

医学参考报

风湿免疫专刊

Rheumatology & Immunology

第六期 NO.06

2022 年欧洲抗风湿病联盟风湿免疫病 相关心血管疾病风险管理建议

编者按：风湿病患者发生心血管疾病的风险高于普通人群，EULAR 于 2010 年制定了针对类风湿关节炎（RA）、强直性脊柱炎（AS）和银屑病关节炎（PsA）患者的心血管风险（CVR）管理建议，并于 2015/2016 年进行更新。越来越多的证据表明，包括痛风、血管炎、系统性硬化症（SSc）、肌炎、混合性结缔组织病（MCTD）、干燥综合征（SS）、系统性红斑狼疮（SLE）和抗磷脂综合征（APS）在内的其他风湿和肌肉骨骼疾病（RMD）患者，心血管疾病发病率和死亡率同样升高。风湿性疾病患者 CVR 升高，并不能通过传统 CVR 因素的流行差异来充分解释，需要针对这类患者量身定制具体的管理建议。

【据《Ann Rheum Dis》2022 年 2 月报道】题：欧洲抗风湿病联盟发布了风湿免疫病相关心血管疾病风险管理建议（欧洲抗风湿病联盟 作者 Drosos GC 等）

近期，欧洲抗风湿病联盟（EULAR）发布了2022 RMD相关CVR管理建议。该建议共涉及4条总体原则和19条详细原则。

*证据水平 (Leo) 和推荐等级: 由专家组表决。所有成员表明了对每项建议的同意程度 (LoA) (0, 完全不同意; 10, 完全同意), 结果取平均值 LoA(SD)。证据水平从 1-5 逐次减弱, 1a: 随机对照试验的系统回顾; 1b: 个体 RCT; 2a: 队列研究的系统回顾; 2b: 个体队列研究 (和低质量 RCT); 3a: 病例对照研究的系统回顾; 3b: 个体病例对照研究; 4: 病例系列和低质量队列和病例对照研究; 5: 没有明确批判性评价的专家意见, 或基于生理学、基础研究或“基本原则”。推荐等级从 A 到 D 依次减弱。

一、总体原则

强调需要提高对 RMD 中 CVR 升高的意识, 定期进行 CVR 筛查、评估和管理可改变的 CVR 因素, 以及进行患者的 CVR 教育, 最大限度实现治疗依从性和改变生活方式。总体原则如下。

1. 临床医师应该意识到 RMD 患者的 CVR 增加, RMD 包括痛风、血管炎、SSc、肌炎、MCTD、SS、SLE 和 APS。对于所有的 RMD 患者而言,降低疾病活动度可能会降低 CVR。LoA (SD): 9.92 (0.39)。

2. 风湿专科医师应与初级保健医师、内科医师或心内科医师等协作，进行患者 CVR 的评估和管理。9.55 (1.2)

3. 应定期对所有 RMD 患者进行 CV 危险因素筛查。风险管理应包括筛查和严格控制 CV 危险因素（如戒烟，控制血压、血脂和糖尿病）。建议在确诊后 6 个月内进行 CVR 评估，并根据患者特征和风险水平进行多次评估。
9.55 (0.84)

4.CVR 患者教育和咨询、坚持治疗和改变生活方式（例如健康饮食和定期运动），对 CVR 管理至关重要。9.88（0.42）

二、关于痛风、血管炎、SSc、肌炎、MCTD 和 SS 患者的 11 条建议

痛风、血管炎、SSc、肌炎、MCTD 和 SS 的建议	LoA (SD)
1. 对于痛风、血管炎、SSc、肌炎、MCTD 和 SS 患者，建议对传统的 CVR 因素进行全面评估。建议使用与一般人群相同的风险评估工具（证据水平：5，推荐等级：D）	9.48 (0.84)
2. 对于 ANCA 相关性血管炎，Framingham 评分可能会低估 CVR。来自欧洲血管协会（EUVAS）模型的信息可以补充修正 Framingham 风险因素，建议予以考虑（证据水平：2b，推荐等级：D）	8.59 (1.50)
3. 对于这六类患者，血压管理应遵循一般人群的管理建议（证据水平：5，推荐等级：D）	9.66 (0.62)
4. 痛风患者应避免使用利尿药（证据水平：5，推荐等级：D）	8.88 (2.06)
5. SSc 患者应避免使用 β 受体阻滞剂（证据水平：5，推荐等级：D）	8.92 (2.11)
6. 对于这类患者，血脂管理应遵循一般人群的管理建议（证据水平：5，推荐等级：D）	9.48 (1.08)
7. 对于这类患者，不推荐使用低剂量阿司匹林进行一级预防。血小板抑制剂治疗应遵循一般人群的使用建议（证据水平：2b/5，推荐等级：D）	9.37 (1.14)
8. 对于痛风患者，建议血清尿酸（SUA）水平控制在 $< 360 \mu\text{mol/L}$ （6 mg/dl），有可能降低心血管事件和心血管死亡风险（证据水平：2b，推荐等级：C）	9.03 (1.34)
9. 从心血管疾病预防角度来看，痛风患者不存在某个特定的具有优势的降尿酸治疗方案（证据水平：1b，推荐等级：B）	
10. 对于 ANCA 相关性血管炎患者，诱导缓解和维持缓解也会降低 CVR（证据水平：2b，推荐等级：D）	9.14 (1.35)
11. 对于巨细胞动脉炎（GCA）患者，通过平衡复发风险和糖皮质激素相关副作用的最佳糖皮质激素治疗方案，也可以降低 CVR（证据水平：2b，推荐等级：D）	9.14 (1.06)

* 对于痛风、血管炎、SSc、肌炎、MCTD 和 SS，建议使用在普通人群中开发的预测工具：包括弗雷明汉风险评估（Framingham FRS）、QRISK3 或系统冠状动脉风险评估（SCORE 评分）

三、关于 SLE 和 APS 患者的 8 条建议

关于 SLE 和 APS 患者的建议	LoA (SD)
1. 对于 SLE 和（或）APS 患者，建议全年评估传统 CVR 因素和疾病相关性危险因素，以指导危险因素的修正（证据水平：2b，推荐等级：D）	9.88 (0.32)
2A. 对于 SLE 患者，较低的血压水平与较低的心血管事件发生率相关，应考虑将目标血压控制在 < 130/80 mmHg（证据水平：2b，推荐等级：C）	9.70 (0.54)
2B. 对于狼疮肾炎患者，建议所有尿蛋白 / 肌酐比值 >500 mg/g 或动脉高压的患者使用 ACEI 或 ARB（证据水平：5，推荐等级：D）	9.51 (0.64)
2C. 对于 APS 患者，血压管理应遵循一般人群的管理建议（证据水平：5，推荐等级：D）	9.81 (0.39)
3. 对于 SLE 和（或）APS 患者，高脂血症治疗应遵循一般人群的治疗建议（证据水平：5，推荐等级：D）	9.70 (0.54)
4A. 基于患者个人 CVR 情况，SLE 患者可能需要与一般人群相同的预防性治疗，包括服用低剂量阿司匹林（证据水平：2b，推荐等级：D）	9.29 (1.37)
4B. 对于无症状抗磷脂抗体（aPL）携带者（不符合血管或产科 APS 分类标准），且具有高危 aPL 特征，无论是否存在传统 CVR 因素，均建议使用低剂量阿司匹林（每日 75 ~ 100 mg）进行预防性治疗（证据水平：2a，推荐等级：B）。	9.44 (0.97)
对于无血栓形成或妊娠并发症史的 SLE 患者：（1）高危 aPL 患者，建议进行预防性低剂量阿司匹林治疗（证据水平：2a，推荐等级：B）；（2）低风险 aPL 患者，可考虑采用低剂量阿司匹林进行预防性治疗（证据水平：2b，推荐等级：C）	

下转第8版▶

本期执行主编简介



林禾 主任医师

现任福建省立医院风湿免疫科主任，福建医学会风湿病分会主委，福建省风湿病联盟主任，中华医学会风湿病学分会第九、第十、第十一届委员，中国医师协会风湿免疫科医师分会第三、第四届、第五届委员。1991年始从事风湿病专业，2006年在医院创建独立的建制风湿免疫专科。目前团队有博士研究生7人，硕士研究生6人，学士2人。近2~3年发表SCI包括2区、3区、4区文章多篇，在研课题多个。

导 读

Meta 分析：成年人多
发性肌炎和皮炎的
心血管事件

2 版

系统性红斑狼疮的免疫异常与心血管疾病风险

3版

TNF- α 通过 LOX-1 和精氨酸酶 2 诱导 RA 内皮功能障碍

新型影像技术在 SpA 中的应用

强直性脊柱炎共患心血管疾病现状及常用药物影响

6版

干燥综合征的生物治疗进展

Nature 子刊文章发现：
靶向肌纤维坏死性凋
亡可改善炎性肌病

广 告

快乐® 硫酸羟氯喹片

**经典的DMARDs药物
——缤纷快乐，一路有您**

【适应症】 本品适用于对类风湿关节炎中小的慢性结节的患者服用以下疾病：
 风湿性关节炎、骨关节炎等炎性关节病、急性或慢性的自身免疫性
 红斑狼疮、干燥综合征以及其它结缔组织病的辅助治疗。

【用法】 口服给药。每日早晚各服一次每次口服二片（每片含有效成分0.1g），
 用温开送下。餐后服用可减少胃肠道不良反应。

【不良反应】 腹痛、腹泻、恶心、呕吐、腹胀、便秘、
 皮疹、脱发、味觉障碍等副作用。

【注意事项】 肝肾功能不全者慎用（见说明书全文）
 本药为处方药，请遵医嘱服用。

上海信谊制药总厂出品
 地址：上海市浦东新区张江高科路2号
 电话：021-51243568
 邮编：201201
 网址：www.shixinyi.com
 热线：800-728-5277

上海信谊制药有限公司
 Shanghai Xinyi Pharmaceutical Co., Ltd.

上海信谊医药有限公司
 Shanghai Xinyi Medicine Co., Ltd.

上海信谊化学工业公司
 Shanghai Xinyi Chemical Industry Co., Ltd.

上海信谊生物技术有限公司
 Shanghai Xinyi Biotechnology Co., Ltd.

上海信谊包装材料公司
 Shanghai Xinyi Packaging Materials Co., Ltd.

上海信谊医疗器械有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Instruments Co., Ltd.

上海信谊医药销售有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Sales Co., Ltd.

上海信谊医药物流有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Logistics Co., Ltd.

上海信谊医药投资有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Investment Co., Ltd.

上海信谊医药控股有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Holding Co., Ltd.

上海信谊医药资产管理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Asset Management Co., Ltd.

上海信谊医药咨询服务有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Consulting Service Co., Ltd.

上海信谊医药培训有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Training Co., Ltd.

上海信谊医药研发有限公司
 Shanghai Xinyi Medical R&D Co., Ltd.

上海信谊医药生产有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Production Co., Ltd.

上海信谊医药销售有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Sales Co., Ltd.

上海信谊医药进出口有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Import & Export Co., Ltd.

上海信谊医药仓储有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Warehouse Co., Ltd.

上海信谊医药运输有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Transportation Co., Ltd.

上海信谊医药配送有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Distribution Co., Ltd.

上海信谊医药零售有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Retail Co., Ltd.

上海信谊医药批发有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Wholesale Co., Ltd.

上海信谊医药代理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Agency Co., Ltd.

上海信谊医药经销有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Dealing Co., Ltd.

上海信谊医药经营有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Operation Co., Ltd.

上海信谊医药管理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Management Co., Ltd.

上海信谊医药服务有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Service Co., Ltd.

上海信谊医药支持有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Support Co., Ltd.

上海信谊医药保障有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Security Co., Ltd.

上海信谊医药安全有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Safety Co., Ltd.

上海信谊医药健康有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Health Co., Ltd.

上海信谊医药福利有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Welfare Co., Ltd.

上海信谊医药慈善有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Charity Co., Ltd.

上海信谊医药公益有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Public Co., Ltd.

上海信谊医药文化有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Culture Co., Ltd.

上海信谊医药体育有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Sports Co., Ltd.

上海信谊医药娱乐有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Entertainment Co., Ltd.

上海信谊医药休闲有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Leisure Co., Ltd.

上海信谊医药旅游有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Travel Co., Ltd.

上海信谊医药会展有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Exhibition Co., Ltd.

上海信谊医药会议有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Conference Co., Ltd.

上海信谊医药展览有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Exhibition Co., Ltd.

上海信谊医药论坛有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Forum Co., Ltd.

上海信谊医药峰会有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Summit Co., Ltd.

上海信谊医药年会有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Annual Meeting Co., Ltd.

上海信谊医药大会有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Congress Co., Ltd.

上海信谊医药节有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Festival Co., Ltd.

上海信谊医药周有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Week Co., Ltd.

上海信谊医药月有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Month Co., Ltd.

上海信谊医药季有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Quarter Co., Ltd.

上海信谊医药半年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Half Year Co., Ltd.

上海信谊医药年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Year Co., Ltd.

上海信谊医药十年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Decade Co., Ltd.

上海信谊医药百年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Century Co., Ltd.

上海信谊医药千年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Millennium Co., Ltd.

上海信谊医药万年有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Eternity Co., Ltd.

上海信谊医药永恒有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Forever Co., Ltd.

上海信谊医药无限有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Infinity Co., Ltd.

上海信谊医药超越有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Transcendence Co., Ltd.

上海信谊医药突破有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Breakthrough Co., Ltd.

上海信谊医药创新有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Innovation Co., Ltd.

上海信谊医药发明有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Invention Co., Ltd.

上海信谊医药发现有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Discovery Co., Ltd.

上海信谊医药探索有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Exploration Co., Ltd.

上海信谊医药研究有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Research Co., Ltd.

上海信谊医药实验有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Experiment Co., Ltd.

上海信谊医药测试有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Testing Co., Ltd.

上海信谊医药检测有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Inspection Co., Ltd.

上海信谊医药评估有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Evaluation Co., Ltd.

上海信谊医药测量有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Measurement Co., Ltd.

上海信谊医药计量有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Metrology Co., Ltd.

上海信谊医药标准有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Standardization Co., Ltd.

上海信谊医药规范有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Regulation Co., Ltd.

上海信谊医药准则有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Guideline Co., Ltd.

上海信谊医药原则有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Principle Co., Ltd.

上海信谊医药理论有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Theory Co., Ltd.

上海信谊医药实践有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Practice Co., Ltd.

上海信谊医药应用有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Application Co., Ltd.

上海信谊医药操作有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Operation Co., Ltd.

上海信谊医药程序有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Procedure Co., Ltd.

上海信谊医药方法有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Method Co., Ltd.

上海信谊医药技术有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Technology Co., Ltd.

上海信谊医药工艺有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Craft Co., Ltd.

上海信谊医药艺术有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Art Co., Ltd.

上海信谊医药科学有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Science Co., Ltd.

上海信谊医药工程有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Engineering Co., Ltd.

上海信谊医药建筑有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Construction Co., Ltd.

上海信谊医药制造有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Manufacturing Co., Ltd.

上海信谊医药加工有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Processing Co., Ltd.

上海信谊医药装配有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Assembly Co., Ltd.

上海信谊医药安装有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Installation Co., Ltd.

上海信谊医药维护有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Maintenance Co., Ltd.

上海信谊医药修理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Repairing Co., Ltd.

上海信谊医药翻新有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Refurbishing Co., Ltd.

上海信谊医药改造有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Renovation Co., Ltd.

上海信谊医药扩建有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Expansion Co., Ltd.

上海信谊医药搬迁有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Relocation Co., Ltd.

上海信谊医药拆除有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Demolition Co., Ltd.

上海信谊医药回收有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Recycling Co., Ltd.

上海信谊医药再利用有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Reuse Co., Ltd.

上海信谊医药循环利用有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Circulation Co., Ltd.

上海信谊医药资源有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Resource Co., Ltd.

上海信谊医药能源有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Energy Co., Ltd.

上海信谊医药动力有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Power Co., Ltd.

上海信谊医药热力有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Heat Co., Ltd.

上海信谊医药电力有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Electricity Co., Ltd.

上海信谊医药燃气有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Gas Co., Ltd.

上海信谊医药供水有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Water Supply Co., Ltd.

上海信谊医药排水有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Drainage Co., Ltd.

上海信谊医药污水处理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Wastewater Treatment Co., Ltd.

上海信谊医药固废处理有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Solid Waste Treatment Co., Ltd.

上海信谊医药环保有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Environmental Protection Co., Ltd.

上海信谊医药节能有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Energy Saving Co., Ltd.

上海信谊医药减排有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Emission Reduction Co., Ltd.

上海信谊医药降耗有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Consumption Reduction Co., Ltd.

上海信谊医药增效有限公司
 Shanghai Xinyi Medical Efficiency Improvement



敬请关注风湿免疫专刊微信

Meta 分析：成年人多发性肌炎和皮肤炎的心血管事件

【据《Rheumatology (Oxford)》2021 年 11 月报道】题：成年人多发性肌炎和皮肤炎的心血管事件——一项观察性荟萃分析研究（川北医学院附属南充中心医院 作者 Xiong A 等）

此项荟萃分析的目的在于评估多发性肌炎（PM）和皮肤炎（DM）患者的心血管（CV）风险是否增加，包括缺血性心脏病（IHD）、脑血管意外（CVA）和静脉血栓栓塞。通过检索 PubMed、Embase 和 Cochrane 数据库，从起始到 2021 年 2 月的相关研究。总共 22 项研究，包含 25 433 例患者被纳入分析。

结果显示，PM/DM 组与普通人群相比，CV 事件的风险显著增加（ $RR=2.37$ ， $95\%CI$ 1.86 ~ 3.02）。男性 PM/DM 患者 CV 事件的 RR 高于女性（ $RR=1.43$ ， $95\%CI$ 1.17 ~ 1.74）。随访 1 ~ 5 年的 PM/DM 患者的 CV 风险明显高于随访 5 ~ 10 年的患者（ $RR=3.51$ ， $95\%CI$ 1.95 ~ 6.32）。北美洲人的 CV 风险增加（ $RR=4.28$ ， $95\%CI$ 2.57 ~ 7.11），高于欧洲人（ $RR=2.29$ ， $95\%CI$ 1.58 ~ 3.31）和亚洲人（ $RR=2.03$ ， $95\%CI$ 1.41 ~ 2.90）。Meta 分析发现，PM 组与 DM 组的 CV 事件风险均升高，PM 组（ $RR=2.35$ ， $95\%CI$ 1.51 ~ 3.66），DM 组（ $RR=2.55$ ， $95\%CI$ 1.66 ~ 3.93）。亚组分析显示：IHD 发病风险显著增加（ $RR=1.76$ ， $95\%CI$ 1.40 ~ 2.21）、CVA 死亡率（ $RR=1.31$ ， $95\%CI$ 1.03 ~ 1.67）和缺血性卒中死亡率（ $RR=1.47$ ， $95\%CI$ 1.26~1.73）显著增加，但出血性卒中死亡率（ $RR=1.43$ ， $95\%CI$ 0.92 ~ 2.21）无统计学意义。同时，CV 事件发生风险明显增加的还包括血栓栓塞（ $RR=4.60$ ， $95\%CI$ 3.17 ~ 6.66），深静脉血栓（ $RR=5.53$ ， $95\%CI$ 3.25 ~ 19.39）和肺栓塞（ $RR=5.26$ ， $95\%CI$ 2.62 ~ 10.55）。

这项荟萃性分析表明，PM/DM 患者，特别是发病 5 年内的男性，CV 风险增加 2.37 倍。PM/DM 可能是 IHD、IS、深静脉血栓和肺栓塞的一个独立风险因素。

（吴燕芳 林禾 编译）

痛风患者使用别嘌醇和苯溴马隆的心血管风险比较

【据《Eur Heart J》2021 年 11 月报道】题：痛风患者使用别嘌醇和苯溴马隆的心血管风险比较（韩国首尔国立大学盆唐医院 作者 Eun Ha Kang 等）

随着痛风患者缺血性心脏病、卒中、心力衰竭相关的心血管事件高发病率和死亡率的风险增加，个体降尿酸药物的相对心血管安全性的信息变得越来越重要。许多研究都集中在黄嘌呤氧化还原酶抑制剂的心血管事件上，很少有研究检测促进尿酸排泄药物的心血管风险。本研究旨在比较痛风患者初始治疗服用别嘌醇和苯溴马隆后的心血管风险。

该研究数据来源于 2002—2017 年韩国国民健康保险索赔数据库，研究者对 124 434 例痛

风患者进行了一项队列研究，这些患者初始分别使用别嘌醇（ $n=103\ 695$ ）或苯溴马隆（ $n=20\ 739$ ）。主要结局是心肌梗死、卒中 / 短暂性脑缺血发作或冠状动脉血运重建的复合心血管终点。

结果显示：在平均 1.16 年的随访中，2 258 例患者发生了复合心血管事件。别嘌醇起始者复合心血管事件的发病率（1.81%/ 年）高于苯溴马隆（1.61%/ 年），风险比为 1.22（ $95\%CI$ 1.05 ~ 1.41）。与苯溴马隆相比，别嘌醇的全因死亡率的风险比为 1.66（ $95\%CI$ 1.43 ~ 1.93）。

该研究表明，与苯溴马隆相比，别嘌醇的使用与非致命性心血管事件和全因死亡率的风险增加有关。

（周梦 林禾 编译）

尿酸是心力衰竭和射血分数降低等不良结局的独立预测因子

【据《Eur J Heart Fail》2022 年 1 月报道】题：达格列净降低尿酸浓度，尿酸是不良结局的独立预测因子（英国格拉斯哥大学 作者 Kirsty McDowell 等）

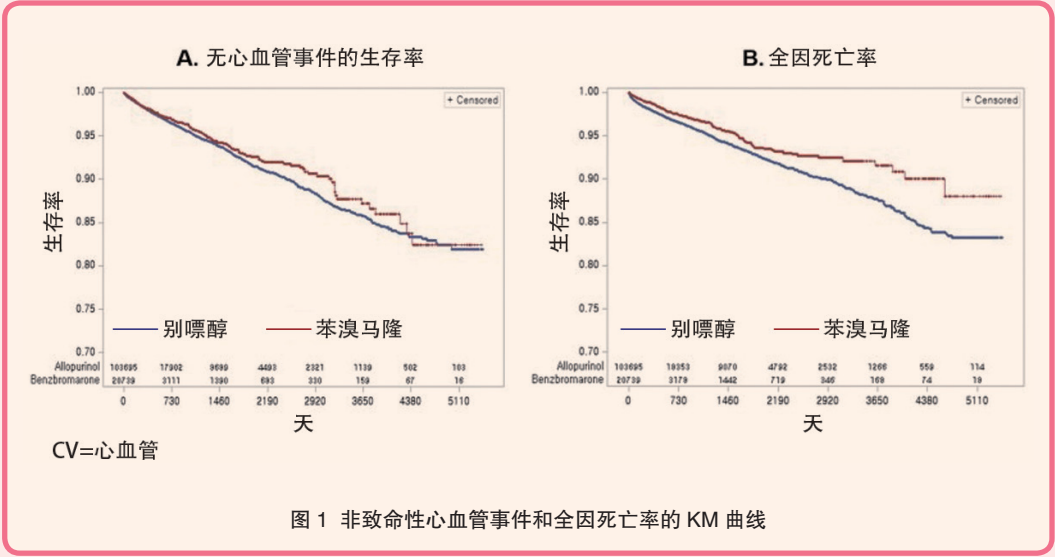
心力衰竭和射血分数降低（HFrEF）患者的血尿酸（UA）水平经常升高，可能导致痛风，并与较差的结局相关。HFrEF 患者降尿酸治疗是可取的，而钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂可能具有这种效果。DAPA-HF 试验旨在检查 UA 与 HFrEF 患者结局之间的关联，以及达格列净对 HFrEF 患者 UA 的影响。

研究人员对 3 119 例患者进行 Cox 回归分析，分析 UA 与心血管死亡或心力衰竭恶化的主要复合结局、其组成部分及全因死亡率之间的关系，还评估了 12 个月内 UA 与基线检查时的变化。

结果显示，第三组患者（ $UA \geq 6.8\text{ mg/dl}$ ）与第一组（ $UA < 5.4\text{ mg/dl}$ ）相比，年龄更小（ $66.3 \pm 10.8\text{ vs } 68 \pm 10.2$ 岁），男性更多（83.1% vs 71.5%），肾小球滤过率更低 [$58.2 \pm 17.4\text{ vs } 70.6 \pm 18.7\text{ ml/ (min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]，更经常使用利尿药。UA 越高，主要转归的风险越高（校正后第三组与第一组的风险比为 1.32， $95\%CI$ 1.06 ~ 1.66， $P=0.01$ ）。每增加 1mg/dl UA 浓度，心力衰竭住院和心血管死亡的风险分别增加 7% 和 6%（ $P=0.04$ 和 $P=0.07$ ）。样条分析显示，超过 7.09 mg/dl 的 UA 临界值，风险呈线性增加。与安慰剂相比，达格列净在 12 个月内将 UA 降低了 0.84 mg/dl（ $95\%CI$ -0.93 ~ -0.74）（ $P < 0.001$ ）。无论基线 UA 浓度如何，达格列净都能改善结局。

该研究表明，在接受良好治疗的 HFrEF 人群中，尿酸仍然是预后较差的独立预测因子。达格列净降低了 UA 并改善了结局，与 UA 浓度无关。

（周梦 林禾 编译）



医学参考报	风湿免疫专刊									
理事长兼总编辑：巴德年 副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 理事会秘书长：周 赞 社 址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403 邮 编：100055 总 机：010-63265066 网 址：www.yxckb.com	主 编：栗占国		顾 问：伍沪生 张奉春		顾越英		刘升云 齐文成		孙尔维 孙红胜	
	李 茹		李 洋		李 小霞		李 忆农		李 占全	
	李振彬		李梦涛		李彩凤		李彩萍		李鸿斌	
	杨岫岩		杨念生		吴振彪		何 岚		何东仪	
副 主 编：（按姓氏笔画排序） 苏 茵 张志毅 曾小峰 鲍春德	古洁若		朱 平		孙凌云		张 岩		张风肖	
	赵 岩		徐沪济		黄慈波		林 禾		林 玲	
	赵 铨		胡绍先		段新旺		张莉芸		竺 红	
	袁国华		贾俊峰		柴克霞		侯 勇		施春花	
常 务 编 委：（按姓氏笔画排序） 左晓霞 毕黎琦 李兴福 杨程德 张 烜 张缪佳	王 轶		王吉波		王国春		路跃武		詹 锋	
	刘 毅		李小峰		李向培		魏 蔚		崔刘福	
	肖卫国		吴华香		张 晓		靳洪涛		董凌莉	
	武丽君		赵东宝		陶 怡		管剑龙		戴 冽	
编 委：（按姓氏笔画排序） 方勇飞 厉小梅 石柱秀 白玛央金 冯学兵 吕良敬	于清宏		王永福		王晓非		本期执行主编：林 禾		李 茹 李 静	
	帅宗文		叶 霜		田新平		主编助理：丛阿鹏		编辑部主任：丛阿鹏	
	吕昭萍		朱 剑		向 阳		投稿邮箱：c011402@126.com			

系统性红斑狼疮的免疫异常与心血管疾病风险

【据《Semin Immunopathol》2022 年 5 月报道】题：系统性红斑狼疮的免疫异常与心血管疾病风险（美国国立卫生研究院关节炎、肌肉骨骼疾病与皮肤病研究所作者 Christopher B Oliveira 等）

系统性红斑狼疮（SLE）是一种慢性自身免疫综合征，SLE 患者的死亡率约为一般人群的 2 倍。尽管感染和严重疾病活动仍然是 SLE 死亡的主要原因，但 SLE 患者死于心血管疾病（CVD）的风险在显著增加。SLE 患者发生卒中和心肌梗死的风险比一般人群高 2 ~ 3 倍。有研究显示，35 ~ 44 岁的 SLE 妇女心肌梗死的发生率增加了 52 倍。SLE 的 CVD 高风险与免疫功能失调密切相关。

一、先天免疫系统失调

先天免疫系统在 SLE 发病机制中的作用值得关注，近期的研究表明中性粒细胞、中性粒细胞胞外陷阱（NETs）和干扰素（IFN）信号转导是疾病进展的驱动因素。

低密度粒细胞（LDGs），作为 SLE 中性粒细胞的一个独特亚群，与非钙化斑块增加、动脉壁炎症增加和高密度脂蛋白（HDL）功能降低有关，形成 NETs 的能力增强。LDGs 和 NETs 可能通过介导更强的细胞毒性诱导内皮细胞凋亡和破坏内皮祖细胞使修复机制受损而导致内皮功能障碍。NETs 还可促进浆细胞样树突状细胞（pDCs）分泌 IFN- α 。I 型 IFN 通过直接和间接毒性损伤内皮祖细胞。

IFN- α 信号通路通过转录调控内皮一氧化氮（NO）合酶的表达干扰 NO 信号转导，NO 生成障碍，导致内皮功能障碍。IFN 信号也可能与血小板活化失调有关。表现为 I 型 IFN 刺激基因表达上调，与血管疾病相关的小血小板活化标志物表达增加，通过活化血小板参与 SLE-CVD 的发病机制。此外，血小板活化可通过产生 CD154 刺激 pDCs 进一步促进 IFN- α 信号。IFN- α 启动已被证明通过上调巨噬细胞清除受体 A 类的表达，促进巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取，增加泡沫细胞的形成。这些发现表明 I 型 IFN 信号通路在 SLE-CVD 的发展中具有独特的致病作用。

巨噬细胞在动脉粥样硬化发病机制中的中心作用在 SLE-CVD 的先天免疫失调发病机制中也值得考虑。在 SLE 中，巨噬细胞向促炎 M1 巨噬细胞的极化增强，可能部分是由氧化的 HDL 驱动的。胆固醇结晶可被巨噬细胞吸收，并通过 NLRP3 炎症小体诱导炎症，导致细胞因子的分泌。一项小鼠研究表明，NETs 可作为巨噬细胞因子释放的启动因素。体外试验证实将巨噬细胞暴露于 NETs，可以促进巨噬细胞因子和趋化因子的产生。

二、适应性免疫系统失调

一般人群中动脉粥样硬化研究的大量证据表明 T 淋巴细胞在 CVD 发病机制中起作用。T 淋巴细胞在动脉粥样硬化斑块中积累，合成 IFN- γ 等促炎介质，对自

身抗原产生明显的自身免疫反应。T 淋巴细胞亚群在动脉粥样硬化性 CVD 发病机制中有不同的作用。辅助性 T 细胞 1（Th1）和自然杀伤 T 细胞似乎可以促进动脉粥样硬化斑块的形成，而 T 调节细胞（Treg）则具有防止斑块形成的保护功能。

在 SLE 中，T 细胞通过异常分化和自身反应活性，促进炎症反应和 B 细胞产生自身抗体。最新的证据显示 T 淋巴细胞功能失调在驱动 SLE 相关 CVD 进展中发挥作用。一项研究中，将 CD4⁺ T 细胞从动脉粥样硬化易感的 apoE^{-/-} 小鼠转移到免疫缺陷的 apoE^{-/-}/scid/scid 小鼠中会增加动脉粥样硬化病变。此外，转移性 T 细胞进入病灶和循环 IFN- γ 水平的升高表明 CD4⁺ T 细胞在动脉粥样硬化中起致病作用，部分原因是产生 IFN- γ 的 Th1 亚群。来自 SLE 小鼠模型的 CD4⁺ T 细胞转移到缺乏自身功能 B 和 T 细胞的动脉粥样硬化易感小鼠时，可能会加速动脉粥样硬化。此外，有报道称 SLE 患者的循环 CXCL3⁺（Th1 型）CD4⁺ T 细胞水平升高。在一种动脉粥样硬化易感小鼠模型中，CD4⁺ CXCR3⁺ T 细胞被招募到动脉壁，并在促进 pDCs 分泌 IFN- α 的刺激条件下与斑块大小增加相关。

对于其他 T 细胞亚群，Th17 和 Treg 细胞之间的相互作用也可能在 SLE 相关 CVD 的发病机制中发挥作用。Th17 的失衡与动脉粥样硬化斑块的形成有关。在 SLE 患者中观察到 Th17 群体和产生促炎细胞因子白介素 - 17a（IL-17A）的能力扩大，并与 Treg 细胞耗尽相关。在 SLE 和伴有动脉粥样硬化的患者，促炎 Th17 和抗炎 Treg 细胞水平失衡中，Th17 占优。除了这种潜在的促动脉粥样硬化失衡，功能失调的 Treg 细胞也可能导致 SLE 患者动脉粥样硬化的增加。SLE 小鼠模型中很大一部分 Treg 细胞分泌 IL-17，而正常情况下 IL-17 由 Th17 细胞分泌，IL-17 分泌增多与组织损伤和 SLE 疾病活动有关。该研究还提供了证据，SLE 中持续的炎症有助于动脉粥样硬化的发展，可能是由 CD4⁺ T 细胞抵抗抑制驱动的，而不是 Treg 抑制作用损害，这支持了先前的证据，即特异性 CD4⁺ T 细胞亚型可能在 SLE 中对 Treg 细胞抑制作用的抵抗增加。

近期研究证实，不同的 B 细胞亚群在血管疾病中发挥重要作用，影响动脉粥样硬化的发生。B 细胞分两类：B1 淋巴细胞（包括 B1a 和 B1b 亚型）主要在出生前产生，而传统的 B2 淋巴细胞（包括滤泡和边缘区 B 细胞）在出生后产生，对于 CVD 进展，B1 淋巴细胞似乎具有抗动脉粥样硬化作用，而 B2 淋巴细胞具有促动脉粥样硬化作用。一个具有大量 B1a 细胞的小鼠模型研究表明，这些细胞和 IgM 抗体水平的增加、抑制斑块形成有关。另一方面，在动脉粥样硬化易发小鼠中，B2 细胞的消耗会减缓斑块进展，表明在血管疾病中，B2 细胞以致动脉粥样硬化的方式起作用。虽然 B2 细胞促进动脉粥样硬化的机制尚不清楚，但它可能涉及具有促动脉粥样硬化作用的 IgG 和 IgE 抗体的产生。在 IgM 缺乏的小鼠中，IgE 水平的增加已被证明会加速动脉粥样硬化斑块的形成。（陈志涵 林禾 编译）

脂质代谢路径是系统性红斑狼疮免疫调节和治疗的新靶点

【据《Front Immunol》2022 年 3 月报道】题：脂质代谢——系统性红斑狼疮的免疫调节和治疗前景（中国医学科学院老年病研究所作者 Wei Sun 等）

脂质代谢在系统性红斑狼疮（SLE）发病和进展中的相关机制及脂质代谢作为 SLE 潜在治疗靶点的作用有了最新进展。相关文献报道显示，SLE 患者缺血性心脏病、血脂异常的患病率明显高于健康人群。低密度脂蛋白（LDL）和氧化型低密度脂蛋白（oxLDL）水平升高与 SLE 患者心血管并发症风险升高呈正相关。

证据表明，脂质及其代谢产物通过间接调节抗原呈递和细胞因子的产生作用于免疫细胞，在免疫系统中发挥重要作用。脂质代谢异常可损害 SLE 患者 T 细胞功能。脂筏，脂肪细胞质膜上富含胆固醇和鞘磷脂的微结构域，可以调节 T 细胞抗原受体（TCR）信号转导反应。脂筏分析表明，高密度脂蛋白（HDL）和载脂蛋白 A-1（ApoA-1）介导的胆固醇外排可能与免疫和心血管保护有关。胆固醇从抗原呈递细胞外排到 HDL 和 ApoA-1 可通过降低脂筏组装来阻断抗原提呈和 T 细胞活化。针对脂筏相关信号的治疗已经被证明可以恢复 T 细胞激活的缺陷，减少红斑狼疮自体反应 T 细胞中促炎细胞因子的产生，为进一步的研究提供了理论基础。

在治疗方面，由于脂质代谢失调与 SLE 和（或）并发症（包括狼疮肾炎和心血管疾病）的发病机制和进展有关，针对脂质代谢异常不同位点的药物的潜在辅助治疗方法正在进一步探索。脂质组学的发展对脂质代谢调节的深入研究可能为 SLE 治疗提供新的治疗策略。

（何娟娟 林禾 编译）

接受免疫抑制药物治疗的 SLE 患者发生心血管疾病事件的风险比较

【据《Rheumatology（Oxford）》2021 年 8 月报道】题：接受免疫抑制药物治疗的系统性红斑狼疮患者发生心血管疾

病事件的风险比较（美国哈佛医学院伯明翰妇女医院作者 May Y. Choi 等）

系统性红斑狼疮（SLE）患者的心血管疾病（CVD）风险升高，但尚不清楚这种风险是否受免疫抑制药物的影响。作者比较了 SLE 患者使用吗替麦考酚酯（MMF）、环磷酰胺（CYC）或硫唑嘌呤（AZA）治疗的 CVD 风险。

使用全美医疗补助统计数据，对 2000—2012 年使用 MMF、CYC 或 AZA 治疗的成年 SLE 患者进行评估。统计了第一次心血管疾病事件发生率（主要结局）、全因死亡率，以及第一次心血管疾病事件发生率和全因死亡率（次要结局）的综合发生率。经过 1：1 的倾向性评分匹配（PSM）后，用 Fine-Gray 检验评估心血管风险事件的部分分布风险比（ $HR_{s,d}$ ）；Cox 回归模型估计了全因死亡率的风险比，对

已经接受上述治疗的患者进行主要分析，并对部分患者进行 6 个月和 12 个月的意向治疗（ITT）次要分析。

680 对倾向性评分匹配的接受 MMF 或 CYC 治疗的 SLE 患者和 1 871 对接受 MMF 或 AZA 治疗的 SLE 患者。MMF vs AZA [$HR_{s,d}$ =0.88（95%CI 0.59 ~ 1.32）] 组和 MMF vs CYC [$HR_{s,d}$ =0.72（95%CI 0.37 ~ 1.39）] 组的首次 CVD 事件的风险没有显著差异。在 12 个月的 ITT 中，初始使用 MMF 的患者首次 CVD 事件风险低于初始使用 AZA 的患者 [$HR_{s,d}$ =0.68（95%CI 0.47 ~ 0.98）]。

在这项头对头倾向性评分匹配分析中，与 CYC 或 AZA 相比，初始选用 MMF 的 SLE 患者的 CVD 事件风险没有显著降低；但对比了 MMF 与 AZA 的 12 个月的 ITT 分析显示，长期使用 MMF 可能带来益处。进一步研究 MMF 潜在的心脏保护作用是有必要的。

（刘剑雯 林禾 编译）

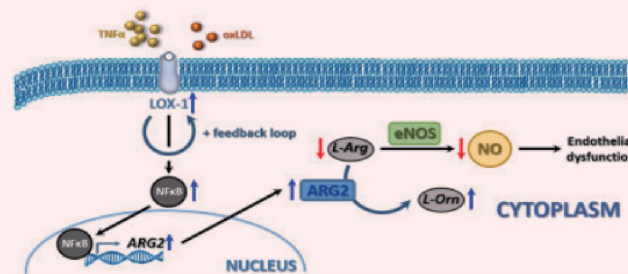
TNF- α 通过 LOX-1 和精氨酸酶 2 诱导 RA 内皮功能障碍

【据《Cardiovasc Res》2022 年 1 月报道】题：TNF- α 通过 LOX-1 和精氨酸酶 2 诱导类风湿关节炎内皮功能障碍——TNF- α 单克隆抗体可逆转该作用（瑞士苏黎世大学 作者 Alexander Akhmedov 等）

类风湿关节炎（RA）是一种以关节炎为主的系统性自身免疫病，发病过程涉及大量细胞因子，包括 TNF- α 的释放。RA 的心血管风险的增加，不能用血脂异常、高血压、糖尿病、肥胖或吸烟等风险因素解释。实际上，与患有典型冠状动脉疾病的相比，RA 患者更年轻，血脂水平也较低。C 反应蛋白（CRP）是炎症和心血管预后的标志物，在 RA 患者血浆 CRP 水平显著升高。

尽管 RA 患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平较低，但仍表现出内皮功能障碍，本研究的目的是在 RA 小鼠模型和 RA 患者中确定内皮功能障碍的分子机制。

在患有轻度（Tg3647）或重度（Tg197）RA 的两种 TNF- α 转基因小鼠系的主动脉中，乙酰胆碱的内皮依赖性舒张作用通过器官室肌电图进行评估发现以时间和严重程度依赖的方式降低。在 Tg197 中，血浆 TNF- α 水平与严重的内皮功能障碍有关。如 ELISA 和染色质免疫沉淀所示，脂肪氧化酶（LOX-1）受体显著上调，导致血管氧化型低密度脂蛋白（oxLDL）摄取增加，NF- κ B 通过直接结合其启动



子介导的精氨酸酶 2（Arg2）基因表达增强，导致 NO 生物利用度和血管环磷酸鸟苷（cGMP）水平降低。抗 TNF- α 治疗中英夫利西单抗使小鼠的内皮功能以及血清 LOX-1 和 Arg2 水平恢复正常。在 RA 患者中，血清可溶性 LOX-1 水平显著升高，并与血清 CRP 水平密切相关，血清 Arg2 水平也有所升高。抗 TNF- α 治疗恢复了 RA 患者的 LOX-1 和 Arg2 血清水平。

该研究表明，TNF- α 水平升高不仅参与了 RA 发病，而且通过增加血管 oxLDL 含量和激活 LOX-1/NF- κ B/Arg2 通路，导致 NO 生物利用度降低和 cGMP 水平降低，从而导致内皮功能障碍。RA 的生物制剂疗法不仅可以改善关节症状和活性，还可以改善内皮功能障碍和增加血管组织 oxLDL 水平，这两项均与动脉粥样硬化性血管疾病的早期阶段分子机制密切相关。这些可能的分子机制，似可解释抗 TNF- α 治疗对 RA 患者心血管结局的保护作用。

Arg2 通过 LOX-1 介导的 NF- κ B 激活从头转录激活，通过使用共同底物 L-Arg 与内皮一氧化氮合酶（eNOS）竞争，从而导致 NO 生物利用度降低，最终导致内皮功能障碍。

（严青 林禾 编译）

脂蛋白氧化可能是类风湿关节炎患者低胆固醇与冠状动脉粥样硬化风险之间矛盾关联的基础

【据《J Autoimmun》2022 年 3 月报道】题：脂蛋白氧化可能是类风湿关节炎患者低胆固醇与冠状动脉粥样硬化风险之间矛盾关联的基础（洛杉矶加大海港医学中心 作者 George A. Karpouzias 等）

类风湿关节炎（RA）患者表现出较高的冠状动脉粥样硬化负担、斑块易损性和心血管风险。在 RA 相关炎症中起关键作用的促炎细胞因子，如 TNF- α 和 IL-6，与斑块易损性和动脉粥样硬化事件风险相关。普通患者的胆固醇水平升高与心血管风险持续上升相关，但 RA 患者的胆固醇水平与心血管风险之间的关系似乎更为复杂。较低的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）与较高的心肌梗死风险的这种关联被标记为“脂质悖论”，低水平 LDL-C（ < 1.8 mmol/L）的 RA 患者的冠状动脉钙评分是相同 LDL-C 水平的对照组的 4 倍。

LDL-C 与心血管风险之间关系的差异可能与炎症、脂蛋白结构或代谢的变化或 RA 自身抗体的产生有关。在疾病早期或未经治疗的情况下，炎症与更高的 LDL 分解率、通过 LDL 受体的肝脏清除和氧化有关，导致较低的 LDL-C 水平。血管造影显示，在快速进展的颈动脉粥样硬化患者中报告了针对氧化型低密度脂蛋白（oxLDL）的高滴度抗体冠状动脉疾病和心肌梗死的证据。RA 患者的抗 oxLDL 滴度也高于对照组。然而，RA 患者 LDL-C 水平、oxLDL、抗 oxLDL 抗体与冠状动脉斑块负荷之间的关系尚不清楚。

研究人员比较 LDL-C < 1.8 mmol/L 的 RA 患者与冠状动脉斑块负荷、促动脉粥样硬化细胞因子、oxLDL、抗 oxLDL 抗体、脂蛋白（a）-胆固醇及它们之间关系，并与 LDL-C ≥ 1.8 mmol/L 的患者进行比较。此外，还研究低和高 LDL-C 患者炎症和会影

响 LDL 清除率的前蛋白转化酶枯草杆菌素 / 可欣 9 型（PCSK9）的差异。

计算机断层成像血管造影评估了 150 例患者的冠状动脉斑块（非钙化、部分钙化、完全钙化和高危斑块）。检测 oxLDL、抗 oxLDL-IgG、脂蛋白（a）-胆固醇、C-反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（ESR）、IL-6、TNF- α 和 PCSK9。根据弗雷明翰总体心血管风险评分、他汀类药物使用和高密度脂蛋白胆固醇进行调整后分析。

结果显示，LDL-C < 1.8 mmol/L 的患者较之 ≥ 1.8 mmol/L 的患者表现出：①每段斑块（调整后 $OR=1.67$ ，95%CI 1.10 ~ 2.55， $P=0.017$ ）和高危斑块存在的可能性更高（调整后 $OR=2.78$ ，95%CI 1.06 ~ 7.29， $P=0.038$ ）；②仅在 LDL-C < 1.8 mmol/L 的患者中更高的抗 oxLDL 滴度（ $P=0.020$ ）与 TNF- α 、非钙化、部分钙化和高危斑块存在的可能性呈正相关，所有 $P \leq 0.046$ ；③脂蛋白（a）-胆固醇含量增加 [10.33%（8.11 ~ 12.54）与 6.68%（6.10 ~ 7.25）， $P < 0.001$]，与 oxLDL（ $P < 0.001$ ）和抗 oxLDL 抗体（ $P=0.036$ ）呈正相关；④较高水平的 IL-6 和 PCSK9。未观察到 CRP、ESR 或 oxLDL 的差异。

该研究表明，LDL-C < 1.8 mmol/L 的 RA 患者冠状动脉斑块较多，抗 oxLDL 滴度较高，抗 oxLDL 仅与斑块相关。观察到的低 LDL-C 与更大动脉粥样硬化之间的矛盾关联可能与更高的易氧化脂蛋白（a）-胆固醇和抗 oxLDL 抗体的产生有关，从而导致血管 LDL 摄取和斑块形成增加。因此，LDL-C 低水平可能反映 LDL 血管摄取和氧化增加、抗 oxLDL 抗体产生、动脉 oxLDL 负荷、冠状动脉斑块负荷及不稳定性。

（严青 林禾 编译）

白芍总苷通过调节 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路减轻干燥综合征小鼠炎症反应

【据《Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol》2021 年 9 月报道】题：基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨白芍总苷抑制干燥综合征模型小鼠炎症的作用机制（南昌大学附属九江医院 作者 Mei Hanying 等）

干燥综合征（SS）是以外分泌腺中的淋巴细胞浸润为特征的自身免疫性疾病。尽管现在有多种治疗方案可选择，但是干燥综合征仍无法治愈，且长期药物治疗增加了不良反应的发生，因此找到安全和疗效好的药物仍然是一项重要任务。

白芍总苷（TGP）是中药白芍中的多组分活性物质，同时也是拥有抗氧化、抗凋亡和抗炎等多种药理活性的新型双向免疫调节剂，有望成为干燥综合征抗炎和免疫治疗的候选药物。

TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路涉及胆固醇代谢、细胞凋亡、炎症和免疫反应及血管重构等多种病理过程，是调节免疫和炎症机制的关键途径，可控制炎症性疾病的发展。目前已发现 TGP 的作用与抑制不同的信号通路激活有关，因此在此研究中，以干燥综合征小鼠（NOD/ShiLtj 小鼠）为研究对象，基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路，探讨 TGP 治疗干燥综合征的相关抗炎机制。

研究用 NOD/ShiLtj 小鼠随机分为模型组、羟氯喹（HCQ）组和 TGP 组，BALB/c 小鼠作为正常对照组，给药 8 周，期间观察小鼠摄水量及唾液分泌量。HE 染色观察颌下腺细胞浸润和组织损伤情况。ELISA 法检测血清 IL-17、IFN- γ 、TNF- α 。实时荧光定量 PCR 及 Western blot 分别检测小鼠颌下腺组织中 TLR4、MyD88 及 NF- κ B mRNA 表达水平及蛋白表达水平。

研究结果发现，模型组小鼠唾液分泌明显减少，随着病程发展呈下降趋势。而 TGP 组和 HCQ 组在给药 3 周后明显增加小鼠唾液分泌量，且随着病程发展呈上升趋势。模型组摄水量明显增加，TGP 组及 HCQ 组摄水量明显减少。HE 染色显示 TGP 组及 HCQ 组可明显改善小鼠腺体组织损伤，TGP 高剂量改善最为明显。ELISA 检测显示模型组血清 IL-17、IFN- γ 、TNF- α 水平 IP 较正常对照组明显上升，而 TGP 和 HCQ 组均较模型组显著降低。qRT-PCR 及蛋白印迹分析表明，模型组小鼠颌下腺 TLR4、MyD88 及 NF- κ B mRNA 表达水平及蛋白表达水平均明显上调，而 TGP 组合 HCQ 组均可显著下调。

研究表明，对于 NOD 小鼠，白芍总苷和羟氯喹的干预可明显改善分泌腺细胞浸润程度及腺泡萎缩等病理损伤，恢复腺体的分泌功能，在一定程度上缓解小鼠的黏膜干燥症状。机制研究提示，白芍总苷可能通过下调 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的活性，减少炎症因子的表达，改善外分泌腺组织的炎症损伤，从而对 NOD 小鼠产生保护作用。

（庞丽萍 编译）

新型影像技术在 SpA 中的应用

中国人民解放军总医院第一医学中心 赵征 王炎焱

一、新型 MRI 序列在 SpA 中的应用

1. 观察骨髓水肿的新的 MRI 技术

骶髂关节炎的最重要影像学特征为活动性炎症性病变，其中骨髓水肿（BME）是疾病活动性的标志，目前常用于评估活动性病变的 MRI 有 3 个序列，短时反转恢复序列（STIR）、T2 压脂序列（T2-FS）与 T1 增强序列（T1WI +C）。而随着影像学技术的进步，一些 MRI 的新序列也被用于 SpA 的诊治，其中新型水敏感系列也是用于观察活动性病变的序列，如频谱衰减反转恢复（Spair）T2 加权序列；其次还有 T2 加权多点 Dixon 序列：该序列是基于化学位移的脂肪抑制序列，该技术利用脂肪质子和水质子共振频率的差异，产生同相位和反相位图像，进而获得单独“水”和“脂肪”信号的图像。Dixon 技术对磁场不均匀敏感性低，水脂分离彻底、图像信噪比高，且一次扫描能获得同相位、反相位、水像、脂像四组图像。这两个序列与 STIR/T2-FS 相比，其扫描时间更短，图像质量更好，为中轴 SpA（axSpA）患者的 BME 检测提供了新的选择。

弥散加权成像（DWI）是另一种新的检测 BME 的 MRI 技术。DWI 是基于水分子的非相干热运动引起的信号衰减。骨髓中的水肿可能导致细胞外水分的增加，并在 DWI 上产生高信号。此外，根据 DWI 图像计算的表观扩散系数（ADC）值可以定量地评估骨髓的变化。尽管常规 MRI 序列上的表现仍然正常，但 axSpA 患者的 ADC 值可能已经增加。ADC 值已被证明与疾病活动性有关，对治疗反应敏感，并可能提高检测骶髂关节炎的特异性。但需要注意的是，DWI 图像的空间分辨率并不是最优的。在骶髂关节（SIJ）炎症性 BME 检测中，DWI 视觉分析不能提供 T2-FS 图像的额外价值。此外，后处理时间和不同读取器和 MR 单元之间 ADC 值测量的可变性仍然是阻碍技术广泛应用的一个挑战。由于这些原因，关于 DWI 对 SpA 的价值仍存在争论。

编者按：2009 年 ASAS 给出了中轴脊柱关节炎（SpA）的分类标准，首次将骶髂关节核磁共振成像技术（MRI）纳入其中。研究发现，MRI 可以早于 X 线 3 年发现骶髂关节的改变，可早期显示 X 线或 CT 所不能发现的骶髂关节炎症性改变，是诊断中轴型 SpA 的有力手段，其特异性可达 88%~98.5%，而随着 MRI 的发展，一些特殊序列的出现也极大减少了 SpA 的误诊率。同时，随着其他一些新型影像技术的应用，如 PET/CT 提高了对 SpA 特别是不典型 SpA 的诊断，而 PET/MRI 还揭示了 SpA 新骨形成可能的病理生理学机制。本文总结了目前常见的几种新型影像技术在 SpA 中的应用，以期使风湿病医师更深入地认识到，影像学的发展对推动 SpA 认知的重要性。

测中，DWI 视觉分析不能提供 T2-FS 图像的额外价值。此外，后处理时间和不同读取器和 MR 单元之间 ADC 值测量的可变性仍然是阻碍技术广泛应用的一个挑战。由于这些原因，关于 DWI 对 SpA 的价值仍存在争论。

2. 观察结构改变的新的 MRI 技术

常用于评估慢性的结构破坏的 MRI 序列为 T1 加权序列（T1WI），常规 T1WI 序列仍有局限性，如局部体积效应、皮质骨与关节间隙的对比度有限、糜烂与皮质下骨髓边界不清降低了糜烂检测的准确性。因此，人们研究了新的 MRI 序列和技术，以提高 MRI 上糜烂的可视化程度。三维（3D）MRI 序列或高分辨率序列具有更高的空间分辨率、更低的部分体积效应和多平面重建的优点。在过去的十年中，人们研究了几种 3D 序列来检测椎体的侵蚀。这些技术包括 3D 快速小角度激发（FLASH）、3D 稳态序列双激发（DESS）、3D 水抑制平衡稳态自由进动序列（3Db-WS-SSFP）和 3D 容积内插屏气检查（VIBE）序列（图 1）。这些序列除了具有较高的空间分辨率外，本质上是梯度回波（GRE）序列，由于其在关节腔、软骨和皮质骨之间的高对比度，因此有可能更好地描述 SIJ 的侵蚀。尽管研究数量有限，但 3D MRI 序列在检测 SIJ 的糜烂方面显示出了令人振奋的结果。值得注意的是，所有检查的 3D 序列都是脂肪抑制的，

不能用于评估 SIJ 的脂肪沉积，而脂肪沉积是 SpA 的另一个有意义的病变，因此目前 3D MRI 序列还不能替代常规的 T1WI。

另一种观察结构损伤的新型序列为 T2 mapping 序列，可以量化关节软骨骨内的结构变化。这是一种多层面、多回波自旋回波（SE）成像技术，至少在同一自旋回波序列扫描 2 个回波（1 个 TR，2 个 TE），通过工作站后处理软件形成伪彩图，对感兴趣区（ROI）测量得出组织的 T2 弛豫时间值，从而达到量化评价组织结构的变化。T2 弛豫时间有可能检测软骨的超微结构变化，包括蛋白多糖含量、水的流动性、压缩性和方向性。T2 弛豫时间越长，意味着细胞外水分含量越高，这是关节炎和软骨退化最早可检测到的变化（图 2）。

3. 骨 MRI

由于人工智能技术的快速发展，一种新的 MR 技术—骨 MRI 图像已经被开发出来。骨 MRI 使用基于深度学习的方法，基于 3DT1 加权多重梯度回波（T1W-MGE）MRI 优化了 MRI 到 CT 的放射密度对比图。使用骨 MRI 技术，可以在没有电离辐射的情况下获得放射状图像和 CT 样图像。因此，骨结构的放射密度对比度可以在 MR 图像上可视化（图 3）。骨 MRI 技术已成功应用于 SIJ。骨 MRI 对骨结构病变的图像质量和诊断准确性的研究正在进行中。骨 MRI 技术是评估 SpA 骨结构病变的新方法。在骨 MRI 图像上可以看到 SIJ 骨结构的更多细节，使 MRI 成为 axSpA 成像的一站式方式。

二、其他用于 SpA 的新型影像学方法

1. 双能 CT（DECT）

DECT 与常规 CT 的主要区别在于，DECT 涉及 2 个不同能级（通常为 80 kV 和 140 kV）的图像采集。因此，DECT 可以区分高原子序数的元素，如碘、氙气和钙，以及大多数低原子序数的人体组织，包括碳、氧、氢和氮。通过虚拟无钙（VNCa）技术，DECT 可以检测到 BME。骨髓含水量的增加可以通过 CT 数值的测量进行直观和定量的评估。此外，在 CT 图像上叠加 VNCa 图像可以同时评估骨髓和骨骼。与 MRI 相比，DECT 对不同读者诊断 SIJs 炎症性 BME 的敏感性和特异性分别为 87% ~ 93% 和 91% ~ 94%。但该技术的缺点在于骨皮质下 2 ~ 3 mm 以内的 BME 不能准确检测；红骨髓和硬化可能与 BME 损伤相似，缺乏经验的读者也可能误读（图 4）。

2. 全身骨显像（SPECT）

SPECT 能够反映全身性骨关节代谢情况。骶髂关节炎在骨质无破坏前，首先表现血运和代谢改变，而骨显像剂与这种变化密切相关。所以，放射性核素骨显像可以比 X 线检查早 3~6 个月发现病变。

在 BME 微小或由于机械应力等其他原因出现 SpA 样的 BME 损害的情况下有局限性。鉴于 TNF 拮抗剂在 axSpA 中的显著疗效，大约 50% 的患者获得了临床上重要的反应，在选择性地显示临床炎症部位的 TNG α 活体的分子成像研究可能是一



赵征 副主任医师

中国人民解放军总医院
第一医学中心风湿病免疫科

种特异性更强的方法。因此，以镨-99m 标记的 certolizumab pegol（CZP）为示踪剂，对 axSpA 患者进行了一项概念验证研究，结果发现示踪剂摄取与 MRI-SIJ BME 病灶有很高的符合率。尽管这项研究存在局限性（样本量低，缺乏对照组），但这种免疫核素成像方法可以将其可视化。这一发现支持了一种更合理的方法来确定对单个患者最合适的生物治疗。

3. PET/CT 及 PET/MRI

PET/CT 检查的患者，注射 ¹⁸F（氟代脱氧葡萄糖）后，其迅速与羟基磷灰石晶体结合，形成氟磷灰石氟化物离子在骨表面的骨基质中最好发生在成骨细胞活性活跃的部位。¹⁸F PET/CT 信号增加表明该区域没有 BME 活动，但具有高代谢活动，以脂肪变性和侵蚀为特征。

PET-MRI 研究骨病理和成骨细胞增加活动，在血池阶段，¹⁸F-氟化物 PET 摄取放射性示踪剂的增加代表局部充血，而在矿化阶段，¹⁸F-氟化物摄取的增加被认为是成骨细胞活动的标志。因此，关于 ¹⁸F PET/MRI 的研究结果显示，局部充血和炎症性 AS 中的成骨细胞活动之间存在联系。

综上所述，影像学检查在 axSpA 中诊断，鉴别诊断及监测疾病进展等方面具有重要意义，而新兴的影像学成像技术在临床实践中的应用，可以提高诊断的敏感性及特异性，尤其是 MRI 更多序列在 axSpA 的应用可以提高风湿免疫科医师判断疾病的准确性，骨 MRI 是非常让人期待的技术。而其他一些用于 SpA 的新型影像学方法如双能 CT、骨扫描和 PET/CT 及 PET/MRI，为 SpA 的诊断及病理生理机制的研究提供了更多的方法和可能。

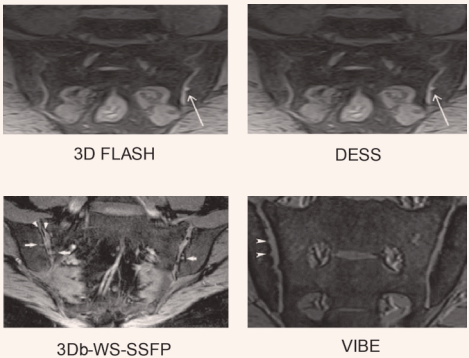


图 1 FLASH、DESS、3Db-WS-SSFP、VIBE 相

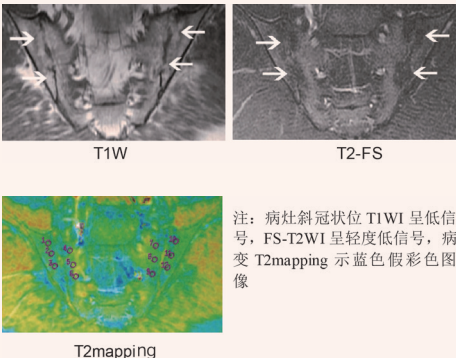


图 2 T1W、T2-FS、T2 mapping 相

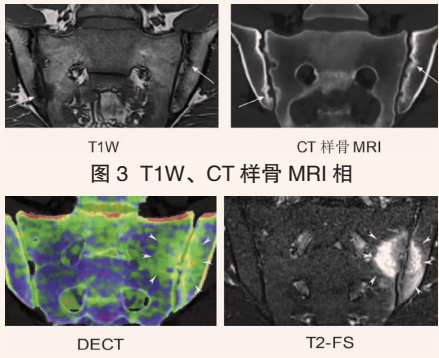


图 4 DECT、T2-FS 相

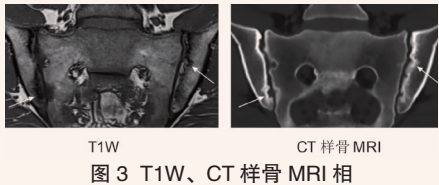


图 3 T1W、CT 样骨 MRI 相

强直性脊柱炎共患心血管疾病现状及常用药物影响

福建省立医院风湿免疫科 张胜利



张胜利 副主任医师
福建省立医院风湿免疫科
硕士研究生导师

强直性脊柱炎（AS）作为一种慢性炎症性风湿性疾病，共患的心血管疾病（CVD）已成为AS患者死亡的首位原因。房室传导系统、心肌、冠状动脉、主动脉及主动脉瓣等可被累及。发病的危险因素有炎症、吸烟、肥胖、代谢综合征、高血压和糖尿病等，其中炎症的驱动作用举足

轻重。炎症引起动脉内皮功能受损、动脉壁炎症，诱发葡萄糖、脂质代谢异常促进动脉粥样硬化。对AS发病起重要作用的肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、白细胞介素（IL）等促炎细胞因子也参与CVD的发生发展。AS的部分治疗药物也与CVD相关，非甾体抗炎药（NSAIDs）对CV系统的多重不良作用，TNF- α 拮抗剂（TNFi）可能有直接心肌毒性或加剧潜在心肌功能障碍，Janus激酶抑制剂（JAKi）的血栓栓塞事件等都不容忽视。

一、AS共患CVD现状

1. AS的心血管（CV）风险 罗马尼亚70例年龄 ≤ 50 岁、无CVD、糖尿病和慢性肾病史的AS患者，34.28%有中度CV风险；22例因颈动脉斑块的存在有高/极高的CV风险。133例高加索AS患者在随访期间有18例发生CV事件（1.35次/100人年）。可见AS的CV

组（14.1% vs 6.36%）。1.28万例AS患者在6年随访期间，102例（0.79%）出现充血性心力衰竭（普通人群0.32%）。2018年风湿病学年鉴发表的荟萃分析表明，51660例AS患者平均随访13年，2615例出现心肌梗死（MI），发病率为2.6%，健康对照组MI平均发生率为2.0%，AS患者MI的RR（1.44）显著增加。

4. AS共患心律失常及瓣膜疾病 韩国一项队列研究显示，AS患者新发心房颤动的发病率是非AS患者的1.54倍。瑞典346例AS患者在12年的随访期，51例出现心律失常和（或）瓣膜性心脏病，心律失常以心房颤动或扑动为主。偶见房室传导阻滞、阵发性室上性心动过速、长QT综合征、左束支传导阻滞和房室传导阻滞。16例心脏瓣膜病，其中8例为主动脉瓣关闭不全，3例主动脉瓣狭窄，2例患主动脉瓣狭窄和关闭不全，3例二尖瓣关闭不全。

5. AS患病CVD的死亡现状 20世纪关于AS死亡原因的文献报告继发淀粉样变性是AS死亡的首位原因，心血管并发症列第二。进入21世纪后已有多项研究证明，CVD成为AS患者第一死因。美国一项荟萃分析发现，AS患者与普通人群相比，全因死亡RR为1.64、CV原因死亡RR为1.35。加拿大21473例平均年龄46岁AS患者心血管死亡的HRs总体为1.36，男性为1.46，女性为1.24。

二、常用AS治疗药物对CVD的影响

1. NSAIDs NSAIDs是AS基础治疗药物。在骨关节炎（OA）、类风湿关节炎（RA）患者中，NSAIDs是CV风险独立危险因素，但NSAIDs对AS共患CVD的影响可能不大。系统综述与荟萃分析显示，AS患者中，总体NSAIDs治疗者与未应用NSAIDs者相比，未观察到CV事件风险增加。中国台湾地区421例AS患者随访11年的研究表明，AS患者本身CVD风险增加（OR=1.68）。在频繁使用COX-2i的AS患者，24个月时CVD风险比未使用者低10倍（OR=0.08）。12个月时发生重大心脏不良事件（MACE）的风险显著降低（OR=0.23）。

2. JAKi JAKi在RA、银屑病、银屑病关节炎（PsA）和溃疡性结肠炎患者中的研究发现较高的肺栓塞频率和全因死亡率。一项多中心双盲安慰剂研究随访269例AS患者，托法替布组与安慰剂组对比，在第16周时，无重大MACE和血栓栓塞事件。另一项156例AS患者予托法替布治疗的研究显示，在第16周，亦无MACE发生。182接受乌帕替尼（upadacitinib）治疗的AS患者中，64周的治疗期内未报告MACE、静脉血栓栓塞事件。

3. IL-17Ai 一项集合数据事后分析了1980例axSpA患者，在1年随访期内，无论司库奇尤单抗150mg或300mg治疗组与安慰剂组相比，血压、血糖、血脂

等CV风险因素都保持稳定的数值，司库奇尤单抗对传统CV风险因素无明显影响。多项司库奇尤单抗临床试验和接受司库奇尤单抗治疗的AS患者安全性数据汇总分析了3527例AS患者，发现MACE的发生率 $< 0.7/100$ 人年，且随时间推移没有明显增加，司库奇尤单抗在长达5年的治疗中表现出良好的安全性。

4. TNFi TNFi对CVD的影响类似双刃剑，不利因素是这些药物可能会促进心力衰竭和降低心脏顺应性。对于AS共患除外心力衰竭的其他CVD时，TNFi展现有利一面。一项英夫利西单抗治疗30例AS患者的调查显示，12周后，患者的收缩压和舒张压均显著降低，Framingham风险评分也显著下降。17例接受依那西普治疗的AS患者被纳入为期12个月的随访研究。超声检测显示所有AS患者的血管舒张显著改善、颈总动脉内膜中层厚度有改善趋势、动脉脉搏波速度显著改善。

总之，AS患者在炎症驱动下，加上各种高危CVD风险因素加持，AS患者有罹患各种CVD风险，共患的CVD已成为AS患者死亡首位原因。风湿科医师在保证原发病治疗的同时，应始终牢记AS的CV风险及共患的CVD，早期识别，早期诊断，选择合适的治疗手段，以确保AS患者的身体健康和生活质量。

科室科研展示

炎症标记物血小板与淋巴细胞比值对AS心血管病诊断的预测价值研究

强直性脊柱炎（AS）心血管病变被认为是导致AS患者死亡的首要原因之一。目前临床上对于AS心血管病变的诊断主要依据患者临床症状及影像资料，而AS心血管病变患者实验检查常无特异性，特别是在AS心血管病变早期易致误诊、漏诊。血小板与淋巴细胞比值（PLR）作为新的炎症标记物，在评估慢性炎症、心血管病变及自身免疫性疾病方面有一定的应用价值，已有研究证明PLR不仅能对AS的诊断进行预测，而且与心血管病变发生密切相关。本研究分析PLR对AS心血管病变诊断的预测价值，并对其临床意义进行评估。

该研究纳入2020年4月至2022年3月在福建省立医院风湿科住院的AS患者163例，按心电图及心脏彩超结果将其分为心脏正常组（47例）、主动脉瓣病变组（46例）、其他心脏病组（70例）。收集患者一般临床资料，检测中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板计数、红细胞分布宽度、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、C反应蛋白、红细胞沉降率、纤维蛋白原、HLA-B27，计算PLR，组间比较一般资料、化验结果、PLR差异，单因素分析后差异有统计学意义的变量

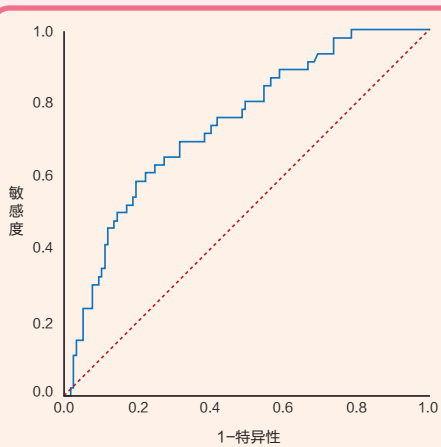


图1 PLR预测AS主动脉瓣病变的ROC曲线

作为自变量再进行多因素Logistic回归分析，应用ROC曲线评价PLR对AS患者主动脉瓣病变的风险预测价值。结果显示，116例AS患者存在心电图及超声心动图检查异常，主动脉瓣病变发生率最高。主动脉瓣病变组的PLR较正常组及其他病变组明显升高（ $P < 0.05$ ）。将有无主动脉瓣病变作为因变量进行多重Logistic回归分析结果显示，在AS患者中，年龄、PLR是主动脉瓣病变的独立危险因素。以PLR为检验变量，以是否主动脉瓣病变为分类变量绘制ROC曲线，发现PLR值中位数在心脏正常组为142.33，其他病变组为160.10，主动脉瓣病变组为240.97，H值为23.49，P值为0.000，诊断AS主动脉瓣病变的临界值为164.4，ROC曲线下面积为0.742（95%CI 0.66 ~ 0.82， $P=0.000$ ），灵敏度为76.1%，特异度为58.1%（图1）。

该研究表明，AS患者心血管病变以主动脉瓣受累最为常见，本组数据PLR水平升高是AS合并主动脉瓣病变患者的独立危险因素，有可能临床上对AS患者发生主动脉瓣病变进行有效预测。

（郭耿耿 张胜利 报道 林禾 审编）

干燥综合征的生物治疗进展

【据《Rheumatology (Oxford)》2021年12月报道】题：干燥综合征的治疗进展（英国弗里曼医院 作者 Nishanthi Thalayasingam 等）

原发性干燥综合征（pSS）目前的治疗策略主要是经验性的，依赖于症状管理，尚没有免疫抑制剂或生物制剂被证明能改变疾病的进展。SS潜在的治疗策略聚焦在靶向B细胞。在疾病早期，腺体组织和炎症部位就已出现了T细胞的浸润，随着病情进展，T细胞还可帮助形成异位淋巴结构。这种T细胞和B细胞之间的相互作用可提供未来的药物靶点。靶向B细胞的潜在机制可分为直接靶向B细胞或B细胞稳态，以及聚焦共刺激和抗原呈递。

B 细胞清除

利妥昔单抗（RTX）是一种抗CD20的嵌合单克隆抗体，在过去的20年里，是SS中研究最多的生物疗法。两项开放标签研究显示，RTX对SS的主观指标（疼痛和疲劳）和唾液腺功能的改善具有肯定的疗效。随后的两项小规模随机双盲实验证实了RTX的安全性，以及其对疲劳和刺激唾液流量的潜在益处。RTX还被证明在疾病早期对疾病活动的疗效优于传统DMARDs，活检结果表明，RTX可减少腺体组织中异位淋巴结构和生发中心的形成。

两项大型随机对照试验——TERATS和TRACTISS研究分别观察了一个疗程和两个疗程的RTX在SS中的疗效。TERATS研究随访了120位接受一个疗程RTX治疗的SS患者。该研究的主要终点是严格和主观的，在24周时未达到，这可能不是一个敏感的衡量标准。在次要结果中，唾液流量和实验室指标是有所改善的，因此在此类研究中，客观的疾病测量指标可能更为合适。

TRACTISS研究是英国的一项大型多中心随机对照试验，包括133例患者。该研究表明，尽管耐受性良好，然而B细胞清除治疗在临床和经济成本上都不具有效益。

RTX尽管在临床试验中还缺乏明确的成功结果，但已得到一些国家的指南认可，适用于有明显系统受累的患者。登记数据也支持上述应用，如对于合并血管炎或冷球蛋白血症相关周围神经系统损害的患者。数据显示，全身受累且ESSDAI中位数为11的患者中，60%的患者对RTX治疗有反应，包括激素用量减少和ESSDAI中位数从11降为7.5。超过一半的患者接受了第二疗程的RTX治疗。未来有关SS中B细胞清除的研究，可重点关注患者分层，以及有显著B细胞功能异常证据的系统性受累患者亚群。

针对 B 细胞活化因子（BAFF）

BAFF是一种促进B细胞存活、成熟和维持生发中心的TNF配体家族成员。

贝利木单抗是一种针对BAFF的全人源单克隆抗体。BLISS的临床Ⅱ期试验入选了30例患者，主要研究终点为5个指标中有2个获得改善：干燥、疲劳、肌肉骨骼疼痛、医师评估的全身活动VAS减少30%，或任何B细胞活化标记物改善>25%。28周时，有60%的患者达到终点。但疲劳和肌肉骨骼疼痛改善的患者比例相对较低于其他指标。在52周时，持续的贝利木单抗治疗可以持续降低B细胞活化标记物。腮腺肿胀、淋巴结肿大和关节区域均有改善，但泪腺或唾液腺功能无明显变化。试验结束12个月后的一项回顾发现，在这部分的13例患者中，ESSDAI评分从治疗结束时的3.5增加到7.0，同时BAFF、RF和IgM的水平也显著升高。提示贝利木

单抗需长期治疗。

其他的 B 细胞治疗策略

一项随机对照试验研究了贝利木单抗和RTX的联合用药，贝利木单抗在第0周至第24周应用，RTX在第8周和第10周时应用。并与安慰剂、贝利木单抗和RTX单药治疗进行比较，该试验已经完成，结果仍在等待中。

伊利尤单抗（ianalumab）在一些ESSDAI评分为6的小规模SS患者群体中提供了有希望的结果。伊利尤单抗可导致B细胞耗竭，耐受性良好，并可明显改善疲劳症状。对该药的进一步研究正中进行中。

另一个B细胞靶点是CD22，它是B细胞受体的一个共同受体，在临床Ⅰ/Ⅱ期试验中已显示出其初步前景。在EMBODY试验的事后分析中，确认了它的积极效果，使得该药物再次获得关注。这项试验中，SLE合并SS的患者接受了依帕珠单抗（epratuzumab）的治疗，自身抗体、IgM和B细胞计数出现降低，但在不合并SS的患者中未观察到临床改善。还需要进一步的RCT研究以明确疗效。

共刺激的阻断

T细胞共刺激是SS治疗的另一个潜在靶点。阿巴西普（abatacept）靶向CD28与CD80/86的信号通路，已在名为ASAP的小型开放标签研究中进行观察。治疗期间，患者的ESSDAI评分、RF和IgG水平均有下降。唾液腺和泪腺功能保持不变。最近发表的两项Ⅲ期临床研究显示，在入选时ESSDAI评分为5的患者中，与安慰剂相比，使用阿巴西普的患者ESSDAI评分没有显著改善。这些患者中并未观察到阿巴西普的临床疗效。

另一种共刺激途径聚焦于T细胞和

B细胞之间的CD40-CD40L相互作用。在来自SS患者培养的唾液腺细胞中发现了更高的CD40表达。CD40刺激导致B细胞活化，对生发中心的形成和抗体类型转化的发生至关重要。在SS小鼠模型中，抑制该通路可阻断异位淋巴结构的形成和自身抗体的产生。

Iscalimab（CFZ533）是一种抗CD40单克隆抗体，已在一个小型多中心双盲随机对照试验中进行了研究，试验患者通过皮下或静脉途径或安慰剂接受药物治疗。药物的不良事件没有增加，剂量较高（10 mg/kg）的静脉注射确实能显著降低ESSDAI评分。CD40阻断治疗的初步疗效和治疗潜力令人鼓舞。

IL-6

IL-6对浆细胞分化和B细胞活化至关重要。最近的一项随机对照试验纳入了110例SS中/高疾病活动性患者。患者被随机分为安慰剂组或托珠单抗组，在第24周进行主要终点评估。该研究未达到主要结果，次要结果中的指标（如免疫球蛋白水平）也未发生变化；表明IL-6不是SS疾病的主要驱动因素。

结论

SS中生物治疗的试验结果令人相对失望，原因可能是多因素的。其中许多研究的样本量相对较小。另外，在异质性人群中进行观察时，可能会忽略某些疾病亚组可能获得的临床相关反应。对SS患者进行细致的分层，如关注具有特定临床或病理表型，或分子亚组生物标记物的患者，可能有助于未来的治疗发展。

SS的研究还有其他挑战，对SS腺体外表现病理生理学的了解，远不如对腺体损害机制的了解，这也阻碍相关治疗策略的发展。

（戴逸君 林禾 编译）

《新英格兰医学杂志》文章报道：托法替尼治疗类风湿关节炎的安全风险

【据《N Engl J Med》2022年1月报道】题：托法替尼治疗类风湿关节炎发生心血管疾病及癌症风险（美国梅奥医学中心 作者 Ytterberg Steven R 等）

与肿瘤坏死因子（TNF）拮抗剂相比，托法替尼与类风湿关节炎（RA）患者的主要不良心血管事件（MACE）和癌症发生有关。

一项随机、开放标签、非劣效性、授权后、安全性终点试验，纳入接受甲氨蝶呤治疗的活动性RA患者，这些患者年龄在50岁或以上，并且至少有一个额外的心血管危险因素。患者以1：1：1的比例随机分配接受5 mg或10 mg每日2次的托法替尼或TNF拮抗剂治疗。共同主要终点是判定的MACE和癌症，不包括非黑色素瘤皮肤癌。如果与TNF拮抗剂相比，联合托法替尼剂量的风险比两侧95%CI的上限小于1.8，则表明托法替尼的非劣效性。

结果显示，共有1455例患者接受了5 mg每

日2次的托法替尼，1456例患者接受了10 mg每日2次的托法替尼，1451例患者接受了TNF拮抗剂。在4.0年的中位随访期间，托法替尼联合用药组的MACE和癌症发生率[分别为3.4%（98例患者）和4.2%（122例患者）]高于TNF拮抗剂组[2.5%（37例患者）和2.9%（42例患者）]。MACE的风险比为1.33（95%CI 0.91 ~ 1.94），癌症的风险比为1.48（95%CI 1.04 ~ 2.09）；未显示托法替尼的非劣效性。托法替尼组经裁定的机会性感染（包括带状疱疹和肺结核）和经裁定的非黑色素瘤皮肤癌的发生率高于TNF拮抗剂。所有3组的疗效相似，从第2个月开始改善，一直持续到试验完成。

该研究表明，托法替尼组发生MACE和癌症的风险更高，并且不符合非劣效性标准。

（吴燕芳 林禾 编译）

短消息

ANCA 相关性血管炎患者动脉炎及毛细血管周围炎的发病率

在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎（AAV）患者的肾脏病理中，42例患者中的11例（26.2%）存在动脉炎，4例（9.5%）存在肾小管周围毛细血管炎。3例患者（7.1%）重叠了间质性动脉炎和管周炎。只有1例（2.4%）患者有肾小管周围毛细血管炎而无动脉炎，证实动脉炎反映了相当一部分AAV患者的主要间质性血管炎表现。

近20年来，研究者们一直努力对AAV中的ESKD风险进行分层。有研究者提出将AAV肾脏组织病理分为四类（局灶性、新月性、混合性和硬化性）来预测长期肾脏存活率。与此分类不同的是，有研究者提出ANCA肾脏风险评分（ARRS）联合基线GFR纳入组织病理（正常肾小球的百分比，肾小管萎缩/间质纤维化）来预测AAV的ESKD发生。该文拓展了大家对AAV肾间质病变的理解，揭示了在相当一部分AAV中动脉炎是严重肾损伤的重要因素。

（德国哥廷根大学医学中心 Samy Hakrrouch *et al.* J Am Soc Nephrol. 2021年11月）

（魏骐骄 林禾 编译）

Nature 子刊文章发现：靶向肌纤维坏死性凋亡可改善炎性肌病

【据《Nat Commun》2022 年 1 月报道】题：靶向肌纤维坏死性凋亡可改善炎性肌病（日本东京医科齿科大学 作者 Mari Kamiya 等）

多发性肌炎（PM）目前的治疗依赖于糖皮质激素和非特异性免疫抑制剂。然而，有

些患者对于免疫抑制疗法没有反应，有些患者治疗过程中发生感染。超过一半的患者治疗后仍然存在肌无力。因此，需要一个更好的治疗策略，不仅能抑制肌肉炎症，还能治疗肌无力，同时避免增加感染的风险。CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞

（CTLs）在诱导肌细胞死亡中起着关键作用。假设受损的肌纤维释放促炎分子，将进一步加速 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞诱导的肌肉损伤，抑制肌纤维的细胞死亡可能是抑制多发性肌炎中肌肉损伤和炎症的一种新的治疗策略。

研究通过对多发性肌炎患者的肌肉活检标本和小鼠动物模型进行体外和体内的实验，发现多发性肌炎中肌纤维的细胞死亡模式是 FAS 配体依赖性坏死性凋亡，而卫星细胞和成肌细胞的细胞死亡模式是穿孔素 1/ 颗粒酶 B 依赖性细胞凋亡。抑

制坏死性凋亡不仅抑制 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞诱导的肌管细胞死亡，而且抑制包括 HMGB1 在内的炎症分子的释放。用坏死性凋亡抑制剂或抗 HMGB1 抗体治疗可改善肌炎引起的肌肉无力，以及肌肉细胞死亡和肌肉炎症。（吴燕芳 林禾 编译）

特发性炎性肌病中肌炎特异性抗体和心电图 QTc 变化

【据《Rheumatology (Oxford)》2022 年 1 月报道】题：特发性炎性肌病中肌炎特异性抗体和心电图 QTc 变化（丹麦哥本哈根大学医院 作者 Korsholm SS 等）

此项多中心横断面研究目的在于调查在特发性炎症性肌病（IIM）患者中通过心电图（ECG）检测到的心脏受累情况，并评估这些患者自身抗体谱与心电图变化之间可能存在的关联。

研究收集来自两个丹麦中心和一个瑞典中心的 261 例 IIM 患者与 102 例系统性硬化症（SSc）患者和 48 名健康对照（HCs）的静息 12 导联心电图变化、临床表现和肌炎特异性（MSAs）和肌炎相关（MAAs）自身抗体的资料，并进行比较及分析。

结果显示，与健康对照组相比，IIM 患者的平均 QTc 持续时间更长，并且更常出现 QTc 延长（ ≥ 450 ms； $P=0.038$ ）。与 IIM 相比，SSc 中记录的 QTc 持续时间更长（ 433 ± 23 ms vs 426 ± 24 ms, $P=0.011$ ），然而，QTc 延长的分数没有显著差异（SSc：22%，IIM：16%； $P=0.19$ ）。在多变量回归分析中，抗 Mi2（ $P=0.01$ ， $P=0.035$ ）和抗 PI-7（ $P=0.045$ ， $P=0.014$ ）与 IIM 中 QTc 持续时间和 QTc 延长相关。CRP 升高与 QTc 延长有关（ $P=0.041$ ）。

研究表明，IIM 患者与 SSc 患者一样普遍存在 QTc 异常，包括近 1/5 的患者出现 QTc 延长。抗 Mi2、抗 PI-7 和升高的 CRP 或可作为 IIM 心脏病的生物标志物。

（吴燕芳 林禾 编译）

坏死性凋亡导致特发性炎性肌病的肌纤维坏死

【据《Arthritis Rheumatol》2022 年 1 月报道】题：坏死性凋亡导致特发性炎性肌病的肌纤维坏死（中国北京中日友好医院 作者 Peng Q 等）

肌纤维坏死是特发性炎症性肌病（IIM）的重要病理特征，坏死性凋亡是最近发现的一种受调节的坏死细胞死亡形式，可能具有重要的生物学后果。本研究探讨坏死性凋亡在 IIM 肌肉损伤中的作用。

通过蛋白质印迹和免疫组化检测 26 例 IIM 患者和 4 名健康对照中受体相互作用蛋白 3（RIP3）和混交激酶域（MLKL）蛋白的表达，以及与坏死性凋亡相关的损伤相关分子模式分子。在体外试验中利用 TNF- α 刺激 C2C12 成肌细胞，并研究坏死性凋亡对 C2C12 细胞死亡的影响。

结果显示，与健康对照组相比，IIM 患者肌肉中 RIP3 和 MLKL 蛋白及其磷酸化形式的表达显著增加。RIP3 和 MLKL 蛋白的表达水平与 IIM 患者的临床和病理肌肉严重程度相关。在 IIM 肌肉活检中观察到 MLKL 与 HMGB1 在坏死性肌纤维中的显著共定位。用 TNF- α 和泛半胱氨酸蛋白酶抑制剂 α -VAD 刺激 C2C12 成肌细胞，导致坏死性凋亡过度激活及坏死细胞死亡显著增加。而坏死性凋亡抑制剂 necrostatin 1s 或 MLKL 的敲除则成功地阻止了坏死性凋亡诱导的 C2C12 细胞的细胞死亡。

此项研究数据表明过度激活的坏死性凋亡会导致 IIM 的肌肉损伤，提示坏死性凋亡抑制剂可能成为 IIM 的新的治疗靶点。

（吴燕芳 林禾 编译）

◀上接第 1 版

关于 SLE 和 APS 患者的建议	LoA (SD)
5.SLE 患者保持低疾病活动度，可降低 CVR（证据水平：2b，推荐等级：B）	9.59 (1.11)
6. 对于 SLE 患者，建议尽量使用最低剂量的糖皮质激素，以尽可能减少任何潜在的心血管损害（证据水平：2b，推荐等级：C）	9.59 (0.79)
7. 对于 SLE 患者，不推荐使用特异性免疫抑制药物来降低心血管事件风险（证据水平：2b，推荐等级：C）	9.44 (0.89)
8. 对于 SLE 患者，应考虑使用羟氯喹治疗（除非有禁忌证，建议所有患者使用羟氯喹），以降低心血管事件风险（证据水平：2b，推荐等级：B）	9.66 (0.73)

四、研究议程和未来展望

1. 在大型前瞻性研究中验证和改进现有的通用 CVR 预测工具，开发新的工具。

2. 评估血管成像和 / 或循环生物标志物在 RMDs 患者 CVR 中的意义。

3. 识别具有较高 CVR 的 RMDs 患者亚组。

4. 抗风湿药物（传统及新型生物制剂）对 RMDs 患者 CVR 因素和心血管事件的长期影响。

5. 在一些 RMDs 中使用的抗血栓药物（如阿司匹林、SLE/APS 中的低分子肝素）对降低这些患者的总体 CVR 的作用。

6. 需要在风湿病和其他医学专业和患者协会内开展大型教育活动，以提高对 CVR 的认识。

7. 针对 RMDs 患者 CVR 建议的最佳实现方法。

五、小结

2022 年 EULAR 发布 RMD 患者的 CVR 管理建议中大多数同意程度都较高，表明来自不同领域的护理及卫生专业人员及患者对减少 CVR 有一致的看法。因纳入的部分 RMD 不是常见病，临床上缺乏大规模的随机病例对照及 RCT 的研究，存在证据水平推荐级别低的情况，相信随着研究的不断深入及新数据积累，未来再次的更新会为 RMD 患者的 CVR 管理提供更佳、更丰富的建议。

（高飞 林禾 编译）

▶ 短消息

代谢综合征患病率增加是 ANCA 相关性血管炎患者心血管疾病发生的独立危险因素

此研究纳入 173 例抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎（AAV）患者和 344 名对照者。结果显示，AAV 患者年龄的中位数为 58.7 岁，其中男性有 57 例。所有 AAV 患者代谢综合征的患病率为 50.9%，非肥胖 AAV 患者的代谢综合征患病率为 46.5%，显著高于对照组患病率（37.8%，28.2%）。Kaplan-Meier 生存分析显示，代谢综合征显著降低了 AAV 患者的无心血管疾病累积生存率。而多变量 Cox 风险模型分析表明，随访期间的心血管疾病与非肥胖 AAV 患者的伯明翰血管炎活动评分（ $HR=1.159$ ）和代谢综合征（ $HR=9.036$ ）显著相关。

（韩国延世大学医学院 Soo Bin Lee *et al.* Rheumatol Int. 2022 年 2 月）

（魏骥骅 编译）

风湿免疫专刊长期合作伙伴

