

# 贝利尤单抗治疗中国成人狼疮性肾炎有效性和安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

李鐔江\*, 潘红霞, 傅一星, 方梅荣, 胡 祥, 董建华, 肖友文\*(乐山市人民医院肾病内科, 四川 乐山 614000)

中图分类号 R692.3;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)07-0853-07  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.07.15



**摘要** 目的 系统评价真实世界中贝利尤单抗治疗中国成人狼疮性肾炎(LN)患者的有效性和安全性。方法 计算机检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、万方、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库,搜集贝利尤单抗治疗中国成人LN患者的真实世界研究,检索时限均从建库至2023年7月7日。由2位评价员独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的质量后,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。结果 共纳入10篇真实世界研究,包括253例中国成人LN患者。Meta分析结果显示,贝利尤单抗治疗中国成人LN患者的肾脏完全缓解率、肾脏部分缓解率、不良反应发生率分别为61%(95%CI为46%~76%, $P<0.000\ 01$ )、23%(95%CI为2%~44%, $P=0.03$ )、30%(95%CI为16%~43%, $P<0.000\ 01$ );贝利尤单抗可显著降低24 h尿蛋白水平(MD=-1.71,95%CI为-3.02~-0.40, $P=0.01$ )、尿总蛋白肌酐比值(MD=-1.76,95%CI为-2.06~-1.46, $P<0.000\ 01$ )、系统性红斑狼疮疾病活动度指数(MD=-8.63,95%CI为-12.12~-5.13, $P<0.000\ 01$ )和糖皮质激素用量(MD=-18.65,95%CI为-31.82~-5.48, $P=0.006$ ),显著升高补体C3水平(MD=0.19,95%CI为0.08~0.30, $P=0.000\ 6$ )和补体C4水平(MD=0.06,95%CI为0.02~0.09, $P=0.001$ ),但不能改善血清肌酐水平和估算肾小球滤过率( $P>0.05$ )。结论 贝利尤单抗对中国成人LN患者具有良好的有效性和安全性。

**关键词** 狼疮性肾炎;贝利尤单抗;真实世界研究;中国;成人患者;疾病活动度指数

## Efficiency and safety of belimumab in the treatment of lupus nephritis in Chinese adults: a meta-analysis

LI Bojiang, PAN Hongxia, FU Yixing, FANG Meirong, HU Xiang, DONG Jianhua, XIAO Youwen (Dept. of Nephropathy, the People's Hospital of Leshan, Sichuan Leshan 614000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To systematically evaluate the real-world effectiveness and safety of belimumab in the treatment of lupus nephritis (LN) in Chinese adult patients. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library, Wanfang data, CNKI, VIP and CBM, real-world studies on belimumab in the treatment of LN in Chinese adult patients were collected from the inception to July 7th, 2023. Two reviewers independently screened the literature, extracted data, and assessed the quality of the included studies. Meta-analysis was then performed using RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 10 real-world studies were included, involving 253 Chinese adult patients with LN. The results of the meta-analysis demonstrated that the complete renal response rate, partial renal response rate, and the incidence of adverse reaction rate in Chinese adult patients with LN treated with belimumab were 61% (95%CI was 46%-76%,  $P<0.000\ 01$ ), 23% (95%CI was 2%-44%,  $P=0.03$ ), and 30% (95%CI was 16%-43%,  $P<0.000\ 01$ ), respectively. Belimumab could reduce the 24-hour urinary protein (MD=-1.71, 95%CI was -3.02~-0.40,  $P=0.01$ ), urine protein-creatinine ratio (MD=-1.76, 95%CI was -2.06~-1.46,  $P<0.000\ 01$ ), the systemic lupus erythematosus disease activity index (MD=-8.63, 95%CI was -12.12~-5.13,  $P<0.000\ 01$ ), and glucocorticoids dosage (MD=-18.65, 95%CI was -31.82~-5.48,  $P=0.006$ ). In addition, it could elevate the levels of complement C3 (MD=0.19, 95%CI was 0.08-0.30,  $P=0.000\ 6$ ) and complement C4 (MD=0.06, 95%CI was 0.02-0.09,  $P=0.001$ ). However, belimumab could not improve the levels of serum creatinine and estimated glomerular filtration rate ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS** Belimumab has good efficacy and safety in Chinese adult patients with LN.

**KEYWORDS** lupus nephritis; belimumab; real-world studies; China; adult patient; disease activity index

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多因素参与、累及全身多系统多器官的慢性

<sup>Δ</sup>基金项目 四川省基层卫生事业发展研究中心科研项目(No. SWFZ21-Y-24);四川省医学会(泰阁)专项科研课题(No.2022TG09);四川省医院协会青年药师科研专项资金项目(No.22008)

\*第一作者 主治医师,硕士。研究方向:肾小球疾病及血液净化。  
E-mail:L546195249@163.com

#通信作者 主任医师。研究方向:肾小球疾病及血液净化。  
E-mail:youwenxiao@yeah.net

自身免疫性疾病,其中约45%的患者会发生狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)<sup>[1]</sup>。LN是SLE的严重并发症,也是SLE患者死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。糖皮质激素、羟氯喹和免疫抑制剂是LN的常规治疗方式,但部分患者依然面临药物毒副作用明显、肾脏缓解率低、复发率高等难题。因此,临床急需毒副作用小且更有效的药物来治疗LN。

贝利尤单抗是全球首个上市用于治疗SLE的新型生物制剂,于2022年在国内获批用于治疗活动性成人

LN。随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)研究显示, LN患者应用贝利尤单抗治疗具有显著的疗效和良好的安全性<sup>[3-4]</sup>。虽然RCT是评估药物有效性和安全性的“金标准”,但研究对象受到纳入和排除标准的严格限制,无法完全代表临床实践中的患者群体<sup>[5]</sup>。真实世界研究更为关注实际诊疗环境,有助于临床基于新药上市后的真实世界数据进一步权衡获益和风险<sup>[6]</sup>。本研究拟通过检索和筛选文献,采用Meta分析方法探讨真实世界研究中贝利尤单抗治疗中国成人LN患者的有效性和安全性,以期为该类患者的临床治疗提供循证参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献检索策略

通过检索PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、万方、中国知网、维普、中国生物医学文献数据库,获取贝利尤单抗治疗中国成人LN患者的相关文献,检索时限均为各数据库建库至2023年7月7日。采取自由词与主题词交互补充的检索方式,对上述数据库分别进行单独检索。涉及的中文检索术语包括“狼疮肾炎”“狼疮性肾炎”“狼疮性肾损害”“狼疮性肾小球肾炎”“系统性红斑狼疮”“贝利木单抗”“贝利尤单抗”,英文检索术语包括“lupus nephritis”“lupus glomerulonephritis”“lupus nephritides”“lupus glomerulonephritides”“systemic lupus erythematosus”“benlysta”“belimumab”。以Web of Science数据库为例,其具体检索策略为:#1 TS=(lupus nephritis OR lupus glomerulonephritis OR lupus nephritides OR lupus glomerulonephritides OR systemic lupus erythematosus); #2 TS=(benlysta OR belimumab); #3 #1 AND #2。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为国内外公开发表的队列研究、病例对照研究、单臂研究。

#### 1.2.2 研究对象

本研究纳入的研究对象为年龄 $\geq 18$ 岁的LN患者,且仅限于中国人群,病程、严重程度、治疗时间不限。

#### 1.2.3 干预措施

本研究的干预措施为采用贝利尤单抗在内的治疗方案。

#### 1.2.4 结局指标

主要结局指标包括肾脏完全缓解率、肾脏部分缓解率。次要结局指标包括24 h尿蛋白水平、尿总蛋白肌酐比值、血肌酐水平、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、补体C3水平、补体C4水平、SLE疾病活动度指数(SLE disease activity index, SLEDAI)、糖皮质激素用量、不良反应发生率。

#### 1.2.5 排除标准

本研究的排除标准为:(1)LN患者 $\leq 10$ 例的研究;(2)非中、英文文献;(3)不能获取全文、不能提取或转换

数据的文献;(4)数据有误、可靠性差的文献;(5)RCT、重复发表或疑似重复发表的文献、动物实验、Meta分析、综述、系统评价、会议摘要、病例报道、社论。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2位评价员独立筛选及评价文献,如存在分歧,首先通过讨论决定是否纳入,如仍不能解决则请第三方协助判断。提取内容包括:(1)第一作者姓名、发表年份、发表地区、研究类型;(2)研究对象是否为难治性LN患者(既往常规治疗未缓解或出现复发);(3)样本量、结局指标、随访时间、肾脏病理类型等。

### 1.4 纳入文献的质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)从研究人群选择性(0~3分)、组间可比性(0~3分)、结局或暴露评价(0~3分)3个方面对队列研究、病例对照研究进行质量评价,总分为1~9分,分数越高提示文献质量越高<sup>[7]</sup>。采用非随机对照试验方法学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORS)量表从以下8个方面对单臂研究进行质量评价:研究目的明确、连续性纳入患者、预期数据收集、终点指标和研究目的相符、终点指标的客观性评价、随访时间充足、失访率低于5%、前瞻性估算样本量。每个方面的分值为0~2分,0分表示未报道,1分表示有报道但信息不充分,2分表示有报道且提供了充分的信息;满分为16分,分数越高提示文献质量越高<sup>[8]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。二分类变量和连续变量分别以危险度差值(risk difference, RD)和均数差(mean difference, MD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。采用 $I^2$ 检验分析纳入文献的异质性,如无异质性( $P > 0.1, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型进行分析;反之则采用随机效应模型进行分析,并采用亚组分析(以治疗时间6个月、 $> 6$ 个月和是否为难治性LN作为分组因素)查找产生异质性的可能原因。利用敏感性分析评估Meta分析结果的稳定性和可靠性。选取纳入文献数量最多的结局指标绘制漏斗图,以评估发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及纳入研究的基本特征

初步检索获得3 609篇相关文献。根据纳入与排除标准,最终确定10篇文献<sup>[9-18]</sup>用于Meta分析,包括6项单臂研究<sup>[9-14]</sup>和4项队列研究<sup>[15-18]</sup>,合计253例成人LN患者接受了贝利尤单抗治疗,治疗时间为3~19个月。文献筛选流程见图1,纳入研究的基本特征见表1。

### 2.2 纳入文献的质量评价结果

单臂研究的质量评价结果(表2)显示,4项研究<sup>[9-11,14]</sup>的MINORS量表评分为11分,1项研究<sup>[13]</sup>为10分,1项研究<sup>[12]</sup>为8分。队列研究的质量评价结果(表3)显示,3项研究<sup>[15-16,18]</sup>的NOS评分为6分,1项研究<sup>[17]</sup>为4分。

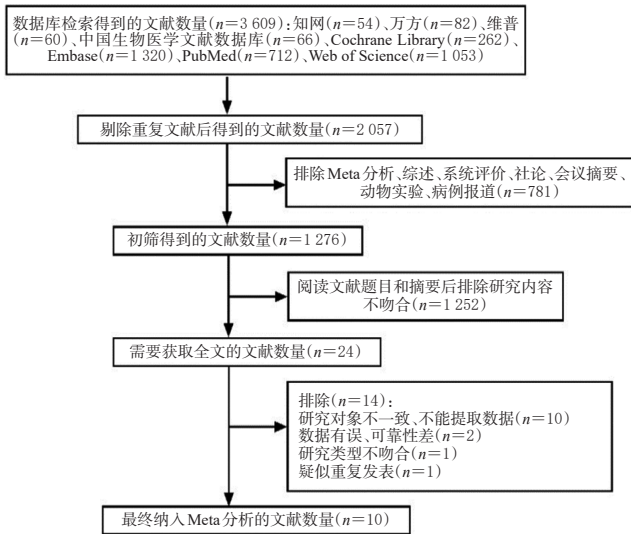


图1 文献筛选流程图

## 2.3 Meta分析结果

### 2.3.1 主要结局指标

(1)肾脏完全缓解率:6项研究<sup>[9,11-12,14-16]</sup>报道了肾脏完全缓解率,各研究间存在异质性( $P=0.0004, I^2=78%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,成人LN患者的肾脏完全缓解率为61%(95%CI为46%~76%),见图2。

(2)肾脏部分缓解率:4项研究<sup>[9,11-12,16]</sup>报道了肾脏部分缓解率,各研究间存在异质性( $P<0.00001, I^2=89%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,成人LN患者的肾脏部分缓解率为23%(95%CI为2%~44%),见图3。

### 2.3.2 次要结局指标

(1)糖皮质激素用量:4项研究<sup>[9,11,13-14]</sup>报道了糖皮质

激素用量,各研究间存在异质性( $P<0.00001, I^2=95%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,治疗后,成人LN患者的糖皮质激素用量较基线显著降低(MD=-18.65, 95%CI为-31.82~-5.48,  $P=0.006$ ),见图4。

(2)SLEDAI:6项研究<sup>[9,11-14,16]</sup>报道了SLEDAI,各研究间存在异质性( $P<0.00001, I^2=96%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,治疗后,成人LN患者的SLEDAI较基线显著降低(MD=-8.63, 95%CI为-12.12~-5.13,  $P<0.00001$ ),见图5(其中吴东明等<sup>[12]</sup>的研究只有12例患者完成了6个月的治疗)。

(3)24h尿蛋白水平:5项研究<sup>[9-10,12,14,17]</sup>报道了24h尿蛋白水平,各研究间存在异质性( $P=0.0009, I^2=79%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,治疗后,成人LN患者的24h尿蛋白水平较基线显著降低(MD=-1.71, 95%CI为-3.02~-0.40,  $P=0.01$ ),见图6(其中吴东明等<sup>[12]</sup>的研究只有12例患者完成了6个月的治疗)。

(4)尿总蛋白肌酐比值:2项研究<sup>[13,18]</sup>报道了尿总蛋白肌酐比值,各研究间无异质性( $P=0.51, I^2=0$ ),选用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,治疗后,成人LN患者的尿总蛋白肌酐比值较基线显著降低(MD=-1.76, 95%CI为-2.06~-1.46,  $P<0.00001$ ),见图7。

(5)血肌酐水平:4项研究<sup>[9,12-13,16]</sup>报道了血肌酐水平,各研究间存在异质性( $P<0.00001, I^2=91%$ ),选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,治疗后,成人LN患者的血肌酐水平虽较基线有所降低,但差异无统计学意义(MD=-15.82, 95%CI为-46.40~14.76,  $P=0.31$ ),见图8(其中吴东明等<sup>[12]</sup>的研究只有12例患者完成了6个月的治疗)。

(6)eGFR:4项研究<sup>[9,11-13]</sup>报告了eGFR,各研究间无

表1 纳入研究的基本特征

第一作者及发表年份	地区	LN例数	是否为难治性LN患者	结局指标	肾脏病理类型及例数	研究类型	治疗时间/月
Tan 2023 <sup>[9]</sup>	北京	61	未描述	①②③④⑤⑦⑧⑨⑩⑪	Ⅱ型2例、Ⅲ型5例、Ⅳ型31例、Ⅲ+Ⅳ型及Ⅳ+Ⅴ型共13例、Ⅴ型6例、不详4例	单臂研究	6~19
Wu 2022 <sup>[10]</sup>	天津	12	未描述	⑤	未描述	单臂研究	6
Zhang 2023 <sup>[11]</sup>	金华	25	是	①②③④⑧⑨⑩⑪	Ⅲ型5例、Ⅲ+Ⅳ型及Ⅳ+Ⅴ型共13例、Ⅴ型5例、不详2例	单臂研究	12
吴东明 2023 <sup>[12]</sup>	广州	17	是	①②④⑤⑦⑧⑨⑩	Ⅳ型11例、Ⅲ+Ⅳ型2例、Ⅳ+Ⅴ型3例、Ⅴ型1例	单臂研究	6
柯琳 2023 <sup>[13]</sup>	武汉	25	未描述	③④⑥⑦⑧⑨⑩⑪	Ⅲ型1例、Ⅳ型4例、Ⅲ+Ⅳ型2例、Ⅳ+Ⅴ型3例、不详15例	单臂研究	≥3
赵院霞 2022 <sup>[14]</sup>	郑州	17	未描述	①③④⑤⑨⑩⑪	Ⅱ型1例、Ⅲ型3例、Ⅳ型4例、Ⅳ+Ⅴ型4例、Ⅴ型3例、不详2例	单臂研究	6
李倩 2021 <sup>[15]</sup>	长沙	21	未描述	①	Ⅲ型4例、Ⅳ型10例、Ⅲ+Ⅳ型1例、Ⅳ+Ⅴ型1例、不详5例	队列研究	6
胡琳 2022 <sup>[16]</sup>	娄底	32	是	①②④⑦⑩	未描述	队列研究	6
郭文静 2023 <sup>[17]</sup>	蚌埠	16	未描述	⑤	未描述	队列研究	3
魏小泉 2022 <sup>[18]</sup>	济南	27	未描述	⑥	未描述	队列研究	6

①:肾脏完全缓解率;②:肾脏部分缓解率;③:糖皮质激素用量;④:SLEDAI;⑤:24h尿蛋白水平;⑥:尿总蛋白肌酐比值;⑦:血肌酐水平;⑧:eGFR;⑨:补体C3水平;⑩:补体C4水平;⑪:不良反应发生率。

表2 纳入单臂研究的MINORS量表评分结果(分)

第一作者及发表年份	研究目的明确	连续性纳入患者	预期数据收集	终点指标和研究目的相符	终点指标的客观性评价	随访时间充足	失访率低于5%	前瞻性估算样本量	合计
Tan 2023 <sup>[9]</sup>	2	2	2	2	0	1	2	0	11
Wu 2022 <sup>[10]</sup>	2	2	2	2	0	1	2	0	11
Zhang 2023 <sup>[11]</sup>	2	2	2	2	0	1	2	0	11
吴东明 2023 <sup>[12]</sup>	2	2	2	1	0	1	0	0	8
柯琳 2023 <sup>[13]</sup>	2	2	2	1	0	1	2	0	10
赵院霞 2022 <sup>[14]</sup>	2	2	2	2	0	1	2	0	11

表3 纳入队列研究的NOS评分结果(分)

队列研究	研究人群选择性	组间可比性	结局评价	合计
李俏 2021 <sup>[15]</sup>	1	2	3	6
胡琳 2022 <sup>[16]</sup>	2	1	3	6
郭文静 2023 <sup>[17]</sup>	1	2	1	4
魏小泉 2022 <sup>[18]</sup>	1	2	2	6

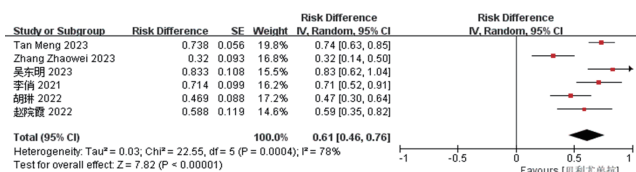


图2 贝利尤单抗治疗成人LN患者肾脏完全缓解率的Meta分析森林图

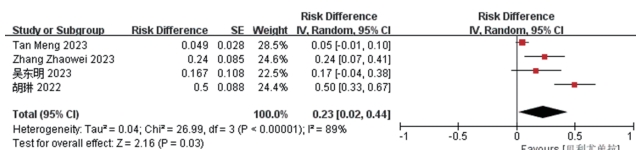


图3 贝利尤单抗治疗成人LN患者肾脏部分缓解率的Meta分析森林图

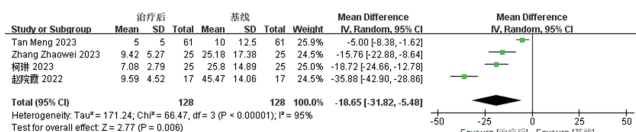


图4 贝利尤单抗治疗成人LN患者糖皮质激素用量的Meta分析森林图

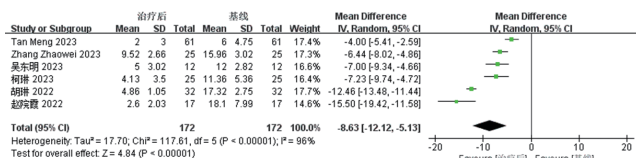


图5 贝利尤单抗治疗成人LN患者SLEDAI的Meta分析森林图

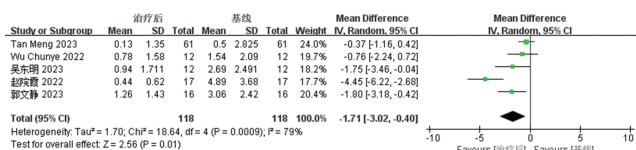


图6 贝利尤单抗治疗成人LN患者24h尿蛋白水平的Meta分析森林图

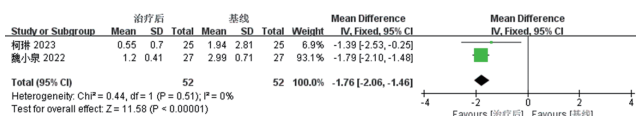


图7 贝利尤单抗治疗成人LN患者尿总蛋白肌酐比值的Meta分析森林图

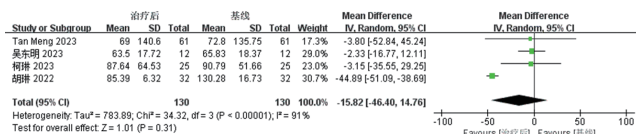


图8 贝利尤单抗治疗成人LN患者肌酐水平的Meta分析森林图

异质性( $P=0.39, I^2=0$ ), 选用固定效应模型进行Meta分析。结果显示, 治疗后eGFR和基线相比升高, 但差异无统计学意义( $MD=2.73, 95\%CI$ 为 $-4.18\sim 9.65, P=0.44$ ), 见图9(其中吴东明等<sup>[12]</sup>的研究只有12例患者完成了6个月的治疗)。

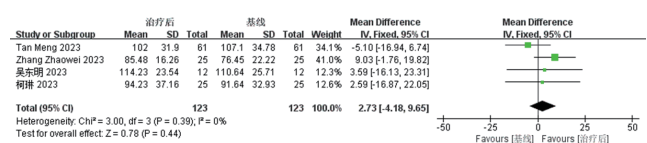


图9 贝利尤单抗治疗成人LN患者eGFR的Meta分析森林图

(7)补体C3水平: 5项研究<sup>[9, 11-14]</sup>报道了补体C3水平, 各研究间存在异质性( $P=0.007, I^2=72\%$ ), 选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 治疗后, 成人LN患者的补体C3水平较基线显著升高( $MD=0.19, 95\%CI$ 为 $0.08\sim 0.30, P=0.0006$ ), 见图10(其中吴东明等<sup>[12]</sup>的研究只有12例患者完成了6个月的治疗)。

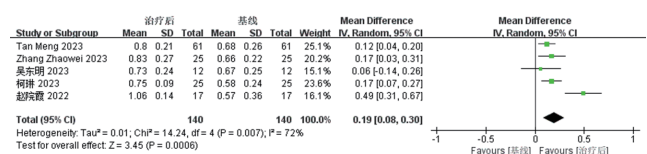


图10 贝利尤单抗治疗成人LN患者补体C3水平的Meta分析森林图

(8)补体C4水平: 4项研究<sup>[9, 11, 13-14]</sup>报道了补体C4水平, 各研究间存在异质性( $P=0.02, I^2=68\%$ ), 选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 治疗后, 成人LN患者的补体C4水平较基线显著升高( $MD=0.06, 95\%CI$ 为 $0.02\sim 0.09, P=0.001$ ), 见图11。

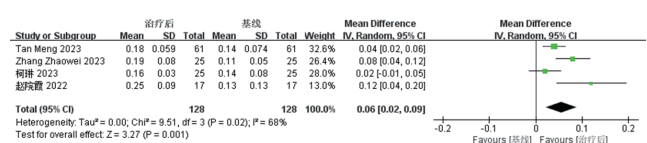


图11 贝利尤单抗治疗成人LN患者补体C4水平的Meta分析森林图

(9)不良反应发生率: 6项研究<sup>[9, 11-14, 16]</sup>报道了不良反应发生率, 各研究间存在异质性( $P=0.0008, I^2=76\%$ ), 选用随机效应模型进行Meta分析。结果显示, 成人LN患者的不良反应发生率为30%(95%CI为16%~43%), 其中最常见的不良反应为感染, 发生率为20%(95%CI为7%~33%), 见图12。

### 2.3.3 亚组分析

(1)治疗时间亚组分析: 按不同治疗时间行亚组分析。结果显示, 成人LN患者治疗6个月时的肾脏完全缓解率、部分缓解率分别为59%、23%, 治疗>6个月时的肾脏完全缓解率、部分缓解率分别为54%、13%。与基线相比, 成人LN患者的24h尿蛋白水平在治疗6个月

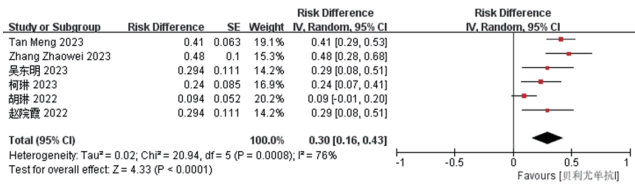


图 12 贝利尤单抗治疗成人LN患者不良反应发生率的Meta分析森林图

时显著降低( $P=0.04$ );尿总蛋白肌酐比值在治疗6个月时显著降低( $P<0.05$ );糖皮质激素用量、SLEDAI、补体C3水平、补体C4水平在治疗6个月、>6个月时均显著改善( $P<0.05$ );血肌酐水平、eGFR在治疗6个月、>6个月时差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表4。

表 4 不同治疗时间亚组分析结果

治疗时间	结局指标	纳入文献数量	异质性检验		效应模型	Meta分析		
			I <sup>2</sup> %	P		RD或MD	95%CI	P
6个月	肾脏完全缓解率	6 <sup>[9,11-12,14-16]</sup>	83	<0.0001	随机	59%	42%~76%	NA
	肾脏部分缓解率	4 <sup>[9,11-12,16]</sup>	85	0.0002	随机	23%	5%~41%	NA
	糖皮质激素用量	3 <sup>[9,13-14]</sup>	97	<0.0001	随机	-18.89	-36.30~-1.48	0.03
	SLEDAI	5 <sup>[9,12-14,16]</sup>	97	<0.0001	随机	-8.73	-13.16~-4.30	0.0001
	24h尿蛋白水平	4 <sup>[9-10,12,14]</sup>	83	0.0004	随机	-1.72	-3.41~-0.02	0.04
	尿总蛋白肌酐比值	2 <sup>[13,18]</sup>	23	0.25	固定	-1.75	-2.05~-1.45	<0.0001
	血肌酐水平	4 <sup>[9,12-13,16]</sup>	92	<0.0001	随机	-15.13	-45.58~15.31	0.33
	eGFR	3 <sup>[9,12-13]</sup>	30	0.24	固定	-4.05	-13.04~4.95	0.38
	补体C3水平	4 <sup>[9,12-14]</sup>	80	0.002	随机	0.19	0.05~0.33	0.01
	补体C4水平	3 <sup>[9,13-14]</sup>	71	0.03	随机	0.04	0.00~0.09	0.04
>6个月	肾脏完全缓解率	2 <sup>[9,11]</sup>	93	0.0001	随机	54%	13%~95%	NA
	肾脏部分缓解率	2 <sup>[9,11]</sup>	78	0.03	随机	13%	-6%~31%	NA
	糖皮质激素用量	3 <sup>[9,11,13]</sup>	89	<0.0001	随机	-12.86	-22.42~-3.31	0.008
	SLEDAI	3 <sup>[9,11,13]</sup>	73	0.02	随机	-5.73	-7.71~-3.75	<0.0001
	血肌酐水平	2 <sup>[9,13]</sup>	0	0.98	固定	-3.35	-30.38~23.69	0.81
	eGFR	3 <sup>[9,11,13]</sup>	33	0.22	固定	2.61	-4.77~10.00	0.49
	补体C3水平	3 <sup>[9,11,13]</sup>	0	0.70	固定	0.15	0.09~0.20	<0.0001
	补体C4水平	3 <sup>[9,11,13]</sup>	65	0.06	随机	0.05	0.01~0.08	0.003

NA: 不适用。

(2) 难治性LN亚组分析: 有3项研究<sup>[11-12,16]</sup>明确描述了纳入的LN患者必须满足以下标准: 既往常规治疗未缓解或出现复发, 即难治性LN。对这3项研究进行亚组分析, 结果显示, 治疗后, 难治性LN患者的肾脏完全缓解率、部分缓解率分别为54%、31%; 与基线相比, 难治性LN患者SLEDAI、补体C3水平均在治疗后显著改善( $P<0.05$ ), 但血肌酐水平、eGFR的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表5。

表 5 难治性LN亚组分析结果

结局指标	纳入文献数量	异质性检验		效应模型	Meta分析		
		I <sup>2</sup> %	P		RD或MD	95%CI	P
肾脏完全缓解率	3 <sup>[11-12,16]</sup>	85	0.001	随机	54%	26%~82%	NA
肾脏部分缓解率	3 <sup>[11-12,16]</sup>	72	0.03	随机	31%	11%~51%	NA
SLEDAI	3 <sup>[11-12,16]</sup>	96	<0.0001	随机	-8.69	-13.12~-4.27	0.0001
血肌酐水平	2 <sup>[12,16]</sup>	96	<0.0001	随机	-24.13	-65.83~17.57	0.26
eGFR	2 <sup>[11-12]</sup>	0	0.64	固定	7.78	-1.69~17.24	0.11
补体C3水平	2 <sup>[11-12]</sup>	0	0.37	固定	0.13	0.02~0.25	0.02

NA: 不适用。

## 2.4 敏感性分析

本研究通过依次剔除每项研究的方法进行敏感性分析, 结果各结局指标的合并结果与剔除前接近, 提示此次Meta分析结果较为稳定可靠。

## 2.5 发表偏倚分析

本研究选择纳入文献数量最多的肾脏完全缓解率、SLEDAI和不良反应发生率作为参考, 绘制漏斗图。结果显示, 各研究散点分布不均、左右不对称, 提示纳入文献存在发表偏倚的可能。结果见图13。

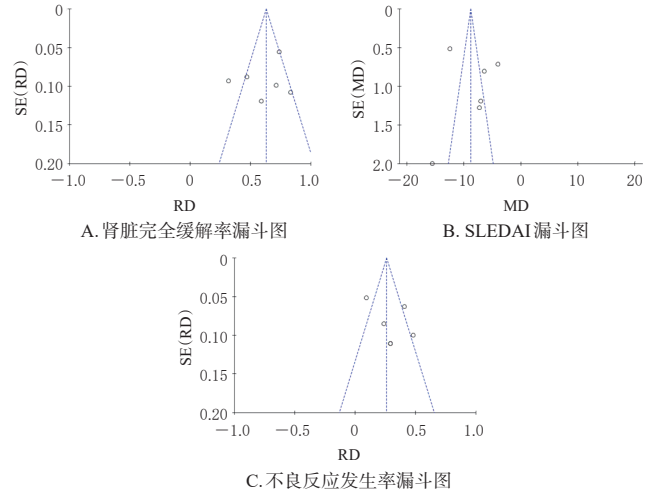


图 13 发表偏倚漏斗图

## 3 讨论

B淋巴细胞免疫耐受失衡, 异常活化产生多种致病性自身抗体攻击自身组织器官, 是SLE的重要发病机制。B淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLyS)在B淋巴细胞成熟、分化、存活方面发挥关键作用, 但过度表达可导致自身反应性B细胞清除减少, 并可参与类风湿关节炎、干燥综合征、SLE等自身免疫性疾病的发生发展<sup>[19]</sup>。LN是SLE常见的器官损害表现, 在LN患者血清及肾组织中均可见BLyS水平升高<sup>[20-21]</sup>。贝利尤单抗属于可溶性BLyS的特异性全人源化IgG1 $\lambda$ 单克隆抗体, 通过高选择性靶向作用于BLyS, 从而发挥治疗LN的作用<sup>[22]</sup>。

LN的主要治疗目标是尽快控制患者肾脏的急性炎症性损伤, 争取完全缓解<sup>[23]</sup>。然而, 基于常规治疗模式, 达到肾脏完全缓解的患者比例仍然不尽如人意。据文献报道, 来氟米特、他克莫司、吗替麦考酚酯、环磷酰胺等免疫抑制剂联合糖皮质激素治疗中国成人LN患者6个月的肾脏完全缓解率为18.9%~49.6%<sup>[24-28]</sup>。目前, 关于贝利尤单抗治疗LN患者的真实世界研究有限, 其中来自意大利的多中心队列研究显示, 成人LN患者治疗6个月的肾脏完全缓解率为24.2%<sup>[29]</sup>。本研究基于贝利尤单抗治疗中国成人LN患者的真实世界研究进行Meta分析, 结果发现治疗6个月时, 成人LN患者的肾脏完全缓解率达59%, 提示该药在一定程度上优化了治疗效果, 并可能提高了成人LN患者的肾脏获益。本次Meta

分析还发现,贝利尤单抗治疗难治性LN患者的肾脏完全缓解率高达54%,提示该药可作为此类患者的治疗新选择。另外,本次Meta分析显示,贝利尤单抗对成人LN患者的血肌酐水平、eGFR并无明显的改善作用,这可能与纳入的原始研究基线肾功能水平良好有关,因此,该药对有严重肾功能不全或肾脏替代治疗的成人LN患者的疗效有待进一步研究。

LN患者可能伴随关节疼痛、脱发、发热、精神症状、血细胞减少等表现,疾病活动度同样是LN患者治疗响应的重点关注内容。疾病活动度对LN患者反复住院和调整治疗方案有着很大影响,而低疾病活动度则可能有助于改善患者预后、降低药物使用及医疗负担<sup>[30]</sup>。本次Meta分析利用SLEDAI作为疾病活动度的评估指标,结果显示,贝利尤单抗能明显降低成人LN患者的SLEDAI,说明该药对降低整体疾病活动度具有较好的效果,能够实现更好的疾病控制。

一项关于LN患者应用糖皮质激素、免疫抑制剂,继发相关感染的Meta分析认为,亚洲地区的感染发生率为26%~81.8%,非亚洲地区的感染发生率为50%~72%<sup>[31]</sup>。本次Meta分析显示,贝利尤单抗治疗成人LN患者的感染发生率为20%,说明该药对成人LN患者具有良好的安全性。糖皮质激素虽然是治疗LN的基础用药,但应尽可能迅速减量以降低其治疗相关副作用的发生风险。结合本次Meta分析显示,贝利尤单抗能显著减少糖皮质激素用量,推测这可能是贝利尤单抗具有良好安全性的潜在原因;另外,纳入的部分研究同时采用了糖皮质激素和免疫抑制剂,因此感染的发生可能并不完全是贝利尤单抗所致。

相比已报道的贝利尤单抗治疗LN的Meta分析,本研究的优势是所纳入的文献均来自于真实世界,并且仅限于中国人群,因此研究结果更能反映贝利尤单抗对中国成人LN患者的有效性和安全性。然而,本研究存在以下局限性:(1)BLISS-LN研究二次分析发现,贝利尤单抗治疗Ⅲ型或Ⅳ型LN具有更好的效果,对于Ⅲ+Ⅴ型或Ⅳ+Ⅴ型、Ⅴ型LN并无治疗优势<sup>[32]</sup>。本研究纳入的10项真实世界研究,仅有Tan等<sup>[9]</sup>对不同病理类型的LN的肾脏缓解情况进行了对比分析,因而未能评估贝利尤单抗对不同病理类型的LN是否存在治疗差异。(2)样本量对于研究结果的可靠性和有效性至关重要,原始研究的样本量太少,可能会影响研究结果的准确性,得到的研究结果可能与实际情况存在较大偏差。因此,本研究在排除标准的制定中排除了病例数≤10例的原始研究。尽管如此,纳入的原始研究仍然存在样本量小及随访时间短等局限,需要更大样本量的真实世界研究对中国成人LN患者进行长期随访,以评估贝利尤单抗的远期疗效和安全性。

综上所述,本项真实世界研究的Meta分析体现出了贝利尤单抗能降低LN患者的SLEDAI,降低糖皮质激素

用量,减少24 h尿蛋白水平和尿总蛋白肌酐比值,提高补体C3和补体C4水平,进一步支持了该药在中国成人LN患者中的应用,这在多样化的临床实践中为中国LN患者的治疗优化提供了新策略。

## 参考文献

- [1] 田新平,李梦涛,曾小峰.我国系统性红斑狼疮的诊治现状与未来发展方向:来自中国系统性红斑狼疮发展报告2020年年度报告[J].中华内科杂志,2022,61(6):611-616.  
TIAN X P, LI M T, ZENG X F. The challenges and future development of the management of systemic lupus erythematosus in China: a concise annual report of 2020[J]. Chin J Intern Med, 2022, 61(6): 611-616.
- [2] WU X Y, YANG M, XIE Y S, et al. Causes of death in hospitalized patients with systemic lupus erythematosus: a 10-year multicenter nationwide Chinese cohort[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(1): 107-115.
- [3] FURIE R, ROVIN B H, HOUSSIAU F, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2020, 383(12): 1117-1128.
- [4] YU X Q, CHEN N, XUE J, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with lupus nephritis: subgroup analyses of a phase 3 randomized trial in the East Asian population[J]. Am J Kidney Dis, 2023, 81(3): 294-306.
- [5] BLONDE L, KHUNTI K, HARRIS S B, et al. Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician[J]. Adv Ther, 2018, 35(11): 1763-1774.
- [6] SCHMITT-EGENOLF M. The disruptive force of real-world evidence[J]. J Clin Med, 2023, 12(12): 4026.
- [7] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(4):297-299.  
ZENG X T, LIU H, CHEN X, et al. Meta-analysis series IV: quality evaluation tools for observational research[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2012, 4(4): 297-299.
- [8] SLIM K, NINI E, FORESTIER D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716.
- [9] TAN M, XU J, TAN Y, et al. Efficacy and safety of belimumab in lupus nephritis patients: a real-world observational study in China[J]. Kidney Dis, 2023, 9(3): 218-228.
- [10] WU C Y, GONG B Q. Short-term clinical observations of belimumab in the treatment of recently diagnosed systemic lupus erythematosus[J]. Immun Inflamm Dis, 2022, 10(11): e716.
- [11] ZHANG Z W, CHEN J Y, DU H W, et al. Efficacy and safety of belimumab in lupus nephritis: a retrospective study[J/OL]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2023[2023-08-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36708201>. DOI: 10.5414/CP204323.

- [12] 吴东明,艾克达,蒋昱,等. 贝利尤单抗联合标准方案治疗活动性狼疮肾炎的疗效及安全性分析[J]. 中华肾脏病杂志,2023,39(4):245-252.  
WU D M, AI K D, JIANG Y, et al. Efficacy and safety of belimumab combined with the standard regimen in the treatment of active lupus nephritis[J]. *Chin J Nephrol*, 2023,39(4):245-252.
- [13] 柯琳,董蕾,李月强,等. 贝利尤单抗治疗狼疮肾炎的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志,2023,23(2):124-128.  
KE L, DONG L, LI Y Q, et al. Clinical efficacy and safety of belimumab for lupus nephritis: a clinical observational study[J]. *J Clin Nephrol*, 2023,23(2):124-128.
- [14] 赵院霞,高冠民,王松,等. 贝利尤单抗治疗狼疮肾炎的临床疗效与安全性研究[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(3):288-292.  
ZHAO Y X, GAO G M, WANG S, et al. Clinical efficacy and safety of belimumab in the treatment of lupus nephritis [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022,42(3):288-292.
- [15] 李俏. 观察联合贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮的疗效[D]. 长沙:湖南师范大学,2021.  
LI Q. To observe the curative effect of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus[D]. Changsha: Hunan Normal University, 2021.
- [16] 胡琳. 贝利尤单抗治疗狼疮性肾炎疗效分析[J]. 中国药业,2022,31(S01):51-53.  
HU L. Efficacy of belimumab in the treatment of lupus nephritis[J]. *China Pharm*, 2022,31(S01):51-53.
- [17] 郭文静,王信,王健,等. 贝利尤单抗在诱导系统性红斑狼疮病情缓解过程中的作用及安全性[J]. 蚌埠医学院学报,2023,48(4):448-452.  
GUO W J, WANG X, WANG J, et al. Role and safety of belimumab in inducing remission of systemic lupus erythematosus[J]. *J Bengbu Med Coll*, 2023,48(4):448-452.
- [18] 魏小泉. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮患者的有效性和安全性分析:一项真实世界回顾性研究[D]. 济南:山东大学,2022.  
WEI X Q. Efficacy and safety of belimumab in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a real-world retrospective study[D]. Jinan: Shandong University, 2022.
- [19] BRINK R. Regulation of B cell self-tolerance by BAFF [J]. *Semin Immunol*, 2006,18(5):276-283.
- [20] NEUSSER M A, LINDENMEYER M T, EDENHOFER I, et al. Intrarenal production of B-cell survival factors in human lupus nephritis[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(1):98-107.
- [21] 沈雯雯,徐星铭,戴宏. 狼疮性肾炎患者血清和肾内B淋巴细胞刺激因子及BR3的表达[J]. 安徽医科大学学报,2012,47(6):659-662.  
SHEN W W, XU X M, DAI H. Serum and intrarenal expression of B lymphocyte stimulator and BR3 in lupus nephritis patients[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2012, 47(6):659-662.
- [22] PLÜß M, PIANTONI S, TAMPE B, et al. Belimumab for systemic lupus erythematosus: focus on lupus nephritis[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2022, 18(5):2072143.
- [23] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志,2019,99(44):3441-3455.  
Chinese guideline development group for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of lupus nephritis[J]. *Natl Med J China*, 2019,99(44):3441-3455.
- [24] 杨毅,库明,骆冉,等. 狼疮肾炎患者的缓解情况及其相关因素的队列研究[J]. 中华肾脏病杂志,2017,33(8):567-572.  
YANG Y, KU M, LUO R, et al. Remission and remission-related factors in lupus nephritis patients: a cohort study [J]. *Chin J Nephrol*, 2017,33(8):567-572.
- [25] ZHENG Z H, ZHANG H T, PENG X M, et al. Effect of tacrolimus vs. intravenous cyclophosphamide on complete or partial response in patients with lupus nephritis: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3):e224492.
- [26] ZHANG X H, HUANG H, GAO D, et al. Comparison of the effectiveness and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in lupus nephritis: evidence from a real-world study[J]. *Rheumatol Ther*, 2023, 10(5):1199-1213.
- [27] LIU Z H, ZHANG H T, LIU Z S, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2015,162(1):18-26.
- [28] ZHANG M F, QI C J, ZHA Y, et al. Leflunomide versus cyclophosphamide in the induction treatment of proliferative lupus nephritis in Chinese patients: a randomized trial [J]. *Clin Rheumatol*, 2019,38(3):859-867.
- [29] GATTO M, SACCON F, ANDREOLI L, et al. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLiSS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort[J]. *J Autoimmun*, 2021, 124:102729.
- [30] DALL'ERA M, KALUNIAN K, EADDY M, et al. Real-world treatment utilization and economic implications of lupus nephritis disease activity in the United States[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2023,29(1):36-45.
- [31] THONG K M, CHAN T M. Infectious complications in lupus nephritis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lupus*, 2019,28(3):334-346.
- [32] ROVIN B H, FURIE R, TENG YK O, et al. A secondary analysis of the belimumab international study in lupus nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis[J]. *Kidney Int*, 2022,101(2):403-413.

(收稿日期:2023-09-25 修回日期:2024-02-25)

(编辑:刘明伟)