·综述·

以 BAFF/APRIL 为靶点药物治疗系统性红斑狼疮临床研究进展

刘　丹[1],王晓霞[2],王　洪[2],何佳莉[1],吴佩涵[1],刘桂海[1]
(1 山西医科大学研究生院,太原 030000;2 山西医科大学第二医院,太原 030000)

[摘要] 系统性红斑狼疮(SLE)是一种以致病性自身抗体和免疫复合物形成并介导器官、组织损伤的自身免疫性疾病,近年来不少国内外学者发现 B 淋巴细胞在 SLE 的发病中扮演了重要的角色,本文主要对以 BAFF/APRIL 为靶点的药物治疗 SLE 的临床试验进展进行综述。

[关键词] 系统性红斑狼疮;B 淋巴细胞活化因子/增殖诱导配体;临床试验
[中图分类号] R969.4　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)06-0535-05

Research progress of drugs targeting BAFF/APRIL for systemic lupus erythematosus

LIU Dan[1], WANG Xiao-xia[2], WANG Hong[2], HE Jia-li[1], WU Pei-han[1], LIU Gui-hai[1]
(1 *Graduate Departments of Shanxi Medical University, Taiyuan* 030000, *China*; 2 *The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan* 030000, *China*)

[**Abstract**] Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease caused by the forming of pathogenic autoantibodies and immune complexes which mediate organ and tissue damages. In recent years, many scholars have found that B lymphocytes play an important role in the pathogenesis of SLE. This article mainly reviews the progress of clinical trials of drugs targeting BAFF/APRIL.

[**Key words**] systemic lupus erythematosus; BAFF/APRIL; clinical trial

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、多器官、与多种自身抗体相关的自身免疫性疾病,好发于 20~40 岁的育龄期女性。临床表现复杂多样,常常累及肾脏、脑等重要脏器,导致严重器官功能障碍。SLE 确切的发病机制尚未阐明,遗传、免疫、激素均发挥一定的作用。近几年不少国内外学者发现 B 淋巴细胞在 SLE 的发病中扮演了重要的角色,并且针对以 B 淋巴细胞活化因子(B-cell-activating factor of the TNF family, BAFF)和增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)为靶向的治疗药物已在 SLE 的治疗中取得了一定进展。

1　B 细胞活化因子在 SLE 发病中的作用

BAFF 也称 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte Stimulator, BLyS),是一种包含 285 个氨基酸的二型跨膜蛋白,属于肿瘤坏死因子超家族成员,表达于单核细胞、树突状细胞及 T 细胞等表面,可从细胞表面分离,进入血中形成可溶性分子[1]。APRIL 也属于肿瘤坏死因子超家族成员,主要以可溶形式存在。

BAFF 与 APRIL 都能调节 B 细胞池的大小和功能,促进 B 细胞存活、增殖、抗原呈递以及 B 细胞不同发育阶段免疫球蛋白(Ig)类别转换和重组,在 B 细胞发育中起着关键作用,也是自身免疫性疾病中 B 细胞增生和抗体产生的强力驱动子[2]。

钙调和亲环素配基相互作用因子(transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor, TACI)、B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)和 BAFF 受体(BAFF receptor, BAFF-R)是表达在 B 淋巴细胞上的Ⅰ型跨膜蛋白受体,都可与 BAFF 结合,TACI 和 BCMA 可与 APRIL 结合[3]。当 BAFF 和 ARRIL 与上述受体结合后,能抑制凋亡、促进增生及促进 B 细胞分化为浆细胞。

[作者简介] 刘丹,女,硕士研究生,主要从事风湿病诊疗工作。E-mail:18334796300@163.com。
[通讯作者] 王晓霞,女,研究生导师,主要从事风湿病诊疗与临床试验管理工作。E-mail:13753123937@163.com。

在动物实验中,BAFF 的过度表达可使小鼠出现类似人类 SLE 的自身免疫表现,如自身抗体的产生、蛋白尿、免疫球蛋白在肾脏的沉积等[4]。当给予 SLE 模型小鼠抗 BAFF 的治疗时,可减轻小鼠的症状,进一步延长小鼠的寿命[5]。人体研究亦表明,SLE 患者血清中 BAFF 和 APRIL 水平高于健康人[6],且 BAFF 和 APRIL 升高程度可能与 SLE 疾病活动度相关[7]。

2 针对 B 细胞活化因子为靶向的药物在 SLE 中的运用

基于 B 细胞活化因子在 SLE 发病机制中的重要作用,目前已有多种针对 BAFF/APRIL 的治疗药物进入临床试验阶段,主要包括以下几种。

2.1 贝利木单抗(belimumab) belimumab 是首个 BAFF 特异性抑制剂,选择性与血清中可溶性 BAFF 高亲和力结合,阻止其与受体结合,从而抑制 B 细胞的增殖、减少 B 细胞向浆细胞的分化以达到治疗目的。2011 年被美国 FDA 批准用于治疗 SLE,2019 年 7 月 2 日在中国上市。Furie 等[8]进行的一项随机、双盲、Ⅰ期临床试验中纳入了 70 例轻中度患者(试验组 57 例,安慰剂组 13 例,其中试验组又按 1,4,10,20 mg·kg^{-1}不同剂量分为 4 组),评估该药物的安全性、生物学活性和药动学特征。研究表明最常见的不良事件为关节痛、头疼、皮疹、腹泻及恶心,但上述不良事件的发生率在试验组和对照组差异无统计学意义。belimumab 在 1 ~ 20 mg·kg^{-1}剂量范围内呈现出线性药动学,较长的终端半衰期是 8.5 ~ 14.1 d。试验组 CD_{20}^{+} B 淋巴细胞明显降低,抗 ds-DNA 抗体减少[8]。该研究表明 belimumab 有良好的安全性,也为进一步的临床试验提供了依据。

Wallace 等[9]报道一项评估 belimumab 对 SELENA-SLEDAI 评分≥4 的 SLE 患者的安全性、耐受性和有效性的Ⅱ期临床试验。449 例患者随机分配为 4 组,试验组(1,4,10 mg·kg^{-1},共 336 例)和安慰剂组(113 例),在 d 0,d 14,d 28 及此后每 28 d 静脉给予 belimumab 或安慰剂,总疗程长达 52 周。患者在参加试验的同时可进行标准化治疗(standard of care therapy,SOC),包括激素、抗疟药、免疫抑制剂。该试验的主要终点为第 24 周时 SELENA-SLEDAI 评分和 SLE 的首次复发时间。结果表明:在第 24 周时,belimumab 组 SELENA-SLEDAI 评分降低 19.5%,安慰剂组减低 17.2%;belimumab 组的 SLE 首次复发时间的中位数为 67 d,而安慰剂组为 83 d。belimumab 组与安慰剂组在 2 个主要终点均未达到显著差异。但是在治疗 24 ~ 52 周时,试验组首次 SLE 复发时间的中位数 154 d,明显长于安慰剂组 108 d(P = 0.036 1)。血清学活跃患者亚组,即抗核抗体(ANA)≥1∶80 和(或)抗 dsDNA 抗体滴度≥30 IU·mL^{-1}的患者(约占总数 71.5%),在第 52 周时,治疗组 SELENA-SLEDAI 评分降低 28.8%,安慰剂组降低 14.2%(P = 0.043 5),显著降低了疾病的活动性。医生的全面评估(physician's global assessment,PGA)评分在试验组和安慰剂组分别降低 32.7% 和 10.7%(P = 0.001 1)。不良事件发生率在试验组和安慰剂组的差异无统计学意义[9]。该试验表明 belimumab 对血清学活跃的 SLE 患者更为有利,同时安全性、耐受性良好。

目前主要有 4 个关于 belimumab 治疗 SLE 的大型Ⅲ期临床试验,BLISS-52 和 BLISS-76 是其中 2 项大型随机、双盲、多中心研究,评价了在 SOC 的基础上,belimumab 治疗 SLE 的有效性与安全性。BLISS-52 研究时间为 52 周,纳入来自拉丁美洲、亚太地区、东欧地区 13 个国家的 867 例血清学阳性(ANA 滴度≥1∶80 或抗 dsDNA 抗体≥30 IU·mL^{-1})SLE 患者,以 1∶1∶1的比例将患者随机分配至低剂量 belimumab 组(1 mg·kg^{-1})289 例、高剂量组(10 mg·kg^{-1})290 例或安慰剂组 288 例,在 d 0,d 14,d 28 及此后每 28 d 静脉给予 belimumab,持续 48 周。52 周时用红斑狼疮反应指数(SLE responder index,SRI)判定是否有效,SRI 综合 SELENA-SLEDAI、英岛狼疮评估组指数(BILAG)及 PGA 评分,判断患者病情稳定且治疗有效必须满足以下 3 条标准:① 与基线相比,SELENA-SLEDAI 分数下降≥4。② BILAG 各项无 A 类评分或者新出现的 B 类评分只有 1 个。③ PGA评分分数上升 < 0.3。结果表明:与安慰剂组 SRI 应答率 44% 相比,低剂量 belimumab 组应答率为 51%(P = 0.012 9),高剂量组为 58%(P = 0.000 6)。各组不良事件发生率差异无统计学意义。belimumab 还可改善患者血清学指标,降低抗 ds-DNA 抗体,改善低补体血症。在治疗 24 ~ 52 周时,对于泼尼松剂量 > 10 mg·kg^{-1}的患者,belimumab 能降低 50% 的泼尼松用量[10]。BLISS-76 研究时间为 76 周,纳入了 819 例来自北美洲和欧洲 SLE 患者,52 周时 SRI-4 应答率 10 mg·kg^{-1}组为 43.2%,与安慰剂组的 33.5% 相比,差异有统计学意义(P = 0.017)。但 76 周时 SRI 应答率在各组间差异无统计学意义,可能与在 52 ~ 76 周时 7% 的失访率有关。进一步将 SELENA-SLEDAI 评分降幅增至≥5

分和≥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[11]。

BLISS-SC 研究纳入 839 例中重度 SLE 患者,在 SOC 治疗基础上,每周接受 1 次皮下注射 200 mg belimumab 或安慰剂,持续 52 周。结果显示 belimumab 治疗组 SRI-4 应答率 61.4%,高于安慰剂组 48.4%(P=0.000 6)[12]。此临床试验为 belimumab 提供了一种新的用药方式即皮下注射。BLISS-Northeast Asia 研究纳入中国、日本、韩国等东北亚地区 677 个血清学阳性 SLE 患者,同样在 SOC 治疗基础上,以 2∶1的比例将患者随机分配至 belimumab 组(451 例)和安慰剂组(226 例),给予 10 mg·kg^{-1}静脉输注,持续用药 48 周。结果表明:在 52 周时,belimumab 组 SRI-4 应答率 53.8%,高于安慰剂组 40.1%(P<0.000 1)[13]。该研究为东北亚地区使用 belimumab 提供了依据。

在一项对接受 belimumab 与 SOC 联合治疗的 SLE 患者进行长期随访观察的研究中发现,在长达 7 年的治疗过程中,感染、恶性肿瘤等不良反应发生率保持稳定或下降,说明 belimumab 长期使用具有良好的安全性[14]。

2.2 tabalumab 本品是全人源化抗 BAFF 的单克隆抗体,能与可溶性 BAFF 和膜结合性 BAFF 结合,从而抑制 BAFF 介导的 B 淋巴细胞增殖。在一项评价有效性和安全性的Ⅲ期临床研究中,共纳入了 1 164 例 SELENA-SLEDAI 评分≥6 分的 SLE 患者,在 SOC 的基础上予皮下注射 tabalumab 或安慰剂,0 周时 240 mg 负荷剂量,随后一组每 2 周给予 tabalumab 120 mg(n=387),另一组每 4 周 120 mg(n=389),安慰剂组每 2 周 1 次(n=388)。在 52 周时以 SRI-5 作为主要终点的评价标准,结果表明各组在 52 周时 SRI-5 应答率差异无统计学意义(120 mg 每 2 周组:31.8%,120 mg 每 4 周组:35.2%,安慰剂组:29.3%),不良事件的发生率与安慰剂组差异无统计学意义[15]。另一项Ⅲ期临床研究中,纳入了 1 124 例 SELENA-SLEDAI 评分≥6 分的 SLE 患者,给药方式同上一研究,52 周时观察高剂量组(120 mg 每 2 周组)SRI-5 应答率 38.4%,高于安慰剂组的 27.7%(P=0.002),差异有统计学意义。而低剂量组 SRI-5 应答率 34.8%(P=0.051),无统计学意义。但研究者观察到与安慰剂组相比,接受 tabalumab 治疗的患者表现出抑郁和自杀倾向的比例增高[16]。2014 年时申办方宣布放弃将 tabalumab 作为治疗 SLE 的药物开发。

2.3 blisibimod 本品也是一种 BAFF 特异性拮抗剂。一项Ⅱ期临床试验中纳入 547 例 SELENA-SLEDAI 评分≥6 分的 SLE 患者,以 1∶1∶1∶1∶1∶1随机分配接受 blisibimod(每周 100 mg 组,每周 200 mg 组,每 4 周 200 mg 组)或对应剂量的安慰剂治疗至少 24 周,以 SRI-5 作为主要终点的评价标准,结果表明该试验未达到主要终点,可能是由于 2 个低剂量组缺乏疗效。但是,疾病活动度高的 SLE 患者(SELENA-SLEDAI 评分≥10 分)接受 blisibimod 治疗后病情明显改善。与安慰剂相比,blisibimod 治疗显著降低了 B 细胞总数和抗 dsDNA 抗体水平,增加了 C3 和 C4。以慢性疾病治疗功能评价系统-疲劳量表(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy,FACIT-Fatigue)作为本次试验的次要终点,在 8~28 周治疗期间,blisibimod(每周 100 mg 或每周 200 mg)组与安慰剂的比较对疲劳评分的改善有统计学意义(P<0.05),表明 blisibimod 可改善 SLE 患者的生活质量。blisibimod 在所有剂量水平上安全性良好,不良事件的发生率与安慰剂组差异无统计学意义[17]。

一项随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验中,纳入 442 例 SELENA-SLEDAI 评分≥10 分的 SLE 患者,在 SOC 的治疗基础上,以 5∶4的比例随机分配接受 blisibimod(每周 200 mg)或安慰剂,在 52 周时以 SRI-6 作为主要终点的评价标准,结果表明该试验未达到主要终点。但该研究发现 blisibimod 可明显减少患者激素的使用量,降低了尿蛋白肌酐比值,降低了 B 细胞总数和抗 dsDNA 抗体水平,增加了 C3 和 C4。blisibimod 安全性良好,最常见的不良事件是上呼吸道感染、尿路感染、注射部位红斑反应和腹泻[18]。

2.4 atacicept(TACI-Ig) 本品是可溶性全人源化的 TACIFc 融合蛋白,可与 BAFF 和 APRIL 这 2 种配体结合。在一项Ⅰb 期试验中,纳入了 24 例轻中度 SLE 患者,以 5∶1的比例随机分配接受 atacicept(单次给药:3,9 或 18 mg·kg^{-1};或多次给药:2×9 mg·kg^{-1})或匹配的安慰剂,给药后随访 6 周(2×9 mg·kg^{-1}组 9 周)。结果表明 atacicept 无论是在局部还是全身都有良好的安全性和耐受性,同时显著降低了患者 B 细胞和 Ig 水平,治疗后 IgM 水平下降最大,其次是 IgA 和 IgG,也为进一步的临床试验提供了基础[19]。

在一项针对狼疮肾炎的Ⅱ/Ⅲ期临床试验中,由于 IgG 水平的下降和严重感染的发生,该试验在纳

入 6 例患者后终止。有 3 例接受 atacicept 治疗的患者血清 IgG 低于 3 g·L^{-1}停药阈值,其中 2 例患者出现了严重肺炎[20]。

另一项Ⅱ/Ⅲ期临床试验,评估 atacicept 预防中、重度狼疮患者复发的有效性和安全性,在这项随机、双盲、安慰剂对照的研究中,患者随机分为 2 组:一组给予 atacicept 75 mg 或 150 mg,另一组给予安慰剂,前 4 周每周皮下注射 2 次,后 48 周每周 1 次。2 例死亡病例发生在 150 mg atacicept 组,导致该组试验提前终止。因此,主要终点分析仅在 75 mg 组和安慰剂组进行,BILAG 作为评价标准的主要终点,而该试验未达到主要终点。75 mg atacicept 组和安慰剂组在复发率上差异无统计学意义(P = 0.543)。研究人员分析了停药前完成治疗的 62 例 150 mg atacicept 组患者,与安慰剂相比,复发率显著降低(P = 0.002),首次复发时间明显延迟(P = 0.009)。在接受 atacicept 治疗的 52 周,试验组患者 IgG 中位数仍高于正常的下限,仅有 2 例患者达到 3 g·L^{-1}的停药阈值,在这些患者中没有严重感染的报告。最常见的不良事件为上呼吸道感染(17.1%)、头痛(15.6%)和尿道感染(14.1%),大部分都是轻到中度[21]。

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱb 期研究,纳入了 306 例 SELENA-SLEDAI 评分≥6 分的 SLE 患者,评估 atacicept 的安全性和有效性[22]。受试者需接种最新的肺炎链球菌和流感病毒疫苗(可在筛查期间接种),严重肾小球肾炎和中枢神经系统患者不予纳入。在接受标准治疗的基础上,以 1∶1∶1 的比例随机分配接受 atacicept(75 或 150 mg)或安慰剂治疗 24 周。以 SRI-4 作为主要终点的评价标准,结果表明该试验未达到主要终点,24 周时观察到 75 mg atacicept 组 SRI-4 应答率 57.8%,高于安慰剂组的 44%(P = 0.045),150 mg atacicept 组应答率 53.8%(P = 0.121)。研究人员分析在高疾病活动度(high disease activity,HDA)亚组中,24 周时 150 mg atacicept 组 SRI-6 应答率 54.9%,显著高于安慰剂组的 28.8%(P = 0.005),差异有统计学意义。2 个剂量组均降低了 SLE 的复发率。最常见的不良事件是注射部位疼痛、尿道感染、上呼吸道感染和腹泻,除了上呼吸道感染和腹泻,其余不良事件在试验组的发生率均与安慰剂组无统计学意义[22]。atacicept 治疗 SLE 的安全性和有效性仍需大量临床试验验证。

2.5 泰它西普 本品是注射用重组人 B 淋巴细胞刺激因子受体-抗体融合蛋白,商品名拟为泰爱,是我国处于研发阶段的新药。通过阻断 BLyS 和 A-PRIL 生物学活性,来阻断 B 淋巴细胞的增生和 T 淋巴细胞的成熟。泰它西普于 2011 年从国家药品监督管理局获得首个临床试验批件。2019 年 6 月完成的一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期研究,纳入了 249 例 SELENA-SLEDAI 评分≥8 分的 SLE 患者,排除最近 2 个月患有严重肾小球肾炎和中枢神经系统疾病的患者。在接受至少 30 d 的标准治疗基础上,以 1∶1∶1∶1的比例随机分配接受泰它西普(80,160 或 240 mg)或安慰剂治疗 48 周,以 SRI-4 作为主要终点的评价标准[23]。在 2019 年美国风湿病学会(American college of rheumatology,ACR)年会上,申办方公布了该试验的结果。48 周时观察到 240 mg 泰它西普组 SRI-4 应答率 79.2%,高于安慰剂组的 32.0%(P < 0.001),差异有统计学意义,达到临床试验主要终点。同时显著降低了患者 B 细胞和 Ig 水平,增加了补体水平,明显降低了重度 SLE 的复发率。各剂量泰它西普组的不良事件发生率与安慰剂组差异无统计学意义,表明了泰它西普具有良好的耐受性与安全性。目前Ⅲ期临床试验正在进行中,进一步评价泰它西普联合标准疗法对比安慰剂联合标准疗法用于治疗中、重度 SLE 患者的有效性和安全性。2019 年 9 月泰它西普获得了美国Ⅱ期临床试验许可。

除了 SLE 这一适应证外,目前泰它西普还有重症肌无力、IgA 肾病、原发性干燥综合征、视神经脊髓炎谱系疾病、甲氨蝶呤疗效不佳的中重度类风湿关节炎、TNFα 拮抗剂疗效不佳的中重度类风湿关节炎这些适应证,其临床试验正在或即将开展,其中针对甲氨蝶呤疗效不佳的中重度类风湿关节炎的研究也已经进入Ⅲ期临床研究阶段。

3 结语

SLE 在全球患病率为 40 ~ 200/10 万,在我国患病率为 30.13 ~ 70.41/10 万。其发病机制复杂,是一种高度特异质性疾病,不同患者的临床表现、疾病活动度都有所差异,严重影响患者生活质量,同时加重了经济负担。SLE 的标准治疗即糖皮质激素、免疫抑制剂、抗疟药存在不良反应大等问题。

从作用机制来看,belimumab,tabalumab,blisibimod 都是 BAFF 特异性拮抗剂,belimumab 通过与可溶性 BAFF 结合,而 tabalumab 和 blisibimod 能与可溶性 BAFF 和膜结合性 BAFF 结合,可阻止其与受体结合,从而抑制 B 细胞增殖及分化为产生抗体的

浆细胞,诱导自身免疫性 B 细胞凋亡,进而减少血清中的自身抗体。belimumab 的上市在治疗 SLE 上具有里程碑意义,为标准疗法疗效不佳的患者带来了希望,但是在临床试验中达到主要临床终点的患者只有 50% 左右,同时高昂的价格也限制了大部分患者受益。

atacicept 是可溶性全人源化的 TACI-Fc 融合蛋白,可与 BAFF 和 APRIL 这 2 种配体结合,理论上应比 belimumab 有更强的效果,由于在临床试验中有严重感染的发生,治疗 SLE 的安全性仍需大量临床试验验证。目前正在进行Ⅲ期临床试验的我国自主研发的药物泰它西普,是将 TACI 的胞外特定的可溶性部分与人 IgG1 的 Fc 部分构建成的融合蛋白,TACI 受体对 BLyS 和 APRIL 这 2 种配体均具有很高的亲和力,能高效阻断 B 淋巴细胞的增生和 T 淋巴细胞的成熟,其Ⅱ期临床试验结果表明其比现有治疗 SLE 的药物有更好的疗效。泰它西普有望为系统性红斑狼疮患者带来新的选择。

近 10 年来,针对 SLE 的靶向药物治疗不断取得进展,药物的研究热点除针对 BAFF/APRIL 系统外,还包括抑制 T 淋巴细胞转导、蛋白酶体抑制剂、合成肽免疫原、干扰素拮抗剂、间充质干细胞和 T 细胞疫苗治疗等。目前,全球多项临床试验正在进行中,相信随着对 SLE 发病机制的进一步研究和生物技术的发展,会有更有效、更安全的药物给 SLE 患者带来希望[23]。

[参 考 文 献]

[1] NASHI E, WANG YH, DIAMOND B. The role of B cells in lupus pathogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(4): 543 – 550.

[2] LITINSKIY MB, NARDELLI B, HILBERT DM, *et al*. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through BLyS and APRIL[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(9): 822 – 829.

[3] VINCENT FB, MORAND EF, MACKAY F. BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Cell Biol*, 2012, 90(3): 293 – 303.

[4] MACKAY F, WOODCOCK SA, LAWTON P, *et al*. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations[J]. *J Exp Med*, 1999, 190(11): 1697 – 1710.

[5] RAMANUJAM M, WANG XB, HUANG WQ, *et al*. Similarities and differences between selective and nonselective BAFF blockade in murine SLE[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 724 – 734.

[6] ZHANG J, ROSCHKE V, BAKER KP, *et al*. Cutting edge: a role for B lymphocyte Stimulator in systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2001, 166(1): 6 – 10.

[7] HEGAZY M, DARWISH H, DARWEESH H, *et al*. Raised serum level of APRIL in patients with systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity indices[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(1): 118 – 124.

[8] FURIE R, STOHL W, GINZLER EM, *et al*. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B-lymphocyte Stimulator (BLyS) monoclonal antibody: a phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(5): R109.

[9] WALLACE DJ, STOHL W, FURIE RA, *et al*. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(9): 1168 – 1178.

[10] 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 – 731.

[11] 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.

[12] 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.

[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 – 363.

[14] 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.

[15] ISENBERG DA, PETRI M, KALUNIAN K, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(2): 323 – 331.

[16] MERRILL JT, VAN VOLLENHOVEN RF, BUYON JP, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab, a monoclonal antibody to B-cell activating factor, in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-2, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 75(2):332 – 340.

[17] PETRI MA, MARTIN RS, SCHEINBERG MA, *et al*. Assessments of fatigue and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus enrolled in the Phase 2 clinical trial with blisibimod[J]. *Lupus*, 2017, 26(1): 27 – 37.

[18] MERRILL JT, SHANAHAN WR, SCHEINBERG M, *et al*. Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(6): 883 – 889.

[19] PENA-ROSSI C, NASONOV E, STANISLAV M, *et al*. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2009, 18(6): 547 – 555.

[20] GINZLER EM, WAX S, RAJESWARAN A, *et al*. Atacicept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(1): R33.

[21] ISENBERG D, GORDON C, LICU D, *et al*. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2006 – 2015.

[22] MERRILL JT, WALLACE DJ, WAX S, *et al*. Efficacy and safety of atacicept in patients with systemic lupus erythematosus: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-arm, phase IIb study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(2): 266 – 276.

[23] 田春颖,黄洋,孙璇,等. 泼尼松联合环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性系统评价与 meta 分析[J]. 中国现代应用药学,2020,38(1):75 – 81.

编辑:杨青/接受日期:2020 – 08 – 20