

靶向B细胞治疗系统性红斑狼疮研究进展

崔 峥¹, 李鸿斌^{2*}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059;

2. 内蒙古医科大学附属医院 风湿免疫科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性、全身多系统受累的自身免疫性疾病,其病因和发病机制尚未完全明确。作为适应性免疫应答的主要组成部分,B细胞在自身免疫性疾病中起到了关键作用。已有研究表明,自身反应性B细胞过度增殖、活化,从而产生多种自身抗体是SLE发病至关重要的环节,也是造成全身多脏器损害的病理基础^[1]。靶向B细胞治疗可抑制B细胞的活化、增殖,减少自身抗体的产生,因此B细胞在近些年成为了SLE治疗的新型靶点。国内外亦进行了多项临床研究证实了B细胞靶向治疗药物的有效性及安全性,如贝利尤单抗、利妥昔单抗、泰它西普等,为SLE治疗的进展提供了更多证据。本综述主要围绕靶向B细胞治疗的进展进行讨论,包括靶向B细胞表面抗原、靶向B细胞因子、共刺激阻断、酪氨酸蛋白激酶抑制剂等。

【关键词】 系统性红斑狼疮; B细胞; 靶向治疗; 贝利尤单抗

中图分类号: R593.24

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0324-06

ADVANCES IN TARGETED B-CELL THERAPY FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

CUI Zheng¹, LI Hongbin^{2*}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

【Abstract】 Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, systemic, multi-systemic autoimmune disease whose etiology and pathogenesis are not fully understood. As a major component of the adaptive immune response, B cells play a key role in autoimmune disease. It has been shown that the overproliferation and activation of auto-reactive B cells, resulting in the production of multiple auto-antibodies, is a critical component in the pathogenesis of SLE and is the pathological basis for the damage to multiple organs throughout the body. Targeted B-cell therapy can inhibit the activation and proliferation of B-cells and reduce the production of auto-antibodies, therefore B-cells have become a new target for SLE treatment in recent years. This review will focus on advances in targeted B-cell therapy, including targeting B-cell surface antigens, targeting B-cell factors, co-stimulatory blockade, tyrosine protein kinase inhibitors, etc.

【Keywords】 Systemic lupus erythematosus; B cells; Targeted therapy; Belimumab

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性的、系统性自身免疫性疾病,主要发病人群为育龄期女性,临床特征为病程长、多系统受累、复发与缓解交替发作导致器官功能受损。其发病由包括易感基因、内分泌状况、环境因素、机

体在产生免疫应答时产生的免疫反应及炎症介质的数量等因素相互作用引起机体免疫异常^[2]。在过去几十年里,SLE的治疗虽取得了一些进展,但仍有较高的复发率及病死率,未能实现更好的临床缓解。当前临床医生多使用免疫抑制剂、激素等传统

收稿日期: 2022-10-08; 修回日期: 2023-03-24

基金项目: 中央引导地方科技发展基金项目(2021ZY0013); 内蒙古自治区自然基金项目(2020MS08122); 内蒙古医科大学面上项目(YKD2021MS031)

第一作者: 崔峥(1996—), 女, 2020级在读硕士研究生。E-mail: 1601068560@qq.com

*通信作者: 李鸿斌, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师。研究方向: 类风湿关节炎发病机制的研究。E-mail: lhbwb73@126.com 010050

药物治疗SLE,以上药物可起到控制疾病发作、减少复发的作用,但长期用药可引起广泛免疫抑制、增加感染风险、骨质疏松症等问题。SLE患者仍面临着疾病反复发作、生活质量下降以及长期生存率降低等问题,因此需要更有效、更安全的靶向疗法来治疗SLE。

1 B细胞与SLE

作为SLE的主要特征,免疫耐受的缺失可导致针对内源性细胞质和细胞核的自身免疫性反应,而产生可导致以上免疫反应的自身抗体的浆细胞被认为是SLE的标志。B细胞作为适应性免疫应答的主要组成部分,被认为是SLE发病机制的核心。B细胞主要通过以下三个功能参与发病过程:产生自身反应性抗体、与T细胞相互辅助作用、释放细胞因子介导免疫炎症反应。B细胞被过度激活、增殖后分化为可分泌自身反应性抗体的浆细胞。自身反应性抗体产生后可与自身抗原相结合,从而产生免疫复合物(immune complex, IC),IC可沉积于全身各组织器官,引起多器官、多系统的病变,包括肾脏病变、神经病变、血液病变等。除可产生包括抗ds-DNA等自身抗体外,在狼疮小鼠模型中不分泌自身抗体的B细胞对SLE的发生发展也具有重要作用。这提示包括B细胞向T细胞呈递抗原等作用在SLE中也十分重要。有研究证明与健康者相比,SLE患者体内的B细胞是过度活跃的,并且TOLL样受体(TLR)的表达也是增加的^[3]。以上作用都有可能诱发炎症反应。靶向B细胞治疗主要针对B细胞生长、活化和增殖的因子,以及不同B细胞亚群中表达的特定表面分子等导致其耗尽、失能或凋亡,从而起到减少自身反应性抗体产生的作用。已有大量国内外研究证明相对于糖皮质激素、免疫抑制剂等传统治疗,靶向生物治疗具有不良反应小、复发率低、临床缓解率高等优点^[4]。当我们在临床工作中遇到传统疗法失败或治疗效果欠佳的情况下是否可选择生物制剂以及如何依据患者个体差异选择适当的生物制剂至关重要。在本篇综述中总结了以贝利尤单抗为代表的一些生物制剂的作用机制、优缺点和研究进展。

2 B细胞相关靶向治疗

2.1 靶向细胞因子

2.1.1 靶向BAFF(BLyS) B细胞活化因子(BAFF)

又称B淋巴细胞刺激因子(B-lymphocyte stimulator, BLyS),在B细胞成熟、维持存活和激活中发挥重要作用。在SLE转基因的小鼠中发现BAFF基因的缺失可以预防疾病的发生,而中和BAFF水平后可以改善狼疮的症状^[5,6]。Bag等^[1]在近30%的SLE患者中检测到了高水平的BAFF,以上研究提示BAFF的过度表达参与了SLE的发病过程,而抑制BAFF对B细胞的激活作用可使B细胞的活化、增殖减少,使产生自身反应性抗体的浆细胞受到抑制,从而减少循环中IC的沉积,进一步减轻组织、器官的损害。

贝利尤单抗(belimumab, BLM)是2011年由美国食品和药物管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准的首个用于治疗SLE的生物药物,也是目前唯一得到药物管理局和国家食品药品监督管理局(CFDA)批准的用于SLE患者的生物制剂。临床上主要用于治疗5岁以上儿童及成年经常规治疗后仍有高疾病活动性、自身抗体阳性的SLE患者。作为一种重组人IgG1- λ 单克隆抗体,BLM通过阻断其与BAFF受体(BAFF receptor, BAFF R)、跨膜激活剂和钙调亲环素配体相互作用分子[transmembrane activator and CAML(calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor), TACI]、B细胞成熟抗原(B cell maturation antigen, BCMA)的相互作用,拮抗可溶性受体的活性,抑制B细胞的生存和成熟^[5]。BLISS-SC III期试验主要研究了皮下注射BLM的安全性及有效性^[7],BLM组在52周后达到SRI-4应答率高于对照组(61.4% vs 48.4%, $P < 0.05$),在降低疾病发病率方面BLM治疗组优于安慰剂组(60.6% vs 68.6%, $P < 0.05$),在激素减量方面BLM组激素减量超过了25%,而安慰剂组激素减量为12%~18%。两项III期临床试验BLISS-52和BLISS-76以静脉注射BLM的方式评估了其对于活动期SLE患者的疗效,与安慰剂组对比试验组均取得了疾病活动度的显著改善^[8,9]。BLISS-SC和BLISS-52、BLISS-76临床研究均验证了BLM的安全性,并可在一定程度上降低疾病复发风险、减少激素用量。在BLISS-52和BLISS-76的后期分析中,与只接受标准治疗的安慰剂组相比,BLM的联合治疗显著降低了疾病发病率和血清活动度,并实现了更低的激素用量^[10]。BLISS-LN III期临床试验研究了BLM对狼疮肾炎患者的疗效,治疗104周后,与安慰剂组相比BLM组降低了约50%的肾脏相关事件或死亡风险,在BLISS-LN的事后分析中发现与安慰剂组对比,BLM组的第24周复发风险降低约55%(HR=0.45, 95%

CI: 0.28, 0.72)^[9]。综上, BLM有助于减少疾病活动度、减少器官损伤、提高临床缓解率。目前BLM已投入到临床治疗,更适用于活动期、血清学活性较高及依赖于高激素用量的SLE患者,早期应用可获得更好的临床效益。

2.1.2 靶向BAFF/APRIL 泰它西普(Telitacicept)是一种新型的人源TACI-Fc融合蛋白,与针对BLyS起作用的BLM不同, Telitacicept作为可同时抑制BLyS和APRIL两个细胞因子的双靶点抑制剂,具有全新的药物结构和双靶点作用机制,可抑制B细胞的成熟、分化过程,降低机体免疫反应。于2021年3月在我国国内上市,临床上用于治疗经常规治疗仍具有高疾病活动性、自身抗体阳性的SLE成年患者。在国内一项纳入了249例SELENA-SLEDAI评分 ≥ 8 分的SLE患者进行的IIb期临床试验中,治疗48周后160 mg Telitacicept治疗组SRI-4应答率显著高于安慰剂组(68.30% vs 33.90%), SELENA-SLEDAI评分改善 ≥ 4 分的患者改善率显著优于安慰剂组(77.80% vs 50.00%),在52周时的复发风险较安慰剂组降低了55.5%(试验登记号:CTR20150877), Telitacicept的不良事件发生率与安慰剂组差异无统计学意义^[11]。目前Telitacicept已于国内上市并应用于临床,是首个具有自主知识产权的BLyS/APRIL双靶标生物制剂。在SRI-4达标、SELENA-SLEDAI评分两个方面比较BLM和Telitacicept,我们可以发现在BLM的III期临床试验中(NCT01345253)中经BLM治疗52周后试验组SRI-4达标率、SELENA-SLEDAI评分下降 ≥ 4 分的患者均显著优于对照组[(53.8% vs 40.1%)、(55.7% vs 42.2%)],在Telitacicept的IIb期临床试验中,经过48周治疗后的SRI-4达标率、SELENA-SLEDAI评分下降 ≥ 4 分的患者均显著高于安慰剂组[(68.3% vs 33.9%)、(77.80% vs 50.0%)],提示Telitacicept在SRI-4达标及SELENA-SLEDAI评分下降方面似乎优于BLM,但Telitacicept的研究数据有限,而BLM早在2011年就已在国外获批上市且临床研究及临床应用更为成熟。而且由于目前尚缺乏两种药物的直接对比,后续可进一步展开针对两种药物在疗效与安全性方面的临床研究。

2.1.3 靶向I型IFN I型IFN(IFN-I)如IFN- α 、IFN- β 、IFN- κ 是参与调节SLE炎症通路的细胞因子。其血清浓度与SLE活动度呈正相关,且与肾脏和中枢神经系统损害有关^[25]。

阿尼鲁单抗(Anifrolumab)是一种完全人源化的

单克隆抗体,结合IFN受体后有效抑制IFN-I依赖的信号传导,从而抑制浆细胞分化^[12]。2021年8月2日Anifrolumab在美国获批用于正在接受标准治疗的中、重度SLE成年患者的治疗。其获批基于MUSE II期临床试验和两项TULIP III期临床试验。在MUSE II期临床试验中(NCT01438489)^[13]达到了主要及次要终点,该研究证实Anifrolumab能显著降低中、重度SLE的活动度。在TULIP-1的III期临床研究中进一步评估了该药物的疗效和安全性,该研究未达到主要终点但达到了次要终点:第52周时BICLA的缓解率、基线口服激素的患者在第40周至第52周给药剂量削减至 ≤ 7.5 mg/d的比例、在基线红斑狼疮面积和严重性指数(cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index, CLASI)的活动性评分 ≥ 10 的患者到第12周时评分 $\geq 50\%$ 的比例都表明300 mg剂量的Anifrolumab能使患者获益。TULIP-2的III期临床研究中,在第52周观察到Anifrolumab组的狼疮综合评价指数(BICLA)缓解率为47.8%,显著高于安慰剂组的31.5%($P = 0.001$),由此可见Anifrolumab降低了SLE疾病活动度。此外,Anifrolumab组比安慰剂组有更高比例的患者在第52周实现了口服激素用量 ≤ 7.5 mg/d(51.5% vs 30.2%, $P = 0.01$)和CLASI第12周时评分下降 $\geq 50\%$ (49.0% vs 25.0%, $P = 0.04$)^[14]。这提示Anifrolumab可显著改善SLE患者病情、减少疾病活动度及激素用量。

2.2 靶向B细胞表面抗原

2.2.1 靶向CD19治疗 CD19是一种表达于B细胞的表面抗原,在B细胞成熟并最终分化为浆细胞的全过程表达。CD19通过调节B细胞受体(B cell receptor, BCR)的依赖性和非依赖性方式调节B细胞的发育、增殖和分化^[15]。

奥贝利单抗(Obexelimab)是一种针对B细胞表面CD19分子的单克隆抗体,它能同时与B细胞表面的抑制性Fc γ 受体IIb相结合抑制B细胞的活化^[16]。Obexelimab还可抑制B细胞的钙转运、增殖和共刺激分子表达,从而抑制体液免疫。在健康受试者静脉或皮下注射Obexelimab的I期临床研究中(NCT02867098)未报道与药物相关的严重不良反应。在Obexelimab的随机双盲、安慰剂对照II期临床试验(NCT02725515)中结果显示Obexelimab组临床改善率较安慰剂组高(42.0% vs 28.6%),治疗后患者复发率更低、感染率更低,对SLE患者的疾病活动度有很大改善^[16]。

2.2.2 靶向CD20治疗 利妥昔单抗(Rituximab)是一种嵌合抗CD20IgG1单克隆抗体,靶向于B细胞表面的CD20分子并破坏B细胞。利妥昔单抗的Fab区域可以与CD20相结合,其Fab区域招募单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和NK细胞等免疫效应细胞,导致B细胞通过凋亡、抗体依赖细胞介导的细胞毒性或抗体依赖吞噬作用被消耗。在两项随机、双盲、安慰剂探索性Ⅱ/Ⅲ期临床对照试验EXPLORER(SLE)、LUNAR(LN)^[18]中对Rituximab的疗效和安全性进行了评估。EXPLORER发现Rituximab治疗组与安慰剂组对比可以降低SLE的复发率和激素使用量,Rituximab治疗组不良事件发生率与安慰剂组相近(37.9% vs 36.4%)。这提示Rituximab可作为控制重度SLE的辅助疗法且具有安全性。LUNAR试验中Rituximab治疗组中SLE患者在ds-DNA抗体、补体水平和蛋白尿方面相比安慰剂组有显著改善^[13]。随后进行的Rituximab和BLM的联合试验结果提示其序贯治疗是安全的,但在Ⅱ期临床试验中并没有显著改善狼疮肾炎,同时与BAFF相关的浆细胞也显著增加,会导致疾病的复发性增加。综上,Rituximab治疗难治性、中至重度非肾性SLE是有一定疗效的,序贯治疗的临床结果存在差异,但不可否认的是经过序贯治疗后自身反应性B细胞确实受到了显著抑制,其联合治疗可能会是未来的一种有价值的选择。

2.2.3 靶向CD22治疗 依帕妥珠单抗(Epratuzumab)是一种靶向B细胞表面CD22受体的人源化单克隆抗体,可以降低B细胞的活性和外周血中B细胞的数量。CD22是B细胞受体(B lymphocyte receptor,BCR)的抑制性辅助受体,当其与Epratuzumab接触后会被迅速内化并磷酸化^[19],使BCR复合物从B细胞表面被去除,从而下调BCR激活的信号传导,导致B细胞的增殖和成熟减少。为研究Epratuzumab在SLE患者中的疗效与安全性分别进行了ALLEVIATE-1、ALLEVIATE-2Ⅱ/Ⅲ期和EMBODY-1、EMBODY-2Ⅲ期临床试验。ALLEVIATE-1、ALLEVIATE-2为Epratuzumab的Ⅱ/Ⅲ期临床试验,该试验因药物供应中断而提前终止^[20],随后的EMBODY-1、EMBODY-2Ⅲ期试验^[21]中SLE患者治疗48周后安慰剂组和Epratuzumab组的SRI-4应答率都较基线有所改善。在不良反应发生率方面治疗组与安慰剂组相似(17%~19% vs 18%)。对于Epratuzumab治疗SLE的疗效目前争议颇多,在部分临床试验中Epratuzumab确实可改善SLE患者的临床症

状,但对于其疗效尚需进行更多的临床研究。

2.3 共刺激阻断

免疫应答过程需要双信号参与,第一信号为MHCⅡ类抗原和细胞受体所组成的复合物;第二信号为共刺激分子,主要包括CD28、CTLA-4/B7分子和CD40/CD40L分子。其中CD40/CD40L主要与B细胞的生长、活化有关,能够使刺激B细胞活化的抗原阈值降低;CD28和CTLA-4均为表达于T细胞表面的跨膜受体,目前认为CD28和CTLA-4是一对具有正负调节功能的共刺激分子。

阿巴西普(Abatacept)是一种CTLA4-Fc的融合蛋白^[22],通过CD28-CD80/CD86负调节共刺激信号。Abatacept可以选择性地调节CD28+T细胞激活所需要的关键共刺激信号,具有比CD28更强的亲和力,以结合并阻断抗原呈递给细胞表面上CD80或CD86的能力,从而抑制了T细胞活化这一关键的共刺激信号通路。一项在活动性狼疮肾炎患者中进行的Ⅱ/Ⅲ期临床试验^[23]纳入了298例患者,在标准治疗的基础上随机给予高剂量Abatacept(30 mg/kg)、低剂量Abatacept(10 mg/kg)及安慰剂,在第52周时三组患者的临床缓解率及严重不良反应比较差异无统计学意义。但与安慰剂组相比,Abatacept治疗组在ds-DNA、补体水平等血清学指标较基线有更大改善,使平均尿蛋白-肌酐比降低了20%~30%,其耐受性良好,各治疗组的不良事件和严重感染率差异无统计学意义。虽然这项临床试验并没有达到主要终点,但提示Abatacept在活动性Ⅲ或Ⅳ类狼疮肾炎患者中耐受性良好。

Ruplizumab是一种人源化抗CD40L单抗,在一项开放标签的Ⅱ期临床试验(NCT0001789)^[24]中Ruplizumab使狼疮肾炎患者的抗ds-DNA抗体浓度和血尿程度降低,但补体C3水平升高。这项研究的后续分析发现分泌抗ds-DNA抗体的浆细胞经治疗后减少。这提示Ruplizumab可能会降低SLE活动度,但Ruplizumab的进一步研究却因治疗过程中出现的心血管血栓事件而停止。Toralizumab是另一种抗CD40L单抗,在Ⅰ期/Ⅱ期研究中其安全性和耐受性良好,未发现不良事件,但其在轻、中度SLE患者中的疗效与安慰剂组相比并没有显著优势,该研究也因血栓事件而被阻止。

2.4 靶向BTK治疗

布鲁顿酪氨酸激酶(bruton's tyrosine kinase,BTK)是一种胞质酪氨酸激酶,是B细胞发育、存活和活化过程中必不可少的细胞内信号分子。FEN

(fenebrutinib, FEN)是一种高选择性、可口服的可逆BTK抑制剂。在一项Ⅱ期临床试验中^[25]纳入了260例中至重度SLE患者,治疗到第48周时发现FEN治疗组与安慰剂组安全性方面差异无统计学意义,但FEN 200 mg 每日两次组的严重不良事件发生率更高。虽然这项Ⅱ期临床试验没有达到主要终点,但这项试验中磷酸化BTK水平的持续降低、浆母细胞减少和明显的BTK通路抑制等方面仍然值得我们进一步去研究BTK抑制剂。

3 总结与展望

系统性红斑狼疮作为一种异质性的多器官受累的免疫系统疾病,其发病机制的复杂性决定了治疗方案的多样性,考虑到B细胞在SLE中的致病特点,本综述主要围绕B细胞靶向生物疗法进行了阐述。无论是靶向细胞因子、靶向B细胞表面抗原、靶向BTK还是通过共刺激阻断等方法,都对SLE患者的治疗起到了一定的积极作用。最近的利用CAR-T细胞疗法把患者的T细胞在体外进行基因改造和干细胞移植等方法为SLE患者的治疗提供了新希望。由于SLE的异质性,其药物研发具有一定的挑战性,新型靶向治疗的道路还需要继续探索。

参考文献

- [1]Bag OA, Hui YJS. Emerging B- Cell therapies in systemic lupus erythematosus[J]. Ther Clin Risk Manag, 2021, 17:39-54
- [2]刘咏, 张晓炜, 霍丽珍, 等. SLE病人T淋巴细胞亚群功能紊乱的研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(3): 0225-0228
- [3]Klonowska SA, Wolska A, Robak T, et al. Expression of toll-like receptors 3, 7, and 9 in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Mediators Inflamm, 2014, 20(14):38141
- [4]中华医学会风湿病学分会国家皮肤病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, 59(3): 172-185
- [5]Möckel T, Basta F, Weinmann MJ, et al. B cell activating factor (BAFF): structure, functions, autoimmunity and clinical implications in systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(2): 102736
- [6]Yao X, Ren Y, Zhao Q, et al. Pharmacokinetics analysis based on target-mediated drug distribution for RC18, a novel BLyS/APRIL fusion protein to treat systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 159: 105704
- [7]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
- [8]Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, 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]Dolgin E. Lupus in crisis: as failures pile up, clinicians call for new tools[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(1):7-8
- [11]江文静, 何德宁, 胡建康, 等. 泰它西普治疗中重度活动性系统性红斑狼疮的疗效及安全性观察[J]. 江西医药, 2020, 55(11): 1637-1641+1671
- [12]Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Lupus Sci Med, 2018, 5(1): e000261
- [13]Furie R, Morand EF, Askanase AD, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2021, 30(8): 1254-1263
- [14]Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2020, 382(3): 211-221
- [15]Atisha FY, Toz B, Diamond B. Meant to B: B cells as a therapeutic target in systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Invest, 2021, 131(12):e149095
- [16]Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(4): 465-471
- [17]Liou SN, Staveri C. What's new in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: e655100
- [18]Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, 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
- [19]Lumb S, Fleischer SJ, Wiedemann A, et al. Engagement of CD22 on B cells with the monoclonal antibody epratuzumab stimulates the phosphorylation of upstream inhibitory signals of the B cell receptor[J]. J Cell Commun Signal, 2016, 10(2): 143-151
- [20]Wallace DJ, Gordon C, Strand V, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe flaring systemic lupus erythematosus: results from two randomized, double blind, placebo-controlled, multicentre studies (ALLEVIATE) and follow-up[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(7):1313-1322

- [8]Bang YJ, Van CE, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, **376** (9742): 687-697
- [9]ThussPPC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, **18**(5): 640-653
- [10]Shitara K, Iwata H, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, **20**(6): 827-836
- [11]Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, **382**(25): 2419-2430
- [12]Bang YJ, Giaccone G, Im SA, et al. First-in-human phase 1 study of margetuximab (MGAH22), an Fc-modified chimeric monoclonal antibody, in patients with HER2-positive advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2017, **28**(4): 855-861
- [13]Catenacci DVT, Park H, Lockhart AC, et al. Phase 1b/2 study of margetuximab (M) plus pembrolizumab (P) in advanced HER2+ gastroesophageal junction (GEJ) or gastric (G) adenocarcinoma (GEA) [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, **36** (S4): 140-140
- [14]闫文明, 宝莹娜, 郁志龙, 等. ICAM-1 和 VEGF 在宫颈癌组织中的表达与放疗敏感相关性研究[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017; **39**(6): 539-541
- [15]Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, **29**(30): 3968-3976
- [16]Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study) [J]. *Gastric Cancer*, 2015, **18**(1): 168-176
- [17]Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2014, **383**(9911): 31-39
- [18]Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, **15**(11): 1224-1235
- [19]Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial[J]. *Annals of Oncology*, 2016, **27**(12): 2196-2203
- [20]Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, **20**(3): 420-435

(上接第 328 页)

- [21]Clowse ME, Wallace DJ, Furie RA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in moderately to severely active systemic lupus erythematosus: results from two phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, **69**(2): 362-375
- [22]Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, et al. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, **80**: e106221
- [23]Liu M, Yu Y, Hu S. A review on applications of abatacept in systemic rheumatic diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, **96**: e107612
- [24]Boumpas DT, Furie R, Manzi S, et al. A short course of BC9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, **48**(3): 719-727
- [25]Isenberg D, Furie R, Jones NS, et al. Efficacy, safety, and pharmacodynamic effects of the bruton's tyrosine kinase inhibitor fenebrutinib (GDC-0853) in systemic lupus erythematosus: results of a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, **73**(10): 1835-1846