

细数 2021 年系统性红斑狼疮七大方面进展

▲国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心 北京协和医院风湿免疫科 张上珠 赵久良 白炜 姜楠 黄琛 周佳鑫 王紫倩 王迁 田新平 李梦涛 曾小峰

1 狼疮肾炎基础研究和新药进展多

发病机制及预后 一些可能与狼疮肾炎(LN)发病相关的因素被鉴别出来,如LN患者尿液蛋白和肾脏活检标本中IL-16升高可能与LN相关。LN患者尿液表皮生长因子(EGF)水平减低或基质金属蛋白酶7(MMP7)水平升高与LN患者预后不良相关。而在LN患者中肾脏组织蛋白质甘露糖基化水平升高,可预测其慢性肾脏病进展。此外,另一项研究表明抗TLR7抗体对狼疮小鼠肾炎有保护作用。CSTAR队列的研究表明,SLE患者肾脏受累与瘢痕性脱发呈负相关。

新药方面 标准治疗(SoC)基础上仍有病情活动的LN患者怎么办?多项试验都探索了新药的应用。其中,钙调磷酸酶抑制剂Voclosporin、新型CD20单抗奥妥珠单抗和I型干扰素受体单抗Anifrolumab(该研究还未达主要终点)均被观察到可提高肾脏缓解率。

2 三成 SLE 患者神经精神事件归因狼疮

神经精神狼疮(NPLE)患者 NP 事件归因进展 评估NPLE的一个关键问题是难以辨别患者的神经精神(NP)表现是否真的是由于SLE本身所致,因此SLE的NP事件归因模型是研究热点。

一项应用NP归因模型发表的研究表明:1827例SLE患者中52.3%发生NP事件,31.0%NP事件归因于SLE。除头痛外,归因于SLE的NP事件比其他NP事件缓解率更高。北京协和医院一项研究表明:高疾病活动性和抗核糖体P蛋白抗体阳性率可能是NPLE的危险因素。肾功能不全和高疾病活动性是NPLE患者预后差的预测因素。

影像学 NPLE不同表型与潜在结构脑MRI改变的不同模式有关,NPLE的炎症表型与脑体积变化相关。

基础方面 NPLE患者血清神经丝轻链(sNfL)水平显著高于无NP表现的SLE患者,它可能补充SLE患者疑似NP受累的诊断检查。

2021年,《中国系统性红斑狼疮发展报告2020》出版。该报告由国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(NCRC-DID)和国家风湿病数据中心(CRDC)共同发起并撰写,首次对十年来我国系统性红斑狼疮(SLE)的诊治现状、临床特点、发展现状、存在问题与挑战、未来展望等方面进行了全方位介绍。报告中指出,我国有100万SLE患者,她们的5~10年生存率虽较以往显著提高,但25~30年后的长期生存率却呈断崖式下降,仅为30%。所以,不断进行SLE相关研究是风湿免疫专家们肩负的使命。本文盘点了2021年风湿免疫领域学者在SLE基础理论和临床研究等方面取得的重要进展。希望为国内风湿免疫科同道提供参考。期待今后,在以往学术进展基础上开展更具临床价值、更深入的研究,惠及更多风湿免疫病患者。



曾小峰 教授



李梦涛 教授

3 生物制剂在 SLE 血小板减少治疗中展现良好前景

发病机制 一项来自阿根廷的研究显示,与没有免疫性血小板减少(ITP)的SLE患者相比,SLE-ITP患者血小板凋亡明显增加;有研究显示,清除血浆中的抗血小板抗体可去除血小板生成抑制。

临床研究 一项来自中国的单中心研究显示,SLE继发血栓性微血管病患者的住院死亡率为13.9%(10/72),血小板减少是死亡的独立危险因素,当血小板低于 $18 \times 10^9/L$ 时死亡风险显著增加。

一篇Meta分析结果表明,抗磷脂抗体(APL)阳性的SLE患者比阴性者更易发生自身免疫性溶血性贫血(AIHA)(20.5%与8.7%)。狼疮抗凝物和IgM型抗 β_2 糖蛋白1抗体阳性也是发生AIHA的危险因素(OR分别为3.37和3.01)。

治疗方面 北京协和医院的一项研究显示,改良小剂量利妥昔单抗方案(200mg隔周一次 $\times 2$ 次)治疗难治性SLE-ITP患者,1年总有效率达到75%。《新英格兰医学杂志》发表的一篇病例报道显示,CD38单克隆抗体——达雷妥单抗对一例SLE继发的难治性AIHA及ITP患者疗效较好。

4 早期识别和干预是 SLE 相关肺动脉高压诊治重点

肺动脉高压诊治进入靶向时代 一项Meta分析总结了在当前靶向药物治疗时代,结缔组织病相关肺动脉高压(CTD-PAH)患者临床特征及预后,结果显示,CTD-PAH患者在靶向药物治疗中可实现明显获益,生存率改善。同时,尽管CTA-PAH患者3年生存率提高至62%,但仍然显著低于其他类型PAH患者,早期识别和积极干预仍然是未来CTD-PAH诊疗的重中之重。

《中国结缔组织病相关肺动脉高压诊治专

家共识》发布 历经2年筹备工作,由北京协和医院风湿免疫科、国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心牵头制定的CTD-PAH诊治专家共识发布。共识基于当前最佳循证医学证据,结合中国国情及人群特征,提出并解答9大临床中亟待解决临床问题,提倡早期筛查、早期确诊和早期干预,重视患者随访与管理。共识旨在提高临床医师对CTD-PAH的认识水平,规范其临床诊治,以期最终改善患者预后。

《中国结缔组织病相关肺动脉高压诊治专

家共识》发表 历经2年筹备工作,由北京协和医院风湿免疫科、国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心牵头制定的CTD-PAH诊治专家共识发布。共识基于当前最佳循证医学证据,结合中国国情及人群特征,提出并解答9大临床中亟待解决临床问题,提倡早期筛查、早期确诊和早期干预,重视患者随访与管理。共识旨在提高临床医师对CTD-PAH的认识水平,规范其临床诊治,以期最终改善患者预后。

5 不良妊娠占三成以上 狼疮复发不容忽视

SLE患者不良妊娠结局发生率为34.5%~40.3%,出现不良妊娠结局、流产、早产、子痫前期的风险分别为2.64、5.85、1.72、3.92,危险因素包括病程短、多胎、狼疮复发、妊娠期高血压、低C3、使用免疫抑制剂。

鉴别诊断 SLE妊娠患者发生子痫会影响妊娠结局,鉴别子痫前期与狼疮肾炎活动具有重要意义。sFlt-1:PIGF在子痫前期组明显升高,而VEGF在狼疮肾炎活动患者中升高,可以用于鉴别妊娠期的子痫前期与狼疮肾炎活动。

影响妊娠期复发因素

SLE在计划妊娠前实现达标治疗可降低复发。SLE患者妊娠期狼疮复发率为24%~40%,与抗SSA、MMF使用相关。妊娠早期的SLEDAS与妊娠中晚期的疾病复发相关。疾病缓解(DORIS)或服用羟氯喹是妊娠期狼疮复发的保护因素,有肾脏受累者风险升高。

治疗方面 SLE患者不良妊娠结局的保护因素是服用羟氯喹;阿司匹林可预防胎儿丢失及早产。贝利尤单抗可增加胎儿活产率,未见血液系统异常、畸形等表现,是SLE妊娠期患者的一种治疗选择。

6 SLE 心血管并发症是热点

SLE心血管并发症仍为本年度的热点。多项研究提示了IL12-STAT4通路在SLE心血管并发症方面的重要地位。

美国一项研究发现,SLE患者的中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)和IL-10水平较健康人群上调,胆固醇外排能力(CEC)和糖蛋白乙酰化(GlycA)也存在调节异常。经Anifrolumab治疗后,SLE患者上述四个异常因子均改善,表明I型干扰素途径在SLE血管病变中起着调控作用,阻断该途

径可降低SLE患者的心血管并发症风险。

北京协和医院的研究者利用RNA测序技术,发现在SLE合并动脉粥样硬化患者中,与动脉粥样硬化相关的信号通路。团队进一步以角蛋白10基因的表达式水平,年龄和高脂血症构建了SLE患者动脉粥样硬化的风险预测模型。此外,一项系统回顾研究提示,和正常人群相比,SLE患者中整体肿瘤的风险要增加18%,并且某些特定器官肿瘤的风险明显增加。

7 T 细胞相关通路成 SLE 发病机制和靶点研究焦点

SLE信号通路研究近期成为热点, T细胞相关成为聚焦点 一项以信号通路为靶向的基因测序研究结果发现,SLE患者与健康对照人群主要在T细胞分化及固有免疫相关的4条信号通路上存在差异。在另一项转录组相关研究发现,SLE患者中I型干扰素通过影响CD8+T细胞代谢导致细胞死亡,为SLE致病可能机制。小鼠模型提示,与TH1和TH2信号通路密切相关的IL-17,可能是SLE患者持续产生多种自身抗体的潜在机制和治疗靶点。

而JAK抑制剂托法替布及巴瑞替尼在小鼠模型研究中均发现其对SLE治疗有效,且会影响T细胞相关通路。此外,在持续缓解的SLE患者中,通过流式技术发现耗竭T细胞比例明显增高,成为潜在预测长期缓解的标志物。

SLE达标预测研究 最新一项单中心随访5年的研究,通过应用机器学习的方式,初步实现了以基线数据预测长期缓解,该研究首次尝试深度学习的方式进行预测模型构建,未来可能替代传统预测模型进一步提高预测的精准度。