·综 述·

贝利尤单抗在系统性红斑狼疮治疗中的新进展

杨庆玲[1,2]，夏光涛[2*]

（1. 寿光市中医医院风湿病科，山东潍坊 262799；2. 山东第一医科大学附属省立医院风湿免疫科，山东济南 250021）

摘要：系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种可累及全身多系统的慢性弥漫性结缔组织疾病，病因机制尚不完全明确。目前，SLE 治疗方案仍以传统治疗药物为主，例如非甾体抗炎药、糖皮质激素及免疫抑制剂等。近年来，随着分子靶向治疗水平的不断提高，生物制剂治疗受到广泛关注，与传统治疗方法相比，生物制剂对自身反应性淋巴细胞或炎症介质的作用具有可选择性，可降低机体免疫功能损害及不良反应发生率。贝利尤单抗（belizumab）作为一种医用生物制剂，是首个作用于 B 淋巴细胞刺激因子的抑制剂。现就贝利尤单抗在 SLE 治疗中的新进展作一综述，以期为临床诊治提供参考。

关键词：贝利尤单抗；系统性红斑狼疮；生物制剂

中图分类号：R945；R593.24　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）01-0015-04

DOI：10.13683/j.wph.2022.01.004

New progress on belizumab in the treatment of systemic lupus erythematosus

YANG Qingling[1,2], XIA Guangtao[2*]

(*1. Department of Rheumatology, Shouguang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 262799, Shandong Province, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*)

Abstract: Systemic lupus erythematosus（SLE） is a chronic diffuse connective tissue disease involving multiple systems of the whole body. The etiology and mechanism are not completely clear. At present, the treatment of SLE is still dominated by traditional drugs, such as non steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids and immunosuppressants, etc. In recent years, with the continuous improvement of the level of molecular targeted therapy, relevant academic circles have begun to pay extensive attention to biological agent therapy. Compared with traditional treatment methods, biological agents have a selective effect on self reactive lymphocytes or inflammatory mediators, which can reduce the damage of immune function and the incidence of adverse reactions. Belizumab is a medical biological agent and the first inhibitor of B lymphocyte stimulating factor. This paper reviewed the new progress of belizumab in the treatment of SLE, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Key words: belizumab; systemic lupus erythematosus; biological agent

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种自身免疫性疾病，以多器官、多系统损害，存在多种自身抗体、病情易反复发作等为主要临床特征，以发热、皮疹、口腔黏膜溃疡、关节痛及多系统器官受累为主要临床表现。目前，SLE 的发病机制尚不完全明确，既往研究显示，SLE 可能与遗传基因、雌激素水平、病毒感染、免疫功能异常及环境因素等相关。

收稿日期：2021-10-13

作者简介：杨庆玲，硕士研究生，研究方向：风湿免疫病诊治。

通信作者：夏光涛，主任医师，研究方向：风湿免疫病诊治。

基金项目：山东省自然科学基金面上项目：miR-326与Th17/Treg、APE、Ref-1相互作用对自身免疫性肝炎影响研究（ZR2021MH265）

1 SLE 患者机体变化

SLE 可导致多种致病因子共同作用，T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞间的协调平衡关系发生紊乱，多克隆 B 淋巴细胞活化，产生多种自身抗体，与相应自身抗原结合后，产生免疫复合物并沉积于机体各部位；或在补体 C3、C4 参与下，SLE 导致机体组织发生炎症反应及坏死，自身耐受及自我识别功能发生紊乱，造成自身组织损害。以上情况可导致 SLE 患者出现多样性临床表现。若治疗不及时，则可造成受累组织发生不可逆损伤，最终甚至可导致死亡。

2 全球 SLE 患病及诊治现状

SLE 的发病率在世界范围内各不相同，目前全球 SLE 患病率约每 241 万中 10 例 [1-2]，我国 SLE 患病率约每 70 万 10 ～ 30 例 [3-4]，主要好发于 20 ～ 40 岁女性，集中于育龄期女性，男女发病比例约 1 ： 10 ～ 1 ： 12。近年来随着医疗技术的不断进步，SLE 患者 10 年生存率得到较大提高。然而，SLE 可对机体多脏器造成严重损害，如何更好地控制 SLE 病情活动，减少或延缓各脏器损伤，降低药物不良反应发生率，改善患者生活质量，仍是当前 SLE 治疗过程中亟需解决的问题。

3 贝利尤单抗（belizumab）治疗 SLE 相关研究

目前，治疗 SLE 的药物主要包括非甾体抗炎药、抗疟药、糖皮质激素及免疫抑制剂等。近年来，多种生物制剂逐渐被研发上市并应用于临床，主要原理为通过靶向作用于疾病发生发展过程中的某一机制或靶点，可选择性抑制机体自身反应的淋巴细胞，而对正常免疫功能无明显损伤，故不良反应较少。

B 细胞激活因子（B cell activating factor，BAFF）属于肿瘤坏死因子家族的一个超家族成员 [5]，主要通过骨髓细胞分泌，支持 B 细胞的存活及分化，在转换免疫球蛋白类别、T 细胞共刺激方面具有重要作用。有学者发现 SLE 患者的 BAFF 水平明显升高，且与 SLE 活动度及双链 DNA（double-stranded DNA，ds-DNA）的滴度相关，提示在 SLE 发病过程中 BAFF 至关重要。

贝利尤单抗是一种 B 淋巴细胞刺激因子（B lymphocyte stimulator，BLyS）的特异性抑制剂，是重组的全人源免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G2λ 单克隆抗体，可选择性地与可溶性 BLyS 进行高亲和力结合，阻断与受体的结合，抑制 B 细胞增殖，减少分化成可产生抗体的浆细胞，减少活化 B 细胞及浆细胞的数量，最终自身抗体产生减少，达到治疗 SLE 的目的 [6-7]。

目前，有 4 个关于贝利尤单抗治疗 SLE 的大型Ⅲ期临床研究，BLISS-52、BLISS-76 是其中 2 项，均采用随机、双盲、多中心的大型研究，评价了贝利尤单抗在治疗 SLE 上的安全性与有效性。在这 2 项研究中，SLE 患者接受标准治疗后，若抗核抗体或抗 ds-DNA 抗体仍为阳性，则以疾病活动评分≥ 6 分作为纳入标准。

BLISS-52 结果表明，贝利尤单抗低剂量组（51%）治疗 SLE 患者的有效率高于安慰剂组（44%）（$P < 0.05$），贝利尤单抗高剂量组有效率为 58%，各组间不良事件发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）[8]；贝利尤单抗组血清学指标改善，抗 ds-DNA 抗体滴度下降，同时改善低补体血症的情况；在治疗 24 ～ 52 周时，使用泼尼松剂量＞ 10 mg/kg 的患者，贝利尤单抗可降低其 50% 的泼尼松用量 [9]。

BLISS-76 研究时间为 76 周，北美及欧洲的 819 例 SLE 患者被纳入研究。治疗 52 周时，使用贝利尤单抗 10 mg/kg 组治疗 SLE 患者的有效率为 43.2%，安慰剂组为 33.5%（$P < 0.05$）。但治疗 76 周时，贝利尤单抗治疗 SLE 患者的有效率在各组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），这考虑可能与在 52 ～ 76 周时有 7% 的失访率有关。进一步将 SLE 活动度评分降幅增至≥ 5 分及≥ 10 分来评判疗效时，试验组和安慰剂组在 52 和 76 周时差异均有统计学意义（$P < 0.05$）[10]。在该临床研究中存在部分 SLE 肾炎（lupus nephritis，LN）患者，对这部分患者进行分析，结果显示试验组患者尿蛋白明显改善，LN 复发情况减少 [11]。

Strand 等 [12] 通过对以上两个研究数据的综合分析，发现贝利尤单抗组疗效明显优于安慰剂组，表明成年 SLE 患者接受标准治疗后自身抗体仍为阳性的患者，在联合贝利尤单抗治疗后，血清学指标 IgG 和抗 ds-DNA 抗体的滴度明显降低，补体 C3、C4 的水平升高。由于该临床研究纳入标准不包括重症 LN 患者及中枢神经系统 SLE 患者，故不能对这两类患者使用贝利尤单抗的疗效进行判定。目前该药正在进行针对 LN 患者的研究，该研究主要终点 SLE 反应指数的组间差异为 10%[9]，这与 LUNAR 研究及 BELONG 研究具有相似的研究结果，但该研究的样本量较后者明显增多，提示若后者样本量足够大，亦有可能同样获得阳性的统计学结果。

目前，一项贝利尤单抗治疗 LN 的Ⅲ期临床随机、双盲、安慰剂、对照研究（BLISS-LN，NCT01639339）正在进行 [13]。Furie 等 [10] 采用贝利尤单抗治疗难治性 SLE，结果显示贝利尤单抗治疗可使难治性 SLE 疾病反应指数显著降低，减少疾病活动度及病情严重发作次数，且具有良好的临床耐受性。贝利尤单抗可实现持续的疾病活动性控制，维持临床症状长期稳定，使患者长期预后得以改善，生活质量相对提高。而且，贝利尤单抗长期应用可持续减少糖皮质激素剂量，第 5 ～ 7 年中位激素用量减少≥ 50% ～ 55%，平均每天减少 2.0 ～ 4.0 mg，且不良事件未增加 [14]。另一项长达，6 年的随访研究报告显示，超过 85% 的 SLE 患者在标准治疗方案的基础上加用贝利尤单抗联合治疗 6 年后未出现进一步的器官损伤 [15]。BLISS-SC 研究纳入了中、重度 SLE 患者 839 例，为贝利尤单抗提供了一种新的用药方式，即皮下注射。在此之前，贝利尤单抗仅被允许静脉滴注给药 [16]。该研究显示，经过标准治疗后仍有高疾病活动度及自身抗体阳性的成年 SLE 患者，加用贝利尤单抗有助于控制 SLE 病情活动度，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，获益良好，对那些由于药物不良反应而抵触 SLE 标准治疗方案的患者，贝利尤单抗是一种较佳的选择。

4 贝利尤单抗治疗 SLE 的方案

贝利尤单抗 1 mg/kg、10 mg/kg 静脉滴注，200 mg 皮下注射疗效（去除安慰剂效应后）在治疗第 52 周分别为 6.8%、11.8%、14.8%。200 mg 皮下注射疗效稍优于 10 mg/kg 静脉滴注的疗效；200 mg 皮下注射一周 1 次给药较 10 mg/kg 静脉滴注 4 周 1 次给药有更高的稳态谷浓度，但稳态谷浓度与疗效的相关性分析需进一步增加临床研究药代动力学与药效动力学数据后方能进一步探索。在给药前要适当给予预防性用药，以预防输液反应和药物过敏反应。目前，对于贝利尤单抗与其他药物合并用药的物理或生化相容性研究尚未开展。不建议将本品与其他药物同时经同一静脉给药 [17]。

5 贝利尤单抗安全性

贝利尤单抗安全性评价的一项Ⅲ期临床研究纳入了 867 例 SLE 患者 [9]，采用多中心、随机、安慰剂控制进行研究，随机将受试者分成贝利尤单抗 1 mg/kg 组、10 mg/kg 组、对照组，在治疗当天，在第 2 周、第 4 周分别给予贝利尤单抗进行静脉滴注，维持 1 h，此后每隔 4 周给予静脉滴注 1 次直至第 48 周治疗结束。经过 52 周的治疗期和 8 周的随访观察期，结果显示各组不良反应、严重不良反应（感染等）、实验室异常、因不良反应而停药的事件发生率差异均无统计学意义（$P > 0.05$），无恶性疾病的报道，可见贝利单抗安全性相对较高。

6 结语

目前，治疗 SLE 的方案较多，但大多靶向选择性较差，且不良反应较多，患者接受度较低。近年来，随着对 SLE 发病机制研究的不断深入，治疗 SLE 的新药不断被研发并逐步应用于临床。生物制剂贝利尤单抗为 SLE 患者提供了一个全新的治疗方案，与标准治疗结合可获得更好的疗效，对后期更多生物制剂的研发给予参考。

参考文献：

[1] Rees F, doherty M, Grainge MJ, *et al*. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies[J]. Rheumatology, 2017, 56(11): 1945-1961.

[2] 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.

[3] Li M, Zhang W, Leng X, *et al*. Chinese SLE Treatment and Research Croup(CSTAR) registry: Ⅰ. major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2013, 22(11): 1192-1199.

[4] Zhang S, Su J, Li X, *et al*. Chinese SLE Treatment and Research Croup(CSTAR) registry: Ⅴ. gender impact on Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2015, 24(12): 1267-1275.

[5] Yang J, Pospisil R, Ray S, *et al*. Investigations of a rabbit(Orye-tolagns eunieulus)model of systemic lupus erythematosus(SLE), BAFF and its receptors[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8494.

[6] Dennis GJ. Belimumab: a BLyS-specific inhibitor for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 91(1): 143-149.

[7] Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: a BLyS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus[J]. Ann Pharmacother, 2010, 44(12): 1955-1961.

[8] Tocoian A, Buchan P, Kirby H, *et al*. First-in-human trial of the safety, pharmacokinetics and immunogenicity of a PEGylated anti-CD40L antibody fragment(CDP7657) in healthy individuals and patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2015, 24(10): 1045-1056.

[9] Navarra SV, Guzman 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): 721-731.

[10] 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): 3918-3930.

[11] Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, *et al*. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE[J]. Lupus, 2013, 22(1): 63-72.

[12] Strand V, Levy RA, Cervera R, *et al*. Improvements in health-related quality of life with belimumab a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(5): 838-844.

[13] Sciascia S, Talavera-Garcia E, Roccatello D, *et al*. Upcoming biological therapies in systemic lupus erythematosus[J]. Int lmmunopharmaeol, 2015, 27(2): 189-193.

[14] Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, *et al*. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. J Rheumatol, 2014, 41(2): 300-309.

[15] Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, *et al*. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care[J]. Lupus, 2016, 25(7): 699-709.

[16] Stohl W, Schwarting A, Okada M, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(5): 1016-1027.

[17] 张凌霄, 李婷, 许羚, 等. 贝利木单抗治疗系统性红斑狼疮的模型化疗效评[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(2): 174-181.

(编辑：虞 瑛)