贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮有效性和安全性的Meta分析Δ

禹　欣[1*]，翟文生[1,2#]，张蒙蒙[1]，任相阁[1]（1.河南中医药大学儿科医学院，郑州　450099；2.河南中医药大学第一附属医院儿科一病区，郑州　450099）

中图分类号　R979.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）16-2003-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.16

摘　要　目的　评价贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮（cSLE）的有效性和安全性，为临床用药提供循证参考。**方法**　计算机检索中国知网、万方数据、维普网、SinoMed、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆，收集贝利尤单抗或贝利尤单抗联合激素或贝利尤单抗联合激素和传统药物（试验组）对比安慰剂或激素或传统药物或传统药物联合激素等基础治疗（对照组）的随机对照试验（RCT），检索时限均为建库至2023年4月9日。筛选文献、提取资料后，采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、敏感性分析。**结果**　纳入7项RCT，共计510例患儿。Meta分析结果显示，试验组患儿的临床有效率显著优于对照组[OR＝6.16，95%CI（2.23，17.00），P＝0.000 4]，两组患儿的系统性红斑狼疮活动指数[MD＝－1.73，95%CI（－3.50，0.05），P＝0.06]、不良反应发生率[OR＝0.72，95%CI（0.43，1.19），P＝0.02]、补体C3水平[MD＝0.12，95%CI（－0.06，0.30），P＝0.18]、补体C4水平[MD＝0.08，95%CI（－0.07，0.24），P＝0.30]、系统性红斑狼疮反应指数4反应率[OR＝1.52，95%CI（0.94，2.44），P＝0.09]比较，差异均无统计学意义。敏感性分析结果显示，以系统性红斑狼疮活动指数、补体C3水平、补体C4水平为指标时，本研究所得结果稳健。**结论**　贝利尤单抗治疗cSLE的疗效较好，且安全性与基础治疗相当。

关键词　贝利尤单抗；儿童系统性红斑狼疮；有效性；安全性；Meta分析

Meta-analysis of efficacy and safety of belimumab in the treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus

YU Xin[1], ZHAI Wensheng[1,2], ZHANG Mengmeng[1], REN Xiangge[1] (1. School of Pediatric Medicine, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 2. First Districts of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy and safety of belimumab in the treatment childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE), and to provide evidence-based references for clinical medication. **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) about belimumab or belimumab combined with hormone or belimumab combined with hormone and traditional drugs (test group) compared with placebo or hormone or traditional drugs or traditional drugs combined with hormone (control group) were collected by computer searching CNKI, Wanfang data, VIP, SinoMed, PubMed, Embase, Web of Science and the Cochrane Library; the search deadline was from the establishment of the databases to April 9th, 2023. After screening the literature and extracting the data, the quality of the included literature was evaluated by using the bias risk assessment tool recommended by Cochrane system evaluation manual 5.1.0; meta-analysis and sensitivity analysis were conducted by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 510 children were included in 7 RCTs. Results of the meta-analysis showed that the clinically effective rate of test group was significantly better than the control group [OR＝6.16, 95%CI (2.23, 17.00), P＝0.000 4]. There were no statistically significant differences in SLE disease activity index (SLEDAI) [MD＝－1.73, 95%CI (－3.50, 0.05), P＝0.06], the incidence of adverse drug reactions [OR＝0.72, 95%CI (0.43, 1.19), P＝0.02], complement C3 levels [MD＝0.12, 95%CI (－0.06, 0.30), P＝0.18], complement C4 levels [MD＝0.08, 95%CI (－0.07, 0.24), P＝0.30] or the response rate of SLE responder index 4 [OR＝1.52, 95%CI (0.94, 2.44), P＝0.09] between 2 groups. The results of sensitivity analysis showed that when SLEDAI, the complement C3 levels and

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.81873339）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医儿科学、中医药防治小儿肾脏疾病。E-mail：507935613@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，教授，硕士生导师，博士。研究方向：中医儿科学、中医药防治小儿肾脏疾病。E-mail：zhws65415@sina.com

complement C4 levels were used as indicators, the results obtained in this study were robust. **CONCLUSIONS** The efficacy of belimumab in the treatment of cSLE is good, and its safety is comparable to the basic treatment.

KEYWORDS belimumab; childhood-onset systemic lupus erythematosus; efficacy; safety; meta-analysis

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种严重的自身免疫系统紊乱疾病，以多系统损伤和血清中出现抗核抗体为主要特征，有发热、对光敏感、皮疹、淋巴结肿大、肌肉关节疼痛、头痛、疲劳等多种临床表现。SLE可发生在儿童的各个年龄段，集中于6岁以上儿童，多为亚急性起病[1]。相比于成年患者，儿童系统性红斑狼疮（childhood-onset SLE，cSLE）的发病机制相似，但更易累及肾脏、心脏及中枢神经系统等多个重要器官，病死率较高，严重危害儿童健康[2]。目前，临床治疗cSLE多采用糖皮质激素（如泼尼松、甲泼尼龙等）、免疫抑制剂（如甲氨蝶呤、他克莫司、吗替麦考酚酯等）、丙种球蛋白及非甾体抗炎药等方案。

近年来，生物制剂已被逐渐应用于cSLE的治疗，主要包括贝利尤单抗及利妥昔单抗等。贝利尤单抗是一种人源化免疫球蛋白G2λ（immunoglobulin G2λ，IgG2λ）单克隆抗体，能有效阻止可溶性B淋巴细胞刺激因子（B-lymphocyte stimulator，BLyS）与B细胞的相互作用，从而有效减弱B细胞的免疫反应，防止B细胞分化，最终达到减少自身抗体产生、减少疾病活动的目的[3]。2019年7月18日，国家药品监督管理局批准贝利尤单抗用于接受标准治疗、自身抗体阳性的成人狼疮患者；2020年12月8日，国家药品监督管理局批准该药用于cSLE。作为刚被批准和应用的生物制剂，贝利尤单抗用于cSLE的临床数据相对较少[3]。为此，本研究采用系统评价的方法分析了贝利尤单抗治疗cSLE的有效性和安全性，旨在为临床用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种为中文和英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的研究对象为cSLE患儿。

1.1.3 干预措施

试验组患儿单用贝利尤单抗或贝利尤单抗联合激素或贝利尤单抗联合激素和传统药物等基础治疗；对照组患儿使用安慰剂或激素或传统药物或传统药物联合激素等基础治疗。传统药物包括羟氯喹、环磷酰胺、吗替麦考酚酯等。

1.1.4 结局指标

本研究的主要结局指标包括：临床有效率、不良反应发生率；次要结局指标包括：系统性红斑狼疮活动指数（systemic lupus erythematosus disease activity index，SLEDAI）、补体C3水平、补体C4水平、系统性红斑狼疮反应指数4（systemic lupus erythematosus responder index 4，SRI4）反应率。疗效判定标准参考相关文献[4—5]。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准为：（1）涉及合并其他严重并发症患者的文献；（2）重复发表的文献；（3）数据缺失或不完整的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、维普网、SinoMed、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane图书馆等。中文检索词为“系统性红斑狼疮”“儿童”“贝利尤单抗”“贝利木单抗”；英文检索词为“systemic lupus erythematosus”“child”“belimumab”。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，检索时限均为建库至2023年4月9日。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者采用EndNote 20.0软件进行初步筛选，去除重复文献后，再对整篇文献进行复查；如遇分歧，则通过讨论或由第三方裁定。提取信息包括第一作者、发表年份、患儿例数、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价，具体包括：随机对照、分配隐藏、双盲、数据完整性、选择性结局报告和其他偏倚，每个条目均分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[6]。

1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量以比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示，连续型变量以均数差（mean difference，MD）及其95%CI表示。采用χ^2检验和I^2检验进行异质性分析，若$P\leq0.10$、$I^2\geq50\%$，表明研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型，反之则采用固定效应模型。若临床异质性明显，则进行敏感性分析。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程及纳入研究基本信息

初检共获得168篇文献，剔除重复发表的文献，阅读题目、摘要及全文后，最终纳入文献7篇[7−13]；共计510例患儿，其中试验组268例、对照组242例。文献筛选流程见图1，纳入研究基本信息见表1。

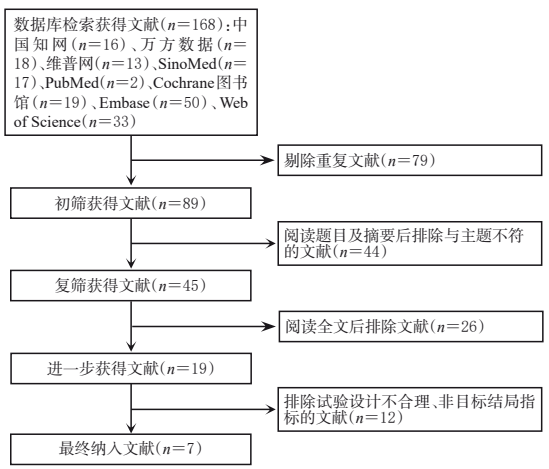


图1 文献筛选流程图

2.2 文献质量评价结果

7项研究均为RCT[7−13]；6项研究采用随机方法分组[7−12]；1项研究提及分配隐藏[10]；2项研究提及双盲[9−10]；所有研究均未选择性报告结局，均不清楚是否存在其他偏倚来源[7−13]。结果见图2、图3。

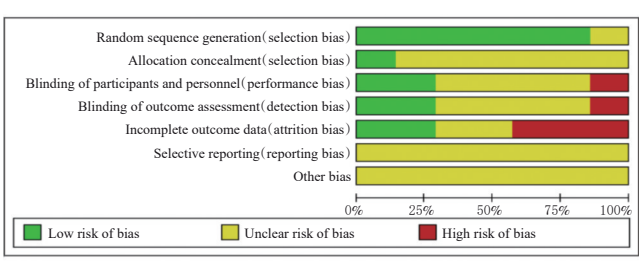


图2 偏倚风险条形图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床有效率

3项研究报道了临床有效率[7−8,13]。各研究间无统计学异质性（$P=0.91$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，试验组患儿的临床有效率显著优于对照组[OR=6.16，95%CI（2.23，17.00），$P=0.000\ 4$]。结果见图4。

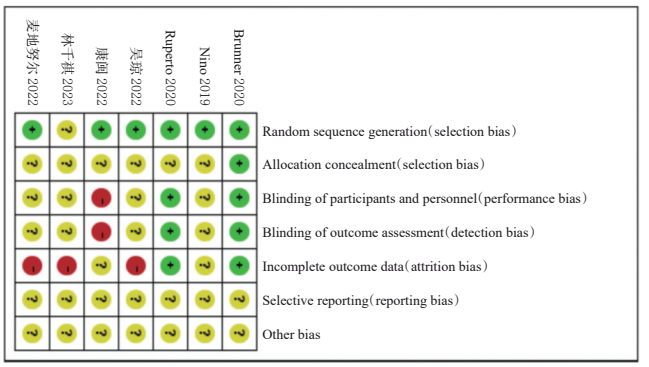


图3 偏倚风险总图

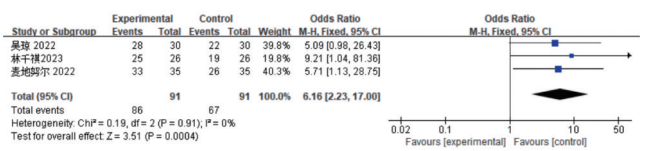


图4 两组患儿临床有效率的Meta分析森林图

2.3.2 SLEDAI

4项研究报道了SLEDAI[7,9,12−13]。各研究间有统计学异质性（$P<0.000\ 01$，$I^2=94\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿的SLEDAI比较，差异无统计学意义[MD=−1.73，95%CI（−3.50，0.05），$P=0.06$]。结果见图5。

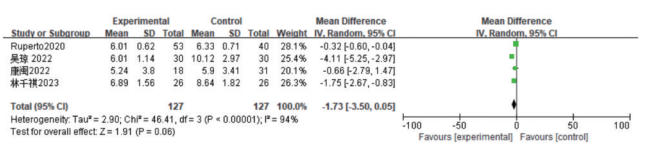


图5 两组患儿SLEDAI的Meta分析森林图

2.3.3 不良反应发生率

6项研究报道了不良反应发生率[7−8,10−13]，各研究间无统计学异质性（$P=0.82$，$I^2=0$），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿的不良反应发生率比较，差异无统计学意义[OR=0.72，95%CI（0.43，1.19），$P=0.20$]。结果见图6。

表1 纳入文献的基本特征

第一作者及发表年份	样本量/例		病程		干预措施		结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
吴琼2022[7]	30	30	（3.46±0.37）年	（3.55±0.43）年	贝利尤单抗10 mg/kg，静脉注射，2周1次，3次后4周1次+泼尼松	泼尼松+环磷酰胺	①②③
麦地努尔·阿不力米提2022[8]	35	35	（9.28±0.23）个月	（9.25±0.24）个月	贝利尤单抗1 mg/kg，静脉注射，2周1次，3次后4周1次+泼尼松	泼尼松	①③
Ruperto 2020[9]	53	40	不清楚	不清楚	贝利尤单抗10 mg/kg，静脉注射	安慰剂	②⑥
Brunner 2020[10]	53	40	不清楚	不清楚	贝利尤单抗10 mg/kg，静脉注射	安慰剂	③⑥
Nino 2019[11]	53	40	不清楚	不清楚	贝利尤单抗10 mg/kg，静脉注射	安慰剂	③⑥
康闽2022[12]	18	31	7.0（2.0，16.8）个月	7.0（2.5，10.5）个月	贝利尤单抗+激素+免疫抑制剂	传统药物	②③④⑤
林千祺2023[13]	26	26	（7.19±1.89）年	（7.47±1.90）年	贝利尤单抗+激素+传统药物	激素+传统药物	①②③④⑤

①：临床有效率；②：SLEDAI；③：不良反应发生率；④：补体C3水平；⑤：补体C4水平；⑥SRI4反应率。

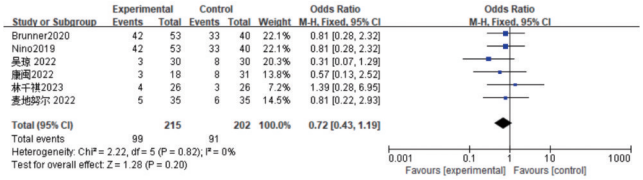


图6　两组患儿不良反应发生率的Meta分析森林图

2.3.4　补体C3水平

2项研究报道了补体C3水平[12－13]。各研究间有统计学异质性（P=0.06，I^2=72%），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿的补体C3水平比较，差异无统计学意义[MD=0.12，95%CI（－0.06，0.30），P=0.18]。结果见图7。

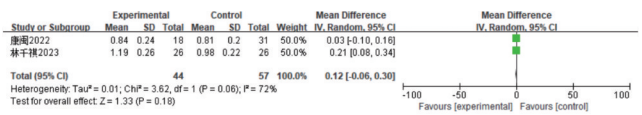


图7　两组患儿补体C3水平的Meta分析森林图

2.3.5　补体C4水平

2项研究报道了补体C4水平[12－13]。各研究间有统计学异质性（P=0.002，I^2=89%），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿的补体C4水平比较，差异无统计学意义[MD=0.08，95%CI（－0.07，0.24），P=0.30]。结果见图8。

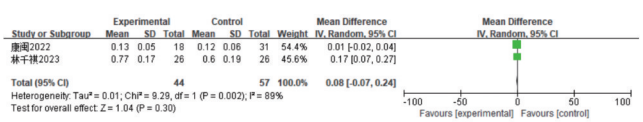


图8　两组患儿补体C4水平的Meta分析森林图

2.3.6　SRI4反应率

3项研究报道了SRI4反应率[9－11]。各研究间无统计学异质性（P=1.00，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿的SRI4反应率比较，差异无统计学意义[OR=1.52，95%CI（0.94，2.44），P=0.09]。结果见图9。

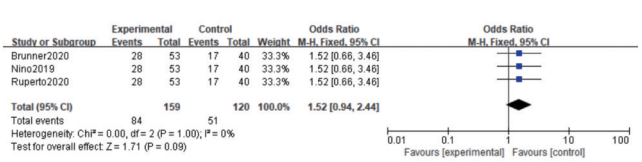


图9　两组患儿SRI4反应率的Meta分析森林图

2.4　敏感性分析

以SLEDAI为指标进行敏感性分析，在逐一剔除文献后，所得结果未发生明显变化，提示结果较为稳健。以补体C3和补体C4水平为指标进行敏感性分析，在改变分析模型后，所得结果亦未发生明显变化，提示结果较为稳健。

3　讨论

近年来，随着学界对SLE发病机制研究的不断深入，SLE的治疗药物得以不断发展，但cSLE的病死率仍高于成人患者[14]。国外资料表明，cSLE患儿的10年生存率约为90%[15]。相对于成年患者，cSLE的临床表现更为复杂，病情更为严重，且易继发狼疮性肾炎、肺炎和中枢神经系统疾病等，使得患儿预后欠佳且病死率较高，因此临床需对cSLE早诊断、早治疗[16]。

目前，临床治疗cSLE以激素等药物为主，但长期使用激素会增加患儿的感染风险，副作用较大[17]。研究指出，反应性B淋巴细胞参与了狼疮的发生，B细胞在T细胞的激活下可分泌多种细胞质和细胞核抗原自身抗体以形成免疫复合物[18]。贝利尤单抗可通过抑制BLyS的结合，促进B细胞凋亡，从而发挥抑制B细胞分化和存活的作用[19]。BLyS在SLE患者体内的过度表达，使其成为SLE的关键治疗靶点[3]。贝利尤单抗是靶向BLyS的IgG2λ单克隆抗体，该药作为首个被批准用于SLE的生物制剂，能有效减少激素的用量，降低不良反应的发生风险及疾病的复发风险，对依赖激素、易反复发病、经标准治疗无效的狼疮性肾炎患者尤为有效[20]。有研究发现，贝利尤单抗治疗cSLE的疗效和安全性均较好[21]。

本研究结果显示，试验组患儿的临床有效率显著优于对照组，表明贝利尤单抗的疗效较好。但两组患儿的SLEDAI、不良反应发生率、补体C3和补体C4水平、SRI4反应率比较，差异均无统计学意义，可能与纳入文献的数量较少有关。SLEDAI、补体C3和补体C4水平存在较高的异质性，进行敏感性分析后，所得结果并未发生翻转，提示结果较为稳健。产生异质性的原因可能为：（1）各研究中患儿的年龄、性别、对药物的耐受程度、疾病发展程度及给药剂量等存在差异；（2）纳入文献的数量较少，质量不高。

综上所述，贝利尤单抗治疗cSLE的疗效较好，且安全性与基础治疗相当。本研究的局限性包括：（1）纳入的文献较少，研究的检验效能较低；（2）纳入研究的文献质量不高，可能导致偏倚风险增加；（3）因纳入研究数量有限，未能进行发表偏倚分析。因此，需谨慎解读本研究所得结论。

参考文献

[1] 周纬.儿童系统性红斑狼疮的诊断与治疗[J].临床儿科杂志，2022，40（10）：721-725.

[2] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会（PAIRB-APAMBI）多中心研究协作组，《中国实用儿科杂志》编辑委员会，曾萍，等.贝利尤单抗治疗中国儿童

系统性红斑狼疮28周有效性和安全性分析：一项回顾性多中心真实世界的初步研究[J]. 中国实用儿科杂志，2021，36(11)：858-868.
[3] 王楠，杜玄一. 贝利尤单抗在肾脏相关疾病治疗中的现状与展望[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2021，22(11)：1023-1025.
[4] 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.
[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] HIGGINS J P T，ALTMAN D G，GØTZSCHE P C，et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J].BMJ，2011，343：d5928.
[7] 吴琼，李正一，丁显春. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的效果观察[J]. 临床医学工程，2022，29(5)：645-646.
[8] 麦地努尔·阿不力米提，朱洪涛，布力布丽，等. 贝利尤单抗联合糖皮质激素治疗小儿系统性红斑狼疮的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志，2022，15(24)：144-146.
[9] RUPERTO N，MCCANN L，TAKEI S，et al. SAT0505 pluto trial of intravenous belimumab in paediatric patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE)：patient responses over time[J]. Ann Rheum Dis，2020，79(Suppl 1)：1208-1209.
[10] 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.
[11] NINO A，BASS D L，ERIKSSON G，et al. Efficacy and safety of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus：an across-trial comparison with the adult belimumab studies[J]. Arthritis Rheumatol，2019，71：5083-5085.
[12] 康闽，朱佳，许瑛杰，等. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的有效性及安全性分析[J]. 中华医学杂志，2022，102(48)：3881-3885.
[13] 林千祺，许夏雨，邢诒喜，等. 贝利尤单抗联合吗替麦考酚酯治疗系统性红斑狼疮临床研究[J]. 中国药业，2023，32(2)：86-89.
[14] 邓江红，李彩凤. 儿童系统性红斑狼疮治疗进展[J]. 中国实用儿科杂志，2016，31(1)：67-71.
[15] RAVELLI A，RUPERTO N，MARTINI A. Outcome in juvenile onset systemic lupus erythematosus[J]. Curr Opin Rheumatol，2005，17(5)：568-573.
[16] 李学义. 儿童系统性红斑狼疮的诊治进展[J]. 皮肤科学通报，2018，35(3)：335-341.
[17] 王信，郭文静，孙超，等. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报，2022，43(14)：1312-1316.
[18] GARCIA A，DE SANCTIS J B. A review of clinical trials of belimumab in the management of systemic lupus erythematosus[J]. Curr Pharm Des，2016，22(41)：6306-6312.
[19] PARODIS I，STOCKFELT M，SJÖWALL C. B cell therapy in systemic lupus erythematosus：from rationale to clinical practice[J]. Front Med (Lausanne)，2020，7：316.
[20] 邓伟萍，胡长平，罗平. 贝利尤单抗用于儿童系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志，2021，23(10)：1069-1074.
[21] 史卓，高春林，夏正坤，等. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志，2021，20(4)：413-415.

（收稿日期：2023-03-15　修回日期：2023-07-20）
（编辑：陈　宏）