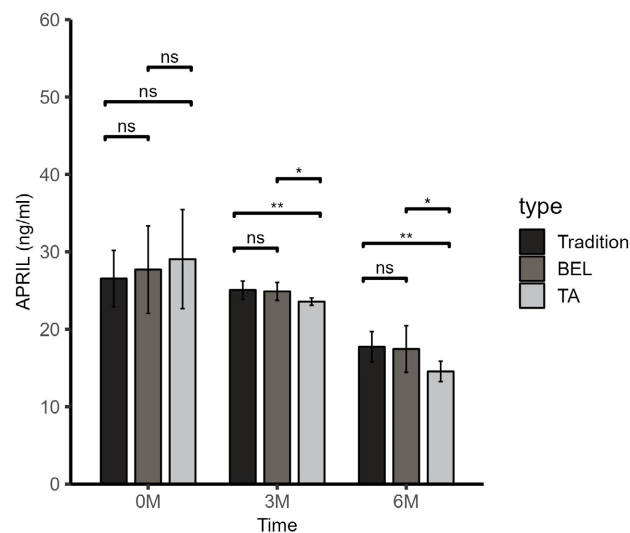
图 5. ds-DNA 在各组中的表达比例柱状图

3.3. 各组患者淋巴细胞绝对值、外周血 BLYS/外周血 APRIL 对比



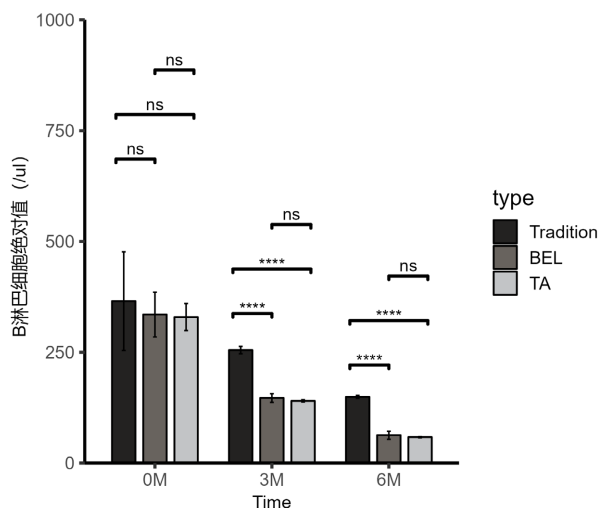
注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。

Figure 6. Histogram of expression ratio of peripheral blood BLYS in each group
图 6. 外周血 BLYS 在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$)。

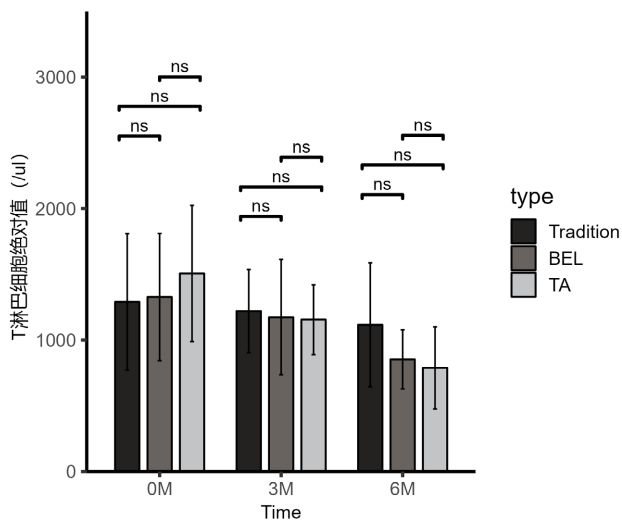
Figure 7. Histogram of expression ratio of peripheral blood APRIL in each group
图 7. 外周血 APRIL 在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比有统计学意义($P < 0.05$), 传统治疗组与 BEL 组对比有统计学意义($P < 0.05$), TA 组与 BEL 组对比无统计学意义($P > 0.05$)。

Figure 8. Histogram of expression ratio of absolute value of B lymphocytes in each group

图 8. B 淋巴细胞绝对值在各组中的表达比例柱状图



注: Tradition: 传统治疗组, BEL: 贝利尤单抗(BEL)组, TA: 泰它西普(TA)组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。用药后 3 个月, 传统治疗组与 TA 组对比无统计学意义, 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。用药后 6 个月, 传统治疗组与 TA 组对比无统计学意义, 传统治疗组与 BEL 组对比无统计学意义, TA 组与 BEL 组对比无统计学意义。

Figure 9. Histogram of expression ratio of absolute value of T lymphocytes in each group

图 9. T 淋巴细胞绝对值在各组中的表达比例柱状图

患者用药前淋巴细胞亚群中 B 淋巴细胞绝对值、T 淋巴细胞绝对值、外周血 BLYS 及外周血 APRIL 水平无统计学差异($P > 0.05$)。如表 2 所示。

用药后 3 个月 TA 组与 BEL 组比较：外周血 APRIL 水平具有统计学差异($P < 0.05$)；TA 组与传统治疗组比较：外周血 APRIL 水平、B 淋巴细胞绝对值有统计学意义($P < 0.05$)；BEL 组与传统治疗组比较：外周血 BLYS 水平、B 淋巴细胞绝对值均有统计学意义($P < 0.05$)。如表 3、表 4 所示。如图 6~9 所示。

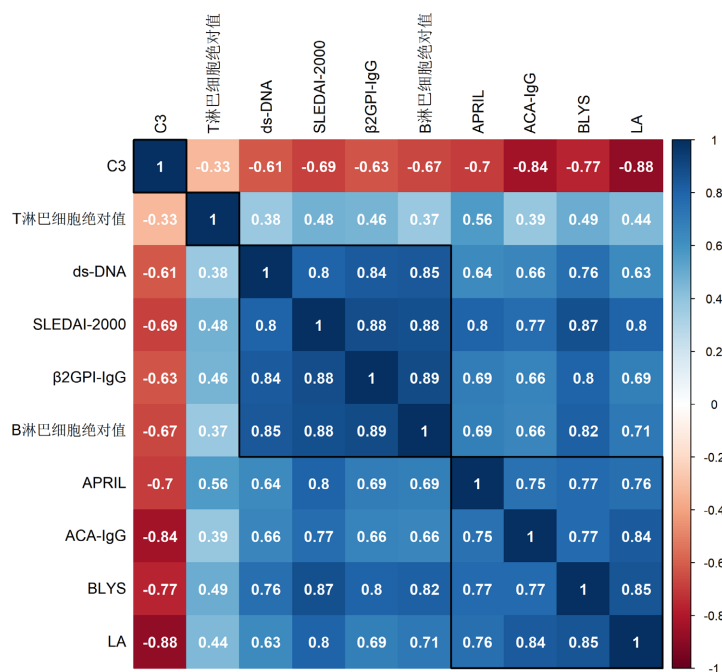
用药 6 个月 TA 组与 BEL 组比较：外周血 APRIL 水平有统计学意义($P < 0.05$)；TA 组与传统治疗组比较：B 淋巴细胞绝对值以及外周血 BLYS 水平、外周血 APRIL 水平均有统计学意义($P < 0.05$)；BEL 组与传统治疗组比较：外周血 BLYS 水平、B 淋巴细胞绝对值均有统计学意义($P < 0.05$)。如表 5、表 6 所示。如图 6~9 所示。

3.4. 患者用药后不良反应与相关性分析

Table 7. Statistics of adverse reactions of three groups of patients after medication

表 7. 三组患者用药后不良反应统计

	过敏性反应	感染	胃肠道反应	带状疱疹
TA (n = 10)	1/9	1/9	0/10	0/10
BEL (n = 10)	1/9	2/8	1/9	0/10
常规治疗(n = 10)	2/8	4/6	0/10	2/8
F/χ^2	0.577	2.609	2.069	4.286
P	0.749	0.271	0.355	0.117



注：图中的数值是两两变量之间的相关性系数。从图中可知，SLEDAI-2000 与 APS 相关抗体、B 淋巴细胞绝对值、ds-DNA、BLYS/APRIL 两两变量之间的相关性系数均大于 0.5 ($P < 0.05$)，它们之间具有较强的相关性。

Figure 10. Correlation of various variables

图 10. 各个变量的相关性

患者用药后 6 个月不良反应(感染、过敏反应)无明显统计学差异($P > 0.05$)。患者 APS 与 B 淋巴细胞绝对值指标之间的相关性系数均大于 0.5 ($P < 0.05$)，它们之间具有较强的相关性。如表 7 所示。如图 10 所示。

4. 讨论

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫疾病，其特点是多系统和器官受累、反复发作与缓解。大约 20%~40% 的 SLE 患者表现出抗磷脂抗体(aPL)阳性，而这部分患者中有 50%~70% 可能在 20 年的随访期间发展为抗磷脂抗体综合征(APS)。APS 的主要表现为血栓形成和妊娠并发症，其产生原因可能主要由 CD20 阴性的 B 细胞产生[21]。研究指出，B 细胞的产生、增殖、发育与 aPL 的多少具有相关性[22]，是影响 SLE 合并 APS (SLE-APS)患者病情严重程度和预后的重要因素[23]。

在探索 SLE-APS 的病理机制中，实验研究表明，aPL 的主要组分，包括抗心磷脂抗体(ACA)、 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体($\beta 2$ GPI)和狼疮抗凝物(LA)，在 APS 的诊断、预后评估及治疗效果评价中占据核心地位[24]。aPL 诱导血栓形成的机制被认为是一种血管炎性反应，其特点是磷脂结合蛋白和附着在细胞膜的抗原与 aPL 抗体结合，从而导致凝血反应激活，最终发生病理性血栓或妊娠。这一过程主要是由于 $\beta 2$ 糖蛋白 I ($\beta 2$ -Glycoprotein I, $\beta 2$ GPI)介导的凝血机制的激活， $\beta 2$ GPI 是由 5 个不同的结构域组成的糖蛋白，而 DI 结构域在 aPL 的诱导下可能产生构象发生改变，从而使得 $\beta 2$ GPI 与内皮细胞表面的膜联蛋白 II 结合形成 $\beta 2$ GPI 一膜联蛋白复合物，进而激活内皮细胞释放组织因子，同时 aPL 使得膜蛋白的发生改变，抗凝作用减弱，促使了血栓的进一步形成[25] [26] [27] [28]。

近年来，随着对 SLE-APS 发病机制的深入研究，外周血 APRIL 通路成为新的研究焦点[29]。外周血 APRIL 通路最早发现于肺癌、胃癌、乳腺癌各种实体肿瘤组织以及血液系统恶性肿瘤中。而与外周血 BLYS 高度同源的外周血 APRIL，在免疫细胞中的高表达与 B 细胞的形成、增殖、分化关系密切[30]，成为抑制 B 细胞增殖与分化的有效靶点[31]。

BEL 是首个作用于外周血 BLYS 的抑制剂，它是一种重组的完全人源化 IgG2 λ 单克隆抗体[32]。这种药物通过与可溶性外周血 BLYS 高亲和力结合并抑制其活性，从而抑制 B 细胞的存活，减少血清中的自身抗体[33]。尽管 BEL 作为首个外周血 BLYS 抑制剂为 SLE 治疗提供新选择，但其对 APS 的治疗效果有限[34] [35] [36] [37]。泰它西普的独特作用机制，即阻断外周血 BLYS 和外周血 APRIL，提供了对 SLE-APS 更为全面的治疗策略[38] [39] [40]。

泰它西普(Telitacicept, TA)，是国产的 B 细胞靶向生物制剂，通过阻断外周血 BLYS 和外周血 APRIL 双通路，有效抑制 B 细胞的增殖与分化[38]。与此同时，实验研究也表明泰它西普能有效降低 aPL 相关抗体水平，为治疗 SLE-APS 提供了新的可能性[41] [42] [43] [44]。本研究通过比较泰它西普、BEL 和传统治疗对 SLE-APS 患者的影响，发现泰它西普确实能有效降低 aPL 相关抗体水平。

本研究结果表明，TA 组对活动性 SLE-APS 患者的治疗有效性优于传统治疗组和 BEL 组，能更有效控制病情，减轻 APS 相关抗体，展示了成为 SLE-APS 患者新治疗选择的潜力。然而，由于本研究样本量数目偏少结果，仍需多中心大样本的研究验证。

5. 结论

泰它西普相比贝利尤单抗治疗及传统治疗方案能够显著降低 B 淋巴细胞绝对值及 $\beta 2$ GPI-IgG 和 APRIL 水平，治疗有效、安全。

参考文献

- [1] 沈田, 吴小川. 系统性红斑狼疮: 从发病机制到新型靶向治疗[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(2): 234-240.

- [2] Huo, R., Huang, X., Yang, Y., *et al.* (2023) Potential Use of Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 1471-1478. <https://doi.org/10.2147/JIR.S397639>
- [3] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [4] Kariniemi, S., Rantalaiho, V., Virta, L.J., *et al.* (2022) Malignancies among Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Patients and Their Survival. *Lupus*, **31**, 1750-1758. <https://doi.org/10.1177/09612033221131501>
- [5] Gürsoy, V., Sadri, S. and Ermurat, S. (2023) Evaluation of Acquired and Hereditary Risk Factors for the Development of Thromboembolism in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **34**, 478-486. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001253>
- [6] 沈南, 赵毅, 段利华, 等. 系统性红斑狼疮诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 775-784.
- [7] 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.
- [8] 单慧亭, 孟岩, 陈迹, 等. 糖皮质激素联合免疫抑制剂致系统性红斑狼疮患者感染预测模型[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(14): 1588-1592.
- [9] Lourdudoss, C., Hafström, I., Frostegård, J., *et al.* (2016) The Association between Diet and Glucocorticoid Treatment in Patients with SLE. *Lupus Science & Medicine*, **3**, e000135. <https://doi.org/10.1136/lupus-2015-000135>
- [10] Zou, Y.F., Xu, J.H., Gu, Y.Y., *et al.* (2016) Single Nucleotide Polymorphisms of HSP90AA1 Gene Influence Response of SLE Patients to Glucocorticoids Treatment. *Springerplus*, **5**, Article No. 222. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1911-4>
- [11] 尤含笑. 系统性红斑狼疮发生静脉血栓栓塞风险预测模型的建立及免疫球蛋白 G 糖基化标志物的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [12] Fillatreau, S., Manfroi, B. and Dörner, T. (2021) Toll-Like Receptor Signalling in B Cells during Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 98-108. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
- [13] Fan, Y., Gao, D. and Zhang, Z. (2022) Telitacicept, a Novel Humanized, Recombinant TACI-Fc Fusion Protein, for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs Today (Barc)*, **58**, 23-32. <https://doi.org/10.1358/dot.2022.58.1.3352743>
- [14] 林千祺, 许夏雨, 邢诒喜, 等. 泰它西普联合标准方案治疗 III-V 型活动性狼疮肾炎临床观察[J]. 中国药业, 2023, 32(12): 97-100.
- [15] 陈燕, 张雨婷, 何雨谣, 等. 泰它西普与贝利尤单抗在狼疮肾炎治疗中的应用效果及安全性比较[J]. 山东医药, 2024, 64(5): 74-77.
- [16] Salazar-Camarena, D.C., Ortíz-Lazareno, P., Marín-Rosales, M., *et al.* (2019) BAFF-R and TACI Expression on CD3+ T Cells: Interplay among BAFF, APRIL and T Helper Cytokines Profile in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*, **114**, 115-127. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.008>
- [17] Shi, F., Xue, R., Zhou, X., *et al.* (2021) Telitacicept as a BLYS/APRIL Dual Inhibitor for Autoimmune Disease. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **43**, 666-673. <https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1973493>
- [18] Sun, W., Yan, S., Yang, C., *et al.* (2022) Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomes Ameliorate Lupus by Inducing M2 Macrophage Polarization and Regulatory T Cell Expansion in MRL/Lpr Mice. *Immunological Investigations*, **51**, 1785-1803. <https://doi.org/10.1080/08820139.2022.2055478>
- [19] Marinho, A., Delgado, A.J., Fortuna, J., *et al.* (2023) Biological Therapy in Systemic Lupus Erythematosus, Antiphospholipid Syndrome, and Sjögren's Syndrome: Evidence- and Practice-Based Guidance. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1117699. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117699>
- [20] Lou, H., Ling, G.S. and Cao, X. (2022) Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: From Immunopathology to Therapeutic Target. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102861. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102861>
- [21] Savelli, S.L., Roubey, R., Kitzmiller, K.J., *et al.* (2019) Opposite Profiles of Complement in Antiphospholipid Syndrome (APS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) among Patients with Antiphospholipid Antibodies (aPL). *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 885. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00885>
- [22] Pons-Estel, G.J., Andreoli, L., Scanzi, F., *et al.* (2017) The Antiphospholipid Syndrome in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, **76**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.10.004>
- [23] Erton, Z.B. and Erkan, D. (2022) Treatment Advances in Antiphospholipid Syndrome: 2022 Update. *Current Opinion in Pharmacology*, **65**, Article ID: 102212. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102212>
- [24] Wang, Y., Lin, X., Wu, Q., *et al.* (2015) Thrombophilia Markers in Patients with Recurrent Early Miscarriage. *Clinical Laboratory*, **61**, 1787-1794. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2015.150603>

- [25] Cocco, C., Manca, E., Corda, G., *et al.* (2023) Brain-Reactive Autoantibodies in Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1157149. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157149>
- [26] 盛良驹. Anti- β 2GPI/ β 2GPI 复合物诱导促凝和炎性分子表达及血栓形成机制研究[D]: [博士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [27] Drosos, G.C., Vedder, D., Houben, E., *et al.* (2022) EULAR Recommendations for Cardiovascular Risk Management in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, Including Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **81**, 768-779. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221733>
- [28] 李延辉, 谢敏如, 叶仕英, 等. 结肠癌及癌前病变中 APRIL 和 Caspase-3 蛋白的表达及其作用[J]. 中国医药导报, 2016, 13(14): 92-95.
- [29] Samy, E., Wax, S., Huard, B., *et al.* (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>
- [30] 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>
- [31] La Cava, A. (2013) Targeting the BLYS-APRIL Signaling Pathway in SLE. *Clinical Immunology*, **148**, 322-327. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.11.010>
- [32] Fairfax, K., Mackay, I.R. and Mackay, F. (2012) BAFF/BLYS Inhibitors: A New Prospect for Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *IUBMB Life*, **64**, 595-602. <https://doi.org/10.1002/iub.1046>
- [33] Stadanlick, J.E., Kaileh, M., Karnell, F.G., *et al.* (2008) Tonic B Cell Antigen Receptor Signals Supply an NF-KappaB Substrate for Prosurvival BLYS Signaling. *Nature Immunology*, **9**, 1379-1387. <https://doi.org/10.1038/ni.1666>
- [34] Möckel, T., Basta, F., Weinmann-Menke, J., *et al.* (2021) B Cell Activating Factor (BAFF): Structure, Functions, Autoimmunity and Clinical Implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102736. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102736>
- [35] Zouali, M. and Uy, E.A. (2013) Belimumab Therapy in Systemic Lupus Erythematosus. *BioDrugs*, **27**, 225-235. <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0031-8>
- [36] Arbitman, L., Furie, R. and Vashistha, H. (2022) B Cell-Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102873. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102873>
- [37] Hubben, A. and McCrae, K.R. (2023) How to Diagnose and Manage Antiphospholipid Syndrome. *Hematology, ASH Education Program*, **2023**, 606-613. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000493>
- [38] 张晓宇, 舒强. 生物制剂联合治疗在抗磷脂综合征中的应用[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2023, 44(12): 881-889.
- [39] 杨佳, 高洁, 赵文静, 等. 泰它西普在 IgA 肾病和狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(19): 51-56.
- [40] Myette, J.R., Kano, T., Suzuki, H., *et al.* (2019) A Proliferation Inducing Ligand (APRIL) Targeted Antibody Is a Safe and Effective Treatment of Murine IgA Nephropathy. *Kidney International*, **96**, 104-116. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.031>
- [41] Aguirre-Valencia, D., Ríos-Serna, L.J., Posso-Osorio, I., *et al.* (2020) Expression of BAFF, APRIL, and Cognate Receptor Genes in Lupus Nephritis and Potential Use as Urinary Biomarkers. *Journal of Translational Autoimmunity*, **3**, Article ID: 100027. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100027>
- [42] Frostegård, J. (2023) Systemic Lupus Erythematosus and Cardiovascular Disease. *Journal of Internal Medicine*, **293**, 48-62. <https://doi.org/10.1111/joim.13557>
- [43] Tsuchida, Y., Shoda, H., Sawada, T., *et al.* (2023) Role of Autotaxin in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **10**, Article ID: 1166343. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1166343>
- [44] Bhaskar, L. and Nagaraju, G.P. (2019) Clinical and Immunogenetic Aspects of Systemic Lupus Erythematosus. *Critical Reviews™ in Immunology*, **39**, 343-360. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033247>