



2022年系统性红斑狼疮重要学术进展

# 基础研究为狼疮治疗挖掘更多新靶点

▲北京协和医院风湿免疫科 李梦涛 赵久良 白炜 张上珠 姜楠 钱君岩 黄璨 王紫倩



李梦涛 执行主编

系统性红斑狼疮(SLE)是慢性多系统自身免疫病,其临床表现极其多样,并具有复杂的发病机制。2022年,风湿免疫领域专家们在SLE发病机制、临床表型和治疗新药等方面取得了许多重要的进展。本期执行主编北京协和医院风湿免疫科主任李梦涛教授携医院风湿免疫科团队,对2022年SLE学术进展进行全面解析。


 全览  
 风湿  
 专栏  
 扫一扫

## 风湿专栏编委会

主 编: 曾小峰  
 执行主编: 李梦涛  
 副主编:  
 古洁若 李彩凤 李梦涛  
 刘 毅 苏 茵 田新平  
 王 迁 武丽君 徐沪济  
 杨程德 张 晓 张志毅  
 张卓莉  
 编 委:  
 戴 冽 丁 峰 董凌莉  
 段利华 段新旺 何 岚  
 黄安斌 姜林娣 孔晓丹  
 李 芬 李 龙 李 芹  
 厉小梅 林 进 刘冬舟  
 刘升云 罗 卉 穆 荣  
 戚芳芳 史晓飞 舒 强  
 帅宗文 孙红胜 王吉波  
 王玉华 魏 蔚 吴华香  
 吴振彪 徐 健 薛 静  
 杨 敏 杨念生 杨娉婷  
 张缪佳 赵 铖 赵东宝  
 朱 剑 朱小春  
 多学科编委:  
 蔡后荣 韩 飞 邱 伟  
 张建中 周建华

(按姓名拼音为序)




快速缓解 个体化用药 新选择

## 基础研究

### 基础理论研究取得突破性进展

#### IFN- $\gamma$ 相关基因表达增加

近年来,单细胞RNA测序成为狼疮机制研究的新兴方法。

美国加州大学Perez RK等研究发现SLE患者纯真CD4<sup>+</sup>T细胞减少,而GZMH<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞比例增加,他们进一步采用多重单细胞RNA测序技术分析了8种免疫细胞转录组信息发现,单核细胞的I型干扰素刺激基因(ISG)表达水平更高,且ISG表达水平与纯真CD4<sup>+</sup>T细胞数

量呈负相关。

日本东京大学的Nakano M等进一步利用SLE队列进行了多达27种循环免疫细胞的单细胞RNA测序分析,发现近半数的I型干扰素(IFN- $\gamma$ )相关基因在中性粒细胞系的细胞中表达最高,SLE活动以及脏器受累具有细胞类型特异的表达特征。

其中,肾脏受累相关的髓系表达特征将有可能成为潜在的药物研发方向。

#### TLR7 变异激活 B 细胞致病

澳大利亚学者首次在一例严重的SLE儿童患者身上发现Toll样受体7(TLR7)基因的功能获得性基因变异TLR7<sup>Y264H</sup>,并在其他SLE患者身上发现类似变异。

该变异选择性地增加了鸟嘌呤和2',3'-cGMP的敏感性,而增强的TLR7信号传导驱动B细胞受体,激活B细胞的异常存活。该基因变异在引入小鼠时,足以引起小鼠

狼疮,而MyD88(TLR7信号下游适配子)的缺乏可逆转病情。

该研究提示,TLR7及MyD88可作为狼疮的潜在治疗位点。

#### 分子分型预测复发和缓解

英国牛津大学Daniel Toro-Domínguez等利用6100例SLE患者及750例健康对照的基因分析结果及临床信息,构建了一项基于不同基因表达模式的分子分型评分系统,称为MyPROSLE。该系

统评分可用于评估不同临床表现,并可预测复发及长期缓解的可能,可进一步指导临床诊疗。

#### TCR 异常影响肠道菌群致病

T细胞受体(TCR)信号异常和肠道失调可能与SLE的发病有关。日本学者发表在《关节炎与风湿病》的研究表明,TCR信号的缺乏可改变肠道菌群,并通过驱动Th17细胞的分化触发系统性自身免疫。

(下转 B7 版)

## SLE 患者妊娠期规范管理迫在眉睫

妊娠一直是SLE患者和临床医生所面临的挑战。美国最新研究纳入255例SLE妊娠患者,研究者发现,SLE患者子痫前期和早产发生率是健康对照组的5倍,且在过去30年里并未得到明显改善,因此,SLE患者妊娠期规范管理迫在眉睫。

### 发布指南、布局研究 NCRC-DID 在行动

国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(NCRC-DID)框架下成立的中国风湿免疫病相关生殖及妊娠研究委员会(CHOPARD),重点关注风湿病患者的生殖功能保护、妊娠期规范管理、子代健康等。委员会组织

全国近百家中心建立风湿免疫病妊娠专病门诊,开展风湿免疫病合并妊娠前瞻性注册研究。

2022年,在《中华内科杂志》和《中华妇产科杂志》同期发布《中国系统性红斑狼疮生殖与妊娠管理指南》,聚焦13个临床问题,强化SLE患者围妊娠期规范管理,严格把握妊娠适应证和禁忌证,孕期密切随访严密监测病情变化,以期减少SLE与妊娠之间的相互影响,降低妊娠并发症发生率、最大限度地提高妊娠成功率和母婴存活率。

### CHB 研究进展

在抗SSA抗体相关先天性心脏传导阻滞

(CHB)方面,ARD发表关于基因组学研究发现,胎儿易感基因DNAJC6可能与CHB密切相关。DNAJC6所编码的蛋白Auxilin功能缺陷在细胞、动物实验中均证实与胎儿心肌细胞钙离子稳态密切相关。

进一步揭示抗SSA导致CHB可能的致病机理;同时,一项纳入130例CHB患者的回顾性研究再次证实地塞米松治疗的有效性。

## 主要致死并发症预后可改善

肺动脉高压(PAH)是SLE的严重并发症及主要死亡原因之一,针对患者进行精细化风险分层及精准干预,将有助于改善患者长期预后。

### 基线风险分层有效判断预后

由CSTAR牵头进行的一项全国多中心队列研究,共纳入SLE-PAH患者310例。研究针对3种PAH风险分层模型进行队列验证。结果表明,基线风险分层可有效预测患者长期预后。治疗1年内风险分层降至临床低危组,将有效改善患者长期预后。研究首次在SLE-PAH中验证风险分层模型对于SLE-PAH预后的价值,将进一步指导SLE-PAH分层、精准治疗方案的制定,

改善患者长期预后。

### 肺高压界值重新定义

2022版ESC/ERS肺动脉高压诊治指南发布,针对肺高压(PH)的血流动力学诊断标准进行了更新。肺动脉平均压诊断界值下调为>20 mmHg,肺血管阻力的界值下调为>2 Wood单位。PH的重新定义对PH早期干预具有重要意义。

新指南推荐初诊PAH患者进行三分层风险评估,强调初诊病情评估的全面化、精确化。随访PAH患者,推荐采用四分层风险评估,并对分类指标进行简化,利于治疗方案调整。新指南纳入CSTAR牵头的两项CTD-PAH研究,填补了CTD-PAH领域研究空白。