

• 流式细胞术临床应用专题 •

# 贝利尤单抗联合常规治疗对 cSLE 患者 B 细胞精细亚群及 Tfh、Tph 亚群的影响\*

罗书立<sup>1,2</sup>, 罗丽萍<sup>3</sup>, 陈诗杨<sup>3</sup>, 彭冬<sup>3</sup>, 姚强<sup>3</sup>, 罗颖<sup>1</sup>, 何庭艳<sup>1</sup>, 杨军<sup>1</sup>, 付笑迎<sup>2,3△</sup>

1. 深圳市儿童医院风湿免疫科, 广东深圳 518038; 2. 汕头大学医学院, 广东汕头 515041;

3. 深圳市儿童医院检验科, 广东深圳 518038

**摘要:**目的 探讨贝利尤单抗联合常规治疗对儿童系统性红斑狼疮(cSLE)患者疾病活动度及外周血中 B 细胞精细亚群、滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)/外周辅助性 T 细胞(Tph)细胞亚群变化的影响。方法 纳入 2023 年 4 月至 2024 年 1 月深圳市儿童医院收治的 20 例 cSLE 患儿,均接受贝利尤单抗(10 mg/kg)联合常规治疗,在治疗基线期及治疗 24 周采集患者外周血,采用流式细胞术监测 B 细胞精细亚群、Tfh、Tph 亚群及 T 细胞活化/耗竭标志物的变化,并评估疾病活动度和免疫学指标。结果 治疗后 cSLE 患儿 SLEDAI-2000 评分下降,抗双链 DNA(dsDNA)抗体效价明显降低,补体 C3、C4 水平升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );B 细胞精细亚群及 Tfh、Tph 亚群方面,初始 B 细胞比例下降,记忆 B 细胞比例上升,浆母细胞、自身反应性 B 细胞比例减少,Tfh 细胞、Tph 细胞比例下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),并且 CD4<sup>+</sup>及 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 PD-1 和 HLA-DR 阳性细胞比例均显著下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 贝利尤单抗联合常规治疗可显著改善 cSLE 患者的疾病活动度及免疫异常状态,表现为 B 细胞亚群重构、辅助性 T 细胞比例下降及 T 细胞活化标志减少。

**关键词:**贝利尤单抗; 儿童系统性红斑狼疮; B 细胞亚群; 滤泡辅助性 T 细胞; 外周辅助性 T 细胞; T 细胞耗竭

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.05.005

中图法分类号:R446;R725.9

文章编号:1673-4130(2026)05-0550-07

文献标志码:A

## Influence of belimumab combined with conventional therapy on

### B-cell and Tfh/Tph subsets in patients with cSLE\*

LUO Shuli<sup>1,2</sup>, LUO Liping<sup>3</sup>, CHEN Shiyang<sup>3</sup>, PENG Dong<sup>3</sup>, YAO Qiang<sup>3</sup>,LUO Ying<sup>1</sup>, HE Tingyan<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>1</sup>, FU Xiaoying<sup>2,3△</sup>

1. Department of Rheumatology and Immunology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen,

Guangdong 518038, China; 2. Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong

515041, China; 3. Department of Laboratory Medicine, Shenzhen Children's Hospital,

Shenzhen, Guangdong 518038, China

**Abstract: Objective** To evaluate the effects of belimumab combined with conventional therapy on B-cell and T follicular helper cells (Tfh)/T peripheral helper cells (Tph) subsets in patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). **Methods** A total of 20 children with cSLE admitted to Shenzhen Children's Hospital from April 2023 to January 2024 were included. All of them received belimumab (10 mg/kg) in combination with conventional treatment. Peripheral blood samples were collected from the patients at the baseline of treatment and after 24 weeks of treatment. Flow cytometry was used to monitor the changes in B cell subpopulations, Tfh, Tph subpopulations, and T-cell activation/exhaustion markers. Disease activity and serological parameters were also assessed. **Results** After treatment, the SLEDAI-2000 score of the cSLE children decreased, the antibody titer against double-stranded DNA (dsDNA) significantly decreased, the levels of complement C3 and C4 increased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). In terms of B cell subpopulations and Tfh, Tph subpopulations, the proportion of naive B cells decreased, the proportion of

\* 基金项目:深圳市医疗卫生“三名工程”项目(SZSM202411012);深圳市科技创新委员会面上项目(JCYJ20230807093803007)。

作者简介:罗书立,女,副主任护师,主要从事儿童自身免疫疾病相关研究。△ 通信作者,E-mail:xiaoying\_fu@foxmail.com。

memory B cells increased, the proportion of plasmablasts and auto-reactive B cells decreased, and the proportions of Tfh cells and Tph cells decreased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Moreover, the proportion of PD-1 and HLA-DR positive cells in  $CD4^+$  and  $CD8^+$  T cells significantly decreased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Belimumab combined with conventional treatment can significantly improve the disease activity and immune abnormal state of cSLE patients, which is manifested as the reconstitution of B cell subsets, the decrease of helper T cells and the decrease of T cell activation markers.

**Key words:** belimumab; childhood-onset systemic lupus erythematosus; B-cell subsets; T follicular helper cells; T peripheral helper cells; T-cell exhaustion

儿童系统性红斑狼疮(cSLE)是一种以多系统受累及多种自身抗体产生为特征的慢性自身免疫性疾病。与成人发病型 SLE(aSLE)相比, cSLE 起病早、疾病进展更为迅猛、器官损伤更严重, 尤其表现为肾脏损害更为常见且更具侵袭性。cSLE 患者发展为狼疮性肾炎(LN)的比例显著高于成人患者, 且肾脏损伤会对儿童的长期预后产生深远影响。cSLE 的治疗通常依赖免疫抑制剂与糖皮质激素, 但疗效个体差异大, 复发率高, 长期预后较差<sup>[1-2]</sup>。

B 细胞在 cSLE 发病中起着重要作用。有研究显示, 患者外周血中自身反应性 B 细胞比例升高, 初始 B 细胞分布异常, 伴随记忆 B 细胞缺陷及浆母细胞扩增, 从而驱动高亲和力自身抗体持续产生<sup>[3]</sup>。此外, B 细胞在 T 细胞辅助下, 尤其是滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)的激活下, 躲避生发中心的耐受机制, 促使高水平致病性自身抗体产生<sup>[4-5]</sup>。例如, 抗双链 DNA(ds-DNA)抗体产生。Tfh 比例与疾病活动度及自身抗体效价密切相关<sup>[6]</sup>。另有研究发现, 外周辅助性 T 细胞(Tph)可在淋巴器官外激活 B 细胞, 亦在 SLE 免疫紊乱中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。贝利尤单抗(belimumab)是一种靶向 B 细胞活化因子(BAFF)的人源化单克隆抗体, 可抑制 BAFF 介导的 B 细胞存活与分化信号, 降低自身反应性 B 细胞数量, 已获批用于 5 岁以上活动性 SLE 患者的治疗<sup>[8]</sup>。尽管若干成人和儿童真实世界研究提示其对疾病活动度和部分免疫学指标有改善作用, 但关于贝利尤单抗在 cSLE 中对 Tfh、Tph 等辅助性 T 细胞及各 B 细胞亚群的系统性免疫学评估仍然有限, 且多数既往研究为单臂或队列观察, 缺乏与单纯常规治疗的直接对照, 从而限制了其独立免疫学效应的判定<sup>[9-11]</sup>。基于此, 本研究在贝利尤单抗联合常规治疗的真实世界背景下, 采用多参数流式细胞术系统检测治疗前后外周血中 Tfh、Tph 及 B 细胞亚群的动态变化, 并结合 SLEDAI-2000 评分与血清免疫学指标, 旨在揭示贝利尤单抗联合常规治疗在 cSLE 患儿中的免疫调节特征, 阐明其对辅助性 T 细胞及 B 细胞亚群的影响规律, 并为进一步完善疾病活

度评估及免疫学疗效监测提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 纳入 2023 年 4 月至 2024 年 1 月在深圳市儿童医院(以下简称本院)诊治的 cSLE 患儿作为研究对象, 均符合 2019 年欧洲抗风湿病联盟/美国风湿病学会(EULAR/ACR)分类标准: 抗 dsDNA 抗体阳性, 具有高疾病活动性(SLEDAI-2000 评分  $\geq 8$  分)及低补体的 cSLE(年龄  $< 18$  岁)。排除标准: (1) 合并严重的心、肝、脑疾病; (2) 自身免疫性疾病及恶性肿瘤; (3) 中途更换治疗方案、出现严重不良反应中断用药或失访者。入选的 20 例患儿均采用贝利尤单抗联合常规治疗。贝利尤单抗给药方案为 10 mg/kg, 前 3 次每 2 周给药 1 次, 随后每 4 周给药 1 次; 常规治疗包括: 糖皮质激素 + 羟氯喹 + 免疫抑制剂(吗替麦考酚酯或他克莫司)<sup>[1]</sup>。所有受试者监护人签署知情同意书, 本研究获医院伦理委员会批准(批号: 深儿医伦审[科研]202308002 号)。

**1.2 资料收集** 收集患儿临床表现、SLEDAI 评分及实验室检查结果, 包括补体 C3、补体 C4、抗 dsDNA 抗体、抗核抗体(ANA)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、铁蛋白及血常规等。

**1.3 流式细胞术检测** 采集乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝静脉血 1~2 mL, 2 h 内完成染色及上机检测。使用 BD FACSCanto II 型流式细胞仪, 应用多参数荧光抗体组合检测外周血 B 细胞及 T 细胞亚群, 流式单克隆抗体试剂 CD45-V500、 $CD3^+$  APC-Cy7、CXCR5-FITC、CD4-PerCP、CD8-PeCy7、PD-1-PE、HLA-DR-APC、CXCR3-V450、CD19-APC、CD21-PE、CD27-Pe-Cy7、CD38-V450 购自美国 BD 公司或 Biolegend 公司。染色方案分为 T 管方案和 B 管方案, 分别加对应抗体及 50  $\mu$ L 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝全血, 混匀避光孵育 15 min。每管加 1 000  $\mu$ L 溶血素, 混匀避光孵育 15 min 后, 磷酸盐缓冲液(PBS)洗 2 遍后, 用 300  $\mu$ L PBS 重悬上机检测。应用分析软件 DIVA 或 FlowJo, 白细胞共同抗原(CD45)与侧向角散射(SSC)设门, 圈定淋巴细胞群, 并根据抗体表达情况依次设

门,圈出各个细胞亚群。细胞亚群分析:(1)B 细胞亚群:初始 B 细胞(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>)、记忆 B 细胞(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>)、浆母细胞((CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>)、自身免疫反应性 B 细胞(CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>);(2)T 细胞亚群:Tfh(CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>+</sup>PD-1<sup>+</sup>)、Tph(CD4<sup>+</sup>CXCR5<sup>-</sup>PD-1<sup>+</sup>)、Tfh 和 Tph 细胞亚群 CXCR3 及 HLA-DR 的表达,CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的 HLA-DR 及 PD-1 的表达。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 和 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析。连续变量根据分布类型描述,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示;分类变量以例数及百分率表示。同一患儿治疗前后各指标比较采用配对设计,对配对差值(治疗后-治疗前)进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,差值符合正态分布时采用配对 *t* 检验;不符合正态分布时采用 Wilcoxon 符号秩检验;配对的二分类资料比较采用 McNemar 检验,样本量较小时使用精确 McNemar 检验;分类资料组间比较采用 Fisher 精确检验。所有检验均为双侧检验,显著性水平设定为  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 患儿基线特征与实验室指标变化情况** 纳入研究的 20 例 cSLE 患儿平均随访治疗周期为 6 个月,治疗 6 个月后患儿的疾病活动度明显下降,治疗前后 SLEDAI-2000 评分 [14.00 (11.00, 19.75) 分 vs. 4.00 (2.00, 7.50) 分]、激素使用剂量 [(1.55±0.52) mg/(kg·d) vs. (0.16±0.10)mg/(kg·d)] 比较,差异均有统计学意义 ( $P<0.001$ )。治疗 6 个月后,患儿临床表现较治疗前明显好转,并且在蛋白尿、皮疹及发热比例方面比较,差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。cSLE 患儿治疗后实验室指标恢复,治疗后白细胞计数、中性粒细胞绝对值、血红蛋白及血小板计数均较治疗前显著升高 ( $P<0.001$ ),补体 C3、C4 水平亦显著提升 ( $P<0.001$ ),抗 dsDNA 抗体效价、ESR、血清

铁及总 IgG 水平明显下降 ( $P<0.001$ ),而治疗前后淋巴细胞绝对值比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。见表 1、2。

**2.2 淋巴细胞亚群变化情况** cSLE 患儿治疗前后淋巴细胞总数、NK 细胞比例与数量、CD4<sup>+</sup>T 及 CD8<sup>+</sup>T 细胞亚群比例与数量、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),但治疗后患儿外周血中 B 淋巴细胞比例与绝对计数下降 ( $P<0.01$ ),总 T 淋巴细胞比例上升 ( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.3 B 淋巴细胞精细亚群分析** 采用多参数流式细胞术进一步分析 B 细胞亚群构成,结果发现治疗后初始型 B 细胞比例明显下降 [60.4% (46.05%, 77.97%) vs. 34.7% (23.82%, 42.65%)],记忆型 B 细胞比例显著上升 [15.05% (9.85%, 20.5%) vs. 41.25% (27.25%, 51.1%)],浆母细胞比例下降 [4.8% (2.97%, 6.8%) vs. 1.3% (0.62%, 3.3%)],差异有统计学意义 ( $P<0.001$ ),见图 1。自身免疫反应性 B 细胞 (CD19<sup>+</sup>CD21<sup>-</sup>CXCR5<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>) 比例下降趋势明显,但差异无统计学意义 ( $P=0.058$ )。

表 1 cSLE 患儿治疗前后临床表现比较 [ $n=20, n(\%)$ ]

临床表现	治疗前	治疗后	<i>P</i>
关节炎	7(35.0)	2(10.0)	0.125
肌炎	1(5.0)	0(0.0)	<0.05
管型尿	2(10.0)	0(0.0)	<0.05
血尿	9(45.0)	3(15.0)	0.109
蛋白尿	6(30.0)	0(0.0)	<0.05
脓尿	5(25.0)	1(5.0)	0.219
脱发	2(10.0)	5(25.0)	0.453
皮疹	17(85.0)	4(20.0)	<0.05
黏膜溃疡	5(25.0)	2(10.0)	0.375
胸膜炎	3(15.0)	0(0.0)	<0.05
心包炎	6(30.0)	7(35.0)	1.000
发热	14(70.0)	0(0.0)	<0.05

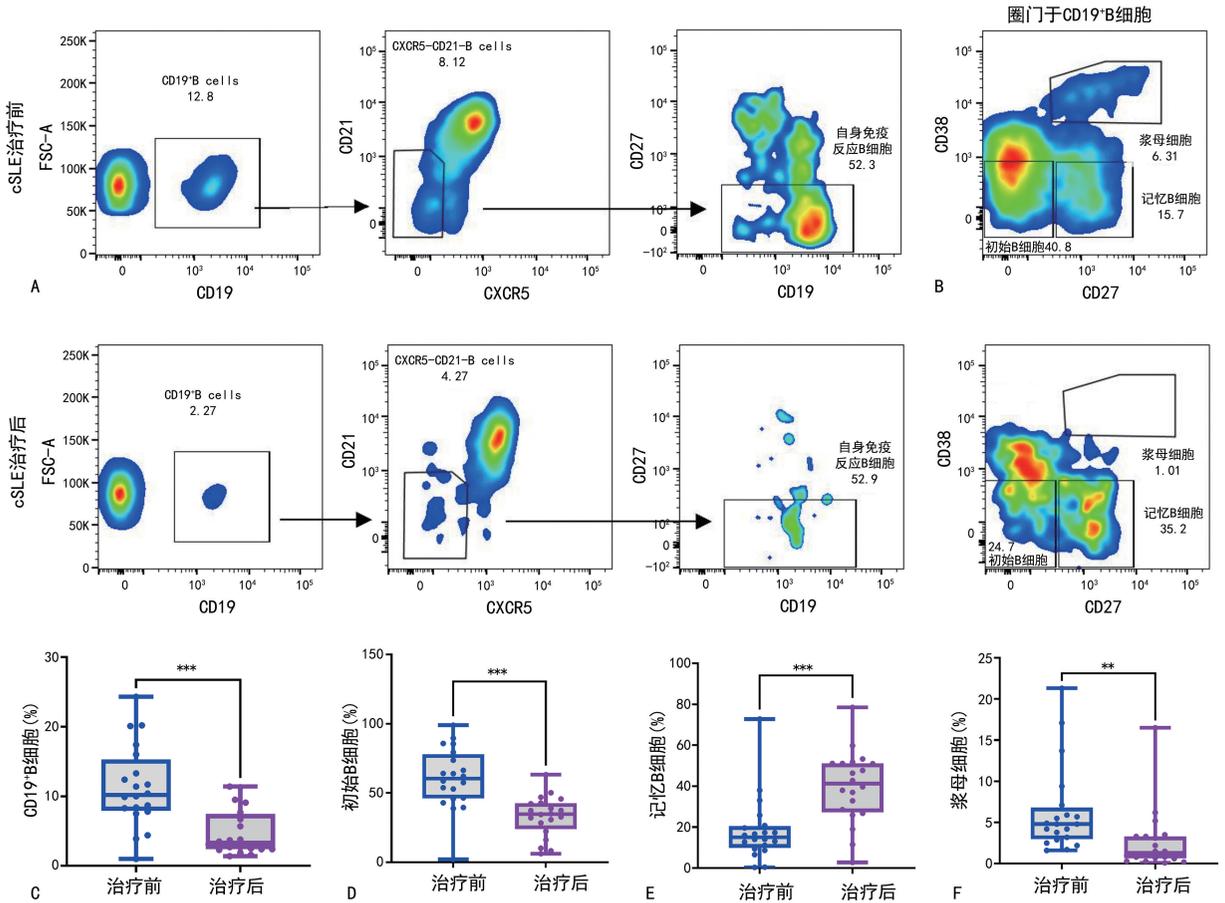
注:治疗前后比较采用 McNemar 检验(样本量较小时采用精确 McNemar 检验)。

表 2 cSLE 患儿治疗前后实验室指标比较 [ $n=20, \bar{x} \pm s$  或  $M(Q_1, Q_3)$ ]

实验室指标	治疗前	治疗后	<i>t/Z</i>	<i>P</i>
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	3.85±2.30	6.64±2.03	6.456	<0.001
中性粒细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	2.23±1.80	4.93±2.05	6.359	<0.001
淋巴细胞绝对值( $\times 10^9/L$ )	1.30±0.61	1.31±0.49	-0.084	0.934
血红蛋白(g/L)	97.00±20.31	125.00±11.47	4.991	<0.001
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	159.20±79.90	276.40±72.89	5.428	<0.001
补体 C3(g/L)	0.31±0.16	0.87±0.18	9.826	<0.001
补体 C4(g/L)	0.05±0.04	0.19±0.07	7.889	<0.001
CRP(mg/L)	0.7(0.4, 1.5)	0.3(0.2, 0.8)	-0.828	0.407

续表 2 cSLE 患儿治疗前后实验室指标比较 [ $n=20, \bar{x} \pm s$  或  $M(Q_1, Q_3)$ ]

实验室指标	治疗前	治疗后	t/Z	P
ESR(mm/h)	25.55±16.31	9.50±7.57	-4.838	<0.001
血清铁(μmol/L)	302.5(196.0,471.8)	101.6(49.5,132.8)	-3.211	0.001
IgG 抗体(g/L)	22.7(18.6,32.7)	9.9(7.6,11.1)	-3.920	<0.001
血清肌酐(μmol/L)	44.05±13.21	41.15±9.25	-0.954	0.352
dsDNA(IU/mL)	577.80±244.92	132.15±157.71	-8.663	<0.001



注:A为自身免疫反应性B细胞的流式代表图;B为B淋巴细胞精细亚群的流式代表图;C为CD19<sup>+</sup>B细胞比例;D为初始B细胞比例(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>);E为记忆B细胞比例(CD19<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD27<sup>+</sup>);F为浆母细胞(CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>);\*\* $P<0.01$ ,\*\*\* $P<0.001$ 。

图 1 cSLE 患儿治疗前后 B 淋巴细胞精细亚群比例变化

表 3 cSLE 患儿治疗前后淋巴细胞亚群比较 [ $n=20, M(Q_1, Q_3)$ ]

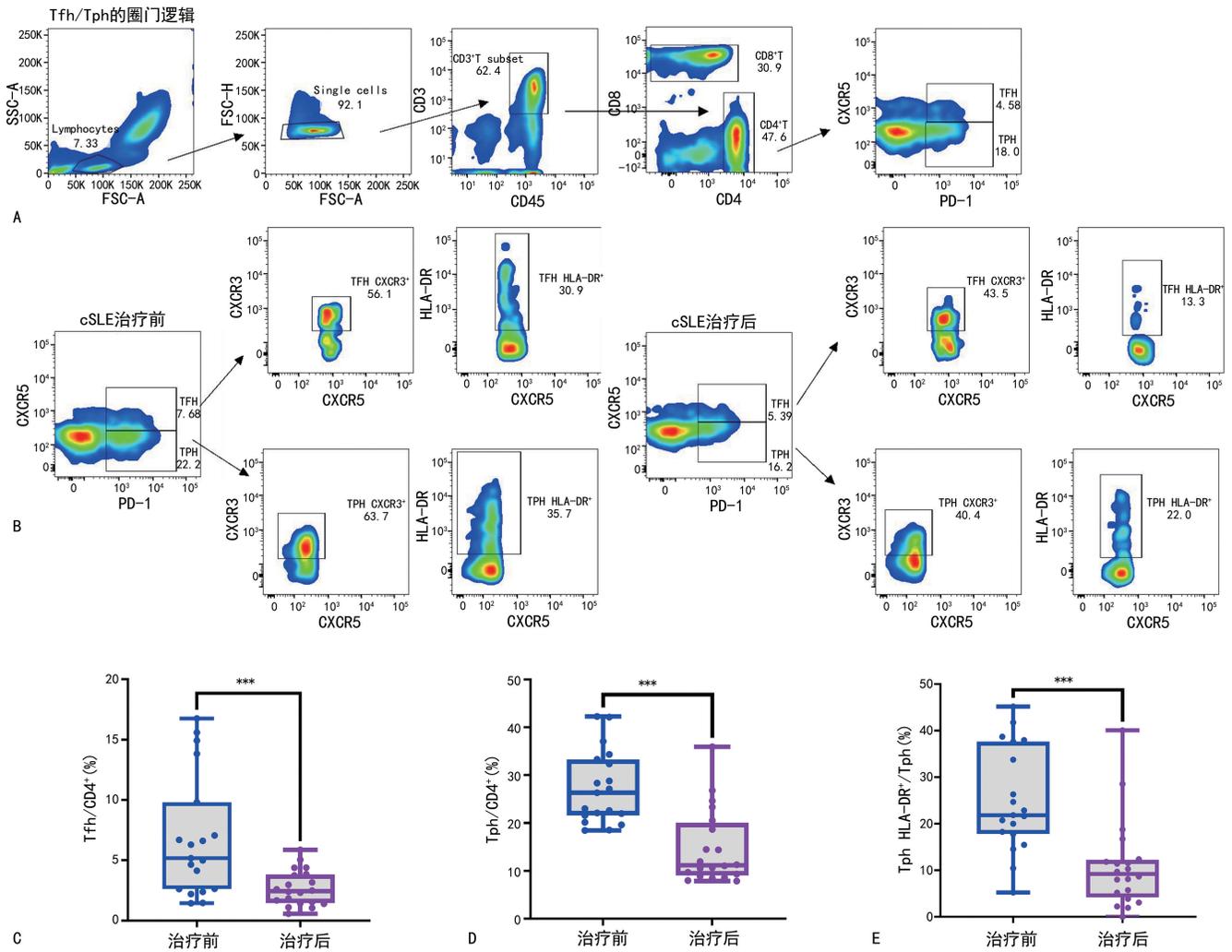
淋巴细胞亚群	治疗前	治疗后	Z	P
淋巴细胞计数(Lym#)	1 074(888,1 226)	1 041(811,1 473)	-0.155	0.877
总 T 淋巴细胞比例(CD3 <sup>+</sup> T%)	77.28(63.95,82.11)	84.67(73.15,87.70)	2.379	0.017
总 T 淋巴细胞计数(CD3 <sup>+</sup> T#)	788(562,988)	920(550,1 289)	0.621	0.535
辅助/诱导 T 淋巴细胞比例(CD4 <sup>+</sup> T%)	32.94(23.82,38.66)	35.26(29.20,43.30)	1.396	0.163
辅助/诱导 T 淋巴细胞计数(CD4 <sup>+</sup> T#)	338(204,421)	369(217,599)	0.517	0.605
抑制/细胞毒 T 淋巴细胞比例(CD8 <sup>+</sup> T%)	36.94(31.18,51.80)	38.94(35.59,42.19)	1.603	0.109
抑制/细胞毒 T 淋巴细胞计数(CD8 <sup>+</sup> T#)	414(292,523)	437(272,557)	0.414	0.679
B 淋巴细胞比例(B%)	13.46(9.74,19.65)	4.79(3.16,8.89)	-3.051	0.002
B 淋巴细胞计数(B#)	141(74,230)	49(30,108)	-2.947	0.003

续表 3 cSLE 患儿治疗前后淋巴细胞亚群比较 [n=20, M(Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>)]

淋巴细胞亚群	治疗前	治疗后	Z	P
NK 细胞比例(NK%)	6.88(5.50,11.30)	9.92(5.49,16.60)	1.552	0.121
NK 细胞计数(NK#)	79(46,131)	117(71,160)	0.621	0.535
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	0.81(0.63,1.10)	0.87(0.77,1.07)	0.647	0.518

2.4 cSLE 患儿治疗前后 Tfh/Tph 细胞亚群变化情况 治疗后 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞中 Tfh 细胞(CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup>) 比例 [5.18% (2.62%, 9.80%) vs. 2.45% (1.46%, 3.82%)] 下降, Tph 细胞(CD4<sup>+</sup> CX-

CR5<sup>-</sup> PD-1<sup>+</sup>) 比例 [26.32% (21.58%, 33.29%) vs. 11.17% (8.99%, 20.04%)] 下降, 其活化表型 HLA-DR 和趋化因子受体 CXCR3 的表达下降, 差异均有统计学意义 (P<0.001), 见图 2。



注: A 为 Tfh/Tph 细胞亚群圈门逻辑流式代表图; B 为 cSLE 患儿治疗前后 Tfh/Tph 细胞亚群及表型流式代表图; C 为 Tfh/CD4<sup>+</sup> 比例; D 为 Tph/CD4<sup>+</sup> 比例; E 为 Tph HLA-DR<sup>+</sup>/Tph 比例; \*\*\* P<0.001。

图 2 cSLE 患儿治疗前后滤泡辅助性 T 细胞及外周辅助 T 亚群比较

2.5 cSLE 患儿治疗前后 T 淋巴细胞活化耗竭表型分析 CD4<sup>+</sup> T 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞中表达 PD-1 及 HLA-DR 的“耗竭型”或“活化型”细胞比例明显降低: CD4<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> T 细胞比例由 28.10% (21.35%, 34.07%) 下降至 11.75% (9.12%, 21.22%), CD4<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> T 细胞比例由 16.55% (12.97%, 26.22%) 下降至 9.1% (7.23%, 12.43%), CD8<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> T 细胞比例由

95.75% (39.53%, 98.65%) 下降至 30.65% (12.48%, 98.00%), CD8<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> T 细胞细胞比例由 41.65% (38.25%, 49.62%) 下降至 21.90% (13.05%, 29.25%), CD8<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> 双阳性 T 细胞比例由 43.65% (30.17%, 51.70%) 下降至 12.85% (7.28%, 25.75%), CD4<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> 双阳性 T 细胞比例也由 9.55% (6.40%, 15.00%) 下

降至 4.40% (2.90%, 5.78%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3。

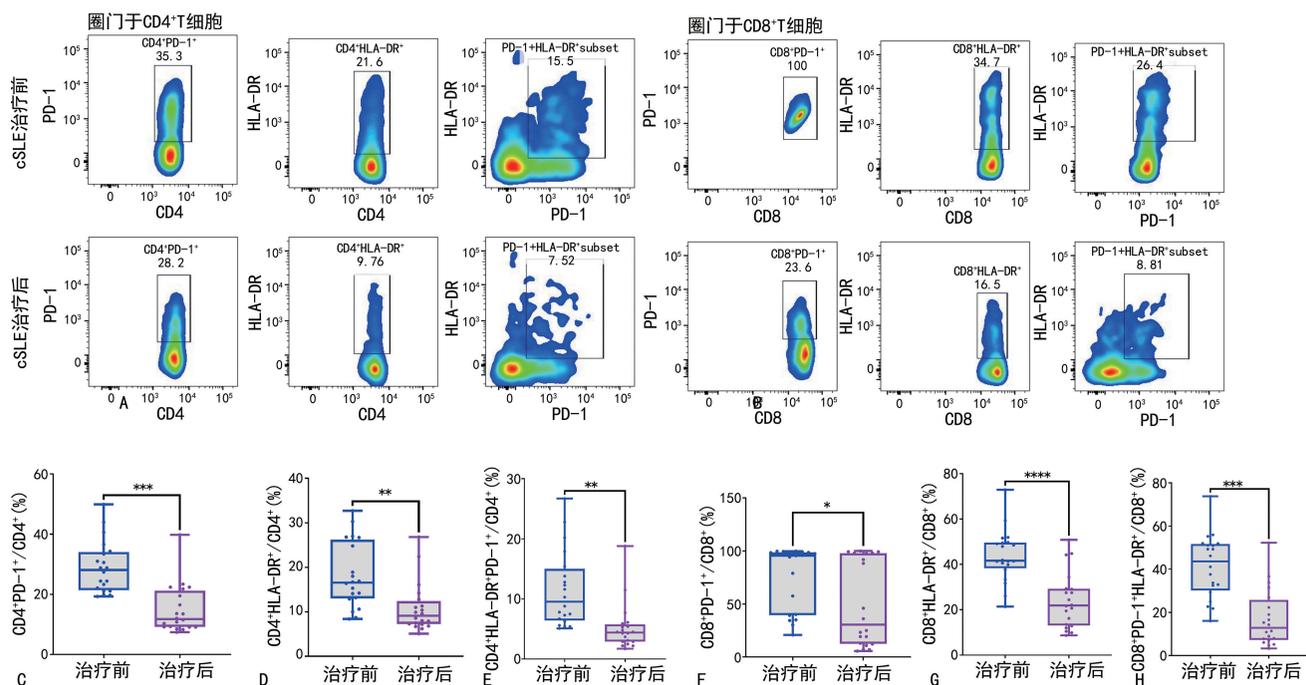


图 3 cSLE 患儿治疗前后 T 淋巴细胞活化耗竭表型分析

### 3 讨论

SLE 是一种以体液免疫异常为特征的自身免疫性疾病, B 细胞在其发病机制中起核心作用。既往研究表明, 异常活化的 B 细胞可产生大量自身抗体, 形成免疫复合物并介导组织损伤<sup>[3, 12-13]</sup>。贝利尤单抗作为 BAFF 的特异性抑制剂, 可减少自身反应性 B 细胞的生成, 从而改善疾病活动度<sup>[8, 10]</sup>。本研究在 cSLE 人群中系统评估了贝利尤单抗联合常规治疗对外周血 B 细胞精细亚群、Tfh/Tph 细胞亚群及 T 细胞活化/耗竭状态的影响, 结果显示, 联合治疗后患儿疾病活动度明显下降, 免疫细胞亚群分布从免疫紊乱趋于免疫稳态, 提示该治疗方案在改善 cSLE 免疫紊乱方面具有显著疗效。

本研究发现, 贝利尤单抗联合常规治疗后, cSLE 患儿外周血中初始 B 细胞比例显著下降, 而记忆 B 细胞比例升高, 浆母细胞及自身反应性 B 细胞比例均减少。这一结果与 PARODIS 等<sup>[12]</sup>关于成人 SLE 研究的结论一致, 提示贝利尤单抗可通过阻断 BAFF 依赖的 B 细胞分化通路, 减少致病性 B 细胞的扩增与自身抗体的产生。记忆 B 细胞的相对上升可能反映 BAFF 阻断对不同发育阶段 B 细胞依赖性的差异性影响, 说明 B 细胞群体在治疗过程中经历重构过程。本研究还发现, 浆母细胞及自身反应性 B 细胞的减少与抗 dsDNA 抗体效价下降、补体水平升高等临床改

善指标相一致, 提示 B 细胞亚群重塑与疾病活动度下降密切相关。

辅助性 T 细胞在 SLE 免疫异常中亦具有重要作用。本研究结果发现, Tfh 和 Tph 细胞比例在治疗后显著下降, 其中 Tph 下降幅度更为明显。Tfh 细胞通过 IL-21 及 ICOS 信号促进 B 细胞分化, Tph 细胞可在外周组织直接激活 B 细胞<sup>[7, 14]</sup>, 二者的减少提示贝利尤单抗联合常规治疗可间接抑制 T 细胞辅助的 B 细胞活化过程, 从而改善体液免疫反应。该结果与既往成人 SLE 研究报道的 Tfh 下降趋势一致<sup>[15]</sup>, 但在本研究的儿童患儿中 Tph 下降更为显著。考虑到儿童免疫系统尚处于发育阶段, 其 T 细胞辅助功能及免疫调控机制可能具有更高的可塑性, 这种年龄相关的免疫反应特征可能影响贝利尤单抗的作用模式。然而, 本研究受样本量小的限制, 这一推测仍需结合更大样本量不同年龄层 SLE 患儿的对照研究进一步验证。

T 细胞活化与功能耗竭的共存是 SLE 免疫失衡的重要特征。本研究还发现, 治疗后 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> T 细胞中 PD-1 和 HLA-DR 阳性细胞比例均下降, 双阳性细胞比例明显减少, 表明患儿外周 T 细胞的免疫紊乱状态得到改善。该结果与疾病活动度下降及抗体水平降低相一致, 贝利尤单抗联合常规治疗后改善 T 细胞功能紊乱。PD-1 和 HLA-DR 的共表达被认为

反映了慢性抗原刺激下的 T 细胞活化-耗竭并存状态<sup>[16]</sup>, 本研究中其比例下降, 与疾病活动度改善一致, 提示 PD-1<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup> T 细胞变化可能反映免疫恢复过程中的动态调节。

本研究的局限性在于样本量较小, 且为单中心前后对照设计。由于研究对象为确诊的 cSLE 患儿, 需符合贝利尤单抗用药指征并完成至少 6 个月随访, 因此病例入组及完整数据收集相对困难, 样本量受限于患儿数量及随访依从性, 部分亚群分析统计效力有限。此外, 本研究尚未设置单纯常规治疗的对照组, 因而无法完全区分联合治疗与常规治疗单独应用的相对疗效, 也未同步测定 BAFF、IL-21 等关键细胞因子水平, 影响了结果的普遍性。后续研究可在多中心协作基础上扩大样本量并延长观察周期, 以进一步验证本研究结果的稳定性和普遍性。

综上所述, 贝利尤单抗联合常规治疗可显著改善 cSLE 患儿的疾病活动度及免疫异常状态, 其作用表现为 B 细胞亚群重构、Tfh/Tph 细胞比例下降及 T 细胞活化标志物减少。值得注意的是, T 细胞活化与功能耗竭的并存状态在治疗后得到显著缓解, 提示免疫稳态的恢复可能是疾病改善的重要基础。本研究为贝利尤单抗联合常规治疗在 cSLE 人群中的免疫学效应提供了客观证据, 并为后续开展个体化免疫监测及疗效评估提供参考。

## 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会免疫学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(12):1009-1024.
- [2] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 儿童系统性红斑狼疮临床诊断与治疗专家共识(2022 版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(9):641-652.
- [3] BONASIA C G, ABDULAHAD W H, RUTGERS A, et al. B cell activation and escape of tolerance checkpoints: recent insights from studying autoreactive B cells[J]. *Cells*, 2021, 10(5):1190.
- [4] 禹欣, 翟文生, 张蒙蒙, 等. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2023, 34(16):2003-2007.
- [5] AYITHAN N, TANG L, TAN S K, et al. Follicular helper T (Tfh) cell targeting by TLR8 signaling for improving HBsAg-specific B cell response in chronic hepatitis B patients[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:735913.
- [6] 张昕, 孔玮, 贾濯阳, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血中滤泡辅助性 T 细胞、B 细胞及其亚群的表达和临床意义[J]. 中国医师杂志, 2025, 27(6):826-831.
- [7] SAGRERO-FABELA N, ORTÍZ-LAZARENO P C, SALAZAR-CAMARENA D C, et al. BAFFR expression in circulating T follicular helper (CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> PD-1<sup>+</sup>) and T peripheral helper (CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>-</sup> PD-1<sup>+</sup>) cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2023, 32(9):1093-1104.
- [8] 康闽, 朱佳, 许璞杰, 等. 贝利尤单抗治疗儿童系统性红斑狼疮的有效性及安全性分析[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48):3881-3885.
- [9] ACCAPEZZATO D, CACCAVALE R, PAROLI M P, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6578.
- [10] WANG D, SHAN C, LIU J, et al. Efficacy and safety of belimumab for the treatment of refractory childhood-onset systemic lupus erythematosus: a single-center, real-world, retrospective study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:1067721.
- [11] PIANTONI S, REGOLA F, MASNERI S, et al. Characterization of B- and T-cell compartment and B-cell related factors belonging to the TNF/TNFR superfamily in patients with clinically active systemic lupus erythematosus: baseline BAFF serum levels are the strongest predictor of response to belimumab after twelve months of therapy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:666971.
- [12] PARODIS I, GOMEZ A, LINDBLOM J, et al. Early changes in B and plasma cell subsets and traditional serological markers as predictors of SRI-4 response to therapy in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Med*, 2022, 9:852162.
- [13] 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.
- [14] DAI X, FAN Y, ZHAO X. Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1):102.
- [15] FENG F, WU Z, XU H, et al. Proportion of circulating T follicular helper cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Autoimmun Rev*, 2025, 24(10):103874.
- [16] LIMA G, TREVIÑO-TELLO F, ATISHA-FREGOSO Y, et al. Exhausted T cells in systemic lupus erythematosus patients in long-standing remission[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 204(3):285-295.