

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.018

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240126.1859.002\(2024-01-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240126.1859.002(2024-01-29))

贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的临床疗效分析*

黄文辉,邓运明,黄晓春,陈腾云,苏晓燕[△]

(东莞东华医院风湿免疫科,广东东莞 523000)

[摘要] **目的** 探讨贝利尤单抗治疗中、重度活动性系统性红斑狼疮(SLE)的临床疗效及安全性。**方法** 选取2019年9月至2022年3月在该院风湿免疫科就诊的60例中、重度活动性SLE患者。根据患者是否使用贝利尤单抗治疗将60例中、重度活动性SLE患者分为对照组(激素+免疫抑制剂)30例和试验组[激素+免疫抑制剂+贝利尤单抗(8次)]30例,分别在治疗前及治疗3、6、9、12个月时评估患者疾病活动度、甲泼尼龙片用量、实验室检测[包括血常规、尿常规、肝肾功、补体、抗双链DNA抗体(Ds-DNA)等]及不良事件发生;同时记录患者治疗前及治疗12个月时的临床症状及脏器受累情况。**结果** 两组患者性别、年龄及治疗前病情等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗12个月,试验组的SLE应答指数(SRI-4)应答率明显高于对照组(60.0% vs. 33.33%, $P=0.038$);两组患者多数临床症状和脏器受累均有不同程度改善,其中两组患者白细胞下降、血红蛋白下降、白蛋白下降、肌肉骨骼受累均较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);在白蛋白下降、肾脏受累的改善方面,试验组较对照组更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组SLE疾病活动指数-2K(SLEDAI-2K)评分较对照组减少更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗9、12个月时,试验组患者补体C3、补体C4较对照组上升更明显,差异有统计学意义($P<0.05$);而在甲泼尼龙片用量方面,在治疗3、6、9、12个月,试验组均较对照组少,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的不良事件发生率比较,差异无统计学意义($P=0.793$)。**结论** 在常规治疗下,联合贝利尤单抗治疗中、重度活动SLE,可明显提高患者SRI-4应答率,明显改善临床症状及脏器受累情况,降低疾病活动度,并且更有助于激素减量,贝利尤单抗的临床安全性良好。

[关键词] 贝利尤单抗;系统性红斑狼疮;临床疗效;疾病活动度**[中图分类号]** R593.242**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0418-05

Analysis of clinical efficacy of belizumab in the treatment of systemic lupus erythematosus*

HUANG Wenhui, DENG Yunming, HUANG Xiaochun, CHEN Tengyun, SU Xiaoyan[△]

(Department of Rheumatology and Immunology, Dongguan Tungwah Hospital, Dongguan, Guangdong 523000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of belizumab in the treatment of moderate and severe active systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** A total of 60 patients with moderate to severe active SLE who were admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of the hospital from September 2019 to March 2022 were selected. According to whether the patients were treated with belizumab, 60 SLE patients were divided into the control group (hormone + immunosuppressive agent) 30 cases and the experimental group [hormone + immunosuppressive agent + belizumab (8 times)] 30 cases. Disease activity, hormone dosage, laboratory tests (such as blood routine, urine routine, liver and kidney function, complement, DS-DNA, etc.) and adverse events were evaluated before treatment and 3, 6, 9 and 12 months after treatment. The clinical symptoms and organ involvement of the patient were also recorded before treatment and 12 months after treatment. **Results** There was no significant difference in baseline data such as gender, age and condition before treatment between the two groups ($P>0.05$). 12 months after treatment, the composite response rate of SLE response index (SRI-4) in the experimental group was significantly higher than that in the control group (60.0% vs. 33.33%, $P=0.038$). Most of the clinical symptoms and organ involvement of the two groups were improved to varying degrees. The white blood cell reduction, hemoglobin reduc-

tion, albumin reduction, and musculoskeletal involvement of the two groups were significantly improved compared with before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In the improvement of albumin decrease and renal involvement, the experimental group was more obvious than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The SLE disease activity index-2K (SLEDAI-2K) score in the experimental group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). 9 and 12 months after treatment, the levels of complement C3 and complement C4 in experimental group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In terms of hormone dosage, 3, 6, 9 and 12 months after treatment, the experimental group was less than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P = 0.793$). **Conclusion** Under routine treatment, combined with belizumab in the treatment of moderate and severe active SLE can significantly improve the SRI-4 response rate of patients, significantly improve clinical symptoms and organ involvement, reduce disease activity, and is more conducive to hormone reduction. The clinical safety of belizumab is good.

[**Key words**] belizumab; systemic lupus erythematosus; clinical efficacy; disease activity

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多因素参与,累及全身多系统、多脏器,且以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病^[1]。目前临床上的治疗药物主要包括激素和免疫抑制剂,但激素的不良反应随剂量增加及使用时间延长而增多,免疫抑制剂的使用也可能造成器官损害及感染风险。SLE的发病与B细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)水平升高相关,针对B细胞的靶向治疗是目前SLE治疗的主要方向。贝利尤单抗(Belimumab)是近年来被批准用于治疗SLE的新药,通过抑制可溶性BLyS的生物活性来抑制B细胞的分化,减少活化B细胞和浆细胞的数量^[2-3]。国外已有大量的临床试验和真实世界研究表明其具有良好的临床疗效和安全性^[4-6]。而贝利尤单抗在中国刚上市不久,国内用于治疗SLE的相关临床研究仍较少。因此本研究旨在探讨贝利尤单抗治疗中、重度活动性SLE真实世界临床中的疗效及安全性,为其临床应用提供參考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年9月至2022年3月在本院风湿免疫科就诊的60例中、重度活动性SLE患者为研究对象。根据患者是否使用贝利尤单抗治疗将患者分为对照组(激素+免疫抑制剂)30例和试验组[激素+免疫抑制剂+贝利尤单抗(≥ 8 次)]30例。纳入标准:(1)符合1997年美国风湿病协会(American College of Rheumatology, ACR)关于SLE的修订分类标准^[7]或2019年欧洲抗风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)SLE分类标准^[8];(2)年龄 ≥ 18 岁,抗核抗体(ANA)阳性和/或抗双链DNA抗体(Ds-DNA)阳性;(2)SLE疾病活动指数-2K(SLEDAI-2K)评分^[9] ≥ 8 分;(3)入组前受试者接受稳定的SLE治疗方案至少30d;(4)4个月内未使用过贝

利尤单抗。排除标准:(1)接受贝利尤单抗治疗时被纳入其他SLE临床试验;(2)接受贝利尤单抗治疗前30d内需要治疗干预的重度活动性中枢神经SLE;(3)具有重要器官移植或造血干细胞/细胞/骨髓移植或肾移植史;(4)需要治疗的急性、慢性感染:乙型肝炎或丙型肝炎阳性、HIV阳性等;(5)使用静脉输注环磷酰胺或其他生物制剂(IL-6/CD20/TNFi/阿巴西普等)。本研究已通过本院伦理委员会批准(审批号2021-KY-025)。

1.2 方法

所有患者均给予甲泼尼龙及免疫抑制剂治疗。两组患者使用的免疫抑制剂主要包括羟氯喹、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)。试验组治疗方案:激素+免疫抑制剂+贝利尤单抗(10 mg/kg,共8次,按照首次用药后每2个月用药1次,连用2次,之后每4个月用药1次,连用5次);对照组治疗方案:激素+免疫抑制剂。

1.3 评价指标

由本院风湿免疫科专职医生负责收集患者临床资料,评估SLE患者在治疗过程中的疾病状况及药物使用的变化情况。分别在基线及治疗第3、6、9、12个月时评估患者疾病活动度、激素(甲泼尼龙片)用量、实验室检测(包括血常规、尿常规、肝肾功、补体、Ds-DNA等)及不良事件发生。主要有效性终点为SLE应答指数(SRI-4)应答率^[10],须同时满足以下3项:(1)SLEDAI-2K评分与基线相比减少 ≥ 4 分且要求完全消除 ≥ 1 种疾病表现;(2)任意器官系统无恶化且无新的英伦三岛狼疮性评估组(BILAG)A类器官评分,和 ≤ 1 个新的BILAG B类器官评分;(3)总体状况无恶化,患者总体病情评估(PGA)未见加重,PGA自基线增加 < 0.3 分。次要终点:SLEDAI-2K评分、Ds-DNA、补体C3、补体C4、甲泼尼龙片用量、血尿常规、肝肾功等指标变化。安全性评价:记录12个月内包

括输液反应、超敏反应、胃肠道症状和感染等在内的不良事件。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件处理数据,计数资料以例数和百分比表示,比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,非正态的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用非参数样本的 Mann-Whitney U 检验,各项指标的治疗前、后变化比较采用配对样本 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较

表 1 两组治疗前基线资料比较

项目	试验组($n=30$)	对照组($n=30$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女, n)	28/2	28/2		1.000
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	34.80 $\pm$ 8.60	36.90 $\pm$ 7.60	0.260	0.307
病程[$M(Q_1, Q_3)$,月]	22.0(12.0,53.0)	18.5(7.5,36.0)	-0.570	0.569
SLEDAI-2K 评分($\bar{x} \pm s$,分)	11.87 $\pm$ 2.24	12.40 $\pm$ 2.99	4.900	0.437
Ds-DNA[$M(Q_1, Q_3)$,IU/mL]	185.0(47.7,344.2)	181.5(101.2,369.7)	-0.229	0.819
补体 C3 ($\bar{x} \pm s$,g/L)	0.53 $\pm$ 0.16	0.52 $\pm$ 0.21	1.240	0.873
补体 C4 ($\bar{x} \pm s$,g/L)	0.12 $\pm$ 0.05	0.11 $\pm$ 0.10	2.490	0.789
甲泼尼龙片用量($\bar{x} \pm s$,mg/d)	23.40 $\pm$ 11.40	23.70 $\pm$ 8.30	4.640	0.898

表 2 两组患者 SRI-4 应答率比较[$n(\%)$]

时间	试验组 ($n=30$)	对照组 ($n=30$)	χ^2	P
治疗 3 个月	14(46.67)	11(36.67)	0.617	0.432
治疗 6 个月	17(56.67)	13(43.33)	1.067	0.302
治疗 9 个月	17(56.67)	12(40.00)	1.669	0.196
治疗 12 个月	18(60.00)	10(33.33)	4.286	0.038

2.3 两组患者治疗前、后的临床症状、脏器受累状况比较

治疗前,试验组和对照组患者临床症状相近,脏器受累多为肌肉骨骼、血液系统、肾脏和皮肤黏膜。治疗 12 个月时,两组患者多数临床症状和脏器受累均有不同程度改善,其中两组患者白细胞下降、血红蛋白下降、白蛋白下降、肌肉骨骼受累均较治疗前明

两组患者的性别比、年龄、病程、SLEDAI-2K 评分、Ds-DNA、补体 C3、补体 C4、甲泼尼龙片用量等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。两组患者均应用甲泼尼龙片、羟氯喹和 MMF 治疗,基线时两组羟氯喹和 MMF 初始剂量基本一致,在治疗过程中基本无变化。

2.2 两组患者主要有效性终点 SRI-4 应答率比较

从治疗第 3 个月开始,试验组 SRI-4 应答率高于对照组,并持续保持至治疗第 12 个月试验结束。治疗 12 个月时,试验组的 SRI-4 应答率明显高于对照组($P < 0.05$),见表 2。

显改善,试验组肾脏受累较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而在白蛋白下降、肾脏受累的改善方面,试验组较对照组更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组患者治疗过程中的 SLEDAI-2K、Ds-DNA、补体 C3、补体 C4 及甲泼尼龙片用量比较

在治疗 3、6、9、12 个月,两组患者的 SLEDAI-2K 评分、Ds-DNA、补体 C3、补体 C4 及甲泼尼龙片用量均较本组治疗前有明显的改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 12 个月,试验组 SLEDAI-2K 评分较对照组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 9、12 个月,试验组患者补体 C3、补体 C4 较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而在治疗 3、6、9、12 个月,试验组甲泼尼龙片用量较对照组明显减少,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组患者治疗前、后的临床症状、脏器受累状况比较[$n(\%)$]

项目	治疗前		P	治疗 12 个月		P
	试验组($n=30$)	对照组($n=30$)		试验组($n=30$)	对照组($n=30$)	
白细胞下降	12(40.0)	13(43.3)	0.793	2(6.7) ^a	5(16.7) ^a	0.228
血红蛋白下降	15(50.0)	14(46.7)	0.796	7(23.3) ^a	5(16.7) ^a	0.519
血小板下降	2(6.7)	2(6.7)	1.000	0	1(3.3)	0.313

续表 3 两组患者治疗前、后的临床症状、脏器受累状况比较[n(%)]

项目	治疗前		P	治疗 12 个月		P
	试验组(n=30)	对照组(n=30)		试验组(n=30)	对照组(n=30)	
白蛋白下降	14(46.7)	15(50.0)	0.796	0 ^a	4(13.3) ^a	0.038
发热	2(6.7)	1(3.3)	0.554	0	0	
皮肤黏膜受累	12(40.0)	10(33.3)	0.592	6(20.0)	7(23.3)	0.754
浆膜炎	3(10.0)	4(13.3)	0.688	0	0	
肌肉骨骼受累	23(76.7)	24(80.0)	0.754	7(23.3) ^a	9(30.0) ^a	0.559
肾脏受累	12(40.0)	11(36.7)	0.791	2(6.7) ^a	8(26.7)	0.038

^a:P<0.05,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者治疗过程中的 SLEDAI-2K、Ds-DNA、补体 C3、补体 C4 及甲泼尼龙片用量比较

组别	项目	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 9 个月	治疗 12 个月
试验组 (n=30)	SLEDAI-2K 评分($\bar{x}\pm s$,分)	11.87±2.24	8.53±2.83 ^a	6.93±3.05 ^a	6.40±3.17 ^a	5.33±3.08 ^{ab}
	Ds-DNA[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	185.0(47.7,344.2)	64.3(34.0,284.1) ^a	44.1(26.2,174.5) ^a	38.7(21.8,179.9) ^a	38.73(16.5,124.7) ^a
	补体 C3($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.53±0.16	0.73±0.15 ^a	0.72±0.11 ^a	0.74±0.12 ^{nc}	0.78±0.14 ^{ab}
	补体 C4($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.12±0.05	0.17±0.07 ^a	0.17±0.06 ^a	0.18±0.06 ^{ab}	0.18±0.07 ^{ab}
	甲泼尼龙片用量($\bar{x}\pm s$,mg/d)	23.40±11.40	9.60±6.10 ^{ab}	6.00±2.30 ^{nc}	4.80±2.70 ^{nc}	3.70±2.60 ^{nc}
对照组 (n=30)	SLEDAI-2K 评分($\bar{x}\pm s$,分)	12.40±2.99	8.83±2.54 ^a	8.00±2.85 ^a	7.37±2.65 ^a	7.13±2.89 ^a
	Ds-DNA[M(Q ₁ ,Q ₃),IU/mL]	181.5(101.2,3697)	106.8(32.0,183.3) ^a	105.7(29.3,158.2) ^a	90.0(28.6,156.7) ^a	100.5(28.3,201.2) ^a
	补体 C3($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.52±0.21	0.66±0.15 ^a	0.66±0.15 ^a	0.65±0.13 ^a	0.68±0.16 ^a
	补体 C4($\bar{x}\pm s$,g/L)	0.11±0.10	0.15±0.07 ^a	0.15±0.07 ^a	0.15±0.07 ^a	0.15±0.06 ^a
	甲泼尼龙片用量($\bar{x}\pm s$,mg/d)	23.70±8.30	13.20±5.20 ^a	10.30±4.70 ^a	10.00±4.70 ^a	9.50±4.40 ^a

^a:P<0.05,与同组治疗前比较;^b:P<0.05,^c:P<0.01 与对照组同期比较。

2.5 两组患者治疗期间的安全性情况分析

试验组患者治疗期间发生感染相关不良事件 12 例,其中上呼吸道感染 6 例,尿路感染 4 例,带状疱疹病毒感染 1 例,肺部感染 1 例,给予对症治疗后感染均好转。对照组患者治疗期间发生感染相关不良事件 13 例,其中上呼吸道感染 5 例,尿路感染 5 例,带状疱疹病毒感染 1 例,肺部感染 2 例,给予对症治疗后均好转。两组治疗期间无输液反应、肝功能异常、胃肠道症状和严重感染等不良事件发生。两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义(P=0.793)。

3 讨 论

SLE 是一种因免疫调节功能紊乱、产生多种自身抗体、进而引起全身多系统损害的自身免疫病。《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》提出最新治疗目标,短期目标是控制疾病活动、改善临床症状,达到临床缓解或可能达到的最低疾病活动度;而长期目标则是预防和减少复发,减少药物不良反应,预防和控制疾病所致的器官损害,实现病情长期持续缓解,降低病死率,提高患者的生活质量^[11]。激素在治疗 SLE 中发挥着至关重要的作用,是 SLE 诱导缓解治疗最常用且国内外指南一致推荐的基础用药^[12]。但是长期使用大剂量激素可导致器官损伤和一些并发症的发生,因此,SLE 中长期治疗应该将激素尽可能

减量,甚至逐渐停用激素^[13]。

贝利尤单抗与可溶性 BLyS 结合可抑制 B 细胞增殖、分化,诱导自身免疫性 B 细胞凋亡,从而减少自身抗体产生而发挥治疗 SLE 的作用^[14]。王金润等^[15]的研究表明,贝利尤单抗治疗 SLE 3 个月,患者的疾病活动度明显下降,同时能够协助糖皮质激素的常规减量。还有研究表明,对于 SLE 初诊疾病活动性评分较高、抗 ds-DNA 水平较高和补体下降明显的患者,贝利尤单抗可以明显降低 SLE 疾病活动度,降低 SLEDAI 评分、抗 ds-DNA 水平,提高补体水平,并减少糖皮质激素用量^[16]。本研究旨在对贝利尤单抗治疗中、重度活动性 SLE 12 个月的临床疗效及安全性进行分析评价,并评估激素的减量情况。

此前,东北亚Ⅲ期临床试验研究结果表明,治疗 52 周,贝利尤单抗组的 SRI-4 应答率明显高于未用贝利尤单抗的对照组,贝利尤单抗显示出激素减量的明显优势,不良事件发生率与对照组相似^[6]。本研究显示,常规治疗方案联合贝利尤单抗治疗中、重度活动性 SLE 12 个月,SRI-4 应答率为 60.00%,明显高于对照组;且在降低 SLEDAI-2K 评分,提高补体 C3、C4、白蛋白水平,改善肾脏受累情况均较对照组更为有效,提示联合贝利尤单抗能更好地使中、重度活动性 SLE 达到疾病缓解,病情活动度下降,提高补体、白

蛋白及改善患者肾脏受累情况。本研究结果还显示,常规治疗方案联合贝利尤单抗治疗从第 3 个月开始,甲泼尼龙片用量持续减少,与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示贝利尤单抗对于激素减量有优势,这与国内外研究报道^[6,17-20]一致。

本研究中,两组患者的不良事件发生率相差不大,以轻症感染为主,未出现真菌及卡氏肺孢子菌感染等严重不良事件,经对症治疗后病情均好转。因此,在常规治疗方案基础上联用贝利尤单抗治疗中、重度 SLE,并不增加不良事件的发生,提示贝利尤单抗治疗 SLE 的安全性、耐受性较好。

综上所述,在常规治疗背景下,联合贝利尤单抗治疗中、重度活动性 SLE,可明显提高患者 SRI-4 应答率,改善临床症状,提高补体、白蛋白水平,改善肾脏受累情况,降低疾病活动度,从而更好控制和稳定病情,并且更有助于激素减量,减少不良反应发生率。此外,贝利尤单抗的临床安全性较高,未出现重症感染患者。但由于本研究纳入样本量较少,研究观察时间较短,尚需更多时间、更大样本量的临床研究来评估贝利尤单抗对 SLE 患者的长期有效性及安全性。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南中华医学会风湿病学分会[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(5):342-346.

[2] CANCRO M P,D'CRUZ D P,KHAMASHTA M A. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest,2009,119(5):1066-1073.

[3] BLAIR H A,DUGGAN S T. Belimumab:a review in systemic lupus erythematosus [J]. Drugs,2018,78(3):355-366.

[4] NAVARRA S V,GUZMAN 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.

[5] 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.

[6] ZHANG F,BAE S C,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.

[7] HOCHBERG M C. UP dating the american college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum,1997,40(9):1725.

[8] FANOURIAKIS A,KOSTOPOULOU M,ALUNNO A,et al. 2019 upate of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus [J]. Ann Rheum Dis,2019,78(6):736-745.

[9] GLADMAN D D,IBANEZ D,UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000[J]. J Rheumatol,2002,29(2):288-291.

[10] LUIJTEN K M,TEKSTRA J,BIJLSMA J W,et al. The Systemic Lupus Erythematosus ResPonder Index (SRI);a new SLE disease activity assessment [J]. Autoimmun Rev,2012,11(5):326-329.

[11] 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]. 中华内科学杂志,2020,59(3):172-185.

[12] 应振华,张园,王小冬.《2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南》解读[J]. 浙江医学,2022,44(1):1-5.

[13] 杨欣,李学义. 2019 年欧洲抗风湿病联盟对系统性红斑狼疮治疗推荐更新意见的解读[J]. 世界临床药物,2019,40(6):375-382.

[14] MURPHY G,ISENBERG D A. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense [J]. Nat Rev Rheumatol,2019,15(7):403-412.

[15] 王金润,吴雪,迪丽尼戈尔·艾克拜,等. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的疗效和安全性研究[J]. 中华风湿病学杂志,2021,25(8):529-532.

[16] 谢文慧,张卓莉. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮:现状与展望[J]. 中华风湿病学杂志,2020,24(7):495-499.

[17] VON KEMPIS J,DUETSCH S,REUSCHLING N,et al. Clinical outcomes in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings:a retrospective analysis of results from the OBSERVE study in Switzerland [J]. Swiss Med Wkly,2019,149:w20022.

ting prognosis using a pathological tumor cell proportion in stage I lung adenocarcinoma [J]. Thorac Cancer, 2022, 13(10):1525-1532.

[17] SINGHAL S, KUMAR L, KUMAR S, et al. Predictors of chemotherapy resistance & relapse in gestational trophoblastic neoplasia[J]. Indian J Med Res, 2020, 152(6):595-606.

[18] BRAGA A, PAIVA G, GHORANI E, et al. Predictors for single-agent resistance in FIGO score 5 or 6 gestational trophoblastic neoplasia: a multicentre, retrospective, cohort study [J]. Lancet Oncol, 2021, 22(8):1188-1198.

[19] JAREEMIT N, THERASAKVICHYA S, FREITAS F, et al. EMACO for treatment of gestational trophoblastic neoplasia: a multinational multicenter study[J]. Gynecol Oncol, 2023, 170:114-122.

[20] BANACH P, ZABOROWSKI M P, IZYCKA N, et al. The value of an initial drop in human Chorionic gonadotropin levels in predicting a response to methotrexate in women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(3):141-147.

[21] YOU B, HARVEY R, HENIN E, et al. Early prediction of treatment resistance in low-risk gestational trophoblastic neoplasia using population kinetic modelling of hCG measurements [J]. Br J Cancer, 2013, 108(9):1810-1816.

[22] YOU B, DENG W, HÉNIN E, et al. Validation of the predictive value of modeled human chorionic gonadotrophin residual production in low-risk gestational trophoblastic neoplasia patients treated in NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group-174 phase III trial[J]. Int J Gynecol

Cancer, 2016, 26(1):208-215.

[23] LYBOL C, WESTERDIJK K, SWEEP F, et al. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression normograms for patients with high-risk gestational trophoblastic neoplasia treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) chemotherapy[J]. Ann Oncol, 2012, 23(11):2903-2906.

[24] BALACHANDRAN K, SALAWU A, GHORANI E, et al. When to stop human chorionic gonadotrophin (hCG) surveillance after treatment with chemotherapy for gestational trophoblastic neoplasia (GTN): a national analysis on over 4 000 patients [J]. Gynecol Oncol, 2019, 155(1):8-12.

[25] EYSBOUTS Y K, OTTEVANGER P B, MASUGER L, et al. Can the FIGO 2 000 scoring system for gestational trophoblastic neoplasia be simplified? A new retrospective analysis from a nationwide dataset [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8):1856-1861.

[26] RATTANABURI A, BOONYAPIPAT S, SUPASINTH Y. Human chorionic gonadotropin (hCG) regression curve for predicting response to EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide and Vincristine) regimen in gestational trophoblastic neoplasia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(12):5037-5041.

(收稿日期:2023-08-26 修回日期:2023-11-17)
(编辑:冯 甜)

(上接第 422 页)

[18] ANJO C, MASCARO J J, ESPINOSA G, et al. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting [J]. Scand J Rheumatol, 2019, 48(6):469-473.

[19] COLLINS C E, DALL’ERA M, KAN H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA[J]. Lupus Sci Med,

2016, 3(1):e118.

[20] OON S, HUQ M, GODFREY T, et al. Systematic review, and meta-analysis of steroid-sparing effect, of biologic agents in randomized, placebo-controlled Phase 3 trials for systemic lupus erythematosus [J]. Semin Arthritis Rheum, 2018, 48(2):221-239.

(收稿日期:2023-08-25 修回日期:2023-11-10)
(编辑:姚 雪)