1 例贝利尤单抗治疗狼疮肾炎合并慢性肾功能衰竭患者效果分析

宋珂欣，张　燕，李学俭，姜清丽*
（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：狼疮肾炎（lupus nephritis，LN）是系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）的严重并发症之一，常导致狼疮肾功能衰竭（renal failure，RF）的发生，而 RF 是 SLE 患者常见的死亡原因之一。现通过报道 1 例 LN 合并慢性 RF（chronic renal failure，CRF）的患者在接受免疫吸附、血浆置换、药物治疗联合血液透析等多种治疗方案后，在原有治疗基础上加用贝利尤单抗（belimumab）治疗，SLE 疾病活动评分下降，患者血清学指标有较佳改善，病情缓解，激素用量减少。通过分析此病例，旨在进一步推广贝利尤单抗联合用药治疗 LN 合并 CRF 患者的有效性。

关键词：贝利尤单抗；狼疮肾炎；慢性肾衰竭
中图分类号：R593.241；R692.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）07-0891-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.014

Efficacy of belimumab in the treatment of lupus nephritis complicated with chronic renal failure

SONG Kexin, ZHANG Yan, LI Xuejian, JIANG Qingli*
(*Department of Rheumatology and Immunology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong Province, China*)

Key words: belimumab; lupus nephritis; chronic renal failure

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种因免疫调节功能紊乱、产生多种自身抗体进而引起全身多器官系统损害的自身免疫性疾病。有 25% ～ 60% 的 SLE 患者存在狼疮肾炎（lupus nephritis，LN），LN 是 SLE 最常见的靶器官损害之一[1]。激素和免疫抑制剂作为 LN 的诱导治疗，长期应用的不良反应较大，部分患者疗效欠佳。临床研究证明，贝利尤单抗联合常规治疗可显著改善 LN 患者的肾脏应答，且安全性好[2]。但目前尚无贝利尤单抗用于 LN 合并慢性肾功能衰竭（chronic renal failure，CRF）的文献报道。现报道 1 例贝利尤单抗在 LN 合并 CRF 患者中的应用，旨在进一步推广贝利尤单抗联合用药治疗 LN 合并 CRF 患者的有效性，报道如下。

收稿日期：2021-12-28
作者简介：宋珂欣，主管护师，研究方向：风湿免疫疾病护理。
通信作者：姜清丽，副主任护师，研究方向：内科护理。

1　病例资料

患者，女，35 岁，因“多关节疼痛，一过性发热 2 个月”于 2015 年 11 月 20 日入院。患者自述 2 个月前自然流产后出现多关节的疼痛，主要为双近端指间关节、双腕关节、双踝关节压痛，偶有双手遇冷变白、变紫、变红及发麻，并出现发热，体温最高达 39.2 ℃，有咳嗽，在当地诊所接受治疗后效果不佳。患者来我院就诊，查多种自身抗体阳性，考虑为系统性红斑狼疮收住院。入院后完善检查：血红蛋白（hemoglobin，Hb）97 g/L，血清白蛋白 32.1 g/L，红细胞沉降率（erythrocyte sedimentation rate，ESR）60 mm/h，补体 C3 0.22 g/L，补体 C4 ＜ 0.06 g/L。11 月 24 日，抗双链 DNA 抗体 6 966.7 RU/ml（10 倍稀释），给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠＋硫酸羟氯喹片＋吗替麦考酚酯分散片治疗。并给予 2 次免

疫吸附治疗。11 月 27 日，抗双链 DNA 抗体降至 2 436.36 RU/ml(4 倍稀释)，患者好转出院，嘱其规律服药，按时复查。

2016 年 12 月 15 日，患者因“全身浮肿 1 周”再次住院，诊断为 LN。查体：双眼睑、双下肢水肿。完善检查：红细胞 3.18×10^{12}/L，Hb 83 g/L，ESR 45 mm/h，抗核抗体(antinuclear antibody，ANA) 1∶1 000，抗双链 DNA 抗体＞ 800 RU/ml，24 h 尿蛋白 9.23 g/L。入院后在注射用甲泼尼龙琥珀酸钠＋吗替麦考酚酯分散片治疗基础上，加用环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX) 静脉滴注，患者好转出院。

2017 年 3 月 7 日，患者因“确诊为 SLE 3 年，晕厥伴意识丧失、贫血 1 d”入院，确诊为 SLE、LN、心肌损害、贫血和低免疫球蛋白(immunoglobulin，Ig)G 血症。辅助检查示：ANA 1∶100、抗双链 DNA 抗体 52.82 RU/ml；血常规示：红细胞 2.35×10^{12}/L，Hb 67 g/L；ESR ＞ 81 mm/h；血清白蛋白 23.5 g/L；24 h 尿蛋白 3.22 g/L。给注射用甲泼尼龙琥珀酸钠＋人 Ig 治疗，好转后出院。

2017 年 6 月 29 日，患者再次入院，诊断为 SLE、LN 及 CRF。入院查体：神志清，激素面容，贫血貌，双眼结膜苍白，舌边缘可见豆粒大溃疡，四肢指、趾甲苍白，四肢关节无肿胀，压痛。双下肢轻度水肿。完善检查：ANA 1∶320，抗双链 DNA 抗体＞ 800 RU/ml，红细胞 1.97×10^{12}/L，Hb 54 g/L，血小板 74×10^{9}/L；ESR ＞ 140 mm/h；血清白蛋白 20.7 g/L，BUN 37.2 mmol/L，Scr 787 μmol/L，血钾 6.0 mmol/L；24 h 尿蛋白 5.63 g/L。肾脏穿刺病理检查结果显示，结合临床符合 LN(WHOW Ⅳ-GA/e 型，活动性指数 18 分，慢性化指数 8 分)。B 超示：双肾动脉流速降低，阻力增强，符合肾实质损害。入院后给予人 Ig ＋注射用甲泼尼龙琥珀酸钠冲击治疗，4 次血浆置换，CTX 0.4 g 静脉治疗，并于 7 月 28 日始进行规律血液透析。患者治疗后复查：ANA 1∶100，抗双链 DNA 抗体 143.1 RU/ml；ESR 40 mm/h；血清白蛋白 27.5 g/L，BUN 11.6 mmol/L，Scr 540 μmol/L，患者好转出院，出院后规律透析，同时按时服用泼尼松＋硫酸羟氯喹片＋吗替麦考酚酯片。

2 诊疗经过

2020 年，患者因抗双链 DNA 抗体滴度增高，补体水平低，头晕、全身乏力 2 年再次入院，查体：舌边缘可见一豆粒大溃疡，听诊双肺呼吸音粗，指关节、肘关节畸形，关节压痛。辅助检查显示：抗双链 DNA 抗体＞ 800 RU/ml，补体 C3 0.5 g/L，补体 C4 0.24 g/L。SLE 活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index，SLEDAI)10 分。符合贝利尤单抗(belimumab)说明书规定的适应证：常规治疗基础上仍具有高疾病活动(如抗双链 DNA 抗体阳性及低补体、疾病活动度评分＞ 8 分)的活动性、自身抗体阳性的 SLE 5 岁及以上患者。

2020 年 5 月 7 日，患者在常规治疗基础上加用贝利尤单抗治疗 10 mg/kg。使用方法为：①贝利尤单抗的复溶：从冰箱拿出贝利尤单抗后，室温下静置 10 ～ 15 min。每支贝利尤单抗 120 mg 使用 1.5 ml 灭菌注射用水复溶。复溶后，勿剧烈摇晃，约 10 ～ 15 min 完成复溶。②贝利尤单抗的稀释：从 250 ml 生理盐水输液袋中抽出部分液体弃去，随后将所需相同体积的复溶溶液加入至生理盐水输液袋中，倒置输液袋混合溶液。③贝利尤单抗的输注：输液前用生理盐水冲管，地塞米松(dexamethasone)5 mg 静脉推注，然后将配置好的贝利尤单抗溶液用输液泵匀速泵入，输液时间大于 1 h，输液后生理盐水冲管。④输液中观察：在输液过程中，严密观察患者有无过敏反应，如皮肤瘙痒、恶心、头痛、呼吸困难等。一旦发生过敏反应，立即停药，并给予抗过敏处理。

此患者在第一次使用贝利尤单抗过程中及使用后未出现不良反应，并自诉头晕和乏力症状减轻，复查结果示：抗双链 DNA 抗体降至 401.22 RU/ml，补体 C3 上升至 0.6 g/L，补体 C4 上升至 0.28 g/L。

之后，患者于 D14、D28 及此后每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg，患者用药 56 周后，自述未再出现关节疼痛、口腔溃疡。复查抗双链 DNA 抗体 400.38 RU/ml，补体 C3 0.58 g/L，补体 C4 0.26g/L。

患者用药 80 周后，抗双链 DNA 抗体降至 367.43 RU/ml，补体 C3 上升至 0.73 g/L，补体 C4

表 1 贝利尤单抗治疗前后各指标变化比较

Table 1 Comparison of changes of various indicators before and after treatment with baileyumab

临床指标(参考值)	首次使用前	第8周使用前	第28周使用前	第32周使用前	第44周使用前	第56周使用前	第76周使用前	第80周使用前
白细胞 ($3.5\sim9.5\times10^9$/L)	12.74	12	12.27	9.68	7.78	9.7	12.27	8.26
红细胞 ($3.8\sim5.1\times10^{12}$/L)	3.07	3.27	4.64	4.29	3.04	4.23	4.64	3.37
Hb(115～150 g/L)	100	107	143	129	94	129	143	105
血小板 ($125\sim350\times10^9$/L)	263	224	241	223	239	218	241	173
ANA (<1∶100阴性)	1∶100	1∶100	1∶100	–	–	–	–	1∶100
抗双链DNA抗体 ($0\sim100$/RU·ml^{-1})	>800	401.22	597.58	–	–	400.38	–	367.43
ESR ($0\sim20$/mm·h^{-1})	–	14	5	–	–	–	–	12
补体C3 ($0.8\sim1.8$/g·L^{-1})	0.5	0.6	0.73	–	–	0.58	0.73	–
补体C4 ($0.1\sim0.4$/g·L^{-1})	0.24	0.28	0.35	–	–	0.26	0.35	–

上升至 0.35g/L；SLEDAI 评分由 10 分降至 4 分；醋酸泼尼松片由 10 mg/d 减量至 10 mg/d 与 7.5 mg/d 交替口服，患者自觉头晕和乏力症状消失，未出现药物不良反应，未出现 SLE 其他并发症，见表 1。

3 讨论

SLE 累及肾脏且引起明显的肾功能损害者为 LN，轻者仅有少量蛋白尿和（或）血尿，重者可出现肾病综合征 (nephrotic syndrome) 或快速进展性肾小球肾炎 (glomerulonephritis，GN)，晚期可出现尿毒症 (uremia)，这亦是导致 SLE 患者死亡的主要原因之一 [3-4]。研究显示，狼疮 RF 患者平均年龄为 30 岁，从发病至发展再至 RF 平均生存期为 43 个月。临床表现主要为腰痛、尿少、尿频、浮肿及肾功能不全。实验室检查均有 BUN、Scr 水平增高，贫血较常见，蛋白尿、管型尿及血尿常见，发生低白蛋白血症的患者达 60% 以上 [5]。此患者 30 岁时确诊 LN 和 CRF，出现浮肿、尿少，BUN、Scr 水平升高以及贫血等，均与上述文献结果一致。

LN 的传统诱导方案以糖皮质激素和免疫抑制剂为主，但仅对 70% ～ 80% 的患者有效 [6]，部分患者治疗后仍处于 SLE 高疾病活动期，肾功能进行性减退，发展至 CRF。LN 合并 CRF 患者应在传统治疗的基础上给予长期透析替代治疗 [7]。血液透析可有效清除毒素，改善水电解质紊乱，是维持生命的重要手段 [8]。因此，早期血液透析对保护肾功能和促进肾功能恢复具有重要临床意义。此患者确诊为 LN 合并 CRF 后便尽早接受了注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、CTX、血浆置换联合血液透析治疗，病情得到一定改善，醋酸泼尼松片口服剂量维持在每次 10 mg，一日 1 次。但血液透析 2 年后抗双链 DNA 抗体再次升高，SLEDAI 评分 10 分，患者自述血液透析后感觉头晕和全身乏力明显，再次严重影响其正常生活。

2019 年欧洲抗风湿病联盟 (European League Against Rheumatism，EULAR) [9] 发表的 LN 管理指南建议，针对接受标准治疗效果不佳的 SLE 患者可考虑使用贝利尤单抗作为一种辅助治疗用药，特别是对激素依赖或频繁复发者，可减少激素用量和控制 SLE 疾病活动度，并降低肾外疾病复发风险。2011 年 3 月 9 日，贝利尤单抗于美国上市，2019 年 7 月 18 日于国内上市，2020 年 12 月 6 日美国 FDA 新增批准贝利尤单抗用于治疗 LN 的适应证 [10-11]。贝利尤单抗成为首个用于 SLE 的生物靶向药物，是一种 B 细胞活化因子 (B lymphocyte stimulator，BLyS) 的特异性抑制剂，亦是重组的全人源 IgG2λ 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[12-13]。

两项大型随机、双盲、国际、安慰剂对照、多中心的Ⅲ期临床研究（BLISS-52、BLISS-76）结果显示，贝利尤单抗可缓解 SLE 患者症状并改善预后，降低其抗双链 DNA 抗体水平，同时升高补体水平[14]。研究显示，使用贝利尤单抗联合标准疗法对疾病活动进行长期控制可显著提高长期生活质量和缓解疲劳度[15]。目前，接受贝利尤单抗联合标准疗法治疗的活动性 SLE 患者可保持长达 7 年的疾病控制和安全性[16]。贝利尤单抗最常见的不良事件是输液反应，有较高的疗效与安全性，不良反应较少，值得推广使用[17]。

大量蛋白尿造成低蛋白血症、浮肿是Ⅳ型 LN 患者最常见的症状之一[18]。Ⅳ型 LN 发展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESKD）的比例高达 40% ～ 50%[19]。本例患者“LN- Ⅳ型”诊断明确，病情反复，传统治疗效果欠佳，血清学指标持续活跃。我院首次尝试使用贝利尤单抗治疗 LN 合并 CRF 患者，使用后未出现药物不良反应，其抗双链 DNA 抗体水平下降，SLEDAI 评分由 10 分降至 4 分，血清学指标得到改善，未出现其他并发症，患者自觉头晕、乏力症状消失，亦与既往文献结果一致[14]。

贝利尤单抗联合标准疗法治疗 LN 合并 CRF 效果及安全性较佳，患者 SLEDAI 分数明显下降，血清学指标改善，病情缓解，且激素用量减少，值得临床进一步推广。

参考文献：

[1] 高月明, 汤日宁, 施璇, 等. 贝利尤单抗治疗重症狼疮肾炎伴肾病综合征一例[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(9): 785-789.

[2] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, *et al*. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1117-1128.

[3] 周华, 张娅妮, 覃嘉宁, 等. 狼疮肾炎诊治新进展[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(5): 385-389.

[4] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(44): 3441-3455.

[5] 马旭国. 狼疮肾衰竭34例临床观察[J]. 中国医学工程, 2013, 21(1): 48-49.

[6] 胡章学. 狼疮性肾炎治疗中生物制剂的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(3): 250-251.

[7] 尹培达. 狼疮肾炎的治疗现状与展望[J]. 中华风湿病学杂志, 2002, 6(2): 77-79.

[8] 李莉, 李荣藻. 狼疮性肾炎尿毒症17例透析分析[J]. 广东医学院学报, 2003, 21(5): 492-493.

[9] 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): 736-745.

[10] Ward M. Tektonidou MG. Belimumab as add-on therapy in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 17(12): 1184-1185.

[11] 罗帅寒天, 龙海, 张桂英, 等. 2019年系统性红斑狼疮研究新进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 183-186.

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

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

[14] Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, *et al*. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase Ⅲ trials[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(11): 1833-1838.

[15] Strand V, Berry P, Lin X, *et al*. Long-term impact of belimumab on health-related quality of life and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: six years of treatment[J]. Arthritis Care Res(Hoboken), 2019, 71(6): 829-838.

[16] Ginzler EM, Wallace DJ, 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.

[17] 王楠, 杜玄一. 贝利尤单抗在肾脏相关疾病治疗中的现状与展望[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(11): 1023-1025.

[18] 陈强, 刘志红, 胡伟新, 等. 普乐可复治疗Ⅳ型狼疮性肾炎的前瞻性临床研究[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(4): 301-307.

[19] Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, *et al*. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 7.

（编辑：虞 瑛）