·综 述·

贝利尤单抗治疗自身免疫性疾病研究进展

徐 帆[1]，宋 芹[2]
（1. 济宁医学院，山东济宁 272067；2. 济宁医学院附属医院风湿免疫科，山东济宁 272000）

摘要：B 细胞活化因子（B cell-activating factor，BAF）和增殖诱导配体在 B 淋巴细胞发育、存活及发挥调节功能过程中扮演着重要角色。B 淋巴细胞在自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）的发病机制中起着至关重要的作用。贝利尤单抗是一种重组完全人源化免疫球蛋白 G2λ 单克隆抗体，其能特异性靶向并结合 B 淋巴细胞刺激因子，有效抑制 BAF 活性，间接降低 B 淋巴细胞存活率和自身抗体产生。笔者现探讨贝利尤单抗作用机制，综述其在系统性红斑狼疮、自身免疫肾病及原发性干燥综合征等 AID 中的最新进展，旨在为临床用药提供参考。

关键词：贝利尤单抗；自身免疫性疾病；B 淋巴细胞
中图分类号：R593.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2026)02-0209-004
引用：徐帆, 宋芹. 贝利尤单抗治疗自身免疫性疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2026, 47(2): 209-212. DOI：10.13683/j.wph. 2026.02.014

Advances on belimumab in the treatment of autoimmune diseases

XU Fan[1], SONG Qin[2]
(*1. Jining Medical University, Ji'ning 272067, Shandong Province, China;*
2. Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, Shangdong Province)

Abstract: B cell-activating factor(BAF) and a proliferation-inducing ligand play a crucial role in the development, survival and regulatory functions of B cells. B cells play a critical role in the pathogenesis of autoimmune disease(AID). Belimumab is a recombinant fully humanized immunoglobulin G2λ monoclonal antibody that specifically targets and binds to B lymphocyte stimulator factors, effectively inhibiting BAF activity. This action indirectly reduces B cell survival rates and the production of autoantibodies. This aritcle discussed the mechanism of action of belimumab and reviewed its latest advancements in AID such as systemic lupus erythematosus, autoimmune kidney disease, and primary Sjögren syndrome, aiming to provide a reference for clinical medication.

Key words: belimumab; autoimmune disease; B cell

自身免疫性疾病（autoimmune disease，AID）是一类复杂的疾病，其特征在于机体免疫系统错误地识别并攻击自身正常组织细胞，导致细胞破坏、组织损伤乃至各系统功能障碍[1]。AID 发病机制涉及多种免疫细胞功能异常，如 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及巨噬细胞失调，以及促炎性细胞因子的过量表达等[2-3]。AID 通常被认为是原发性的，病因多样且复杂，这给疾病防治带来巨大挑战。基于 AID 病程长和病因复杂，患者往往面临严重健康风险，包括但不限于心血管疾病、肾脏损害和神经系统并发症[4]。

目前，临床主要依赖激素、免疫抑制剂以控制 AID 进展，虽能在短时间内有效减轻症状，但长期使用会引发一系列不良反应，如免疫力下降、骨质

收稿日期：2025-03-28；**修回日期：**2025-11-12
作者简介：徐帆，硕士研究生，研究方向：自身免疫性疾病机制研究。

疏松（osteoporosis）及代谢紊乱等，严重影响患者生存质量[3]。近年来，随着对AID分子机制理解的不断深入以及免疫调节新药的开发，AID治疗方案取得显著进展[5]。贝利尤单抗（belimumab）是一种重组完全人源化免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G2λ单克隆抗体，其能特异性靶向结合B淋巴细胞活化因子（B cell-activating factor，BAF），有效抑制BAF活性，间接降低B淋巴细胞存活率和自身抗体产生。现综述贝利尤单抗治疗AID最新研究进展，旨在为临床用药提供参考。

1 贝利尤单抗作用机制

BAF是肿瘤坏死因子配体家族的一员，与增殖诱导配体（a proliferation inducing ligand，APRIL）共同在B淋巴细胞发育、存活及发挥调节功能过程中扮演关键角色[5]。BAF通过与BAF受体（B cell-activating factor receptor，BAF-R）、B淋巴细胞成熟抗原（B cell maturation antigen，BCMA）及跨膜激活物、钙调节物、亲环蛋白配体相互作用物（transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor，TACI）相结合，在B淋巴细胞不同发育阶段发挥作用，调控B淋巴细胞储存、增殖、分化及抗体分泌[6]。贝利尤单抗可特异性靶向结合BAF[7]，有效抑制其与受体结合，间接降低B淋巴细胞存活率和自身抗体产生[8]，在系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）和其他AID的发病机制中发挥关键作用。

2 贝利尤单抗在AID中的应用

2.1 SLE

SLE属于系统性AID，其主要临床特点为全身多系统、多器官受累，病情常反复发作，并伴有大量自身抗体产生[6]。SLE发病机制涉及多方面，包括遗传、环境、激素水平及免疫系统[9]。其中，B淋巴细胞过度激活及其产生的免疫复合物（主要为IgM、IgA及IgG）在组织中大量沉积，被认为是导致SLE患者慢性炎症和组织损伤的重要原因[10]。高水平BAF/APRIL已被证实与SLE疾病活动性和严重程度呈正相关[11]。这些细胞因子通过与特定受体的相互作用，促进B淋巴细胞存活、增殖和分化，增加自身反应性B淋巴细胞存活机会，最终导致自身抗体过量生产。

研究[12]显示，SLE患者接受贝利尤单抗治疗后，其幼稚B淋巴细胞在治疗早期迅速减少，B淋巴细胞在治疗后期表现出一定稳定性。在早期反应者中，这些细胞迅速减少并保持低水平；在晚期反应者中，这些细胞则逐渐减少；非反应者中则无变化。提示贝利尤单抗对SLE的疗效不仅体现在治疗初期的免疫学指标变化上，还可能表现为治疗后期B淋巴细胞变化所带来的临床症状改善。在接受贝利尤单抗治疗的中高疾病活动度SLE患者中，贝利尤单抗组治疗后的平均SLE疾病活动性指数2000（systemic lupus erythematosus disease activity index 2000，SLEDAI-2K）评分较基线期下降49.2%，泼尼松（prednisone）每日用量减少21.9%；贝利尤单抗组主要不良反应为轻中度感染且可控，组间无显著差异。表明贝利尤单抗可能成为对传统治疗反应不佳的中高疾病活动度SLE患者的替代治疗药物，且不良反应可控[6]。此外，贝利尤单抗被证实可减缓患者器官损伤进展[13]。

约20% SLE患者在儿童时期即出现病症，但目前尚无根治手段，相关研究亦相对匮乏。与成年患者相比，SLE患儿病情往往更严重，器官损害更显著，预后亦较差[14-15]。研究[16]显示，贝利尤单抗组较安慰剂组达到SLE应答指数（systemic lupus erythematosus responder index，SRI）-4反应比例更高，贝利尤单抗组在其他次要终点方面亦表现更佳、严重不良反应发生率更低。提示贝利尤单抗联合标准治疗可显著提高SLE患儿SRI-4反应率，减少糖皮质激素用量，并对狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）有效，且相关药物不良反应可控。此外，大部分患儿经贝利尤单抗治疗后，补体水平得到改善，

表明贝利尤单抗可帮助提升补体水平[16]。

2.2 LN

LN 是 SLE 最严重的器官表现，临床通常使用免疫抑制药物如环磷酰胺（cyclophosphamide）/ 吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil）治疗。然而，传统免疫抑制治疗反馈并不一致，即使在有反应的患者中，亦有约 35% 的患者复发[18]。相较单用标准治疗，加用贝利尤单抗辅助治疗可加强对 LN 疾病活动的控制，预防复发，并可能有助于保护肾功能[19]。儿童 LN 临床表现复杂，患儿对糖皮质激素联合免疫抑制剂标准疗法的反馈存在差异，复发率较高[20]。研究[21]显示，在标准治疗基础上尽早联用贝利尤单抗，可帮助活动性 LN 患儿更快达到临床缓解，改善血清学指标，降低疾病活动度，并能有效减少糖皮质激素的使用量。

2.3 原发性干燥综合征（primary Sjögren syndrome，PSS）

PSS 临床表现包括口腔和眼部干燥、躯体症状及潜在严重器官特异性腺外表现[22]。PSS 患者血清、唾液中存在高水平 BAF，这会促进 B 淋巴细胞成熟、增殖和存活[23]。B 淋巴细胞在 PSS 发病机制中扮演重要角色，其能分泌自身抗体和细胞因子或呈现自身抗原。研究[24]显示，贝利尤单抗可帮助 PSS 患者改善疾病活动指数和多维疲劳量表评分，同时降低 IgG、IgA、IgM、κ 游离轻链和 λ 游离轻链水平及类风湿因子滴度，临床疗效、耐受性和安全性均良好。此外，贝利尤单抗联合利妥昔单抗（rituximab）被证实能有效清除 PSS 患者组织中驻留的 B 淋巴细胞，改善疾病活动度，该联合方案未来或可成为 PSS 的治疗策略之一[25]。

2.4 抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome，APS）

APS 的特征包括血栓形成、妊娠并发症及抗磷脂抗体（anti-phospholipid antibody，APA）产生。B 淋巴细胞被认为是导致 APS 患者产生 APA 的关键因素，尤其是记忆 B 细胞和浆细胞，其可持续产生针对特定抗原的高亲和力 IgG 类抗磷脂抗体。在 APS 患者中，BAF 水平通常较高，其对 B 淋巴细胞的存活、增殖和分化至关重要，BAF 过表达可能促进异常 B 淋巴细胞反应[26]。SLE 伴 APS 患者在接受贝利单抗治疗后，出现 APA 滴度下降，推测贝利尤单抗可能帮助减少或消除 APA，从而改善预后[27]。

2.5 皮肌炎（dermatomyositis）

皮肌炎与多发性肌炎（polymyositis）为一类罕见的自身免疫性结缔组织疾病，其主要病理特征为肌肉炎症，并伴有结缔组织慢性炎症反应，进而引发肌肉纤维持续性炎症和损伤[28]。近期研究[29]显示，皮肌炎患者体内 BAF 水平较健康人群高，围绕 B 淋巴细胞展开的疗法正逐渐成为皮肌炎的治疗新策略。皮肌炎患者采用贝利尤单抗治疗后，肌酸激酶水平较基线期下降，皮肤症状（皮肤溃疡、皮下钙质结节）得到持续改善，且安全性较佳[30]。提示贝利尤单抗可帮助皮肌炎患者控制疾病进展，提高生活质量，其为这类慢性 AID 患者提供了新的治疗选择。

3 结语

贝利尤单抗在 SLE、LN 及 PSS 等 AID 的治疗中显示出其辅助疗效，且安全性佳。对于无法耐受传统糖皮质激素的 AID 患者，贝利尤单抗可帮助改善临床症状，减少激素对生活质量的不良影响，有利于稳定病情。未来，随着更多临床研究结果的公布，贝利尤单抗有望为更多类型的 AID 提供有效的治疗。

参考文献：

[1] FUGGER L, JENSEN LT, ROSSJOHN J. Challenges, progress, and prospects of developing therapies to treat autoimmune diseases[J]. Cell, 2020, 181(1): 63-80.

[2] 汪娟, 王芳. 白芍总苷治疗自身免疫性疾病的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(22): 4481-4485.

[3] 余欣然, 曹峰, 陈云志. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的运用进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(1): 127-130.

[4] 秦蕾, 吕凤艺, 王晓庆. 泰它西普治疗自身免疫性疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, 45(1): 5-10.

[5] BOSSEN C, SCHNEIDER P. BAFF, APRIL and their

receptors: structure, function and signaling[J]. Semin Immunol, 2006, 18(5): 263-275.
[6] 张莹莹, 王世颖, 束庆. 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.
[7] LEVY RA, GONZALEZ-RIVERA T, KHAMASHTA M. 10 Years of belimumab experience: what have we learnt?[J]. Lupus, 2021, 30(11): 1705-1721.
[8] SUMICHIKA Y, YOSHIDA S, SUZUKI E. Real-world effectiveness of belimumab in patients with active lupus[J]. J Clin Med, 2023, 12(24): 7627.
[9] 陈奕含, 李士朋, 李彩凤. 长链非编码RNA在系统性红斑狼疮中的研究进展[J]. 中国现代医生, 2024, 62(25): 125-129.
[10] 陈彩合, 马淑燕, 黄文辉. B淋巴细胞刺激因子及其受体在狼疮性肾炎中的研究现状[J]. 临床荟萃, 2024, 39(5): 475-480.
[11] MURPHY G, ISENBERG DA. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(7): 403-412.
[12] RAMSKOLD D, PARODIS I, LAKSHMIKANTH T. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE[J]. EBioMedicine, 2019, 40: 517-527.
[13] UROWITZ MB, OHSFELDT RL, WIELAGE RC. Organ damage in patients treated with belimumab versus standard of care: a propensity score-matched comparative analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(3): 372-379.
[14] AGGARWAL A, FERNANDES TAP, MIGOWA A. Childhood-onset systemic lupus erythematosus(cSLE): an international perspective[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2024, 24(10): 559-569.
[15] 史卓, 高春林, 夏正坤. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021, 20(4): 413-415.
[16] BRUNNER HI, ABUD-MENDOZA C, VIOLA DO. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(10): 1340-1348.
[17] 陶静, 王雅婷, 易巾莎. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的疗效研究[J]. 现代医药卫生, 2022, 38(3): 501-505.
[18] ANDERS HJ, SAXENA R, ZHAO MH, *et al*. Lupus nephritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 1-25.
[19] ROVIN BH, FURIE R, TENG YKO. A secondary analysis of the belimumab international study in lupus nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2022, 101(2): 403-413.
[20] MOK CC, TENG YKO, SAXENA R. Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives[J]. Nat Rev Rheumatol, 2023, 19(4): 227-238.
[21] 彭倩倩, 杨焕丹, 邱闪. 儿童活动性狼疮性肾炎标准治疗早期和晚期应用贝利尤单抗对比观察[J]. 山东医药, 2023, 63(36): 77-81.
[22] BJORDAL O, NORHEIM KB, RODAHL E. Primary Sjögren's syndrome and the eye[J]. Surv Ophthalmol, 2020, 65(2): 119-132.
[23] NOCTURNE G, MARIETTE X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(3): 133-145.
[24] MARIETTE X, SEROR R, QUARTUCCIO L. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase Ⅱ study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(3): 526-531.
[25] MARIETTE X, BARONE F, BALDINI C. A randomized, phase Ⅱ study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome[J]. JCI Insight, 2022, 7(23): e163030.
[26] van den HOOGEN LL, BISOENDIAL RJ. B-Cells and BAFF in primary antiphospholipid syndrome, targets for therapy?[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 18.
[27] SCIASCIA S, RUBINI E, RADIN M. Anticardiolipin and anti-β 2 glycoprotein-Ⅰ antibodies disappearance in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome while on belimumab[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(11): 1694-1695.
[28] DALAKAS MC, HOHLFELD R. Polymyositis and dermatomyositis[J]. The Lancet, 2003, 362(9388): 971-982.
[29] MATSUSHITA T, KOBAYASHI T, KANO M. Elevated serum B-cell activating factor levels in patients with dermatomyositis: association with interstitial lung disease[J]. J Dermatol, 2019, 46(12): 1190-1196.
[30] LIU Y, LI Y, SHEN T. Belimumab ameliorates symptoms and disease activity in patients with dermatomyositis and juvenile dermatomyositis refractory to standard therapy: a retrospective observational study[J]. J Am Acad Dermatol, 2024, 91(3): 524-527.

（编辑：虞 瑛）