

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002732

7例贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性分析

罗 蕾, 黄文瀚, 任飞凤, 周 俊, 黄冬梅, 唐 琳
(重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科, 重庆 400010)

【摘要】目的:评估贝利尤单抗在活动性或难治性系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者中的有效性和安全性。**方法:**回顾性分析重庆医科大学附属第二医院风湿免疫科 7 例使用贝利尤单抗半年以上的 SLE 患者临床资料, 收集基线时系统性红斑狼疮疾病活动度评分(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)、泼尼松和免疫抑制剂用量、全血细胞计数、抗 dsDNA 抗体、C3 和 C4, 同时收集肾受累患者的血清肌酐、尿常规和 24 h 蛋白尿, 此后每 3 个月收集 1 次上述资料。同时记录随访过程中的不良事件。采用 SPSS 软件进行统计学分析。**结果:**7 名患者(100%为女性)使用贝利尤单抗超过 6 个月。使用贝利尤单抗最常见的临床表现为血液系统受损(71.4%), 其次为肾脏受损(42.9%)。随访过程中 SLEDAI 评分降低有统计学意义($P=0.006$)。治疗期间抗 dsDNA 抗体水平明显降低($P=0.022$), 补体 C4 水平明显升高($P=0.017$)。泼尼松平均剂量随着时间增长逐渐减少, 泼尼松剂量在基线时达到最大值[(40.71 ± 12.72) mg/d], 6 个月时达到最小值[(14.64 ± 15.91) mg/d] ($P=0.001$)。患者对贝利尤单抗耐受性较好, 3 名患者(42.9%)发生不良事件, 1 例为尿路感染, 1 例为带状疱疹, 1 例为病毒性结膜炎。**结论:**7 例使用贝利尤单抗治疗的 SLE 患者, 疾病活动性明显下降, 糖皮质激素剂量明显减少, 且具有较好的安全性。

【关键词】贝利尤单抗; 系统性红斑狼疮

【中图分类号】R593.24

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-08-17

Efficacy and safety analysis of belimumab in the treatment of seven patients with systemic lupus erythematosus

Luo Lei, Huang Wenhan, Ren Feifeng, Zhou Jun, Huang Dongmei, Tang Lin

(Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of belimumab in patients with active or refractory systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods:** Retrospective analysis was made of 7 patients with SLE who were treated with belimumab for more than half a year in the Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), prednisone and immunosuppressor dose, complete blood count, anti-dsDNA antibody, C3 and C4 were collected, and serum creatinine, urine routine, and total proteinuria of patients with renal involvement were collected at the same time. Then, the above indexes were collected every 3 months, and adverse events during follow-up were also recorded. SPSS software was used for statistical analysis. **Results:** Seven patients (all female) received belimumab for more than 6 months. The most common clinical manifestation of belimumab was impaired blood system (71.4%), followed by renal impairment (42.9%). The SLEDAI decreased during the follow-up, with statistical significance ($P=0.006$). During the treatment, the anti-dsDNA antibody level significantly decreased ($P=0.022$) and the complement C4 level significantly increased ($P=0.017$). The mean dose of prednisone decreased over time, reaching a maximum at baseline and a minimum at 6 months [(40.71 ± 12.72) mg/d to (14.64 ± 15.91) mg/d, $P=0.001$]. Patients were well tolerated with belimumab, and 3 patients (42.9%) had adverse events, including 1 case of urinary tract infection, 1 case of herpes zoster, and 1 case of viral conjunctivitis. **Conclusion:** In 7 patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab, SLE disease activity and glucocorticoid dose were significantly reduced, with good safety.

【Key words】 belimumab; systemic lupus erythematosus

作者介绍: 罗 蕾, Email: 554558176@qq.com,

研究方向: 系统性红斑狼疮及相关疾病。

通信作者: 唐 琳, Email: hopetang@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (编号: 81771738)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210105.1401.022.html>

(2021-01-06)

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统损害的慢性自身免疫性疾病,其临床和血清学表现多种多样。SLE 多器官损害以及复发的不可预测性都增加了疾病的复杂性。在 SLE 复杂的致病过程中,B 细胞的异常活化发挥了重要作用。

贝利尤单抗是首个作用于 B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)的抑制剂。它是一种重组的完全人源化 IgG2 λ 单克隆抗体,可与可溶性 BLyS 高亲和力结合并抑制其活性。两项随机、双盲、安慰剂对照、多中心 III 期临床试验(BLISS-52 和 BLISS-76)表明,与安慰剂和单独标准治疗相比,接受贝利尤单抗和标准治疗的 SLE 患者疾病活动有所改善^[1-2]。同时,多个病例报告和大型多中心观察研究表明,在国外真实世界中,贝利尤单抗降低了 SLE 患者的疾病活动性,并协助减少每日糖皮质激素的剂量,且具有良好的安全性^[3]。

本研究旨在评估贝利尤单抗在单中心临床实践中的有效性和安全性。

1 资料和方法

1.1 资料收集

本研究收集重庆医科大学附属第二医院 2019 年 11 月至 2020 年 8 月使用贝利尤单抗 6 个月以上的 SLE 患者,纳入标准:满足 2019 年 EULAR/ACR 对 SLE 的分类标准;背景治疗(糖皮质激素、抗疟药、免疫抑制剂或细胞毒性药物)联合贝利尤单抗;随访时间大于 6 个月。最终纳入 7 例 SLE 患者。

回顾性收集 7 例患者临床资料、实验室检查结果和基线时伴随治疗情况,临床资料包括患者第一次使用贝利尤单抗时的年龄、性别、疾病病程,有无发热、皮肤黏膜受损、浆膜炎、肌肉骨骼受损、血液系统受损、肾脏受损、神经精神系统受损,实验室检查数据包括血红蛋白、白细胞、淋巴细胞、血小板、血清肌酐、抗核抗体、抗核抗体谱、自身抗体两项、IgG、C3 和 C4、24 h 尿蛋白定量,伴随情况包括 SLEDAI 评分、糖皮质激素用量、抗疟药和免疫抑制剂用量。每 3 个月收集一次 SLEDAI 评分、糖皮质激素摄入量、全血细胞计数、抗 dsDNA 抗体、C3 和 C4,同时收集肾受累患者的血清肌酐、尿常规和 24 h 蛋白尿。

同时记录随访过程中的不良事件(adverse event, AE)。AE 分为非感染性和感染性 AE、输液反应和超敏反应。输液反应定义为给药后 6 h 内发生的与贝利尤单抗相关的 AE,超敏反应定义为与贝利尤单抗相关的 AE,在给药后 6~48 h 内发生,

与贝利尤单抗的关系是由医生的判断确定的。

1.2 研究方法

本文采用回顾性研究方法,纳入 7 例患者的临床资料、实验室检查结果和基线时伴随治疗情况。抗核抗体和抗 dsDNA 的检测,采用酶连免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)。抗核抗体谱的检测采用欧蒙医学诊断技术有限公司的试剂盒,采用欧盟印记检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用重复测量的方差分析来检验时间对 SLEDAI 评分、抗 dsDNA 抗体、C3 和 C4、泼尼松日剂量、24 h 蛋白尿的影响。计数资料采用百分率(%)表示。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本情况

纳入的 7 例患者均为女性(100%)。第一次使用贝利尤单抗时平均年龄为(38.57 ± 25.05)岁,疾病病程为(22.07 ± 27.14)个月。随访时间为(6.43 ± 0.79)个月(表 1)。

2.2 临床特征

纳入的 7 例 SLE 患者中 5 例有血液系统受损(71.4%),其中 1 例(14.3%)为难治性血小板减少,3 例(42.9%)肾脏受损,1 例(14.3%)发热,2 例(28.6%)浆膜炎,2 例(28.6%)皮肤黏膜受损,1 例(14.3%)肌肉骨骼受损,1 例(14.3%)神经精神系统受损。基线时 SLEDAI 评分为(9.43 ± 8.22)分。每日平均泼尼松用量为(40.71 ± 12.72) mg。抗 dsDNA 抗体为(495.99 ± 512.07) IU/mL。C3 为(0.77 ± 0.45) g/L。C4 为(0.17 ± 0.13) g/L。3 例(42.9%)有白细胞减少,2 例(28.6%)血小板减少(表 1)。基线时 7 例患者中 6 例(85.7%)ANA 阳性,4 例(57.1%)抗 Sm 抗体阳性,3 例(42.9%)抗 SSA 抗体阳性,1 例(14.3%)抗 SSB 抗体阳性,1 例(14.3%)抗 rRNP 抗体阳性,2 例(28.6%)抗磷脂抗体阳性。7 例(100.0%)在基线时均服用糖皮质激素,4 例(57.1%)服用羟氯喹,5 例(71.4%)服用他克莫司,4 例(57.1%)使用环磷酰胺(表 1)。

2.3 血清学指标和糖皮质激素剂量变化

SLEDAI 评分在基线、3 个月和 6 个月对比,重复测量的方差分析 SLEDAI 评分下降有统计学意义($F=8.175, P=0.006$)。泼尼松剂量分别在基线、3 个月和 6 个月对比,泼尼松剂量减少有统计学意义($F=12.802, P=0.001$)。抗 dsDNA 抗体在基线、3 个月和 6 个月对比,差异有统计学意义($F=5.317, P=0.022$)。C4 在基线、3 个月和 6 个月对比,差异有统计学意义($F=5.801, P=0.017$)。C3 在基线、3 个月和 6 个月对比,差异无统计学意义($F=3.828, P=0.052$)(表 2)。研究纳入的 7 例患者中 3 例肾脏受损,因样本量较小,对蛋白尿降低统计意义有限,故未对尿蛋白定量进行统计学分析。

表 1 接受贝利尤单抗治疗的 SLE 患者临床特点 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

指标	人数
性别(女)	7 (100.0)
第一次注射贝利尤单抗时的年龄/岁	38.57 $\pm$ 25.05
疾病病程/月	22.07 $\pm$ 27.14
随访时间/月	6.43 $\pm$ 0.79
难治性或主要的临床表现	
发热	1 (14.3)
皮肤黏膜受损	2 (28.6)
浆膜炎	2 (28.6)
肌肉骨骼受损	1 (14.3)
血液系统受损	5 (71.4)
肾脏受损	3 (42.9)
神经精神系统受损	1 (14.3)
基线时疾病特征	
SLEDAI 评分	9.43 $\pm$ 8.22
每日泼尼松剂量/mg	40.71 $\pm$ 12.72
抗 dsDNA 阳性/(IU·mL ⁻¹)	495.99 $\pm$ 512.07
补体降低	3 (42.9)
C3/(g·L ⁻¹)	0.77 $\pm$ 0.45
C4/(g·L ⁻¹)	0.17 $\pm$ 0.13
白细胞减少/(<4 $\times$ 10 ⁹ 个·L ⁻¹)	3 (42.9)
血小板减少/(<100 $\times$ 10 ⁹ 个·L ⁻¹)	2 (28.6)
基线时自身抗体	
ANA 阳性	6 (85.7)
抗 RNP 阳性	1 (14.3)
抗 Sm 阳性	4 (57.1)
抗 SSA 阳性	3 (42.9)
抗 SSB 阳性	1 (14.3)
抗 rRNP 阳性	3 (42.9)
抗磷脂抗体阳性	2 (28.6)
口服糖皮质激素	7 (100.0)
羟氯喹	4 (57.1)
免疫抑制剂	
他克莫司	5 (71.4)
环磷酰胺	4 (57.1)

2.4 不良事件

总的不良事件有 3 例(42.9%),其中 1 例(14.3%)为尿路细菌感染,1 例(14.3%)为带状疱疹,1 例(14.3%)为病毒性结膜炎。随访期间无严重的不良事件、输液反应和非感染性事件发生。

3 讨论

本研究评估了贝利尤单抗在 SLE 患者中的有效性和安全性。总体来说,7 例患者中 6 例(85.7%)达到临床和血清学缓解,6 例实现糖皮质激素和免疫抑制剂减量,1 例在治疗第 5 个月时出现病情复发,3 例出现感染事件。总体耐受性较好。

1 例病程 8 年的青年 SLE 患者,主要表现为难治性血小板减少,既往接受糖皮质激素、羟氯喹、环孢素、利妥昔单抗治疗,既往糖皮质激素减量后病情易反复,治疗效果均欠佳。在接受贝利尤单抗联合糖皮质激素及他克莫司治疗后,患者血小板逐渐上升至正常范围。当泼尼松减量至每天 20 mg 时,患者血小板再次下降,进一步完善病毒、细菌感染相关指标及骨髓穿刺均未发现其他致血小板减少的原因,再次予以糖皮质激素足量口服后,患者血小板逐渐上升。

7 例患者中有 3 例肾脏受损。其中 1 例为狼疮性肾炎复发,既往初诊时肾脏病理为弥漫增生性狼疮性肾炎伴膜性狼疮性肾炎。1 例患者为初诊 SLE,大量蛋白尿,肾脏病理为弥漫增生性狼疮性肾炎伴膜性狼疮性肾炎。1 例患者因个人原因未接受肾脏穿刺活检。在随访第 3 个月时,3 例患者病情均达到完全缓解,24 h 蛋白尿定量均小于 0.5 g,血浆白蛋白大于 30 g/L。因此,贝利尤单抗联合 SLE 标准治疗对狼疮性肾炎效果较好。本研究组推测,贝利尤单抗联合 SLE 标准治疗可缩短狼疮性肾炎患者肾脏缓解时间。本研究与既往研究发现相似,有系统综述报道对于蛋白尿 ≥ 1 g/24 h 的患者($n=228$),接受贝利尤单抗治疗的患者($n=157$)中有 70.7%实现了肾脏缓解^[4]。

对于 SLE 初诊疾病活动性评分较高、抗 dsDNA 水平较高和补体下降明显的患者,贝利尤单抗可以明显降低病情活动度,可使 SLEDAI 评分下降,抗

表 2 接受贝利尤单抗治疗的 SLE 患者血清学指标和糖皮质激素剂量变化

指标	基线	3个月	6个月	P 值
SLEDAI评分	9.43 $\pm$ 8.22	1.14 $\pm$ 1.57	0.14 $\pm$ 0.38	0.006
泼尼松剂量/(mg·d ⁻¹)	40.71 $\pm$ 12.72	18.57 $\pm$ 8.64	14.64 $\pm$ 15.91	0.001
抗 ds-DNA/(IU·mL ⁻¹)	495.99 $\pm$ 512.07	135.84 $\pm$ 132.78	45.37 $\pm$ 27.60	0.022
C3/(g·L ⁻¹)	0.77 $\pm$ 0.45	1.05 $\pm$ 0.19	1.39 $\pm$ 0.73	0.052
C4/(g·L ⁻¹)	0.17 $\pm$ 0.13	0.21 $\pm$ 0.88	0.25 $\pm$ 0.59	0.017

dsDNA 水平下降和补体水平升高,并协助减少糖皮质激素剂量。Anjo C 等^[5]报道指出,32 例 SLE 患者 SLEDAI 评分在每个随访时间点均有改善,治疗期间抗 dsDNA 水平下降和补体水平上升,泼尼松平均剂量在所有时间点逐渐减少,基线时泼尼松剂量最大,24 个月时泼尼松剂量明显减少 $[(10.4 \pm 4.8) \text{ mg/d}$ 降至 $(4.8 \pm 2.1) \text{ mg/d}]$ 。意大利多中心研究报道 SLE 疾病活动度在治疗的第 6 个月时明显下降,且糖皮质激素摄入量在每个随访时间点均明显减少^[6]。

SLE 标准治疗之一为糖皮质激素,长期使用糖皮质激素会导致许多副作用,包括(但不限于)感染风险增加、向心性肥胖、体质量增加、骨质疏松症、类固醇性糖尿病和白内障等。本研究中,基础治疗联合贝利尤单抗可使糖皮质激素平均剂量明显降低,从而可减轻长期使用糖皮质激素带来的危害。其次,SLE 标准治疗中还包括抗疟药和免疫抑制剂,虽然这类药物普遍具有良好的耐受性,但也可引起致命的血细胞减少、口腔溃疡、肝肾毒性和视网膜毒性等。贝利尤单抗在降低 SLE 疾病活动性的同时也可能有助于免疫抑制剂减量。因此,对于那些由于药物副作用而抵触 SLE 标准治疗方案的患者,贝利尤单抗可能是一个有吸引力的选择。

本研究中有 3 例患者发生感染,1 例为尿路细菌感染,2 例为病毒感染。Anjo C 等^[5]报道指出,贝利尤单抗耐受性良好,32 例患者中 6 名患者(26%)发生不良事件,这 6 例不良事件均为感染(1 例尿培养中未检测到细菌的尿路感染和 5 例病毒感染),未发现死亡、严重输液反应或超敏反应。因此需关注贝利尤单抗治疗中病毒感染事件。在观察为期 13 年的贝利尤单抗研究中发现,最常见的感染事件为上呼吸道感染、鼻窦炎和尿路感染,感染事件在 0~2 年达到顶峰,然后在 13 年期间下降^[7]。从 BLISS-52、BLISS-76 和 II 期试验收集的数据显示,贝利尤单抗组疱疹病毒感染率为 7.3%,而安慰剂组为 8.0%,2 组的疱疹病毒感染发生率相当^[8]。迄今为止观察 13 年的长期数据表明,即使在长期使用贝利尤单抗时,

也具有较好的耐受性和低副作用风险,严重的不良事件和全年不良事件发生率稳定或下降^[7]。

本研究的局限性在于缺乏对照人群和背景处理的潜在异质性;同时,纳入的样本量较小,研究观察时间较短。需更长时间、更大样本量的积累来评估贝利尤单抗对 SLE 患者的有效性和安全性。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Hui-Yuen JS, Reddy A, Taylor J, et al. Safety and efficacy of belimumab to treat systemic lupus erythematosus in academic clinical practices[J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(12): 2288–2295.
- [4] Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(3): 287–293.
- [5] Anjo C, Mascaró JM Jr, Espinosa G, et al. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting[J]. *Scand J Rheumatol*, 2019, 48(6): 469–473.
- [6] Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study[J]. *J Autoimmun*, 2018, 86: 1–8.
- [7] Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(7): 1125–1134.
- [8] Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(2): 144–154.

(责任编辑:唐秋姗)