

胃癌分子靶向治疗的研究进展

傅宇昊, 红梅, 汪 姣, 耿海静, 王海生*

(内蒙古医科大学 基础医学院, 内蒙古 呼和浩特 010059)

【摘要】胃癌是世界上常见的恶性肿瘤之一,也是癌症相关死亡的第三大原因。转移性胃癌的中位生存期不到1年。目前治疗转移性胃癌的主要手段仍然是细胞毒性化疗,但近几年对胃癌分子研究的进展取得了巨大的突破,吸引更多的科研人员把研发重心放在了靶向药物的开发上。在HER2阳性的胃癌患者里,一线化疗过程中加入曲妥珠单抗可以提高患者生存率。在二线治疗中,肿瘤医生可使用VEGF受体抑制剂雷莫芦单抗作为单一药物或与化疗药物联合使用。胃癌靶向治疗药物的临床应用前景十分广阔,许多评估免疫治疗与分子靶向药物联合治疗的临床试验引起科研人员的极大兴趣。此外,针对胃癌靶向治疗的新疗法数量迅速增加,包括小分子抑制剂、抗体-药物偶联物和双特异性抗体等。总之,越来越多的患者可能会受益于已获批准和新兴的治疗胃癌的靶向疗法。在这篇综述中,将总结胃癌分子靶向药物的最新进展,对新兴的靶向治疗方法进行归纳,并回顾了每种分子靶向药物相关的临床试验。

【关键词】胃癌;分子靶向治疗;HER2;VEGF;免疫治疗

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2023)03-0329-05

RESEARCH PROGRESS OF MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR GASTRIC CANCER

FU Yuhao, HONG Mei, WANG Jiao, GENG Haijing, WANG Haisheng*

(College of Basic Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

【Abstract】 Gastric cancer is one of the most common malignancies in the world and the third leading cause of death associated with cancer. The median survival of metastatic gastric cancer is less than 1 year. The primary therapy against metastatic gastric cancer remains cytotoxic chemotherapy, but recent advances in molecular research on gastric cancer have led to tremendous breakthroughs, thus attracting more researchers to focus on the development of targeted drugs. For the treatment of patients with HER2-positive gastric cancer, the addition of trastuzumab to first-line chemotherapy can improve survival rates. In second-line therapy, oncologists may use the VEGF receptor inhibitor ramolumab as a single agent or in combination with chemotherapy. The clinical application of targeted therapeutic agents for gastric cancer is very promising, and many clinical trials evaluating the combination of immunotherapy and molecularly targeted drugs have attracted great interest from researchers. In addition, the number of new therapies targeting targeted therapies for gastric cancer is rapidly increasing, including small molecule inhibitors, antibody-drug couples, and bispecific antibodies. In summary, an increasing number of patients may benefit from approved and emerging targeted therapies for the treatment of gastric cancer. In this review, we summarize the latest advances in molecularly targeted agents for gastric cancer, provide an overview of emerging targeted therapies, and review the clinical trials associated with each molecularly targeted agent.

【Keywords】 Gastric cancer; Molecular targeted therapy; HER2; VEGF; Immunotherapy

收稿日期: 2022-08-29;修回日期: 2023-03-13

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08132);内蒙古自治区科技创新引导项目(KCBJ2018021)

第一作者: 傅宇昊(1996—),男,2020级在读硕士研究生。E-mail: fuyuhao0315@163.com

*通信作者: 王海生,男,博士,教授。研究方向: 肿瘤信号转导;抗肿瘤药物的筛选及其分子机制的研究。E-mail: 634682427@qq.com

由于疾病负担重和致死率高,胃癌(gastric cancer, GC)仍然是一个主要的全球健康问题,尤其是在东亚国家。2020年在全球范围内,胃癌有100多万例病例,并导致76.8万余人死亡,是世界上第五大常见的癌症,同时也是癌症相关死亡的第三大原因^[1]。在中国,胃癌是排在肺癌和肝癌后的第三大恶性肿瘤死亡因素,提高中国晚期胃癌患者的生存周期及生活质量迫在眉睫^[2]。

胃癌绝大多数为腺癌。根据Lauren分型,胃癌分为肠型胃癌以及弥漫型胃癌。肠型胃癌更可能是散发性的而不是遗传性的,并且与幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)感染和Correa表型多级级联(即长期胃炎、萎缩性胃炎、发育不良和腺癌)有因果关系。在组织学上,弥漫型胃腺癌是低分化的癌症,其通常的特征是E-钙黏蛋白(e-cadherin)的表达量过高,这是一种关键的细胞表面蛋白和连接蛋白。根治性手术配合放化疗仍是大多数胃癌患者主要的治疗方式,但大多数患者在诊断时已处于胃癌晚期并伴随转移^[3]。尽管尝试多种治疗手段,转移性胃癌患者的中位总生存期(median overall survival, mOS)仍然小于1年。随着科学技术的进步,包括微阵列(microarrays)和下一代测序(next generation sequencing)在内的高通量技术的发展十分迅速,推进越来越多新的胃癌分子被标记,更多新的胃癌细胞内通路和胃癌分子亚型被发现。为了改进Lauren分类,使胃腺癌的诊断更加科学和细致,通过TCGA数据库(the cancer genome atlas, TCGA)对胃癌相关分子进行研究后将胃腺癌分为4种不同的分子亚型:(1)EB病毒(epstein barr virus, EBV)阳性;(2)微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)肿瘤;(3)基因组稳定肿瘤;(4)染色体不稳定型肿瘤^[4]。同样,亚洲癌症研究组织(asian cancer research group, ACRG)还分析了300个原发性胃癌的基因表达数据,并提出胃癌的4种分类亚型:(1)微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)/上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)型;(2)微卫星不稳定型;(3)MSS-TP53+型;(4)MSS-TP53-型^[5]。上述依据分子特征而进行分类的新型诊断系统,可识别致癌途径,并重点关注诱使胃癌发生的驱动基因,这些驱动基因可作为靶向药物的治疗靶点。

本文中,我们讨论了晚期胃癌分子靶向药物的最新进展,列举了新兴的靶向治疗方法,并总结了重要的临床试验。本篇综述的目的是将已建立的和正在研究的治疗方法进行概述,为之后进行胃癌

靶向治疗药物研发的科研人员提供思路。

1 抗HER2位点

人类表皮生长因子受体2(human epidermal-growth factor receptor-2, HER2),也被称为红细胞白血病病毒癌基因同源物2(erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, ERBB2),是由17号染色体上的ERBB2编码的原癌基因^[6]。随后的蛋白质产物是一种膜结合酪氨酸激酶受体,促进细胞增殖和抑制凋亡导致肿瘤发生。先前有研究表明,在13%~22%的胃癌或胃食管结合部(gastroesophageal junction, GEJ)癌中发现HER2蛋白过表达和/或HER2基因扩增(HER2阳性)^[7]。目前的临床诊断标准是,对于所有晚期胃腺癌患者都推荐使用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)和荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)检测HER2过表达情况。

1.1 曲妥珠单抗

曲妥珠单抗(trastuzumab)是一种针对HER2胞外结构域的重组人源化IgG1单克隆抗体。该药物高亲和力结合并阻断HER2介导的细胞信号通路,面对HER2过表达的肿瘤细胞,该药物通过抗体依赖的细胞介导毒性作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)对其造成杀伤。2010年,Ⅲ期曲妥珠单抗治疗胃癌(trastuzumab for gastric cancer, ToGA)试验证明,在HER2阳性(IHC 3+或FISH过表达)的复发性或转移性胃腺癌或胃食管结合部腺癌患者的一线化疗中添加曲妥珠单抗可提高患者的mOS^[8]。曲妥珠单抗加化疗组和单独化疗组患者的化疗方案和原发肿瘤部位等一般特征相似。该研究报道,与单独化疗相比,接受曲妥珠单抗加化疗治疗方案的患者mOS有所改善(13.8个月vs 11.1个月,HR 0.74, 95% CI 0.60~0.91, $P=0.0046$)。联合使用曲妥珠单抗治疗组的总有效率(overall response rate, ORR)为47%,而单独使用化疗的对照组为35%。两组的不良反应(adverse events, AE)发生率差异无统计学意义。对亚组患者的预先计划和事后探索性分析显示,HER2表达较高的患者的mOS更长。

随着大多数患者对曲妥珠单抗产生耐药性,这个问题已经引起了关注。曲妥珠单抗的耐药性主要是由肿瘤的异质性介导的。抗HER2治疗的失败也与RTKs-RAS-PI3K信号通路的变化有关。此外,细胞表面黏蛋白减少了HER2受体与曲妥珠单

抗的相互作用。因此,该药物的抑制作用被阻断。为了解决这个问题,各种新的药物和治疗方法正在出现。

1.2 恩美曲妥珠单抗

抗体-偶联药物(antibody drug conjugated, ADC)是一种新兴的抗体生物偶联物,它是一种免疫偶联物,通过化学连接剂与细胞毒性药物结合,同时结合抗体的抗原特异性和细胞毒性药物的效力。单克隆抗体被用作将细胞毒性药物靶向到特定细胞的载体。这些抗体与靶细胞表面的特定受体结合,然后在内吞作用后被溶酶体降解。细胞内,小分子细胞毒性药物被大量释放,破坏DNA链或微管,或发挥拓扑异构酶或RNA聚合酶的抑制作用,导致肿瘤细胞死亡。恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine, T-DM1)是一种由曲妥珠单抗通过稳定连接物与微管蛋白抑制剂DM1(美坦辛的衍生物)连接而成的偶联物。含有细胞毒性DM1的分解代谢物在细胞内释放,诱导细胞有丝分裂阻滞和凋亡。然而,在2017年GATSBY试验显示晚期HER2阳性胃癌患者在过去使用恩美曲妥珠单抗治疗与未使用恩美曲妥珠单抗治疗在中位总生存期上的差异无统计学意义(mOS 7.9个月对8.6个月,HR 1.15, 95% CI 0.87~1.51, $P=0.86$)^[9]。

1.3 德喜曲妥珠单抗

德喜曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)是一种新型HER2靶向的抗体偶联药物,由一个单克隆人源化免疫球蛋白G1抗体与四肽可裂解连接物连接,并与拓扑异构酶I抑制剂(Dxd)组合而成。在2019年,进行了一项I期临床研究,以评估德喜曲妥珠单抗在HER2晚期胃癌或晚期胃食管结合部癌中的安全性、耐受性和抗肿瘤活性^[10]。根据观察到的初步抗肿瘤活性,选择每3周静脉注射一次5.4 mg/kg和6.4 mg/kg的剂量。德喜曲妥珠单抗显示了初步的抗肿瘤活性,43.2%的患者达到了客观反应。在一项事后分析的研究报道中^[11],在先前接受伊立替康治疗的患者亚组中也观察到德喜曲妥珠单抗的抗肿瘤活性。这些结果支持了德喜曲妥珠单抗治疗HER2过表达胃癌或胃食管结合部癌的进一步研究,II期临床研究正在进行中(NCT04014075)。

1.4 玛格妥昔单抗

玛格妥昔单抗(margetuximab)是一种抗HER2抗体,来源于曲妥珠单抗的亲本抗体,并与HER2结合。然而,与曲妥珠单抗相比,Fc区域的特殊修饰增加了其与激活的Fc受体FcγR IIIA(CD16A)的结

合,并减少了其与抑制性Fc受体FcγR II B(CD32B)的结合。因此,玛格妥昔单抗提高了反应效率。CD16A是一种Fc受体,通过抗体依赖性细胞的细胞毒性作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC),使玛格妥昔单抗比野生型Fc结构域的曲妥珠单抗拥有更强的细胞毒性。2017年,研究人员报道了玛格妥昔单抗在包括胃癌在内的HER2阳性实体肿瘤患者中的I期临床研究^[12]。对60例患者进行了肿瘤治疗后反应评估,7例(12%, 7/60)患者病情部分缓解,31例(52%, 31/60)患者病情稳定,受试者所发生的不良反应为轻度至中度。该研究结果表明玛格妥昔单抗对HER2高表达的胃癌治疗效果较好。2018年,进行了一项随访I/II期临床试验。探讨HER2阳性且与PD-L1表达水平无关的晚期胃癌患者,在使用免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICI)派姆单抗(pembrolizumab)的情况下,玛格妥昔单抗对患者的治疗情况^[13]。在38例可评估的患者中,7例(18.4%, 7/38)患者病情部分缓解,11例(28.9%, 11/38)患者确诊为病情稳定。总而言之,玛格妥昔单抗联合派姆单抗在二线治疗中耐受性良好,对肿瘤具有杀伤作用。后续II期临床研究目前正在进行中,探讨将玛格妥昔单抗与免疫检查点抑制剂联合化疗作为HER2阳性胃癌患者的一线治疗的可能性(NCT04082364)。

2 抗VEGF位点

血管生成(angiogenesis)对癌症的生长和转移至关重要,因此抑制血管生成在胃癌中受到了广泛地关注。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过促进内皮细胞增殖和增加血管通透性来诱导肿瘤血管生成^[14]。胃癌组织通常高表达VEGF,并与更晚期的疾病和较差的预后相关。

2.1 贝伐单抗

贝伐单抗(bevacizumab)是一种靶向VEGF-A的单克隆抗体,已被证明在作为单一药物治疗或与细胞毒性化疗联合使用时可抑制肿瘤生长。2010年,AVAGAST III期临床试验评估了卡培他滨-顺铂联合贝伐单抗一线治疗晚期胃癌的疗效^[15]。尽管贝伐单抗加卡培他滨-顺铂的联合治疗组的mOS为12.1个月,安慰剂加卡培他滨-顺铂的治疗组的mOS为10.1个月,但两组差异无统计学意义(HR 0.87; CI 0.73~1.03; $P>0.05$)。然而,贝伐单抗加卡培他滨-顺铂联合治疗组相对于安慰剂加卡培他

滨-顺铂治疗组表现出无进展生存期(progression free survival, PFS)(6.7个月 vs 5.3个月)和ORR(46% vs 37.4%)的显著提升。2015年,另一项来自中国的临床Ⅲ期AVATAR研究的结果显示与卡培他滨及顺铂联合使用bevacizumab并不能改善晚期胃癌患者的总生存期^[16]。

2.2 雷莫芦单抗

雷莫芦单抗(ramucirumab)是一种针对血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)的重组人IgG1中和单克隆抗体。2014年,研究人员进行Ⅲ期临床试验研究了雷莫芦单抗与安慰剂在晚期胃癌或GEJ癌患者中的治疗效果^[17]。雷莫芦单抗治疗组mOS为5.2个月,安慰剂对照组mOS为3.8个月,差异具有统计学意义(HR 0.77; CI 0.6~0.99; $P < 0.05$)。两组间的不良反应发生率差异无统计学意义,但雷莫芦单抗治疗组的高血压发生率更高。第二项Ⅲ期临床研究验证了雷莫芦单抗联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇在晚期胃癌或GEJ癌患者中的二线疗效效果^[18]。该研究显示,紫杉醇雷莫芦单抗联合用药组与紫杉醇安慰剂联合用药组相比,两组mOS为9.6个月 vs 7.4个月(HR 0.80; CI 0.68~0.96, $P = 0.017$),mOS得到显著改善。两组mPFS为4.4个月 vs 2.9个月,ORR为28% vs 16%,该研究为大多数晚期胃癌患者建立了新的标准二线治疗方案。最常见的 ≥ 3 级治疗紧急不良反应(treatment emergent adverse events, TEAEs)如中性粒细胞减少、白细胞减少、高血压和疲劳,在紫杉醇雷莫芦单抗联合用药治疗组中发生率较高。

2016年,研究人员评估了在一线化疗方案中加入雷莫芦单抗(mFOLFOX6)的情况^[19]。共有168例患者被随机分配到mFOLFOX6联合雷莫芦单抗组或mFOLFOX6联合安慰剂组,尽管研究组取得了更高的疾病控制率(85% vs 67%),但mPFS(6.4个月 vs 6.7个月)和mOS(11.7个月 vs 11.5个月)两组数据比较差异无统计学意义。2019年,Ⅲ期临床研究评估了645例未经治疗的晚期GEJ腺癌患者,并将其随机分为顺铂加卡培他滨联合雷莫芦单抗治疗组或顺铂加卡培他滨不联合雷莫芦单抗治疗组^[20]。然而,在化疗中加入雷莫芦单抗并没有改善mOS(联合雷莫芦单抗治疗组mOS为11.2个月,联合安慰剂治疗组为10.7个月;HR 0.962, CI 0.801~1.156, $P = 0.6757$)。因此,目前雷莫芦单抗在胃癌或GEJ癌的一线治疗中并没有发挥抗肿瘤作用。雷莫芦单抗被FDA批准为单一药物或与紫杉醇联合,用于

治疗在氟嘧啶或含铂药物化疗后疾病进展晚期或转移性的胃癌或GEJ癌患者。

3 展望

化疗作为晚期胃癌的主要治疗方法已经持续多年,现在正进入一个针对基因和信号通路设计靶向药物的时代,面对疾病拥有了更多可供选择的治疗方案。曲妥珠单抗联合化疗现在被认为是HER2阳性胃癌的标准一线治疗方法。抗VEGFR2抑制剂雷莫芦单抗已被批准用于胃癌的二线治疗。虽然近年来通过对患者进行二线 and 更远化疗的常规治疗以及将HER2靶向药物和雷莫芦单抗整合到晚期胃癌患者的常规治疗中取得了重大进展,但许多Ⅲ期试验(例如,那些使用EGFR抑制剂或依维莫司的)已经产生了负面结果。免疫治疗的结果好坏参半,因此为了获得更好的免疫治疗效果,研究人员需对分子途径的理解更加清晰透彻,对分子靶向药物的新型免疫治疗组合进行改进以及发现更多新的生物标志物。尽管在本篇综述中强调了这些胃癌靶向药物的进展,但对患者绝对的收益微乎其微,药物增加患者存活的时间仅是增加了几个月。希望在不久的将来,多靶点药物结合手术、放疗和化疗的治疗方案可为胃癌患者的最终需求带来新的机遇,提高生存率并减轻症状。

参考文献

- [1]周昱旻,周秀芳. 基于MAPK/NF- κ B/CXCL8信号通路探讨蒙药格勒图呼和治疗胃癌的作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021; 43(S1): 6-9
- [2]王海生,刘秀兰,袁宏伟,等. 不同分化程度胃癌组织中WNT3的表达及意义[J]. 内蒙古大学学报, 2015; 46(01): 66-70
- [3]赵阳,王海生. 沙棘总酚酸对胃癌细胞MGC-803增殖、迁移和细胞周期的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2021; 43(03): 235-239
- [4]Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209
- [5]Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 449-456
- [6]刘晓伟,张宏. HER2蛋白在胃癌组织中的表达及其临床研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(04): 412-414
- [7]Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, et al. HER2 heterogeneity in gastric/gastroesophageal cancers: From benchside to practice[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(26): 5879-5887

- [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, Braith 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 BG9588 (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