

## · 专家共识 ·

# 生物制剂在系统性红斑狼疮中应用的 中国专家共识(2024 版)

耿研<sup>1</sup> 武丽君<sup>2</sup> 谢其冰<sup>3</sup> 杨念生<sup>4</sup> 杨婷婷<sup>5</sup> 郑文洁<sup>6</sup> 张卓莉<sup>1</sup> 赵岩<sup>6</sup> 代表中华医学会风湿病学分会 中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专委会系统性红斑狼疮委员会  
<sup>1</sup>北京大学第一医院风湿免疫科, 北京 100034; <sup>2</sup>新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科, 乌鲁木齐 830001; <sup>3</sup>四川大学华西医院风湿免疫科, 成都 610000; <sup>4</sup>中山大学附属第一医院风湿免疫科, 广州 510080; <sup>5</sup>中国医科大学附属第一医院风湿免疫科, 沈阳 110001; <sup>6</sup>中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科, 北京 100730  
通信作者: 张卓莉, Email: zhuoli.zhang@126.com; 赵岩, Email: zhaoyan\_pumch2002@aliyun.com

**【摘要】** 随着越来越多的生物制剂获批用于系统性红斑狼疮(SLE)治疗, 如何合理、有效且安全地应用成为临床上亟待解决的问题。为此, 学会组织相关领域专家制定了生物制剂在 SLE 应用的中国专家共识。本共识主要聚焦国内临床已应用的 3 种生物制剂, 即贝利尤单抗、泰它西普和利妥昔单抗, 基于临床证据, 结合 SLE 国内外诊疗指南以及我国临床专家的实践经验, 对生物制剂的适用人群、使用时机、疗效评估、安全用药等关键问题提出推荐意见, 为临床医师提供参考, 推动生物制剂在临床中的规范合理应用。

**【关键词】** 生物制剂; 红斑狼疮, 系统性; 临床应用; 共识

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN532)

DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20230711-00190

## 2024 Chinese expert consensus on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus

Geng Yan<sup>1</sup>, Wu Lijun<sup>2</sup>, Xie Qibing<sup>3</sup>, Yang Niansheng<sup>4</sup>, Yang Pingting<sup>5</sup>, Zheng Wenjie<sup>6</sup>, Zhang Zhuoli<sup>1</sup>, Zhao Yan<sup>6</sup> on behalf of Chinese Rheumatology Association, Lupus Branch in Committee of Rheumatology and Immunology Subsidiary to Primary Health Care Foundation of China

<sup>1</sup>Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; <sup>2</sup>Department of Rheumatology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China; <sup>3</sup>Department of Rheumatology and Immunology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China; <sup>4</sup>Department of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; <sup>5</sup>Department of Rheumatology, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; <sup>6</sup>Department of Rheumatology, Peking Union Medical College Hospital, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhang Zhuoli, Email: zhuoli.zhang@126.com; Zhao Yan, Email: zhaoyan\_pumch2002@aliyun.com

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多器官多系统的自身免疫病, 多见于育龄期女性, 发病机制复杂, 在遗传、环境等多因素影响下, 免疫系统异常激活导致体内产生大量自身抗体, 形成免疫复合物沉积、激活补体并诱发炎症反应, 造成不可逆的器官损伤。我国 SLE 疾病负担居世界第一, 患者总人数约 100 万, 每年新增确诊患者约 12.6 万<sup>[1]</sup>。

SLE 的传统治疗以泛靶点抗炎和免疫抑制药物为主, 包括抗疟药、糖皮质激素(以下简称激素)和免疫抑制剂, 这些药物单独或联合使用一直是 SLE 的常规治疗(standard of care, SoC)。近年来 SLE 诊治水平不断提高, 我国患者 5 年生存率已达 94%, 然而标化死亡率仍显著高于普通人群, 临床存在疾病缓解率低、复发率高、药物不良反应导致器官损伤等诸多问题, 给患者个

人和社会带来严重负担。此外,SLE 患者,尤其是年轻女性患者,对外貌、生育和生活质量也有更高需求,为疾病的长期规范化管理提出了新的挑战。

生物制剂为 SLE 治疗提供了新手段。贝利尤单抗(belimumab)2011 年获美国 FDA 批准上市,成为 50 年来首个获批治疗 SLE 的生物制剂;2019 年在我国获批,随后适应证扩大至儿童 SLE 和成人狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)。泰它西普(telitacicept)由我国自主研发生产,2021 年基于 II 期临床试验数据在我国附条件获批上市,目前 III 期临床试验数据已初步披露,2023 年 11 月 22 日正式获得国家药品监督管理局同意,由附条件批准转为完全批准。利妥昔单抗(rituximab)最早获批用于治疗淋巴瘤,其针对 SLE 和 LN 治疗的两项临床试验未达主要终点,因此没有获得 SLE 适应证,然而临床实践中观察到其有效性,目前在某些临床表型的 SLE 患者中仍使用。以上 3 种生物制剂的作用机制、适应证等信息详见表 1。

随着越来越多生物制剂获批用于 SLE 治疗,如何合理、有效且安全地用药成为临床上亟待解决的问题。由于生物制剂在我国上市时间短,临床医师对其认知尚不充分。本共识主要聚焦国内临床已应用的 3 种生物制剂,即贝利尤单抗、泰它西普和利妥昔单抗,基于临床证据,结合 SLE 诊疗指南以及我国临床专家的实践经验,对生物制剂的适用人群、使用时机、疗效评估、安全用药等关键问题提出推荐意见,为临床医师提供参考,推动生物制剂在临床中的规范合理应用。

## 1 共识制定方法

本共识由中国初级卫生保健基金会风湿免疫学专委会 SLE 专家委员会牵头,联合中华医学会风湿病学分会,邀请来自全国 20 个省市及自治区,共 34 名风湿免疫科专家和 1 名肾内风湿科专家共同制定,以确保共识推荐意见的权威性和代表性。

共识工作组对 SLE 生物制剂相关文献进行检索,检索数据库包括 PubMed、EMBASE、Cochrane 图书馆数据库、万方和中国知网,检索时间为从数据库建立截止至 2023 年 6 月,检索关键词包括系 SLE、LN、生物制剂、利妥昔单抗、贝利尤单抗、泰它西普等,检索文献类型包括临床试验、真实世界研究、荟萃分析、综述、指南和共识等。基于文献检索结果,8 位执笔专家汇总循证医学证据,综合我国诊疗现状和临床实践经验,围绕生物制剂临床应用中的关键问题拟定推荐意见草案。后通过两轮会议,经过专家讨论商议,最终确认推荐意见及共识具体内容。推荐意见由每位专家分别进行共识度(LoA)打分,0 分为完全不同意,10 分为完全同意,计算得出每条推荐意见 LoA 的  $\bar{x} \pm s$ 。本共识中的证据质量和推荐强度依据 GRADE 标准进行分级,证据质量根据观察值与真实值的接近程度分为高、中、低、极低 4 个等级,推荐强度根据干预措施的利弊平衡分为强、弱 2 个等级(表 2)。

## 2 临床应用问题

### 2.1 生物制剂治疗 SLE 的原则和目标

#### 推荐意见 1: 生物制剂治疗 SLE 以尽早实现疾

表 1 我国现有治疗 SLE 的生物制剂概览

药物名称	结构	作用机制	半衰期(d)	用法用量	适应证
贝利尤单抗	特异性人 IgG1 单克隆抗体	靶向结合可溶性人 BlyS,通过阻断其与 B 细胞受体结合,主要抑制过渡和成熟 B 细胞的存活与分化,从而抑制自身抗体的产生	19.4 <sup>a</sup>	静脉输注给药,10 mg/kg,前 3 次每 2 周给药 1 次,随后每 4 周给药 1 次	在传统治疗基础上疾病仍高疾病活动 <sup>d</sup> 、自身抗体阳性的 ≥5 岁及以上 SLE 患者,活动性狼疮肾炎成人患者,联合使用
泰它西普	BlyS 受体 TACI 胞外特定可溶性部分与人 IgG1 Fc 部分的融合蛋白	靶向结合 BlyS 和 APRIL,通过 BR3、TACI 和 BCMA 阻断 B 细胞及浆细胞的存活	11.8 <sup>b</sup>	冻干粉;皮下注射给药,160 mg/次,每周给药 1 次	联合用于在传统治疗基础上仍具有高疾病活动 <sup>e</sup> 、自身抗体阳性的 SLE 成人患者
利妥昔单抗	人鼠嵌合抗 CD20 单克隆抗体	靶向结合 CD20,导致 CD20 <sup>+</sup> B 细胞凋亡	22 <sup>c</sup>	静脉注射给药。用法一:无 1 000 mg,隔周 1 次,共 2 次;用法二:每次 375 ng/m <sup>2</sup> ,每周 1 次,连续 4 次	

注:<sup>a</sup> 终末半衰期;<sup>b</sup> 平均消除半衰期;<sup>c</sup> 中位终末消除半衰期,范围 6.1~52 d;<sup>d</sup> 高疾病活动包括抗 dsDNA 抗体阳性及低补体、SELENA-SLEDAI 评分 ≥8;SLE:系统性红斑狼疮;BlyS:B 细胞刺激因子蛋白;APRIL:增殖诱导配体;BR3:B 细胞活化因子受体 3;TACI:跨膜活化分子和钙调蛋白相互作用分子;BCMA:B 细胞成熟

表 2 证据质量与推荐强度分级

项目	内容
证据质量分级	
高(A)	非常有把握:观察值接近真实值
中(B)	对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大
低(C)	对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别
极低(D)	对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别
推荐强度分级	
强(1)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
弱(2)	利弊不确定或无论治疗高低的证据均显示利弊相当

病缓解(DORIS)或狼疮低疾病活动状态(LLDAS)为目标,同时减少复发,最大程度降低药物不良反应,从而减少器官损伤累积,降低病死率,提高患者生活质量(1C)。使用生物制剂时应综合考虑患者的病情和需求、获益与风险,医患充分沟通、共同决策(1A)(LoA:9.63±1.67)。

SLE 作为慢性疾病,需要长期规范的管理。生物制剂的应用是为了更好地贯彻和实现 SLE 治疗的总体原则和目标。为改善长期预后,SLE 治疗应以最大程度延缓疾病进展、降低器官损害为核心原则:短期力求控制疾病活动、改善症状,实现缓解或可能达到的最低疾病活动度;长期力求减少复发,最大程度降低药物不良反应,预防器官损伤累积,降低病死率,提高生活质量<sup>[2]</sup>。

达标治疗(treat-to-target, T2T)的策略自 2014 年应用于 SLE 疾病管理中,目前国际公认可行且可靠的两个目标为 SLE 缓解(definition of remission in SLE, DORIS)和狼疮低疾病活动状态(lupus low disease activity state, LLDAS),两者的达标要求均包含疾病控制和药物限制两个维度<sup>[3]</sup>(表 3)。临床数据表明,达到 DORIS 或 LLDAS 均可有效降低患者的器

官损伤、改善生活质量<sup>[3]</sup>,且维持在达标状态时间越长,器官损伤累积和复发风险越低<sup>[4]</sup>。相比而言,LLDAS 可能是临床实践中更容易实现的目标。中国队列研究显示,SLE 初治患者治疗 1 年、2 年、5 年的累积 LLDAS 达标率分别为 18.8%、69.7% 和 92.6%<sup>[5]</sup>。在 T2T 策略为核心的 SLE 患者管理中,减少复发非常重要,也是实现减少器官损伤、改善生活质量等长期目标的关键所在。既往研究显示 SoC 治疗下的 SLE 患者 5 年累积复发率为 61%<sup>[6]</sup>,加之药物不良反应的影响,5 年近 60% 患者出现器官损伤进展<sup>[7]</sup>。

生物制剂有助于控制疾病活动,减少激素用量,较 SoC 更有利于实现达标治疗<sup>[8]</sup>,同时可改善血清学指标、降低复发风险、延缓器官损伤进展<sup>[9-10]</sup>。启用生物制剂前应与患者及家属充分沟通,除了介绍生物制剂可能的获益外,还应充分告知预期疗效、不良反应的风险、治疗时长以及经济成本等,在患者及家属充分了解并认可后再启用生物制剂治疗。

## 2.2 生物制剂适用于哪一类 SLE 患者

**推荐意见 2:**生物制剂适用于经过羟氯喹(单药或联合激素)治疗仍有疾病活动\*或复发的 SLE 患者或不能将激素减至维持剂量,例如 ≤ 泼尼松 #5 mg/d)的患者(1A)(LoA:9.19±0.92)。

\* 疾病活动:SLEDAI-2000 ≥ 4 或医师整体评估(PGA) ≥ 1,或有临床症状或体征(如皮疹、关节痛、乏力、血尿或蛋白尿、肌酐异常等)及血清学异常(低补体或抗 dsDNA 抗体阳性)等。

# 本文提及的泼尼松,临床实际应用可替换等效剂量的其他激素。

& 部分不适用羟氯喹或单用激素的患者,仍可参照上述推荐。

## 2.1 贝利尤单抗

**推荐意见 2.1:**贝利尤单抗可考虑用于疾病活动且伴肾脏、血液系统、皮肤黏膜、骨骼肌肉受累,抗 dsDNA 抗体阳性、低补体血症、泼尼松 > 7.5 mg/d,或因残留疾病活动激素无法减量和(或)复发等特征的 SLE 患者;可用于活动性增殖性 LN 的患者(1A)

表 3 DORIS 与 LLDAS 定义

评价维度	DORIS	LLDAS
疾病活动	cSLEDAI=0(不考虑血清学指标);PGA < 0.5	SLEDAI-2 000 ≤ 4,且主要器官系统*无疾病活动、无溶血性贫血、无胃肠道疾病活动;PGA ≤ 1;无新发 SLE 疾病活动
药物限制	泼尼松龙 ≤ 5 mg/d;稳定的免疫抑制药物和生物制剂;可以使用抗疟药物	泼尼松龙 ≤ 7.5 mg/d;使用耐受性良好的维持剂量免疫抑制药物和生物制剂

注:\*表示肾脏、中枢神经系统、心肺系统、血管、发热;DORIS:系统性红斑狼疮缓解;LLDAS:狼疮低疾病活动状态;PGA:医师整体评估;cSLEDAI:临床 SLE 疾病活动性评分(即不考虑血清学指标);SLEDAI-2000:SLE 疾病活动性评分-2000

(LoA:9.40±0.83)。

贝利尤单抗已经获批用于≥5岁接受 SoC 治疗然而仍高度活动且自身抗体阳性的 SLE 患者。根据关键 III 期随机对照试验 BLISS-52、BLISS-76 和东北亚研究的结果,《2020 中国系统红斑狼疮诊疗指南》(以下简称“中国指南”)推荐 SoC 不耐受、效果不佳(包括治疗后无法将激素剂量降至可接受水平)或治疗后仍频繁复发的 SLE 患者联合贝利尤单抗<sup>[2]</sup>,EULAR(2003)SLE 管理指南(以下简称“2023 EULAR 指南”)则建议对羟氯喹(单药或联合激素)无应答的患者或不能将激素减至维持剂量的患者可考虑联合生物制剂<sup>[1]</sup>。关于维持剂量的标准,2023 EULAR 指南建议泼尼松≤5 mg/d,在此基础上,多项临床研究报道,伴肾脏受累、血液系统受累、皮肤黏膜及骨骼肌肉受累的 SLE 患者联合贝利尤单抗具有显著获益。东北亚的结果显示,基线有血液系统受累的患者使用贝利尤单抗治疗 52 周后,41.5% 患者的血液系统表现较基线改善,显著高于安慰剂组的 24%<sup>[9]</sup>。真实世界 OBSERVE 研究发现,贝利尤单抗对白细胞减少、贫血或血小板减少均有一定改善<sup>[2]</sup>。此外,在贝利尤治疗 52 周后,骨骼肌肉受累的患者 74.8% 较基线改善,皮肤黏膜受累的患者 57.8% 较基线改善,均显著高于 SoC 组<sup>[9]</sup>。对贝利尤单抗应答更高的人群特征包括:SLEDAI≥10 分、血清学异常(抗 dsDNA 阳性或低 C3/C4)、泼尼松>7.5 mg/d 等<sup>[13-14]</sup>,提示这些患者联合贝利尤单抗治疗可能获益更大。

对 LN 患者,2024 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)狼疮肾炎管理临床实践指南(以下简称“2024 KDIGO 指南”)推荐联合贝利尤单抗作为 III/IV 型±V 型 LN 的初始治疗方案之一<sup>[15]</sup>。2023 EULAR 指南也建议在所有活动性增殖性 LN 患者中联合贝利尤单抗治疗<sup>[11]</sup>。BLISS-LN 研究的亚组分析显示无论是初诊(占 66%)还是复发患者,诱导期联合贝利尤单抗治疗 104 周时的肾脏缓解率均高于 SoC 组,且肾脏事件或死亡风险均显著更低<sup>[16]</sup>。以中国患者为主的东亚人群中,贝利尤单抗组 52 周的肾脏缓解率也显著高于对照组,104 周肾脏相关事件或死亡风险显著降低 63%<sup>[17]</sup>。中国真实世界研究进一步证实,活动性 LN 患者联合贝利尤单抗治疗后,肾脏功能、疾病活动度、血清学表现较基线均有显著改善<sup>[18]</sup>。除了活动性 LN 外,临床上也将贝利尤单抗用于缓解期的 LN 患者以进一步辅助减停激素、预防复发<sup>[18]</sup>。2024 KDIGO 指南建议诱导期对贝利尤单抗有应答的患者维持期可继续联用贝利尤单抗 2.5 年<sup>[15]</sup>。

## 2.2.2 泰它西普

**推荐意见 2.2:** 泰它西普已发表数据相对有限,可参考贝利尤单抗的 SLE 适用人群(1B)(LoA:9.13±1.06)。

泰它西普于 2021 年 3 月在中国附条件获批上市,2023 年 11 月 22 日正式获得国家药品监督管理局同意,由附条件批准转为完全批准。基于其 II 期随机对照试验结果,我国批准的适应证与贝利尤单抗用于成人 SLE 的适应证相同,即在 SoC 基础上仍具高疾病活动且自身抗体阳性的 SLE 成人患者。

泰它西普 II b 期研究共纳入 249 例患者,第 48 周的 SLE 反应指数-4(SRI-4)应答率,泰它西普 80 mg 组(71.0%)、160 mg 组(68.3%)和 240 mg 组(75.8%)均显著高于安慰剂组(33.9%)( $P<0.001$ );SELENA-SLEDAI 评分改善≥4 分的患者比例在相应泰它西普各剂量组也显著优于安慰剂组(75.8%,77.8%,79%,50%)<sup>[19]</sup>。泰它西普 III 期研究纳入 335 例患者,治疗 52 周时,泰它西普 160 mg 组 SRI-4 应答率显著高于安慰剂组(82.6%与 38.1%, $P<0.001$ )(主分析 MI 方法对缺失数据采用多重填补方法)<sup>[20]</sup>,基线有皮肤黏膜、肌肉骨骼和血液系统受累的患者改善显著。

## 2.2.3 利妥昔单抗

**推荐意见 2.3:** 利妥昔单抗可用于难治性或重症 SLE(如狼疮肾炎、血液系统受累)患者(2C)(LoA:9.47±0.92)。

利妥昔单抗治疗中重度 SLE 和 LN 的两项关键 III 期临床试验 EXPLORER 和 LUNAR 均未达到主要终点,然而其多项观察性研究均显示一定疗效<sup>[21-22]</sup>。目前临床实践中,利妥昔单抗主要用于对 SoC 无效、可能导致严重器官损伤的重症难治性 SLE 患者,包括疾病高度活动(如 SLEDAI>20 或 BILAG 3A)的患者,或伴有严重肾脏受累(如慢性肾脏病 4 期、存在肾小球新月体和/或肾功能不全( $GFR<60\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^2$ ))、神经精神受累、血液系统受累(如严重溶血性贫血、严重血小板减少)的患者,对于狼疮危象的患者也可考虑使用,以快速缓解病情<sup>[2,11,23-24]</sup>。意大利一项观察性研究纳入 31 例经 SoC 仍然难治性或复发的 SLE 患者(11 例伴活动性 LN),接受利妥昔单抗治疗中位随访 30 个月后,87% 的患者达到部分或完全缓解,肾脏受累患者中 91% 达到肾脏应答且蛋白尿水平显著改善<sup>[25]</sup>。多中心观察性研究 LESIMAB 纳入了 128 例难治性 SLE 患者,大部分患者在大剂量激素治疗下(基线平均泼尼松 32.4 mg/d)仍有疾病活动,

肾脏、血液、皮肤和关节等器官受累,联合利妥昔单抗治疗并中位随访 6 个月后,62.9%的患者获得完全或部分应答,患者临床和实验室指标得到显著改善,SLEDAI 评分显著降低<sup>[26]</sup>。多中心回顾性研究表明,利妥昔单抗在血液系统受累患者中的有效率为 86%,其中免疫性血小板减少症患者中有效率为 91%、自身免疫性溶血性贫血患者中有效率为 87.5%<sup>[27]</sup>。临床试验与病例报道均显示,利妥昔单抗在 SoC 治疗无效的神经精神性狼疮中也有较好的疗效,可快速改善患者认知功能、缓解神经精神系统症状<sup>[28-29]</sup>。

2024 KDIGO 指南中推荐对于活动性 LN 的治疗,可考虑将利妥昔单抗用于持续的疾病活动或对最初的常规治疗反应不充分的患者<sup>[15]</sup>。2023 EULAR 指南也推荐对于难治性 LN,可考虑利妥昔单抗(2b/C)<sup>[11]</sup>。我国 2021 年 LN 诊疗规范中也指出对于常规标准治疗诱导无应答或难治性的增殖性 LN 患者,在排除依从性和药物代谢等因素后,可尝试转换诱导方案(即环磷酰胺和吗替麦考酚酯互换),其他替代方案还包括多靶点联合方案和利妥昔单抗治疗<sup>[30]</sup>。利妥昔单抗治疗 III 型或 IV 型 LN 患者的 3 期 LUNAR 研究虽未达主要终点,但多项临床研究证明了利妥昔单抗在 LN 患者的疗效。一项纳入 31 项研究包含 1 112 例难治性 SLE 患者和 LN 患者的 Meta 分析结果显示,利妥昔单抗治疗患者的完全缓解率和部分缓解率分别为 46%和 32%,且显著减少泼尼松使用剂量(平均差 = -13.20,  $P < 0.001$ )<sup>[31]</sup>。另一项利妥昔单抗治疗难治性 LN 的 Meta 分析包括 18 项临床研究和 8 项病例报道,纳入 300 例肾活检证实的难治性 LN,结果显示总缓解率(完全缓解与部分缓解)为 III 型 87%,IV 型 76%,V 型 67%,混合型 76%;利妥昔单抗诱导完全缓解率分别为 III 型 60%,IV 型 45%,V 型 40%,混合型 24%,研究提示利妥昔单抗对于难治性 LN 有较好的疗效<sup>[32]</sup>。

### 2.3 生物制剂在 SLE 患者中的应用时机

**推荐意见 3:**对羟氯喹(单药或联合激素)治疗后疾病仍有活动或复发,或无法将泼尼松降至维持剂量 5 mg/天以下时,推荐联合生物制剂(1A)。对于活动性增殖性 LN 患者初始诱导期可联用贝利尤单抗(1A)(LoA: 9.40±0.83)。

中国指南推荐 SLE 患者经 SoC 无法控制疾病活动,或激素无法减量时可以加用生物制剂<sup>[2]</sup>。BLISS-52/76 研究中 41.5%的患者在加用贝利尤单抗前未使用免疫抑制剂,汇总分析显示:在 SoC 基础上加用贝利尤单抗的患者,52 周取得 SRI-4 应答率较安慰剂

组更高(OR 值=2.04 与 1.65),提示患者对羟氯喹和激素应答不佳时可尽早加用生物制剂<sup>[33]</sup>。2023 EULAR 指南也强调:建议所有患者使用羟氯喹(除外存在禁忌);对羟氯喹(单药或联合激素)无应答时,无需尝试免疫抑制剂即可加用生物制剂<sup>[11]</sup>。BLISS-52/76 及真实世界 BeRLiSS 研究显示:SLE 病程小于 2 年、脏器损伤指数(SDI)=0 是贝利尤单抗更好疗效应答的独立预测因子<sup>[14,33]</sup>,提示在早期或无器官损伤的 SLE 患者中起始贝利尤单抗治疗可能获益更多。

LN 患者启用贝利尤单抗的时机可以更早,2024 KDIGO 指南推荐 III/IV 型±V 型 LN 初始治疗即可联用贝利尤单抗<sup>[15]</sup>,2023 EULAR 指南则建议所有活动性增殖性 LN 患者初始治疗即联用贝利尤单抗<sup>[11]</sup>。III 期 BLISS-LN 研究中,83%的入组患者启动诱导治疗 4 周内即加用贝利尤单抗,结果显示活动性增殖性 LN 患者经常规诱导治疗联合贝利尤单抗治疗 104 周后,达到肾脏缓解的患者比例均显著高于安慰剂联合传统治疗组,且未显著增加特别关注的感染事件发生率<sup>[34]</sup>。

泰它西普推荐用于经常规治疗后 SLE 仍有疾病活动,或常规治疗后复发时。

利妥昔单抗临床倾向于在急需控制疾病活动的 SLE 患者中使用。

### 2.4 如何评估生物制剂在 SLE 患者中应用的疗效

**推荐意见 4:**应用贝利尤单抗或泰它西普治疗后 1-3 个月进行疗效评估,然后每 3 个月进行 1 次,治疗后第 6-12 个月进行全面疗效,如无改善,可考虑停药。治疗后达到临床缓解或 LLDAS 的患者,可以每 3-6 个月进行全面的疗效评估(2C)(LoA: 9.47 ± 0.98)。利妥昔单抗使用后第 1 个月开始评估疗效,此后每 3-6 个月进行全面的疗效评估(2C)(LoA: 9.40 ± 0.95)。

评估生物制剂的疗效和安全性时,应注重全面系统规范、多维度的评估,定期检查相关的实验室指标[包括血常规、尿蛋白定量(24 h)、肝肾功能、抗 dsDNA 抗体、C3/C4、免疫球蛋白、B 细胞水平等],还应定期评估患者症状,疾病活动度、达标情况、器官损伤程度以及患者报告结局等。疾病活动度可使用 SLEDAI 或英岛狼疮评定组指数(BILAG)进行评估<sup>[2]</sup>,并结合 PGA 提高准确性;达标情况可参照 LLDAS 和 DORIS 定义判断;使用 SDI 评估器官损伤程度;患者报告结局包括健康相关生活质量、疲劳等,可采用简明生活量表(SF-36)、慢性病治疗评估-疲劳量表(FACIT-F)等量表评估。在启用生物制剂前,应记录患者相关指标的基线水平,在启用生物制剂后定期评

估相关指标的变化,以明确生物制剂的疗效。

研究显示,加用贝利尤单抗后,最早可在以下时间点观察到临床获益:4 周时,抗 dsDNA 和补体水平较对照组显著改善<sup>[9,35]</sup>;8 周时,疲劳程度较对照组显著改善<sup>[13]</sup>;12 周时,SLEDAI 下降 $\geq 4$  分的患者比例显著高于对照组<sup>[9]</sup>,关节受累的患者 DAS-28 较基线显著降低至缓解水平<sup>[36]</sup>;16 周时,基线尿蛋白(24 h) $>0.2$  g 的患者尿蛋白降低百分比显著大于对照组<sup>[37]</sup>。然而,上述改善趋势多体现于人群层面。就患者个体疗效评估而言,由于 SLE 异质性强,建议贝利尤单抗和泰它西普在使用后最初 1~3 个月进行疗效评估,使用第 6~12 个月进行全面疗效评估指导后续用药调整,治疗后达到缓解或 LLDAS 的患者,可以每 3~6 个月综合评估。

利妥昔单抗可直接耗竭 B 细胞,较贝利尤单抗和泰它西普起效更快。研究显示,利妥昔单抗治疗后中位随访 16 周,87% 的难治或复发 SLE 患者可达到 BILAG 缓解<sup>[25]</sup>;给药 3~4 周后几乎所有患者外周血 B 细胞发生耗竭(CD19<sup>+</sup>B 细胞计数 $<0.02 \times 10^9$  个/L)<sup>[25]</sup>,因此建议用药后 1 个月开始评估,每 3~6 个月进行全面的疗效评估。利妥昔单抗的疗效与 B 细胞耗竭的程度和持续时间有关,建议在给药 6 个月后检测外周血 B 细胞水平,若观察到 B 细胞水平明显回升,可考虑重复用药,并结合临床实际情况调整剂量。

## 2.5 如何监测和管理接受生物制剂治疗的 SLE 患者的安全性

**推荐意见 5:** 生物制剂治疗前需充分评估患者的状况,避免使用于严重活动性感染或免疫力明显受损的患者中(1B),对有慢性感染或反复感染史的患者应充分权衡后谨慎使用。治疗期间严密监测感染、输液/注射反应等,高度警惕潜在的不良反应、必要时提前预防并积极应对(1B)(LoA:9.66 $\pm$ 0.75)。

对患者感染情况充分评估是确保安全用药的前提,使用生物制剂前应仔细询问患者既往病史并详细筛查结核病、乙型及丙型病毒性肝炎、带状疱疹、艾滋病和机会性感染等情况,避免在严重活动性感染和免疫力严重受损的患者中使用,对存在慢性感染或反复性感染史的患者应充分权衡风险和获益后谨慎使用。生物制剂使用中,需密切监测,警惕潜在可能的不良反应,必要时提前预防并积极应对。

### 2.5.1 输液反应与注射部位反应

对于首次接受静脉滴注生物制剂的患者,需在输注开始后严密监测体温、血压、是否出现呼吸困难

等症状,必要时采取治疗措施。使用利妥昔单抗的患者超半数会出现输液反应,其中 12% 为严重输液反应,因此,在用药前应使用抗组胺药和激素以降低输液反应的风险和严重程度。贝利尤单抗的输液反应发生率相对较低(约 0.4%)<sup>[38]</sup>。

泰它西普为皮下注射给药,可能发生注射部位反应<sup>[20]</sup>,表现为瘙痒、肿胀、皮疹、疼痛和红斑等,多为轻度,建议严密观察,对于较严重的局部反应可以适当的治疗,酌情考虑再使用。

### 2.5.2 感染风险与长期安全性

不同生物制剂的作用机制不同(表 1),发生感染的风险也有差异。从 IgG 水平看,贝利尤单抗治疗后 SLE 患者的 IgG 水平虽然降低,但 1 年内仅 1 例(0.2%)患者发生 IgG 降低相关的 3 级不良事件<sup>[9]</sup>。泰它西普的 III 期研究数据显示,治疗 1 年时 IgG 降低的患者比例高于对照组(16.2%与 1.8%)<sup>[20]</sup>。利妥昔单抗对 IgG 的影响可能更明显,一项回顾性研究纳入 243 例接受利妥昔单抗治疗的自身免疫病患者,2 年时 56% 的患者出现低免疫球蛋白血症,4.2% 患者因反复感染需要丙种球蛋白输注(IVIG)<sup>[39]</sup>。因此,临床需关注使用生物制剂(尤其利妥昔单抗)患者的血清 Ig 水平,若 IgG $<3$  g/L 感染风险较高,应考虑停药并及时 IVIG,部分患者还可以考虑预防性使用抗生素<sup>[40]</sup>。此外,建议同时监测其他可能提示感染风险的指标,如血 C 反应蛋白( $>50$  mg/L)、降钙素原( $>0.5$   $\mu$ g/L)、总淋巴细胞计数( $\leq 1.0 \times 10^9$ /L)等。

使用生物制剂可能出现的感染主要包括呼吸道感染、胃肠炎和尿路感染等。荟萃分析表明,贝利尤单抗不显著增加感染、严重感染的风险<sup>[41]</sup>。BLISS-52 研究中,贝利尤单抗 1 mg/kg 组、10 mg/kg 组和安慰剂组总体感染率分别为 68%、67%和 64%,严重感染率为 8%、4%和 6%<sup>[42]</sup>。泰它西普 III 期研究中泰它西普和安慰剂组的总体感染率分别为 65.3%和 60.1%,严重感染率为 1.2%和 5.4%<sup>[20]</sup>;真实世界研究报道的 20 例患者中有 3 例尿路感染、2 例带状疱疹和 1 例肺炎,均为中度感染且在适当治疗后康复<sup>[43]</sup>。

贝利尤单抗有相对完善的长期大规模安全性数据。6 项随机对照试验的汇总分析显示:52 周观察期内贝利尤单抗组的不良事件、严重不良事件、特殊关注不良事件发生率以及死亡率均与安慰剂组相似<sup>[44]</sup>。大规模 IV 期双盲随机对照 BASE 研究共纳入 4 018 例 SLE 患者,在 SoC 基础上 1:1 随机接受贝利尤单抗或安慰剂治疗,发现 52 周观察期内 2 组的死

亡率相似(0.5%与 0.4%),严重感染、机会性感染和特别关注感染的发生率均与安慰剂组相当(3.8%与 4.1%;1.8%与 2.5%),恶性肿瘤的发生率也相当(0.45%与 0.40%)<sup>[38]</sup>。现有报道中随访时间最长的是美国 II 期临床试验的延展研究,中位随访 9.1 年,最长 13 年,发现贝利尤单抗的不良事件发生率未随用药时间延长而增加,大多数患者 IgG 水平在正常范围,感染及恶性肿瘤的发生率维持稳定或逐年降低<sup>[45]</sup>。东北亚人群 6 年延展研究亦显示贝利尤单抗在中国患者中的长期安全性良好<sup>[10]</sup>。

利妥昔单抗在类风湿关节炎(RA)等自身免疫病中的长期安全性研究提示,9.5 年治疗期中,患者严重感染的发生率未随利妥昔单抗使用时长和次数增加而增加,心肌梗死、脑卒中和恶性肿瘤的发生率与普通患病人群一致且未观察到随时间累积的不良反应<sup>[46]</sup>,然而其在 SLE 患者中的长期安全性数据有待进一步研究。泰它西普由于上市时间相对较短,长期安全性数据仍有待收集。

## 2.6 SLE 患者如何选择生物制剂与传统药物的联合治疗方案

**推荐意见 6:**生物制剂可以与激素、抗疟药和免疫抑制剂联合使用,具体方案应根据药物疗效、安全性和患者病情综合制定(1A)。LN 患者诱导期生物制剂可以联合激素、吗替麦考酚酯或环磷酰胺,维持期生物制剂可联合低剂量激素加霉酚酸酯或硫唑嘌呤,其中贝利尤单抗证据较多(1B)(LoA:9.47±0.98)。

生物制剂应与 SoC 联合使用,具体方案需根据患者的疾病活动度、受累器官、药物特性、生育要求、价格等综合考量。羟氯喹作为治疗 SLE 的基础用药,如无禁忌建议长期使用。激素方案通常根据患者的个体情况制定并调整,在可行的情况下应考虑尽可能减量并停用。免疫抑制剂则根据其疗效优势适用于不同患者类型,具体应结合疗效和安全性综合考虑选择合适的免疫抑制剂<sup>[2,11]</sup>。

关于不同联合方案的疗效及安全性,目前尚缺乏系统性研究。临床试验和真实世界研究中,贝利尤单抗多联合抗疟药+激素±免疫抑制剂使用<sup>[9,14,33]</sup>。BLISS-52 和 BLISS-76 合并分析结果显示,无论基线是否联用免疫抑制剂(51.3%的患者未联合免疫抑制剂),贝利尤单抗联合 SoC 组 52 周 SRI-4 应答率均显著高于 SoC 组<sup>[13]</sup>。对合并用药情况的进一步事后分析显示,在仅联合抗疟药、仅联合激素、联合抗疟药+激素、联合抗疟药+激素+免疫抑制剂 4 个亚组

中,不良事件发生率和因不良事件导致的停药率均相似<sup>[33]</sup>。其中患者使用的免疫抑制剂包括霉酚酸酯、环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等,提示贝利尤单抗的应用可能不受具体免疫抑制剂方案的限制。泰它西普的临床研究中除抗疟药和激素外,>80%患者联合免疫抑制剂,其中超过半数为吗替麦考酚酯<sup>[43]</sup>;利妥昔单抗在临床实践中则多在抗疟药和激素基础上联合环磷酰胺、吗替麦考酚酯或硫唑嘌呤等。

基于 BLISS-LN 研究,2024 KDIGO 指南明确推荐贝利尤单抗联合激素、吗替麦考酚酯或环磷酰胺作为 III/IV 型±V 型 LN 患者的初始治疗方案之一;对于 LN 维持期治疗,建议使用贝利尤单抗联合低剂量激素和霉酚酸酯或硫唑嘌呤,治疗时长至少 3 年<sup>[15]</sup>。

## 2.7 启用生物制剂治疗后,如何调整 SLE 患者的传统治疗药物

**推荐意见 7:**启用生物制剂后,可根据临床经验和患者病情制定激素和免疫抑制剂的减量策略。在疾病控制稳定的情况下,以“先快后慢”为原则,在 6~12 个月内减量激素至泼尼松≤5 mg/d,之后应避免 3 个月内快速减停。持续处于 LLDAS 或缓解的患者,应逐步减少药物治疗,先考虑减停激素,再考虑减停免疫抑制剂或生物制剂。减量期间应对患者病情密切监测、谨防复发(1B)(LoA:9.41±1.03)。

激素和免疫抑制剂主要通过细胞毒作用广泛抑制机体免疫功能,易引起感染和心血管、肌肉骨骼等器官损害。因此,临床应用时应尽可能采用能够控制病情所需的最低剂量<sup>[2]</sup>,并在可行的情况下尽早考虑逐渐减停激素甚至免疫抑制剂,以最小化相关不良反应<sup>[47]</sup>。

生物制剂有助于减量激素。贝利尤单抗的 3 项关键 III 期随机对照试验均观察到试验组激素减量效果显著优于对照组<sup>[9,42,48]</sup>。真实世界 OBSERVE 研究合并分析显示,78.1%的 SLE 患者在联合贝利尤单抗 6 个月后可以实现激素减量或停药,平均泼尼松用量从基线 16.7 mg/d 降至 8.3 mg/d;基线泼尼松≥7.5 mg/d 的患者中,52.6%在联合贝利尤单抗 6 个月后减至≤7.5 mg/d<sup>[49]</sup>。真实世界 BeRLiSS 研究也表明,SoC 效果不佳者使用贝利尤单抗,12 个月时平均泼尼松剂量从 10.61 mg/d 降至 5.28 mg/d,24 个月时降至 3.84 mg/d<sup>[4]</sup>。中国一项观察性研究显示,55 例基线使用激素的 LN 患者联合贝利尤单抗治疗 6 个月后,44 例(72.1%)激素减量,3 例(5.0%)停用激素,中位泼尼松剂量由基线 10 mg/d 降至 5 mg/d( $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。泰它西普真实世界研究亦有类似的报道:应用 4~45 周后,平均泼尼松用量由

基线的 30.25 mg/d 降至 13.25 mg/d<sup>[43]</sup>。

目前关于生物制剂帮助减少免疫抑制剂用量的研究有限。我国一项非盲平行试验纳入 40 例中重度 SLE 患者,接受贝利尤单抗联合低剂量或常规剂量环磷酰胺治疗,2 组激素使用量相似。结果显示治疗 6 个月后,低剂量组疾病活动度、血清补体水平均得到明显改善;同时低剂量组也表现出更好的安全性,感染、肝功能异常、月经紊乱的发生例显著低于环磷酰胺常规剂量组<sup>[50]</sup>,提示联合贝利尤单抗后可降低环磷酰胺剂量。泰它西普真实世界研究中,20 例患者中 17 例基线使用免疫抑制剂,其中吗替麦考酚酯、钙调神经磷酸酶抑制剂、环磷酰胺和硫唑嘌呤分别为 15 例、6 例、4 例和 2 例,联合泰它西普治疗 4~45 周后,患者不使用免疫抑制剂的比例由基线 15% 上升至 43%<sup>[43]</sup>。

临床实践中,加用生物制剂后调整传统药物剂量的时机及减量方案仍有待进一步探究。不论是激素还是免疫抑制剂,尝试减量时均应兼顾潜在 SLE 复发风险,医生需结合患者情况和临床经验制定减量策略并密切监测,避免盲目追求快速减停而导致病情复发。针对激素减量,2024 KDIGO 指南建议可采用“先快后慢”的方式,起初每 2 周减少 5 mg/d,随后每 2~4 周减少 2.5 mg/d,并于 6 个月内减至 5 mg/d。我国队列研究显示,从 5 mg/d 泼尼松到完全停用激素的时间与 SLE 复发风险相关,1~2 年减停的患者复发风险显著低于 ≤3 个月内减停的患者 [ $HR$  值(95%CI)=0.30(0.11,0.82, $P=0.019$ )]<sup>[51]</sup>,提示降至 5 mg/d 后缓慢减停激素有助于降低 SLE 复发风险。针对减停免疫抑制剂,Gatto 等<sup>[47]</sup>建议在持续处于临床缓解或低疾病的患者中可进行尝试。

## 2.8 生物制剂在 SLE 中应使用多长时间

**推荐意见 8:** 贝利尤单抗可在中国 SLE 患者和 LN 患者中长期应用,以进一步降低复发、延缓器官损伤,改善长期预后(1A)。泰它西普和利妥昔单抗长期应用的数据有限,应根据临床情况酌情应用(LoA:9.30±0.86)。

生物制剂应用时长取决于其疗效、安全性、经济性及患者个人意愿,目前国内外权威狼疮指南对生物制剂治疗 SLE 的时长尚无统一定论。

总体来说,应从治疗目标出发,以长期持续延缓器官损伤,提高患者生存率和生活质量为终点考量决定生物制剂的使用时长<sup>[2]</sup>。SLE 患者的管理需长期控制疾病处于缓解状态,减少复发,避免不可逆的器官损伤累积,同时还应充分考虑长期用药带来的不

良反应。贝利尤单抗的长期疗效明确<sup>[10,45]</sup>。基于 BLISS-LN 的研究数据<sup>[52]</sup>,2024 KDIGO 指南建议活动性增殖性 LN 患者可联用贝利尤单抗治疗 2.5 年<sup>[15]</sup>。东北亚中国延展研究显示,持续应用贝利尤单抗 5 年,95% 的患者器官损伤无进展<sup>[10]</sup>。BLISS-76 研究 6 年随访显示,长期应用贝利尤单抗的患者健康相关生活质量和疲劳均得到持续改善<sup>[53]</sup>。II 期研究 13 年随访中,联合贝利尤单抗的患者第 7 年严重复发比例降至 2%<sup>[54]</sup>;研究结束时 94.3% 的患者较基线无新增 BILAG A 级或 <2 个新增 BILAG B 级评分<sup>[45]</sup>。

安全性方面,13 年间患者对贝利尤单抗的耐受性良好,研究未观察到新的安全性信号,不良事件发生率逐年稳定甚至降低<sup>[45]</sup>。经济性方面,生物制剂价格相较传统药物高,但根据东北亚研究数据建模的中国卫生经济学研究显示,长期联用贝利尤单抗可有效降低器官损伤发生率,从而降低器官损伤治疗相关花费,增量成本效用比仅为中国人均国内生产总值(GDP)的 63%(远小于 3 倍人均 GDP 的支付意愿阈值),提示长期联用贝利尤单抗具有成本效益<sup>[55]</sup>。

泰它西普目前仅有最长 1 年临床数据报道<sup>[20]</sup>,长期疗效及安全性有待进一步研究,临床上可根据实际情况决定使用时长。利妥昔单抗长期使用时需谨慎,病情需要的情况下可以每 6 个月重复 1 个疗程,或基于患者的临床应答调整疗程间隔,但不能短于 16 周<sup>[56-57]</sup>。

## 2.9 生物制剂在特殊人群中如何使用

### 2.9.1 妊娠期和哺乳期患者

**推荐意见 9.1:** 妊娠期和哺乳期患者应尽量避免使用生物制剂(2C);特殊情况下如需使用,应充分权衡利弊并告知患者潜在风险(LoA:9.40±0.90)。

IgG 型抗体可通过主动转运透过胎盘屏障进入胎儿体内,妊娠期患者需关注生物制剂暴露对胎儿产生的潜在不良影响,如免疫抑制等。目前生物制剂在妊娠期患者中的数据有限:泰它西普尚无报道,利妥昔单抗仅有个案报道,贝利尤单抗妊娠数据相对较多<sup>[58-59]</sup>。全球贝利尤单抗妊娠登记队列报道活产率 96.4%(53/55),10 例新生儿存在出生缺陷,但无证据表明与贝利尤单抗相关<sup>[58]</sup>。中国台湾一项回顾性研究分析 13 例妊娠患者,其中 10 例于孕晚期使用贝利尤单抗,活产率 84.6%(11/13),6 例伴反复流产史的患者中 4 例活产;所有新生儿无出生缺陷或血液系统异常等,提示贝利尤单抗可能不增加胎儿畸形或严重感染的风险<sup>[59]</sup>。近期 2 篇中国病例报道亦显示,妊娠期使用贝利尤单抗结局良好,整个孕期持续使

用贝利尤单抗,暂未发现致畸风险增加的证据<sup>[60-61]</sup>。

现有证据虽未提示致畸性,但由于证据总量不足,建议妊娠期尽量停用或避免启用生物制剂。特殊情况下,在充分权衡利弊后临床方可考虑使用;孕晚期使用生物制剂的患者应注意新生儿出生 6 个月内应避免接种活疫苗<sup>[62]</sup>。尚不清楚生物制剂通过乳汁对婴儿产生的影响,建议哺乳期避免应用。有强烈哺乳意愿的患者,建议综合权衡母乳喂养与接受生物制剂治疗的获益决定<sup>[62]</sup>。

### 2.9.2 儿童患者

**推荐意见 9.2:**在 SoC 基础上仍高度活动、自身抗体阳性的  $\geq 5$  岁 SLE 患儿可以考虑使用贝利尤单抗,以改善长期预后(1A)。对有脏器受累的难治性 SLE 患儿也可尝试使用利妥昔单抗(2B)(LoA:9.31 $\pm$ 0.92)。

贝利尤单抗在  $\geq 5$  岁儿童患者中具有良好的疗效和安全性,使用时无需调整剂量。III 期随机对照试验 PLUTO 研究显示,贝利尤单抗在 93 例儿童 SLE 患者中的药代动力学与成人患者一致,52 周达到 SRI-4 应答率高于 SoC 组(52.8%与 43.6%),贝利尤单抗组严重复发风险较对照组降低 64%,不良事件发生率 2 组相似<sup>[63]</sup>。中国真实世界研究也显示,贝利尤单抗可显著改善患儿血清学指标,降低疾病活动,减少激素用量<sup>[64]</sup>。考虑到儿童患者高疾病活动和更多生长发育需求等特点,建议符合条件的患儿尽早使用贝利尤单抗<sup>[65]</sup>。此外,参考国外获批情况,贝利尤单抗可用于  $\geq 5$  岁活动性 LN 患者,可提高活动性增殖性 LN 的诱导缓解率,减少复发,延缓肾功能恶化<sup>[65]</sup>。

泰它西普目前尚无儿童适应证。在我国一项纳入 15 例 5~18 岁激素不耐受的难治性 SLE 患儿的研究中,泰它西普治疗 5~26 周的 SRI-4 应答率为 66.7%,12 例患者泼尼松用量自 40 mg/d 减至 17.5 mg/d,无严重不良事件<sup>[66]</sup>。该研究样本量小且缺乏对照组,泰它西普在儿童患者中的有效性和安全性还有待进一步评估。利妥昔单抗应用于儿童 SLE 患者的疗效和安全性缺乏证据,长期 B 细胞耗竭对儿童患者的影响尚不明确。对于有血液、神经系统或肾脏受累的难治性 SLE 患儿,可尝试利妥昔单抗<sup>[65]</sup>。SLE 患儿使用利妥昔单抗过程中,需警惕持续性低丙种球蛋白血症的发生风险<sup>[67]</sup>。

### 2.9.3 老年患者

**推荐意见 9.3:**老年患者应用生物制剂时可以考虑贝利尤单抗,同时需充分评估共患病、药物相互作用及药物毒性等问题(1C)(LoA:9.22 $\pm$ 1.08)。

相较其他年龄患者,老年 SLE 患者具有合并症更多、器官损伤及死亡风险较高等特点,其中心血管疾病和骨质疏松是最常见的合并症。因此,在老年患者中使用生物制剂应重点关注合并症和药物毒性等问题,使用前谨慎筛查、使用期间密切监测。生物制剂在老年 SLE 患者中的研究有限。基于 6 项随机对照试验的合并分析及大型 IV 期 BASE 研究数据,贝利尤单抗在  $\geq 65$  岁老年患者中的疗效与总体人群一致,严重不良事件、严重感染和死亡发生率相似<sup>[68]</sup>。利妥昔单抗无老年 SLE 患者中的数据报道,但在  $\geq 65$  岁其他疾病中应用的不良事件及 3/4 级不良事件发生率均与年轻人群相似,提示可用于老年人群。泰它西普尚无  $\geq 65$  岁老年患者的数据,应慎重使用。

### 2.9.4 肝肾功能不全者

**推荐意见 9.4:**生物制剂在肝肾功能不全患者中的研究数据有限。基于现有证据,贝利尤单抗在肝损害和轻中度肾损害患者中使用可能无需调整剂量,在重度肾损伤患者中应慎用(2B)(LoA:9.42 $\pm$ 0.81)。

生物制剂在肝肾功能不全患者中的数据有限。考虑到贝利尤单抗、泰它西普均为 IgG 分子,其代谢主要依赖蛋白水解酶,不局限于肝组织,肝功能损伤患者可能不会对药物代谢产生影响,因此无需调整剂量。尚无利妥昔单抗在肝功能不全患者中的安全性研究。

BLISS-LN 研究中观察到标准剂量贝利尤单抗有良好的疗效和安全性,提示轻中度肾损害患者对贝利尤单抗的耐受性良好,可能无需调整剂量<sup>[34]</sup>。中国真实世界研究报道,贝利尤单抗在重度肾损伤需肾移植患者中的安全性良好,然而由于数据有限,临床应慎用<sup>[69]</sup>。泰它西普在轻中度肾功能损伤患者中无需调整剂量,在重度肾功能损伤和肝功能损伤患者中尚无数据<sup>[70]</sup>,利妥昔单抗在肾功能不全患者中也没有相关研究,临床使用应慎重。

### 2.9.5 乙型肝炎病毒(HBV)感染患者

**推荐意见 9.5:**对于乙肝潜伏期和活动期患者,不推荐使用贝利尤单抗及泰它西普(2C),如临床需要使用,应在使用前和治疗过程中监测 HBV-DNA 和肝功能指标,必要时行抗病毒治疗(2B)。利妥昔单抗应慎重使用(LoA:9.49 $\pm$ 1.02)。

使用生物制剂可能存在 HBV 再激活的风险。0~9.1% 风湿病患者接受利妥昔单抗后 HBV 再激活<sup>[71]</sup>,可能引发暴发性肝炎,导致死亡,因此治疗前应行 HBV 筛查,对活动性乙肝患者应慎重使用利妥昔单抗。贝利尤单抗和泰它西普尚无在 HBV 感染者中的

安全性报道。

我国是乙型肝炎高发国家,临床医生应特别关注乙肝的筛查和监测。在启用生物制剂前应全面检测肝功能和乙肝五项。对乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性者在使用生物制剂之前 1 周(最迟同时)应进行抗病毒治疗,监测 HBV-DNA;对于 HBsAg 阴性、抗 HBc 阳性患者,若 HBV-DNA 阳性,也需行预防性抗病毒治疗,若 HBV-DNA 阴性,应每 1~3 个月检测 HBV-DNA,一旦阳性或 HBsAg 转阳,应立即启动抗病毒治疗<sup>[72]</sup>。

#### 2.9.6 结核病患者

**推荐意见 9.6:**对合并结核(tuberculosis, TB)感染的患者,应首先行抗结核治疗,在治疗足够时间后(活动期 3 个月,潜伏期 1 个月)再开始生物制剂治疗。使用生物制剂期间及停药后 6 个月内,应定期复查结核感染干扰素释放试验和肺部 CT,一旦发现结核再激活或新发感染的证据,酌情停用生物制剂并开始抗结核治疗(2B)(LoA:9.23±1.04)。

结核由结核分枝杆菌感染引起,其在体内的免疫应答主要依赖 T 细胞。国外真实世界数据显示,利妥昔单抗治疗期间结核再激活的风险较低<sup>[73]</sup>,贝利尤单抗和泰它西普尚无在结核患者中的安全性报道,但考虑到其同样作用于 B 细胞,引起潜伏期结核再激活的风险可能较低。

合并结核的患者若需要使用生物制剂,应首先明确结核处于活动期还是潜伏期。活动期 TB 患者应首先进行抗结核治疗,并在治疗结束至少 3 个月后再开始生物制剂治疗,潜伏期结核患者应首先进行预防性抗结核治疗,并在治疗结束至少 1 个月后再开始生物制剂治疗,必要时请专科医生会诊。使用生物制剂期间及停药后 6 个月内,应密切监测患者是否出现可疑活动性结核症状或体征,并定期复查 T 细胞斑点试验(T-SPOT)和肺 CT,若出现结核激活,酌情停用生物制剂开始抗结核治疗<sup>[74-75]</sup>。

#### 9.7 新型冠状病毒(以下简称“新冠”)感染患者

**推荐意见 9.7:**确诊新冠感染的患者无论新冠病情何种严重程度,均应停用或暂缓使用生物制剂,可在症状缓解后 7~14 d 重启治疗,利妥昔单抗需要酌情延迟下一个周期治疗的时间(2C)(LoA:9.31±1.12)。

新冠全球风湿联盟登记队列研究纳入 1 606 例有新冠预后数据的 SLE 患者,发现死亡率达 6.5%,另有 30%患者需要住院治疗,远高于在普通人群中的比例;以羟氯喹为参照,利妥昔单抗与新冠不良预后显著相关,而贝利尤单抗较少相关<sup>[76]</sup>,提示不同生

物制剂对新冠预后的影响不同。

无新冠暴露/确诊的 SLE 患者可以继续使用生物制剂;新冠暴露后,建议暂停生物制剂,观察两周有无症状;对已确诊新冠或推断阳性的患者,无论新冠病情属于何种程度,应暂缓使用生物制剂。在无并发症的新冠感染(即轻度肺炎或无肺炎)患者中,可以在症状缓解后的 7~14 d 考虑重启生物制剂治疗;核酸检测阳性的无症状患者,可以在核酸阳性结果后的 10~17 d 考虑重启生物制剂<sup>[77]</sup>。利妥昔单抗需要考虑酌情延迟下一个周期治疗的时间<sup>[77]</sup>。

其他类型病毒感染可参照以上推荐。

#### 2.9.8 肿瘤患者

**推荐意见 9.8:**生物制剂应避免在怀疑/确诊有恶性肿瘤的患者中使用,如在使用生物制剂期间诊断恶性肿瘤,应酌情停用。既往伴恶性肿瘤史或癌前病变的患者使用生物制剂时,应充分权衡利弊并密切监测,基于现有数据,利妥昔单抗可以考虑使用(2C)(LoA:9.30±1.15)。

目前尚无明确的证据表明 SLE 患者使用贝利尤单抗、泰它西普或利妥昔单抗会增加恶性肿瘤或癌前病变发生或进展的风险。鉴于免疫抑制剂可能会降低免疫监视增加恶性肿瘤发生和转移的风险,临床应在权衡利弊的基础上谨慎使用,并在使用期间密切监测。在怀疑/确诊恶性肿瘤的患者中应避免使用生物制剂,使用生物制剂的 SLE 患者若诊断恶性肿瘤,应停止使用生物制剂(基底细胞癌可在权衡风险与获益后继续使用)。在既往恶性肿瘤史、癌前病变的患者中使用生物制剂时,应全面评估肿瘤类型、分期和转移的潜在风险,使用期间应密切监测,包括肿瘤标记物、影像学检查,必要时的病理学活检<sup>[74]</sup>。

#### 2.10 应用生物制剂的 SLE 患者可否接种疫苗

**推荐意见 10:**在生物制剂治疗的同时应避免接种活疫苗,灭活疫苗、重组疫苗等其他类型的疫苗可根据患者需求接种(2B)(LoA:9.41±1.09)。

SLE 患者感染风险较高,通过接种疫苗可以降低流感、肺炎、乙型肝炎、带状疱疹、人乳头瘤病毒等感染风险。由于生物制剂可在一定程度上抑制免疫系统,因此应避免接种活疫苗、减毒活疫苗(如甲型肝炎、乙型脑炎、麻疹等),防止疫苗引起感染。对于存在不同类型可供选择的疫苗,应优先选择非活疫苗,例如肺炎球菌疫苗、流感疫苗、新冠灭活疫苗等;使用利妥昔单抗的患者建议在给药前或后间隔 2~4 周甚至更久接种<sup>[78]</sup>。

尽管生物制剂使用期间接种灭活疫苗、重组疫

苗等类型的疫苗相对安全，不同生物制剂对疫苗应答的影响可能有所不同。一项意大利单中心研究纳入 28 例未感染新冠且体内无新冠病毒抗体的自身免疫病患者，其中 17 例为接受贝利尤单抗治疗的 SLE 患者，11 例为接受利妥昔单抗治疗的其他自身免疫病患者，所有患者接种了新冠 mRNA 疫苗，发现贝利尤单抗组中 16 例(94.1%)产生了新冠保护抗体，而利妥昔单抗组中仅 1 例(9.1%)产生了保护抗体<sup>[79]</sup>。临床研究数据亦显示，贝利尤单抗不影响既往流感、肺炎球菌和破伤风疫苗所产生的抗体滴度，且治疗前与治疗中接种肺炎球菌疫苗的应答效果相当<sup>[80]</sup>。

### 3 未来与展望

生物制剂是近年来 SLE 研究的热门领域，目前全球有多项生物制剂治疗 SLE 和 LN 患者的临床试验正在开展中(表 4)。奥妥珠单抗可以更强烈地清除 B 细胞，研究显示可以治疗既往对利妥昔单抗无效的 SLE 患者<sup>[81]</sup>。此外，II 期临床试验显示，在 SoC 基础上联合奥妥珠单抗治疗 104 周可提高 LN 患者肾脏应答，且耐受良好<sup>[82]</sup>。利妥昔单抗可以耗竭 B 细胞，而贝利尤单抗可以通过阻断血清升高的 BAFF 表达延缓 B 细胞耗竭后的重建，为利妥昔单抗序贯贝利尤单抗治疗难治性 SLE 提供了依据。一项 II 期研究结果显示；利妥昔单

抗序贯贝利尤单抗可降低难治性 SLE 患者中自身抗体水平并减少复发风险，同时不增加严重不良事件发生率<sup>[83]</sup>。另一项 II 期研究探索了利妥昔单抗联合环磷酰胺，随后序贯贝利尤单抗治疗难治性 LN 的疗效，然而发现，这种序贯治疗与不使序贯治疗(仅用利妥昔单抗联合环磷酰胺)组并未显示明显优势<sup>[84]</sup>。

除靶向 B 细胞及其调控通路外，在研的生物制剂还针对 T 细胞、树突细胞、干扰素信号通路以及细胞因子等多个靶点，其中靶向 I 型干扰素受体的单克隆抗体阿尼鲁单抗(anifrolumab)已于 2021 年获 FDA 批准用于成人中重度 SLE 患者，其在亚洲人群的 III 期临床试验正在进行中。此外，低剂量 IL-2 也为 SLE 治疗提供了更多可能。我国的初步研究结果显示未达 12 周的主要终点，但 24 周 SRI-4 应答率在 IL-2 治疗组显著高于对照组<sup>[85]</sup>，目前更大规模的临床试验正在进行中(NCT04077684)。随着研究的推进，未来将有更多生物制剂出现，造福于 SLESE 患者。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

共识执笔专家:耿研(北京大学第一医院风湿免疫科)、张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科)

共识执行委员会(按姓氏汉语拼音顺序):武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科)、谢其冰(四川大学华西医院风湿免疫科)、杨念

表 4 在研中的治疗 SLE 的生物制剂

	药物靶点	药物名称	研究阶段	适应证/试验人群
B 细胞	CD20	奥妥珠单抗	III 期(NCT04963296)	SLE 患者
			II 期(NCT04221477;NCT04702256)	LN 患者
	CD38	达雷妥尤单抗(daratumumab)	II 期(NCT04810754)	中重度 SLE 患者
			II 期(NCT04868838)	LN 患者
	CD40	iscalimab	II 期(NCT03610516)	LN 患者
	CD32B/CD32B	PRV-3279	II 期(NCT05087628)	SLE 患者
	BlyS	AMG 570	III 期(NCT04058028)	SLE 患者
	BAFFR	伊利尤单抗(ianalumab)	III 期(NCT05624749)	SLE 患者
	BlyS/APRIL	povetacicept(ALPN-303)	I 期(NCT05732402)	LN 患者
	T 细胞	Anti-CD40L	BI 655064	II 期(NCT03385564)
其他		IFNAR	2021 年美国 FDA 获批、亚洲 III 期(NCT04931563)	中重度 SLE 患者
	III 期(NCT05138133)		LN 患者	
	IFN-γ	dapirolizumab pegol	III 期(NCT04294667)	中重度 SLE 患者
	BDCA2	litifilimab	III 期(NCT04895241;NCT04961567)	SLE 患者
	IL-17	司库奇尤单抗(secukinumab)	III 期(NCT04181762;NCT05232864)	LN 患者
	FcRn	尼卡利单抗(nipocalimab)	II 期(NCT04882878)	SLE 患者
			II 期(NCT04883619)	LN 患者

注:BlyS: B 细胞刺激因子蛋白;BAFFR: B 细胞刺激因子蛋白受体;APRIL: 增殖诱导配体;IFNAR: 干扰素受体;IFN-γ: γ-干扰素;BDCA2: 树突状细胞抗原 2;FcRn: 结晶段受体;SLE: 系统性红狼斑疮;LN: 狼疮肾炎;FDA: 食品药品监督管理局

生(中山大学附属第一医院风湿免疫科)、杨娉婷(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科)、张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科)、赵岩(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科)、郑文洁(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科)

共识制定专家组组长:张卓莉(北京大学第一医院风湿免疫科)、赵岩(中国医学科学院北京协和医院风湿免疫科)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音顺序):曹恒(浙江大学医学院附属第一医院风湿免疫科)、陈盛(上海仁济医院风湿免疫科)、达展云(南通大学附属医院风湿免疫科)、董光富(广东省人民医院风湿免疫科)、冯学兵(江苏省南京市鼓楼医院风湿免疫科)、何菁(北京大学人民医院风湿免疫科)、黄新翔(广西壮族自治区人民医院风湿免疫科)、季兰岚(北京大学第一医院风湿免疫科)、李芳(河北省人民医院风湿免疫科)、李芬(中南大学湘雅二医院风湿免疫科)、林书典(海南省人民医院风湿免疫科)、牛林(阜阳市人民医院风湿免疫科)、饶慧(湖南省人民医院风湿免疫科)、沈海丽(兰州大学第二附属医院风湿免疫科)、史丽璞(河南省人民医院风湿免疫科)、舒强(山东大学齐鲁医院风湿免疫科)、陶蕾(山东第一医科大学第二附属医院风湿免疫科)、汪国生(安徽省立医院风湿免疫科)、王玉华(北京世纪坛医院风湿免疫科)、王育凯(汕头市中心医院风湿免疫科)、许珂(山西白求恩医院风湿免疫科)、薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科)、杨奕[陆军军医大学第三附属医院(大坪医院)风湿免疫科]、袁静(贵州省人民医院肾脏风湿免疫科)、曾家顺(贵州医科大学附属第一医院风湿免疫科)、赵令(吉林大学第一医院风湿免疫科)、朱静(四川省人民医院风湿免疫科)

### 参 考 文 献

- [1] Tian J, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82 (3): 351-356. DOI: 10.1038/nrdp.2016.39
- [2] 曾小峰, 陈耀龙. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59 (3): 172-185. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2020.03.002
- [3] Parra Sanchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18 (3): 146-157. DOI: 10.1038/s41584-021-00739-3.
- [4] Petri M, Magder LS. Comparison of remission and lupus low disease activity state in damage prevention in a united states systemic lupus erythematosus cohort [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(11): 1790-1795. DOI: 10.1002/art.40571.
- [5] Gao D, Hao Y, Mu L, et al. Frequencies and predictors of the Lupus Low Disease Activity State and remission in treatment-naive patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(11): 3400-3407. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa120.
- [6] Nossent J, Kiss E, Rozman B, et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2010, 19(8): 949-956. DOI: 10.1177/0961203310366572.
- [7] Taraborelli M, Cavazzana I, Martinazzi N, et al. Organ damage accrual and distribution in systemic lupus erythematosus patients followed-up for more than 10 years[J]. *Lupus*, 2017, 26(11): 1197-1204. DOI: 10.1177/0961203317693096.
- [8] Sun F, Wu H, Wang Z, et al. Effectiveness and safety of belimumab in chinese lupus patients: a multicenter, real-world observational study [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (3): 962. DOI: 10.3390/biomedicines11030962.
- [9] 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 (3): 355-363. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211631.
- [10] Zhang F, Zheng J, Li Y, et al. Phase 3, long-term, open-label extension period of safety and efficacy of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in China, for up to 6 years [J]. *RMD Open*, 2022, 8 (1): e001669. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001669.
- [11] Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(1): 15-29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762.
- [12] Collins CE, Dall'era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA [J]. *Lupus Sci Med*, 2016, 3 (1): e000118. DOI: 10.1136/lupus-2015-000118.
- [13] Van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response [J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(8): 1343-1349. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937.
- [14] Gatto M, Saccon F, Zen M, et al. Early disease and low baseline damage as predictors of response to belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-life setting[J]. *Arthritis rheumatol*, 2020, 72(8): 1314-1324. DOI: 10.1002/art.41253.
- [15] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2024, 105 (1s): S1-S69. DOI: 10.1016/j.kint.2023.09.002.
- [16] Anders HJ, Furie R, Malvar A, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(12): 2733-2742. DOI: 10.1093/ndt/gfad167.
- [17] Yu X, 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. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.06.013.
- [18] Tan M, Xu J, Tan Y, et al. Efficacy and safety of belimumab in lupus nephritis patients: a real-world observational study in China[J]. *Kidney Dis*, 2023; 1-11. DOI: 10.1159/000529675.
- [19] Wu D, Li J, Xu D, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J/OL]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 21. [2023-09-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38129117/>. DOI:10.1136/ard-2023-224854[Online ahead of print].

- [20] Wu D, Li J, Xu D, et al. Telitacicept, a human recombinant fusion-protein targeting B lymphocyte dtimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APRIL), in dystemic lupus erythematosus (SLE): Results of a Phase 3 Study [J/OL]. ACR Convergence 2022. 2022 [2024-01-30].<https://acrabstracts.org/abstract/telitacicept-a-human-recombinant-fusion-protein-targeting-b-lym-phocyte-stimulator-blys-and-a-prolifera-tion-ind-ucing-ligand-april-in-sys-temic-lupus-erythematosus-sle-results-of-a-phase-3-study/>.
- [21] Cobo-Ibanez T, Loza-Santamaria E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review [J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44 (2): 175-185. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.002.
- [22] Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(2): 154-163. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00009-6.
- [23] Mok CC, Hamijoyo L, Kasitanon N, et al. The Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology consensus statements on the management of systemic lupus erythematosus [J]. Lancet Rheumatol, 2021, 3 (7): e517-e31. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00009-6.
- [24] Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: evidence-and practice-based guidance [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1117699. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1117699.
- [25] Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25 (11): 3586-3592. DOI: 10.1093/ndt/gfq256.
- [26] Fernandez-Nebro A, De La Fuente JL, Carreno L, et al. Multi-center longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study [J]. Lupus, 2012, 21(10): 1063-1076. DOI: 10.1177/0961203312446627.
- [27] Serris A, Amoura Z, Canoui-Poitaine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults[J]. Am J Hematol, 2018, 93(3): 424-429. DOI: 10.1002/ajh.24999.
- [28] Angeletti A, Baraldi O, Chiocchini AL, et al. Rituximab as first-line therapy in severe lupus erythematosus with neuropsychiatric and renal involvement: s vase-report and review of the literature [J]. J Clin Case Rep, 2017, 7 (10): 1033. DOI: 10.4172/2165-7920.10001033.
- [29] Narvaez J, Rios-Rodriguez V, De La Fuente D, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence[J]. Semin Arthritis Rheum, 2011, 41(3): 364-372. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.06.004.
- [30] 张辉, 张念生, 鲁静, 等. 狼疮肾炎诊疗规范 [J]. 中华内科杂志, 2021, 60 (9): 784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [31] Alshaiki F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: a Meta-analysis[J]. Eur J Rheumatol, 2018, 5(2): 118-126. DOI: 10.5152/eurjrheum.2018.17096.
- [32] Weidenbusch M, Römmele C, Schröttle A, et al. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(1): 106-111. DOI: 10.1093/ndt/gfs285.
- [33] Schwarting A, Dooley MA, Roth DA, et al. Impact of concomitant medication use on belimumab efficacy and safety in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2016, 25 (14): 1587-1596. DOI: 10.1177/0961203316655215.
- [34] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1117-1128. DOI: 10.1056/NEJMoa2001180.
- [35] Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64 (7): 2328-2337. DOI: 10.1002/art.34400.
- [36] Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2017, 69(1): 115-123. DOI: 10.1002/acr.22971.
- [37] Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE[J]. Lupus, 2013, 22(1): 63-72. DOI: 10.1177/0961203312465781.
- [38] Sheikh SZ, Scheinberg MA, Wei JC, et al. Mortality and adverse events of special interest with intravenous belimumab for adults with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (BASE): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 4 trial[J]. Lancet Rheumatol, 2021, 3 (2): e122-e130. DOI: 10.1016/s2665-9913(20)30355-6.
- [39] Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease [J]. J Autoimmun, 2015, 57: 60-65. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.11.009.
- [40] Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2007, 99(3): 281-283. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60665-5.
- [41] Ni R. Effects of B Cell Activating factors/B lymphocyte stimulator inhibitors added to standard of care on infection in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J/OL]. ACR Convergence 2021.2021 [2024-01-30].<https://acrabstracts.org/abstract/effects-of-b-cell-activating-factors-b-lymphocyte-stimulator-inhibitors-added-to-standard-of-care-on-infection-in-patients-with-systemic-lupus-erythematosus-a-systematic-review-and-meta-analysis-of-r/>.
- [42] 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 (9767): 721-731. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
- [43] Chen R, Fu R, Lin Z, et al. The efficacy and safety of telitacicept for the treatment of systemic lupus erythematosus: a real life observational study [J]. *Lupus*, 2023, 32 (1): 94-100. DOI: 10.1177/09612033221141253.
- [44] Wallace DJ, Atsumi T, Daniels M, et al. Safety of belimumab in adult patients with systemic lupus erythematosus: results of a large integrated analysis of controlled clinical trial data[J]. *Lupus*, 2022, 31(13): 1649-1659. DOI: 10.1177/09612033221131183.
- [45] 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. DOI:10.1002/art.40861.
- [46] Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72 (9): 1496-1502. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201956.
- [47] Gatto M, Zen M, Iaccarino L, et al. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(1): 30-48. DOI:10.1038/s41584-018-0133-2.
- [48] 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. DOI:10.1002/art.30613.
- [49] Collins CE, Cortes-Hernandez J, Garcia MA, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: pooled analysis of multi-country data from the OBSErve studies [J]. *Rheumatol Ther*, 2020, 7 (4): 949-965. DOI: 10.1007/s40744-020-00243-2.
- [50] Cheng H, Zhang XY, Yang HD, et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 911730. DOI: 10.3389/fimmu.2022.911730.
- [51] Ji L, Gao D, Hao Y, et al. Low-dose glucocorticoids withdrawn in systemic lupus erythematosus: a desirable and attainable goal [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 62 (1): 181-189. DOI: 10.1093/rheumatology/keac225.
- [52] Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS-LN study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(11): 1620-1630. DOI: 10.2215/CJN.02520322.
- [53] Strand V, Berry P, Lin X, et al. Long-term impact of belimumab on health-related quality of life and fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: six years of treatment [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2019, 71 (6): 829-838. DOI: 10.1002/acr.23788.
- [54] 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. DOI: 10.3899/jrheum.121368.
- [55] He X, Lloyd E, Asukai Y, et al. EE348 the cost-effectiveness of belimumab for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in China[J]. *Value in Health*, 2022, 25(12): S123.
- [56] Cohen MD, Keystone E. Rituximab for rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Ther*, 2015, 2 (2): 99-111. DOI: 10.1007/s40744-015-0016-9.
- [57] Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 88. DOI: 10.1186/1741-7015-11-88.
- [58] Juliao P, Wurst K, Pimenta JM, et al. Belimumab use during pregnancy: Interim results of the belimumab pregnancy registry [J]. *Birth Defects Res*, 2023, 115 (2): 188-204. DOI: 10.1002/bdr2.2091.
- [59] Kao JH, Lan TY, Lu CH, et al. Pregnancy outcomes in patientstreated with belimumab: report from real-world experience [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(5): 963-968. DOI:10.1016/j.semarthrit.2021.06.005.
- [60] Lai Y, Li B, Huang J, et al. Different pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab[J]. *Lupus*, 2023, 32(1): 149-154. DOI:10.1177/09612033221141805.
- [61] Wei SR, Zhu ZZ, Xu J, et al. Favorable pregnancy outcomes in two patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab [J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26 (1): 154-156. DOI: 10.1111/1756-185X.14445.
- [62] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 国家妇产疾病临床医学研究中心, 中国风湿免疫病相关生殖及妊娠研究委员会, 等. 2022 中国系统性红斑狼疮患者生殖与妊娠管理指南(精简版)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61 (11): 1184-1205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20220821-00612.
- [63] Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79 (10): 1340-1348. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217101.
- [64] Wang D, Shan C, Liu J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: a single-center, real-world, retrospective study [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1067721. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1067721.
- [65] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识 (2022 版)[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37 (9): 641-652. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20220321-00295.
- [66] Sun L, Shen Q, Gong Y, et al. Safety and efficacy of telitacicept in refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: a self-controlled before-after trial [J]. *Lupus*, 2022, 31 (8): 998-1006. DOI: 10.1177/09612033221097812.
- [67] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 中国儿童系统性红斑狼

- 疮诊断与治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12): 1009-1024. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20210905-00743.
- [68] D'cruz D, Eriksson G, Green Y, et al. Safety and efficacy of belimumab in older adults with SLE: results of an integrated analysis of clinical trial data[J]. *Lupus Sci Med*, 2023, 10(1):e000830. DOI:10.1136/lupus-2022-000830.
- [69] Liu D, Zhou Q, Wang D, et al. Efficacy and safety of belimumab in systemic lupus erythematosus patients with severe lupus nephritis requiring renal replacement therapy [J]. *Lupus*, 2022, 31(12): 1456-1467. DOI:10.1053/j.ajkd.2022.06.013.
- [70] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(7): 775-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20221027-00793.
- [71] Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(2): 207-228. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1705785.
- [72] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12): 2648-2669. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.06.001.
- [73] Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy [J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2017, 11(2): 41-44.
- [74] Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, et al. The British society for rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-executive summary [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(2): 220-226. DOI:10.1093/rheumatology/key207.
- [75] 国家感染性疾病临床医学研究中心/深圳市第三人民医院, 北京大学深圳医院, 中国医学科学院北京协和医院, 等. 风湿性疾病患者合并结核分枝杆菌潜伏感染诊治的专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(9):869-879. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20220225.
- [76] Ugarte-Gil MF, Alarcon GS, Izadi Z, et al. Characteristics associated with poor COVID-19 outcomes in individuals with systemic lupus erythematosus: data from the COVID-19 global rheumatology alliance[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(7): 970-978. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221636.
- [77] Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al. American college of rheumatology guidance for the management of rheumatic disease in adult patients during the COVID-19 pandemic: Version 3[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73 (2): e1-e12. DOI: 10.1002/art.41596.
- [78] Yildirim R, Oliveira T, Isenberg DA. Approach to vaccination in systemic lupus erythematosus on biological treatment [J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(9): 1123-1129. DOI: 10.1136/ard-2023-224071.
- [79] Fabris M, De Marchi G, Domenis R, et al. High T-cell response rate after COVID-19 vaccination in belimumab and rituximab recipients [J]. *J Autoimmun*, 2022, 129: 102827. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102827.
- [80] Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, et al. A randomized, open-label study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus [J]. *Lupus*, 2017, 26(14): 1483-1490. DOI: 10.1177/0961203317703495.
- [81] Arnold J, Dass S, Twigg S, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(12): 4905-4909. DOI: 10.1093/rheumatology/keac150.
- [82] 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. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.
- [83] Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, et al. Effectiveness of belimumab after rituximab in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(12): 1647-1657. DOI: 10.7326/M21-2078.
- [84] 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. DOI: 10.1002/art.41466.
- [85] 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 (1): 141-149. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215396.

(收稿日期:2023-09-22)

(本文编辑:凌建春)