

[文章编号] 1671-587X(2025)06-1679-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250624

## 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的疗效分析

冯静<sup>1</sup>, 饶莉<sup>1</sup>, 史佳莉<sup>1</sup>, 孙静<sup>2</sup>, 解海茹<sup>2</sup>

(1. 河北省唐山工人医院风湿免疫二科, 河北唐山 063000; 2. 河北省唐山工人医院检验科, 河北唐山 063000)

**[摘要]** **目的:** 探讨贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮(SLE)的临床应用效果及对患者外周血分化簇40(CD40)和CD40配体(CD40L)表达的影响,为SLE的有效治疗提供理论依据。**方法:** 回顾性分析本院收治的150例SLE患者的临床资料,按治疗方法将患者分为常规治疗组(接受标准治疗方案,78例)和贝利尤单抗组(在标准治疗方案基础上加用贝利尤单抗,72例)。比较2组患者疗效及不良反应,并分析2组患者治疗前后临床症状、器官受累情况、疾病活动度、泼尼松用量、外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平及免疫学相关指标水平。**结果:** 与常规治疗组比较,贝利尤单抗组患者治疗后总有效率和补体C3及补体C4水平均明显升高( $P<0.01$ 或 $P<0.001$ ),肾脏受累比例、SLE疾病活动指数-2K(SLEDAI-2K)评分、泼尼松用量、免疫球蛋白G(IgG)水平及外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平均明显降低( $P<0.01$ 或 $P<0.001$ )。2组患者治疗期间不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:** 贝利尤单抗可提高SLE治疗有效率,降低疾病活动度,减少肾脏受累和激素用量,且安全性良好,其作用机制可能与下调外周血中CD40和CD40L表达及改善免疫功能有关。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 贝利尤单抗; 泼尼松; 分化簇40; 分化簇40配体

**[中图分类号]** R593.241 **[文献标志码]** B

## Efficacy analysis of belimumab in treatment of systemic lupus erythematosus

FENG Jing<sup>1</sup>, RAO Li<sup>1</sup>, SHI Jiali<sup>1</sup>, SUN Jing<sup>2</sup>, XIE Hairu<sup>2</sup>

(1. Second Department of Rheumatology and Immunology, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China; 2. Department of Laboratory, Tangshan Workers' Hospital, Tangshan 063000, China)

**ABSTRACT Objective:** To explore the clinical application effect of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) and its influence on cluster of differentiation (CD40) and cluster of differentiation 40 ligands (CD40L) expression in the peripheral blood, and to provide a theoretical basis for the effective treatment of SLE. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 150 patients with SLE admitted to our hospital, and they were divided into conventional treatment group ( $n=78$ , standard treatment plan) and belimumab group ( $n=72$ , standard treatment plan + belimumab) according to the treatment methods. The therapeutic effects and adverse reactions were compared. The

[收稿日期] 2025-01-16 [录用日期] 2025-03-09

[基金项目] 河北省卫健委医学科学研究课题计划项目(20241672)

[作者简介] 冯静(1989-),女,河北省唐山市人,主治医师,医学硕士,主要从事风湿免疫病学基础和临床方面的研究。

[通信作者] 冯静,主治医师(E-mail: 925676798@qq.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

clinical symptoms, organ involvement, disease activities, prednisone doses, the expression levels of *CD40* and *CD40L* mRNA in peripheral blood mononuclear cells, and the levels of immunology-related indicators before and after treatment were analyzed. **Results:** Compared with conventional treatment group, the total effective rate, complement C3 and complement C4 levels in the belimumab group were significantly increased after treatment ( $P < 0.01$  or  $P < 0.001$ ), while the proportion of renal involvement, the SLE disease activity index-2K (SLEDAI-2K) score, the dosage of prednisone, immunoglobulin G (IgG) level and the expression levels of *CD40* and *CD40L* mRNA in peripheral blood mononuclear cells were decreased ( $P < 0.01$  or  $P < 0.001$ ). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between two groups during treatment period ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Belimumab can increase the effective rate of SLE treatment, reduce disease activity, decrease the involvement of the kidneys and the dose of hormones, and has good safety; its mechanism of action may be related to down-regulating the expression of CD40 and CD40L in peripheral blood and improving the immune function.

**KEYWORDS** Systemic lupus erythematosus; Belimumab; Prednisone; Cluster of differentiation 40; Cluster of Differentiation 40 ligands

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种慢性自身免疫性疾病, 可导致全身多个器官受累, 严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。近年来, 随着免疫学研究的深入, 越来越多研究<sup>[2-3]</sup>表明B淋巴细胞在SLE发病过程中起着关键作用。B淋巴细胞异常活化会产生多种自身抗体, 形成免疫复合物沉积在器官和组织中, 引发炎症和细胞损伤, 最终导致受累器官损害<sup>[4]</sup>。贝利尤单抗是一种全人源免疫球蛋白单克隆抗体, 能与可溶性B淋巴细胞刺激因子 (B-lymphocyte stimulator, BLyS) 结合并抑制其生物活性<sup>[5]</sup>。BLyS是B淋巴细胞分化、体内平衡和选择的重要因素, 通过阻断BLyS信号传导, 贝利尤单抗能抑制B细胞存活和分化, 减少免疫复合物沉积, 从而降低SLE患者疾病活动度<sup>[6]</sup>。目前, 贝利尤单抗已被批准用于活动性自身抗体阳性SLE患者治疗中, 并在临床实践中表现出良好疗效和安全性<sup>[7-8]</sup>。分化簇40 (cluster of differentiation, CD40) / CD40配体 (CD40 ligand, CD40L) 信号通路是B细胞活化和自身免疫应答中的重要调节机制, 可促进B细胞增殖、分化和抗体产生<sup>[9]</sup>。研究<sup>[10]</sup>表明CD40/CD40L信号通路为SLE发病机制中的一个关键环节。目前贝利尤单抗对SLE患者外周血CD40和CD40L表达影响的相关报道较少。因此, 本研究探讨贝利尤单抗治疗SLE的临床应用效果, 分析其对患者外周血CD40和CD40L表达的影响, 为SLE的有效治疗提供理论依据。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2021年6月—2024年6月河

北省唐山工人医院收治的150例SLE患者的临床资料, 按治疗方法分为常规治疗组 (接受标准治疗方案, 78例) 和贝利尤单抗组 (在标准治疗方案基础上加用贝利尤单抗, 72例)。SLE诊断标准参照2019年欧洲抗风湿病联盟SLE分类标准<sup>[11]</sup>: ①抗核抗体滴度 $\geq 1:80$ ; ②对临床表现及免疫学指标进行加权评分 (包括发热、血液系统受累和狼疮肾炎等), 总得分 $\geq 10$ 分。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准: ①与SLE诊断标准<sup>[11]</sup>相符; ②SLE疾病活动指数-2K (SLE disease activity index-2000, SLEDAI-2K)<sup>[12]</sup>评分 $\geq 8$ 分; ③抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA) 阳性和 (或) 抗双链DNA抗体 (double stranded-DNA, Ds-DNA) 阳性; ④年龄 $\geq 18$ 岁; ⑤未接受过贝利尤单抗治疗; ⑥资料齐全。排除标准: ①存在非SLE导致的重要器官严重功能障碍; ②存在其他自身免疫性疾病; ③入组前1年内有其他B细胞靶向药物治疗史; ④存在其他严重感染或肿瘤; ⑤存在重度活动性中枢神经SLE、重度活动性狼疮肾炎; ⑥正在参与其他临床研究; ⑦妊娠、哺乳期妇女; ⑧过敏体质。

1.3 研究方法 本研究为回顾性研究, 治疗方案的选择为临床真实世界中的决策。常规治疗组患者接受标准治疗方案, 即糖皮质激素 (泼尼松, 用量以患者疾病活动度和脏器受累情况为依据进行调整) + 免疫抑制剂治疗, 免疫抑制剂包括羟氯喹、他克莫司、吗替麦考酚酯、环孢素和环磷酰胺, 由临床医生以患者病情为依据进行选择。贝利尤单抗组患者在此基础上加用贝利尤单抗

[GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 国药准字 SJ20190032], 分别于第0、2、4、8、12、16、20和24周时静脉滴注,  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。2组治疗方案的确由风湿科医生根据患者病情严重程度、脏器受累情况和既往治疗反应, 并参考《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》<sup>[13]</sup>进行综合评估后决定; 同时, 加用贝利尤单抗亦需充分考虑患者的经济承受能力和用药意愿。治疗期间以2组患者病情为依据调整药物用量。

**1.4 观察指标** 收集患者治疗24周后的疗效和治疗期间不良反应的评估结果, 并统计患者治疗前和治疗24周后临床症状及器官受累情况、疾病活动度、泼尼松用量、外周血单核细胞中 *CD40* 和 *CD40L* mRNA 表达水平及免疫学相关指标水平。

①疗效: 临床症状全部消失, 免疫学相关指标恢复正常, 即为显效; 临床症状明显改善, 免疫学相关指标改善  $\geq 1/3$ , 即为有效; 临床症状和免疫学相关指标无改变甚至加剧, 即为无效<sup>[13]</sup>。显效例数和有效例数之和即为总有效例数。

②临床症状和器官受累情况: 由2名不知分组情况的风湿科医师分别评估并记录患者临床症状和器官受累情况。评估标准参考《2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南》<sup>[13]</sup>: “存在”指在该评估时间点, 患者具有相应的活动性临床表现或实验室或影像学证据; “不存在”指在该评估时间点, 活动性临床表现消失, 且相关实验室或影像学检查指标较治疗前有改善并趋于稳定或恢复正常。统计项目包括发热、肌肉骨骼关节(如关节炎、关节痛)、皮肤黏膜(如蝶形红斑、盘状红斑、光过敏、口腔溃疡)、肾脏、血液系统、心血管系统、神经系统和消化系统等。

③疾病活动度和泼尼松用量: 采用SLEDAI-2K评分评估患者疾病活动度, 该评分系统包含多个项目, 每项根据其临床重要性赋予不同权重(1~8分), 总分0~4分为基本无活动, 5~9分为轻度活动, 10~14分为中度活动,  $\geq 15$ 分为重度活动<sup>[12]</sup>。于治疗前和治疗24周后统计患者该时间点的泼尼松日剂量。

④外周血单核细胞中 *CD40* 和 *CD40L* mRNA 表达水平: 采集患者静脉血, 常规分离出外周血单个核细胞, 采用逆转录PCR技术测定 *CD40* 和 *CD40L* mRNA 表达水平, 以  $\beta$ -actin 为内参基因, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算其表达水平。

⑤免疫学相关指标: 采集患者静脉血, 采用免疫比浊法测定免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG)、补体C3和补体C4水

平。⑥不良反应: 统计治疗期间患者感染等不良反应发生情况。

**1.5 统计学分析** 采用SPSS26.0软件进行统计学分析。2组患者年龄、病程、体质量指数 (body mass index, BMI)、SLEDAI-2K评分、泼尼松用量、外周血单核细胞中 *CD40* 和 *CD40L* mRNA 表达水平、IgG水平、补体C3水平和补体C4水平为计量资料, 均符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2组间样本比较行独立样本 *t* 检验, 同组患者治疗前后样本比较行配对样本 *t* 检验; 2组患者性别、治疗药物、疗效、临床症状、器官受累比例和不良反应为计数资料, 以  $n(\%)$  表示, 2组间比较采用  $\chi^2$ /连续性校正  $\chi^2$  检验, 同组患者治疗前后样本比较行 McNemar 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2组患者基线资料** 对可能影响疗效评价的关键基线资料进行比较, 2组患者性别、年龄、病程、BMI、基线疾病活动度 (SLEDAI-2K评分)、基线泼尼松用量和免疫抑制剂使用情况比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 表明2组治疗前基线资料均衡, 具有可比性。见表1。

**2.2 2组患者疗效** 治疗24周后, 贝利尤单抗组显效17例, 有效47例, 无效8例, 常规治疗组显效3例, 有效52例, 无效55例。贝利尤单抗组患者治疗总有效率明显高于常规治疗组 ( $P < 0.01$ )。见表2。

### 2.3 2组患者治疗前后临床症状和器官受累情况

治疗前2组患者临床症状和器官受累情况比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者发热、肌肉骨骼关节受累、皮肤黏膜受累和血液系统受累比例均明显低于治疗前 ( $P < 0.05$ ), 贝利尤单抗组患者肾脏受累比例明显低于治疗前 ( $P < 0.01$ ); 但2组患者治疗前后心血管系统受累、神经系统受累和消化系统受累情况比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。贝利尤单抗组患者治疗后肾脏受累比例明显低于常规治疗组 ( $P < 0.01$ )。见表3。

### 2.4 2组患者治疗前后疾病活动度和泼尼松用量

治疗前2组患者SLEDAI-2K评分和泼尼松用量比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者SLEDAI-2K评分和泼尼松用量均明显低于治疗前 ( $P < 0.001$ )。贝利尤单抗组患者治疗后SLEDAI-2K评分和泼尼松用量均明显低于常规治疗组 ( $P < 0.001$ )。见表4。

表1 2组SLE患者基线资料

Tab. 1 Baseline data of SLE patients in two groups

Group	n	Gender [n(η/%)]		Age ( $\bar{x}\pm s$ , year)	Course ( $\bar{x}\pm s$ , month)	BMI ( $\bar{x}\pm s$ , kg·m <sup>-2</sup> )	SLEDAI-2K score ( $\bar{x}\pm s$ )	Dosage of prednisone ( $\bar{x}\pm s$ , mg·d <sup>-1</sup> )
		Male	Female					
Conventional treatment	78	7(8.97)	71(91.03)	33.79±4.35	30.96±4.41	22.15±1.39	12.81±2.53	23.75±4.49
Belimumab	72	5(6.94)	67(93.06)	34.57±4.08	32.05±5.18	21.86±1.14	13.15±2.37	24.38±4.71
$\chi^2/t$			0.210	1.130	1.391	1.390	0.848	0.839
P			0.647	0.260	0.166	0.166	0.398	0.403

  

Group	n	Drug [n(η/%)]				
		Hydroxychloroquine	Tacrolimus	Mycophenolate mofetil	Cyclosporine	Cyclophosphamide
Conventional treatment	78	78(100.00)	24(30.77)	24(30.77)	18(23.08)	10(12.82)
Belimumab	72	72(100.00)	19(26.39)	24(33.33)	16(22.22)	8(11.11)
$\chi^2/t$		—	0.351	0.113	0.016	0.104
P		—	0.553	0.737	0.901	0.748

“—”: No data.

表2 2组SLE患者疗效

Tab. 2 Therapeutic effects of SLE patients in two groups

[n(η/%)]

Group	n	Excellent	Effective	No effective	Total effective
Conventional treatment	78	3(3.85)	52(66.67)	23(29.49)	55(70.51)
Belimumab	72	17(23.61)	47(65.28)	8(11.11)	64(88.89)
$\chi^2$		—	—	—	7.711
P		—	—	—	0.005

“—”: No data.

表3 2组SLE患者治疗前后临床症状和器官受累情况

Tab. 3 Clinical symptoms and organ involvement of SLE patients in two groups before and after treatment [n(η/%)]

Group	n	Fever		Musculoskeletal joint involvement		Skin mucous membrane involvement		Kidney involvement	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
		Conventional treatment	78	17(21.79)	0(0.00)*	32(41.03)	0(0.00)*	26(33.33)	5(6.41)*
Belimumab	72	19(26.39)	0(0.00)*	36(50.00)	0(0.00)*	29(40.28)	3(4.17)*	29(40.28)	5(6.94)** $\Delta$
$\chi^2$		0.433	—	1.217	—	0.778	0.061	0.152	10.429
P		0.510	—	0.270	—	0.378	0.805	0.697	0.001

  

Group	n	Blood system involvement		Cardiovascular system involvement		Nervous system involvement		Digestive system involvement	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
		Conventional treatment	78	32(41.03)	0(0.00)*	4(5.13)	2(2.56)	2(2.56)	0(0.00)
Belimumab	72	34(47.22)	0(0.00)*	8(11.11)	3(4.17)	2(2.78)	0(0.00)	5(6.94)	0(0.00)
$\chi^2$		0.583	—	1.821	0.008	0.182	—	0.015	0.430
P		0.445	—	0.177	0.927	0.670	—	0.901	0.512

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs before treatment in same group;  $\Delta$ P<0.01 vs conventional treatment group. “—”: No data.

表4 2组SLE患者治疗前后疾病活动度和泼尼松用量

Tab. 4 Disease activities and prednisone dosages of SLE patients in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	SLEDAI-2K score		Dosage of prednisone(mg·d <sup>-1</sup> )	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional treatment	78	12.81±2.53	7.95±1.96*	23.75±4.49	10.62±2.81*
Belimumab	72	13.15±2.37	6.21±1.41* <sup>△</sup>	24.38±4.71	7.14±1.59* <sup>△</sup>
t		0.848	6.196	0.839	9.231
P		0.398	<0.001	0.403	<0.001

\* $P < 0.05$  vs before treatment in same group; <sup>△</sup> $P < 0.001$  vs conventional treatment group.

**2.5 2组患者治疗前后外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平** 治疗前2组患者外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平均明显低于治疗前( $P < 0.001$ )。贝利尤单抗组患者治疗后外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平均明显低于常规治疗组( $P < 0.001$ )。见表5。

**2.6 2组患者治疗前后免疫学相关指标水平** 治疗前2组患者IgG、补体C3和补体C4水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后2组患者IgG水平明显低于治疗前( $P < 0.001$ )，补体C3和

补体C4水平均明显高于治疗前( $P < 0.001$ )。贝利尤单抗组患者治疗后IgG水平明显低于常规治疗组( $P < 0.001$ )，补体C3和补体C4水平均明显高于常规治疗组( $P < 0.001$ )。见表6。

**2.7 2组患者不良反应** 治疗期间，贝利尤单抗组患者发生上呼吸道感染7例，泌尿系感染4例，肺部感染2例，带状疱疹病毒感染2例，不良反应总发生率18.06% (13/72)；常规治疗组患者发生上呼吸道感染10例，泌尿系感染6例，肺部感染3例，带状疱疹病毒感染2例，不良反应总发生率26.92% (21/78)，2组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.680$ ,  $P = 0.195$ )。

表5 2组SLE患者治疗前后外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平

Tab. 5 Expression levels of CD40 and CD40L mRNA in peripheral blood mononuclear cells of SLE patients in two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	n	CD40 mRNA		CD40L mRNA	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional treatment	78	1.08±0.26	0.73±0.20*	0.79±0.22	0.50±0.14*
Belimumab	72	1.10±0.25	0.51±0.13* <sup>△</sup>	0.75±0.21	0.36±0.08* <sup>△</sup>
t		0.479	7.916	1.137	7.437
P		0.632	<0.001	0.257	<0.001

\* $P < 0.001$  vs before treatment in same group; <sup>△</sup> $P < 0.001$  vs conventional treatment group.

表6 2组SLE患者治疗前后免疫学相关指标水平

Tab. 6 Levels of immunology-related indicators of SLE patients in two groups before and after treatment

$[\bar{x} \pm s, \rho_B / (g \cdot L^{-1})]$

Group	n	IgG		Complement C3		Complement C4	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Conventional treatment	78	16.91±3.85	12.41±2.71*	0.65±0.15	0.78±0.22*	0.11±0.02	0.16±0.04*
Belimumab	72	16.38±4.13	9.46±1.84* <sup>△</sup>	0.62±0.14	0.93±0.27* <sup>△</sup>	0.11±0.03	0.24±0.07* <sup>△</sup>
t		0.813	7.735	1.263	3.742	0.000	8.676
P		0.417	<0.001	0.208	<0.001	1.000	<0.001

\* $P < 0.001$  vs before treatment in same group; <sup>△</sup> $P < 0.001$  vs conventional treatment group.

### 3 讨论

SLE作为一种复杂且多系统受累的自身免疫性疾病,长期以来一直是风湿免疫学领域的研究热点。SLE发病机制涉及遗传、环境和免疫调节失衡等多个方面<sup>[14-15]</sup>,导致机体对自身成分产生异常免疫反应,进而引发广泛组织损伤和功能障碍。近年来SLE诊断和治疗方面取得显著进展,但其确切发病机制仍未完全明确,且目前尚无根治方法。因此,深入探索SLE发病机制,寻找新治疗靶点,对提高患者生活质量和预后具有重要意义。

贝利尤单抗是一种针对BLYS的全人源单克隆抗体,近年来在SLE治疗中展现出潜在临床价值<sup>[16]</sup>。贝利尤单抗通过特异性阻断BLYS与其受体结合,有效抑制B细胞存活、分化和抗体产生,从而为SLE患者提供新的治疗选择。自贝利尤单抗获批用于活动性自身抗体阳性SLE患者治疗以来,其在临床实践中应用日益广泛,并逐渐成为SLE治疗领域的一大亮点。本研究中,贝利尤单抗组患者治疗总有效率明显高于常规治疗组,这一结果与ABID等<sup>[17]</sup>的系统综述结论相一致,进一步在真实世界人群中验证了贝利尤单抗的疗效。本研究观察到贝利尤单抗组患者治疗后肾脏受累比例明显低于常规治疗组,这与FURIE等<sup>[18]</sup>针对狼疮性肾炎的临床研究结果相似,其报道贝利尤单抗治疗52周后肾脏缓解率达47%。SLEDAI-2K评分是衡量SLE疾病活动度的重要指标,而泼尼松则是SLE治疗中常用的激素类药物。许蕾等<sup>[19]</sup>报道,贝利尤单抗联合标准治疗可明显提升SLE患者治疗效果,显著降低疾病活动度。本研究中,贝利尤单抗组患者治疗后SLEDAI-2K评分和泼尼松用量均明显低于常规治疗组,与上述报道相似,说明贝利尤单抗能显著控制SLE患者疾病活动,减少激素用量。分析原因可能与贝利尤单抗对CD40/CD40L信号通路的调节作用有关。通过抑制B细胞活化和自身免疫应答,贝利尤单抗能减少自身抗体产生和免疫复合物沉积,从而减轻组织损伤和器官受累。同时,贝利尤单抗通过调节免疫系统,减少炎症和细胞损伤发生,从而降低疾病活动度,减少激素用量,提升疗效<sup>[20-21]</sup>。

CD40/CD40L信号通路是B细胞活化和自身免疫应答中的关键调节机制<sup>[22]</sup>。CD40是一种表达在B细胞表面的糖蛋白,而CD40L则主要表达在活化的T细胞上,两者相互作用可促进B细胞增殖、

分化和抗体产生,从而在自身免疫性疾病发病过程中发挥重要作用<sup>[23-24]</sup>。研究<sup>[25-26]</sup>显示:SLE患者的T细胞和B细胞在无任何有意刺激情况下,均出现异常高水平表达CD40和CD40L的现象,进一步加剧B细胞异常活化和自身免疫应答。因此,调节CD40/CD40L信号通路可能成为SLE治疗的新策略。本研究中,贝利尤单抗组患者治疗后外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平均明显低于常规治疗组,说明贝利尤单抗能显著降低SLE患者外周血单核细胞中CD40和CD40L mRNA表达水平,从而可能抑制B细胞活化和自身免疫应答。这可能是因为贝利尤单抗通过阻断BLYS与其受体结合,抑制B细胞存活和分化,从而减少B细胞表面CD40表达;同时,贝利尤单抗还可能通过影响T细胞活化,降低CD40L表达;贝利尤单抗对CD40/CD40L信号通路的调节作用,可能有助于抑制B细胞异常活化和自身免疫应答,从而改善SLE患者免疫功能。进一步研究发现,贝利尤单抗组患者治疗后IgG水平明显低于常规治疗组,补体C3和补体C4水平均明显高于常规治疗组,提示贝利尤单抗能改善SLE患者免疫功能。IgG是B细胞分泌的抗体之一,其水平变化反映B细胞活化的程度。而补体系统则是机体抵御外来病原体和清除自身损伤细胞的重要防御机制。CD40/CD40L信号被抑制,无疑会减少B细胞产生致病性自身抗体,从而减少免疫复合物的形成和补体的消耗。此外,在安全性方面,本研究发现2组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义,说明贝利尤单抗治疗SLE安全性良好。但2组患者治疗期间不良反应均为感染,可能和激素治疗后影响体液免疫有关;而贝利尤单抗组患者不良反应相对较少,可能与贝利尤单抗减少激素用量可降低患者感染有关。

综上所述,贝利尤单抗可提高SLE治疗有效率,降低疾病活动度,减少肾脏受累和激素用量,其作用机制可能与下调外周血中CD40和CD40L表达及改善免疫功能有关,且安全性良好,这为SLE的有效治疗提供了新的理论依据。然而,为了更全面评估贝利尤单抗在SLE治疗中的疗效和安全性,未来需要大规模的研究。

本研究存在一定局限性:首先,本研究为回顾性设计,分组非随机化,尽管2组基线资料无显著差异,但仍可能存在未知或未测量的混杂因素(如患者用药意愿、社会经济的细微差别等)引入偏

倚;其次,样本量有限,为单中心研究,且仅观察治疗24周后的疗效和安全性等,也可能导致结果偏倚。未来仍需扩大样本量,进行多中心和长期随访的进一步研究以深入探索贝利尤单抗对SLE患者CD40/CD40L信号通路的具体作用机制及与其他免疫调节药物的联合应用效果。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

冯静参与设计研究方案、论文撰写和修改,饶莉、史佳莉、孙静和解海茹参与资料整理、论文修改和统计学分析。

#### [参考文献]

- [1] 刘羽,李宝来,杨晨曦,等. 系统性红斑狼疮患者妊娠期血清CCL19和sCD163水平及其对母婴结局的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(3): 797-803.
- [2] TAUBMANN J, MÜLLER F, YALCIN MUTLU M, et al. CD19 chimeric antigen receptor T cell treatment: Unraveling the role of B cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(4): 497-504.
- [3] DÖRNER T, LIPSKY P E. The essential roles of memory B cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(12): 770-782.
- [4] DONG C, GUO Y, CHEN Z, et al. Single-cell profiling of bone marrow B cells and early B cell developmental disorders associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(4): 599-613.
- [5] ARANOW C, ALLAART C F, AMOURA Z, et al. Efficacy and safety of sequential therapy with subcutaneous belimumab and one cycle of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the phase 3, randomised, placebo-controlled BLISS-BELIEVE study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(11): 1502-1512.
- [6] ARENDS E J, ZLEI M, TIPTON C M, et al. Disruption of memory B-cell trafficking by belimumab in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2024, 63(9):2387-2398.
- [7] MUCKE J, ARINGER M. EULAR recommendations 2023 on the treatment of systemic lupus erythematosus- Implications for treatment in Germany [J]. *Z Rheumatol*, 2024, 83(6):431-438.
- [8] PARODIS I, LINDBLOM J, LEVY R A, et al. Attainment of remission and low disease activity after treatment with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from five randomised clinical trials [J]. *Lancet Rheumatol*, 2024, 6(11):e751-e761.
- [9] FATIMA T, MIRZA A, FATIMA F, et al. Frexalimab (SAR441344) as a potential multiautoimmune disorder tackling mAb targeting the CD40-CD40L pathway undergoing clinical trials: a review[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, 86(12): 7305-7313.
- [10] STEFANSKI A L, DÖRNER T. Immune checkpoints and the multiple faces of B cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2021, 33(6): 592-597.
- [11] 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(6): 736-745.
- [12] JESUS D, RODRIGUES M, MATOS A, et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients [J]. *Lupus*, 2019, 28(5): 607-612.
- [13] 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(3): 172-185.
- [14] SIEGEL C H, SAMMARITANO L R. Systemic Lupus Erythematosus: A Review [J]. *JAMA*, 2024, 331(17):1480-1491.
- [15] GHODKE-PURANIK Y, OLFERIEV M, CROW M K. Systemic lupus erythematosus genetics: insights into pathogenesis and implications for therapy [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2024, 20(10):635-648.
- [16] LEE Y J, AHN S M, HONG S, et al. Effect of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus treated with low dose or no corticosteroids[J]. *Korean J Intern Med*, 2024, 39(2):338-346.
- [17] ABID N, MANAYE S, NAUSHAD H, et al. The safety and efficacy of rituximab and belimumab in systemic lupus erythematosus: A systematic review[J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e40719.
- [18] FURIE R A, AROCA G, CASCINO M D, 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.
- [19] 许 蕾, 朱 芸, 张 昊. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的短期临床观察[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(31): 96-99.
- [20] HASEGAWA Y, ARINUMA Y, ASAKURA H, et al. Real-world efficacy of belimumab in achieving remission or low-disease activity in systemic lupus erythematosus: A retrospective study[J]. *Mod Rheumatol*, 2024, 34(4): 732-740.
- [21] ZHANG Z, YE Z, HE S, et al. Belimumab safety in adult and paediatric Chinese patients with systemic lupus erythematosus: A Phase 4, multicentre, observational study[J]. *Lupus*, 2024, 33(14): 1562-1572.
- [22] VIAL G, GENSOUS N, DUFFAU P. The CD40-CD40L axis: Current and future implications in clinical immunology[J]. *Rev Med Interne*, 2021, 42(10): 722-728.
- [23] 高 山, 李 韵, 张新芸, 等. 急性白血病并发脓毒症患者可溶性CD40/CD40L水平及CD40 rs1883832多态性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(7): 1011-1014.
- [24] YAN Z Q, MA H M, REN J X, et al. The expression of CD40/CD40L in MM patients and its significance to the Prognosis of MM patients [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2021, 29(1): 167-171.
- [25] ALLARD C C, SALTI S, MOURAD W, et al. Implications of CD154 and its receptors in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Cells*, 2024, 13(19): 1621.
- [26] YANG B, HOU S, ZHAO J, et al. 3-hydroxy butyrate dehydrogenase 2 deficiency aggravates systemic lupus erythematosus progression in a mouse model by promoting CD40 ligand demethylation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 2685-2695.