

## mRNA 技术有望治疗先兆子痫

**本报讯** 一种 mRNA 疗法在小鼠实验中获得成功，为治疗常见妊娠并发症——先兆子痫带来希望。近日，相关论文发表于《自然》。

据估计，全球每年有 7.5 万名妇女和 50 万名婴儿死于先兆子痫。

在可能的情况下尽早分娩是目前应对先兆子痫的唯一方法。而通过将 mRNA 分子输送到胎盘中促进新血管生长这一治疗策略已大有进展。

研究团队成员、美国宾夕法尼亚大学的 Kelsey Swingle 说，下一步需要在豚鼠和非人灵长类动物身上测试这种 mRNA 疗法。如果它在大型动物身上被证明是有效的，该团队将首先在怀孕早

期出现先兆子痫的人群中进行试验。

“如果在怀孕第八或第九个月出现先兆子痫，你可以提前引产，但在怀孕第四或第五个月出现严重先兆子痫，你可能会失去这个孩子。”宾夕法尼亚大学的 Michael Mitchell 说。

先兆子痫通常在怀孕 20 周后根据高血压及肾脏损伤迹象加以诊断。Swingle 说，其根本原因是连接子宫和胎盘的动脉未能正常发育。因此，从理论上讲，促进胎盘中的动脉生长可以治疗先兆子痫。而一种名为血管内皮生长因子 (VEGF) 的蛋白质可以促进血管生长，问题是如何将其送到胎盘中。

Swingle 说，如果将 VEGF 这样的蛋

白质直接注射到血液中，它们会迅速分解。而通过将 mRNA 分子植入脂质纳米颗粒 (LNP)，并以此提供蛋白质的配方，可以解决上述问题。

当 LNP 被细胞吸收时，mRNA 分子会告诉细胞如何制造所需蛋白质。一段时间后，mRNA 分子会被分解，因此这种影响是暂时的。Swingle 说。

当研究小组使用最有希望的 LNP 将编码 VEGF 的 mRNA 分子传递给患有先兆子痫的怀孕小鼠后，小鼠的血压在孕期里恢复了正常。

英国伦敦国王学院的 Peter von



图片来源：视觉中国

Dadelszen 说：“这种方法值得在高等灵长类动物中开展研究，如果动物数据表明其安全性和有效性，值得在患有先兆子痫的女性中进一步开展研究。” (李木子)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-024-08291-2>

(上接第 8 版)

## 2024 年，风湿免疫病诊治更高效、更精确

### 干燥综合征

SS 领域在 2024 年取得了多项重要研究进展。治疗领域，CD40 配体拮抗剂 Dazodalibep 的 II 期临床试验显示，该药物显著降低 ESSDAI 评分，改善系统性炎症和患者口腔干燥症状，为靶向治疗提供了新的选择。选择性 BTK 抑制剂 Remibrutinib 通过抑制 B 细胞信号通路，显著减少炎症反应并改善生活质量。BAFF-R 单克隆抗体 Ianalumab 的 52 周研究表明，该药物显著降低了患者的

ESSDAI 评分，并改善腺体功能。

在生物标志物研究方面，一项针对 TRAICTISS 试验样本的研究发现了几种与 B 细胞靶向治疗响应相关的血清及组织标志物，为个体化精准治疗奠定了基础。针对抗 SSA 抗体阴性患者的新型自身抗体研究也获得了新的发现，能够帮助识别特殊患者群体并预测实验室唇腺病理异常，为 pSS 的诊断提供了更有价值的工具。

在 Ld-IL2 治疗干燥综合征的全身性作用机制方面，研究发现 Ld-IL2 治疗后患者的血清代谢物发生了显著变化，富集分析表明主要影响了与抗炎和氧化应激调节相关的通路。其中，异亮氨酸可作为预测 Ld-IL2 治疗反应的生物标志物，为个体化治疗提供依据。进一步分析发现，代谢物水平的变化与免疫细胞亚群的变化显著相关，特别是 Tregs，提示 Ld-IL2 可能通过调节代谢来增强

免疫耐受。

此外，在病理机制研究中，国内研究团队发现的 GITRL-mTORC1-GM-CSF 正反馈环被证明在 pSS 患者的 Th17 致病性反应中起关键作用，相关论文发表于 *A & R*。这一发现首次揭示了该通路在干燥综合征中驱动免疫病理的作用机制，为开发新的靶向治疗手段提供了重要线索，也充分体现了团队在机制研究领域的创新能力。

### 其他风湿病

在其他风湿病领域，2024 年发布了多项重要指南和研究成果，推动了临床诊断与治疗的新方向。

ACR 与 EULAR 更新了 SSc 治疗建议，包括关键纤维化表现第一套综合和生物靶向疗法。*Lancet Rheumatology* 发表了 sJIA 的长期随访研究。

基因组学方面，*Nature* 杂志报道了染色体 21q22 基因间单倍型与克罗恩病、强直性脊柱炎、原发性硬化性胆管炎和大动脉炎密切相关，其中 ETS2 基因异常表达会显著改变巨噬细胞功能；*Science Translational Medicine* 中一项研究表明在散发性包涵体肌炎患者和肌肉特异性 TDP-43 聚集小鼠模型中存在具有成核能力的 TDP-43，其成核活性

在小鼠模型中呈现特定变化且与 TDP-43 聚集物负担负相关，为疾病研究提供新方向。*Ann Rheum Dis* 报道血管平滑肌细胞 (VSMCs) 衰老和血管炎症是大动脉炎 (TAK) 特征，揭示特发性炎症性肌病 (IIMs) 肌肉组织内含子保留谱特征，及 PKR 在皮肤炎中的作用。

此外，*Ann Rheum Dis* 报道了 VSMCs 的衰老和血管炎症是 TAK 的特征。血管 IL-6-线粒体 STAT3-MFN2 信号通路是促进 VSMCs 衰老的重要因素。研究揭示了 IIMs 不同亚型肌肉组织中内含子保留谱的特征，并研究了它们对蛋白质的影响及其与临床特征的相关性。北京大学人民医院团队一项研究揭示了抗磷脂综合征患者 CD226/TIGIT

表达的改变与 NK 表型相关，并受到 IL-4/JAK 通路的影响，为抗磷脂综合征的免疫治疗提供了新的分子靶点。

国内一项研究确定了三种不同的抗合成酶综合征 (ASS) 分型，发表于 *Ann Rheum Dis*。研究团队开发了一种新型的 IgG4 相关唾液腺炎 (IgG4-RS) 患者半定量超声评分系统，具有良好的诊断性能。

发表在 *Nature Communications* 的研究发现 TNF 抑制剂通过作用于甲羟戊酸代谢物 /TRPM2/ 钙信号轴影响中性粒细胞减轻白塞病血管炎，提供了新理论依据。*Ann Rheum Dis* 报道了 Guselkumab 治疗难治性黏膜皮肤和关节白塞病可缓解部分患者症状且有激素

和 DMARD 节约效应。

同样在 *Ann Rheum Dis* 上发表的一项研究表明英夫利昔单抗和阿达木单抗治疗传统免疫抑制剂难治性白塞病均有效，阿达木单抗缓解时间稍优，为临床用药提供新思路。*Lancet Rheumatology* 显示阿达木单抗联合糖皮质激素治疗白塞病优势，维持 IMs 优于停用 GC+IMs 预防 IgG4-RD 复发。基于 MSC 的仿生脂质体为 RA 治疗提供新视角，CR 报告托珠单抗对中国 sJIA 患者 52 周疗效和安全性，而 *Cell* 研究显示异体 CAR-T 细胞治疗难治性自身免疫疾病潜力。

(作者单位：北京大学人民医院风湿免疫科)