DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250211

·综　述·

狼疮性肾炎最新治疗进展：从免疫抑制到靶向治疗

王佳政，鄢　然，叶宋英，徐沪济*
海军军医大学（第二军医大学）第二附属医院风湿免疫科，上海 200003

［摘要］ 狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮的一种常见严重并发症，约有10%的严重患者可能在诊断后10年内进展至终末期肾病，发病率和死亡率均较高。在治疗领域，糖皮质激素、抗疟药等传统药物自早期一直在使用，新的治疗方法发展缓慢，直至贝利尤单抗获得批准。近年来，系统性红斑狼疮和狼疮性肾炎的治疗研究取得新的进展，一系列创新疗法相继涌现，包括抗B细胞激活因子抗体、抗CD20抗体、抗CD40抗体和抗干扰素抗体等生物制剂及小分子激酶抑制剂等。这些研究推动了系统性红斑狼疮和狼疮性肾炎治疗策略向个体化、精准化方向发展。然而，尽管治疗手段不断丰富，仍有许多患者的治疗需求未能得到充分满足。本文总结了近年来狼疮性肾炎的临床试验及事后分析结果，重点阐述了有潜力的狼疮性肾炎治疗策略的研究进展。

［关键词］ 系统性红斑狼疮；狼疮性肾炎；药物治疗；免疫抑制剂；靶向治疗
［引用本文］ 王佳政，鄢然，叶宋英，等. 狼疮性肾炎最新治疗进展：从免疫抑制到靶向治疗[J]. 海军军医大学学报，2025，46(11)：1456-1466. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250211.

Treatment advances in lupus nephritis: from immunosuppression to targeted therapy

WANG Jiazheng, YAN Ran, YE Songying, XU Huji*
Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

［**Abstract**］ Lupus nephritis (LN) is a common and severe complication of systemic lupus erythematosus (SLE). Approximately 10% of patients with severe LN may progress to end-stage renal disease within 10 years of diagnosis, accompanied by high morbidity and mortality. In the field of treatment, glucocorticoids, antimalarials and other conventional agents have remained the mainstay since the early days, and new therapies emerged slowly until belimumab was approved. In recent years, there has been renewed progress in the research and treatment of SLE and LN, with a series of innovative therapies emerging, including biologics such as anti-B cell-activating factor antibodies, anti-CD20 antibodies, anti-CD40 antibodies, and anti-interferon antibodies, as well as small molecule kinase inhibitors. These developments have shifted treatment strategies towards more individualized and precise approaches. However, despite the expanding array of treatment options, many therapeutic needs remain inadequately met. This paper summarizes recent clinical trials and post-hoc analyses of LN, highlighting advances in promising therapeutic strategies.

［**Key words**］ systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; pharmacotherapy; immunosuppressants; targeted therapy
［**Citation**］ WANG J, YAN R, YE S, et al. Treatment advances in lupus nephritis: from immunosuppression to targeted therapy[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(11): 1456-1466. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250211.

狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）是系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）最常见的器官损害，主要临床表现为蛋白尿、血尿、肾功能不全[1-2]。LN因存在进展为终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）的风险以及治疗相关不良反应，发病率和死亡率较高[1,3]。约10%的严重LN患者在诊断后10年内可能会发展为ESRD[4-6]，其死亡率比一般人群高8倍[1]。因

［收稿日期］ 2025-04-03　　［接受日期］ 2025-04-11
［基金项目］ 国家重点研发计划重点专项子课题（2024YFC2510306）. Supported by Key Subproject of National Key Research and Development Program of China (2024YFC2510306).
［作者简介］ 王佳政，硕士生. E-mail: 2158069383@qq.com
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: xuhuji@smmu.edu.cn

此，LN 治疗的目标是及时控制肾脏炎症（诱导 / 巩固）并降低肾病发作的风险（维持）。欧洲抗风湿病联盟（European League Against Rheumatism，EULAR）在 2023 年的年会上分享了最新版 SLE 管理建议，对 LN 的治疗提出以下建议：保留羟氯喹的基石地位，除禁忌证外均推荐使用；明确糖皮质激素的桥接治疗地位，并指出糖皮质激素长期维持剂量应不超过 5 mg/d；新增新一代钙调磷酸酶抑制剂（他克莫司、伏环孢素）和靶向 B 细胞激活因子（B cell-activating factor，BAFF）的生物制剂（贝利尤单抗）用于活动性增殖性患者的治疗[7]。

尽管 SLE 和 LN 的治疗手段日益丰富，但仍有部分患者对现有药物的治疗反应不佳，难治性病例占比较高。而现有药物不良反应明显，如长期使用糖皮质激素会增加感染、骨质疏松、代谢综合征等风险，使用免疫抑制剂则可能引发骨髓抑制、肝肾功能损伤等。因此，科研人员仍致力于探索新的治疗策略，期望为耐药、难治性患者提供新的选择，降低治疗相关毒性，预防疾病复发与器官损伤，为 ESRD 患者提供逆转疾病的机会。本文总结了近年来关于 LN 治疗的临床试验及事后分析结果，重点阐述了有潜力的 LN 治疗策略的研究进展。

1　糖皮质激素和抗疟药

1.1　*糖皮质激素*　糖皮质激素在 LN 治疗中占据重要地位，是诱导缓解和维持治疗的关键药物。2023 年 EULAR 指南建议，应根据患者脏器受累的类型和严重程度决定糖皮质激素的剂量，维持剂量应在允许的情况下快速减至 5 mg/d（以泼尼松为例），并在可能的情况下停药；对于中至重度疾病患者，可以考虑静脉甲泼尼龙冲击治疗（125～1 000 mg/d，持续 1～3 d）[7]。近期的一项小型队列研究将 32 例活动性 LN 患者按 1 ∶ 1 比例分配到低剂量组和高剂量组，两组均接受标准剂量甲泼尼龙和环磷酰胺静脉注射治疗，低剂量组给予口服泼尼松龙 0.5 mg • kg^{-1} • d^{-1}，高剂量组给予口服泼尼松龙 1 mg • kg^{-1} • d^{-1}，24 周后疗效评估显示两组部分 / 完全肾脏缓解率差异无统计学意义，但高剂量组的糖皮质激素剂量相关不良事件发生率更高，提示低剂量泼尼松龙治疗 LN 可能有效，且不良反应发生率较低[8]。尽管糖皮质激素是 LN 治疗的核心，但长期使用需警惕代谢紊乱、骨质疏松及感染风险。根据 2023 年 EULAR 指南，所有患者起始治疗时应补充钙剂和维生素 D，高危人群需联用双膦酸盐；推荐糖皮质激素快速减量策略，并在维持期过渡至非激素方案[7]。新型选择性糖皮质激素受体激动剂（如伐莫洛龙）可能成为未来减毒方向，其与传统糖皮质激素类药物相比不仅疗效相当，而且在维持正常骨代谢、骨密度和生长方面更具优势[9]。

1.2　*抗疟药*　羟氯喹是 LN 患者的基础治疗药物之一，2023 年 EULAR 指南扩大了推荐范围，纳入了一些新的治疗药物[7]，但羟氯喹仍然是广泛使用的典型 SLE 治疗药物，其对症状控制及预防发作和损害均有益处，因此推荐所有 SLE 患者使用（除非有禁忌证，如对羟氯喹过敏）[7,10]。目前羟氯喹的使用剂量为 2016 年美国眼科学会指南（American Academy of Ophthalmology 2016 guidelines，2016-AAO）规定的剂量（5 mg • kg^{-1} • d^{-1}）。最近 2 项关于羟氯喹使用剂量的研究表明，进一步减少 2016-AAO 剂量（2～3 mg • kg^{-1} • d^{-1}）无法将血液羟氯喹水平维持在基于突发风险定义的安全范围内；接受 2016-AAO 全剂量治疗的患者在 6 个月和 12 个月时仍能保持安全的血液羟氯喹水平，但对于肥胖患者而言，应用 2016-AAO 剂量会使血液羟氯喹水平远超安全水平，增加了眼部毒性潜在风险[11-12]。另一项关于儿童使用羟氯喹的研究表明，羟氯喹改善了增殖性 LN 患儿的病情和疾病活动度，少数病例使用羟氯喹后出现皮肤色素沉着和轻度视网膜改变[13]。同糖皮质激素一样，研究人员仍在探索羟氯喹的最低有效维持治疗浓度，以更好地避免长期使用带来的不良反应风险。

2　免疫抑制剂

免疫抑制剂在 LN 的治疗中发挥着基础且重要的作用。本章节主要叙述广谱的免疫抑制药物，包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯（mycophenolate mofetil，MMF）、他克莫司和伏环孢素等，不包括针对特定分子或通路的靶向治疗药物。免疫抑制剂通常与糖皮质激素联合使用以抑制过度活跃的免疫系统，减轻炎症反应，从而保护肾脏功能。2023 年 EULAR 指南指出，活动性增殖性 LN 患者应接受低剂量静脉环磷酰胺（EuroLupus 方案）或口服 MMF 联合糖皮质激素治疗，也可考虑联合贝利尤单抗（与环磷酰胺或 MMF 联用）或钙调磷酸酶抑制剂

（尤其是伏环孢素或他克莫司，与MMF联用）[7]。多项临床试验表明，MMF联合其他药物（如贝利尤单抗、他克莫司、伏环孢素）对LN患者进行诱导治疗，效果可能优于标准治疗[14-16]。

2.1　肌苷-5′-单磷酸脱氢酶（inosine-5′-monophosphate dehydrogenase，IMPDH）家族抑制剂　MMF能够通过抑制IMPDH阻断鸟苷核苷酸从头合成，并且可以调节树突状细胞亚群以中断自身免疫病的有害级联反应，被广泛应用于LN的诱导和维持治疗[17-18]。近期有研究使用MMF治疗130例未接受过治疗且无严重器官受累的新诊断SLE患者，结果显示MMF可以降低LN的发病率[19]。LN诱导治疗后，维持治疗的目的是防止肾炎复发，但维持免疫抑制剂治疗的最佳持续时间尚未明确。首项比较增殖性LN停止或继续使用免疫抑制剂维持治疗的随机对照试验（WIN-Lupus研究）共纳入96例患者，按1∶1比例随机分配到停药或继续给药组，结果显示停药与严重SLE发作的高风险相关，提示应为患者量身定制策略（可能包括重复活检），以确定何时可以安全停用免疫抑制剂[20]。MMF在SLE治疗中具有重要地位，其使用和停用时机应根据患者的具体情况和治疗反应决定，但WIN-Lupus研究中提到的可以通过重复活检来确定MMF停药时机的策略在临床实际应用中会受到伦理方面的限制，需充分考虑重复活检的必要性。因此，今后应通过更大型的队列研究发现新的生物标志物以确定停药时机。

2.2　钙调磷酸酶抑制剂　钙调磷酸酶抑制剂可损害T细胞的活化及细胞因子的产生，进而发挥免疫调节作用，同时通过稳定肾脏足细胞表现出抗蛋白尿作用[21-23]，包括环孢素、他克莫司、伏环孢素。先前的小型随机对照试验显示，他克莫司与静脉注射环磷酰胺在诱导LN缓解方面的疗效相似[24]。近期一项针对中国299例LN患者的随机临床试验证实，他克莫司的临床缓解率不劣于静脉注射环磷酰胺，且在患者中报告的治疗相关不良事件的发生率和类型与预期一致[25]。另外一项10年长期队列研究共纳入150例活动期LN患者，采用MMF或他克莫司诱导治疗，随后使用硫唑嘌呤维持治疗。该长期数据证实，作为LN诱导治疗，他克莫司与MMF相比具有非劣效性[26]。而在一项纳入234例LN患者的研究中，按1∶1比例将患者随机分至他克莫司联合MMF组和环磷酰胺联合MMF组，结果表明他克莫司联合MMF治疗的临床疗效更好、安全性更高，并且可显著降低血清TGF-β1、胱抑素C的水平[16]。

伏环孢素的结构与环孢素相似，体外和体内实验均显示其效力比环孢素提高了2～5倍[27]。一项Ⅱ期临床试验表明，在MMF和糖皮质激素的标准治疗中加入低剂量伏环孢素用于活动性LN诱导治疗可获得更好的肾脏缓解，但观察到包括死亡在内的不良事件发生率较高[28]。一项纳入357例LN患者的Ⅲ期临床试验（AURORA 1研究）表明，与安慰剂相比，伏环孢素与MMF和糖皮质激素联合使用的疗效更佳，使用伏环孢素可获得临床和统计学上更高的完全肾脏缓解率，且具有相当的安全性[15]。伏环孢素治疗LN的Ⅱ期和Ⅲ期临床试验的综合结果代表了活动性LN领域的重要进展[29]。AURORA 1研究的事后亚组分析显示，在患有增殖性LN伴高水平蛋白尿的研究亚组中，在MMF和低剂量糖皮质激素治疗方案中添加伏环孢素可显著提高该类患者实现完全和部分肾脏缓解的比例，并较早减少蛋白尿，且没有肾功能恶化的证据[30]。目前来看，钙调磷酸酶抑制剂在LN治疗中的地位逐渐被认可，尤其是在难治性或对标准治疗方案不耐受的患者中。将钙调磷酸酶抑制剂与MMF和糖皮质激素联合使用的方案在提高患者短期完全缓解率方面显示出优势，但长期效果和安全性仍需进一步研究。

总的来看，广谱免疫抑制剂的选择与使用应根据患者的具体情况、疾病活动度、病理类型及药物耐受性等因素综合考虑。治疗过程中需定期监测患者的病情变化和药物不良反应，及时调整治疗方案。随着新药的研发和临床应用，LN的治疗策略也在不断优化。近期一项关于将来氟米特用于LN维持治疗的开放标签研究显示，来氟米特在LN维持治疗中的疗效和安全性不逊于硫唑嘌呤，有可能成为LN维持治疗的候选药物[31]。

3　靶向治疗

靶向治疗在LN领域展现出显著的应用潜力。随着对LN发病机制的深入理解，多种新型生物制剂和治疗方法被开发出来，为患者提供了更多的治疗选择。图1概括了当前已应用于临床的靶向生物

制剂及一些新兴的治疗方法。B 细胞对 DNA 和核抗原的反应早于临床症状出现，因此通过阻断 B 细胞来治疗 SLE 和 LN 是当前主流的治疗策略。目前的靶向治疗主要通过药物耗竭 B 细胞或干扰 B 细胞的激活，减少病理性抗体的产生，从而实现免疫重置，达到治疗目的。

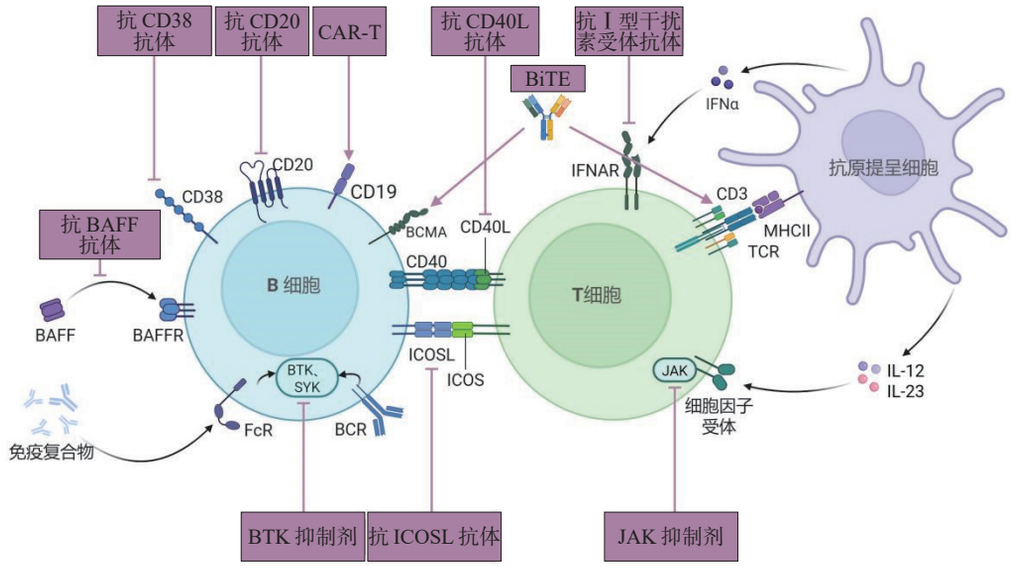

图 1　LN 的治疗靶点

LN：狼疮性肾炎；BAFF：B 细胞激活因子；BAFFR：B 细胞激活因子受体；CAR-T：嵌合抗原受体 T 细胞；BCMA：B 细胞成熟抗原；ICOS：诱导共刺激分子；ICOSL：诱导共刺激分子配体；BTK：布鲁顿酪氨酸激酶；SYK：脾脏酪氨酸激酶；FcR：Fc 受体；BCR：B 细胞受体；BiTE：双特异性 T 细胞结合物；IFNAR：干扰素 α/β 受体；IFNα：干扰素 α；TCR：T 细胞受体；MHC Ⅱ：主要组织相容性复合体 Ⅱ；JAK：Janus 激酶；IL：白细胞介素.

3.1　抗 CD20 单克隆抗体　利妥昔单抗（Ⅰ型抗 CD20 抗体）是首个在 SLE 和 LN 中进行研究的 B 细胞靶向药物。尽管多项观察性开放标签研究证明了利妥昔单抗在 SLE 中的疗效，但有 2 项利妥昔单抗治疗 SLE 的随机安慰剂对照试验（其中一项针对 LN）未达到主要终点[32-33]。2021 年发表的一项 Ⅱ期临床试验观察了利妥昔单抗和贝利尤单抗联合治疗 LN 患者的安全性和有效性，结果显示在利妥昔单抗和环磷酰胺中添加贝利尤单抗是安全的[34]。该方法减少了 B 细胞重建期间过渡性 B 细胞向初始 B 细胞的成熟，并增强了自身反应性 B 细胞的阴性选择。但与单独使用 B 细胞耗竭的治疗策略相比，该联合方案并没有提高临床疗效[34]。

奥妥珠单抗是一种 Ⅱ 型抗 CD20 抗体，它与 CD20 抗原的结合模式与 Ⅰ 型抗 CD20 抗体不同，对效应细胞上的 IgG Fcγ 受体 Ⅲ（Fc γ receptor Ⅲ，FcγR Ⅲ）具有更强的亲和力，促进了抗体依赖性细胞毒性，增强了 B 细胞直接杀伤能力。在 SLE 患者样本中，奥妥珠单抗表现出比利妥昔单抗更强的 B 细胞毒性和更多的自然杀伤细胞激活，并且在治疗小鼠 LN 方面比利妥昔单抗更有效[35]。在一项随机、安慰剂对照、Ⅱ期临床试验（NOBILITY 研究）中，共 125 例入组患者规律接受 MMF 和糖皮质激素治疗，并按 1 ∶ 1 比例随机分为奥妥珠单抗组和安慰剂组，在第 1 天、第 2 周、第 24 周和第 26 周给予奥妥珠单抗或安慰剂治疗，随访至第 104 周；该试验结果及其事后分析表明，与单独接受标准治疗相比，接受奥妥珠单抗联合标准治疗的 LN 患者在第 104 周的肾脏缓解良好，更多患者在第 76 周时达到完全肾脏缓解，且糖皮质激素使用量较少，可以更好地保留肾功能并且预防 LN 的发作；奥妥珠单抗耐受性良好，未发现新的安全性信号[36-37]。最近一项 Ⅲ 期、随机、双盲、安慰剂对照多中心研究（REGENCY 研究）表明，奥妥珠单抗在两个主要、次要终点中显示出具有统计学意义且具有临床意义的改善，REGENCY 研究的主要终点是 76 周时的完全肾脏缓解，次要终点包括在减少皮质类固醇使用的同时实现完全肾脏缓解的患者比例以及蛋白尿的改善。此外，奥妥珠单抗的安全性与之前的研究[36-37]结果一致，没有发现新的安全

信号[38]。

抗 CD20 单克隆抗体在 LN 治疗中展现出一定的疗效和潜力，随着研究的进展，越来越多更有效的抗 CD20 抗体用于 LN 的临床治疗，然而其最优应用方案、确切疗效以及长期安全性仍有待进一步验证和明确。

3.2　抗 BAFF 单克隆抗体　贝利尤单抗是首个获美国 FDA 批准的可用于 SLE 治疗的 BAFF 特异性抑制剂，可经静脉输注或皮下注射，通过阻断 B 细胞上可溶性 B 淋巴细胞刺激因子与其受体的结合抑制 B 细胞的存活、分化和活化，目前已经成为活动性增殖性 LN 的一线治疗药物[7]。

BLISS-LN 研究是首个在 LN 患者中成功应用贝利尤单抗的Ⅲ期随机对照试验。该试验为持续 104 周的跨国多中心随机双盲安慰剂对照试验，共有 448 例活检证实的活动性 LN 患者被随机分为两组：224 例患者接受贝利尤单抗联合标准治疗（环磷酰胺 / 硫唑嘌呤或单独使用 MMF），224 例患者接受安慰剂联合标准治疗。在第 104 周时，贝利尤单抗组患者的主要疗效指标肾脏缓解率和完全肾脏缓解率均高于安慰剂组，并且贝利尤单抗组患者发生肾脏相关事件或死亡的风险低于安慰剂组[14]。后续的开放标签阶段，255 例入组患者继续接受治疗与评估，其中 123 例原本接受安慰剂治疗的患者转为接受贝利尤单抗治疗，另 132 例原本接受贝利尤单抗治疗的患者继续使用该药。为期 28 周的观察结果显示，贝利尤单抗未出现新的安全性信号，且在整个开放标签阶段通常保持有效性[39]。随后的二次分析也表明在标准治疗中添加贝利尤单抗可能有助于保护 LN 患者的长期肾功能，并且发现在基线尿蛋白 / 肌酐比值低于 3 g/g 的增殖性 LN 患者中，标准治疗联合贝利尤单抗达到肾脏缓解的效果最好[40]。多项事后分析与亚组研究从不同的角度证明了贝利尤单抗的安全性和有效性，无论诱导时糖皮质激素的用量如何，贝利尤单抗对新诊断和复发 LN 患者的肾脏结局都有一定的益处[41]。在联合治疗方面，贝利尤单抗联合 MMF 标准治疗似乎会提高完全临床缓解和完全组织缓解的可能性[42]。同时另一项研究表明贝利尤单抗与抗疟药联合使用可以增加对肾外 SLE 患者的肾脏保护作用[43]。在东亚地区的亚组分析中，东亚人群使用贝利尤单抗的安全性和有效性与总体人群一致[44]。以上结果表明，贝利尤单抗具有良好的安全性和显著的疗效，为 LN 患者提供了新的靶向治疗选择，也给 LN 的研究提供了新的方向。

泰它西普是一种跨膜激活剂及钙调亲环素配体相互作用因子（transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor，TACI）-Fc 融合蛋白，通过中和 BAFF 及增殖诱导配体（a proliferation-inducing ligand，APRIL）的活性抑制浆细胞和成熟 B 细胞的发育和存活，减少自身抗体的释放。泰它西普在 IgA 肾病和 LN 中表现出显著疗效。在 IgA 肾病治疗中，泰它西普能够减少 24 h 尿蛋白定量，维持肾功能稳定，同时安全性良好[45]。在 LN 中，泰它西普能够加速病情缓解，减少糖皮质激素的用量，并且安全性较高。有研究使用泰它西普联合标准治疗方案治疗中重型（Ⅲ～Ⅴ型）活动性 LN，24 周治疗结果显示泰它西普组和安慰剂组患者的 SLE 疾病活动度评分均降低，尤其是使用泰它西普的患者；24 h 尿蛋白定量、尿 β2- 微球蛋白水平及尿红细胞计数也下降，泰它西普组的下降更显著；两组不良反应的发生率相当[46]。另一项多中心观察性研究表明，泰它西普对 LN 患者有良好的疗效，能够降低 24 h 尿蛋白定量、尿蛋白 / 肌酐比值，并且随着治疗时间的延长其疗效更为显著[47]。此外，还有病例报告指出，对于难治性 LN，泰它西普联合治疗能够使病情得到迅速控制，临床症状及实验室检查指标均得到明显改善，特别是尿蛋白、补体、球蛋白、白蛋白水平，且未见明显不良反应[48]。泰它西普为 LN 的治疗提供了一种新的选择，显示出良好的疗效和安全性。然而，目前缺乏泰它西普治疗 LN 的长期数据，仍需进一步的大规模研究来验证这些发现。

对比上述几种靶向药物，贝利尤单抗、泰它西普和利妥昔单抗已应用于 SLE 的治疗。贝利尤单抗和泰它西普与标准治疗联合可用于经标准治疗后仍处于高疾病活动度的 LN。近期的一项回顾性观察研究表明，泰它西普相比贝利尤单抗能更好地实现早期狼疮低级别活动状态，可使更多的 SLE 患者早期获益[49]。利妥昔单抗通常作为二线用药，用于糖皮质激素冲击治疗和免疫抑制剂治疗无效的难治性 LN。REGENCY 研究证实了新型抗 CD20 抗体奥妥珠单抗联合标准治疗的安全性与有效性[38]，但奥妥珠单抗能否单独用于 LN 治疗还需进一步探索。

3.3　其他靶向药物治疗进展

3.3.1　钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂　在 LN 患者中，在规范免疫抑制治疗基础上联合使用肾保护药物辅助治疗对减缓肾单位损失至关重要。2023 年 EULAR 指南将血管紧张素Ⅱ受体抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂和钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂作为基础治疗的一部分[7]。在近期的 2 项小队列初步研究中，SLE 患者接受达格列净辅助治疗，结果显示达格列净治疗在成年 SLE 患者中具有可接受的安全性，但短期治疗后蛋白尿没有差异[50-51]。因此，还需要更大样本量、更长时间的队列研究探索钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等肾脏保护药物对 SLE 患者的长期安全性和有效性。

3.3.2　抗 CD40 单克隆抗体　BI 655064 是第 2 代人源化抗 CD40 抗体，BI 655064 的安全性和耐受性已在健康志愿者和类风湿关节炎患者的Ⅱa 期临床试验中得到证实[51-52]。BI 655064 不会引起与第 1 代人源化抗 CD40 抗体类似的任何血栓栓塞事件，且能抑制 B 细胞活化、自身抗体的产生和炎症标志物表达[52-54]。在近期的一项Ⅱ期临床研究中，将不同剂量的 BI 655064 作为活动性 LN 患者 MMF 和糖皮质激素的附加治疗，结果未能证明主要终点完全肾脏缓解率存在剂量－反应关系，但事后分析显示 BI 655064 180 mg 对活动性 LN 患者具有潜在益处[55]。

3.3.3　抗Ⅰ型干扰素受体抗体　阿尼鲁单抗是一种靶向Ⅰ型干扰素信号通路的生物制剂，在 LN 治疗中展现出机制驱动的治疗价值，通常具有良好的耐受性和有效性。在一项为期 1 年的Ⅲ期临床试验中，活动性 LN 患者接受阿尼鲁单抗联合标准治疗（MMF 和糖皮质激素）后，未达到主要研究终点，但阿尼鲁单抗联合标准治疗组的各项指标与安慰剂联合标准治疗组相比均有改善[56]。后期延续 1 年的研究[57]结果与第 1 年一致。

3.3.4　抗 CD38 单克隆抗体　达雷妥尤单抗是一种抗 CD38 抗体，最初用于治疗多发性骨髓瘤。CD38 在多种免疫细胞上表达，尤其是在浆细胞上高表达。达雷妥尤单抗通过靶向 CD38 清除这些细胞减少自身抗体，从而减轻炎症反应。在难治性 LN 患者中，达雷妥尤单抗显示出显著的疗效。在一项小样本量研究中，6 例难治性 LN 患者接受达雷妥尤单抗治疗后，疾病活动度下降，蛋白尿和血肌酐水平改善，抗双链 DNA 抗体水平降低，补体（如 C3 和 C4）水平升高，显示出对 LN 的潜在治疗效果[58]。

3.3.5　靶向小分子药物　靶向小分子药物因其高选择性和可调控性，已成为肿瘤及自身免疫病等的重要治疗策略。靶向小分子药物多种多样，包括 JAK 抑制剂、脾脏酪氨酸激酶（spleen tyrosine kinase，SYK）抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶（Bruton's tyrosine kinase，BKT）抑制剂等多种激酶抑制剂，以及伊贝度胺（促进转录因子 Ikaros 和 Aiolos 降解的大脑调节剂）、羟脑苷脂（cereblon，CRBN；具有离子蛋白酶活性的大脑相关蛋白）等靶向蛋白降解剂[59]。靶向小分子药物越来越受到临床研究者的关注，近年来已有众多临床试验研究靶向小分子药物的有效性和安全性，然而，它们的疗效和安全性差异仍不清楚。目前仍有多项关于靶向小分子药物在 SLE 和 LN 中应用的临床试验正在进行。一项小样本研究将 9 例膜性 LN 患者随机分配接受非戈替尼（JAK 抑制剂）或兰拉普尼（SYK 抑制剂）治疗，非戈替尼组 5 例患者中的 4 例和兰拉普尼组 4 例患者中的 1 例完成了 16 周的治疗，结果表明非戈替尼治疗可能对膜性 LN 有益处[60]。一项Ⅱ期临床试验（NCT04643470）纳入了 177 例受试者，旨在研究泽布替尼（BTK 抑制剂）对活动性增殖性 LN 患者的疗效和安全性，数据尚未公布[61]。靶向小分子药物具有给药方便（口服给药）、生产成本低、无免疫原性等优点，具有广阔的临床应用前景，但其在多项临床试验中的结果不尽人意，未来需要更多的多中心、高质量、大样本量的随机对照临床研究来提供更多的证据。

总体来说，目前多种具有潜力的靶向治疗方案正处于研究阶段，未来将有更多的靶向治疗方案指导 LN 临床实践。靶向治疗为实现精准干预、降低复发和尿毒症风险、改善患者的生活质量带来了希望。但这些治疗方法的有效性和安全性仍需大规模临床试验和长期随访来验证。

4　新兴治疗策略进展

尽管近年来多种关于 LN 的创新疗法相继涌现，但目前 SLE 和 LN 的治疗仍然基于非靶向免疫抑制剂。近年针对 SLE 的靶向治疗药物研发进展迅速，炎症细胞因子及其受体、细胞内信号转导、B 细胞或浆细胞、共刺激分子、补体组分、T 细

胞、浆细胞样树突状细胞及其他一些感兴趣的免疫靶点均受到关注，多个创新靶点药物已进入临床评估阶段。研究人员还积极参与新治疗策略的开发，包括双特异性单克隆抗体、纳米抗体和纳米颗粒、siRNA 干扰技术、治疗性疫苗、自体造血干细胞移植和嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）-T 细胞疗法，这些技术也有望用于 LN 的治疗[62-63]。

CAR-T 细胞疗法利用 T 细胞受体的抗原特异性选择性地识别特定的膜靶标，并将细胞毒性导向该靶标。LN 使用抗 CD20 抗体奥妥珠单抗取得阳性结果[36]，提示更深层次的 B 细胞清除对 SLE 的治疗有效，这使得 CD19 定向 CAR-T 细胞应用于 SLE 治疗成为一个可行的方案。2021 年，Georg Schett 教授团队首次将自体定向 CD19 的 CAR-T 细胞疗法应用于 SLE 的治疗，并成功治疗了 1 例年轻女性患者[64]。近期有多个团队在应用 CAR-T 细胞疗法治疗 SLE 的研究中取得新进展。Georg Schett 教授团队报道了 15 例自身免疫病患者（8 例 SLE 患者、4 例系统性硬化症患者和 3 例特发性炎性肌病患者）在接受自体 CAR-T 细胞治疗后获得良好的治疗效果，症状不再出现或不再需要新的治疗，其中第 1 批接受治疗的患者已经保持了超过 2 年的无病状态[65]；通过对其中 3 例 SLE 患者和 2 例系统性硬化症患者进行淋巴结活检，证明次级淋巴组织中 B 细胞完全耗竭，这一效果在使用基于抗体的 B 细胞清除疗法时从未被观察到[66]。另一团队将自体 CAR-T 细胞治疗应用于 1 例 15 岁需要血液透析的严重 LN 患者，取得了良好的治疗效果，使患者摆脱了血液透析和长期药物依赖，证明 CAR-T 细胞疗法在快速进展的青少年 SLE 中具有显著作用[67]。还有团队使用 B 细胞成熟抗原（B cell maturation antigen，BCMA）-CD19 化合物 CAR-T 细胞治疗了 13 例 SLE 合并 LN 患者，也展示出良好的治疗效果，该方案同时靶向 B 细胞 CD19 和长寿命浆细胞 BCMA 表面抗原[68]。徐沪济教授团队首次使用同种异体 CAR-T 细胞治疗自身免疫病，1 例难治性免疫介导的坏死性肌病患者和 2 例弥漫性皮肤系统性硬化症患者均深度缓解，并观察到炎症逆转和纤维化逆转，无细胞因子释放综合征或其他严重不良事件[69]。

双特异性 T 细胞结合物（bispecific T cell engager，BiTE）是一类新兴的治疗药物，能同时结合 T 细胞和 B 细胞，激活 T 细胞并破坏目标 B 细胞。特立妥单抗是一种针对 CD3 和 BCMA 的 BiTE 抗体。在一项病例报告中，1 例以活动性 LN、自身免疫性溶血性贫血、多形性皮疹和多关节炎为表现的女性 SLE 患者接受特立妥单抗治疗后，随访观察显示患者尿蛋白 / 肌酐比值下降（＜500 mg/g），血红蛋白水平上升，抗球蛋白试验在第 4 周转为阴性，并在随访期间保持阴性；抗双链 DNA 抗体水平迅速下降至正常范围，并在第 16 周仍无法检测到；补体水平和 Ⅰ 型干扰素活性正常化；特立妥单抗治疗导致外周血 B 细胞迅速耗竭，以及骨髓中的浆细胞和 B 细胞大量清除。该病例表明，短期的特立妥单抗治疗通过耗竭长寿命浆细胞和记忆 B 细胞迅速且无需药物地诱导 SLE 完全缓解。抗 BiTE 抗体可能成为一种未来的治疗选择，其反应率可能与抗 CD19 CAR-T 细胞疗法相似[70]。

这些新兴疗法有望满足难治性患者的迫切需求，但在安全性、长期效果、治疗成本和推广可行性方面仍需进一步探索。以 CAR-T 细胞疗法为例，今后的研究方向包括：开发低毒性 CAR 构造，减少细胞因子释放综合征和神经毒性发生率；建立长期随访队列，评估远期风险（如继发肿瘤、自身免疫复发），明确治愈潜力；研究 B 细胞重建动力学，预测免疫恢复后疾病复发的生物标志物；同时研发通用型 CAR-T 细胞，缩减经济成本与制作周期，增加可及性。

5　结　语

本文总结了近年来关于 LN 的治疗研究进展，部分研究成果已经应用于临床，纳入了 LN 管理指南。当前 LN 的治疗面临诸多问题，传统治疗虽能控制疾病活动，但长期使用易引发感染、代谢紊乱等不良反应，迫使医生在“快速缓解”与“安全性妥协”间艰难抉择。现有的靶向药物虽然有效，但对高活动度 LN 的缓解率仍然不能满足需要，部分患者对标准治疗无反应，也有进展至 ESRD 的风险。现有指南基于 LN 的病理分型推荐治疗方案，但同一病理类型患者对同一药物的反应差异显著。LN 的治疗需从“一刀切”模式迈向精准化与个体化，临床医生需依托生物标志物、动态监测与人工智能工具，为患者量身定制治疗方案，同时推动创新疗法的可及性与安全性优化。通过跨学科协作、

真实世界数据积累及卫生政策支持，实现 LN 诊疗从疾病控制到精准治愈的跨越。

[参 考 文 献]

[1] MOK C C, KWOK R C, YIP P S. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(8): 2154-2160. DOI: 10.1002/art.38006.

[2] HANLY J G, O'KEEFFE A G, SU L, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study[J]. Rheumatology (Oxford), 2016, 55(2): 252-262. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311.

[3] JOLLY M, TOLOZA S, GOKER B, et al. Disease-specific quality of life in patients with lupus nephritis[J]. Lupus, 2018, 27(2): 257-264. DOI: 10.1177/0961203317717082.

[4] MOK C C, WONG R W, LAU C S. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long-term outcome[J]. Am J Kidney Dis, 1999, 34(2): 315-323. DOI: 10.1016/s0272-6386(99)70361-6.

[5] MOK C C, YING K Y, NG W L, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide[J]. Am J Med, 2006, 119(4): 355.e25-355.e33. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.08.045.

[6] KORBET S M, SCHWARTZ M M, EVANS J, et al. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(1): 244-254. DOI: 10.1681/asn.2006090992.

[7] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, ANDERSEN J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(1): 15-29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762.

[8] BANDHAN I H, ISLAM M N, AHMAD H I, et al. Outcome of low-dose prednisolone use for the induction of remission in lupus nephritis patients[J]. Int J Rheum Dis, 2022, 25(2): 121-130. DOI: 10.1111/1756-185x.14265.

[9] HOFFMAN E P, RIDDLE V, SIEGLER M A, et al. Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes[J]. Steroids, 2018, 134: 43-52. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.02.010.

[10] DIMA A, JURCUT C, CHASSET F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge[J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2022, 14: 1759720X211073001. DOI: 10.1177/1759720X211073001.

[11] ZANETTI C B, PEDROSA T, KUPA L V K, et al. Hydroxychloroquine blood levels in stable lupus nephritis under low dose (2-3 mg/kg/day): 12-month prospective randomized controlled trial[J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(7): 2745-2751. DOI: 10.1007/s10067-021-05600-2.

[12] PEDROSA T, KUPA L V K, PASOTO S G, et al. The influence of obesity on hydroxychloroquine blood levels in lupus nephritis patients[J]. Lupus, 2021, 30(4): 554-559. DOI: 10.1177/0961203320985214.

[13] GHEET F S, DAWOUD H E, EL-SHAHABY W A, et al. Hydroxychloroquine in children with proliferative lupus nephritis: a randomized clinical trial[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(4): 1685-1695. DOI: 10.1007/s00431-023-04837-0.

[14] 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. DOI: 10.1056/nejmoa2001180.

[15] ROVIN B H, TENG Y K O, GINZLER E M, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2070-2080. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00578-x.

[16] ZHANG X, LIU P, ZHANG Z. Analysis of the clinical effects of the combination of mycophenolate mofetil with either tacrolimus or cyclophosphamide[J]. Clinics (Sao Paulo), 2020, 75: e1820. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1820.

[17] GINZLER E M, DOOLEY M A, ARANOW C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2005, 353(21): 2219-2228. DOI: 10.1056/nejmoa043731.

[18] PALMER S C, TUNNICLIFFE D J, SINGH-GREWAL D, et al. Induction and maintenance immunosuppression treatment of proliferative lupus nephritis: a network meta-analysis of randomized trials[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(3): 324-336. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.12.008.

[19] YOU Y, ZHOU Z, WANG F, et al. Mycophenolate mofetil and new-onset systemic lupus erythematosus: a randomized clinical trial[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(9): e2432131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32131.

[20] JOURDE-CHICHE N, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, BAUMSTARCK K, et al. Weaning of maintenance immunosuppressive therapy in lupus nephritis (WIN-Lupus): results of a multicentre randomised controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(10): 1420-1427.

DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-222435.

[21] MOK C C. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(3): 429-438. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.010.

[22] LIAO R, LIU Q, ZHENG Z, et al. Tacrolimus protects podocytes from injury in lupus nephritis partly by stabilizing the cytoskeleton and inhibiting podocyte apoptosis[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0132724. DOI: 10.1371/journal.pone.0132724.

[23] FAUL C, DONNELLY M, MERSCHER-GOMEZ S, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A[J]. Nat Med, 2008, 14(9): 931-938. DOI: 10.1038/nm.1857.

[24] HANNAH J, CASIAN A, D'CRUZ D. Tacrolimus use in lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(1): 93-101. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.09.006.

[25] ZHENG Z, ZHANG H, PENG X, 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. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.4492.

[26] MOK C C, HO L Y, YING S K Y, et al. Long-term outcome of a randomised controlled trial comparing tacrolimus with mycophenolate mofetil as induction therapy for active lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(8): 1070-1076. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217178.

[27] KUGLSTATTER A, MUELLER F, KUSZNIR E, et al. Structural basis for the cyclophilin A binding affinity and immunosuppressive potency of E-ISA247 (voclosporin)[J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2011, 67(pt 2): 119-123. DOI: 10.1107/s0907444910051905.

[28] ROVIN B H, SOLOMONS N, PENDERGRAFT W F, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis[J]. Kidney Int, 2019, 95(1): 219-231. DOI: 10.1016/j.kint.2018.08.025.

[29] ARRIENS C, TENG Y K O, GINZLER E M, et al. Update on the efficacy and safety profile of voclosporin: an integrated analysis of clinical trials in lupus nephritis[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2023, 75(7): 1399-1408. DOI: 10.1002/acr.25007.

[30] MENN-JOSEPHY H, HODGE L S, BIRARDI V, et al. Efficacy of voclosporin in proliferative lupus nephritis with high levels of proteinuria[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2024, 19(3): 309-318. DOI: 10.2215/cjn.0000000000000297.

[31] FU Q, WU C, DAI M, et al. Leflunomide versus azathioprine for maintenance therapy of lupus nephritis: a prospective, multicentre, randomised trial and long-term follow-up[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(11): 1549-1555. DOI: 10.1136/ard-2022-222486.

[32] MERRILL J T, NEUWELT C M, WALLACE D J, 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. DOI: 10.1002/art.27233.

[33] ROVIN B H, FURIE R, LATINIS K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(4): 1215-1226. DOI: 10.1002/art.34359.

[34] ATISHA-FREGOSO Y, MALKIEL S, HARRIS K M, et al. Phase Ⅱ randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(1): 121-131. DOI: 10.1002/art.41466.

[35] MARINOV A D, WANG H, BASTACKY S I, et al. The type Ⅱ anti-CD20 antibody obinutuzumab (GA101) is more effective than rituximab at depleting B cells and treating disease in a murine lupus model[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(5): 826-836. DOI: 10.1002/art.41608.

[36] FURIE R A, AROCA G, CASCINO M D, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(1): 100-107. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220920.

[37] ROVIN B H, FURIE R A, ROSS TERRES J A, et al. Kidney outcomes and preservation of kidney function with obinutuzumab in patients with lupus nephritis: a post hoc analysis of the NOBILITY trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(2): 247-254. DOI: 10.1002/art.42734.

[38] FURIE R A, ROVIN B H, GARG J P, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis[J]. N Engl J Med, 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2410965.

[39] FURIE R, ROVIN B H, HOUSSIAU F, et al. Safety and efficacy of belimumab in patients with lupus nephritis: open-label extension of BLISS-LN study[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2022, 17(11): 1620-1630. DOI: 10.2215/cjn.02520322.

[40] ROVIN B H, FURIE R, TENG Y K 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. DOI: 10.1016/j.kint.2021.08.027.

[41] ANDERS H J, FURIE R, MALVAR A, et al. Effect of belimumab on kidney-related outcomes in patients with lupus nephritis: post hoc subgroup analyses of the phase 3 BLISS-LN trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(12): 2733-2742. DOI: 10.1093/ndt/gfad167.

[42] MALVAR A, ALBERTON V, RECALDE C, et al. Repeat kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in clinical remission treated with mycophenolate associated with belimumab or mycophenolate plus standard of care therapy. A “post-hoc” analysis of participants in the BLISS-LN and open label extension study belonging to a single center[J]. Lupus, 2023, 32(12): 1394-1401. DOI: 10.1177/09612033231204070.

[43] GOMEZ A, JÄGERBACK S, SJÖWALL C, et al. Belimumab and antimalarials combined against renal flares in patients treated for extra-renal systemic lupus erythematosus: results from 4 phase Ⅲ clinical trials[J]. Rheumatology (Oxford), 2024, 63(2): 338-348. DOI: 10.1093/rheumatology/kead253.

[44] YU X, 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. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2022.06.013.

[45] 杨佳，高洁，赵文静，等. 泰它西普在IgA肾病和狼疮性肾炎中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志，2022，32(19)：51-56. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.19.009.

[46] 林千祺，许夏雨，邢诒喜，等. 泰它西普联合标准方案治疗Ⅲ-Ⅴ型活动性狼疮肾炎临床观察[J]. 中国药业，2023，32(12)：97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.12.024.

[47] CHEN Z, WANG G, LI X, et al. POS0534 efficacy of telitacicept in the treatment of lupus nephritis: a 52-week, multicenter observational study[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(Suppl 1): 994. DOI: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.3416.

[48] 于哲，臧银善. 泰它西普联合治疗难治性狼疮性肾炎1例[DB]. 中国临床案例成果数据库，2023，5(1)：E01476. DOI: 10.3760/cma.j.cmcr.2023.e01476.

[49] FAN C, YANG T, ZHENG S, et al. Frequency and predictors for early-achieved lupus low disease activity state in systemic lupus erythematosus patients treated with telitacicept or belimumab: a real-life, single-center observational study[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1423035. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1423035.

[50] TAHERI N, MAGEAU A, CHAUVEHEID M P, et al. Impact of adherence to EULAR quality indicators on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus[J]. Eur J Intern Med, 2023, 109: 68-72. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.12.019.

[51] WANG H, LI T, SUN F, et al. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase Ⅰ/Ⅱ trial[J]. RMD Open, 2022, 8(2): e002686. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002686.

[52] SCHWABE C, ROSENSTOCK B, DOAN T, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of multiple rising doses of BI 655064, an antagonistic anti-CD40 antibody, in healthy subjects: a potential novel treatment for autoimmune diseases[J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58(12): 1566-1577. DOI: 10.1002/jcph.1278.

[53] VISVANATHAN S, DANILUK S, PTASZYŃSKI R, et al. Effects of BI 655064, an antagonistic anti-CD40 antibody, on clinical and biomarker variables in patients with active rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase Ⅱa study[J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(6): 754-760. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214729.

[54] WU H H, RALPH K L, SEPULDEVA E, et al. An optimally designed anti-human CD40 antibody with potent B cell suppression for the treatment of autoimmune diseases[J]. Int J Pharm, 2021, 609: 121162. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121162.

[55] JAYNE D R, STEFFGEN J, ROMERO-DIAZ J, et al. Clinical and biomarker responses to BI 655064, an antagonistic anti-CD40 antibody, in patients with active lupus nephritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase Ⅱ trial[J]. Arthritis Rheumatol, 2023, 75(11): 1983-1993. DOI: 10.1002/art.42557.

[56] JAYNE D, ROVIN B, MYSLER E F, et al. Phase Ⅱ randomised trial of type Ⅰ interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis[J]. Ann Rheum Dis, 2022, 81(4): 496-506. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-221478.

[57] JAYNE D, ROVIN B, MYSLER E, et al. Anifrolumab in lupus nephritis: results from second-year extension of a randomised phase Ⅱ trial[J]. Lupus Sci Med, 2023, 10(2): e000910. DOI: 10.1136/lupus-2023-000910.

[58] ROCCATELLO D, FENOGLIO R, CANIGGIA I, et al. Daratumumab monotherapy for refractory lupus nephritis[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2041-2047. DOI: 10.1038/s41591-023-02479-1.

[59] WANG S, NING W, TANG H, et al. Efficacy and safety study of targeted small-molecule drugs in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Res Ther, 2024, 26(1): 98. DOI: 10.1186/s13075-024-03331-8.

[60] BAKER M, CHAICHIAN Y, GENOVESE M, et al. Phase Ⅱ, randomised, double-blind, multicentre study evaluating the safety and efficacy of filgotinib and lanraplenib in patients with lupus membranous

nephropathy[J]. RMD Open, 2020, 6(3): e001490. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001490.

[61] DING Q, ZHOU Y, FENG Y, et al. Bruton's tyrosine kinase: a promising target for treating systemic lupus erythematosus[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 142(pt a): 113040. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113040.

[62] ASKANASE A, KHALILI L, TANG W, et al. New and future therapies: changes in the therapeutic armamentarium for SLE[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023, 37(4): 101865. DOI: 10.1016/j.berh.2023.101865.

[63] FELTEN R, SCHERLINGER M, MERTZ P, et al. New biologics and targeted therapies in systemic lupus: from new molecular targets to new indications. A systematic review[J]. Joint Bone Spine, 2023, 90(2): 105523. DOI: 10.1016/j.jbspin.2023.105523.

[64] MOUGIAKAKOS D, KRÖNKE G, VÖLKL S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2021, 385(6): 567-569. DOI: 10.1056/nejmc2107725.

[65] MÜLLER F, TAUBMANN J, BUCCI L, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease—a case series with follow-up[J]. N Engl J Med, 2024, 390(8): 687-700. DOI: 10.1056/NEJMoa2308917.

[66] TUR C, ECKSTEIN M, VELDEN J, et al. CD19-CAR T-cell therapy induces deep tissue depletion of B cells[J]. Ann Rheum Dis, 2025, 84(1): 106-114. DOI: 10.1136/ard-2024-226142.

[67] KRICKAU T, NAUMANN-BARTSCH N, AIGNER M, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis[J]. Lancet, 2024, 403(10437): 1627-1630. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00424-0.

[68] WANG W, HE S, ZHANG W, et al. BCMA-CD19 compound CAR T cells for systemic lupus erythematosus: a phase 1 open-label clinical trial[J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(10): 1304-1314. DOI: 10.1136/ard-2024-225785.

[69] WANG X, WU X, TAN B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis[J]. Cell, 2024, 187(18): 4890-4904.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2024.06.027.

[70] ALEXANDER T, KRÖNKE J, CHENG Q, et al. Teclistamab-induced remission in refractory systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2024, 391(9): 864-866. DOI: 10.1056/nejmc2407150.

［本文编辑］　孙　岩