

(上接 B6 版)

神经精神狼疮

基础研究进展

一篇发表在《风湿年鉴》的文章利用狼疮易感小鼠和患者数据研究应激对神经精神狼疮(NPLE)病理生理学的影响。

结果提示,内侧前额叶皮层中的小胶质细胞 IL-12/23 轴可能与弥漫 NPLE 的发病机制和治疗靶点有关。一篇发表在《关节炎与风湿病》上的研究表明,脂质运载蛋白 2、M-CSF、IgM 和补体 C3 是 NPSLE 有诊断潜力的 CSF 生物标志物。

另一篇发表在《关

节炎与风湿病》上的研究表明,T 细胞特别是脉络丛浸润抗原特异性 T 细胞,对小鼠 NPLE 的发病机制起了作用,这表明 T 细胞的调节可能是一种潜在的治疗策略。

临床研究进展

西班牙风湿病学会一项纳入 412 例中枢神经系统 NPLE 患者的回顾性注册研究表明,疾病过程中出现主要中枢神经系统 NPLE 导致较高的死亡率,这可能因个体神经精神表现而不同。脑血管病和器质性脑综合征与最高死亡率

相关。

影像学研究表明,NPLE 患者脑室周围具有更高的白质高信号(WMH)体积和更复杂的 WMH 形状。这一发现在炎症性 NPSE 患者中尤为重要,表明不同或更严重的潜在病理生理异常。

中国系统性红斑狼疮研究协作组(CSTAR)的一项研究提示,抗核糖体(RibP)抗体阳性与基线较高比例的神经受累相关;并且随访期间,抗 RibP 抗体阳性的患者更容易累及神经精神损害。

北京协和医院发表

SLE 合并脊髓炎(TM)文章提示, TM 起病的严重程度以及存在脑脊液低糖现象与 SLE 相关 TM 患者的预后较差有关。SLE 相关 TM 患者长期复发率相对较高。

SLE 的心血管病风险仍是本年度的合并症研究热点。《柳叶刀》发表了 Conrad 等基于英国 CPRD 数据库的研究发现,SSc 和 SLE 患者的心血管病(CVD)风险最高,分别为 3.59 和 2.82。

四举措控制 SLE 合并心血管病

SLE 合并心血管病有药可防

一项关于 SLE 患者 CVD 风险的 Meta 分析发现,狼疮患者 CVD 的风险为正常人 2.24 倍。Kain 等用基于蛋白-蛋白相互作用(PPI)的孟德尔随机化(MR)法,阐明了 SLE 和 CVD 之间具有因果关系的各种分子途径,确定了可能导致这两种病理改变的生物学途径,揭示了在 SLE 中治疗 CVD 可行的干预措施。

法国 PLUS 队列研究探讨了 sCD163 对 SLE 患者发生 CVD 的预测作用。研究发现,基线 sCD163 > 263 ng/ml 的患者发生 CVD 的风险为 2.7 倍。

英国的一项研究探讨了外周血管的斑块评估对于 SLE 患者 CVD 的预测作

用。研究发现,基线的斑块面积和分叉情况可预测 SLE 患者未来的 CVD 风险。

《风湿年鉴》发表了一项来自美国的 RCT 研究发现,吡格列酮可改善血管弹性及多种代谢指标,有前景在 SLE 患者中作为减少 CVD 发生的药物。

原发病和心血管病同治

欧洲抗风湿病联盟(EULAR)发布了风湿和肌肉骨骼疾病,包括 SLE 和 APS 的心血管风险管理建议。推荐应更好地控制 CVD 的传统因素:(1) 血压应控制在 130/80 mmHg 以下,推荐 ACEI/ARB 类药物;(2) 降脂治疗应达标;(3) 根据 aPL 及 CVD 风险选择阿司匹林;(4) 狼疮的原发病应积极控制,激素尽可能的减量,并推荐加用羟氯喹治疗。

狼疮肾炎

BAFF 和干扰素通路是狼疮肾炎研究热点

近年来,B 细胞激活因子(BAFF 也称为 BlyS)和 IFN 通路均为 SLE 及 LN 发病机制及治疗学研究领域的热点。研究发现,IFN- I 在增殖型 LN 患者肾脏组织及外周血单核细胞(PBMC)中均有高表达。

多个信号通路有望产新药

一项来自日本的分层研究显示,在 SLE 患者中,血清中高 BAFF 水平提示 LN,而高 IFN- I 水平则主要与血液及皮肤受累相关。增殖型 LN 患者肾脏组织中 BAFF 及 BAFF 受体存在高表达。

BLISS-LN 研究已经揭示抑制 BAFF 通路对活动性 LN 的疗效,Synbiose 系列临床研究关注 CD20 单抗联合 BAFF 抑制剂治疗包括

LN 在内的重型 SLE 的疗效,其 III 期临床研究正在进行中。

IFN- I 抑制剂 Anifrolumab 的 II 期临床试验显示了其在 LN 中可能的疗效。研究提示,高剂量组 52 周 LN 完全缓解率相比于安慰剂组有显著差异。其他报道的 LN 潜在治疗靶点包括单核巨噬细胞、CD6-ALCAM(活化的白细胞黏附分子)通路等。

传统免疫抑制剂

在传统免疫抑制剂治疗领域,来自中国的研究显示来氟米特可作为 LN 的维持治疗选择,其作用与硫唑嘌呤相当。一项荟萃分析提示他克莫司每日 3 mg 的剂量作为诱导缓解治疗,安全性与疗效与吗替麦考酚酯相当。

狼疮肾炎其他治疗方案

mTOR 异常激活被认为与 SLE 及 LN 发病相关,一项小规模队列研究显示 mTOR 抑制剂西罗莫司对 SLE 及 LN 患者的长期疗效良好,其可以降低 LN 患者尿蛋白水平,改善血清学指标以及助减激素。

SGLT2 抑制剂达格列净在其他疾病领域被证实有肾脏和心脏保护作用,一项 I / II 期临床研究初步显示了其在 SLE 及 LN 治疗中的安全性,其有效性尚待进一步证实。

针对复发、难治性 LN,近年来有报道的新型治疗方案包括 CD38 单抗、小剂量 IL-2、补体 C5 单抗、BTK 抑制剂泽布替尼、间充质干细胞治疗以及 CAR-T 治疗等。

血液系统

SLE 累及血液系统临床风险评估进展显著

免疫性血小板减少性紫癜可转化为 SLE

2022 年,SLE 血液系统病变方面的进展主要集中于临床风险评估方面。

韩国的一项回顾性队列研究显示,130 例原发性免疫性血小板减少性紫癜(ITP)患者在中位时间 74.5 个月的随访过程中,有 7.7% 进展为 SLE。

年龄 <40 岁、有脏器出血

表现、抗核抗体滴度 ≥ 1:160 是进展为 SLE 的危险因素。

初治后易复发

希腊“Attikon”SLE 队列的数据显示,狼疮血液系统受累患者中严重血液系统病变者占 13.67%,重度血小板减少症(血小板计数 < 30 × 10⁹/L)、重度自身免疫性溶血性贫血(血红蛋白 < 80 g/L)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)样综合征是最常见的严重血液系统病变表现。

严重血液系统受累患者经过初始治疗缓解

后有 53.7% 出现了病情复发,应用免疫抑制剂治疗可明显减少复发风险。

5 指标构建 SLE 难治性血小板减少症模型

吉林大学的一项研究构建了 SLE 难治性血小板减少症的风险预测模型,该模型纳入了妊娠、重度血小板减少、补体 C3 减低、IgG 型抗心磷脂抗体阳性、自身免疫性溶血性贫血 5 个指标,经内部验证和外部验证,显示该模型对 SLE 相关血小板减少症患者中难治性病变的发生有良好的预测效能。

新疗法

SLE 患者新的治疗选择层出不穷

CAR-T 细胞治疗

2021 年,已有文献报道抗 CD20 CAR-T 细胞治疗成功应用于难治性 SLE 患者。2022 年,Nature Medicine 报道了 5 例难治性 SLE 患者在应用抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后实现长达 1 年的无药缓解,并且仅有 1 例出现轻度炎症因子释放综合征的不良反

I 型干扰素受体拮抗剂

阿尼鲁单抗(Anifrolumab)于 2021 年 8 月已获 FDA 批准用于 SLE 的治疗,是继贝利尤单抗后第 2 个获批用于 SLE 治疗的生物制剂。

在最新 III 期临床试验事后分析中,进一步证实了阿尼鲁单抗在中重度 SLE 患者中的有效性和

安全性,且不论其 I 型干扰素基因表达水平高低与否,均较标准治疗组有更好的疗效。

泛素连接酶复合物调节剂

Iberdomide 是一种含有 cereblon 的 E3 泛素连接酶复合物的调节剂。它可促进 Ikaros(IKZF1)和 Aiolos(IKZF3)的蛋

白酶体降解。IKZF1 和 IKZF3 与 SLE 的发病密切相关,并在 SLE 患者的细胞中过度表达。

基于此,Iberdomide 或可作为 SLE 的有效治疗药物。

《新英格兰医学杂志》发表了 Iberdomide 治疗 SLE 的 II 期临床试验,与标准治疗组相比,

Iberdomide 高剂量治疗组在 24 周时有更高的 SRI-4 应答率(54% 与 35%)。我们期待后期更大规模的临床试验进一步证实其在 SLE 治疗中的作用。

靶向 BDCA2 单抗

2022 年,《新英格兰医学杂志》发表了另一

个新药 Litiflimab(一种抗 BDCA2 的人源化单克隆抗体)用于治疗皮肤型红斑狼疮的 II 期临床试验结果。

其结果表明,在 16 周的皮肤活动性方面,Litiflimab 治疗组优于安慰剂组。因此,也表明 Litiflimab 将可能成为难治性皮肤型狼疮的新药。