



贝利尤单抗在诱导系统性红斑狼疮病情缓解过程中的作用及安全性

郭文静, 王信, 王健, 张嵩, 孙超, 杨慧敏, 谢长好

引用本文:

郭文静,王信,王健,张嵩,孙超,杨慧敏,谢长好. 贝利尤单抗在诱导系统性红斑狼疮病情缓解过程中的作用及安全性[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(4): 448-452.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.007>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

系统性红斑狼疮患者外周血浆细胞样树突状细胞的变化及意义

The change of plasmacytoid dendritic cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients and its significance

蚌埠医学院学报. 2016, 41(8): 995-999 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.08.005>

系统性红斑狼疮病人外周血血清TGF- β 1的表达及临床意义

Expression of TGF- β 1 in peripheral blood from patients with systemic lupus erythematosus and its clinical significance

蚌埠医学院学报. 2019, 44(7): 868-871,875 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.07.007>

平均血小板体积/血小板比值与系统性红斑狼疮活动性的相关性分析

Correlation analysis between mean platelet volume/platelet ratio and systemic lupus erythematosus activity

蚌埠医学院学报. 2018, 43(1): 81-83 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.01.024>

SLE病人外周血sCD28、sCD137水平及临床意义

Levels and clinical significance of sCD28 and sCD137 in peripheral blood of SLE patients

蚌埠医学院学报. 2022, 47(10): 1364-1366 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.008>

小剂量骨化三醇联合碳酸司维拉姆对血液透析病人慢性肾脏病-矿物质和骨异常的影响

Effects of low-dose calcitriol combined with sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral and bone abnormalities in hemodialysis patients

蚌埠医学院学报. 2023, 48(4): 482-485,489 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.015>

贝利尤单抗在诱导系统性红斑狼疮病情缓解过程中的作用及安全性

郭文静¹, 王 信¹, 王 健¹, 张 嵩¹, 孙 超¹, 杨慧敏², 谢长好¹

[摘要] **目的:** 了解贝利尤单抗在诱导活动性系统性红斑狼疮(SLE)缓解过程中的作用及安全性。**方法:** 选择符合入组条件的SLE病人31例作为观察组,在病情活动期常规治疗的基础上联合应用贝利尤单抗3~6个月;选取同期常规治疗的SLE病人作为对照组,比较2组治疗前后相关实验室指标、SLE病情活动指数(SLEDAI评分)、糖皮质激素剂量的变化及不良事件的发生情况,统计学分析2组的病情变化与安全性观测指标。**结果:** 治疗3个月后,2组CRP、ESR、IgG、ANA定量、dsDNA定量、抗核小体抗体定量、SLEDAI评分及泼尼松剂量均低于治疗前,C3、C4、血小板计数高于治疗前,且治疗后的观察组C4水平、血小板计数高于对照组,dsDNA定量水平、SLEDAI评分低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。观察组20例应用贝利尤单抗6个月,其CRP、ESR、IgG、C3、C4、dsDNA定量、抗核小体抗体定量、SLEDAI评分及泼尼松剂量在不同时间段进行对比差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。2组在治疗随访期间耐受性较好。**结论:** 贝利尤单抗联合常规治疗应用于SLE病人,可以提升治疗效果,使病情早期得到改善,持续性治疗,获益率更高,同时具有良好的安全性。

[关键词] 系统性红斑狼疮;贝利尤单抗

[中图分类号] R 593.241

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.04.007

Role and safety of belimumab in inducing remission of systemic lupus erythematosus

GUO Wen-jing¹, WANG Xin¹, WANG Jian¹, ZHANG Song¹, SUN Chao¹, YANG Hui-min², XIE Chang-hao¹

(1. Department of Rheumatology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Rheumatology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] **Objective:** To understand the role and safety of belimumab in inducing remission of systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: A total of 31 patients with SLE who met the inclusion conditions were selected as the observation group, belimumab was combined with routine treatment for 3–6 months in the active phase of the disease. Patients with SLE treated with routine therapy in the same period were selected as the control group. The changes of laboratory indicators, disease activity index of systemic lupus erythematosus (SLEDAI score), change in glucocorticoid dose and adverse events were compared between the two groups before and after treatment. The illness changes and safety observation indexes of the two groups were statistically analyzed. **Results:** After 3 months of treatment, the CRP, ESR, IgG, ANA, dsDNA, anti-nucleosome antibody, SLEDAI score and prednisone dose in the two groups were

lower than those before treatment, and the C3, C4 and platelet count were higher than those before treatment. The C4 level and platelet count in the observation group after treatment were higher than those in the control group, while the dsDNA and SLEDAI score were lower than those in the control group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). In the observation group, 20 patients were treated with belimumab for 6 months, and their CRP, ESR, IgG, C3, C4, dsDNA, anti-nucleosome antibody, SLEDAI score

[收稿日期] 2022-10-18 **[修回日期]** 2023-01-11

[基金项目] 安徽省自然科学基金面上项目(2108085MH258)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 风湿免疫科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院第二附属医院 风湿免疫科, 安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 郭文静(1986-), 女, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 谢长好, 博士研究生导师, 主任医师, 教授. E-mail: uglboy2021@126.com

[9] MICKIEWICZ B, TAM P, JENNE CN, *et al.* Integration of metabolic and inflammatory mediator profiles as a potential prognostic approach for septic shock in the intensive care unit [J]. Crit Care, 2015, 19(1): 11.

[10] CLERE-JEHL R, HELMS J, KASSEM M, *et al.* Septic shock alters mitochondrial respiration of lymphoid cell-lines and human peripheral blood mononuclear cells; the role of plasma [J]. Shock, 2018, 51(1): 1.

[11] RICHÉ F, CHOUSTERMAN BG, VALLEUR P, *et al.* Protracted

immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 42.

[12] AIMO A, JANUZZI JL JR, MUELLER C, *et al.* Admission high-sensitivity troponin T and NT-proBNP for outcome prediction in acute heart failure [J]. Int J Cardiol, 2019, 293: 137.

[13] SALAH K, STIENEN S, PINTO YM, *et al.* Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction [J]. Heart, 2019, 105(15): 1.

(本文编辑 刘梦楠)

and prednisone dose were significantly different in different time periods ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The two groups were well tolerated during the treatment and follow-up. **Conclusions:** Belimumab combined with routine treatment can improve the therapeutic effect in patients with SLE, significantly improve the condition in the early stage, have higher benefit rate with continuous using and have good safety.

[**Key words**] systemic lupus erythematosus; belimumab

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种可以引起多器官多系统损害的慢性炎症性自身免疫疾病, 病因复杂, 发病机制尚未完全明确, 研究^[1]表明 B 细胞异常活化在其发病过程中发挥重要作用。SLE 病人体内存在高水平的 B 细胞激活因子 (bcell activating factor, BAFF), 刺激异常 B 细胞不断分化, 产生大量自身抗体及炎症介质, 造成组织器官损伤^[2]。贝利尤单抗是首个作用于 BAFF 的抑制剂, 是一种重组的完全人源化的免疫球蛋白 G1 λ 单克隆抗体, 能与可溶性 BAFF 高亲和力结合并抑制其活性^[3]。2019 年 EULAR 更新的关于 SLE 管理建议指出, 对于持续活动性或肾脏外受累 SLE 病人, 在激素、羟氯喹及免疫抑制剂治疗后, 病情仍控制不佳或激素减量困难 (泼尼松剂量 ≤ 7.5 mg/d) 的病人, 可考虑加用贝利尤单抗治疗; 此外, 对于疾病持续活动状态, 尤其是高疾病活动状态 (SLEDAI > 10 分)、泼尼松剂量 > 7.5 mg/d 和血清学活动 (C3/C4 低、抗 dsDNA 滴度高) 的病人, 应用贝利尤单抗的受益率更高^[4]。本研究将对贝利尤

单抗在诱导 SLE 病情缓解过程中的作用及安全性进行观察, 以评价其在临床中疗效。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 9 月至 2022 年 3 月在蚌埠医学院第一附属医院和蚌埠医学院第二附属医院风湿免疫科常规治疗基础上联合贝利尤单抗治疗活动期 SLE 病人 31 例作为观察组, 其中女 29 例, 男 2 例, 平均年龄 (34.23 ± 10.74) 岁, 平均病程 (5.26 ± 4.63) 年; 同时选取同期临床条件相似的常规治疗的 SLE 病人作为对照组, 其中女 28 例, 男 3 例, 平均年龄 (31.32 ± 9.37) 岁, 平均病程 (5.00 ± 4.53) 年。2 组病例均符合 2019 年 EULAR/ACR 关于 SLE 诊断标准, 2 组 C 反应蛋白 (CRP)、红细胞沉降率 (ESR)、免疫球蛋白 G (IgG)、补体 C3、补体 C4、ANA 定量、dsDNA 定量、抗核小体抗体定量, SLE 疾病活动指数评分 (SLEDAI 评分) 以及糖皮质激素使用情况等临床资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1), 治疗观察周期为 3 ~ 6 个月。

表 1 2 组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	男	女	年龄/岁	病程/年	皮肤 黏膜损害	肌肉 骨骼损害	血液 系统损害	白细胞 减少	血小板 减少	肾脏 损害	多浆 膜腔积液	神经 系统损害	CRP/ (mg/L)	ESR/ (mm/h)
观察组	31	2	29	34.23 ± 10.74	5.26 ± 4.63	13	14	15	11	15	16	4	3	5.69 ± 3.12	32.16 ± 17.67
对照组	31	3	28	31.32 ± 9.37	5.00 ± 4.53	15	13	13	9	13	15	5	2	5.17 ± 5.89	31.48 ± 17.96
χ^2	—	0.22	1.14*	0.22*	0.26	0.07	0.26	0.30	0.26	0.07	0.13	0.22	0.43*	0.15*	
P	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

分组	IgG/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)	ANA 定量/ (U/mL)	dsDNA 定量/ (U/mL)	抗核小体 抗体定量/(U/mL)	SLEDAI 评分/分	糖皮质 激素	羟氯喹	环磷 酰胺	吗替麦考 酚酯	环孢素	他克莫司	来氟米特
观察组	14.01 ± 5.25	0.53 ± 0.20	0.09 ± 0.05	384.07 ± 131.97	173.15 ± 104.21	54.94 ± 45.96	9.71 ± 5.22	31	31	5	20	3	2	1
对照组	14.39 ± 4.81	0.53 ± 0.16	0.08 ± 0.02	371.36 ± 106.30	209.42 ± 77.00	55.19 ± 50.98	9.23 ± 3.73	31	31	7	19	2	1	2
χ^2	0.29*	0.09*	1.00*	0.42*	1.55*	0.02*	0.42*	—	—	0.41	0.07	0.22	0.35	0.35
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	—	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

*示 t 值

1.2 研究方法 按照临床试验类型设计本研究, 比较 2 组病人在治疗基线期及治疗 3 个月后相关实验室指标变化。同时再对 20 例应用贝利尤单抗 6 个月的病人, 纵向比较时间变化对上述指标的影响, 从而更全面地观察贝利尤单抗的疗效。

1.3 统计学方法 采用配对 t 检验、两独立样本 t

(或 t') 检验和 χ^2 检验, 单因素重复测量的方差分析和 Bonfferoni t 检验。

2 结果

2.1 2 组治疗前后实验室指标的比较 治疗前 2 组实验室指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);

治疗 3 个月后,2 组 CRP、ESR、IgG、ANA 定量、dsDNA 定量、抗核小体抗体定量均低于治疗前,C3、C4 高于治疗前,且治疗后的观察组 C4 水平高于对照组,dsDNA 定量水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2)。

2.2 2 组治疗 3 个月前后 SLEDAI 评分和糖皮质激素剂量的比较 治疗前 2 组 SLEDAI 评分和糖皮质激素剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组 SLEDAI 评分及泼尼松剂量均低于治疗前,且观察组 SLEDAI 评分低于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$),2 组治疗后泼尼松剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

2.3 2 组治疗 3 个月前后血小板计数及 24 h 尿蛋

白定量的比较 对于合并血小板减少和肾脏损害的 2 组病人,治疗前后进行比较,2 组血小板计数均高于治疗前,且观察组血小板计数高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$);治疗后 2 组合并肾脏损害的病人尿蛋白定量差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

2.4 贝利尤单抗治疗 6 个月前后 SLE 病人相关实验室指标、SLEDAI 评分比较 观察组 20 例应用贝利尤单抗 6 个月,其 CRP、ESR、IgG、C3、C4、dsDNA 定量、抗核小体抗体定量、SLEDAI 评分及泼尼松剂量在不同时间段进行对比差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 5)。

表 2 2 组治疗 3 个月前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	CRP/(mg/L)	ESR/(mm/h)	IgG/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)	ANA 定量/ (U/mL)	dsDNA 定量/ (U/mL)	抗核小体 抗体定量/(U/mL)
治疗前									
观察组	31	5.69 ± 3.12	32.16 ± 17.67	14.01 ± 5.25	0.53 ± 0.20	0.09 ± 0.05	384.07 ± 131.97	173.15 ± 104.21	54.94 ± 45.96
对照组	31	5.17 ± 5.89	31.48 ± 17.96	14.39 ± 4.81	0.53 ± 0.16	0.08 ± 0.02	371.36 ± 106.30	209.42 ± 77.00	55.19 ± 50.98
t	—	0.43	0.15	0.29	0.09	1.00	0.42	1.55	0.02
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后									
观察组	31	2.21 ± 1.31**	21.84 ± 10.74**	11.43 ± 2.75*	0.73 ± 0.22**	0.15 ± 0.06**	319.45 ± 105.85**	77.26 ± 59.52**	32.00 ± 34.03*
对照组	31	3.07 ± 5.43*	20.68 ± 9.90**	12.08 ± 2.12*	0.76 ± 0.13**	0.11 ± 0.02**	275.68 ± 108.62*	124.07 ± 58.47**	31.39 ± 31.49*
t	—	0.86 [△]	0.44	1.04	0.54	3.52 [△]	1.61	3.12	0.07
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05

组内配对 t 检验:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;[△]示 t'值

表 3 2 组治疗 3 个月前后 SLEDAI 评分和泼尼松剂量的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	SLEDAI 评分/分	泼尼松 剂量/(mg/d)
治疗前			
观察组	31	9.71 ± 5.22	32.10 ± 12.70
对照组	31	9.23 ± 3.73	31.53 ± 11.86
t	—	0.42	0.18
P	—	>0.05	>0.05
治疗后			
观察组	31	4.74 ± 1.95**	15.08 ± 6.21*
对照组	31	6.19 ± 1.70*	15.32 ± 6.73*
t	—	3.12	0.15
P	—	<0.01	>0.05

组内配对 t 检验:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.5 安全性评估 2 组在治疗随访期间耐受性较好,未发生输液反应、过敏反应等严重不良事件,其中观察组治疗后出现 1 例上呼吸道感染,1 例肺部感染,总发生率 6.5%;对照组上呼吸道感染 2 例,

带状疱疹 1 例,总发生率 9.7%,2 组比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.00, P > 0.05$)。

表 4 2 组治疗 3 个月前后血小板计数及 24 h 尿蛋白定量的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n ₁	血小板计数/ (10 ⁹ /L)	n ₂	24 h 尿蛋白 定量(g/24 h)
治疗前				
观察组	15	24.47 ± 20.29	16	3.06 ± 2.42
对照组	13	25.85 ± 19.51	15	2.98 ± 2.03
t	—	0.18	—	0.10
P	—	>0.05	—	>0.05
治疗后				
观察组	15	161.27 ± 49.09**	16	1.26 ± 1.43**
对照组	13	124.69 ± 34.33**	15	1.70 ± 1.23*
t	—	2.25	—	0.90
P	—	<0.05	—	>0.05

组内配对 t 检验:与治疗前比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 应用贝利尤单抗 6 个月的 SLE 病人实验室指标及糖皮质激素剂量的变化 ($n = 20; \bar{x} \pm s$)

时间段	CRP/(mg/L)	ESR/(mm/h)	IgG/(g/L)	C3/(g/L)	C4/(g/L)	ANA 定量/ (U/mL)	dsDNA 定量/ (U/mL)	抗核小体抗体 定量/(U/mL)	SLEDAI 评分/分	泼尼松剂量/ (mg/d)
基线	4.94 ± 3.20**	34.05 ± 19.54**	14.06 ± 4.50**	0.53 ± 0.16**	0.09 ± 0.05**	381.15 ± 112.64	144.55 ± 100.51**	63.05 ± 51.72**	9.65 ± 5.35**	32.25 ± 14.12**
3 个月	1.98 ± 1.22	22.90 ± 11.87 [△]	11.47 ± 3.29	0.76 ± 0.27	0.15 ± 0.07	335.65 ± 127.12	76.45 ± 65.93 ^{△△}	37.26 ± 40.01 [△]	4.75 ± 2.38 [△]	15.13 ± 6.31 ^{△△}
6 个月	1.64 ± 1.24	14.70 ± 9.06	11.35 ± 2.84	0.68 ± 0.14	0.15 ± 0.04	323.90 ± 147.10	56.05 ± 62.41	21.58 ± 22.64	3.30 ± 1.22	12.00 ± 5.36
F	17.83	14.49	17.6	7.87	12.54	2.33	18.86	19.89	25.42	45.06
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	100.472	2 520.317	60.841	0.434	0.024	18 286.25	77 926.301	12 662.192	379.789	4 149.871

Bonferroni *t* 检验;与基线比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 3 个月比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3 讨论

本研究评估了贝利尤单抗在诱导 SLE 病人病情缓解过程中的有效性及安全性,31 例病人在治疗早期便开始显现疗效,达到临床及部分血清学缓解,且应用 6 个月的 20 例病人实现了病情持续改善和糖皮质激素的减量,总体耐受性较好。两项多中心随机安慰剂对照研究 (BLISS-52 和 BLISS-76) 表明贝利尤单抗联合标准治疗已显著提高 SRI (SLE 应答指数) 应答率,减少 SLE 疾病活动及严重复发,且在 SLE 病人中具有良好耐受性^[5-6]。

贝利尤单抗用于治疗自身抗体阳性的活动性 SLE 有着较好的有效性及安全性,但针对于狼疮性肾炎 (LN) 的研究证据相对较少。本研究中,肾损害的病人在接受贝利尤单抗治疗 3 个月后,病人 24 h 尿蛋白较治疗前有显著改善。一项基于 11 项研究的系统综述^[7] 显示,234 例接受贝利尤单抗治疗的活动性 LN 病人,超过 50% 出现肾脏指标改善,且年复发率仅 1.7%;在基线 24 h 尿蛋白定量 > 1 g 的病人中,70% 的病人实现了肾脏缓解。近年一项为期 2 年的贝利尤单抗治疗 448 例 LN 的 3 期随机对照研究^[8] 显示,在标准治疗前提下,贝利尤单抗组的主要疗效肾反应及完全肾反应明显高于安慰剂组。由此可见,贝利尤单抗联合 SLE 标准治疗针对 LN 效果较好。本研究中 2 组病例在治疗 3 个月后比较未发现明显统计学差异,不排除与治疗时间较短有关,后续因病例数较少未行 6 个月后治疗观察,考虑后期可通过扩增样本,完善指标,延长观察周期,进一步探究贝利尤单抗对于狼疮肾损害的持续改善作用。

本研究发现,仅次于肾损害,血液系统损害在应用贝利尤单抗的 SLE 病人中占据相当比例,其中又以血小板减少更为突出,我们将继发血小板减少的 2 组 SLE 病人进行治疗前后比较发现,治疗后 2 组

血小板均较治疗前上升,且观察组血小板指标的改善更优于对照组。SLE 免疫相关性血小板减少是自身抗体介导血小板破坏增加,B 细胞的异常激活与分化是自身抗体的主要来源,贝利尤单抗通过结合可溶性 BAFF,抑制其活性,使自身抗体产生减少,据此我们推测,贝利尤单抗治疗 SLE 血小板减少可能有一定疗效,但具体机制尚需进一步探索。

本研究发现,治疗 3 个月观察组的补体 C4、dsDNA 定量及 SLEDAI 评分较对照组改善的更为突出,进一步对应用贝利尤单抗 6 个月的 SLE 病人相关实验室指标进行评估,发现 CRP、ESR、IgG、dsDNA 定量、抗核小体抗体定量及 SLEDAI 评分下降,补体 C3、C4 水平升高,疾病活动度明显降低,且实现了糖皮质激素减量。有研究^[9] 显示,23 例应用贝利尤单抗的 SLE 病人的 SLEDAI 评分在所有随访时间点均改善,治疗期间补体水平升高,dsDNA 抗体水平降低,泼尼松的平均剂量在所有时间点逐渐减少,并在 24 个月时达到最大的显著减少。一项来自意大利的大规模多中心研究显示,贝利尤单抗治疗第 6 个月时,SEDAI-2K 和抗 dsDNA 抗体滴度明显下降,且泼尼松剂量显著减少^[10]。CAVAZZANA 等^[11] 关于贝利尤单抗治疗过程中 SLE 自身抗体变化的观察研究显示,抗 dsDNA 抗体和 IgM- β 2GPI 抗体滴度在所有随访时间点均显著下降,抗 Sm 抗体滴度在治疗第 6 个月、抗核糖体抗体在第 6 个月和第 12 个月、抗 ACL 抗体滴度在第 18 个月出现显著改善。还有学者^[12] 开展的一项长达 13 年的延伸研究发现,完成研究的 96 例病人出现血清 IgG、抗 dsDNA 抗体及补体水平的持续改善。根据以上结果和本研究可以看出,贝利尤单抗能够改善 SLE 病人自身抗体和补体水平,有效控制病情,治疗早期阶段即可凸显疗效,持续应用获益率更高。

本研究中,贝利尤单抗联合 SLE 常规治疗,使糖皮质激素剂量明显下降,从而减轻长期大剂量应

用激素带来的危害。张奉春教授团队^[13]联合多家研究中心完成的针对东北亚 SLE 病人的贝利尤单抗Ⅲ期临床研究发现,在基线应用泼尼松 >7.5 mg/d 的 SLE 病人,使用贝利尤单抗后,明显改善疾病活动,同时糖皮质激素的使用量显著减少。一项来自美国的长达 2 年临床观察研究^[14]也显示标准治疗基础上联合贝利尤单抗治疗,可持续降低泼尼松的每日剂量。亦有研究^[15-16]显示贝利尤单抗能有效减少激素用量。羟氯喹和免疫抑制剂是 SLE 常规治疗的重要组成部分,虽然此类药物耐受性较好,但也可能会不同程度的引起骨髓抑制、血细胞减少、肝肾损伤及视网膜病变等,贝利尤单抗的联合应用,在控制 SLE 病情活动的同时,也逐步降低了免疫抑制剂的使用剂量。因此,对于激素减量困难或是担忧长期应用大量激素及免疫抑制剂而出现药物不良反应的病人,贝利尤单抗可能是一个不错的选择。

总之,相较于同类 B 细胞靶向药物,贝利尤单抗治疗 SLE 病人疗效及安全性更佳。随访研究^[13]显示,每年报告不良事件的发生率总体上保持稳定或呈现下降趋势,其中最常见不良事件为上呼吸道感染、尿路感染和鼻窦炎。本研究中出现 2 例感染事件,1 例上呼吸道感染,1 例肺部感染。由此可见,应用贝利尤单抗治疗过程中出现的感染事件需着重关注。本研究中 2 组病人治疗前后并未发生严重不良事件,整体耐受性较好。

[参 考 文 献]

- [1] TIPTON CM, HOM JR, FUCILE CF, *et al.* Understanding B-cell activation and autoantibody repertoire selection in systemic lupus erythematosus: a B-cell immunomics approach [J]. *Immunol Rev*, 2018, 284(1):120.
- [2] STOHL W. Inhibition of B cell activating factor (BAFF) in the management of systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6):623.
- [3] MURPHY G, ISENBERG DA. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(7):403.
- [4] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ALUNNO A, *et al.* 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(6):736.
- [5] NAVARRA SV, GUZMÁN RM, GALLACHER AE, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9767):721.
- [6] FURIE R, PETRI M, ZAMANI O, *et al.* A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(12):3918.
- [7] SCIASCIA S, RADIN M, YAZDANY J, *et al.* Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(3):287.
- [8] FURIE R, ROVIN BH, HOUSIAU F, *et al.* Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12):1117.
- [9] ANJO C, MASCARÓ JR JM, ESPINOSA G, *et al.* Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting [J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(6):469.
- [10] IACCARINO L, ANDREOLI L, BOCCI EB, *et al.* Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study [J]. *J Autoimmun*, 2018, 86:1.
- [11] CAVAZZANA I, KUMAR R, POZZARI C, *et al.* Autoantibodies' titre modulation by anti-BlyS treatment in systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2019, 28(9):1074.
- [12] WALLACE DJ, GINZLER EM, MERRILL JT. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7):1125.
- [13] ZHANG FC, BAE SC, BASS D, *et al.* A pivotal phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(3):355.
- [14] COLLINS CE, DALL'ERA M, KAN H, *et al.* Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSErve study in the USA [J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3(1):e000118.
- [15] OON S, HUQ M, GODFREY T, *et al.* Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled phase 3 trials for systemic lupus erythematosus [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2):221.
- [16] VON KEMPIS J, DUETSCH S, REUSCHLING N, *et al.* Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings: a retrospective analysis of results from the OBSErve study in Switzerland [J]. *Swiss Med Wkly*, 2019, 149:w20022.

(本文编辑 刘梦楠)