

B 细胞激活因子及其靶向药物与炎症性肠病的研究进展

李琳 刘海燕 综述 王立俊 审校

(山东第一医科大学附属省立医院儿科, 山东济南 250000)

[摘要] B 细胞激活因子 (B-cell activating factor, BAFF) 作为 B 细胞的关键调节因子, 参与多种自身免疫性疾病。炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组病因尚不明确的慢性、反复发作的肠道炎症性疾病, 近年来全球发病率呈上升趋势。多种因素引起的异常免疫反应与 IBD 发病密切相关, B 细胞异常活化及自身抗体产生增加在溃疡性结肠炎的发病中已得到证实, 而 BAFF 是否参与 IBD 发病机制尚不明确。该文就目前关于 BAFF 在 IBD 发病机制中的潜在作用以及在 IBD 中针对 BAFF 的靶向治疗研究进行综述, 旨在为 IBD 靶向治疗提供思路。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (3): 315-320]

[关键词] 炎症性肠病; B 细胞激活因子; 靶向治疗

Research advances on B-cell activating factor and its targeted agents in inflammatory bowel disease

LI Lin, LIU Hai-Yan, WANG Li-Jun. Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250000, China (Wang L-J, Email: wangljcocoa@126.com)

Abstract: B-cell activating factor (BAFF), a critical regulator of B cells, is involved in various autoimmune diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic and recurrent intestinal inflammatory disorders with unclear etiology, and its global incidence has been increasing in recent years. Abnormal immune responses triggered by multiple factors are closely related to the pathogenesis of IBD. Previous studies have confirmed the association of B-cell abnormal activation and increased production of autoantibodies with the development of ulcerative colitis. However, the involvement of BAFF in the mechanisms of IBD remains unclear. This review summarizes the potential role of BAFF in the pathogenesis of IBD and provides an overview of targeted therapies on BAFF in IBD, aiming to contribute insights for targeted treatments of IBD.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(3): 315-320]

Key words: Inflammatory bowel disease; B-cell activating factor; Targeted therapy

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种免疫介导的慢性肠道炎症性疾病, 分为溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)、克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、炎症性肠病未定型 (inflammatory bowel disease-unclassified, IBDU) 3 个类型, 发病机制涉及肠道微环境稳态失衡、免疫功能失调、环境变化和遗传因素^[1-2]。既往研究显示 T 细胞及其释放的细胞因子在 IBD 的发展中起重要作用^[3-4], 而 B 细胞在 IBD 中的作用尚不清楚。B 细胞激活因子 (B-cell activating factor, BAFF) 是肿

瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族成员, 因其能刺激 B 细胞生长而得名。它由单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和嗜中性粒细胞等髓系细胞产生, 主要作用是维持 B 细胞存活、刺激其分化为浆细胞而产生抗体^[5]。在许多自身免疫性疾病中已发现 BAFF 的过量产生, 而 BAFF 抑制剂贝利尤单抗也已被批准用于治疗系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 和类风湿关节炎等自身免疫性疾病^[6]。近年来有学者对 BAFF 及其靶向药物在 IBD 中的作用进行了相关研究, 本文

[收稿日期] 2023-09-22; [接受日期] 2024-01-29

[基金项目] 山东省自然科学基金 (ZR2020MH144)。

[作者简介] 李琳, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 王立俊, 女, 主任医师。Email: wangljcocoa@126.com。

对其进行综述，旨在为 IBD 靶向治疗提供思路。

1 BAFF 的结构及表达

人 BAFF 是由染色体 13q32.34 上一条全长约 26 kb 的 mRNA 编码表达的 II 型跨膜蛋白，以膜结合性和可溶性 2 种形式存在，前者由 285 个氨基酸组成，经蛋白酶水解后，形成可溶性蛋白。在生理条件下，膜结合的 BAFF 在细胞表面表达为同源三聚体，可以被弗林蛋白酶水解，释放出具有生物活性的可溶性 17 kDa 分子^[7]。BAFF 与 TNF 超家族成员增殖诱导配体 (a proliferation-inducing ligand, APRIL) 的蛋白序列具有 33% 的同源性^[8]。

中性粒细胞可能是 BAFF 的重要来源^[9]。多种细胞因子，包括干扰素 (interferon, IFN) - γ 、IFN- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)、白细胞介素 (interleukin, IL) -10 和粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 能够上调 BAFF 在髓系细胞上的表达^[10]。Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 活化，特别是 TLR4 或 TLR9，也诱导髓系细胞产生 BAFF^[11]。T 细胞、活化 B 细胞等非髓系细胞也可产生 BAFF。此外研究发现腮腺上皮细胞、星形胶质细胞、成纤维细胞样滑膜细胞、支气管上皮和非霍奇金淋巴瘤恶性 B 细胞也可分泌 BAFF^[12]。

2 BAFF 的受体

BAFF 的生物学作用由 3 种受体介导：BAFF 受体 (BAFF-receptor, BAFF-R)、B 细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA)，以及跨膜激活物、钙调节物、亲环蛋白配体相互作用物 (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI)。膜结合性及可溶性 BAFF、APRIL 均能与 TACI、BCMA 高亲和力结合，BAFF 还能与 BAFF-R 结合^[12]。与 BAFF 相比，BCMA 对 APRIL 的亲和力更强^[8]。BAFF-R 和 TACI 在脾脏和外周血的成熟 B 细胞亚群中高表达，BCMA 在骨髓浆细胞、生发中心 B 细胞中表达。BAFF 与不同靶细胞上的不同受体结合可能介导不同的生物学功能。

2.1 BAFF-R

BAFF-R 由肿瘤坏死因子受体超家族成员 13C (tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C, TNFRSF13C) 基因编码，主要在 B 淋巴细胞

上表达，在外周血单核细胞检测到较高水平^[12]。BAFF 与 BAFF-R 结合在促进过渡期 B 细胞成熟、延长成熟 B 细胞寿命方面具有重要意义^[13]。A/WySnJ 小鼠是 *Baffr* 基因天然突变小鼠，其 B 细胞发育过程被阻断，导致脾脏滤泡区及边缘区 B 细胞明显减少。这些小鼠的成熟外周 B 细胞数量减少，但骨髓 B 细胞生成和过渡期 B 细胞不受影响。*Baffr* 突变小鼠存在抗体反应缺陷，与 BAFF 缺陷小鼠相似。BAFF 过表达时诱导自身反应性 B 细胞克服死亡信号而延长生存也是通过 BAFF/BAFF-R 通路介导^[14]。BAFF-R 也在效应 T 细胞表面表达，这表明 BAFF/BAFF-R 通路可能在 T 细胞功能中发挥作用^[15]。体内外研究证实，BAFF 与 CD4⁺T 细胞亚群表达的 BAFF-R 结合，共同刺激 T 细胞活化和同种异体增殖。来自 *Baffr* 突变小鼠的 T 细胞对 BAFF 的免疫刺激作用无反应，这表明 BAFF-R 是促进 1 型 T 辅助细胞反应的主要受体^[16]。

2.2 TACI

TACI 是一种 III 型跨膜蛋白，高亲和 BAFF 和 APRIL。TACI 主要在 B 细胞上表达，在记忆 B 细胞中的表达水平高于稳态的幼稚 B 细胞，可抑制 B 细胞扩增、促进浆细胞分化和存活。TACI 通过限制 B 细胞诱导成熟蛋白-1 克隆扩增 B 细胞、产生长寿浆细胞来调节 B 细胞功能。*TACI* 基因敲除小鼠出现自身免疫性疾病、恶性淋巴瘤可进一步证实这一点^[17]。

TACI 也可在非 T 细胞依赖性的体液免疫应答中发挥作用。研究发现 *TACI* 基因敲除小鼠对 II 型抗原的非 T 细胞依赖性免疫应答缺失^[15]，而维持了对 T 细胞依赖性抗原 (如锁孔帽贝血蓝蛋白) 的免疫应答^[18]。

2.3 BCMA

BCMA 是由 185 个氨基酸残基组成的 III 型跨膜蛋白，表达于生发中心 B 细胞和骨髓浆细胞表面。*BCMA* 基因位于 16p13，编码基因 mRNA 长度为 1.2 kb。*BCMA* 缺陷对外周 B 细胞的数量、亚型分布、平均寿命没有明显影响。*BCMA* 在促进成熟 B 细胞的抗原呈递和维持浆母细胞存活方面具有重要作用。*BCMA* 在成熟 B 细胞分化为浆细胞阶段表达，推测其可能在 B 细胞激活和终止分化中起重要作用。*BCMA* 与转接蛋白 TNF 受体关联因子 (TNF receptor-associated factor, TRAF) 1、TRAF2 和 TRAF3 相关，推测 *BCMA* 通过与配体结合而介导靶细胞的存活和增殖。

3 BAFF与促炎信号通路的关系

核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 活化被认为是诱导 IBD 的主要炎症途径^[19]。NF- κ B 是由多种触发因素激活的转录因子家族,如促炎细胞因子、病原体相关分子模式,在先天性和适应性免疫中起关键作用。在 IBD 患者的肠黏膜上皮细胞和巨噬细胞中检测到活化的 NF- κ B,其表达水平与炎症强度有关。BAFF 阻断剂可通过抑制 NF- κ B 信号通路和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体激活来改善结肠炎^[20]。BAFF 通过 BAFF/BAFF-R 通路,作用于 NF- κ B 信号通路非经典途径, NF- κ B 诱导激酶可磷酸化并激活 κ B 抑制激酶 α (inhibitor of kappa B kinase α , IKK α), IKK α 进一步磷酸化 NF- κ B2 蛋白前体 p100,导致 p100 加工并释放活性成熟 p52 亚基。核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs) 包括 NLRP3 等,是模式识别受体家族的亚类,与多种炎性和自身免疫性疾病的发展相关,如 IBD、阿尔茨海默病、哮喘等,在激活时导致各种促炎细胞因子(如 IL-1b、IL-18 等)的成熟和释放,经 TLR 诱导,通过合成 IL-1b 前体和 NLRP3 激活 NF- κ B^[21]。

BAFF 也参与其他炎症途径,如 BAFF 通过 BCMA 和 TACI 可触发 MAPK 信号通路。BAFF 诱导的 B 细胞激活实际上不依赖于 ERK1/2 激活,但需要 ERK5 激活。在 B 细胞中 ERK5 缺失导致成熟 B 细胞数量明显减少,BAFF 上调 Bcl-2 家族的 Mcl-1 和 Bcl-2a1 需要 ERK5 参与,但 ERK5 缺失不影响 BAFF 参与促进成熟 B 细胞存活的 PI3K-Akt 及 NF- κ B 信号转导途径的激活^[22-23]。

4 BAFF与IBD

近期研究表明,UC 患儿与正常健康儿童相比,外周血和肠道组织中调节性 B 细胞数量显著降低,同时血清 IL-10 水平降低,Mayo 评分、C 反应蛋白、红细胞沉降率与调节性 B 细胞数量和 IL-10 浓度呈负相关^[24]。结肠组织活检结果证实,UC 和 CD 患儿结肠中 BAFF mRNA 和蛋白表达均高于对照组。BAFF 上调主要存在于 UC 黏膜炎症部位的肠黏膜固有层单核细胞中。

UC、CD 患儿血清和粪便中的 BAFF 水平高于应激性溃疡和健康对照组,与粪便钙卫蛋白表达水平显著相关^[24]。研究表明,与对照组相比,IBD 患者血清、粪便和结肠黏膜中的 BAFF 表达增加^[25]。同时,血清 BAFF 可用于监测疾病活动度。与肠易激综合征患者相比,无论疾病活动度如何,IBD 患者的血清和粪便 BAFF 浓度都显著增高,均高于 325 pg/mL 的临界值,活动性 IBD 患者对 BAFF 浓度升高具有更高的敏感性,随着疾病活动性的降低,BAFF 血清水平迅速恢复到与健康受试者相似的水平^[25]。BAFF 血清水平与疾病活动性和炎症生物标志物呈正相关,表明 BAFF 在 IBD 中的作用主要是促进炎症反应。

5 BAFF和其他免疫性疾病的关系

多种自身免疫性疾病的发生发展与 BAFF 过表达有关。SLE 患者的血 BAFF 显著升高,活动性患者的水平高于非活动性患者,SLE 患者 BAFF 的高表达和不良预后密切相关^[26]。研究表明,与健康对照相比,自身免疫性肝炎患者的血清 BAFF 水平显著升高,与谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总胆红素和可溶性 CD30 呈正相关,这表明 BAFF 与自身免疫性肝炎的肝损伤、疾病发展密切相关^[27]。BAFF 很可能是一种影响自身免疫性肝炎患者循环 B 细胞的活性细胞因子^[28]。在慢性阻塞性肺疾病患者和慢性香烟烟雾暴露小鼠的肺中 BAFF 表达显著增加,预防性和治疗性施用 BAFFR-Fc 后小鼠肺 B 细胞数量降低,慢性香烟烟雾诱导的淋巴滤泡形成减少、免疫球蛋白水平降低,显著减轻肺部炎症和肺泡壁破坏。吸烟患者的 BAFF 浓度高于非吸烟患者,表明 BAFF 与慢性阻塞性肺疾病患者的肺功能受损、缺氧严重程度相关^[29]。

6 BAFF靶向治疗药物

基于 BAFF 在自身免疫性疾病发病机制中的重要作用,目前已有多种 BAFF 靶向治疗药物进入临床试验阶段。

6.1 贝利尤单抗

贝利尤单抗是针对 BAFF 的单克隆抗体。这一中和抗体能以高亲和力形式与可溶性 BAFF 结合,从而有效阻断 BAFF 与 BAFF-R、TACI、BCMA 结合,其机制是特异性识别并抑制 BAFF 生物活性,能显著降低循环中 B 细胞水平。但是贝利尤单抗不

能与膜结合性 BAFF 结合，也不能与 TNF 家族成员（如 TNF- α 、TNF-13、APRIL、IL-4 和 IL-8 等）结合^[13]。2019 年 7 月，贝利尤单抗在我国获批上市。

6.2 泰它西普

泰它西普是一种由 TACI 胞外区及人 IgG Fc 域构成的 TACI-Fc 融合蛋白，其中 TACI 可以与 BAFF 和 APRIL 结合，Fc 片段可提高分子稳定性。泰它西普靶向对 B 淋巴细胞发育至关重要的 BAFF 和 APRIL，能够有效降低 B 细胞介导的自身免疫应答，达到治疗自身免疫性疾病的目的^[30]。2021 年 3 月，泰它西普正式获得中国国家药品监督管理局批准上市，用于治疗 SLE^[31]。

6.3 阿塞西普

阿塞西普由 Merck Serono 公司开发，也是由 TACI 胞外区和人 IgG Fc 段组成的可溶性重组融合蛋白，可选择性地杀伤成熟 B 细胞和浆细胞，但对原始 B 细胞和记忆性 B 细胞影响不大^[32]。

6.4 Blisibimod

Blisibimod 是一种由 4 个高亲和力 BAFF 结合结构域与人 IgG Fc 片段组成的融合蛋白，是由二硫键连接的 2 条多肽链。Blisibimod 能选择性地与膜结合性和可溶性 BAFF 结合，以抑制 BAFF 与其受体的结合，从而减少 B 细胞存活和增殖^[33]。

6.5 他巴尤单抗

他巴尤单抗与贝利尤单抗类似，是一种针对 BAFF 的全人源单克隆抗体^[32]，能与膜结合性和可溶性 BAFF 结合，从而抑制 BAFF 介导的 B 细胞增殖^[34]。

6.6 放射性 BAFF 蛋白

非霍奇金淋巴瘤、B 细胞慢性淋巴细胞白血病和多发性骨髓瘤等都是 B 系淋巴瘤，B 细胞处于不受调控的恶性增殖状态，对放射性物质很敏感，可根据 B 细胞表面分布的特异性 BAFF 受体，以 BAFF 负载放射原对 B 细胞系淋巴瘤进行靶向治疗。用于靶向治疗的放射性 BAFF 蛋白，特异性强、杀伤力小^[35]。

6.7 BAFF 重组抑制性短肽

利用噬菌体随机肽库技术，针对特异性配体 BAFF 构建重组的 BAFF 肽段，可竞争性抑制 BAFF 与淋巴细胞上受体的结合，达到抑制 BAFF、活化淋巴细胞的目的，从而阻断刺激单个核细胞增殖的活性，以及因 T 细胞、B 细胞过度激活而诱导的自身免疫反应^[36]。

6.8 BAFF 类似物及 BAFF-R 阻滞剂

BAFF 类似物可与 BAFF-R 竞争性结合，从而阻断信号转导来抑制 BAFF 的生物学功能。BAFF-R 阻滞剂与 BAFF-R 选择性结合，同样以阻断 BAFF-R 与 BAFF 结合，达到临床治疗作用^[37]。

7 总结与展望

BAFF 是 B 细胞成熟、维持存活和激活的关键参与者，可能将参与 IBD 的各种 B 细胞、T 细胞、骨髓细胞和其他细胞相关机制联系起来。BAFF 通过对免疫系统的多重影响可以促进肠道炎症，在 BAFF 抑制剂成功治疗 SLE、类风湿性关节炎的推动下，靶向 BAFF 可能是治疗 IBD 中一种新颖且有前景的治疗策略。

作者贡献声明：李琳负责收集、分析文献和文章撰写；刘海燕负责收集、分析文献和文章修改；王立俊负责确定选题及文章审阅。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Lee M, Chang EB. Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome-searching the crime scene for clues[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(2): 524-537. PMID: 33253681. PMCID: PMC8098834. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.056.
- [2] Brnić D, Martinović D, Zivković PM, et al. Serum adropin levels are reduced in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9264. PMID: 32518265. PMCID: PMC7283308. DOI: 10.1038/s41598-020-66254-9.
- [3] Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 329-342. PMID: 24751956. DOI: 10.1038/nri3661.
- [4] Clough JN, Omer OS, Tasker S, et al. Regulatory T-cell therapy in Crohn's disease: challenges and advances[J]. *Gut*, 2020, 69(5): 942-952. PMID: 31980447. PMCID: PMC7229901. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319850.
- [5] Cornelis R, Chang HD, Radbruch A. Keeping up with the stress of antibody production: BAFF and APRIL maintain memory plasma cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2021, 71: 97-102. PMID: 34303157. DOI: 10.1016/j.coi.2021.06.012.
- [6] Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(12): 1133-1144. PMID: 31657965.

- DOI: [10.1080/14740338.2019.1685978](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1685978).
- [7] Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(11): 1747-1756. PMID: 10359578. PMCID: PMC2193079. DOI: [10.1084/jem.189.11.1747](https://doi.org/10.1084/jem.189.11.1747).
- [8] Zheng C, Zhang X, Zhao Z, et al. Selective binding BAFF/APRIL by the in and outside conservative region of BCMA[J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24(6): 489-494. PMID: 28260502. DOI: [10.2174/0929866524666170301115209](https://doi.org/10.2174/0929866524666170301115209).
- [9] Shaul ME, Zlotnik A, Tidhar E, et al. Tumor-associated neutrophils drive B-cell recruitment and their differentiation to plasma cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2021, 9(7): 811-824. PMID: 33906865. DOI: [10.1158/2326-6066.CIR-20-0839](https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0839).
- [10] Giordano D, Kuley R, Draves KE, et al. BAFF produced by neutrophils and dendritic cells is regulated differently and has distinct roles in antibody responses and protective immunity against West Nile virus[J]. *J Immunol*, 2020, 204(6): 1508-1520. PMID: 32034064. PMCID: PMC7357242. DOI: [10.4049/jimmunol.1901120](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901120).
- [11] Schuh E, Musumeci A, Thaler FS, et al. Human plasmacytoid dendritic cells display and shed B cell maturation antigen upon TLR engagement[J]. *J Immunol*, 2017, 198(8): 3081-3088. PMID: 28283566. DOI: [10.4049/jimmunol.1601746](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601746).
- [12] Smulski CR, Eibel H. BAFF and BAFF-receptor in B cell selection and survival[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2285. PMID: 30349534. PMCID: PMC6186824. DOI: [10.3389/fimmu.2018.02285](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02285).
- [13] Vincent FB, Morand EF, Schneider P, et al. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(6): 365-373. PMID: 24614588. DOI: [10.1038/nrrheum.2014.33](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.33).
- [14] Yang S, Li JY, Xu W. Role of BAFF/BAFF-R axis in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 91(2): 113-122. PMID: 24629840. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2014.02.004).
- [15] Hu S, Wang R, Zhang M, et al. BAFF promotes T cell activation through the BAFF-BAFF-R-PI3K-Akt signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 114: 108796. PMID: 30921706. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.108796](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108796).
- [16] Salazar-Camarena DC, Ortíz-Lazareno P, Marín-Rosales M, et al. BAFF-R and TACI expression on CD3⁺ T cells: interplay among BAFF, APRIL and T helper cytokines profile in systemic lupus erythematosus[J]. *Cytokine*, 2019, 114: 115-127. PMID: 30467093. DOI: [10.1016/j.cyto.2018.11.008](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.11.008).
- [17] Mackay F, Schneider P. TACI, an enigmatic BAFF/APRIL receptor, with new unappreciated biochemical and biological properties[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(3-4): 263-276. PMID: 18514565. DOI: [10.1016/j.cytogfr.2008.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.04.006).
- [18] Wang QT, Ma YK, Huang B, et al. Effect of rhTACI-Ig fusion protein on antigen-specific T cell responses from keyhole limpet haemocyanin challenged mice[J]. *Mol Immunol*, 2011, 49(1-2): 380-386. PMID: 21967866. DOI: [10.1016/j.molimm.2011.09.007](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2011.09.007).
- [19] Wang B, Shen J. NF- κ B inducing kinase regulates intestinal immunity and homeostasis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 895636. PMID: 35833111. PMCID: PMC9271571. DOI: [10.3389/fimmu.2022.895636](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.895636).
- [20] Zhang Y, Tao M, Chen C, et al. BAFF blockade attenuates DSS-induced chronic colitis via inhibiting NLRP3 inflammasome and NF- κ B activation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 783254. PMID: 35320937. PMCID: PMC8934862. DOI: [10.3389/fimmu.2022.783254](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.783254).
- [21] GAO P, LIU H, HUANG H, et al. The Crohn disease-associated ATG16L1^{T300A} polymorphism regulates inflammatory responses by modulating TLR- and NLR-mediated signaling[J]. *Autophagy*, 2022, 18(11): 2561-2575. PMID: 35220902. PMCID: PMC9629077. DOI: [10.1080/15548627.2022.2039991](https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2039991).
- [22] Im J, Baik JE, Lee D, et al. Bacterial lipoproteins induce BAFF production via TLR2/MyD88/JNK signaling pathways in dendritic cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 564699. PMID: 33123136. PMCID: PMC7566273. DOI: [10.3389/fimmu.2020.564699](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564699).
- [23] Jacque E, Schweighoffer E, Tybulewicz VL, et al. BAFF activation of the ERK5 MAP kinase pathway regulates B cell survival[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(6): 883-892. PMID: 25987726. PMCID: PMC4451135. DOI: [10.1084/jem.20142127](https://doi.org/10.1084/jem.20142127).
- [24] Fodor I, Serban O, Serban DE, et al. B cell-activating factor (BAFF) in children with inflammatory bowel disease[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(7): 1798-1803. PMID: 32937648. DOI: [10.1038/s41390-020-01155-1](https://doi.org/10.1038/s41390-020-01155-1).
- [25] Fu Y, Wang L, Xie C, et al. Comparison of non-invasive biomarkers faecal BAFF, calprotectin and FOBT in discriminating IBS from IBD and evaluation of intestinal inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2669. PMID: 28572616. PMCID: PMC5453945. DOI: [10.1038/s41598-017-02835-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-02835-5).
- [26] Itotagawa E, Tomofuji Y, Kato Y, et al. SLE stratification based on BAFF and IFN-I bioactivity for biologics and implications of BAFF produced by glomeruli in lupus nephritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2023, 62(5): 1988-1997. PMID: 36094336. PMCID: PMC10152287. DOI: [10.1093/rheumatology/keac528](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac528).
- [27] Migita K, Abiru S, Maeda Y, et al. Elevated serum BAFF levels in patients with autoimmune hepatitis[J]. *Hum Immunol*, 2007, 68(7): 586-591. PMID: 17584580. DOI: [10.1016/j.humimm.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.humimm.2007.03.010).
- [28] Biewenga M, Heidt S, Vergunst M, et al. B-cell activating factor and IL-21 levels predict treatment response in autoimmune hepatitis[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(5): 100460. PMID: 35368991. PMCID: PMC8971938. DOI: [10.1016/j.jhepr.2022.100460](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100460).
- [29] Nascimento M, Huot-Marchand S, Gombault A, et al. B-cell activating factor secreted by neutrophils is a critical player in lung inflammation to cigarette smoke exposure[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1622. PMID: 32849550. PMCID: PMC7405926. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01622](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01622).
- [30] Cai J, Gao D, Liu D, et al. Telitacicept for autoimmune nephropathy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1169084. PMID: 37342346. PMCID: PMC10277628.

- DOI: [10.3389/fimmu.2023.1169084](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1169084).
- [31] Dhillon S. Telitacicept: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(14): 1671-1675. PMID: 34463932.
DOI: [10.1007/s40265-021-01591-1](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01591-1).
- [32] Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-cell therapies in systemic lupus erythematosus[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021, 17: 39-54. PMID: 33488082. PMCID: PMC7814238.
DOI: [10.2147/TCRM.S252592](https://doi.org/10.2147/TCRM.S252592).
- [33] Magro R. Biological therapies and their clinical impact in the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019, 11: 1759720X19874309. PMID: 31565077. PMCID: PMC6755633.
DOI: [10.1177/1759720X19874309](https://doi.org/10.1177/1759720X19874309).
- [34] Manetta J, Bina H, Ryan P, et al. Generation and characterization of tabalumab, a human monoclonal antibody that neutralizes both soluble and membrane-bound B-cell activating factor[J]. *J Inflamm Res*, 2014, 7: 121-131. PMID: 25258549. PMCID: PMC4173659. DOI: [10.2147/JIR.S67751](https://doi.org/10.2147/JIR.S67751).
- [35] Riccobene TA, Miceli RC, Lincoln C, et al. Rapid and specific targeting of 125I-labeled B lymphocyte stimulator to lymphoid tissues and B cell tumors in mice[J]. *J Nucl Med*, 2003, 44(3): 422-433. PMID: 12621010.
- [36] Wu W, Li S, Zhang W, et al. A novel VHH antibody targeting the B cell-activating factor for B-cell lymphoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(6): 9481-9496. PMID: 24879522. PMCID: PMC4100105. DOI: [10.3390/ijms15069481](https://doi.org/10.3390/ijms15069481).
- [37] McWilliams EM, Lucas CR, Chen T, et al. Anti-BAFF-R antibody VAY-736 demonstrates promising preclinical activity in CLL and enhances effectiveness of ibrutinib[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(3): 447-460. PMID: 30737226. PMCID: PMC6373734. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018025684](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018025684).

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)