

类风湿关节炎年度回顾

栗占国

〔作者简介〕 栗占国,教授、主任医师、博士生导师,北京大学人民医院风湿免疫科主任,国际风湿病联盟主席,中国免疫学会临床免疫学分会主任委员,中华医学会中华风湿病学分会主任委员,1983年开始长期从事风湿病临床工作。先后在澳大利亚悉尼大学获博士学位,在美国哈佛大学完成博士后。在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、干燥综合征、强直性脊柱炎及血管炎等风湿病的诊断和治疗上有丰富的经验。主要研究方向为类风湿关节炎的发病机制及免疫治疗、系统性红斑狼疮及干燥综合征的早期诊断及治疗。主编或参与编写了8部风湿病和免疫学专著。目前承担国家自然科学基金(重点项目)、“863”项目、国家杰出青年基金、教育部重点项目、中华医学专项人才基金及教育部跨世纪优秀人才基金等16项科研项目。

一、RA 发病机制

目前认为,遗传、环境及瓜氨酸化抗原在RA发病机制中发挥重要作用。在遗传基础上,环境因素(如吸烟、微生物感染等)诱导自身抗原形成,激活T细胞分泌炎症细胞因子,同时激活B细胞产生抗体,破坏机体免疫耐受,引起自身免疫反应。RA主要临床症状为滑膜炎和关节结构损伤,同时可伴血管疾病、骨质疏松和骨折等。

目前已发现的RA易感基因已超过30个,除HLA-DRB1、PTPN22、TRAF1-C5等公认的易感基因外,研究还发现,CCR6、CD247、IRF5、BLK等基因多态性也可能与RA发病相关。北京大学人民医院的研究也证明了多个RA易感基因,2011年的研究表明,LCE3C-LCE3B基因缺失与汉族人群RA和系统性红斑狼疮(SLE)发病相关。有研究提示,髓磷脂碱基蛋白(MBP)也可能是RA候选易感基因。此外,IL-15基因位点突变可能与RA关节损害进展相关。丝裂原活化蛋白(MAP)激酶信号通路的基因突变与RA患者接受肿瘤坏死因子(TNF) α 抑制剂治疗的疗效相关。

二、RA 诊断进展

2011年,RA诊断进展主要体现在新分类标准的提出和对既往标准的评价。有关2010年美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(ACR/EULAR)的RA分类标准,2011年至少有6项研究进行了临床评价。研究表明,该标准的敏感性为58%~84%,特异性为47%~86%。与1987年分类标准相比,2010年标准

的敏感性有所提高,利于RA的早期诊断,但其特异性偏低,假阳性率达18%,在临床应用中尚欠理想。在“十一五”国家科技支撑计划的支持下,国内建立了早期(E)-RA分类诊断标准,敏感性和特异性分别达84%和87%,有较好的临床应用前景。

此外,有研究还表明,抗突变型瓜氨酸化波形蛋白(MCV)抗体对RA诊断的敏感性达82%,优于抗瓜氨酸化的人纤维蛋白原抗体(ACF)、抗CII和抗Fib67-77肽抗体的敏感性,在RA诊断中具有较好的价值。

筛选RA血清学标志物的研究显示,RA患者血清中凝血酶敏感蛋白1(TSP-1)、纤维胶凝蛋白(fibrinogen)水平较高,且与患者的疾病活动度评分(DAS28)、触痛关节数(TJC)及肿胀关节数(SJC)相关。

三、RA 治疗进展

2012年,ACR对2008年的RA诊治指南进行了更新,对早期(病程<6个月)和已确诊RA(病程 $\geq$ 6个月)分别提出了治疗建议,即应根据病情活动程度及是否存在预后不良因素制定治疗方案。

对于多关节受累、早期出现关节破坏等的患者应给予积极治疗。提示预后不良的临床指标包括:①有关节外疾病(如血管炎、RA相关肺病等);②影像学显示骨侵蚀;③功能受限、类风湿因子(RF)阳性和(或)抗血清环瓜氨酸肽(CCP)抗体阳性。

与2008年RA诊治指南相比,2012年指南在推荐的生物制剂方面,增加了非-TNF类药物托珠单抗(TCZ)、抗-TNF类药物赛妥珠单抗(CZP)和戈利木单抗(golimumab)。

2011 年以来,又有多种针对 RA 新靶点的药物进入不同的临床研究阶段。如新型小分子药物 tofacitinib、Syk 蛋白激酶抑制剂 fostamitinib,新型生物制剂白介素(IL)-6 受体抑制剂 tocilizumab、利妥昔单抗、ocrelizumab、ofatumumab 等。新的药物不断涌现,将给 RA 患者提供更多的治疗选择。

Tofacitinib 是 Janus 蛋白激酶(JAK3)抑制剂,可靶向抑制细胞内的细胞因子信号通路。一项Ⅲ期临床试验显示,与安慰剂组 RA 患者相比, tofacitinib 组达到 DAS28 缓解和 ACR20 改善标准的 RA 患者比例明显较高。

2012 年 EULAR 年会上报告的一项研究显示,对于甲氨蝶呤(MTX)治疗缓解欠佳的 RA 患者,艾拉莫德 + MTX(即 IM)联合治疗可提高达到 ACR 20、ACR50、ACR70 患者的比例。即治疗 52 周时,IM + IM(即全疗程均使用 IM 治疗)组分别在 71.3%、49.4% 和 23.8% 的患者达到 ACR20、ACR50、ACR70。与 PM(安慰剂 + MTX,前 28 周给予 PM 治疗) + IM(24 周给予 IM 治疗)组相比,IM + IM 组在治疗过程中达到 ACR 20 的比例较高。

(转载自 2012 年 10 月 18 日《中国医学论坛报》)

(接第 208 页)

- 2 Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, *et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(4): 752 - 763
- 3 Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, *et al.* The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cells of type 2 diabetes patients[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(12): 2486 - 2494
- 4 Wang Y, Vera L, Fischer WH, *et al.* The CREB coactivator CRT2 links hepatic ER stress and fasting gluconeogenesis[J]. *Nature*, 2009, 460(7254): 534 - 537
- 5 Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta - cell glucolipotoxicity[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(17): 3905 - 3915
- 6 Bachar E, Ariav Y, Ketzinel - Gilad M, *et al.* Glucose amplifies fatty acid - induced endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta - cells via activation of mTORC1[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4954
- 7 Kimura K, Yamada T, Matsumoto M, *et al.* Endoplasmic reticulum stress inhibits STAT3 - dependent suppression of hepatic gluconeogenesis via dephosphorylation and deacetylation[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 61 - 73
- 8 Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, *et al.* Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1[J]. *Science*, 2008, 320(5882): 1492 - 1496
- 9 Cunha DA, Hekerman P, Ladriere L, *et al.* Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic beta - cells[J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(14): 2308 - 2318
- 10 Borradaile NM, Han X, Harp JD, *et al.* Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(12): 2726 - 2737
- 11 Bobrovnikova - Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, *et al.* PERK - dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(42): 16314 - 16319
- 12 Ozcan L, Ergin AS, Lu A, *et al.* Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(1): 35 - 51
- 13 Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, *et al.* A central role for JNK in obesity and insulin resistance[J]. *Nature*, 2002, 420(6913): 333 - 336

- 14 Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457 - 461
- 15 Nozaki J, Kubota H, Yoshida H, *et al.* The endoplasmic reticulum stress response is stimulated through the continuous activation of transcription factors ATF6 and XBP1 in Ins2 + /Akita pancreatic beta cells[J]. *Genes Cells*, 2004, 9(3): 261 - 270
- 16 Huang CJ, Lin CY, Haataja L, *et al.* High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated beta - cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(8): 2016 - 2027
- 17 Zhang W, Feng D, Li Y, *et al.* PERK EIF2AK3 control of pancreatic beta cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2006, 4(6): 491 - 497
- 18 Song B, Scheuner D, Ron D, *et al.* Chop deletion reduces oxidative stress, improves beta cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3378 - 3389
- 19 Srinivasan S, Ohsugi M, Liu Z, *et al.* Endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis is partly mediated by reduced insulin signaling through phosphatidylinositol 3 - kinase/Akt and increased glycogen synthase kinase - 3beta in mouse insulinoma cells[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 968 - 975
- 20 Mehmeti I, Gurgul - Convey E, Lenzen S, *et al.* Induction of the intrinsic apoptosis pathway in insulin - secreting cells is dependent on oxidative damage of mitochondria but independent of caspase - 12 activation[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(10): 1827 - 1835
- 21 Tang C, Koulajian K, Schuiki I, *et al.* Glucose - induced beta cell dysfunction in vivo in rats: link between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1366 - 1379
- 22 郭娜, 陆付耳, 董慧, 等. 小檗碱对胰岛素抵抗大鼠胰岛 β 细胞凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(10): 1383 - 1388
- 23 王念, 毛先晴, 王沈, 等. 黄芪多糖减轻 2 型糖尿病大鼠内质网应激和增加胰岛素敏感性的实验研究[J]. *公共卫生与预防医学*, 2007, 18(4): 13 - 16
- 24 杨小玉, 陆付耳, 黄琳, 等. 黄连解毒汤和黄连单煎剂对胰岛素抵抗大鼠氧化应激和内质网应激的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(17): 1433 - 1437 (收稿日期: 2012 - 00 - 00)
(修回日期: 2012 - 00 - 00)