

# 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮出现严重感染风险的系统评价

郑建平\*, 俞惠翻, 杨丽, 王立芳, 陈锦珊# (联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科, 福建漳州 363000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0606-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.022



**摘要** 目的: 评估贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮出现严重感染的风险。方法: 计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、中国生物医学文献服务系统、Ovid Embase、维普数据库、中国知网和万方数据库等数据库(检索时限为建库至2022年7月1日), 搜索贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的临床随机对照试验, 结合本研究制定的纳入及排除标准进行文献筛选, 采用 RevMan 5.3 软件进行数据分析, 计算出出现严重感染风险的相对危险度(RD)及其95%CI。结果: 共纳入9篇临床RCT文献, 涉及5174例患者。Meta分析结果显示, 贝利尤单抗联合标准治疗组与安慰剂联合标准治疗组患者出现严重感染风险的差异无统计学意义( $RD = -0.00, 95\%CI = -0.01 \sim 0.01, P = 0.89$ )。结论: 对于系统性红斑狼疮患者, 贝利尤单抗联合标准治疗出现严重感染的风险与安慰剂联合标准治疗相当; 在标准治疗的基础上, 联合应用贝利尤单抗并未增加严重感染的风险。

**关键词** 贝利尤单抗; 系统性红斑狼疮; 严重感染; Meta分析

## System Review on Risk of Severe Infection in Systemic Lupus Erythematosus Treated with Belimumab

ZHENG Jianping, YU Huifan, YANG Li, WANG Lifang, CHEN Jinshan (Dept. of Pharmacy, the 909th Hospital of Joint Logistic Support Force/Dongnan Hospital Affiliated to Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To systematically review the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab. **METHODS:** Clinical randomized controlled trials (RCT) on belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus were retrieved from PubMed, the Cochrane Library, SinoMed, Ovid Embase, VIP, CNKI, Wanfang Data and other database (with a search deadline of Jul. 1st, 2022). Literature screening was performed in combination with the inclusion and exclusion criteria developed for this study, and data analysis was performed by using RevMan 5.3 software to calculate the relative risk (RD) and their 95%CI for the risk of severe infections. **RESULTS:** Totally 9 clinical RCT were enrolled, including 5174 patients. Results of Meta-analysis indicated that no statistically significant difference in the risk of serious infection between the group of belimumab combined with standard therapy and the group of placebo combined with standard therapy ( $RD = -0.00, 95\%CI = -0.01 \sim 0.01, P = 0.89$ ). **CONCLUSIONS:** For patients with systemic lupus erythematosus, the risks of severe infection with belimumab combined with standard therapy was comparable to that with placebo combined with standard therapy; the combination of belimumab on the basis of standard therapy did not increase the risk of severe infection.

**KEYWORDS** Belimumab; Systemic lupus erythematosus; Severe infection; Meta-analysis

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的慢性自身免疫性疾病,可累及皮肤、关节、肺、心脏和肾脏等多种器官,主要致病原因是患者自身大量抗体产生和免疫复合物沉积<sup>[1]</sup>。既往SLE的治疗药物主要包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗疟药以及免疫抑制剂等,被称为标准治

疗(stand of care, SoC)<sup>[2]</sup>。虽然SoC在临床应用已有60余年,但是存在不良反应大、疾病复发率高和靶向性差等缺点,其中包括严重感染风险<sup>[3]</sup>。贝利尤单抗是基于B细胞在SLE发病中的重要作用而研发的,美国食品药品监督管理局(FDA)于2011年、欧洲药品管理局(EMA)于2019年批准其为用于治疗SLE的靶向制剂<sup>[4-5]</sup>。国内相关文献主要涉及贝利尤单抗治疗SLE的疗效研究,现阶段未见对贝利尤单抗治疗SLE是否增加严重感染风险进行系统评价的文献报道。为此,本研究

\* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:zhjp13168@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:cjs18659341758@163.com

通过对已发表的关于贝利尤单抗治疗 SLE 的研究中患者出现严重感染风险进行 Meta 分析,为临床安全用药提供循证证据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

(1)纳入标准:①研究类型为临床随机对照试验(RCT);②研究对象为临床明确诊断为 SLE 的患者;③干预措施,观察组患者采用 SoC 联合贝利尤单抗治疗,对照组患者采用 SoC 联合安慰剂治疗。(2)排除标准:文献中的数据不明确或者不充分。

### 1.2 文献检索策略

文献检索范围:the Cochrane Library、Ovid Embase、PubMed、中国生物医学文献服务系统、维普数据库、中国知网和万方数据库等;检索时限:建库至 2022 年 7 月 1 日。检索策略为“篇名”和“摘要”相结合,中文检索词为“系统性红斑狼疮”和“贝利尤”,外文检索词为“Lupus Erythematosus, Systemic”和“belimumab”。中文文献检索以中国知网为例,其检索策略为“(篇名=系统性红斑狼疮 或 摘要=系统性红斑狼疮)且(篇名=贝利尤 或 摘要=贝利尤)”;外文献检索以 PubMed 为例,其检索策略为“Lupus Erythematosus, Systemic [Title/Abstract] and belimumab [Title/Abstract]”。

### 1.3 文献筛选及资料提取

文献筛选方法:由 2 名研究员对初步检索到的文献的题目、摘要以及全文进行阅读,符合本研究制定的纳入与排除标

准即可采纳,再交叉核对进一步确认无误。对采纳的文献需要提取以下数据:(1)第一作者、发表年份;(2)随机分组方法、施盲情况等;(3)治疗方案、总病例数和严重感染病例数;(4)以风险率作为评估指标进行分析,风险率=严重感染病例数/总病例数×100%。

### 1.4 文献质量评价

参照 Cochrane 系统评价手册中有关 RCT 的质量评价标准,由 2 名研究人员先各自对纳入的文献进行质量评价,其标准内容包括随机方法、盲法及分配隐藏、失访或退出。若以上内容描述完全清楚,则评为 A 级;若以上内容描述不完全清楚,则评为 B 级;若以上内容描述不明确,则评为 C 级。若评价结果出现分歧,可通过讨论方式解决。

### 1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.3 统计软件进行数据分析。根据异质性指数  $I^2$  及其对应  $P$  值来判断异质性大小,若各研究间无异质性( $P \geq 0.1, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型分析;若各研究间存在异质性( $P < 0.1, I^2 \geq 50%$ ),采用随机效应模型分析。分析结果采用风险差异(RD)和 95%CI 表示。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果与纳入文献的基本信息

检索得到 456 篇文献,阅读文题及摘要进行初步筛选获得 20 篇文献,阅读全文后排除 11 篇文献,最终纳入 9 篇文献<sup>[6-14]</sup>,共 5 174 例患者。纳入文献的基本信息见表 1。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Basic information of the enrolled studies

文献	组别	治疗方案*	病例数	严重感染/例	疗程/周
Furie 等(2020 年) <sup>[6]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	224	15	104
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	224	18	
Van Vollenhoven 等(a)(2012 年) <sup>[7]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 1 mg/kg	284	8	76
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	287	7	
Van Vollenhoven 等(b)(2012 年) <sup>[7]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	305	5	76
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	287	7	
Merrill 等(2012 年) <sup>[8]</sup>	观察组	第 1 日使用贝利尤单抗 1 mg/kg,第 15 日使用贝利尤单抗 4 mg/kg,第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	336	23	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	113	5	
Wallace 等(a)(2009 年) <sup>[9]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 1 mg/kg	114	13	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	113	6	
Wallace 等(b)(2009 年) <sup>[9]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 4 mg/kg	111	12	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	113	6	
Wallace 等(c)(2009 年) <sup>[9]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	111	6	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	113	6	
Doria 等(2018 年) <sup>[10]</sup>	观察组	每周使用贝利尤单抗 200 mg	248	15	52
	对照组	每周使用安慰剂	108	8	
Brunner 等(2020 年) <sup>[11]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	53	4	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	40	5	
Stohl 等(2017 年) <sup>[12]</sup>	观察组	每周使用贝利尤单抗 200 mg	556	23	52
	对照组	每周使用安慰剂	280	15	
Tanaka 等(2019 年) <sup>[13]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	39	1	52
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	21	0	
Furie 等(a)(2011 年) <sup>[14]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 1 mg/kg	271	8	72
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	275	11	
Furie 等(b)(2011 年) <sup>[14]</sup>	观察组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用贝利尤单抗 10 mg/kg	273	7	72
	对照组	第 1 日、第 15 日、第 29 日以及后续每 28 d 使用安慰剂	275	11	

注:“\*”表示观察组与对照组均联合应用 SoC 方案

Note:“\*” indicates that both the observation group and control group were given combined SoC protocol

## 2.2 纳入研究的质量评价

纳入的9篇文献均为RCT研究,其中4项研究<sup>[6,11,13-14]</sup>提及随机分组方法、盲法以及分配隐藏,2项研究<sup>[10,12]</sup>提及随机分组方法、盲法,1项研究<sup>[7]</sup>提及盲法及分配隐藏,1项研究<sup>[8]</sup>提及盲法。评分结果:8项研究<sup>[6-8,10-14]</sup>评为B级,1项研究<sup>[9]</sup>评为C级。纳入研究的偏倚风险见图1—2。

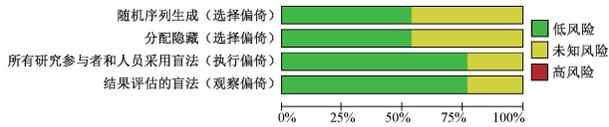


图1 纳入研究的偏倚风险总图

Fig 1 General diagram of risk of bias of the enrolled studies

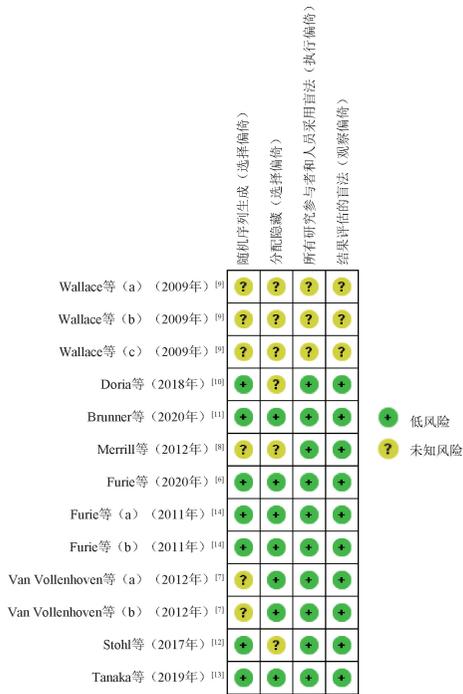


图2 纳入的各研究的偏倚风险

Fig 2 Risk of bias of the enrolled studies

## 2.3 严重感染风险分析

对所纳入的9项研究中治疗后患者出现严重感染的情况进行数据分析。各研究间无统计学异质性( $P=0.62, I^2=0\%$ ),故采用固定效应模型进行分析。结果显示,贝利尤单抗联合SoC组与安慰剂联合SoC组患者出现严重感染的风险比较,差异无统计学意义( $RD = -0.00, 95\% CI = -0.01 \sim 0.01, P = 0.89$ ),提示在SoC的基础上联合应用贝利尤单抗并未增加严重感染的风险,见图3。

## 2.4 发表偏倚分析

对所纳入的9项研究进行发表偏倚分析,结果显示,漏斗图呈现为完整等边三角形,多数研究集中于顶部且对称性良好,表明出现发表偏倚的可能性极低,可信度高,见图4。

## 3 讨论

2019年,欧洲抗风湿病联盟系统性红斑狼疮管理指南提出,在SoC疗效不佳,即出现疾病控制不稳定、治疗期间不能耐

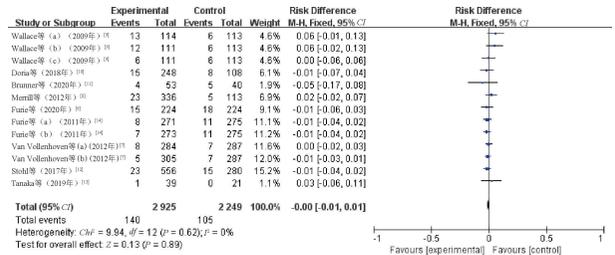


图3 贝利尤单抗联合SoC对比安慰剂联合SoC治疗SLE出现严重感染风险的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis of comparison of risks of severe infection in SLE patients treated with belimumab combined with SoC and placebo combined with SoC

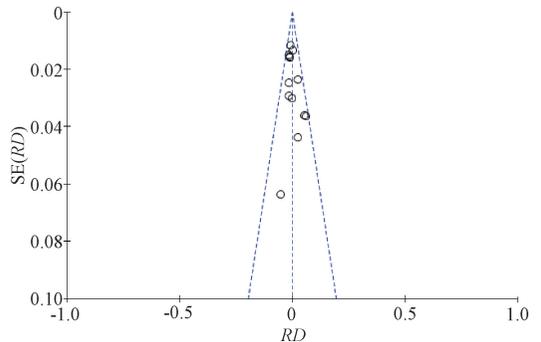


图4 所纳入研究发表偏倚分析的漏斗图

Fig 4 Funnel plot of publication bias analysis of the enrolled studies

受糖皮质激素减量和(或)频繁复发时,推荐生物制剂(如贝利尤单抗或利妥昔单抗)联合SoC治疗<sup>[15]</sup>。FDA和EMA批准贝利尤单抗为用于治疗SLE的生物制剂<sup>[5]</sup>。基于上述依据,本研究的对比设计为观察组患者采用贝利尤单抗联合SoC治疗,对照组患者采用安慰剂联合SoC治疗。

研究结果表明,SLE患者外周血中B细胞活化因子(BAFF)的表达水平高于正常健康人,增加的BAFF促进B细胞活化,并最终导致体液免疫反应增强从而致病<sup>[16-17]</sup>。相关体外研究结果提示,在SLE动物模型中,阻断实验小鼠BAFF后,小鼠外周血中BAFF表达水平降低,B细胞减少,治疗15周后小鼠的蛋白尿减少,肾脏病理损伤减轻<sup>[18]</sup>;同时,在敲除BAFF基因的小鼠中也观察到类似结果<sup>[19]</sup>。贝利尤单抗作为一种完全人源的抗BAFF生物制剂,主要通过可溶性BAFF结合从而阻断其生物作用,实现选择性减少幼稚B细胞数量和阻止B细胞的过度活化<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,比较,贝利尤单抗联合SoC组与安慰剂联合SoC组患者出现严重感染的风险比较,差异无统计学意义( $P=0.89$ ),该结果主要归因于贝利尤单抗选择性杀伤致病B细胞的作用。B细胞是介导体液免疫应答的重要细胞,能实现清除抗原、抑制炎症反应等作用<sup>[21]</sup>。因此,对SLE患者进行选择性杀伤致病B细胞的治疗,避免了不必要的B细胞杀伤,从而降低了出现严重感染的风险。同时,本研究分析得出的RD值近乎为0( $RD=-0.00$ ),

表明在 SoC 的基础上联合应用贝利尤单抗并未增加严重感染的风险,合理的 SoC 方案与降低严重感染风险的关联性较大。

综上所述,本研究具有一定的意义。然而,本研究存在局限性,现有的文献均为欧洲国家的相关研究,未见包括我国在内的东北亚国家相关研究报道,所纳入的研究质量等级评价以 B 级为主,无 A 级的研究纳入。因此,本研究的结论仍需更多高质量临床资料进行分析和验证,为 SLE 临床治疗决策提供更充分的循证依据。

## 参考文献

[1] TSOKOS G C, LO M S, COSTA REIS P, et al. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(12): 716-730.

[2] AL HUSSAINI M, HAMMOUDA E I, HAMMOUDA A E. Optimizing pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus: the pharmacist role[J]. *Int J Clin Pharm*, 2014, 36(4): 684-692.

[3] KAMAL A, KHAMASHTA M. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: a review[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(11): 1094-1101.

[4] BENGTTSSON A A, RÖNNBLUM L. Systemic lupus erythematosus: still a challenge for physicians[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(1): 52-64.

[5] SANZ I, LEE F E H. B cells as therapeutic targets in SLE[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(6): 326-337.

[6] FURIE R, ROVIN B H, HOUSSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12): 1117-1128.

[7] VAN VOLLENHOVEN R F, PETRI M A, 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.

[8] MERRILL J T, GINZLER E M, WALLACE D J, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(10): 3364-3373.

[9] WALLACE D J, STOHL W, FURIE R A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(9): 1168-1178.

[10] DORIA A, STOHL W, SCHWARTING A, et al. Efficacy and

safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 70(8): 1256-1264.

[11] BRUNNER H I, ABUD-MENDOZA C, VIOLA D O, 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.

[12] STOHL W, SCHWARTING A, OKADA M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(5): 1016-1027.

[13] TANAKA Y, BASS D, CHU M, et al. Efficacy and safety of intravenous belimumab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus: a subgroup analysis of a phase 3 randomized placebo-controlled trial[J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(3): 452-460.

[14] 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.

[15] FANOURIKIS 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.

[16] PERS J O, DARIDON C, DEVAUCHELLE V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1050: 34-39.

[17] STERI M, ORRÙ V, IDDA M L, et al. Overexpression of the cytokine BAFF and autoimmunity risk[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1615-1626.

[18] DING H L, WANG L, WU X F, et al. Blockade of B-cell-activating factor suppresses lupus-like syndrome in autoimmune BXSB mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(6B): 1717-1725.

[19] JACOB C O, PRICOP L, PUTTERMAN C, et al. Paucity of clinical disease despite serological autoimmunity and kidney pathology in lupus-prone New Zealand mixed 2328 mice deficient in BAFF[J]. *J Immunol*, 2006, 177(4): 2671-2680.

[20] NAKAYAMADA S, TANAKA Y. BAFF- and APRIL-targeted therapy in systemic autoimmune diseases[J]. *Inflamm Regen*, 2016, 36: 6.

[21] SANZ I. Rationale for B cell targeting in SLE[J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36(3): 365-375.

(收稿日期:2022-10-17 修回日期:2022-11-09)

(上接第 605 页)

[10] 胡志帮, 向光, 向进, 等. 非那雄胺及米诺地尔治疗雄激素性秃发疗效分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(1): 58-59.

[11] 慕彰磊, 柳小婧, 徐峰, 等. 非那雄胺及米诺地尔治疗男性雄激素性秃发疗效比较[J]. *临床皮肤科杂志*, 2011, 40(6): 374-376.

[12] 王羿婷, 李子海, 尹晓晴, 等. 非那雄胺及米诺地尔治疗雄激素性秃发的临床研究[J]. *临床皮肤科杂志*, 2011, 40(7): 387-390.

[13] 吴巍, 赵宏伟. 雄激素性脱发药物治疗及新药研究进展[J]. *组织工程与重建外科*, 2021, 17(5): 445-449.

[14] JIMENEZ-CAUHE J, SACEDA-CORRALO D, RODRIGUES-BARATA R, et al. Effectiveness and safety of low-dose oral minoxidil in male androgenetic alopecia[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 648-649.

[15] 吴瑞英, 王磊, 杨知山, 等. 雄激素性秃发的治疗进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2023, 44(1): 29-35.

(收稿日期:2022-11-08 修回日期:2022-12-26)