

系统性红斑狼疮新型生物治疗靶点：希望与挑战

杨华夏，张奉春

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心
风湿免疫病学教育部重点实验室，北京 100730

通信作者：张奉春 电话：010-69158792，E-mail：zhangfccra@aliyun.com

【摘要】随着贝利木单克隆抗体（肿瘤坏死因子家族B细胞活化因子拮抗剂）在中国用于治疗系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）适应证的获批，SLE的治疗逐渐迈向了生物制剂时代。SLE发病机制复杂，包括B细胞和T细胞免疫耐受机制的破坏。本文关注SLE的新型生物治疗靶点，以及正在进行的SLE临床试验，围绕靶向B细胞特异性表面分子（CD20、CD19），靶向B细胞信号通路和细胞因子（肿瘤坏死因子家族B细胞活化因子、增值诱导配体），靶向共刺激因子减少B细胞抗原呈递（CD40及其配体、可诱导共刺激分子及其配体），以及T细胞及信号通路（rigerimod、干扰素 α 、JAK-STAT）等SLE相关靶标展开讨论。总而言之，生物靶向治疗SLE已获得一定进展，未来前景可期。

【关键词】系统性红斑狼疮；生物制剂；治疗靶点；临床试验

【中图分类号】R593.24 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2020)03-0241-06

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.20200091

New Biologic Targets for Systemic Lupus Erythematosus: Hope and Challenge

YANG Hua-xia, ZHANG Feng-chun

Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Key Laboratory of Rheumatology and Clinical Immunology, Ministry of Education, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Feng-chun Tel: 86-10-69158792, E-mail: zhangfccra@aliyun.com

【Abstract】Belimumab is a human monoclonal antibody that inhibits B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF). With the approval of belimumab for treating patients with systemic lupus erythematosus (SLE), targeted biologics has generally ushered a new era in the treatment of SLE. The pathogenesis of SLE involves a general breakdown in both B cell and T cell tolerance. In this review, we focused on the new promising therapeutic targets and several ongoing clinical trials for SLE. The approaches of these biologic therapeutic agents included targeting B cell selective cell surface molecules (CD20 or CD19), inhibiting B cell survival by targeting cytokines and signaling molecules (BAFF or a proliferation-inducing ligand), interfering with B cell antigen presentation by targeting co-stimulatory molecules (CD40-CD40 ligand interactions or ICOS-ICOS ligand interactions), blocking the signal pathways (rigerimod, interferon- α , or JAK/STAT), et al. Biologic target therapies for SLE have made some progress and bringing successful new biologic therapies into the clinical practice for SLE remains challenging but promising in the future.

【Key words】systemic lupus erythematosus; biologics; therapeutic target; clinical trial

Med J PUMCH, 2020,11(3):241-246

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是发病机制复杂的自身免疫性疾病的代表, T/B 细胞免疫耐受失衡、B 细胞产生大量自身抗体攻击自身组织、T 细胞活化并产生大量细胞因子均在免疫失衡中发挥重要作用。目前少数生物制剂用于治疗 SLE 适应证的获批, 以及不断涌现的令人振奋的转化研究结果, 均提示生物靶向治疗在 SLE 中具有广阔的应用前景。本文关注 SLE 发病机制中的关键靶点, 论述生物靶向治疗在 SLE 中的临床研究进展及未来挑战。

1 临床应用现状

1.1 贝利木单克隆抗体

对于难治性或复发性 SLE 患者, 使用生物制剂可显著增加患者的临床缓解率, 降低疾病活动度/复发率并减少激素用量。贝利木单克隆抗体 (belimumab) 是人源化 IgG1 γ 单克隆抗体, 可特异性结合可溶性肿瘤坏死因子家族 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family, BAFF), 阻止 BAFF 与 B 细胞结合, 促进 B 细胞凋亡, 实现治疗 SLE 的目的。贝利木单克隆抗体在 2011 年获得美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准, 成为 50 年来首个用于治疗 SLE 的生物靶向药物, 2016 年在英国也获批用于治疗 SLE。2018 年东北亚研究提示, 在中国、日本和韩国入组的 677 例 SLE 患者中, SLE 标准治疗基础上联合使用贝利木单克隆抗体的应达率为 53.8%, 显著高于对照组^[1]。2019 年贝利木单克隆抗体获得中国 FDA 批准, 适用于在常规治疗基础上仍有高疾病活动 [如抗双链 DNA 抗体阳性、低补体、SLE 疾病活动指数 (SLE disease activity index, SLEDAI)-2000 评分 ≥ 8 分] 的 SLE 成年患者, 也作为唯一推荐的生物制剂写入了“2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南”^[2]。目前, 贝利木单克隆抗体临床试验的入组对象多为具有关节炎、皮肤病变和血清学活动的 SLE 患者, 其用于狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 的研究正在进行中。此外, 其在 SLE 其他脏器受累如狼疮脑病、消化道受累中的作用亦需更多研究结果的支持。

1.2 利妥昔单克隆抗体

利妥昔单克隆抗体 (rituximab) 用于治疗 SLE 的Ⅲ期随机对照试验 EXPLORER 和 LUNAR 研究未达到主要研究终点。这两个试验的入组患者除免疫抑制剂外, 均接受了大剂量糖皮质激素治疗, 这可

能掩盖了利妥昔单克隆抗体的好处。然而在非对照观察性研究中, 有许多利妥昔单克隆抗体用于难治重症 SLE 的成功报道。2019 年欧洲抗风湿病联盟在 SLE 治疗中推荐, 对标准免疫抑制剂疗效不佳/不耐受/有禁忌的脏器受累患者, 可考虑采用利妥昔单克隆抗体治疗^[3]。

2 正在研发和有希望的生物治疗靶点

2.1 靶向 B 细胞

2.1.1 抗 CD20 单克隆抗体

抗 CD20 单克隆抗体可发挥靶向 B 细胞清除作用, 目前可用的抗 CD20 单克隆抗体包括 I 型和 II 型, 二者具有不同的生物学功能。利妥昔单克隆抗体是最先被考虑用于 SLE 治疗的 I 型抗 CD20 单克隆抗体, 但因在Ⅲ期临床试验 (非肾病轻症 SLE 和 LN) 中均未达到主要研究终点而宣告失败。Ocrelizumab 是另一种 I 型抗 CD20 单克隆抗体, 治疗 LN 的Ⅲ期临床研究由于其与吗替麦考酚酯联合治疗后重症感染高发而提前终止。obinutuzumab (II 型抗 CD20 单克隆抗体) 与利妥昔单克隆抗体相比, 具有更强的 B 细胞清除作用, 其用于 LN 的Ⅱ期临床研究正在招募中^[4]。

2.1.2 抗 CD20 单克隆抗体与抗 BAFF 单克隆抗体联用

联合应用抗 CD20 单克隆抗体和抗 BAFF 单克隆抗体治疗的理论基础是 B 细胞清除后 BAFF 可能会促进自身反应性 B 细胞活化, 因此在抗 CD20 单克隆抗体之后使用贝利木单克隆抗体靶向清除 BAFF 可能有助于 SLE 疾病缓解。

目前已有多项联合治疗方案用于 SLE 的临床试验, CALIBRATE 试验用于评价利妥昔单克隆抗体联合环磷酰胺冲击后, 予每月一次贝利木单克隆抗体对活动性 LN 的疗效, 结果未提示有显著性差异^[5]。SYNBIOSE 研究是一项开放标签的概念验证研究, 结果提示难治性 SLE 联用利妥昔单克隆抗体和贝利木单克隆抗体临床治疗有效, 这一结果需后续Ⅲ期临床试验加以验证。BEAT-lupus 研究是评价贝利木单克隆抗体在利妥昔单克隆抗体治疗后使用 4~8 周有效性和安全性的Ⅲ期临床试验^[6], 结果尚未公布。综上, 评估联合抗 CD20 和抗 BAFF 治疗在 SLE 中疗效的临床研究正陆续开展, 其应用前景值得期待。

2.1.3 抗 BAFF 和增值诱导配体

BAFF 和增值诱导配体 (a proliferation-inducing

ligand, APRIL) 是 B 细胞分化成熟的关键因子，该因子的过度表达参与 SLE 的发病，联合抑制 BAFF 和 APRIL 可有效降低机体免疫反应，达到治疗目的。

泰它西普 (telitacicept) 是国内研发的同时抑制 BAFF 和 APRIL 双靶向生物新药，在中国进行的Ⅱb 期临床研究数据提示，SLE 治疗组在 48 周时的应答率为 79.2%，明显高于对照组 (32.0%)，达到了临床试验主要终点。该药在 2019 年 9 月已启动全球Ⅲ期临床试验，其在治疗 SLE 领域的有效性和安全性数据尚需更多证据支持^[7]。阿塞西普 (atacicept) 也是同时抑制 BAFF 和 APRIL 的重组融合蛋白，遗憾的是，其在 SLE Ⅱ/Ⅲ期的临床试验均因存在重症感染死亡而提前终止或未达到主要研究终点。

2.1.4 抗 CD19 单克隆抗体

obexelimab 是新研发的抗 CD19 单克隆抗体，具有对 FcγR II b (抑制性 IgG 受体) 的高亲和性。obexelimab 用于治疗 SLE 的Ⅱ期临床试验设计方案以肌肉注射复方倍他米松 (得宝松) 为背景治疗后使用 obexelimab 控制 SLE 疾病活动，结果显示治疗组和对照组之间具有显著性差异^[8]。基于该结果，后续可开展Ⅲ期临床试验进一步验证。

2.2 靶向布鲁顿酪氨酸激酶

布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 在一些免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞和 B 细胞中均有表达。在 SLE 中，BTK 参与调控 B 细胞受体如 Fc 受体、孤儿核样受体的下游信号通路的激活。狼疮小鼠模型中过表达细胞内的 BTK 可使小鼠出现狼疮样表现，如抗双链 DNA 升高，而 BTK 活性下降可减弱狼疮样表现。

目前在研的 BTK 抑制剂包括 ibrutinib 和 GDC-0853。ibrutinib 是不可逆的 BTK 选择性抑制剂，通过与 BTK 结合诱导活化的 B 细胞凋亡。动物实验结果提示其能有效降低小鼠中抗核小体抗体和抗组蛋白抗体的产生，缓解狼疮小鼠的肾病表现^[9]。GDC-0853 是另一种 BTK 抑制剂，正在进行的Ⅱ期临床试验用以评估 SLEDAI-2000 评分>6 分的 SLE 患者治疗的有效性和安全性，主要研究终点为 48 周时系统性红斑狼疮反应者指数 (SLE responder index, SRI)^[10]。与其他药物类似，高质量的试验结果才能用以支持 BTK 靶向治疗转化应用于临床。

2.3 靶向 CD40 及其配体

CD40 与其配体 (CD40 ligand, CD40L) 相互作用参与 SLE 的重要发病机制，也是 SLE 转化研究关注的重要干预靶点。CD40L 作为肿瘤坏死因子家族

的重要成员，可与 B 细胞表面表达 CD40 受体结合，参与 B 细胞的分化、抗原类别转换和生发中心的形成。在 SLE 患者中，CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞均过表达 CD40L。在 NZB/W 狼疮小鼠中，使用抗 CD40L 单克隆抗体能有效延迟小鼠发病、降低尿蛋白和提高小鼠存活率。

ruplizumab (人源化的抗 CD40L 单克隆抗体) 在一项早期开放标签的临床试验中提示对部分 LN 患者有效，但因该药使用后出现了严重合并症 (血栓) 而导致试验提前终止。另一种全人源化的抗 CD40L 单克隆抗体是 toralizumab，Ⅱ期临床试验结果显示其在治疗组和对照组之间无显著差异。无独有偶，在 toralizumab 治疗克罗恩病的临床试验中也出现了严重血栓事件，可能与这两种抗体的 Fc 段介导了免疫复合物沉积，引起血小板聚集和活化，进而形成血栓有关。达必洛珠单克隆抗体 (dapirolizumab pegol) 是一种聚乙二醇结合的抗 CD40L Fab 片段单克隆抗体，临床前研究显示未增加血栓风险，目前正在处于Ⅱ期临床试验中^[11]，其对 SLE 治疗的有效性和安全性亦需更多临床试验结果支持。

2.4 靶向可诱导共刺激分子及其配体

可诱导共刺激分子 (inducible co-stimulator, ICOS) 及其配体 (ICOS ligand, ICOSL) 分别是 CD28 家族与 B7 家族的成员。ICOS-ICOSL 共刺激信号对细胞免疫和体液免疫起调节作用，可增强 CD28/B7-1/B7-2 的共刺激信号的功能，诱导辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1 和 Th2 细胞因子的产生，并在 T 细胞依赖的 B 细胞的活化中起重要作用。SLE 患者中表达 ICOS 的 T 细胞上调而表达 ICOSL 的 B 细胞下调，提示调控 ICOS-ICOSL 共刺激通路可望成为免疫治疗的一种新途径。2016 年的一项临床研究证实了 AMG557 (抗 ICOSL 单克隆抗体) 在 SLE 治疗中的安全性^[12]，其有效性研究尚需更多临床试验加以明确。

2.5 靶向免疫复合物

免疫复合物 IgG 的 Fc 段被 B 细胞和树突细胞表面的跨膜蛋白 FcR 识别后能激活一系列细胞内信号通路导致免疫应答。与大多数 FcR 不同，FcγR II B 是重要的抑制性受体，被激活后可调控 B 细胞活化，导致 SLE 患者中 FcγR II B 表达下调。

SM101 是竞争性受体，通过与免疫复合物的竞争性结合阻止 FcγR 调控的胞内信号通路的激活。SM101 在 SLE 中的Ⅱ期研究结果令人鼓舞，安全性数据显示未观察到严重的药物不良反应，且狼疮活动度评分明显下降，肾病临床缓解^[13]。这一结果促使

了该药用于Ⅲ期临床研究。

2.6 rigerimod

rigerimod 是源于小核糖核蛋白 U170K 区域的 21 个氨基酸构成的多肽，通过凋亡清除活化的 T 细胞，但不会影响 T 细胞和 B 细胞对于抗原的免疫应答，因此 rigerimod 主要发挥免疫调节而非免疫抑制作用。

在狼疮小鼠模型中，rigerimod 能够降低狼疮疾病活动度，尤其是血管炎、蛋白尿和皮疹以及抗双链 DNA 抗体滴度。rigerimod 的Ⅱ期临床试验获得了较好结果，在标准治疗的基础上加用 rigerimod 能使 SLE 病情明显缓解，且与贝利木单克隆抗体类似，在皮肤和关节受累为主的 SLE 患者中更有效。但 rigerimod Ⅲ期临床试验的初步结果却与Ⅱ期临床试验并不一致^[14]，故 rigerimod 用于 SLE 的治疗还有很长的路要走。

2.7 靶向 I 型干扰素信号通路

SLE 患者外周血细胞中 I 型干扰素（interferon, IFN）调控基因的表达上调，在天然免疫和适应性免疫中均发挥重要作用。研究显示，SLE 的发病与 I 型 IFN 相关基因有关，且接受 I 型 IFN α 治疗可能会诱发药物相关 SLE。以上证据提示阻断 I 型 IFN 通路可能对 SLE 有治疗作用。I 型 IFN 家族包括 13 个成员，除 IFN α 外，IFN β 、IFN κ 、IFN ϵ 和 IFN ω 等与 I 型 IFN 受体结合发挥作用。

目前关于 I 型 IFN 通路抑制剂的研究结果不一。ronatalizumab 和 sifalimumab 是 IFN α 的单克隆抗体。在 SLE 的Ⅱ期临床试验中，sifalimumab 虽然达到了主要研究终点，但与对照组相比仅轻度获益；ronatalizumab 未达到研究终点。anifrolumab 是抗 IFN α 受体的全人源化单克隆抗体。2017 年的Ⅱb 研究入组了轻至重症 SLE 患者，主要研究终点是 24 周时 SRI-4 响应率，结果发现在 SLE 常规治疗的基础上加用 anifrolumab 在试验组和对照组具有显著性差异，且在基线 IFN 基因明显表达的 SLE 患者中治疗响应率更高，这提示 IFN 通路相关基因明显表达的患者使用 anifrolumab 治疗获益更大。安全性方面，其主要不良反应是增加病毒尤其是疱疹病毒的感染风险。然而，anifrolumab 用于治疗皮肤黏膜和骨骼肌肉受累 SLE 患者的Ⅲ期临床试验未能达到主要研究终点。另一项评估 anifrolumab 在活动增值性 LN 患者有效性的研究正在进行中^[15]。

2.8 靶向 JAK-STAT 信号通路

JAK-STAT 信号通路是众多细胞因子信号转导的重要途径，是 1 型和 2 型细胞因子受体下游最主要

细胞内信号通路。JAK 家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 4 名成员，通过不同组合进行细胞因子信号传导。JAK1 与 JAK3 结合发挥免疫细胞的发育、增殖、分化，维持 T 细胞稳态；而 JAK2 与 JAK2 结合则发挥促红细胞、促血小板生成相关的生理功能。SLE 患者中编码 JAK 和 STAT 蛋白的基因多态性增加，提示 SLE 的发病可能有该信号通路的参与。

JAK-STAT 通路抑制剂也获批用于治疗多种自身免疫性疾病如类风湿关节炎，银屑病关节炎。托法替布（tofacitinib，JAK1 和 JAK3 抑制剂）在动物实验中显示能够缓解狼疮小鼠的肾脏受累，降低致病性抗体滴度。其用于治疗 SLE 安全性和耐受性的Ⅲ期临床研究已经完成，结果待发表^[16]。巴瑞替尼（baricitinib，JAK1 和 JAK2 抑制剂）Ⅱ期临床试验纳入皮肤和关节受累的活动 SLE 患者，研究结果显示治疗剂量 4 mg/d 能够降低患者 SLEDAI-2000 疾病活动度评分，减轻患者关节症状；而 2 mg/d 组无明确获益。Ⅲ期临床研究（BRAVE190 和 BRAVE1191）重点评估其有效性，目前处于患者招募中^[17-18]。JAK 抑制剂是否能对无内脏受累（尤其是皮肤和关节受累）的 SLE 患者有效尚无明确定论，需更多临床试验数据的支持。

2.9 靶向 IL-12 和 IL-23

乌司奴单克隆抗体（ustekinumab）是白细胞介素（interleukin, IL）-12 和 IL-23 的拮抗剂，目前获批的适应证为银屑病和银屑病关节炎。2018 年乌司奴单克隆抗体的Ⅱ期临床试验用于评估 SLEDAI-2000 评分≥6 和/或两个不列颠群岛狼疮评估小组（British Isles lupus assessment group, BILAG）评分为 B 的活动性 SLE 患者 SRI-4 的应答率，6 个月时治疗组应答率为 60%，与对照组具有显著性差异；治疗组疾病复燃的风险也显著下降^[19]。乌司奴单克隆抗体治疗皮肤、关节受累 SLE 的安全性数据与其在关节炎中的结果类似^[20]。这为乌司奴单克隆抗体在 SLE 中开展Ⅲ期临床试验奠定了基础。

3 前景与挑战

SLE 免疫紊乱发病机制的复杂性和个体的异质性使得 SLE 临床试验设计尤为重要。靶向治疗 SLE 的临床试验，包括利妥昔单克隆抗体（抗 CD20 单克隆抗体）、依帕珠单克隆抗体（抗 CD22 单克隆抗体）、阿巴西普（抗 CD80/86 单克隆抗体，阻止抗原呈递细胞活化 T 细胞）和 tabalumab（抗 BAFF 单克隆抗

体) 均未获得成功。正在研发的在Ⅱ期临床试验获得阳性结果的诸多药物亦需Ⅲ期临床试验的证实, 因此尽管越来越多针对SLE生物靶点的药物正在投入临床试验(表1), 但多数研究结果仍不确定, 真正用于治疗SLE仍需经历诸多挑战。值得庆幸的是, 在这些研究中, 中国自主研发的药物也开始进入国际前沿领域。

SLE临床试验结果与诸多因素相关, 主要包括:(1) 疾病活动性: 评估SLE疾病活动、鉴别合并症和评价疾病损伤在研究中均非常重要。SLE的临床试验主要分为针对LN和非LN进行。针对LN的研究终点较为精确, 例如蛋白质-肌酐比值, 血肌酐浓度和肾小球滤过率等。而非LN的SLE试验除需使用医师综合评估(physicians global assessment, PGA)外, 还需使用复合终点, 例如SRI和基于BILAG的综合狼疮评估。理想情况下, 参加国际临床试验的临床医生应接受有关使用这些疾病活动性评估的培训, 还应增设独立审查小组定期审查来自不同中心的数据。(2) 药物不良反应: 生物制剂最主要的严重不良反应是感染, 例如atacicept(BAFF和APRIL抑制剂)的研究因早期出现2例重症感染而叫停, ocrelizumab(抗

CD20单克隆抗体)因与吗替麦考酚酯的联用增加感染不良事件而终止。未来的临床试验设计中, 应充分考虑患者免疫抑制背景, 减少重症感染发生风险。(3) 糖皮质激素的应用: 糖皮质激素及免疫抑制剂用于SLE的治疗不可避免, 因此在设计试验时考虑糖皮质激素剂量对于结果的影响非常重要。例如一项tabalumab治疗SLE的试验中, 定义任何剂量激素的改变均提示无效, 这意味着即使因病情缓解所致的激素减量亦为无效, 这将极大影响试验结果。

4 小结

生物制剂在SLE治疗中的应用目前稍落后于其他风湿性疾病如类风湿关节炎, 但SLE发病机制中的部分分子信号和靶标却是未来治疗的希望。SLE的临床试验应注重减少背景治疗, 尤其是糖皮质激素的使用。使用单个器官或系统的结局指标, 而非仅仅依靠综合指标, 将有助于推进靶向新药的评估和应用。总之, 生物靶向治疗SLE仍面临很大挑战, 未来仍需临床专家和转化医学专家共同努力, 为SLE患者带来曙光!

表1 系统性红斑狼疮有希望的治疗靶点及其临床试验

靶点	药物	临床试验分期	入组人数(n)	主要研究终点	参考文献
CD20	obinutuzumab	Ⅱ	127	52周肾病完全缓解百分比	[4]
CD20&BAFF	rituximab+belimumab	Ⅱ	200	SLEDAI-2000<2分患者百分比	[5]
		Ⅱ	50	52周抗双链DNA滴度下降	[6]
BAFF&APRIL	telitacicept	Ⅲ	318	52周SRI-4应答率	[7]
BTK	GDC 0853	Ⅱ	240	48周SRI-4应答率	[10]
CD40L	dapirolizumab pegol	Ⅱ	182	24周BICLA应答率	[11]
IFNAR	anifrolumab	Ⅱ	150	尿蛋白肌酐比变化	[15]
JAK1&JAK2	baricitinib	Ⅲ	750	52周SRI-4应答率	[17-18]
JAK1&JAK3	tofacitinib	Ⅱ	34	轻至中度活动患者的安全性	[16]
IL-12&IL-23	ustekinumab	Ⅲ	500	52周SRI-4应答率	[20]

BAFF: B细胞刺激因子; APRIL: 增殖诱导配体; BTK: 布鲁顿酪氨酸激酶; CD40L: CD40配体; IFNAR: I型干扰素受体; IL: 白细胞介素; SLEDAI: 系统性红斑狼疮疾病活动度评分; SRI: 系统性红斑狼疮反应者指数; BICLA: 基于不列颠群岛狼疮评估小组的综合狼疮评估

参 考 文 献

[1] Zhang F, 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: 355-363.

- [2] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59: 172-185.
- [3] 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.
- [4] US National Library of Medicine. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Obinutuzumab Compared With Placebo in Participants With Lupus Nephritis (LN) [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02550652>.
- [5] Aranow C, Dall'Era M, Byron M, et al. Phase 2 trial of induction therapy with anti-CD20 (rituximab) followed by maintenance therapy with anti-BAFF (belimumab) in patients with active lupus nephritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: 1870.
- [6] ISRCTN Registry. Belimumab after B cell depletion therapy as a new treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) [EB/OL]. <http://www.isrctn.com/ISRCTN47873003>.
- [7] US National Library of Medicine. Study of Recombinant Human B Lymphocyte (RC18) Administered Subcutaneously to Subjects With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) [EB/OL]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082416>.
- [8] Merrill JT, June J, Koumpouras F, et al. Top-line results of a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled study of a reversible B cell inhibitor, XmAb® 5871, in systemic lupus erythematosus (SLE) [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70: L19.
- [9] Hutcheson J, Vanarsa K, Bashmakov A, et al. Modulating proximal cell signaling by targeting Btk ameliorates humoral autoimmunity and end-organ disease in murine lupus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R243.
- [10] US National Library of Medicine. Study of the Safety and Efficacy of GDC-0853 in Participants With Moderate to Severe Active Systemic Lupus Erythematosus [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908100>.
- [11] US National Library of Medicine. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Dapirolizumab Pegol (DZP) in Systemic Lupus Erythematosus [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02804763>.
- [12] Sullivan BA, Tsuji W, Kivitz A, et al. Inducible T cell co-stimulator ligand (ICOSL) blockade leads to selective inhibition of anti-KLH IgG responses in subjects with systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3: e000146.
- [13] Sascha T, Claudia K, David P, et al. SM101, a novel recombinant, soluble, human Fcγ II B receptor, in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of a double-blind, placebo-controlled multicenter study [J]. *Arthritis Rheum*, 2014, 66: 2833.
- [14] US National Library of Medicine. A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a 200-mcg Dose of IPP-201101 Plus Standard of Care in Patients With Systemic Lupus Erythematosus (LUPUZOR) [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02504645>.
- [15] US National Library of Medicine. Safety and Efficacy of Two Doses of Anifrolumab Compared to Placebo in Adult Subjects With Active Proliferative Lupus Nephritis (TULIP-LN1) [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547922>.
- [16] US National Library of Medicine. Safety of Tofacitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Systemic Lupus Erythematosus [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02535689>.
- [17] US National Library of Medicine. A Study of Baricitinib in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (BRAVE II) [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616964>.
- [18] US National Library of Medicine. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (BRAVE I) [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03616912>.
- [19] 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 multicenter, double-blind, phase 2, randomized, controlled study [J]. *Lancet*, 2018, 392: 1330-1339.
- [20] National Library of Medicine. A Study of Ustekinumab in Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus [EB/OL]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03517722>.

(收稿日期：2020-03-31)