

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.19.009
文章编号: 1005-8982 (2022) 19-0051-06

综述

泰它西普在IgA肾病和狼疮性肾炎中的研究进展*

杨佳¹, 高洁¹, 赵文静¹, 徐强², 李海英³, 于晨⁴, 董华¹

(1. 滨州医学院附属医院 肾内科, 山东 滨州 256603; 2. 滨州市人民医院 重症医学科, 山东 滨州 256601; 3. 滨州医学院附属医院 检验科, 山东 滨州 256603; 4. 滨州医学院 药学院, 山东 烟台 264003)

摘要: B淋巴细胞刺激因子(BLys)及其同源物增殖诱导配体(APRIL)在自身免疫性肾病发病机制中起着重要作用。泰它西普是通过重组DNA技术将BLys受体TACI胞外特定的可溶部分与人IgG1 Fc段融合蛋白, 可以阻断BLys和APRIL与其细胞膜受体(TACI、BR3、BCMA)之间的相互作用, 从而实现阻断BLys和APRIL的生物学作用。该文阐述了泰它西普的作用机制及其在IgA肾病、狼疮性肾炎中的疗效及其安全性和耐受性, 提示泰它西普为临床治疗自身免疫性肾病提供了新的思路和方向。

关键词: IgA肾病; 狼疮性肾炎; 泰它西普; B淋巴细胞刺激因子; 增殖诱导配体
中图分类号: R593.2 **文献标识码:** A

Research progress of Telitacept in IgA nephropathy and lupus nephritis*

Jia Yang¹, Jie Gao¹, Wen-jing Zhao¹, Qiang Xu², Hai-ying Li³, Chen Yu⁴, Hua Dong¹

(1. Department of Nephrology, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China; 2. Department of Intensive Care Medicine, Binzhou People's Hospital, Binzhou, Shandong 256601, China; 3. Department of Laboratory, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256603, China; 4. Department of Pharmacy, Binzhou Medical University, Yantai, Shandong 264003, China)

Abstract: B lymphocyte stimulator (BLys) and its cognate, a proliferation-inducing ligand (APRIL), play an important role in the pathogenesis of autoimmune-associated nephropathy. Telitacept is a protein that fuses a specific extracellular soluble portion of the BLYS receptor TACI to the Fc segment of human IgG1 by recombining DNA technology, which blocks the interaction of BLys and APRIL with their cell membrane receptors (TACI, BR3, BCMA). That makes a difference in blocking the biological reactions in BLYS and APRIL. The thesis reviews the mechanism, efficacy, safety, and tolerability of Telitacept in IgA nephropathy and lupus nephritis, suggesting that Telitacept offers new ideas and directions for the clinical treatment of autoimmune-related nephropathy.

Keywords: glomerulonephritis, IgA; lupus nephritis; Telitacept; B-cell activating factor; proliferation-inducing ligand

B淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator, BLys/BAFF)及其同源物增殖诱导配体(a proliferation-inducing ligand, APRIL)是三聚体分子,属于肿瘤坏死因子家族,是B细胞生长因子,

收稿日期: 2022-04-15

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81903697)

[通信作者] 董华, E-mail: donghua197704@sina.com; Tel: 17862005609

分别作用于B细胞发育的不同阶段,在B细胞的生长发育和增殖分化过程中发挥重要的作用^[1]。BLys主要作用于BAFF受体(BAFF receptor, BAFF-R)和钙调亲和素配基相互作用分子(transmembrane activator and cyclophilin ligand antigen, TACI)以及少量B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA),主要参与B细胞的发育成熟阶段,促进成熟B细胞的存活与增殖^[2];APRIL作用于细胞表面的2个受体,即TACI和BCMA,参与自身免疫相关性疾病的发病;促进成熟B细胞向浆细胞转化;促进浆细胞的增生和存活;促进抗体的分泌、抗体与抗原结合形成的免疫复合物^[3-4]。APRIL与TACI、BCMA的结合比BLys具有更高的亲和力。APRIL通过细胞内NF- κ B信号通路,调节抗凋亡蛋白的表达,促进IgG、IgA、IgE类别转换;APRIL介导Ig类别转换重组,促进B细胞向浆母细胞的分化,最终分化成分泌IgG、IgA的浆细胞,并增加T细胞依赖和非T细胞依赖的IgG和IgA的转化及分泌^[5]。BLys和APRIL参与了人类自身免疫相关性疾病的发病机制,贝利尤单抗是一种可阻断可溶性BLys与B细胞结合的单克隆抗体,美国食品和药物管理局批准B细胞靶向药物用于5岁以上儿童的系统性红斑狼疮治疗^[6],近年来BLys和APRIL双重抑制剂在人类自身免疫相关性疾病中的研究是热点。

1 泰它西普的作用机制

泰它西普(Telitacicept)是通过重组DNA技术将TACI的胞外特定的可溶部分与人IgG1 Fc段融合的蛋白,其中TACI受体对BLys、APRIL都有很强的亲和力,泰它西普具有APRIL + BLys双靶点作用,可以阻断BLys和APRIL与其细胞膜受体之间的相互作用,通过阻断BLys,抑制未成熟的B细胞进一步发育成熟,有助于控制未来病情发展,通过阻断APRIL,抑制成熟B细胞分化为浆细胞,并影响自身反应性浆细胞自身抗体的分泌,更好地控制疾病活动,实现多阶段抑制B细胞成熟与分化。

2 自身免疫性肾病介绍

自身免疫性肾病是一组由自身免疫反应导致的肾小球疾病,多种淋巴细胞参与了免疫相关性肾病的发病机制。异常免疫会损伤身体多个器官,

包括大脑、关节、心脏、肺、肾脏等。肾脏因其血流动力学特征、容易形成晶体、肾脏特异性损伤相关分子模式以及其独特的结构和功能等因素,对免疫相关性损伤更为敏感,成为免疫相关性损伤的易感器官^[7]。自身免疫相关性肾病包括IgA肾病(IgA nephropathy, IgAN)、狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)、抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性肾炎、膜性肾病等。

糖皮质激素、免疫抑制剂治疗不同类型自身免疫相关性肾病效果存在差别,B细胞耗竭剂作为一种有效治疗免疫相关性肾病的治疗策略已经开展深入研究,但部分患者治疗效果欠佳。B淋巴细胞参与了自身免疫相关性肾病的发病机制。短寿浆细胞的扩增与自身抗体的增加和自身免疫性疾病复发相关,长寿浆细胞与自身免疫和疾病活动的迁延及难治性疾病相关,靶向B淋巴细胞的治疗药物会抑制短寿浆细胞的产生,而对长寿浆细胞无效,靶向导致自身免疫和难治性疾病慢性化的长寿浆细胞是一项治疗挑战^[3, 8]。越来越多证据表明,BLys及其APRIL在自身免疫相关性肾病发病机制中起着重要作用,针对APRIL和BLys的双重靶向治疗,可能使肾脏多重获益。

3 BLys、APRIL在IgAN中的作用

IgAN是我国最常见的原发性肾小球疾病^[9],约占我国原发性肾小球疾病的25.1%^[10]。10%的IgAN患者在确诊后的10年内会发展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)^[11]。IgAN以肾小球系膜内的半乳糖基化IgA沉积为特征。IgAN患者依据临床和病理改变特点给予激素、免疫抑制剂和/或支持治疗。免疫抑制剂推荐用于尽管接受了最大程度的支持治疗,但仍存在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)进展高风险的IgAN患者;进展高风险的IgAN定义为尽管优化治疗 ≥ 90 d,蛋白尿仍在0.75~1.00 g/d;对尽管给予最大程度的支持治疗但仍存在CKD进展高风险的患者,推荐考虑进行6个月的糖皮质激素治疗,治疗相关的毒性风险必须与患者讨论,特别是eGFR < 50 mL/(min \cdot 1.73 m²)的患者^[12]。目前在IgAN中使用激素的临床益处尚未确定。在一项针对蛋

白尿 ≥ 1 g/d 的高危型 IgAN 患者的随机临床试验中, 与安慰剂相比, 口服 6~9 个月的甲基强的松龙可延缓肾功能恶化, 降低 ESRD 的风险, 且严重不良反应事件的风险主要集中在足量用药时^[13]。一项比较单独支持治疗与支持治疗+免疫抑制剂对 IgAN 的疗效的多中心、开放性、随机对照研究结果显示: 支持治疗+免疫抑制剂与单独支持治疗的无事件生存率相当^[14]。LAFAYETTE 等^[15]比较了利妥昔单抗 (Rituximab, RTX) 联合标准治疗与标准治疗对 IgAN 的疗效, 经过 1 年对尿蛋白和 eGFR 的观察发现, RTX 虽有效地耗尽了 B 细胞, 但未能降低血清中半乳糖缺陷 IgA1 (galactose-deficient IgA1, Gd-IgA1) 和抗半乳糖缺陷 IgA1 抗体的水平, 没有显著改善肾功能或尿蛋白, 此研究结果提示 RTX 对 IgAN 缺乏疗效。在小鼠模型中, 派尔斑内的生发中心 B 细胞对 RTX 具有耐药性, 在循环 B 细胞的消耗过程中, 来源于黏膜的能分泌 IgA 的 CD20⁻CD19⁺CD27⁺ 浆细胞对 RTX 具有耐药性, 且能稳定存在。黏膜免疫在 IgAN 发病过程中起到重要作用, 对 RTX 耐药的黏膜 B 细胞可能解释了 RTX 未能降低血清 Gd-IgA1、RTX 对 IgAN 治疗无效的原因^[16]。

有研究表明, IgAN 患者血浆中 BLys 水平与病理损伤程度呈正相关。在体外, BAFF 诱导肾小球系膜细胞中 TRAF6、CTGF、FN 和 NF- κ Bp65 的 mRNA 和蛋白表达; 在体外, IgAN 的大鼠模型通过腹腔注射 BAFF-R Fc 嵌合蛋白抑制 BAFF 的作用可减轻其肾损伤^[17]。有研究发现 IgAN 患者中, APRIL 的增加伴随着 B 淋巴细胞中受体的表达上升, 同时诱导 Gd-IgA1 的过度产生, 促进了 IgAN 的发病^[18]。也有研究发现, 在 IgAN 患者中, 血清 BLys 水平与 Gd-IgA1 水平和肾 IgA 沉积密度呈正相关^[19]。BLys、APRIL 影响 IgAN 疾病进展。

泰它西普通过阻断 BLys, 抑制未成熟的 B 细胞进一步发育成熟, 通过阻断 APRIL, 抑制成熟 B 细胞分化为浆细胞, 并影响浆细胞自身抗体的分泌, 为治疗 IgAN 提供依据。泰它西普治疗 IgAN II 期研究发布于 2021 ASN 年会^[20], 该研究为一项随机、双盲、安慰剂对照实验, 将接受优化治疗仍面临高进展风险的 44 例 IgAN 患者按 1:1:1 的比例随机接受泰它西普 (160 mg, 1 次/周、泰它西普 240 mg, 1 次/周) 及安慰剂治疗, 结果显示: 用药 24 周后,

泰它西普 240 mg 组受试者 24 h 尿蛋白平均水平较基线下降了 49%, 差异有统计学意义; 泰它西普 160 mg 组受试者的平均 24 h 尿蛋白水平较基线下降了 25%, 但差异无统计学意义。泰它西普对 IgAN 或许具有较好的疗效, 或许为治疗 IgAN 提供一种新的治疗方案。

4 BLys、APRIL 在 LN 中的作用

LN 是继发于自身系统性疾病——系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE), 是 SLE 的常见且严重的并发症之一, 在 SLE 患者中, 高达 90% 的患者存在肾脏组织病理学异常^[20], LN 在我国继发性肾小球疾病中的比例高达 6.2%^[10], 10%~30% 的 LN 患者会发展为 ESRD^[21]。LN 是 SLE 患者死亡的主要原因, 保护肾功能, 降低与其相关的发病率和死亡率, 同时最大限度地减少激素及免疫抑制剂药物相关的毒性是 LN 治疗的重点及难点^[12]。LN 治疗药物类别较多, 使用方案及剂量复杂, 激素、环磷酰胺 (Cyclophosphamide, CTX)、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、羟氯喹等是 LN 的常用治疗药物, 但其疗效及副作用在一定程度上限制其使用^[22-23]。

浆细胞作为自身抗体来源, 在 SLE 的发生、发展过程中起着重要作用, 是治疗 SLE 的有希望的靶点。在 SLE 患者中普遍存在 BLys 过度表达^[24]。血浆 BLys 水平与 SLE 疾病活动指数呈正相关, 在 LN 患者中, BLys 水平升高更明显^[25]。在 LN 患者中, APRIL 水平与 LN 活动指数和尿蛋白水平呈正相关^[26]。一项 SLE 的小鼠模型研究表明, 降低 APRIL 水平可减轻肾小球肾炎, 肾小球 IgA 沉积面积更小, IgG、IgM 与 C3 沉积更少, 致死率降低^[27]。一项关于快速进展型 LN 小鼠的研究显示抑制 BLys 表达可预防和治疗 LN, 显著延长生存期, 降低蛋白尿水平^[28]。一项 2017 年发表的 SLE 小鼠模型研究, 通过给予 SLE 小鼠同时抗 APRIL + BLys 抗体、抗 BLys 抗体、抗 APRIL 抗体, 结果显示治疗 12 周后, 同时靶向 APRIL+BLys 治疗组 SLE 小鼠体内 anti-dsDNA 抗体显著低于对照组, 且 SLE 小鼠肾脏病理评分显著低于对照组^[29]。BLys、APRIL 影响 LN 疾病进展。APRIL 和 BLys 的双重靶向治疗或许成为 SLE 患者的有效治疗方案。阿塞西普 (Atacicept) 是一种含有

TACI 受体胞外 BAFF/APRIL 结合区域以及人 IgG 的 Fc 区域的可溶性重组融合蛋白,在 306 例 SLE 患者中进行的阿塞西普 II b 期临床试验 (ADDRESS II) 显示,与安慰剂相比,150 mg 剂量的阿塞西普的疗效更佳,耐受性良好^[30],然而,一项预防中度至重度 SLE 的疗效性和安全性三期临床试验 (NCT00624338) 结果显示,与安慰剂组比较,75 mg 剂量的阿塞西普与安慰剂组没有差异,而 150 mg 剂量的阿塞西普组有疗效,但因 2 例受试者肺炎并发肺出血死亡而提前终止试验^[31]。

泰它西普和阿塞西普都以 APRIL 和 BLys 为靶点,但其分子结构存在差异^[32],泰它西普不包含导致 TACI 在细胞表达过程中容易降解的前蛋白转化酶限制位点,保留维持 TACI 生物活性的氨基末端区域,此外,与 BLys/APRIL 有很强亲和力的茎部区域 (富含半胱氨酸的结构域 2) 最大程度上是保守的。一项评价多剂量泰它西普治疗 SLE 的随机、单盲、安慰剂对照的 I 期临床研究将 12 例 SLE 患者按 3:1 的比例随机接受多个皮下剂量的泰它西普治疗 4 周 (180 mg, 1 次/周) 或安慰剂治疗,安慰剂组中 1 例女性患者在第 1 次研究剂量后的第 2 天出于个人原因撤回了知情同意书,并拒绝随访,11 例患者完成了研究,结果显示在两组治疗的患者中,均 33% 的患者系统性红斑狼疮疾病活动指数 SLEDAI-2000 得分为 0,泰它西普组有 2 例患者 (22.2%) 的 SLEDAI 评分增加,安慰剂组有 2 例患者 (66.7%) 得分增加,该研究样本量小,无法确定泰它西普的临床优势^[33]。

在一项评价泰它西普联合常规治疗治疗中重度活动性 SLE 的安全性和有效性的多中心、随机、双盲、II b 期临床研究中^[34],将年龄为 18~65 岁,ANA 和/或抗 dsDNA 阳性且 SELENA-SLEDAI 评分 \geq 8 分的 249 例中重度 SLE 患者按 1:1:1:1 的比例随机接受 80 mg、160 mg 和 240 mg 或每周 1 次安慰剂联合传统标准疗法,结果显示泰它西普 80 mg、160 mg 及 240 mg 剂量组以第 4 周始肾脏应答率就显著高于传统治疗组,在 48 周时可明显改善肾脏受累情况:240 mg 组改善率与安慰剂组比较有差异,160 mg 组改善率虽较安慰剂提高 15.3%,但由于样本量限制,差异没有显示出统计学意义。泰它西普可明显降低尿蛋白水平:240 mg 组从第 4 周

开始 24 h 尿蛋白水平较基线明显降低,其减少值与安慰剂组相比有差异;80 mg、160 mg 组尿蛋白减少值较开始时有明显下降,但是其减少值与安慰剂组相比无差异;至第 48 周时各组尿蛋白持续降低,240 mg 组尿蛋白可降至约 0.5 g/24 h,并且有继续下降的趋势。

目前中国正在进行一项随机 III 期研究,比较泰它西普 (160 mg, 1 次/周) 联合标准治疗与安慰剂联合标准治疗在自身抗体阳性的中重度成人 SLE 患者中的疗效和安全性,该研究以第 52 周的 SRI-4 缓解率作为主要疗效终点。本院已参加该项 III 期的临床试验,目前结果还未揭盲。

5 泰它西普的安全性及耐受性

有研究提出泰它西普降低 SLE 患者血清免疫球蛋白水平和外周血淋巴细胞计数 (CD19⁺B 细胞和 IgD⁺B 细胞),感染是其最常见的不良反应^[33]。一项首次在人体内进行的泰它西普单剂量增加研究已在 28 例中国类风湿性关节炎患者中完成,结果表明,泰它西普在皮下剂量高达 540 mg 时具有良好的安全性和耐受性,轻度感染和短暂的注射部位反应比接受安慰剂的患者更常见^[35]。有研究已经证明 APRIL + BLys 双靶点治疗在健康人群中具有良好的安全性和耐受性^[36]。泰它西普治疗 IgA 肾病 II 期研究提示,泰它西普组与安慰剂组用药后不良反应相近,均为轻、中度,无重度不良反应事件。一项泰它西普联合常规治疗中重度活动性 LN 患者的研究也表明泰它西普在总体不良事件发生率上与安慰剂无明显差异。

6 展望

目前泰它西普已在中国上市,与常规治疗联合,适用于在常规治疗基础上仍具有高疾病 (例如:抗 ds-DNA 抗体阳性及低补体、SELENA-SLEDAI 评分 \geq 8) 活动性、自身抗体阳性的系统性红斑狼疮成年患者。泰它西普在 IgA 肾病中的 II 期研究已结束,III 期已开始。此外,泰它西普在视神经脊髓炎疾病和类风湿性关节炎的试验目前进入了 III 期研究。很多研究结果证实了 RTX 治疗膜性肾病的安全性与有效性,泰它西普或许可以为膜性肾病提供一种新的治疗方案。泰它西普皮下注射,使用方便,

半衰期 11.8 d, 1 次/周, 剂量方便调整。泰它西普在 IgA 及 LN 中有良好的应用前景, 其为临床治疗自身免疫相关性肾病提供了新的思路和方向。

参 考 文 献 :

- [1] BAERT L, MANFROI B, CASEZ O, et al. The role of April - a proliferation inducing ligand - in autoimmune diseases and expectations from its targeting[J]. *J Autoimmun*, 2018, 95: 179-190.
- [2] DÖRNER T, KINNMANN N, TAK P P. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(3): 464-475.
- [3] SAMY E, WAX S, HUARD B, et al. Targeting BAFF and APRIL in systemic lupus erythematosus and other antibody-associated diseases[J]. *Int Rev Immunol*, 2017, 36(1): 3-19.
- [4] SHABGAH A G, SHARIATI-SARABI Z, TAVAKKOL-AFSHARI J, et al. The role of BAFF and APRIL in rheumatoid arthritis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17050-17063.
- [5] 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.
- [6] RODRIGUEZ-SMITH J, BRUNNER H I. Update on the treatment and outcome of systemic lupus erythematosus in children[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2019, 31(5): 464-470.
- [7] YE X, ZHOU X J, ZHANG H. Autophagy in immune-related renal disease[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5071687.
- [8] HIEPE F, RADBRUCH A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12(4): 232-240.
- [9] HOU J H, ZHU H X, ZHOU M L, et al. Changes in the spectrum of kidney diseases: an analysis of 40, 759 biopsy-proven cases from 2003 to 2014 in China[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2018, 4(1): 10-19.
- [10] LI H X, YU X Y, LAN P, et al. Spectrum of biopsy-proven kidney diseases in northwest China: a review of 30 years of experiences[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022. DOI: 10.1007/s11255-022-03168-7. Epub ahead of print.
- [11] RODRIGUES J C, HAAS M, REICH H N. IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(4): 677-686.
- [12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4S): S1-S276.
- [13] LV J C, WONG M G, HLADUNEWICH M A, et al. Effect of oral methylprednisolone on decline in kidney function or kidney failure in patients with IgA nephropathy: the TESTING randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(19): 1888-1898.
- [14] RAUEN T, WIED S, FITZNER C, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4): 1044-1052.
- [15] LAFAYETTE R A, CANETTA P A, ROVIN B H, et al. A randomized, controlled trial of rituximab in IgA nephropathy with proteinuria and renal dysfunction[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1306-1313.
- [16] ZHANG Y M, ZHANG H. Insights into the role of mucosal immunity in IgA nephropathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(10): 1584-1586.
- [17] CAO Y J, LU G Y, CHEN X L, et al. BAFF is involved in the pathogenesis of IgA nephropathy by activating the TRAF6/NF- κ B signaling pathway in glomerular mesangial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(2): 795-805.
- [18] ZHAI Y L, ZHU L, SHI S F, et al. Increased APRIL expression induces IgA1 aberrant glycosylation in IgA nephropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e3099.
- [19] LI W W, PENG X F, LIU Y Y, et al. TLR9 and BAFF: their expression in patients with IgA nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(3): 1469-1474.
- [20] 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.
- [21] PARIKH S V, ALMAANI S, BRODSKY S, et al. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(2): 265-281.
- [22] TRINDADE V C, CARNEIRO-SAMPAIO M, BONFA E, et al. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Paediatr Drugs*, 2021, 23(4): 331-347.
- [23] GUPTA K L, BHARATI J. Management of lupus nephritis: an update[J]. *J Assoc Physicians India*, 2022, 70(3): 11-12.
- [24] MÖCKEL T, BASTA F, WEINMANN-MENKE J, 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.
- [25] ZHAO L D, LI Y, SMITH M F Jr, et al. Expressions of BAFF/BAFF receptors and their correlation with disease activity in Chinese SLE patients[J]. *Lupus*, 2010, 19(13): 1534-1549.
- [26] TREMTRAKANPON W, TANTIVITAYAKUL P, BENJACHAT T, et al. APRIL, a proliferation-inducing ligand, as a potential marker of lupus nephritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6): R252.
- [27] TRAN N L, SCHNEIDER P, SANTIAGO-RABER M L. TAC1-dependent APRIL signaling maintains autoreactive B cells in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(4): 713-723.
- [28] RAMANUJAM M, BETHUNAICKAN R, HUANG W Q, et al. Selective blockade of BAFF for the prevention and treatment of systemic lupus erythematosus nephritis in NZM2410 mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5): 1457-1468.

- [29] HASELMAYER P, VIGOLO M, NYS J, et al. A mouse model of systemic lupus erythematosus responds better to soluble TACI than to soluble BAFFR, correlating with depletion of plasma cells[J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(6): 1075-1085.
- [30] WALLACE D J, ISENBERG D A, MORAND E F, et al. Safety and clinical activity of atacicept in the long-term extension of the phase 2b ADDRESS II study in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11): 5379-5389.
- [31] ISENBERG D, GORDON C, LICU D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11): 2006-2015.
- [32] FAN Y, GAO D, ZHANG Z L. Telitacicept, a novel humanized, recombinant TACI-Fc fusion protein, for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Drugs Today (Barc)*, 2022, 58(1): 23-32.
- [33] ZHAO Q, CHEN X, HOU Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and clinical activity of multiple doses of RCT-18 in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(8): 948-959.
- [34] WU D, LI J, XU D, et al. A human recombinant fusion protein targeting B lymphocyte stimulator (BlyS) and a proliferation-inducing ligand (APRIL), telitacicept (RC18), in systemic lupus erythematosus (SLE): results of a phase 2b study[C]//2019 ACR/ARP Annual Meeting. 2019: L18.
- [35] CHEN X, HOU Y, JIANG J, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single ascending doses of RCT-18 in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2014, 53(11): 1033-1044.
- [36] WILLEN D, UHL W, WOLNA P, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of atacicept in a randomized trial in healthy Caucasian and Japanese subjects[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2020, 45(1): 27-40.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 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.

Cite this article as: YANG J, GAO J, ZHAO W J, et al. Research progress of Telitacicept in IgA nephropathy and lupus nephritis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(19): 51-56.