

贝利木单抗治疗系统性红斑狼疮的有效性和安全性的系统评价

王娟¹,汪奎¹,牛彩琴²

(1.川北医学院,四川南充 637000;

2.川北医学院附属医院中医科,四川南充 637000)

摘要:目的 采取荟萃分析系统评价贝利木单抗(belimumab)治疗系统性红斑狼疮(SLE)的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、The Cochrane Library、EMbase、Web of Science、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WANFANG DATA)数据库中有关贝利木单抗治疗SLE的随机对照试验,截止日期2020年5月,以应答者指数(SRI)、严重复燃、不良事件、严重不良事件为研究终点,应用Revman5.3软件进行荟萃分析。结果 共纳入6项研究,共计4786例患者;结果显示:试验组SRI反应率($OR=0.63$,95% $CI:0.55\sim0.72$, $P<0.00001$)高于对照组,试验组严重复燃发生率($RR=0.67$,95% $CI:0.57\sim0.78$, $P<0.00001$)、严重不良事件发生率($RR=0.71$,95% $CI:0.57\sim0.89$, $P=0.003$)低于对照组,两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义($RR=0.98$,95% $CI:0.94\sim1.02$, $P=0.28$)。结论 贝利木单抗可用于治疗SLE,现有证据表明能有效提高SRI的反应率,且减少严重复燃和严重不良事件的发生,安全性较好。

关键词:贝利木单抗;系统性红斑狼疮;严重复燃;不良事件;应答者指数

中图分类号:R593.24+1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.016

文章编号:1006-1959(2021)21-0065-04

System Analysis of the Efficacy and Safety of Belimumab in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus

WANG Juan¹,WANG Kui¹,NIU Cai-qin²

(1.North Sichuan Medical College,Nanchong 637000,Sichuan,China;

2.Department of Traditional Chinese Medicine,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,Nanchong 637000,Sichuan,China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) by Meta-analysis system.**Methods** We searched PubMed, the Cochrane Library, EMbase, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM), VIP, and WANFANG DATA databases for randomized controlled trials of belimumab in the treatment of SLE. The deadline was May 2020. The SLE Responder Index (SRI), severe reburning, adverse events, and severe adverse events were used as the endpoints of the study. Revman 5.3 software was used for Meta-analysis.**Results** A total of 6 studies were included, with a total of 4786 patients. The results showed that the SRI response rate in the experimental group ($OR=0.63$, 95% $CI:0.55\sim0.72$, $P<0.00001$) was higher than that in the control group. The incidence of severe reburning ($RR=0.67$, 95% $CI:0.57\sim0.78$, $P<0.00001$) and the incidence of severe adverse events ($RR=0.71$, 95% $CI:0.57\sim0.89$, $P=0.003$) in the experimental group were lower than those in the control group. There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($RR=0.98$, 95% $CI:0.94\sim1.02$, $P=0.28$).**Conclusion** Belimumab can be used to treat SLE. Existing evidence shows that it can effectively and safely increase the SRI response rate, and reduce the occurrence of serious flare and serious adverse events.

Key words: Belimumab; Systemic lupus erythematosus; Severe reburning; Adverse events; Responder Index

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种系统性自身免疫病,其主要临床特点为全身多系统多脏器受累、体内存在大量自身抗体、以及反复的复发与缓解。若不及时治疗,会不可逆的损伤受累脏器,甚至导致患者死亡^[1]。SLE现有的标准治疗多为激素和免疫抑制剂,然而临床上存在经常治疗效果不佳或复发、患者不耐受的情况。对于这类难治性或复发性SLE患者的治疗,生物制剂能较为显著地提高其完全或部分缓解率,降低疾病活动度、疾病复发率以及减少激素用量。贝利木单抗(belimumab)是人源IgG1 λ 单克隆抗体,能特异性地针对可溶性人B淋巴细胞刺激因子^[2]。目前国际上已有相关临床研究表明,贝利木单抗能安全有效治疗SLE。

然而,SLE患者使用贝利木单抗的有效性和安全性还需临床上进一步验证。故本研究对现有的研究证据进行Meta分析,系统评价其疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源 计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WANFANG DATA)数据库,检索策略为主题词和自由词相结合,英文检索词包括“belimumab”“Lympho Stat-B”“Lupus Erythematosus, Systemic”;中文检索词包括“贝利木单抗”“系统性红斑狼疮”。检索时间为数据库建立至2020年5月,并根据检索结果进一步筛选符合标准的研究。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①研究类型:国内外公开发表的随机对照试验;②研究对象:根据1997年美国风湿病学会ACR制定的SLE分类标准确诊的SLE患者,无论年龄及性别;③结局终点:

作者简介:王娟(1996.5-),女,四川广安人,硕士研究生,主要从事中西医结合临床肺系疾病研究

通讯作者:牛彩琴(1970.8-),女,甘肃白银人,硕士,教授,硕士生导师,主要从事中西医结合临床肺系疾病方向研究

SRI、严重复燃、不良事件、严重不良事件；④研究语言：以中文或者英文发表。排除标准：①综述、Meta分析、个案报道、会议论文、学位论文、重复发表等；②动物研究；③SLE患者<5例的研究；④所需分析数据不全或无法准确获取的研究。

1.3 数据提取及质量评估 由2名研究者独立提取纳入研究的数据资料并交叉核对，如出现分歧，则咨询第3名研究者协助判断。资料提取的内容主要包括：①纳入研究的基本信息：作者、发表时间；②患者的基本情况：性别、年龄、病程；③具体的干预措施；④终点结局指标数据。采用Cochrane系统评价员手册5.3对纳入的随机对照试验进行质量评估。

1.4 统计学分析 应用Revman5.3软件，首先进行异

质性检验，若异质性较小($P \leq 50\%$, $P \geq 0.1$)，采用固定效应模型，若异质性较大($P > 50\%$, $P < 0.1$)，则采用随机效应模型。连续变量采用标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)作为分析统计量，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检得到中文和英文文献共266篇，通过浏览标题、摘要，必要时阅读全文，最终纳入6项研究，共4786例患者，检索流程见图1。

2.2 文献基本情况及偏倚评价 6项研究均为多中心、随机、对照、双盲试验，根据Cochrane系统评价员手册5.3评价提示A级1篇，B级5篇，见图2。纳入文献的基本情况见表1。

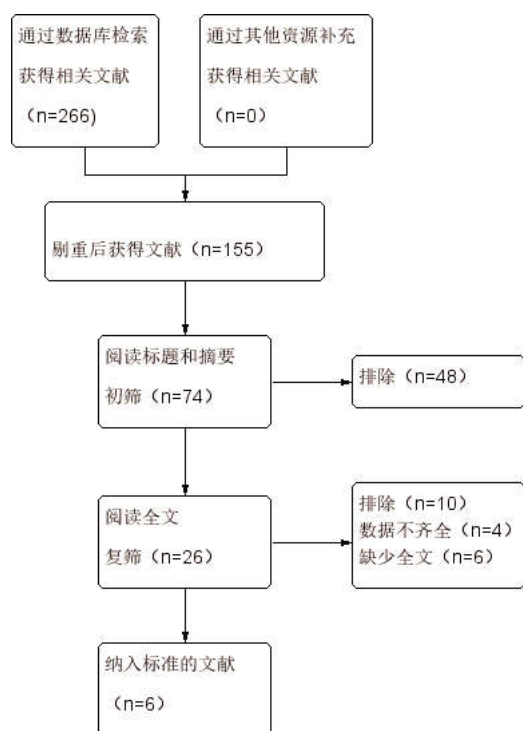


图1 检索流程图

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Furie, Richard 2011	+	?	+	+	+	+	?
Ginzler, E. M. 2014	?	?	+	+	+	+	?
Manzi, S. 2012	?	?	+	+	+	+	?
Stohl, W. 2017	?	?	+	+	+	+	?
Wallace, D. J. 2009	?	?	+	+	+	+	?
Zhang, F. 2018	+	+	+	+	+	+	+

图2 偏倚风险评价

表1 纳入文献基本情况

纳入文献	n	年龄(岁)	女性(%)	病程(年)	疗程	例数		干预措施		终点结局
						试验组	对照组	试验组	对照组	
Ginzler EM 2014 ^[3]	321	43.0	93.0	8.2±NA	52周~7年	235	86	贝利木单抗 1.4、10 mg/kg	安慰剂	①②
Manzi S 2012 ^[4]	1684	37.8±11.5	94.1	6.38±6.35	52~76周	1114	562	贝利木单抗 1、10 mg/kg	安慰剂	①
Stohl W 2017 ^[5]	836	38.6±12.267	94.4	4.4±NA	52周	556	280	贝利木单抗 200 mg	安慰剂	①②③④
Wallace DJ 2009 ^[6]	449	42.2±11.2	93.3	8.8±8.0	52周	336	113	贝利木单抗 1.4、10 mg/kg	安慰剂	②③④
Furie R 2011 ^[7]	677	40.2±11.5	93.3	7.5±7.1	76周	544	275	贝利木单抗 1、10 mg/kg	安慰剂	①②
Zhang F 2018 ^[8]	819	32.1±9.5	92.9	6.04±5.1	52周	451	226	贝利木单抗 10 mg/kg	安慰剂	①②③④

注：①SRI；②严重复燃；③不良事件；④严重不良事件

2.3 两组SRI比较 纳入研究中有5项研究提及该指标，共计4322例患者。进行异质性检验， $I^2=0$, $P=0.67$ ，采用固定效应模型分析，试验组SRI优于对

照组，差异有统计学意义($OR=0.63$, $95\%CI:0.55\sim0.72$, $P<0.00001$)，见图3。

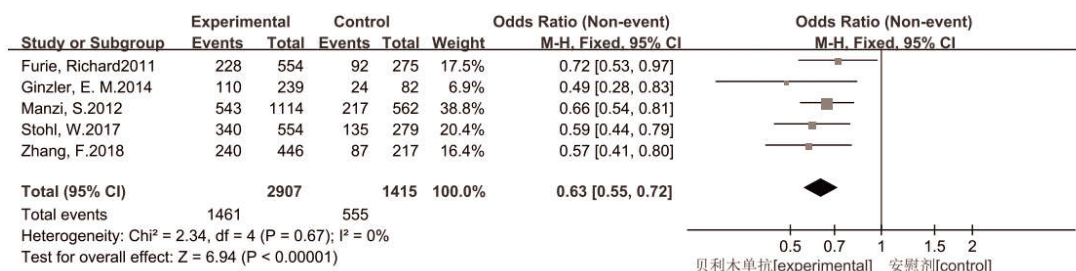


图 3 两组 SRI 比较

2.4 两组严重复发发生率比较 有 5 项研究提及该指标, 共计 3102 例患者。进行异质性检验, $P=3\%$, $P=0.39$, 采用固定效应模型分析, 试验组严重复发发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($RR=0.67$, $95\% CI: 0.57 \sim 0.78$, $P < 0.00001$), 见图 4。

2.5 两组不良事件发生率比较 共 3 项研究提及该指标, 共计 1990 例患者。进行异质性检验, $P=0$, $P=0.45$, 采用固定效应模型分析, 两组不良事件发生率

比较, 差异无统计学意义 ($RR=0.98$, $95\% CI: 0.94 \sim 1.02$, $P=0.28$), 见图 5。

2.6 两组严重不良事件发生率比较 共 3 项研究提及该指标, 共计 1990 例患者。进行异质性检验, $P=0$, $P=0.76$, 采用固定效应模型分析, 试验组严重不良事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($RR=0.71$, $95\% CI: 0.57 \sim 0.89$, $P=0.003$), 见图 6。

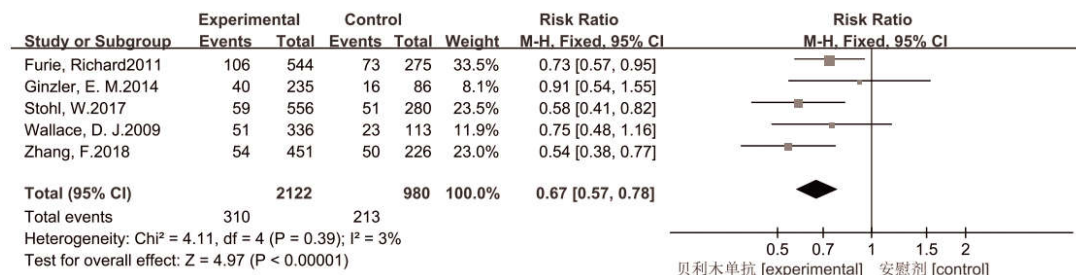


图 4 两组严重复发发生率比较



图 5 两组不良事件发生率比较



图 6 两组严重不良事件发生率比较

3 讨论

SLE 是一种常见的系统性自身免疫疾病, 其诊断和治疗都较为复杂, 目前的治疗方案是以激素、抗疟药、免疫抑制剂为主的标准治疗。SLE 的短期治疗目标是控制疾病活动度、改善其临床症状, 得到临床缓解或仅表现为最低疾病活动度; 长期治疗目标是

预防和减少复发, 减少药物的不良反应, 预防和控制 SLE 导致的器官损伤, 实现病情长期持续缓解, 从而降低病死率, 提高患者的生活质量。然而, 在临床上仍有很多患者对标准治疗反应不佳, 此类患者多为难治性 SLE 患者。此外, 部分患者因无法耐受激素和免疫抑制剂的不良反应而停药, 这也成为无法实

现临床缓解的重要因素之一^[9]。复发是SLE长期治疗的主要临床特征。有研究显示^[10],SLE患者4年内总复发风险高达60%。而复发往往会造成器官的不可逆损伤,对患者的预后产生严重影响。因此,预防和减少复发也是SLE治疗中急需解决的难题之一。

对于难治性、复发性SLE和不耐受标准治疗的患者,贝利木单抗为其提供了一个新的选择,与直接靶向CD20消灭大部分B细胞的利妥昔单抗克隆抗体相比,贝利木单抗克隆抗体通过阻断B淋巴细胞刺激因子,间接清除B细胞,治疗更具有选择性^[11]。

本研究采用SRI作为主要结局指标评价疗效,采用严重复发、不良事件、严重不良事件评价安全性。SRI是一个复合的反应指标,可以较好的反映SLE的临床缓解、实验室检查改善的程度^[9]。研究结果显示,贝利木治疗SLE安全有效,试验组SRI应答率优于对照组,但是在纳入的研究中,试验组达到这个主要终点的患者仍然只有50%左右,总体比例不高。在各项纳入试验中安全性均较好,不良事件和严重不良事件在各组间类似,其中最常见不良反应是感染、头痛和恶心。造成SLE患者感染的因素有很多,包括不恰当的激素、免疫抑制剂的使用、受累器官过多等。贝利木单抗可抑制B细胞活化,减少B细胞数量,导致患者免疫力下降,增加感染风险,故在使用时应注意感染的预防和识别。在长期随访中,试验组的严重复发率低于对照组。有研究显示,长期使用贝利木单抗克隆抗体安全有效,患者的复发率降低,并且不良事件无明显增加,这表明贝利木单抗可能可以作为控制SLE复发的基础用药而长期使用,但其价格高昂或成为限制SLE患者长期使用的重要原因。

虽然相关的基础研究表明贝利木单抗治疗SLE安全有效,且大部分临床研究和Meta分析都支持这一结论。但是在临床上,SLE患者之间的临床症状和疾病活动度往往存在较大差异,因此根据患者的具体情况制定个体化治疗是SLE的治疗原则之一。而目前暂无关于贝利木单抗个体化治疗方案的研究,本研究纳入的试验仅有贝利木单抗1、4、10 mg/kg及200 mg的剂量方案。此外,贝利木单抗治疗狼疮性肾炎、神经精神性狼疮、出现血小板减少症或自身免疫性溶血性贫血等血液系统受累SLE患者的疗效仍然未知。

本研究具有一定的局限性:①仅纳入6篇研究,无法进行偏倚评价;②本研究纳入研究的文献均为已发表的英文文献,缺乏未发表的研究或正在进行

的试验,因此可能产生发表偏倚;③本次研究针对所获得的数据仅采取SRI一个指标作为疗效终点指标评价,可能存在其他偏倚。

综上所述,未来仍需进一步研究SLE的发病机理,不断探寻和优化贝利木单抗的治疗方案,寻找适合贝利木单抗治疗的SLE患者人群,为SLE早期、个体化、精准治疗提供更多的理论依据

参考文献:

- [1]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(3):172-185.
- [2]杨华夏,张奉春.系统性红斑狼疮新型生物治疗靶点:希望与挑战[J].协和医学杂志,2020,11(3):241-246.
- [3]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.
- [4]Manzi S,Sánchez-Guerrero J,Merrill JT,et al.Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials[J].Ann Rheum Dis,2012,71(11):1833-1838.
- [5]Stohl W,Schwartz 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.
- [6]Wallace DJ,Stohl W,Furie RA,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.
- [7]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.
- [8]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.
- [9]Furie R,Wang L,Illei G,et al.Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index response is associated with global benefit for patients with SLE[J].Lupus,2018,27(6):955-962.
- [10]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.
- [11]贺成美,张奉春.贝利木单抗克隆抗体:治疗系统性红斑狼疮的新型靶向药物[J].协和医学杂志,2020,11(2):130-134.

收稿日期:2021-05-06;修回日期:2021-05-31

编辑/成森