

(上接 B6 版)

类风关 头对头 难治类风关新药好还是老药佳?

这是一项头对头比较 TLL-018 和托法替尼在活动性 RA 患者中疗效的 II a 期研究。101 例患有中度至重度活动性 RA 且对甲氨蝶呤反应不足或不耐受的患者进行了随机分组,分别接受每天 2 次口服 TLL-018 10 mg、20 mg、30 mg 或托法替尼 5 mg。治疗 12 周后,达到 ACR50 标准的患者继续相同治疗,未达到的患者更改治疗方式。主要终点

是在第 12 周达到 ACR50 患者比例。

101 例患者进行了随机分组,其中约 50% 患者之前也接受过生物制剂疗法,约 30% 的患者之前接受过 JAK 抑制剂。在第 12 周,TLL-018 治疗组(10 mg、20 mg 和 30 mg,分别为 48.0%、65.4% 和 72.0%)的 ACR50 应答率高于托法替尼组(41.7%)。TLL-018 的 20 mg 和 30 mg 在统计学上优于托法替尼

($P < 0.05$)。在第 12 周,达到临床缓解患者比例分别为 10 mg、20 mg、30 mg TLL-018 组和托法替尼组的 39.1%、37.5%、57.2% 和 17.4%。TLL-018 20 mg 显著改善了在第 12 周末达到 ACR50 标准的患者的疗效。治疗期间最常见的治疗相关不良事件是 TLL-018 或托法替尼治疗患者中的高脂血症和呼吸道感染。在托法替尼治疗组有 1 例恶性肿瘤。

曾小峰教授点评

目前批准用于 RA 的治疗方法中,均不能使 50% 以上的患者达到 ACR50 标准,且 5%-20% 的 RA 患者使用两种及以上靶向治疗仍反应不佳,被认定为

难治型 RA。TLL-018 是一种高度选择性的双 JAK1/TYK2 抑制剂,其 TYK2 活性可能对疗效有益。本研究中 TLL-018 20 mg 和 30 mg 比托法替尼疗效更优,

表明除 JAK1 外, TYK2 的抑制增强了疗效。TLL-018 耐受性良好,无任何意外的安全问题。TLL-018 的 20 mg 和 / 或 30 mg BID 在难治型 RA 中值得再研究。

皮肤科 皮肤炎合并间质肺 肺内肺外冰火两重天

北京协和医院风湿免疫科师佳博士代表王迁教授团队进行会议发言,《单核细胞来源的巨噬细胞在抗 MDA5+DM 合并 RP-ILD 的患者肺部积聚:通过单细胞 RNA 测序揭示促炎和促纤维化表型》。

抗黑色素瘤分化相关基因 5 阳性皮肤炎(抗 MDA5+DM)是一种罕见的炎症性自身免疫性疾病,常合并快速进行性间质性肺病(RP-ILD),预后极差。研究对 3 例抗 MDA5+DM 患者的外周血单个核细胞(PBMCs)和配对的支气管肺泡灌洗液(BALF)进行单细胞测序。

研究显示,外周和肺中异常且显著不同的免疫反应。患者外周的单核细胞主要为 CD14+HLADR^{low} 表型,这群细胞比例与患者的炎症指标正相关。

抗 MDA5+DM 患者组织驻留巨噬细胞比例减少,肺内主要为外周招募的单核细胞,及肺泡巨噬

细胞升高,可能是触发肺内细胞因子风暴的主要来源。抗 MDA5+DM 合并 RP-ILD 患者外周和肺内显著不同的免疫反应:外周免疫瘫痪而肺内过度活化,提示靶向单核巨噬细胞、抑制其免疫活化,或阻断单核细胞招募至肺可能是潜在的治疗策略。

王迁教授点评

抗 MDA5+DM 合并 RP-ILD 与重型 COVID-19 存在许多相似之处,比如肺部影像学变化、细胞因子风暴和抗 MDA5 抗体的出现。这篇研究进一步

发现了两者的相似性:免疫反应中的肺和外周的巨大差别。因此对抗 MDA5+DM 合并 ILD 发病机制的研究可能对病毒引起或免疫介导的 ILD 具有参考意义。

IgG4 相关疾病

IgG4 相关疾病怎么维持治疗?

北京协和医院风湿免疫科彭琳副教授代表张文教授团队报告《稳定期 IgG4 相关疾病患者免疫抑制剂和小剂量激素的减停药研究(Wins IgG4-RD 研究)》。

大多数 IgG4 相关疾病(IgG4-RD)患者对糖皮质激素(GCs)反应良好,但停用 GCs 后,复发率高。与单独使用 GCs 相比,联合应用免疫抑制剂(IMs)可以降低复发率。但在长

期稳定 IgG4-RD 患者中,IMs 的维持作用尚不清楚。这项研究是由研究者发起、多中心、开放标签的随机对照试验。共纳入 146 例 GCs 联合 IMs 维持治疗临床病情稳定至少 12 个月的 IgG4-RD 患者,随机分为三组,即停药组、IMs 单药组和 GCs 联合 IMs 组。比较三组患者 18 个月内复发率、IgG4-RD 疾病活动指数(RI)、医生总体评分

(GPA)及实验室指标。停药组 25/48(52.1%)的患者出现疾病复发,显著高于 IMs 单药组 7/49(14.2%)和 GCs 联合 IMs 组 6/49(12.2%)($P < 0.001$)。停药组的 RI 评分、PGA 评分变化均显著高于另外两组。该研究证实了在长期稳定的 IgG4-RD 患者中免疫抑制剂联合或不联合小剂量激素,均优于停药组,有助于预防疾病复发。

张文教授点评

IgG4-RD 是近 10 多年来新近认识的疾病,在治疗领域尚缺乏大样本的循证医学证据。这是国际上首项研究稳定期

果证实了 IMs 在维持治疗中的作用。该研究存在一定的局限性,包括这是开放性标签研究、免疫抑制剂多元化。单用 IMs 和联合治疗组复发率相似,由于样本量受限,尚无法

得出非劣效性的结论。通过该项研究,证实了 IMs 在疾病维持治疗中预防复发中的作用,为 IgG4-RD 治疗领域提供了一项高质量循证医学证据,将为患者带来获益。

图片新闻



张文教授(左二)作为唯一来自中国的基金会成员参加了国际首个 IgG4 相关性疾病基金会(IgG4ward!)于 11 月 11 日在美国圣地亚哥举办的成立仪式。该基金会由美国哈佛大学医学院 John Stone 教授发起,目前共 13 位董事,由 8 位来自美国、英国、意大利、日本和中国的临床医生,1 位患者照顾组织成员和 4 位来自美国和英国的患者组成。基金会的宗旨为专门致力于 IgG4 相关性疾病的研究和患者的照顾,推动该领域的发展,造福患者。

田新平教授(右一)代表中国参加了国际血管炎临床研究联盟(VCRC)年会,介绍了我国正在进行的血管炎相关临床研究,并作为国际血管炎临床研究专家之一,参加大血管炎临床研究存在的问题与挑战的专家讨论。



血管炎 20 岁的人 50 岁的血管 血管偷偷变老怎么破?

北京协和医院风湿免疫科方承隆博士代表田新平教授团队报告题目《IL-6-线粒体 STAT3-MFN2 通路介导了大动脉炎患者早发血管平滑肌细胞衰老》。

大动脉炎(TAK)是一种主要累及主动脉及其主要分支的大血管炎。血管老化表现在患者中十分常见并严重影响患者预后,是否因 TAK 持续的血管炎症促使血管细胞发生衰老?血管平滑肌细胞(VSMC)的衰老是研究重点。

组织学水平 在 TAK

血管组织中存在细胞衰老信号通路上调; TAK 患者 VSMC 的细胞衰老信号更明显;在衰老相关分泌表型中,两种衰老相关的促炎因子 IL-6 及 IL-8 在 TAK 组织的血管中显著增高。

体外细胞培养及共培养试验 TAK 炎症环境可显著诱导 VSMC 发生衰老。通过 Bulk 转录组测序、单细胞转录组中 IL-6 信号通路及细胞衰老信号通路活化的相关性分析、体外 IL-6 刺激以及 IL-6 受体敲降等试验,证明 IL-6 信号

与 VSMC 衰老的关系。

细胞器水平 TAK 患者 VSMC 存在衰老相关线粒体功能障碍,体外试验证实 IL-6 信号与之密切相关。

分子机制 IL-6 刺激上调线粒体融合相关蛋白 MFN2 及 pi-STAT3(Tyr705)表达; pi-STAT3(Tyr705)定位于线粒体,促使 VSMC 线粒体过度融合及衰老相关线粒体功能异常发生。最后, MFN2 抑制剂及线粒体 STAT3 抑制剂可在体外组织中显著改善 VSMC 衰老及衰老相关分泌表型。

田新平教授点评

本研究从 TAK 患者血管过早老化这一临床问题出发,在信号通路及分子机制方面进行了一系列

探讨,提出了相应的潜在干预靶点,下一步可考虑在动物实验中验证,并探索 IL-6 与其他促炎性细胞

因子对于 VSMC 衰老的协同效应;血管细胞衰老对血管局部浸润免疫细胞的影响也值得进一步探讨。

白塞病

基因芯片技术探索白塞病发病机制

北京协和医院风湿免疫科王之冕博士代表郑文洁教授团队报告的题目为《白塞病中 lncRNA PIGL-217 通过靶向 miR-5008-5p 抑制 FoxO1 调节 Th17 分化》。白塞病(BD)累及眼、心血管、消化道和中枢神经系统者致残、致死率高。BD 发病机制尚不明确。

表达差异 研究探索了 BD 患者和健康对照(HC) Th17 细胞表达差异,发现 BD 外周血 Th17 细胞比例增多,且与疾病活动度相关。为探究相关机制,对初治活动 BD 患者和年龄性别匹配 HC 的外周初

始 CD4+T 细胞进行基因芯片测序,发现转录因子 FoxO1 在 BD 组表达下调,且沉默或过表达 FoxO1 能直接调控 Th17 分化水平。

构建共表达网络 通过转录组结果构建 lncRNA 和 FoxO1 共表达网络,筛选出关键基因 PIGL-217。PIGL-217 间接调控体外诱导的 Th17 细胞比例,并可能作为 miRNA 海绵发挥功能。在 miRanda 预测 PIGL-

miRNAs-FoxO1 网络的基础上,通过双荧光素酶报告基因实验证实 miR-5008-5p 同时识别 PIGL-217 和 FoxO1 的 3' UTR 区域。

在 BD 初始 CD4+T 细胞中,下调的 PIGL-217 通过充当 miR-5008-5p 的海绵调控 FoxO1 靶基因表达,从而作为竞争性内源性 RNA 发挥作用,影响效应 T 细胞分化,参与 BD 发病。

郑文洁教授点评

该研究在国内外首次运用基因芯片技术,聚焦 BD 初始 CD4+T 细胞转录组异常。

该研究不仅补充了 BD 非编码转录组学数

据,为解析 lncRNA 如何在 BD 背景下发挥生物学作用提供了新的见解,还提示了 lncRNAs 作为 BD 临床生物标志物和潜在治疗靶点的潜力。