9例利妥昔单抗序贯贝利尤单抗治疗重症系统性红斑狼疮的临床观察Δ

赵院霞[1*]，高冠民[2]，卢晓静[1]，楚尧娟[1]，王　松[1]，史香芬[1]，杜书章[1]，张晓坚[1#]（1.郑州大学第一附属医院药学部，郑州　450052；2.郑州大学第一附属医院风湿免疫科，郑州　450052）

中图分类号　R593.24；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0849-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.15

摘　要　目的　探讨利妥昔单抗（RTX）序贯贝利尤单抗（BLM）在重症系统性红斑狼疮（SSLE）患者中的临床疗效与安全性。**方法**　纳入2020年10月至2021年6月郑州大学第一附属医院风湿免疫科使用RTX序贯BLM治疗6个月以上的SSLE患者9例，回顾性收集患者的基线临床资料，用药第0、4、12、24周的实验室检查结果和基础治疗情况。分析患者系统性红斑狼疮疾病活动度指数（SLEDAI）评分、糖皮质激素用量和血清学指标（补体C3、补体C4、血清白蛋白和24 h尿蛋白定量）水平；同时收集患者不良反应发生情况。**结果**　9例患者均完成超过24周的RTX序贯BLM药物治疗，所有患者均有肾脏损伤，其中7例（77.8%）有肾脏病理学支持，3例（33.3%）合并血液系统损伤，2例（22.2%）合并神经系统损伤。治疗期间，随着治疗时间的延长，患者的SLEDAI评分、24 h尿蛋白定量、糖皮质激素用量均呈显著的下降趋势，最终下降至正常指标水平（$P<0.05$）；血清白蛋白、补体C3、补体C4均呈显著的升高趋势，最终升高至正常指标水平（$P<0.05$）。在治疗及随访过程中，1例患者出现带状疱疹，1例患者出现上呼吸道病毒感染，1例患者出现泌尿系统细菌感染，给予对症处理后均痊愈。**结论**　RTX序贯BLM治疗SSLE，早期给予RTX能快速稳定病情，使患者临床症状明显减轻，特异性血清学指标逐步趋于正常；后续给予BLM可减少基础治疗药物的种类和用量；同时未增加不良反应。

关键词　贝利尤单抗；利妥昔单抗；重症系统性红斑狼疮；临床疗效；安全性

Clinical observation of 9 cases of rituximab followed by belimumab in the treatment of severe systemic lupus erythematosus

ZHAO Yuanxia[1], GAO Guanmin[2], LU Xiaojing[1], CHU Yaojuan[1], WANG Song[1], SHI Xiangfen[1], DU Shuzhang[1], ZHANG Xiaojian[1]（1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Dept. of Rheumatology and Immunology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the clinical efficacy and safety of rituximab (RTX) followed by belimumab (BLM) in patients with severe systemic lupus erythematosus (SSLE). **METHODS** Nine SSLE patients, who were treated with RTX followed by BLM for more than 6 months in the Department of Rheumatology and Immunology of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from October 2020 to June 2021, were enrolled. Baseline clinical data of patients, laboratory examination results and basic treatment status at weeks 0, 4, 12, and 24 of medication were collected retrospectively. The patients' systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) score, glucocorticoid dosage and serological indicators (complement C3, complement C4, serum albumin, and 24-hour urine protein quantification) level were analyzed. At the same time, the occurrence of adverse drug reaction was collected. **RESULTS** All 9 patients completed more than 24 weeks of RTX followed by BLM therapy. All patients suffered from renal impairment, of which 7 (77.8%) had renal pathology support, 3 (33.3%) had blood system damage and 2 (22.2%) had nervous system damage. During treatment, with the prolongation of treatment time, the SLEDAI score, 24-hour urinary protein quantification, and glucocorticoid dosage of patients showed a significant downward trend, and ultimately decreased to the normal index level ($P<0.05$); serum albumin, complement C3 and complement C4 all showed a significant upward trend, eventually rose to the normal index level ($P<0.05$). During treatment and follow-up, 1 patient developed herpes zoster, 1 patient developed upper respiratory tract virus infection, and 1 patient developed urinary system bacterial infection. All patients recovered after symptomatic treatment. **CONCLUSIONS** In sequential use of RTX followed by BLM for SSLE, early administration of RTX can quickly stabilize the condition, significantly alleviate clinical symptoms, and gradually normalize specific serological indicators; subsequent

Δ**基金项目**　重大新药创制科技重大专项（No.2020ZX09201009）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药理学。电话：0371-66913373。E-mail：904161211@qq.com

＃**通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。电话：0371-66913373。E-mail：zhangxiaojian911@163.com

administration of BLM can reduce the type and dosage of basic treatment drugs; there is no increase in the incidence of adverse drug reactions.

KEYWORDS belimumab; rituximab; severe systemic lupus erythematosus; clinical efficacy; safety

重症系统性红斑狼疮（severe systemic lupus erythematosus，SSLE）指系统性红斑狼疮疾病活动度指数（systemic lupus erythematosus disease activity index，SLEDAI）评分≥13分或伴有多系统损伤或主要器官中出现新的、更严重的或持续的系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）急性活动期相关损伤[1]。SSLE的传统治疗方式包括给予大剂量糖皮质激素加免疫抑制剂冲击治疗、联合大剂量人免疫球蛋白和血浆置换等辅助治疗。由于常规治疗药物（如皮质类固醇和免疫抑制剂）具有疗效不确定和长期毒性等缺点，导致仍有一部分患者在一线治疗后不能有效缓解病情。近年来，随着生物疗法的发展，B细胞-靶向疗法开启了治疗SLE的新时代。

利妥昔单抗（rituximab，RTX）是一种消耗B细胞的抗$CD20^+$单克隆抗体，尽管在2次大型的Ⅲ期随机安慰剂对照试验[2－3]和狼疮肾炎（lupus nephritis，LN）试验[4]中未能达到主要治疗终点，但鉴于其在SSLE发病初期可以消耗异常活化的B细胞，欧洲抗风湿病联盟[5]和英国国家卫生局[6]已经批准其用于治疗复发性、难治性狼疮。贝利尤单抗（belimumab，BLM）是一种人类免疫球蛋白G1λ单克隆抗体，通过与可溶性B淋巴细胞刺激因子（B cell activating factor，BAFF）结合来抑制B细胞的分化[7]。国际Ⅲ期临床试验BLISS-52[8]和BLISS-76[9]均评估了BLM在血清阳性SLE[定义为抗核抗体（antinuclear antibody，ANA）阳性]患者中的安全性和有效性，但这2项试验均排除了严重的、活动期的SLE患者和狼疮脑病患者，因此缺乏关于SSLE患者的疗效和安全性的数据。有研究发现，SSLE患者早期应用RTX治疗后（一般第0周和第2周各用1次），外周活化B细胞水平降低，但BAFF水平显著提高；而治疗6～8个月后，当B细胞恢复增殖时，BAFF就会下降到基线水平[10]，这一发现为在SSLE患者中应用RTX序贯BLM治疗提供了依据。首先，在病情急性活动期应用RTX消耗异常活化的B细胞，能减轻急性反应损伤；然后，在病情稳定后应用BLM抑制B细胞的异常分化，可预防复发[11]。因此，从免疫学的角度来看，RTX序贯BLM可能成为SSLE患者自身免疫治疗的新方案。鉴于此，本研究回顾性分析了临床中RTX序贯BLM在SSLE中的应用实践，以期从病理学角度为临床SSLE患者寻找新的治疗方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2020年10月至2021年6月本院风湿免疫科使用RTX序贯BLM治疗6个月以上的9例SSLE患者为研究对象。本研究的纳入标准：（1）符合2019年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会对SLE的诊断分类标准；（2）伴有多系统损伤；（3）出现新的、严重的主要器官损伤；（4）长期应用糖皮质激素和免疫抑制剂不耐受，病情多次复发。本研究的排除标准：（1）合并其他疾病导致的器官损伤；（2）轻型SLE；（3）疗效不可评估或疗效不详。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准，审批号为2021-KY-0707-002。

回顾性收集9例SSLE患者的基线临床资料，用药第0、4、12、24周的实验室检查结果和基础治疗情况。其中，基线临床资料指第1次使用RTX序贯BLM治疗时的基本情况，包括患者年龄、性别、疾病病程、复发次数、有无肾脏穿刺病理结果、血液或神经系统受损情况等；实验室检查结果包括SLE自身抗体谱、24 h尿蛋白定量等；基础治疗情况包括SLEDAI评分、糖皮质激素用量、抗疟药或免疫抑制剂应用情况等。同时，收集患者不良反应发生情况。

1.2 治疗方法

9例患者在病情急性活动期给予大剂量糖皮质激素[注射用甲泼尼龙琥珀酸钠（Pfizer Manufacturing Belgium NV，国药准字HJ20170197，规格40 mg）]80 mg，每日1次，静脉滴注，以及注射用人免疫球蛋白（pH4）（华润博雅生物制药集团股份有限公司，国药准字S19993012，规格2.5 g）0.4 g/（kg·d），每日1次，静脉滴注冲击治疗；3 d后糖皮质激素改为口服醋酸泼尼松片（prednisone，P）（浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H33021207，规格5 mg）]60～80 mg，加用利妥昔单抗注射液（德国Roche Diagnostics GmbH，国药准字SJ20160030，规格500 mg∶50 mL；上海复宏汉霖生物制药有限公司，国药准字S20190021，规格100 mg∶10 mL）]治疗，用法用量为在第0、2周接受1 000 mg（推荐剂量为每周375 mg/m^2）静脉滴注；停用RTX后在第4、6、8周使用注射用贝利尤单抗（意大利GlaxoSmithKline Manufacturing S.P.A.，注册证号S20190032，规格120 mg/瓶）10 mg/kg治疗，随后按每4周10 mg/kg静脉滴注，并根据临床症状和相关检验指标调整基础药物用量。

1.3 临床疗效及评价标准

（1）SLEDAI评分：≥15分为急性活动期，10～14分为中度活动期，5～9分为轻度活动期，0～4分为病情基本无活动期。（2）糖皮质激素用量：急性活动期应用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠80 mg/d静脉滴注，3 d后改为口服P 60～80 mg/d；中及轻度活动期逐渐减量；病情基本无活动期维持P剂量小于10 mg/d。（3）血清学指标：补体C3、补体C4、血清白蛋白、24 h尿蛋白定量。其中，C3正常值为0.8～1.5 g/L；C4正常值为0.2～0.6 g/L；血清白蛋白正常值为35～50 g/L；24 h尿蛋白定量≤0.5 g/L为病情基本无活动期，＞0.5～2.0 g/L为轻度活动期，＞2.0～＜3.5 g/L为中度活动期，≥3.5 g/L为急性活动期。

1.4 统计学处理

采用SPSS 28.0软件进行统计学分析。计数资料采用例数或率表示；计量资料满足正态分布以$\bar{x}\pm s$表示，非正态分布以$M(P_{25},P_{75})$表示。采用重复测量设计资料的方差分析来检验患者第0、4、12、24周时的SLEDAI评分、血清学指标和糖皮质激素用量变化情况，检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 RTX序贯BLM治疗SSLE患者的一般资料

接受RTX序贯BLM治疗的9例SSLE患者，男性1例、女性8例；平均发病年龄（24.11±7.87）岁；中位病程12（8，60）个月；中位随访时间6（6.0，7.5）个月；从24 h尿蛋白定量结果可知，所有患者均有肾脏损伤，其中7例（77.8%）有肾脏病理学支持，3例（33.3%）合并血液系统损伤，2例（22.2%）合并神经系统损伤。实验室检查结果显示，阳性抗体主要为ANA[包括抗Sm抗体、抗SSA抗体、抗SSB抗体、抗双链DNA（ds-DNA）抗体]。基础治疗药物主要有糖皮质激素P、羟氯喹（hydroxychloroquine，HCQ）、吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）、他克莫司（tacrolimus，Tac）、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（angiotensin Ⅱ receptor antagonist，ARB）、环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）。患者一般资料见表1。

2.2 RTX序贯BLM治疗SSLE患者的临床疗效

重复测量设计方差分析结果显示，随着治疗时间的延长，9例SSLE患者的平均SLEDAI评分、24 h尿蛋白定量、糖皮质激素用量均呈显著的下降趋势，最终下降至正常指标水平（$P<0.05$），血清白蛋白、补体C3、补体C4均呈显著的升高趋势，最终升高至正常指标水平（$P<0.05$），结果见表2。治疗24周后，所有患者病情稳定，SLEDAI评分≤5分，6例（66.7%）患者24 h蛋白尿定量≤0.5 g/L，6例（66.7%）患者糖皮质激素用量≤10 mg/d。

2.3 RTX序贯BLM治疗SSLE患者的不良反应发生情况

9例SSLE患者在RTX序贯BLM治疗及随访过程中，有3例发生不良反应，其中1例患者出现带状疱疹，1例患者出现上呼吸道病毒感染，1例患者出现泌尿系统细菌感染，给予对症处理后均痊愈。另有2例患者发病时合并严重肺部感染，给予积极抗感染治疗，症状好转后给予RTX静脉滴注（第0周和第2周），未出现感染加重症状。在整个治疗过程中，无输液反应或其他严重不良反应发生。

3 讨论

RTX在SLE和LN中的疗效已在其回顾性研究和临床实践中证明[4]；BLM是近50年来第1个被批准用于ANA阳性SLE患者的治疗药物。2015年Lin等[12]将RTX序贯BLM用于小鼠SSLE研究，结果表明，与单一治疗相比，联合治疗组小鼠组织中的B细胞耗竭，自身抗体水平降低，蛋白尿减少，存活率提高。在为期52周、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期BEAT-LUPUS临床试验中[13]，研究者初步评估了RTX序贯BLM治疗SSLE的疗效，结果表明，与安慰剂治疗相比，序贯治疗能显著抑制B细胞再增殖，治疗后患者的免疫球蛋白G抗ds-DNA抗体水平较基线降低70%，并减少了严重发作的风险。这些研究为RTX序贯BLM治疗SSLE提供了免疫学依据：RTX能消耗组织中异常活化的B细胞，而BLM通过阻断血清高BAFF表达来延缓B细胞耗竭后的重组。通过这种药物互补和协同机制，RTX序贯

表1 接受RTX序贯BLM治疗的9例SSLE患者的一般资料

患者编号	性别	发病年龄/岁	病程/月	血常规	生物标记物阳性抗体	肾脏病理分期	尿蛋白	基础治疗药物使用情况	SLEDAI评分	血清白蛋白/(g/L)	24 h尿蛋白定量/(g/L)	补体C3/(g/L)	补体C4/(g/L)	糖皮质激素(P)用量/(mg/d)
1	女	33	120	正常	抗SSA抗体	Ⅳ+Ⅴ	+++	P、HCQ、Tac、ARB、CTX	21	25.8	8.22	1.33	0.32	60
2	女	32	96	正常	抗SSA抗体	Ⅳ+Ⅴ	+++	P、HCQ、MMF、ARB	24	19.5	14.40	0.57	0.08	60
3	女	24	10	RBC、WBC、PLT↓	抗SSA抗体、抗ds-DNA抗体	Ⅳ	++	P、HCQ、MMF	24	29.5	2.30	0.24	0.05	60
4	女	12	24	RBC↓	抗SSA抗体、抗Sm抗体	Ⅳ+Ⅴ	+++	P、HCQ、MMF、ARB	13	19.6	9.54	0.90	0.18	40
5	男	18	20	RBC↓	抗ds-DNA抗体	Ⅳ	+++	P、HCQ、MMF、ARB	18	18.5	7.77	0.50	0.12	48
6	女	19	12	RBC、WBC、PLT↓	抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体	Ⅱ	++	P、HCQ、Tac	17	30.5	3.11	0.39	0.07	45
7	女	34	8	RBC↓	抗SSA抗体、抗Sm抗体、抗SSB抗体	无	−	P、HCQ	32	26.3	1.00	0.52	0.13	24
8	女	27	7	RBC、WBC↓	抗SSA抗体、抗Sm抗体、抗SSB抗体、抗ds-DNA抗体	Ⅳ+Ⅴ	+++	P、HCQ、MMF、ARB	19	19.4	8.90	0.17	0.01	60
9	女	18	8	RBC、WBC、PLT↓	抗SSA抗体、抗Sm抗体、抗ds-DNA抗体	无	++	P、HCQ、Tac、ARB	39	23.7	4.64	0.26	0.02	48

RBC：红细胞计数（red blood cell count）；WBC：白细胞计数（white blood cell count）；PLT：血小板（platelet count）；↓：降低；−：阴性；++：中等阳性；+++：强阳性

表2　接受RTE序贯BLM治疗的SSLE患者的临床疗效（$\bar{x}\pm s$，$n=9$）

临床疗效指标	治疗第0周	治疗第4周	治疗第12周	治疗第24周	F	P
SLEDAI评分	20.81±4.45	11.75±0.80	7.13±0.74	3.44±1.00	10.058	0.013
血清白蛋白/(g/L)	21.39±2.38	27.71±4.42	36.26±3.48	43.21±3.38	21.528	<0.001
24 h尿蛋白定量/(g/L)	7.14±2.40	3.63±1.89	1.28±1.05	0.50±0.44	6.965	0.024
补体C3/(g/L)	0.52±0.21	0.91±0.12	1.07±0.07	1.11±0.07	6.658	0.002
补体C4/(g/L)	0.11±0.05	0.21±0.04	0.23±0.05	0.25±0.04	4.112	0.019
糖皮质激素用量(P)/(mg/d)	48.81±6.96	27.88±6.42	17.00±4.15	9.47±3.13	32.448	<0.001

BLM可能成为SSLE治疗的新方案，在SSLE患者中实现低疾病活性、疾病缓解或临床静止的更大疗效。

3.1　RTX序贯BLM治疗SSLE的给药方案分析

2018年Kraaij等[1]进行的单中心验证研究对SSLE患者采取了RTX（第0、2周1 000 mg）和BLM（第4、6、8周10 mg/kg，然后每4周10 mg/kg）的组合治疗；另一项正在进行的随机对照研究BLISS-BELIEVE采取了另一种治疗策略：BLM皮下注射200 mg/周，共52周，在第4周和第6周加用RTX 1 000 mg，其原理是BLM可导致记忆B细胞从组织中迁移到外周，更容易被RTX耗尽[14]。有文献报道，一次RTX治疗足够清除B细胞，而在RTX治疗4～6个月后B细胞开始恢复[15]。本研究与上述第1种治疗方案的给药顺序相同，取得了良好的临床疗效。之后在临床中可以试行第2种给药顺序，比较两者的疗效及不良反应发生情况，制定出更合理的RTX诱导和BLM维持治疗的临床方案。

3.2　RTX序贯BLM治疗SSLE的总体临床疗效分析

本研究的9例患者中，患者1、患者2病史较长（≥8年），合并肾脏损伤，肾穿刺病理结果均为弥漫增生性肾小球肾炎合并膜性肾病，符合LN Ⅳ+Ⅴ型；长期服用糖皮质激素≥15 mg/d，激素减量后病情反复发作；患者1肾脏损伤较重、肌酐增高，患者2合并股骨头坏死。应用RTX序贯BLM治疗6个月后，2例患者的临床症状及血清学指标均明显改善。另外7例患者的病史≤2年，病情呈急进性发展，主要累及肾脏损伤（7例患者）、神经损伤（患者7、9）和血液损伤（患者3、6、9出现急性全血三系减少）。肾穿刺病理结果显示，2例患者（患者4、8）出现弥漫增生性肾炎伴膜性肾病，2例患者（患者5、7）合并严重肺部感染，1例患者（患者3）出现血栓性血小板减少性紫癜。急性活动期治疗中，5例患者（患者5、6、7、8、9）应用甲泼尼龙联合人免疫球蛋白冲击治疗，1例（患者3）给予甲泼尼龙冲击治疗联合多次血浆置换；后续给予RTX序贯BLM联合糖皮质激素治疗，在激素不断减量的情况下，患者精神症状恢复，尿蛋白水平下降，全血细胞指数逐渐上升至正常范围。24周后所有患者的SLEDAI评分≤5分，6例患者的24 h蛋白尿定量≤0.5 g/L，6例患者实现了糖皮质激素≤10 mg/d。

患者7虽肾脏损伤较轻、少量蛋白尿，但急性发病，病变主要累及神经系统，以“神志不清、言语混乱、表情夸张、喜怒无常”为主要表现，不易鉴别诊断，SLEDAI评分为32分，仍属于SSLE患者。治疗前期给予镇静、抗炎、抗病毒治疗但疗效较差；明确诊断后给予甲泼尼龙80 mg冲击治疗3 d（共2次）、人免疫球蛋白0.4 g/(kg·d)冲击治疗5 d。治疗期间患者出现结肠穿孔，给予手术治疗；其肠内容物流出，出现腹腔感染合并肺部感染，给予补充白蛋白和静脉营养支持；后续给予RTX序贯BLM联合基础治疗，在激素快速减量的情况下，1个月后患者精神症状恢复正常，6个月后各项指标恢复正常。

Kraaij等[1]研究发现，RTX序贯BLM能通过减少循环ANA和降低体外免疫复合物（immune complexes，ICx）介导的中性粒细胞胞外杀菌网络过度形成来改善SLE患者自身免疫现象；同时，RTX序贯BLM在SSLE患者中取得了显著的临床疗效（SLEDAI评分、蛋白尿水平和糖皮质激素用量均降低）。van Dam等[16]研究显示，和单一药物治疗相比，患者经RTX序贯BLM治疗后ANA（抗ds-DNA抗体）和抗C1q抗体水平均显著下降，在定量（减少自身抗体种类和数量）和定性（减少高、中、低活动性抗ds-DNA抗体）方面尤为显著。SSLE患者随着自身抗体水平不断下降，ICx介导的炎症活动相继减少，实现了疾病活动的临床改善，达到了最终治疗目标（即自身抗体消失）。

3.3　RTX序贯BLM治疗SSLE的不良反应发生情况分析

RTX最常见的不良反应是输液反应，BLM最常见的不良反应是感染。本研究中3例患者出现感染，其中1例患者为带状疱疹，1例患者为上呼吸道病毒感染，1例患者为泌尿系统细菌感染，经对症处理后均痊愈，无输液反应或其他严重不良反应发生。一项评估RTX序贯BLM治疗对LN患者安全性的随机对照试验结果显示，对于复发性LN患者，在使用RTX和CTX的治疗方案中加入BLM是安全的，不会提高难治型LN患者的不良事件发生率[17]。另一项Ⅱ期临床试验BEAT-LUPUS的研究结果也显示，RTX序贯BLM治疗未提高严重不良事件的发生率[13]。

3.4　我国RTX序贯BLM治疗SSLE的可行性

本研究结果提示，RTX序贯BLM治疗可以从免疫学角度减少自身抗体，延长缓解期，使患者长期获益；同时，可减少基础药物和糖皮质激素用量，并减少这些药物的不良反应。此外，2种药物为序贯治疗，前期应用RTX诱导治疗2次，后续应用BLM维持治疗，并未增加患者额外费用。目前2种药物均已纳入医保，且RTX已有国产药上市，治疗费用已大幅度降低。因此，采用RTX序贯BLM治疗SSLE在我国易于被患者接受。

3.5 本研究的局限性

本研究为单中心研究，纳入样本量较小，研究对象存在异质性，研究观察时间较短。今后需要多中心、大样本、前瞻性的研究进一步探索RTX序贯BLM治疗SSLE更合理的给药方案和疗程，以更好地指导临床用药。

综上所述，本研究采用RTX序贯BLM治疗SSLE，早期给予RTX能快速稳定病情，使患者临床症状明显减轻，特异性血清学指标逐步趋于正常；后续给予BLM可减少基础治疗药物的种类和用量；同时未增加不良反应。

参考文献

[1] KRAAIJ T, KAMERLING S W A, DE ROOIJ E N M, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus[J]. J Autoimmun, 2018, 91: 45-54.

[2] MERRILL J, BUYON J, FURIE R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase Ⅱ/Ⅲ study of rituximab (EXPLORER) [J]. Lupus, 2011, 20 (7): 709-716.

[3] MERRILL J T, NEUWELT C M, WALLACE D J, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase Ⅱ/Ⅲ systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62 (1): 222-233.

[4] ROVIN B H, FURIE R, LATINIS K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(4): 1215-1226.

[5] 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.

[6] GORDON C, AMISSAH-ARTHUR M B, GAYED M, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(1): e1-e45.

[7] BAKER K P, EDWARDS B M, MAIN S H, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48 (11): 3253-3265.

[8] NAVARRA S V, GUZMÁN R M, GALLACHER A E, 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.

[9] 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.

[10] CAMBRIDGE G, ISENBERG D A, EDWARDS J C, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response[J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67(7): 1011-1016.

[11] GUALTIEROTTI R, BORGHI M O, GEROSA M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series[J]. Clin Exp Rheumatol, 2018, 36(4): 643-647.

[12] LIN W Y, SESHASAYEE D, LEE W P, et al. Dual B cell immunotherapy is superior to individual anti-CD20 depletion or BAFF blockade in murine models of spontaneous or accelerated lupus[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(1): 215-224.

[13] 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.

[14] TENG Y K O, BRUCE I N, DIAMOND B, et al. Phase Ⅲ, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): bliss-BELIEVE study protocol[J]. BMJ Open, 2019, 9(3): e025687.

[15] DELBET J D, LECLERC G, ULINSKI T. Idiopathic nephrotic syndrome and rituximab: may we predict circulating B lymphocytes recovery[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34 (3): 529-532.

[16] VAN DAM L S, OSMANI Z, KAMERLING S W A, et al. A reverse translational study on the effect of rituximab, rituximab plus belimumab, or bortezomib on the humoral autoimmune response in SLE[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(10): 2734-2745.

[17] ATISHA-FREGOSO Y, MALKIEL S, HARRIS K M, 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.

（收稿日期：2022-11-26　修回日期：2022-12-29）

（编辑：舒安琴）