

生物靶向治疗药物在狼疮性肾炎中的研究进展

陈明,林进,曹恒

(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科,杭州 310003)

[摘要] 狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的一种常见且严重的脏器损害,是导致 SLE 患者死亡的主要原因之一。常规用药疗效有限且不良反应多,现随着对 LN 分子机制研究的不断深入,针对特异性的致病靶点治疗药物和治疗方法不断涌现,受到临床医生和免疫学者的极大关注。本文基于 LN 的发病机制,综述 LN 靶向治疗药物的临床应用和相关临床研究进展,以期为临床医生更精准地诊治 SLE 与 LN、减轻 LN 肾脏损伤、维持疾病长期缓解提供依据。

[关键词] 狼疮性肾炎;生物靶向治疗;研究进展

[中图分类号] R976 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2225-09

Research progress in biological targeted therapy drugs for lupus nephritis

CHEN Ming, LIN Jin, CAO Heng

(Department of Rheumatology & Immunology, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[Abstract] Lupus nephritis (LN) is a common and serious organ damage of systemic lupus erythematosus (SLE), and is one of the main causes of death in SLE patients. Conventional medication has limited efficacy and many adverse reactions. With the continuous deepening of research on the molecular mechanism of LN, therapeutic drugs and methods targeting specific pathogenic targets are constantly emerging, attracting great attention from clinical doctors and immunologists. Based on the pathogenesis of LN, this article reviews the clinical application and progress in related clinical research of targeted therapy drugs for LN, in order to provide a basis for clinicians to more accurately diagnose and treat SLE and LN, reduce LN kidney damage, and maintain long-term remission of the disease.

[Key words] lupus nephritis; biological targeted therapy; research progress

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以致病性自身抗体和多脏器受累为特征的自身免疫性疾病,由于自身免疫耐受的缺失而导致免疫复合物形成及多种器官组织出现炎症性损伤和功能异常。狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是 SLE 的主要并发症之一,也是 SLE 患者死亡的重要原因,30%~60%的 SLE 患者会出现肾脏受累^[1]。随着常规治疗方案如类固醇和免疫抑制剂在 LN 患者的广泛应用, LN 患者的生存率在近 20 年有明显改

善,但仍有 10%~20% 的患者在 10 年内进展至终末期肾脏疾病(end stage kidney disease, ESKD)^[2]。随着对 LN 分子机制研究的不断深入,针对特异性致病靶点的治疗药物和治疗方法不断涌现,其有助于更精准地控制狼疮疾病活动,减轻肾脏损伤,维持长期缓解,提高生活质量。

目前靶向治疗 SLE 及 LN 主要集中在特定的免疫细胞(B 细胞、T 淋巴细胞)及细胞因子/信号通路等环节。免疫刺激性核酸通过激活树突状细胞、B 细胞以及 T 细胞的活化,产生自身抗体和效应 T 细胞,引起一系列的免疫反应及炎症因子的表达,如 IL-17, IFN α , TNF, IL-1, IL-6 及 BCL-2 等,引起肾脏细胞及小管间质炎症的发生,造成结构损伤,最终导致 LN。而通过靶向药物调节和干预这些关键致病

[基金项目] 浙江省自然科学基金重点项目(LHDMZ23H310001)

[作者简介] 陈明,女,硕士研究生,研究方向:风湿免疫性疾病。

E-mail: cm20212022@163.com。

[通讯作者] 曹恒,女,博士,硕士生导师,研究方向:风湿免疫性疾病。E-mail: caohengzju@zju.edu.cn。

环节,可以有效地抑制 SLE 和 LN 的病理过程,减轻病情。本文总结了生物靶向治疗药物在 LN 中的关键试验及研究结果,见表 1。

表 1 LN 生物靶向治疗药物及关键试验和结果

治疗靶点	药物	关键试验及阶段	研究样本量/ 观察时长	研究 LN 人群	主要研究终点(研究结果)
B 细胞					
CD20	利妥昔单抗	LUNAR (NCT00282347), III 期 临床	n = 144, 52 周	III/IV 型 LN	肾脏反应状态: CRR/PRR/ NRR (阴性结果)
	奥比妥珠单抗	REGENCY (NCT04221477), III 期临床	n = 252, 76 周	III/IV ± V 型 LN	达到 CRR 的参与者比例(未 发布结果)
	奥瑞珠单抗	BELONG (NCT00626197), III 期 临床	n = 381, 48 周	III/IV ± V 型 LN	肾脏反应状态: CRR/PRR (终 止)
B 细胞活化因子(BLyS)	贝利尤单抗	BLISS-LN, III 期临床	n = 448, 104 周	III/IV ± V, V 型 LN	主要疗效肾反应(批准)
CD20 + BLyS	利妥昔单抗-贝利 尤单抗序贯	CALIBRATE (NCT02260934), II 期临床	n = 43, 96 周	III/IV ± V 型 LN	受试者在第 24 周、第 48 周和 第 96 周至少发生 1 次 3 级 或以上感染不良事件的百 分比(阴性结果)
		BLISS-BELIEVE (NCT03312907), III 期临床	n = 292, 52 周	SLE	处于疾病控制状态的受试者 比例(阴性结果)
B 细胞活化因子受体 (BAFF-R)	伊利尤单抗	NCT05126277, III 期临床	n = 420, 72 周	III/IV ± V, V 型 LN	达到稳定 CRR 的参与者的频 率和百分比(进行中)
BLyS 和 APRIL	泰它西普	NCT02885610, II 期临床	n = 249, 48 周	SLE	SRI 应答率(在中国批准用于 SLE)
		NCT05680480, II 期临床	n = 120, 48 周	III/IV ± V, V 型 LN	达到 CRR 的参与者比例(进 行中)
	阿塞西普	NCT05609812, III 期临床	n = 360, 52 周	活动性 LN	肾脏反应(进行中)
CD38	达雷木单抗	NCT04868838, II 期临床	n = 12, 12 个月	III/IV ± V 型 LN	诱导 CRR/PRR 的疗效(进行 中)
T 细胞和共刺激信号通路					
钙调磷酸酶	伏环孢素	AURORA-1, III 期临床	n = 357, 52 周	III/IV ± V, V 型 LN	CRR (在美国、欧洲批准)
哺乳动物雷帕霉素靶蛋白	西罗莫司	NCT04892212, II 期/III 期临床	n = 20, 52 周	III/IV ± V 型 LN	达到持续肾反应的患者数量 (进行中)
CD80/86	阿巴西普	NCT00430677, II 期/III 期临床	n = 423, 12 个月	III/IV 型 LN	双盲期间首次确认 CRR 的时 间(阴性结果)
CD40	BI 655064	NCT02770170, II 期临床	n = 121, 52 周	III/IV ± V 型 LN	达到 CRR 患者比例(阴性结 果)
	CFZ533	NCT03610516, II 期临床	n = 75, 24 周	III/IV 型 LN	
CD40L	dazodalibep	NCT05201469, II 期临床	n = 114, 38 周	III/IV ± V 型 LN	达到 CRR 患者比例(进行中)
细胞因子					
I 型干扰素受体	阿尼鲁单抗	TULIP-LN (NCT02547922), II 期临床	n = 147, 52 周	III/IV ± V 型 LN	24 h 尿蛋白/肌酐比值的变化 (阴性结果)

治疗靶点	药物	关键试验及阶段	研究样本量/ 观察时长	研究 LN 人群	主要研究终点(研究结果)	
IL-17	司库奇尤单抗	NCT04181762, III 期临床	n = 400, 52 周	III/IV ± V 型 LN	达到 CRR 患者比例(进行中)	
IL-23	古塞库单抗	NCT04376827, II 期临床	n = 33, 24 周	III/IV ± V 型 LN	蛋白尿至少减少 50% 的参与者比例(进行中)	
补体	C5	依库珠单抗 病例报告				
		ravulizumab NCT04564339, II 期临床	n = 120, 26 周	III/IV 型 LN	24 h 尿蛋白变化(进行中)	
C3	pegcetacoplan	NCT03453619, II 期临床	n = 21, 48 周	III/IV/V 型 LN	蛋白尿(根据尿蛋白/肌酐比值)(进行中)	
其他	细胞疗法	嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法	NCT05085418, I 期临床	n = 9, 28 d/90 d	CD19/BCMA 表达阳 性的难治性免疫性 肾炎	剂量限制性毒性和治疗中不 良事件的发生率(进行中)
		间充质干细胞	NCT03673748, II 期临床	n = 20, 24 周	复发或难治性 LN	达到 CRR/PRR 的患者比例 (进行中)
			NCT03917797, 2 期	n = 39, 12 个月	III/IV 型 LN	达到整体肾脏反应(进行中)

CRR:完全肾反应;PRR:部分肾反应;NRR:无肾反应

1 B 细胞靶向治疗

在 SLE 及 LN 中, B 细胞通过参与产生自身抗体、抗原处理与呈递、自身反应性 T 细胞的募集、与抗原呈递细胞的相互作用以及细胞因子的分泌, 发挥着核心作用, 从而导致炎症和组织损伤。

1.1 抗 CD20 单抗

CD20 是一种 B 细胞膜特异性抗原, 参与 B 细胞分化, 主要在成熟 B 细胞和前 B 细胞上表达, 而在原始 B 细胞和浆细胞上几乎不表达。

1.1.1 利妥昔单抗(rituximab, RTX) 利妥昔单抗是一种人鼠嵌合性 I 型抗 CD20 单克隆抗体, 能特异性地结合 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原, 促进抗体介导的细胞毒作用(ADCC)和补体介导的细胞毒作用(CDCC), 诱导 B 细胞凋亡, 抑制 B 细胞增生, 从而导致 B 细胞耗竭^[3]。

一项利妥昔单抗治疗 LN 的前瞻性、随机双盲对照研究表明, 虽然利妥昔单抗组 LN 患者抗双链 DNA 抗体、补体和蛋白尿水平显著改善, 但治疗总体反应率和安全性与对照组相比无显著性统计学差异^[4]。多项观察性队列研究证实了利妥昔单抗在治疗 LN 中的有效性及良好的耐受性, 且药物不良反应为轻至中度^[5-7]。2019 年 EULAR/ERA-EDTA

联合指南中, 建议超说明书使用利妥昔单抗作为难治性 III/IV 型 LN 的单药治疗或联合治疗^[8]。鉴于利妥昔单抗在治疗膜性肾病中取得成功, ERA-EDTA 还建议将利妥昔单抗用于治疗难治性 V 型 LN^[8-9]。

1.1.2 奥比妥珠单抗(obinutuzumab) 奥比妥珠单抗是经过糖基化改造的人源化 II 型抗 CD20 单克隆抗体, 能诱导更强的 B 细胞耗竭^[10]。且奥比妥珠单抗的 B 细胞耗竭作用较少受到补体耗竭或补体抑制剂的影响^[11]。

在一项针对活动性增殖性 LN 患者的 II 期临床试验(NOBILITY)中, 奥比妥珠单抗组在 104 周达到了主要观察终点(完全肾脏缓解率), 并在血清学(抗双链 DNA 抗体及 C3 和 C4)和肾脏指标(估算肾小球滤过率和蛋白尿)方面有较大改善, 且其总体耐受性良好^[12]。随后的 III 期临床研究 REGENCY(NCT04221477)和 OBILUP(NCT04702256)试验结果预计将为奥比妥珠单抗治疗 LN 提供更有力的证据。其中 REGENCY 研究旨在评估奥比妥珠单抗治疗活动性增殖性 LN 的有效性和安全性; OBILUP 试验旨在评估奥比妥珠单抗治疗的 LN 患者能否停用糖皮质激素。

1.1.3 奥瑞珠单抗(ocrelizumab) 奥瑞珠单抗是

一种全人源化 II 型抗 CD20 单克隆抗体,通过 ADCC 和 CDCC 作用诱导更强的 B 细胞耗竭^[13]。在一项评估奥瑞珠单抗治疗活动性增殖性 LN 的疗效和安全性的 III 期临床研究中,奥瑞珠单抗组的总体肾脏反应率在数值上优于安慰剂组,但无显著性统计学差异。由于患者与治疗相关的感染风险很高,该研究被提前终止^[14]。

基于以上研究,B 细胞耗竭的靶向治疗在 LN 中显示出有效性,目前循证依据证实了利妥昔单抗在治疗 LN 中的有效性及耐受性,推荐用于难治性 III/IV 型 LN 的单药或联合治疗。

1.2 B 淋巴细胞刺激因子 (BLyS) 抑制剂

BLyS (又称 B 细胞活化因子 BAFF) 是肿瘤坏死因子配体超家族的一部分,也是影响 B 细胞存活和成熟的主要介质。BLyS 可由多种细胞产生,包括巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、滑膜成纤维细胞、中性粒细胞和 T 细胞。其可与 B 淋巴细胞上的受体 TACI,BCMA 相结合,通过抑制细胞凋亡、促进细胞增殖和分化产生作用。研究显示 BLyS 在 III ~ IV 型 LN 肾小球中高表达^[15]。

贝利尤单抗 (belimumab) 是首个作用于 BLyS 的重组全人源化 IgG2 λ 单克隆抗体,可与可溶性 BLyS 结合,阻止 BLyS 与其受体结合发挥其生物学活性,抑制 B 细胞的增殖和分化^[16]。BLISS-LN 研究是一项为期 104 周的双盲多中心随机对照试验,其中,贝利尤单抗组在第 104 周有更多的患者达到主要观察终点(完全肾脏缓解率),同时其激素用量有所减少且安全性良好^[17]。基于这些数据,美国 FDA 于 2020 年 12 月 16 日批准贝利尤单抗用于正在接受标准治疗的成年活动性 LN 患者^[18]。在对 BLISS-LN 进行的事后分析中,活动性增殖性 LN 和低水平蛋白尿患者获益更多,而在膜性 LN 或蛋白尿水平较高的患者中效果不显著。在 BLISS-LN 东亚亚组分析中,其安全性和有效性与 BLISS-LN 总体人群一致,支持贝利尤单抗用于治疗东亚 LN 人群^[19]。

针对 B 细胞的不同治疗组合可能会更好地改善病情和维持病情稳定,因此临床开始尝试利妥昔单抗-贝利尤单抗序贯治疗,其目的是首先在病情急性活动期应用利妥昔单抗耗竭异常活化的 B 细胞,减轻急性反应损伤,然后在病情稳定期应用贝利尤单抗抑制 B 细胞的异常分化,预防复发^[20]。

来自 CALIBRATE 研究的数据表明,在利妥昔单抗和环磷酰胺联合治疗方案中加入贝利尤单抗对

难治性 LN 患者是安全的,然而其临床疗效却没有改善^[21]。在 Tineke 等^[22-23]的研究中,利妥昔单抗-贝利尤单抗序贯治疗改善了常规治疗后仍高度活动的 SLE 患者(其中 80% 患者伴有肾脏受累)的临床表现。然而,BLISS-BELIEVE (NCT03312907) 研究结果表明,相较于单用贝利尤单抗,利妥昔单抗-贝利尤单抗序贯治疗并不能控制 SLE 患者的病情,且在序贯治疗组中严重感染更为常见^[24-25]。因此,利妥昔单抗-贝利尤单抗序贯治疗 LN 的疗效和安全性有待进一步验证。

1.3 B 细胞活化因子受体 (BAFF-R) 抑制剂

伊利尤单抗 (ianalumab, VAY736) 是一种针对 BAFF 受体的完全人源化单克隆抗体,具有 ADCC 和抑制 BAFF 的双重作用,一项 II b 期随机对照临床试验已显示伊利尤单抗对原发性干燥综合征的疗效^[26]。目前,旨在评估伊利尤单抗联合标准治疗方案应用于活动性增殖性 LN 患者的有效性和安全性的 III 期随机对照临床试验 SIRIUS-LN (NCT05126277) 正在进行。伊利尤单抗的靶点安全性高且特异性好,预估疗效不亚于贝利尤单抗及泰它西普 (telitacicept)。

1.4 BLyS 和 APRIL 双通道抑制剂

BLyS 和 APRIL 属于肿瘤坏死因子家族,BLyS 调节未成熟 B 细胞的分化和成熟,APRIL 调节长寿浆细胞的功能和存活,在自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用。

泰它西普是一种新型的 TACI 受体配体结合域和人 IgG Fc 组分的重组融合蛋白,阿塞西普 (atacicept) 同泰它西普一样,也是一款 TACI-Fc 融合蛋白。两者的作用机制完全相似,均具有 BLyS 和 APRIL 双靶点作用,通过阻断 BLyS 和 APRIL 与其细胞膜受体(即 TACI, BCMA, BLyS)之间的相互作用,抑制 B 细胞的发育成熟和分化,并影响自身反应性浆细胞的自身抗体分泌^[27-29]。

在一项随机双盲 II b 期临床研究 (NCT02885610) 中,接受泰它西普治疗组的 SLE 应答指数 4 (SRI4) 应答率显著高于安慰剂组,达到了主要研究终点。此外,泰它西普在 SLE 患者中总体耐受性良好,不良事件和严重不良事件的发生率在各组间无统计学差异,其最常见的不良反应是上呼吸道感染和注射部位反应^[30]。2021 年 3 月 9 日,泰它西普在中国首次获批用于治疗活动性 SLE 患者^[27],而旨在评估泰它西普治疗 LN 的有效性和安全性的 II 期、多中心、随机双盲对照研究 (NCT05680480) 正在我国进行。

在一项阿塞西普治疗 LN 的 II/III 期试验中,因血清免疫球蛋白 G (IgG) 的意外下降和严重感染导致试验终止,因此没有对疗效进行评价^[31]。此外,阿塞西普在活动性 LN 患者中的随机双盲安慰剂对照 III 期临床试验(NCT05609812)正在进行,其主要终点为 52 周的肾脏反应。

靶向 Blys 在 SLE 的治疗中能改善临床症状,降低疾病活动度,并减少激素使用带来的不良反应,显示出较好疗效及安全性。其中贝利尤单抗在活动性增殖性 LN 和低水平蛋白尿患者获益更多,而在膜性 LN 或蛋白尿水平较高的患者中效果不显著。贝利尤单抗作为 B 细胞耗竭剂的序贯治疗时,需关注继发感染的风险。未来 BAFF-R 抑制剂以及 BlyS 和 APRIL 双通道抑制剂在 LN 中的应用前景广阔。

2 浆细胞靶向治疗

CD38(也称为环状 ADP 核糖水解酶)在浆细胞表面高度表达,通过调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)消耗、细胞募集和细胞因子释放参与免疫调节和炎症^[32]。达雷木单抗(daratumumab)是一种靶向 CD38 的单克隆抗体,已证实可大幅降低骨髓中恶性浆细胞水平,现已成为多发性骨髓瘤常见治疗方法。据报道,其药物不良反应包括疲劳、呼吸困难、呼吸道相关感染和输液相关反应^[33]。

达雷木单抗单药治疗难治性 LN 的临床研究显示,在 6 例患者中,除 1 例患者因治疗 6 个月无应答而停药外,其余 3 例患者肾炎完全缓解,另外 2 例患者肾炎部分缓解。此外,在治疗期间感染 COVID-19 的 2 例患者痊愈且无后遗症^[34]。目前,一项评估达雷木单抗治疗活动性 LN 患者的疗效和安全性的 II 期开放标签试验(NCT04868838)正在进行,对于其疗效和安全性的验证还处于探索阶段。

3 T 细胞和共刺激信号通路

在 SLE 和 LN 中,T 细胞参与免疫耐受、促炎性细胞因子的分泌、辅助 B 淋巴细胞分化及产生自身抗体等多重作用。而共刺激信号涉及辅助分子如 CD28(也称为 CTLA4)/CD80/CD86 和 CD40/CD40L,其对于 T 细胞、B 细胞的活化至关重要,共刺激信号的减弱显著影响细胞和体液免疫反应,因此成为 LN 及其他自身免疫病的潜在治疗手段^[25]。

3.1 细胞毒 T 细胞抗原 4 (CTLA4-Ig)

阿巴西普(abatacept)是一种可溶性融合蛋白,由 CTLA4 与 IgG1 的 Fc 段融合蛋白连接而成,可以

阻断 CD28-CD80/86 信号通路,从而抑制 T 细胞活化^[35]。CTLA4-Ig 的功效已在鼠 LN 模型中得到证实,可观察到 LN 血清学指标和肾炎的改善^[36]。

评估阿巴西普治疗 LN 患者疗效和安全性的随机双盲对照试验未能达到主要终点^[35,37],但研究结果提示阿巴西普治疗组患者的抗双链 DNA 抗体水平和补体水平均有改善,且阿巴西普治疗组的 LN 患者蛋白尿减少幅度也大于安慰剂组,治疗组耐受性也良好^[35]。一项阿巴西普治疗活动性增殖性 LN 的 III 期随机双盲安慰剂对照研究纳入了 405 例 LN 患者,结果显示阿巴西普组和安慰剂组在 52 周时的完全缓解率无显著差异,但阿巴西普组受试者的蛋白尿改善更快且安全性良好^[38]。

3.2 抗 CD40 抗体

CD40 是一种跨膜细胞表面共刺激受体,CD40(在多种细胞上表达,包括抗原呈递细胞和 B 细胞)与其配体 CD40L(主要在活化的 T 细胞和血小板上表达)的相互作用在免疫调节中起着关键作用,包括 B 细胞的分化和增殖。CD40-CD40L 通路介导肾脏中自身抗体的产生和沉积,在 LN 的发病机制中发挥重要作用^[39]。靶向 CD40-CD40L 通路是治疗 LN 的一种有前景的方法^[40]。

BI 655064 是第二代人源化抗 CD40 抗体,可选择性结合 CD40 并阻断 CD40-CD40L 相互作用,防止 Fc 介导的 ADCC 或 CDC^[41]。验证 BI 655064 在 SLE 中疗效和安全性的 II 期临床试验未能达到主要治疗终点,但事后分析表明,BI 655064 180 mg 对活动期 LN 患者有潜在益处,且生物标志物分析支持 BI 655064 在 LN 患者中的疗效^[42]。单核细胞可表达 CD40,研究结果提示当单核细胞存在时,BI 655064 大剂量的疗效更好,可显著改善蛋白尿^[43]。另一种抗 CD40 单克隆抗体 CFZ533 也正在 LN 患者中进行 II 期临床试验(NCT03610516)。

3.3 抗 CD40L 抗体

培戈-达匹利珠单抗(dapirolizumab pegol, DZP)靶向 CD40L,其中在重度活动性 SLE 患者(可包括稳定型 LN 患者)中进行的 II 期临床研究(NCT02804763)未达到主要终点,但 DZP 耐受性良好,且与安慰剂相比,24 周后患者在多种临床表现和免疫指标上均有改善^[44]。评估培戈-达匹利珠单抗在 SLE 患者中的疗效和安全性的 III 期临床试验正在进行(NCT04976322, NCT04294667)。另一种 CD40L 拮抗剂 dazodalibep (DAZ, VIB4920)目前正

处于Ⅱ期临床试验中(NCT05201469),其在LN患者中的疗效需要更多的临床试验结果支持。

3.4 钙调磷酸酶抑制剂(CNI)

CNI可特异性抑制T细胞介导的免疫应答并通过稳定足细胞骨架而减少蛋白尿。伏环孢素(voclosporin)是一种新型CNI,与其他CNI相比,不需要血药浓度监测^[45]。来自Ⅲ期随机对照临床试验(AURORA-1)的结果显示,伏环孢素联合麦考酚酸酯和低剂量类固醇治疗活动性LN患者具有更高的完全肾脏缓解率,且安全性良好^[46]。基于上述试验,2021年1月在原有背景治疗的基础上联合伏环孢素治疗成人活动性LN首次获得美国FDA批准^[47]。此外,AURORA-2研究也证实了在LN患者中伏环孢素具有良好的长期疗效、安全性和耐受性^[48]。

3.5 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂

mTOR是B细胞和T细胞的重要增殖信号,在人和小鼠LN中均观察到mTOR活化增加^[49]。西罗莫司是mTOR抑制剂,通过抑制由抗原和细胞因子如IL-2,IL-4,IL-15刺激的T细胞活化和增殖起作用。初步证据表明,西罗莫司可作为不耐受标准治疗或有恶性肿瘤病史的LN患者的替代治疗,并且具有可接受的长期安全性^[50]。在一项对西罗莫司治疗49例SLE患者(34.7%合并LN)的队列研究中,共有46.2%的LN患者达到肾脏缓解,且耐受性良好^[51]。我国的一项真实世界队列研究通过对比西罗莫司和麦考酚酸酯治疗的LN患者疾病活动指数、血清学参数、类固醇剂量和不良事件,发现西罗莫司与麦考酚酸酯疗效相当且耐受性良好^[52]。一项旨在探讨西罗莫司治疗Ⅲ/Ⅳ±Ⅴ类LN患者轻度蛋白尿发作疗效的单中心、单臂、开放标签的Ⅱ期/Ⅲ期试验(NCT04892212)正在进行。

靶向共刺激信号的治疗药物目前均未达到观察终点,仅部分显示出在改善蛋白尿中的优势。而新型CNI伏环孢素在LN患者中显示出良好的长期疗效、安全性和耐受性。

4 细胞因子靶向治疗

4.1 I型干扰素(type I interferon, I-IFN)受体拮抗剂

I-IFN是一种能够有效调控细胞分裂、免疫活化、抗病毒和抑制肿瘤生长的重要细胞因子,持续表达过量的I-IFN可能会破坏免疫耐受性并诱发自身免疫性疾病。研究表明,I-IFN水平在SLE患者中增加,且强IFN信号与LN相关。对SLE患者的肾

脏活检显示IFN表达增加^[53],而阻断I-IFN信号可以减轻SLE疾病活动^[54-55]。

阿尼鲁单抗(anifrolumab, ANI)是一种针对I型干扰素受体亚单位1的全人源IgG1 κ 单克隆抗体,可抑制所有I型干扰素的信号传导^[56],其安全性良好,严重不良反应发生率较低。TULIP-1和TULIP-2的结果表明,ANI可改善中重度SLE患者的疾病活动性评分和皮肤表现^[56-57],推动了美国FDA批准ANI治疗接受标准治疗的成人中重度SLE^[58],并促进了ANI在LN的研究。但Ⅱ期临床试验(TULIP-LN)未达到主要终点,不过在几个临床相关终点上,ANI强化方案在数值上优于安慰剂,结果表明,ANI强化方案比ANI标准方案更适合用于治疗活动性LN患者^[59]。目前,一项多中心随机双盲安慰剂对照Ⅲ期临床试验(NCT05138133)正在评估ANI在活动性增殖性LN成人患者中的疗效和安全性,其主要终点是第52周时ANI组与安慰剂组肾炎完全缓解的患者比例差异。

4.2 抗白细胞介素-17(IL-17)抗体

IL-17可促进炎性细胞因子的产生,促进免疫细胞如单核细胞和中性粒细胞向靶器官募集,并诱导B细胞活化和自身抗体形成^[60]。而IL-23从抗原呈递细胞中释放并诱导Th17细胞扩增,促进IL-17的产生,从而形成IL-23/IL-17轴。研究表明,在LN患者中IL-17和IL-23均有高表达,IL-17在LN发病机制中可能起核心作用^[61]。

司库奇尤单抗(secukinumab)是一种完全人源化的抗IL-17A抗体,已被批准用于治疗银屑病和强直性脊柱炎^[62-63]。司库奇尤单抗会诱发不良事件包括炎症性肠病、药物相关性血管炎、湿疹性药疹和药物诱发的红斑狼疮^[64]。

在1例难治性LN育龄女性和1例同时患有寻常型银屑病的难治性LN的62岁女性患者中使用司库奇尤单抗治疗后,其临床和生物学指标均得到改善^[65-66]。目前,正在进行评估司库奇尤单抗在活动性LN患者中的安全性和有效性的Ⅲ期临床试验(NCT04181762),其主要研究终点是患者在第52周达到肾炎完全缓解的患者比例。此外,IL-23的单克隆抗体古塞库单抗(guselkumab)在活动性LN患者中的多中心Ⅱ期临床试验(NCT04376827)也正在进行。

5 补体靶向治疗

补体系统激活途径包括经典途径、凝集素途

径和旁路途径,其共同末端通路形成膜攻击复合物。补体途径的过度激活是 LN 组织损伤的主要因素之一^[67]。

依库珠单抗(eculizumab)是一种重组人源型抗 C5 单克隆抗体,与补体 C5 特异性结合,抑制 C5 转化酶将其裂解为 C5a 和 C5b,阻断膜攻击复合物的形成及细胞溶解,抑制补体末端激活。依库珠单抗用于 SLE 的大多数数据来自 LN 和血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy, TMA)患者的病例报告和小样本临床观察性研究。在 LN 并发 TMA 的病例中,依库珠单抗似乎是一种非常有效的治疗方法^[68]。此外,补体 C3 抑制剂 pegcetacoplan (APL-2)目前正在 LN、C3 肾小球病变、膜性肾病和 IgA 肾病的 II 期临床开放标签研究(NCT03453619)中进行有效性和安全性的验证。narsoplimab 是一种全人 IgG4 单克隆抗体,可阻断补体介导的炎症和内皮损伤,而不影响固有免疫功能。narsoplimab 治疗 LN 和其他肾小球疾病的 II 期开放标签试验(NCT02682407)旨在评估其在受试者中的安全性和对蛋白尿的影响。一种新的长效抗 C5 单克隆抗体 ravulizumab (ALXN 1210)和补体 D 抑制剂 ALXN2050 分别正在进行 II 期随机对照试验,以评估其对增殖性 LN 和 IgA 肾病(NCT04564339)患者的疗效和安全性。iptacopan (LNP023)是一款首创口服补体因子 B 抑制剂,补体因子 B 是补体系统替代途径的关键丝氨酸蛋白酶,研究表明 iptacopan 可以减轻 MRL/LPR 小鼠的 LN^[69],一项评估 LNP023 在活动性 LN 患者中疗效和安全性的多中心 II 期临床研究(NCT05268289)正在进行。

6 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)

嵌合抗原受体(CAR)修饰的 T 细胞经过基因工程改造,可识别 CD19 和其他 B 细胞表面抗原并清除患者体内的 B 细胞,现已成为治疗复发或难治性血液肿瘤的有力工具^[70]。CD19 靶向的 CAR-T 细胞是研究范围最广泛、临床疗效最佳的一类 CAR-T 细胞^[71]。

2 项针对狼疮易感小鼠的临床前研究支持 CD19 CAR-T 细胞在 SLE 中的疗效^[72-73]。研究表明,在给予靶向 CD19 的 CAR-T 细胞后,可耗尽 CD19⁺ B 细胞,消除自身抗体的产生,逆转肾脏和其他器官的受损。Mackensen 等^[74]评估了 CD19 CAR-T 细胞在难治性 SLE 患者中的耐受性和疗效,发现

CAR-T 细胞在难治性 SLE 患者体内扩增,导致 B 细胞深度耗竭、血清学指标正常化、临床症状改善及无药物缓解,患者总体耐受性良好,仅有轻微的细胞因子释放综合征。目前,我国正在进行一项 CD19/BCMA CAR-T 细胞治疗难治性免疫性肾炎(包括 LN)患者的研究(NCT05085418)。

7 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)

MSCs 是一种多功能干细胞,能够分化为多种细胞类型,其已被证明具有免疫调节能力,并能够减轻炎症反应, MSCs 可通过分泌可溶性因子或直接与多种免疫效应细胞相互作用发挥免疫调节作用^[75]。一项关于 MSCs 在 LN 动物模型中的疗效荟萃分析表明,不同来源的同种异体 MSCs 能够改善不同狼疮模型中的疾病表现并抑制疾病进展^[76]。一项研究纳入了 81 例活动性和难治性 LN 患者,在进行骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)和脐带间充质干细胞(UC-MSCs)的治疗后,12 个月的随访中有 60.5% 的患者肾脏炎症性反应得到了缓解^[77]。一项多中心随机对照临床试验选择了 UC-MSCs 治疗重症 LN 患者,研究结果证明其有效性和安全性良好^[78]。评估 MSCs 治疗 LN 的安全性和有效性的 II 期临床试验(NCT03673748)和评估 MSCs 在严重肾脏 SLE 患者中的剂量反应和疗效的 II 期临床试验(NCT03917797)正在进行。

8 小结

目前,对于一线治疗方案下的难治性 LN 患者,常考虑应用生物靶向治疗药物。近年来,在 LN 的生物靶向治疗药物方面取得了显著进展,人们致力于寻找新的致病靶点,希望开发出更具针对性和个体化的治疗方法,以提高疗效、减少药物不良反应以及改善长期预后,为患者提供更好的治疗选择。然而,只有少数治疗方案被纳入 LN 的治疗指南,其中相比于伏环孢素,贝利尤单抗更适合估算肾小球滤过率(eGFR)≤45 mL·min⁻¹和/或肾活检明显慢性化、低蛋白尿(<3 g)的 LN 患者,尤其是有重大感染史或安全隐患、难以坚持口服治疗或伴随肾外疾病的患者;而联合伏环孢素疗法适用于 eGFR≥45 mL·min⁻¹、肾活检无明显慢性化、高蛋白尿(≥3 g)的 LN 患者,尤其是倾向口服药物治疗的患者。现阶段,仍然需要更多的临床试验来验证生物靶向治疗药物的长期临床疗效、耐受性和安全性,以实现基础和临床之间的转化,让更多的 LN 患者受益。

[参 考 文 献]

- [1] YU C, LI P, DANG X, *et al.* Lupus nephritis: new progress in diagnosis and treatment[J]. *J Autoimmun*, 2022, 132: 102871.
- [2] MOMTAZ M, FAYED A, WADIE M, *et al.* Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience[J]. *Lupus*, 2017, 26(14): 1564–1570.
- [3] KRUSTEV E, CLARKE AE, BARBER MRW. B cell depletion and inhibition in systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2023, 19(1): 55–70.
- [4] ROVIN BH, FURIE R, LATINIS K, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(4): 1215–1226.
- [5] 杨昌缘, 陈海韬, 邓为上, 等. 利妥昔单抗生物类似药与原研药治疗非霍奇金淋巴瘤的有效性, 安全性, 免疫原性系统评价[J]. 今日药学, 2022, 32(4): 297–305.
- [6] 张春燕, 邢丽秋, 钟蕾, 等. 北京市近 16 年利妥昔单抗致严重不良反应统计分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 765–768.
- [7] IWATA S, SAITO K, HIRATA S, *et al.* Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2018, 27(5): 802–811.
- [8] FANOURLAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, *et al.* 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 713–723.
- [9] FERVENZA FC, APPEL GB, BARBOUR SJ, *et al.* Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 36–46.
- [10] MARINOV AD, WANG HW, BASTACKY SI, *et al.* The type II anti-CD20 antibody obinutuzumab (GA101) is more effective than rituximab at depleting B cells and treating disease in a murine lupus model[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(5): 826–836.
- [11] FREEMAN CL, SEHN LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29–45.
- [12] FURIE RA, AROCA G, CASCINO MD, *et al.* B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(1): 100–107.
- [13] REDDY V, KLEIN C, ISENBERG DA, *et al.* Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(7): 1227–1237.
- [14] MYSLER EF, SPINDLER AJ, GUZMAN R, *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(9): 2368–2379.
- [15] MÖCKEL T, BASTA F, WEINMANN-MENKE J, *et al.* B cell activating factor (BAFF): structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)[J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(2): 102736.
- [16] MURPHY G, ISENBERG DA. New therapies for systemic lupus erythematosus—past imperfect, future tense[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(7): 403–412.
- [17] 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): 1117–1128.
- [18] FDA approves GSK's BENLYSTA as the first medicine for adult patients with active lupus nephritis in the US[J]. 2020.
- [19] YU XQ, CHEN N, XUE J, *et al.* Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the east Asian population[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(3): 294–306.
- [20] GUALTIEROTTI R, BORGHI MO, GEROSA M, *et al.* Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36(4): 643–647.
- [21] ATISHA-FREGOSO Y, MALKIEL S, HARRIS KM, *et al.* Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(1): 121–131.
- [22] KRAAIJ T, KAMERLING SWA, DE ROOIJ ENM, *et al.* The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus[J]. *J Autoimmun*, 2018, 91: 45–54.
- [23] KRAAIJ T, ARENDS EJ, VAN DAM LS, *et al.* Long-term effects of combined B-cell immunomodulation with rituximab and belimumab in severe, refractory systemic lupus erythematosus; 2-year results[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(8): 1474–1483.
- [24] TENG YKO, BRUCE IN, DIAMOND B, *et al.* Phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): bliss-BELIEVE study protocol[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e025687.
- [25] YAP DYH, MOK CC. Novel and emerging treatment strategies for lupus nephritis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(11): 1283–1292.
- [26] BOWMAN SJ, FOX R, DÖRNER T, *et al.* Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10320): 161–171.
- [27] DHILLON S. Telitacicept: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(14): 1671–1675.
- [28] SHI F, XUE R, ZHOU XX, *et al.* Telitacicept as a BlyS/APRIL dual inhibitor for autoimmune disease[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(6): 666–673.
- [29] KAEGI C, STEINER UC, WUEST B, *et al.* Systematic review of safety and efficacy of atacicept in treating immune-mediated disorders[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 433.
- [30] DI WU J I L, DONG XU, WENXIANG WANG, *et al.* A Human Recombinant Fusion Protein Targeting B Lymphocyte Stimulator (BlyS) and a Proliferation-Inducing Ligand (APRIL), Telitacicept (RC18), in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Results of a Phase 2b Study[J]. 2019.
- [31] 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): 1–7.
- [32] PIEDRA-QUINTERO ZL, WILSON Z, NAVA P, *et al.* CD38: an immunomodulatory molecule in inflammation and autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 597959.
- [33] LOKHORST HM, PLESNER T, LAUBACH JP, *et al.* Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207–1219.
- [34] ROCCATELLO D, FENOGLIO R, CANIGGIA I, *et al.* Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis[J]. *Nat Med*, 2023, 29(8): 2041–2047.
- [35] FURIE R, NICHOLLS K, CHENG TT, *et al.* Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(2): 379–389.
- [36] DAIKH DI, WOFYSY D. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide[J]. *J Immunol*, 2001, 166(5): 2913–2916.
- [37] GROUP AT. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the abatacept and cyclophosphamide combination efficacy and safety study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(11): 3096–3104.
- [38] VAN VOLLENHOVEN RF, NAVARRA SV, LEVY RA, *et al.* OP0252 Organ damage progression and long-term safety of belimumab (BEL) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): an extension of pivotal phase 3 bliss studies[C]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 2018, 77(2): 175–176.
- [39] RAMANUJAM M, STEFFGEN J, VISVANATHAN S, *et al.* Phoenix from the flames: Rediscovering the role of the CD40-

- CD40L pathway in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102668.
- [40] PERPER SJ, WESTMORELAND SV, KARMAN J, et al. Treatment with a CD40 antagonist antibody reverses severe proteinuria and loss of saliva production and restores glomerular morphology in murine systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2019, 203(1): 58–75.
- [41] WU HH, RALPH KL, SEPULDEVA E, et al. An optimally designed anti-human CD40 antibody with potent B cell suppression for the treatment of autoimmune diseases[J]. *Int J Pharm*, 2021, 609: 121162.
- [42] JAYNE DR, STEFFGEN J, ROMERO-DIAZ J, et al. Clinical and biomarker responses to BI 655064, an antagonistic anti-CD40 antibody, in patients with active lupus nephritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(11): 1983–1993.
- [43] BAJEMA I, SCHUMACHER H, STEFFGEN J, et al. Relation of kidney biopsy findings to clinical outcomes in patients with lupus nephritis treated with an antagonistic anti-CD40 antibody (bi 655064)[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(Suppl 1): S4570.
- [44] FURIE RA, BRUCE IN, DÖRNER T, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11): 5397–5407.
- [45] SIN FE, ISENBERG D. An evaluation of voclosporin for the treatment of lupus nephritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(14): 1613–1621.
- [46] ROVIN BH, TENG YKO, GINZLER EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2070–2080.
- [47] HEO YA. Voclosporin: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(5): 605–610.
- [48] SAXENA A, GINZLER EM, GIBSON K, et al. Safety and efficacy of long-term voclosporin treatment for lupus nephritis in the phase 3 AURORA 2 clinical trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023; 1–9.
- [49] ZHANG CZ, CHAN CCY, CHEUNG KF, et al. Effect of mycophenolate and rapamycin on renal fibrosis in lupus nephritis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(15): 1721–1744.
- [50] YAP DYH, TANG C, CHAN GCW, et al. Longterm data on sirolimus treatment in patients with lupus nephritis[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(12): 1663–1670.
- [51] PENG LY, WU CY, HONG RP, et al. Clinical efficacy and safety of sirolimus in systemic lupus erythematosus: a real-world study and meta-analysis[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2020, 12: 1759720X20953336.
- [52] BHATNAGAR S, SIOVITZ L, FRIEDMAN A, et al. pos1137 pharmacokinetics and exposure-response relationships of upadacitinib or elsubrutinib alone or in combination (abbv-599) in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(Suppl 1): S1–S7.
- [53] RÖNNBLUM L, LEONARD D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease[J]. *Lupus Sci Med*, 2019, 6(1): e000270.
- [54] FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL JT, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- α receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 376–386.
- [55] CASEY KA, GUO X, SMITH MA, et al. Type I interferon receptor blockade with anifrolumab corrects innate and adaptive immune perturbations of SLE[J]. *Lupus Sci Med*, 2018, 5(1): e000286.
- [56] MORAND EF, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 211–221.
- [57] LONCHARICH MF, ANDERSON CW. Interferon inhibition for lupus with anifrolumab: critical appraisal of the evidence leading to FDA approval[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2022, 4(6): 486–491.
- [58] DEEKS ED. Anifrolumab: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1795–1802.
- [59] JAYNE D, ROVIN B, MYSLER EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(4): 496–506.
- [60] PETRIĆ M, RADIĆ M. Is Th17-targeted therapy effective in systemic lupus erythematosus? [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45(5): 4331–4343.
- [61] ZICKERT A, AMOUDRUZ P, SUNDRSTRÖM Y, et al. IL-17 and IL-23 in lupus nephritis-association to histopathology and response to treatment[J]. *BMC Immunol*, 2015, 16(1): 7.
- [62] BRAUN J, KILTZ U, BARALIAKOS X. Emerging therapies for the treatment of spondyloarthritis with focus on axial spondyloarthritis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2023, 23(2): 195–206.
- [63] FALA L. Cosentyx (secukinumab): first IL-17A antagonist receives FDA approval for moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *Am Health Drug Benefits*, 2016, 9(Spec Feature): 60–63.
- [64] LIANG JY, ZHANG SQ, LI Q, et al. Review of secukinumab-induced adverse events of special interest and its potential pathogenesis[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(8): e15599.
- [65] SATOH Y, NAKANO K, YOSHINARI H, et al. A case of refractory lupus nephritis complicated by psoriasis vulgaris that was controlled with secukinumab[J]. *Lupus*, 2018, 27(7): 1202–1206.
- [66] COSTA R, ANTUNES P, SALVADOR P, et al. Secukinumab on refractory lupus nephritis [J]. *Cureus*, 2021, 13(8): e17198.
- [67] FERNANDEZ-RUIZ R, BELMONT HM. The role of anticomplement therapy in lupus nephritis[J]. *Transl Res*, 2022, 245: 1–17.
- [68] WRIGHT RD, BANNERMAN F, BERESFORD MW, et al. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 1–8.
- [69] CHEN K, DENG YY, SHANG SL, et al. Complement factor B inhibitor LNP023 improves lupus nephritis in MRL/lpr mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153: 113433.
- [70] MOUGIAKAKOS D, KRÖNKE G, VÖLKL S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 567–569.
- [71] BERAHOVICH R, XU S, ZHOU H, et al. FLAG-tagged CD19-specific CAR-T cells eliminate CD19-bearing solid tumor cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22(10): 1644–1654.
- [72] KANSAL R, RICHARDSON N, NEELI I, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(482): eaav1648.
- [73] JIN XX, XU Q, PU CF, et al. Therapeutic efficacy of anti-CD19 CAR-T cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(8): 1896–1903.
- [74] MACKENSEN A, MÜLLER F, MOUGIAKAKOS D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2124–2132.
- [75] LI WC, CHEN WW, SUN LY. An update for mesenchymal stem cell therapy in lupus nephritis[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(2): 79–89.
- [76] ZHOU T, LIAO C, LI HY, et al. Efficacy of mesenchymal stem cells in animal models of lupus nephritis: a meta-analysis [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 1–10.
- [77] GU F, WANG DD, ZHANG HY, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy [J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(11): 1611–1619.
- [78] WANG DD, LI J, ZHANG Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(2): 1–14.