

# nature

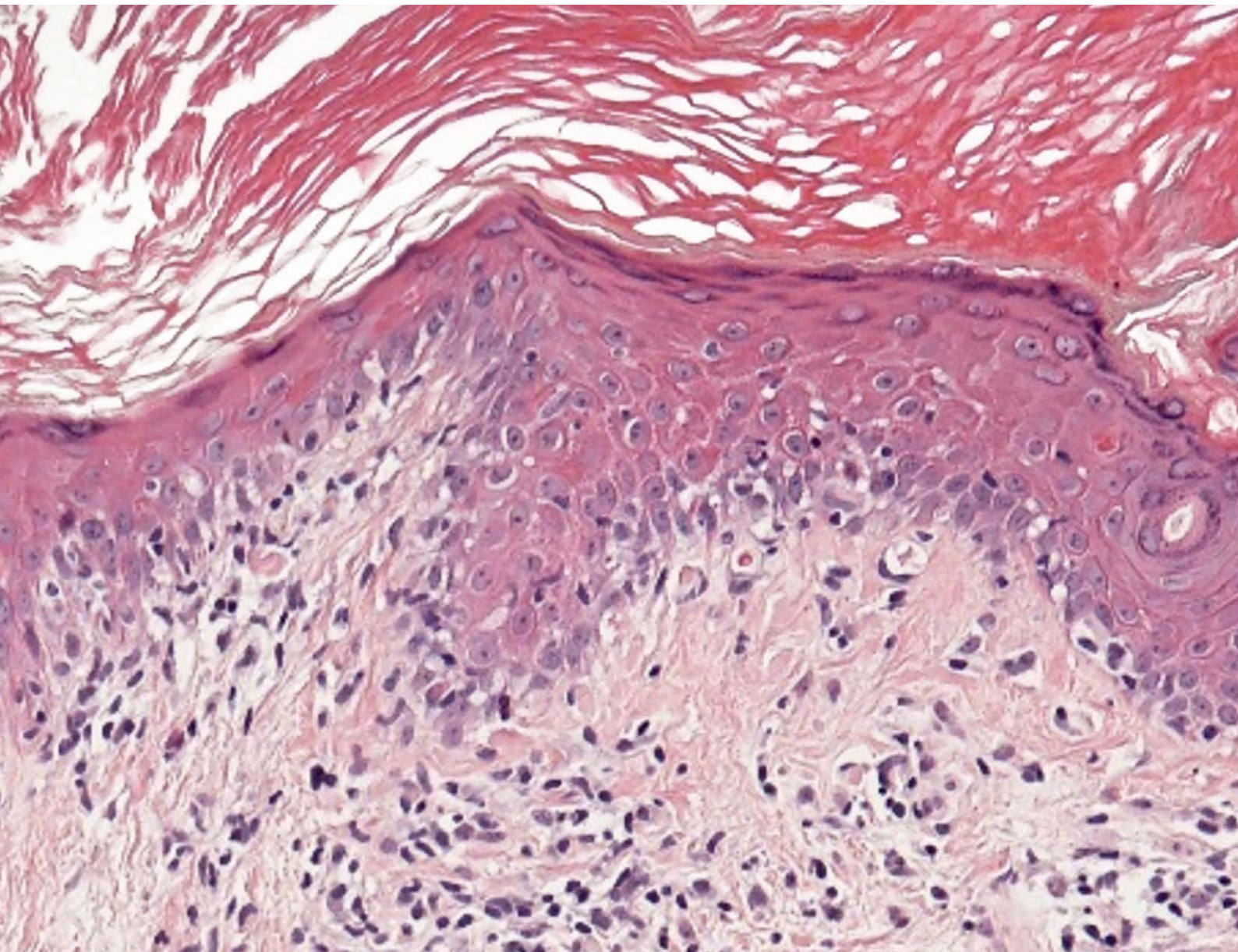
---

# REVIEWS

November 2019 volume 5 no. 5

[www.nature.com/reviews](http://www.nature.com/reviews)

## RHEUMATOLOGY



中文版 主 编 徐沪济 (清华大学临床医学院/海军军医大学长征医院)  
副 主 编 孙凌云 (南京大学医学院附属鼓楼医院)  
刘 毅 (四川大学华西医院)  
戴 冽 (中山大学孙逸仙纪念医院)  
董凌莉 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)  
朱 剑 (中国人民解放军总医院)  
穆 荣 (北京大学人民医院)  
李梦涛 (北京协和医院)

顾 问 曾小峰 (北京协和医院)  
张奉春 (北京协和医院)  
栗占国 (北京大学人民医院)  
鲍春德 (上海交通大学医学院附属仁济医院)  
朱 平 (第四军医大学西京医院)  
邹和建 (复旦大学华山医院)  
赵 岩 (北京协和医院)  
黄 烽 (中国人民解放军总医院)  
毕黎琦 (吉林大学中日联谊医院)

## Advisory Board

**Gunnar B. J. Andersson**

Rush University Medical Center, USA

**Xenofon Baraliakos**

Rheumazentrum Ruhrgebiet, Germany

**Francis Berenbaum**

AP-HP Saint-Antoine Hospital, France

**Gerd-Rüdiger Burmester**

Humboldt University and Free University of Berlin, Germany

**Leslie J. Crofford**

Vanderbilt University Medical Center, USA

**Michael Doherty**

University of Nottingham, UK

**Gary S. Firestein**

University of California, San Diego, USA

**Sherine E. Gabriel**

Rutgers University, USA

**Steffen Gay**

University Hospital of Zürich, Switzerland

**Robert D. Inman**

University of Toronto, Canada

**David A. Isenberg**

University College London, UK

**Cees G. M. Kallenberg**

University of Groningen, Netherlands

**Ho-Youn Kim**

Catholic University of Korea, Republic of Korea

**Lars Klareskog**

Karolinska Institute/Karolinska University Hospital, Sweden

**Margreet Kloppenburg**

Leiden University Medical Center, The Netherlands

**Nancy E. Lane**

University of California School of Medicine, Davis, USA

**Chak-Sing Lau**

University of Hong Kong, Hong Kong

**Zhan-Guo Li**

Beijing University Medical School People's Hospital, China

**Matthew H. Liang**

Harvard University, USA

**Peter E. Lipsky**

Charlottesville, USA

**Professor Sir Ravinder N. Maini**

Imperial College London, UK

**Fiona McQueen**

University of Auckland, New Zealand

**Eric F. Morand**

Monash University, Australia

**Seza Ozen**

Hacettepe University, Turkey

**Janet Pope**

University of Western Ontario, Canada

**William Robinson**

Stanford University School of Medicine, USA

**Yehuda Shoenfeld**

Sheba Medical Center (affiliated with Tel Aviv University), Israel

**Josef S. Smolen**

Medical University of Vienna, Austria

**Rene Toes**

Leiden University Medical Center, The Netherlands

**Cornelia M. Weyand**

Stanford University School of Medicine, USA

**Kazuhiko Yamamoto**

University of Tokyo, Japan

## Editorial Board, Chinese Edition

### Editor-in-Chief:

**Huji Xu**

School of Clinical Medicine Tsinghua University, Shanghai Changzheng Hospital

### Associate Editors:

**Lingyun Sun**

Nanjing Drum Tower Hospital The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School

**Yi Liu**

West China Hospital, Sichuan University

**Lie Dai**

Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University

**Lingli Dong**

Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology

**Jian Zhu**

Chinese PLA General Hospital

**Rong Mu**

Peking University People's Hospital

**Mengtao Li**

Peking Union Medical College Hospital

### Consultants:

**Xiaofeng Zeng**

Peking Union Medical College Hospital

**Fengchun Zhang**

Peking Union Medical College Hospital

**Zhanguo Li**

Peking University People's Hospital

**Chunde Bao**

Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine

**Ping Zhu**

Xijing Hospital

**Hejian Zou**

Huashan Hospital of Fudan University

**Yan Zhao**

Peking Union Medical College Hospital

**Feng Huang**

Chinese PLA General Hospital

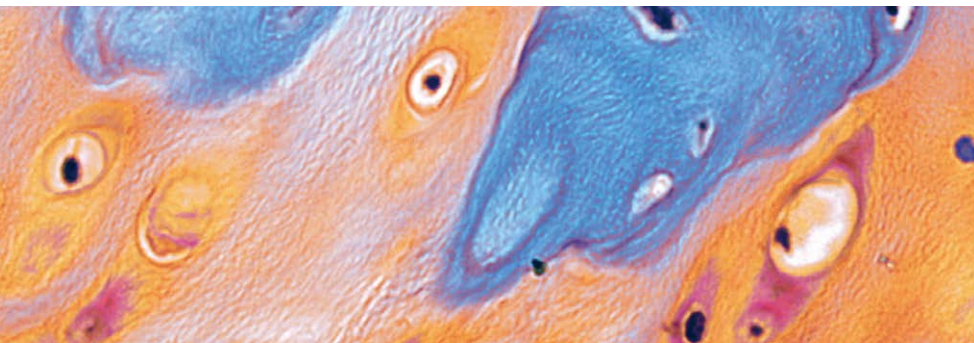
**Liqi Bi**

China-Japan Union Hospital of Jilin University

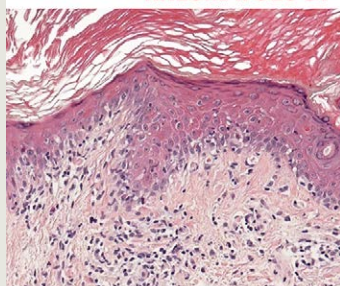
### Journal scope

Nature Reviews' basic, translational and clinical content is written by internationally renowned basic and clinical academics and researchers and targeted towards readers in the biological and medical sciences, from postgraduate level upwards. While intended to be read by practising doctors, researchers and academics within a specialty, we aim to make all our articles accessible to readers working in any biological or medical discipline.

In-depth Reviews present authoritative, up-to-date information on a topic, placing it in the context of a field's history and development. Topical discussion and opinions are proffered in Perspectives, Comments and News & Views articles, and in the Research Highlights section we filter primary research from a range of specialty and general medical journals.







► **COVER:** The image shows a haematoxylin and eosin stained section of skin from a patient with dermatomyositis. Features of this sample include hyperkeratosis, interface dermatitis with vacuolization of basal keratinocytes, necrotic keratinocytes, dilated blood vessels, and moderate superficial and perivascular lymphocytic infiltrates. This pattern can be seen in several cutaneous autoimmune diseases, including dermatomyositis and cutaneous lupus erythematosus, and can be helpful in distinguishing these conditions from other inflammatory skin diseases such as atopic dermatitis and psoriasis. Image supplied by Dr Majid Zeidi, Kristen Chen and Dr Victoria P. Werth from the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA, USA.

YEAR IN REVIEW

- 1 破除天然Wnt抑制有助于优化骨质疏松治疗效果  
*Natalie A. Sims*
- 3 预防和治疗痛风  
*Lisa K Stamp and Nicola Dalbeth*
- 5 细胞代谢可作为类风湿关节炎治疗的潜在靶点  
*Trudy McGarry and Ursula Fearon*
- 7 SLE发病机制中微生物组的作用  
*Gregg J. Silverman*
- 9 选择性JAK抑制剂的时代到来了  
*John J. O'Shea and Massimo Gadina*

REVIEWS

- 11 系统性红斑狼疮治疗的新策略  
*Mariele Gatto, Margherita Zen, Luca Iaccarino and Andrea Doria*
- 30 神经精神性狼疮：新机制探究和未来治疗方向  
*Noa Schwartz, Ariel D. Stock and Chaim Putterman*

Nature Reviews Rheumatology (ISSN 1759-4790 [print]; 1759-4804 [online]) is published monthly by Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, The Campus, 4 Crinan Street, London N1 9XW, UK. US Periodicals postage paid at Jamaica, NY, and additional mailing post offices. US POSTMASTER: Send address changes to Springer Nature, Air Business Ltd, c/o Worldnet Shipping Inc., 156-15, 146th Avenue, 2nd Floor, Jamaica, NY 11434, USA.

Copyright © 2019 Springer Nature Limited. All rights reserved. Printed in the United Kingdom. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form (electronic or otherwise) without prior permission from permissions@nature.com.

[www.nature.com/nrrheum](http://www.nature.com/nrrheum)

**COMPETING INTERESTS POLICY** Authors of articles in *Nature Reviews Rheumatology* are required to declare any competing interests. For details, please see [www.nature.com/authors/policies/competing.html](http://www.nature.com/authors/policies/competing.html)

**POWERPOINT SLIDES** Figures and tables can be downloaded as PowerPoint files for use in presentations and for teaching.

**ENHANCED PDFS** All email addresses and websites are live links in the online PDFs; bookmarks are also provided for easy navigation.

**ADVANCE ONLINE PUBLICATION** We operate an advance online publication (AOP) service for authors and readers to view the latest articles published online ahead of print.

**E-ALERT SIGN-UP** Get FREE monthly e-mail alerts to the content of this journal by registering online. Or sign up to receive the latest content as an RSS newsfeed by visiting [www.nature.com/nrrheum](http://www.nature.com/nrrheum)

**SUPPLEMENTARY INFORMATION** Articles may include online-only supplementary text or display items, which may be referenced separately from the article.

**2-YEAR IMPACT FACTOR 12.188**  
**2-YEAR MEDIAN 7**

For more information on journal metrics, please see [www.nature.com/npg\\_/company\\_info/journal\\_metrics.html](http://www.nature.com/npg_/company_info/journal_metrics.html)

## PERSPECTIVES

- 46 银屑病指/趾炎的病理生理学、评估及治疗  
Dennis McGonagle, Ai Lyn Tan, Abdulla Watad and Philip Helliwell
- 57 类风湿关节炎达标治疗——我们做到了吗？  
Ronald van Vollenhoven

### EDITORIAL & PRODUCTION OFFICE

The Campus, 4 Crinan Street,  
London N1 9XW, UK  
Tel: +44 (0)20 7833 4000 | Email: [nrrheum@nature.com](mailto:nrrheum@nature.com)  
[www.nature.com/nrrheum](http://www.nature.com/nrrheum)

**CHIEF EDITOR** Sarah Onuora  
**ASSOCIATE EDITORS** Joanna Collison, PhD, Jessica McHugh, PhD  
**SENIOR ART EDITOR** Susanne Harris  
**PRODUCTION EDITOR** Melanie Gardeur  
**PROOFREADERS** Jordan Hindson  
**JOURNAL ASSISTANTS** Owen Stretton, Sivanjaa Manoj  
**SENIOR EDITORIAL ASSISTANT** Ashleigh Carver  
**CROSS-JOURNAL EDITORS** Katharine Wrighton (Team Leader), Caroline Barranco and Isobel Leake (Seniors), Conor Bradley, Grant Otto and Shimona Starling (Associates)  
**PROOFREADING SUPERVISOR** Carrie Hardy  
**EDITORIAL ADMINISTRATION MANAGER** Rebecca Cromie  
**MANAGING PRODUCTION EDITOR** Emma Carter  
**SENIOR PRODUCTION EDITOR** Simon Fenwick  
**ASSISTANT PRODUCTION EDITOR** Kate Snowdon  
**PRODUCTION CONTROLLER** Brittany DeSalvo

### OFFICE AND ADMINISTRATION MANAGER

Laura Lee  
**EXECUTIVE EDITOR** Arianne Heinrichs  
**NATURE EDITORIAL DIRECTOR** Ritu Dhand  
**EDITORIAL DIRECTOR** Alison Mitchell  
**CUSTOMER SERVICES** [www.nature.com/help](http://www.nature.com/help)  
**PERSONAL SUBSCRIPTIONS** [subscriptions@nature.com](mailto:subscriptions@nature.com)  
**REPRINTS** [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints)  
**ADVERTISING & SPONSORSHIP** [www.nature.com/advertising](http://www.nature.com/advertising)  
**SITE LICENCES** [www.nature.com/libraries/site\\_licenses/index.html](http://www.nature.com/libraries/site_licenses/index.html)  
**PRESS OFFICE** [press@nature.com](mailto:press@nature.com)  
**MARKETING** [marketing@nature.com](mailto:marketing@nature.com)

### MANAGEMENT OFFICES

**SPRINGER NATURE LONDON** The Campus, 4 Crinan Street, London, N1 9XW, UK. Tel: +44 (0)20 7833 4000  
**SPRINGER NATURE NEW YORK** One New York Plaza, Suite 4500, New York, NY 10004-1562, USA. Tel: +1 212 726 9200  
**SPRINGER NATURE ASIA-PACIFIC** Shiroyama Trust Tower 5F, 4-3-1 Toranomon, Minato-Ku, Tokyo 105-6005 Japan. Tel: +81 3 4533 8050  
A list of other offices can be found at [www.nature.com/npg\\_/contact/offices.html](http://www.nature.com/npg_/contact/offices.html)

### DISCLAIMER

Although every effort is made by the publishers to see that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in articles and advertisements are the responsibility of the contributor or advertiser concerned. The journal may include personal opinions of the authors; therefore, it should not be relied on solely as a guide to good practice or safe treatment. The journal publisher, employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinion or statement. Although every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately, readers are advised that the new methods and techniques involving drug usage and described within this journal should only be followed in conjunction with the drug manufacturer's own published literature.

## 骨质疏松

## 破除天然 Wnt 抑制有助于优化骨质疏松治疗效果

## Overcoming natural Wnt inhibition to optimize therapy

Wnt 信号转导通路是骨质疏松合成代谢治疗的靶点。2018 年发布的研究成果揭示了更多关于 Wnt 相关信号转导通路的内源性控制机制，包括天然 Wnt 抑制机制和新型合成代谢信号转导通路，有助于补偿当前疗法存在的不足。

由于存在所谓“治疗高原”效应，其限制了合成代谢作用的程度和持续时间，因此在骨质疏松症和成骨不全症等疾病条件下开发合成代谢药物以强化脆弱的骨骼具有很大的挑战性。目前存在两种合成代谢疗法：用特立帕肽或阿巴拉帕肽刺激甲状旁腺激素受体；用 romosozumab<sup>[1]</sup>，一种天然的 Wnt 信号转导抑制剂，阻断骨硬化蛋白。然而，两种方法的疗效均随着时间的推移而衰减。2018 年我们对内源性 Wnt 抑制<sup>[2]</sup>、基于靶向 Wnt 信号通路多个组分的治疗方式<sup>[3]</sup>和新的 Wnt 相关合成代谢途径<sup>[4,5]</sup>有了更深入的认识，这为将来改善骨质疏松治疗提供了希望（图 1）。

在 2018 年的一项研究中，Holdsworth 等<sup>[2]</sup>提出，骨骼中存在内在机制来限制参与合成代谢的 Wnt 信号通路，从而控制过度的骨形成。在这项研究中<sup>[2]</sup>，经抗硬化素治疗后，小鼠骨骼中多种天然 Wnt 抑制剂上调；包括 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK1)，DKK2，分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled-related protein 1, sFRP1)，sFRP2，sFRP4 和 Wnt 抑制因子 1。作者指出，这些抑制剂随后可以限制抗硬化蛋白后遗剂量导致合成代谢反应<sup>[2]</sup>（图 1）。然而，天然 Wnt 抑制剂的上调不是该治疗方法导致的特有结果。在 2018 年的另一项研究中，Witcher 等<sup>[3]</sup>研究表明，抗 DKK1 治疗可上调骨细胞中硬化蛋白报告基因转基因的活性。抗 DKK1 治疗后其他天然 Wnt 抑制剂是否上调尚不清楚。骨骼中天然 Wnt 抑制剂对 Wnt 信号的这种内在限制可能解释抗硬化蛋白疗法对于合成代谢的瞬时作用以及

抗 DKK1 疗法促进骨形成的有限能力。这些发现还引出一个问题，即其他合成代谢方法，如甲状旁腺激素受体激动剂，是否有自己的内在控制机制尚不清楚。

研究者提出了两种不同的方法以破除 Wnt 激活受限的问题<sup>[2,3]</sup>。Holdsworth 等人<sup>[2]</sup>研究并提出抗硬化蛋白治疗剂量之间存在“休息”间隔。这种方法似乎可以让骨骼“重新设定”，其机制可能是使增加的天然 Wnt 抑制剂浓度恢复到基线水平。理想的休息间隔需要建立在一种患者群体中，但对于患有早发性骨质疏松症的成人，这种方法可能有助于长期治疗（在休息期间可能被用于与其他抗再吸收疗法联用）。第二种方法涉及靶向多种天然 Wnt 的抑制剂。这种治疗方法非常有效；例如，在骨质疏松动物模型中，针对硬化蛋白和 DKK1 的双特异性抗体比单独的抗硬化蛋白治疗具有更强烈的合成代谢效应<sup>[6]</sup>。Witcher 等<sup>[3]</sup>研究表明，通过遗传或药理学方法阻断硬化蛋白使得 DKK1 抑制转为合成代谢，产生极其致密、强壮的骨骼，即使在成年小鼠中情况也是如此。因此，靶向多种天然 Wnt 的抑制剂可产生比单独靶向 Wnt 的抑制剂更强的效应。

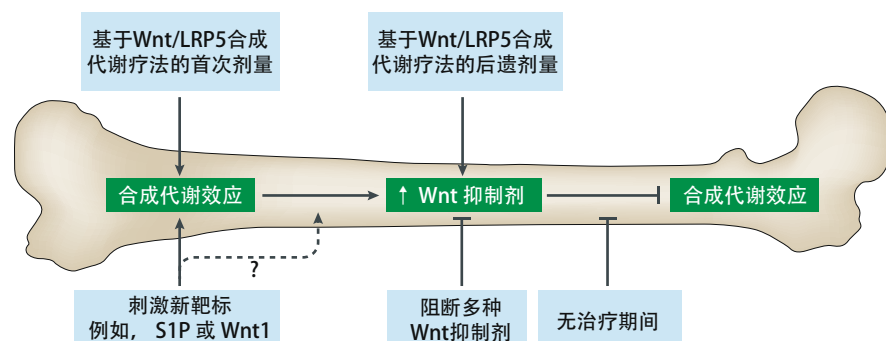
2018 年内研究者取得的另一项重要成果是发现了一种新的合成代谢 Wnt 信号通路，该通路包含 Wnt 家族蛋白，Wnt1<sup>[4]</sup>。硬化蛋白和 DKK1 均可阻断低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low-density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5)，一种 Wnt 共受体，与 Wnt 配体的相互作用，从而限制经典对 Wnt 信号通路以促进骨形成<sup>[7]</sup>。经典 Wnt 信号通过糖原合成酶激酶 3β (glycogen

synthase kinase 3β, GSK3β) 引起 β- 连环蛋白的磷酸化，从而实现 β- 连环蛋白的积聚、核转位以及靶基因的转录<sup>[7]</sup>。据了解，Wnt1 激活经典 LRP5 介导的 Wnt 信号转导通路 (Wnt/LRP5 信号通路)，并且该功能可以被 Wnt1 突变阻断，这种突变与早发性骨质疏松症和成骨不全相关<sup>[8]</sup>。

在 2018 年，Luther 等<sup>[4]</sup>研究表明 Wnt1 可能是一种新的合成代谢靶点，并且其作用至少部分是 LRP5 非依赖性的。针对成骨细胞 Wnt1 的转基因过表达可引起骨形成增加和骨量大量增加，即使在老年小鼠中也是如此<sup>[4]</sup>。这些结果是很有前景的，但由于 Wnt1 是跨膜蛋白，其在药理学上具有挑战性。目前没有可溶性 Wnt1 的释放或活性的证据，这意味着 Wnt1 可能以接触依赖的方式起作用。因此，开发治疗方法可能需要关注内源性 Wnt1 信号刺激，而不是提供外源性 Wnt1。Luther 等<sup>[4]</sup>提出 Wnt1 合成代谢活性与 LRP5 无关，因为即使在缺乏 LRP5 的小鼠中，Wnt1 过表达也与高骨量相关（参考文献<sup>[4]</sup>）。然而，该实验有几个限制因

## 要点

- 骨骼中内源性 Wnt 抑制剂的上调可能是抗硬化蛋白疗法形成合成代谢效应平台期形成和抗 Dickkopf 相关蛋白 1 疗法疗效受限的原因<sup>[2,3]</sup>。
- Wnt1 信号转导通路可能是一种新的合成代谢途径，其通过低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 非依赖性机制发挥作用<sup>[4]</sup>。
- 鞘氨醇-1- 磷酸，此前被认为是一种偶联因子，可能是抗再吸收治疗的靶点<sup>[5]</sup>。



**图1 靶向经典 Wnt 信号转导通路疗法存在的挑战。** 针对低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (LRP5) 介导的 Wnt 信号通路 (Wnt/LRP5 信号通路) 的抗硬化蛋白疗法的初始剂量, 虽然是促进合成代谢的, 但可启动天然 Wnt 抑制剂的上调, 其被随后相同疗法的后遗剂量放大。随着时间的推移, 这种上调抑制了治疗的合成代谢作用, 导致“治疗平台”的出现。2018 年的研究发现了涉及 Wnt1 和鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 的合成代谢 (或部分合成代谢) 途径。这些通路是否可以被天然 Wnt 抑制剂上调限制尚不清楚。其他破除 Wnt 抑制剂上调的方法是阻断多种抑制剂或者引入无治疗间歇。

素: 使用年轻小鼠; 过度表达仅限于 7 天; 并且没有与 LRP5 充足的小鼠中 Wnt1 过表达进行直接的平行比较。因此, 该结果需要在老年动物中进一步研究和测试, 以确保这种效应不限于骨生长。如果 Wnt1 可以通过 LRP5 非依赖性途径促进骨形成 (即使只是部分促进), 这种机制将提供一种增加骨量的新方法。该途径是否会受到天然 Wnt 抑制剂补偿仍有待观察。

成骨细胞中典型 Wnt/LRP5 信号通路的一种下游效应是  $\beta$ -连环蛋白介导的骨保护素生成, 其通过结合 Nf- $\kappa$ B 配体 (RANKL) 的受体激活剂来抑制可以进行骨再吸收的破骨细胞<sup>[7]</sup>。Weske 等人<sup>[5]</sup>在 2018 年报道, 该途径似乎可以介导鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 在抑制破骨细胞生成中的作用。S1P 被认为是一种“偶联因子”<sup>[9]</sup> (一种在破骨细胞骨重塑过程中产生的物质, 可促进成骨细胞的分化<sup>[10]</sup>)。Weske 等<sup>[5]</sup>研究表明, 通过遗传或药理学方法增加 S1P 的内源性浓度可增加小鼠的骨量

和强度<sup>[5]</sup>。然而, 这种增加不是由骨形成增加引起的。尽管实验中出现矿物质并置率增加, 意味着骨矿化迅速启动, 但骨样表面积较低, 表明胶原蛋白的产生受损。相反, 增加 S1P 对骨量的积极作用似乎主要是由抗再吸收作用引起的。与对照组相比, 高浓度 S1P 小鼠的骨保护素浓度增加, 破骨细胞表面积减少。这些变化伴随着 GSK3 $\beta$  磷酸化和  $\beta$ -连环蛋白积聚, 类似于通过 S1P 受体 2 依赖性机制介导的经典 Wnt 信号通路效应。因此, 尽管该途径主要是通过合成代谢还是抗再吸收发挥作用仍有待确定, 靶向该信号转导途径依然提供了一种新的治疗方法。

总之, 2018 年中研究者的诸多发现使得我们对骨内 Wnt 信号转导机制有了新的认识。在这些机制中, Wnt 激活伴随的抑制剂上调引发了研究者的思考, 即骨骼如何抑制骨过度生长。这些发现为研发针对 Wnt 信号通路的合成代谢、混合合成代谢以及抗重吸收疗法带来了挑战和潜在的解决方案。

Natalie A. Sims

St Vincent's Institute of Medical Research and The University of Melbourne Department of Medicine, St Vincent's Hospital, Fitzroy, Victoria, Australia.

e-mail: nsims@svi.edu.au

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0153-y>

## 参考文献

1. Cosman, F. et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1532–1543 (2016).
2. Holdsworth, G. et al. Dampening of the bone formation response following repeat dosing with sclerostin antibody in mice is associated with up-regulation of Wnt antagonists. *Bone* **107**, 93–103 (2018).
3. Witcher, P. C. et al. Sclerostin neutralization unleashes the osteoanabolic effects of Dkk1 inhibition. *JCI Insight* **3**, 98673 (2018).
4. Luther, J. et al. Wnt1 is an Lrp5-independent bone-anabolic Wnt ligand. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaau7137 (2018).
5. Weske, S. et al. Targeting sphingosine-1-phosphate lyase as an anabolic therapy for bone loss. *Nat. Med.* **24**, 667–678 (2018).
6. Florio, M. et al. A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair. *Nat. Commun.* **7**, 11505 (2016).
7. Baron, R. & Kneissel, M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat. Med.* **19**, 179–192 (2013).
8. Joeng, K. S. et al. Osteocyte-specific WNT1 regulates osteoblast function during bone homeostasis. *J. Clin. Invest.* **127**, 2678–2688 (2017).
9. Pederson, L. et al. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 20764–20769 (2008).
10. Sims, N. A. & Martin, T. J. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* **3**, 481 (2014).

## 致谢

The work of the author is supported by the St Vincent's Institute Brenda Shanahan Fellowship and by the State Government of Victoria's Operational Infrastructure Scheme. The author thanks T. J. Martin for helpful discussions during the preparation of this work.

## 利益冲突

The author declares no competing interests.

翻译: 刘亚群 (海军军医大学长征医院)

审校: 徐沪济 (清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院)



## 痛风

## 预防和治疗痛风

## Prevention and treatment of gout

2018年痛风发作治疗的进展包括一种新的以护士为主导的血清降尿酸盐管理方法，以及别嘌醇可能比非布索坦具有更好的心血管安全性。此外还有，IL-1 $\beta$  阻滞剂如 canakinumab 会给痛风患者带来福音吗？

痛风仍然是一个常见且具有挑战性的管理难题。尽管痛风领域已有很多进展，包括痛风的病理生理学机制和有效降尿酸疗法的可用性，但当前对痛风的管理仍然不够理想。目前的医疗保健系统认为只有痛风发作才需要治疗，并且缺乏对降尿酸治疗中医疗保健人员和患者角色的清晰定位和理解，这些都导致降尿酸治疗起始和持续使用率低，随后导致痛风患者出现不良结局<sup>[1]</sup>。在2018年，三篇论文<sup>[2-4]</sup>均提出了痛风治疗的最佳方法，更新了我们对该领域的理解。

2018年，研究者在改善护理方法上的努力取得了成效，新的管理方法得以产生，包括护士主导和药物主导的管理方法。Doherty等<sup>[2]</sup>报道了一项针对517例痛风患者的研究，该研究将护士主导的护理与普通全科医生（general practitioner, GP）主导的治疗相比较。护士接受了专业的痛风管理培训，培训内容包括风湿病学会发布的T2T（target-to-target）血尿酸达标治疗意见，为受试者提供个性化的护理，包括与患者讨论对疾病的理解以及疾病特性，病因，关联性，后果和治疗方案等信息。相比GP主导组的参与者，被随机分配到护士主导护理组的参与者对降尿酸治疗的使用率和持续率更高，并且更有可能在2年后达到目标血尿酸浓度小于6 mg/dl (0.36 mmol/l) 的水平（两组达标率分别为95%和30%）。在护士主导组中，2年后有更多的患者接受了降尿酸治疗（两组使用率分别为96%和56%），且别嘌醇的使用剂量更高（两组剂量分别为每日平均460 mg和每日230 mg）。

至关重要，护士主导组的患者2年

内痛风发作、痛风石和健康相关生活质量等患者的重要结果要更好<sup>[2]</sup>。以护理为主导的痛风管理具有成本效益，且长期可能更节省成本。虽然这些试验结果令人振奋，但值得注意的是，试验中的护理措施是由研究者护士而非临床一线护士提供的。现在的挑战是将这种以护士为主导的策略更广泛地应用于临床实践中，以改善痛风的结局。在个人初级保健实践中倡导“痛风冠军”可能会有所帮助。

如同护士主导的管理研究在痛风治疗中的地位一样，别嘌醇通常是临床实践中的一线降尿酸药物，非布索坦被认为是一种可替代的药物。2017年底，美国食品药品监督管理局发布了一份药物安全通报警告，指出在痛风和心血管合并症试验（Gout and Cardiovascular Morbidities, CARES）表明非布索坦具有增加痛风患者心血管死亡的潜在风险，该试验的目的是评估非布索坦相比别嘌醇的心血管安全性。该研究发表于2018年，是一项大型（n=6190）、多中心、双盲、非劣效性随机对照试验，纳入的患者为痛风合并心血管疾病的患者，目的是比较非布索坦（每日40 mg，为使目标尿酸达到6 mg/dl以下，两周内剂量可逐渐增加至每日80 mg）和别嘌醇的心血管安全性<sup>[3]</sup>。别嘌醇剂量递增以达到目标血尿酸低于6 mg/dl，最大允许剂量为每天600 mg，对于预估肌酐清除率为30~60 ml/min的患者，剂量减少至每天400 mg。非布索坦和别嘌醇在主要终点上没有差异（发生严重不良心血管事件，包括：心血管死亡、非致死性心肌梗塞、非致死性卒中和不稳定性心绞痛

伴紧急血运重建，危险比（HR）1.03；95% CI 0.87-1.23）。然而，预先设定的二级分析显示，非布索坦组的心血管死亡风险（HR 1.34；95% CI 1.03-1.73）和全因死亡率（HR 1.22；95% CI 1.01-1.47）均增加。在药物剂量达到稳定后，非布索坦组和别嘌醇组中血尿酸达标（低于6 mg/dl）的患者比例差异很小，在随访期间痛风发作的改善程度相似，这些结果表明两组患者的痛风结局无显著差异。

心血管疾病是痛风的常见合并症，14%的痛风患者患有心肌梗塞，74%的患者患有高血压，11%的患者患有心力衰竭<sup>[5]</sup>。CARES试验的结果引发了研究者对痛风患者心血管风险管理这一重要问题的思考。由于没有安慰剂组，CARES试验人群中心血管死亡的背景发生率是未知的，并且痛风合并心血管疾病的患者是否慎用这些药物尚不清楚。FDA预计将在2019年初进行咨询委员会会议之后发布公共建议。少一句话？

预防痛风发作是患者的重要临床结局。沉积的尿酸单钠晶体与常驻巨噬细胞相互作用并激活NLRP3炎性体，导致IL-1 $\beta$ 的释放，从而引起痛风发作。Canakinumab是一种特异性针对IL-1 $\beta$ 的特异性人源化单克隆抗体，可有效治疗<sup>[7]</sup>和减少起始降

## 关键进展

- 护士主导的护理可改善痛风患者的结局并且经济有效<sup>[2]</sup>。
- 对于合并心血管疾病痛风患者，使用非布索坦治疗需要谨慎<sup>[3]</sup>。
- IL-1 $\beta$  阻滞剂 canakinumab 可以预防痛风发作且不影响血清尿酸水平<sup>[4]</sup>。

## 方框 1 痛风管理意见

健康保健人员的职责和患者教育<sup>[2]</sup>

- 根据风湿病学会发布的降尿酸达标治疗意见，提供有效的痛风管理措施
- 加强患者对疾病的认识，并向他们提供有关痛风疾病特性、病因、关联性、后果和治疗方案选择的信息

## 评估痛风的严重程度和合并症

- 痛风石的存在或影像学关节侵蚀可能有助于评估痛风的严重程度
- 对包括高血压、糖尿病、慢性肾病、心血管疾病和肥胖在内的合并症进行筛查和适当治疗

## 设定目标血清尿酸浓度

- 所有患者均应低于 6 mg/dl
- 存在痛风石或侵蚀性痛风的患者应低于 5 mg/dl

## 起始降尿酸治疗

- 根据合并症的情况选择降尿酸治疗和确定起始剂量
- 使用别嘌醇作为一线疗法<sup>a</sup>
- 对于合并心血管疾病痛风患者，使用非布索坦治疗需要谨慎<sup>[3]</sup>
- 在起始痛风治疗期间，患者痛风发作频率可能增加，应确保为患者制定了预防痛风发作的措施以及痛风发作后的行动措施

监测血尿酸，监测降尿酸治疗以实现达标<sup>[2]</sup>

- 每月监测血尿酸直至达到目标浓度
- 增加与患者会面频率可能有助于提高依从性
- 确保降尿酸治疗的充分性

<sup>a</sup> 除外一些 HLA-B\*5801 高携带率人群（例如中国人、韩国人、泰国人）和存在别嘌醇过敏综合征的风险人群。

尿酸患者的痛风发作<sup>[8]</sup>。IL-1 $\beta$  对动脉粥样硬化血栓形成亦有治疗作用。CANTOS 试验中（Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study, Canakinumab 抗炎抗血栓研究），纳入了 10,061 例既往心肌梗死病史且高敏 C 反应蛋白水平大于或等于 2 mg/L 的患者，他们被随机分配到安慰剂或 canakinumab 组（每 3 个月 50 mg、150 mg 或 150 mg），结果表明，相比安慰剂组，canakinumab 150 mg 可减少心血管事件的发生率<sup>[9]</sup>。使用 canakinumab 治疗的患者痛风发作的发生率（记录为不良事件）低于使用安慰剂治疗的患者<sup>[9]</sup>。随后的探索性分析显示，虽然 canakinumab 没有改变血尿酸浓度，但不管患者有无痛风病史，在随访平均随访 3.7 年（中位数）期间，该药物可显著减少痛风发作（HR 0.48; 95% CI 0.36-0.63）<sup>[4]</sup>。目前尚不清楚用 canakinumab 治

疗是否可成为预防高风险个体痛风发展的长期策略。另一个疑问是 canakinumab 治疗的长期结果究竟如何，因为该药物是通过抑制炎症发挥疗效，而非降低血尿酸浓度以降低尿酸单钠结晶的沉积。

尽管抗炎策略可能会减少痛风发作和心血管事件，但 canakinumab 尚未获得 FDA 批准用于这些适应症。2018 年，长期降尿酸盐仍然是预防痛风发作的最终机制，即血尿酸浓度持续低于 6 mg/dl (0.36 mmol/l)，可导致尿酸单钠晶体溶解，从而减少痛风发作<sup>[2,10]</sup>（方框 1）。根据 CARES 试验的结果，使用别嘌醇进行降尿酸治疗可使心血管安全性获益，且在达标治疗中进行剂量递增仍具有临床效果。包括护士主导的管理方法，利用达标治疗策略优化别嘌醇剂量，应该成为目前痛风患者的标准治疗手段。

Lisa K Stamp<sup>1\*</sup> and Nicola Dalbeth<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, University of Otago, Christchurch, New Zealand.

<sup>2</sup>Department of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand.

e-mail: lisa.stamp@cuhb.health.nz

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0149-7>

## 参考文献

1. Rai, S. et al. Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Rheumatology* **57**, 1282–1292 (2018).
2. Doherty, M. et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet* **392**, 1403–1412 (2018).
3. White, W. et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N. Engl. J. Med.* **378**, 1200–1210 (2018).
4. Solomon, D. et al. Relationship of interleukin-1 $\beta$  blockade with incident gout and serum uric acid levels: exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann. Intern. Med.* **169**, 535–542 (2018).
5. Zhu, Y., Pandya, B. & Choi, H. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am. J. Med.* **125**, 679–687 (2012).
6. Stamp, L., Day, R. & Yun, J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat. Rev. Rheumatol.* **12**, 235–242 (2016).
7. Schlesinger, N. et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double blind trials and their initial extensions. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1839–1848 (2012).
8. Schlesinger, N. et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1264–1271 (2011).
9. Ridker, P. et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1119–1131 (2017).
10. Stamp, L. et al. Serum urate as surrogate endpoint for flares in people with gout: a systematic review and meta-regression analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **48**, 293–301 (2018).

## 利益冲突

L. S. declares that she has received speaker fees from Amgen and is currently a co-investigator on a clinical trial (ACTRN12615001219572) of intensive urate-lowering therapy (funded by the Health Research Council of New Zealand). N.D. declares that she has received speaking fees from AbbVie, Horizon, Janssen and Pfizer, consulting fees from Hengrui, Horizon and Kowa, research funding from Amgen and AstraZeneca and is currently principal investigator on a clinical trial (ACTRN12615001219572) of intensive urate-lowering therapy (funded by the Health Research Council of New Zealand). N.D. also declares that within the past 5 years she has been principal investigator on a clinical trial of febuxostat (NCT01078389) in early gout and has received consulting or speaking fees from Menarini, Takeda and Teijin.

翻译：刘亚群（海军军医大学长征医院）

审校：徐沪济（清华大学临床医学院，海军军医大学长征医院）



## 类风湿性关节炎

## 细胞代谢可作为类风湿性关节炎治疗的潜在靶点

## Cell metabolism as a potentially targetable pathway in RA

长期以来，细胞代谢一直是肿瘤生物学的前沿领域，但在过去十年中，在调节免疫细胞功能方面，细胞生物能量学在的重要性越来越受到重视。2018年发布的诸多机制研究成果重点阐明细胞代谢可作为治疗类风湿性关节炎的潜在治疗靶点。

20世纪初以来，研究者逐渐认识到细胞代谢改变在恶性肿瘤生长中起关键作用；然而，直到2009年才开始在免疫细胞中研究出细胞代谢改变。在类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）滑膜中，许多不同类型的细胞相互作用促进炎症发生，但它们的代谢需求存在差异。因为任何针对代谢途径的潜在治疗策略可能都应是细胞特异性的，所以研究者需要更好地了解RA滑膜内不同类型细胞的代谢途径和代谢物的利用情况。为了阐明这一观点，本年度回顾中重点介绍的三项研究将目光分别聚焦在三种细胞类型及其相关的病理过程上：成纤维样滑膜细胞（fibroblast-like synoviocytes, FLSs）和侵袭性<sup>[1]</sup>；内皮细胞和病理性血管生成<sup>[2]</sup>；促炎巨噬细胞和细胞因子产生<sup>[3]</sup>（图1）。

FLSs是关节中促进RA发生发展的重要基质细胞。FLSs具有侵袭性表型，其通过产生基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）、促炎细胞因子和趋化因子，可促进软骨的降解和破坏。此前关于FLS在RA中功能的研究发现，这些细胞严重依赖葡萄糖和谷氨酰胺代谢<sup>[4,5]</sup>。特别是2016年的一项研究显示，与患有骨关节炎的患者相比，RA患者的FLS糖酵解水平增加，且以己糖激酶2（hexokinase 2, HK2）和葡萄糖转运蛋白1（glucose transporter 1, GLUT1）<sup>[6]</sup>的表达增加为特征。在该研究中，HK2阻断减轻了K/B×N血清转移关节炎模型中的炎症水平和随后的软骨损伤。这些结果<sup>[6]</sup>为2018年Bustamante等<sup>[1]</sup>的研究奠定了基础，在2018年，Bustamante等进一步阐明HK2可作为RA

的潜在治疗靶点。

己糖激酶催化糖酵解的第一步，磷酸化葡萄糖以产生葡萄糖-6-磷酸并维持浓度梯度，促进葡萄糖进入细胞。Bustamante等<sup>[1]</sup>证实HK2在RA滑膜衬里层特异性表达，且与表达FLS标记分子的细胞共定位，如平足蛋白（podoplanin, PDPN）。炎症刺激进一步增加了FLS中HK2的表达，从而增强了FLS的迁移、侵袭和MMP活性。Bustamante等<sup>[1]</sup>人使用三种体内模型来证实HK2在RA发病机制中的作用。腺病毒介导的HK2过表达导致健康小鼠关节滑膜肥大，K/B×N模型中HK2在CD45<sup>+</sup>PDPN<sup>+</sup>细胞特异性表达增加，HK2的表达增加同时伴随GLUT1的表达增加。此外，在I型胶原α1链表达细胞中特异性敲除HK2后，K/B×N小鼠的关节炎严重程度降低。总之，这些数据<sup>[1]</sup>表明HK2已成为RA治疗中极具吸引力的细胞特异性靶标。

靶向糖酵解酶一直是肿瘤学和自身免疫代谢调节研究的焦点。然而，RA关节中代谢中间产物明显累积，使得疾病进一步加剧。关于代谢中间产物积累的研究主要聚焦在促炎性M1样巨噬细胞，这种巨噬细胞具有异常的三羧酸循环，可导致琥珀酸积累，其反过来通过稳定缺氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor 1α, HIF1α）<sup>[7]</sup>诱导IL-1β的产生和释放。随后的研究表明，FLS的侵袭机制部分是由琥珀酸酯<sup>[8]</sup>介导的，且RA小鼠模型中琥珀酸受体SUCNR1（也称为GPR91）的缺乏可导致大噬菌体激活，IL-1β的分泌和关节肿胀<sup>[9]</sup>。

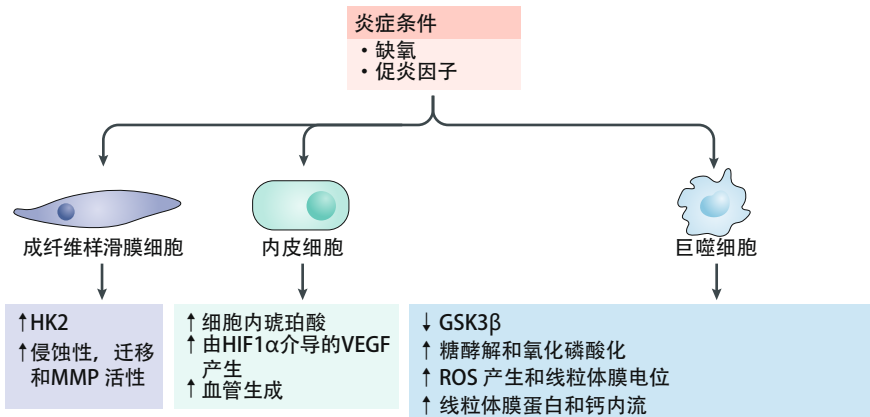
在2018年，Li等人<sup>[2]</sup>进一步揭示了琥

珀酸的促血管生成能力在RA发病机制中的重要作用，扩展了我们对琥珀酸作用的认识，即琥珀酸通过促进血管生成介导免疫细胞外渗到滑膜中。用琥珀酸盐干预健康大鼠的主动脉内皮细胞可诱导产生促血管生成表型，表现为血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的产生增加、迁移、侵袭和内皮出芽<sup>[2]</sup>。类似于M1样巨噬细胞<sup>[7]</sup>，琥珀酸诱导的血管生成依赖于HIF1α的稳定和激活<sup>[2]</sup>。此外，胶原诱导关节炎大鼠滑膜中具有琥珀酸受体GPR91的表达增加，其可以通过用琥珀酸脱氢酶抑制剂处理来逆转。这种治疗还可引起滑膜肿胀减轻，关节炎指数评分降低，以及滑膜组织中HIF1α、CD31和VEGF表达减少。该研究<sup>[2]</sup>首次证明了琥珀酸盐在RA炎症环境下促进血管生成的能力，进一步证实代谢中间产物在驱动特定滑膜细胞类型的病理途径中发挥重要作用，最终促成了整体的炎症反应。

不同炎症性疾病中的免疫细胞在代谢

## 关键进展

- 成纤维细胞样滑膜细胞处于高糖酵解状态并且表达大量的己糖激酶2（HK2），其介导细胞的侵袭性表型；阻断HK2是一种新的治疗策略<sup>[1]</sup>。
- 由琥珀酸受体GPR91介导的琥珀酸摄取通过缺氧诱导因子1α介导的血管内皮生长因子分泌诱导内皮细胞出现血管生成表型，导致迁移，侵袭和血管出芽增加<sup>[2]</sup>。
- 在类风湿性关节炎和冠状动脉疾病中，巨噬细胞的代谢活性增加，该过程由由糖原合酶激酶3β介导，依赖内质网-线粒体钙转运<sup>[3]</sup>。



**图 1 通过调节细胞代谢调控炎症。**细胞代谢可调节类风湿性关节炎中基质细胞和免疫细胞的炎症过程。己糖激酶 2 (HK2) 介导 RA 关节中成纤维细胞样滑膜细胞的侵袭性。由琥珀酸受体 GPR91 介导的琥珀酸摄取通过产生缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) 调节血管内皮生长因子 (VEGF) 的产生, 诱导内皮细胞血管生成。在单核细胞来源的巨噬细胞中灭活糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 导致糖酵解和氧化磷酸化增加, 活性氧 (ROS) 产生增加, 线粒体膜电位增加和线粒体相关膜的形成。MMP, 基质金属蛋白酶。

需求上存在相似性, 这表明代谢改变是引发炎症的关键。为了进一步证实这一理论, Zeisbrich 等<sup>[3]</sup>发现在两种不同的全身性疾病——RA 和冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 中, 巨噬细胞存在相同的代谢缺陷。RA 或 CAD 患者的巨噬细胞中除了 ATP 和活性氧 (ROS) 含量增加, 线粒体膜电位增加外, 还存在高水平的氧化磷酸化和糖酵解。巨噬细胞通过形成线粒体相关膜与内质网 (ER) 进行细胞器间连接, 该过程伴随着钙内流的增加。特异性抑制线粒体钙摄取可降低 ATP 和 ROS 的产生以及线粒体膜电位, 这表明巨噬细胞种线粒体活动过度与线粒体和 ER 物理连接的结构适应性相关, 而这是 CAD 和 RA 中巨噬细胞的共有特征。Zeisbrich 等<sup>[3]</sup>将这种现象归因于糖原合酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ) 的无活性形式增加, 研究者发现该酶在线粒体中积聚。针对 CAD 动脉粥样硬化斑块和 RA 滑膜组织的组织学检查发

现, CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞中无活性 GSK3 $\beta$  呈阳性, 并且来自健康个体单核细胞衍生的巨噬细胞中 GSK3 $\beta$  的体外失活可导致线粒体和代谢活性增加, 这与 CAD 或 RA 患者巨噬细胞的表现相似。因此, 本研究<sup>[3]</sup>证明了两种不同疾病状态之间存在共同的潜在病理学表型, 表明系统性和 / 或自身免疫性疾病可能具有相似的分子变化, 由于混杂因素不同而表现有所不同。2018 年的另一项研究进一步支持了这一论点, 该研究发现, CAD 和巨细胞动脉炎患者的巨噬细胞中存在类似的趋化因子产生模式, 尽管研究者也发现了疾病特异性炎症功能<sup>[10]</sup>。

总体而言, RA 发病机制中涉及的潜在分子机制是非常复杂的; 但是, 2018 年的诸多进展使得研究者更加坚信将细胞代谢是治疗 RA 靶点具有光明的前景。此外, 这些数据<sup>[1-3]</sup>证明了炎症效应细胞存在相同的高糖酵解表型, 这导致 RA 滑膜中的各种病理过程进一步恶化, 包括迁移, 侵袭和血管生

成。改变细胞代谢是改变这些病理过程的常见上游机制, 基于这些研究<sup>[1-3]</sup>, 加之健康细胞并不存在这种表型, 针对该途径的治疗可能比针对单一细胞因子的治疗更有效且毒性更小。

Trudy McGarry<sup>1,2</sup> and Ursula Fearon<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Molecular Rheumatology, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland.

<sup>2</sup>Centre for Arthritis and Rheumatic Diseases, St Vincent's University Hospital, University College Dublin, Dublin, Ireland.

e-mail: fearonu@tcd.ie

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0148-8>

参考文献

- Bustamante, M. F. et al. Hexokinase 2 as a novel selective metabolic target for rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1636–1643 (2018).
- Li, Y. et al. Succinate induces synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis through metabolic remodeling and HIF-1 $\alpha$ /VEGF axis. *Free Radic. Biol. Med.* **126**, 1–14 (2018).
- Zeisbrich, M. et al. Hypermetabolic macrophages in rheumatoid arthritis and coronary artery disease due to glycogen synthase kinase 3b inactivation. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1053–1062 (2018).
- McGarry, T. et al. Resolution of TLR2-induced inflammation through manipulation of metabolic pathways in rheumatoid arthritis. *Sci. Rep.* **7**, 43165 (2017).
- Takahashi, S. et al. Glutaminase 1 plays a key role in the cell growth of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 76 (2017).
- Garcia-Carbonell, R. et al. Critical role of glucose metabolism in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1614–1626 (2016).
- Tannahill, C. M. et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature* **496**, 238–242 (2013).
- Biniecka, M. et al. Dysregulated bioenergetics: a key regulator of joint inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 2192–2200 (2016).
- Littlewood-Evans, A. et al. GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* **213**, 1655–1662 (2016).
- Watanabe, R. et al. Glucose metabolism controls disease-specific signatures of macrophage effector functions. *JCI Insight* **3**, 123047 (2018).

利益冲突

The authors declare no competing interests.

翻译: 刘亚群 (海军军医大学长征医院)

审校: 徐沪济 (清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院)

## 系统性红斑狼疮

## SLE 发病机制中微生物组的作用

## The microbiome in SLE pathogenesis

系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种多器官自身免疫性疾病，是宿主防御途径过度激活和对生命最基本成分免疫识别的结果。2018 年，肠道免疫失调和病原体扩增作为重要的研究进展处于 SLE 发病机制的前沿。

系统性红斑狼疮 (SLE) 与 I 型干扰素相关的转录组特征和对核酸和核蛋白复合物的病理自身免疫有关<sup>[1]</sup>。SLE 多种受影响器官和临床表现的广泛异质性让人们怀疑 SLE 到底是一种疾病，还是实际上是多种疾病。事实上，全基因组关联研究已经确定了几十个相关的基因组变异；然而，每个变异通常只携带一个微弱的相关疾病风险<sup>[1]</sup>。SLE 发病机制中缺失的部分被认为是随机因素（即运气不好和周围环境）和仍不完全清楚的环境因素，任何潜在的共同发病机制仍然不清。2018 年，大量报告揭示了系统性红斑狼疮与居民肠道共生微生物群落之间未曾被想到的关系，这可能是被人们忽视的内部环境因素<sup>[2-4]</sup>。

人类微生物群中最大的群落居住在肠道内，他们代表着数万亿个细胞。这些微生物在为宿主提供营养和维持免疫稳态方面具有交织在一起的基本功能<sup>[5]</sup>。越来越多的临床证据 [最初起源于炎症性肠病 (IBD) 的研究] 将这些复杂的肠道微生物群落中的失衡或失调与自身免疫致病联系起来<sup>[6]</sup>。然而，这种关系存在 SLE 中非常出人意料，因为这种疾病是病理性系统性自身免疫的结果，经常导致严重的器官损伤，但通常不涉及肠炎或其他肠道症状。

一项具有里程碑意义的研究中，Manfredo 等人<sup>[2]</sup>报道了，一种共生菌鸡鸭肠球菌从小肠易位至肝脏中可引起免疫系统疾病易感小鼠狼疮样表现，这是由于芳烃受体 (AhR) 激活，导致系统性 I 型干扰素表达和抗 dsDNA 抗体产生<sup>[2]</sup>。有趣的是，在自身免疫性肝炎患者和少数 SLE 患者的肝

活检样本中，可以检测到这种共生菌<sup>[2]</sup>。难以理解的是，尽管使用培养和原位检测有证据表明小肠中存在鸡鸭肠球菌，16S 核糖体 RNA (rRNA) 基因测序（一种广泛用于测量微生物群组成的技术）不能在小鼠的粪便样本中识别出这些细菌<sup>[2]</sup>。这一发现令人费解，但也可能表明肠道内细菌种群的大规模局部扩张并不是细菌移位的必要条件。因此，目前需要进一步的研究来证实这一机制在 SLE 发病机制中的潜在作用。

肠腔内容物可影响许多物种（包括鸡、兔、猪和羔羊）的 B 细胞多样性。2018 年，研究人员发现，在小鼠中，最早的 B 细胞谱系出现在小肠固有层内，同时这里出现了肠道细菌定植<sup>[3]</sup>。事实上，与定植于肠道的微生物的抗原引发了 T 细胞非依赖性、共生体反应性 IgA 的基础水平，并增加了对细菌免疫的系统性 IgG 反应<sup>[3]</sup>。因此，肠道中的微生物共生菌可以丰富免疫前 B 细胞谱系中的抗原特异性。这种反应可能有助于控制肠道内的类群平衡<sup>[3]</sup>；然而，这些发现在对自身抗原的免疫耐受性方面的意义没有被研究，只能进行假设和猜测。

Greling 等人<sup>[4]</sup>在 2018 年的一份独立报告中弥补了这一个空缺。研究人员假设，肠道暴露于细菌产生的蛋白质合成的初始同源物导致人类对自身反应性 T 细胞和 B 细胞的克隆选择。聚焦于 RNA 结合蛋白 Ro60，一种众所周知的 SLE 自身抗原，他们发现被 T 细胞和 B 细胞识别的主要人类 Ro60 表位与共生细菌 Ro60 同源物高度同源。同源表达 Ro60 的共生菌的肠道定植在人类中很常见（包括 SLE 患者），并且这

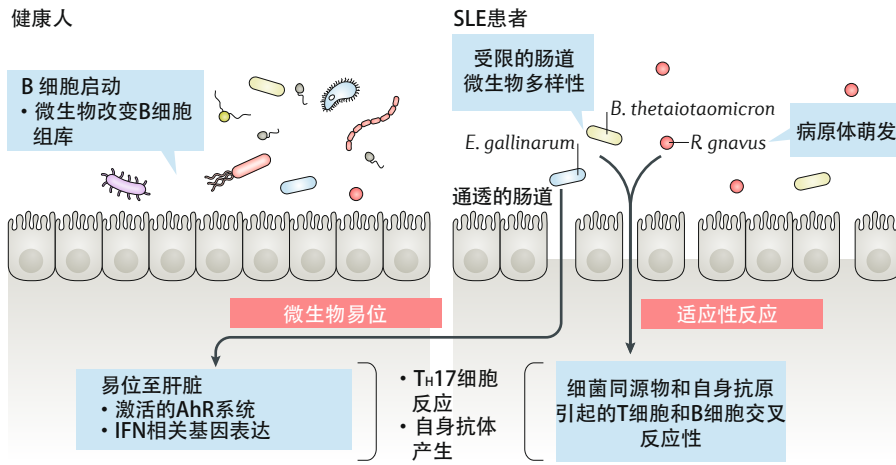
种情况可以在没有明显肠道失调的情况下发生<sup>[4]</sup>。事实上，来自抗 Ro60 阳性的 SLE 患者的血清，而不是抗 Ro60 阴性的患者，可以与来自共生细菌的含有 Ro60 的核糖核蛋白复合物发生免疫共沉淀，包括泰氏拟杆菌（一种众所周知的人类肠道共生菌）和其他与皮肤和口腔粘膜相关的物质；此外，从健康人和 SLE 患者分离的记忆 T 细胞克隆可以与人 Ro60 和细菌同源 Ro60<sup>[4]</sup> 交叉反应并被刺激。综上所述，这些发现表明，免疫发展通常与在肠道中定居的共生菌中对同源物的生理性自身免疫有关，由此可能在易感个体中产生病理性自身免疫。

到 2018 年年底，为了识别与疾病相关的肠道病原体，van der Meulen 等人<sup>[7]</sup>描述了原发性 Sjögren 综合征或 SLE 患者的粪便和口腔微生物群落。与健康人群中的个体相比，这些患者通常具有较少的肠道微生物多样性<sup>[7]</sup>。虽然两组患者之间个别肠道菌群的表现相似，但口腔微生物组成存在很大差异，这表明口腔微生物在这两种疾病的发病机制中可能具有不同的作用。然而，单个种

## 关键进展

- 在狼疮易感小鼠和系统性红斑狼疮 (SLE) 患者中，病原体从小肠到肝脏的易位可能促进干扰素相关基因的表达和自身抗体的产生<sup>[2]</sup>。
- 对核糖核蛋白 Ro60 的原始细菌共生同源物的免疫启动引发易感个体的生理性自身免疫和疾病相关的自身免疫<sup>[4]</sup>。
- SLE 患者的肠道微生物群多样性与 Sjögren 综合征患者相似；然而这两个患者的口腔微生物群组成有很大不同<sup>[7]</sup>。





**图 1 SLE 发病的潜在病理机制。**在健康人群，肠道屏障是完整的，多种物种在平衡的动态平衡中组成肠道微生物群。明显的系统性红斑狼疮 (SLE) 的发展可能与肠道微生物群多样性受限和肠道屏障受损有关，后者会导致许多不同的微生物群相关的免疫失调。细菌移位到引流淋巴结和肝脏可导致芳香受体 (AhR) 系统激活，I 型干扰素 (IFN) 相关基因表达增加和自身抗体产生。早期的肠道菌群定植形成了 B 细胞谱系，有助于微生物群的平衡和自身免疫发病机制中的人自身抗原对细菌同源物的致敏作用。暴露于细菌同源物可以促进自身抗体的产生 (例如对核糖核蛋白 Ro60)。B.thetaiotaomicron, 泰氏拟杆菌; E.Gallinarum, 鹌鸡肠球菌肠球菌; R.gnavus, 活泼瘤胃球菌。

群的作用无法分辨，可能是因为所研究的队列的规模较小。对于 SLE 患者，症状、临床活动和器官受累变化很大，尽管所记录的患者倾向于活动性较低的患者<sup>[7]</sup>，但是这些限制可能已经影响了识别与疾病相关的菌群的能力。在其他研究中，对具有广泛临床疾病活动范围的 SLE 患者进行横断面分析，我的团队将肠道共生菌活泼瘤胃球菌引起的肠道扩张与 SLE 联系起来<sup>[8]</sup>。识别这种病原体血清 IgG 水平与疾病活动度和抗自身 DNA 抗体水平 (对狼疮性肾炎发展有预测作用<sup>[9]</sup>) 直接相关。

总体而言，这些研究表明，许多不同的病原体可以影响单个患者的 SLE 发病机理，可能通过多种致病机理叠加，共同导致疾病

活动和进行性器官损伤 (图 1)。事实上，当个体中出现微生物多样性受限和保护性微生物群缺乏，病原菌开始出现，这时临床出现疾病明显的症状。对于给定的共生菌种，单个菌株可能具有不同的功能和宿主反应，因此解析病原体分离株的影响需要全基因组测序和代谢组学共同协作，以确认这一机制在 SLE 发病中的潜在作用。即使如此，代谢产物改变可能具有潜在的致病效应，这种致病效应可能并不总是归因于单个微生物物种。在个体肠道群落中，不同的种群可能在驱动特定的宏基因的方式方面具有协调功能。为了开发实用的治疗方法，我们需要考虑如何从简单的种群移植转向稳定原位菌群，以增强免疫稳态并防止失调的炎症反应<sup>[10]</sup>。

Gregg J. Silverman

The Laboratory of B cell immunobiology and the Division of Rheumatology, NYU School of Medicine, New York, NY, USA.

e-mail:gregg.silverman@nyumc.org

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0152-z>

参考文献

1. Bengtsson, A. A. & Ronnblom, L. Role of interferons in SLE. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **31**, 415–428 (2017).
2. Manfredo Vieira, S. et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* **359**, 1156–1161 (2018).
3. Chen, Y. et al. Microbial symbionts regulate the primary Ig repertoire. *J. Exp. Med.* **215**, 1397–1415 (2018).
4. Greiling, T. M. et al. Commensal orthologs of the human autoantigen Ro60 as triggers of autoimmunity in lupus. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaan2306 (2018).
5. Rosenbaum, J. T. & Silverman, G. J. The microbiome and systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2236–2237 (2018).
6. Morgan, X. C. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol.* **13**, R79 (2012).
7. van der Meulen, T. A. et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J. Autoimmun.* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.009> (2018).
8. Silverman, G. J. et al. Lupus nephritis is linked to immunity to an intestinal commensal lachnospiraceae species [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* **69** (Suppl. 10), 1786 (2018).
9. Silverman, G. J. et al. Identification of a gut pathobiont immunostimulatory lipoglycan antigen linked to lupus nephritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* **70** (Suppl. 10), 104 (2018).
10. Taroncher-Oldenburg, G. et al. Translating microbiome futures. *Nat. Biotechnol.* **36**, 1037–1042 (2018).

致谢

The author declares that he is supported by grants from the NIH and the Judith and Stewart Colton Autoimmunity Center.

利益冲突

The author declares no competing interests.

翻译: 刘亚群 (海军军医大学长征医院)

审校: 徐沪济 (清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院)

## 治疗

## 选择性 JAK 抑制剂的时代到来了

## Selective Janus kinase inhibitors come of age

Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂 (jakinibs) 通过靶向下游信号通路中的大量细胞因子, 可有效治疗自身免疫性疾病和风湿性疾病。科研人员现在已经研发出选择性抑制个体 JAKs 和更窄谱细胞因子的新型 jakinibs, 但这些抑制剂与现有药物相比效果如何呢?

细胞因子的不适当和过量产生是我们目前对炎症和自身免疫病理机制理解的基石。因此, 针对单独细胞因子的生物制剂的研发已经彻底革新了这些疾病的治疗手段。尽管如此, 仍有许多患者不能达到完全缓解, 需要研发 Janus 激酶 (JAK) 抑制剂这样的替代治疗策略。FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准了两种第一代广谱 jakinibs: tofacitinib (针对 JAK1, JAK2 和 JAK3) 用于治疗类风湿性关节炎 (RA), 银屑病关节炎和溃疡性结肠炎; baricitinib (针对 JAK1 和 JAK2) 用于治疗 RA (图 1)。但是, 在 2018 年, 最新的临床试验表明, 两种二代 JAK1 选择性抑制剂在银屑病关节炎<sup>[1]</sup>, 强直性脊柱关节炎<sup>[2]</sup> 和 RA<sup>[3,4]</sup> 中均有阳性结果。那么问题也出现了: 从疗效和安全性的角度来看, 这些二代 jakinib 与第一代药物相比究竟如何呢?

JAK 是磷酸转移酶, 其与细胞因子受体的细胞内结构域结合并传递信号以激活免疫应答。经 JAK 信号通路的细胞因子家族包括许多白细胞介素、干扰素、集落刺激因子和激素样细胞因子 (如促红细胞生成素)。这些细胞因子的受体通过四种 JAKs (JAK1, JAK2, JAK3 和 TYK2) 的多样组合进行信号转导。第一代 jakinibs, 如 tofacitinib 和 baricitinib (以及狗中的 oclacitinib), 阻断了一种以上 JAK 受体, 从而抑制大量的细胞因子; 研究者正在试验这两种和其他广谱 jakinibs, 以用于各种自身免疫性疾病的治疗<sup>[5]</sup>。这些药物的常见不良反应包括感染, 贫血, 中性粒细胞减少, 淋巴细胞减少和高血脂症。由于药物的机制是抑制多种 JAK 和细胞因

子<sup>[5,6]</sup>, 这些不良反应是可以被预估的, 使用这些药物的患者与使用其他免疫抑制药物和生物制剂治疗的患者发生感染机率无显著差异。静脉血栓栓塞发生在 baricitinib 的临床试验中, 发生率为每 1000 患者年 5 次, 但这一比率与背景发生率是否有显著差异尚不清楚。虽然监管机构认为 jakinibs 的风险收益比是可以接受的, 但是新的 jakinib 由于抑制较少细胞因子且具有更高的特异性, 产生的副作用可能会更少。

在 2018 年, 两项针对 upadacitinib (一种选择性 JAK1 抑制剂) 治疗 RA 的 III 期试验在第 12 周成功达到了主要终点, 即按 ACR 标准病情改善超过 20% (ACR20) 改善 20%, 以及 28 个关节活动度评分低于 3.2<sup>[3,4]</sup>。然而, 在 SELECT-BEYOND 研究中, 一些患者出现了血红蛋白水平的降低, 特别是使用高剂量 upadacitinib 时 (接受 30 mg 剂量治疗的患者中有 7.9% 出现血红蛋白 3 级或 4 级降低)。使用第一代 jakinibs 治疗后出现贫血通常被认为是由于药物抑制了 JAK2 和促红细胞生成素信号<sup>[5]</sup>。因此, upadacitinib 治疗后出现贫血可能表明 upadacitinib 也可抑制 JAK2, 特别是在高剂量时。一般来说, 贫血的程度似乎并不是使用 tofacitinib, baricitinib 或 upadacitinib 的主要限制因素。值得注意的是, 在 SELECT-BEYOND 试验中使用 upadacitinib 治疗的 329 例患者中有 4 例出现肺血栓栓塞, 但这种并发症的发生率与 RA 中的背景发生率是否存在显著差异尚不清楚, 该药物的使用是否是这种并发症出现的潜在机制亦不清楚。

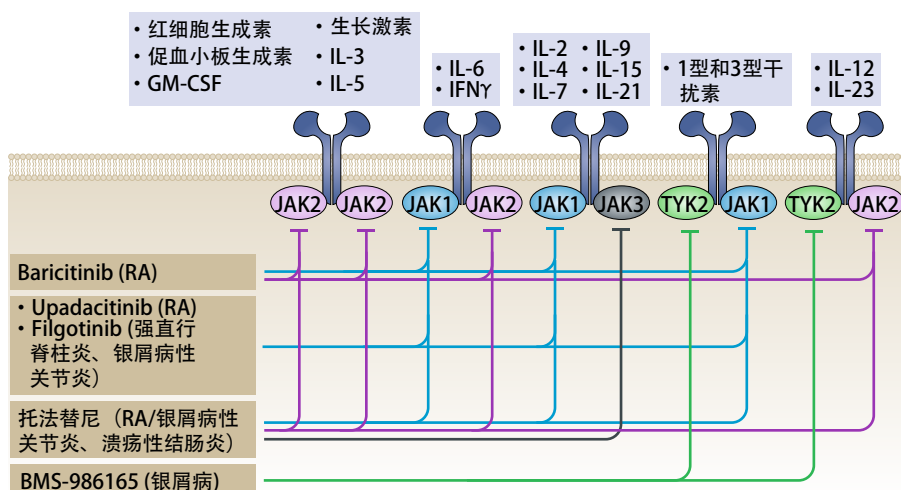
2018 年, 另一项针对另一种 JAK1 选

择性抑制剂 filgotinib 的 II 期临床试验显示其对于银屑病关节炎患者<sup>[1]</sup> 和强直性脊柱炎患者有效<sup>[2]</sup>。与 upadacitinib 试验<sup>[3,4]</sup> 不同, filgotinib 治疗引起血红蛋白出现阳性变化 (平均改善 6 g/l 与安慰剂 1 g/l 相比) 和血小板计数 (filgotinib 平均改善 -16 giga/l, 而安慰剂为 7 giga/l)<sup>[3]</sup>。所有的 jakinibs 都会导致血脂水平升高的情况。然而, 使用 filgotinib 与 HDL:LDL 比率出现改善相关<sup>[1,2]</sup>。upadacitinib 和 filgotinib (对血红蛋白和脂质的影响) 之间的这些区别是否与抑制 JAK1 本身的剂量依赖效应有关, 抑或是与 JAK1 以外的其他激酶或其他因素有关尚不清楚。针对这些药物的长期延伸性研究和现实经验有望揭示 JAK1 选择性抑制剂在治疗关节炎和其他自身免疫性疾病方面的真正益处。

IL-12/IL-23 家族的细胞因子以及 I 型和 III 型干扰素依赖于 TYK2 的活性, 针对 TYK2 的 jakinibs 也正被研发用于系统性红斑狼疮、银屑病等疾病。BMS-986165 是 TYK2 选择性 jakinibs 中最为先进的, 已发表的一项为期 12 周、纳入了 287 例银屑病患者的随机, 双盲, 安慰剂对照 II 期试验表明, 该药物对银屑病具有治疗效果<sup>[7]</sup>。与靶向 JAK 激酶结构域的其他 jakinib 不同,

## 关键进展

- Filgotinib 是一种选择性 JAK1 抑制剂, 在银屑病关节炎中表现出功效, 且没有发生意外的安全事件<sup>[1]</sup>。
- 对于非甾体类抗炎药无反应的强直性脊柱炎患者, Filgotinib 治疗有效<sup>[2]</sup>。
- 两项 III 期试验证明了 upadacitinib (一种选择性 JAK1 抑制剂) 治疗 RA<sup>[3,4]</sup> 有效。



**图 1 选择性 JAK 抑制剂。**不同的细胞因子受体通过不同的 Janus 激酶 (JAK) 转导信号。第一代 JAK 抑制剂影响广谱细胞因子, 而选择性 JAK 抑制剂有可能抑制更小范围的细胞因子活性, 从而能够维持其他 JAK 依赖性信号传导的正常功能, 可能减少不良反应的发生率。GM-CSF, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子; RA, 类风湿性关节炎。

BMS-986165 可能与激酶样结构域结合, 实现更高层次的选择性。研究的主要终点<sup>[7]</sup>是银屑病面积和严重程度指数 (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 评分降低 75% (PASI 75), 大部分患者接受每日≥3 mg 的药物治疗, 25% 的患者基线 PASI 评分为 100, 因此接受了最高治疗剂量 (每日 12 mg)。该药物的治疗反应率与此前研究中阿达木单抗 (TNF 抑制剂) 或 ustekinumab (IL-12/IL-23 抑制剂) 达到的反应率相似。第一代 jakinib 常见的一些副作用, 如血细胞减少或高血脂症, 并没有发生, 但出现了感染、痤疮和一例黑色素瘤。

总之, 这些试验<sup>[1-4, 7]</sup>均支持如下假说, 即改善 JAK 选择性不仅是可行的, 且对银屑病关节炎, 强直性脊柱炎, RA 和银屑病均有疗效。此外, 虽然目前数据并不充分, 但与第一代 jakinib 相比, 选择性 jakinib 并不一定能降低感染风险。减少不良反应的一

种潜在方法是避免系统性 JAK 抑制。例如, 令人兴奋的进展是一种新型吸入式 jakinib 的开发, 它对哮喘临床前模型具有治疗作用<sup>[8]</sup>。此外, 为了限制全身暴露, 研究者正在对现有的和新型的局部 jakinib 进行测试以探究它们是否可以局部皮肤黏膜应用<sup>[5]</sup>。

然而, 有效治疗许多严重的自身免疫疾病可能需要使用联合治疗和多种免疫调节药物。到目前为止, 仅有一些将 jakinibs 与生物制剂联用的病例报告<sup>[9]</sup>, 但这种治疗选择是进一步探索最佳疗效的重要策略; 当然, 生物制剂和 jakinibs 联用的安全性和疗效需要严格的临床试验确证。二代选择性 jakinibs 的疗效被证实显然是一项重大进步, 但是, 因为我们在努力寻求使用这些通用型药物治疗风湿性疾病和自身免疫性疾病的最佳策略, 所以, jakinib 药物的研发过程还需更多的阶段。

John J. O'Shea<sup>1\*</sup> and Massimo Gadina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Molecular Immunology and Inflammation Branch, National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin diseases, Bethesda, MD, USA.

<sup>2</sup>Translational Immunology Section, National Institutes of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Bethesda, MD, USA.

e-mail:john.oshea@nih.gov

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0155-9>

参考文献

- Mease, P. et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. *Lancet* **392**, 2367–2377 (2018).
- van der Heijde, D. et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. *Lancet* **392**, 2378–2387 (2018).
- Burmester, G. R. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease- modifying anti- rheumatic drugs (SELECT- NEXT): a randomised, double- blind, placebo- controlled phase 3 trial. *Lancet* **391**, 2503–2512 (2018).
- Genovese, M. C. et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease- modifying anti- rheumatic drugs (SELECT- BEYOND): a doubleblind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* **391**, 2513–2524 (2018).
- Gadina, M. et al. Translational and clinical advances in JAK- STAT biology: the present and future of jakinibs. *J. Leukoc. Biol.* **104**, 499–514 (2018).
- Winthrop, K. L. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* **13**, 234–243 (2017).
- Papp, K. et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N. Engl. J. Med.* **379**, 1313–1321 (2018).
- Dengler, H. S. et al. Lung- restricted inhibition of Janus kinase 1 is effective in rodent models of asthma. *Sci. Transl. Med.* **10**, eaao2151 (2018).
- Barroso, N. S., Miller, E. Z. & Furst, D. E. A case series on patients on tofacitinib in combination with a biologic. *J. Clin. Rheumatol.* **24**, 349–351 (2018).

利益冲突

J.J.O'S. declares that he and the NIH hold a patent related to JAK inhibition in autoimmune disease and receive royalties from this patent. Both authors declare that they have a Collaborative Research and Development Agreement related to JAK inhibitors with Pfizer.

翻译: 刘亚群 (海军军医大学长征医院)  
 审校: 徐沪济 (清华大学临床医学院, 海军军医大学长征医院)



# 系统性红斑狼疮治疗的新策略

## New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management

Mariele Gatto, Margherita Zen, Luca Iaccarino 和 Andrea Doria\*

Unit of Rheumatology, Department of Medicine, University of Padova, Padova, Italy.

\*e-mail: adoria@unipd.it

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0133-2>

**摘要:** 目前包括 EULAR 和 ACR 在内的国际医学协会所建议的系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的治疗方法主要是基于经验而不是基于证据。然而, 随着对 SLE 认识的增多, 一些新的进展亟需转化为临床实践。药物的选择和给药时间以及逐渐减少用药直至停药的问题仍然存在, 这些都可能影响疾病活动控制和长期和 / 或过度免疫抑制引起的器官损害之间的平衡。目前, SLE 患者的治疗医师需要权衡患者的现状和未来的情况, 在治疗利弊之间达到最佳平衡。本篇综述讨论了 SLE 现有的治疗策略和主要挑战。理想的治疗目标是缓解和降低疾病活动度。虽然 SLE 的药物在过去几十年里并没有得到很大的发展, 但仍有机会做出更好的选择并探索联合疗法, 为个性化医疗战略提供潜力。

系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的治疗方法在过去几十年里不断发展, 从而提高了患者的中期生存率; 然而, 在一般人群中, SLE 患者的死亡率仍然是同龄个体的两倍, 而且大多数死于长期并发症<sup>[1-3]</sup>。

治疗策略应旨在控制疾病活动, 同时尽量减少与活动性疾病和药物不良反应相关的损害累积<sup>[4]</sup>; 然而, 可能是由于对缓解和 / 或低疾病活动度 (Low disease activity, LDA) 的概念以及 SLE 的长期治疗缺乏共识, SLE 的治疗多种多样, 这可能导致治疗策略不够理想<sup>[5]</sup>。然而, 在诊断和疾病监测方面的科学进展推动了早期诊断和个性化治疗。在本综述中, 我们讨论了 SLE 现有和新兴的治疗策略, 以及这些策略如何利用现有药物来改善患者的长期预后。

### 早期诊断的重要性

SLE 从发病到诊断的中位延迟时间从 1980 年前的约 50 个月<sup>[6]</sup> 减少到 2000 年以来的 6~25 个月<sup>[7-9]</sup>, 主要是由于可以检测抗核抗体 (Antinuclear antibody, ANA), 这使得 SLE 的早期诊断成为可能。然而, 这样的延迟时间依然并不令人满意, 因为自身免疫性异常可在 SLE 临床发病前 10 年发生<sup>[10,11]</sup>。此外, 即使在对待特异性抗体 [例如, 抗双链 DNA (dsDNA) 抗体] 时也需要谨慎, 因为在感染或恶性肿瘤的病理和老年人群中可能会出现假阳性结果<sup>[12]</sup>; 而且实验室检测方法也多种多样<sup>[13]</sup>。因此, 仍在寻找自身免疫异常的生物标志物<sup>[12]</sup>。

SLE 的早期诊断很重要, 因为它可以保证及时就诊, 以改善患者的预后, 并且早期治疗的实现可以减少器官损

伤从而抑制疾病进程<sup>[14-16]</sup>。因此, 在一项对 9000 例以上 SLE 患者进行的回顾性纵向匹配队列研究中, 症状出现后 6 个月内诊断的患者组发作频率较晚期诊断的患者组降低, 住院率和 SLE 治疗花费也较低<sup>[9]</sup>。此外, 狼疮性肾炎的研究数据表明, 肾活检不及时导致的延迟治疗与不良肾脏预后 (包括肾衰竭和死亡) 的风险增加密切相关<sup>[17-21]</sup>。

SLE 临床症状出现之前会出现一些潜在生物标志物的改变, 例如血清促炎介质包括 IL-5、IL-6、IFN $\gamma$  和 IFN $\alpha$  升高, 对这些标志物的检测仅限于研究<sup>[22,23]</sup>, 目前还没有用于预测无症状个体未来的疾病发展。重要的是, 患者越早被诊断, 其疾病特异性成分往往越少。因此, 在疾病的早期阶段, 排除 SLE 相似疾病<sup>[24]</sup> 极为重要 (表 1)。

### 预防策略

除了早期诊断和治疗外, 对于有发生 SLE (一级预防) 风险的个人或已被诊断为 SLE 的患者, 应尽早采取预防策略, 以避免疾病恶化 (二级预防) 和疾病进展 (三级预防) (图 1)。对合并症的治疗也是至关重要的 (方框 1), 因为合并症是部分患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。

### 一级预防

根据其他危险因素 (如患者是否有高丙种球蛋白血症、C3 和 / 或 C4 水平降低或有 SLE 家族史) 对无症状自身抗体阳性个体进行分层可能有助于评估疾病进展<sup>[8,25]</sup>。事实上, 只存在较低的 ANA 滴度可能不需要进一步检查, 但应密切监测持续的高 ANA 滴度 (>1:80) 和 / 或选择性

## 要点

- 系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 需要早期诊断和早期治疗才能获得更好的疗效。
- 在疾病过程的任何阶段都应采取预防策略, 以尽量减少疾病的发展或恶化; 从 SLE 治疗开始就应预防潜在的并发症。
- 达到临床缓解后逐渐减少糖皮质激素用量直至停药是 SLE 治疗的理想后续步骤。
- 即使不能获得缓解, 对 SLE 患者的治疗也应进行优化, 以达到疾病活动的最低稳定水平。
- 一旦病情稳定, 就应开始逐渐减少治疗, 并且需要仔细监测。
- 患者个性化治疗策略应考虑免疫背景、临床特征、康复的潜力以及每个患者的期望。

自身抗体 (如抗 dsDNA、U1RNP、核糖体 P 或 Sm 的抗体) 的存在, 尤其是对于患 SLE 风险增加的患者 (例如孕妇)<sup>[26]</sup>, 对于有血清学异常的无症状个体而言, 一级预防措施的有效性证据主要基于经验; 因此, 医师必须根据患者的具体特点决定是否实施这些措施。同样, 是否筛查可能有 SLE 风险的无症状个体尚不确定<sup>[27]</sup>。

SLE 的预防措施包括避免可控制的危险因素 (如过度的阳光照射、吸烟和可诱发 SLE 的药物)<sup>[25,26]</sup>。然而, 在使用何种预防性药物干预方面仍缺乏共识。无症状的个体补充维生素 D 可能是明智的, 具有免疫调节作用而无明显的药物不良反应<sup>[26,28]</sup>。尽管只有 ANA 阳性可能不需要羟氯喹治疗, 但这种治疗可以用于具有复合血清学 (如抗 dsDNA 或特异性抗可提取性核抗原 (Extractable nuclear antigen, ENA) 抗体阳性) 和 / 或补体水平低的个体, 因为这些患者的进展风险高于仅呈 ANA 阳性的患者<sup>[25,28]</sup>。

在抗磷脂抗体 (Antiphospholipid antibodies, aPLs) 阳性且无血栓形成史的 SLE 患者, 一级预防包括血栓栓塞事件的风险。重要的是, 与一般人群相比, SLE 患者血栓形成的风险增加<sup>[26]</sup>, 而吸烟、遗传性高凝状态、肾脏疾病或糖皮质激素的使用等促血栓形成的危险因素可能会使血栓形成风险进一步增高; 应在诊断时评估这些因素并尽可能排除。其次, 无症状的 aPL 阳性个体, 其多个 aPL 血清学测试呈阳性 (双阳性或三阳性), 则血栓风险增加<sup>[29,30]</sup>, 而且低剂量阿司匹林可能对此有益; 该建议得到了 meta 分析结果和专家意见的支持<sup>[31,32]</sup>, 尽管先前的随机对照试验

(Randomized controlled trial, RCT) 报道阿司匹林治疗对无症状 aPL 阳性患者没有额外的保护作用<sup>[33]</sup>。我们认为, 妊娠、长时间固定或手术等潜在诱因的发生也需要血栓预防策略, 即使是对具有单一但持续性高水平 aPL 特异性的患者也是如此。

## 二级和三级预防

在 SLE 中, 预防疾病进展和发作对于维持器官功能并且避免不可逆的损害非常重要 (例如, 避免出现与持续活动的狼疮性肾炎有关的终末期肾病<sup>[34]</sup>、神经精神性后遗症、疤痕脱发、皮肤萎缩或扩张性心肌病<sup>[35]</sup>)。

此外, 严重症状的发生会使疾病预后恶化<sup>[1]</sup>, 并增加与疾病相关的医疗费用<sup>[36]</sup>。在 2018 年对 499 例 1970 年至 2016 年间确诊的狼疮性肾炎患者进行的一项观察性研究 [中位随访 10.6 年 (四分位距 (Interquartile range, IQR) 4-18)] 中, 随着时间的推移, 这些患者狼疮性肾炎的表现更轻<sup>[37]</sup>。而从 1970 年到 2016 年, SLE 发病到狼疮性肾炎发生的间隔时间延长了 (从  $1.3 \pm 1.3$  年延长到  $4.6 \pm 6.3$  年)。表型的整体改善可能是早期 SLE 诊断的结果, 通过对患者进行更密切的监测, 早期给予更适当的治疗干预措施, 包括广泛使用抗疟药物、霉酚酸酯 (Mycophenolate mofetil, MMF) 和生物制剂, 抑制狼疮性肾炎的发展。关于在 SLE 诊断时加强免疫抑制是否可以预防狼疮性肾炎的发生, 这个问题仍然悬而未决。

## 达标治疗

在提出类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 的达标治疗 (Treat-to-target, T2T) 方法之后, 缓解和 LDA 已被提出作为 SLE 治疗的目标, 并成为许多研究的主题<sup>[38-48]</sup>。缓解和 LDA 定义的有效性应基于其能够识别获得更好治疗效果患者的能力<sup>[39]</sup>。重要的是, 对于达到缓解或 LDA 的患者, 目标为维持缓解状态 (例如避免疾病发作, 这应该是维持治疗策略的目标)。

## T2T 方法的最佳结果

**缓解。**在 2016 年 SLE 缓解定义 (Definition Of Remission In SLE, DORIS) 项目中, 由 60 名专家和患者代表组成的大型国际工作组就 SLE 缓解定义的发展应遵循哪些原则达成了一致, 同时他们还提出了 SLE 缓解的定义<sup>[39]</sup>。除此之外, 在过去几年中, 至少还提出了 3 种不同的缓解定义<sup>[39,41,43]</sup> (表 2)。

所有四种定义都区分了两种缓解类型, 即完全缓解 (无血清学或临床活动) 和临床缓解 (允许血清学活动的临床静止性疾病)。在治疗方法和使用的疾病活动指数方面定义有所不同 (表 2)。

与 20 年前相比, 现在有更多的患者获得缓解<sup>[49-52]</sup>,

表 1 常见的与 SLE 相似的疾病

| 类型                         | 相似的疾病  | 与 SLE 相似之处   | 与 SLE 不同之处   |
|----------------------------|--|--|--|
| 风湿 - 免疫类 <sup>[209]</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>未分化结缔组织疾病</li> <li>未分化多发性关节炎</li> <li>未分化脊柱关节炎</li> <li>抗磷脂抗体综合征</li> <li>结缔组织疾病 (早期)</li> <li>血管炎 (早期)</li> <li>纤维肌痛</li> <li>结节病</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>全身症状</li> <li>皮肤表现</li> <li>神经表现</li> <li>血栓形成</li> <li>肾脏受累</li> <li>ANA 阳性</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>不同自身抗体谱</li> <li>SLE 中不存在的其他临床特征和 / 或体征 (例如皮炎早期的 Gottron 丘疹)</li> <li>皮肤或肾脏样本的组织学分析可能显示 SLE 不典型的病变 (例如, 急性血栓性微血管病、肾内血管病变和 / 或抗磷脂介导的肾病中动脉和小动脉再通血栓形成<sup>[210]</sup>)</li> </ul>  |
| 其他自身免疫性疾病 <sup>[209]</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>自身免疫性肝炎</li> <li>特发性血小板减少性紫癜</li> <li>自身免疫性溶血性贫血</li> <li>TTP</li> <li>MAS</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>器官特异性表现可能在临床上无法区分</li> <li>ANA 阳性</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>其他临床表现可能有助于区分 SLE 相似疾病和 SLE, 但需要进行血液和免疫学检查</li> <li>SLE 相似疾病通常不存在或存在水平较低的抗 dsDNA 抗体</li> <li>存在裂细胞和抗 ADAMTS13 抗体 (TTP)</li> <li>典型的组织学表型为碎屑样坏死 (自身免疫性肝炎)</li> </ul>   |
| 感染 <sup>[24]</sup>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>病毒感染 (例如, 细小病毒 B19<sup>[211]</sup>、EBV<sup>[212]</sup>、CMV<sup>[213]</sup> 或 HIV<sup>[214]</sup> 感染)</li> <li>细菌感染<sup>[214]</sup> (例如, 梅毒螺旋体或伯氏疏螺旋体感染)</li> <li>真菌感染 (毛癣菌感染)<sup>[215]</sup></li> <li>寄生虫感染 (例如, 利什曼原虫或弓形虫感染)<sup>[216]</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>淋巴结病</li> <li>血细胞计数异常</li> <li>关节炎</li> <li>自身抗体阳性 (例如, ANA、抗 dsDNA 抗体、抗 ENA 抗体和 / 或 ACA 的血清阳性)</li> <li>低补体血症 (超过 40% 的细小病毒 B19 感染者会发生)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>病史 (症状出现的时间和特定感染的危险因素, 如该地区是否流行博尔雷病)</li> <li>高热、快速发病伴随急性期反应物增多 (CRP 比 ESR 更可靠) 是感染的一个特征</li> <li>肝脾肿大更常见于感染</li> <li>严重的 SLE 特征 (例如, 狼疮性肾炎和 NPSLE) 和雷诺德现象不太可能是感染的特征</li> <li>补体消耗在感染中不常见</li> <li>血清学结果可能有助于区分 SLE 和其相似疾病</li> </ul> |
| 肿瘤 <sup>[24]</sup>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>恶性肿瘤<sup>[217]</sup> (例如, Burkitt 淋巴瘤、大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞样树突状细胞瘤或 T 细胞淋巴瘤)</li> <li>良性疾病 (例如, 菊池病<sup>[218]</sup> 或巨淋巴结增生症<sup>[219]</sup>)</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>全身症状和血细胞计数改变</li> <li>ANA 阳性</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>SLE 的特异性表现和 SLE 特异性抗体通常不存在</li> <li>急性期反应物可能增加</li> </ul>   |
| 药物相关或疫苗相关 <sup>[24]</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>药物 (例如, IFN<math>\alpha</math> 或抗 TNF 抗体<sup>[220]</sup>)</li> <li>疫苗 (例如, HPV 疫苗<sup>[221]</sup>)</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>共同的临床特征 (例如, 皮肤表现和关节痛)</li> <li>ANA 阳性</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>病史</li> <li>抗组蛋白抗体在药物诱导的 SLE 中更常见</li> </ul>  |

ACA, 抗心磷脂抗体; ANA, 抗核抗体; CMV, 巨细胞病毒; CRP, C 反应蛋白; dsDNA, 双链 DNA; EBV, 爱泼斯坦 - 巴尔病毒; ENA, 可提取核抗原; ESR, 红细胞沉降率; HPV, 人乳头状瘤病毒; MAS, 巨噬细胞活化综合征; NPSLE, 神经精神性 SLE; SLE, 系统性红斑狼疮; TTP, 血栓性血小板减少性紫癜。

但直到几年前, 长期缓解仍然鲜有报道<sup>[51,52]</sup>。然而, 有一些研究报道了长期缓解率增加<sup>[44,46,47]</sup>。这一增长可能是由于应用了新的缓解定义以及对疾病认知和管理的提高。

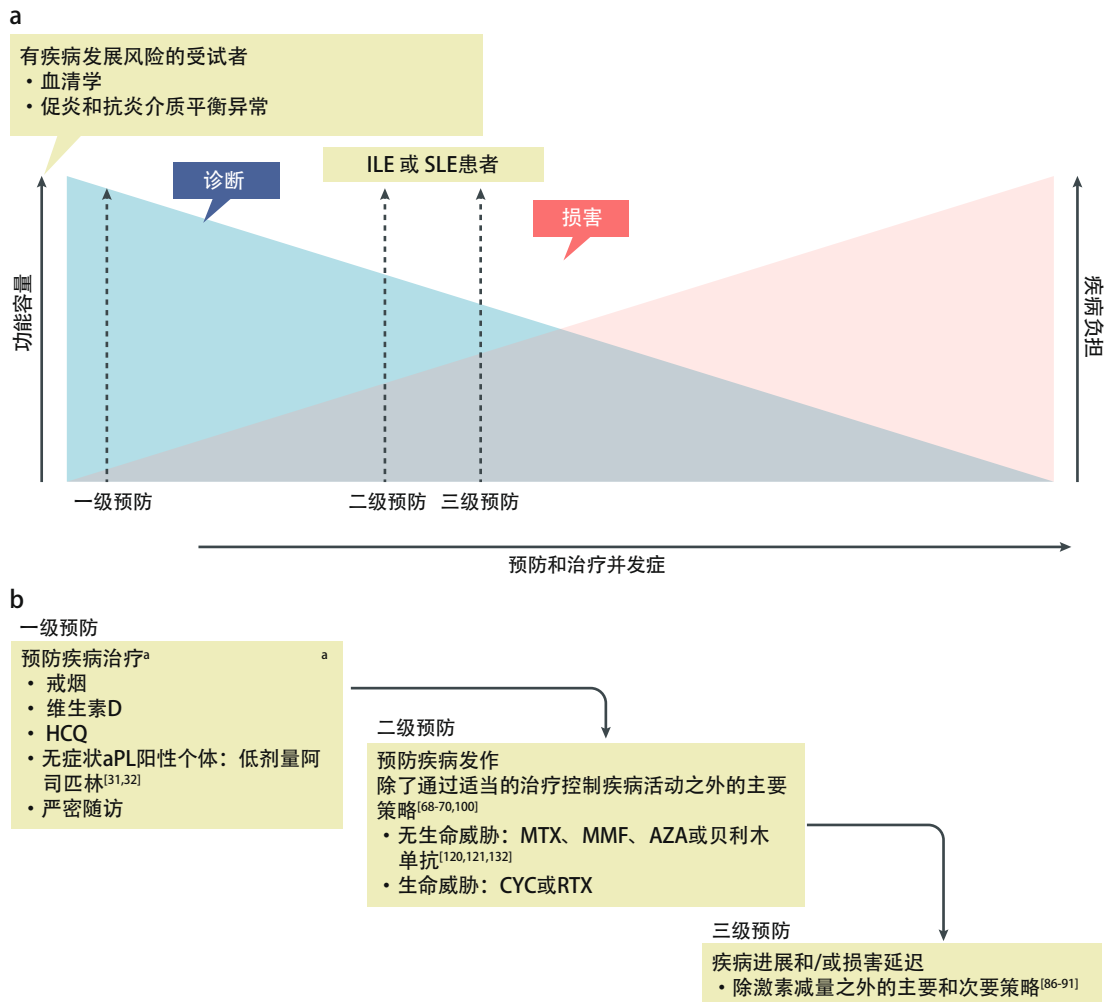
van Vollenhoven 等人<sup>[39]</sup> 和 Zen 等人<sup>[40]</sup> 提出的缓解定义相似, 但与 van Vollenhoven 等人<sup>[40]</sup> 的定义不同, Zen 等人的定义不包括医师全球评估 (Physician Global Assessment, PGA), 该评估方法存在一定的观察者间倚倚<sup>[53]</sup> 的限制。并且实验室检查前后的 PGA 评分可能不同<sup>[54]</sup>。一些研究人员指出, 尽管存在这些局限性, 但将 PGA 纳入缓解定义可以弥补 SLE 疾病活动指数 -2000 (SLE Disease Activity Index-2000, SLEDAI-2K) 中的空白 (即 SLEDAI-2K 不考虑溶血性贫血、脊髓炎和胃肠道活动)<sup>[39]</sup>。不过, 可以说, 除了 SLEDAI-2K, 在缓解定义中加入“治疗”

标准 (即强的松用量阈值  $\leq 5$  mg/天和稳定剂量的免疫抑制剂) 能够帮助排除活动性疾病患者, 甚至包括 SLEDAI-2K 不能涵盖的部分<sup>[40]</sup>。

有趣的是, 无论是使用 Zen 等人<sup>[40,47]</sup> 或 van Vollenhoven 等人<sup>[43,46]</sup> 的定义, 缓解率和缓解对损害进展的保护作用方面的结果都相似。尽管需要注意的是, 这些定义是在不同的队列中进行的研究, 并未在同一个队列中进行并列研究。研究结果表明, 临床 SLEDAI-2K (即 SLEDAI-2K 评分, 不包括血清学指标) = 0 可能是疾病缓解保护作用的主要驱动因素。因此, PGA 在临床疾病活动分级中是有用的, 但是在有证据确定无疾病活动的情况下 (即临床 SLEDAI-2K=0), 可以考虑 PGA 是否冗余的问题。

在各种研究中, 所有新近报道的缓解定义 (表 2) 都





**图 1 SLE 的预防。** a 系统性红斑狼疮 ( Systemic lupus erythematosus, SLE ) 的治疗策略应旨在预防易感人群的疾病发展( 一级预防 ) 并防止已受影响患者的疾病发作和进展( 二级和三级预防 )。二级和三级预防策略也适用于那些不符合 SLE 分类标准但符合所谓“不完全性红斑狼疮”( Incomplete lupus erythematosus, ILE ) 诊断标准的患者。应从诊断时就开始预防并发症。在病程早期应用预防策略有助于避免器官损害的发生，以免诱导进一步的损害和功能衰退。b 预防措施包括药物和行为疗法，可在预防的各个阶段实施。aPL，抗磷脂抗体；AZA，硫唑嘌呤；CYC，环磷酰胺；HCQ，羟氯喹；MMF，霉酚酸酯；MTX，甲氨蝶呤；RTX，利妥昔单抗。<sup>a</sup> 关于药物的建议可能是有用的，但这一建议主要是基于经验，缺乏强有力的证据支持。

成功地鉴别了取得较好结果的患者，尽管研究设计、随访时间和队列类型的不同可能造成了结果之间的一些差异。

持久缓解的阈值尚未得到一致定义；但现有研究表明，缓解时间越长，对损害的保护效果越好<sup>[44,46,47]</sup>。关于这一点，一项纳入了 293 例患者<sup>[44]</sup>的队列研究证明了缓解需要持续至少两年才能防止损害。重要的是，需要考虑为维持临床缓解而长期使用糖皮质激素治疗所带来的影响。事实上，从长期来看，即使是每日较低剂量的强的松 (≤ 5 毫克 / 天) 也会造成累积损害<sup>[44]</sup>。因此，可以确定 SLE T2T 方法中两个主要步骤的顺序：第一，实现临床缓解；第二，尽可能减少或停用强的松 (图 2)。

**低疾病活动。** 在过去的几年里，已经将 LDA 作为

SLE 的治疗目标<sup>[41-43]</sup>，初步研究表明 LDA 的实现与更好的短期临床预后相关 (表 3)，尽管目前尚未得到长期结果的数据。目前已经提出了三种 LDA 的定义 (表 2、3)。

尽管 SLE 中 LDA 还没有统一的定义，但越来越多的研究应用了 Franklyn 等人<sup>[42]</sup>的定义，即狼疮 LDA 状态 (Lupus LDA state, LLDAS)。LLDAS 在不同的队列中都能获得<sup>[14,42,45,47]</sup>，并且有较高比例的患者 (从 38.2%<sup>[42]</sup>到 64.5%<sup>[47]</sup>) 在随访期间 LLDAS 持续时间 ≥ 50%。重要的是，持续性 LLDAS (即，在 50% 以上的观察时间内维持 LLDAS) 与较低的损害累积风险相关<sup>[42,45,47]</sup>，这一发现也在一项纳入 1356 例患者的大样本队列中得到证实<sup>[48]</sup>，且连续两年以上的 LLDAS 是防止新发损害的独立保护因素<sup>[45]</sup>。相反，6 个月内未能实现 LLDAS 是早期损害的独

## 方框 1 预防 SLE 合并症

系统性红斑狼疮 (SLE) 合并症的预防应从诊断时开始。主要并发症大多与长期免疫抑制和糖皮质激素治疗相关。

### 心血管疾病

- 控制传统危险因素<sup>[200]</sup>
  - 使用他汀类药物控制血脂异常患者的血脂水平 (如果存在肌肉毒性风险, 则使用伊折麦布)
  - 高血压 (<130/80 mm/Hg): 血管紧张素转化酶抑制剂
  - 戒烟
- 控制疾病活动
  - 羟氯喹 (预防血栓形成和动脉粥样硬化)<sup>[101]</sup>
  - 激素减量策略

### 感染

- 筛查潜在感染 (肺结核、丙型肝炎病毒、乙肝病毒和艾滋病毒)
- 强烈建议接种灭活流感疫苗和 23 价肺炎球菌多糖疫苗 (23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, 23-PPV), 而对于病情稳定或无活动的年轻女性 SLE 患者, 应考虑使用人乳头状瘤病毒 (Human papilloma virus, HPV) 疫苗进行免疫<sup>[201, 202]</sup>
- 对 CD4 细胞计数低 (<200 个细胞/mm<sup>3</sup>) 的患者使用甲氧苄啶 - 磺胺甲恶唑进行预防性治疗<sup>[203]</sup>
- 对慢性中性粒细胞减少症 (<500 个细胞/mm<sup>3</sup>) 患者使用喹诺酮类抗生素 (如左氧氟沙星 (500 mg, 每天一次) 或环丙沙星 (500 mg, 每天两次) 进行预防性治疗<sup>a</sup>, 可以联合抗真菌治疗 (咨询传染病专家)<sup>[204]</sup>
- 调整免疫抑制疗法

### 癌症

- SLE 比普通人群更常见的肿瘤大多数是血液系统肿瘤 (如非霍奇金淋巴瘤), 但实体肿瘤 (如肺癌、肝癌或宫颈癌) 也更常见<sup>[205, 206]</sup>
- 根据年龄和性别相关的建议进行筛查
- 女性患者接种 HPV 疫苗, 定期妇科进行筛查, 包括宫颈巴氏涂片 (Papanicolaou, PAP) 检查 (21~30 岁女性, 每 3 年重复一次) 或 PAP 检查加 HPV 检查 (30~65 岁女性, 每 5 年重复一次)

### 骨质疏松症<sup>[207, 208]</sup>

- 非药物治疗
  - 减少咖啡因和酒精摄入
  - 戒烟
  - 每天至少 30 分钟的负重运动
  - 充足的蛋白质摄入
  - 对有跌倒风险的患者使用髋关节保护器
  - 物理治疗或职业治疗
- 药物治疗
  - 补充维生素 D 和钙
  - 有骨折风险的患者使用双膦酸盐<sup>b</sup> 或地诺单抗治疗。双膦酸盐治疗后仍出现骨折则使用特立帕肽

### 糖皮质激素引起的骨质疏松症

- 强的松用量  $\geq 7.5$  mg/天治疗至少 3 个月的患者接受双膦酸盐治疗<sup>c</sup>

<sup>a</sup> 国家癌症综合网络认为严重中性粒细胞减少症的临界值为 100 个细胞/mm<sup>3</sup>, 但是对于小于 500 个细胞/mm<sup>3</sup> 的患者, 机会性感染风险已经很高; 因此, 需要由医生选择合适的治疗。<sup>b</sup> 建议休病假。<sup>c</sup> 如果在备孕状态则不用药。

立预测因素<sup>[15]</sup>。

值得注意的是, 如果患者达到临床缓解状态花费的时间低于 25% 随访时间, 也可以检测到对损害类似的保护作用。

用, 这意味着缓解在预防损害进展方面优于 LLDAS<sup>[48]</sup>。

Polachek 等人<sup>[41]</sup> 提出的 LDA 定义不同于其他两个新的定义, 它考虑的是临床 SLEDAI-2K 而不是 SLEDAI-2K。除了抗疟药外, 使用任何治疗 SLE 的药物都会阻碍这一定义的实现<sup>[41]</sup>。因此, 在随访两年后得出 LDA 的这一定义与更好的疾病预后相关, 外部验证的结果尚未发布。

我们认为, LDA 主要是一个临床概念; 因此, 其定义应类似于缓解定义, 对临床特征的考虑应当超过血清学指标。从这一角度考虑, Franklyn 等人<sup>[42]</sup> 提出的 LLDAS 定义存在一些局限: 使用 SLDAI-2K  $\leq 4$ , 而不是临床 SLDAI-2K  $\leq 4$  作为入组标准, 意味着无论患者临床表现类型如何, 即使 SLDAI-2K 评分为 1 或 2 分, 但只要存在抗双链 DNA 抗体阳性和血清补体水平低, 都不会纳入 LLDAS。

值得注意的是, 为了正确评估低 - 中度疾病活动, 纳入 LDA 定义的疾病活动测量应是持续的而不是绝对的 (即一个项目存在或不存在; 正如在 SLEDAI-2K 和 SELENA-SLEDAI 中一样)。事实上, LDA 不仅应该与较轻的狼疮表现相对应, 而且还应该能够识别各种表现形式的 LDA 患者 (例如持续低蛋白尿或轻度关节炎)。作为一种二分法评分, SLEDAI-2K 不能反映出特定器官或区域内的疾病活动水平 (例如, 评分结果不会随着受累关节的数量或白细胞减少或血小板减少的严重程度的变化而改变)。换句话说, SLEDAI-2K 能够根据不同器官受累区分轻度和重度狼疮, 但无法区分特定区域内的低、中和重度疾病活动。在这方面, PGA 尽管有其局限性, 但仍可以作为 SLEDAI 评分的补充。

PGA 阈值在 van Vollenhoven 等人<sup>[39]</sup> 的缓解定义和 Franklyn 等人<sup>[42]</sup> 的 LLDAS 定义中有所不同 (分别为 0.5 和  $\leq 1.0$ ); 而 SLEDAI 阈值有重叠的部分, 因为 van Vollenhoven 等人<sup>[39]</sup> 定义的临床 SLEDAI 为 0 的缓解与 Franklin 等人<sup>[42]</sup> 定义 LLDAS 的 SLEDAI  $\leq 4$  是一致的。因此, 缓解和 LDA 应被视为两种不同程度的缓解, 而不是两个概念上不同的目标 (即“无疾病活动”与“持续性低水平疾病活动”)。然而, 如果这两个目前被称为“缓解”和“LDA”的目标使用相同的工具进行定义 (就像 van Vollenhoven 等<sup>[39]</sup> 人对缓解的定义和 Franklyn 等人<sup>[42]</sup> 对 LLDAS 的定义一样), 则可将其视为改善治疗反应的连续过程。

SLE 诊治中仍然缺少一个单一的、简单的, 类似于 RA 疾病活动评分 (Activity Score 28, DAS28) 的测量疾

表 2 缓解和 LDA 的不同定义

| 研究   | 名称        | 疾病活动迹象             |                  |      | 治疗         |          |             | 缓解或 LDA 状态对损害的影响, OR (95% CI) <sup>la</sup>                            |  |
|--|-----------|--------------------|------------------|------|------------|----------|-------------|--|--|
|  |           | 临床                 | 血清学              | PGA  | 强的松 (mg/天) | 抗疟药 (允许) | 免疫抑制治疗 (允许) | 长期 (≥ 5 年) 状态  | 其他时间状态   |
| <b>缓解</b>                                  |           |                    |                  |      |            |          |             |  |  |
| Van Vollenhoven 等人 <sup>[39]</sup> (DORIS) | 完全缓解      | 无                  | 无                | <0.5 | 0          | 是        | 否           | 2.42 (1.50–3.89) <sup>[46,b]</sup>                                     | N/A  |
|  | 临床缓解      | 无                  | 有                | <0.5 | 0          | 是        | 否           |  |  |
|  | 停药完全缓解    | 无                  | 无                | <0.5 | 1–5        | 是        | 是           |  |  |
|  | 治疗后临床缓解   | 无                  | 有                | <0.5 | 1–5        | 是        | 是           |  |  |
| Zen 等人 <sup>[40]</sup>                     | 完全缓解      | 无                  | 无                | –    | 无          | 是        | 否           | 2.52 (1.27–4.99) <sup>[44,b]</sup><br>0.20 (0.07–0.53) <sup>[47]</sup> | 0.228 (0.061–0.850) 如两年内达到缓解 <sup>[44]</sup>   |
|  | 无激素临床缓解   | 无                  | 有                | –    | 无          | 是        | 是           |  |  |
|  | 激素治疗后临床缓解 | 无                  | 无 <sup>[c]</sup> | –    | 1–5        | 是        | 是           |  |  |
| Polachek 等人 <sup>[41]</sup>                | 缓解        | 无                  | 有 <sup>-</sup>   | –    | 0          | 是        | 否           | N/A  | N/A  |
| Ugarte-Gil 等人 (GLADEL) <sup>[43]</sup>     | 停药缓解      | 无                  | 无                | –    | 0          | 是        | 否           | N/A  | 0.66 (0.48–0.9) <sup>[43,d]</sup>  |
|  | 治疗后缓解     | 无                  | 有                | –    | 1–5        | 是        | 是           |  |  |
| <b>LDA</b>                                 |           |                    |                  |      |            |          |             |  |  |
| Polachek 等人 <sup>[41]</sup>                | LDA       | 无 <sup>[c,e]</sup> | 有 <sup>-</sup>   | –    | 0          | 是        | 否           | N/A  | N/A  |
| Franklyn 等人 <sup>[42]</sup>                | 狼疮 LDA 状态 | 无 <sup>[c,f]</sup> | 有                | ≤ 1  | ≤ 7.5      | 是        | 是           | 0.071 (0.023–0.217) <sup>[46]</sup>                                    | 0.47 (0.28–0.79) 如果 ≥ 50% 随访时间达到 LDA <sup>[42,g]</sup><br>0.279 (0.08–0.92) 如果 LDA 时间达两年 <sup>[44]</sup> |
| Ugarte-Gil 等人 (GLADEL) <sup>[43]</sup>     | 狼疮 LDA 状态 | 无 <sup>[c,h]</sup> | 有                | –    | ≤ 7.5      | 是        | 是           | N/A  | 0.66 (0.48–0.9) <sup>[43,d]</sup>  |

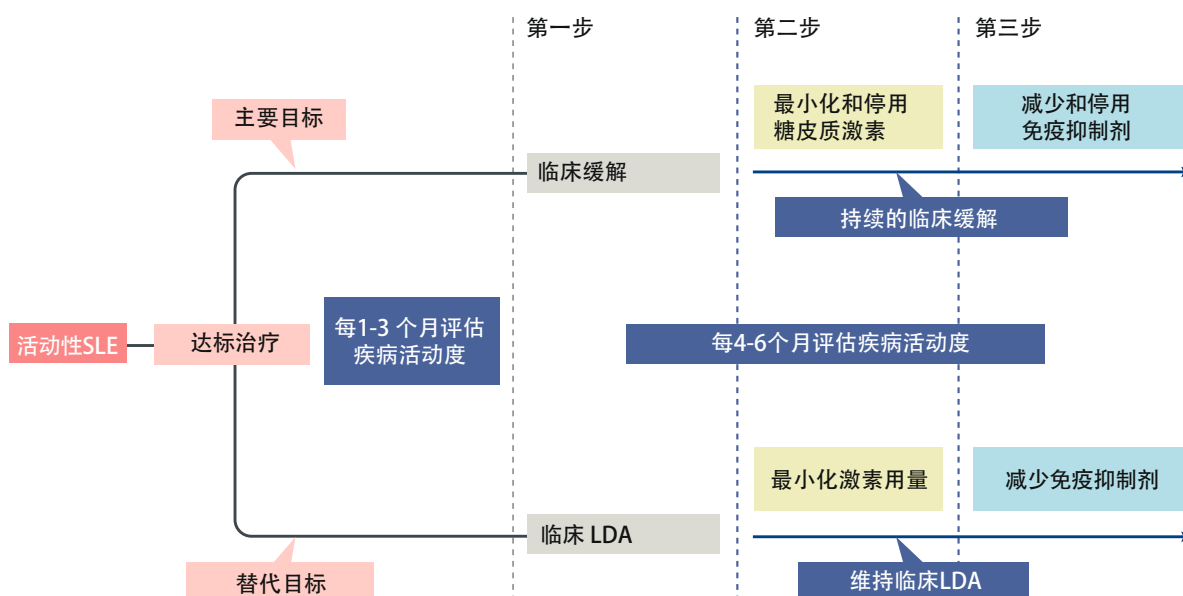
–, 定义中未包括的项目; DORIS, 系统性红斑狼疮缓解定义; GLADEL, 拉丁美洲狼疮研究组; LDA, 低疾病活动; N/A, 无法获得; PGA, 医师全球评估; SELENA, 狼疮雌激素安全性国家评估; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动指数 -2000。<sup>a</sup> 对于缓解和 LDA 对损害的影响, 比值比从多变量分析中获得。Polachek 等人的定义未进行多变量分析; 在单变量分析中, 包括 LDA 或缓解期患者的混合组平均损害发生率低于未达到 LDA 组或缓解期患者组<sup>[41]</sup>。<sup>b</sup> 如果没有达到缓解状态 (任何亚型), 损害会迅速增加。<sup>c</sup> 允许但不是必需的。<sup>d</sup> 通过处于两种状态之一的所有患者 (作为一个整体, 而不是每个患者) 所花费的累计时间来评估缓解和 LDA 的影响。<sup>e</sup> SLEDAI-2K ≤ 2, 仅包括皮疹、脱发、粘膜溃疡、胸膜炎、心包炎、发热、血小板减少或白细胞减少的一种临床表现。<sup>f</sup> SLEDAI-2K ≤ 4, 主要器官系统无活动, 无溶血性贫血或胃肠道活动, 狼疮疾病活动与先前评估相比无新特征, 且 PGA ≤ 1 (得分范围 0–3)。<sup>g</sup> 平均 (s.d.) 随访时间为 3.90 (2.0) 年。<sup>h</sup> SELENA-SLEDAI ≤ 4。

病活动性的工具, 它能够在连续的过程中清楚地区分缓解与 LDA 和高疾病活动度。

**肾脏预后。** 根据 EULAR / 欧洲肾脏协会 - 欧洲透析和移植协会 (EULAR/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, EULAR/ERA-EDTA) 对狼疮性肾炎治疗的建议<sup>[55]</sup>, 免疫抑制治疗的目标应该是完全的肾脏反应 (Complete renal response, CRR)

(即尿蛋白 - 肌酐比值 (Urinary protein-creatinine ratio, UPCR) < 0.5 和正常或接近正常的肾小球滤过率 (Glomerular filtration rate, GFR) (± 10%) ) 或至少部分肾脏反应 (Partial renal response, PRR) (即 UPCR 降低 ≥ 50% (亚肾性) 和正常或接近正常的 GFR (± 10%) )。PRR 的预后比 CRR 差<sup>[56]</sup>, 但如果所有治疗方案都已用尽或由于不良反应的高风险而无法使用时, PRR 也是可接受的。然而, PRR 必须在治疗的前 6 个月内实现, 并且不迟于治疗





**图 2 推荐的 SLE 达标治疗步骤。**系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE) 的治疗主要目标应该是达到并维持临床缓解。如果无法达到主要目标, 临床低疾病活动 (Low disease activity, LDA; 不考虑血清学) 可能是一个合适的替代目标。第一步 (两种目标共有) 是根据疾病表现, 遵循现有的指南和建议, 并考虑合并症和其他患者因素来治疗患者 (见图 3)。如果达到目标, 第二步将是减少和/或最小化和停用糖皮质激素。在持续临床缓解的患者中, 第三步也是最后一步是免疫抑制剂的降阶梯治疗, 并且在选定的病例中, 完全停用免疫抑制剂。对于持续 LDA 的患者, 第三步是减少免疫抑制治疗。

开始后的 12 个月<sup>[57]</sup>。

UPCR 测量特定时间点尿蛋白与尿肌酐的关系, 在临床研究中通常用作近似 24 小时蛋白尿的次佳选择<sup>[58]</sup>。欧洲狼疮性肾炎试验的扩展研究<sup>[59]</sup>报道, 可以预测有利肾脏预后的蛋白尿阈值 (肾功能保留) 为 0.7~0.8 g/天<sup>[60,61]</sup>; 增加其他参数如血清肌酐或尿沉渣, 不能改善肾脏预后评估<sup>[60]</sup>。这个蛋白尿阈值与良好的长期预后相关 (定义为入组试验后 7 年血清肌酐浓度 $\leq 1$  mg/dl)<sup>[60]</sup>。然而, 7 年可能无法为年轻患者的肾功能保护提供足够的保证。此外, 一些数据强调了不明显的活动性肾脏病变的危害<sup>[62]</sup>, 因此, 问题在于针对组织学靶点而非临床缓解的治疗是否有价值。然而, 针对组织靶点的治疗需要反复活检, 其适用性仍有争议<sup>[62,63]</sup>, 目前在没有临床恶化的情况下不推荐使用这种方法。

有理由假定活动性狼疮性肾炎患者应达到蛋白尿 $\leq 0.7$ g/天的临床目标, 并且最好在临床发作的 3~5 个月内开始治疗 (即在“机会窗口”内), 因为从临床发病到开始治疗的间隔时间越长, 预后越差<sup>[20]</sup>。肾脏反应的评估可能需要数月的随访才能为蛋白尿正常化提供足够的时间 (例如, 增生性狼疮性肾炎<sup>[64,65]</sup>); 因此, 适当的随访时间对于做出治疗决定很重要, 既不应该延迟也不要过早<sup>[66,67]</sup>。

### T2T 方法的最佳治疗

在 SLE 中, “第一次正确”治疗是一个重要的概念; 也就是说, 应提供足够的治疗强度以尽早控制疾病活动。事实上, 有证据表明较早达到缓解与更好的长期预后相关, 早期应答者可能在长期内保持良好的治疗反应<sup>[15,16]</sup>。不幸的是, 一部分接受治疗的患者仍然在理想的“控制区”之外, 达到了疾病控制的次优水平, 理论上需要更强的治疗才能达到理想的目标。

国际建议提供了治疗适应症的指示<sup>[55,68-70]</sup>。在本节中, 我们将讨论充分利用现有药物的策略, 旨在不让患者过度治疗的情况下实现治疗目标。

**糖皮质激素。**糖皮质激素已成为 60 年来治疗 SLE 患者的主要药物<sup>[71]</sup>, 尽管没有证据表明长期使用糖皮质激素有任何稳定的益处, 但在疾病活动<sup>[5]</sup>小高峰时通常会增加糖皮质激素的使用<sup>[72]</sup>。

糖皮质激素的不良反应, 如治疗与损害累积的关系已经明确<sup>[73,74]</sup>, 免疫学机制至少在一定程度上解释了 SLE 患者对糖皮质激素的应答欠佳<sup>[75]</sup>。有趣的是, 许多研究报告显示, 在诱导或维持治疗中不使用高剂量糖皮质激素, 包括狼疮性肾炎在内的各种 SLE 临床表现的结果无差

表 3 达到缓解和 LDA 定义的最低要求

| 定义                                     | 疾病活动度              |       | 强的松<br>(mg/天) | 抗疟药 | 免疫抑制剂 | 生物制剂 |
|--|--------------------|-------|---------------|-----|-------|------|
|  | SLEDAI             | PGA   |               |     |       |      |
| <b>缓解</b>                              |                    |       |               |     |       |      |
| Van Vollenhoven 等人 <sup>[39]</sup>     | 临床 SLEDAI-2K=0     | ≤ 0.5 | ≤ 5           | 有   | 有     | 有    |
| Zen 等人 <sup>[40]</sup>                 | 临床 SLEDAI-2K=0     | -     | ≤ 5           | 有   | 有     | 有    |
| Polachek 等人 <sup>[41]</sup>            | 临床 SLEDAI-2K=0     | -     | 0             | 有   | 无     | 无    |
| Ugarte-Gil 等人 (GLADEL) <sup>[43]</sup> | SELENA-SLEDAI=0    | -     | ≤ 5           | 有   | 有     | -    |
| <b>LDA</b>                             |                    |       |               |     |       |      |
| Polachek 等人 <sup>[41]</sup>            | 临床 SLEDAI-2K ≤ 2   | -     | 无             | 有   | 无     | 无    |
| Franklyn 等人 <sup>[42]</sup>            | SLEDAI-2K ≤ 4      | ≤ 1   | ≤ 7.5         | 有   | 有     | 有    |
| Ugarte-Gil 等人 (GLADEL) <sup>[43]</sup> | SELENA- SLEDAI ≤ 4 | -     | ≤ 7.5         | 有   | 有     | 有    |

所有项目 (疾病活动, 强的松剂量和其他疗法) 应同时满足。-, 项目不包括在内, 和 / 或定义中未提及; GLADEL, 拉丁美洲狼疮研究小组; LDA, 低疾病活动度; PGA, 医师全球评估; SELENA, 狼疮雌激素安全性国家评估; SLEDAI, 系统性红斑狼疮疾病活动指数; SLEDAI-2K, 系统性红斑狼疮疾病活动指数 -2000。

异<sup>[76-79]</sup>。值得注意的是, 尽管糖皮质激素适用于狼疮性肾炎和神经精神性 SLE (Neuropsychiatric SLE, NPSLE) 等严重症状, 但临床实践中使用的治疗持续时间和剂量尚未在 RCT 中确定<sup>[80]</sup>。

狼疮性肾炎的数据例证了一个尚未解决的问题, 即诱导或维持治疗期间糖皮质激素最小化是否安全<sup>[81]</sup>。在几项队列研究<sup>[76-78]</sup>和一项小型 RCT 研究<sup>[79]</sup>中, 研究人员比较了诱导治疗期间高剂量和低剂量糖皮质激素 (范围从 3 g/天<sup>[76]</sup>到 <20 mg/天<sup>[77]</sup>) 的使用情况; 两种剂量在随访结束时 (即 6 至 12 个月) 的肾反应率相当, 但低剂量糖皮质激素治疗具有更好的安全性<sup>[78]</sup>。关于无类固醇维持方案效果的长期数据可从 RITUXILUP (使用利妥昔单抗和霉酚酸酯而无口服类固醇治疗狼疮性肾炎的试验) RCT 获得, 其中诱导治疗 (利妥昔单抗 1 g 和每两周一次静脉注射甲基强的松龙 500 mg), 然后用 MMF 而非糖皮质激素进行维持治疗, 结果 52% 的患者在 1 年内完全缓解, 34% 的患者在 1 年内部分肾脏缓解<sup>[82]</sup>, 至第 5 年, 80% 以上的患者仍处于缓解期 (完全或部分缓解), 77% 的患者未用糖皮质激素<sup>[83]</sup>。

RituxiRescue 研究使用了与 RITUXILUP 试验类似的治疗方案 (就利妥昔单抗和 MMF 治疗而言), 但 RituxiRescue 研究包含了已经接受糖皮质激素维持治疗的患者和在诱导治疗期间未统一接受甲基强的松龙静脉注射的患者。在这项研究中, 根据实际情况, 糖皮质激素的用量随着时间的推移而逐渐减少<sup>[84]</sup>。值得注意的是, 76.3%

接受该治疗方案的患者在第 5 年出现肾脏反应 (完全或部分), 63.2% 的患者停用类固醇或接受每日最低剂量的糖皮质激素<sup>[85]</sup>。然而, 目前还缺乏对狼疮性肾炎或 SLE 患者不使用口服糖皮质激素治疗方案的可行性对照研究。根据现有<sup>[86-91]</sup>和即将推出<sup>[92,93]</sup>的治疗方法, 使用联合治疗 (例如, MMF 和钙调磷酸酶抑制剂联合治疗狼疮性肾炎<sup>[94,95]</sup>) 或在标准治疗中添加生物制剂是糖皮质激素逐渐减量和减少糖皮质激素每日剂量的可行方法<sup>[86,88,96,97]</sup>。

低剂量口服糖皮质激素在治疗全身性肾外疾病时可以与更高剂量 (≥ 30 mg/天) 同样有效<sup>[98]</sup>, 提示可常规减少干预剂量。因此, 在疾病复发期间, 糖皮质激素应按照最低有效剂量使用, 有明确的适应症和治疗持续时间。医生应该对患者进行仔细评估, 以确保对症治疗。每次患者评估时都应重新评估糖皮质激素的剂量, 即使患者对治疗有效, 也应间隔不超过 4 个月进行一次评估<sup>[99]</sup>。最后, 也是最重要的一点, 医生应该考虑调整基础治疗, 特别是当患者有复发 - 缓解病程或长期接受强的松 ≥ 5mg/天或同等剂量治疗时, 并且应逐步放弃通过单独调整糖皮质激素用量来改善疾病活动。

**抗疟药。**最初推荐使用抗疟药 (如羟氯喹和氯喹)<sup>[100]</sup>治疗轻中度 SLE 症状, 特别是皮疹和关节炎。在最近的研究中, 这些药物被证明可以降低疾病活动并抑制血栓形成<sup>[101]</sup>, 提高患者生存率<sup>[102,103]</sup>, 目前它们被推荐用于治疗活动性 SLE<sup>[68]</sup>。

不坚持使用抗疟药治疗可影响疾病预后<sup>[102,104]</sup>，并且这可能意味着对所有药物普遍依从性很差<sup>[105]</sup>，这两方面促使对其推荐用途的修改。许多因素可能导致治疗不依从性（包括年轻<sup>[106,107]</sup>），不依从性可引起疾病进程恶化，对疾病活动性的误判以及随之而来的不必要的治疗改变<sup>[105]</sup>。因此，建议采用咨询策略以提高患者的依从性<sup>[108]</sup>，并在出现依从性问题<sup>[107]</sup>时监测血液羟氯喹水平。

关于抗疟疾药使用的第二次更新涉及将羟氯喹新纳入 EULAR/ERA-EDTA 国际工作组推荐的用于治疗狼疮性肾炎的药物中<sup>[55]</sup>。事实上，先前研究的数据表明，与未接受羟氯喹治疗的患者相比，已经接受羟氯喹治疗的狼疮性肾炎患者肾损害的可能性降低<sup>[109,110]</sup>。有趣的是，一些证据表明，在狼疮性肾炎患者中使用羟氯喹与肾小管间质炎症呈负相关<sup>[111]</sup>，因此也可能与间质纤维化减少呈负相关。

总之，抗疟药在治疗轻度和重度 SLE 表现方面受到越来越多的关注，应该被常规推荐使用。监测血清羟氯喹水平并不常见，但在调整任何治疗之前，如果怀疑依从性差，可以考虑监测。

**免疫抑制剂。**用于 SLE 治疗的传统免疫抑制剂包括烷化剂（环磷酰胺）、肌苷单磷酸脱氢酶（Inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH）抑制剂（MMF 和霉酚酸）、嘌呤和/或嘧啶合成的选择性抑制剂（分别为硫唑嘌呤和甲氧蝶呤）和钙调神经磷酸酶抑制剂（环孢菌素和他克莫司）<sup>[112]</sup>。尽管这些药物不针对特定分子并且非选择性地抑制各种细胞过程，但淋巴细胞（不包括浆细胞）是受影响的主要细胞类型，因为这些细胞具有高度增殖能力，并且主要利用免疫抑制剂（如 IMPDH 抑制剂）靶向的代谢途径<sup>[113]</sup>。

其余一些国际建议讨论了单一免疫抑制剂的使用<sup>[55,68-70,100]</sup>。在本节中，我们将讨论潜在的联合疗法。联合不同疗法的目的是利用药物的不同作用机制并降低药物的有效剂量。有趣的是，联合治疗的效果通常比单药总和的疗效要好，这表明有协同作用。

联合治疗（例如将钙调神经磷酸酶抑制剂与 MMF 联合作为诱导或维持治疗）对于 SLE 尤其是狼疮性肾炎的有效性已被各种研究证实<sup>[91,114]</sup>。大多数关于他克莫司和 MMF 联合治疗狼疮性肾炎的数据仅涉及其在 6 个月诱导治疗期间的有效性，与静脉注射环磷酰胺相比，接受他克莫司-MMF 联合治疗的患者获得肾脏缓解更快并且获益患

者更多（6 个月时为 46% vs 26%）<sup>[90]</sup>。在一项扩展研究中，对在诱导期通过这两种方案达到肾脏缓解的患者再监测 18 个月<sup>[91]</sup>；在维持阶段，在诱导期接受 MMF 和他克莫司联合治疗的患者继续接受这种治疗，而静脉注射环磷酰胺的患者则改用硫唑嘌呤。两组在随访结束时的肾复发生率相似<sup>[91]</sup>，与先前的数据一致<sup>[114]</sup>。然而，与单用硫唑嘌呤相比，联合治疗可降低不良事件的发生率，特别是在白细胞减少和肝功能障碍方面<sup>[91]</sup>。相反，诱导试验显示接受联合治疗的患者（即严重感染和水痘带状疱疹再激活<sup>[90]</sup>）的不良事件发生率增加，因此对这种联合治疗的实际安全性提出了质疑。两项研究之间的明显差异可能是由于诱导期所需的剂量高于维持期；然而，由于他克莫司的药代动力学具有较高的个体差异，因此在治疗 SLE 时应密切监测血浆水平，并且其浓度通常维持在 4~6 ng/ml 左右<sup>[114]</sup>。

有研究已经将低剂量或高剂量 voclosporin（一种钙调磷酸酶抑制剂）联合 MMF 治疗活动性狼疮性肾炎的疗效与单用 MMF 的疗效进行了比较<sup>[115]</sup>。主要终点（完全缓解）定义为维持疗效（UPCR ≤ 0.5 mg/mmol，GFR 估计值 ≥ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>，与基线相比减少不超过 ≥ 20%），同时具有类固醇样效应，且无需救护性治疗。值得注意的是，voclosporin 组在 6 个月时完全（和部分）缓解率高于单用 MMF 治疗组，并且在 12 个月依然维持较高水平<sup>[115]</sup>。然而，应该指出的是，在 voclosporin 组（低剂量组为 10 例）死亡人数增加后，药物安全问题得到了更多的关注，这一问题预计有望在正在进行的狼疮性肾炎 III 期试验中得到解决<sup>[93]</sup>。

在人类肾脏活检样本和狼疮性肾炎小鼠模型中，钙调神经磷酸酶抑制与 MMF 在狼疮性肾炎中的协同作用也已在转录水平上得到证实；例如，两种药物联合治疗后可抑制一些促炎基因的表达，但单用其中的任何一种药物治疗均无法达到该效果<sup>[116]</sup>。这些观察结果，以及他克莫司治疗狼疮性肾炎患者 6 个月后活动指数降低（经反复肾活检评估）这一发现<sup>[90]</sup>，提示钙调神经磷酸酶抑制剂在狼疮性肾炎中具有抗炎作用<sup>[117]</sup>。

**生物制剂。**尽管许多有前途的生物制剂正在研发当中<sup>[92,118,119]</sup>，目前临床上最常用的治疗 SLE 的生物制剂是利妥昔单抗（一种抗 CD20 抗体）和贝利木单抗（一种抗 B 淋巴细胞刺激剂）（Blys，也被称为 TNFSF13B），贝利木单抗是迄今为止唯一获得许可的 SLE 生物制剂<sup>[120,121]</sup>。



尽管利妥昔单抗治疗在 SLE RCTs 中失败<sup>[122,123]</sup>，但利妥昔单抗是临床上的处方药<sup>[124-126]</sup>，并被列入欧洲和美国治疗难治性狼疮性肾炎<sup>[55,127]</sup>与 NPSLE<sup>[69]</sup>的推荐治疗药物。此外，根据专家意见，利妥昔单抗也被推荐用于治疗难治性和糖皮质激素依赖性疾病，包括严重血小板减少症<sup>[128]</sup>和顽固性皮肤病<sup>[129]</sup>，尽管慢性病反应性可能性较低<sup>[129]</sup>。

总的来说，在开始研究后提高标准护理治疗的依从性，或对初诊患者实施标准护理治疗的效果（安慰剂组和利妥昔单抗组）被认为在过去的 RCTs 中掩盖了利妥昔单抗疗效不理想<sup>[80,130]</sup>。在免疫抑制剂开始使用之前，利妥昔单抗在 SLE 中的应用研究大多用于狼疮性肾炎患者<sup>[82,84,97]</sup>，很少用于非狼疮肾炎患者<sup>[96,131]</sup>。在这些研究中，利妥昔单抗与类固醇样效应相当<sup>[83-86,96]</sup>，而利妥昔单抗维持临床反应的能力在不同的队列中是不同的<sup>[84,96,131]</sup>。

贝利木单抗在现实生活中是有效的，越来越多的证据表明这种生物制剂（静脉或皮下注射）可以降低疾病活动并预防发作<sup>[86,87,91,132,133]</sup>。重要的是，贝利木单抗给药后，损伤累积受到抑制，两年时 SLICC/ACR 损伤指数（SLICC/ACR Damage Index, SDI）无明显变化<sup>[86,89]</sup>。由于这些结果来自非对照研究，对结果的解读需格外的谨慎；然而，这些发现在不同的队列中的一致性<sup>[86,89]</sup>让我们看到了希望。贝利木单抗目前正在用于狼疮性肾炎的治疗试验<sup>[134]</sup>；值得注意的是，无论是在扩展试验<sup>[135]</sup>还是在现实的观察研究中<sup>[86,88]</sup>，使用贝利木单抗可长期减少蛋白尿。

研究人员对利妥昔单抗联合贝利木单抗治疗难治性 SLE 进行了研究<sup>[136-138]</sup>。这种方法的原理是耗竭 B 细胞后血清 BLYS 水平达到峰值<sup>[139]</sup>。目前进行的 III 期 RCT 正将这种方法用于治疗非肾炎型 SLE 患者<sup>[140]</sup>。

药物成本和成本效益可能会限制患者使用生物制剂。事实上，对经济模拟模型的研究表明，贝利木单抗治疗在欧洲的几个国家（包括意大利、西班牙、葡萄牙和希腊）可能具有成本效益<sup>[141-143]</sup>，主要是由于寿命的延长和生活质量的提高，以及与治疗相关的间接费用的减少<sup>[141]</sup>。相反，在英国、德国和法国等国家，这种治疗的当地费用可能会妨碍其成本效益<sup>[144]</sup>，从而增加了药物使用的差距。事实上，可能由于贝利木单抗的良好效益没有得到充分认可，患者在获得贝利木单抗之前选择使用一些未经批准的治疗方法往往无效<sup>[80]</sup>。

决定患者开始生物治疗（即生物制剂可获得性）的时机和原因很重要，因为患者通常必须先证明标准治疗（包

括传统的免疫抑制剂）无效，然后才能开始进行生物制剂治疗，这就限制患者在疾病早期使用贝利木单抗，尽管它是唯一批准用于 SLE 的生物制剂。在这方面，应该提到的是，在最近的非肾炎型 SLE 生物治疗的 RCTs 中<sup>[92,120,121]</sup>，符合条件的患者通常没有免疫抑制剂无效的限制。因此，在两项贝利木单抗 RCTs 中（BLISS-52 和 BLISS-76）<sup>[120,121]</sup>，多达 50% 的患者没有服用免疫抑制剂，与此一致的是，贝利木单抗的官方适应症不一定要求必须满足免疫抑制剂无效<sup>[145]</sup>。

因此，对于中度 SLE，糖皮质激素和抗疟疾药物可能被视为标准的治疗，除此之外，也建议采用其他疗法<sup>[55,68-70]</sup>。对于对环磷酰胺或 MMF 耐药的具有严重 SLE 表现的患者，可以推荐使用生物制剂（即利妥昔单抗），尽管 B 细胞耗竭疗法比烷化或抗代谢药物疗法需要更长的时间来发挥其治疗效果，但 B 细胞耗竭仍可能对难治性表现具有良好的疗效<sup>[130]</sup>。最后，对于 SLE 的治疗，尤其是对有活动性疾病和无生命危险表现的患者，及时使用贝利木单抗治疗是明智的，至少在具有成本效益的国家是可取的<sup>[146]</sup>。

尽管支持在 SLE 中使用生物制剂的证据有限，但考虑到这些药物的可获得性以及它们可以为严重和难治性 SLE 患者提供额外益处，最大限度地发挥其药效是至关重要的。事实上，尽管接受了全面的标准治疗，患者仍会有疾病活动（如肾炎发作后伴有持续僵硬的炎症性关节痛或蛋白尿控制不理想），这些患者很可能从其他干预措施中获益，以帮助稳定疗效，同时使糖皮质激素减量可行。

### T2T 试验设计中的关键问题

如果治疗目标尚未达到，这就需要提出合适的治疗策略，以明确应该给予或更换哪些药物，而该策略尚未在 SLE 中定义。这个问题可以在 T2T 策略的专用 RCTs 中进行研究，但由于患者管理的异质性，此类试验很难建立。在进行 T2T 试验时，会出现几个问题，其中最关键的似乎是患者选择的方法、评估治疗的类型和结果的检测。这些方面在这一领域有着广泛的争论，并被认为至少是导致各种 SLE 试验失败的部分原因<sup>[80]</sup>。

狼疮性肾炎的治疗进展可能为 SLE T2T 策略的设计提供参考。事实上，在 2012 年的 EULAR/ERA-EDTA 建议<sup>[55]</sup>中，已经提出了一种达到狼疮性肾炎患者预期目标（即 CRR 或 PRR）的策略，即建议在 3~4 个月无任何改善或 6~12 个月无部分缓解或 24 个月无完全缓解的情况下

改变诱导治疗的类型。对于 MMF 或环磷酰胺治疗无效或发生不良反应的狼疮性肾炎患者，治疗应从 MMF 改为环磷酰胺，或从环磷酰胺改为 MMF，或给予利妥昔单抗<sup>[55]</sup>。由于目前还没有一种治疗方法被普遍接受以达到非肾炎型 SLE 的缓解或 LDA，因此就一项总体策略达成一致是有意義的。此外，EULAR/ERA-EDTA 建议包括评估肾脏反应的设定时间点（6 个月和 12 个月）<sup>[55,57]</sup>，而且，最重要的是，可以考虑减少维持治疗所需的理论时间（3 年）<sup>[147,148]</sup>。因此，在狼疮性肾炎中，一些关键方面已经被明确定义，包括可量化的目标、要使用的药物、在某个时间点缺乏应答的情况下如何调整治疗方案，以及在考虑减量治疗之前，至少应确定维持治疗的时间。

将狼疮性肾炎的达标策略应用于非肾炎型 SLE 是很困难的，这里面存在几个问题。首先，与肾脏反应不同，缓解和 LDA 是综合目标，包括疾病活动、治疗和医师评估等方面。换句话说，这些目标是定性的而不是定量的改善指标。其次，器官特异性指标的改善（例如关节炎或皮疹的缓解）可能不能保证全身缓解。第三，即使达到缓解或 LDA，也应长期评估其维持情况（例如，至少需要两年时间来评估损害进展是否受到抑制<sup>[42,44]</sup>），因此，这些指标不适合用于 RCT 研究。鉴于这些注意事项，在提出非肾炎型 SLE 的 T2T 试验之前，需要解决许多方面的问题，包括选择招募哪些患者、何时定期评估患者以及如何评估患者。

患者招募的方法可以根据 T2T 研究方向而有所不同；例如，目的是评估需要达到缓解的活动性疾病患者还是处于缓解期并需要维持治疗目标的患者。评估达到缓解的最佳策略是招募新发未经治疗的 SLE 患者。相反，对于评估维持策略的试验（其主要结果是复发），处于缓解期的患者是合适的选择；这些试验将有助于确定长期治疗策略。这两种不同的试验类型涵盖了 T2T 的两个相关方面（即如何达到目标和如何保持目标），后者可能是面对复发 - 缓解疾病过程的主要问题，这是 SLE 的一个共同特征<sup>[149,150]</sup>。其他与 T2T 试验患者选择有关的问题包括对类型和临床表型严重程度的考虑，这需要在本综述主题之外进行专门讨论。

为了充分评估患者的治疗反应，有必要对患者进行适当频率的再评估。值得注意的是，对于类风湿关节炎，相较于较低的就诊频率（每 6~12 个月一次），通过定期评估（每 1~3 个月一次）严格控制疾病活动可显著提高治疗

应答率<sup>[151]</sup>。在 SLE 中，一项研究间接表明了类似的严格控制疾病活动的策略可能是适用的，该研究比较了在社区诊所治疗 SLE 患者和专科诊所治疗的 SLE 患者的预后<sup>[152]</sup>。在这项研究中，与专科门诊患者相比，社区诊所的 SLE 患者 5 年内疾病活动平均水平更高，累积糖皮质激素剂量更高，羟氯喹摄入量更低，这表明专家对 SLE 管理的指导可在疾病控制和治疗方面有更好的预后。尽管没有直接比较，但造成这种差异的因素很可能是：与社区治疗相比，专科治疗的就诊频率更高（每 2~6 个月一次），而且对疾病活动、损害和合并症的评估更为一致。

患者评估方法是 T2T 试验的一个重要考虑因素；确定疾病活动的部分改善，包括当前全球疾病活动评分未提及的改善，这完全是必要的，因为这些变化可能与临床相关并影响治疗决策。其他未解决的问题还包括标准治疗的定义，在此基础上对其余治疗进行测试，以及在给定的时间范围内未达到预先指定的治疗目标时应给予的干预措施（可能需要调整用药）。

一旦解决了本节强调的问题，就可以比较不同 T2T 策略。RCT 的设计需要进一步针对不同的患者亚群（例如具有不同疾病活动水平、疾病表现类型、种族和/或其他临床或免疫学特征的亚群）进行调整。

### 治疗的减量和中止

对于非疾病活动性患者，特别是长期缓解的患者，推荐的治疗方法存在争议（图 3）。糖皮质激素类药物的减量和停药的好处已经得到证实<sup>[44,153]</sup>，但关于抗疟药和免疫抑制剂的减量和最终停药的影响证据不足。一般来说，在逐渐减药和停药的过程中，必须密切监视以发现疾病复发的早期迹象或症状，并且应告知患者，尽管他们的疾病不活动，但仍需常规实验室检查和定期临床评估。

### 糖皮质激素

SLE 维持治疗应包括控制疾病所需的最低糖皮质激素剂量，并应尽可能完全停用糖皮质激素<sup>[4]</sup>。然而，还需要进一步的研究来明确何时完全停用糖皮质激素是安全的。

在一项对接受 5 mg/天的松治疗的 SLE 患者的回顾性研究中，688 例患者中有 377 例（55%）患者强的松剂量可以成功地减少至 <5 mg/天，并且至少持续 1 年<sup>[154]</sup>。在疾病活动度较低的患者、无皮肤或肌肉骨骼活动的患者或 2000 年以后确诊的患者中，成功减量最为常见。如前

一节所述，糖皮质激素逐渐减量对狼疮性肾炎患者的影响已有一些数据可用；在这部分患者中，研究人员甚至尝试在诱导治疗期间（在肾功能恢复之前）减少糖皮质激素的剂量。

糖皮质激素的完全停用是否需要完全缓解或临床缓解或 LDA 尚未阐明，也没有专门针对这个问题的试验。通常，长期接受糖皮质激素治疗的患者停用糖皮质激素较难，尽管处于 SLE 不活动状态；在这些情况下，“隔天”糖皮质激素方案或较慢的减量可能是可行的<sup>[155]</sup>。

### 抗疟药

关于抗疟药对维持病情缓解作用的数据很少，抗疟药对 SLE 发作的实际保护作用尚不清楚<sup>[156-159]</sup>。加拿大羟氯喹研究组于 1991 年进行了唯一一项关于羟氯喹减量影响的 RCT<sup>[156]</sup>。在病情稳定的患者中，停用羟氯喹与新的临床表现风险的显著增加、既往表现的恶化和 2.5 倍的相对发作风险相关。对抗疟药依从性的研究可以提供抗疟停药影响的间接证据，因为不依从性可能类似于非计划停药。

在一项研究血清羟氯喹水平与 SLE 活动性之间关系的研究中，血清羟氯喹浓度越高，基线时疾病活动度越低，随访时疾病发作的可能性越低<sup>[104]</sup>。在对 73 例缓解患者进行的纵向亚组分析中，与较低的基线羟氯喹水平相比，羟氯喹水平 (>500 ng/ml) 的患者组的疾病活动水平和发作数量随着时间推移有降低的趋势，尽管两组间的差异没有达到统计学意义<sup>[160]</sup>。同样，在一项为期 7 个月的多中心 RCT 中，171 例 SLE 患者被随机分为两组，一组保持稳定的研究前剂量（100~750 ng/ml 羟氯喹），另一组增加羟氯喹剂量达到目标血量大于 1000 ng/ml，两组之间的 SLE 发作率没有显著差异；尽管如此，应该指出的是，在对照组中检测到羟氯喹的血药浓度的增加，这意味着纳入研究后患者的依从性有所改善，这种更好的依从性可能会使研究的结果产生偏差<sup>[159]</sup>。对于狼疮性肾炎，维持羟氯喹浓度  $\geq 600$  ng/ml 可预防肾炎发作<sup>[161]</sup>；然而，这个浓度是基于回顾性观察。

当评估在 SLE 缓解期长期使用抗疟药的作用时，应考虑抗疟药其他方面（包括这些药物有良好的降低血脂和降低血糖）的作用<sup>[101]</sup>，其可能有助于预防血栓和血栓栓塞事件<sup>[101]</sup>，并且在孕期使用是安全有效的<sup>[162]</sup>以及可能有助于保护肾功能<sup>[110]</sup>。

因此，考虑到抗疟药的累积效益，临床经验表明，

使用抗疟药是一种安全的治疗和预防战略，所有缓解期的患者都可以考虑使用，并可作为长期治疗。尽管如此，对于完全、持久缓解的患者，虽然目前还没有关于抗疟药停药对患者影响的研究，但停用抗疟药是可行的。应该根据患者的临床病史、是否存在并发症、是否存在损害、缓解期的持续时间以及患者意愿决定是否在临床缓解期停用抗疟药。

### 免疫抑制剂

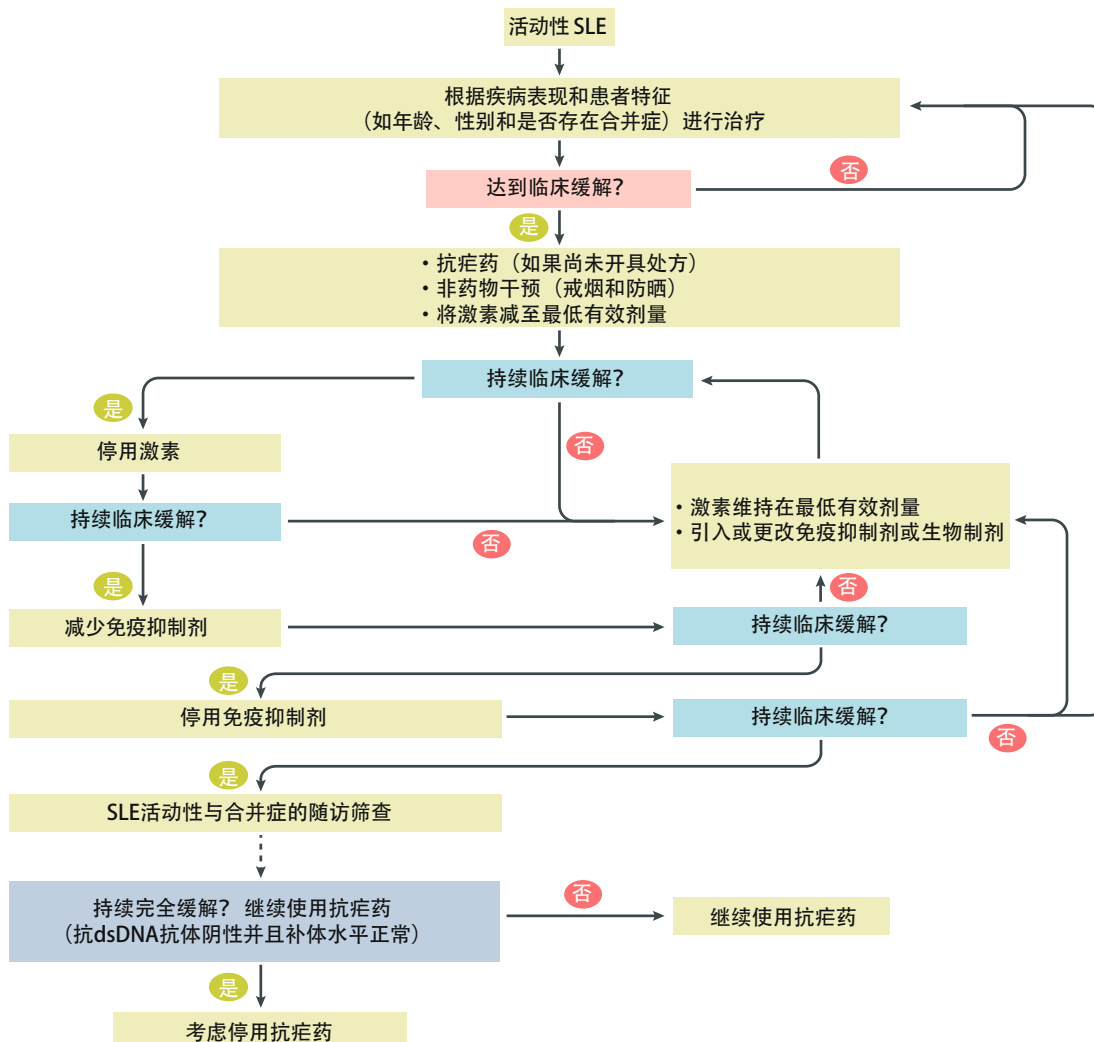
关于 SLE 缓解期患者特别是非肾炎型 SLE 的患者停用免疫抑制剂的影响的数据很少。在一项研究中，667 例非肾炎型 SLE 患者中有 156 例获得至少持续  $\geq 1$  年的无药物临床缓解<sup>[153]</sup>。但是，在硫唑嘌呤停药的小规模对照试验中却得到了不同的结果，在该研究中，9 例稳定的非肾炎型患者中有 7 例患者在平均停药 10.5 周后出现了疾病发作<sup>[163]</sup>。此外，来自多伦多狼疮队列的研究表明，停用免疫药物的情况下超过 2 年的长期缓解是罕见的<sup>[164]</sup>。

然而，鉴于随后在 SLE 管理策略的改进，包括试图更早诊断 SLE，针对不同临床表现的治疗方法的发展以及基于循证学和专家的建议，上述研究所描述的情况可能已经过时，因此，应该慎重看待这些研究结果。及时开展进一步的研究，旨在确定停药后疾病稳定的预测因素（例如，缓解的类型和持续时间、需要免疫抑制治疗的临床表现和疾病活动模式）。

有关免疫抑制剂停药对狼疮性肾炎的影响已有一些报道。在一项对 11 例 IV 级狼疮性肾炎患者的研究中<sup>[165]</sup>，完全肾缓解两年后停用环磷酰胺，36% 的患者出现病情复发。在另一项研究中，33 例 IV 型狼疮性肾炎患者在静脉注射环磷酰胺和糖皮质激素后停用免疫抑制剂，有 15 例（45%）出现了肾脏疾病发作<sup>[166]</sup>。

研究人员对 52 例持续性肾缓解的狼疮性肾炎患者进行了一种渐进式停药试验。免疫抑制剂首先被逐步停用，随后糖皮质激素使用量逐渐减少；52 例患者中有 32 例在停药后 101.8 个月的中位随访期内没有出现任何发作。未发作的患者在停药前有较长的治疗时间和缓解期，同时使用氯喹治疗。10 例首次停药后出现发作的患者可以在随后逐渐停药，并在中位随访时间 286 个月不再接受免疫抑制和糖皮质激素治疗<sup>[167]</sup>。重要的是，研究人员建议在治疗降级期间进行严密的随访，并且在完全停用免疫抑制剂和糖皮质激素后进行更密切的随访（即，前 2 个月每 15 天





**图 3 推荐的 SLE 缓解期患者的管理方法。**提出了一种可用于缓解期 SLE 缓解期患者的管理方法。首先，评估处于缓解期的 SLE 患者是否达到了较容易实现的缓解类型（即临床缓解而非完全缓解）。如果患者处于临床缓解期，应谨慎考虑逐步减少治疗，保持定期随访。最终，可以考虑停止治疗。“持续缓解”指的是持续的缓解状态，理想情况下疾病发作可能性降低。任何临床决策都应该基于患者的特征和主治医师的临床观察。值得注意的是，达到缓解所需的时间是一个相关的预后因素，因为疾病的活动期越短（意味着快速达到缓解），维持缓解状态就越容易。

随访一次，然后 6 个月每月一次，然后每 2~3 个月一次）。

因此，免疫抑制剂的停药需要针对每个患者进行仔细评估，包括考虑病史、器官受累的类型和严重程度、对治疗的反应（尤其是是否迅速达到缓解）、以前复发的次数、免疫抑制剂的数量以及实现缓解所需的免疫抑制时间。在考虑停药前需要合理的缓解期<sup>[44]</sup>，逐步减少剂量，并且密切的随访。应告知患者在完全停药后继续定期随访的重要性。

### 个性化用药

个性化（或精准）医学涉及根据特定患者的临床特征进行定制治疗，以提供改善其疾病的定制疗法；鉴于近年来组学技术的发展，这种方法在理想情况下可针对潜在的

分子通路进行定制化治疗<sup>[168]</sup>。

临床特征不同的患者药物反应性不同，因此，SLE 的治疗需要药物反应的临床预测指标和有效的患者分层方法<sup>[169,170]</sup>。例如，虽然依帕珠单抗（一种抗 CD22 抗体）治疗 SLE 的试验失败，但事后分析表明，随着时间的推移，那些同时患有 SLE 合并干燥综合征的患者比没有继发性干燥综合征的 SLE 患者有更好的大不列颠群岛狼疮评估组指数（British Isles Lupus Assessment Group, BILAG）和基于 BILAG 的复合狼疮评估（BILAG-based Composite Lupus Assessment, BICLA）反应<sup>[171]</sup>。此外，根据 SLE 患者的表现对其进行分层的两项 II 期试验显示了较好的结果<sup>[118,119]</sup>。

个性化医疗的一个最新方面涉及到组学数据的整

合（如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学数据）。这些综合信息可以帮助了解疾病的发病机制，从而更好的治疗疾病<sup>[172]</sup>。事实上，利用组学数据，可以根据分子模式和由此产生的临床表现对自身免疫性疾病有更好的认识，从而可能提供上游分层的手段，找到更合适的治疗方法。2017年，启动了一个基于组学的大型项目（PRECISESADS），以共享复合生物标志物为基础，定义新的基于分子的系统性自身免疫性疾病分类<sup>[172]</sup>。

SLE可根据易感基因<sup>[173,174]</sup>、表观基因组数据<sup>[175,176]</sup>、转录组数据<sup>[173,177]</sup>、蛋白质组数据<sup>[178]</sup>等进行多个层次的分层；然而，可用于SLE分层的代谢组学数据较为有限<sup>[172]</sup>。SLE的遗传变异性很大，基因微阵列研究表明SLE有许多治疗靶点<sup>[179]</sup>；然而，遗传分层的全球临床适用性仍然有限<sup>[180]</sup>。在SLE中，涉及基因表达调控的表观遗传机制发生了很大的改变<sup>[181]</sup>，这说明了环境因素在SLE中是有害的但其作用尚不清楚。在SLE患者中，一些基因区域常常低甲基化，导致正常调节基因特别是参与干扰素途径<sup>[182]</sup>和B细胞激活<sup>[181]</sup>基因的过度表达。此外，组蛋白乙酰化模式的异常与疾病进展有关，主要通过上调（大部分）T细胞和单核细胞中存活因子和干扰素调节因子的表达<sup>[181]</sup>。有趣的是，一些表观遗传异常的存在，如表观遗传调节因子miR-146a活性降低或编码干扰素调节因子7（interferon regulatory factor 7, IRF7）基因的低甲基化，与疾病活动增加或特定表现相关<sup>[183,184]</sup>。值得注意的是，常用药物如抗疟药或免疫抑制剂麦考酚酸可以在体外调节表观遗传机制（例如，通过影响microRNA表达或组蛋白乙酰化模式）<sup>[185,186]</sup>，用表观遗传修饰剂曲古抑菌素A（组蛋白乙酰化酶抑制剂）治疗小鼠可以上调调节性T细胞数量，改善狼疮小鼠模型的自身免疫表型<sup>[187]</sup>。这些结果表明，改变基因表达的调节机制可能是一种可行的方法。

关于SLE患者分层的大多数证据都涉及根据患者的干扰素标志对患者进行分组（尽管这种特征不仅存在于SLE中，也存在于其他自身免疫性疾病中）<sup>[188]</sup>。例如，SLE患者的T细胞干扰素相关基因表达异常<sup>[189]</sup>。2016年，首次对SLE患者的血液转录谱进行了纵向分析：158例儿童SLE患者根据其转录谱进行了分层，分析确定了5个免疫标志和7个患者亚组<sup>[190]</sup>。在鉴定的五个免疫标志中，干扰素标志或中性粒细胞标志（即血液或特定组织中性粒细胞特异性转录物的表达）的存在与疾病活动和狼疮性肾炎的发展密切相关。值得注意的是，在进展为活动性肾炎的

过程中检测到中性粒细胞转录本的富集，并且干扰素和中性粒细胞的特征信号都可以通过MMF治疗而降低，特别是在增殖性狼疮性肾炎患者中。

值得注意的是，研究人员报告了狼疮性肾炎患者受影响肾小球中上调的转录本的数量和类型的差异，这可能具有广泛的主体间和主体内变异。这种异质性表明，任何潜在的个性化治疗策略都必须考虑到这种需要进一步研究的高度复杂性<sup>[191]</sup>。近年来，在狼疮性肾炎患者中发现了T细胞异常，例如淋巴细胞激活分子受体基因表达的改变<sup>[192]</sup>或尿液CD4细胞的富集<sup>[193]</sup>，这可能与更难治的疾病表型有关<sup>[192]</sup>。有趣的是，SLE患者血液中性粒细胞相关基因表达的增加与肾炎相关<sup>[194,195]</sup>，这与先前的研究结果一致，表明中性粒细胞驱动的过程参与狼疮性肾炎的发展<sup>[174]</sup>。

在过去的几年中，在I型干扰素抑制的临床试验中，人们尝试了对SLE患者进行分层，根据干扰素依赖基因的水平对患者进行分组<sup>[92,196]</sup>。需要注意的是，在确定干扰素 $\alpha$ 为潜在治疗靶点的基因组和蛋白质组研究中，还确定了其他潜在的生物标志物，如BLYS、肿瘤坏死因子相关的弱凋亡诱导因子（TNF-related weak inducer of apoptosis, TWEEK）和APRIL（一种促增殖配体）<sup>[178]</sup>。尽管在SLE的患者中阿赛西普（一种同时针对BLYS和APRIL的药物）治疗失败<sup>[197,198]</sup>，但对ADDRESS II期试验数据进行亚组分析显示，BLYS或APRIL的基线水平越高，在52周时对阿赛西普的治疗反应就越好（通过发作率的降低来评估）<sup>[199]</sup>，从而再次强调了患者分组在RCT设计和最终决定临床治疗方法中的重要性。

## 结论

SLE患者的治疗应该是多层次的，从诊断开始就应考虑到预防疾病进展、复发、损害和合并症。治疗越及时，就越有可能在合理的时间跨度内通过可控制的药物方案实现疾病控制。

从临床角度来看，需要通过RCT验证包括糖皮质激素在内的现有药物的最佳使用剂量和给药方案，因为过度治疗的缺点已广为认知。因此，在达到治疗目标后，需要进行试验，以研究治疗调整或逐步减药的有效性，并且在临床实践中，目标治疗理念得以实现之前，必须就治疗策略达成一致，否则患者可能会受到不必要的长期有毒药物暴露。从这个观点来看，只要有可能，临床试验就应该使用为患者量身定制的方案。

除了需要就治疗目标（包括缓解和 LDA）的定义达成一致外，还必须准确定义“难治”的概念，这是生物治疗所必需的。医生的判断和经济条件始终是治疗决策中的考虑因素；尽管如此，我们应该认识到一点，对糖皮质激素和抗疟药治疗无效的轻中度 SLE 患者可能已经被认为是标准治疗的难治性患者，因此可以选择生物疗法，以便从早期治疗中获益。此外，在选择治疗策略时，应始终考虑到

长期预防与疾病相关或与治疗相关的疾病发作和损害。

虽然基于分子分层的个性化给药尚未普及，但应针对患者量身定制治疗方案，以更好的控制疾病并提高患者的依从性。因此，旨在评估患者分层对治疗效果的实际影响的研究确实是必要的。

在线发表于 2018 年 12 月 11 日

## 参考文献

- Doria, A. et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* **119**, 700–706 (2006).
- Jorge, A. M., Lu, N., Zhang, Y., Rai, S. K. & Choi, H. K. Unchanging premature mortality trends in systemic lupus erythematosus: a general population-based study (1999–2014). *Rheumatology (Oxford)* **57**, 337–344 (2018).
- Yen, E. Y. & Singh, R. R. Lupus: an unrecognized leading cause of death in young females: a population-based study using nationwide death certificates, 2000–2015. *Arthritis. Rheumatol.* **70**, 1251–1255 (2018).
- Van Vollenhoven, R. F. et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 958–967 (2014).
- Little, J. et al. Glucocorticoid use and factors associated with variability in this use in the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)* **57**, 677–687 (2018).
- Wallace, D. J. et al. Systemic lupus erythematosus survival patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* **245**, 934–938 (1981).
- Doria, A. et al. SLE diagnosis and treatment: when early is early. *Autoimmun. Rev.* **10**, 55–60 (2010).
- Nightingale, A. L., Davidson, J. E., Molta, C. T., Kan, H. J. & McHugh, N. J. Presentation of SLE in UK primary care using the Clinical Practice Research Datalink. *Lupus. Sci. Med.* **4**, e000172 (2017).
- Oglesby, A. et al. Impact of early versus late systemic lupus erythematosus diagnosis on clinical and economic outcomes. *Appl. Health. Econ. Health. Policy.* **12**, 179–190 (2014).
- Arbuckle, M. R. et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **349**, 1526–1533 (2003).
- Rees, F. et al. Early clinical features in systemic lupus erythematosus: can they be used to achieve earlier diagnosis? A risk prediction model. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **69**, 833–841 (2017).
- Arriens, C., Wren, J. D., Munroe, M. E. & Mohan, C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology (Oxford)* **56**, i32–i45 (2017).
- Compagno, M. et al. Low diagnostic and predictive value of anti-dsDNA antibodies in unselected patients with recent onset of rheumatic symptoms: results from a long-term follow-up Scandinavian multicentre study. *Scand. J. Rheumatol.* **42**, 311–316 (2013).
- Piga, M. et al. Failure to achieve lupus low disease activity state (LLDAS) six months after diagnosis is associated with early damage accrual in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* **19**, 247 (2017).
- Nossent, J. et al. Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* **19**, 949–956 (2010).
- Iaccarino, L. et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J. Autoimmun.* **86**, 1–8 (2018). **This paper presents the first large, prospective, multicentre study on the real-life use of belimumab in SLE and its clinical effects.**
- Esdaille, J. M., Joseph, L., MacKenzie, T., Kashgarian, M. & Hayslett, J. P. The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis. *J. Rheumatol.* **21**, 2046–2051 (1994).
- Jacobsen, S. et al. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand. J. Rheumatol.* **28**, 288–299 (1999).
- Faurschou, M., Starklint, H., Halberg, P. & Jacobsen, S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J. Rheumatol.* **33**, 1563–1569 (2006).
- Ciruelo, E., De la Cruz, J., López, I. & Gómez-Reino, J. J. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis. Rheum.* **39**, 2028–2034 (1996).
- Fiehn, C. et al. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 435–439 (2003).
- Munroe, M. E. et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 2014–2021 (2016). **This paper highlights the occurrence of immunological abnormalities in the very early stages of SLE development and sheds new light on pathogenesis.**
- Lu, R. et al. Dysregulation of innate and adaptive serum mediators precedes systemic lupus erythematosus classification and improves prognostic accuracy of autoantibodies. *J. Autoimmun.* **74**, 182–193 (2016).
- Calixto, O. J., Franco, J. S. & Anaya, J. M. Lupus mimickers. *Autoimmun. Rev.* **13**, 865–872 (2014).
- Doria, A. & Briani, C. Primary prevention of systemic lupus erythematosus. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* **4**, 576–577 (2008).
- Doria, A. & Briani, C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus* **17**, (166–170) (2008).
- Munroe, M. E. et al. Discerning risk of disease transition in relatives of systemic lupus erythematosus patients utilizing soluble mediators and clinical features. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 630–642 (2017). **This paper explores the topic of anticipating the onset of systemic autoimmunity in SLE, which might shift the border of prevention and treatment.**
- Durcan, L. & Petri, M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J. Autoimmun.* **74**, 73–84 (2016).
- Bizzarro, N. et al. Anti-prothrombin antibodies predict thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: a 15-year longitudinal study. *J. Thromb. Haemost.* **5**, 1158–1164 (2007).
- Pengo, V. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome: rationale and design of the Trial on Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS) trial. *Lupus* **25**, 301–306 (2016).
- Arnaud, L. et al. Patient-level analysis of five international cohorts further confirms the efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Autoimmun. Rev.* **14**, 192–200 (2015).
- Ruiz-Irastorza, G. et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th international congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* **20**, 206–218 (2011).
- Erkan, D. et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum.* **56**, 2382–2391 (2007).
- Moroni, G. et al. The long-term outcome of 93 patients with proliferative lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **22**, 2531–2539 (2007).
- Lateef, A. & Petri, M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Res. Ther.* **14** (Suppl. 4), S4 (2012).
- Doria, A. et al. Annual direct medical cost of active systemic lupus erythematosus in five European countries. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 154–160 (2014).
- Moroni, G. et al. Changing patterns in clinical/histological presentation and renal outcome over the last five decades in a cohort of 499 patients with lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1318–1325 (2018). **This study explores the changes in patterns of demographic, clinical and histological presentation in lupus nephritis over five decades, the longest observational period of its kind.**
- Golder, V. et al. Frequency and predictors of the lupus low disease activity state in a multi-national and multiethnic cohort. *Arthritis. Res. Ther.* **18**, 260 (2016).
- van Vollenhoven, R. et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 554–561 (2017).
- Zen, M. et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 2117–2122 (2015).
- Polachek, A., Gladman, D. D., Su, J. & Urowitz, M. B. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **69**, 997–1003 (2017).
- Franklyn, K. et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1615–1621 (2016).



- This paper is the first to propose a definition of LDA in SLE.**
43. Ugarte-Gil, M. F. et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 2071–2074 (2017).
  44. Zen, M. et al. The effect of different durations of remission on damage accrual: results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 562–565 (2017). **This paper is the first to identify a clear period of remission that is associated with protection from organ damage.**
  45. Zen, M. et al. Lupus low disease activity state is associated with a decrease in damage progression in Caucasian patients with SLE, but overlaps with remission. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 104–110 (2018).
  46. Mok, C. C. et al. Prevalence of remission and its effect on damage and quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1420–1425 (2017).
  47. Tsang-A-Sjoe, M. W. et al. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 121–128 (2017).
  48. Petri, M. & Magder, L. S. Comparison of remission and lupus low disease activity state in damage prevention in a United States systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 1790–1795 (2018).
  49. Formiga, F. et al. High disease activity at baseline does not prevent a remission in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **38**, 724–727 (1999).
  50. Medina-Quiñones, C. V., Ramos-Merino, L., Ruiz-Sada, P. & Isenberg, D. Analysis of complete remission in systemic lupus erythematosus patients over a 32-year period. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **68**, 981–987 (2016).
  51. Urowitz, M. B., Feletar, M., Bruce, I. N., Ibañez, D. & Gladman, D. D. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **32**, 1467–1472 (2005).
  52. Drenkard, C., Villa, A. R., Garcia-Padilla, C., Pérez-Vázquez, M. E. & Alarcón-Segovia, D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* **75**, 88–98 (1996).
  53. Isenberg, D. A. et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: a comparison of BILAG 2004 and the flare version of SELENA. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 54–59 (2011).
  54. Aranow, C. A pilot study to determine the optimal timing of the Physician Global Assessment (PGA) in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol. Res.* **63**, 167–169 (2015).
  55. Bertias, G. et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1771–1782 (2012).
  56. Chen, Y. E., Korbet, S. M., Katz, R. S., Schwartz, M. M. & Lewis, E. J. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, 46–53 (2008).
  57. Houssiau, F. A. et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* **50**, 3934–3940 (2004).
  58. Medina-Rosas, J., Yap, K. S., Anderson, M., Su, J. & Touma, Z. Utility of urinary protein-creatinine ratio and protein content in a 24-hour urine collection in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **68**, 1310–1319 (2016).
  59. Houssiau, F. A. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* **46**, 2121–2131 (2002).
  60. Dall'Era, M. et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 1305–1313 (2015).
  61. Tamirou, F. et al. MAINTAIN nephritis trial investigators. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN nephritis trial. *Lupus. Sci. Med.* **12**, e000123 (2015).
  62. Arriens, C. et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end-stage renal disease and death. *Clin. Immunol.* **185**, 3–9 (2017).
  63. Moroni, G., Depetri, F. & Ponticelli, C. Lupus nephritis: when and how often to biopsy and what does it mean? *J. Autoimmun.* **74**, 27–40 (2016).
  64. Touma, Z. et al. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J. Rheumatol.* **41**, 688–697 (2014).
  65. Moroni, G. et al. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: long-term outcome and prognostic factors of 103 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **41**, 642–651 (2012).
  66. Moroni, G. et al. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 1541–1548 (2006).
  67. Mosca, M., Tani, C. & Aringer, M. Withdrawal of therapy in non-renal systemic lupus erythematosus: is this an achievable goal? *Clin. Exp. Rheumatol.* **31** (Suppl. 78), S71–S74 (2013).
  68. Gordon, C. et al. British Society for Rheumatology standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* **57**, e1–e45 (2018).
  69. Bertias, G. K. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2074–2082 (2010).
  70. Pons-Estel, B. A. et al. Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL), Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 1549–1557 (2018).
  71. Posnick, J. Systemic lupus erythematosus. The effect of corticotropin and adrenocorticoid therapy on survival rate. *Calif. Med.* **98**, 308–312 (1963).
  72. Merrill, J. T. et al. The biomarkers of lupus disease study: a bold approach may mitigate interference of background immunosuppressants in clinical trials. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1257–1266 (2017). **This study explores the consequences of immunosuppression-free regimens in SLE and indirectly shows the insufficient effects of corticosteroids in maintaining long-term treatment responses.**
  73. Bruce, I. N. et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1706–1713 (2015).
  74. Al-Sawah, S. et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus. Sci. Med.* **2**, e000066 (2015).
  75. Guiducci, C. et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature* **465**, 937–941 (2010).
  76. Edwards, J. C., Snaith, M. L. & Isenberg, D. A. A double-blind controlled trial of methylprednisolone infusions in systemic lupus erythematosus using individualized outcome assessment. *Ann. Rheum. Dis.* **46**, 773–776 (1987).
  77. Fischer-Betz, R. et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J. Rheumatol.* **39**, 2111–2117 (2012).
  78. Ruiz-Irastorza, G. et al. Repeated pulses of methylprednisolone with reduced doses of prednisone improve the outcome of class III, IV and V lupus nephritis: an observational comparative study of the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux cohorts. *Autoimmun. Rev.* **16**, 826–832 (2017).
  79. Zehner, M. et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* **20**, 1484–1493 (2011).
  80. Merrill, J. T. et al. Lupus community panel proposals for optimizing clinical trials: 2018. *Lupus. Sci. Med.* **5**, e000258 (2018).
  81. Lightstone, L. et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun. Rev.* **17**, 4–10 (2018). **This commentary provides a complete overview of the evidence supporting or cautioning against steroid-free regimens in lupus nephritis.**
  82. Condon, M. B. et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1280–1286 (2013).
  83. Porter, A. B. et al. Long-term follow-up of the Rituximab steroid-sparing regimen in lupus nephritis [abstract FR-OR065]. *J. Am. Soc. Nephrol.* **25**, 61A (2014).
  84. Pepper, R. et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol. Dial. Transplant.* **24**, 3717–3723 (2009).
  85. Pillay, C., Levy, J. B., Cairns, T. & Lightstone, L. G. M. Treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil (rituxirescue regimen) without increasing maintenance oral steroids leads to sustained disease remission and steroid reduction. *J. Am. Soc. Nephrol.* **27**, 500A (2016).
  86. Iaccarino, L. et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **69**, 115–123 (2017).
  87. Ginzler, E. M. et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **41**, 300–309 (2014).
  88. Trentin, F. et al. Effectiveness, tolerability, and safety of belimumab in patients with refractory SLE: a review of observational clinical-practice-based studies. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **54**, 351–343 (2018).
  89. Bruce, I. N. et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus* **25**, 699–709 (2016).
  90. Liu, Z. et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **162**, 18–26 (2015).
  91. Zhang, H. et al. Multitarget therapy for maintenance treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **28**, 3671–3678 (2017).
  92. Furie, R. et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 376–386 (2017).
  93. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021499?term=NCT03021499&rank=1> (2018).
94. Watanabe, H. et al. The efficacy of add-on tacrolimus for minor flare in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study. *Lupus* **25**, 54–60 (2016).
  95. Mok, C. C. Calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **31**, 429–438 (2017).
  96. Gracia-Tello, B. et al. The use of rituximab in newly diagnosed patients with systemic lupus erythematosus: long-term steroid saving capacity and clinical effectiveness. *Lupus. Sci. Med.* **4**, e000182 (2017).
  97. Roccatello, D. et al. Intensive short term treatment with rituximab, cyclophosphamide and methylprednisolone pulses induces remission in severe cases of SLE with nephritis and avoids further immunosuppressive maintenance therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 3987–3989 (2011).
  98. Ruiz-Arruz, I. et al. Comparison of high versus low-medium prednisone doses for the treatment of systemic lupus erythematosus patients with high disease activity at diagnosis. *Autoimmun. Rev.* **14**, 875–879 (2015).  
**This study shows that low-dose steroids are as effective as high-dose steroids during induction treatment and have a better safety profile.**
  99. Gladman, D. D., Iban'ez, D., Ruiz, I. & Urowitz, M. B. Recommendations for frequency of visits to monitor systemic lupus erythematosus in asymptomatic patients: data from an observational cohort study. *J. Rheumatol.* **40**, 630–633 (2013).
  100. Bertsias, G. et al. Task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 195–205 (2008).
  101. Ruiz-Irastorza, G., Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P. & Khamashta, M. A. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 20–28 (2010).
  102. Hsu, C. Y. et al. Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **57**, 1743–1751 (2018).
  103. Alarcón, G. S. et al. Effect of hydroxychloroquine on the survival of patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA L). *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1168–1172 (2007).
  104. Costedoat-Chalumeau, N. et al. Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* **54**, 3284–3290 (2006).
  105. Costedoat-Chalumeau, N. et al. Routine hydroxychloroquine blood concentration measurement in systemic lupus erythematosus reaches adulthood. *J. Rheumatol.* **42**, 1997–1999 (2015).
  106. Ting, T. V. et al. Usefulness of cellular text messaging for improving adherence among adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **39**, 174–179 (2012).
  107. Costedoat-Chalumeau, N. et al. A prospective international study on adherence to treatment in 305 patients with flaring SLE: assessment by drug levels and self-administered questionnaires. *Clin. Pharmacol. Ther.* **103**, 1074–1082 (2018).
  108. Durcan, L., Clarke, W. A., Magder, L. S. & Petri, M. Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: clarifying dosing controversies and improving adherence. *J. Rheumatol.* **42**, 2092–2097 (2015).
  109. Fessler, B. J. et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: XVI. Association of hydroxychloroquine use with reduced risk of damage accrual. *Arthritis Rheum.* **52**, 1473–1480 (2005).
  110. Pons-Estel, G. et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* **61**, 830–839 (2009).
  111. Londoño Jimenez, A. et al. Tubulointerstitial damage in lupus nephritis: a comparison of the factors associated with tubulointerstitial inflammation and renal scarring. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 1801–1806 (2018).
  112. Pego-Reigosa, J. M. et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **65**, 1775–1785 (2013).
  113. Allison, A. C. & Eugui, E. M. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin. Transplant.* **10**, 77–84 (1996).
  114. Chen, W. et al. Outcomes of maintenance therapy with tacrolimus versus azathioprine for active lupus nephritis: a multicenter randomized clinical trial. *Lupus* **21**, 944–952 (2012).
  115. Dooley, M. A. et al. Speed of remission with the use of voclosporin, MMF and low dose steroids: results of a global lupus nephritis study [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* **68** (Suppl. 10), 5L (2016).
  116. Fu, J. et al. Transcriptomic analysis uncovers novel synergistic mechanisms in combination therapy for lupus nephritis. *Kidney. Int.* **93**, 416–429 (2018).  
**The researchers of this study, in a transcriptomic analysis, shed light on the synergistic effects of combination therapy.**
  117. Kraaij, T. et al. TAC-TIC use of tacrolimus-based regimens in lupus nephritis. *Lupus Sci. Med.* **3**, e000169 (2016).
  118. van Vollenhoven, R. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an interleukin 12/23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2, randomized placebo-controlled study [abstract]. *Arthritis. Rheumatol.* **69** (Suppl. 10), 6L (2017).
  119. Wallace, D. J. et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* **392**, 222–231 (2018).
  120. Furie, R. et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **63**, 3918–3930 (2011).
  121. Navarra, S. V. et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* **377**, 721–731 (2011).
  122. Merrill, J. T. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* **62**, 222–233 (2010).
  123. Rovin, B. H. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum.* **64**, 1215–1226 (2012).
  124. Iaccarino, L. et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin. Exp. Rheumatol.* **33**, 449–456 (2015).
  125. McCarthy, E. M. et al. Short-term efficacy and safety of rituximab therapy in refractory systemic lupus erythematosus: results from the British Isles lupus assessment group biologics register. *Rheumatology (Oxford)* **57**, 470–479 (2018).
  126. Witt, M. et al. Clinical outcomes and safety of rituximab treatment for patients with systemic lupus erythematosus (SLE) - results from a nationwide cohort in Germany (GRAID). *Lupus* **22**, 1142–1149 (2013).
  127. Hahn, B. et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **64**, 797–808 (2012).
  128. Jovancevic, B., Lindholm, C. & Pullerits, R. Anti B cell therapy against refractory thrombocytopenia in SLE and MCTD patients: long-term follow-up and review of the literature. *Lupus* **22**, 664–674 (2013).
  129. Hofmann, S. C., Leandro, M. J., Morris, S. D. & Isenberg, D. A. Effects of rituximab-based B cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus—report of 17 cases and review of the literature. *Lupus* **22**, 932–939 (2013).
  130. Weidenbusch, M., Römmele, C., Schröttle, A. & Anders, H. J. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **28**, 106–111 (2013).
  131. Ezeonyeji, A. N. & Isenberg, D. A. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 476–481 (2012).
  132. Stohl, W. et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1016–1027 (2017).
  133. Fanouriakis, A. et al. Low disease activity-irrespective of serologic status at baseline-associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: a real-life observational study. *Semin. Arthritis Rheum.* <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.014> (2018).
  134. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01639339?term=NCT01639339&rank=1> (2018).
  135. Dooley, M. A. et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* **22**, 63–72 (2013).
  136. Kraaij, T., Huizinga, T. W., Rabelink, T. J. & Teng, Y. K. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* **53**, 2122–2124 (2014).
  137. Simonetta, F., Allali, D., Roux-Lombard, P. & Chizzolini, C. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine* **84**, 235–236 (2017).
  138. Psarelis, S., Nikiphorou, E. & Boumpas, D. T. Successful use of sequential B cell depletion therapy in lupus. *Lupus* **27**, 345–346 (2018).
  139. Carter, L. M., Isenberg, D. A. & Ehrenstein, M. R. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **65**, 2672–2679 (2013).
  140. US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03312907?term=NCT03312907&rank=1> (2018).
  141. Specchia, M. L. et al. Health technology assessment of belimumab: a new monoclonal antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Biomed. Res. Int.* **2014**, 704207 (2014).
  142. Vallejo-Aparicio, L. A., Diaz-Cerezo, S., Parrondo, J. & García-Aparicio, A. M. Cost-effectiveness analysis of belimumab in the treatment of adult systemic lupus erythematosus (SLE) Patients With Positive Biomarkers In Spain. *Value. Health.* **17**, A530 (2014).
  143. Athanasakis, K. et al. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus (Sle) in Greece: a cost-effectiveness and cost-utility analysis. *Value Health* **17**, A532–A533 (2014).
  144. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal determination: belimumab for treating active autoantibody-positive systemic

- lupus erythematosus. *NICE* <https://www.nice.org.uk/guidance/ta397/documents/final-appraisal-determination-document> (2016).
145. European Medicines Agency. Benlysta: EPAR-product information. Annex I: summary of product characteristics. *ema.europa* [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_en.pdf) (2017).
  146. van Vollenhoven, R. F. et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1343–1349 (2012).
  147. Dooley, M. A. et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.* **365**, 1886–1895 (2011).
  148. Houssiau, F. A. et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2083–2089 (2010).
  149. Zen, M. et al. Disease activity patterns in a monocentric cohort of SLE patients: a seven-year follow-up study. *Clin. Exp. Rheumatol.* **30**, 856–863 (2012).
  150. Györi, N. et al. Disease activity patterns over time in patients with SLE: analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus. Sci. Med.* **4**, e000192 (2017).
  151. Bakker, M. F., Jacobs, J. W., Verstappen, S. M. & Bijlsma, J. W. Tight control in the treatment of rheumatoid arthritis: efficacy and feasibility. *Ann. Rheum. Dis.* **66** (Suppl. 3), 56–60 (2007).
  152. Aljohani, R., Gladman, D. D., Su, J. & Urowitz, M. B. Comparison of systemic lupus erythematosus (SLE) patients managed early after diagnosis in specialty versus community care clinics. *Clin. Rheumatol.* **36**, 1773–1778 (2017).
  153. Steiman, A. J. et al. Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res.* **64**, 511–518 (2012).
  154. Zahr, Z. A., Fang, H., Magder, L. S. & Petri, M. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus* **22**, 697–701 (2013).
  155. Mosca, M., Tani, C., Carli, L. & Bombardieri, S. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol.* **29** (Suppl. 68), S126–S129 (2011).
  156. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* **324**, 150–482 (1991).
  157. Levy, R. et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo controlled study. *Lupus* **10**, 401–404 (2001).
  158. Tsakonas, E. et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* **7**, 80–85 (1998).
  159. Costedoat-Chalumeau, N. et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1786–1792 (2013).
  160. Mok, C. C. et al. Hydroxychloroquine serum concentrations and flares of systemic lupus erythematosus: a longitudinal cohort analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **68**, 1295–1302 (2016).
  161. Cunha, C. et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol. Dial. Transplant.* **33**, 1604–1610 (2017).
  162. Ugarte, A., Danza, A. & Ruiz-Irastorza, G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr. Opin. Rheumatol.* **30**, 482–489 (2018).
  163. Sharon, E., Kaplan, D. & Diamond, H. S. Exacerbation of systemic lupus erythematosus after withdrawal of azathioprine therapy. *N. Engl. J. Med.* **288**, 122–124 (1973).
  164. Nikpour, M., Urowitz, M., Ibanez, D. & Gladman, D. D. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **61**, 1152–1158 (2009).
  165. Pablos, J. L., Gutierrez-Millet, V. & Gomez-Reino, J. J. Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal. *Scand. J. Rheumatol.* **23**, 142–144 (1994).
  166. Mosca, M. et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* **10**, 253–225 (2001).
  167. Moroni, G., Longhi, S., Gliglio, E., Messa, P. & Ponticelli, C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **31**, S75–S81 (2013).
  168. Barturen, G. & Alarcón-Riquelme, M. E. Systemic lupus erythematosus in 2016: gene expression profiling comes closer to the clinic. *Nat. Rev. Rheumatol.* **13**, 69–70 (2017).
  169. Pirone, C. et al. Predictive and prognostic factors influencing outcomes of rituximab therapy in systemic lupus erythematosus (SLE): a systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 384–396 (2017).
  170. Dall'Era, M., Stone, D., Levesque, V., Cisternas, M. & Wofsy, D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **63**, 351–357 (2011).
  171. Gottenberg, J. E. et al. Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated sjögren's syndrome: post Hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol.* **70**, 763–773 (2018).
  172. Teruel, M., Chamberlain, C. & Alarcón-Riquelme, M. E. Omics studies: their use in diagnosis and reclassification of SLE and other systemic autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)* **56**, i78–i87 (2017).
  173. Barturen, G. & Alarcón-Riquelme, M. E. SLE redefined on the basis of molecular pathways. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **31**, 291–305 (2017).
  174. Toro-Domínguez, D. et al. Longitudinal stratification of gene expression reveals three SLE groups of disease activity progression. *Arthritis Rheumatol.* <https://doi.org/10.1002/art.40653> (2018).
  175. Coit, P. et al. Genome-wide DNA methylation study suggests epigenetic accessibility and transcriptional poisoning of interferon-regulated genes in naive CD4+T cells from lupus patients. *J. Autoimmun.* **43**, 78–84 (2013).
  176. Jeffries, M. A. et al. Genome-wide DNA methylation patterns in CD4+T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Epigenetics* **6**, 593–601 (2011).
  177. Chiche, L. et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures. *Arthritis Rheumatol.* **66**, 1583–1595 (2014).
  178. Li, Y. & Wu, T. Proteomic approaches for novel systemic lupus erythematosus (SLE) drug discovery. *Exp. Opin. Drug Discov.* **13**, 765–777 (2018).
  179. Bennett, L. et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J. Exp. Med.* **197**, 711–723 (2003).
  180. Ghodke-Puranik, Y. & Niewold, T. B. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* **64**, 125e136 (2015).
  181. Zhan, Y., Guo, Y. & Lu, Q. Aberrant epigenetic regulation in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and its implication in precision medicine. *Cytogenet. Genome Res.* **149**, 141–155 (2016).
  182. Coit, P. et al. Epigenome profiling reveals significant DNA demethylation of interferon signature genes in lupus neutrophils. *J. Autoimmun.* **58**, 59–66 (2015).
  183. Tang, Y. et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum.* **60**, 1065–1075 (2009).
  184. Coit, P. et al. Renal involvement in lupus is characterized by unique DNA methylation changes in naive CD4+T cells. *J. Autoimmun.* **61**, 29–35 (2015).
  185. Yang, Y. et al. The effect of mycophenolic acid on epigenetic modifications in lupus CD4+T cells. *Clin. Immunol.* **158**, 67–76 (2015).
  186. Chafin, C. B., Regna, N. L., Hammond, S. E. & Reilly, C. M. Cellular and urinary microRNA alterations in NZB/W mice with hydroxychloroquine or prednisone treatment. *Int. Immunopharmacol.* **17**, 894–906 (2013).
  187. Reilly, C. M. et al. The histone deacetylase inhibitor trichostatin A upregulates regulatory T cells and modulates autoimmunity in NZB/W F1 mice. *J. Autoimmun.* **31**, 123–130 (2008).
  188. Barturen, G., Beretta, L., Cervera, R., Van Vollenhoven, R. & Alarcón-Riquelme, M. E. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **14**, 180 (2018).
  189. Flint, S. M. et al. Leucocyte subset-specific type I interferon signatures in SLE and other immunemediated diseases. *RMD Open* **2**, e000183 (2016).
  190. Bancheau, R. et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* **165**, 551–565 (2016).
- This article presents the first longitudinal study to monitor the transcriptomic profile of patients with SLE and uncover genetic signatures linked to disease manifestations and therapeutic responses in SLE.**
191. Peterson, K. S. et al. Characterization of heterogeneity in the molecular pathogenesis of lupus nephritis from transcriptional profiles of laser-captured glomeruli. *J. Clin. Invest.* **113**, 1722–1733 (2004).
  192. Stratigou, V. et al. Altered expression of signalling lymphocyte activation molecule receptors in T cells from lupus nephritis patients: a potential biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 1206–1216 (2017).
  193. Enghard, P. et al. Urinary CD4 T cells identify SLE patients with proliferative lupus nephritis and can be used to monitor treatment response. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 277–283 (2014).
  194. Jourde-Chiche, N. et al. Modular transcriptional repertoire analyses identify a blood neutrophil signature as a candidate biomarker for lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 477–487 (2017).
  195. Wither, J. E. et al. Identification of a neutrophil-related gene expression signature that is enriched in adult systemic lupus erythematosus patients with active nephritis: clinical/pathologic associations and etiologic mechanisms. *PLOS ONE* **13**, e0196117 (2018).
  196. Khamashta, M. et al. CD1067 study investigators. Sifalimumab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1909–1916 (2016).
  197. Isenberg, D. et al. Efficacy and safety of atacept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus(SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 2006–2015 (2015).

198. Ginzler, E. M. et al. Atacept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R33 (2012).
199. Gordon, C. et al. Post Hoc analysis of the phase II/III APRIL- SLE study: association between response to ataccept and serum biomarkers including BLYS and APRIL. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 122–130 (2017).
200. Magder, L. S. & Petri, M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Epidemiol.* **176**, 708–719 (2012).
201. van Assen, S. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 414–422 (2011).
202. Andreoli, L. et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 476–485 (2017).
203. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *tdm-torino* <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (2011).
204. Freifeld, A. G. et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis.* **52**, e56 (2011).
205. Dreyer, L. et al. High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **63**, 3032–3037 (2011).
206. Bernatsky, S. R. et al. Cancer screening in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **33**, 45–49 (2006).
207. Watts, N. B. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr. Pract.* **16** (Suppl. 3), 1–37 <https://www.aace.com/publications/guidelines/> (2010).
208. Grossman, J. M. et al. American College of Rheumatology 2010. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **62**, 1515–1526 (2010).
209. Iaccarino, L. et al. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun. Rev.* **12**, 363–373 (2013).
210. Tektonidou, M. G. Antiphospholipid syndrome nephropathy: from pathogenesis to treatment. *Front. Immunol.* **9**, 1181 (2018).
211. Sève, P. et al. Lupus-like presentation of parvovirus B19 infection. *Semin. Arthritis Rheum.* **34**, 642–648 (2005).
212. Verdolini, R. et al. Systemic lupus erythematosus induced by Epstein–Barr virus infection. *Br. J. Dermatol.* **146**, 877–881 (2002).
213. Bezanahary, H. et al. Systemic lupus erythematosus and herpes virus infection: three new observations. *Rev. Med. Interne.* **23**, 1018–1021 (2002).
214. Saravana, S., James, D. W., Abourawi, F., Gupta, P. C. & Samyukta, B. HIV infection mimicking SLE. *Clin. Rheumatol.* **23**, 562–563 (2004).
215. Khosravi, A. R. et al. Severe tinea corporis due to *Trichophyton verrucosum* mimicking discoid lupus erythematosus. *J. Mycol. Med.* **22**, 92–95 (2012).
216. Arlet, J. B., Capron, L. & Pouchot, J. Visceral leishmaniasis mimicking systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Rheumatol.* **16**, 203–204 (2010).
217. Hammoudeh, M. Acute lymphocytic leukemia presenting as lupus-like syndrome. *Rheumatol. Int.* **26**, 581–582 (2006).
218. Yilmaz, M. et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi–Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* **15**, 384–387 (2006).
219. Suwannaroj, S., Elkins, S. L. & McMurray, R. W. Systemic lupus erythematosus and Castleman's disease. *J. Rheumatol.* **26**, 1400–1403 (1999).
220. Diaz, J. C., Vallejo, S. & Cañas, C. Drug-induced lupus in anti-TNF- $\alpha$  therapy and its treatment with rituximab. *Rheumatol. Int.* **32**, 3315–3317 (2012).
221. Soldevilla, H. F., Briones, S. F. R. & Navarra, S. V. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus* **21**, 158–161 (2012).

## 致谢

The authors thank T. Manning for help with revising the English language of the manuscript.

## 作者贡献

All the authors researched data for the article, wrote the article, reviewed and/or edited the manuscript before submission and provided substantial contributions to discussions of its content.

## 利益冲突

The authors declare no competing interests.

## 出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 相关链接

**PRECISEADS:** <http://www.precisesads.eu/>

翻译: 陈经纬 (南京大学医学院附属鼓楼医院)

审校: 孙凌云 (南京大学医学院附属鼓楼医院)



# 神经精神性狼疮：新机制探究和未来治疗方向

## Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions

Noa Schwartz<sup>1,4</sup>, Ariel D. Stock<sup>2,4</sup> 和 Chaim Putterman<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Hospital for Special Surgery, New York, NY, USA.

<sup>2</sup>Department of Microbiology & Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA.

<sup>3</sup>Division of Rheumatology, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, NY, USA.

<sup>4</sup>These authors contributed equally: Noa Schwartz, Ariel D. Stock.

\*email: chaim.putterman@einstein.yu.edu

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0156-8>

**摘要：**系统性红斑狼疮（SLE）患者常表现为中枢神经系统（CNS）受累的症状，称为神经精神性狼疮（NPSLE）。SLE 的中枢神经系统表现多样，常常很严重且预后差。NPSLE 患者通常有非特异性症状，如头痛和认知障碍，但也可能出现严重表现，如记忆丧失、癫痫和卒中。对 NPSLE 的一些表现，特别是与凝血障碍有关的特征已经被描述，并有可行的循证为基础的治疗方法。然而，对 NPSLE 的认知和情感表现仍知之甚少。各种免疫效应器参与其发病机制已有相关研究，包括脑反应性自身抗体、细胞因子和细胞介导的炎症。额外的脑内成分（如驻留的小胶质细胞、血脑屏障和其他神经血管接头）是 NPSLE 的重要诱发因素。然而，到目前为止，还没有发现一个统一的模型来支持 NPSLE 的发病机制，这表明这种疾病可能有几种不同的病因。这种异质性给传统上依赖经验判断来选择针对 NPSLE 患者治疗方式的临床医师带来了挑战。对 SLE 表现形式的进一步了解可能会为治疗这种疾病提供更多的选择。

神经系统是系统性红斑狼疮（SLE）患者的主要脏器之一。在过去的 5 年中，人们对神经精神性狼疮（NPSLE，简称狼疮性脑炎）的研究兴趣大大增长，这主要是由于人们认识到 NPSLE 与其他系统性红斑狼疮相比，是沿着独特的致病途径发展的。临床医师在诊断和治疗 NPSLE 患者时经常面临的一个挑战是，其表现形式可能是高度可变的，从常见和非特定的表现，如头疼、认知异常和情绪障碍，到罕见的表现，包括格林-巴利综合征和自主神经功能异常<sup>[1]</sup>。NPSLE 的真正患病率尚不清楚，但据官方估计，它影响了 12% 到 95% 的 SLE 患者（表 1）<sup>[1-4]</sup>。这一较广的范围可能是由于研究设计、纳入和排除标准的差异以及神经精神的表现不一致。例如，一些研究的方案排除了头痛。因为它基本上是普遍存在的。尽管如此，即使排除了轻微的神经精神症状，中枢神经系统疾病也可以保守估计在 20% 以上的 SLE 患者中发生<sup>[3]</sup>。事实上，NPSLE 是 SLE 人群发病率的主要来源，其死亡率仅次于狼疮肾炎。

我们对 NPSLE 的理解被几个复杂的问题所混淆：它的表现形式多样，而且往往难以理解；它可能包含各种致病机制（包括血栓形成、自身抗体、细胞因子和细胞介导的炎症）；其治疗选择仍然没有得到充分的优化。然而，在过去十年中，SLE 的研究在理解其免疫机制方面取得了非常快的进展，以及在加速我们研究这种复杂和多因素疾病的能力的研究技术方面取得了进展。尤其是 NPSLE，由于其异质性和复杂的致病机制，经历了兴趣的复苏和新的

研究努力。

在本文中，我们介绍了目前对 NPSLE 的理解和认识，并对这一复杂病情的研究和治疗提出了新的思路 and 方向。

### 临床表现

NPSLE 包括各种神经和精神症状和体征，这些症状通常很难与其他与 SLE 病情无关的事件区分开来。SLE 的中枢神经系统（CNS）表现包括细微的认知功能障碍，在 50% 的 SLE 患者中存在（即使是轻度疾病患者，并没有明显的 NPSLE 表现<sup>[5]</sup>），到急性精神错乱、精神病、癫痫和卒中<sup>[1]</sup>。1999 年，ACR 的一个特设委员会发表了一份共识声明，其中确定了 19 种可能发生在 SLE 患者身上的神经精神病表现<sup>[6]</sup>。其中 12 个为中枢神经系统表现，7 个为周围神经系统表现。这些症状进一步分为弥漫性神经精神表现和局灶性神经表现（表 1）。

局灶 NPSLE 表示中枢神经系统局灶受累，大多数导致静脉血栓或动脉缺血，这些病例被认为占 20% 的 NPSLE 患者<sup>[7,8]</sup>，不过报道中比例从 3-43% 不等，可能与不同研究的应用程序模型有关<sup>[9,10]</sup>。这些事件主要归因于血栓栓塞现象，在 SLE 相关的高凝固状态下，与存在抗磷脂抗体（APL）明显相关<sup>[4, 7-10]</sup>。真正的血管炎是脑血管疾病的一个根本原因，但它是一个罕见的局灶或弥漫 NPSLE 表现的原因<sup>[11]</sup>。

虽然头痛、情绪障碍、焦虑和轻度认知功能障碍是

**要点**

- 因为目前尚无可行的基于循证的治疗方法，系统性红斑狼疮（SLE）患者的神经精神症状的管理依旧具有挑战。
- 神经精神性狼疮（NPSLE）管理迫切需要的是明确症状的属性，是原发炎症性病变还是 SLE 继发的病变。
- 研究工作正在积极地寻求识别与 NPSLE 发生相关的通路以及新的治疗靶点。
- 神经免疫接口机制正在研究中，可能扩展至脑循环和血脑屏障之外，包含血 - 脑脊液屏障和 / 或脑膜屏障。
- 目前正在探寻靶向于 NPSLE 的炎症性通路的新的治疗方法（包括小分子抑制剂和生物制剂）。

SLE 患者最常见的神经精神症状，但它们通常不反映中枢神经系统的疾病活动<sup>[7]</sup>。脑血管疾病、癫痫、急性精神混乱状态和神经病是 NPSLE 最常见的表现<sup>[7,9,18]</sup>。这些无数的表现及其不同的强度表明，NPSLE 与多种致病机制有关，这与神经系统以外的临床表现类似<sup>[12]</sup>。

**属性**

将神经精神症状直接与 SLE 联系起来往往是一个挑战，因为症状本身可能是轻微的和非特异性的（例如头痛和“糊涂”或轻微的认知功能障碍），并且没有特定的客观组织学、实验室或影像学发现可以证实诊断。在 SLE 患者中发现的许多神经精神症状也经常发生在普通人群中。此外，这些特征的危险因素经常与 SLE 合并的疾病有关，如高血压、糖尿病或高脂血症患者的脑血管疾病。一些 NPSLE 表现，主要是情感表现，可以通过慢性病的情绪负担或常用药物如皮质类固醇的副作用来解释。许多与 SLE 相关的神经精神事件发生在疾病发作时或诊断后 1~2 年内<sup>[10,19]</sup>。同样，虽然神经精神症状发生在接近 SLE 诊断或复发的时候可能是 SLE 的主要表现（即，直接由疾病引起，而不是由第二个原因引起），但它们可以在其他症状不明显时出现，这使诊断过程更加复杂化。

神经影像学在识别原发性中枢神经系统参与 SLE 中的作用不一致。目前的一个评估方法是 MRI，它可以识别颅内异常并评估其病史和演变，同时排除神经精神症状的其他原因，比如脓肿、传染性脑膜炎和霉菌性动脉瘤。MRI 对识别出血、缺血性梗塞和横纹肌炎特别敏感，但目前没有检测微血管受累所需的分辨率（已知有 42% 的 SLE 患者有神经表达）<sup>[20,21]</sup>。在常规 MRI 不足以识别可疑病变的情况下，我们建议使用先进的成像方式，如定量 MRI、单光子发射计算机断层扫描（SPECT）或 PET<sup>[19]</sup>。目前使

用或发展中的放射形态在 NPSLE 中显示出潜在的潜力，已在其他方面进行了深入的审查<sup>[22]</sup>。然而，NPSLE（60~82% 的 MRI<sup>[19]</sup>）的神经成像技术仍不完善，即使是对于这些先进的方式，这种情况，伴随着疑似 NPSLE 患者不常出现明显的中枢神经系统损伤，将当前神经影像学的实用性与辅助使用相关联。神经影像学在很大程度上有助于排除其他可能的病因，但不能成为 NPSLE 诊断的唯一仲裁者，而 NPSLE 诊断仍然很大程度上依赖于熟练的临床医师。

确定特定的神经精神症状是 SLE 的主要表现（这表明需要增加免疫抑制）还是继发于其他因素（如高剂量的激素治疗或心理疾病），无疑对接受治疗的患者很有意义。已经设计了几个模型来改善神经精神症状对 SLE 的归因（在别处进行了综述）<sup>[23]</sup>。这些模型包括已确定与 NPSLE 相关的因素，如神经精神性综合征的发病与诊断之间的时间关系或 SLE 活动的变化，轻微表现与严重表现（轻微表现，如头痛，在一般人群中很常见，而严重表现罕见，对 NPSLE 更为特异），可行的替代解释和特定于 SLE 的危险因素，如 APL 抗体或抗核糖体 P 蛋白抗体<sup>[7,12,19,24-26]</sup>。然而，尽管提供了相当可靠的床边诊断工具（阳性和阴性预测值均在 70~85% 范围内）<sup>[12,13,23-26]</sup>，这些模型是基于统计预测和专家意见作为金标准的相关性，而不是 NPSLE 的客观证据，这为持续诊断的不确定性留下了空间。因此，在更可靠和更具体的诊断工具可用之前，SLE 的神经精神症状仍然是一个依赖于临床医师评估、怀疑指数和临床推理的目标。重要的是，一个仔细的多学科方法，包括神经心理学、放射学和实验室评估，以及风湿病研究，提高了 NPSLE 诊断的特异性，是一个重要途径<sup>[22,27]</sup>。

**发病机理****NPSLE 动物模型**

在许多神经系统疾病中，动物模型是 NPSLE 基础研究的支柱，因为人类大脑组织很难获得。几个小鼠模型被用来研究 NPSLE，每个模型都有自己的优点和缺点（表 2）。这些模型中的大多数概括了 NPSLE 的弥漫性但非局部症状以及不同严重程度的狼疮表型。此外，在过继性迁移研究中，引入其他健康非自身免疫小鼠中枢神经系统的神经病抗体被用来证明与人类 NPSLE<sup>[28-30]</sup> 相关的特异性自身抗体的直接致病作用。

NPSLE 的两个主要动物模型是新西兰黑 / 新西兰白 F1 (NZB × NZW F1) 和 MRL/MpJ-Fas<sup>lpr/lpr</sup> (MRL/lpr) 小鼠。

NZB × NZW F1 小鼠表现出类似 SLE 的系统性和血清学特征, 如高滴度的抗核抗体和抗双链 DNA (dsDNA) 抗体<sup>[31]</sup>。这些小鼠也会出现狼疮样行为表现, 同时中枢神经系统细胞浸润在 10 到 18 个月之间达到高峰<sup>[32]</sup>。NZB × NZW F1 小鼠神经精神疾病的第一项主要研究评价了姿势反应和放置反射行为。这些行为与丘脑和边缘脑区相关, 与弥漫性 NPSLE<sup>[32]</sup> 患者情感症状相关的解剖结构一致。随后, NZB × NZW F1 小鼠在胼胝体中出现异常的神经原细胞群, 同时同一区域出现加速免疫病理学现象<sup>[33]</sup>。

MRL/lpr 小鼠与 NZB × NZW F1 小鼠相似, 因为这两种模型都具有神经精神特征以及系统性 (非神经性) SLE 表现。然而, NZB × NZW F1 小鼠模型的一个缺点是迟发和明显的神经精神疾病进展缓慢。相比之下, MRL/LPR 小鼠由于叠加在复杂 MRL 背景上的 FAS 基因功能缺失

突变而发展为 SLE, 其疾病进程加快, 在中位数为 16 周时达到高峰<sup>[34]</sup>。MRL/lpr 小鼠持续表现出一系列认知和情感表现, 包括记忆缺陷和抑郁样行为, 这两种表现都与 NPSLE 患者的特征相似。此外, MRL/lpr 小鼠产生许多狼疮相关的抗核抗体<sup>[31]</sup>和脑反应性自身抗体<sup>[35]</sup>。尽管 MRL/lpr 和 NZB × NZW F1 小鼠都有显著的血清学表型, 但它们的循环自身抗体谱没有直接比较来评估脑反应性抗体特异性或神经病变潜能的差异。

另外一些不太常用的 NPSLE 模型对于探索个体疾病发展途径是有用的。其中一个小鼠是 564Igi 株, 它具有固定的免疫球蛋白 G (IgG) 敲入, 具有 RNA 自反应性, 导致狼疮样表型的形成, 尽管疾病进展缓慢<sup>[36-38]</sup>。携带相同 Fas 突变的 B6 小鼠也出现行为缺陷和神经元死亡增加。在 MRL/LPR 小鼠 (b6-lpr/lpr 小鼠) 中发现, 尽管与 MRL/LPR 株<sup>[39]</sup>相比, 这种表型可能减弱。值得注意的是, 上述 NPSLE 模型中的突变和遗传危险因素均不常见于 SLE 患者。相反, 这些模型概括了这种疾病的主要临床表现和潜在的免疫效应器, 使研究特定的潜在途径和治疗目标成为可能。

### 神经免疫接口

长期以来, 中枢神经系统一直被认为是免疫特权部位, 因为存在高度限制和严格调节的血脑屏障 (BBB), 阻止大多数免疫介质从循环中被动转移到中枢神经系统。因此, 对于 SLE 的中枢神经系统病理学的讨论, 一个重要的问题 (还有一个有待完全回答的问题) 是, BBB 的破坏是否真的是 NPSLE 发病机制的核心, 正如人们长期以来所考虑的那样。尽管局灶性 NPSLE 最常见于脑血管疾病<sup>[40,41]</sup>, 其中 BBB 损伤是由于脑血管完整性、再灌注和 / 或局部炎症<sup>[42-47]</sup>的机械破坏所致, 但弥漫性 NPSLE 中 BBB 通透性增加的机制尚不清楚。

人们对 SLE 中 BBB 基因缺失的认识大多基于经验推理和替代标记。血清白蛋白在中枢神经系统 (脑脊液 (CSF) 血清白蛋白比, 或 Q<sub>ALB</sub>) 中的存在长期以来被用作血清渗漏到 CNS<sup>[48,49]</sup>的金标替代标记。血清和脑脊液自身抗体可能介导直接的神经元损伤, 如抗 -N- 甲基天冬氨酸受体 (NMDAR)<sup>[50-52]</sup>, 抗 Smith<sup>[53]</sup>和抗核糖体 P 蛋白抗体<sup>[54-56]</sup>, 与弥漫性 NPSLE 的发展有关, 以及一些患者的 Q<sub>ALB</sub> 升高<sup>[52,53]</sup>, 提示这些抗体确实能穿透 BBB (这是典型的抗体不渗透)。由于这些自身抗体的血清阳性不能可靠地预测

表 1 SLE 患者神经精神特征的患病率

| 临床表现                | 分类 | 患病率 (%)   | 参考文献                     |
|---------------------|----|-----------|--------------------------|
| <b>弥漫性神经或神经心理表现</b> |    |           |                          |
| 精神病                 | 中枢 | 0.6–11.0  | [1, 6, 7, 206]           |
| 焦虑症                 | 中枢 | 6.4–40.0  | [1, 6, 206, 207]         |
| 急性神经错乱状态            | 中枢 | 0.9–7.0   | [1, 6, 7, 206]           |
| 情绪障碍                | 中枢 | 7.4–65.0  | [1, 6, 7, 206, 207]      |
| 认知障碍                | 中枢 | 6.6–80.0  | [1, 6, 7, 206]           |
| <b>神经系统表现</b>       |    |           |                          |
| 头痛 (包括偏头痛和良性颅内高压)   | 中枢 | 12.2–28.3 | [1, 6, 7, 206]           |
| 癫痫                  | 中枢 | 7.0–20.0  | [1, 6, 7, 206]           |
| 脑血管病                | 中枢 | 8.0–15.0  | [1, 6, 7, 206]           |
| 舞蹈症                 | 中枢 | 0.9       | [1, 6, 206, 208]         |
| 脊髓病                 | 中枢 | 0.9–3.9   | [1, 6, 7]                |
| 脱髓鞘综合征              | 中枢 | 0.9–2.7   | [1, 6, 7, 206, 209, 210] |
| 无菌性脑膜炎              | 中枢 | 0.3–2.7   | [1, 6, 7, 206]           |
| 急性格林巴利              | 外周 | 0.08–1.20 | [1, 6, 7]                |
| 自主神经障碍              | 外周 | 0.08–1.30 | [1, 6, 7]                |
| 单神经病, 单或多发          | 外周 | 0.9–6.9   | [1, 6, 7]                |
| 神经丛病变               | 外周 | 未确定       |                          |
| 多发性神经病              | 外周 | 1.5–5.4   | [1, 6, 7]                |
| 重症肌无力               | 外周 | 0.2       | [6, 7]                   |
| 颅神经病变               | 外周 | 1.0       | [1, 6, 7]                |

一些中枢神经系统 (CNS) 和大多数周围神经系统 (PNS) 表现的研究非常不寻常, 不确定和 / 或罕见的患病率。NR, 未报告; SLE, 系统性红斑狼疮。本文引用的参考文献讨论了 SLE 的具体表现和 / 或其流行情况。

表 2 NPSLE 动物模型

| 动物模型                           | 优点   | 缺点  |
|--------------------------------|--|---|
| MRL/Mpj-Fas <sup>lpr/lpr</sup> | <ul style="list-style-type: none"> <li>快速发病，多系统表现类似于 SLE</li> <li>提供同源对照</li> </ul>                          | 复杂的致病因素   |
| NZBxNZWF1 子代                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>神经精神疾病发生在全身性疾病之前</li> <li>缓慢进展类似于人类疾病</li> <li>对应的大脑区域受到影响</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>延迟进展限制了某些研究的可行性</li> <li>神经源细胞在胼胝体中的作用不清楚</li> </ul> |
| 564Igi                         | 强调一种特殊的抗核抗体（针对 RNA）和增加的 I 型干扰素活性对疾病发展的作用   | 最小化由于不变的 IgG 克隆引起的适应性免疫反应的影响  |
| C57Bl/6-Fas <sup>lpr/lpr</sup> | 与 MRL/lpr 小鼠的 Fas 突变相同，但在 C57Bl/6 背景下，这使得利用现有突变株进行更有效的基因操作成为可能   | 与 MRL/lpr 小鼠相比，该病以减弱的方式发展，具有不完全的外显率   |

IgG, 免疫球蛋白 G; NPSLE, 神经精神系统性红斑狼疮; NZB, 新西兰黑; NZW, 新西兰白; SLE, 系统性红斑狼疮。有神经精神疾病的 SLE 的其他模型存在，但由于各种混淆变量（如解剖异常或技术考虑）而很少使用

NPSLE 的发展<sup>[57]</sup>，一个额外的“收获”，如过度的压力或潜在的感染，可能会导致短暂的血脑屏障破坏，从而促进脑损伤血清来源的自身抗体。同样，在动物模型中，神经病自身抗体的致病性已被证明，尽管总是在 BBB 破坏或旁路的情况下；例如，注射肾上腺素或脂多糖（LPS）分别用于模拟应激或感染<sup>[29,58-60]</sup>。因此，在人类 NPSLE 中，BBB 通透性的增加对于致病性抗体到达大脑的机制和途径仍然是一种很重要的理论。

尽管有逻辑推理认为 BBB 破坏发生在 NPSLE 中，并且在上述 NPSLE 患者中发现 Q<sub>ALB</sub> 升高的历史悠久，但很少有研究专门探讨这一问题。白蛋白通过扩散以及主动和囊泡运输从脑血管系统进入实质<sup>[61]</sup>，这可能增加鞘内浓度，而不一定表明本身存在血管渗漏（因此，目前这种机制仍然是推测性的）。此外，虽然 SLE 患者中枢神经系统内的脑反应性自身抗体可能起源于血清，但其存在也可指示浆细胞直接鞘内抗体的产生。此外，脑血管闭合并不是颅骨内唯一的灌注部位；脑膜屏障和脉络丛（血液 - 脑脊液屏障的部位）也值得注意，因为它们是神经免疫相互作用的潜在部位。最后，在过去的 5 年中，中枢神经系统中已经确定了两种流体传输机制：乙交感神经通路、沿着脑血管系统运行的血管周围导管（能够协调间质流体和 CSF<sup>[62]</sup> 的运动）和硬膜内淋巴网络<sup>[63]</sup>。这两个系统都代表了以前未被认可的白细胞进出中枢神经系统的潜在途径。这些液体通道在神经免疫（尤其是 NPSLE）中的作用尚待充分探索，但是一种有希望的研究方向（图 1）。

除了 BBB 的破坏外，BBB 还可以影响血清穿透效应，以穿透中枢神经系统，其他脑结构也可以作为血清 -CSF 相互作用的位置。例如，无菌性脑膜炎患者的脑膜屏障可

能会被破坏，这可能是 SLE 的主要表现形式<sup>[64,65]</sup>，也可能是非甾体抗炎药的使用，这在 SLE 患者中很常见<sup>[66]</sup>。SLE 患者的感染风险也在增加。在 SLE 治疗中<sup>[67]</sup>，由于经常需要皮质类固醇和其他免疫抑制治疗而引起的脑膜炎。

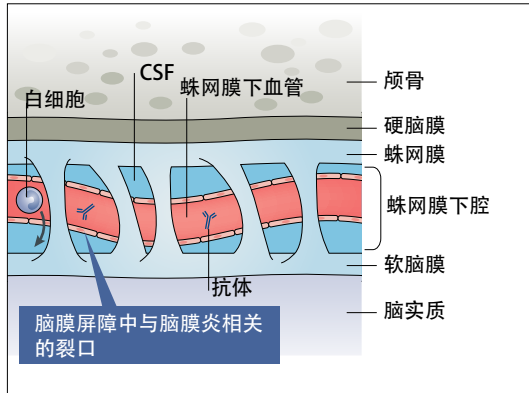
脉络丛是免疫渗透进入中枢神经系统的另一个潜在部位。这种结构在中枢神经系统的区域性深处，漂浮在脑室内，沐浴在脑脊液中。脉络丛是一种分泌上皮结构，周围有高度血管化毛细血管丛；独特的是，它的内皮是开孔的，包括内皮间紧密连接，起到屏障作用。此外，脉络丛是脑脊液产生的部位，是脑脊液中任何溶质的默认来源<sup>[61]</sup>。脉络丛被认为是在多发性硬化中引发炎症的部位<sup>[68]</sup>，并与认知衰退相关的年龄相关性炎症改变有关<sup>[69]</sup>。对 SLE 患者脉络丛的研究已经揭示了疾病累及的证据，特别是免疫复合物沉积<sup>[70-73]</sup>，尽管这一发现可能是非特异性的。以个案报道表明，脉络丛的 MRI 增强与认知功能障碍的发生有关<sup>[74]</sup>。值得注意的是，在 MRL/LPR 小鼠中，脉络丛上皮被鉴定为致病性自身抗体和白细胞进入 CSF 的途径，是神经病变<sup>[75-79]</sup>的主要部位。各种脑屏障对 NPSLE 发病机制的作用已被广泛地综述<sup>[80]</sup>。

### 自身抗体

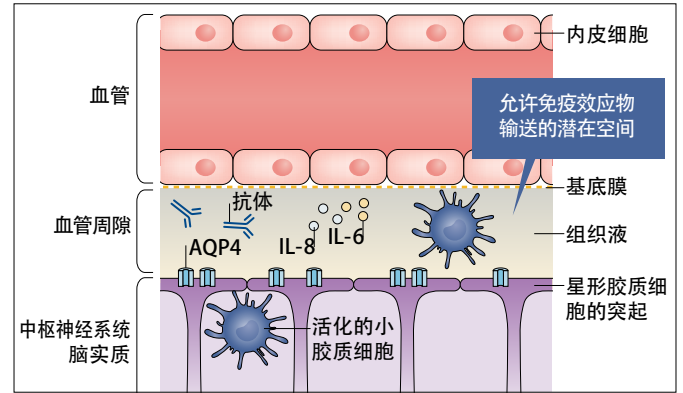
SLE 的标志是自身抗体的形成，其中一些与 NPSLE 的表现有关。事实上，在 NPSLE 患者中发现的大量自身抗体被认为有助于疾病的发病机制。其中，APL 抗体被认为是通过自身抗体介导的血栓形成直接（尽管不是唯一）与局灶性 NPSLE 相关；其他抗体，如抗 NMDAR 和抗核糖体 P 蛋白抗体，被认为是针对特定的脑实质结构，并可能解释弥漫性 NPSLE 表现（表 3）。



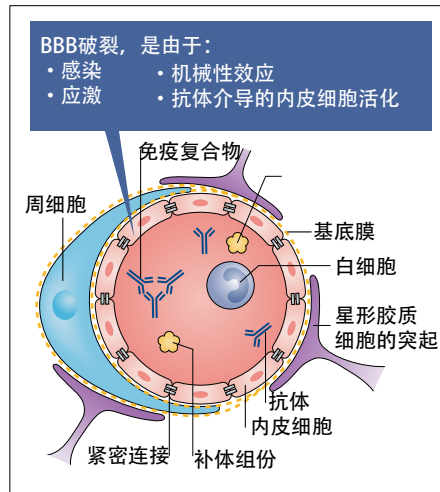
a 脑膜屏障



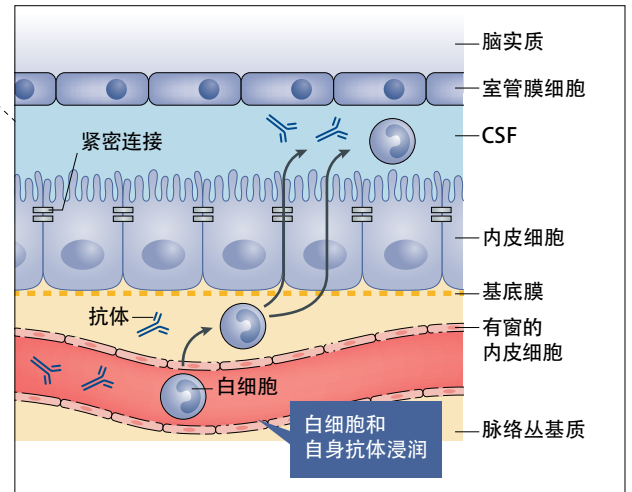
b 乙交酯循环系统



c 血-脑屏障



d 血-脑脊液屏障 (脉络丛)



**图1 神经免疫接口和推测的破坏机制。**血脑屏障 (BBB) 的损害可能使SLE患者血清中的神经病理性抗体进入中枢神经系统 (CNS)。然而，其他几个结合点也可以作为白细胞和致病性抗体转移到中枢神经系统的位点。**a** 蛛网膜上皮是蛛网膜下腔脑脊液 (CSF) 与脑静脉血液之间的脑膜屏障。脑膜炎 (无细菌和传染性) 可导致蛛网膜下腔发炎，可能导致突破这一屏障，使循环的致病抗体、白细胞和促炎细胞因子进入脑脊液。**b** 乙交酯通路是一种血管周假淋巴系统，为脑实质内的间质液提供管道。脑抗原 (如微管相关蛋白 2) 可通过血管周围空间内的抗原递呈细胞识别，该细胞可迁移至颈淋巴结并启动适应性反应。**c** 在几种情况下观察到 BBB 破裂，包括感染 (脂多糖给药模拟)、应激 (肾上腺素输注模拟)、血管阻塞的机械和炎症后遗症以及抗体介导的内皮细胞活化。**d** 脉络丛内的开窗毛细血管丛可使抗体和白细胞随时进入脉络丛基质 (一个以前的免疫监测特征点)，并可能进入脑脊液。AQP4, 水通道蛋白 4。

**抗磷脂抗体。**抗磷脂抗体综合征 (APS) 的特征是静脉或动脉循环血栓形成和/或在一种或多种 APL 抗体 (包括狼疮抗凝物 (代表抑制磷脂依赖性凝血的多种抗体)、抗心磷脂抗体和抗  $\beta_2$  糖蛋白 1 抗体。尽管这种表现可在等位发生,但在 SLE 患者中比一般人群 (10~44% vs 0.1~5.0%) 更为普遍<sup>[81]</sup>。尽管已知 APL 抗体能激活内皮细胞、血小板和单核细胞,但其在血栓形成中的具体作用尚未完全确定,而后者被认为会释放出凝血酶原微粒<sup>[81,82]</sup>。

中枢神经系统比大多数组织更易形成血栓,这导致了 APL 抗体阳性患者卒中和短暂性缺血发作的风险增加<sup>[83]</sup>。

此外, APL 抗体加速动脉粥样硬化<sup>[84]</sup>, 这是脑血管缺血的独立危险因素。50 岁以下的人患卒中的风险, APL 抗体阳性的人比 APL 抗体阴性的人高 8 倍<sup>[85]</sup>。在有 SLE 的患者中, 有 APL 抗体的患者发生 NPSLE<sup>[9]</sup> 的可能性是无 APL 抗体的患者的两倍。事实上, 这些抗体的存在一直被认为是 NPSLE<sup>[11,15,19]</sup> 的一个很强的危险因素。有趣的是, APL 抗体的活性也与不一定与血栓形成直接相关的 NPSLE 表现有关, 如癫痫、舞蹈症、认知功能障碍和脊髓病变<sup>[16,86-91]</sup>, 这表明这些自身抗体一种超出其凝血酶原作用的致病作用。体外, 抗磷脂抗体与神经元和其他中枢神经

系统细胞结合，从抗磷脂抗体阳性患者鞘内转移免疫球蛋白可诱导受体鼠模型<sup>[92]</sup>的认知缺陷，从而支持这些抗体对大脑的直接作用。然而，大多数由 APL 抗体血清阳性引起的 NPSLE 表现被认为是脑区域缺血事件的后遗症，如杏仁核、海马体和额叶皮质<sup>[4]</sup>。此外，由血栓事件引起的局部血管损伤可损害 BBB 的完整性，使周围效应器（如循环中神经病自身抗体和白细胞）进入中枢神经系统<sup>[44,93]</sup>。

**抗 NMDAR 抗体。**自身抗体介导 SLE 的几种病理表现。最著名的关联与抗 dsDNA 抗体有关，后者是狼疮性肾炎<sup>[94,95]</sup>的重要介质。抗 dsDNA 抗体的一个子集与 NMDARs 的 NR2a 和 NR2b 亚基发生交叉反应；这些自身抗体与 NMDARs 结合导致神经元死亡，主要是通过增加神经元钙流入（模拟谷氨酸兴奋性毒性<sup>[96,97]</sup>）。这些交叉反应性抗 NMDAR 抗体出现在 SLE 患者身上，通常与 NPSLE 有关<sup>[50,51,60,98]</sup>。虽然抗 NDMAR 抗体水平与 NPSLE 活性不相关<sup>[25,99,101]</sup>，但这些抗体在活动扩散 NPSLE 患者中的阳性率高于有 NPSLE 或非炎性 CNS 疾病的患者<sup>[99,102]</sup>。然而，大量非 NPSLE 患者的抗 NMDAR 抗体阳性<sup>[103]</sup>。

将含有抗 NMDAR 抗体的血清从 SLE 患者被动转移到健康的 BALB/c 小鼠，可诱导 NPSLE 的特征，尽管只有在 BBB<sup>[29]</sup>破坏后。同样，用 NMDAR 衍生的 DWEYS 五

肽对健康的 BALB/c 小鼠进行免疫接种可诱导抗 NMDAR 抗体的产生，尽管这些自身抗体同样不能诱导中枢神经系统症状，除非小鼠也进行了药物性 BBB 破坏<sup>[59]</sup>。有趣的是，脂多糖治疗（诱导炎症模仿对感染的反应）导致抗 NMDAR 抗体在髓关节内的定位，在那里它们导致认知障碍，而肾上腺素（模仿应激反应）的使用导致抗体定位到杏仁核，在那里它们引起情感性疾病<sup>[29,58,59]</sup>。这些研究共同表明，一些抗 NMDAR 抗体进入中枢神经系统的方法需要诱导病理学。

除了直接的神经兴奋毒性作用外，一份有趣的报告描述了被动转移小鼠模型中抗 NMDAR 抗体的一种新的致病作用。抗 NMDAR 抗体损害树突状树突状化，导致空间识别不足；这种作用依赖于局部激活的小胶质细胞和补体成分 C1q 的存在。有趣的是，这种特殊的致病机制可以通过血管紧张素转换酶抑制剂减弱，这种酶抑制剂能使细胞的功能丧失，去激活小胶质细胞<sup>[104]</sup>。

**抗核糖体 P 蛋白抗体。**抗核糖体 P 蛋白抗体对 SLE 具有高度特异性，并且在高达 46% 的 SLE 患者中存在<sup>[105]</sup>。这些自身抗体的高滴度与精神病<sup>[54-56,106]</sup>和广泛的 NPSLE 表现有关，包括抑郁、癫痫、昏迷、横贯性脊髓炎和无菌性脑膜炎<sup>[107,108]</sup>。非自身免疫小鼠模型中 SLE 患者抗核糖

**表 3 NPSLE 中的自身抗体**

| 抗体   | 对人体的影响  | 临床前模型数据   | 参考文献               |
|--|---|---|--------------------|
| 抗磷脂抗体：<br>• 抗心磷脂抗体<br>• 抗 β2 糖蛋白 1 抗体<br>• 狼疮抗凝物 | • 中、小血管病变引起的局灶性和弥漫性疾病<br>• 参与弥漫性神经精神症状的证据               | 脑室内注射导致小鼠神经行为缺陷                                   | [16,81–92]         |
| 抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体抗体                                | 某些患者的脑脊液阳性与 NPSLE 相关                                    | 鞘内注射诱导小鼠认知和情感症状                                   | [60,58–60,96–101]  |
| 抗核糖体 P 蛋白抗体                                      | 长期以来，血清阳性率与 NPSLE 有关                                    | 与边缘系统脑区结合，从而影响情绪和记忆<br>• 体外诱导 TNF 生成，促进炎症和 BBB 损伤 | [30,54–56,105–115] |
| 抗水通道蛋白 4 抗体                                      | 伴随视神经脊髓炎的脱髓鞘病变，发现不只是在 NPSLE，也在没有神经精神症状的 SLE 特征。         | 未确定   | [116–124]          |
| 抗内皮细胞抗体  | 在大多数 NPSLE 患者和许多 SLE 患者中出现                              | 可能诱导内皮细胞活化和粘附分子或细胞因子的表达。                          | [125–128]          |
| 抗 MAP 抗体   | • 当在脑脊液中发现时，100% 与中枢神经系统疾病相关<br>• 细胞内抗原，提示神经元在发育前可能需要死亡 | MAP2 只存在于神经元中。                                    | [129,130]          |
| 抗 surabasin 抗体                                   | • 出现在 NPSLE 患者的高滴度中<br>• 在发病机制中的作用不明确                   | • 与复层上皮分泌的表皮分化标志物结合<br>• 体外激活星形细胞衰老和自噬            | [131–133]          |

BBB, 血脑屏障; CNS, 中枢神经系统; CSF, 脑脊液; MAP2, 微管相关蛋白 2; NPSLE, 神经精神系统性红斑狼疮; SLE, 系统性红斑狼疮。

体 P 蛋白抗体的过继迁移研究支持这些抗体在抑郁症<sup>[109]</sup>和记忆障碍中的作用<sup>[30]</sup>。对注射有抗核糖体 P 蛋白抗体的小鼠的大脑进行免疫组化评估,发现这些抗体与海马、扣带回皮质和梨状皮质结合,海马、扣带回皮质和梨状皮质都是边缘系统的一部分,与情绪有关<sup>[107,109]</sup>。有趣的是,抗核糖体 P 蛋白抗体与嗅觉结构的结合导致嗅觉下降<sup>[92,110]</sup>,这可能代表了另一种机制,即抗核糖体 P 蛋白抗体引起抑郁<sup>[111,112]</sup>。这一观察表明环境(气味)、免疫力和心理健康之间存在着相互联系。

抗核糖体 P 蛋白抗体与三种核糖体 P 蛋白 P1、P2 和 P0 的羧基末端结合,结合位点称为 P 表位<sup>[113]</sup>。这些自身抗体与神经元表面 P 抗原(NSPA)上的 P 表位发生交叉反应,这是一种大的整体质膜蛋白,只存在于神经元中,作为调节突触区 NMDAR 功能的泛素连接酶发挥作用。NSPA 还参与海马中与记忆相关的突触传递和可塑性,并介导抗核糖体 P 蛋白抗体对这些过程的有害影响<sup>[114]</sup>。

体外抗核糖体 P 蛋白抗体直接与外周血单核细胞结合,诱导 TNF 产生<sup>[115]</sup>。TNF 的释放可促进局部中枢神经系统炎症并导致 BBB 损伤,从而使抗体渗透到中枢神经系统,在那里它们会造成直接的神经元损伤。

**抗水通道蛋白 4 抗体。**水通道蛋白 4 (AQP4) 是一种水通道蛋白,在围绕血管的星形足突上表达,从而控制水进出大脑<sup>[116]</sup>。抗 AQP 4 抗体引起星形细胞毒性,特别是在视神经和脊髓白质结构中,被认为是视神经脊髓炎(NMO)发病机制的基础<sup>[116-118]</sup>。NMO 和 SLE 的诊断在一定程度上重叠,因为一些 NMO 患者最终发展为 SLE,少数 SLE 患者发展为典型的 NMO 脱髓鞘病变。抗 AQP 4 抗体出现在 70~90% 的 NMO 患者中<sup>[119,120]</sup>。在一项研究中,在所有 NPSLE 患者中有 3% 检测到抗 AQP 4 抗体<sup>[121]</sup>。然而,27% 的 NPSLE 患者出现脱髓鞘性病变<sup>[121]</sup>。与其他循环神经抗体类似,抗 AQP 4 抗体必须穿透 BBB 以诱发损伤(在 Lewis 大鼠中)<sup>[122]</sup>。有趣的是,特别是在 NMO 患者中,一种针对葡萄糖调节蛋白 78 (大脑血管的一个组成部分)可以破坏 BBB,使抗 AQP 4 抗体渗透到中枢神经系统<sup>[123]</sup>。重要的是,有些 SLE 患者多年来一直对抗 AQP 4 抗体呈阳性,而没有出现 NMO 或任何其他神经症状<sup>[124]</sup>。

**抗内皮细胞抗体。**抗内皮细胞抗体(AECAs)存在于大于 60% 的 NPSLE 患者中(相比之下,30% 的 SLE 患

者没有神经精神疾病的参与),并且与精神病和抑郁症有关<sup>[125,126]</sup>。除诱导内皮细胞分泌各种细胞因子(如 IL-6 和 IL-8)外,AECA 还诱导内皮细胞中粘附分子的表达,从而增强白细胞滚动和对血管壁的粘附<sup>[127]</sup>。内皮细胞的这种激活可能归因于脑血管病,而脑血管病又反过来介导了 SLE 的神经精神症状。最后,分子克隆研究表明,一些 AECA 与核糖体 P 表位发生交叉反应<sup>[128]</sup>,尽管其他研究没有发现 AECA 与抗核糖体 P 蛋白抗体之间有任何这种联系<sup>[125]</sup>。

**抗微管相关蛋白 2 抗体。**微管相关蛋白 2 (MAP2) 是一种仅在神经元中发现的细胞壁蛋白。在 NPSLE 患者的血清中发现了抗 -MAP2 抗体,尽管 NPSLE 可以在其不存在的情况下发生,但其在 SLE 患者的 CSF 中的存在与神经症状的存在密切相关<sup>[129,130]</sup>。然而,这些抗体的致病作用和生物标志物的能力有待进一步研究。

**抗 suprabasin 抗体。**Suprabasin 蛋白是一种在复层上皮中特异性分泌的蛋白,被认为是表皮分化标志物<sup>[131,132]</sup>。在一项旨在确定循环免疫复合物靶抗原的前瞻性研究中,将 NPSLE 患者的脑脊液与非神经精神性 SLE、多发性硬化和正常压力脑积水患者的脑脊液进行比较。NPSLE 患者的抗 suprabasin 抗体滴度高于其他组。在体外,星形胶质细胞暴露于抗超盆抗体可激活衰老和自噬途径,这可能为这些抗体介导的神经精神症状的发病机制提供一些见解<sup>[133]</sup>。

### 细胞介导炎症

在小鼠模型和人类身上获得的证据,尽管是初步的,表明细胞介导的炎症与 NPSLE 有关。MRL/LPR 小鼠脑血管系统白细胞的滚动和粘附增加,被  $\alpha$ -整合素和血管细胞粘附分子 1 (VCAM1) 阻滞减弱<sup>[134]</sup>。脑血管系统内的白细胞群(虽然不是脑实质)含有大量的双阴性 T 细胞<sup>[76,134]</sup>。T 细胞亚群在 SLE,特别是在肾脏疾病活动中很重要<sup>[135,136]</sup>,但其在 NPSLE 中的作用尚未明确。此外,MRL/LPR 小鼠表现出明显的细胞浸润。通过脉络丛,包括 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞和可介导中枢神经系统炎症的血浆细胞<sup>[79,80,137]</sup>。这些观察结果可以解释鞘内致病性自身抗体的存在,即使对 BBB 没有重大损害<sup>[79,80,137]</sup>。

巨噬细胞在 SLE 中起作用<sup>[138]</sup>,在 MRL/LPR 小鼠的

受影响器官（如皮肤和肾脏）中发现激活的巨噬细胞<sup>[139,140]</sup>。在大脑中，驻留的小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞，是有效的细胞因子产生者。SLE 患者血清和海马中 I 型干扰素水平升高，在 NPSLE 小鼠模型中诱导小胶质细胞活化和异常突触剪枝<sup>[38]</sup>。事实上，激活的小胶质细胞是狼疮的几种小鼠模型的一个特征<sup>[49,141,142]</sup>，我们和其他研究者已经表明，抑制小胶质细胞激活减弱了这些小鼠中 NPSLE 的表型<sup>[38,104,143]</sup>。

关于人类 NPSLE 炎症过程的性质的研究很少，主要是由于无法获得足够的脑组织样本。在对 NPSLE 患者的脑病理进行评估的少数研究中，最显著的特征是血管病变，而不是明显的细胞浸润<sup>[17,20,144]</sup>。然而，约 7% 的 NPSLE 患者接受了 MRI<sup>[20]</sup>，而在另一项 MRI 研究中，两例 NPSLE 患者的脉络丛选择性对比增强<sup>[145]</sup>，使人想起上述 MRL/LPR 小鼠脉络丛中发现的局部炎症。这些核磁共振发现指出局部中枢神经系统炎症过程的存在，这可能是由免疫细胞驱动的，但这种细胞炎症在人类 NPSLE 中的程度需要进一步研究。

### 细胞因子介导的炎症

在 MRL/LPR 小鼠模型中，早期神经精神改变伴随着多种细胞因子水平的增加，包括 IFN $\gamma$ 、IL 10、CXC 趋化因子配体 10 (CXCL10；也称为 IP10) 和 CC 趋化因子配体 2 (CCL2；又名 MCP1)<sup>[146]</sup>。同样，在寻找潜在的生物标记物时，患者血清和鞘内细胞因子环境已被广泛描述。与 SLE 本身一样，IFN $\alpha$  被认为是 NPSLE 发病机制的主要效应器。在早期的研究中，发现 NPSLE 患者的脑脊液中干扰素  $\alpha$  水平升高，并且有证据表明中枢神经系统中存在干扰素  $\alpha$  的产生<sup>[147,148]</sup>。此外，从 SLE 患者的脑脊液中获得抗体在体外诱导 IFN $\alpha$  的表达<sup>[149]</sup>。此外，应用 I 型干扰素治疗给药可诱发精神症状，包括与抑郁症相关的疾病行为<sup>[150,151]</sup>。

尽管研究发现 IFN $\alpha$  的表达与 NPSLE 之间的关系已经报道了模棱两可的结果<sup>[5,152,153]</sup>，但在易患狼疮小鼠模型中，IFN $\alpha$  直接参与异常的突触修剪。在该模型中观察到的神经精神症状在抑制干扰素  $\alpha$  的作用下是可逆的，表明干扰素  $\alpha$  在 NPSLE 的发病机制中起着重要作用<sup>[38]</sup>。肿瘤坏死因子样弱细胞凋亡的诱导物 (TWEAK) 在 NPSLE<sup>[49,154,155]</sup> 的小鼠模型中显示了前景，尽管这种细胞因子似乎在 SLE 患者的脑脊液中升高，不管他们是否有神经精神症状<sup>[156]</sup>。

鞘内白细胞介素 -6 水平的升高已被证实与弥漫性 NPSLE 有关的患者，如急性精神混乱状态和精神病；一旦排除感染和卒中，这种细胞因子可能是一种有意思的诊断工具<sup>[157-159]</sup>。各种其他细胞因子水平的增加也与 NPSLE 的发生相关，包括 IL-8<sup>[152]</sup> 和 IFN $\gamma$ <sup>[160,161]</sup>，这需要进一步研究（表 4）。

上述每一种细胞因子可能被证明是治疗 NPSLE 和 SLE 其他系统性表现的潜在靶点。然而，测量脑脊液中细胞因子水平的需要是确定合适靶点的主要障碍。脑脊液溶质水平受到非常复杂因素的影响<sup>[61]</sup>，这会导致相当大的波动，这使得从脑脊液分析中准确获得任何溶质的脑脊液水平变得困难。此外，上述流体运动的其他路径（即 glymphatic<sup>[162]</sup> 和中枢神经系统淋巴系统）进一步发现，CSF 分析是评价鞘内分子组成的唯一方法。鞘内溶质水平的评价需要开发新的、创造性的方法。

### 补体活性

补体激活在 NPSLE 中的作用是小鼠模型和人类 SLE 的另一个令人兴奋的发展领域<sup>[163]</sup>。在 MRL/LPR 小鼠中，补体阻滞剂降低了炎症细胞因子和粘附分子基因的表达，降低了半胱天冬酶介导的凋亡<sup>[164]</sup>。组织病理学评价在 NPSLE 患者的脑组织中发现，除了增加血管病理学和缺血变化外，至少有一些患者存在局部激活补体级联反应的有力证据<sup>[20]</sup>。脑脊液中补体成分的水平可能反映了鞘内生产和系统循环的渗漏。在校正了 Q<sub>ab</sub>（评估鞘内补体的产生）后，现有的研究报告了关于 NPSLE 患者的补体活性是否增加相矛盾的结果<sup>[165,166]</sup>。随后一项评估 CSF 中的 C3 水平研究表明，急性精神错乱状态患者的全身源性 C3 水平比其他弥漫性和局灶性表现为 NPSLE 或无神经精神特征的 SLE 患者明显升高<sup>[159]</sup>。同样，在 NPSLE 患者中，CSF 中的 C5a 和 C5 水平与 Q<sub>ab</sub> 密切相关<sup>[167]</sup>。因此，BBB 的完整性可能是脑脊液补体水平的主要驱动因素，但观察到的来自系统循环的补体成分水平的增加是否与 NPSLE 的发病机制有关尚待阐明。C5a 本身被假定参与了 BBB 的破坏，这可以解释当 BBB 在 NPSLE 中被破坏时其明显的血清学消耗<sup>[167]</sup>。然而，这一假设还需要进一步研究。

如前所述，在一个由抗 NMDARs 抗体被动转移诱导的 NPSLE 小鼠模型中，已经证明了 C1q 在小胶质细胞的突触修剪中的重要性，但这一机制在人类疾病中尚待探索<sup>[104]</sup>。值得注意的是，目前尚无补体相关的 SLE 临床治疗方法。包括在 [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) 数据库中；尽管没有，轶



事证据表明补体靶向方法的潜在疗效，特别是在患有灾难性 APS<sup>[168-170]</sup> 和复发性 NMO<sup>[171]</sup> 的患者中使用 Eculizumab（一种靶向补体成分 C5 的重组单克隆抗体），可能暗示了潜在的补体抑制在 NPSLE 特殊表现中的治疗作用。

### 大脑结构变化

一个有趣的研究领域是发生在 SLE 患者大脑中的结构变化。这些变化可能解释为什么神经性躁狂往往与疾病活动不一致，因为慢性结构变化预计会在疾病静止期持续下去。此外，有些 SLE 患者即使未诊断出 NPSLE 或有活动性炎症迹象，也会出现认知障碍，这表明该症状与潜在的 SLE 相关的慢性神经病理学有关<sup>[5]</sup>。血栓事件造成的局部瘢痕或损伤可以解释癫痫、舞蹈症、脊髓病变和认知能力下降等症状。然而，这些和其他表现也可能发生在没有微血管或大血管血栓形成病史的患者中，并且在系统性、非神经性疾病得到很好控制的时候。

虽然这种对时间差异的观察仍然无法解释，但一些已发表的研究结果是有意义的，也许是相关的。SLE 患者大脑中的突触丢失可能是由于 IFN $\alpha$  诱导的小胶质细胞活化增加所致<sup>[38]</sup>。NPSLE 患者的类似神经功能缺损可能与 reticulon 4（也被称为 nogo 蛋白）的神经突外生长抑制器的 CSF 水平升高有关；MRL/LPR 小鼠中 nogo 的 CSF 水平也升高，nogo 抑制成人中枢神经系统<sup>[172]</sup> 受损后的神经

元恢复。在 MRL/LPR 小鼠模型中<sup>[172]</sup>，这种途径的抑制除了促进认知和记忆外，还促进了髓鞘修复。2018 年发表的一项引人入胜的研究显示（在小鼠模型中），小胶质细胞可能会保留先前系统性炎症刺激的“记忆”，从而改变其对局部病理学的后续反应，如缺血或淀粉样斑块积聚<sup>[173]</sup>。这种记忆是由小胶质细胞的表现遗传变化产生的，这种变化在系统性触发后至少持续 6 个月。在这项研究中，异常的小胶质细胞反应是由急性全身炎症事件形成的，但我们认为类似的过程可能与与 SLE 相关的慢性炎症有关。

类风湿关节炎患者的神经网络功能研究显示，与炎症程度、疼痛和疲劳相关的网络关联模式发生了变化<sup>[174]</sup>。虽然此项评估没有在 SLE 患者中进行，但结果表明慢性炎症导致大脑连接和功能的功能改变，这可以解释 NPSLE 的一些表现或导致其严重性。此外，一项核磁共振研究显示，SLE 患者大脑中的白质微结构受到干扰，与病程和疲劳相关，但与 SLE 疾病活动或损害、白质强度或抑郁无关<sup>[175]</sup>。

SLE 通常在患者很小的时候出现，而大脑仍在发育成熟。在这段时间内，大脑结构的变化可能特别具有破坏性，甚至会改变生命轨迹。因此，必须尽快阐明这些过程背后的致病机制（如果可能的话，停止）。此外，对这些变化的进一步了解将提高我们识别和区分急性炎症相关的 SLE 神经精神症状，并可通过免疫抑制剂治疗，以及可能独立

**表 4 SLE 中的细胞因子**

| 细胞因子         | 作用  | 参考文献                    |
|--------------|---|-------------------------|
| TNF          | <ul style="list-style-type: none"> <li>在 NPSLE 中 CSF 水平升高的数据存在矛盾</li> <li>用 TNF 抑制剂治疗可引起类似 SLE 的症状</li> <li>增加的水平可能通过增加局部炎症而损害 BBB</li> </ul>   | [115,211-214]           |
| BAFF         | <ul style="list-style-type: none"> <li>介导 B 细胞存活并促进免疫球蛋白类转换（在 SLE 发病机制中很重要）</li> <li>抗 BAFF（belimumab）抗体治疗已被批准用于治疗 SLE，但尚未确定对 NPSLE 的疗效</li> </ul>  | [215,216,189]           |
| IFN $\alpha$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>在 SLE 发病机制中很重要</li> <li>NPSLE 患者有强烈的全身干扰素信号</li> <li>NPSLE 患者脑脊液在体内诱导</li> <li>激活小胶质细胞导致突触修剪</li> <li>可引起抑郁（最常见的副作用）、精神病表现、困惑、局部神经功能缺损和癫痫</li> </ul> | [149-151,]<br>[217-219] |
| TWEAK        | <ul style="list-style-type: none"> <li>介导 BBB 破坏、脉络丛细胞浸润和神经元损伤</li> <li>SLE 患者 CSF 升高</li> </ul>  | [49,156,220]            |
| IFN $\gamma$ | <ul style="list-style-type: none"> <li>主要由 T 细胞产生，在 SLE 患者血清中含量高</li> <li>在 NPSLE 患者的脑脊液中含量高，可以区分 NPSLE 和脱髓鞘性神经疾病</li> </ul>  | [160]                   |
| IL-6         | <ul style="list-style-type: none"> <li>主要由髓细胞、活化星形细胞和内皮细胞分泌。</li> <li>刺激 B 细胞，促进浆细胞分泌免疫球蛋白，促进 Th17 细胞分化抑制调节性 T 细胞分化</li> <li>NPSLE 患者的 CSF 升高，但来自于脱髓鞘神经系统疾病和败血症性脑膜炎的患者同样也升高</li> </ul>      | [152,160,]<br>[211,221] |
| IL-8         | <ul style="list-style-type: none"> <li>由多种类型的细胞分泌，包括活化的内皮细胞</li> <li>NPSLE 患者的 CSF 升高，但来自于脱髓鞘神经系统疾病和败血症性脑膜炎的患者同样也升高</li> </ul>  | [152,160,211]           |

BAFF, B 细胞激活因子; BBB, 血脑屏障; CSF, 脑脊液; NPSLE, 神经精神系统性红斑狼疮; SLE, 系统性红斑狼疮; T<sub>H</sub>17 细胞, T 辅助 17 细胞; TWEAK, TNF 样弱诱导细胞凋亡。

于系统性疾病活动而发生的慢性过程。

### 遗传对疾病的贡献

虽然 SLE 被认为具有很强的遗传成分，但在临床实践中看到的大多数患者中，SLE 绝对不受孟德尔遗传的影响。此外，其表现的相当大的变异性，加上可能在引发疾病、其表现及其严重性方面很重要的各种环境因素，使 SLE 的遗传驱动因素难以追踪。NPSLE 有时表现模糊，诊断困难，同样难以确定。然而，在全基因组关联研究中对 SLE 风险等位基因的几项研究发现了几个单核苷酸多态性 (SNP) 的证据，这些单核苷酸多态性在 NPSLE 患者中发生的频率高于一般 SLE 人群。

其中一些多态性与特定的 NPSLE 综合征有关。TREX1 (编码 3' 修复外切酶，也称为 DNase III) 与 Aicardi-Goutieres 综合征和 I 型干扰素表达增加有关，该基因中的单核苷酸多态性与 NPSLE 有关，特别是与癫痫<sup>[176-178]</sup>有关。同样，在 STAT4 (编码信号转导子和转录激活因子 4) 中，HLA-DRB1\*04/\*13 基因型和 SNP rs10181656 均与 SLE 卒中相关，独立于 APL 抗体状态和传统心血管危险因素<sup>[179, 180]</sup>。最后，对日本 SLE 患者中与 SLE 相关的几个基因 (包括 HLA-DRB1、IRF5、STAT4、BLK、TNFAIP3、TNIP1、FCGR2B 和 TNFSF13) 的单核苷酸多态性累积效应进行了评价。10 个或更多的单核苷酸多态性增加了这些患者发生神经症状的风险 2 倍之多<sup>[181]</sup>。

### 治疗

NPSLE 的治疗在很多层面上都具有挑战性，包括基于模糊症状的诊断、将其归因于 SLE 的挑战以及目前可获得的相当有限和非特异性的治疗设备。最初，应彻底调查其他原因，如感染、恶性肿瘤、代谢紊乱或药物不良反应。一旦这些混淆和模拟情况被排除，症状被认为是 SLE 的主要症状，治疗的目标是双重的。首先，应酌情提供症状治疗：纠正高血压和代谢紊乱；癫痫发作时使用抗癫痫药物；以及针对精神症状的抗焦虑药、抗抑郁药、情绪稳定剂或抗精神病药物。同时，应根据神经精神症状是由弥漫性炎症驱动综合征还是局灶性 (局部) 血栓栓塞过程引起，对潜在的 SLE 过程进行治疗<sup>[19]</sup>。

### 炎症性表现

除 Belimumab 外，没有针对性的特定生物治疗可用于

SLE。SLE 患者的终末器官受累通常用大剂量皮质类固醇、环磷酰胺、霉酚酸酯和硫唑嘌呤治疗。NPSLE 患者也采用了类似的治疗策略，其中类固醇保留剂的具体选择基于临床对疾病严重程度的评估和临床经验。不幸的是，关于 NPSLE 最佳治疗的高水平临床证据明显缺乏。只有一项随机对照试验比较了环磷酰胺和甲基强的松龙两个月一次的静脉注射治疗重度 NPSLE 的疗效，本研究显示环磷酰胺组有更好的疗效<sup>[182]</sup>。此外，口服环磷酰胺 6 个月后，硫唑嘌呤维持治疗对狼疮心理症状有效<sup>[183]</sup>。尽管支持这种方法的证据仍然很少，但在 NPSLE 治疗算法中添加利妥昔单抗 (或另一种抗 CD20 单克隆抗体) 值得考虑。对 10 例难治性 NPSLE 患者进行了利妥昔单抗的疗效评估，这些患者在临床体征和症状以及放射学检查中均获得了显著和快速的改善<sup>[184]</sup>。利妥昔单抗对 NPSLE 患儿的回顾性研究也是有效且相当安全的<sup>[185]</sup>。也许相关的是，观察到利妥昔单抗可能有益于其他炎症性神经疾病，如 NMO、抗 NMDAR 脑炎和眼阵挛-肌阵挛综合征<sup>[186-188]</sup>。值得注意的是，Belimumab 在主要中枢神经系统表现的治疗中并没有被评估<sup>[189]</sup>。

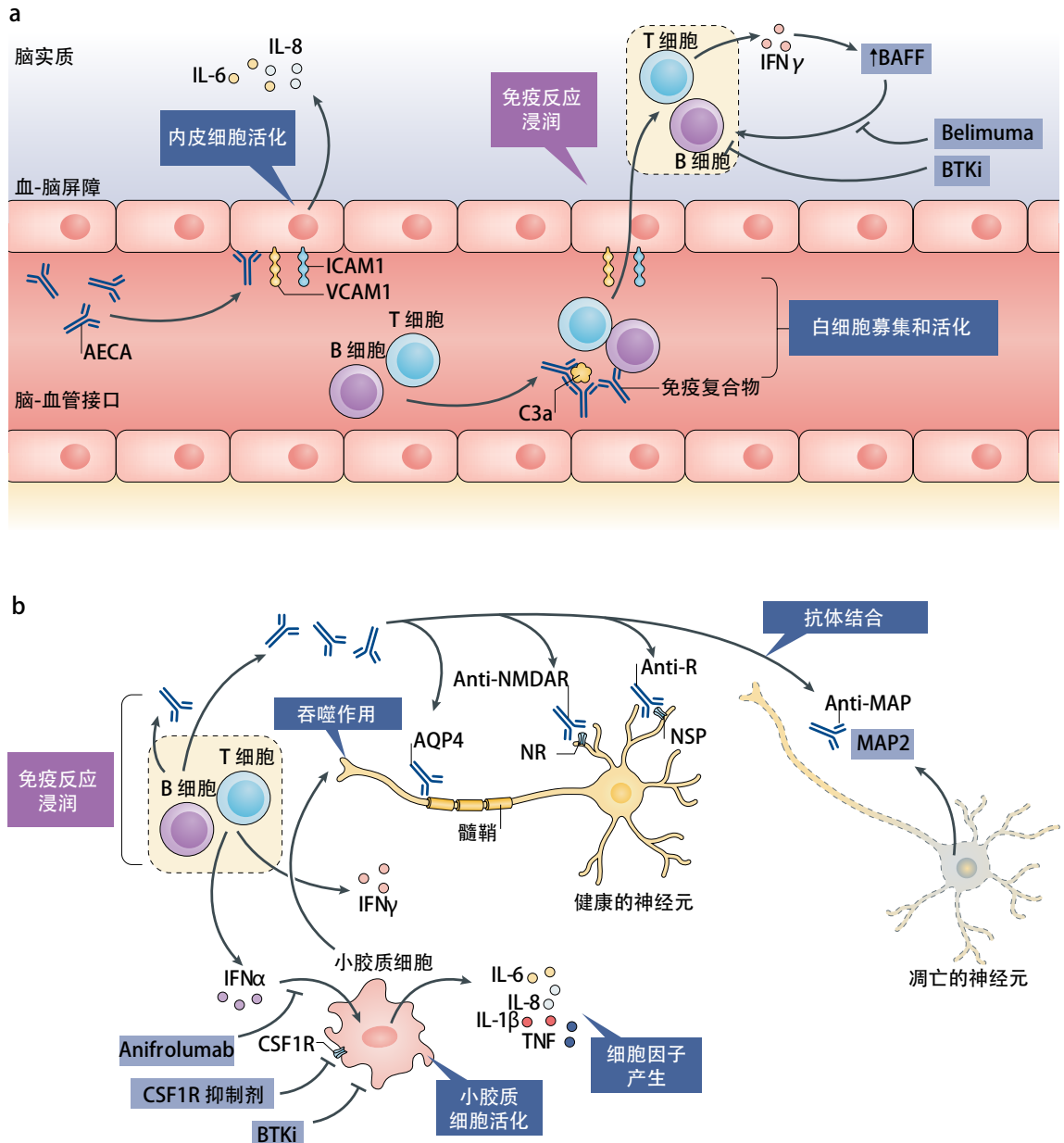
### 血栓栓塞表现

与所有与 APL 抗体相关的血栓形成一样，华法林终生抗凝是治疗的主要方法<sup>[190]</sup>。APS 患者推荐的国际标准化比值 (INR) 目标为 2.5~3.0，尽管华法林治疗最佳，但血栓复发患者的 INR 应保持在 3.0~4.0<sup>[191]</sup>。他汀类药物可预防继发于 APL 抗体的内皮细胞活化<sup>[192]</sup>，抗疟药物可预防 SLE 患者的血栓形成<sup>[193]</sup>。由于这两种药物的安全性是有利的，因此除了华法林治疗外，尤其是在复发性血栓形成患者中，还应考虑这两种药物。

低剂量阿司匹林推荐用于心血管危险因素患者。值得注意的是，尽管随机临床试验正在进行，但目前的数据是不足以推荐使用直接口服抗凝剂 (也被称为新型口服抗凝剂) 来预防 APL 抗体介导的血栓栓塞事件<sup>[168]</sup>。对于 NPSLE 和灾难性 APS 患者，建议使用激素冲击、静脉注射免疫球蛋白和/或血浆置换<sup>[194]</sup>。在一些病例报告和小样本资料中<sup>[168-170]</sup>，在这些治疗中添加伊库单抗是有效的。

### 未来的方向

用于研究 NPSLE 的人脑组织几乎完全是死后获得的，通常是针对系统性和神经精神性红斑狼疮的表现进行长期



**图 2 弥漫性 NPSLE 的发病机制及潜在治疗靶点。** 中枢神经系统 (CNS) 微环境中的几种不同但可能互补的途径和效应器可能参与神经精神系统性红斑狼疮 (NPSLE) 的发病机制。**a** 紧密连接的内皮细胞构成血-脑屏障, 并受到抗内皮细胞抗体 (AECAs) 等自身抗体的激活。活化的内皮细胞显示黏附分子 (如细胞间黏附分子 1 (ICAM1) 和血管细胞黏附分子 1 (VCAM1)) 表达上调, 促进白细胞向中枢神经系统实质浸润。此外, 这些活化的内皮细胞分泌促炎细胞因子, 包括 IL-6 和 IL-8。同时, 脑血管系统中的免疫复合物激活补体系统, 进一步促进趋化。局部浸润的白细胞分泌促炎细胞因子, 如 IFN $\gamma$ , 反过来促进通过增加局部 B 细胞激活因子 (BAFF) 水平来实现 B 细胞的存活和激活。**b** 小胶质细胞因此被激活, 尤其是被干扰素激活, 鞘内水平的升高在 NPSLE 患者中常见。激活的小胶质细胞进一步传播局部细胞因子和趋化因子信号级联, 除了直接吞噬活性集中在神经元表面信号域和突触末端。最后, 几种神经病自身抗体与 NPSLE 有关, 包括抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 的 NR2 亚单位抗体、抗核糖体 P 蛋白 [RP; 靶向神经元表面 P 抗原 (NSPA)] 和抗微管相关蛋白 2 (MAP2) 抗体, 这些抗体可能具有直接的神经毒性作用和提供鞘内免疫复合物的来源。针对髓鞘的水通道蛋白 4 (AQP4) 抗体在一些患有脱髓鞘疾病的 SLE 患者中被发现。上述致病机制以及动物模型的研究表明, 几种药物可能对治疗 NPSLE 有效, 包括 belimumab (BAFF 抑制剂)、anifrolumab (I 型干扰素受体拮抗剂)、巨噬细胞集落刺激因子-1 受体 (CSF1R) 抑制剂 (阻断小胶质细胞的活化, 以及浸润巨噬细胞) 和酪氨酸蛋白激酶 BTK (也称为 Bruton 酪氨酸激酶) 抑制剂 (BTKis), 中断 B 细胞和巨噬细胞或小胶质细胞的炎症激活。

治疗后, 并显示典型的年龄相关神经病理学。只有有限的努力将 NPSLE 患者的脑组织纳入在脑组织库中, 该库通常集中于原发性和中枢神经系统受限的疾病过程。然而, 考虑到我们对 NPSLE 不断的理解和模型生物的进展, 除

了已经到位的局部工作外, 促进 SLE 脑组织的特定招募工作以进行转化研究将是有益的。

对 SLE 的其他靶向治疗仍有迫切的需求, 但各种复杂的潜在致病途径使此类治疗的发展复杂化。尤其是对

NPSLE 药物治疗的研究, 由于其在症状归因方面的挑战, 而且往往是严重的表现, 很难执行, 因此很少有研究。然而, 目前正在研究一些可能被证明是有前途的药剂 (图 2)。

I 型干扰素受体拮抗剂 Anifrolumab 在一项针对 SLE 患者的 II b 期试验中显示了一些成功: 这种治疗导致了中度至重度疾病活动的显著减少, 尤其是在基线<sup>[195]</sup>时具有强烈 I 型干扰素特征的患者中。本研究排除了重度 NPSLE 患者; 因此, 这些数据不支持该药物治疗 NPSLE 的疗效。然而, 正如前面提到的, I 型干扰素受体抑制降低了 564Igi 狼疮易发性鼠模型<sup>[38]</sup> 中与小胶质细胞相关的突触丧失, 减轻了焦虑样行为和认知缺陷。因此, I 型干扰素抑制可能在未来 NPSLE 治疗中具有作用, 最有可能在 I 型干扰素信号强烈的患者中发挥作用。

巨噬细胞集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 是巨噬细胞和小胶质细胞功能的重要调节因子。通过该受体的信号传导对巨噬细胞和小胶质细胞的发育、存活和活化至关重要<sup>[196]</sup>。在 MRL/lpr 小鼠中, 抑制 CRF1R 信号降低了促炎性细胞因子的大脑表达, 并减弱了抑郁样行为, 尽管在异常空间识别方面没有发现改善<sup>[197]</sup>。

酪氨酸蛋白激酶 BTK (也称为 Bruton 酪氨酸激酶) 在大噬菌体和巨噬细胞极化<sup>[198-200]</sup> 的 B 细胞发育、存活和功能以及可结晶片段 (fc) 受体和 Toll 样受体 (TLR) 信号传导中起着重要作用。抑制 BTK 能改善狼疮<sup>[201-203]</sup> 的几种小鼠模型的肾炎。此外, 在 MRL/lpr 鼠模型<sup>[143]</sup> 中, 用高选择性 BTK 抑制剂 (双 BTK-1) 治疗可降低小胶质细胞活化、减少脉络丛细胞浸润和改善认知功能。值得注意的是, BTK 抑制剂 ibrutinib 已被批准用于慢性淋巴细胞白

血病<sup>[204]</sup> 等血液学适应证的临床应用。BTK 抑制剂在 SLE 患者中的早期临床试验结果备受期待。

除了上述研究性治疗, 其中大部分仍处于初步发展阶段, 其他工具正在开发, 以帮助管理和个性化治疗 NPSLE。例如, 已经开发了一种基于多模态成像的 NPSLE 诊断方法, 该方法考虑了结构和功能信息<sup>[205]</sup>。此外, 生物标志物, 大多以血清或脑脊液中的细胞因子水平的形式, 仍然被用于诊断和监测。基因研究, 包括基因表达分析, 也正在进行中, 以准确地描述 NPSLE 的风险及其具体表现。

## 结论

神经精神疾病是 SLE 患者发病率和死亡率的主要原因, 然而我们对 NPSLE 及其临床治疗的基本认识仍存在差距。由于 NPSLE 的体征和症状差异很大, 而且往往是非特异性的, 因此很难自信地将其归因于 SLE; 实际上, 还没有“金标准”诊断方法。此外, SLE 患者神经精神疾病的发病机制可能是多方面的、复杂的, 并且可能是特定个体或患者亚群特有的。因此, 为特定综合征创建统一的治疗方法似乎不太可能, 进一步强调了熟练临床医师在处理这些表现方面的重要性。许多重要的问题仍未得到解答, 例如特定自身抗体发挥致病作用的机制、神经病抗体穿透大脑的途径、渗透白细胞的作用、特异性细胞因子和趋化因子对神经病理学过程的作用, 以及重要的是, 特定致病因素与 NPSLE 具体表现之间的关系。对新的靶向治疗和改进的诊断方法的研究正在继续, 但仍有许多工作要做, 以优化我们诊断、预测和治疗 NPSLE 的能力。

在线发表于 2019 年 1 月 18 日

## 参考文献

- Unterman, A. et al. Neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum.* **41**, 1–11 (2011).
- Ainiala, H., Loukkola, J., Peltola, J., Korpela, M. & Hietaharju, A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology* **57**, 496–500 (2001).
- Bertsias, G. K. & Boumpas, D. T. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 358–367 (2010).
- Borowoy, A. M. et al. Neuropsychiatric lupus: the prevalence and autoantibody associations depend on the definition: results from the 1000 Faces of Lupus cohort. *Semin. Arthritis Rheum.* **42**, 179–185 (2012).
- Kozora, E. et al. Immune function and brain abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* **21**, 402–411 (2012).
- The American College of Rheumatology. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* **42**, 599–608 (1999).
- Hanly, J. G. et al. Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 529–535 (2010).
- Mok, C. C., Lau, C. S. & Wong, R. W. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **28**, 766–771 (2001).
- Ho, R. C. et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.* **15**, 124–138 (2016).
- Steup-Beekman, G. M. et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: epidemiology and radiology pointing to an immune-mediated cause. *Ann. Rheum. Dis.* **72** (Suppl. 2), ii76–ii79 (2013).
- Bujan, S. et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann. Rheum. Dis.* **62**, 859–865 (2003).
- Govoni, M. et al. Factors and comorbidities associated with first neuropsychiatric event in systemic lupus erythematosus: does a risk profile exist? A large multicentre retrospective cross-sectional study on 959 Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* **51**, 157–168 (2012).
- Govoni, M. et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J. Autoimmun.* **74**, 41–72 (2016).
- Hanly, J. G. et al. Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus: results from an international inception cohort study. *Arthritis Care Res.* **70**, 1478–1487 (2018).
- Mikdashy, J. & Handwerker, B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. *Rheumatology (Oxford)* **43**, 1555–1560 (2004).
- Brey, R. L., Gharavi, A. E. & Lockshin, M. D.



- Neurologic complications of antiphospholipid antibodies. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* **19**, 833–850 (1993).
17. Ellis, S. G. & Verity, M. A. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin. Arthritis Rheum.* **8**, 212–221 (1979).
  18. Hanly, J. G. et al. Prospective study of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **36**, 1449–1459 (2009).
  19. Bertias, G. K. et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2074–2082 (2010).
  20. Cohen, D. et al. Brain histopathology in patients with systemic lupus erythematosus: identification of lesions associated with clinical neuropsychiatric lupus syndromes and the role of complement. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 77–86 (2017).
  21. Luyendijk, J. et al. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: lessons learned from magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* **63**, 722–732 (2011).
  22. Hanly, J. G., Kozora, E., Beyea, S. & Birnbaum, J. Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: current status and future directions. *Arthritis Rheumatol.* **71**, 33–42 (2018).
  23. Bortoluzzi, A., Scire, C. A. & Govoni, M. Attribution of neuropsychiatric manifestations to systemic lupus erythematosus. *Front. Med.* **5**, 68 (2018).
  24. Hanly, J. G. et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* **56**, 265–273 (2007).
  25. Hanly, J. G. et al. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* **59**, 721–729 (2008).
  26. Bortoluzzi, A. et al. Development and validation of a new algorithm for attribution of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **54**, 891–898 (2015).
  27. Magro-Checa, C. et al. Value of multidisciplinary reassessment in attribution of neuropsychiatric events to systemic lupus erythematosus: prospective data from the Leiden NPSLE cohort. *Rheumatology (Oxford)* **56**, 1676–1683 (2017).
  28. Castillo-Gomez, E. et al. All naturally occurring autoantibodies against the NMDA receptor subunit NR1 have pathogenic potential irrespective of epitope and immunoglobulin class. *Mol. Psychiatry* **22**, 1776–1784 (2017).
  29. Kowal, C. et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 19854–19859 (2006).
  30. Bravo-Zehnder, M. et al. Anti-ribosomal P protein autoantibodies from patients with neuropsychiatric lupus impair memory in mice. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 204–214 (2015).
  31. Du, Y., Sanam, S., Kate, K. & Mohan, C. Animal models of lupus and lupus nephritis. *Curr. Pharm. Des.* **21**, 2320–2349 (2015).
  32. Kier, A. B. Clinical neurology and brain histopathology in NZB/NZW F1 lupus mice. *J. Comp. Pathol.* **102**, 165–177 (1990).
  33. Leung, J. W., Lau, B. W., Chan, V. S., Lau, C. S. & So, K. F. Abnormal increase of neuronal precursor cells and exacerbated neuroinflammation in the corpus callosum in murine model of systemic lupus erythematosus. *Restor. Neurol. Neurosci.* **34**, 443–453 (2016).
  34. Ballouk, D. A. Neuroimmunopathology in a murine model of neuropsychiatric lupus. *Brain Res. Rev.* **54**, 67–79 (2007).
  35. Williams, S., Stafford, P. & Hoffman, S. A. Diagnosis and early detection of CNS-SLE in MRL/lpr mice using peptide microarrays. *BMC Immunol.* **15**, 23 (2014).
  36. Han, J. H. et al. Expression of an anti-RNA autoantibody in a mouse model of SLE increases neutrophil and monocyte numbers as well as IFN- $\lambda$  expression. *Eur. J. Immunol.* **44**, 215–226 (2014).
  37. McDonald, G. et al. Accelerated systemic autoimmunity in the absence of somatic hypermutation in 564lgi: a mouse model of systemic lupus with knocked-in heavy and light chain genes. *Front. Immunol.* **8**, 1094 (2017).
  38. Bialas, A. R. et al. Microglia-dependent synapse loss in type I interferon-mediated lupus. *Nature* **546**, 539–543 (2017).
  39. Shi, D. et al. FTY720 attenuates behavioral deficits in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Brain Behav. Immun.* **70**, 293–304 (2018).
  40. de Amorim, L. C., Maia, F. M. & Rodrigues, C. E. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus* **26**, 529–536 (2017).
  41. Sarbu, N. et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. *Autoimmun. Rev.* **14**, 153–159 (2015).
  42. Merali, Z., Huang, K., Mikulis, D., Silver, F. & Kassner, A. Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke. *PLOS ONE* **12**, e0171558 (2017).
  43. Kuntz, M. et al. Stroke-induced brain parenchymal injury drives blood-brain barrier early leakage kinetics: a combined in vivo/in vitro study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **34**, 95–107 (2014).
  44. Knowland, D. et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron* **82**, 603–617 (2014).
  45. Rochfort, K. D. & Cummins, P. M. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. *Biochem. Soc. Trans.* **43**, 702–706 (2015).
  46. Dimitrijevic, O. B., Stamatovic, S. M., Keep, R. F. & Andjelkovic, A. V. Absence of the chemokine receptor CCR2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice. *Stroke* **38**, 1345–1353 (2007).
  47. Yepes, M. et al. A soluble Fn14-Fc decoy receptor reduces infarct volume in a murine model of cerebral ischemia. *Am. J. Pathol.* **166**, 511–520 (2005).
  48. Salahuddin, T. S., Kalimo, H., Johansson, B. B. & Olsson, Y. Observations on exudation of fibrinectin, fibrinogen and albumin in the brain after carotid infusion of hyperosmolar solutions. An immunohistochemical study in the rat indicating long-lasting changes in the brain microenvironment and multifocal nerve cell injuries. *Acta Neuropathol.* **76**, 1–10 (1988).
  49. Wen, J. et al. TNF-like weak inducer of apoptosis promotes blood brain barrier disruption and increases neuronal cell death in MRL/lpr mice. *J. Autoimmun.* **60**, 40–50 (2015).
  50. Fragoso-Loyo, H. et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PLOS ONE* **3**, e3347 (2008).
  51. Omdal, R. et al. Neuropsychiatric disturbances in SLE are associated with antibodies against NMDA receptors. *Eur. J. Neurol.* **12**, 392–398 (2005).
  52. Hirohata, S., Arinuma, Y., Yanagida, T. & Yoshio, T. Blood-brain barrier damages and intrathecal synthesis of anti-N-methyl-D-aspartate receptor NR2 antibodies in diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R77 (2014).
  53. Hirohata, S., Sakuma, Y., Yanagida, T. & Yoshio, T. Association of cerebrospinal fluid anti-Sm antibodies with acute confusional state in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **16**, 450 (2014).
  54. Bonfa, E. et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N. Engl. J. Med.* **317**, 265–271 (1987).
  55. Schneebaum, A. B. et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.* **90**, 54–62 (1991).
  56. Nojima, Y. et al. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **51**, 1053–1055 (1992).
  57. Hammer, C. et al. Neuropsychiatric disease relevance of circulating anti-NMDA receptor autoantibodies depends on blood-brain barrier integrity. *Mol. Psychiatry* **19**, 1143–1149 (2014).
  58. Huerta, P. T., Kowal, C., DeGiorgio, L. A., Volpe, B. T. & Diamond, B. Immunity and behavior: antibodies alter emotion. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **103**, 678–683 (2006).
  59. Kowal, C. et al. Cognition and immunity: antibody impairs memory. *Immunity* **21**, 179–188 (2004).
  60. Lapteva, L. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies, cognitive dysfunction, and depression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **54**, 2505–2514 (2006).
  61. Tumani, H., Huss, A. & Bachhuber, F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. *Handb. Clin. Neurol.* **146**, 21–32 (2017).
  62. Yang, L. et al. Evaluating glymphatic pathway function utilizing clinically relevant intrathecal infusion of CSF tracer. *J. Transl. Med.* **11**, 107 (2013).
  63. Louveau, A. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* **523**, 337–341 (2015).
  64. Baizabal-Carvallo, J. F., Delgado-Marquez, G., Estanol, B. & Garcia-Ramos, G. Clinical characteristics and outcomes of the meningitides in systemic lupus erythematosus. *Eur. Neurol.* **61**, 143–148 (2009).
  65. Kakati, S., Barman, B., Ahmed, S. U. & Hussain, M. Neurological manifestations in systemic lupus erythematosus: a single centre study from North East India. *J. Clin. Diagn. Res.* **11**, OC05–OC09 (2017).
  66. Yelehe-Okouma, M., Czmiel-Garon, J., Pape, E., Petitpain, N. & Gillet, P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fund. Clin. Pharmacol.* **32**, 252–260 (2018).
  67. van Veen, K. E. B., Brouwer, M. C., van der Ende, A. & van de Beek, D. Bacterial meningitis in patients using immunosuppressive medication: a population-based prospective nationwide study. *J. Neuroimmune Pharmacol.* **12**, 213–218 (2017).
  68. Reboldi, A. et al. C-chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat. Immunol.* **10**, 514–523 (2009).
  69. Baruch, K. et al. Aging. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science* **346**, 89–93 (2014).
  70. Atkins, C. J., Kondon, J. J., Quismorio, F. P. & Friou, G. J. The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.* **76**, 65–72 (1972).
  71. Sher, J. H. & Pertschuk, L. P. Immunoglobulin G deposits in the choroid plexus of a child with systemic lupus erythematosus. *J. Pediatr.* **85**, 385–387 (1974).
  72. Gershwin, M. E., Hyman, L. R. & Steinberg, A. D. The choroid plexus in CNS involvement of systemic lupus erythematosus. *J. Pediatr.* **87**, 588–590 (1975).
  73. Boyer, R. S., Sun, N. C., Verity, A., Nies, K. M. & Louie, J. S. Immunoperoxidase staining of the choroid plexus in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **7**, 645–650 (1980).

74. Amaro, E. Jr & Scheinberg, M. Onset of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus and selective involvement of the choroid plexus. *J. Rheumatol.* **36**, 2554–2555 (2009).
75. Stock, A., Wen, J., Doerner, J. & Putterman, C. Neuropsychiatric lupus occurs independently of systemic autoimmunity. *J. Immunol.* **194**, 2 (2015).
76. James, W. G., Hutchinson, P., Bullard, D. C. & Hickey, M. J. Cerebral leucocyte infiltration in lupusprone MRL/MpJ-fas lpr mice — roles of intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin. *Clin. Exp. Immunol.* **144**, 299–308 (2006).
77. Ma, X., Foster, J. & Sakic, B. Distribution and prevalence of leukocyte phenotypes in brains of lupus-prone mice. *J. Neuroimmunol.* **179**, 26–36 (2006).
78. Ballok, D. A., Ma, X., Denburg, J. A., Arseneault, L. & Sakic, B. Ibuprofen fails to prevent brain pathology in a model of neuropsychiatric lupus. *J. Rheumatol.* **33**, 2199–2213 (2006).
79. Gelb, S., Stock, A. D., Anzi, S., Putterman, C. & Ben-Zvi, A. Mechanisms of neuropsychiatric lupus: the relative roles of the blood-cerebrospinal fluid barrier versus blood-brain barrier. *J. Autoimmun.* **91**, 34–44 (2018).
80. Stock, A. D., Gelb, S., Pasternak, O., Ben-Zvi, A. & Putterman, C. The blood brain barrier and neuropsychiatric lupus: new perspectives in light of advances in understanding the neuroimmune interface. *Autoimmun. Rev.* **16**, 612–619 (2017).
81. Schreiber, K. et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers* **4**, 18005 (2018).
82. Gao, C. et al. Thrombotic role of blood and endothelial cells in uremia through phosphatidylserine exposure and microparticle release. *PLOS ONE* **10**, e0142835b (2015).
83. Giannakopoulos, B. & Krilis, S. A. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1033–1044 (2013).
84. Narshi, C. B., Giles, I. P. & Rahman, A. The endothelium: an interface between autoimmunity and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus? *Lupus* **20**, 5–13 (2011).
85. Kittner, S. J. & Gorelick, P. B. Antiphospholipid antibodies and stroke: an epidemiological perspective. *Stroke* **23**, 119–22 (1992).
86. Andrade, R. M. et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 829–834 (2008).
87. Appenzeller, S., Cendes, F. & Costalat, L. T. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology* **63**, 1808–1812 (2004).
88. McLaurin, E. Y., Holliday, S. L., Williams, P. & Brey, R. L. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* **64**, 297–303 (2005).
89. Mok, M. Y. et al. Antiphospholipid antibody profiles and their clinical associations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **32**, 622–628 (2005).
90. Sanna, G. et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* **30**, 985–992 (2003).
91. Tomietto, P. et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **57**, 1461–1472 (2007).
92. Katzav, A. et al. Antibody-specific behavioral effects: intracerebroventricular injection of antiphospholipid antibodies induces hyperactive behavior while antiribosomal-P antibodies induces depression and smell deficits in mice. *J. Neuroimmunol.* **272**, 10–15 (2014).
93. Chi, O. Z., Hunter, C., Liu, X. & Weiss, H. R. Effects of exogenous excitatory amino acid neurotransmitters on blood-brain barrier disruption in focal cerebral ischemia. *Neurochem. Res.* **34**, 1249–1254 (2009).
94. Du, H., Chen, M., Zhang, Y., Zhao, M. H. & Wang, H. Y. Cross-reaction of anti-DNA autoantibodies with membrane proteins of human glomerular mesangial cells in sera from patients with lupus nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* **145**, 21–27 (2006).
95. Zhao, Z. et al. Cross-reactivity of human lupus anti-DNA antibodies with alpha-actinin and nephritogenic potential. *Arthritis Rheum.* **52**, 522–530 (2005).
96. DeGiorgio, L. A. et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat. Med.* **7**, 1189–1193 (2001).
97. Faust, T. W. et al. Neurotoxic lupus autoantibodies alter brain function through two distinct mechanisms. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **107**, 18569–18574 (2010).
98. Gao, H. X. et al. Depression is an early disease manifestation in lupus-prone MRL/lpr mice. *J. Neuroimmunol.* **207**, 45–56 (2009).
99. Arinuma, Y., Yanagida, T. & Hirohata, S. Association of cerebrospinal fluid anti-NR2 glutamate receptor antibodies with diffuse neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **58**, 1130–1135 (2008).
100. Kozora, E. et al. Antibodies against N-methyl-D-aspartate receptors in patients with systemic lupus erythematosus without major neuropsychiatric syndromes. *J. Neurol. Sci.* **295**, 87–91 (2010).
101. Petri, M. et al. Depression and cognitive impairment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **37**, 2032–2038 (2010).
102. Brimberg, L. et al. Antibodies as mediators of brain pathology. *Trends Immunol.* **36**, 709–724 (2015).
103. Husebye, E. S. et al. Autoantibodies to a NR2A peptide of the glutamate/NMDA receptor in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 1210–1213 (2005).
104. Nestor, J. et al. Lupus antibodies induce behavioral changes mediated by microglia and blocked by ACE inhibitors. *J. Exp. Med.* **215**, 2554–2566 (2018).
105. Eber, T., Chapman, J. & Shoenfeld, Y. Anti-ribosomal P-protein and its role in psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: myth or reality? *Lupus* **14**, 571–575 (2005).
106. Tzioufas, A. G. et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann. Rheum. Dis.* **59**, 99–104 (2000).
107. Moscovitch, S. D., Szyper-Kravitz, M. & Shoenfeld, Y. Autoimmune pathology accounts for common manifestations in a wide range of neuro-psychiatric disorders: the olfactory and immune system interrelationship. *Clin. Immunol.* **130**, 235–243 (2009).
108. Yoshio, T. et al. Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **22**, 1681–1687 (1995).
109. Katzav, A. et al. Induction of autoimmune depression in mice by anti-ribosomal P antibodies via the limbic system. *Arthritis Rheum.* **56**, 938–948 (2007).
110. Katzav, A. et al. Anti-P ribosomal antibodies induce defect in smell capability in a model of CNS-SLE (depression). *J. Autoimmun.* **31**, 393–398 (2008).
111. Perricone, C. et al. Smell and autoimmunity: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* **45**, 87–96 (2013).
112. Song, C. & Leonard, B. E. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **29**, 627–647 (2005).
113. Elkon, K. B., Parnassa, A. P. & Foster, C. L. Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J. Exp. Med.* **162**, 459–471 (1985).
114. Segovia-Miranda, F. et al. Pathogenicity of lupus antiribosomal P antibodies: role of cross-reacting neuronal surface P antigen in glutamatergic transmission and plasticity in a mouse model. *Arthritis Rheumatol.* **67**, 1598–1610 (2015).
115. Nagai, T., Yanagida, T. & Hirohata, S. Anti-ribosomal P protein antibody induces Th1 responses by enhancing the production of IL-12 in activated monocytes. *Mod. Rheumatol.* **21**, 57–62 (2011).
116. Lennon, V. A., Kryzer, T. J., Pittock, S. J., Verkman, A. S. & Hinson, S. R. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J. Exp. Med.* **202**, 473–477 (2005).
117. Dellavance, A. et al. Anti-aquaporin-4 antibodies in the context of assorted immune-mediated diseases. *Eur. J. Neurol.* **19**, 248–252 (2012).
118. Verkman, A. S., Phuan, P. W., Asavapanumas, N. & Tradtrantip, L. Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO. *Brain Pathol.* **23**, 684–695 (2013).
119. Waters, P. et al. Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica and longitudinally extensive transverse myelitis. *Arch. Neurol.* **65**, 913–919 (2008).
120. Waters, P. J. et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* **78**, 665–671 (2012).
121. Mader, S. et al. Understanding the antibody repertoire in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and neuromyelitis optica spectrum disorder: do they share common targets? *Arthritis Rheumatol.* **70**, 277–286 (2018).
122. Bradl, M. et al. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann. Neurol.* **66**, 630–643 (2009).
123. Shimizu, F. et al. Glucose-regulated protein 78 autoantibody associates with blood-brain barrier disruption in neuromyelitis optica. *Sci. Transl. Med.* **9**, eaai9111 (2017).
124. Alexopoulos, H. et al. Anti-aquaporin-4 autoantibodies in systemic lupus erythematosus persist for years and induce astrocytic cytotoxicity but not CNS disease. *J. Neuroimmunol.* **289**, 8–11 (2015).
125. Conti, F. et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res. Ther.* **6**, R366–R372 (2004).
126. Song, J., Park, Y. B., Lee, W. K., Lee, K. H. & Lee, S. K. Clinical associations of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.* **20**, 1–7 (2000).
127. Nara, H., Okamoto, H., Minota, S. & Yoshio, T. Mouse monoclonal anti-human thrombomodulin antibodies bind to and activate endothelial cells through NF- $\kappa$ B activation in vitro. *Arthritis Rheum.* **54**, 1629–1637 (2006).
128. Frampton, G. et al. Identification of candidate endothelial cell autoantigens in systemic lupus erythematosus using a molecular cloning strategy: a role for ribosomal P protein P0 as an endothelial cell autoantigen. *Rheumatology (Oxford)* **39**, 1114–1120 (2000).
129. Williams, R. C. Jr., Sugiura, K. & Tan, E. M. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **50**, 1239–1247 (2004).
130. Yamada, Y. et al. Antibodies to microtubule-associated protein-2 in the cerebrospinal fluid are a useful diagnostic biomarker for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheum.* **26**, 562–568 (2016).
131. Matsui, T. et al. Identification of novel keratinocytesecreted peptides dermokine- $\alpha$ /beta and a new stratified epithelium-secreted protein gene complex on human chromosome 19q13.1. *Genomics* **84**, 384–397 (2004).
132. Park, G. T., Lim, S. E., Jang, S. I. & Morasso, M. I. Suprabasin, a novel epidermal differentiation marker

- and potential cornified envelope precursor. *J. Biol. Chem.* **277**, 45195–45202 (2002).
133. Ichinose, K. et al. Novel anti-suprabasin antibodies may contribute to the pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.* **193**, 123–130 (2018).
  134. James, W. C., Bullard, D. C. & Hickey, M. J. Critical role of the alpha 4 integrin/VCAM-1 pathway in cerebral leukocyte trafficking in lupus-prone MRL/fas (lpr) mice. *J. Immunol.* **170**, 520–527 (2003).
  135. Crispin, J. C. et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J. Immunol.* **181**, 8761–8766 (2008).
  136. Shivakumar, S., Tsokos, G. C. & Datta, S. K. T cell receptor alpha/beta expressing double-negative (CD4–/CD8–) and CD4+T helper cells in humans augment the production of pathogenic anti-DNA autoantibodies associated with lupus nephritis. *J. Immunol.* **143**, 103–112 (1989).
  137. Jain, S., Stock, A., Macian, F. & Putterman, C. A distinct T follicular helper cell subset infiltrates the brain in murine neuropsychiatric lupus. *Front. Immunol.* **9**, 487 (2018).
  138. Crispin, J. C. et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol. Med.* **16**, 47–57 (2010).
  139. Chalmers, S. A. et al. Macrophage depletion ameliorates nephritis induced by pathogenic antibodies. *J. Autoimmun.* **57**, 42–52 (2015).
  140. Menke, J. et al. Sunlight triggers cutaneous lupus through a CSF-1-dependent mechanism in MRLFas(lpr) mice. *J. Immunol.* **181**, 7367–7379 (2008).
  141. Crupi, R. et al. Reduced adult neurogenesis and altered emotional behaviors in autoimmune-prone B cell activating factor transgenic mice. *Biol. Psychiatry* **67**, 558–566 (2010).
  142. Mondal, T. K., Saha, S. K., Miller, V. M., Seegal, R. F. & Lawrence, D. A. Autoantibody-mediated neuroinflammation: pathogenesis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in the NZM88 murine model. *Brain Behav. Immun.* **22**, 949–959 (2008).
  143. Chalmers, S. A. et al. Highly selective inhibition of Bruton's tyrosine kinase attenuates skin and brain disease in murine lupus. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 10 (2018).
  144. Hanly, J. G., Walsh, N. M. & Sangalang, V. Brain pathology in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **19**, 732–741 (1992).
  145. Duprez, T., Nzeusseu, A., Peeters, A. & Houssiau, F. A. Selective involvement of the choroid plexus on cerebral magnetic resonance images: a new radiological sign in patients with systemic lupus erythematosus with neurological symptoms. *J. Rheumatol.* **28**, 387–391 (2001).
  146. Li, Y. et al. Behavioral deficits are accompanied by immunological and neurochemical changes in a mouse model for neuropsychiatric lupus (NP-SLE). *Int. J. Mol. Sci.* **16**, 15150–15171 (2015).
  147. Shiozawa, S., Kuroki, Y., Kim, M., Hirohata, S. & Ogino, T. Interferon- $\alpha$  in lupus psychosis. *Arthritis Rheum.* **35**, 417–422 (1992).
  148. Fragoso-Loyo, H., Atisha-Fregoso, Y., Llorente, L. & Sanchez-Guerrero, J. Inflammatory profile in cerebrospinal fluid of patients with headache as a manifestation of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* **52**, 2218–2222 (2013).
  149. Santer, D. M., Yoshio, T., Minota, S., Moller, T. & Elkon, K. B. Potent induction of IFN- $\alpha$  and chemokines by autoantibodies in the cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J. Immunol.* **182**, 1192–1201 (2009).
  150. Ronnblom, L., Alm, G. V. & Eloranta, M. L. Type I interferon and lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.* **21**, 471–477 (2009).
  151. Karageorgas, T. P., Tseronis, D. D. & Mavragani, C. P. Activation of type I interferon pathway in systemic lupus erythematosus: association with distinct clinical phenotypes. *J. Biomed. Biotechnol.* **2011**, 273907 (2011).
  152. Yoshio, T. et al. IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF are significantly increased in cerebrospinal fluid but not in sera of patients with central neuropsychiatric lupus erythematosus. *Lupus* **25**, 997–1003 (2016).
  153. Fragoso-Loyo, H., Atisha-Fregoso, Y., Nunez-Alvarez, C. A., Llorente, L. & Sanchez-Guerrero, J. Utility of interferon- $\alpha$  as a biomarker in central neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* **39**, 504–509 (2012).
  154. Wen, J. et al. Inhibiting TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis) signaling ameliorates blood brain barrier integrity and neuronal damage in neuropsychiatric lupus prone MRL/lpr mice. *J. Immunol.* **192**, 1 (2014).
  155. Wen, J. et al. Neuropsychiatric disease in murine lupus is dependent on the TWEAK/Fn14 pathway. *J. Autoimmun.* **43**, 44–54 (2013).
  156. Fragoso-Loyo, H., Atisha-Fregoso, Y., Nunez-Alvarez, C. A. & Llorente, L. Utility of TWEAK to assess neuropsychiatric disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus* **25**, 364–369 (2016).
  157. Katsumata, Y. et al. Diagnostic reliability of cerebrospinal fluid tests for acute confusional state (delirium) in patients with systemic lupus erythematosus: interleukin 6 (IL-6), IL-8, interferon- $\alpha$ , IgG index, and Q-albumin. *J. Rheumatol.* **34**, 2010–2017 (2007).
  158. Hirohata, S. et al. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin. Rheumatol.* **28**, 1319–1323 (2009).
  159. Asano, T. et al. Evaluation of blood-brain barrier function by quotient alpha2 macroglobulin and its relationship with interleukin-6 and complement component 3 levels in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *PLOS ONE* **12**, e0186414 (2017).
  160. Ichinose, K. et al. Distinguishing the cerebrospinal fluid cytokine profile in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus from other autoimmune neurological diseases. *Clin. Immunol.* **157**, 114–120 (2015).
  161. Wang, J. B. et al. Role of IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and IFN- $\gamma$  in pathogenesis of central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**, 16658–16663 (2015).
  162. Plog, B. A. & Nedergaard, M. The glymphatic system in central nervous system health and disease: past, present, and future. *Annu. Rev. Pathol.* **13**, 379–394 (2018).
  163. Gilkeson, G. S. Complement-targeted therapies in lupus. *Curr. Treatm. Opt. Rheumatol.* **1**, 10–18 (2015).
  164. Alexander, J. J., Jacob, A., Bao, L., Macdonald, R. L. & Quigg, R. J. Complement-dependent apoptosis and inflammatory gene changes in murine lupus cerebritis. *J. Immunol.* **175**, 8312–8319 (2005).
  165. Jongen, P. J., Boerbooms, A. M., Lamers, K. J., Raes, B. C. & Vierwinden, G. Diffuse CNS involvement in systemic lupus erythematosus: intrathecal synthesis of the 4th component of complement. *Neurology* **40**, 1593–1596 (1990).
  166. Jongen, P. J. et al. Cerebrospinal fluid C3 and C4 indexes in immunological disorders of the central nervous system. *Acta Neurol. Scand.* **101**, 116–121 (2000).
  167. Sakuma, Y., Nagai, T., Yoshio, T. & Hirohata, S. Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* **27**, 292–297 (2017).
  168. Dobrowolski, C. & Erkan, D. Treatment of antiphospholipid syndrome beyond anticoagulation. *Clin. Immunol.* <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.03.001> (2018).
  169. Kronbichler, A. et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. *Medicine* **93**, e143 (2014).
  170. Shapira, I., Andrade, D., Allen, S. L. & Salmon, J. E. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* **64**, 2719–2723 (2012).
  171. Paul, F., Murphy, O., Pardo, S. & Levy, M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin. Investig. Drugs* **27**, 265–271 (2018).
  172. Lei, H. W. et al. Neuropsychiatric involvement in lupus is associated with the Nogo-a/NGR1 pathway. *J. Neuroimmunol.* **311**, 22–28 (2017).
  173. Wendeln, A. C. et al. Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. *Nature* **556**, 332–338 (2018).
  174. Schrepf, A. et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat. Commun.* **9**, 2243 (2018).
  175. Nystedt, J. et al. Altered white matter microstructure in lupus patients: a diffusion tensor imaging study. *Arthritis Res. Ther.* **20**, 21 (2018).
  176. Ceccarelli, F. et al. Genetic factors in systemic lupus erythematosus: contribution to disease phenotype. *J. Immunol. Res.* **2015**, 745647 (2015).
  177. de Vries, B. et al. *TREX1* gene variant in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1886–1887 (2010).
  178. Namjou, B. et al. Evaluation of the *TREX1* gene in a large multi-ancestral lupus cohort. *Genes Immun.* **12**, 270–279 (2011).
  179. Lundstrom, E. et al. *HLA-DRB1\*04/\*13* alleles are associated with vascular disease and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1018–1025 (2013).
  180. Rullo, O. J. & Tsao, B. P. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **72** (Suppl. 2), ii56–ii61 (2013).
  181. Koga, M. et al. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J. Hum. Gen.* **56**, 503–507 (2011).
  182. Barile-Fabris, L. et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 620–625 (2005).
  183. Mok, C. C., Lau, C. S. & Wong, R. W. Treatment of lupus psychosis with oral cyclophosphamide followed by azathioprine maintenance: an open-label study. *Am. J. Med.* **115**, 59–62 (2003).
  184. Tokunaga, M. et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 470–475 (2007).
  185. Dale, R. C. et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* **83**, 142–150 (2014).
  186. Jacob, A. et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch. Neurol.* **65**, 1443–1448 (2008).
  187. Pranzatelli, M. R. et al. Rituximab (anti-CD20) adjunctive therapy for opsoclonus-myoclonus syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **28**, 585–593 (2006).
  188. Titulaer, M. J. et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* **12**, 157–165 (2013).
  189. Manzi, S. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1833–1838 (2012).
  190. Hanly, J. G. in *Systemic Lupus Erythematosus* 5th edn (ed. Lahita, R. G.) 727–746 (Elsevier, 2005).
  191. Erkan, D., Salmon, J. & Lockshin, M. in *Kelley and*



- Firestein's Textbook of Rheumatology* (ed. Firestein, G. S.) 1389–1399 (Elsevier, 2017).
192. Meroni, P. L. et al. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti- $\beta$ 2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum.* **44**, 2870–2878 (2001).
  193. Jung, H. et al. The protective effect of antimalarial drugs on thrombovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **62**, 863–868 (2010).
  194. Cervera, R. CAPS Registry. *Lupus* **21**, 755–757 (2012).
  195. Furie, R. et al. Anifrolumab, an anti-interferon-alpha receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 376–386 (2017).
  196. Chitu, V. & Stanley, E. R. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.* **18**, 39–48 (2006).
  197. Chalmers, S. A. et al. CSF-1R inhibition attenuates renal and neuropsychiatric disease in murine lupus. *Clin. Immunol.* **185**, 100–108 (2017).
  198. Hendriks, R. W. Drug discovery: new Btk inhibitor holds promise. *Nat. Chem. Biol.* **7**, 4–5 (2011).
  199. Jongstra-Bilen, J. et al. Dual functions of Bruton's tyrosine kinase and Tec kinase during Fc $\gamma$  receptor-induced signaling and phagocytosis. *J. Immunol.* **181**, 288–298 (2008).
  200. Ni Gabhann, J. et al. Btk regulates macrophage polarization in response to lipopolysaccharide. *PLOS ONE* **9**, e85834 (2014).
  201. Chalmers, S. A. et al. Therapeutic blockade of immune complex-mediated glomerulonephritis by highly selective inhibition of Bruton's tyrosine kinase. *Sci. Rep.* **6**, 26164 (2016).
  202. Mina-Osorio, P. et al. Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB  $\times$  NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* **65**, 2380–2391 (2013).
  203. Rankin, A. L. et al. Selective inhibition of BTK prevents murine lupus and antibody-mediated glomerulonephritis. *J. Immunol.* **191**, 4540–4550 (2013).
  204. Byrd, J. C. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **369**, 32–42 (2013).
  205. Zardi, E. M., Taccone, A., Marigliano, B., Margiotta, D. P. & Afeltra, A. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: tools for the diagnosis. *Autoimmun. Rev.* **13**, 831–839 (2014).
  206. Kivity, S., Agmon-Levin, N., Zandman-Goddard, G., Chapman, J. & Shoenfeld, Y. Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med.* **13**, 43 (2015).
  207. Zhang, L., Fu, T., Yin, R., Zhang, Q. & Shen, B. Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **17**, 70 (2017).
  208. Torreggiani, S. et al. Chorea, a little-known manifestation in systemic lupus erythematosus: short literature review and four case reports. *Pediatr. Rheumatol.* **11**, 36 (2013).
  209. Li, X. Y., Xiao, H. B. & Pai, P. Myelitis in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Neurosci.* **44**, 18–22 (2017).
  210. Piga, M. et al. Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun. Rev.* **16**, 244–252 (2017).
  211. Fragoso-Loyo, H. et al. Interleukin-6 and chemokines in the neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **56**, 1242–1250 (2007).
  212. Dellalibera-Joviliano, R., Dos Reis, M. L., Cunha Fde, Q. & Donadi, E. A. Kinins and cytokines in plasma and cerebrospinal fluid of patients with neuropsychiatric lupus. *J. Rheumatol.* **30**, 485–492 (2003).
  213. Baraczka, K., Nekam, K., Pozsonyi, T., Szuts, I. & Ormos, G. Investigation of cytokine (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, interleukin-10) concentrations in the cerebrospinal fluid of female patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Neurol.* **11**, 37–42 (2004).
  214. Quaresma, M. V. et al. Anti-TNF- $\alpha$  and hydralazine drug-induced lupus. *An. Bras. Dermatol.* **90**, 125–129 (2015).
  215. Groom, J. R. et al. BAFF and MyD88 signals promote a lupus-like disease independent of T cells. *J. Exp. Med.* **204**, 1959–1971 (2007).
  216. Zhang, J. et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* **166**, 6–10 (2001).
  217. Crow, M. K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J. Immunol.* **192**, 5459–5468 (2014).
  218. Baechler, E. C., Gregersen, P. K. & Behrens, T. W. The emerging role of interferon in human systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Immunol.* **16**, 801–807 (2004).
  219. Wichers, M. & Maes, M. The psychoneuroimmunopathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **5**, 375–388 (2002).
  220. Stock, A. D., Wen, J. & Putterman, C. Neuropsychiatric lupus, the blood brain barrier, and the TWEAK/Fn14 pathway. *Front. Immunol.* **4**, 484 (2013).
  221. Ronnblom, L. & Elkon, K. B. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nat. Rev. Rheumatol.* **6**, 339–347 (2010).

## 致谢

N.S. was supported by the Hospital for Special Surgery Research Institute Rheumatology Training Program grant (T32 AR071302). A.D.S. was supported by the Albert Einstein College of Medicine Medical Scientist Training grant (T32-GM007822). C.P. was supported by an R01 grant from the US National Institute of Arthritis and Musculoskeletal Diseases (AR065594).

## 作者贡献

All authors researched the data for the article and contributed to discussions of its content as well as the writing and review or editing of the manuscript before submission.

## 利益冲突

C.P. declares that he has received research funding from Biogen Idec for studies of the TNF-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) pathway and from Boehringer Ingelheim for studies of tyrosine-protein kinase BTK inhibition in animal models of lupus. N.S. and A.D.S. declare no competing interests.

## 出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 审稿人信息

*Nature Reviews Rheumatology* thanks S. Hirohata and the other anonymous reviewers, for their contribution to the peer review of this work.

翻译: 张上珠 (北京协和医院)

审校: 李梦涛 (北京协和医院)



# 银屑病指 / 趾炎的病理生理学、评估及治疗

## Pathophysiology, assessment and treatment of psoriatic dactylitis

Dennis McGonagle<sup>1,2\*</sup>, Ai Lyn Tan<sup>1,2</sup>, Abdulla Wataad<sup>2,3,4</sup> 和 Philip Helliwell<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Chapel Allerton Hospital, Leeds, UK.

<sup>2</sup>Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, UK.

<sup>3</sup>Department of Medicine 'B', Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel.

<sup>4</sup>Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel.

<sup>5</sup>Rheumatology department, Bradford Hospitals NHS Foundation Trust, Bradford, UK.

\*e-mail: d.g.mcgonagle@leeds.ac.uk

<https://doi.org/10.1038/s41584-018-0147-9>

**摘要:** 指 / 趾炎是指手指或足趾的弥漫性肿胀, 常常与潜在的炎症反应或浸润性疾病相关。银屑病关节炎 (PsA) 是引起指 / 趾炎最常见的疾病。对于银屑病相关的指 / 趾炎的发病机制的了解主要来源于 PsA 的实验动物模型、影像学进展及一些临床研究。越来越多的 PsA 临床研究将指 / 趾炎作为重要的次要结局指标。这些研究表明细胞因子参与驱动了多处的指 / 趾微观解剖学病变。考虑到促炎因子的重要性, 对指 / 趾炎的发病机制最好的理解是机体在应对生物力学压力或损伤时产生了异常的初始固有免疫应答, 随后获得性免疫调节机制将指 / 趾炎的炎症反应进行放大。关于指 / 趾炎的治疗方面, 目前尚无将指 / 趾炎作为主要结局变量的研究, 因而当前对于治疗的相关了解主要来源于将指 / 趾炎作为次要结局变量的研究中。

指 / 趾炎是指手指或足趾的弥漫性肿胀, 常常与潜在的炎症反应或浸润性疾病相关。这个词源于希腊语“daktylos”, 意指手指。约有一半的 PsA 患者在病程的不同阶段 (尤其是疾病的早期) 都出现过不同程度的指 / 趾炎<sup>[1]</sup>, 同时指 / 趾炎也可出现在其他类型的脊柱关节炎 (SpA) 患者中 (方框 1), 包括反应性关节炎及未分化 SpA<sup>[2]</sup> 等。

术语“腊肠指 / 趾”常常被用于描述指 / 趾炎的典型手指或足趾弥漫性肿胀的病理改变<sup>[3]</sup>。指 / 趾炎也可被认为是掌指关节 (MCP)、近端指间关节 (PIP)、远端指间关节 (DIP) 以及指 / 趾簇 (digital tuft, 图 1) 之间的软组织的广泛的弥漫均匀的肿胀, 以至于实际的关节肿胀并不能被单独识别<sup>[4]</sup>。MCP 或 DIP 不受累的手指 / 趾的肿胀也可被称作指 / 趾炎, 并且可能有相同的病理生理学机制。

银屑病关节炎的分类标准 (CASPAR)<sup>[5]</sup> 以及国际脊柱关节炎评估协会 (ASAS)<sup>[6]</sup> 都将指 / 趾炎纳入了 SpA (包括 PsA 在内) 的分类标准中, 进一步证实了指 / 趾炎对于 SpA 诊断的重要性。此外, 指 / 趾炎似乎还有一定的判断预后的价值, 包括对于手指或足趾的受累预后以及对于 PsA 整体的预后判断<sup>[7]</sup>。指 / 趾炎可损害基础运动功能, 影响患者的日常生活<sup>[8]</sup>, 其临床意义应得到重视。

自从认识到附着点炎与指 / 趾炎的发病机制<sup>[9,10]</sup> 的相关性后, 对于指 / 趾炎的显微解剖学、发病机制及治疗选择的研究取得了一定的进展。动物模型研究以及患者的临床治疗反应显示了促炎因子及多种免疫细胞在指 / 趾炎的

发病中占据了主导地位。

### 银屑病关节炎的指 / 趾炎

指 / 趾炎是 PsA 的一种特征性的骨骼肌肉损伤 (图 2)。一项纳入 537 例 PsA 患者的研究显示其中 260 例患者都患有不同程度的指 / 趾炎, 而其中几乎 70% 的患者都是在病程的初期出现了指 / 趾炎的表现<sup>[7]</sup>, 而对于患有指 / 趾炎的患者其影像学损伤也多于没有指 / 趾炎的患者<sup>[7]</sup>。该研究显示了指 / 趾炎在 PsA 中的重要性。而同时期的一些运用 TNF 抑制剂或 IL-17-IL-23 轴抑制剂 (表 1) 治疗 PsA 的临床研究中, 指 / 趾炎的患病率可达到 50% 以上, 而这些治疗的有效性有可能阻断指 / 趾炎的自然进展, 减少关节损伤<sup>[7]</sup>。

### 指 / 趾炎的类型及诱因

指 / 趾炎更常累及足趾, 常常是不对称受累<sup>[7]</sup>。当累及手指时, 常常更容易累及优势手的食指<sup>[7]</sup>。而在足部, 最常累及第四脚趾, 而究其原因主要是基于其大小较小, 及相较于第一和第五足趾其位于解剖保护位置<sup>[7]</sup>。足趾较手指更易受累以及手指受累的规律显示某些损伤或外伤可能会诱发指 / 趾炎。Koebner 现象是指银屑病或其他皮肤疾病在皮肤受到损伤或外伤时可引起相应的皮肤病变<sup>[11]</sup>。而将此现象衍生到骨骼, 则称为“深部 koebner 现象”<sup>[12]</sup>。有研究报道深部 koebner 现象参与了 PsA 的发病, 对同卵双胞胎的研究显示对于 PsA 具有遗传易感性的患者, 创伤

### 方框 1 非 PsA 相关指 / 趾炎

引起非 PsA 相关的指 / 趾炎的原因包括浸润性肉芽肿病，如结节病和结核感染，晶体性关节炎如痛风。这些疾病可能都涉及同时发生在包括骨髓、骨膜、软组织和皮肤在内的多个组织的炎症反应<sup>[1,4]</sup>。儿童指 / 趾炎可由镰状红细胞贫血症引起，该病的主要异常表现为骨微血管血栓形成和缺血性坏死<sup>[81]</sup>。这种情况尤其值得注意，因为这种异常只与骨的炎症事件相关，而这种骨的病变可能诱发骨膜和周围软组织的炎症反应。严重的骨膜和周围软组织的炎症反应也是骨折的特征，可表现为弥漫性的软组织水肿。值得注意的是，弥漫性骨炎也 PsA 的主要特征之一<sup>[82,83]</sup>。事实上，对于指 / 趾炎患者，采用 MRI 可检测出反映骨炎的骨髓水肿<sup>[37,84]</sup>。因此，骨炎以及相关的骨膜炎可能是 PsA 软组织水肿的容易被忽视的主要促进因素之一（图 2）。弥漫性银屑病关节炎和相关的附着点炎之间也存在着强烈的联系<sup>[83]</sup>。在其他疾病（指 / 趾炎可能是由骨病变诱发）观察到的这些结果证实了指 / 趾炎发病机制的多面性。

可诱发指 / 趾炎<sup>[13]</sup>。

生物力学压力被充分证实为 SpA 的起始因素，尤其是在一些概念验证研究中，如在 SpA 的小鼠模型中发现骨骼机械张力可引起附着点炎和新骨的形成<sup>[14,15]</sup>。而物理损伤与 PsA 的关联在人体中也得到了证实<sup>[16]</sup>。此外，在 SpA 动物模型中发现物理压力的增加可诱发类似于 PsA 表现的实验性关节炎<sup>[14]</sup>。然而，PsA 患者是否患指 / 趾炎的原因<sup>[17]</sup>，脚趾下压力（通过精确电子系统如足印测量平台测量）的不同并不能解释，而剪切力和穿鞋的影响可能是引起该差别的原因。

### 指 / 趾炎的评分方法

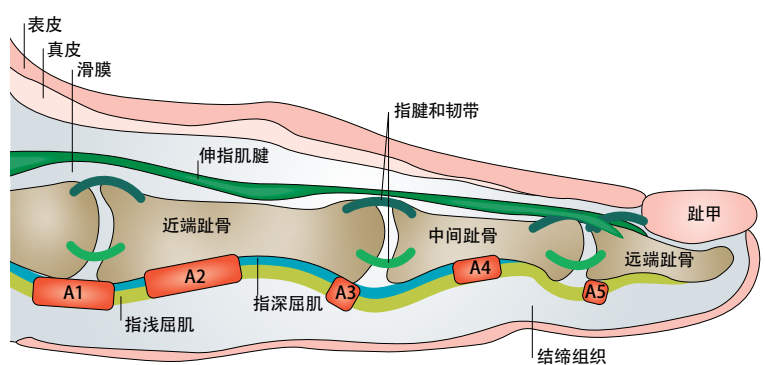
指 / 趾炎除了被 CASPAR 纳入到 PsA 的分类标准外<sup>[5]</sup>，在过去几年中也越来越多的被纳入到 PsA 的结局变量指标中<sup>[18]</sup>。在包括复合银屑病活动指数（CPDAI）及银屑病关节炎疾病活动评分（PASDAS）等在内的大多数结局指标中<sup>[19,20]</sup>，指 / 趾炎评分都是重要的一项。在临床研究中，有几种常用的评估指 / 趾炎的方法<sup>[21]</sup>（见表 1）。最直接的方式是计数受累指 / 趾数（范围 0~20）<sup>[19,22]</sup>。这种方法虽然操作起来简单，然而其对于一些有争议的情况尚无统一标准，从而使得其评分者信度可能较低，降低了其可靠性。此外还存在有“冷指 / 趾炎”的情况（方框 2），即患者虽然有指 / 趾肿胀，但并无疼痛或压痛，这种情况一些临床医生并不会将其视为疾病活动的表现。为了避免这个问题，一些研究者对单纯的计数方式进行了改进，通过

对每个指 / 趾关节进行压痛评分的方式，每个关节 0~3 分，组合得分范围 0~60 分<sup>[23,24]</sup>。一项研究中在 Leeds 指 / 趾炎指数（LDI，是一种手指周径和压痛的函数，评估所有受累的指 / 趾）<sup>[25]</sup>和原始版本（仅记录有无压痛）的评估方法的基础上通过测量指 / 趾周径及对压痛进行四点评分分级方式从而对指 / 趾炎进行评估<sup>[26]</sup>。随后的评估皮肤和关节的 PsA 研究结果显示 LDI 可靠<sup>[27]</sup>，在一项纵向观察性研究<sup>[26]</sup>和一项针对赛妥珠单抗治疗 PsA 的干预性研究中<sup>[28]</sup>，LDI 对 PsA 变化是有反应的。

应用这些评分方法需要结合 PsA 患者实际情况考虑，如患者是否肥胖。脂肪组织沉积于指 / 趾处可致使指 / 趾炎难以检测，而在 PsA 患者中肥胖的患病率较高，因而考虑相关的问题尤其重要。基于目前对指 / 趾炎发病机制的理解，从指 / 趾炎病变的弥漫性以及已有的结局指标在研究中的优异表现来看，我们认为构建新的临床结局指标与已有的临床结局指标相比其结果并不会产生实质性的差别。

### 指 / 趾炎的解剖学

尽管指 / 趾炎的临床表现为指 / 趾弥漫性受累，然而影像学所检测到的最特征的表现是屈肌的腱鞘炎。不同于类风湿关节炎（RA），指 / 趾炎的腱鞘炎常常与腱外的弥漫性炎症相关，称为“假性腱鞘炎”<sup>[29]</sup>。屈肌肌腱受到辅助滑车（accessory pulleys）的约束，而后者是完成结合收缩和牵拉的生物物理应力复杂模式的位点，因而被比作“功能性附着点”<sup>[30]</sup>。辅助滑车位于腱鞘和囊外软组织的界面，由于其尺寸较小（图 1），在组织学上难以可视化，但其可能是指 / 趾炎发病机制中的重要结构。高分辨核磁



**图 1 指 / 趾炎的解剖学。** 屈肌腱鞘炎是指 / 趾炎的主要特征之一，而辅助滑车 A1-A5 与屈肌肌腱（指深屈肌和指浅屈肌）之间的解剖关系似乎对屈肌腱鞘炎很重要。随着手指的屈伸，屈肌肌腱（被屈肌腱鞘包裹，图中未显示）在滑轮内移动，从而产生了“功能性附着点”，从而使得炎症可沿着该点扩散至大部分甚至整个手指，引起指 / 趾炎典型的“腊肠”样肿胀。还有许多其他的附着点，包括侧副韧带、围绕指 / 趾的指甲相关的附着点锚定网络等。指 / 趾屈曲时伸肌肌腱压于指 / 趾骨上的位置可能是与背部囊外软组织炎症相关的功能性附着点。

共振 (MRI) 显示在早期指 / 趾炎中存在辅助滑车结构的炎性改变 (图 2c, 2d)。这些滑车结构具有强大的约束力, 可防止屈肌腱在关节屈曲时发生“弓弦现象”, 同时在运动时可维持肌腱接近于骨。人类指 / 趾的解剖学特点使得其在发生指 / 趾炎时指甲永远都有受累, PsA 患者的指 / 趾炎可仅表现为近端和中节指骨受累, 而远端的指 / 趾并不受累。

### 影像学

尽管银屑病指 / 趾炎常常有明显的临床检查异常, 也易于诊断, 但对于一些疾病范围较小或者诊断不清的患者, 尤其是一些 BMI 较高的患者, 影像学检查可提供帮助。对于指 / 趾炎的评估, 目前主要的影像学手段是超声和 MRI。

**超声。**一般而言, 超声可检测到腱鞘炎、囊外炎性反应以辅助滑车的异常等改变<sup>[11, 29, 31, 32]</sup>。一项超声检查研究显示在患有指 / 趾炎的小样本 PsA 患者中, 52% 的受累指 / 趾可检测到皮下水肿以及关节滑膜炎, 而几乎所有的受累指 / 趾都可检测到屈肌腱鞘炎<sup>[31]</sup>。另一篇基于能量多普勒超声的研究显示, 1/4 的患有指 / 趾炎的 PsA 患者存在假性腱鞘炎, 进一步证明了炎症的弥漫性分布<sup>[29]</sup>。

假性腱鞘炎发生于非滑膜软组织中, 并且与辅助滑车相对应, 而后者是弓弦现象 (图 3) 的应力部位 (与约束屈肌肌腱相关)。超声所检测到的腱外软组织炎症和屈肌肌腱插入点的小关节骨赘在 PsA 相关的腱鞘炎中的重要性已显现出来, 而与 RA 相关的腱鞘炎则无关<sup>[32]</sup>。炎症存在于相对无血管的肌腱束和辅助滑车临近的血管软组织中, 这种在屈肌腔隙中的与指 / 趾炎相关的腱外炎症变化规律可被概念化为“着火的绳索” (图 3a)。

一项研究运用了高分辨超声检查对以下几类患者的辅助滑车进行成像, 包括有指 / 趾炎病史的 PsA 患者、无指 / 趾炎病史的 PsA 患者、银屑病患者、RA 患者以及健康个体<sup>[11]</sup>。该研究测试了在手指运动时辅助滑车与屈肌肌腱之间的高物理应力是否会导致辅助滑车的增厚, 而后者则是深部 Koebner 现象中的一环<sup>[11]</sup>。事实上, PsA 患者的辅助滑车是有增厚的, 尤其是有指 / 趾炎病史的患者。总的来说, 这些影像学数据进一步显示在指 / 趾炎发病中具有重要意义的是作为腱鞘炎的起始者的辅助微型滑车, 而不是原来认为的屈肌肌腱插入<sup>[10, 33]</sup>。然而, 指 / 趾炎的弥漫性受累,



**图 2 指 / 趾炎中的附着点炎和骨炎。** a 42 岁女性, PsA 病史 4 年, 右侧第二足趾指 / 趾炎。b 冠状位 T1 加权脂肪抑制相高分辨增强 MRI 可见足趾软组织广泛的炎性改变及骨水肿表现 (星号标示)。c 指 / 趾炎患者中指的手部动态增强 MRI 显示中指处与掌指关节 A1 滑车相对应的增强信号 (箭头标示)。d 轴位图像显示在屈肌肌腱附近的造影剂聚积 (箭头标示)。图 c 和图 d 由日本自治医科大学放射科 H.Sugimoto 提供。

包括弥漫性骨炎, 显示其他组织的病变或异质性的机制都可导致相同的临床结局。

**MRI。** MRI 是一种较好的成像方式选择。对于诊断不明, 或有潜在的原发性骨髓炎或有病因不明的手指软组织肿胀的患者而言, MRI 在骨显像方面要优于超声。

早期的 MRI 和超声的研究结果显示 PsA 相关的指 / 趾炎主要表现包括显著屈肌腱鞘炎, 偶有滑膜炎和软组织水肿, 手足的受累表现类似<sup>[34, 35]</sup>。而使用相同成像方法的后续研究在 PsA 相关的指 / 趾炎中并未检测到附着点炎 (在针对性的寻找附着点炎的情况下), 可能提示这些影像学技术在当时存在分辨率低的问题<sup>[36]</sup>。

在一项纳入 17 例明确诊断为 PsA 相关的指 / 趾炎的患者综合 MRI 研究中, 对 MCP、PIP 及 DIP<sup>[37]</sup> 每个关节的受累严重程度及是否存在九大特征进行了评估。九大特征包括滑膜炎、骨水肿、皮下水肿、屈肌腱鞘炎、足底和 / 或掌侧板和 / 或侧副韧带的炎性改变、拇指及大脚趾的侵蚀性改变和籽骨炎<sup>[37]</sup>。结果显示, 无论指 / 趾是



表 1 指 / 趾炎作为结局变量的临床研究

| 治疗  | 指 / 趾炎评估方法            | 指 / 趾炎基线水平 (纳入研究时起)  | 治疗时间                          | 治疗反应  | 参考文献     |
|---|-----------------------|--|-------------------------------|---|----------|
| 环孢素 A、柳氮磺吡啶、NSAID、糖皮质激素和或镇痛药单用                      | 疼痛和肿胀指 / 趾数           | 99 例患者中 36 例患者 (占 36%) 患有指 / 趾炎  | 6 个月                          | 未报道, 但文中提到有 4 例患者 (4%) 出现了新的指 / 趾炎  | [22]     |
| 英夫利昔单抗或安慰剂 (±稳定剂量的甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特、羟氯喹、金制剂、青霉胺及硫唑嘌呤) | 每个指 / 趾疼痛评分, 范围 0~3   | 50% 的安慰剂治疗组患者及 48% 的英夫利昔单抗 (5 mg/kg) 治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎                                   | 98 周 (16 周时安慰剂组转到英夫利昔单抗组)     | 16 周: 英夫利昔单抗组改善率 85% vs 安慰剂组 29% ( $P<0.001$ ); 50 周时受累指 / 趾数: $0.32 \pm 0.95$ 98 周受累指 / 趾数: $0.19 \pm 0.72$  | [23, 67] |
| 柳氮磺吡啶或安慰剂   | 每个指 / 趾疼痛评分, 范围 0~3   | 未报道  | 36 周                          | 指 / 趾炎评分 (数量) 变化: $-0.5 \pm 4.2$ (柳氮磺吡啶组) vs $-0.9 \pm 4.1$ (安慰剂组); $P=0.43$  | [24]     |
| 赛妥珠单抗或安慰剂 (±稳定剂量的甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特)                   | Leeds 指 / 趾炎指数 [25]   | 25.7% 的安慰剂组患者, 25.4% 的 200 mg 赛妥珠单抗治疗组患者及 28.1% 的 400 mg 赛妥珠单抗治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎          | 24 周                          | 平均变化: 赛妥珠单抗 200 mg Q2W ( $-40.7$ , $P=0.002$ ); 赛妥珠单抗 400 mg Q4W ( $-53.5$ , $P<0.001$ ) vs 安慰剂组 ( $-22.0$ )  | [28]     |
| 戈利木单抗或安慰剂 (±稳定剂量的甲氨蝶呤)                              | 每个指 / 趾疼痛评分, 范围 0~3   | 34% 的安慰剂治疗组患者; 34% 的 50 mg 戈利木单抗治疗组患者; 34% 的 100 mg 戈利木单抗治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎               | 52 周 (24 周时安慰剂组转到戈利木单抗组)      | 平均变化: $-4.37$ (77%) (戈利木单抗组) vs $-1.68$ (57%) (安慰剂组); $P=0.002$   | [65, 66] |
| 甲氨蝶呤 ± 英夫利昔单抗                                       | 受累指 / 趾数              | 患指 / 趾炎的指 / 趾数: 英夫利昔单抗 + 甲氨蝶呤组 $3.3 \pm 4.2$ ; 单独甲氨蝶呤组 $3.1 \pm 4.2$                     | 16 周                          | 受累指 / 趾平均改善数: 2 个指 / 趾 (夫利昔单抗 + 甲氨蝶呤组) vs 0 个指 / 趾 (单独甲氨蝶呤组); $P=0.0006$  | [69]     |
| 优特克单抗或安慰剂   | 每个指 / 趾疼痛评分, 范围 0~3   | 50% 的安慰剂治疗组患者, 52.2% 的优特克单抗治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎。  | 24 周 (24 周时安慰剂组转到优特克单抗组)      | 24 周时平均改善率: 57.5% (优特克单抗组) vs 11% (安慰剂组); $P<0.001$   | [63]     |
| 托法替尼、阿达木单抗或安慰剂                                      | 指 / 趾炎严重程度评分 (0~60)   | 55% 的安慰剂治疗组患者, 57% 的 5 mg 托法替尼治疗组患者, 58% 的 10 mg 托法替尼治疗组患者, 55% 的阿达木单抗治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎。 | 12 月 (第 3 月时安慰剂组转到托法替尼组)      | 3 月平均变化: $-2.0$ (安慰剂组) vs $-3.5$ (托法替尼 5 mg 组), $-5.5$ (托法替尼 10 mg 组) vs $-4.0$ (阿达木单抗组)<br>12 月平均变化: $-6.7$ (安慰剂然后转托法替尼 5 mg), $-7.7$ (安慰剂然后转托法替尼 10 mg) vs $-7.4$ (托法替尼 5 mg 组), $-7.5$ (托法替尼 10 mg 组) vs $-6.1$ (阿达木单抗组) | [64]     |
| 托法替尼或安慰剂  | 指 / 趾炎严重程度评分 (0~60)   | 48% 的安慰剂治疗组患者, 50% 的 5 mg 托法替尼治疗组患者, 49% 的 10 mg 托法替尼治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎。                  | 6 月 (第 3 月时安慰剂组转到托法替尼组)       | 3 月平均变化: $-1.9 \pm 0.8$ (安慰剂组) vs $-5.2 \pm 0.7$ (托法替尼 5 mg 组), $-5.4 \pm 0.8$ (托法替尼 10 mg 组)   | [75]     |
| 阿巴西普或安慰剂  | Leeds 指 / 趾炎指数 -Basic | 23.7% 的安慰剂治疗组患者, 28.6% 的阿巴西普治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎。   | 52 周 (16 周时安慰剂组反应不充分者转到阿巴西普组) | 24 周缓解率: 44.3% (阿巴西普组) vs 34.0% (安慰剂组)<br>44 周缓解率: 68.9% (阿巴西普组) vs 60.0% (安慰剂然后转到阿巴西普)   | [76]     |



表 1 (续) 指 / 趾炎作为结局变量的临床研究

| 治疗                     | 指 / 趾炎评估方法            | 指 / 趾炎基线水平 (纳入研究时起)   | 治疗时间  | 治疗反应  | 参考文献 |
|------------------------|-----------------------|---|---|---|------|
| 阿普斯特或安慰剂               | 合并指 / 趾炎的患者数的变化情况     | 51.1% 的安慰剂治疗组患者; 50.9% 的 20 mg 阿普斯特治疗组患者; 47.7% 的 30 mg 阿普斯特治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎。  | 52 周 (16 周时安慰剂组反应不充分者转到阿普斯特组, 24 周所有安慰剂组患者都转到阿普斯特组) | 16 周完全缓解患者占比: 31.1% (安慰剂组) vs 40.1% (20 mg 阿普斯特组), 40.5% (30 mg 阿普斯特组) 52 周完全缓解患者占比: 75.0% (安慰剂然后转到 20 mg 阿普斯特组), 78.9% (安慰剂然后转到 30 mg 阿普斯特组), 68.6% (20 mg 阿普斯特组), 68.8% (30 mg 阿普斯特组) | [74] |
| 苏金单抗或安慰剂 (± 稳定剂量的甲氨蝶呤) | 患指 / 趾炎患者数            | 26.3% 的安慰剂治疗组患者; 26.1% 的 150 mg 苏金单抗治疗组患者; 33.1% 的 300 mg 苏金单抗治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎 | 52 周 (16 周或 24 周时安慰剂组反应不充分者转到苏金单抗组)                 | 24 周指 / 趾炎缓解率: 47.8% (300 mg 苏金单抗组), 38.9% (150 mg 苏金单抗组) vs 13.9% (安慰剂组) 52 周指 / 趾炎缓解率: 60.9% (300 mg 苏金单抗组) vs 52.8% (150 mg 苏金单抗组)   | [71] |
| 苏金单抗或安慰剂 (± 稳定剂量的甲氨蝶呤) | 患指 / 趾炎患者数            | 39.1% 的患者在入组时患有指 / 趾炎   | 16 周  | 指 / 趾炎缓解率: 65.9% (苏金单抗 300 mg+ 负荷剂量组), 57.5% (苏金单抗 150 mg+ 负荷剂量组), 56.3% (苏金单抗 150 mg 无负荷剂量组) vs 32.4% (安慰剂组)   | [72] |
| Taltz、阿达木单抗或安慰剂        | Leeds 指 / 趾炎指数 -Basic | 37.6% 的患者在入组时患有指 / 趾炎   | 24 周  | 平均变化: -75.4 (Taltz 80 mg Q4W), -66.1 (Taltz 80 mg Q2W), -76.0 (阿达木单抗组) vs -33.7 (安慰剂组)  | [73] |
| Taltz                  | Leeds 指 / 趾炎指数 -Basic | 12% 的安慰剂治疗组患者, 23% 的 Taltz q4w 治疗组患者, 16% 的 Taltz q2w 治疗组患者在入组时患有指 / 趾炎         | 24 周  | 75% 用 Taltz Q4W 治疗的患者其指 / 趾炎得到缓解, 而安慰剂组为 21%  | [85] |

Q2W, 每两周; Q4W, 每四周。

否受累, MRI 都可检测到多种结构的异常。其中, 滑膜炎和软组织水肿是最常见的异常表现 (见于 69% 的疼痛性趾指中), 此外还可检测到骨水肿和屈肌腱鞘炎。软组织肿胀 (图 1) 多为环形受累而非局限于屈肌或伸肌肌腱周围的软组织。

高分辨 MRI 显示了在同一指 / 趾内指 / 趾炎和附着点炎的密切关联 [38]。除了附着点和伸肌肌腱功能性附着点的异常, 其他的主要表现还包括屈肌肌腱滑车的异常。这些病变与腱鞘的并置为发病机制提供了一个肌腱端相关的解释, 同时还解释了屈肌腱鞘外的炎性改变和假性滑膜炎 (图 3b, 3d)。使用双能 CT 的碘图得出了类似的结论, 可见在 PsA 患者的辅助滑车部位的增强表现 [39]。

#### 动物模型中的指 / 趾炎

银屑病和 PsA 的动物模型的发展较为复杂, 其原因包

括人与小鼠的皮肤的差异性及没有动物模型能够准确的反映 PsA 的皮肤病变、中轴和外周关节炎、指甲病变、附着点炎以及指 / 趾炎等表现 [40]。此外, 小鼠的指 / 趾大小较小, MCP、PIP、DIP 关节之间排列紧密, 难以对指 / 趾炎的免疫发病机制进行探究。事实上, 一些关于 SpA 样疾病的研究似乎已经显示了指 / 趾炎的影像学改变, 但这些研究并没有提及相关的病变 [41]。PsA 的动物模型显示了弥漫性炎症的重要性, 而广泛的炎症是 T 细胞和固有免疫的核心功能, 且依赖于细胞因子的产生。目前针对细胞因子的靶向治疗已成功的用于治疗 PsA 相关的指 / 趾炎。

**DBA/1 动物模型。** 老年雄性 DBA/1 小鼠模型已被用于 PsA 的动物模型 [42]。在 33 只雄性 DBA/1 小鼠的 50 只足爪中有 6 只发生了自发性指 / 趾炎, 在受累的足爪中可见显著的皮下水肿和中性粒细胞浸润 (表 2)。另一篇研

## 方框 2 其他形式的指 / 趾炎

令人相当惊讶的是，医生有时会忽略关于指 / 趾炎相关的疼痛的问题。指 / 趾炎定义的其中一个问题在于有一些 PsA 患者也存在慢性非疼痛性指 / 趾炎<sup>[7]</sup>。没有压痛可能是因为疾病不活动，但影像学检查可能会显示出一些被忽略的滑膜炎和软组织水肿，显示疼痛性和非疼痛性指 / 趾炎是连续的过程，而非单纯的有无疼痛<sup>[37]</sup>。所谓的冷指 / 趾炎是否主要是一种组织重塑或炎性反应相关的慢性反应过程尚不完全清楚。针对这个问题，目前尚无对不同形式的指 / 趾炎（如冷指 / 趾炎）进行组织病理学比较的研究。在一篇病例报道研究中，有相应症状的指 / 趾炎患者其软组织中可见淋巴细胞的浸润<sup>[84]</sup>。

究采用相同的模型发现这些自发性的指 / 趾炎主要累及第四和第五个足爪，改变其居住条件（加大笼位、顶部放置过滤器）可影响疾病的发生率<sup>[43]</sup>。有趣的是，DBA/1 模型常常累及后足第四足爪，而在加拿大的一项 PsA 患者的队列研究中得到了类似的结果<sup>[7]</sup>。

**PSTPIP2 模型。** 另一种指 / 趾炎的动物模型的建立依赖于 *Pstpip2* 基因（编码小鼠脯氨酸 - 丝氨酸 - 苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白 2）的突变。这些小鼠具有常染色体隐性遗传的巨噬细胞介导的自身炎症或固有免疫异常，在 6 周龄时开始自发出现进展，引发弥漫性的足趾肿胀、相应的指甲病变及晚期的骨侵蚀等表现<sup>[44]</sup>。尽管最开始对这个动物模型<sup>[44]</sup>的描述并未使用术语“指 / 趾炎”，但小鼠的足爪存在明显的弥漫性肿胀，数据显示破骨细胞激活的单核细胞系的固有免疫紊乱足以引起固有免疫介导的疾病。该动物模型中小鼠足爪间区域可见广泛的巨噬细胞浸润<sup>[44]</sup>。

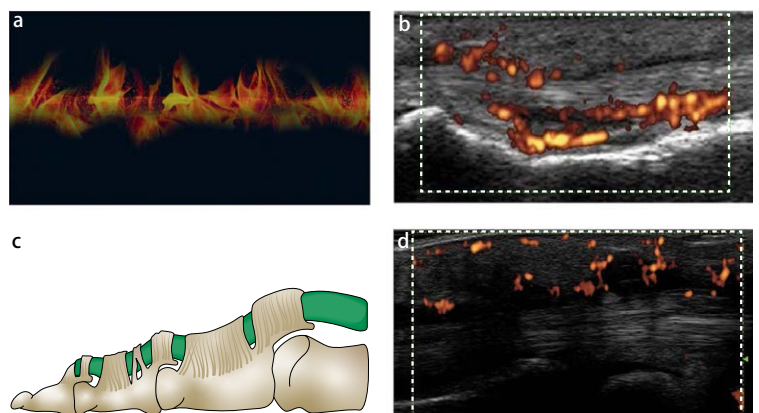
**IL-23 过表达模型。** 另一种指 / 趾炎的模型依赖于在 B10.R III 小鼠全身过表达 IL-23，是通过小环 (minicircle) 技术实现的<sup>[41]</sup>。这种方法所引起的足爪肿胀的严重度以及疾病活动度与所使用的 IL-23 小环的剂量相关，进一步显示了 IL-17-IL-23 轴在指 / 趾炎发病机制中的作用<sup>[41]</sup>。

**SKG 模型。** SKG 模型是由 T 细胞受体蛋白 ZAP70 发生功能获得型 (gain-of-function) 突变所形成的，尽管这些小鼠有突出的尾椎病变<sup>[45]</sup>，最初是将其作为 RA 的模型。这些小鼠可自发的发生自身免疫性关节炎，其特征存在于高滴度的自身抗体，即类风湿因子 (RF) 和抗 II 型胶原抗体<sup>[46]</sup>。SKG 模型依赖于 IL-17-IL-23 轴的存在。

在一项研究中，将 SKG 小鼠饲养于无特定病原 (SPF) 条件下，腹腔注射凝胶多糖可诱发伴有指 / 趾炎、尾部畸形和结肠炎的 SpA 样关节病变<sup>[47]</sup>。约 40%~50% 的小鼠在注射凝胶多糖后第 10 周开始出现指 / 趾炎，伴软组织炎症和巨噬细胞浸润<sup>[47]</sup>。而随后的一项研究显示该模型的关节炎和附着点炎依赖于 IL-17、IL-22 和 IL-17A 等<sup>[48]</sup>。

**B10Q.Ncf1<sup>m1/m1</sup> 模型。** 该模型的特点在于 *Ncf1* 基因（编码 NADPH 氧化酶的其中一个亚基）的表达受损，导致 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 复合体的功能被阻断。通过腹腔注射甘露聚糖，三天后可出现附着点炎和指 / 趾炎，且指 / 趾炎主要出现在后足爪<sup>[49]</sup>。在该模型中，小鼠活性氧 (ROS) 产生的缺陷加剧了 PsA 样疾病的发生，而恢复 ROS 的产生可限制皮肤和关节病变的进展<sup>[49]</sup>。作者认为甘露聚糖所诱导的巨噬细胞产生 TNF 可驱动 IL-17A 依赖性的指 / 趾炎和附着点炎的发生，其中  $\gamma\delta$  T 细胞是 IL-17A 的主要来源，然而 ROS 表达异常的确切机制尚不清楚。

该模型的发病并不依赖于传统的 T 细胞，而是主要依赖于产生 TNF 的髓系细胞和产生 IL-17A 的细胞，主要是  $\gamma\delta$  T 细胞<sup>[49]</sup>（图 4）。在该模型中也发现了耳组织受到损伤后的 Koebner 现象，类似于银屑病患者 Koebner 现象中的皮肤特征<sup>[11]</sup>。这些动物模型在人体也有类似的情况出现，如相较于 RA 或银屑病患者，PsA 患者的屈肌肌腱微型辅助滑车增厚，显示了深部 koebner 现象可能是致病因素之一<sup>[11]</sup>。



**图 3 指 / 趾炎中腱周组织的血管变化。** 软组织中突出的囊外炎性反应是 PsA 和指 / 趾炎的特征，但不是 RA 的特征。**a** 着火的绳索会消耗大气中的氧气；**b** 能量多普勒超声显示附近血管组织的炎性改变；**c** 指 / 趾炎的炎症模型似乎与相对无血管的肌腱和附近的辅助滑车的显微解剖学相关；**d** 超声所检测到的非腱鞘的鞘样增强病变称为“假性腱鞘炎”。这些结构对压力的反应表现在临近的血管组织中。**a** 部分图片由 A.El Rahman Wattad 提供。

表 2 指 / 趾炎相关动物模型

| 模型                              | 特点                                     | 触发措施   | 发病率               | 阐释  | 主要涉及的免疫细胞  | 参考文献 |
|---------------------------------|--|--|-------------------|---|------------|------|
| DBA/1 小鼠                        | 最初是作为 RA 模型, 通过 II 型胶原免疫可引起严重的自身免疫性关节炎 | 环境触发 (4~6 只雄性小鼠于同一笼中饲养)  | 6/50 足爪 (12%)     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 广泛的皮下水肿;</li> <li>• 急性中性粒细胞炎症;</li> <li>• 滑膜内无炎症浸润;</li> <li>• 腱鞘炎;</li> <li>• 腱鞘水肿;</li> <li>• 细胞浸润。</li> </ul> | 中性粒细胞      | [42] |
| 凝胶多糖和 / 或甘露多糖诱导的 SKG 小鼠         | ZAP70 的功能获得型突变, 最初为 RA 模型              | 真菌 $\beta$ -葡聚糖腹腔注射  | 40%~50% 的凝胶多糖诱导小鼠 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 关节周围侵袭和畸形;</li> <li>• 小鼠足部软组织可见大量的巨噬细胞</li> </ul>  | 巨噬细胞       | [47] |
| 酵母多糖诱导的 SKG 小鼠                  | ZAP70 的功能获得型突变, 最初为 RA 模型              | 酵母多糖腹腔注射   | 未报道               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 广泛皮下水肿</li> <li>• 腱鞘炎</li> <li>• 炎细胞浸润</li> <li>• 肌肉和肌腱断裂</li> </ul>   | 未报道        | [86] |
| F759 小鼠                         | SOCS3 依赖性负调控机制的缺陷, 使得 STAT3 被激活        | 与 K5.StatC 转基因小鼠杂交   | 可达 75%            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 骨侵蚀</li> <li>• 表皮增生</li> <li>• 单核细胞浸润</li> </ul>   | 单核细胞浸润     | [50] |
| B10Q.Ncf1 <sup>m1j/m1j</sup> 小鼠 | Ncf1 表达缺陷, 使得 NOX2 复合体的功能被完全阻断         | 甘露聚糖腹腔注射   | 主要在后足爪            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 附着点炎;</li> <li>• 滑膜增生伴炎细胞浸润;</li> <li>• 轻微的软骨损伤;</li> <li>• 骨膜炎</li> </ul>                                       | 未报道        | [49] |
| PSTPIP2 小鼠                      | 巨噬细胞 PSTPIP2 的低表达引起细胞因子的产生变化           | Pstpip2 的遗传突变  | 未报道               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 未使用指 / 趾炎的术语;</li> <li>• 足爪之间的区域也受到广泛浸润</li> </ul>   | 巨噬细胞       | [44] |
| B10.R III 小鼠                    | F1 GFP 报告基因                            | 与 IL-23R-eGFP 小鼠、ROR $\gamma$ t-eGFP C57Bl/6 小鼠一起饲养, 同时给予 IL-23 小环 | 未报道               | 未使用指 / 趾炎的术语  | 巨噬细胞和中性粒细胞 | [41] |

eGFP, 增强的绿色荧光蛋白; GFP, 绿色荧光蛋白; PSTPIP2, 脯氨酸 - 丝氨酸 - 苏氨酸磷酸酶相互作用蛋白 2; RA, 类风湿关节炎。

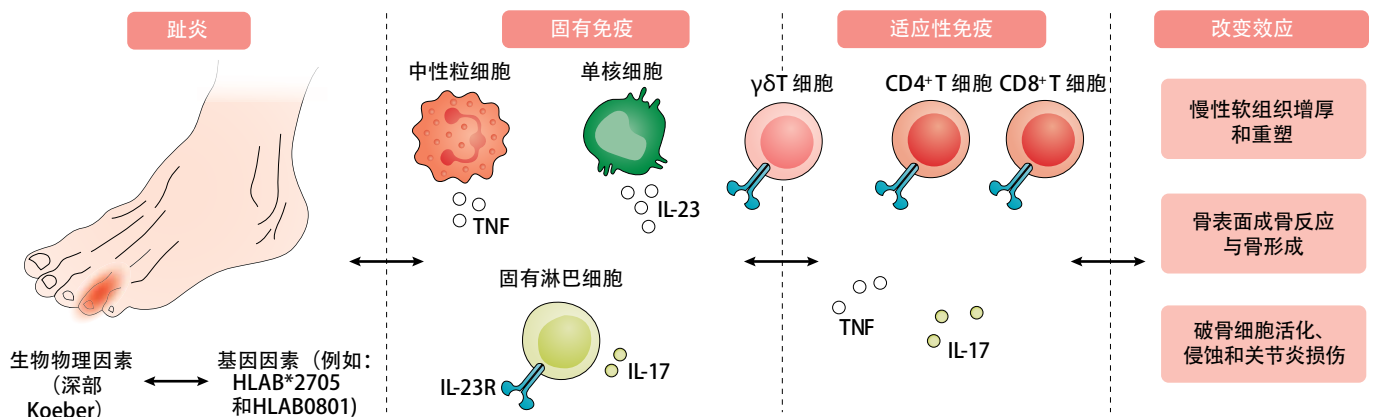
**STAT3 转基因模型。** 另一个有趣的伴指 / 趾炎的 PsA 动物模型来源于 gp130<sup>F759/F759</sup> (F759) 小鼠与表皮组织中特异性过表达转录因子 STAT3 的转基因小鼠 (K5.Stat3C 小鼠)<sup>[50]</sup> 的杂交。F759 小鼠的 IL-6-gp130-STAT3 信号通路异常, 从而引起 IL-17 的表达异常以及类风湿样的多关节炎。而 K5.Stat3C 转基因模型则涉及成角质细胞诱导 IL-17-IL-23 轴和不伴关节炎的银屑病样的皮炎<sup>[50]</sup>。而由 F759 小鼠和 K5.Stat3C 转基因鼠杂交所产生的复合模型可产生腊肠指 / 趾或鼓槌样病变<sup>[50]</sup>。在该模型中, 皮肤、指甲病变以及关节炎的严重程度直接与受累指 / 趾以及指甲旁微型附着点显著的中性粒细胞炎症相关<sup>[50]</sup>。

**K14-ARGE 转基因模型。** 在角蛋白 14 启动子双调蛋白基因 (K14-ARGE) 小鼠模型中, 双调蛋白 (一种 EGFR 配体) 在表皮底层的过表达不仅驱动了皮肤的炎症反应, 同时还驱动了潜在的滑膜炎<sup>[51]</sup>。该模型的皮肤病变已累及深层组织, 类似于指 / 趾炎。

**JunB/cJun 敲除模型。** 在另一研究中, 转录因子 JUNB 及其功能性伴侣 cJUN 在表皮的缺失可引发银屑病和潜在的关节炎病变<sup>[52]</sup>。该研究并未特异地去分析皮下炎症与皮肤病变及潜在关节病变之间的联系。基于从动物模型所了解到的这些情况, 患者存在指甲受累或指 / 趾银屑病等可能提示表皮和皮肤屏障对于人体指 / 趾炎的发病至关重要<sup>[9]</sup>。综合多个动物模型研究结果, 在此基础上可提出指 / 趾炎发病机制的模型 (图 4)。

#### 人类免疫遗传学研究

对于前葡萄膜炎、中轴型 SpA 和银屑病而言, 其眼部和关节病变与 HLA-B27 相关, HLA-Cw0602 与银屑病相关, 这些表现常常预示着疾病发病早且较严重, 显示了获得性免疫在驱动这些病变当中的重要性<sup>[53]</sup>。指 / 趾炎也与 HLAB\*2705 相关<sup>[54]</sup>, 而 HLA-C\*0602 则是 PsA 患者免得指 / 趾炎的保护性因素<sup>[55]</sup>。最初期的研究显示了 HLAB\*0801 与指 / 趾炎之间的关联<sup>[56]</sup> (已经总结过, 见参考文献<sup>[56]</sup>)。总的来说, 这些病变与 MHC I 类分子的



**图 4 指 / 趾炎发病机制中潜在的免疫路径。** 图 4 显示了结合人体和动物模型数据后对指 / 趾炎发病机制的综合性理解。固有免疫细胞（中性粒细胞、巨噬细胞， $\gamma\delta$  T 细胞）被激活（如通过深部 Koeber 现象）后可过度活化释放促炎因子。获得性免疫细胞在指 / 趾炎发病中的作用尚不完全清楚，但一些 MHC I 类分子与指 / 趾炎具有相关性，并且也发现了在患者体内存在软组织 T 细胞浸润，在动物模型上也存在着 T 细胞的失调。弥漫性组织受累及包括新骨形成或骨丢失在内的许多潜在结局相关。动物模型证实 TNF 以及 IL-17-IL-23 轴在实验性指 / 趾炎发病机制中具有核心地位。

关联性显示了 CD8<sup>+</sup>T 细胞在驱动指 / 趾炎发病中的潜在作用，由于 MHC I 类分子除了典型的呈递抗原给 CD8<sup>+</sup>T 细胞<sup>[57]</sup>还可能涉及其他机制，因此该结论还需要进一步确认。有趣的是，与指 / 趾炎相关的等位基因—*HLAB\*2705* 及 *HLAB\*0801*，分别与附着点炎和滑膜炎有关，这可能反映了指 / 趾炎典型的弥漫性、多位点炎性变化特点<sup>[56]</sup>。图 4 显示了指 / 趾炎的简化免疫模型，显示了在不同的指 / 趾炎性组织中对多个位点的常见抗原的广泛免疫反应。然而，目前尚缺乏支持这一概念的人体的可靠数据。

### 指 / 趾炎的治疗

**NSAIDs。** NSAIDs 可用于治疗指 / 趾炎<sup>[58]</sup>，然而并不能阻止指 / 趾炎的进展。目前尚无对照试验提供证据支持 NSAIDs 在 PsA 相关的指 / 趾炎中使用。

**糖皮质激素。** 许多指 / 趾炎患者使用 NSAIDs 都无效，大部分专家推荐对于这部分患者可行腱鞘、关节或软组织内注射糖皮质激素。然而，目前尚无对照研究评估该法的疗效。

**传统 DMARDs。** 对于 NSAIDs 和注射糖皮质激素抵抗的患者，若同时存在指 / 趾炎之外的活动性病变，可使用 DMARDs，而对于单独指 / 趾炎的患者是否使用 DMARDs，尚无相关指南。然而，银屑病和银屑病关节炎研究评估协作组 (GRAPPA) 主张使用 DMARDs，包括 MTX，而欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 的 PsA 推荐中则主张不使用 MTX 而直接进行生物制剂治疗<sup>[59, 60]</sup>。一项来

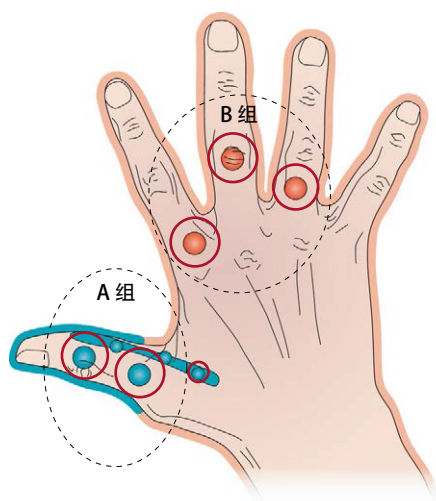
自 TICOPA 研究（旨在评估使用达标治疗的方式来密切控制早期 PsA 的疗效）的开放性研究分析显示使用 MTX（前 4 周 15 mg/周，随后两周改为 20 mg/周，随后如果患者耐受则调整剂量为 25 mg/周）可有效的治疗指 / 趾炎，在 59 例指 / 趾炎患者中，有 37 例患者在第 12 周实现了疾病的完全缓解<sup>[61]</sup>。

EULAR 则推荐用 MTX 治疗滑膜炎，但不是指 / 趾炎<sup>[60]</sup>。而显然，滑膜炎（包括累及 MCP、PIP、DIP 和屈肌肌腱的滑膜炎）是指 / 趾炎病变的一部分，MTX 可用于治疗小关节滑膜炎却不能用于指 / 趾炎让人难以理解，腱鞘炎和滑膜炎都是指 / 趾炎病变的一部分（图 5）。这种争议也反映了关于指 / 趾炎治疗的相关数据的缺乏。

**生物疗法。** 目前尚无将指 / 趾炎作为生物制剂治疗 PsA 的主要结局变量的临床研究，对于生物制剂的有效性的数据主要来源于将指 / 趾炎作为次要结局变量的研究（表 1）。GRAPPA 的最新指南推荐只有当指 / 趾炎患者用 DMARD 治疗失败后方可开始生物治疗<sup>[62]</sup>。此外，与真实世界研究相比，在一些生物制剂或小分子药物治疗 PsA 的 III 期<sup>[63, 64]</sup>临床研究中（表 1），指 / 趾炎的患病率非常高（在真实世界研究中计算的患病率 <40%）<sup>[2]</sup>。这种高患病率是否准确或是否受到其他因素（如肥胖）的影响，需要进一步的研究。运用超声或 MRI 有可能会帮助阐明这个问题。

大量的临床研究中已经观察到了指 / 趾炎的实质性缓解，包括在 RAPID-PsA 试验<sup>[28]</sup>中采用赛妥珠单抗（TNF 抑制剂）和在 PSUMMIT-1 和 PSUMMIT-2 试验<sup>[63]</sup>中采用优特克单抗（IL-12 和 IL-23 抑制剂）进行治疗。此外，





**图5 关节分组。**一些指南通常不建议使用甲氨蝶呤，而是推荐直接用生物制剂治疗指/趾炎（通常累及肌腱和同一指/趾的关节（A组关节））。然而，如果PsA患者的滑膜炎或腱鞘炎是以非指/趾炎的形式出现的（B组关节），则推荐使用甲氨蝶呤和其他DMARDs，如柳氮磺吡啶。

GO-REVEAL 试验<sup>[65, 66]</sup>中的戈利木单抗（TNF 抑制剂）、IMPACT1<sup>[67]</sup>和IMPACT2<sup>[68]</sup>试验中的英夫利昔单抗（TNF 抑制剂）以及在开放性研究<sup>[69]</sup>中对比英夫利昔单抗联用MTX与单用MTX疗效等的II期研究结果都显示指/趾炎得到了改善。用放射性标记的赛妥珠单抗进行分子显像显示指/趾炎患者<sup>[70]</sup>受累指/趾中有大量的TNF表达，为TNF在指/趾炎病变中的作用提供了可靠的证据。

其他的研究还显示了IL-17A 阻滞剂苏金单抗（FUTURE3<sup>[71]</sup>和FUTURE5<sup>[72]</sup>）、Taltz（SPIRIT-P1<sup>[73]</sup>）以及PD4 阻滞剂阿普斯特（PALACE 4<sup>[74]</sup>）的疗效（表1）。总的来说，这些研究证实了TNF和IL-17-IL-23信号通路在指/趾炎发病中的重要性。

托法替尼（口服JAK 抑制剂）<sup>[64, 75]</sup>和阿巴西普（选择性T 细胞共刺激抑制剂）<sup>[76]</sup>已被证实可有效治疗指/趾炎。特别值得注意的是，IL-17-IL-23轴和PDE4信号通路的阻滞剂对于RA患者的滑膜炎治疗是无效的<sup>[77, 78]</sup>，但可

#### 弓弦现象

肌腱在屈肌面远离骨面的自然趋势，该过程受辅助滑车的约束。

#### 冷指/趾炎

指/趾炎的指/趾肿胀，不伴疼痛或压痛。

#### 深部 Koebner 现象

与Koebner现象的皮肤损伤相对应的骨骼损伤，借此肌腱端病和关节损伤可与PsA的发生发展相关。

#### 指/趾簇

远端指/趾间关节的终末骨突起。

有效治疗指/趾炎的肿胀，而这常常与腱鞘炎和滑膜炎相关<sup>[79]</sup>。而滑膜外的结构似乎在指/趾炎的发病中有关键作用，这也能解释为什么抗IL-17A的治疗对于PsA患者的腱鞘炎和滑膜炎的治疗有效，而对RA的滑膜炎治疗无效<sup>[80]</sup>。也因此，这些信号通路的意义似乎局限于PsA相关的腱鞘或滑膜病变的治疗以及帮助我们概念化指/趾炎中的关节炎模型（图4）。

总的来说，这些研究结果表明，不同于附着点炎，大部分患者的指/趾炎可经治疗完全缓解（表1）。基于在PsA中指/趾炎的弥漫性肿胀的缓解可作为指/趾炎炎症缓解的客观指标，这种差别可能提示指/趾炎的鉴别诊断要比附着点疼痛更容易一些。而对于孤立性附着点炎评估的主观性较多，且在多数情况下缺乏肿胀的表现，从而更加难以将炎症判断为该病变的原因。

## 结论

了解实验性指/趾炎的微观解剖学和免疫致病基础有可促进我们对人体指/趾炎的了解，但如何将动物模型的结果转化至人体仍需进一步研究。实验模型和人体研究表明指/趾炎涉及多种组织的炎症，包括骨、骨膜、附着点、附着点周围、腱周软组织、腱鞘以及关节滑膜。而炎症在相对无血管的肌腱、滑车、附着点临近的血管组织最为明显（图3）。而这种模式将指/趾炎的炎症反应与RA的炎症反应（在滑膜腔内最突出）区分开来。固有免疫和获得性免疫是如何参与诱发指/趾炎的，还需要进一步的研究来探索。为了确定PsA的最佳治疗方案，还需要影像学的进展以确定指/趾炎病变的缓解情况。PsA的指/趾炎是一种有趣但可治的表现，但完全了解其发病机制还需要更多的研究。

在线发表于2019年1月4日

#### Koebner 现象

在皮肤外伤处出现相应疾病的皮肤病变，主要（但不限于）见于银屑病。

#### 小环技术

一种将DNA导入体细胞并表达蛋白的方法。

#### 籽骨炎

籽骨和/或其支持结构的炎症反应。

## 参考文献

- Olivieri, I., Scarano, E., Padula, A., Giasi, V. & Priolo, F. Dactylitis, a term for different digit diseases. *Scand. J. Rheumatol.* **35**, 333–340 (2006).
- Gladman, D. D., Ziouza, O., Thavaneswaran, A. & Chandran, V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J. Rheumatol.* **40**, 1357–1359 (2013).
- Ritchlin, C. T., Colbert, R. A. & Gladman, D. D. Psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 957–970 (2017).
- Rothschild, B. M., Pingitore, C. & Eaton, M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin. Arthritis Rheum.* **28**, 41–47 (1998).
- Taylor, W. J. et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* **54**, 2665–2673 (2006).
- Rudwaleit, M. et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 25–31 (2011).
- Brockbank, J. E., Stein, M., Schentag, C. T. & Gladman, D. D. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann. Rheum. Dis.* **64**, 188–190 (2005).
- Kavanaugh, A., Helliwell, P. & Ritchlin, C. T. Psoriatic arthritis and burden of disease: patient perspectives from the population-based multinational assessment of psoriasis and psoriatic arthritis (MAPP) survey. *Rheumatol. Ther.* **3**, 91–102 (2016).
- Kaeley, G. S., Eder, L., Aydin, S. Z., Gutierrez, M. & Bakewell, C. Dactylitis: a hallmark of psoriatic arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **48**, 263–273 (2018).
- McGonagle, D., Conaghan Philip, G. & Emery, P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum.* **42**, 1080–1086 (2001).
- Tinazzi, I. et al. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 922 (2018).
- Pattison, E., Harrison, B. J., Griffiths, C. E., Silman, A. J. & Bruce, I. N. Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 672–676 (2008).
- Ng, J., Tan, A. L. & McGonagle, D. Unifocal psoriatic arthritis development in identical twins following site specific injury: evidence supporting biomechanical triggering events in genetically susceptible hosts. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 948–949 (2015).
- Jacques, P. et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 437–445 (2014).
- Jacques, P. & McGonagle, D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **28**, 703–710 (2014).
- Thorarensen, S. M. et al. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 521–525 (2017).
- Wilkins, R. A., Siddle, H. J., Redmond, A. C. & Helliwell, P. S. Plantar forefoot pressures in psoriatic arthritis-related dactylitis: an exploratory study. *Clin. Rheumatol.* **35**, 2333–2338 (2016).
- Tan, A. L. & McGonagle, D. The need for biological outcomes for biological drugs in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **43**, 3–6 (2016).
- Mumtaz, A. et al. Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 272–277 (2011).
- Helliwell, P. S. et al. The development of candidate composite disease activity and responder indices for psoriatic arthritis (GRACE project). *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 986–991 (2013).
- Ramiro, S., Smolen, J. S., Landewe, R., van der Heijde, D. & Gossec, L. How are enthesitis, dactylitis and nail involvement measured and reported in recent clinical trials of psoriatic arthritis? A systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 782–783 (2017).
- Salvarani, C. et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **28**, 2274–2282 (2001).
- Antoni, C. E. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum.* **52**, 1227–1236 (2005).
- Clegg, D. O. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* **39**, 2013–2020 (1996).
- Helliwell, P. S. et al. Development of an assessment tool for dactylitis in patients with psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **32**, 1745–1750 (2005).
- Healy, P. J. & Helliwell, P. S. Measuring dactylitis in clinical trials: which is the best instrument to use? *J. Rheumatol.* **34**, 1302–1306 (2007).
- Chandran, V. et al. International arthritis multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Rheum.* **61**, 1235–1242 (2009).
- Mease, P. et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 48–55 (2014).
- Fournie, B. et al. Extrasynovial ultrasound abnormalities in the psoriatic finger. Prospective comparative power-doppler study versus rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* **73**, 527–531 (2006).
- Benjamin, M. & McGonagle, D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J. Anat.* **199**, 503–526 (2001).
- Kane, D., Greaney, T., Bresnihan, B., Gibney, R. & FitzGerald, O. Ultrasonography in the diagnosis and management of psoriatic dactylitis. *J. Rheumatol.* **26**, 1746–1751 (1999).
- Tinazzi, I. et al. Comprehensive evaluation of finger flexor tendon enthesal soft tissue and bone changes by ultrasound can differentiate psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **36**, 785–790 (2018).
- McGonagle, D., Gibbon, W. & Emery, P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* **352**, 1137–1140 (1998).
- Olivieri, I. et al. Dactylitis in patients with seronegative spondylarthropathy. Assessment by ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum.* **39**, 1524–1528 (1996).
- Olivieri, I. et al. Toe dactylitis in patients with spondyloarthropathy: assessment by magnetic resonance imaging. *J. Rheumatol.* **24**, 926–930 (1997).
- Olivieri, I. et al. Fast spin echo-T2-weighted sequences with fat saturation in dactylitis of spondylarthropathy. No evidence of enthesal involvement of the flexor digitorum tendons. *Arthritis Rheum.* **46**, 2964–2967 (2002).
- Healy, P. J., Groves, C., Chandramohan, M. & Helliwell, P. S. MRI changes in psoriatic dactylitis extent of pathology, relationship to tenderness and correlation with clinical indices. *Rheumatology* **47**, 92–95 (2008).
- Tan, A. L. et al. High-resolution MRI assessment of dactylitis in psoriatic arthritis shows flexor tendon pulley and sheath-related enthesitis. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 185–189 (2015).
- Fukuda, T. et al. Dual energy CT iodine map for delineating inflammation of inflammatory arthritis. *Eur. Radiol.* **27**, 5034–5040 (2017).
- Weitz, J. E. & Ritchlin, C. T. Mechanistic insights from animal models of psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.* **15**, 377 (2013).
- Sherlock, J. P. et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+CD3+CD4+CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* **18**, 1069–1076 (2012).
- Lories, R. J., Matthys, P., de Vlam, K., Derese, I. & Luyten, F. P. Ankylosing enthesitis, dactylitis, and onychopertostitis in male DBA/1 mice: a model of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **63**, 595–598 (2004).
- Braem, K., Carter, S. & Lories, R. J. Spontaneous arthritis and ankylosis in male DBA/1 mice: further evidence for a role of behavioral factors in "stress-induced arthritis". *Biol. Proced. Online* **14**, 10 (2012).
- Grosse, J. et al. Mutation of mouse Myp/Pstpip2 causes a macrophage autoinflammatory disease. *Blood* **107**, 3350–3358 (2006).
- Sakaguchi, N. et al. Altered thymic T cell selection due to a mutation of the ZAP-70 gene causes autoimmune arthritis in mice. *Nature* **426**, 454–460 (2003).
- Vieira-Sousa, E., van Duivenvoorde, L. M., Fonseca, J. E., Lories, R. J. & Baeten, D. L. Review: animal models as a tool to dissect pivotal pathways driving spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum.* **67**, 2813–2827 (2015).
- Ruutu, M. et al. beta-glucan triggers spondylarthropathy and Crohn's disease-like ileitis in SKG mice. *Arthritis Rheum.* **64**, 2211–2222 (2012).
- Benham, H. et al. Interleukin-23 mediates the intestinal response to microbial beta-1,3-glucan and the development of spondyloarthropathy in SKG mice. *Arthritis Rheum.* **66**, 1755–1767 (2014).
- Khmaladze, I. et al. Mannan induces ROS-regulated, IL-17A-dependent psoriasis arthritis-like disease in mice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **111**, E3669–E3678 (2014).
- Yamamoto, M. et al. Psoriatic inflammation facilitates the onset of arthritis in a mouse model. *J. Invest. Dermatol.* **135**, 445–453 (2015).
- Cook, P. W., Brown, J. R., Cornell, K. A. & Pittelkow, M. R. Suprabasal expression of human amphiregulin in the epidermis of transgenic mice induces a severe, early-onset, psoriasis-like skin pathology: expression of amphiregulin in the basal epidermis is also associated with synovitis. *Exp. Dermatol.* **13**, 347–356 (2004).
- Zenz, R. et al. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* **437**, 369–375 (2005).
- Henseler, T. & Christophers, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* **13**, 450–456 (1985).
- Haroon, M., Winchester, R., Giles, J. T., Heffernan, E. & FitzGerald, O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 155–162 (2016).
- Winchester, R. et al. Implications of the diversity of class I HLA associations in psoriatic arthritis. *Clin. Immunol.* **172**, 29–33 (2016).
- FitzGerald, O., Haroon, M., Giles, J. T. & Winchester, R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis*

- Res. Ther.* **17**, 115 (2015).
57. McHugh, K. & Bowness, P. The link between HLA-B27 and SpA—new ideas on an old problem. *Rheumatology* **51**, 1529–1539 (2012).
  58. Ritchlin, C. T. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1387–1394 (2009).
  59. Coates, L. C. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* **68**, 1060–1071 (2016).
  60. Gossec, L. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 499–510 (2016).
  61. Coates, L. & Helliwell, P. S. Methotrexate efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis study. *J. Rheum.* **43**, 356–361 (2016).
  62. Rose, S., Toloza, S., Bautista-Molano, W. & Helliwell, P. S. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J. Rheumatol.* **41**, 2295–2300 (2014).
  63. Kavanaugh, A. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: post-hoc analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/ PSUMMIT-2). *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1984–1988 (2016).
  64. Mease, P. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1537–1550 (2017).
  65. Kavanaugh, A. et al. Golumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **64**, 2504–2517 (2012).
  66. Kavanaugh, A. & Mease, P. Treatment of psoriatic arthritis with tumor necrosis factor inhibitors: longer-term outcomes including enthesitis and dactylitis with golimumab treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). *J. Rheumatol. Suppl.* **89**, 90–93 (2012).
  67. Antoni, C. E. et al. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J. Rheumatol.* **35**, 869–876 (2008).
  68. Kavanaugh, A. et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 498–505 (2007).
  69. Baranaukaite, A. et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 541–548 (2012).
  70. Carron, P. et al. Scintigraphic detection of TNF-driven inflammation by radiolabelled certolizumab pegol in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *RMD Open* **2**, e000265 (2016).
  71. Nash, P. et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res. Ther.* **20**, 47 (2018).
  72. Mease, P. et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 890–897 (2018).
  73. Mease, P. J. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 79–87 (2017).
  74. Wells, A. F. et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology* **57**, 1253–1263 (2018).
  75. Gladman, D. et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1525–1536 (2017).
  76. Mease, P. J. et al. Efficacy and safety of abatacept, a T cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 1550–1558 (2017).
  77. Genovese Mark, C. et al. Apremilast in patients with active rheumatoid arthritis: a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* **67**, 1703–1710 (2015).
  78. Smolen, J. S. et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 831–839 (2017).
  79. Kavanaugh, A. et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 1020–1026 (2014).
  80. Kunwar, S., Dahal, K. & Sharma, S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* **36**, 1065–1075 (2016).
  81. da Silva Junior, G. B., Daher Ede, F. & da Rocha, F. A. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* **34**, 156–164 (2012).
  82. Braum, L. S. et al. Characterisation of hand small joints arthropathy using high-resolution MRI—limited discrimination between osteoarthritis and psoriatic arthritis. *Eur. Radiol.* **23**, 1686–1693 (2013).
  83. Tan, A. L., Grainger, A. J., Tanner, S. F., Emery, P. & McGonagle, D. A high-resolution magnetic resonance imaging study of distal interphalangeal joint arthropathy in psoriatic arthritis and osteoarthritis: are they the same? *Arthritis Rheum.* **54**, 1328–1333 (2006).
  84. Tuttle, K. S., Vargas, S. O., Callahan, M. J., Bae, D. S. & Nigrovic, P. A. Enthesitis as a component of dactylitis in psoriatic juvenile idiopathic arthritis: histology of an established clinical entity. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* **13**, 7 (2015).
  85. Nash, P. et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* **389**, 2317–2327 (2017).
  86. Jeong, H. et al. Spondyloarthritis features in zymosan-induced SKG mice. *Joint Bone Spine* **85**, 583–591 (2018).

## 致谢

The authors thank Abed El Rahman Wattad for providing figure 3a and for help in the preparation of figure 3c. The authors also thank H. Sugimoto for providing figure 2c and d.

## 作者贡献

All authors contributed to researching data for the article, substantial discussion of content and writing, reviewing and editing the manuscript before submission.

## 利益冲突

D.M. declares that he has received research grants from Abbvie, Celgene, Janssen, Merck, Novartis and Pfizer and has acted as a consultant for or received honoraria from Abbvie, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer and UCB. A.L.T. declares she has acted as a consultant for or received honoraria from Abbvie, Eli Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer. P.H. declares that he has received research grants from Abbvie and Janssen and has acted as a consultant for or received honoraria from Abbvie, Amgen, Celgene, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer and UCB. A.W. declares no competing interests.

## 出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## 审阅说明

*Nature Reviews Rheumatology* thanks B. Kirkham and the other anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review of this work

翻译: 谢 艳 (四川大学华西医院)

审校: 刘 毅 (四川大学华西医院)

# 类风湿关节炎达标治疗——我们做到了吗？

## Treat- to-target in rheumatoid arthritis — are we there yet?

Ronald van Vollenhoven<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Netherlands.

<sup>2</sup>Amsterdam Rheumatology and Immunology Centre, Amsterdam, Netherlands.

\*e-mail: r.f.vanvollenhoven@amc.uva.nl

<https://doi.org/10.1038/s41584-019-0170-5>

**摘要：**达标治疗方案已被确立为类风湿关节炎指导性的治疗原则，包括以下几个基本要点：确立目标和疗效评估方法、在预先指定的时间点评估目标、未达标时改变治疗方案以及共享决策。达标治疗方案在 RA 中的疗效要优于常规治疗，ACR、EULAR 及其它专业组织已将其作为 RA 的基本治疗策略。然而，有关达标治疗在临床上应用程度的数据很少，尽管有部分要素似乎得到了实施，全面贯彻仍并不常见。如何为患者个体化设立目标、疗效评估的时间以及如何循证地选择后续的治疗仍是目前突出的亟需解决的问题。

在许多医学专业中，达标治疗这一理念的应用都取得了成功。最简单和直观的例子当属高血压的治疗。70 年前，高血压仅仅在出现症状，尤其是恶性高血压出现紧急情况时才予以治疗。然而，20 世纪 50 到 60 年代的流行病学研究明确地发现，持续升高的收缩压是心血管疾病的危险因素<sup>[1]</sup>。随后，许多研究表明控制血压可以减低相关疾病的长期发病率和死亡率，这在 2009 年的一项随机试验中得到了证实<sup>[2]</sup>。在 1 型糖尿病的治疗中，有临床试验证明针对性降低 HbA<sub>1c</sub> 可以改善长期预后<sup>[3]</sup>，而降低胆固醇值对心脑血管主要动脉事件的预防有益<sup>[4]</sup>。

在风湿病领域，类风湿关节炎 (Rheumatoid arthritis, RA) 达标治疗方案于 2010 年正式面世<sup>[5]</sup>。几项随机对照试验证明了达标治疗在 RA 中的价值，现已获得大部分指南和治疗建议的支持<sup>[6]</sup>。然而，达标治疗方案在临床上的实施程度在不同国家和地区的差异很大，并且相较于技术层面的原因，似乎受到医疗机构资金支持者或管理者方面影响更大。同时，达标治疗相关的一些重要问题目前仍尚待回答。达标治疗方案是普适的吗？如果是，如何应用？如何为患者选择合适的治疗目标？疗效评估的时间？如何制定达标治疗方案使其可行、可持续？在本文中，笔者将讨论以下几个问题：达标治疗的准确定义；支持将达标治疗用于 RA 的依据；达标治疗在临床上应用情况的相关数据；其它有待回答的几个重要问题。

### 达标治疗原则

达标治疗包括几个基本要素，其中之一是为患者个体化地选择治疗目标。目标的选定并不意味着达标治疗策略的制定，其内容还远不止此。达标治疗策略的制定至少包

括以下几个步骤：制定治疗目标、评估方法、评估时间以及在未达标时调整治疗<sup>[5]</sup>，见图 1。另外，共享决策也是原则之一。

需要指出的是，“target”这个词常有意义上的混淆，因为它在不同语境下指代不同<sup>[7]</sup>：治疗目标或治疗的作用机制。例如针对肿瘤坏死因子、B 细胞-T 细胞相互作用或 Janus 激酶的治疗被称为靶向治疗 (Targeted therapies)。简言之，应用靶向治疗并不代表采用了达标治疗策略，而达标治疗也并不是指靶向治疗。

**设定目标。**在支持 RA 达标治疗的研究中曾使用过多个目标，包括临床缓解、低疾病活动度 (LDA) 等。国际治疗推荐意见中<sup>[8,9]</sup>，新诊断 RA 患者的目标为临床缓解，而对于中长病程患者，目标可为低疾病活动度。尽管这样区分并非严格循证，且有专家质疑目标的设定应基于疾病活动度而非病程长短，但在以下两种情况时将低疾病活动度作为目标的确合乎情理：一为发生不可逆性损伤可能性较小的疾病（如血清阴性类风湿关节炎、评估时疾病无侵蚀性或高度活动），二为患者合并症及体力情况差，经强化治疗出现不良反应的风险大。为患者设定治疗目标固然重要，但更应依据其特点个体化来进行。

**目标的评估方法。**“缓解”这一医学术语，似乎很容易被患者理解，并且具有很大的吸引力，但对医生来说含义是不同的。正因如此，对疗效评估作出具体和明确的说明是很重要的。高度推荐用连续测量疾病活动度指标如 28 个关节的疾病活动度评分 (DAS28)<sup>[10]</sup>、简化的疾病活动指数 (SDAI)、临床疾病活动指数 (CDAI)<sup>[11]</sup> 等来评

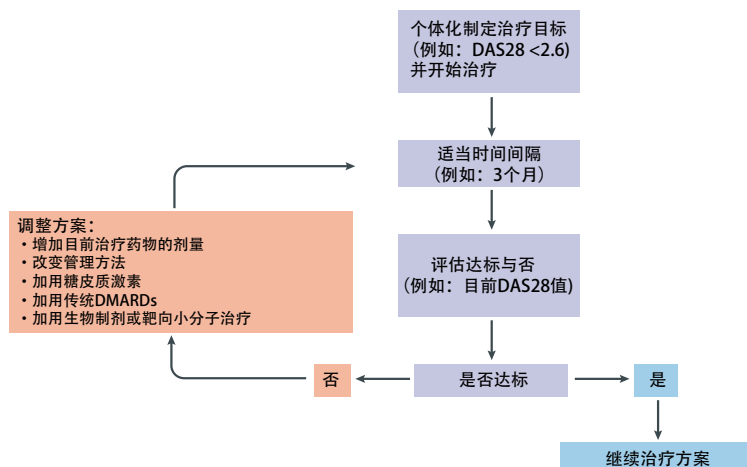


估 RA 患者是否达到临床缓解或低疾病活动度水平<sup>[12]</sup>。有关这些疾病活动度评分的特点和区别已在其它文献中讨论过<sup>[11,13-17]</sup>，目前大量额外的研究已经展开，如：评估疾病活动度的最优者<sup>[17]</sup>、急性期反应物在部分疾病活动度评分中的作用<sup>[18]</sup>以及患者总体评估得分在疾病缓解评估中的作用<sup>[19-21]</sup>。这些用来评价疾病活动度的指标在炎症性疾病中都有其独特的意义。

**设定疗效评估时间。** 一个真正的达标治疗策略中必须包括疗效评估时间。对于早期 RA 患者，推荐每 3 个月进行一次疗效评估，而对于中长病程患者，每 6 个月进行一次评估更为合适<sup>[8]</sup>。但实际应用中，评估时间应视患者具体情况而定。应用达标治疗方案尽快控制炎症是至为重要的，通过控制炎症在关键时期（即所谓的窗口期）的累积效应可将关节损伤最小化<sup>[22]</sup>，这就要求对疾病活动的患者疗效评估更频繁，以便于更快速调整治疗。病情高度活动的 RA 患者应小于 3 个月，轻度者每 4-5 个月进行一次评估。

**是否及时调整治疗方案。** 在没有达标的情况下调整治疗是达标治疗方案中至关重要的一部分。试想我们治疗目标为 3 个月时 DAS28 评分缓解，而未达标时并未做出调整，那么设定目标的意义又何在呢？在达标治疗在实际临床中的实施中面临的障碍就是医患双方都出于某些原因抗拒调整治疗，有些理由看似充分（如存在药物失效的风险，而此前患者已经历过这类事件；或新的治疗可能带来更大的副作用），有些理由则不然（如时间不足、不够便捷或存在恐惧心理）。但需要强调的是，调整治疗并不一定意味着将某种药物停用而更换为另一种，也可以是增加一种改变病情药物（DMARDs）的剂量或加另一种 DMARDs。另外，若 3 个月评估时患者病情有所改善但缓解程度较小，目前治疗继续的情况下可添加如向仍有炎症的关节中注射类固醇激素此类的治疗干预。若实验室评价指标（如红细胞沉降率）与临床上病情的进展情况不符，且临床体征表现为阴性时，复测实验室指标或简单对患者进行心理上的安慰即可。临床判断较客观的实验室指标更有意义。

**共同决策。** 达标治疗策略中，除了以上四部分外，共同决策也是重要的一部分。这一原则更多的是基于人文价值观、医学伦理，而不是科学依据而被认可<sup>[8,9]</sup>，要求医生



**图1 达标治疗。** 包括几个步骤：制定治疗目标、针对目标的起始治疗、适当的间隔后进行是否达标的疗效评估，如果未达标调整治疗方案。DAS28：28 处关节疾病活动度评估。

以积极和包容的态度与患者分享信息、目标和计划。

### 应用 RA 达标治疗的依据

FIN-RACo 试验是最早应用 RA 达标治疗理念的研究之一，它是 20 世纪 90 年代在芬兰发起的一项随机对照研究<sup>[23]</sup>，当时达标治疗这一概念还未在风湿病学领域被正式提出。该试验旨在对比联合应用 DMARDs 与单药治疗的疗效。新诊断的疾病活动的 RA 患者被随机分为两组：一组接受甲氨蝶呤单药治疗，另一组为联合治疗组，接受甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、羟氯喹及低剂量泼尼松治疗<sup>[23]</sup>。入组患者 3 个月进行疗效评估，未达标者将调整治疗方案。该试验设定的治疗目标为 ACR 初步定义的临床缓解<sup>[24]</sup>，这一标准一般被认为较为严格，其中包括如肌腱肿胀等目前已不再常用的评价指标。疾病活动度、病情变化和医患的偏好等均作为调整治疗与否的决定因素。研究结果清楚地表明，联合治疗组优于单药治疗组疗效：11% 的单药治疗组患者病情缓解，而联合治疗组缓解率为 25% ( $P=0.011$ )<sup>[23]</sup>。FIN-RACo 试验说明了达标治疗方案的可行性，试验中的两组中它都表现出了良好的效果，证明其本身就是具有价值的。

相较于 FIN-RACo 试验等仅仅是采用了达标治疗理念，TICORA 研究是第一个对比达标治疗和传统治疗疗效的研究<sup>[25]</sup>。所有患者目标为低疾病活动度，达标治疗组（严格控制组）患者每月进行疗效评估，未达标时的治疗调整方案已预先设定完成。因此在这项研究中，达标治疗方案的几项基本要素得到了实施：制定治疗目标，明确疗效评估方法和时间，确保了在未达标时调整治疗。此外，作为一

项随机对照研究,所有参与的患者均对试验方法完全知情,虽然这与真正意义上的共同决策还有一定区别。TICORA试验的结果证明了严格控制组的优越性:严格控制组的疾病活动度改善程度明显高于常规治疗组(-3.5 vs -1.9,  $P < 0.0001$ ),常规治疗组有16%的患者、而严格控制组有65%的患者达到了低疾病活动度水平。影像学进展方面,严格控制组同样有很好的表现(改良的sharp评分4.5 vs 8.5,  $P < 0.05$ )<sup>[25]</sup>。在本试验中有两点值得说明:一是标准治疗方案均由风湿科专科医生制定,医患双方认可其合理性及充分性,所有治疗均符合现有的治疗常规;二是本试验中未使用生物制剂(bDMARDs)如肿瘤坏死因子拮抗剂等。所以,TICORA研究证明了达标治疗疗效优于常规治疗<sup>[25]</sup>。

CAMERA研究的目的是对比靶向治疗与常规治疗的疗效<sup>[26]</sup>。靶向治疗组每月进行一次评估,治疗调整方案较为复杂,由计算机算法来指导,其中包括调整甲氨蝶呤剂量、加用环磷酰胺及使用糖皮质激素等。对照组接受临床常规的治疗方案,每3个月进行疗效评估。试验结果显示了靶向治疗组的优势:2年内,50%的靶向治疗组至少一次达到缓解,而对照组仅有37%<sup>[26]</sup>。这一结果在其它的临床试验中也得到了印证。

除了TICORA<sup>[25]</sup>和CAMERA研究<sup>[26]</sup>证实了RA达标治疗的优势外,近15年来,达标治疗方案的基本理念也体现在很多其它的临床试验中(见表1)。例如,在由研究者发起的多中心临床试验SWEFOT<sup>[27]</sup>中,首先,所有新诊断的RA患者均先接受甲氨蝶呤治疗,疗效评估时间为3个月,目标设定为DAS28评分小于3.2。3个月后,未达标的患者被随机分为两组:一组接受传统DMARDs

(Conventional DMARDs, cDMARDs)药物治疗,另一组加用肿瘤坏死因子拮抗剂。另外,在BeSt<sup>[28]</sup>和RACAT<sup>[29]</sup>这两项研究中,研究对象同样为新诊断RA患者,治疗未达标时方案(由联合应用DMARDs更换为生物制剂,或反之)须进行调整。

在过去的3年中,又有3个随机对照试验再次将达标治疗的概念向前推进了一步,治疗目标不仅仅限于临床指标,也包括通过影像学 and 生物标记物。其中的两项研究中<sup>[30,31]</sup>,患者评估指标除了体格检查、实验室指标和放射学改变,还应用了关节超声。同时,关节超声检查结果成为了达标治疗方案的一部分:若在关节的体格检查中未提示患者存在炎症,而在超声检查中提示存在炎症时,则需接受进一步治疗,反之则不需要。这两个试验的研究结果相似<sup>[30,31]</sup>,在由超声结果指导的治疗中,患者较对照组接受了更积极、且成本更高的治疗,但并没有对疾病的改善产生显著意义。在2018年的IMAGINE-RA研究中采用了同上述类似的设计方法,只是将超声检查改为磁共振检查<sup>[32]</sup>。同样的,除了磁共振下的改善,总体(包括临床缓解情况)并不优于仅仅使用临床指标作为治疗目标的疗效。但是,随着磁共振检查缓解的患者比例增高,满足ACR-EULAR布尔缓解标准的患者比例也增高了(疼痛肿胀关节数 $\leq 1$ 、血清C-反应蛋白浓度 $\leq 10$  mg/L、患者总体评估 $\leq 1$ 分)<sup>[32]</sup>。这三项研究<sup>[30-32]</sup>都得出相同结论,即将超声或磁共振检查指标设定为治疗目标并不会改善疗效。但个人对这样的结果持有一定的怀疑态度,原因在于只有超声或磁共振检查结果和体格检查出现分歧的患者改变了治疗方案,但实际上这类患者数量很少,而整体试验结果却是基于这部分的小样本数据得出的,因此出现2类错误(实际存在的区别被忽视)的可能性是存在的。但目前,由于以上三个临床试验的阴性结果,影像学改变尚不能作为达标治疗方案的目标之一。

### 达标治疗方案在临床中的应用

在2010年,基于对文献的全面回顾、协商讨论和专家意见<sup>[5]</sup>,国际工作组公布了关于达标治疗的推荐意见。该工作组推荐将达标治疗策略用于RA患者,对于大多数患者,治疗目标为临床缓解,低疾病活动度为个别患者的替代方案。这份推荐意见中的重要部分已罗列在方框1当中。此外,2015的更新版本中<sup>[6]</sup>,还发布了针对患者的推荐意见版本<sup>[33]</sup>。紧随2010年的治疗推荐,ACR<sup>[9]</sup>和

表1 几项应用达标治疗方案的临床试验结果<sup>a</sup>

| 试验                       | 目标           | 常规治疗组 | 达标治疗组               |
|--------------------------|--------------|-------|---------------------|
| TICORA <sup>[25]</sup>   | 临床缓解         | 16%   | 65%                 |
| CAMERA <sup>[26]</sup>   | 临床缓解         | 37%   | 50%                 |
| FIN-RACo <sup>[23]</sup> | ACR标准:初步缓解   | 无数据   | 11-25%              |
| SWEFOT <sup>[27]</sup>   | EULAR标准:反应良好 | 无数据   | 25-39%<br>(甲氨蝶呤无效者) |
| BeSt <sup>[28]</sup>     | HAQ-DI       | 无数据   | 0.6                 |
| RACAT <sup>[29]</sup>    | DAS28改善      | 无数据   | 0.21-0.23           |

DAS28: 28处关节疾病活动度评估; HAQ-DI: 健康评估问卷残疾指数; NA: 无数据。<sup>a</sup> TICORA<sup>[25]</sup>和CAMERA<sup>[26]</sup>两项随机对照试验直接对比了达标治疗和常规治疗疗效。两项试验中,达标治疗组的疾病缓解率均较高。其他几个临床试验均在一试验组内采取了达标治疗策略。

EULAR<sup>[8,34]</sup>的RA治疗指南中也将达标治疗纳入其中<sup>[5]</sup>。值得一提的是，EULAR的推荐意见<sup>[8,34]</sup>中对强化治疗（如增加甲氨蝶呤剂量或加用其它传统DMARDs）并未提及，见图2。以上这些都是达标治疗策略的推进。

尽管达标治疗在科学文献中具有很高的关注度，并且得到了ACR和EULAR在RA治疗策略上的认可，实施情况却并不乐观。推荐意见对于治疗模式的影响是很有限的。一项北美大型注册机构发起的研究<sup>[35]</sup>显示，ACR发布达标治疗的指南后，几乎没有得到实施。同样地，一项全欧洲参与的研究结果表明，尽管达标治疗策略得到了风湿科医生的认可，治疗决策却并未完全遵循达标治疗方案的路径<sup>[36]</sup>。

哪些方面影响了达标治疗的实施呢？可能有以下几个方面：患者每次就诊时均需系统评估疾病活动度；疾病活动度评分可能并未真实反应了疾病的活动情况，被患者的特殊因素或共患病如纤维肌痛病等所影响；对疾病缓解的确切定义仍存疑；以及来自患者对药物不耐受等情况限制了治疗药物的选择。

2018年的一项研究调查了达标治疗方案在美国的实施情况<sup>[37]</sup>。在这项包括了11个临床试验中心的研究结果反映了对达标治疗的低依从性。该前瞻性的研究中，这些临床试验中心提供了它们的治疗方案，达标治疗方案五条原则的实施情况由5名评估员以图表的方式独立地进行了评估。结果显示，医生采集和记录（主要记录疾病活动评分）了与达标治疗相关的一项要素的就诊占37.5%；医生遵循了2项或2项以上者占2.3%；只有0.3%的就诊中，医生遵循了全部5项基本原则<sup>[37]</sup>。更多的调查研究发现，年龄大或资历更深的风湿科医生才更容易遵从达标治疗方案。这些颇令人沮丧的数据应该引起我们的警醒。一些持有乐观态度的人会辩解在治疗过程中他们考虑到了达标治疗方案有关的信息，但不一定将其记录。不管怎么说，这些研究的结果却着实令人担忧<sup>[37]</sup>。

在欧洲各国，我个人的感受是他们对于达标治疗的实施程度因国家、宗教、临床常规和个人情况而异。就我个人的经验来说，在阿姆斯特丹，因医疗管理者及资金支持者的要求，记录治疗转归和共享决策方面得到了良好的实施，然而其它几个方面（如选择治疗目标、确定疗效评估时间和方法，以及在未达标时调整治疗等），不同风湿科医生的实施情况不同，可能存在很大的差异。然而，达标治疗在瑞典已经被应用了很长一段时间，且国家注册数

### 方框 1 达标治疗国际工作组的几条推荐意见<sup>[5]</sup>

- RA的治疗必须由患者及风湿科医生共同决定。
- 将疾病活动度作为目标，进行治疗方案的调整，可优化RA的治疗结果。
- RA治疗的目标应为临床缓解，其定义为炎症性疾病活动的体征和症状消失。低疾病活动度可作为一个替代治疗目标，特别对于长病程RA患者。
- 应定期评估和记录疾病活动度水平，对于高和/或中等疾病活动度患者，每月进行一次疗效评估；持续低疾病活动度或临床缓解的患者应3~6个月进行一次疗效评估，同时兼顾合并症、患者个人情况和药物相关风险问题。

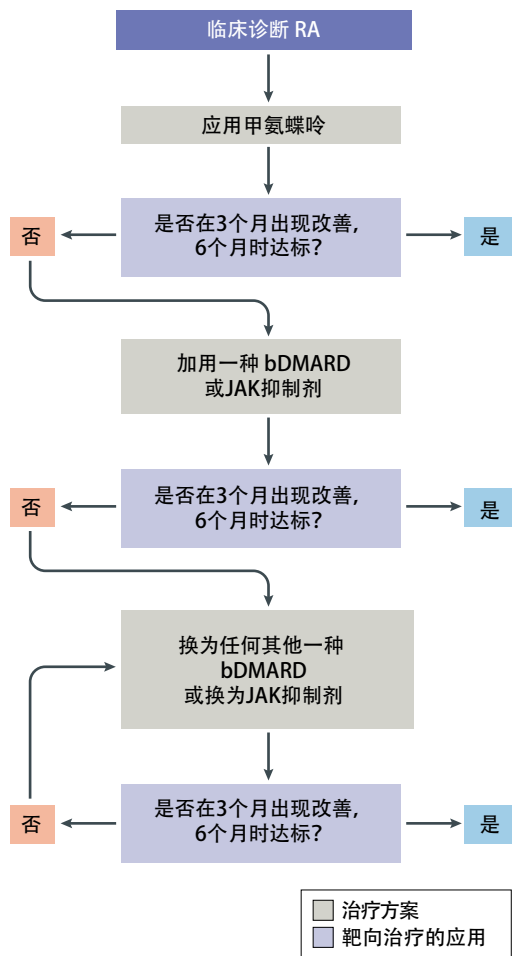
据库已参与其中，因此很大一部分RA患者的DAS28信息得到了记录，目前还没有其它指标超过DAS28在该方案中的应用程度。但是，应用疾病活动度的定量测量（如DAS28、SDAI、CDAI）作为治疗的质量控制指标会为医疗卫生机构提供财政收入。所以，记录这些指标并不能保证它在医疗决策中起到了作用，以及应用在了达标治疗方案的全过程中。

值得欣喜的是，内科医生，包括风湿专科医生在内，他们的行医方式是可以得到改变的。2017年的一项研究中<sup>[38]</sup>，通过学习协作的方式对达标治疗的实施进行培训，最终取得了明显的效果：在6个月的时间内，达标治疗的实施率从11%提高至56%。未来，随着具有决策支持系统的电子设备的应用，风湿科医生在达标治疗策略操作上的负担将被大大减轻。

### 仍存在的知识盲区

尽管得到了几个随机临床试验的数据支持，以及ACR、EULAR和其它风湿病专业组织的认可，我们对达标治疗的认识仍然欠缺。未来的临床试验和观察性研究将着眼于对达标治疗进行更全面的认识以挖掘其最大潜能。目前仍存疑的几个重要问题总结在了方框2当中。

**为患者选择个体化治疗目标。**什么是患者个体化的治疗目标？大多数的临床试验将治疗目标设定为低疾病活动度，即DAS28值达到3.2，但多数RA的治疗推荐意见中，无论对新诊断的RA还是长病程的RA患者，治疗目标均为疾病缓解，低疾病活动度仅作为少数患者的替代方案。2011年，ACR-EULAR<sup>[39]</sup>的推荐意见中对疾病缓解进行了重新定义，可以应用布尔缓解标准或应用SDAI<sup>[39]</sup>，这要比原先使用的DAS28值达到2.6更为严格。然而，目前还没有正式的证据表明使用这些更为严格的缓解标准疗效优



**图2 EULAR 治疗推荐中的 RA 达标治疗方案。**上图为 EULAR 对于 RA 临床治疗推荐意见<sup>[8,34]</sup>路径简图。严格来说, 治疗药物的选择问题并不是达标治疗方案的一部分, 但与其息息相关。当达标治疗方案进程中出现要求风湿科医生更换药物时, 这份推荐意见旨在帮助选择药物。bDMARD: 生物 DAMRD; JAK: Janus 激酶。

于使用 DAS28 评分 (无论目标为 2.6 或 3.2)。同时, 治疗目标采用较为复杂的评估方法或完全由患者评分等也相继被提出, 似乎也具有一定的有效性。但是目前没有数据来支持使用这些评估作为达标治疗方案的目标, 是否可以和以 DAS28 为目标的方案产生相似的获益。

**评估频率。**另一尚未解决的问题是疗效评估的时间。TICORA 研究中<sup>[25]</sup>, 严格控制组的患者每 4 周进行一次评估, 在大多数达标治疗的指南中推荐 3 个月才评估一次。某种程度上, 这种差异反映出了目前风湿病临床治疗上的现状。可以确定的是, 疾病高度活动的患者经过更加频繁的监测和更多的治疗干预会取得更好的疗效。在 CIMESTR<sup>[40]</sup> 和 OPERA<sup>[41]</sup> 研究中评估频率为每 2 周一次, 并对患者肿胀的关节腔内进行糖皮质激素的注射, 这可能

成为新诊断的处于高疾病活动度的 RA 患者评估频率的新标准。同样的评估频率也应用于正在进行的 NORD-STAR 研究<sup>[42]</sup>中, 这项研究是对比甲氨蝶呤联合糖皮质激素与甲氨蝶呤联合生物制剂 (赛妥珠单抗、阿巴西普或白介素-6 拮抗剂) 疗效的一项头对头的研究。

**最佳治疗。**下一个悬而未决的问题显而易见: 如果未能达标, 如何制定下一步最佳治疗方案? 这个难题是 RA 治疗领域的核心问题。基于对甲氨蝶呤反应差这一前提设定展开了很多对比试验 (即所谓的头对头的研究), 结果显示为巴瑞替尼较阿达木单抗更具优势 (12 周时的 ACR20 为 70% vs 61%,  $P=0.014$ )<sup>[43]</sup>, 而托珠单抗并没有体现出优势<sup>[44,45]</sup>。临床上的风湿科医生需要一种可以帮助他们合理地、从患者角度出发的选择治疗药物的工具。关于生物标记物的研究目前已广泛开展, 虽然进展缓慢, 但仍有一定希望。有报道称, 生物标记物组合的应用可以帮助识别甲氨蝶呤治疗失败时, 哪些患者可能对三联 DMARDs 或肿瘤坏死因子拮抗剂治疗有效<sup>[46]</sup>。

**达标治疗的成本效益分析。**达标治疗的疗效是肯定的, 但随之而来的, 这种方法也会因需要的就诊次数增多而提高治疗成本、增加测定实验室指标的次数以及可能使用更昂贵的药物。到目前为止, 关于达标治疗造成经济上影响的研究还很少。TICORA 研究<sup>[25]</sup>显示, 达标治疗没有导致治疗成本增加, 但需要说明的是, TICORA 研究<sup>[25]</sup>和 CAMERA 研究<sup>[26]</sup>中, 都只应用了传统 DMARDs 和糖皮质激素, 并未应用生物制剂。达标治疗方案中, 应用更加昂贵的药物无疑会增加治疗成本, 这需要与患者短期及长期健康获益相权衡。

### 我们做到了吗?

提到达标指标, 我们究竟做到了多少? 令人欣慰的是, 达标治疗这一概念已经获得了世界上几大风湿病学组织的认可, 并且得到了很多国家和地区的热情响应。在医疗资金提供者、政府和权威机构的影响和要求下, 医生开始对疾病活动情况进行定量评价。然而美国的一项研究<sup>[37]</sup>提出, 达标治疗的其它要点是否在临床上得到了实践, 我们掌握的信息仍然不够。

随着达标治疗方案被广泛地研究和讨论, 风湿科医生在临床实践中可能已经实施了其要点, 只是没有将具体实



## 方框 2 达标治疗方案中的几个突出问题

### · 什么是患者个体化的治疗目标？

目前尚无数据支持以 ACR-EULAR 定义的缓解<sup>[39]</sup>作为目标的治疗要优于原先的达标治疗目标。

### · 多长时间进行一次疗效评估？

从 2 周一次到 3 至 6 月一次的研究都存在（例如正在进行的 NORD-STAR 研究<sup>[42]</sup>）。

### · 如果未达标，后续最佳治疗方案如何制定？

尽管药物的选择不是达标治疗方案中的一部分，但二者密不可分，合理的药物选择将帮助提高达标治疗疗效。我们需要大量对头的试验来回答这个问题，但目前这样的研究很少。生物标记物可能会在决策制定上起到辅助作用<sup>[46]</sup>。

### · 达标治疗方案是否具有成本效益？

达标治疗方案的有效性已被证实，但随来访次数、检查及治疗的增加，也会增加其治疗成本，尚无关于这一方面的卫生经济学分析。

施步骤正式地记录下来。他们在一些非正式的场合会提到，在临床实践中已经本能地应用了达标治疗策略。这些医生认为选择治疗目标并进行疗效评估的目的是为患者提高疗效，同时这会带来良好的医患关系，也意味着共同决策的实施。这些并不算正式的反馈的确有一定可信度。但有像 TICORA<sup>[25]</sup> 和 CAMERA<sup>[26]</sup> 等研究为我们提供了关于达标治疗疗效的强有力的证据支持，风湿科医生必须要意识到，他们尽可能地为患者提供的治疗，实际上可能并不是最好的。另一点重要的问题是，疾病活动度高于所设定目标水平时，医患双方对它所持的态度如何，如果不能同时接受它，那么调整治疗方案是最容易接受的一种选择。

尽管很少有人反对达标治疗，但很多人会说我们没有必要过于严格地执行达标治疗原则，因为大多数的风湿科医生已经遵循了原则，过于严苛可能会导致过度治疗和 unnecessary 的治疗成本上升<sup>[47]</sup>。这样的观点是可以理解的，在某种程度上也是正确的。任何治疗策略都不应走极端，亦或在不考虑患者个人情况下实施。同时，还有很多临床风湿

科医生感到记录达标治疗相关数据任务繁重，坚持这样做反而会分散注意力，不能提供更好的治疗。我对这样的观点是持赞成态度的，但是，几项随机对照试验研究结果均提示达标治疗疗效较传统治疗有显著的优越性，而这些传统治疗也是由优秀的、有能力的风湿科医生尽其所能提供给患者的，传统治疗中可能也已经涉及到了达标治疗策略中的基本原则，但没有将其明确地记录下来。另外，目前临床医生应用达标治疗方案仍然存在很多障碍，包括时间问题、便捷问题以及可能出现治疗副反应等等。

## 结论

达标治疗原则目前已经在包括 RA 在内的慢性病治疗中逐渐成为基本治疗原则。不仅有高水平的科学证据的支持，同时，应用达标治疗方案的患者的确取得了很好的中长期疗效，此外达标治疗策略还做到了与患者共同决策及为患者个体化选择治疗方案。尽管如此，方案的实施似乎仍不尽如人意。一方面，可能我们预期过高，治疗模式的改变一般需要十几年而不是短短几年时间。然而，达标治疗方案缺乏普遍的应用也反映出了我们对其认识仍然欠缺这一事实。为每位患者制定合适的治疗目标、评估频率和在治疗过程中作出合适的决策仍然是目前尚未解决的问题。达标治疗增加治疗成本，而该方案的成本-效益分析尚未完全得出，更有研究提出应用高级的评估方法（影像学或生物标记物）是否可能增加其疗效，这些悬而未决的问题都是未来研究的重点。但对于慢性炎症性疾病，达标治疗可以帮助提高疗效，这一理念目前已经被普遍接受，希望随着研究的深入，该方案能更加广泛和精确地实施下去。

在线发表于 2019 年 1 月 30 日

## 参考文献

- Poulter, N. R., Prabhakaran, D. & Caulfield, M. Hypertension. *Lancet* **386**, 801–812 (2015).
- Verdecchia, P. et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* **374**, 525–533 (2009).
- Nathan, D. M. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2643–2653 (2005).
- Soran, H., Dent, R. & Durrington, P. Evidence-based goals in LDL-C reduction. *Clin. Res. Cardiol.* **106**, 237–248 (2017).
- Smolen, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 631–637 (2010).
- Smolen, J. S. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 3–15 (2016).
- Winthrop, K. L. et al. The unmet need in rheumatology: reports from the targeted therapies meeting 2017. *Clin. Immunol.* **186**, 87–93 (2018).
- Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann. Rheum. Dis.* **76**, 960–977 (2017).
- Singh, J. A. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1–26 (2016).
- Prevoo, M. L. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **38**, 44–48 (1995).
- Aletaha, D. & Smolen, J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* **23** (Suppl. 39), S100–S108 (2005).
- Smolen, J. S. & Aletaha, D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin. Exp. Rheumatol.* **32** (Suppl. 85), S75–S79 (2014).
- Anderson, J. K., Zimmerman, L., Caplan, L. & Michaud, K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity

- Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient- Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient- Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI- RA). *Arthritis Care Res.* **63** (Suppl. 11), S14–S36 (2011).
14. Farheen, K & Agarwal, S. K. Assessment of disease activity and treatment outcomes in rheumatoid arthritis. *J. Manag. Care Pharm.* **17** (Suppl. B), S09–S13 (2011).
  15. Gaujoux- Viála, C et al. Evaluating disease activity in rheumatoid arthritis: which composite index is best? A systematic literature analysis of studies comparing the psychometric properties of the DAS, DAS28, SDAI and CDAI. *Joint Bone Spine* **79**, 149–155 (2012).
  16. Bentley, M. J. & Reed, G. W. Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? *Clin. Exp. Rheumatol.* **26**, 358–366 (2008).
  17. Makinen, H., Hannonen, P. & Sokka, T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. *Clin. Exp. Rheumatol.* **24** (Suppl. 43), S22–S28 (2006).
  18. Schoels, M., Alasti, F., Smolen, J. S. & Aletaha, D. Evaluation of newly proposed remission cut- points for disease activity score in 28 joints (DAS28) in rheumatoid arthritis patients upon IL-6 pathway inhibition. *Arthritis Res. Ther.* **19**, 155 (2017).
  19. Hirsh, J. et al. Limited health literacy predicts patient confusion about patient global assessments of disease activity and rheumatoid arthritis model disease states. *Arthritis Care Res.* <https://doi.org/10.1002/acr.23692> (2018).
  20. Canhao, H. et al. Common evaluations of disease activity in rheumatoid arthritis reach discordant classifications across different populations. *Front. Med. (Lausanne)* **5**, 40 (2018).
  21. Ferreira, R. J. O. et al. Drivers of patient global assessment in patients with rheumatoid arthritis who are close to remission: an analysis of 1588 patients. *Rheumatology* **56**, 1573–1578 (2017).
  22. van Nies, J. A. et al. What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 861–870 (2014).
  23. Mottonen, T. et al. Comparison of combination therapy with single- drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. FIN- RACo trial group. *Lancet* **353**, 1568–1573 (1999).
  24. Pinals, R. S., Masi, A. T. & Larsen, R. A. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **24**, 1308–1315 (1981).
  25. Grigor, C. et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single- blind randomised controlled trial. *Lancet* **364**, 263–269 (2004).
  26. Verstappen, S. M. et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open- label strategy trial). *Ann. Rheum. Dis.* **66**, 1443–1449 (2007).
  27. van Vollenhoven, R. F. et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (SWEFOT trial): 1- year results of a randomised trial. *Lancet* **374**, 459–466 (2009).
  28. Goekoop- Ruiterman, Y. P. et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* **146**, 406–415 (2007).
  29. O'Dell, J. R. et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N. Engl. J. Med.* **369**, 307–318 (2013).
  30. Haavardsholm, E. A. et al. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial. *BMJ* **354**, i4205 (2016).
  31. Dale, J. et al. Targeting ultrasound remission in early rheumatoid arthritis: the results of the TaSER study, a randomised clinical trial. *Ann. Rheum. Dis.* **75**, 1043–1050 (2016).
  32. Møler- Bisgaard, S. et al. The value of adding MRI to a clinical treat- to-target strategy in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: clinical and radiographic outcomes from the IMAGINE- RA randomised controlled trial [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.* **77** (Suppl. 2), A58 (2018).
  33. de Wit, M. P., Smolen, J. S., Gossec, L. & van der Heijde, D. M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 891–895 (2011).
  34. Smolen, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease- modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 492–509 (2014).
  35. Harrold, L. R. et al. Prescribing practices in a US cohort of rheumatoid arthritis patients before and after publication of the American College of Rheumatology treatment recommendations. *Arthritis Rheum.* **64**, 630–638 (2012).
  36. Gvozdenovic, E. et al. When rheumatologists report that they agree with a guideline, does this mean that they practise the guideline in clinical practice? Results of the International Recommendation Implementation Study (IRIS). *RMD Open* **2**, e000221 (2016).
  37. Yu, Z. et al. Implementation of treat- to-target for rheumatoid arthritis in the US: analysis of baseline data from a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.* **70**, 801–806 (2018).
  38. Solomon, D. H. et al. Implementation of treat-to-target in rheumatoid arthritis through a learning collaborative: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 1374–1380 (2017).
  39. Felson, D. T. et al. American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 404–413 (2011).
  40. Hetland, M. L. et al. Aggressive combination therapy with intra- articular glucocorticoid injections and conventional disease- modifying anti- rheumatic drugs in early rheumatoid arthritis: second- year clinical and radiographic results from the CIMESTRA study. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 815–822 (2008).
  41. Horslev- Petersen, K. et al. Adalimumab added to a treat- to-target strategy with methotrexate and intraarticular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study: an investigator- initiated, randomised, double- blind, parallel- group, placebocontrolled trial. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 654–661 (2014).
  42. Glinatsi, D. et al. Head- to-head comparison of aggressive conventional therapy and three biological treatments and comparison of two de- escalation strategies in patients who respond to treatment: study protocol for a multicenter, randomized, open- label, blinded- assessor, phase 4 study. *Trials* **18**, 161 (2017).
  43. Taylor, P. C. et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **376**, 652–662 (2017).
  44. van Vollenhoven, R. F. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **367**, 508–519 (2012).
  45. Fleischmann, R. et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double- blind, head- to-head, randomised controlled trial. *Lancet* **390**, 457–468 (2017).
  46. Hambardzumyan, K. et al. A multi- biomarker disease activity score and the choice of second- line therapy in early rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *Arthritis Rheumatol.* **69**, 953–963 (2017).
  47. Porter, D., Dale, J. & Sattar, N. How low to aim in rheumatoid arthritis? Learning from other disciplines. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 480–482 (2014).

### 利益冲突

R.v.V. declares that he has received research support and grants from AbbVie, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Pfizer and UCB and consultancy fees or honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Biogen, Biotest, Bristol Myers Squibb, Celgene, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer and UCB.

### 出版说明

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### 审稿人信息

*Nature Reviews Rheumatology* thanks S. Proudman, D. Porter and the other anonymous reviewer(s), for their contribution to the peer review of this work.

翻译: 韩 芃 (北京大学人民医院)  
审校: 穆 荣 (北京大学人民医院)

Reprinted from an article originally published in English in *Nature Reviews Rheumatology* Volume 15 Issue 1-3 © 2019 Springer Nature Limited

This translation is © 2019 by Shanghai Springer Nature Information Consulting Service Co., Ltd. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.



RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China  
+86 10 8341 5020  
[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China