

系统性红斑狼疮药物治疗发展趋势

杨念生

中山大学附属第一医院风湿免疫科，广州 510080

电话：020-87755755，E-mail：zsuyns@163.com

【摘要】 随着对系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）发病机制研究的深入，SLE 治疗进步显著。糖皮质激素等传统药物长期应用可能引起诸多不良反用，而新药的治疗靶点越来越特异，同时毒副作用也相应减少。新批准或正在进行临床试验的药物，如利妥昔单抗克隆抗体、贝利木单抗克隆抗体、anifrolumab 和巴瑞替尼等，主要靶点为淋巴细胞、细胞因子及其细胞内信号通路。联合用药可同时阻断多个靶点，提高疗效。简言之，SLE 药物发展是从化学药物到生物制剂再到小分子化学抑制剂的过程，治疗方式是从非特异性抗炎到特异性免疫抑制以及多靶点治疗的螺旋式上升过程。

【关键词】 系统性红斑狼疮；治疗；发病机制

【中图分类号】 R593.24 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2020)03-0247-05

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200061

Trends in the Pharmacological Treatment for Systemic Lupus Erythematosus

YANG Nian-sheng

Department of Rheumatology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Tel: 86-20-87755755, E-mail: zsuyns@163.com

【Abstract】 There have been exciting advances in the treatment for systemic lupus erythematosus (SLE) with a better understanding of the pathogenesis. Since the long term use of traditional medicines such as glucocorticoids may have negative impacts on the outcome, novel treatments have increasingly specific targets that result in fewer adverse side effects. Medicines newly approved or undergoing clinical trials, such as rituximab, belimumab, anifrolumab, and baricitinib, mainly target at lymphocytes, cytokines, or their intracellular signaling pathways. A combinatory treatment that simultaneously blocks multiple targets may bring better efficacy. Development of the pharmacological treatment is a process evolving from chemical agents to biologics and back to small molecule chemical inhibitors. The modality of treatment is involved in a spiral manner from non-specific to specific and then to the combination of multi-target therapy.

【Key words】 systemic lupus erythematosus; treatment; pathogenesis

Med J PUMCH, 2020,11(3):247-251

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是常见的自身免疫性疾病。随着临床医生对 SLE 认识水平提高、医保条件改善以及新药的面世，

SLE 诊断和治疗均取得了显著进步。本文将从 SLE 发病机制入手，探讨现有 SLE 治疗药物的优势与不足，并展望 SLE 药物治疗发展方向。

基金项目：国家自然科学基金（81971519、81671593、81471598）
利益冲突：无

1 系统性红斑狼疮发病机制

SLE 发病是遗传、环境和随机因素共同作用的结果。SLE 的确切发病机制尚未完全明确，但本病突出表现为自身免疫耐受破坏和自身抗体的出现。正常情况下，免疫系统对自身抗原呈免疫耐受状态。在 SLE 患者体内，过多细胞凋亡产物得不到及时清除，或存在凋亡清除缺陷，凋亡产物和中性粒细胞诱捕网与 Toll 样受体（Toll-like receptor, TLR）等核酸感受器结合，激活浆细胞样树突状细胞，后者分泌 I 型干扰素。I 型干扰素进一步激活淋巴细胞。在 T 细胞辅助下，B 细胞分化为浆细胞，产生自身抗体。自身抗体与自身抗原结合，形成免疫复合物并沉积在组织中，激活补体，促进趋化因子和细胞因子表达，募集更多炎症细胞浸润，并激活中性粒细胞、淋巴细胞和单核巨噬细胞，引起组织炎症反应，最终导致器官受损。

2 系统性红斑狼疮现有治疗药物

2.1 糖皮质激素

糖皮质激素（下文简称“激素”）是目前治疗 SLE 最主要的药物，对天然免疫和适应性免疫均有抑制作用。激素起效快，对 SLE 各种临床表现疗效确切，但其作用广泛，缺乏特异性，容易产生毒副作用，长期使用小剂量激素对身体亦能产生不利影响。例如，泼尼松每增加 1 mg/d，器官损害危险度增加 5%^[1]；若剂量维持在 6~12 mg/d，发生器官损害的危险度比不用激素增加 50%^[2]。因此，在长期维持治疗过程中应尽可能把激素剂量减至最低甚至停用。

2.2 环磷酰胺和硫唑嘌呤

环磷酰胺是一种烷化剂，主要作用于细胞周期中 S 期 DNA 合成而发挥细胞毒作用。细胞增殖是淋巴细胞激活的重要环节，环磷酰胺通过抑制淋巴细胞增殖发挥免疫抑制作用，其对 SLE 特别是狼疮性肾炎（lupus nephritis, LN）具有良好疗效，但烷化剂对细胞增殖的抑制为非选择性，可导致骨髓抑制、感染、性腺抑制或增加肿瘤风险等不良反应。硫唑嘌呤通过抑制嘌呤合成而抑制细胞增殖，发挥免疫抑制作用。因其非选择性抑制细胞周期，故亦有骨髓抑制等不良作用。

2.3 吗替麦考酚酯

环磷酰胺和硫唑嘌呤的副作用与其非选择性有关。研究人员发现，体细胞增殖过程中需要的嘌呤可

通过经典的从头合成途径和补救合成途径来合成，而淋巴细胞仅有经典途径而缺乏补救途径。吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil, MMF）可选择性地抑制嘌呤从头合成途径，却不抑制补救途径的嘌呤合成，故能选择性地抑制淋巴细胞增殖而避免对其他细胞产生影响，因此不发生骨髓和性腺抑制，避免了类似环磷酰胺的细胞毒副作用。MMF 的面世曾被认为是 SLE 治疗的里程碑事件。MMF 治疗 LN 疗效与脉冲环磷酰胺相当，但毒副作用相对较少^[3-4]。无论是采用环磷酰胺或是 MMF 进行诱导缓解，治疗 24 周后仅略多于 1/2 的 LN 患者治疗有效^[3]，可见 LN 的治疗仍有较大改善空间。

2.4 钙调磷酸酶抑制剂

钙调磷酸酶抑制剂（Calcineurin inhibitor, CNI）包括环孢素和他克莫司。CNI 主要抑制 T 淋巴细胞钙调磷酸酶，通过抑制活化 T 细胞核因子（nuclear factor of activated T cells, NFAT）与 DNA 结合从而抑制白细胞介素（interleukin, IL）-2 的表达。IL-2 对 T 细胞存活和分化起关键作用，CNI 通过降低 IL-2 表达而抑制 T 细胞功能。因对淋巴细胞的作用具有选择性，故 CNI 并无骨髓和性腺抑制作用。他克莫司对 LN 的疗效不劣于 MMF^[5]，而联合小剂量激素和 MMF 治疗 LN 疗效优于环磷酰胺脉冲方案^[6]。欧洲 SLE 治疗指南推荐对严重肾病综合征或疗效不佳的 LN，可加用小剂量 CNI^[7]。

2.5 甲氨蝶呤及其他药物

甲氨蝶呤主要用于治疗 SLE 皮肤和关节病变。早年认为甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶抑制 DNA 形成，从而抑制淋巴细胞，但近年认为其主要是通过抑制 AICAR 腺苷转化酶导致腺苷在细胞内集聚和释放，抑制淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞，非特异性抑制炎症反应。羟氯喹作用机制尚不明确，有研究认为其是通过影响溶酶体对抗原多肽的加工从而抑制免疫反应。

3 药物治疗发展趋势

从上述药物发展来看，SLE 药物治疗是从非特异性抑制免疫和炎症反应开始，逐渐过渡到选择性抑制淋巴细胞特别是 T 细胞功能。随着对 SLE 发病机制了解的深入，越来越多的特异性免疫抑制剂面世，包括生物制剂和小分子化合物抑制剂。

3.1 靶向 B 细胞

自身抗体是 SLE 最重要的特征，说明体液免疫

在 SLE 发病机制上发挥重要作用,因此靶向 B 细胞治疗理论上是有效的。利妥昔单抗克隆抗体 (rituximab, RTX) 是针对 B 细胞表面 CD20 抗原的单克隆抗体,能定向清除 B 细胞。最早两项前瞻性对照试验 EXPLORER^[8] 和 LUNAR^[9] 均发现 RTX 可降低血清抗双链 DNA 抗体滴度,升高补体水平,但血清学改善并未使病情缓解或复发减少。有分析认为背景治疗方案过强可能是这些临床试验失败的原因。在实际应用中,纳入 27 项研究共 456 例患者的荟萃分析显示,RTX 治疗促使大不列颠群岛狼疮评估组指数降低了 61%、系统性红斑狼疮疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI) 降低了 59%^[10]。因此,美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (the European League Against Rheumatism, EULAR) 指南依然推荐 RTX 可用于治疗常规治疗无效的 SLE。

贝利木单抗克隆抗体能中和肿瘤坏死因子家族 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF),从而抑制 B 细胞的存活和分化,影响体液免疫。BLISS-52^[11] 和 BLISS-76^[12] 两项临床试验均证实了其疗效。贝利木单抗克隆抗体已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 SLE,但受试者临床表现以皮肤和关节病变为主,肾损害比例低,故其对累及内脏的 SLE 疗效仍不肯定。针对 LN 的相关临床试验结果尚未公布。

增殖诱导配体 (aproliferation-inducing ligand, APRIL) 是另一种 B 细胞生长因子。贝利木单抗克隆抗体并不能阻断 APRIL 的作用。理论上两者同时阻断此两种通道疗效更优,但对体液免疫过度抑制亦进一步增加了感染风险。Atacicept 可同时阻断 BAFF 和 APRIL,临床研究显示其对 SLE 具有良好疗效^[13]。另一项 Atacicept 临床试验显示,75 mg 组疗效优于对照组,但 150 mg 组因出现 2 例死亡从而导致该亚组试验被迫提前终止^[14]。我国亦开展了同时阻断两种通道的生物制剂研究,但其在 SLE 的临床试验结果尚未发表。

硼替佐米是一种靶向泛素调节蛋白降解机制的双肽基硼酸盐类似物,通过抑制哺乳动物细胞中蛋白酶体 26S 亚单位的糜蛋白酶/胰蛋白酶活性,减少核因子 κ B 抑制因子的降解,从而抑制与细胞增殖相关基因的表达,最终导致肿瘤浆细胞凋亡。该药用于治疗多发性骨髓瘤。有报道难治性 SLE 用硼替佐米治疗后,浆细胞数、抗双链 DNA 抗体滴度和 SLEDAI 均减低,血清补体升高,尿蛋白减少^[15]。

其他针对 B 细胞靶向治疗的研究正在进行中,

包括人源化的抗 CD20 单克隆抗体 ocrelizumab、抗 CD22 单克隆抗体 epratuzumab、针对 BLyS 的单克隆抗体 tabalumab。blisibimod 是一种由 4 个高亲和力 BAFF 结合结构域和人 IgG1 Fc 片段组成的融合蛋白,能选择性与游离型及膜型 BAFF 结合。Ⅲ期临床研究显示,其对 SLE 的疗效达不到基于 SLE 反应者指数 6 (SLE responder index 6, SRI6) 的临床终点,但能改善血清学指标,减少激素用量^[16]。

3.2 靶向 T 细胞

抗原提呈细胞激活 T 细胞需要共刺激分子作为第二信号,主要的共刺激分子包括 CD40-CD40L、CD28/CTLA4-CD80/CD86 和 ICOS-ICOSL 等。目前针对 T 细胞的靶向治疗主要针对共刺激分子。与 B 细胞靶向治疗的成功相反,针对 T 细胞靶向治疗效果并不尽人意。阿巴西普 (CTLA4-Ig 融合蛋白) 能与抗原提呈细胞上的 CD80/CD86 结合,阻断 T 细胞活化。阿巴西普对 SLE 治疗的临床试验并未得到阳性结果,抗 CD40L 单克隆抗体在 SLE 的Ⅱ期临床试验中也显示无效。T 细胞在 SLE 发病机制中发挥重要的作用,但针对共刺激分子的治疗为何无效仍需进一步研究。

3.3 靶向固有免疫系统

如上所述,固有免疫系统在 SLE 启动环节具有重要作用,树突状细胞 TLR 激活后,分泌 I 型干扰素。阻断 I 型干扰素成为 SLE 药物治疗发展的一个重要方向。阻断 I 型干扰素受体的 anifrolumab 的Ⅲ期临床研究 TULIP1 未获得阳性结果,但 anifrolumab 的第二项Ⅲ期临床研究 TULIP2 则显示其对 SLE 有效^[17]。sifalimumab 是全人源化的抗干扰素 α 单克隆抗体,Ⅱ期临床试验能达到所有研究终点,包括全身和器官特异的活动性指标^[18]。而另一个抗干扰素 α 单克隆抗体 rontalizumab 的Ⅱ期临床研究则不能达到研究终点。

抑制 TLR 或核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein, NLRP) 受体的活化是抑制固有免疫的另一种方法。TLR7 和 TLR9 拮抗剂能抑制下游干扰素 α 的产生,减轻狼疮动物模型的病变。本中心研究发现,NLRP3 炎性小体或其上游通路 P2X7 受体抑制剂能减轻临床小鼠蛋白尿和肾脏病理损害^[19-20]。

3.4 靶向细胞因子

除干扰素 α 外,其他细胞因子也在 SLE 的发病机制中发挥重要作用。针对 IL-6 和干扰素 α 的靶向治疗在 SLE 中疗效均不理想。近年来,研究发现 IL-12 可促进 T 细胞向辅助性 T 细胞 1 (helper T cell-1,

Th1) 分化, 而 IL-23 则促进 Th17 分化, 针对 IL-12/IL-23 的乌司奴单抗克隆抗体在 SLE 的 II 期临床研究取得了阳性结果^[21]。若乌司奴单抗克隆抗体不能在随后的临床试验被证实对 SLE 有效, 则说明 T 细胞在 SLE 发病机制中发挥重要作用。有趣的是, 不阻断细胞因子, 而直接给予细胞因子亦可用于治疗 SLE。最近报道小剂量 IL-2 能提高调节性 T 细胞比例而治疗 SLE^[22]。

3.5 靶向细胞内信号通路

无论是细胞因子的作用还是淋巴细胞的活化, 均需通过细胞内信号通路来完成。近年来对细胞内信号通路的研究突飞猛进, 信号通路和相关激酶在肿瘤和自身免疫性疾病中的作用也逐渐明确。阻断或促进细胞内信号通路的传递可用于开发新的治疗手段。化学合成的小分子化合物可口服, 比生物制剂更有优势, 因此将成为药物发展的新方向。考虑到 I 型干扰素在 SLE 发病机制中的重要作用和 JAK/STAT 信号传导通路是 I 型干扰素的主要信号通路, 阻断 JAK/STAT 通路即可阻断 I 型干扰素的作用。既往本中心采用 JAK 抑制剂 AG490 治疗狼疮小鼠动物模型, 发现自身抗体水平显著降低, LN 病变显著减轻^[23]。最近研究发现, JAK/STAT 通路在 LN 驻留肾脏 T 细胞的维持中发挥重要作用; JAK 抑制剂托法替布能抑制此类 T 细胞功能, 减轻蛋白尿和肾损害^[24]。目前已有多种 JAK 抑制剂在临床上用于治疗类风湿关节炎等自身免疫性疾病, 但其能否用于治疗 SLE 的证据尚不足。巴瑞替尼在 SLE 的 II 期临床研究中也取得了较好疗效, 而 III 期临床试验仍在进行中。小规模观察性研究发现托法替布对 SLE 患者的皮疹和关节炎具有一定疗效^[25]。脾脏酪氨酸激酶抑制剂等能显著减轻狼疮小鼠皮肤和肾脏病变^[26]。近年细胞内代谢变化影响 T 细胞功能的研究, 主要是针对 T 细胞内代谢关键酶的可逆性小分子抑制剂, 例如用糖原合成酶激酶 3 β 抑制剂治疗狼疮小鼠可减少肾损害, 改善肾功能^[27], 可能成为新药研发的方向。

4 优化治疗方案, 提高缓解率

SLE 的治疗药物越来越多, 新药不良反应相比传统药物减少, 但新开发的药物在疗效上似乎还不能超过环磷酰胺, 这说明目前对 SLE 发病机制的了解仍不够深入, 无法进行相应的对因治疗。值得深思的是, SLE 发病机制与多因素相关, 阻断某一个环节可能不够; 此外, SLE 可能并非一种病, 而是多种发病机制组成的具有相似表现的综合征, 不同患者可能需

要不同的个体化治疗。因此, 优化现有治疗方案不失为一种新的手段。例如, 联合他克莫司、MMF 和小剂量激素的疗效优于传统的环磷酰胺; 在 MMF 疗效不佳的基础上添加他克莫司可能可进一步增强疗效。再如, RTX 治疗后 BAFF 水平反而升高, 可能削弱 RTX 疗效, 若在此基础上添加贝利木单抗克隆抗体也许可解决这一问题 (RTX+贝利木单抗克隆抗体治疗 SLE 研究正在进行中)。需注意的是, 联合多种免疫抑制剂会加重免疫抑制, 增加感染风险; 此外, 注意药代动力学的个体差异可能有助于提高疗效。有研究显示, 治疗失败的 LN 患者霉酚酸血药浓度低于治疗有效者^[28], 而 LN 治疗指南中亚裔 MMF 的推荐剂量就小于其他人种, 提示不同患者可能需要不同的药物剂量。

5 小结

SLE 新药的治疗靶点越来越特异, 减少了毒副反应, 但 SLE 并非由单一发病机制所致, 其可能是多种发病机制的同一组临床表现, 过度特异治疗可能错过某些靶点, 多靶点治疗不失为一种解决方案。SLE 药物发展是从化学药物到生物制剂再到小分子化学抑制剂的过程, 治疗方式从非特异抗炎到特异性免疫抑制以及多靶点治疗的螺旋式上升过程。加强 SLE 发病机制研究将有助于开发更有效的药物。

参 考 文 献

- [1] Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 622-630.
- [2] Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, et al. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage [J]. *J Rheumatol*, 2009, 36: 560-564.
- [3] Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 1103-1112.
- [4] Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2219-2228.
- [5] Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 30-36.

- [6] Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162: 18-26.
- [7] 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: 736-745.
- [8] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 222-233.
- [9] 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: 1215-1226.
- [10] Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29: 707-716.
- [11] Navarra SV, Guzman 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: 721-731.
- [12] 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: 3918-3930.
- [13] 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 II b Study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 266-276.
- [14] 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: 2006-2015.
- [15] Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 1474-1478.
- [16] 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: 883-889.
- [17] Onuora S. Positive results for anifrolumab in phase III SLE trial [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16: 125.
- [18] Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75: 1909-1916.
- [19] Zhao J, Wang H, Dai C, et al. P2X7 blockade attenuates murine lupus nephritis by inhibiting activation of the NLRP3/ASC/caspase 1 pathway [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65: 3176-3185.
- [20] Zhao J, Zhang H, Huang Y, et al. Bay11-7082 attenuates murine lupus nephritis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF- κ B activation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 17: 116-122.
- [21] van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study [J]. *Lancet*, 2018, 392: 1330-1339.
- [22] He J, Zhang R, Shao M, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79: 141-149.
- [23] Wang S, Yang N, Zhang L, et al. Jak/STAT signaling is involved in the inflammatory infiltration of the kidneys in MRL/lpr mice [J]. *Lupus*, 2010, 19: 1171-1180.
- [24] Zhou M, Guo C, Li X, et al. JAK/STAT signaling controls the fate of CD8 (+) CD103 (+) tissue-resident memory T cell in lupus nephritis [J]. *J Autoimmun*, 2020, 102424.
- [25] You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78: 1441-1443.
- [26] Deng GM, Liu L, Bahjat FR, et al. Suppression of skin and kidney disease by inhibition of spleen tyrosine kinase in lupus-prone mice [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2086-2092.
- [27] Zhao J, Wang H, Huang Y, et al. Lupus nephritis: glycogen synthase kinase 3 β promotion of renal damage through activation of the NLRP3 inflammasome in lupus-prone mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67: 1036-1044.
- [28] Djabarouti S, Breilh D, Duffau P, et al. Steady-state mycophenolate mofetil pharmacokinetic parameters enable prediction of systemic lupus erythematosus clinical flares: an observational cohort study [J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12: R217.

(收稿日期: 2020-03-03)