

年度盘点—风湿免疫病

风湿免疫病研究：多点开花 亮点纷呈

栗占国 李茹

2022年，风湿免疫病领域的基础和临床研究发展迅速，取得了一系列进展。不少研究结果对指导临床诊断和治疗有重要意义。

类风湿关节炎

激素在类风湿关节炎(RA)治疗中的应用一直是临床关注的热点。2022年, GLORIA研究通过随机双盲安慰剂对照试验评价了65岁以上RA患者服用低剂量泼尼松龙(5mg/d)的疗效。尽管泼尼松龙治疗组患者的疾病活动度改善优于安慰剂组,但不良反应的发生率增加24%。这项研究提示,临床药物选择上,仍应充分权衡可能的激素不良反应。同样, EULAR发表的RA治疗建议也强调,不同剂量和给药途径的糖皮质激素可以短期用于RA治疗,但应尽快减量和停用。

关于JAK抑制剂在RA治疗中的安全性,最主要的临床证据来自于去年发表的ORAL Surveillance托法替布上市后的研究。结果提示,在大于50岁且有一个以上心血管风险的RA患者中,托法替布与TNF- α 抑制剂相比具有更高的主要心血管事件和肿瘤发生率。而在真实世界研究,如Corrona注册队列研究中,JAK抑制剂和TNF- α 抑制剂两组患者的心血管事件和肿瘤发生率并无明显差别。临床上,风险因素评估对安全应用JAK抑制剂十分重要。

在减停药方面, EULAR(欧洲抗风湿病联盟)的2022年建议提出,如果患者病情持续缓解6个月以上,可考虑逐渐减用抗风湿药物(DMARDs)。但有研究提示,接受非生物制剂类抗风湿药物(bDMARDs)和传统合成抗风湿药物(csDMARDs)治疗的患者,即使疾病缓解已经维持了6~12个月,在药物减量或停药过程中仍面临不同程度的复发。因此,在RA患者减药过程中应注意密切监测疾病活动,以便在病情复发时及时加强治疗。

2022年, ACR(美国风湿病学会)/EULAR联合提出了Boolean 2.0标准,即肿胀关节和压痛关节数均小于

1个, C反应蛋白小于1mg/dl,患者总体评分(PGA)小于2(0~10cm)。与原Boolean 1.0标准相比,新标准与SDAI和CDAI的一致性更好,1年后关节功能和影像学结局无明显差别,但宽松的标准和长期缓解的关系需要进一步研究。

2022年, TREAT EARLIER研究的结果在*The Lancet*发表。作者对236例发展成RA的关节痛、核磁证实存在亚临床关节炎的患者进行了研究,比较了甲氨蝶呤(MTX)治疗1年与安慰剂组的疗效。结果提示, MTX不能预防临床关节炎的发生,但可明显改善患者的疼痛、晨僵和核磁共振成像显示的关节炎症。这一研究为临床前RA治疗提供了新的证据。

英国伦敦玛丽女王大学C. Pitzalis团队的R4RA研究在*Nature Medicine*发表了新的结果,比较了利妥昔单抗与托珠单抗治疗TNF- α 抑制剂治疗效果不佳的RA患者的疗效和安全性。结果显示,在RNA测序表现为滑膜B细胞较少的患者中,利妥昔单抗组的CDAI50缓解率显著低于托珠单抗组。该研究提示,通过RNA测序分析RA滑膜组织特征并进行患者分层,可能对临床治疗方案选择具有指导价值。

北京大学人民医院风湿免疫团队的研究发现, RA患者存在肠道丁酸代谢菌群失调,参与了RA的疾病活动、抗体生产和关节破坏,揭示了丁酸在RA发病中的关键作用,文章在*Science Advances*发表。此外,该团队对RA患者扁桃体菌群进行了研究,发现患者扁桃体菌群多样性发生了显著改变,其中唾液链球菌产生的抗菌肽可与IL-6和IL-21受体结合并诱导受体构象改变,抑制Tfh细胞的分化以及IL-21的表达,对RA进行免疫调控,结果发表于*Advanced Science*。

西京医院临床免疫科的研究发现,肿瘤坏死因子(TNF)是RA患者滑膜成纤维细胞铁死亡应答抵抗的关键调控分子,可通过激活NF- κ B促进细胞中谷胱甘肽(GSH)生物合成,保护成纤维细胞逃逸脂质过氧化压力,抵

抗铁死亡。TNF拮抗剂可显著增强低剂量铁死亡诱导剂IKE对成纤维细胞的杀伤效果,从而发挥RA治疗作用。这些研究为寻找新的RA治疗方法提供了思路,文章发表于*Nature Communications*。

系统性红斑狼疮

2022年,中国医学科学院皮肤病研究所团队在*Ann Rheum Dis*发表文章,系统回顾了30年来发表的系统性红斑狼疮(SLE)流行病学研究。结果显示,预计SLE全球发病率约为每10万人5.14,患病率约为每10万人43.7,流行病学区域间分布不均。

近年来, SLE免疫治疗方法日新月异,新药研究纷纷亮相2022年ACR和EULAR大会。阿塞西普治疗中重度SLE患者的双盲、安慰剂对照、II期临床研究(APRIL-SLE)证实,阿塞西普可以改善狼疮患者肾功能。另一项II期、随机、双盲、安慰剂对照研究提示,口服选择性酪氨酸激酶2(TYK2)抑制剂Deucravacitinib治疗SLE的SRI-4应答率显著高于安慰剂组,且耐受性良好。最近, BTK抑制剂ICP022、泰他西普及选择性S1P1受体调节剂Cenerimod等在SLE治疗中有效的研究先后在国际性会议上报道或发表,提示了SLE治疗方向。此外,东部战区总医院和郑州大学第一附属医院合作完成的一项多中心临床研究提示,他克莫司对活动性狼疮肾炎的初始治疗效果可能不劣于静脉用环磷酰胺(IVCY),而安全性优于IVCY,文章发表于*JAMA Network Open*。上海仁济医院团队也通过前瞻性、多中心、随机对照试验和6年长期随访研究,证实了来氟米特在狼疮肾炎维持治疗方面的疗效和安全性不逊于硫唑嘌呤,且安全性及耐受性良好。这些临床研究为狼疮性肾炎治疗方案选择提供了新的证据。相关研究在*Ann Rheum Dis*发表。

羟氯喹(HCQ)在SLE治疗中广泛应用,具有防止SLE复发的作用。最



栗占国

近,发表在*JAMA*的一项临床研究显示, SLE复发风险与HCQ的剂量密切相关,每天服用HCQ 5 mg/kg或更少剂量的患者与每天服用HCQ大于5 mg/kg剂量的患者相比,服用低剂量者SLE复发风险明显增加,特别是中重度患者的复发更为常见。

去年,上海仁济医院团队在*Nature Communications*发表文章,发现SLE病人致病性基因变异可影响增强子核心序列与转录因子的结合,改变增强子表观修饰信号,从而导致IRF8表达失衡。该团队还发现,中性粒细胞胞质因子1(NCF1)rs201802880突变导致NCF1基因第90位氨基酸由精氨酸变为组氨酸(R90H),这一突变可以促进浆细胞样树突状细胞(pDC)的活化,导致狼疮进展。南京鼓楼医院的研究也发现, NCF1-R90H突变可以导致巨噬细胞胞葬功能缺陷,增强Tfh2反应,进而促进自身抗体产生和肾损伤,同样证实了这一遗传变异在SLE发病机制中的重要意义,文章在*Ann Rheum Dis*发表。

干燥综合征

在原发性干燥综合征(pSS)的临床研究中,干燥综合征(SS)疾病活动指数(ESSDAI)和EULAR干燥综合征患者自我报告指数(ESSPRI)已广泛应用,但pSS仍缺乏综合评价方法进行整体病活动状态的评估。继CRESS评分之后,今年, NECESSITY工作组提出了一个新的复合应答指数,即STAR复合应答指数,相关文章发表于*Ann Rheum Dis*。STAR复合应答指数包含系统活动、患者报告结局、泪腺功能、唾液腺功能及生物标志物5项,可能更好地评估pSS的治疗反应。

(下转第6版)