2020

中国免疫学会临床免疫分会年会

Annual Meeting of the Clinical Immunology Association of Chinese Society for Immunology

会 刊

2020.7.11-12

主办单位：中国免疫学会临床免疫分会

协办单位：四川省医师协会检验医师分会 / 四川大学华西医院

承办单位：北京大学临床免疫中心 / 托拉斯特医学传媒

免疫治疗的开创

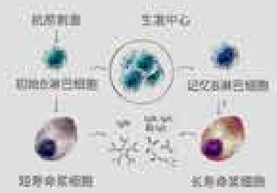
1880s
Élie Metchnikoff
提出了吞噬免疫的细胞理论

1890s
Emil Fischer
提出了底物与酶相互作用的"锁钥学说"

1900s
Paul Ehrlich
提出了"魔术子弹"概念——抗体就像子弹，靶向作用于特定的抗原而不伤害身体

1930s
John Marrack
提出了抗原-抗体结合假说

Marrack的主要出版物：
《抗原和抗体化学》
医学研究委员会报告No.230皇家文书局，伦敦；1938



1940s
Astrid Fagraeus
发现了浆细胞会产生抗体

1950s
Jean Lindenmann
与Alick Isaacs一起发现并鉴定了第一个细胞因子——干扰素

1960s
Gerald Edelman and Rodney Porter
发现了抗体结构

2019年
Lilly
礼来将治疗RA和PsO的创新药物带入中国，开启礼来免疫治疗的历程...

PP-MG-CN-1714
仅供医疗专业人士参考

目 录

2020年中国免疫学会临床免疫分会年会
会议直播日程

2020年7月11日（周六）

时　间	讲　题	讲　者	单　位
15:00–15:10	开场	张卓莉	北京大学第一医院
15:10–15:40	干燥综合征的中国现状	徐　东	北京协和医院
15:40–16:00	白芍总苷临床应用的免疫机制	李宁丽	上海免疫研究所
16:00–16:20	常见免疫相关口腔黏膜疾病的诊治	曾　昕	四川大学华西医院
16:20–16:40	专家互动答疑及总结	张卓莉	

2020年7月12日（周日）

时　间	讲　题	讲　者	主　持
08:00–08:10	开幕式	栗占国　吴玉章	王兰兰
08:10–10:30	**Session1 炎症与免疫**		
08:10–08:40	自然力与医学干预	樊代明	栗占国 王兰兰
08:40–09:10	感染与炎症疾病中的免疫学机制	董　晨	
09:10–09:40	炎症过程调控机制	吴玉章	
09:40–10:00	TFH/TFR 细胞偏移与类风湿关节炎进展的相关性研究	牛　倩	
10:00–10:20	专家面对面	樊代明　董　晨 吴玉章　牛　倩	
10:20–10:30	休　息（专题视频）		
10:30–12:30	**Session2 免疫细胞与免疫治疗**		仲人前 陈同辛
10:30–10:50	Treg 细胞与自身免疫病	李　斌	
10:50–11:10	新型免疫治疗与红斑狼疮	何　菁	
11:10–11:30	白介素2与风湿病的治疗	李小峰	
11:30–12:00	如何评估并降低红斑狼疮器官损害	张　晓	
12:00–12:20	ANCA 相关抗原谱检测的临床意义及应用	杨　滨	
12:20–12:30	讨　论		

时间	讲题	讲者	主持
12:30–13:00	休　息		
13:00–14:20	**Session3 交叉学科**		
13:00–13:20	肿瘤囊泡：调动中性粒细胞的新型肿瘤免疫治疗之路	黄　波	曾小峰 周　琳
13:20–13:40	新型 DMARD 的机制及临床研究新进展	舒　强	
13:40–14:00	人群免疫重塑呼吸道感染的临床——百日咳临床诊治挑战	姚开虎	
14:00–14:20	EBV 感染诊断中需要注意的几个问题	谢正德	
14:20–15:50	**Session4 皮肤免疫**		
14:20–14:40	斑块型银屑病及合并症的治疗	张建中	陆前进 孙尔维
14:40–15:00	红斑狼疮精准诊治之路	吕良敬	
15:00–15:20	抗磷脂抗体与不良妊娠	张蜀澜	
15:20–15:40	专家面对面	栗占国　张建中 吕良敬　张蜀澜	
15:40–15:50	休　　息（专题视频）		
15:50–17:30	**Session5 风湿免疫热点**		
15:50–16:10	EULAR2020- 狼疮肾炎的最新进展	于　峰	朱　平 胡凡磊
16:10–16:30	欧洲风湿病联盟 2020 年会热点之我见	张　葵	
16:30–16:50	抗 DFS70 抗体临床意义及我国多中心研究进展	郑　冰	
16:50–17:10	降尿酸治疗药物研究进展	吕晓希	
17:10–17:30	过敏性疾病治疗新进展	刘春涛	
17:30–17:40	闭幕式	郭建萍	

专家简介

大会主席

北京大学人民医院风湿免疫研究所所长，北京大学临床免疫中心主任，北京大学医学部风湿免疫学系主任，973首席科学家，国家杰出青年基金获得者。

中华医学会风湿病学分会名誉主任委员，国际风湿病联盟（ILAR）和亚太风湿病联盟（APLAR）前主席，中国免疫学会临床免疫分会主任委员。

《中华风湿病学杂志》总编，《Clinical Rheumatology》和《IJRD》副主编，《Nat Rev Rheum》，《Lancent Rheumatology》和《ARD》等杂志编委。

长期从事风湿免疫病临床，在Nat Med, Immunity，Science及Cell H&M等发表SCI论文260余篇。主编《类风湿关节炎》及《风湿免疫学高级教程》等专著20余部。

栗占国 教授

上海长征医院实验诊断科研究员。主要从事实验诊断学的教学、科研和医疗工作。主持各类国家和省部级科研基金20多项、发表SCI论文90多篇，出版专著12部，授权专利6项，获军队和上海市科技成果奖7项。曾任中国免疫学会临床免疫分会主任委员、上海市医学会检验分会主任委员、上海市免疫学会理事长、中华医学会检验分会副主任委员、中国抗癌协会肿瘤标志物分会副主任委员、全军检验学会副主任委员、中国医学装备协会检验医学分会副主任委员、中国研究型医院协会临床检验分会副主任委员等职。

仲人前 教授

大会执行主席

二级教授，医学博士生导师，工商管理学博士生导师，宝钢教育奖优秀教师。

华西医院实验医学科学科主任，临床检验医学研究中心主任。中国免疫学会临床免疫分会副主任委员、中国研究型医院协会检验分会副会长、中国医药教育协会检验医学分会副主任委员、四川省医师协会检验医师分会名誉会长、四川省医学会检验医学专委会名誉副主任委员、全国高等学校医学研究生卫生部规划教材评审委员会委员等。

主要研究领域为临床医学实验室管理，自身免疫性疾病和移植免疫与免疫调控机制研究、免疫抑制药物代谢基因组学及炎性因子基因多态性在移植受者药物代谢及器官损伤机制研究等。作为负责人承担国家自然基金课题7项，卫生部及教育部课题4项，“十一五”“十二五”国家科技支撑计划子课题各1项，国家临床重点专科项目1项，省级课题7项，国际合作CMB课题1项。近5年以第一作者或通讯作者发表SCI收录文章60余篇，核心期刊论文20余篇。作为第一负责人、第五负责人获四川省科技进步1等奖2项、辽宁省科技进步1等奖1项、四川省科技厅科技成果3等奖1项。

王兰兰 教授

专家简介

按大会日程先后排序

中国工程院院士、美国医学科学院外籍院士。现任第十三届全国人大教科文卫委员会委员、中国抗癌协会理事长、亚太消化学会主席、国际抗癌联盟常务理事、世界消化学会常务理事、空军军医大学西京消化病医院院长、肿瘤生物学国家重点实验室主任、国家消化疾病临床医学研究中心主任、国家新药临床试验机构主任。曾任中国工程院副院长、第四军医大学校长、中华消化学会主任委员、国家科技奖励委员会委员、国家教材委员会委员。中国共产党十四大代表、第十一届和十三届全国人大代表、全国优秀共产党员、全国优秀科技工作者、首批长江学者特聘教授和国家杰出青年基金获得者。

樊代明 院士

清华大学医学院院长，主要致力于免疫学的研究，在 T 细胞分化和自身免疫疾病领域做出了多项开创性贡献，其研究对于治疗免疫性疾病带来了深远的影响，也给肿瘤免疫治疗提供新的思路。董晨院长目前已发表论文 200 余篇，总被引用次数达 27000 余次，2014 到 2019 年连续六年被评为全球“高被引科学家”。董晨是美国科学促进会会士、中国科学院院士，曾获得 2009 年美国免疫家学会 BD Bioscience 研究者奖、2019 年国际细胞因子与干扰素协会 Biolegend-William E. Paul Award 奖，他还被授予国家基金委海外合作基金 B 类杰出青年、吴阶平医药创新奖、吴杨医学奖。他是国家重点研发精准医学计划的项目负责人，基金委”炎症生物学与疾病”创新群体负责人。现任 Frontiers in Immunology · T Cell Biology 主编，中国科学 · 生命科学副主编，Immunity、Cell Research 等期刊的编委。

董 晨 院士

陆军军医大学，国家杰出青年科学基金获得者、长江学者特聘教授、全国创新争先奖状、万人计划领军人才、新世纪百千万人才工程国家级人选、全国优秀科技工作者、国家医学中青年百名科技之星、国家杰出青年科技创新奖获得者、总后科技金星、陆军教学科研标兵、重庆英才 . 优秀科学家。

现任中国免疫学会理事长、国务院学位委员会学科评议组成员、国家药典委员会委员、国家新药评审委员会专家、教育部教指委委员、国家博士后流动站评审委员会委员、国家自然科学基金学科评议组成员、重庆市免疫学会理事长、全军免疫学专业委员会主任委员、《Cellular & Molecular Immunology》编委、《免疫学杂志》主编等。

吴玉章 教授

专家简介

博士，四川大学华西医院实验医学科、副主任技师，荷兰伊拉斯姆斯大学医学中心（Erasmus MC）访问学者（2019年1月~12月）。长期从事自身免疫性疾病的实验室诊断及相关研究，主要研究方向为类风湿关节炎的细胞免疫调控机制。作为负责人承担国家自然科学基金1项、四川省科技厅重点研发项目1项，参与国家级和省部级科研项目10余项。以第一作者发表论文10余篇，其中SCI论文7篇。参编国家级教材1部、专著1部。

■ 牛 倩 教授 ■

上海交通大学医学院二级研究员、余瀷学者、上海交大特聘教授、国家基金委免疫学杰青、上海市领军人才、上海市优秀学科带头人，上海市免疫学研究所科研副所长 & 课题组长；普米斯生物联合创始人 & 科学顾问委员会主席。

主要研究方向：免疫调节、 FOXP3+Treg、肿瘤免疫、自身免疫、移植免疫、抗感染免疫及免疫代谢等

承担国家基金委杰出青年基金、重点项目（2项）、中美及中波国际合作项目等；在国际学术刊物如IMMUNITY、PNAS、NAT COMMS发表通讯及共同通讯作者40余篇。

■ 李 斌 教授 ■

山西医科大学第二医院、学科带头人，教授，博士生导师、博士后导师，享受国务院政府特殊津贴，山西省五一劳动奖章获得者，。拥有国之名医——卓越建树及山西名医称号。

拥有8项国家发明专利，获山西省科技进步一等奖1项，山西省科技进步二等奖7项，目前主持承担国家“十一五计划”子课题2项，国家自然科学基金项目2项，在研14项省级课题。发表SCI论文15篇，在中华系列刊物发表学术论文156篇。参与撰写《临床风湿病学》、《实用风湿病学》和主编《临床医师速成手册》，并承担了全国七年制教材《内科学》《内科学双语教材》编写工作。

■ 李小峰 教授 ■

专家简介

北京大学人民医院、主任医师，教授，博士生导师，北京大学人民医院风湿免疫科主任医师，北京大学人民医院风湿病研究所副所长，北京市科技新星，入选科技部“国家中青年科技创新领军人才”、第四批国家“万人计划”，第二十二届“茅以升北京青年科技奖”，Clin Rheum 青年副主编，中国免疫学会青年委员。

何 菁 教授

北京大学第一医院肾内科主任医师、医学博士，博士生导师，北京大学国际医院科研教育部主任，北京大学国际医院大内科副主任，北京大学国际医院肾内科主任，中国免疫学会临床免疫分会常务委员，中华医学会肠外肠内营养学分会肾脏病营养协作组委员。

目前以第一作者 / 通讯作者发表 SCI 收录论著 40 篇（包括 Nat Rev Nephrol. J Am Soc Nephrol.Kidney Int.），作为课题负责人主持四项国家自然科学基金项目。

于 峰 教授

四川大学华西医院医学博士、副教授，硕士生导师。中国医师协会风湿免疫医师分会自身抗体专业委员会委员。

主要从事临床免疫学检验和科研工作，主要研究方向为自身免疫性疾病的细胞免疫及分子调节机制研究。曾赴美国西北大学医学院访学一年。主持国家自然科学基金 2 项，省科技厅课题 1 项，参研国家级、省级课题 9 项。已发表文章 30 篇，其中第一作者或通讯作者发表 SCI 论著 14 篇。

杨 滨 教授

专家简介

清华大学医学院、中国临床免疫学会副主任委员 ，中华儿科学会转化医学委员会副主任委员 / 疫苗接种委员会顾问 / 风湿病学组顾问，中国妇幼保健协会儿科疾病与保健分会常委风湿免疫性疾病与保健学组组长，中华围产医学学会围产感染与免疫学组副组长，中国医师协会风湿病学分会儿童风湿病学组副组长，海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员委员 / 儿科学组副组长，国家自然科学基金委员会一审、二审专家，中华医学会医疗事故技术鉴定专家预防接种异常反应鉴定专家指导委员会专家，国家食品药品监督管理总局特殊医学用途配方食品注册审评咨询专家 / 医疗器械技术评审中心专家委员会委员。

陈同辛 教授

中国医学科学院北京协和医学院，北京协和医学院协和学者特聘教授，现任中国免疫学会副理事长与秘书长、国际免疫学会联盟（IUIS）教育委员会委员、中国免疫学会肿瘤免疫与肿瘤生物治疗专业委员会主任委员、中国抗癌协会肿瘤生物治疗专业委员会秘书长，担任 European Journal of Immunology 、Cellular and Molecular Immunology、Immunology Letters 杂志编委。

主要研究集中在肿瘤免疫生物学、肿瘤免疫和生物治疗，肿瘤与免疫代谢、肿瘤生物机械力学，完全自主研究的低剂量环磷酰胺治疗尖锐湿疣和肿瘤囊泡治疗肿瘤技术已用于临床。

黄　波 教授

山东大学齐鲁医院、主任医师，博士生导师，医学博士，密歇根大学博士后，现任山东大学齐鲁医院风湿科副主任，内科教研室副主任，中国医师协会风湿免疫科医师分会　风湿病相关肺血管 / 间质病学组成员，海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫专委会感染学组副主任委员，山东省医师协会风湿免疫学医师分会常委，山东省风湿病学分会委员兼秘书，山东省医师学会骨质疏松和骨矿盐病专业委员会常委。

舒　强 教授

专家简介

首都医科大学附属北京儿童医院、 北京市儿科研究所研究员，副教授，硕士生导师。首都医科大学获博士学位。 首都医科大学附属北京儿童医院北京市儿科研究所微生物研究室室主任，研究员，副教授，硕士生导师。主要从事儿童呼吸道感染常见病原菌致病机制和流行病学研究，尤其是肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和百日咳杆菌方面的研究。

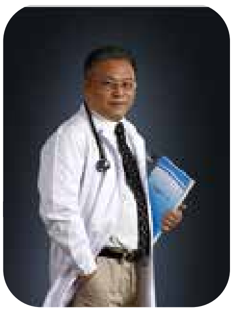
在 Clin Infect Dis、Emerg Infect Dis 等杂志发表 SCI 论文 30 余篇，主持 3 项国家自然科学基金及多项省部级科研项目。

■ **姚开虎** 教授 ■

首都医科大学附属北京儿童医院、国家儿童医学中心（北京）、首都医科大学附属北京儿童医院、北京市儿科研究所感染与病毒研究室主任，中国医学科学院“儿童危重感染诊治”创新单元主任，医学博士，研究员，教授，博士研究生导师，中华医学会儿科学分会儿童感染学组副组长，中华医学会医学病毒学分会临床病毒学组副组长

中国医疗保健国际交流促进会理事，中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会副主任委员，中国医疗保健国际交流促进会分子诊断学分会儿科感染学部主任，中国中药协会儿童健康与药物研究专业委员会儿科感染学组西医组组长。

■ **谢正德** 教授 ■



北京协和医院风湿免疫科主任、博士生 / 博士后导师，国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心主任，亚太风湿病学会联盟（APLAR）副主席，中国医师协会常务理事及风湿免疫科医师分会会长，中华医学会风湿病学分会第九、十届主任委员，中国免疫学会临床免疫学分会副主任委员，中国康复医学会骨与关节及风湿病分会候任主任委员，海峡两岸医药交流协会常务理事，北京医学会常务理事，中国系统性红斑狼疮研究协作组（CSTAR）和国家风湿病数据中心（CRDC）负责人。

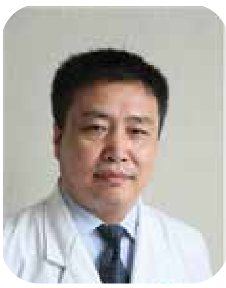
■ **曾小峰** 教授 ■

专家简介

■ 周 琳 教授 ■

海军军医大学附属长征医院、研究员、博士生导师，美国宾夕法尼亚大学检验医学专业高级访问学者，现任海军军医大学附属长征医院实验诊断科和临床检验诊断学教研室主任。军队优秀专业技术人才岗位津贴获得者，先后荣获“上海市卫生计生系统优秀学科带头人”、“上海市浦江人才”、“上海市卫生系统优秀青年人才”及“上海市青年科技启明星”等多项人才奖励。

主要从事免疫性疾病的早期实验诊断和发病机制的基础与临床的研究工作。近年来，作为课题第一负责人先后获得国家自然科学基金、上海市科委基础重点基金等各类科研基金共 13 项、总经费达 1000 万元；作为第一 / 通讯作者共发表 SCI 收录论文 20 余篇、累计影响因子近 100 分；主编 / 副主编出版著作 5 部；获得国家发明专利授权 4 项。



■ 张建中 教授 ■

北京大学人民医院皮肤科主任，中华医学会皮肤性病学分会第十三届主任委员，中国康复医学会皮肤性病学分会主任委员，北京医学会皮肤性病学分会主任委员，亚洲皮肤科学会理事、国际特应性皮炎研究会理事，世界华人医师协会皮肤科医师协会副会长，中国医师协会皮肤性病学分会副会长，中国整形美容协会整形美容与再生医学分会副会长，中华医学会皮肤性病学分会特应性皮炎（湿疹）研究中心首席专家，毛发学组组长。任《中华皮肤科杂志》、《临床皮肤科杂志》等杂志副主编，Journal of American Academy of Dermatology、Chinese Medical Journal、SKINmed 等杂志编委。

■ 吕良敬 教授 ■

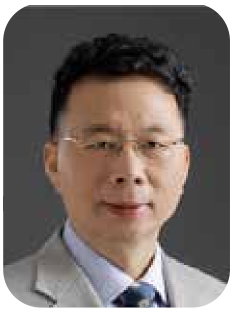
上海交通大学医学院附属仁济医院风湿科主任医师、博士生导师，科室常务副主任，上海市风湿病研究所副所长。2017 年国家重点研发计划风湿病精准医疗项目首席科学家。现任中国医师协会风湿病分会常委，上海医师协会风湿病分会副会长，上海市风湿病学会委员，上海罕见病学会委员，Asian Lupus Nephritis Network (ALNN) 成员。

专家简介

■ 张蜀澜 教授 ■

北京协和医院、副研究员，主持国家自然科学基金面上项目和青年项目各 1 项，中国医学科学院医学与健康科技创新工程子课题 1 项。以第一作者 / 共同第一作者在 NEJM、Clin Transl Gastroenterol. 和 Clin Chem Lab Med. 等杂志发表 SCI 论文 24 篇，以第一作者和通讯作者发表核心期刊论文 11 篇。作为副主编参与《自身抗体》第 3 版编译。作为主要参与人先后获华夏医学奖二等奖及三等奖，北京市科技奖三等奖和中华医学科技奖三等奖。

现任北京医学会检验医学分会青年委员会委员、中国中西医结合学会检验医学专业委员会青年委员、中国医疗保健国际交流促进会风湿免疫病学分委会委员。



■ 陆前进 教授 ■

中南大学湘雅二医院、中南大学皮肤性病研究所所长，医学表观基因组学湖南省重点实验室主任、中华医学会皮肤性病学分会主任委员、世界华人皮肤科医师协会副会长、Clinical Immunology 副主编。

从事皮肤科临床、教学及科研三十余年。对于红斑狼疮等疑难复杂性皮肤病具有丰富的临床诊疗经验。先后主持“973”计划课题、国家自然科学基金重点项目等。以第一作者或通信作者在 Lancet, JAMA, Blood, J Clin Invest, Nat Commun, J Immunol 等国际著名医学杂志发表论文 200 篇。2014-2019 年连续六年入选医学领域中国高被引用论文学者榜单。主编和参编中英文著作 20 部。获中国发明专利授权 10 项，美国专利授权 1 项，中华人民共和国医疗器械注册证 1 个。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、省部级一等奖（3 项）。

■ 孙尔维 教授 ■

南方医科大学第三附属医院、主任医师、二级教授、博士生导师、博士后导师。现任南方医科大学第三附属医院风湿免疫科主任、免疫实验室主任，南方医科大学顺德医院风湿免疫科特聘主任，北京大学深圳医院客座教授，中国免疫学会临床免疫分会副主任委员，广东省免疫学会副理事长，广东省免疫学会临床免疫专业委员会主任委员，广东省药学会风湿病用药委员会副主任委员。Cell Death Discovery 副主编。

主要研究细胞死亡方式对免疫系统的影响及其在风湿免疫性疾病中的作用机制，提出“细胞死亡方式免疫识别模型”，指出“凋亡细胞诱导免疫耐受，坏死细胞诱导免疫应答”，细胞坏死可以释放炎症因子，活化中性粒细胞、树突状细胞、激活免疫系统，从而导致自身免疫性疾病等学术观点。多年来为证明这一模型，在机制研究和临床工作中做了系列工作。

专家简介

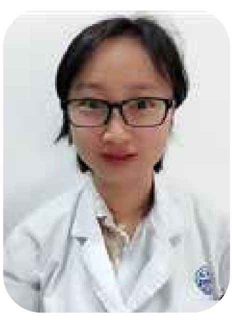
张　晓 教授

广东省人民医院、风湿科行政主任、学科带头人。 澳门科技大学客座教授兼职博士生导师，南方医科大学 / 华南理工大学教授、研究生导师。

广东省医师协会风湿免疫分会前主任委员，中国医师学会风湿病专业委员会副会长，中国风湿免疫病医联体联盟副理事长；粤港澳大湾区风湿免疫专科医师联盟主任，中华医学会风湿病学会第八届常委，广东省医学会风湿病专业委员会副主委。《中华风湿病杂志》、《中华临床免疫与变态反应杂志》及《循征医学杂志》编委，《中华内科杂志》及《中华医学杂志》通讯编委，ARD 杂志中文版副主编。国家和广东省自然科学基金评审专家。

张　葵 教授

空军军医大学西京医院、免疫学博士。空军军医大学西京医院临床免疫科副主任。兼任中国免疫学会临床免疫专业委员会委员，中国医师协会风湿免疫科医师分会青年委员，陕西省医师协会风湿免疫科医师分会常委 / 副总干事，陕西省免疫学会临床免疫专业委员会常委 / 副秘书长。长期从事自身免疫病发病机制研究，熟练掌握常见风湿免疫病的诊治。共发表 SCI 论文 30 篇，其中，第一 / 共同第一作者 15 篇，通讯作者 2 篇，影响因子大于 5 分的 9 篇，中文核心或统计源期刊 16 篇；参与申请专利 6 项。



郑　冰 教授

上海交通大学医学院附属仁济医院，博士，副主任技师，硕士研究生导师，上海交通大学医学院附属仁济医院检验科自身免疫组组长，中国中西医结合检验医学专业委员会委员，中国中西医结合检验医学专业青年委员会副主委，中国麻风防治协会皮肤性病检验与诊断分会委员，中国医学会上海检验分会免疫学组委员。

发表 SCI 论文 6 篇，累计影响因子 (22.491 分)，发表中文核心期刊 7 篇。获得国家自然科学基金委员会青年基金以及上海市卫生和计划生育委员会青年课题基金。

专家简介

中国医学科学院北京协和药物研究所，研究员，青年学者，承担协和医院博士生药理学和免疫学的教学任务，发表sci文章10余篇，申请专利6项，负责多个国家级新药研发工作，对心脑血管药物药理作用有较深研究。

■ 吕晓希 教授 ■

四川大学华西医院、四川省学术与技术带头人，中国医师协会呼吸医师分会副会长兼医学人文工作委员会主任，中国基层呼吸防治联盟副主席，中华医学会呼吸分会哮喘学组委员，中华医学会变态反应分会常委、呼吸过敏学组（筹）组长，中国医师协会变态反应分会副会长，四川省医学会变态反应专委会创任暨候任主任委员，四川省呼吸医师协会会长，四川省医学会呼吸专委会副主任委员，哮喘学组组长，四川省哮喘联盟主席，《中国呼吸与危重监护杂志》主编，《Chest（中文版）》《国际呼吸杂志》《中华哮喘杂志》《中华变态反应与临床免疫杂志》编委，中国哮喘联盟网站副总编辑。近年公开发表论著150余篇，主编、主译专著9部，参编专著10余部。承担“863”重大专项、自然科学基金课题等10余项

■ 刘春涛 教授 ■

空军军医大学（第四军医大学）西京医院临床免疫科主任医师教授，全军风湿免疫专科研究所所长，国家分子医学转化科学中心－个体化医学研究所所长，中国免疫学会临床免疫分会第五－七届副主任委员，全国卫管会风湿病与分子免疫分会会长，中华医学会风湿病学分会第九届副主任委员，中国医师协会风湿免疫专科分会第一、二届副会长，陕西省医师协会风湿免疫科医师分会主任委员，总后优秀中青年技术专家，军队育才奖“银奖”，“中国医师奖”获得者，享受国务院政府特殊津贴。先后荣获国家科技进步二等奖和省部级一、二等奖多项，获发明专利授权9项，先后承担国家、军队重大/重点项目20项，发表论文200余篇，主编高教部研究生、本科生教材4部，培养博/硕士研究生96名，博士后3名。

■ 朱　平 教授 ■

专家简介

■ **胡凡磊** 教授 ■

北京大学人民医院风湿免疫科 / 北京市风湿病重点实验室，副研究员，博士生导师

中国免疫学会临床免疫分会副秘书长、青年委员，《Frontiers in Immunology》、《Experimental and Therapeutic Medicine》杂志编委。北京市科技新星，中国免疫学会青年学者，北京免疫学会青年学者。

长期从事自身免疫病，尤其是类风湿关节炎发病机制以及免疫诊治的研究。研究方向为以临床问题为出发点的基础及转化研究，取得系列创新性成果，既有理论意义，又有潜在临床应用价值。近 5 年发表 SCI 论文 30 余篇，其中第一 / 通讯作者论文 19 篇，包括 Nature Communications、Annals of the Rheumatic Diseases、Journal of Autoimmunity、Journal of Immunology、European Journal of Immunology 等。承担国自然面上和青年项目、北京市科技新星计划项目等 10 余项；共同承担国自然重大研究计划项目 1 项。申获（请）国家发明专利 5 项。获得多项科研奖励，包括中华医学科技奖二等奖、北京医学科技奖二等奖、中国免疫学学术奖－青年学者奖等。

■ **郭建萍** 教授 ■

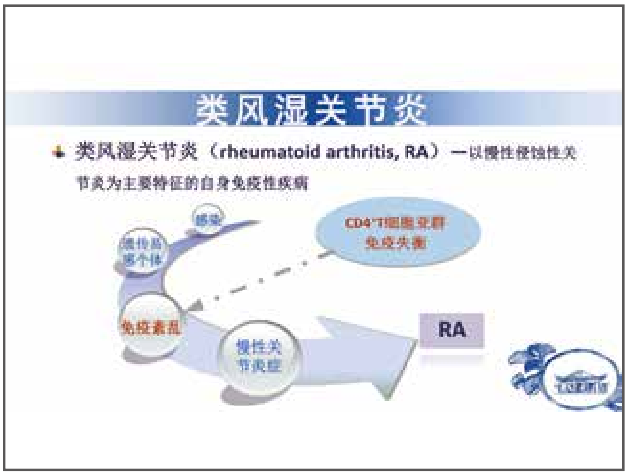
北京大学人民医院风湿免疫科 / 研究所研究员，博士生导师

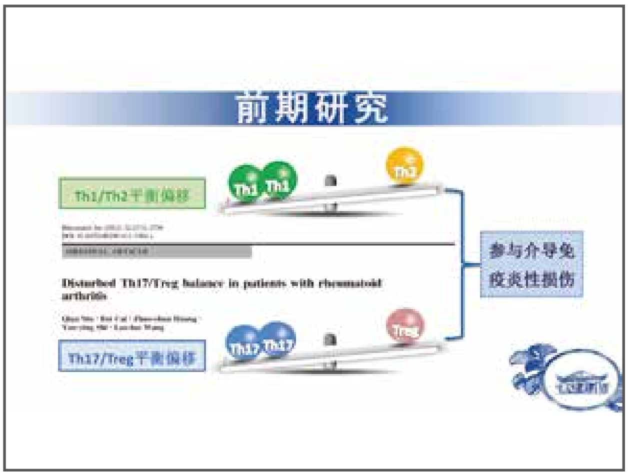
毕业于瑞典 Karolinska 医学院医学系，获医学博士学位。长期从事风湿免疫病遗传学及发病机制的研究，近年来在 Arthritis Rheumatol，Ann Rheum Dis 等知名期刊发表 SCI 论文 30 余篇，其中作为第一或通讯作者发表 16 篇。作为项目负责人，先后承担国家级科研项目 7 项，省部级项目 3 项。

荣获 2013 年度和 2016 年度《中华医学科技奖》二等奖（第三完成人）；2015 年度《北京医学科技奖》二等奖（第三完成人）；《北京市自然科学基金“十二五”期间优秀基础研究成果汇编》优秀成果奖。

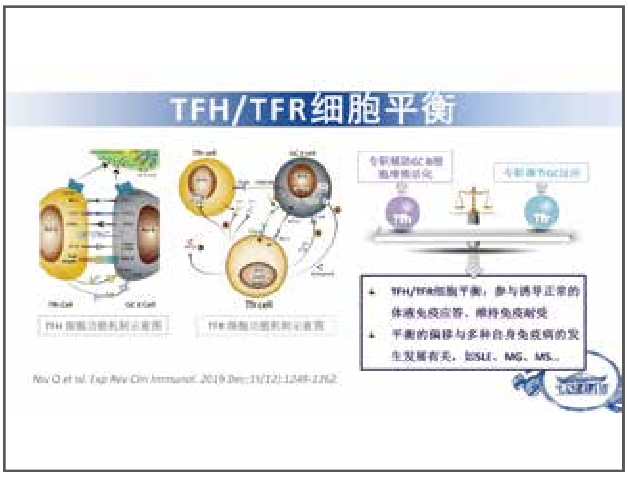
担任《哈里森内科学（第 19 版）—风湿免疫系统分册》副主译；《Arthritis Research & Therapy》、《Human Genetics》和《Scientific Reports》等杂志审稿人；国家自然科学基金评审专家；中国免疫学会临床免疫分会常务委员兼秘书长。

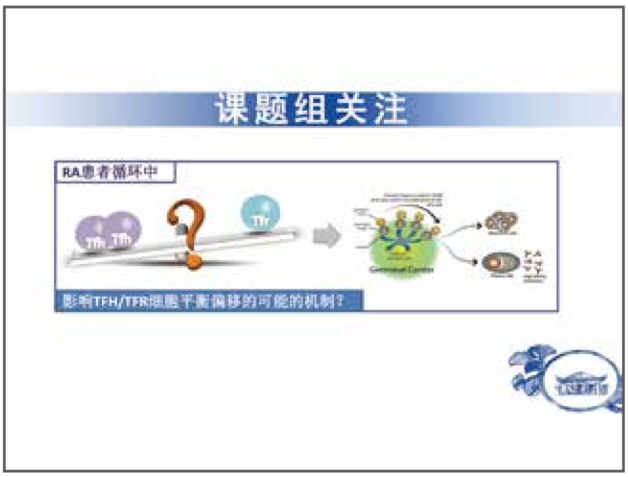

2020年中国免疫学会临床免疫分会年会
TFH/TFR细胞平衡偏移与类风湿关节炎进展的相关性研究
牛 倩
四川大学华西医院实验医学科免疫室
2020-7-12

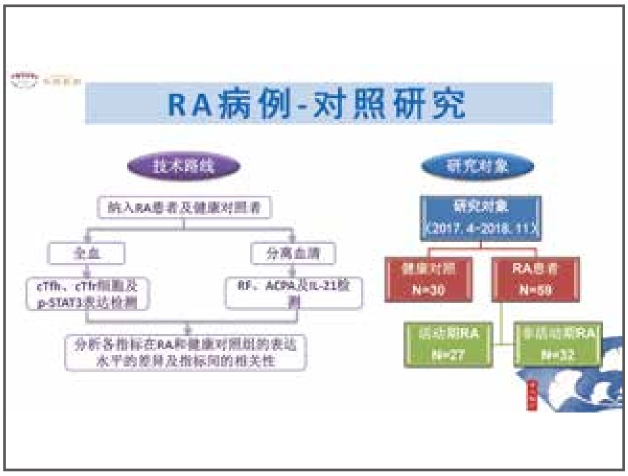

类风湿关节炎
类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）—以慢性侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫性疾病
遗传易感个体
感染
CD4⁺T细胞亚群免疫失衡
免疫紊乱
慢性关节炎症
RA


前期研究
Th1/Th2平衡偏移
Th1
Th1
Th2
Disturbed Th17/Treg balance in patients with rheumatoid arthritis
参与介导免疫炎性损伤
Th17/Treg平衡偏移
Th17
Th17
Treg

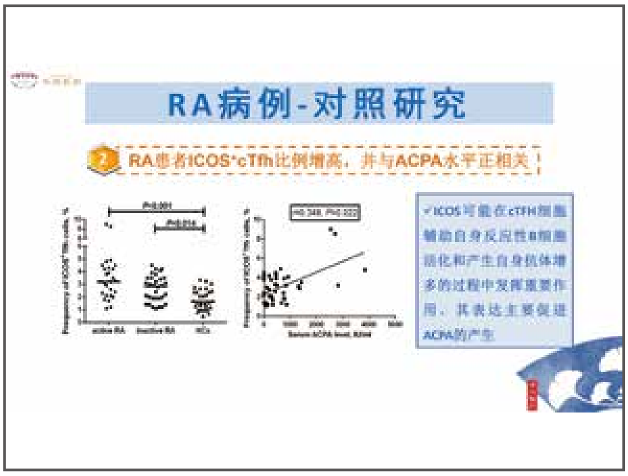

B细胞免疫
自身反应性B细胞活化亢进导致自身抗体大量生成，是介导组织病理损伤的重要因素，也是RA与其他类型关节炎鉴别的重要实验室指标
✓类风湿因子(rheumatoid factor，RF)
✓抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptides antibodies，anti-CCP或ACPA)
✓抗角蛋白抗体(antikeratin antibody，AKA)
✓抗葡萄糖-6-磷酸异构酶抗体……

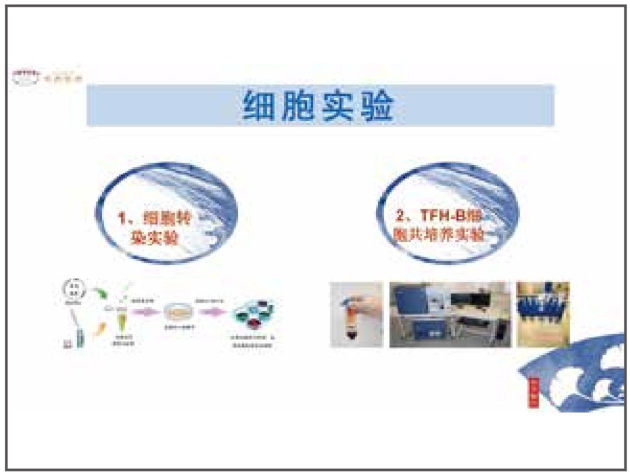

TFH/TFR细胞平衡
TFH细胞功能机制示意图
TFR细胞功能机制示意图
TFH/TFR细胞平衡，参与诱导正常的体液免疫应答，维持免疫耐受
平衡的偏移与多种自身免疫病的发生发展有关，如SLE、MG、MS…
Niu Q et al. Exp Rev Clin Immunol. 2019 Dec;15(12):1249-1262


课题组关注
RA患者循环中
Tfh
Tfh
Tfr
Germinal Center
影响TFH/TFR细胞平衡偏移的可能机制?


RA病例-对照研究
技术路线
纳入RA患者及健康对照者
全血
分离血清
cTfh、cTfr细胞及p-STAT3表达检测
RF、ACPA及IL-21检测
分析各指标在RA和健康对照组的表达水平的差异及指标间的相关性
研究对象
研究对象
(2017.4-2018.11)
健康对照
N=30
RA患者
N=59
活动期RA
N=27
非活动期RA
N=32


RA病例-对照研究
1
RA患者cTFH/cTFR平衡偏移
cTfh%:
aRA>HCs
cTfr%:
RA<HCs
cTfh/cTfr:
RA>HCs
✓RA患者外周血cTFH/cTFR比值升高，平衡向cTFH方向偏移

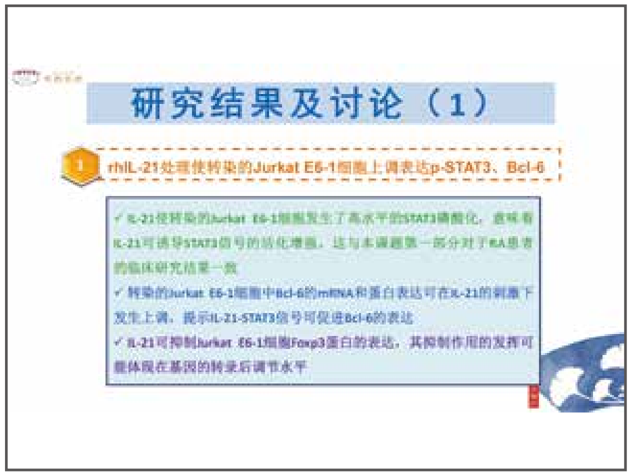

RA病例-对照研究
2
RA患者ICOS⁺cTfh比例增高，并与ACPA水平正相关
active RA
inactive RA
HCs
Serum ACPA level
✓ICOS可能在cTFH细胞辅助自身反应性B细胞活化和产生自身抗体增多的过程中发挥重要作用，其表达主要促进ACPA的产生

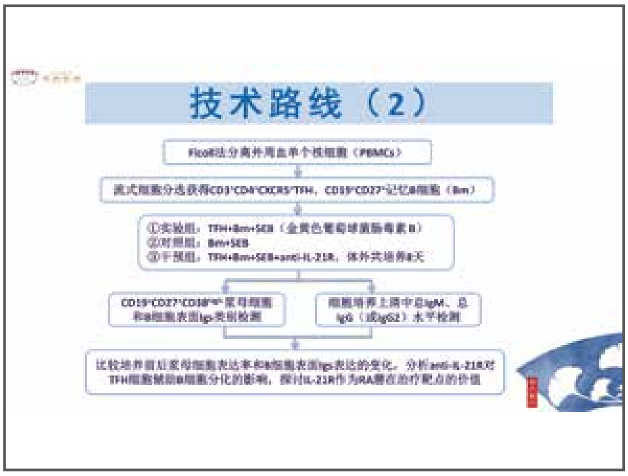

细胞实验
1、细胞转染实验
2、TFH-B细胞共培养实验

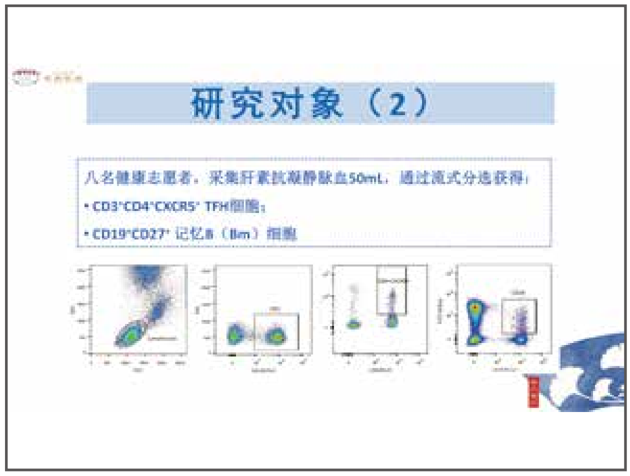

技术路线（1）
体外重组STAT3腺病毒表达载体（Ad-STAT3）及空载体（Ad-GFP），进行病毒包装
转染Jurkat E6-1细胞
以rhIL-21刺激培养：
①过表达组：Ad-STAT3转染细胞+rhIL-21
②空载体组：Ad-GFP转染细胞+rhIL-21
③未转染对照组：未转染细胞+rhIL-21
STAT3、p-STAT3、Bcl-6和Foxp3的蛋白表达检测
STAT3、Bcl-6和Foxp3的mRNA表达检测
比较各细胞组间以上指标的表达差异，以阐明IL-21-STAT3信号参与介导cTFH/cTFR平衡偏移的机制

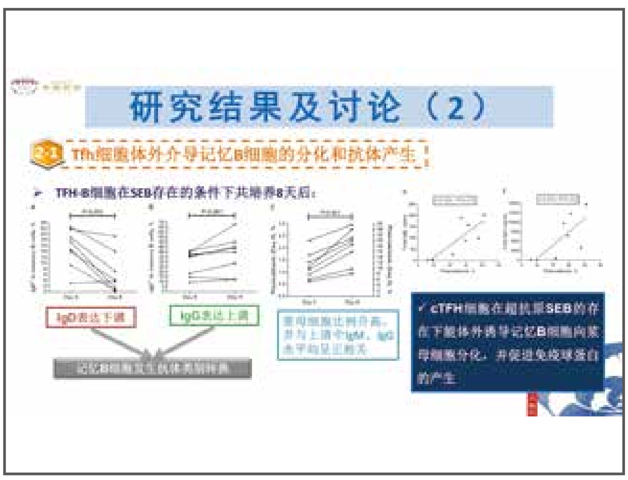

研究对象（1）
•人淋巴瘤Jurkat E6-1细胞株，由中国医学科学院细胞资源中心提供

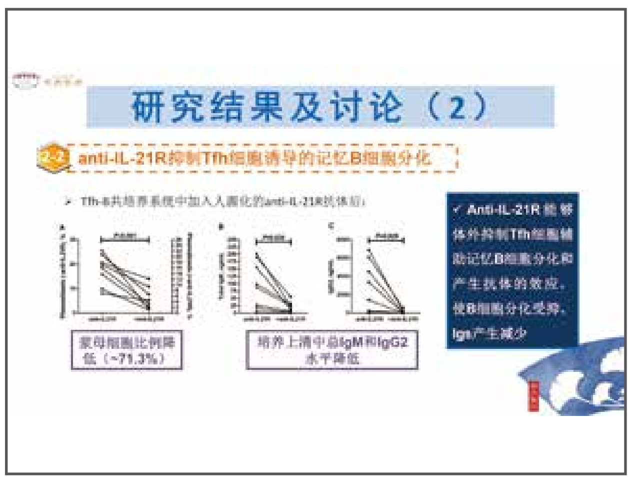

研究结果及讨论（1）
1 rhIL-21处理使转染的Jurkat E6-1细胞上调表达p-STAT3、Bcl-6
A
IL-21
IL-21+Ad-GFP
IL-21+Ad-STAT3
2.61
4.21
3.07
STAT3
p-STAT3
Bcl-6
6.39
4.63
2.25
STAT3
Bcl-6
Foxp3
*P<0.05 vs. IL-21（未转染对照组）or IL-21+Ad-GFP（空载体组）


研究结果及讨论（1）
1 rhIL-21处理使转染的Jurkat E6-1细胞上调表达p-STAT3、Bcl-6
✓ IL-21使转染的Jurkat E6-1细胞发生了高水平的STAT3磷酸化，意味着IL-21可诱导STAT3信号的活化增强，这与本课题第一部分对于RA患者的临床研究结果一致
✓ 转染的Jurkat E6-1细胞中Bcl-6的mRNA和蛋白表达可在IL-21的刺激下发生上调，提示IL-21-STAT3信号可促进Bcl-6的表达
✓ IL-21可抑制Jurkat E6-1细胞Foxp3蛋白的表达，其抑制作用的发挥可能体现在基因的转录后调节水平


技术路线（2）
Ficoll法分离外周血单个核细胞（PBMCs）
流式细胞分选获得CD3+CD4+CXCR5+TFH、CD19+CD27+记忆B细胞（Bm）
①实验组：TFH+Bm+SEB（金黄色葡萄球菌肠毒素B）
②对照组：Bm+SEB
③干预组：TFH+Bm+SEB+anti-IL-21R，体外共培养8天
CD19+CD27+CD38high浆母细胞和B细胞表面Igs类别检测
细胞培养上清中总IgM、总IgG（或IgG2）水平检测
比较培养前后浆母细胞表达率和B细胞表面Igs表达的变化，分析anti-IL-21R对TFH细胞辅助B细胞分化的影响，探讨IL-21R作为RA潜在治疗靶点的价值


研究对象（2）
八名健康志愿者，采集肝素抗凝静脉血50mL，通过流式分选获得：
• CD3+CD4+CXCR5+ TFH细胞；
• CD19+CD27+ 记忆B（Bm）细胞


研究结果及讨论（2）
2-1 Tfh细胞体外介导记忆B细胞的分化和抗体产生
➢ TFH-B细胞在SEB存在的条件下共培养8天后：
IgD表达下调
IgG表达上调
记忆B细胞发生抗体类别转换
浆母细胞比例升高，并与上清中IgM、IgG水平均呈正相关
✓ cTFH细胞在超抗原SEB的存在下能体外诱导记忆B细胞向浆母细胞分化，并促进免疫球蛋白的产生

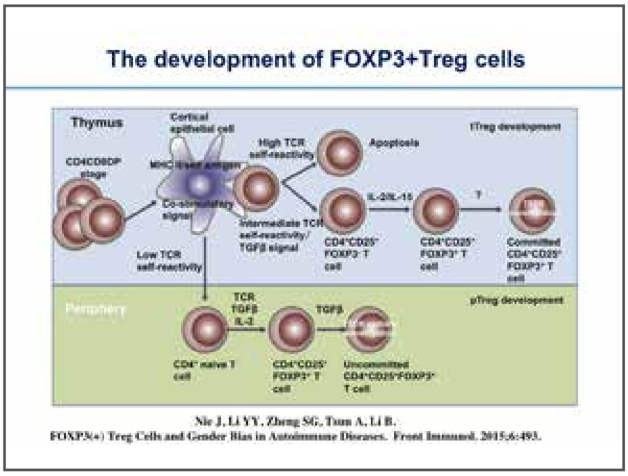

研究结果及讨论（2）
2-2 anti-IL-21R抑制Tfh细胞诱导的记忆B细胞分化
➢ Tfh-B共培养系统中加入人源化的anti-IL-21R抗体后：
浆母细胞比例降低（~71.3%）
培养上清中总IgM和IgG2水平降低
✓ Anti-IL-21R能够体外抑制Tfh细胞辅助记忆B细胞分化和产生抗体的效应，使B细胞分化受抑，Igs产生减少

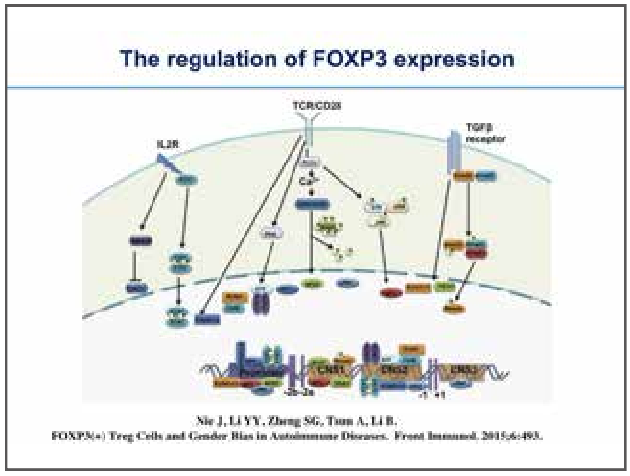

结 论
1
RA患者cTfh/cTfr细胞平衡向cTfh方向偏移，cTfh和cTfr细胞在参与RA患者免疫功能紊乱和疾病进展中发挥重要作用，cTfh/cTfr比值可作为RA病情评估的实验室依据
2
IL-21通过诱导STAT3的活化而促进cTfh细胞的分化，在参与介导cTFH/cTFR细胞平衡偏移中发挥重要作用
3
cTFH细胞能在体外诱导记忆B细胞活化和产生免疫球蛋白，此效应可被anti-IL-21R抑制，IL-21/IL-21R信号通路具有作为RA潜在治疗靶点的价值


谢 谢

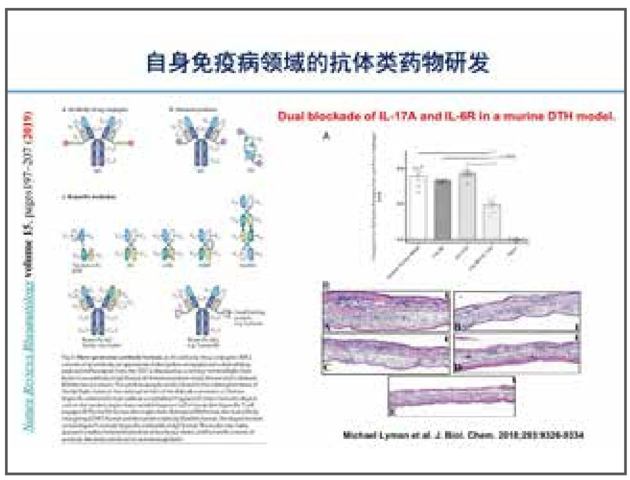

上海市免疫学研究所 40
SHANGHAI INSTITUTE OF IMMUNOLOGY 1979-2019
Treg细胞与自身免疫病
Bin Li (李斌), Ph.D., Shanghai Institute of Immunology
Email: binli@shsmu.edu.cn
中国免疫学会临床免疫分会年会
07/12/2020


研究背景
自身免疫性疾病是严重危害人类健康的疾病
1. 自身免疫病影响到全球大约5%的人口；
2. 人体免疫系统自我免疫稳态被打破，其机理涉及到 A. 遗传因素，B. 感染及环境因素；
3. 调节性T细胞（Treg）介导的免疫耐受对阻止自身免疫病发生发展至关重要。
（摘自免疫学经典教科书 Janeway's Immunolobiology, 2017 年第9 版，第644 页，Fig. 15.1）


The development of FOXP3+Treg cells
Thymus
Cortical epithelial cell
CD4CD8DP stage
MHC II self antigen
High TCR self-reactivity
Apoptosis
tTreg development
Co-stimulatory signal
IL-2/IL-15
Intermediate TCR self-reactivity/ TGFβ signal
Low TCR self-reactivity
Committed CD4⁺CD25⁺ FOXP3⁺ T cell
Periphery
TCR
TGFβ
IL-2
pTreg development
CD4⁺ naive T cell
Uncommitted CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T cell
Nie J, Li YY, Zheng SG, Tsun A, Li B.
FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2015;6:493.

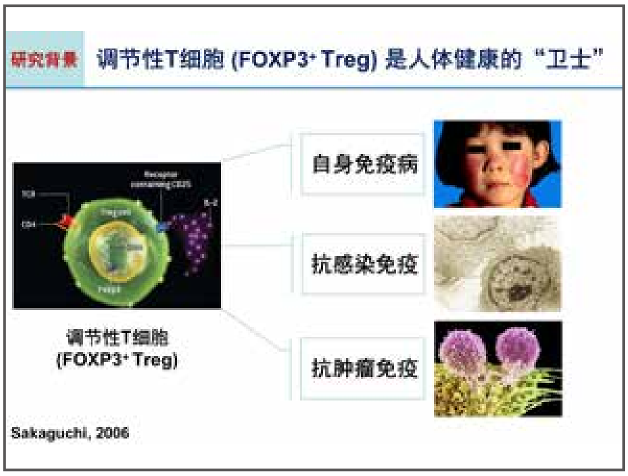

The regulation of FOXP3 expression
TCR/CD28
IL2R
TGFβ receptor
CNS1
CNS2
CNS3
Nie J, Li YY, Zheng SG, Tsun A, Li B.
FOXP3(+) Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. Front Immunol. 2015;6:493.

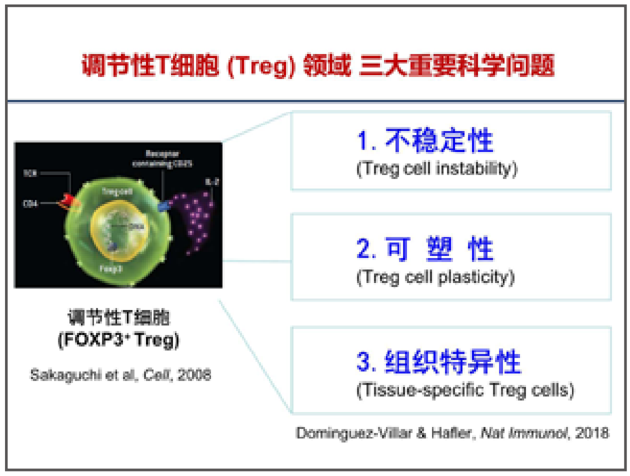

非肿瘤领域的双特异性抗体药物研发
Mullard A, Nature Reviews Drug Discovery | 2017; doi:10.1038/nrd.2017.187

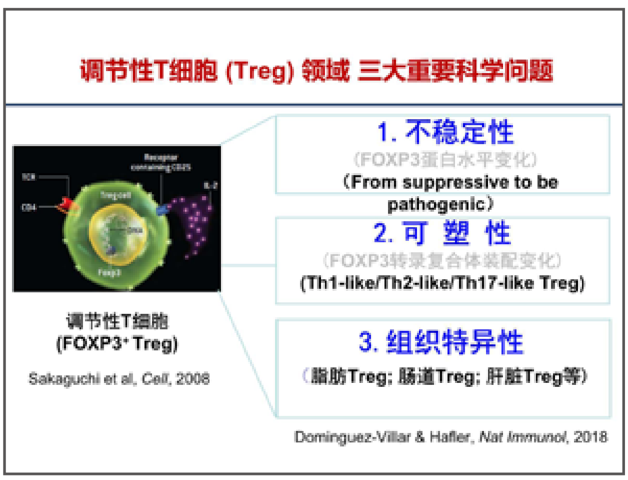

自身免疫病领域的抗体类药物研发
Dual blockade of IL-17A and IL-6R in a murine DTH model.
Nature Reviews Rheumatology volume 15, pages197–207 (2019)
Michael Lyman et al. J. Biol. Chem. 2018;293:9326-9334

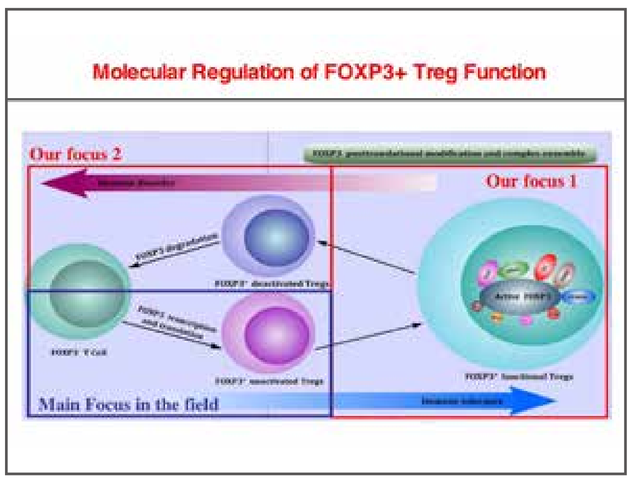

风湿病领域的生物类药物研发新进展
Nature Reviews Rheumatology volume 15, pages 197–217 (2019)

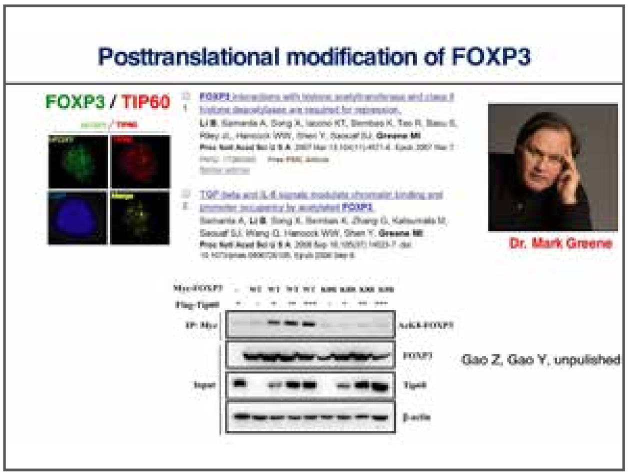

风湿病领域的生物类药物研发
Nature Reviews Rheumatology volume 15, pages 197–217 (2019)

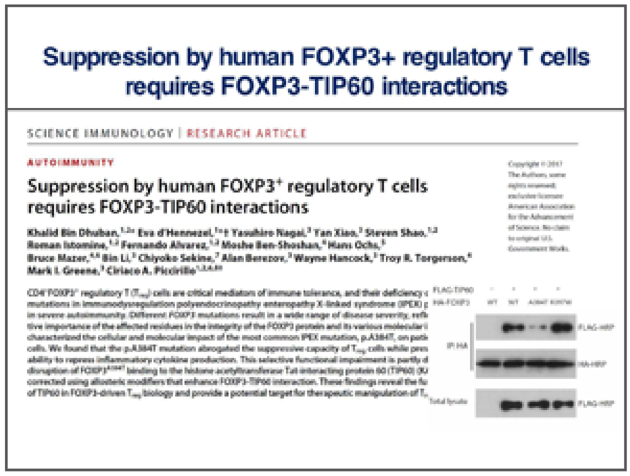

研究背景
调节性T细胞 (FOXP3+ Treg) 是人体健康的“卫士”
自身免疫病
抗感染免疫
抗肿瘤免疫
调节性T细胞
(FOXP3+ Treg)
Sakaguchi, 2006


调节性T细胞 (Treg) 领域 三大重要科学问题
1. 不稳定性
(Treg cell instability)
2. 可 塑 性
(Treg cell plasticity)
3. 组织特异性
(Tissue-specific Treg cells)
调节性T细胞
(FOXP3+ Treg)
Sakaguchi et al, Cell, 2008
Dominguez-Villar & Hafler, Nat Immunol, 2018

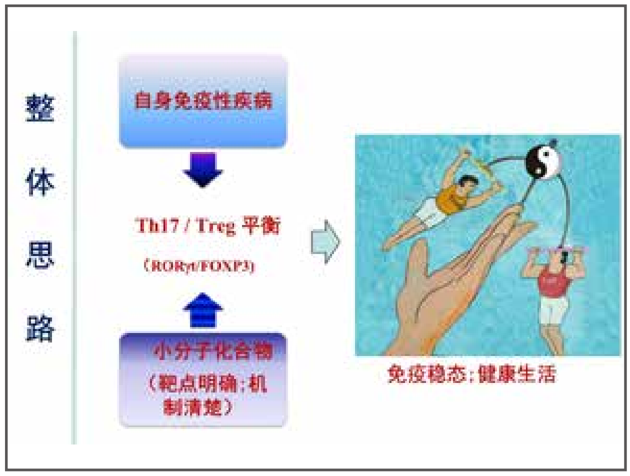

调节性T细胞 (Treg) 领域 三大重要科学问题
1. 不稳定性
(FOXP3蛋白水平变化)
(From suppressive to be pathogenic)
2. 可 塑 性
(FOXP3转录复合体装配变化)
(Th1-like/Th2-like/Th17-like Treg)
3. 组织特异性
(脂肪Treg; 肠道Treg; 肝脏Treg等)
调节性T细胞
(FOXP3+ Treg)
Sakaguchi et al, Cell, 2008
Dominguez-Villar & Hafler, Nat Immunol, 2018

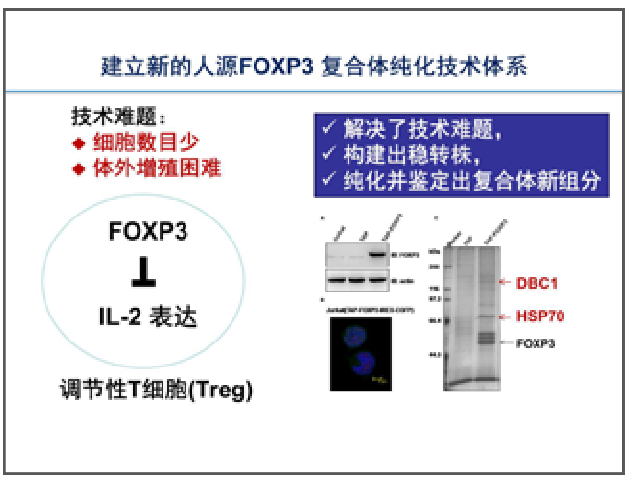

Molecular Regulation of FOXP3+ Treg Function
Our focus 2
Our focus 1
Main Focus in the field

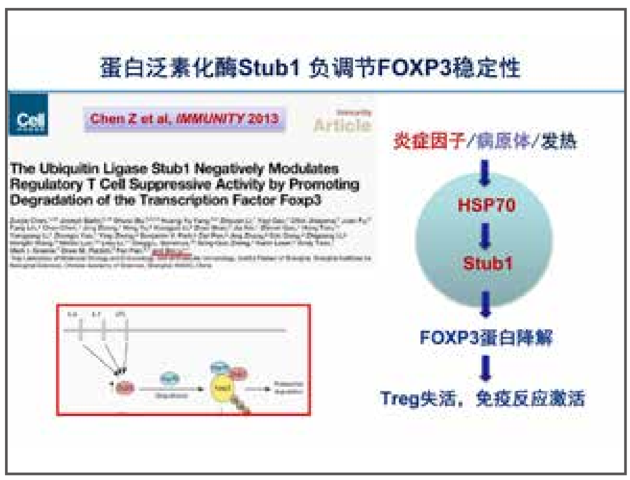

Posttranslational modification of FOXP3
FOXP3 / TIP60
Dr. Mark Greene
Gao Z, Gao Y, unpublished


Suppression by human FOXP3+ regulatory T cells requires FOXP3-TIP60 interactions
SCIENCE IMMUNOLOGY | RESEARCH ARTICLE
AUTOIMMUNITY
Suppression by human FOXP3+ regulatory T cells requires FOXP3-TIP60 interactions

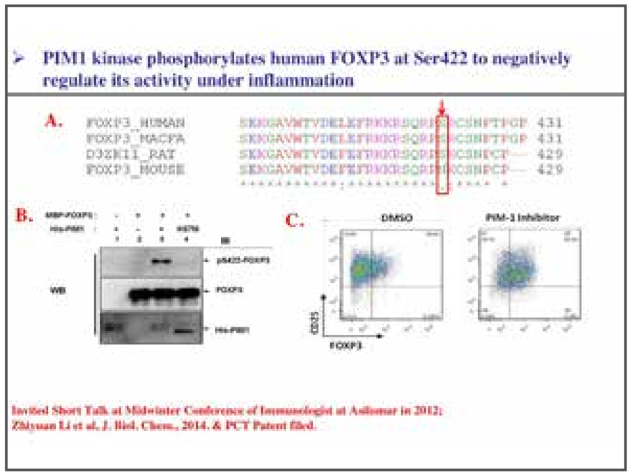

Treg cell therapy: the great challenge
217 Studies on Regulatory T cel
Clinicaltrials.gov

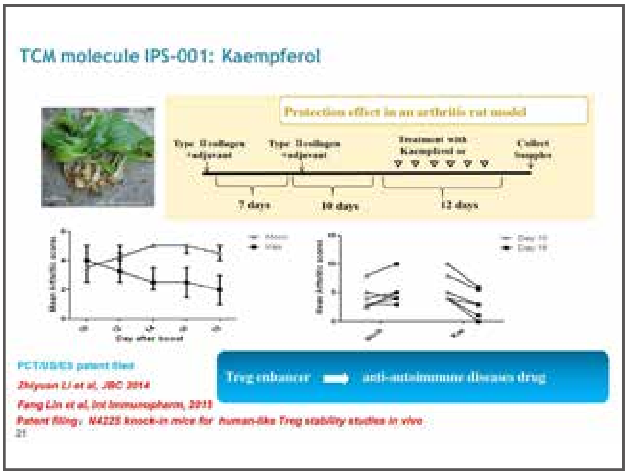

整
体
思
路
自身免疫性疾病
Th17 / Treg 平衡
（RORγt/FOXP3）
小分子化合物
（靶点明确；机制清楚）
免疫稳态：健康生活

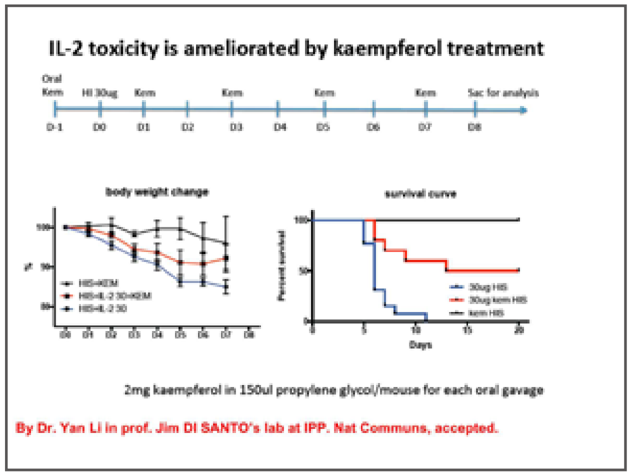

建立新的人源FOXP3 复合体纯化技术体系
技术难题：
◆ 细胞数目少
◆ 体外增殖困难
✓ 解决了技术难题，
✓ 构建出稳转株，
✓ 纯化并鉴定出复合体新组分
FOXP3
⊥
IL-2 表达
调节性T细胞(Treg)
DBC1
HSP70
FOXP3

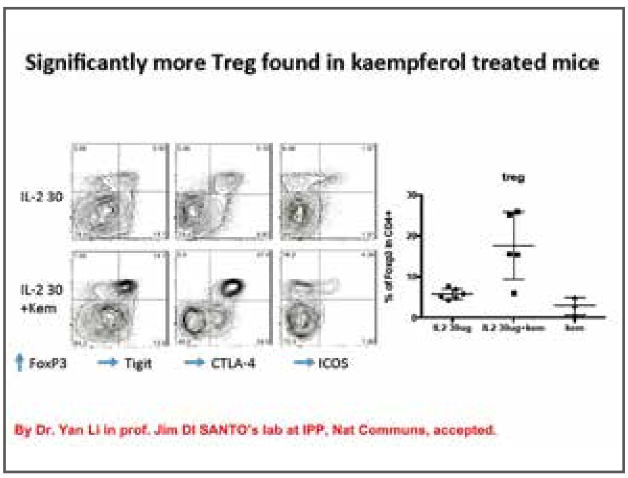

蛋白泛素化酶Stub1 负调节FOXP3稳定性
Chen Z et al, IMMUNITY 2013
Article
The Ubiquitin Ligase Stub1 Negatively Modulates Regulatory T Cell Suppressive Activity by Promoting Degradation of the Transcription Factor Foxp3
炎症因子/病原体/发热
HSP70
Stub1
FOXP3蛋白降解
Treg失活，免疫反应激活


揭示PARP1介导的调节性T细胞功能调控新通路
Xueri Luo et al, J. Biol. Chem. 2015
Poly(ADP-ribosyl)ation of FOXP3 Protein Mediated by PARP-1 Protein Regulates the Function of Regulatory T Cells
Background: PARP-1 has importance in the immune system.
Results: Poly(ADP-ribosyl)ation of FOXP3 mediated by PARP-1 destabilizes FOXP3 and negatively regulates the suppressive activity of Treg cells.
Conclusion: PARP-1 negatively regulates Treg function via FOXP3 poly(ADP-ribosyl)ation.
Significance: This study helps the development of PARP-1 inhibitors to prevent autoimmune diseases.

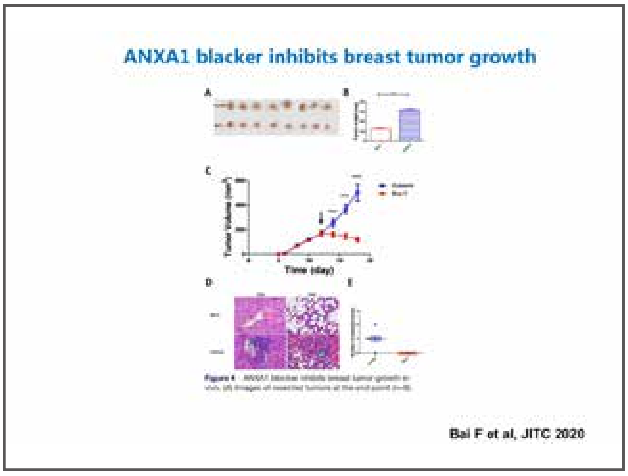

PIM1 kinase phosphorylates human FOXP3 at Ser422 to negatively regulate its activity under inflammation
A.
FOXP3_HUMAN
FOXP3_MACFA
D3ZKI1_RAT
FOXP3_MOUSE
B.
C.
DMSO
PIM-1 Inhibitor
FOXP3
Invited Short Talk at Midwinter Conference of Immunologist at Asilomar in 2012;
Zhiyuan Li et al, J. Biol. Chem., 2014. & PCT Patent filed.

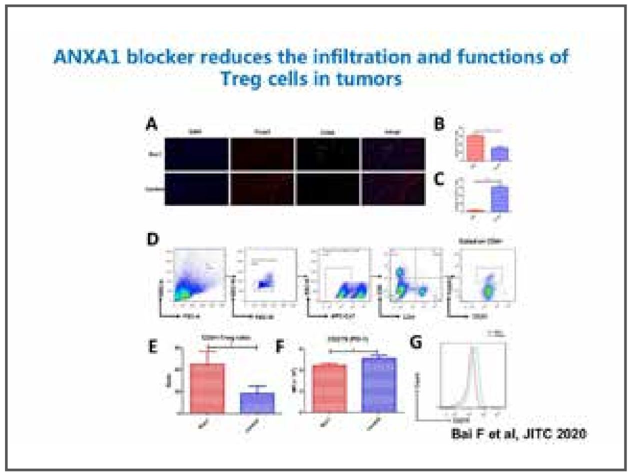

TCM molecule IPS-001: Kaempferol
Protection effect in an arthritis rat model
Type II collagen +adjuvant
Type II collagen +adjuvant
Treatment with Kaempferol or
Collect Samples
7 days
10 days
12 days
PCT/US/ES patent filed
Zhiyuan Li et al, JBC 2014
Fang Lin et al, Int Immunopharm, 2015
Patent filing: N422S knock-in mice for human-like Treg stability studies in vivo
Treg enhancer
anti-autoimmune diseases drug

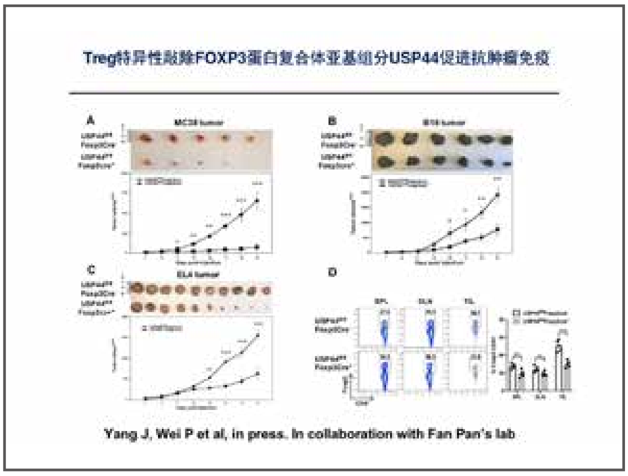

IL-2 toxicity is ameliorated by kaempferol treatment
Oral Kem
Hl 30ug
Kem
Kem
Kem
Kem
Sac for analysis
D-1
D0
D1
D2
D3
D4
D5
D6
D7
D8
body weight change
survival curve
Percent survival
Days
2mg kaempferol in 150ul propylene glycol/mouse for each oral gavage
By Dr. Yan Li in prof. Jim DI SANTO's lab at IPP. Nat Communs, accepted.


Significantly more Treg found in kaempferol treated mice
IL-2 30
IL-2 30 +Kem
treg
% of Foxp3 in CD4+
FoxP3
Tigit
CTLA-4
ICOS
By Dr. Yan Li in prof. Jim DI SANTO's lab at IPP. Nat Communs, accepted.

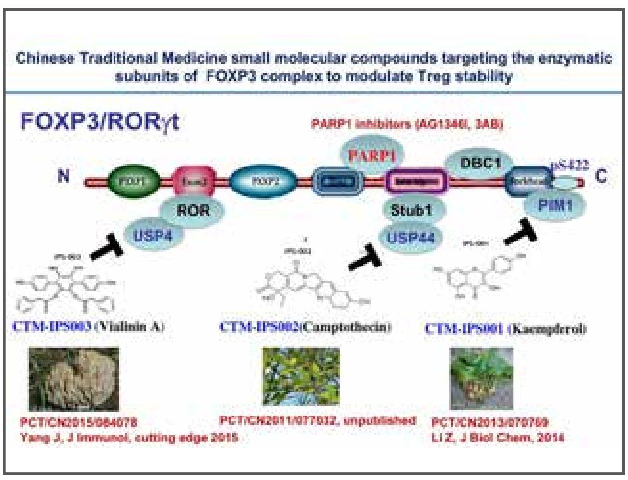

Open access
Original research
Targeting ANXA1 abrogates Treg-mediated immune suppression in triple-negative breast cancer
ABSTRACT


ANXA1 blacker inhibits breast tumor growth
Tumor Volume (mm³)
Time (day)
Bai F et al, JITC 2020

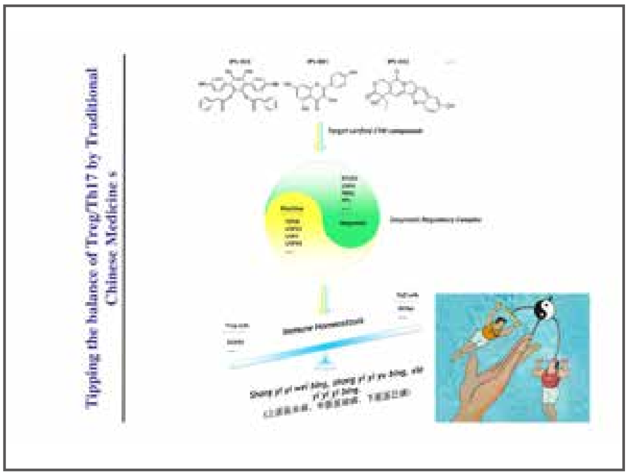

ANXA1 blocker reduces the infiltration and functions of Treg cells in tumors
Bai F et al, JITC 2020

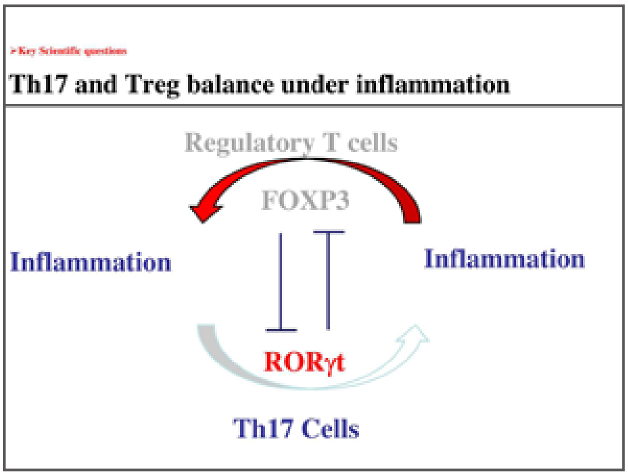

Treg特异性敲除FOXP3蛋白复合体亚基组分USP44促进抗肿瘤免疫
MC38 tumor
B16 tumor
EL4 tumor
Yang J, Wei P et al, in press. In collaboration with Fan Pan's lab

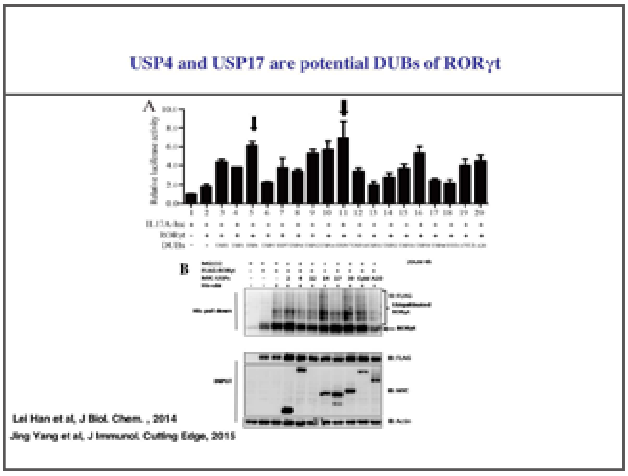

李斌课题组鉴定的FOXP3/RORγt蛋白复合体调节性亚基组分
FOXP3
Nat. Comm. 2018
JBC 2016
JBC 2015a
JBC 2013a
PNAS 2015
PRMT5
TRAF6
RNF31
PARP1
USP21
GATA3
DBC1
N
C
JBC 2015b
TRAF5
ROR
p300
TIP60
Mdm2
STUB1
USP44
PIM1
USP4
USP17
ThPOK
JBC 2014b
J Immunol 2015;
JCEM 2016;
JCEM 2017;
IOVS 2018;
JCEM 2019
JBC 2014a
Sci Rep 2015a;
Sci Rep 2015b
JBC 2013b
IMMUNITY 2013;
EMBO Reps 2020
Frontier in Immunol 2020
FOXP3 and RORγt complex ensemble and Treg /Th17 plasticity under inflammation
Enzymatic subunits of FOXP3 and RORγt complex as potential therapeutic targets


Chinese Traditional Medicine small molecular compounds targeting the enzymatic subunits of FOXP3 complex to modulate Treg stability
FOXP3/RORγt
PARP1 inhibitors (AG1346I, 3AB)
PARP1
DBC1
pS422
N
C
ROR
Stub1
PIM1
USP4
USP44
CTM-IPS003 (Vialinin A)
CTM-IPS002(Camptothecin)
CTM-IPS001 (Kaempferol)
PCT/CN2015/084078
Yang J, J Immunol, cutting edge 2015
PCT/CN2011/077032, unpublished
PCT/CN2013/070769
Li Z, J Biol Chem, 2014


取得的创新性成果
多次被Nature reviews系列、Nature、Cell 子刊等高水平杂志论文引用
PNAS
Immunity
Immunity
Ubiquitin-specific protease 21 stabilizes BRCA2 to control DNA repair and tumor growth
A two-amino-acid substitution in the transcription factor RORγt disrupts its function in T_H17 differentiation but not in thymocyte development
Deubiquitylating enzymes and drug discovery: emerging opportunities

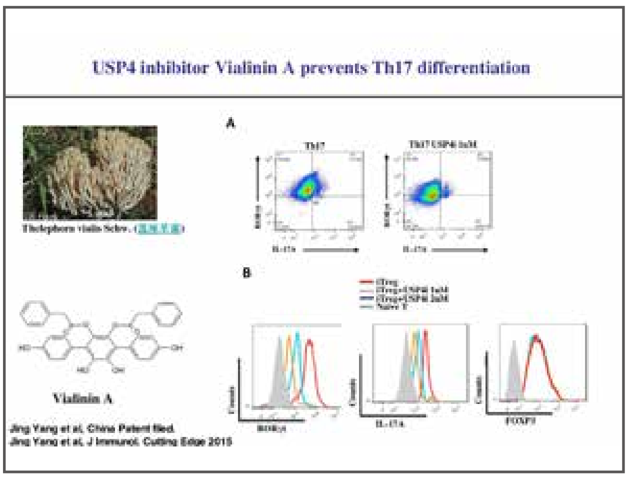

Tipping the balance of Treg/Th17 by Traditional Chinese Medicine s

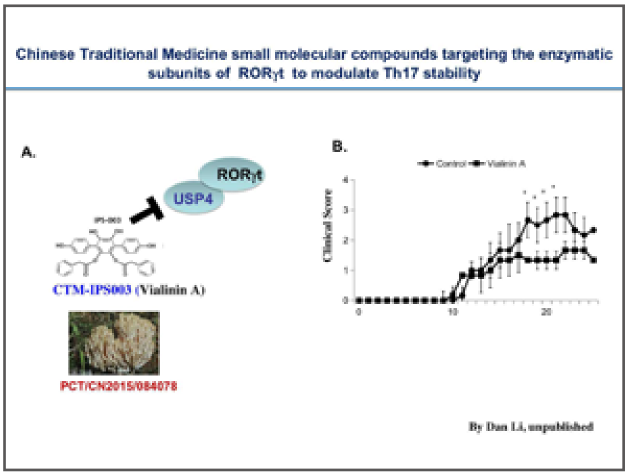

➤Key Scientific questions
Th17 and Treg balance under inflammation
Regulatory T cells
FOXP3
Inflammation
Inflammation
RORγt
Th17 Cells

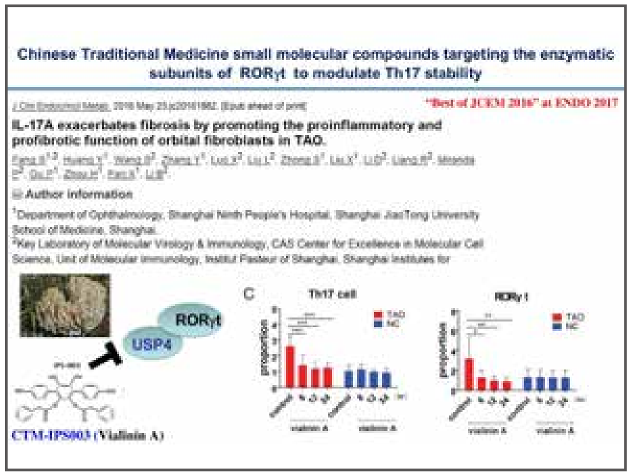

USP4 and USP17 are potential DUBs of RORγt
A
B
Lei Han et al, J Biol. Chem. , 2014
Jing Yang et al, J Immunol. Cutting Edge, 2015

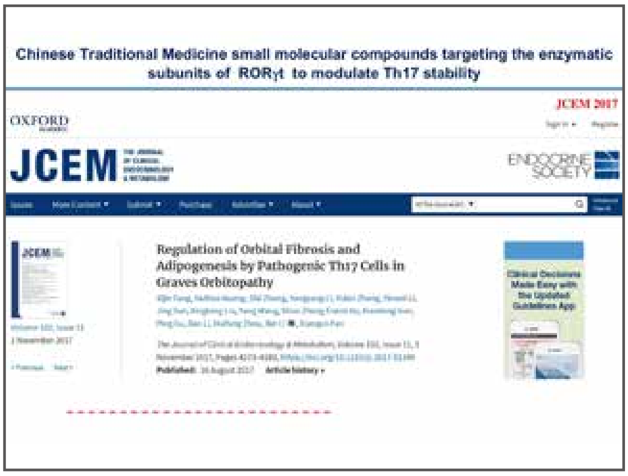

发现去泛素化酶USP17介导的Th17细胞功能调节新通路
Han L et al, J. Biol. Chem. 2014
jbc The Journal of Biological Chemistry
The E3 Deubiquitinase USP17 Is a Positive Regulator of Retinoic Acid-related Orphan Nuclear Receptor γt (RORγt) in Th17 Cells


发现去泛素化酶USP4介导的Th17细胞功能调节新通路
Yang Jing et al, J. Immunol. Cutting edge 2015
Cutting Edge
The Journal of Immunology
Cutting Edge: Ubiquitin-Specific Protease 4 Promotes Th17 Cell Function under Inflammation by Deubiquitinating and Stabilizing RORγt


USP4 inhibitor Vialinin A prevents Th17 differentiation
A
B
Vialinin A
Jing Yang et al, China Patent filed.
Jing Yang et al, J Immunol. Cutting Edge 2015


Chinese Traditional Medicine small molecular compounds targeting the enzymatic subunits of RORγt to modulate Th17 stability
A.
RORγt
USP4
CTM-IPS003 (Vialinin A)
PCT/CN2015/084078
B.
Control
Vialinin A
Clinical Score
By Dan Li, unpublished


Chinese Traditional Medicine small molecular compounds targeting the enzymatic subunits of RORγt to modulate Th17 stability
"Best of JCEM 2016" at ENDO 2017
IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO.
Author information
Department of Ophthalmology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai.
Key Laboratory of Molecular Virology & Immunology, CAS Center for Excellence in Molecular Cell Science, Unit of Molecular Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Shanghai Institutes for
C
Th17 cell
RORγt
TAO
NC
proportion
RORγt
USP4
CTM-IPS003 (Vialinin A)

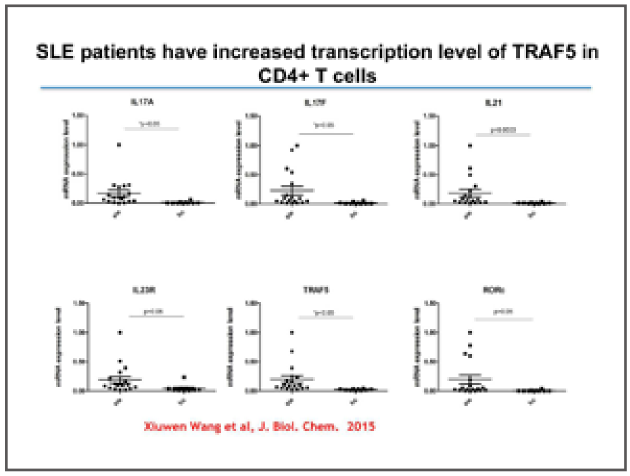

Chinese Traditional Medicine small molecular compounds targeting the enzymatic subunits of RORγt to modulate Th17 stability
JCEM 2017
OXFORD
JCEM
ENDOCRINE SOCIETY
Regulation of Orbital Fibrosis and Adipogenesis by Pathogenic Th17 Cells in Graves Orbitopathy
Clinical Decisions Made Easy with the Updated Guidelines App

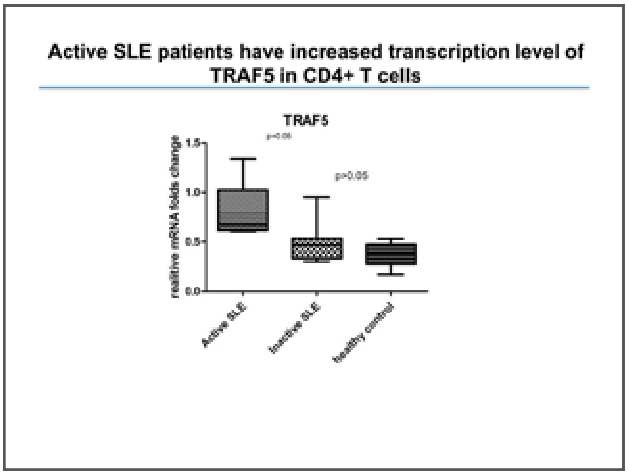

Interaction between CCR6+ Th17 cells and CD34+ fibrocytes promotes inflammation: Implications in Graves' orbitopathy in Chinese population
IOVS 2018 accepted
iOVS
investigative ophthalmology & visual science
ARVO

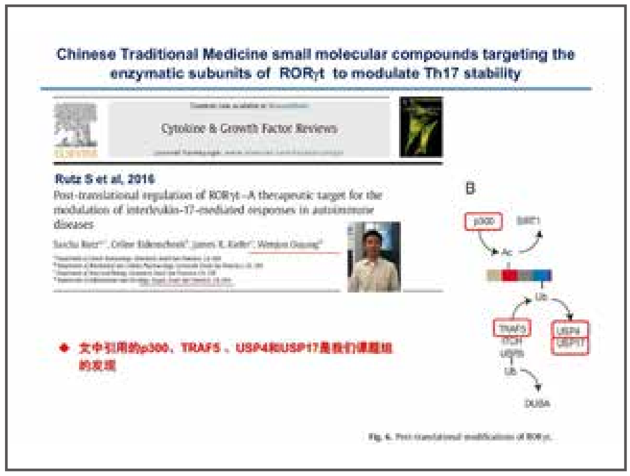

Th17细胞介导TAO发生发展新机制
2016
THE BEST OF
JCEM
F1000Prime
Regulation of orbital fibrosis and adipogenesis by pathogenic th17 cells in graves orbitopathy.
发现TAO患者体内的Th17细胞、Tc17细胞 和γδT 细胞共同分泌IL-17A，应用树括类莲座革菌（Thelephara.vialis.Schw.）的单分子组分Vialinin A，通过抑制泛素化特异性蛋白酶4的活性来抑制Th17细胞的功能，对控制炎症环境下Th17细胞过度分泌IL-17A具有显著的作用。该成果以封面Featured Article的形式发表于内分泌权威期刊J Clin Endocrinol Metab（JCEM），并荣获The Best of JCEM 2016
揭示了"致病性Th17细胞"能够促进TGF-β诱导的眼眶成纤维细胞发生纤维化，同时抑制15-D-PDJ2诱导的眼眶脂肪细胞分化。该成果发表于JCEM，并获得F1000推荐。

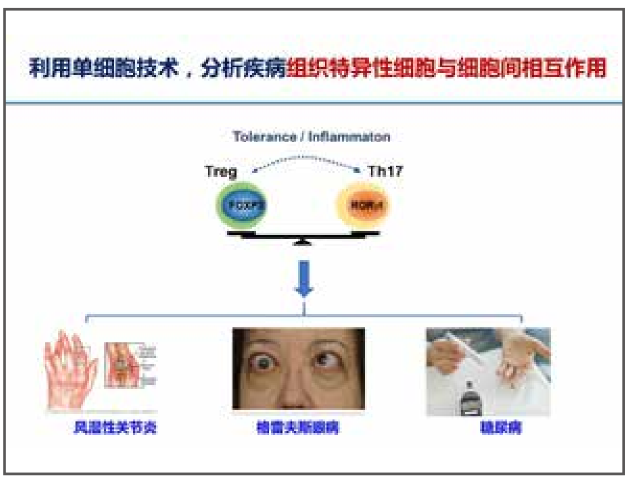

Th17细胞介导TAO发生发展新机制
JCEM
Eye
Issues
More Content
The involvement of T cell pathogenesis in thyroid-associated ophthalmopathy
Abstract
Article Contents

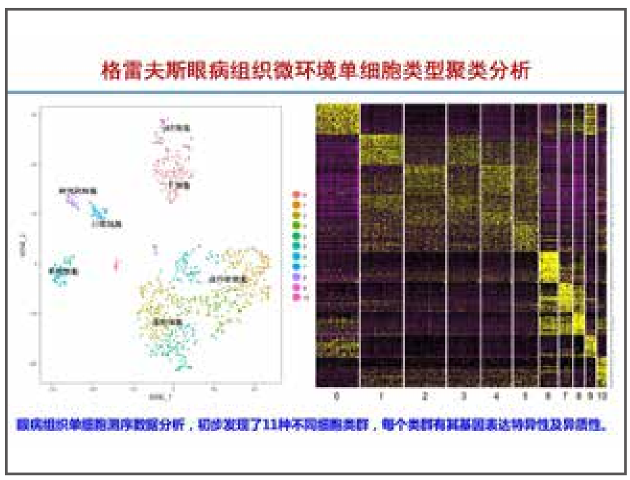

发现泛素连接酶TRAF5介导的Th17细胞功能调节新通路
Xiuwen Wang et al, J. Biol. Chem. 2015
TRAF5-mediated Lys-63-linked Polyubiquitination Plays an Essential Role in Positive Regulation of RORγt in Promoting IL-17A Expression

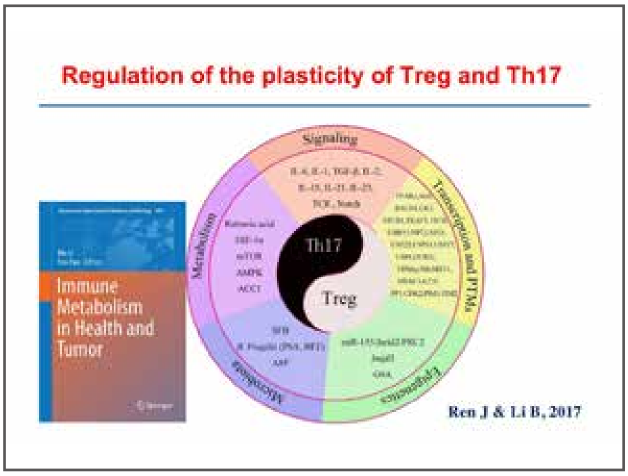

SLE patients have increased transcription level of TRAF5 in CD4+ T cells
Xiuwen Wang et al, J. Biol. Chem. 2015

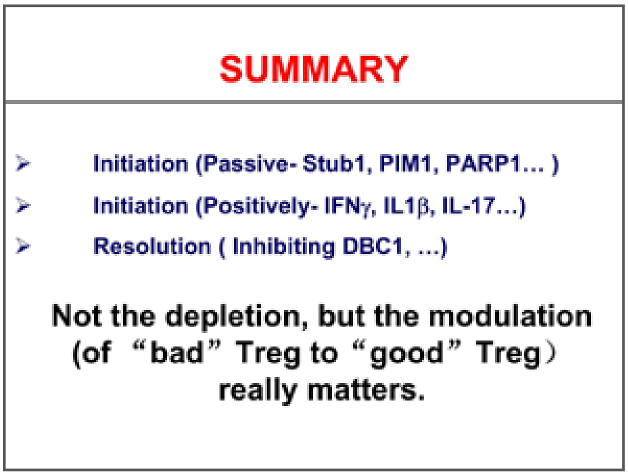

Active SLE patients have increased transcription level of TRAF5 in CD4+ T cells
TRAF5
p>0.05
realitive mRNA folds change
1.5
1.0
0.5
0.0
Active SLE
Inactive SLE
healthy control


Chinese Traditional Medicine small molecular compounds targeting the enzymatic subunits of RORγt to modulate Th17 stability
Cytokine & Growth Factor Reviews
Rutz S et al, 2016
Post-translational regulation of RORγt–A therapeutic target for the modulation of interleukin-17-mediated responses in autoimmune diseases
B
p300
SIRT1
Ac
Ub
TRAF5
ITCH
USP15
USP4
USP17
DUBA
文中引用的p300、TRAF5、USP4和USP17是我们课题组的发现
Fig. 4. Post-translational modifications of RORγt.


利用单细胞技术，分析疾病组织特异性细胞与细胞间相互作用
Tolerance / Inflammaton
Treg
Th17
FOXP3
RORγt
风湿性关节炎
格雷夫斯眼病
糖尿病


格雷夫斯眼病组织微环境单细胞类型聚类分析
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
眼病组织单细胞测序数据分析，初步发现了11种不同细胞类群，每个类群有其基因表达特异性及异质性。


Regulation of the plasticity of Treg and Th17
Immune Metabolism in Health and Tumor
Signaling
Transcription and PTMs
Epigenetics
Microbiota
Metabolism
TCR, Notch
Retinoic acid
mTOR
AMPK
ACC1
Th17
Treg
SFB
AHR
GNA
Ren J & Li B, 2017


SUMMARY
Initiation (Passive- Stub1, PIM1, PARP1...)
Initiation (Positively- IFNγ, IL1β, IL-17...)
Resolution (Inhibiting DBC1, ...)
Not the depletion, but the modulation (of “bad” Treg to “good” Treg) really matters.


上海市免疫学研究所 38
SHANGHAI INSTITUTE OF IMMUNOLOGY
余濆教授 —上海市免疫学研究所首任所长
教育工作经历
主要学术贡献
“奠定了我国现代免疫学研究的基础”


Acknowledgement
Our Collaborators:
Pan Fan (JHMI); Song Guo Zheng (Zhongshan Univ.)
Xiao Liu, Xun Xu (BGI Shenzhen)
Nan Shen, Gang Zhao (Renji Hospital)
Zhihai Peng, Guochao Shi, Gang Zhao (SHSMU Hospitals)
Gang Jin (Changhai Hospital)
Yan Li, James DI Santo (IPP)
Unit of Molecular Immunology, SII / IPS
Zuojia Chen
Jing Yang
Lei Han
Zhiyuan Li
Ying Lu
Chichu Xie
Yayi Gao
Xiuwen Wang
Yangyang Li
Xuerui Luo
Fuxiang Zhu
Sijie Fang, Dan Li
Andy Tsun
Miranda Piccioni
and all of our lab members

新型免疫治疗与自身免疫病

何菁
北京大学人民医院
临床免疫中心/风湿免疫研究所/风湿免疫科

内 容

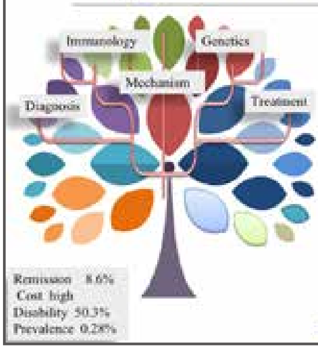
1 风湿病免疫功能障碍
2 免疫治疗的新靶点
3 低剂量IL-2的RCT研究
4 IL-2治疗应用前景

内 容

1 风湿病免疫功能障碍
2 免疫治疗的新靶点
3 低剂量IL-2的RCT研究
4 应用前景

SCIENCE & SOCIETY

A new look at rheumatology in China —opportunities and challenges



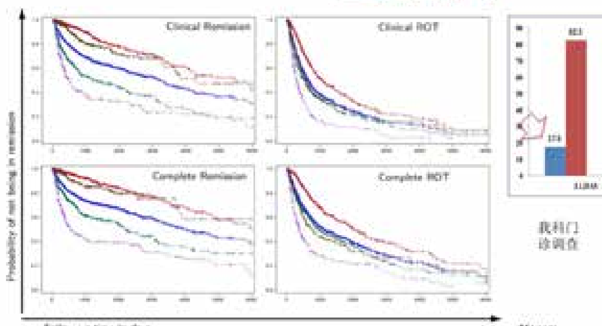
	prevalence rate
RA	0.28%
SLE	0.03%
Gout	0.17%
SSc	0.05%
BD	0.01%
PsA	0.02%
PM/DM	<0.01%
AOSD	<0.01%

*adjusting for age

ZG LI. Nat Rev Rheumatol. 2015, 11(5):313-7.

SLE治疗的挑战

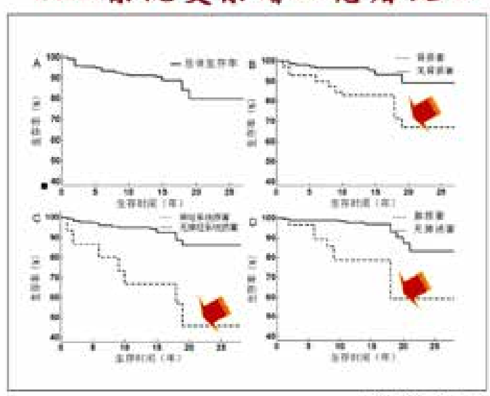
SLE的缓解率低



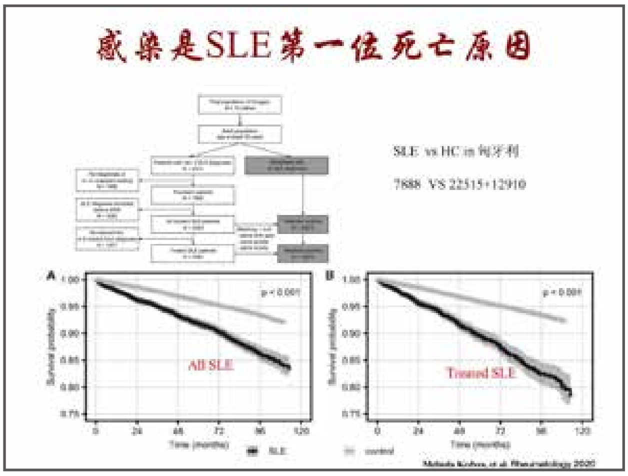
Red: h, h; Green: h, l
Brown: l, h; Violet: l, l

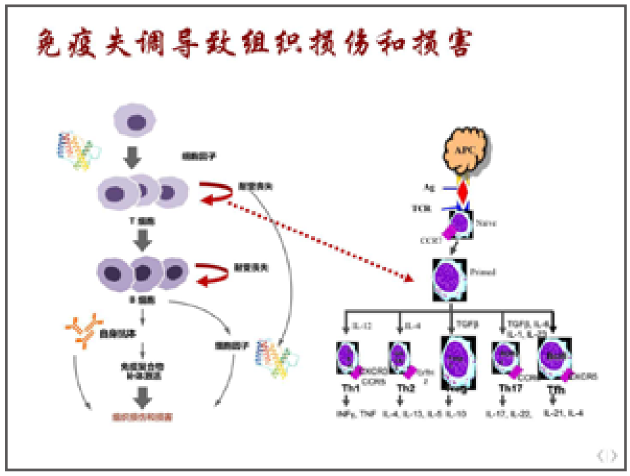
Wilhelm TR, et al. Ann Rheum Dis 2016

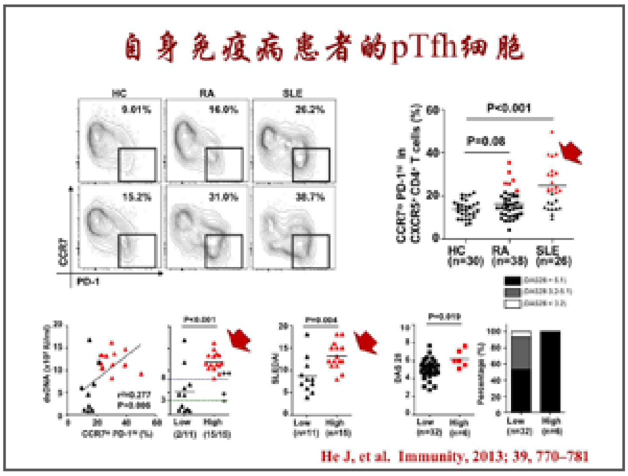
SLE系统受累增加患者死亡



王倩娜等. Submitted

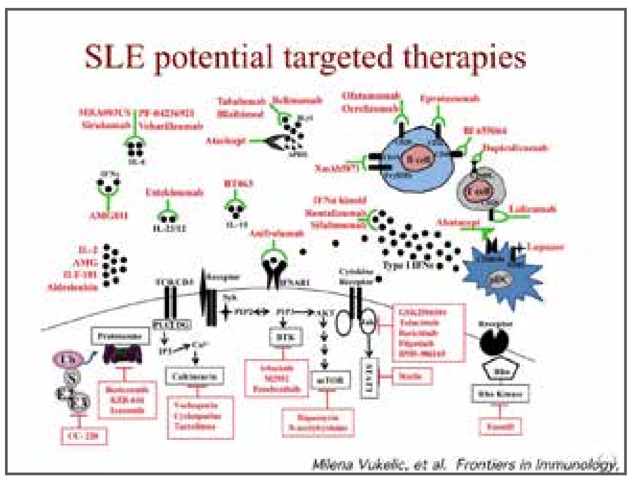

感染是SLE第一位死亡原因
SLE vs HC in 匈牙利
7888 VS 22515+12910
All SLE
Treated SLE


免疫失调导致组织损伤和损害
APC
Th1
Th2
Th17
Tfh


自身免疫病患者的pTfh细胞
HC
RA
SLE
P<0.001
P=0.08
He J, et al. Immunity, 2013; 39, 770–781


内 容
1 风湿病免疫功能障碍
2 免疫治疗的新靶点
3 低剂量IL-2的RCT研究
4 应用前景


SLE的治疗指南
国际指南
中国指南
1999
2003
2010
2014
2018
2019
2020

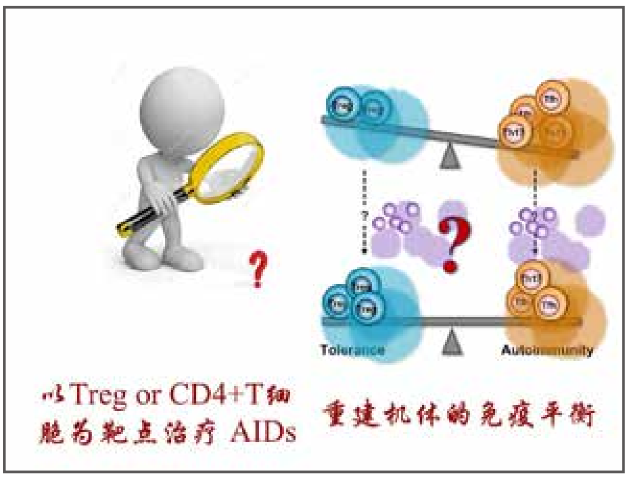

SLE potential targeted therapies
Milena Vukelic, et al. Frontiers in Immunology

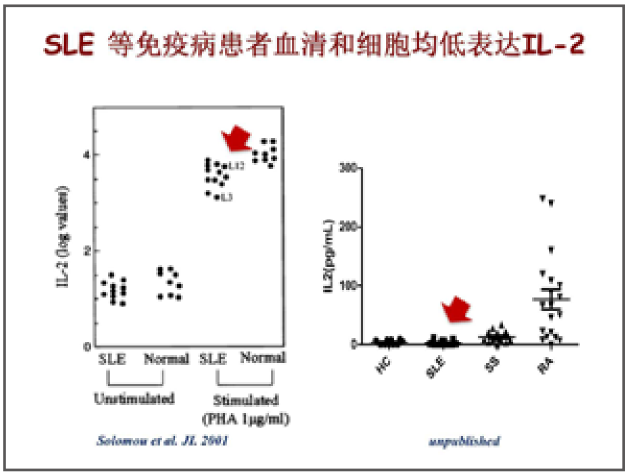
LD-IL-2治疗SLE的临床研究

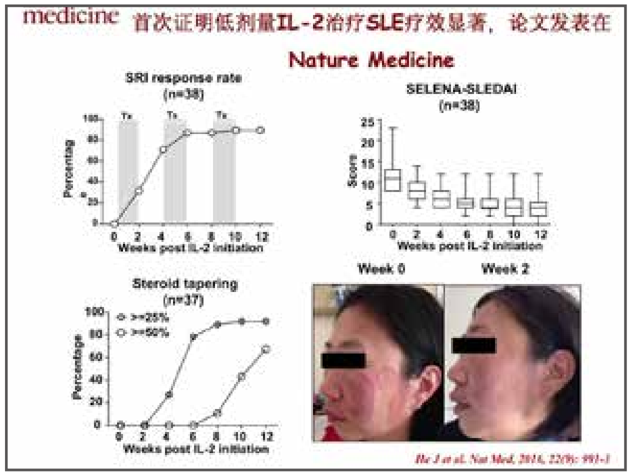
项目名称	N	试验类型	单位	进展情况
ILT-101/(LUPIL-2)	100	多中心,双盲	欧洲	2019结束
TRANSREG (Proleukin®)	132	多中心，双盲	欧洲	2014-2022
AMG 592	140	多中心, 双盲	USA	2018-2021
Aldesleukin (Proleukin®)	16	单中心	Switzerland	2020结束
LY3471851/ (ISLAND-SLE)	280	多中心,双盲	USA	2020启动
LD IL-2	46 儿童<17y	单中心	吉林	2020-2022
LD IL-2	40	单中心	北京	2014结束
LD IL-2	60	单中心，双盲	北京	2017结束
LD IL-2	500	多中心, 双盲	北京	2019年开始

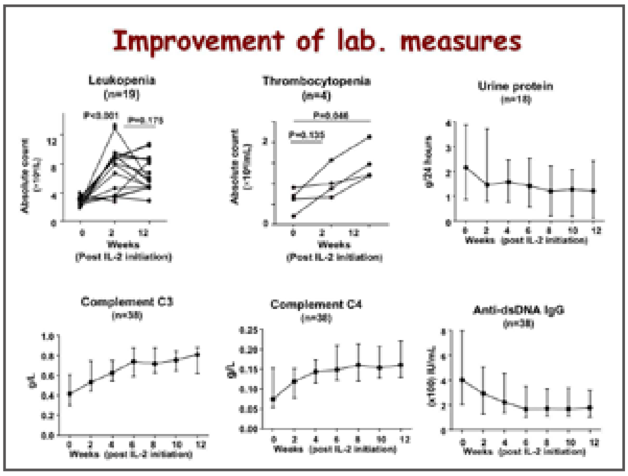
内 容

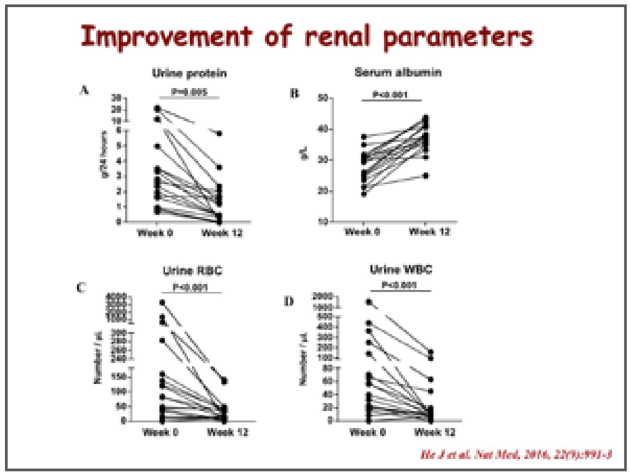
1 风湿病免疫的病理学
2 免疫治疗的靶点
3 低剂量IL-2的RCT研究
4 IL-2治疗应用前景

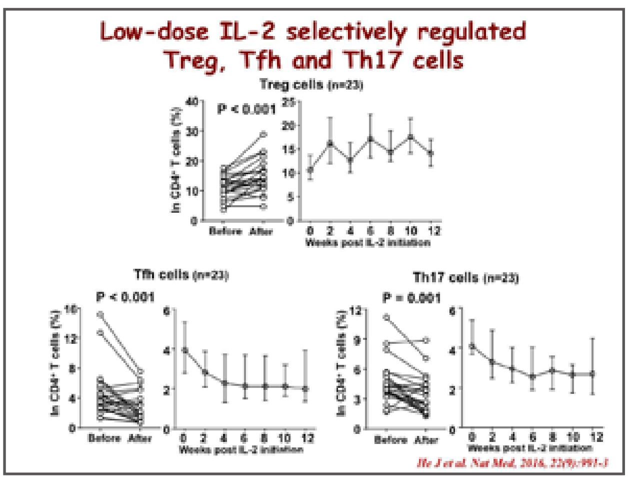


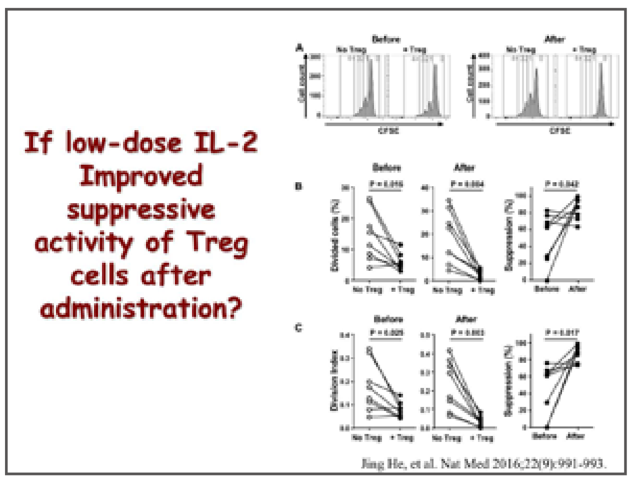

SLE 等免疫病患者血清和细胞均低表达IL-2
IL-2 (log values)
SLE Normal SLE Normal
Unstimulated
Stimulated (PHA 1μg/ml)
IL-2(pg/mL)
HC SLE SS RA
Solomou et al. JI. 2001
unpublished

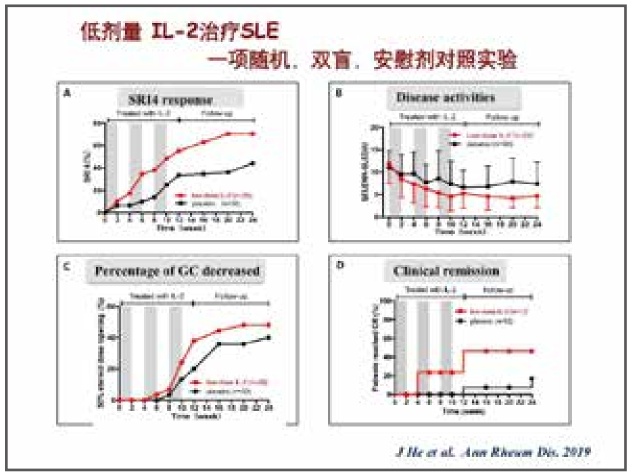

medicine 首次证明低剂量IL-2治疗SLE疗效显著，论文发表在
Nature Medicine
SRI response rate (n=38)
Percentage
Weeks post IL-2 initiation
SELENA-SLEDAI (n=38)
Score
Weeks post IL-2 initiation
Steroid tapering (n=37)
>=25%
>=50%
Percentage
Weeks post IL-2 initiation
Week 0
Week 2
He J et al. Nat Med, 2016, 22(9): 991-3

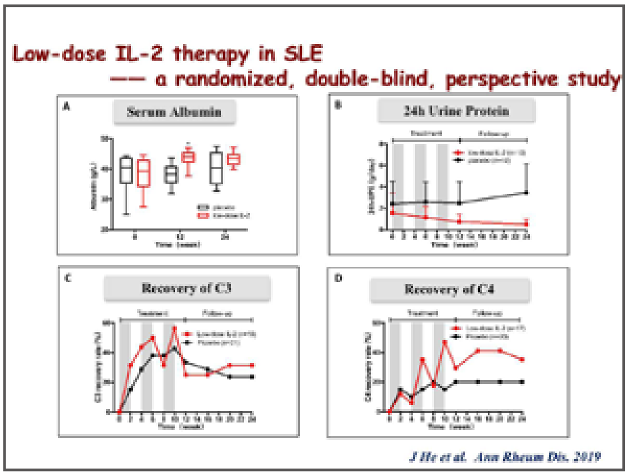

Improvement of lab. measures
Leukopenia (n=19)
P<0.001
P=0.175
Absolute count
Weeks (Post IL-2 initiation)
Thrombocytopenia (n=4)
P=0.046
P=0.135
Absolute count
Weeks (Post IL-2 initiation)
Urine protein (n=18)
g/24 hours
Weeks (post IL-2 initiation)
Complement C3 (n=38)
g/L
Weeks (post IL-2 initiation)
Complement C4 (n=38)
g/L
Weeks (post IL-2 initiation)
Anti-dsDNA IgG (n=38)
(x100) IU/mL
Weeks (post IL-2 initiation)

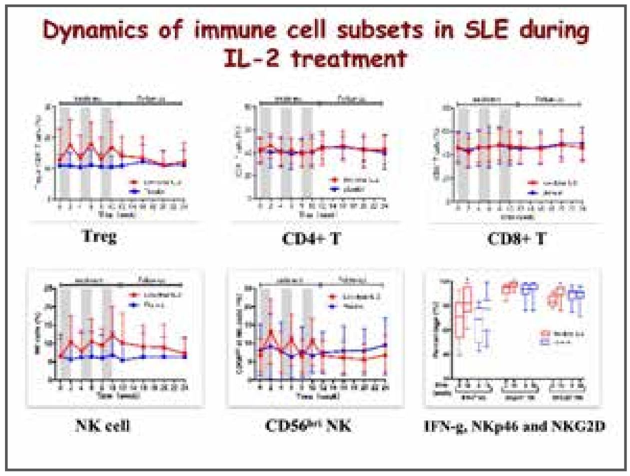

Improvement of renal parameters
A Urine protein
P=0.005
g/24 hours
Week 0 Week 12
B Serum albumin
P<0.001
g/L
Week 0 Week 12
C Urine RBC
P<0.001
Number / μL
Week 0 Week 12
D Urine WBC
P<0.001
Number / μL
Week 0 Week 12
He J et al. Nat Med, 2016, 22(9):991-3


Low-dose IL-2 selectively regulated Treg, Tfh and Th17 cells
Treg cells (n=23)
P < 0.001
In CD4+ T cells (%)
Before After
Weeks post IL-2 initiation
Tfh cells (n=23)
P < 0.001
In CD4+ T cells (%)
Before After
Weeks post IL-2 initiation
Th17 cells (n=23)
P = 0.001
In CD4+ T cells (%)
Before After
Weeks post IL-2 initiation
He J et al. Nat Med, 2016, 22(9):991-3


If low-dose IL-2 Improved suppressive activity of Treg cells after administration?
A
Before
After
CFSE
B
C
Jing He, et al. Nat Med 2016;22(9):991-993.








中华风湿病学杂志 2019年1月第23卷第1期 Chin J Rheumatol, January 2019, Vol. 23, No. 1 · 5 ·

·专家共识·

低剂量白细胞介素-2治疗系统性红斑狼疮的推荐意见

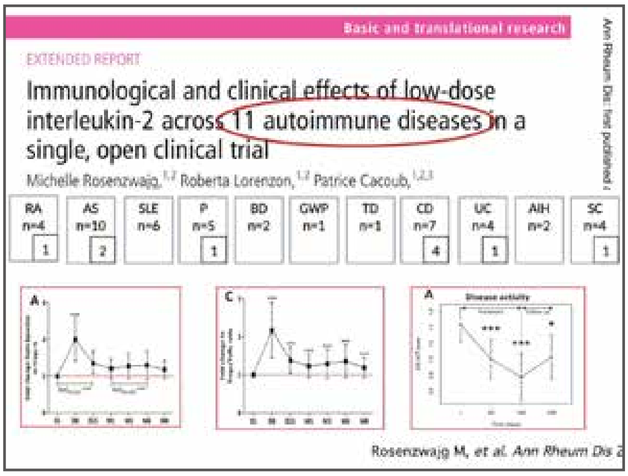
低剂量白细胞介素-2治疗系统性红斑狼疮专家组

【摘要】 临床研究证明低剂量IL-2用于治疗SLE有显著疗效，患者耐受性好，已常规用于临床。为了规范低剂量IL-2的临床应用，专家组对低剂量IL-2治疗的适应证、禁忌证、用法、用量、联合用药，以及在感染、肿瘤和妊娠时的应用等制定了用药原则和推荐意见，以期规范低剂量IL-2治疗SLE的临床应用。

【关键词】 红斑狼疮，系统性；白细胞介素-2
DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.01.002

SLE是一种全身性自身免疫病，具有多器官受累、病情复杂及容易复发等特点[1]。该病在国内的患病人数近百万，临床缓解率低[2]。目前常规治疗使用的糖皮质激素和免疫抑制剂可改善SLE患者的病情并降低病死率，但由于药物不良反应，部分患者不能耐受治疗，同时，部分患者疗效欠佳或对治疗无明

发现，大剂量IL-2(一般60万~72万U/kg)治疗黑色素瘤、肾癌等肿瘤有效，并可用于治疗HIV等病毒感染，但临床缓解率较低，且有明显的毒性反应，如毛细血管渗漏综合征等[3-4]。近年的大量临床研究发现，低剂量IL-2通过上调调节性T细胞治疗难治性慢性移植物抗宿主病（GVHD）、丙型肝炎病毒



低剂量 IL-2治疗是否增加感染风险

低剂量IL-2的安全性

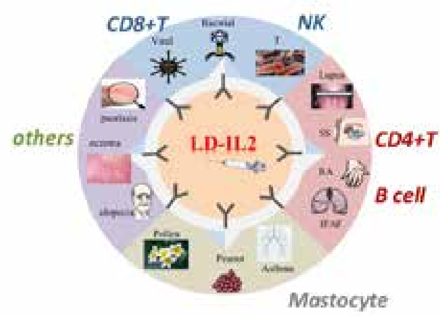
	IL-2 (n=29) n (%)	Placebo (n=30) n (%)	P value
SAEs	0	**3 (10.0)**	0.237
NPSLE	0	1 (3.3)	1.000
Herpes zoster	0	1 (3.3)	1.000
Pneumonia	0	1 (3.3)	1.000
AEs			
Infection	2 (6.9)	**6 (20.0)**	0.254
Upper respiratory infection	2 (6.9)	4 (13.3)	0.671
Severe infections	0	2 (6.7)	0.492
Herpes zoster	0	1 (3.3)	1.000
Pneumonia	0	1 (3.3)	1.000
Injection site reactions	**9 (31.0)**	2 (6.7)	0.021
Fever	4 (13.8)	0	0.052
Flu-like symptoms	3 (10.3)	0	0.112

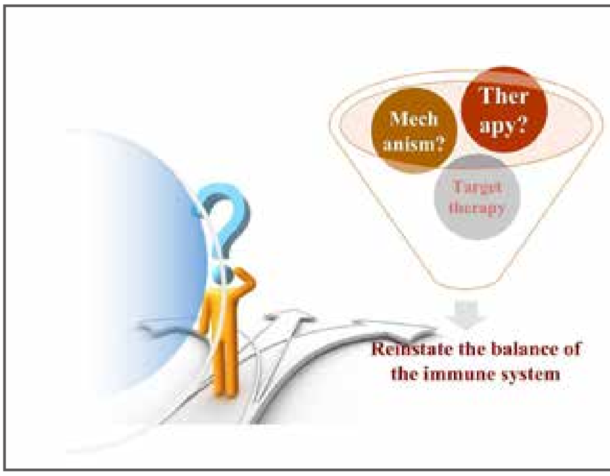
低剂量IL-2降低病毒载量

	Week 0	Week 2	Week10
BK virus	10^8 copy/ml	10^5 copy/ml	$<10^3$ copy/ml
BK virus	10^7 copy/ml	10^5 copy/ml	$<10^3$ copy/ml
HPV	++	N/A	—

J He et al. Ann Rheum Dis. 2019

IL-2 treatment option---immune cell related diseases





总　结

- 精准治疗---新型生物靶向治疗，帮助我们明确致病机制，并扩展免疫治疗的广度和深度。
- 通过细胞免疫研究证明低剂量IL-2可调节Treg-Teff细胞失衡，改善机体免疫稳态，并有可能减低感染的发生率，这对免疫病的治疗至关重要。
- 新型免疫治疗，包括改进的IL-2制剂有可能成为治疗免疫病、感染、肿瘤、移植等疾病的重要的手段。


致 谢
何菁 孙晓麟 张霞
张芮君 邵苗 苗苗
陈家丽 张晓盈 金月波
胡凡磊 郭建平 尤旭杰
穆荣 叶华 贾园
苏茵 李茹 安媛
任立敏 贾汝琳 姚海红
李玉慧 刘佳佳 朱雷
栗占国
合作者:
Australian National University
Di Yu*
Monash University
Eric F. Morand
Shanghai Renji Hospital
Nan Shen
北京大学人民医院
临床免疫中心/风湿免疫科

RA患者CD4+T亚群的变化

项目	HC	RA（n=1591）	P
Th1	125±76.8	141.3±1088	0.568
Th2	8.8±5.2	8±6.3	0.146
Th17	7.2±4	7±6.4	0.63
Treg	34.8±13.1	27.7±18	0
Th1/Th2	20.2±25	18.6±27.5	0.537
Th17/Treg	0.2±0.2	1.9±4.3	0
Th1/Treg	4.1±3.2	3.8±4.9	0.372
Th2/Treg	0.3±0.2	0.3±0.5	0.387
B cell/Treg	6.2±3	8.5±9.8	0

RA患者CD4+各亚群升高降低变化

	Th17(%) (n=1591)	Treg(%) (n=1591)	Th1(%) (n=1591)	NK(%) (n=1566)	CD8+T(%) (n=1564)
升高	160(10.01)	138(8.67)	302(18.98)	68(4.34)	70(4.40)
正常	1011(63.55)	939(59.02)	1263(79.38)	1309(83.60)	1445(92.39)
降低	420(26.40)	514(32.31)	26(1.63)	189(12.67)	49(3.13)

正常对照

	Th17(%)	Treg(%)	Th1(%)	NK(%)	CD8+T(%)
升高	20(9.71)	14(6.70)	34(16.50)	14(6.80)	5(2.43)
正常	156(75.73)	158(76.70)	162(78.64)	188(91.26)	200(97.09)
降低	30(14.56)	36(17.47)	10(4.85)	4(1.94)	1(0.4)

RA患者CD4+细胞亚群和疾病活动度的关系

项目	HC（n=206）	≤2.6（n=52）	>2.6，≤3.2（n=70）	>3.2，≤5.1（n=575）	>5.1（n=835）
Th1	108.2±78.3	128.1±116	120.3±86	121.4±99.8	104.6±113.7
Th2	9.1±6.1	10.1±8.6	8.8±5.9	8.3±6.4*	7.5±6.2**
Th17	7.6±5.2	8.8±6.9	8.1±6	7.6±6.5	6.4±6.4**
Treg	31±14.7	30.7±20	30.9±18.6	29.1±19.3*	26.5±17**
Th1/Th2	16.7±20	17.5±17	20.7±26.5	18.9±36.4	17.7±19.5
Th17/Treg	0.3±0.2	2.3±2.6**	1.7±3.5**	2.1±4.6**	1.7±4.3**
Th1/Treg	4±3.6	5.4±5.5	5.3±5.4	5.3±5.5	4.8±5.5
Th2/Treg	0.4±0.4	0.4±0.4	0.3±0.3	0.3±0.3	0.3±0.3
NK/Treg	15.2±22.4	9.7±8.4	9.1±9.3**	11.7±14.7**	11.7±14.6**
CD8+T/Treg	26.2±32.9**	11.2±9.8**	14±17**	14.3±22.3**	15.1±22.3**

（*为$P<0.05$，**为$P<0.01$）

SLE患者TBNK细胞及CD4+细胞数与正常对照比较

项目	正常对照（n=206）	SLE病（n=212）	P值
T	1348±353	764±476	0.003
B	210±93	153±119	0.001
CD4+	699±210	355±357	0.000
CD8+	515±210	373±251	0.000
NK	311±164	84±73	0.000
Th1	108±78	51±62	0.000
Th2	9.0±6.0	7.1±8.0	0.095
Th17	7.5±5.1	6.3±7.3	0.100
Treg	31±14.7	19.8±23	0.08

三组TBNK比较统计结果

项目	HC（n=202）	初治组（n=54）	免疫抑制组（n=158）
T	1348±353	630±351a	810±471ab
B	210±93	175±113a	146±121a
CD4+	699±210	304±230a	373±264a
CD8+	515±201	304±252a	396±248ab
NK	311±164	81±72a	85±74a

a 与正常对照组比较，有统计学意义
b 与初治组比较，有统计学意义

三组间CD4T亚群比较统计结果

项目	HC	初治组	免疫抑制组
Th1	108.1±78.3	45.7±56.8[a]	53.3±63.8[a]
Th2	9.1±6.1[b]	4.3±5.5[a]	8.1±8.5[b]
Th17	7.6±5.2	5.1±5.8[a]	6.8±7.8
Treg	31±14.7	15.4±12.7[a]	21±25.4[a]

a 与正常对照组比较，有统计学意义

b 与初治组比较，有统计学意义

初治SLE疾病活动程度组 TBNK细胞数与正常对照比较（n= 54 ）

项目	HC 202	轻度活动 16	中度活动 23	高度活动 15
T	1348±353	625±529a	670±419a	460±243a
B	210±93	245±141	140±86ab	136+45ab
Th	699±210	300±160a	322±283a	206±129a
Ts	515±201	294±132a	322±348a	228±133a
NK	311±164	126±110a	62±31a	66±37a

a 与正常对照组比较，有统计学意义

b 与轻度活动组比较，有统计学意义

CD4+亚群初治组与正常对照组统计结果

项目	HC	轻度活动	中度活动	高度活动
Th1	108.1±78.3	50.9±72.6[a]	38.8±41.5[a]	24.1±22.9[a]
Th2	9.1±6.1	5.5±6.9[a]	4.6±6.6[a]	1.8±1.1[a]
Th17	7.6±5.2	4.6±4.6	5.4±6.7	2.9±3.3[a]
Treg	31±14.7	13.6±6.4[a]	18.0±16.9[a]	9.4±4.8[a]

a 与正常对照组比较，有统计学意义

用免疫抑制剂组疾病活动程度TBNK细胞数与正常对照比较

项目	HC 202	无活动 18	轻度活动 37	中度活动 37	高度活动 66
T	1348±353	826±521a	915±409a	762±370a	774±536a
B	210±93	168±145	150±104a	147±124a	136±123a
Th	699±210	393±285	425±222a	337±187a	358±314a
Ts	515±201	378±281a	435±230a	401±237a	376±256a
NK	311±164	97±64a	98±86a	73±67a	81±74a

a 与正常对照组比较，有统计学意义

b 与无活动组比较，有统计学意义

c 与轻度活动组比较，有统计学意义

免疫抑制组CD4+亚群与正常对照组统计结果

项目	HC	无活动	轻度活动	中度活动	高度活动
Th1	108.1±78.3	56.8±87.9[a]	61.0±70.5[a]	42.6±64.7[a]	54.1±51.4[a]
Th2	9.1±6.1	11.2±14.1	10.4±10.2	6.2±4.8[bc]	7.1±6.7[bc]
Th17	7.6±5.2	10.1±16.6	7.1±7.1	6.1±5.4[b]	6.1±5.3[b]
Treg	31±14.7	21.1±14.7[a]	22.5±20.1[a]	21.1±30.6[a]	20.1±27.7[a]

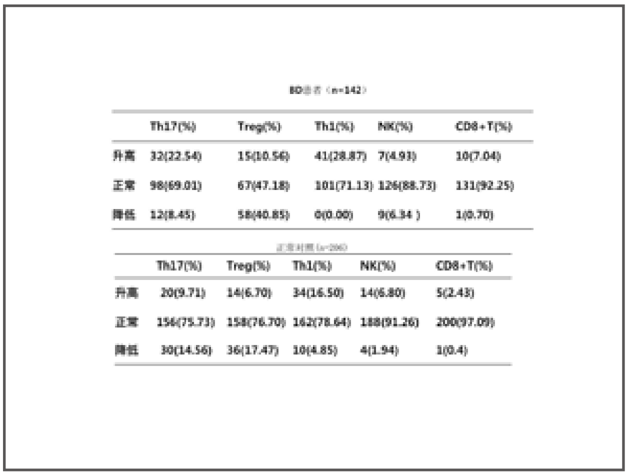
a 与正常对照组比较，有统计学意义

b 与无活动组比较，有统计学意义

c 与轻度活动组比较，有统计学意义

• 白塞病TBNK细胞及CD4+细胞数与正常对照比较

项目	正常对照（n=206）	白塞病（n=142）	P值
T	1326.36（1084.75, 1589.17）	1353.50（971.45, 1622.12）	0.935
B	190.5（140.91, 260.58）	199.31（142.99, 305.16）	0.486
CD4+	654.31（550.75, 833.05）	703.25（496.00, 905.06）	0.652
CD8+	494.49（370.69, 622.41）	498.00（374.87, 713.75）	0.276
NK	281.16（182.76, 404.07）	208.41（144.19, 332.05）	<0.001
Th1	95.79（41.99, 163.28）	124.92（65.37, 208.48）	0.002
Th2	8.13（4.69, 12.10）	6.56（4.05, 11.20）	0.136
Th17	6.48（4.01, 10.26）	8.04（5.23, 13.64）	<0.001
Treg	30.24（21.21, 41.48）	21.83（13.85, 34.05）	<0.001

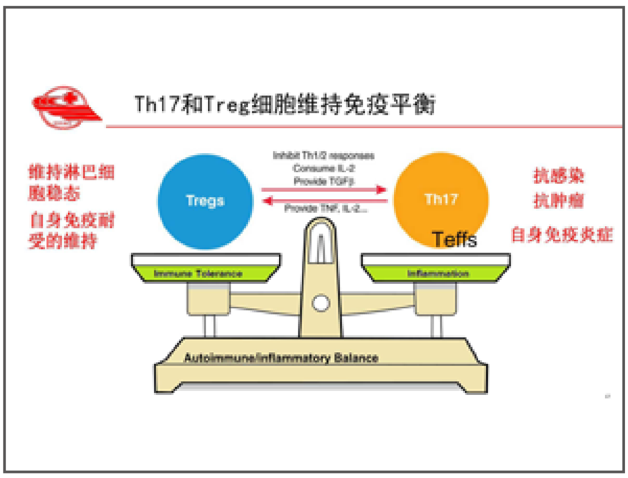


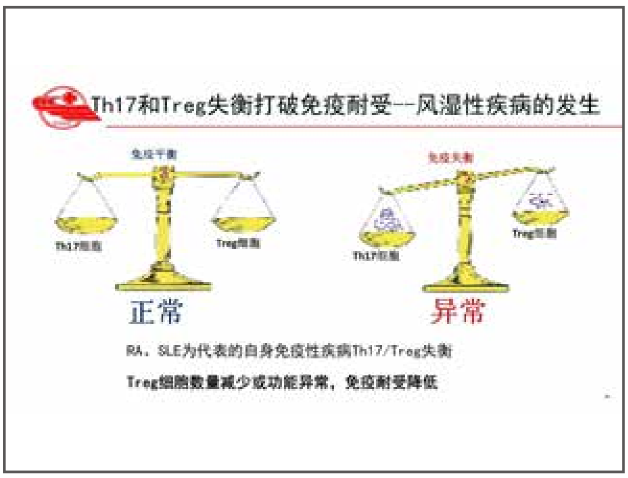
BD患者（n=142）

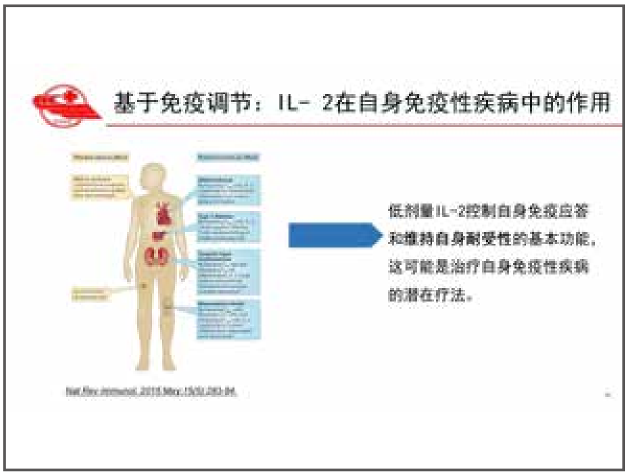
	Th17(%)	Treg(%)	Th1(%)	NK(%)	CD8+T(%)
升高	32(22.54)	15(10.56)	41(28.87)	7(4.93)	10(7.04)
正常	98(69.01)	67(47.18)	101(71.13)	126(88.73)	131(92.25)
降低	12(8.45)	58(40.85)	0(0.00)	9(6.34)	1(0.70)

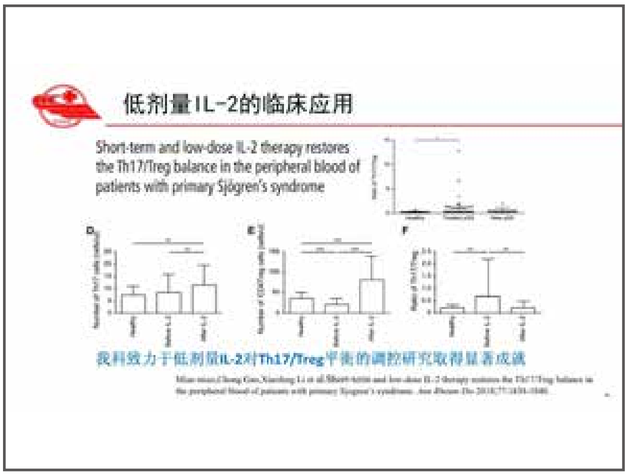
正常对照（n=206）

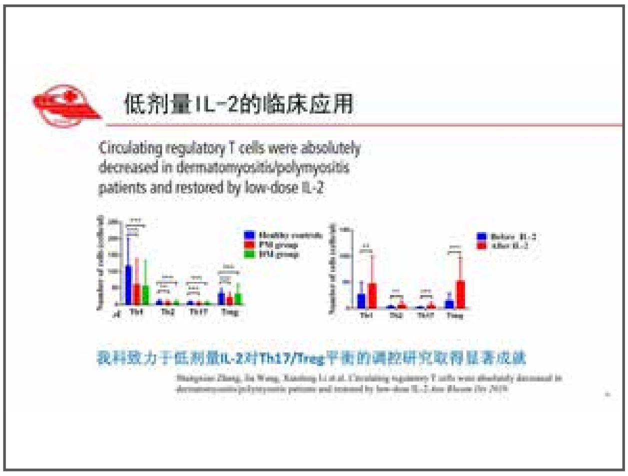
	Th17(%)	Treg(%)	Th1(%)	NK(%)	CD8+T(%)
升高	20(9.71)	14(6.70)	34(16.50)	14(6.80)	5(2.43)
正常	156(75.73)	158(76.70)	162(78.64)	188(91.26)	200(97.09)
降低	30(14.56)	36(17.47)	10(4.85)	4(1.94)	1(0.4)

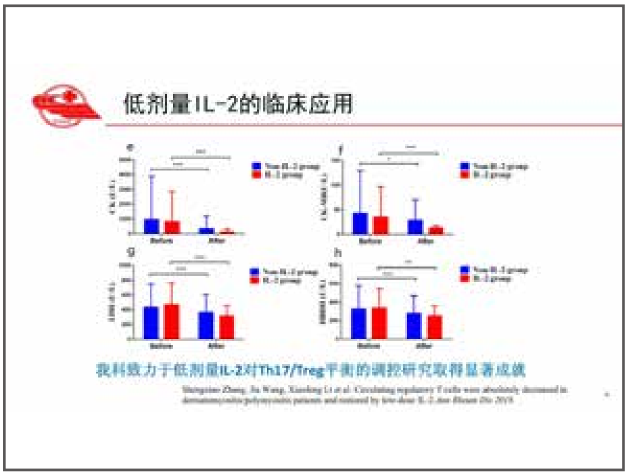




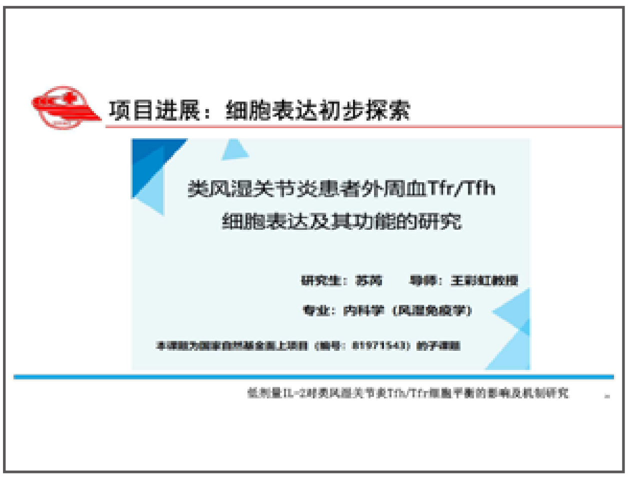

基于免疫调节：IL- 2在自身免疫性疾病中的作用
低剂量IL-2控制自身免疫应答
和维持自身耐受性的基本功能，
这可能是治疗自身免疫性疾病
的潜在疗法。

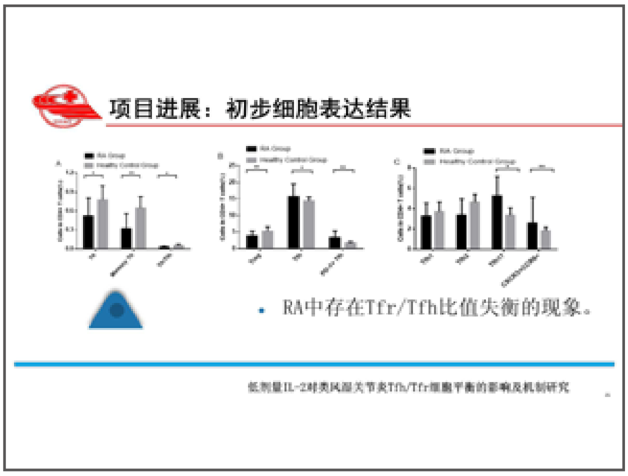

低剂量IL-2的临床应用
Short-term and low-dose IL-2 therapy restores
the Th17/Treg balance in the peripheral blood of
patients with primary Sjögren's syndrome
我科致力于低剂量IL-2对Th17/Treg平衡的调控研究取得显著成就

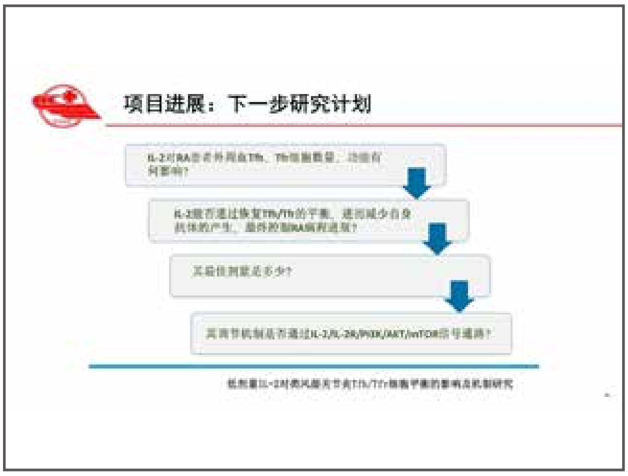

低剂量IL-2的临床应用
Circulating regulatory T cells were absolutely
decreased in dermatomyositis/polymyositis
patients and restored by low-dose IL-2
我科致力于低剂量IL-2对Th17/Treg平衡的调控研究取得显著成就

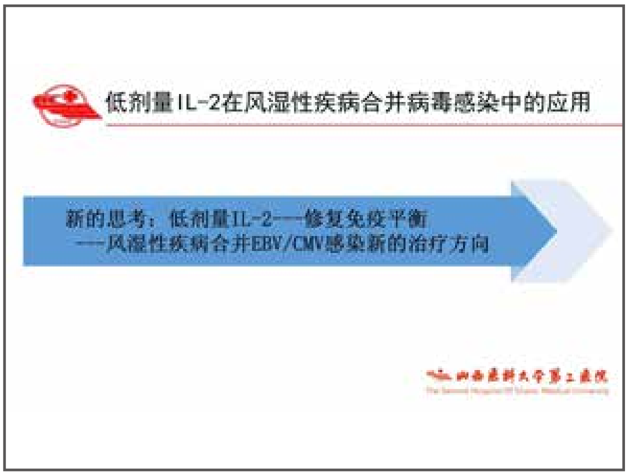

低剂量IL-2的临床应用
我科致力于低剂量IL-2对Th17/Treg平衡的调控研究取得显著成就

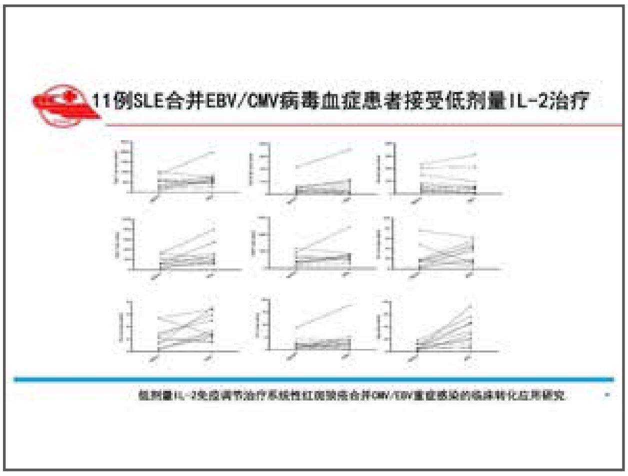

科研项目：免疫调节--低剂量IL-2
国家自然基金面上项目：低剂量IL-2对类风湿关节炎Tfh/Tfr细胞平衡的影响及机制研究，项目编号：81971543 课题负责人 王彩虹教授
山西省重点研发项目：低剂量IL-2免疫调节治疗系统性红斑狼疮合并CMV/EBV重症感染的临床转化应用研究，项目编号：201803D31119
课题负责人 王彩虹教授

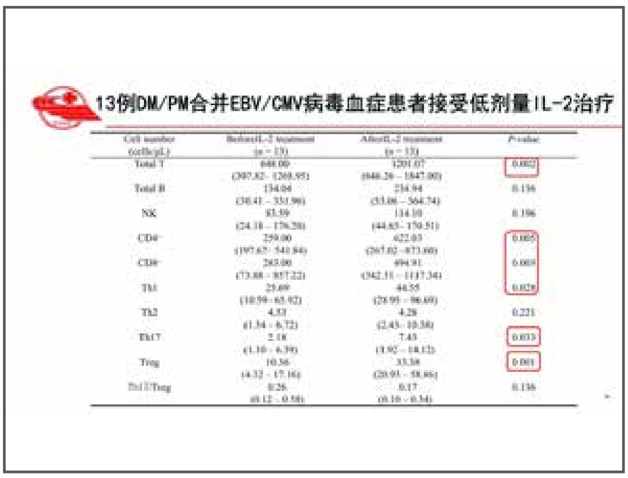

项目进展：细胞表达初步探索
类风湿关节炎患者外周血Tfr/Tfh
细胞表达及其功能的研究
研究生：苏芮 导师：王彩虹教授
专业：内科学（风湿免疫学）
本课题为国家自然基金面上项目（编号：81971543）的子课题
低剂量IL-2对类风湿关节炎Tfh/Tfr细胞平衡的影响及机制研究





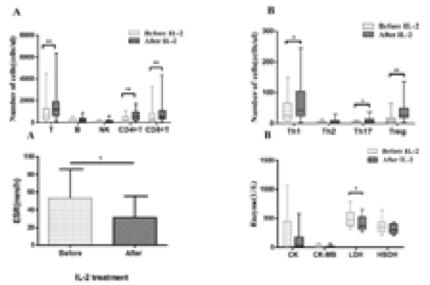






Cell number (cells/μL)	BeforeIL-2 treatment (n = 13)	AfterIL-2 treatment (n = 13)	P value
Total T	648.00 (307.82-1268.95)	1201.07 (846.26-1847.00)	0.002
Total B	134.04 (30.41-351.96)	234.94 (53.06-364.74)	0.136
NK	83.59 (24.18-176.28)	114.10 (44.65-170.51)	0.196
CD4+	259.00 (197.67-541.84)	422.03 (267.02-873.60)	0.005
CD8+	283.00 (73.88-857.22)	494.91 (342.11-1117.34)	0.003
Th1	23.69 (10.59-65.92)	44.35 (28.95-96.69)	0.028
Th2	4.53 (1.34-6.72)	4.28 (2.43-10.38)	0.221
Th17	2.18 (1.10-6.39)	7.43 (3.92-18.12)	0.033
Treg	10.36 (4.32-17.16)	33.38 (20.93-58.86)	0.001
Th17/Treg	0.26 (0.12-0.58)	0.17 (0.10-0.34)	0.136

13例DM/PM合并EBV/CMV病毒血症患者接受低剂量IL-2治疗



低剂量IL-2治疗DM/PM合并EBV和/或CMV病毒血症安全性评价

	IL-2 治疗前 (n = 13)	IL-2 治疗后 (n = 13)	P-value
WBC	8.51×10⁹/L (5.92–11.70)	8.11×10⁹/L (6.61–11.24)	0.311
Hb	120.00g/L (107.00–134.50)	113.00 g/L (100.00–130.00)	0.077
PLT	208×10⁹/L (143.50–231.00)	197.00×10⁹/L (117.50–249.00)	0.861
CRP	20mg/L (9.11–134.49)	10 mg/L (6–17.7)	0.013
ALT	54.40U/L (28.25–100.35)	44.90 U/L (29.50–68.25)	0.701
AST	48.40 U/L (35.00–66.70)	25.60 U/L (22.85–42.70)	0.152
BUN	5.45mmol/L (4.03–7.20)	5.50 mmol/L (4.60–6.95)	0.506
Scr	50.80umol/L (41.83–62.00)	48.00 umol/L (39.5–57.40)	0.123

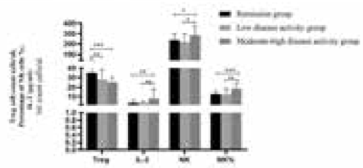
低剂量IL-2——修复免疫平衡
——风湿性疾病合并EBV/CMV感染新的治疗方向

1. 在抗病毒治疗的基础上，低剂量IL-2治疗未引起现有感染加重，且免疫功能有所升高，Th17/Treg 失衡有所改善，对于风湿性疾病合并 EBV和/或CMV病毒血症患者联合低剂量IL-2是安全且有效的。

2. 评估低剂量IL-2在这类患者中应用的安全性及疗效，为风湿性疾病合并EBV和/或CMV感染患者提供了一个新的治疗策略。

RA患者细胞因子IL-2的表达水平

RA	疾病缓解组（A）(n=33)	低疾病活动组（B）(n=30)	中高疾病活动组（C）(n=30)	P A vs. B	P A vs. C	P B vs. C
IL-2	3.39 2.49~6.25	3.71 1.67~5.29	8.03 3.52~18.07	0.893	0.002	0.001



RA患者细胞因子IL-2的表达水平

逐渐深入探索血清IL-2表达水平与免疫细胞之间的潜在关系，其是否影响机体对低剂量IL-2治疗的反应性?

IL-2应用的安全性不容忽略

IL-2的应用是“机遇”也是“挑战”

山西医科大学第二医院
The Second Hospital of Shanxi Medical University


高剂量IL-2 的严重不良反应
由于高剂量IL-2毒性作用引起的血管渗漏综合征（VLS）和细胞因子风暴等的表现，
其进一步的临床应用受到很大限制。

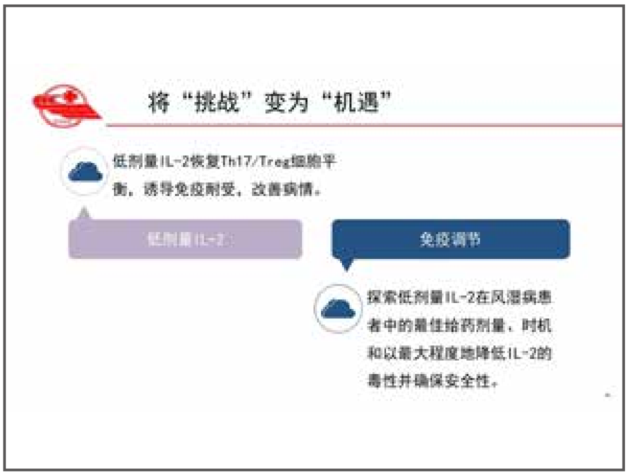

APLAR 2018
在2018亚太APLAR的大会发言


低剂量IL-2安全性—APLAR发言
APLAR 2018
20th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress (APLAR 2018)
Study on The Safety of Low-dose Interleukin-2 in Short-term Treatment of Rheumatoid Arthritis
Speaker: Fang-Yuan Hu
Supervisor: Prof. Cai-Hong Wang
Prof. Xiao-Feng Li
Prof. Chong Gao


低剂量IL-2安全性—不良反应发生率较低
7.5%
92.5%
Total(n=267)
normal
untoward effects
number
20
247
percentage(%)
7.5
92.5

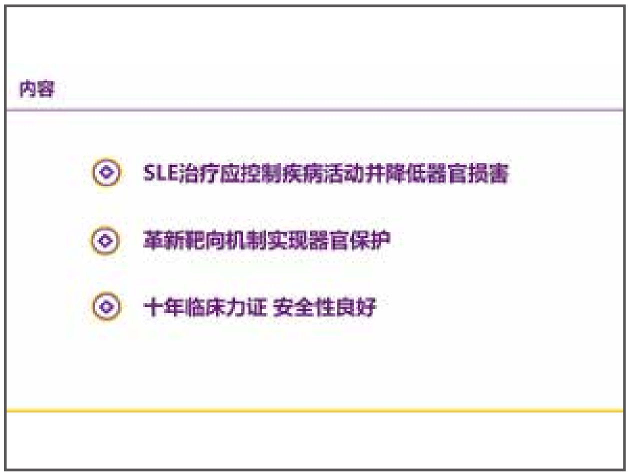

低剂量IL-2安全性—不良反应类型


267例RA患者短期低剂量IL-2治疗不良反应组成


将“挑战”变为“机遇”
低剂量IL-2恢复Th17/Treg细胞平衡，诱导免疫耐受，改善病情。
低剂量IL-2
免疫调节
探索低剂量IL-2在风湿病患者中的最佳给药剂量、时机和以最大程度地降低IL-2的毒性并确保安全性。

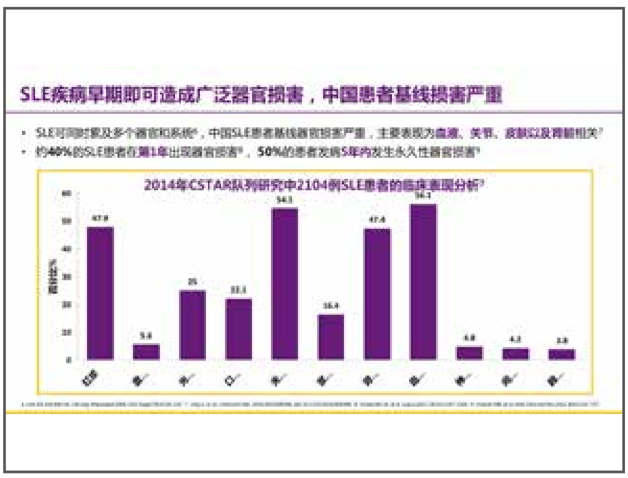

谢谢大家

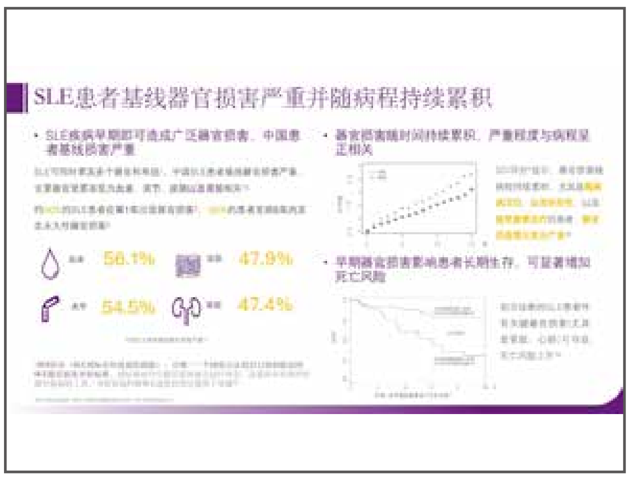

有效止损 全程保护
如何评估并降低SLE器官损害


内容
SLE治疗应控制疾病活动并降低器官损害
革新靶向机制实现器官保护
十年临床力证 安全性良好


SLE治疗应控制疾病活动并降低器官损害


SLE治疗应控制疾病活动并降低器官损害
2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南提出：
SLE的治疗原则为早期、个体化治疗，最大程度的延缓疾病进展，降低器官损害，改善预后
SLE的关键治疗目标
SLE的T2T：目的是什么?
延长患者生存期
控制疾病活动，预防新的复发
降低器官损害累积
激素剂量最小化
生活质量改善
药物毒性最小化
管理合并症


SLE疾病早期即可造成广泛器官损害，中国患者基线损害严重
SLE可同时累及多个器官和系统，中国SLE患者基线器官损害严重，主要表现为血液、关节、皮肤以及肾脏相关
约40%的SLE患者在第1年出现器官损害，50%的患者发病5年内发生永久性器官损害
2014年CSTAR队列研究中2104例SLE患者的临床表现分析
百分比%
60
50
40
30
20
10
0
47.9
5.6
25
22.1
54.5
16.4
47.4
56.1
4.8
4.2
3.8

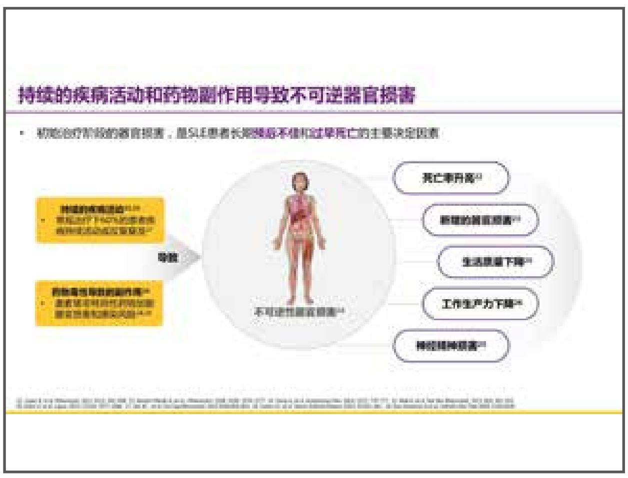

SLE患者基线器官损害严重并随病程持续累积
SLE疾病早期即可造成广泛器官损害，中国患者基线损害严重
器官损害随时间持续累积，严重程度与病程呈正相关
早期器官损害影响患者长期生存，可显著增加死亡风险
58.1%
47.9%
54.5%
47.4%

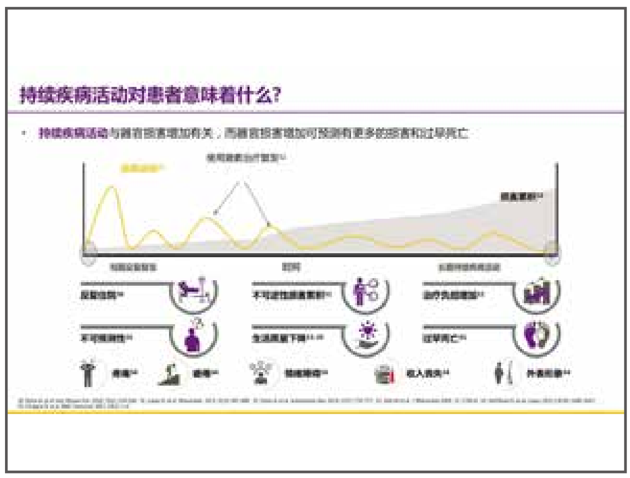

器官损害累积指数-SLICC 损伤指数 (SDI)
SLE中的损害定义是发生于确诊SLE之后且至少持续6个月的不可逆性组织损害
系统性红斑狼疮国际合作诊所/美国风湿病学会损伤指数 (SDI) 是唯一国际公认且已得到验证的SLE损害指标
SDI 特征
评估12个器官系统
对每个器官系统的描述是独立评分
器官损害必须持续至少6个月且被视为不可逆性
记录损害，无论是什么原因（SLE或药物）
即使损害被“纠正”，但仍有评分（例如白内障）
发生于 SLE确诊后
SDI 只会逐渐升高
典型评分 ≤12; 最高评分47

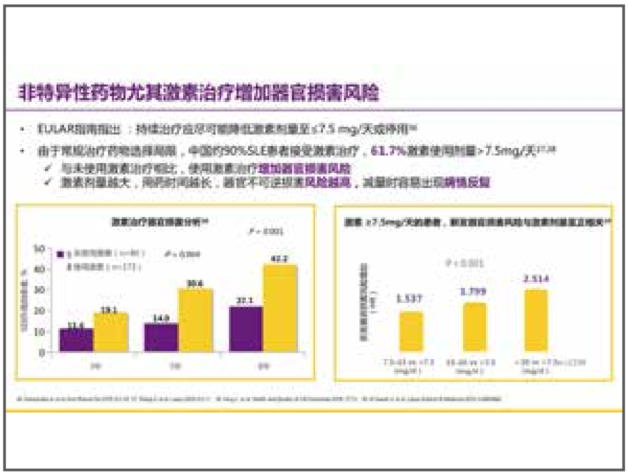

器官损害累积指数-SLICC 损伤指数 (SDI)
SDI 评分表


常规治疗下，SLE器官损害仍随病程累积
尽管接受常规治疗，患者器官损害仍随时间累积，患者发生不可逆器官损害的比例持续增加
尽管接受治疗，但患者仍逐渐发生累积损害
（N=73）
尽管接受治疗，发生不可逆器官损害的患者比例


SLE早期器官损害和关键器官累及是死亡发生的危险因素
早期器官损害影响长期生存，可显著增加死亡风险
基线器官损害是1年内发生死亡与进一步严重损害的危险因素
因素
1年内死亡
1年严重损害SDI
HR1.15，P=0.008
HR1.08，P=0.144
基线年龄
HR1.06，P<0.001
HR1.01，P=0.489
基线器官损害
HR1.70，P<0.001
HR5.71，P<0.001
基线有关键器官损害可导致1年内死亡风险上升
因素
HR
95%CI
P
神经
3.48
2.10-5.78
0.000
心脏
3.42
2.33-5.03
0.000
血液
2.58
1.72-3.88
0.000
1.65-3.60
0.000
1.82
1.22-2.71
0.003


持续的疾病活动和药物副作用导致不可逆器官损害
初始治疗阶段的器官损害，是SLE患者长期预后不佳和过早死亡的主要决定因素
持续的疾病活动
药物毒性导致的副作用
导致
不可逆性器官损害
死亡率升高
新增的器官损害
生活质量下降
工作生产力下降
神经精神损害

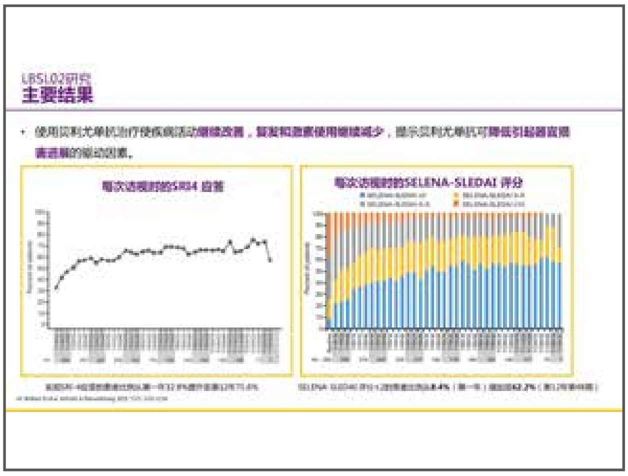

持续疾病活动对患者意味着什么?
持续疾病活动与器官损害增加有关，而器官损害增加可预测有更多的损害和过早死亡
时间
生活质量下降
过早死亡


非特异性药物尤其激素治疗增加器官损害风险
EULAR指南指出：持续治疗应尽可能降低激素剂量至≤7.5 mg/天或停用
由于常规治疗药物选择局限，中国约90%SLE患者接受激素治疗，61.7%激素使用剂量>7.5mg/天
与未使用激素治疗相比，使用激素治疗增加器官损害风险
激素剂量越大，用药时间越长，器官不可逆损害风险越高，减量时容易出现病情反复
42.2
30.6
22.1
19.1
14.0
11.6
1.537
1.799
2.514

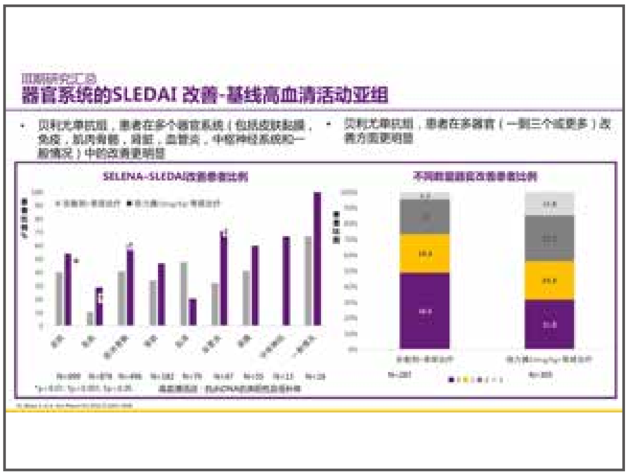

革新靶向机制实现器官保护


革新机制选择性抑制过量BLYS减少自身抗体生成，同时保留免疫力
贝利尤单抗靶向作用于B淋巴细胞刺激因子BLyS，抑制自身反应性B细胞的增殖分化
临床证实其持久控制疾病活动，减少严重复发风险，有效降低激素用量，实现器官保护，且安全性好
贝利尤单抗与可溶性BLyS结合
抑制自身反应性B细胞生成
促使更多的自身反应性B细胞凋亡
减少自身反应性B细胞分化为产生自身抗体的浆细胞
对常规B细胞影响较小，保留免疫力
可溶性 BLyS/BAFF：B细胞存活的关键调节因子（抑制细胞凋亡）

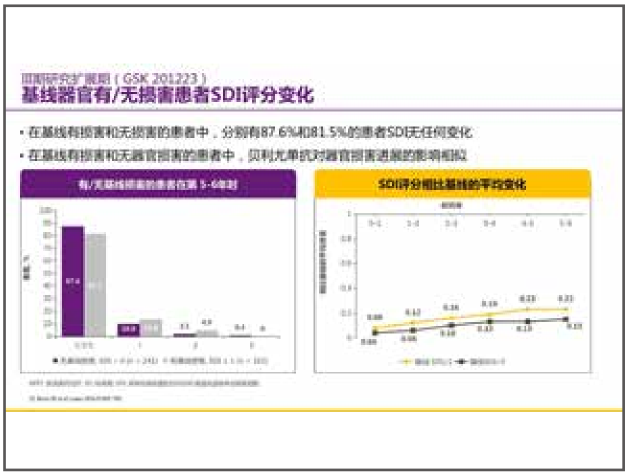

LBSL02研究
II期试验的扩展研究—研究设计（13年随访）
目的：在SLE患者中，比较贝利尤单抗IV和常规治疗（持续时间最长13年）的长期安全性和疗效
设计：多中心、开放标签、持续性研究，在13年的研究期间，受试者接受贝利尤单抗IV 10mg/kg联合常规治疗，每4周一次
入选标准
18 岁及以上
排除标准
主要和次要终点：
安全性评估 - 不良事件（AEs），实验室参数的改变，生命体征和免疫原性

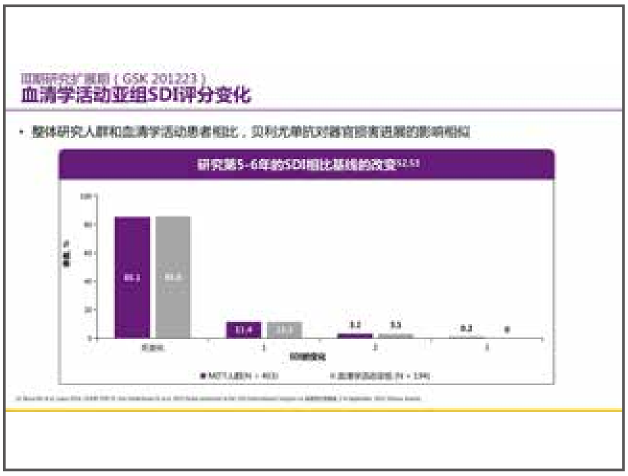

LBSL02研究
主要结果
使用贝利尤单抗治疗使疾病活动继续改善，复发和激素使用继续减少，提示贝利尤单抗可降低引起器官损害进展的驱动因素。
每次访视时的SRI4 应答
每次访视时的SELENA-SLEDAI 评分

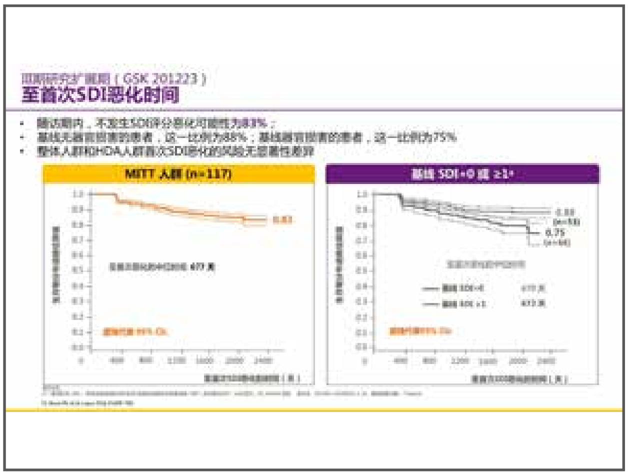

BLISS III期研究及期扩展期
研究设计: BEL112233; BEL112234 & GSK201223
目的：探讨贝利尤单抗联合常规治疗的长期安全性和疗效
研究设计
主要终点
主要疗效指标是SRI应答
主要安全性指标：不良事件 (AEs)和 损害指数(SDI)
入排标准
完成 BLISS- 52研究及 BLISS 76 研究的患者
长期、开放标签、持续性研究
GSK201223 汇总分析


III期研究汇总
器官系统的SLEDAI 改善-基线高血清活动亚组
贝利尤单抗组，患者在多个器官系统（包括皮肤黏膜，免疫，肌肉骨骼，肾脏，血管炎，中枢神经系统和一般情况）中的改善更明显
贝利尤单抗组，患者在多器官（一到三个或更多）改善方面更明显
SELENA-SLEDAI改善患者比例
不同数量器官改善患者比例

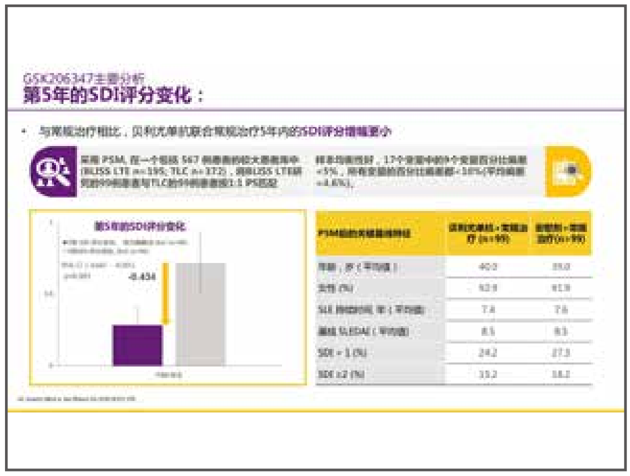

III期研究扩展期（GSK 201223）
整体人群SDI评分变化
接受贝利尤单抗治疗6年，大多数患者（85%）器官损害无进展，SDI平均变化为0.19
研究第5-6年的SDI相比基线的变化
SDI评分相比基线的平均变化


III期研究扩展期（GSK 201223）
基线器官有/无损害患者SDI评分变化
在基线有损害和无损害的患者中，分别有87.6%和81.5%的患者SDI无任何变化
在基线有损害和无器官损害的患者中，贝利尤单抗对器官损害进展的影响相似
有/无基线损害的患者在第5-6年时
SDI评分相比基线的平均变化


III期研究扩展期（GSK 201223）
血清学活动亚组SDI评分变化
整体研究人群和血清学活动患者相比，贝利尤单抗对器官损害进展的影响相似
研究第5-6年的SDI相比基线的改变

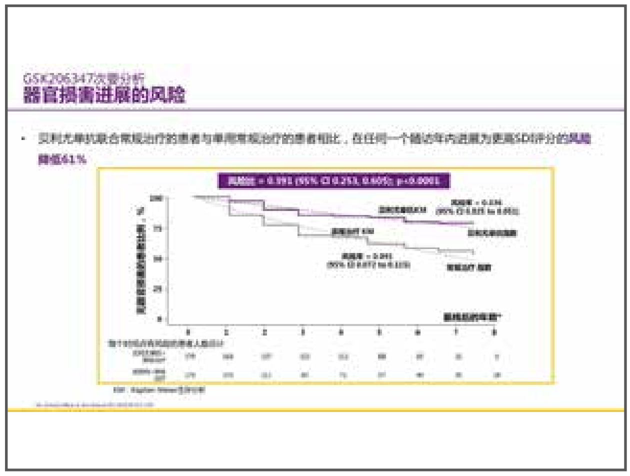

III期研究扩展期（GSK 201223）
至首次SDI恶化时间
MITT 人群 (n=117)
0.83
基线 SDI=0 或 ≥1
0.88
0.75


GSK 206347倾向性评分匹配比较分析
研究设计
研究设计
主要分析：器官损害进展（比较SDI评分从基线到第5年的平均变化）
次要分析：器官损害进展率和每年的器官损害进展幅度

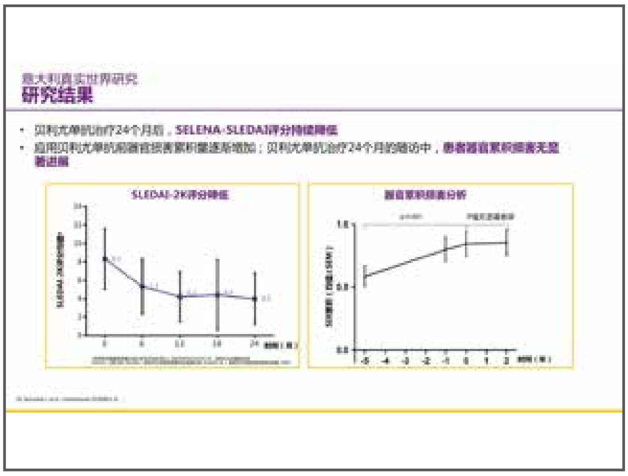


PSM后的关键基线特征	贝利尤单抗+常规治疗 (n=99)	安慰剂+常规治疗(n=99)
年龄，岁（平均值）	40.0	39.0
女性 (%)	92.9	91.9
SLE 持续时间, 年（平均值）	7.4	7.6
基线 SLEDAI（平均值）	8.5	8.3
SDI = 1 (%)	24.2	27.3
SDI ≥2 (%)	15.2	18.2

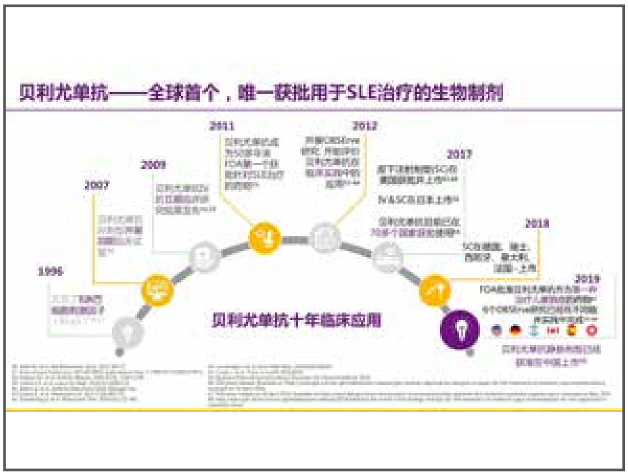
PSM后的关键基线特征	贝利尤单抗+常规治疗 (n=179)	安慰剂+常规治疗 (n=179)
年龄，岁（平均值）	40.4	40.7
女性(%)	91.6	91.6
SLE 持续时间, 年（平均值）	7.5	7.7
SLEDAI（平均值）	8.4	8.5
SDI = 1 (%)	24.6	25.7
SDI ≥2 (%)	16.8	16.8



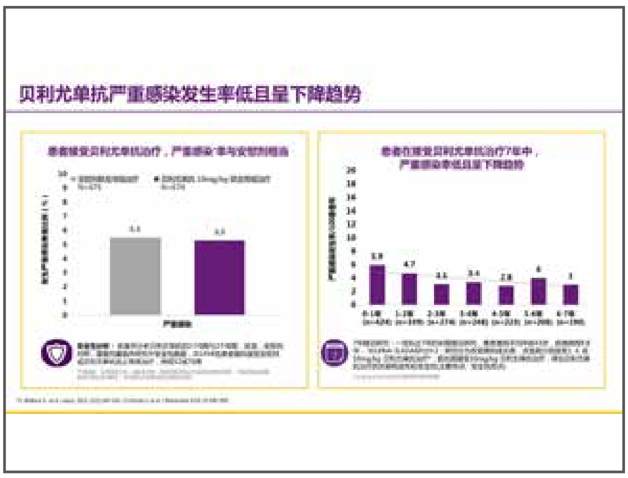
	贝利尤单抗联合SoC (n=179)	SoC (n=179)
SDI 评分增加≥1 分事件, n (%)	33 (18)	72 (40)
SDI 评分增加≥2分事件, n (%)	2 (1.1)	22 (12.29)
SDI 评分增加≥2 分事件/SDI 评分增加≥1 分的比例, n/n (%)	2/33 (6.06)	22/72 (30.56)


意大利真实世界研究
研究结果
贝利尤单抗治疗24个月后，SELENA-SLEDAI评分持续降低
应用贝利尤单抗前器官损害累积量逐渐增加；贝利尤单抗治疗24个月的随访中，患者器官累积损害无显著进展
SLEDAI-2K评分降低
器官累积损害分析


十年临床力证 安全性良好


贝利尤单抗——全球首个，唯一获批用于SLE治疗的生物制剂
1996
2007
2009
2011
2012
2017
2018
2019
贝利尤单抗十年临床应用

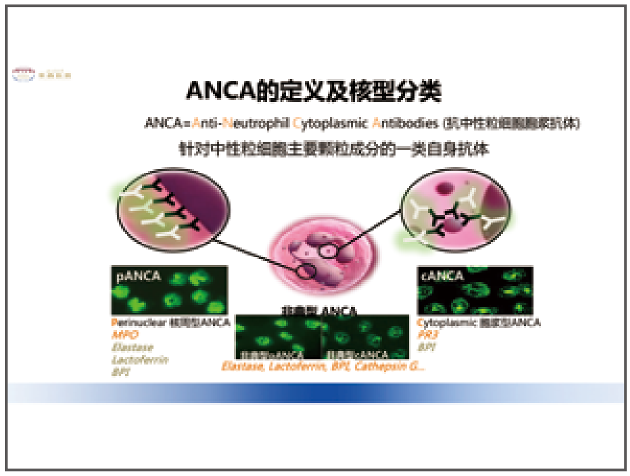

贝利尤单抗整体安全性与安慰剂相当
东北亚研究和7年随访研究结果显示：患者在接受贝利尤单抗治疗52周中，不良事件AE发生率与安慰剂相似，绝大多数不良事件为轻到中度，最常见AE为上呼吸道感染
最常见AE

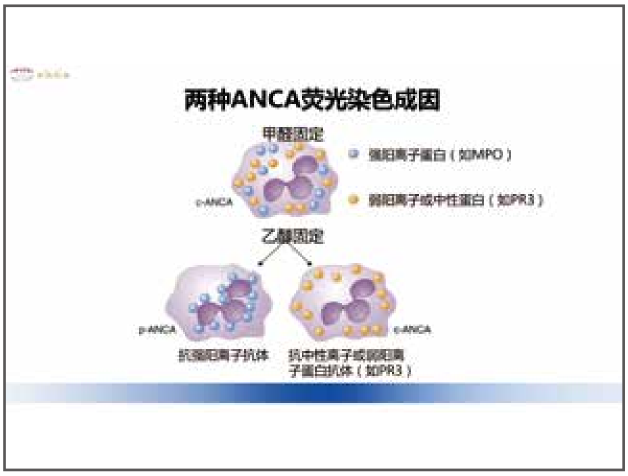

贝利尤单抗严重感染发生率低且呈下降趋势

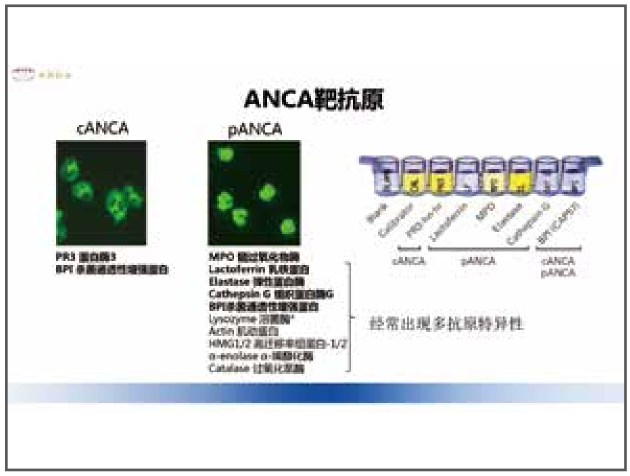

总结
SLE疾病早期即可造成广泛器官损害，SLE治疗应控制疾病活动并降低器官损害，SDI 是唯一国际公认且已得到验证的SLE损害指标
贝利尤单抗革新靶向机制持久控制疾病活动，减少激素用量，降低器官损害的驱动因素，从而减少SLE器官损害发生和进展
贝利尤单抗超过十年临床应用，安全性与安慰剂相当，严重感染发生率低

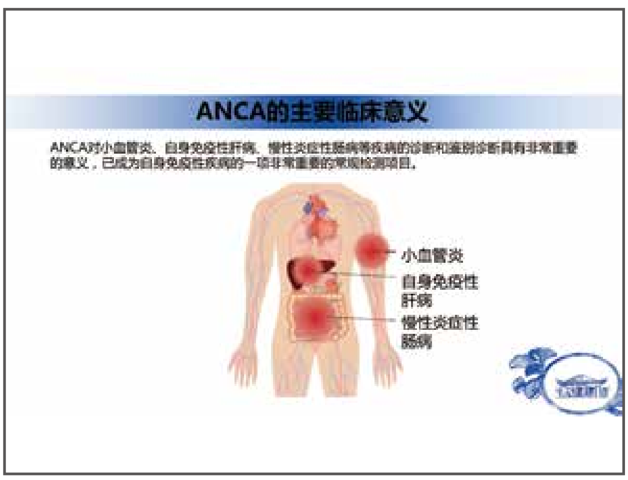

力腾—全球首个，唯一获批用于SLE治疗的生物制剂
新机制 全程保护
靶向作用SLE致病关键-B细胞通路，选择性抑制过量BLyS减少自身抗体生成，
持久控制疾病活动，减少严重复发风险，有效降低激素用量，实现器官保护
超过十年临床应用，安全性与安慰剂相当，严重感染发生率低

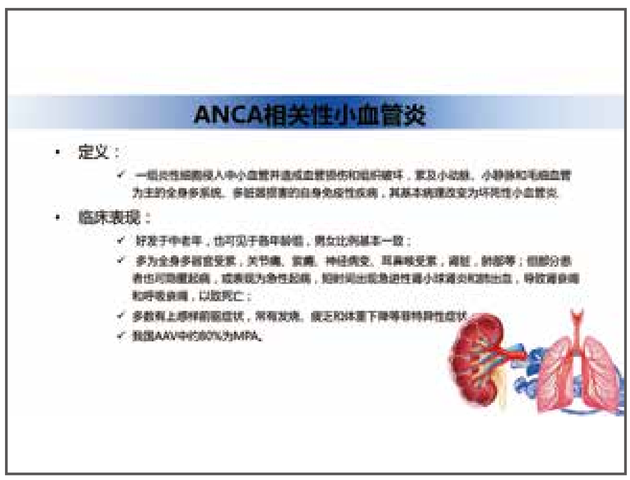

ANCA相关抗原谱
检测的临床意义及应用
杨 滨
四川大学华西医院实验医学科免疫室
2020.07.12

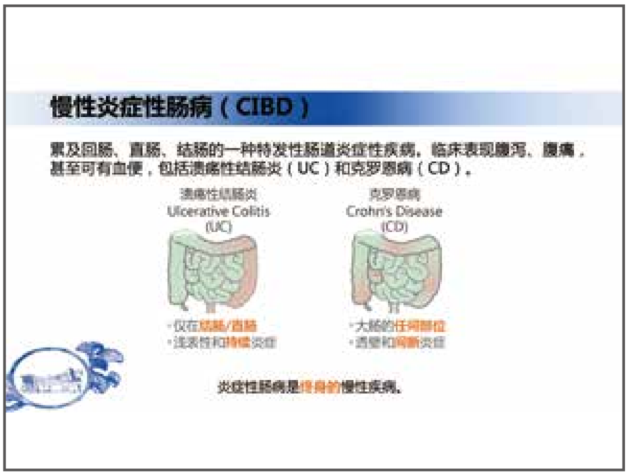

ANCA的定义及核型分类
ANCA=Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (抗中性粒细胞胞浆抗体)
针对中性粒细胞主要颗粒成分的一类自身抗体
pANCA
cANCA
非典型 ANCA
Perinuclear 核周型ANCA
MPO
Elastase
Lactoferrin
BPI
非典型pANCA
非典型cANCA
Elastase, Lactoferrin, BPI, Cathepsin G...
Cytoplasmic 胞浆型ANCA
PR3
BPI

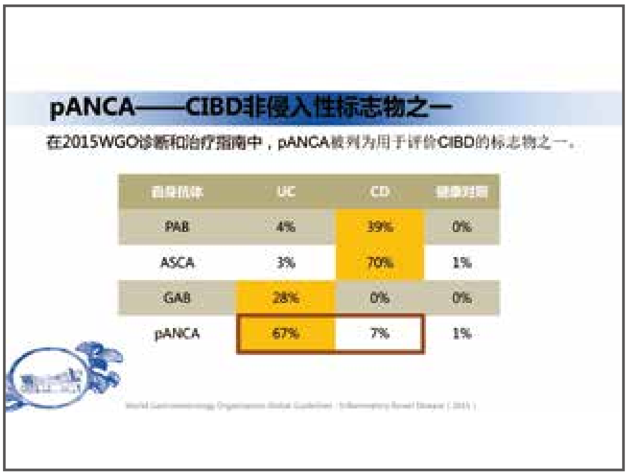

两种ANCA荧光染色成因
甲醛固定
强阳离子蛋白（如MPO）
弱阳离子或中性蛋白（如PR3）
c-ANCA
乙醇固定
p-ANCA
c-ANCA
抗强阳离子抗体
抗中性离子或弱阳离子蛋白抗体（如PR3）


ANCA靶抗原
cANCA
pANCA
PR3 蛋白酶3
BPI 杀菌通透性增强蛋白
MPO 髓过氧化物酶
Lactoferrin 乳铁蛋白
Elastase 弹性蛋白酶
Cathepsin G 组织蛋白酶G
BPI杀菌通透性增强蛋白
Lysozyme 溶菌酶
Actin 肌动蛋白
HMG1/2 高迁移率组蛋白-1/2
α-enolase α-烯醇化酶
Catalase 过氧化氢酶
经常出现多抗原特异性
cANCA
pANCA
cANCA
pANCA


ANCA的主要临床意义
ANCA对小血管炎、自身免疫性肝病、慢性炎症性肠病等疾病的诊断和鉴别诊断具有非常重要的意义，已成为自身免疫性疾病的一项非常重要的常规检测项目。
小血管炎
自身免疫性肝病
慢性炎症性肠病


ANCA相关性小血管炎
• 定义：
✓ 一组炎性细胞侵入中小血管并造成血管损伤和组织破坏，累及小动脉、小静脉和毛细血管为主的全身多系统、多脏器损害的自身免疫性疾病，其基本病理改变为坏死性小血管炎。
• 临床表现：
✓ 好发于中老年，也可见于各年龄组，男女比例基本一致；
✓ 多为全身多器官受累，关节痛、紫癜、神经病变、耳鼻喉受累，肾脏，肺部等；但部分患者也可隐匿起病，或表现为急性起病，短时间出现急进性肾小球肾炎和肺出血，导致肾衰竭和呼吸衰竭，以致死亡；
✓ 多数有上感样前驱症状，常有发热、疲乏和体重下降等非特异性症状；
✓ 我国AAV中约80%为MPA。


慢性炎症性肠病（CIBD）
累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病，临床表现腹泻、腹痛，甚至可有血便，包括溃疡性结肠炎（UC）和克罗恩病（CD）。
溃疡性结肠炎
Ulcerative Colitis
(UC)
克罗恩病
Crohn's Disease
(CD)
•仅在结肠/直肠
•浅表性和持续炎症
•大肠的任何部位
•透壁和间断炎症
炎症性肠病是终身的慢性疾病。


pANCA——CIBD非侵入性标志物之一
在2015WGO诊断和治疗指南中，pANCA被列为用于评价CIBD的标志物之一。
自身抗体
UC
CD
健康对照
PAB
4%
39%
0%
ASCA
3%
70%
1%
GAB
28%
0%
0%
pANCA
67%
7%
1%


非典型ANCA靶抗原在CIBD的检测情况

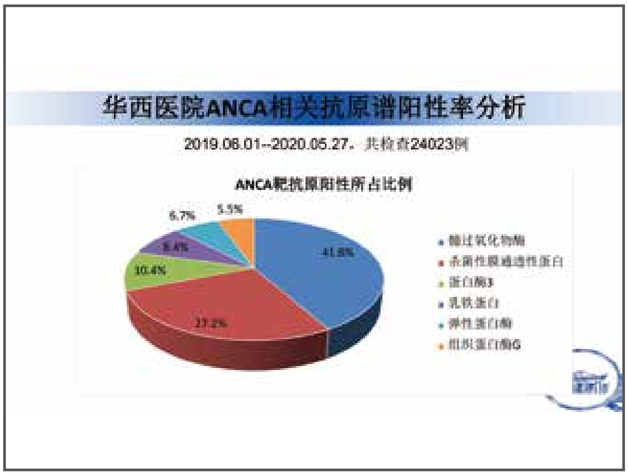

自身免疫性肝病（AILD）
AMA M2、Sp100、PML、Lamin、gp210
原发性胆汁性胆管炎
PBC
AIH
PSC
自身免疫性肝炎
ASMA、ANA、SLA/LP、LKM-1、LC-1
原发性硬化性胆管炎
pANCA

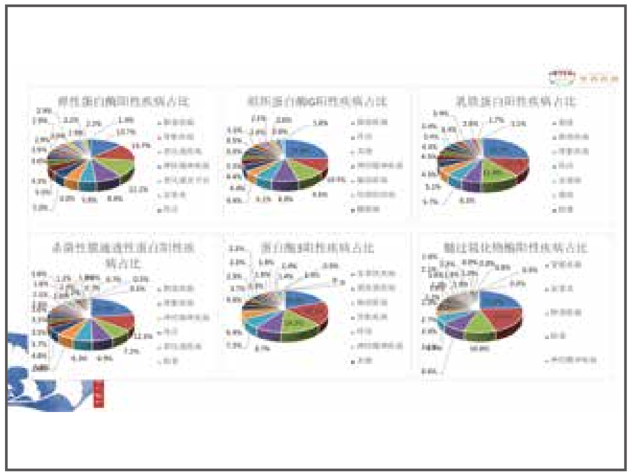

BPI和乳铁蛋白在相关疾病中的检测情况

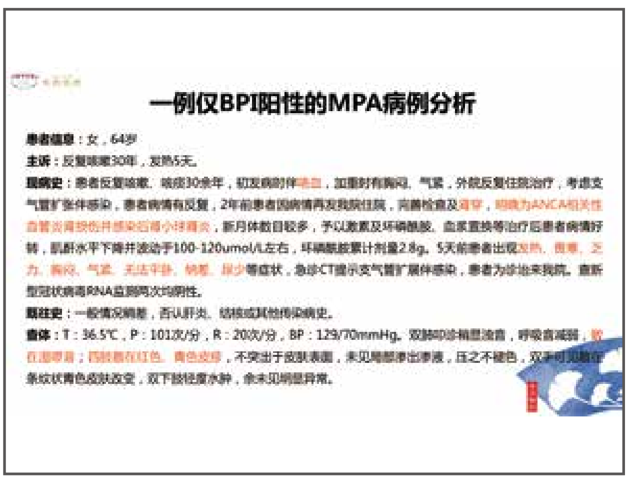

CG和弹性蛋白酶在相关疾病中的检测情况


ANCA靶抗原在相关性疾病中的阳性率
ANCA相关性疾病
ANCA靶抗原
PR3
MPO
BPI
LF
cANCA
pANCA
DIV：药物诱导性小血管炎；CIBD：慢性炎症性肠病；GN：肾小球肾炎；ILD：间质性肺炎；CF：囊性纤维化


华西医院ANCA相关抗原谱阳性率分析
2019.06.01--2020.05.27，共检查24023例
ANCA靶抗原 | 数量 | 占比
髓过氧化物酶 | 874 | 3.61%
杀菌性通透性蛋白 | 568 | 2.35%
蛋白酶3 | 218 | 0.90%
乳铁蛋白 | 176 | 0.73%
弹性蛋白酶 | 139 | 0.57%
组织蛋白酶G | 114 | 0.47%
阳性样本总数 | 2089 | 8.63%


华西医院ANCA相关抗原谱阳性率分析
2019.06.01--2020.05.27，共检查24023例
ANCA靶抗原阳性所占比例
6.7%
5.5%
8.4%
41.8%
10.4%
27.2%
髓过氧化物酶
杀菌性通透性蛋白
蛋白酶3
乳铁蛋白
弹性蛋白酶
组织蛋白酶G


弹性蛋白酶阳性疾病占比
组织蛋白酶G阳性疾病占比
乳铁蛋白阳性疾病占比
杀菌性通透性蛋白阳性疾病占比
蛋白酶3阳性疾病占比
髓过氧化物酶阳性疾病占比


一例仅BPI阳性的MPA病例分析
患者信息：女，64岁
主诉：反复咳嗽30年，发热5天。
既往史：一般情况稍差，否认肝炎、结核或其他传染病史。
查体：T：36.5℃，P：101次/分，R：20次/分，BP：129/70mmHg。
双下肢轻度水肿，余未见明显异常。


一例仅BPI阳性的MPA病例分析
1、实验室相关检查(括号中为正常参考范围）
（1）感染性指标：白细胞计数 40.46↑（3.5-9.5）*10^9/L，中性分叶核粒细胞百分率 92.3↑（40-75）%，其余未见明显异常。降钙素原 10.99↑（<0.046）ng/ml；真菌G、GM均未见特殊异常。红细胞计数2.66↓（3.8-5.1）*10^12/L，血红蛋白78↓（115-150）g/L。
（2）血气分析示：酸碱度 7.224↓（7.35-7.45），钠 113.0↓（135-148）mmol/L，全血乳酸 <1.00（0.70-2.10）mmol/L，全血碱剩余 -13.4（-2—+3）mmol/L；
（3）生化示：肌酐 593↑（53-140）umol/L，尿素 35.4↑（3.10-8.00）mmol/L，白蛋白 23.1↓（40.0-55.0）g/L。BNP大于上限值无法测出。
（4）痰培养：铜绿假单胞菌（绿脓杆菌）。
（5）抗GBM抗体阴性

一例仅BPI阳性的MPA病例分析

（6）ANCA检测

项目	结果	参考值
ANCA	可疑（±）	阴性
ANCA-PR3	<1.0	<1.0
ANCA-LF	<1.0	<1.0
ANCA-MPO	<1.0	<1.0
ANCA-EL	<1.0	<1.0
ANCA-CG	<1.0	<1.0
ANCA-BPI	8.3	<1.0

一例仅BPI阳性的MPA病例分析

（7）甲功：FT3 2.13↓(3.60-7.50）pmol/L,FT4 10.59↓(12.0-22.0）pmol/L,TSH 6.740↑（0.27-4.2）mIU/L。

（8）尿液化学分析：尿蛋白定性3+，隐血3+，白细胞2+。

2、其他相关检查

CT胸部普通扫描：1.双肺多发支气管扩张伴感染，左下肺实变,与2020-03-16CT旧片比较部分病灶吸收，右肺下叶基底段部分病灶为新发病灶。2.纵隔淋巴结增多、增大。3.心包少量积液。4.双侧胸膜增厚、粘连；

甲状腺彩超：甲状腺左侧叶结节；

肾脏彩超：双肾实质回声增强声像图；

肾脏穿刺病理诊断：肾小球呈新月体性肾小球肾炎改变，个别小球呈毛细血管内增生性肾小球肾炎改变，考虑ANCA相关性血管炎所致肾损伤和感染后肾小球肾炎；

一例仅BPI阳性的MPA病例分析

（6）ANCA检测

日期	ANCA	ANCA-PR3	ANCA-LF	ANCA-MPO	ANCA-EL	ANCA-CG	ANCA-BPI
2020.03.16	可疑（±）	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	8.3↑
2020.03.12	可疑（±）	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	8.5↑
2019.12.08	可疑（±）	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	5.5↑
2019.08.29	可疑（±）	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	7.1↑
2019.07.03	可疑（±）	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	6.8↑

一例仅BPI阳性的MPA病例分析

病例分析：

该患者起病急，病程长：

根据患者病程及既往就诊资料、影像病理结果，可以明确ANCA相关性血管炎；患者近期肾功能急剧恶化，[illegible]感染、血管炎活动相关，尿量减少，肌酐明显升高，根据AKI诊断标准（①48 h内Scr升高，其绝对值增加 ≥26.5 μmol/L（0.3 mg/dl），或者增加≥50%（达到基线值的1.5倍）；②尿量减少< 0.5 ml/(kg·h)，持续超过6 h），可明确慢性肾功能不全伴急性肾损伤。从患者肺部CT可明确支气管扩张及肺部感染，血象及PCT结果协助确诊。根据甲状腺彩超，甲功结果可诊断甲状腺功能减退。

诊断：

1. 慢性肾功能不全伴急性肾损伤 肾性贫血 肾性骨病 肾性高血压；
2. ANCA相关性血管炎（MPA）
3. 支气管扩张伴感染
4. 甲状腺功能减退
5. 胃食管反流性疾病

治疗及预后:

予积极行血液透析，纠正酸中毒、心衰，[illegible]抗感染治疗，同时积极纠正贫血、祛痰等治疗；强的松口服50mg口服治疗ANCA相关性血管炎。后行带CUFF导管置入术；患者病情明显好转，复查白细胞计数 10.01×10^9/L,中性分叶核粒细胞百分率 73.2%，生化：尿素 19.2mmol/L,肌酐 501umol/L,白蛋白 27.3g/L,降钙素原0.32ng/ml。

Moore PK，Hsu RK，Liu KD：Management of Acute Kidney Injury：core curriculum 2018[J]. American Journal of Kidney Diseases，2018，72(1)：136−148.

一例仅BPI阳性的MPA病例分析

病例讨论:

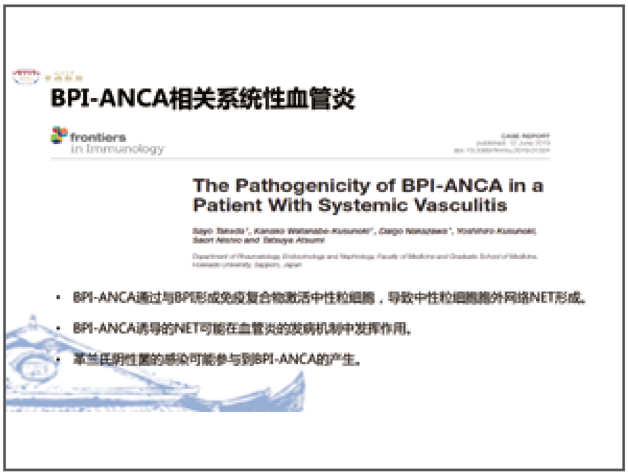
MPA临床诊断多采用CHCC2012对MPA的定义：累及毛细血管、小静脉或小动脉的坏死性血管炎，少或无免疫沉积物，常见坏死性肾小球肾炎、肺毛细血管炎。尤其是近端MPO—ANCA阳性者,肾活检及皮肤或其他内脏活检有利于MPA的诊断。

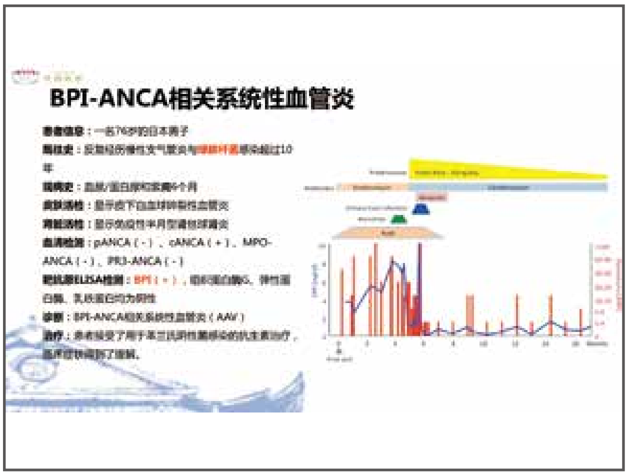
本病例该患者根据病程及既往就诊资料、皮肤病变多见紫癜、咯血性肾损害以及肾穿显示肾小球呈新月体性肾小球肾炎改变，个别小球呈毛细血管内增生性肾小球肾炎改变可明确诊断为MPA。有研究表明约80%的MPA患者ANCA阳性，是MPA的重要诊断依据，其中约60%抗原是MPO-ANCA(核周型ANCA)阳性，肺受累者常有此抗体，另有约40%的患者为PR3-ANCA(胞质型ANCA)阳性。该患者临床诊断为ANCA相关性血管炎（MPA），但是其免疫检查未见特殊异常，多次检查仅BPI（+），抗MPO抗体被认为是MPA诊断的重要血清学标记物，为什么仅BPI阳性，MPO却是阴性？导致BPI阳性的原因？

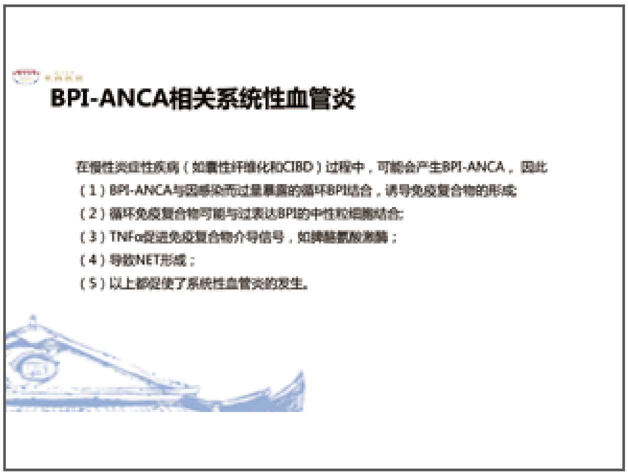
Jennette et al. 2012 Revised International CHCC Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism, 65: 1-11.5

中华医学会风湿病学分会.显微镜下多血管炎诊断及治疗指南.中华风湿病学杂志,2011,15(4):259-261.

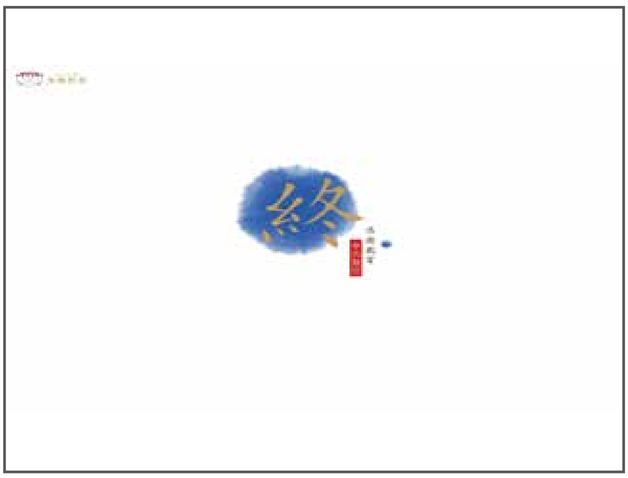
- BPI是一种储存在中性粒细胞的嗜天青颗粒中的抗微生物蛋白，是有效清除革兰氏阴性菌所必需的成分。
- 体外功能研究表明，抗BPI IgG抑制BPI的生物功能，血清抗BPI反应性与绿脓杆菌定植性疾病有很强的关联。
- 目前还不清楚自身抗体的诱导是否需要主动感染或先前接触绿脓杆菌。虽然对BPI的自身免疫研究了全身抗体反应，但对BPI和绿脓杆菌在囊性纤维化患者呼吸道中的粘膜免疫反应本质尚不清楚。
- 与绿脓杆菌感染有关的对BPI局部自身免疫反应。
- 在成人囊性纤维化患者中血清抗BPI IgG出现于对绿脓杆菌的IgG反应中。


BPI-ANCA相关系统性血管炎
frontiers
in Immunology
The Pathogenicity of BPI-ANCA in a Patient With Systemic Vasculitis
• BPI-ANCA通过与BPI形成免疫复合物激活中性粒细胞，导致中性粒细胞胞外网络NET形成。
• BPI-ANCA诱导的NET可能在血管炎的发病机制中发挥作用。
• 革兰氏阴性菌的感染可能参与到BPI-ANCA的产生。


BPI-ANCA相关系统性血管炎
患者信息：一名76岁的日本男子
既往史：反复经历慢性支气管炎与绿脓杆菌感染超过10年
现病史：血尿/蛋白尿和贫血6个月
皮肤活检：显示皮下白血球碎裂性血管炎
肾脏活检：显示免疫性半月型肾丝球肾炎
血清检测：pANCA（-）、cANCA（+）、MPO-ANCA（-）、PR3-ANCA（-）
靶抗原ELISA检测：BPI（+），组织蛋白酶G、弹性蛋白酶、乳铁蛋白均为阴性
诊断：BPI-ANCA相关系统性血管炎（AAV）
治疗：患者接受了用于革兰氏阴性菌感染的抗生素治疗，血尿症状得到了缓解。


BPI-ANCA相关系统性血管炎
在慢性炎症性疾病（如囊性纤维化和CIBD）过程中，可能会产生BPI-ANCA，因此
（1）BPI-ANCA与因感染而过量暴露的循环BPI结合，诱导免疫复合物的形成;
（2）循环免疫复合物可能与过表达BPI的中性粒细胞结合;
（3）TNFα促进免疫复合物介导信号，如鞘脂氨酸激酶；
（4）导致NET形成；
（5）以上都促使了系统性血管炎的发生。

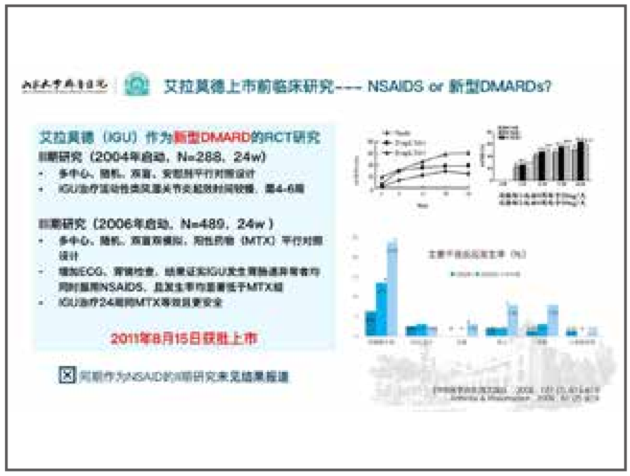

BPI-ANCA与COPD
British Journal of Biomedical Science
BPI-ANCA in chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary Pseudomonas aeruginosa colonization: a potentially novel indicator for poor prognosis
RESEARCH ARTICLE
WILEY
Clinical significance of BPI-ANCA detecting in COPD patients with Pseudomonas aeruginosa colonization
BPI-ANCA阳性COPD患者的气流阻限非常严重，明显高于BPI-ANCA阴性COPD患者。
BPI-ANCA阳性与COPD患者肺部绿脓杆菌的炎症状态相关，可用作评估疾病严重程度的潜在生物标志物。


終

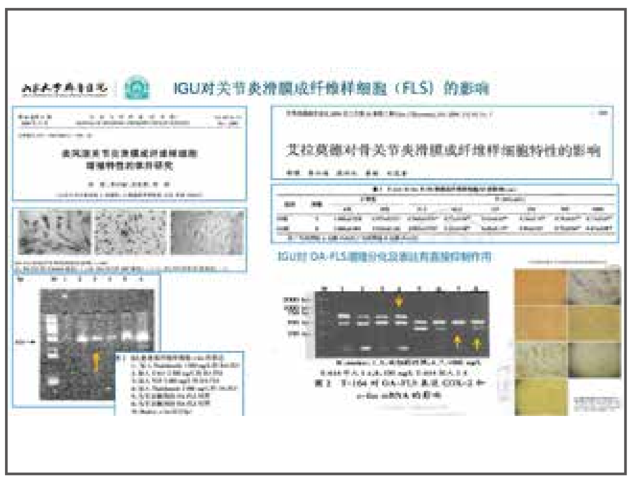

新型DMARDs的机制和临床研究进展
舒强
山东大学齐鲁医院
2020.07.12
山东大学齐鲁医院
QILU HOSPITAL OF SHANDONG UNIVERSITY

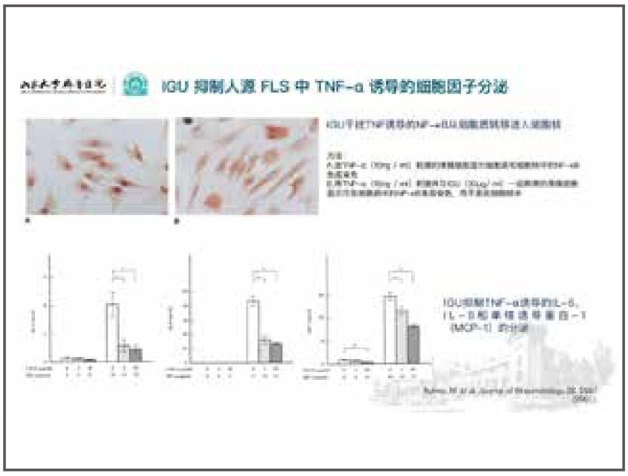

新型DMARDs的机制和临床研究进展
1 NSAIDS or 新型DMARDs?
2 关节：滑膜成纤维细胞
3 骨代谢：成骨细胞和破骨细胞
4 淋巴细胞和细胞因子
5 临床探索和最新研究


01
PART 01
NSAIDS or 新型DMARDs?


艾拉莫德上市前临床研究--- NSAIDS or 新型DMARDs?
艾拉莫德（IGU）作为新型DMARD的RCT研究
II期研究（2004年启动，N=288，24w）
多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照设计
IGU治疗活动性类风湿关节炎起效时间较慢，需4-6周
III期研究（2006年启动，N=489，24w）
多中心、随机、双盲双模拟、阳性药物（MTX）平行对照设计
增加ECG、胃镜检查，结果证实IGU发生胃肠道异常者均同时服用NSAIDS，且发生率均显著低于MTX组
IGU治疗24周同MTX等效且更安全
2011年8月15日获批上市
同期作为NSAID的II期研究未见结果报道

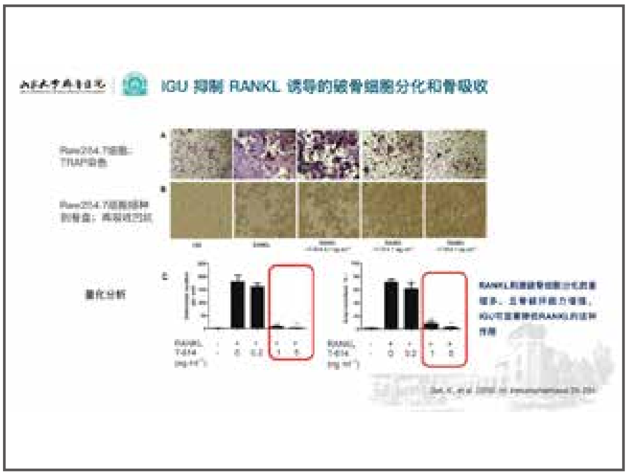

02
PART 02
关节：滑膜成纤维细胞

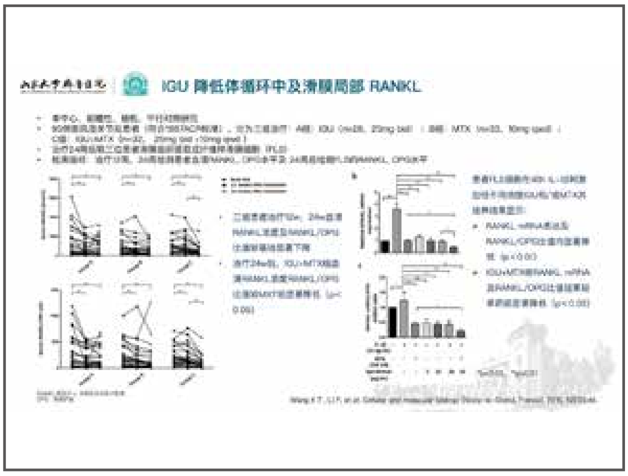

IGU对关节炎滑膜成纤维样细胞（FLS）的影响
艾拉莫德对骨关节炎滑膜成纤维样细胞特性的影响
IGU对OA-FLS增殖分化及凋亡有直接抑制作用

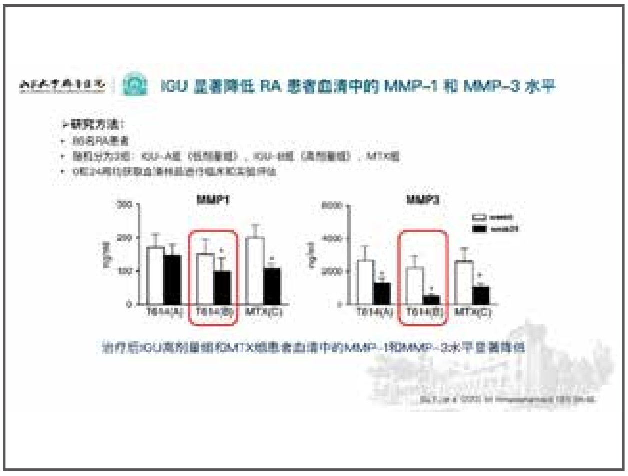

IGU 抑制人源 FLS 中 TNF-α 诱导的细胞因子分泌
IGU抑制TNF-α诱导的IL-6、IL-8和单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）的分泌


IGU 调节滑膜FLS的 IL-17 信号通路
IGU
IGU可以与 Act1 蛋白结合进而阻止 Act1 与 TRAF5 蛋白的结合，减少了 Act1/TRAF5 复合体的表达量，抑制了IL-17 诱导的 MAPK 的信号通路的活化，起到抑制 IL-17 生物学功能的作用。
TRAF5-independent
TRAF5-dependent


03
PART 03
骨代谢平衡调节
破骨细胞-成骨细胞


IGU 抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化和骨吸收
量化分析
RANKL
T-614


IGU 降低体循环中及滑膜局部 RANKL

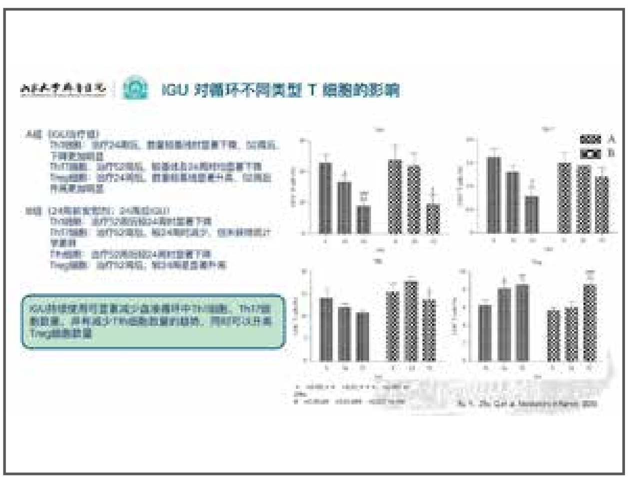

IGU 显著降低 RA 患者血清中的 MMP-1 和 MMP-3 水平
➤研究方法：
• 88名RA患者
• 随机分为3组：IGU-A组（低剂量组）、IGU-B组（高剂量组）、MTX组
• 0和24周分别获取血清样品进行临床和实验评估
MMP1
MMP3
T614(A)
T614(B)
MTX(C)
治疗后IGU高剂量组和MTX组患者血清中的MMP-1和MMP-3水平显著降低

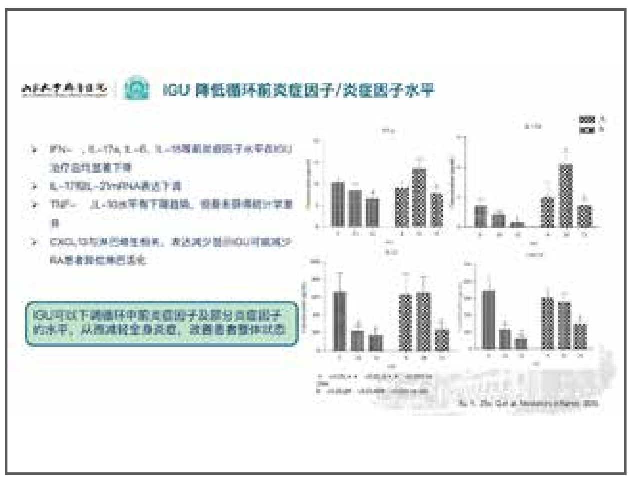

IGU 通过抑制 RANKL 和 MMP 保护骨和软骨
Pannus
MMP
ADAMTS

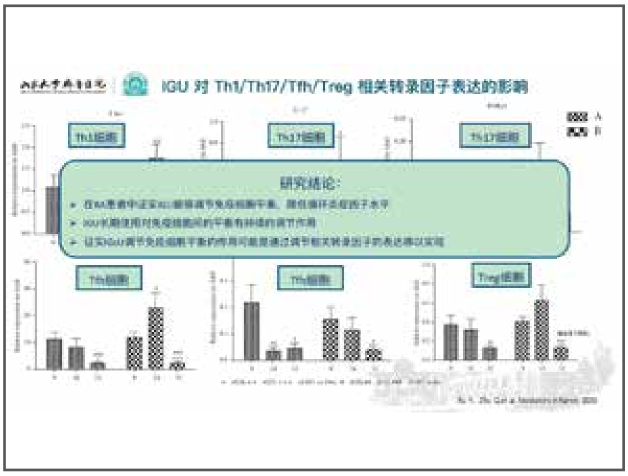

IGU 成骨破骨相关通路及基因，保护骨和软骨
c-Fos
NFATc1
RANK
RANKL
OPG
Dlx5
Osterix
IGU

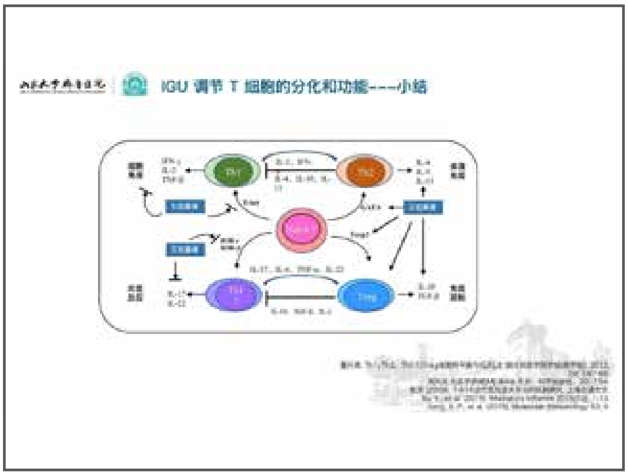

04
PART 04
淋巴细胞和细胞因子

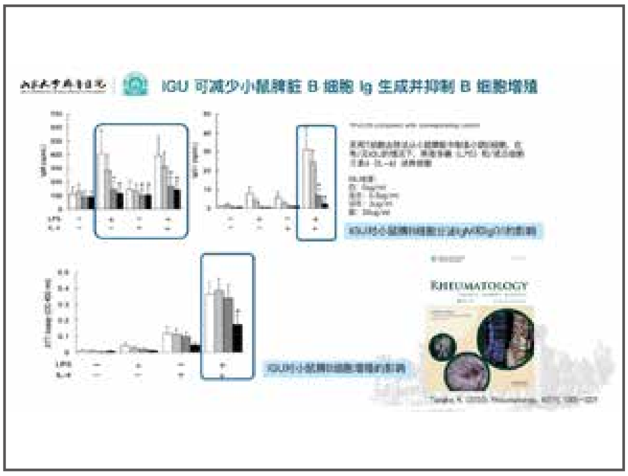

IGU 调节 RA 患者 T 细胞平衡，抑制炎症因子分泌
一项在RA患者中进行的随机对照试验，共有74名患者入组
Group A
Group B
Iguratimod
Placebo

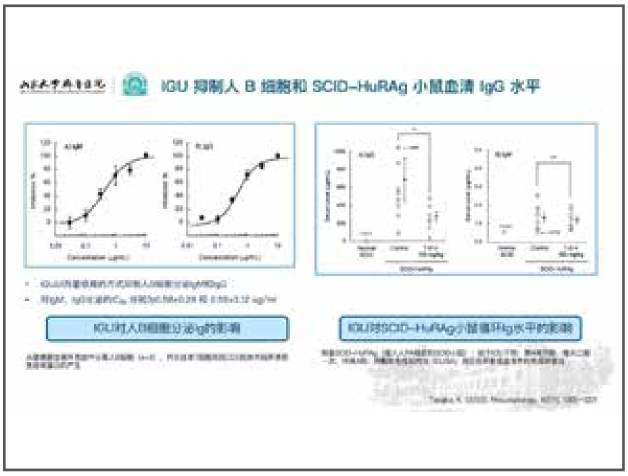

IGU 对循环不同类型 T 细胞的影响
A
B

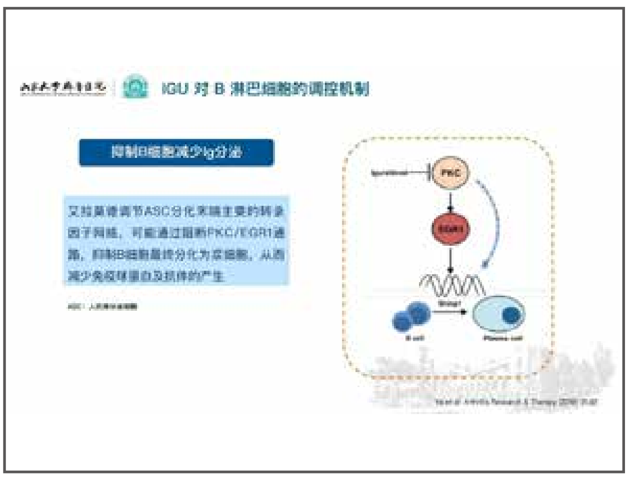

IGU 降低循环前炎症因子/炎症因子水平
IGU可以下调循环中前炎症因子及部分炎症因子的水平，从而减轻全身炎症，改善患者整体状态


IGU 对 Th1/Th17/Tfh/Treg 相关转录因子表达的影响
Th1细胞
Th17细胞
Tfh细胞
Treg细胞
研究结论:

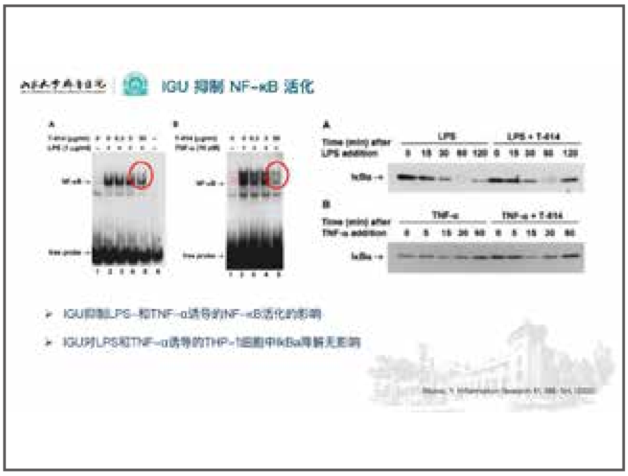

IGU 调节 T 细胞的分化和功能---小结
Th1
Th2
Treg

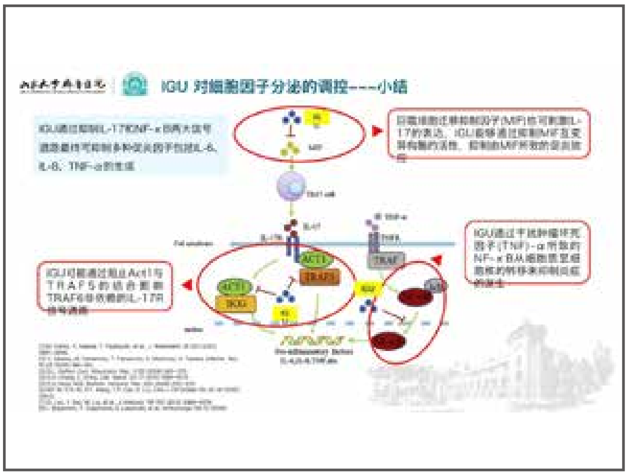

IGU 可减少小鼠脾脏 B 细胞 Ig 生成并抑制 B 细胞增殖
RHEUMATOLOGY


IGU 抑制人 B 细胞和 SCID-HuRAg 小鼠血清 IgG 水平
IGU对人B细胞分泌Ig的影响
IGU对SCID-HuRAg小鼠循环Ig水平的影响


IGU 对 B 淋巴细胞的调控机制
抑制B细胞减少Ig分泌
PKC
EGR1


IGU 抑制 NF-κB 活化


IGU 抑制 NF-κB 活化
Time (min) after
LPS addition
LPS
LPS + T-614
0 15 30 60 120 0 15 30 60 120
IκBα
TNF-α
TNF-α + T-614
TNF-α addition
0 5 15 30 60 0 5 15 30 60
IGU抑制LPS-和TNF-α诱导的NF-κB活化的影响
IGU对LPS和TNF-α诱导的THP-1细胞中IκBα降解无影响

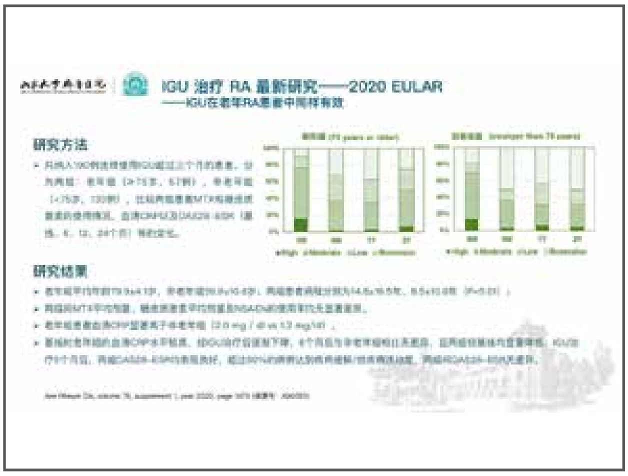

IGU 对细胞因子分泌的调控---小结
IGU通过抑制IL-17和NF-κB两大信号通路最终可抑制多种促炎因子如IL-6、IL-8、TNF-α的生成
IGU可能通过阻止Act1与TRAF5的结合影响TRAF6非依赖的IL-17R信号通路


05
新型DMARD最新
临床研究进展


IGU 的主要作用机制及靶点
骨及软骨保护


IGU 治疗 RA 最新研究——2020 EULAR
——生物 DMARDs 疗效不佳的RA患者，加用 IGU 安全有效
研究方法
研究结果
DAS28-CRP
SDAI
CDAI

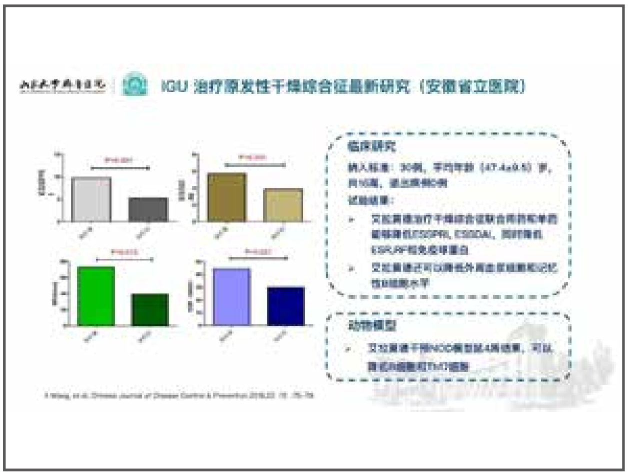

IGU 治疗 RA 最新研究——2020 EULAR
——抑制RA患者关节影像学进展
研究方法
研究结果



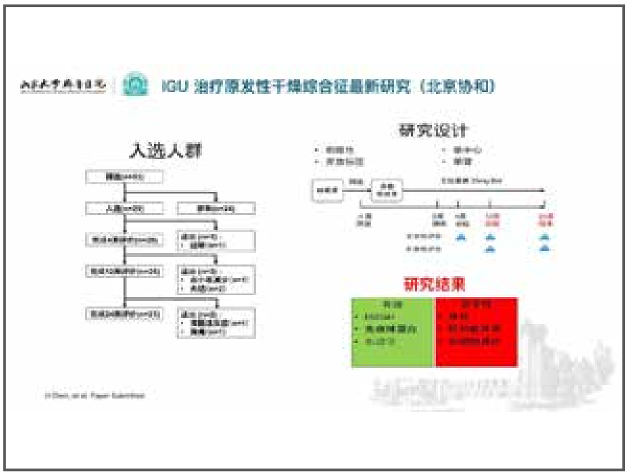
IGU 治疗 RA 最新研究——2020 EULAR
——IGU在老年RA患者中同样有效
研究方法
研究结果

IGU 治疗 RA 最新研究——2020 EULAR
——DMARDs初治RA患者，IGU一线治疗可能是一种有效策略
研究方法
研究结果

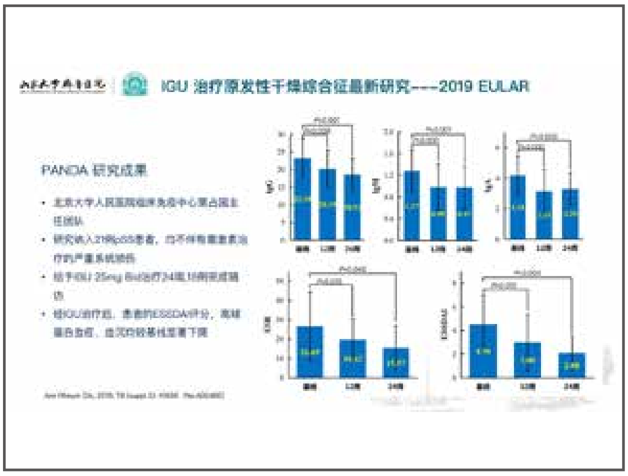
IGU 治疗干燥综合征已累积部分临床数据
研究名称
研究单位
发表情况
样本量
用药方案
主要结论



IGU 治疗原发性干燥综合征最新研究（安徽省立医院）
临床研究
动物模型



IGU 治疗原发性干燥综合征最新研究（北京协和）
入选人群
研究设计
研究结果



IGU 治疗原发性干燥综合征最新研究---2019 EULAR
PANDA 研究成果


IGU 治疗狼疮肾炎最新研究（仁济医院）
13例患者完成了24周随访
92.3%（12/13）的患者达到缓解
38.5%（5/13）的患者达到完全缓解（CR）
53.8%（7/13）的患者达到部分缓解（PR）
7例患者完成了144周随访


新型 DMARD 的机制和临床研究---总结
免疫细胞
Th17细胞、B细胞
滑膜成纤维细胞
细胞因子
IL-17、IFN
骨代谢平衡
NSAIDS
抗炎、镇痛
其他新机制…


Thanks!

人群免疫重塑呼吸道感染

——百日咳临床诊治挑战

姚开虎
yaokaihu@bch.com.cn
首都医科大学附属北京儿童医院
北京市儿科研究所 微生物研究室

感染三因素

病原 ⇄ 宿主（免疫系统）（感染 / 抗感染免疫） 病人/患者

环境（社会、自然）

自然感染康复
疫苗免疫
被动免疫

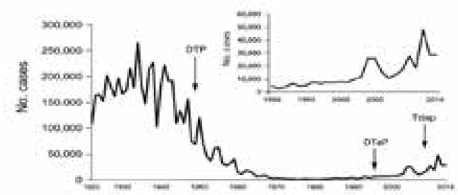
个体免疫
群体免疫

主要内容

- 百日咳的流行病学变化
- 百日咳临床表现
  - 重症百日咳
- 百日咳的实验室诊断

百日咳再现

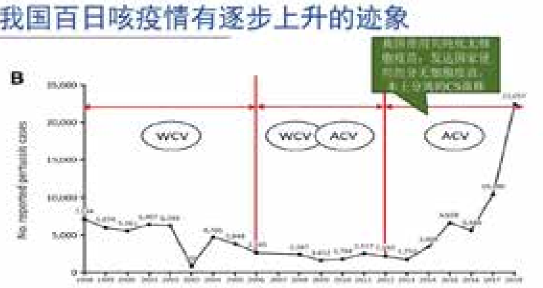
1922~2014年美国上系统中的百日咳病例数



注：DTP：白喉-破伤风-百日咳疫苗
DTap：用于<7岁儿童的白喉-破伤风-无细胞百日咳疫苗
Tdap：用于青少年和成年人的破伤风-白喉-无细胞百日咳疫苗

Gayle Langley, William Schaffner, Monica M. Farley, et al. Twenty years of Active Bacterial Core surveillance, Emerging Infectious Diseases, 2015,21(9).

我国百日咳疫情有逐步上升的迹象



Emerg Infect Dis. 2019,25(12):2205-2214

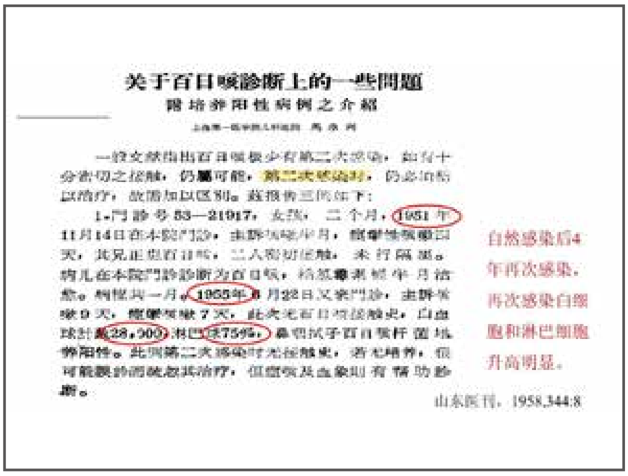
2012-2017年中国与美国CDC公布的百日咳死亡例数的比较

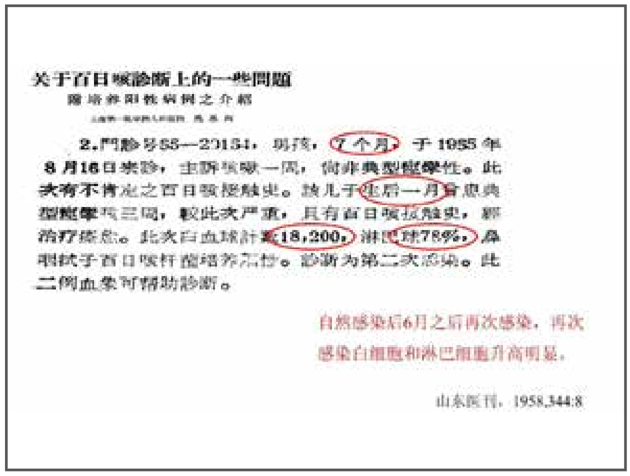
年份	中国	美国
2012	1	20
2013	0	13
2014	2	13
2015	2	6
2016	3	7
2017	0	13
2018	2	10

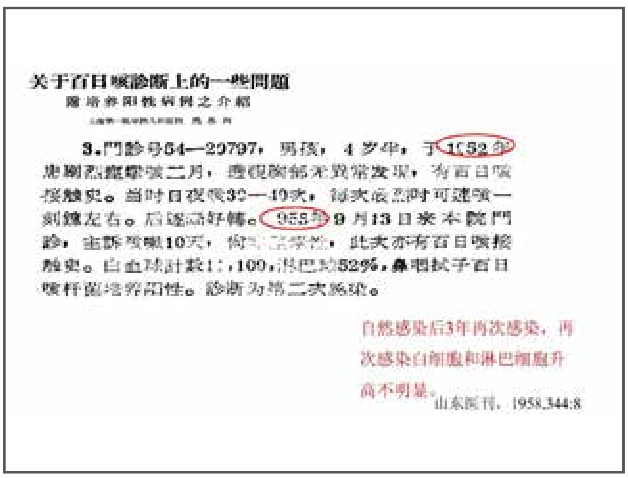
患儿均<3月龄。2000年至2008年美国百日咳死亡186例中，167例<3月龄。美国疾病预防控制中心(CDC)官网公布的2012年至2016年数据显示，每年仍有6~20例百日咳患者死亡，主要是1岁以内的婴儿，尤其是3月龄以下的小婴儿[2012年数据显示3月龄以下占75%(15/20例)]。


病例主要是0-和1-岁组儿童
1岁 13%
2岁
3岁 5%
4岁 3%
5岁 2%
6岁 2%
7岁 1%
8岁 1%
9岁 1%
其他 6%
≥10岁 3%
0岁 64%
2011-2017年百日咳累计报告病例的年龄构成比
<1岁百日咳的发病率
2011年： 8.6/10万
2012年： 9.0/10万
2013年： 7.4/10万
2014年：15.2/10万
2015年：28.6/10万
2016年：22.7/10万
2017年：44.4/10万


细菌培养确诊百日咳患儿对年龄分布-BCH
• 2014-2018年，5024例送检，1215例阳性（24.2%）。
Age group
Total patients N(%)
BP positive N(%)
Positive rate (%)
79.24%的送检病例为婴儿！
79.01%的阳性病例为婴儿！
诊断标准的局限性
及时完成基础免疫或全程免疫的儿童也不能确保近期不患百日咳


关于百日咳診断上的一些問題
附培养阳性病例之介紹
自然感染后4年再次感染，再次感染白细胞和淋巴细胞升高明显。
山东医刊，1958,344:8

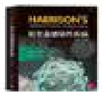

关于百日咳診断上的一些問題
附培养阳性病例之介紹
2.門診号55—23154，男孩，7个月，于1955年8月16日來診，主訴咳嗽一周，尚非典型痙攣性。此次有不肯定之百日咳接触史。該儿于生后一月曾患典型痙攣咳三周，較此次严重，且有百日咳接触史，經治疗痊愈。此次白血球計数18,200，淋巴球78%，鼻咽拭子百日咳杆菌培养阳性。診斷为第二次感染。此二例血象可帮助診断。
自然感染后6月之后再次感染，再次感染白细胞和淋巴细胞升高明显。
山东医刊，1958,344:8


关于百日咳診断上的一些問題
附培养阳性病例之介紹
3.門診号54—29797，男孩，4岁半，于1952年
自然感染后3年再次感染，再次感染白细胞和淋巴细胞升高不明显。
山东医刊，1958,344:8


年长儿和成人百日咳：有多少？
No of laboratory-confirmed cases and age-specific incidence (x100,000) in Denmark, 2014-2016
何秋水教授授课幻灯

百日咳临床表现：年长儿和成人的“不典型”

- 青少年和成人百日咳常不典型：不同研究差异大
  - 德国成人：超过2/3有paroxysmal cough，1/3有回声。
  - 北美成人：咳嗽可能是严重的，持续时间长，但paroxysmal cough少见，回声也不常见。
- 咳嗽伴呕吐提示成人长期咳嗽可能是百日咳。
- 其他提示百日咳的表现还有：夜间咳嗽、出汗发作（sweating episodes）、长期咳嗽患者暴露史。



百日咳临床表现：年长儿和成人的“不典型”

- 卡他期、痉咳期、恢复期三期症状都缩短或无明显的阶段性，而只表现持续两周以上的长期咳嗽。
  - *“典型”和“不典型”是整个病程表现*
  - *这一描述没有（早期）临床实践意义，是典型的监测目的的描述。*

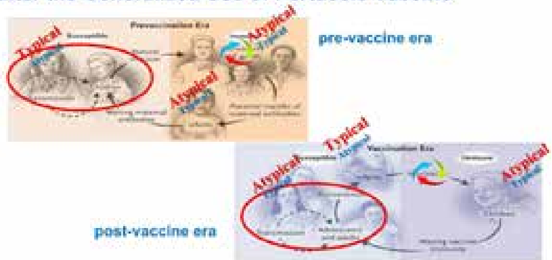
中华人民共和国卫生部. WS 274-2007百日咳诊断标准[EB/OL]. (2016-7-12).
http://www.moh.gov.cn/zwgkzt/s9491/201410/52040bc16d3b4eccae56ec28b3358666.shtml

百日咳临床表现的影响因素

- ➢ 病程因素
- ➢ 初次感染
  - ✓ 小婴儿：没接种或没有完成接种程序
    - 可以典型
    - 也可以不典型，常称不典型，病程典型
  - ✓ 年长儿、青少年或成人，通常是典型表现
- ➢ 再次感染：以不典型表现为主。
  - ✓ 疫苗接种后感染：表现与间隔时间有关，[illegible]
  - ✓ 再感染：表现与间隔时间有关，[illegible]
- ➢ 混合感染：难以评估。

目前临床诊断的主要病例人群

Epidemiologic “Life Cycles” of *B. pertussis* before and after the Generalized Use of Pertussis Vaccine



pre-vaccine era

post-vaccine era

疫苗使用前后百日咳的流行病学变化

- ➢ **流行强度**
- ➢ **时间分布**
  - ✓ 季节分布
  - ✓ 流行周期：百日咳流行周期2~5年仍然存在；我国上报数据失去周期性
- ➢ **人群分布特点**
  - ✓ 患者年龄构成：青少年、成人增多
  - ✓ 死亡年龄分布：更加集中于小婴儿
  - ✓ 传播模式：青少年、成人传染小婴儿
  - ✓ 临床表现：不典型化、成人化
- ➢ **百日咳致病菌株基因变异**
- ➢ **致病菌对大环内酯类的敏感性改变：伴随抗生素选择作用**

国内既往和当前百日咳的诊断

- 实际上只认识到了一部分典型百日咳。
- 既往对疫苗的评价显示的是疫苗接种对典型百日咳的影响。
- 对不典型百日咳的认识有限。
- **实验室诊断是百日咳的保障**。没有实验室，不典型百日咳被大量误诊和漏诊！

实验室诊断方法

[illegible]	临床标准	[illegible]	Comment
WHO，2000	医生诊断的百日咳病例，[illegible] • [illegible] • [illegible] "回声" whooping • [illegible]	分离出百日咳杆菌，或PCR方法检测到[illegible]，或双份血清学检测阳性	病例分类。 临床病例：[illegible] 实验室确诊病例：[illegible]
EU，2008	[illegible] • [illegible] • [illegible] "回声" • [illegible] 或 [illegible]百日咳患者 或 [illegible]	分离出百日咳杆菌 [illegible] [illegible] [illegible]	可疑病例（Possible case）：[illegible] 可能病例（Probable case）：[illegible] 确诊病例（Confirmed case）：[illegible]

血清学诊断

- PT-IgG：可靠指标
  - 受疫苗接种的影响：年限？
  - 单次血清学检测缺乏统一诊断标准:Cutoff 50-120 IU/ml
  - 双份：滴度4倍升高，滴度值持续升高
  - 有临床可用对商品试剂盒
- PT-IgA：可以可靠区分疫苗接种和感染
  - 没有统一诊断标准。
- PT-IgM：
  - 国外文献，没有诊断价值
  - 是否对未接种小婴儿有效？
- 其他抗原的抗体：诊断价值有限或还在研究阶段。

鲍特菌属特异核酸序列

TABLE 2. Algorithm of the multitarget real-time PCR assay

Species	Assay result: Singleplex *ptxS1*	Multiplex: IS*481*	Multiplex: hIS*1001*	Multiplex: pIS*1001*
B. pertussis	+	+	−	−
B. parapertussis[a]	+	−	−	+
B. holmesii	−	+	+	−
B. pertussis and *B. parapertussis*[b]	+	+	−	+
B. pertussis and *B. holmesii*[b]	+	+	+	−

[a] A specimen positive for pIS*1001* may be considered to most probably contain *B. parapertussis*, but the possibility that it is positive for *B. bronchiseptica* cannot be totally excluded.

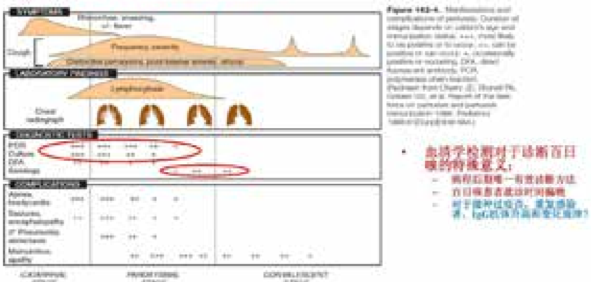
[b] This coinfection has been documented by culture in our laboratory.

Tatti KM, et al. J Clin Microbiol. 2011 Dec;49(12):4059-66. doi: 10.1128/JCM.00601-11.

核酸诊断

- ✓ 尽量在疾病早期使用：症状发作2周，保证灵敏度；
- ✓ 在暴发流行时，应同时进行细菌分离培养；
- ✓ 基于IS*481*的 PCR
  - 检测霍氏鲍特菌的局限性
  - 弱阳性可能具有可疑的临床意义，Ct的cutoff值范围？
- ✓ 其他插入元件
  - 多基因分析百日咳鲍特菌和霍氏鲍特菌（IS*481*和hIS*1001*）

百日咳的实验室诊断



- 血清学检测对于诊断百日咳的特殊意义：
  - 病程后期唯一有意诊断方法
  - 百日咳患者就诊时间偏晚
  - 对于接种过疫苗，重复感染者，IgG抗体升高是变化规律？

早期诊断线索和策略

- ➢ 流行病学是百日咳疑诊的重要线索：确诊百日咳的患者/（长期）咳嗽患者的接触史；
  - ✓ （长期）咳嗽者可能不典型
  - ✓ 有典型百日咳患者接触史
- ➢ 实验室检查是早期诊断百日咳的保证！
  - ✓ 诊断可疑的接触者，不要随意只有一个患者，要以"群体"的角度去诊断百日咳！包括传播给他和他传播的人。（也适合其他传染病）
- ➢ *"三联征"的排查？——*难以实现。
  - – from 'whooping cough' to a cough disease（虽然小婴儿可以没有咳嗽）

2014-2016年国内分离菌株的药物敏感性

Antimicrobials	N	E-test (mg/l)			KB disk diffusion(mm)	
		MIC50	MIC90	MIC range	Range of inhibition zone	Rate of susceptibility (%) †
Erythromycin	335	>256	>256	0.032->256	6-68	12.5 %
Clindamycin	335	>256	>256	0.25->256	—	—
Amoxicillin	335	0.5	1	0.125-2	—	—
Ampicillin	335	0.25	0.5	0.032-1	—	—
Levofloxacin	335	0.5	1	0.064-1	—	—
Sulphamethoxazole	335	0.064	0.25	0.002-0.5	—	—
Ceftriaxone	335	0.25	0.5	0.064-2	—	—
Amikacin	222	8	8	2-32	—	—
Clarithromycin	83	>256	>256	0.032->256	—	—
Azithromycin	83	>256	>256	0.016->256	—	—
Doxycycline	310	8	8	1-16	—	—
Aztreonam	88	8	32	4-32	—	—

†: An inhibition diameter >42 mm suggested that the isolate was susceptible to erythromycin.

EID已接收

2014-2016年国内分离菌株的疫苗抗原相关基因型分布

Genotype profiles*	n (%)	Years			Geographical distribution		
		2014	2015	2016	North China	South China	Other Regions†
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Total	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Emerg Infect Dis. 2019,25(12):2205-2214

小结1：流行病学和临床表现

- 我国现阶段百日咳的流行状况被严重低估。
- 百日咳自然感染和疫苗免疫都不能产生终生免疫。
- 目前国内的免疫程序不足以保护年长儿和成人，不典型的年长儿和成人病例是婴儿百日咳的传染源。
- 百日咳临床表现形式多样，还没有完全明确。
  - ✓ 病程
  - ✓ 年龄
  - ✓ 是否接种过疫苗或感染过百日咳
  - ✓ 再次感染与疫苗接种或感染的时间间隔
  - ✓ 个体素质
  - ✓ 混合感染
  - ✓ 其他

小结2：诊断

- 百日咳诊断离不开实验室诊断。
  - ✓ 已知检测指标的检测时机和变化规律往往来自于单纯百日咳初次感染的研究，接种疫苗或再次感染百日咳者可能有所不同。
  - ✓ 应该鼓励细菌分离培养，因其在诊断百日咳方面具有100%的特异性，有助于消除临床医师最初诊断百日咳的疑虑。
  - ✓ 不应依赖于一种方法来诊断百日咳，应同时采用多种方法进行百日咳诊断。

请大家批评指正！

姚开虎
yaokaihu@bch.com.cn

EB病毒感染及相关疾病诊断中需要注意的几个问题

谢正德

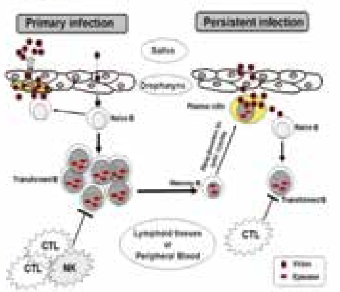
国家儿童医学中心
首都医科大学附属北京儿童医院
北京市儿科研究所

EBV是人类疱疹病毒之一

常用名	正式命名	所属亚科	生物学特性
单纯疱疹V-1型	人疱疹V1型	α	在感染N节中潜伏
单纯疱疹V-2型	人疱疹V2型	α	在感染N节中潜伏
水痘-带状疱疹	人疱疹V3型	α	在感染N节中潜伏
EBV	人疱疹V4型	γ	在淋巴细胞中潜伏
CMV	人疱疹V5型	β	在淋巴细胞及分泌腺体中潜伏
人疱疹V6型	人疱疹V6型	β	同上
人疱疹V7型	人疱疹V7型	β	同上
人疱疹V8型	人疱疹V8型	γ	同EBV

人疱疹病毒的共性：感染——终身潜伏——再激活

原发EBV感染后建立终身潜伏感染

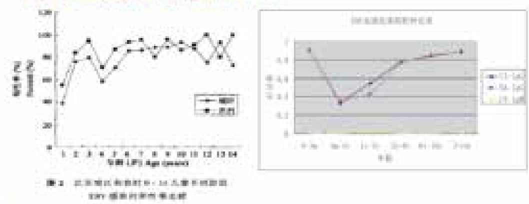


- 原发感染后，EBV在人体B淋巴细胞建立潜伏感染，只要达潜伏状态，受感染者成为终生病毒携带者
- 在机体免疫功能下降和某些因素触发下，潜伏的EBV可以被再激活，引起病毒复制或临床症状
- EBV健康携带者一般都不必抗病毒

Rev. Med. Virol. 2008; 18: 305–319

人群EBV感染率非常高

- 在我国，EBV的原发感染的高峰年龄在儿童：10岁时，90%以上的儿童已感染了EBV



中华实验和临床病毒学杂志，2008,22（1）：30-32

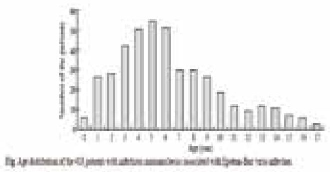
北京儿童医院资料

我国IM的发病高峰年龄与西方发达国家不同

美国的IM发病高峰年龄为10-19岁，其发病率为每年美国为6-8/1000；而小于10岁儿童，其发病率为每年1/1000。 国内儿童IM的发病率缺乏资料，但高峰年龄在3-7岁。

1、北京儿童医院5年418例EBV-IM住院病例，其中男245例，女173例，比例为：1.4:1。

2、年龄最小8个月，最大17岁，平均年龄（6.80±3.98）岁，中位数年龄为6.0岁。



Am J Epidemiol,1973,98:483-90
J Fam Pract, 1980, 10: 1087-9
World J Pediatr. 2011 Feb;7(1):45-9

EBV与许多疾病相关

肿瘤相关病毒，每年EBV相关肿瘤死亡病例达15-20万（主要是鼻咽癌和胃癌），但几乎可以引起所有脏器和组织的疾病

- 肿瘤：鼻咽癌（Nasopharyngeal carcinoma）、Burkitt's 淋巴瘤（Burkitt's lymphoma）、何杰金淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）
- 传染性单核细胞增多症（Infectious mononucleosis，IM）
- 慢性活动性EB病毒感染（Chronic active EBV infection，CAEBV）
- EB病毒相关性噬血细胞综合征（EBV-associated hemophagocytic syndrome, EBVAHS)
- 伴性淋巴增殖综合征（X-linked lymphoproliferative syndrom）
- 其他：间质性肺炎，肝炎，多发性硬化…

EBV感染的特异性诊断方法

项　目	检测方法	临床意义及应用
EBV抗体（谱）	ELISA，化学发光法等	是否感染EBV以及感染的大致时相：原发感染或既往感染
EBV核酸（DNA）	Real-time PCR	是否存在活动性EBV感染，病情监测和疗效判定
EBERs	ISH	EBV感染的组织细胞定位（金标准）

（一）　需要确定EBV感染的时相：
原发感染？既往感染？

原发EBV感染相关疾病

- 原发性EBV感染：机体第一次感染EBV，我国多发生在儿童期

1、有免疫力或免疫功能正常个体

（1）IM：发热，咽峡炎，淋巴结肿大，肝脾肿大，外周血异型淋巴细胞升高——良性自限性疾病

（2）不典型IM

（3）亚临床感染（小年龄儿童）

（4）以某一脏器受累为主的疾病，如肝炎、间质性肺炎，心肌炎及脑炎等

2、原发性免疫缺陷(PID)患者：暴发性IM（FIM），EBV-HLH等

EBV持续（或再激活）相关疾病

- 儿童和成人均可
- 慢性活动性EB病毒感染（CAEBV）
- EBV相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症（EBV-HLH）
- EBV相关肿瘤：鼻咽癌（Nasopharyngeal carcinoma），Burkitt's淋巴瘤（Burkitt's lymphoma），何奇金淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）
- 自身免疫疾病等

假设病例

5岁儿童，肝功异常，ALT 531IU/L

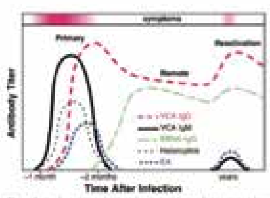
- 若VCA-IgG和VCA-IgM 均阳性，EBNA-IgG均阴性：原发性EBV感染（IM）
- 若VCA-IgG，VCA-IgM 和EBNA-IgG均阳性：可能为IM恢复晚期或其他（如CAEBV）
- 若VCA-IgG阳性， VCA-IgM 和EBNA-IgG均阴性

1、VCA-IgG阳性，且为低亲和力：原发性EBV感染（IM）

2、VCA-IgG阳性，为高亲和力：既往EBV感染，可能与EBV感染有关，也可能无关

EBV感染的体液免疫动力学

- 原发性EBV感染过程中首先产生针对衣壳抗原（capsid antigen，CA）IgG和IgM（抗CA-IgG/IgM）
- 在急性感染的晚期，抗早期抗原（early angtigen，EA）抗体出现
- 在恢复期晚期，抗核抗原（nuclear antigen，NA）抗体产生
- 抗CA-IgG和抗NA-IgG可持续终身



JMD, 2008, 10(4):279-292

EBNA-IgG一般在病程2月以后产生

免疫功能正常患者EBV血清学特点

抗EBV抗体			解释
VCA-IgM	VCA-IgG	EBNA-IgG	
阴性	阴性	阴性	无免疫反应
阳性	阴性	阴性	急性感染或非特异反应[1]
阳性	阳性	阴性	急性感染
阴性	阳性	阳性	既往感染
阳性	阳性	阳性	急性感染或既往感染[1]
阴性	阳性	阴性	原发感染晚期或再激活[1]
阴性	阴性	阳性	既往感染或非特异反应

注：[1]有待进一步确定　　World J Virol. 2012, 1(1):31-43.

鉴别是否原发EBV感染的实验

Table 3 Additional tests in the case of an isolated viral capsid antigen IgG pattern

Tests	Advantages	Disadvantages
EBV IgG immunoblotting	Useful in distinguishing acute from past infection	Individual antibody production; expensive
IgG avidity	Useful in distinguishing acute from past infection	Individual evaluation. Not useful in newborns
Molecular biology	Useful in distinguishing acute from past infection	Uncorrected conservation of blood sample; presence of inclusions; expensive; organizational problems

Table 4 Additional tests in the case of a simultaneous Epstein-Barr virus nuclear antigen 1 IgG, viral capsid antigen IgG and IgM positive pattern

Tests	Advantages	Disadvantages
[illegible]	[illegible]	[illegible]

De Paschale M, et al. World J Virol 2012; 1(1):31-43

（二） 单纯EBV特异性IgM在诊断原发性EBV感染IM时存在一定缺陷

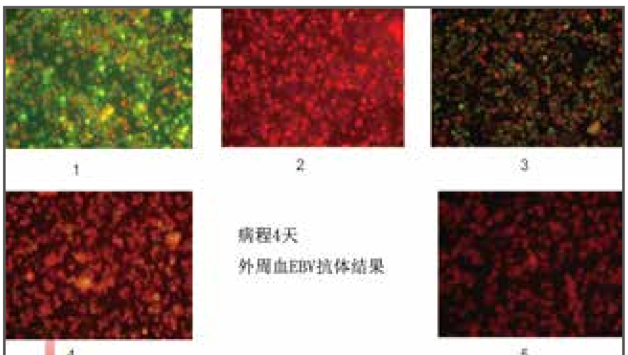
抗EBV IgM抗体的局限性

- 抗EBV-IgM是诊断原发性EBV感染所致IM的一个重要指标
- 12%-17%大于16岁的青少年原发EBV感染后不能检测到CA-IgM抗体，且4岁以下幼儿CA-IgM抗体水平低，持续时间短，易见假阴性结果
- EBV感染的血清学反应复杂多样，有的病例抗EBV-IgM产生延迟，有的持续缺失或长时间存在

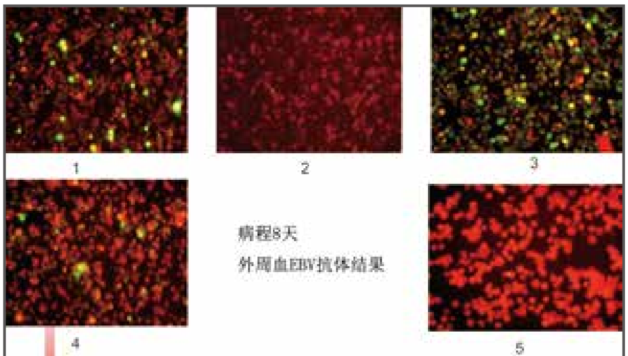
Gao Li wei, et al. Chin J Evid Based Pediatr, 2011,6(6):467-470
Robertson P, J Med Virol, 2003,70(4): 617-623

病　例

- 男，17岁
- 发热4天，伴咽痛
- 查体：状可，无皮疹，双颌下淋巴结肿大，咽红，余无异常
- 血常规：WBC15460，N35%，L68%，余无特殊
- 血EBV-CA-IgM 阴性
- 诊断？



说明：图1为VCA-IgG，阳性；图2为VCA-IgG，提示为低亲和力；
图3 为VCA-IgM，阴性；图4为EA-IgG，阴性；图5为NA-IgG，阴性



说明：图1为VCA-IgG，阳性；图2为VCA-IgG，提示为低亲和力；

图3 为VCA-IgM，阳性；图4为EA-IgG，可疑阳性性；图5为NA-IgG，阴性

单份血清VCA-IgM在诊断 小年龄儿童原发性EBV感染IM的局限性

Table 1 Serum anti-EBV-VCA antibodies during acute-phase of IM (at first consultation) vs patient age

Patient age (years)	anti-VCA IgM *n* (%)	anti-VCA IgG *n* (%)
<1	6/24 (25.0)	19/24 (79.2)
1	9/23 (39.1)	20/23 (87.0)
2–3	11/17 (64.7)	17/17 (100)
≥4	32/40 (80.0)	40/40 (100)

EBV, Epstein–Barr virus; IM, infectious mononucleosis; VCA, viral capsid antigen.

Pediatrics International (2010) 52, 536–540

建 议

对于临床高度怀疑原发EBV感染所致病例（如IM），若抗EBV-IgM阴性

1、进行抗EBV-IgG亲和力检测，若为低亲和力，可以确诊原发性EBV感染

2、间隔几日后采集第二份血进行抗EBV-IgG/IgM检测

3、小年龄儿童，外周血EBV-DNA阳性也提示原发EBV感染

（三）不同血液组分中EBV-DNA检测的意义不同

需要注意的概念

- EBV既往感染的健康人群，血清/血浆中检测不到EBV-DNA
- 全血/PBMC标本中常有低拷贝的EBV-DNA，因为EBV既往感染的健康人群，其体内每10^6个PBMC中大约有1~50个EBV感染的细胞

EBV-DNA检测的标本类型

- 血液组分：血清/血浆，全血，PBMC

  1. 血清：（1）EBV-DNA水平与EBV感染相关疾病的临床密切相关；（2）也可以作为疾病治疗效果的监测指标（如EBV相关肿瘤等）

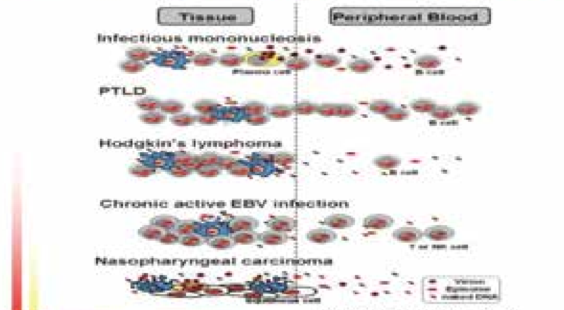
  2. 全血：主要用于移植患者的EBV感染监测和PID患者（如XLP）EBV感染的诊断

  3. PBMC：主要用于CAEBV诊断（高于10^{2-3}拷贝/μg DNA），因EBV既往感染的健康携带者每10^6个PBMC中大约有1~50个EBV感染细胞，也可以EBV-DNA阳性，但低拷贝

- 淋巴细胞亚类：CD4+/CD8+/NK/B 细胞

  用于CAEBV患者EBV感染细胞类型的确定，确定CAEBV分型

不同EBV相关疾病中，EBV核酸存在于外周血的不同组分



Rev. Med. Virol. 2008; 18: 305-319

不同疾病进行EBV-DNA检测的适宜标本不同

Expert Rev. Clin. Immunol. 2013, 9(2), 139-151

IM患者EBV-DNA检测

- IM患者外周血中EBV载量在2周内达到峰值，至病程14天，多数IM患者血清中已检测不到病毒核酸，病程22天后，所有IM血清中均检测不到EBV核酸

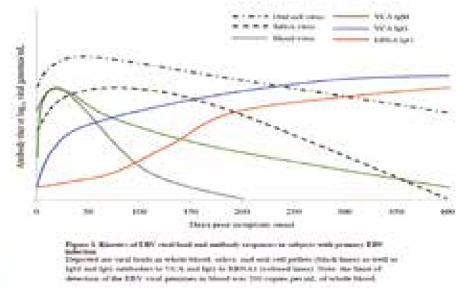
  J Med Virol, 2003, 70(4): 617-623

- 但外周血单个核细胞中EBV核酸阳性可持续6个月以上，需要1年或更长时间达到EBV健康携带者的全血EBV-DNA水平（1-50拷贝EBV-DNA/10^6 个WBC）

  J Infect Dis, 2013, 207: 80-88
  J Mol Diagn, 2008,10(4):279-92

- 适宜标本：血清或血浆，不建议使用全血或PBMC标本
- 重症病例监测EBV载量有助于鉴别EBV-HLH

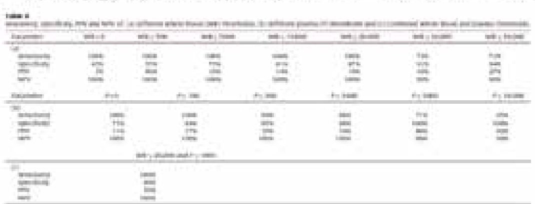
全血EBV-DNA和VCA-IgM 都不是指导IM治疗的指标



Curr Top Microbiol Immunol. 2015 ; 390: 211–240.

移植患者EBV-DNA检测

- PTLD包括EBV阳性（70-80%）和EBV阴性PTLD，EBV感染是EBV阳性PTLD发生的关键因素，**动态监测EBV-DNA非常重要**
- 全血 ≥20,000 copies/ml和 血浆 ≥ 1000 copies/ml，预测PTLD发生的敏感性为 100% ，特异性为 94% （PPV = 50% 和 NPV = 100%）



Blood. 2006;107:862-869; J Clin Virol. 2012, 53: 186– 194.

建　议

不同的EBV相关疾病患者采用不同的血液组分进行EBV-DNA检测

1、血清/血浆：原发性EBV感染相关疾病和CAEBV的诊断、EBV相关肿瘤疗效监测等

2、全血：移植患者的EBV感染监测和PID患者（如XLP）EBV感染

3、PBMC：主要用于CAEBV诊断（高于$10^{2.5}$拷贝/μg DNA）

（四）EBV相关疾病的诊断中需要注意的几点

IM的诊断标准

注意：IM的诊断标准中并不需要EBV-DNA检测！

包括IM的临床诊断病例和实验室确诊病例诊断标准。

临床诊断病例：满足下列临床指标中任意3项及实验室指标中第4项。

实验室确诊病例：满足下列临床指标中任意3项 及 实验室指标中第1-3项中任意1项。

I、临床指标

1、发热；2、咽扁桃体炎；3、颈淋巴结肿大；4、脾脏肿大；5、肝脏肿大；6、眼睑水肿

II、实验室指标

1. 抗EBV-VCA-IgM和抗EBV-VCA-IgG抗体阳性，且抗EBV-NA-IgG阴性；
2. 抗EBV-VCA-IgM阴性，但抗EBV-VCA-IgG抗体阳性，且为低亲合力抗体；
3. 双份血清抗EBV-VCA-IgG抗体滴度4倍以上升高；
4. 外周血异型淋巴细胞比例≥0.10和（或）淋巴细胞增多≥5.0×10⁹/L。

中华儿科杂志，2016，54（8）：563-568.

CAEBV的诊断标准

同时满足下列I、II和III条者，可以诊断CAEBV

I. IM类似症状持续或反复发作3个月以上

IM样症状：发热、淋巴结肿大和肝脾肿大；

IM已报道的其他系统并发症，包括血液系统（如血细胞减少）、消化道（如出血与溃疡）、肺（如间质性肺炎）、眼（如视网膜炎）、皮肤（如牛痘样水疱及蚊虫过敏）和心血管并发症（包括动脉瘤和心瓣膜病）等。

II. EBV感染及引起组织病理损害的证据，满足下列条件之一

（1）血清EBV抗体滴度异常增高，包括抗VCA-IgG≥1：640 和抗EA-IgG≥1：160，VCA-IgA 和（或）EA-IgA阳性；

（2）外周血单个核细胞（PBMC）中EBV-DNA水平高于$10^{2.5}$拷贝/μg DNA，或血清/血浆EBV-DNA阳性；

（3）受累组织中EBV-EBER$_1$原位杂交或EBV-LMP1免疫组化染色阳性；

（4）Southern杂交在组织或外周血细胞中检测出EBV-DNA。

III. 排除目前已知自身免疫性疾病、肿瘤性疾病以及免疫缺陷性疾病所致的上述临床表现

中华儿科杂志，2016，54（8）：563-568.

CAEBV诊断标准的进展

Kimura's criteria (2016)

1. Infections mononucleosis-like symptoms for>3 months

2. Increased EBV genome in affected tissues/PB

3.Confirmation of EBV-infected cells as T and/or NK lymphocytes

4. No evidence of other diseases

Kimura H, et al. 2016. Project report. Ministry of Health, Labor and Welfare. Japanese. (Kimura H. et al. Blood. 2012; 119(3): 673-686. Revised)

EBV-HLH的诊断标准

EBV-HLH的诊断也是强调EBV-DNA和组织病理检测，而不是抗体检测

同时满足下列I和II者，可以诊断EBV-HLH

I.HLH 诊断标准：依据HLH-2004方案， 以下8条有5条符合即可诊断HLH

发热；

脾脏肿大；

血细胞减少（周围血三系中至少两系减少），血红蛋白<90g/L（在<4周龄婴幼儿，血红蛋白<100g/L），血小板<100×10⁹/L，中性粒细胞<1.0×10⁹/L；

高三酰甘油血症和/或低纤维蛋白原血症：空腹三酰甘油≥3.0 mmol/L（即≥265 mg/dl），纤维蛋白原≤1.5 g/L；

骨髓、脾脏或淋巴结中有噬血现象，没有恶性肿瘤证据；

NK细胞活性降低或缺乏；

血清铁蛋白≥500μg/L；

可溶性CD25(即sIL-2R)≥2400U/ml。（可能因不同的实验室正常值不同）

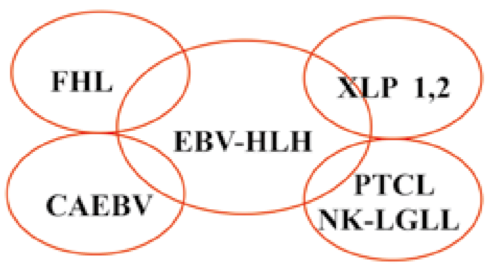
II.EBV感染的证据，满足下列二条之一

血清学抗体检测提示原发性急性EBV感染（参见IM的诊断标准II）或活动性感染（参见CAEBV的诊断标准II）；

分子生物学方法包括PCR、原位杂交和Southern杂交从患者血清、骨髓、淋巴结等受累组织检测EBV阳性，如血清/血浆EBV-DNA阳性，受累组织中EBV-EBER$_1$原位杂交或EBV-LMP1免疫组化染色阳性

中华儿科杂志，2016，54（8）：563-568.

基础疾病或与EBV-HLH有交叉的疾病



FHL=家族性HLH，XLP=X连锁的淋巴增殖性疾病 CAEBV=慢性活动性EBV感染，PTCL=外周T细胞淋巴瘤，LGLL=大细胞白血病/淋巴瘤


小 结
在原发性EBV感染诊断中，单纯特异性IgM检测具有一定缺陷，EBV血清学抗体谱检测具有更大的诊断价值
EBV-DNA定量检测有助于判断是否存在活动性感染和指导治疗,不同疾病所适用的标本不同
IM的诊断主要依靠EBV血清学抗体检测，CAEBV和EBV-HLH则需要EBV-DNA和EBERs检测


谢谢聆听！

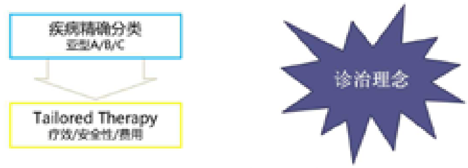
SLE诊治的精准化之路

上海交大医学院附属仁济医院风湿科

吕良敬

什么是精准医疗（Precision Medicine）？

- 精准医疗是指基于遗传学、生物标志物、临床表型或社会心理因素等差异，区分出疾病的不同亚群，再针对性地给予相应治疗方案，以提高患者的临床治疗效果，最小化治疗应答不佳患者的不良反应。



Jameson JL & Longo DL. N Engl J Med. 2015;372(23):2229-34

临床角度的SLE精准诊疗

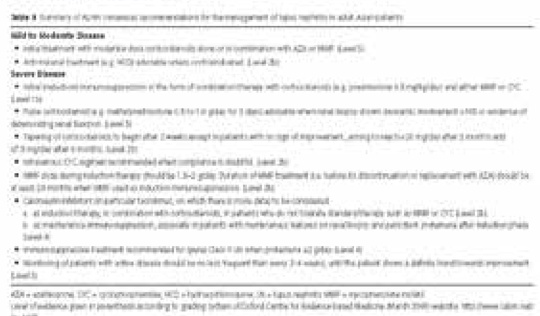
在过去SLE的临床实践中，已初步形成精准诊治的雏形！

- ■根据病情严重程度的SLE分型-轻型、重型、狼疮危象
- ■根据病理的LN分型及相应的治疗原则

LN 分型治疗原则

- I型和II型不需要免疫抑制剂治疗
- III和IV型需要积极激素+免疫抑制剂治疗
- V型当合并III或IV型时与III和IV型相同
- V型单独存在时治疗策略略有不同
- VI型通常需要替代治疗而不是免疫抑制剂
- 此外慢性程度高，LN对免疫抑制剂药物反应越差，活动（A）或慢性（C）未进行推荐

The Asian Lupus Nephritis Network (ALNN) consensus recommendations



Nephrology (Carlton). 2014;19(1):11-20

SLE特殊亚型-激素抵抗

- 临床上一些SLE患者在应用常规剂量GC后病情无改善，而加大GC剂量后疗效不但不显著还会明显增加诸如糖耐量下降、高血压、肥胖、骨质疏松及肌病等药物本身引起的副作用，这种现象后来被称为激素抵抗（Steroid Resistance SR）。
- 激素抵抗导致这部分SLE患者的治疗困难，是目前SLE死亡或严重脏器损伤的重要原因。
- 探寻参与SLE患者激素抵抗的新生物标志物及治疗靶点对发现及逆转激素抵抗，甚至提高激素敏感性有至关重要的现实意义。

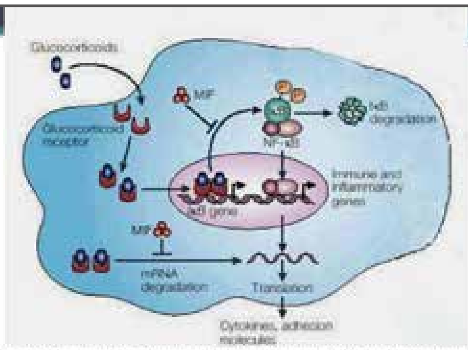
尽管目前有大量针对激素抵抗这一现象发生机制的研究，但目前尚缺乏对SLE这一疾病患者群中SR形成机制的系统研究。

Arthritis Res Ther. 2012 May 2;14(3):R103. doi: 10.1186/ar3828.

New insights into the role and mechanism of macrophage migration inhibitory factor in steroid-resistant patients with systemic lupus erythematosus.

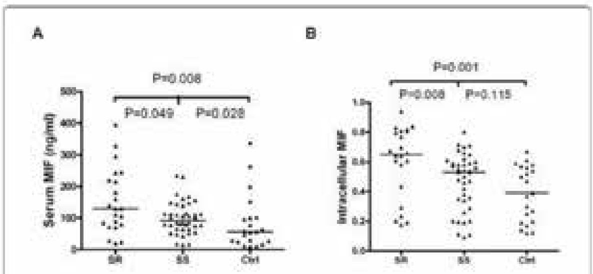
Wang FF, Zhu LA, Zou YQ, Zheng H, Wilson A, Yang CD, Shen N, Wallace DJ, Weisman MH, Chen SL, Lu LJ.

Department of Rheumatology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, 145 Middle Shan Dong Road, Shanghai 200001, China.

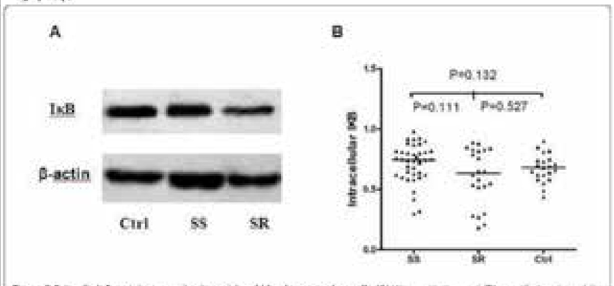


MIF interferes with glucocorticoids at a transcriptional and post-transcriptional level. MIF antagonizes the effect of hydrocortisone on the NF-κB/IκB signal-transduction pathway by counteracting the steroid-mediated induction of cytosolic IκBα.

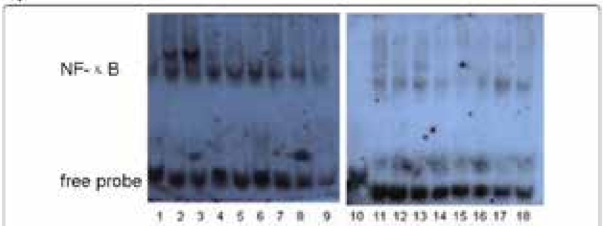
MIF与SLE激素抵抗有关

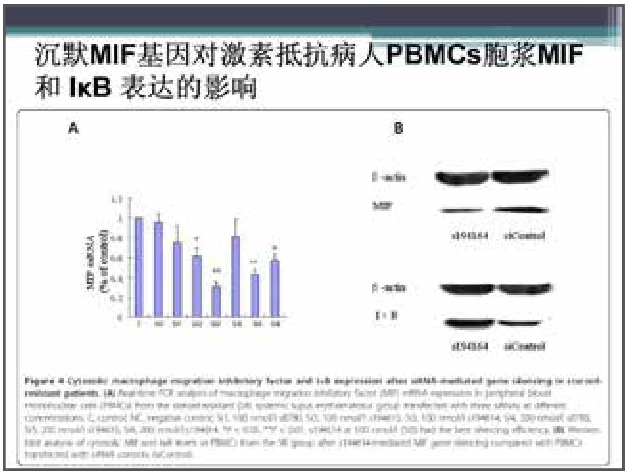


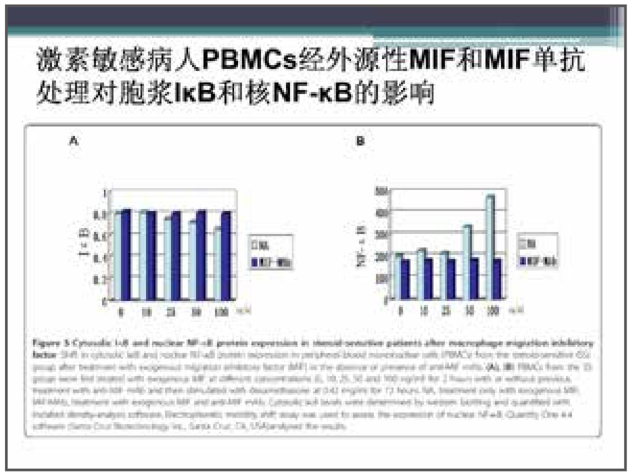
SLE激素抵抗患者的NF-κB/IκB信号通路存在异常

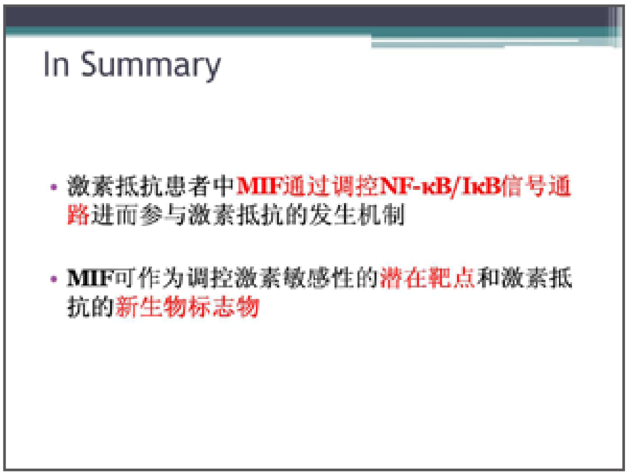


SLE激素抵抗患者的NF-κB/IκB信号通路存在异常



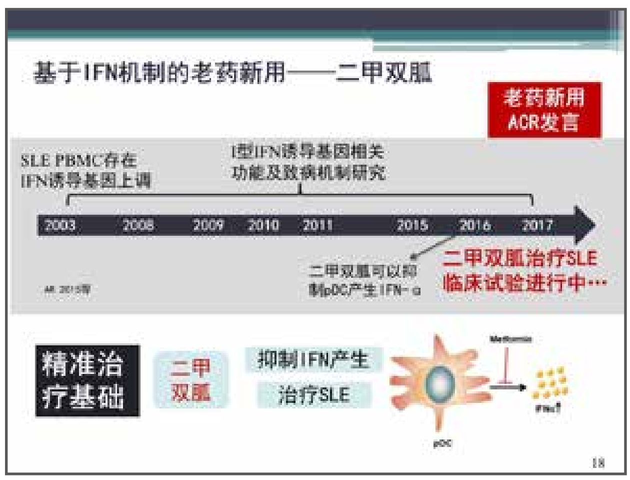

沉默MIF基因对激素抵抗病人PBMCs胞浆MIF
和 IκB 表达的影响
A
B
siControl
siControl


激素敏感病人PBMCs经外源性MIF和MIF单抗
处理对胞浆IκB和核NF-κB的影响
A
B


In Summary
• 激素抵抗患者中MIF通过调控NF-κB/IκB信号通路进而参与激素抵抗的发生机制
• MIF可作为调控激素敏感性的潜在靶点和激素抵抗的新生物标志物


arthritis
EDITORIAL
Approaching the immunophysiology of steroid resistance
to the development of steroid resistance and the realistic possibility of a pharmacogenomic approach to this problem based on the utilization of MIF antagonists.


基于发病机制的SLE新型精准诊治方案探索

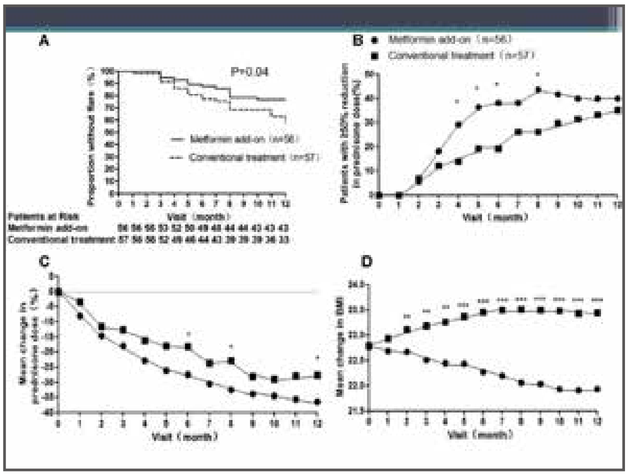

基于IFN机制的老药新用——二甲双胍
老药新用
ACR发言
SLE PBMC存在
IFN诱导基因上调
I型IFN诱导基因相关
功能及致病机制研究
2003
2008
2009
2010
2011
2015
2016
2017
二甲双胍可以抑
制pDC产生IFN-α
二甲双胍治疗SLE
临床试验进行中…
精准治
疗基础
二甲
双胍
抑制IFN产生
治疗SLE
18

Neutrophil Extracellular Trap Mitochondrial DNA and Its Autoantibody in Systemic Lupus Erythematosus and a Proof-of-Concept Trial of Metformin

Haiting Wang, Ting Li, Sheng Chen, Yueying Gu, and Shuang Ye

Table 1. Baseline clinical characteristics of the 113 patients with SLE*

	Metformin (n = 56)	Conventional treatment (n = 57)
Age, mean ± SD years	30.7 ± 13.2	32.7 ± 14.0
Women	51 (91)	53 (93)
Disease duration, mean ± SD years	3.5 ± 3.8	4.1 ± 4.8
SLEDAI score, mean ± SD	3.0 ± 3.7	3.4 ± 3.5
SLEDAI score ≥10	5 (9)	5 (9)
Baseline SELENA-SLEDAI organ involvement		
CNS	0 (0)	0 (0)
Serosal	0 (0)	0 (0)
Hematologic	6 (11)	3 (5)
Musculoskeletal	1 (2)	2 (4)
Dermal	5 (9)	3 (5)
Renal	7 (13)	8 (14)
Proteinuria ≥1.5 gm/24 hours	4 (7)	5 (9)
Prednisone dosage, mean ± SD mg/day	13.3 ± 8.8	12.7 ± 7.3
Prednisone dosage >7.5 mg/day at baseline	41 (73)	45 (79)
Immunosuppressive drugs		
Mycophenolate	13 (23)	15 (26)
Azathioprine	7 (13)	7 (13)
Methotrexate	12 (21)	6 (11)
Leflunomide	1 (2)	0 (0)
Cyclosporine	0 (0)	5 (9)
Thalidomide	4 (7)	3 (5)
Cyclophosphamide	3 (5)	4 (7)
Antimalarials	52 (92)	51 (89)
Biomarkers		
Anti-dsDNA, IU/ml†	30.3 ± 32.6	37.9 ± 37.89
C3 concentration, mean ± SD gm/liter	0.84 ± 0.25	0.76 ± 0.25
C3 concentration <0.9 gm/liter	32 (59)	35 (64)
C4 concentration, mean ± SD gm/liter	0.17 ± 0.08	0.15 ± 0.08
C4 concentration <0.1 gm/liter	13 (23)	18 (32)



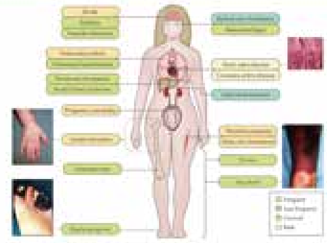
SLE迈向精准化之路

- SLE治疗理念的演变是以精准医疗为方向的进化史
- SLE是复杂的进展性自身免疫疾病，目前还无法实现真正的个体化医疗
- SLE领域精准医疗的研究方向
  - 基于群体特征的指南用于筛查和预防
  - 对个体患者独特风险因素的特异性诊断检查
  - 基于准确诊断结果的针对性干预措施
  - 采用临床研究证实最佳实践方案
  - 来自健康系统的决策支持

抗磷脂抗体与不良妊娠

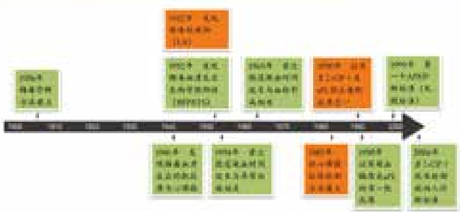
北京协和医院
张蜀澜

抗磷脂综合征
（antiphospholipid syndrome）



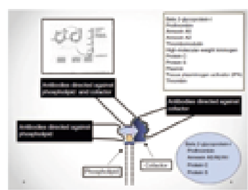
- 血栓性+产科APS
- 血栓性APS
- 产科APS(OAPS)
- 无症状aPL携带者

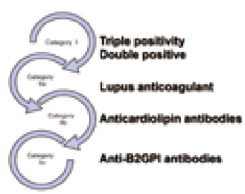
APS及抗磷脂抗体的历史



抗磷脂抗体

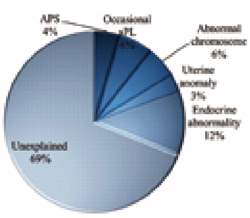
- 抗磷脂抗体，Antiphospholipid antibodies (aPLs)：
  一组针对带负电荷磷脂或带负荷磷脂与蛋白复合物的异质性抗体。





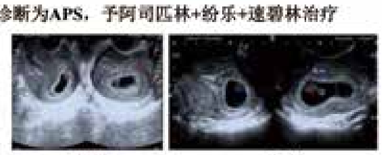
抗磷脂抗体与产科事件

- aPL/APS是复发性自然流产的主要原因之一。
- 90% APS患者发生妊娠早期流产。
- 33.3%未治疗的APS产妇发生先兆子痫，其中10%早产。
- 15-40%患者抗凝治疗效果不佳。



病例

- 33岁女性，无基础疾病
- 3年前、2年前均因孕6-7周胚胎停育流产
- 1年前诊断为APS，予阿司匹林+纷乐+速碧林治疗



孕6周　孕7周

病例

- 孕24周，B超胎儿IUGR
- 孕26周，胎儿室间隔缺损
- 孕32周，ANA（-）；aβ2GPI 92 RU/ml；aCL 19 RU/ml；LA 1.27
- 孕37周，停用阿司匹林
- 孕39周引产，术前停用速碧林

OAPS

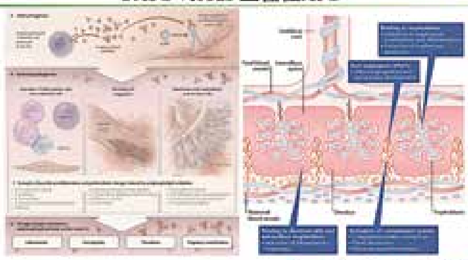
- OAPS versus 血栓性APS
  - 实验室检查
  - 免疫病理学
  - 仅有2.5% -5% 的APS 患者同时出现血栓和病理妊娠

REVIEWS

Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: same antibodies but different diseases?

Annual rate	%
DVT	1.4
P. embolism	0.4
Superficial v thrombosis	0.4
Cerebro V events	0.3

致病机制
OAPS versus 血栓性APS



OAPS临床表现

孕前?
- 不孕?
- 激素刺激导致DVT或PE的风险增高
- 胚胎植入失败?

孕期母亲
- DVT或PE的风险增高
- 血小板减少风险增高
- 先兆子痫及子痫惊厥
- 胎盘早期剥离
- HELLP综合征

胎儿
- 孕早期流产
- 死产
- 早产
- IUGR

新生儿?
- 神经心理疾病风险增高?

APS的分类诊断标准
（2006年，札幌标准悉尼修订版）

临床症状

血栓形成　一次或多次
a)动脉血栓形成或
b)静脉血栓形成或
c)小血管内血栓形成

妊娠异常　一次或多次
a)不明原因胎儿死亡 ≥10周
b)子痫、先兆子痫或胎盘功能不全所致胎儿早产 ≤34周
c)≥3次不明原因连续自发流产 <10周

实验室检查

a)　IgG和/或IgM aCL
b)　IgG和/或IgM a$β_2$GP I
c)　LA

- ✓ 中到高滴度（>40 GPL或MPL，或滴度>99%可信限）
- ✓ ≥ 2次
- ✓ 间隔12周

确诊APS：1 项临床指标 + 1项实验室指标

2015年Deepa非标准化产科APS诊断标准

- 临床表现
  - 2次不明原因流产（<10周）
  - 3次非连续不明原因流产（<10周）
  - 晚期先兆子痫（≥34周）
  - 胎盘早剥
  - 晚期早产（≥34周）
  - ≥2次不明原因体外辅助生殖技术失败
- 实验室检查
  - 低滴度IgG/IgM aCL（95th～99th 可信区间，间隔6～12周）
  - 低滴度IgG/IgM aβ2GPI（95th～99th 可信区间，间隔6～12周）
  - 间断性IgG/IgM aCL、IgG/IgM aβ2GPI或LA阳性

（1）1条“非标准化”临床标准 +2条悉尼标准的实验室检查
（2）1条“非标准化”实验室检查 +2条悉尼标准的临床标准

The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS)

RHEUMATOLOGY

Original article

Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry

- ✓ 临床表现：两组产科并发症存在显著差异，治疗率、活产率和血栓性并发症发生率无显著差异
- ✓ NC-OAPS组中： 27.5%不符合悉尼标准； 27.34%具有低滴度和/或非持续性aPL阳性，但符合临床标准； 45.15%具有高aPL滴度，但不符合悉尼临床标准
- ✓ 规范治疗可改善NC-OAPS组的妊娠结局

产科aPL实验室检查的适应症

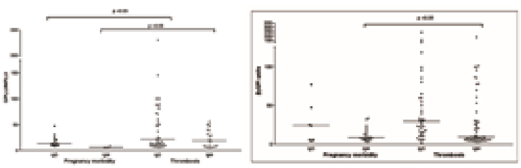
Situations in which antiphospholipid antibodies should be tested.

Systemic autoimmune diseases carriers
Women who have a history of:
- recurrent miscarriage
- intrauterine growth restriction
- stillbirth
- hypertension, severe pre-eclampsia or eclampsia (<34 weeks of gestational age)
- abruptio placentae
- preterm newborns (<34 weeks of gestational age)
- haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome

Danza, A. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 26, 65–76 (2012).

产科APS的实验室特征

- 产科APS抗磷脂抗体滴度较低
  - 50%的OAPS女性患者存在低滴度的aCL和/或aβ2GPI
  - 95th ~ 99th 可信区间为低滴度阳性，适用于OAPS，不适用于血栓性APS



C Gardiner et al. Lupus. 2013
Alijotas-Reig J, et al. Lupus. 2012

对于产科APS，低滴度与高滴度aPL同样致病

- 低滴度抗磷脂抗体同样发生流产
- 低滴度与中高滴度组发生复发性流产的几率无差别
- 低滴度抗磷脂抗体阳性患者发生产科并发症（孕10周内复发性流产、胎死宫内和先兆子痫）概率与符合札幌标准APS患者无差别

Ofer-Shiber, S. et al. Blood Coagul. Fibrinolysis.2015
Mekinian A, et al. J Reprod Immunol. 2012

产科APS的实验室特征

✓aCL 或 aβ2GPI单独阳性较LA更常见

✓与血栓性APS相比，产科APS LA阳性率显著降低

- 15%对50.5%；p<0.0002

Table 1 The distribution of antiphospholipid positivity by clinical diagnoses

	Pregnancy morbidity (n = 40)		Thrombosis (n = 105)	
	>99th percentile	>95th < 99th percentile	>99th percentile	>95th < 99th percentile
IgG aβ2GPI	4 (10.0%)	6 (15.0%)	30 (28.6%)	40 (38.1%)
IgM aβ2GPI	6 (15.0%)	23 (57.5%)	25 (23.8%)	59 (56.2%)
IgG aCL	4 (10.0%)	13 (32.5%)	23 (21.9%)	45 (42.9%)
IgM aCL	0 (0.0%)	4 (10.0%)	10 (9.5%)	21 (20.0%)
LA positivity	6 (15.0%)		53 (50.5)	

C Gardiner et al. Lupus. 2013

产科APS的实验室特征

- IgM aCL阳性是胎盘介导的妊娠并发症的独立风险因素

Outcome, models	Variables	OR (95%CI)	P
Any placenta-mediated complications			
Univariate	Prior fetal loss	1.77 (1.07-2.90)	.025
	Varicose veins	0.53 (0.29-0.98)	.041
	BMI >30 kg/m²	1.56 (0.79-3.08)	.21
	LA	1.33 (0.81-2.18)	.25
Multivariate*	aCL-M	2.02 (1.09-3.73)	.025
	Varicose veins	0.50 (0.27-0.93)	.028
	Prior fetal loss	1.67 (1.01-2.80)	.049
	LA	1.54 (0.91-2.61)	.11

BOUVIER. et al. Blood. 2014

部分患者体内仅长期存在IgM型aCL

Persistent High Levels of IgM Antiphospholipid Antibodies in a Patient with Recurrent Pregnancy Losses and Rheumatoid Arthritis

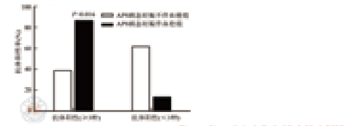
A 44-year-old woman with a history of RPL and UI was revealed to have high levels of APA, primarily of IgM isotype. IgM autoantibodies were specific to cardiolipin, phosphatidylglycerol, phosphatidylserine, and phosphatidylinositol. The monitoring of the patient's serological characteristics for 28 months did not reveal the development of IgG APA. B-cell phenotype analysis revealed decreased switched and double negative memory B cells and increased non-switched memory B cells in comparison with normal controls and reported ranges.A retrospective analysis of APA test revealed that total five patients (5/1067, 0.47%) with similar persistent IgM-only pattern were detected.

产科APS的实验室特征

- 产科APS抗磷脂抗体阳性率较低，阳性种类较少

Table 1. Number and Percentage of Positivity for the Various Anti-Phospholipid and Anti-Cofactor Antibodies in the Disease Groups and Healthy Controls

	No.	aCL Positive IgG/IgM, No. (%)	aAPL Positive IgG/IgM, No. (%)	Anti-β2GPI Positive IgG/IgM, No. (%)	Anti-PT Positive IgG/IgM, No. (%)	Anti-Anx V Positive IgG, No. (%)
pAPS	25	25 (100)	25 (100)	20 (80)	15 (60)	6 (24)
SLE	89	33 (37)	42 (47)	31 (35)	40 (45)	12 (13)
RPL	77	5 (6)	9 (12)	5 (6)	12 (16)	13 (17)
Healthy subjects	120	5 (4)	5 (4)	5 (4)	9 (8)	5 (4)

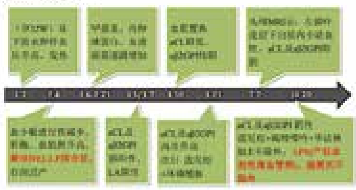


Bizzaro N, et al. Arch Pathol Lab Med. 2005

张蕾蕾 等.中华临床实验室管理电子杂志, 2017

产科APS的实验室特征

- 两次检测aPL间隔≥12周
  - 在产科APS患者中难以实现
  - 孕期aPL可能出现波动



抗磷脂抗体与IVF

Table 1: IVF cycles and pregnancy outcome in aPL positive and negative IVF treated patients.

IVF treated patients (n = 40)	aPL positive patients (n = 8)	aPL negative patients (n = 32)	P value
Patients with secondary infertility (%) (before IVF attempts)	37.5% (3/8)	15.6% (5/32)	≥0.05
Mean number of IVF attempts/patient	3.75 ± 0.45	3.65 ± 0.28	≥0.05
Mean number of pregnancies after IVF/patient	0.5 ± 0.7 (4/8)	0.53 ± 0.75 (17/32)	≥0.05
Outcome of IVF pregnancies			
Abnormal outcome			
Ectopic pregnancies/pregnancy	0%	11.7% (2/17)*	<0.05*
Early miscarriages/pregnancy	25% (1/4)	52.9% (9/17)*	
Fetal death in utero or premature delivery (preeclampsia)/pregnancy	75% (3/4)	0%*	
Normal outcome			
Full-term live birth/pregnancy	0%	35.3% (6/17)	

在IVF患者中有必要预先检测抗磷脂抗体

Paulmyer-Lacroix. O. BioMed Research International, 2014

抗磷脂抗体与IVF

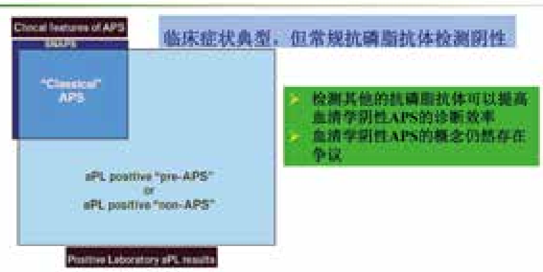
Research Article

Antiphospholipid Antibodies in Women Undergoing In Vitro Fertilization Treatment: Clinical Value of IgA Anti-β2glycoprotein I Antibodies Determination

Odile Paulmyer-Lacroix,[1,2] Laura Despierres,[3] Blandine Courbiere,[4,5,6] and Nathalie Bardin[3,7]

"Among the panels of aPL tested, aβ2GPI IgA antibodies were the most prevalent (62.5% 5/8), significantly higher in IVF patients (12.5%, 5/40) than in controls (1%, 1/100) (p = 0.01)."

血清学阴性的APS



"non-criteria" APL

表1 "非传统"抗磷脂抗体与产科并发症

抗磷脂抗体	临床产科并发症相关性及诊断意义
抗磷脂酰乙醇胺抗体	与早期RSA显著相关，与中、晚期流产可能相关，但目前临床检测手段不稳定，并未被广泛应用
抗磷脂酰丝氨酸/凝血酶原抗体	与早期RSA、>10周的流产等产科并发症显著相关，但并未经研究得出明确的诊断意义
抗凝血酶原	与早期RSA、>10周的流产等产科并发症显著相关
抗膜联蛋白A5抗体	IgG亚型与不明原因RSA显著相关，无明确诊断意义
抗膜联蛋白A2抗体	IgG亚型可能与RSA[illegible]相关
抗β2GPⅠ结构域1抗体	IgG亚型与>10周的胎停育及<34周的早产显著相关，有潜力成为诊断及风险评估的工具，但目前产科并发症相关研究较少
IgA型抗β2GPⅠ抗体	与产科并发症相关，尤其是在SLE人群中，但研究较少，且均在2006年制定最新的APS诊断分类标准之前，其意义需要被重新评估
IgA型抗心磷脂抗体	尚不明确

郭曦，刘湘源. 中国计划生育和妇产科,2017

aPL妊娠患者不良妊娠的风险因素

- 抗体类型：LA > aβ2GPI> aCL；IgG > IgM > IgA
- 滴度：高滴度 > 低滴度
- 抗体数量：多种 > 单种；"三阳"是血栓病变和妊娠并发症的最强风险预测指标
- 靶抗原部位：aβ2GPI-D1 Gly40-Arg43多肽序列特异性高
- aPS/PT
- aPL情况：抗体持续存在
- 存在其它促凝风险因素：血栓形成史；有SLE
- 其他风险因素：脐动脉多普勒测速异常；补体水平？(补体水平低预示孕妇APS发病；补体低与SLE不良妊娠结局有关)

抗磷脂抗体阳性或APS孕妇的治疗

EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults

Maria G Tektonidou, Laura Andreoli, Marteen Limper, Zahir Amoura

- 对于存在高风险aPL谱但无血栓形成或妊娠并发症史的女性，应考虑在妊娠期间使用LDA（75-100mg /天）治疗
- 临床表现不符合分类诊断标准的产科APS患者，可以根据个体风险情况，考虑单独使用LDA或与肝素联合治疗
- 接受辅助生殖治疗的aPL阳性个体或APS患者应接受抗凝治疗（按孕期推荐的剂量）和/或低剂量阿司匹林治疗
- aPL阳性个体或APS患者孕期应采用超声密切监测胎儿的生长情况及胎盘功能
- 对于aPL阳性的女性个体，采用激素避孕（仅用黄体酮）时应评估其血栓形成的风险

Tektonidou MG, et al. Ann Rheum Dis, 2019

病毒感染与抗磷脂抗体

- 感染是诱发机体产生抗磷脂抗体的常见因素
- 病毒感染诱发抗磷脂抗体产生的机制尚不明确。
- 潜在的机制：1.分子模拟
  2.氧化应激

Martirosyan, A. et al. Frontiers in Immunology, 2019 Jul 16;10:1609

COVID-19与抗磷脂抗体

我们首次在NEJM报道COVID-19患者出现抗磷脂抗体

Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19

- 该研究通过展示3例危重型COVID-19患者的临床资料，介绍了此类患者存在明显凝血异常、抗磷脂抗体阳性及多发性梗塞事件。
- 3例危重型患者的共同特点是均表达aCL IgA、aβ2GPI IgG、aβ2GPI IgA且滴度较高，存在明显的凝血异常及多发脑梗死现象，经抗凝治疗后病情明显好转。
- 该研究初步提示抗磷脂抗体出现，可能与病毒感染诱发的免疫紊乱现象有关，并发血栓事件提示免疫紊乱与凝血异常存在密切关联，进一步体现了在重症患者中进行抗凝治疗的重要性。

Zhang Yan, Xiao Meng, Zhang Shulan, et al. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):e38

COVID-19与抗磷脂抗体

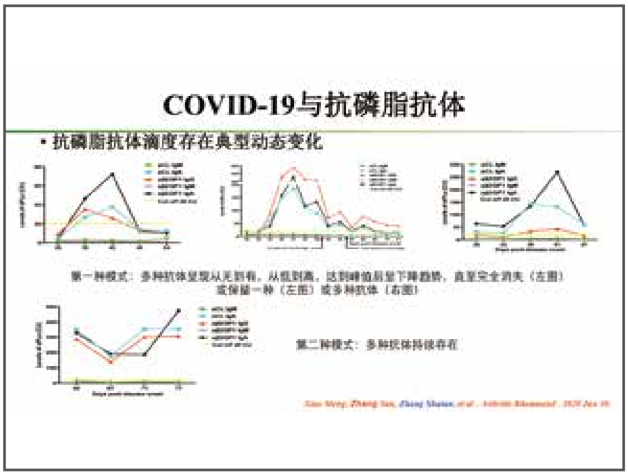
Brief Report: Anti-phospholipid Antibodies in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

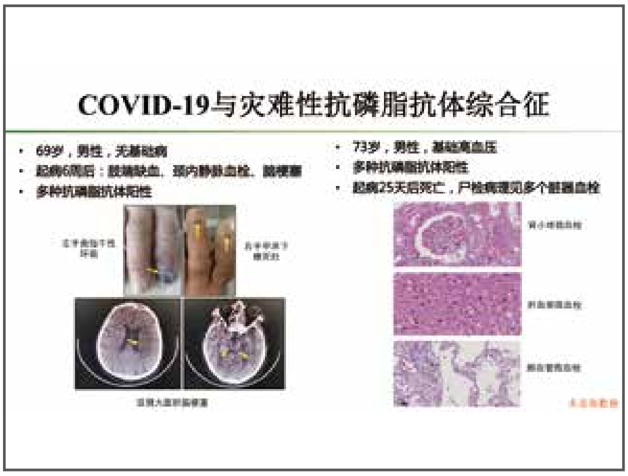
- 抗磷脂抗体仅于重症患者的病程后期出现

重症COVID-19	轻症COVID-19
阳性率47% (31/66)	阳性率 0%
中位出现时间：起病后39天	

- IgA型aβ2GP1最为常见（28%），其次为IgA型ACL及IgG型aβ2GP1（25%）

Xiao Meng, Zhang Yan, Zhang Shulan, et al. Arthritis Rheumatol. 2020 Jun 30

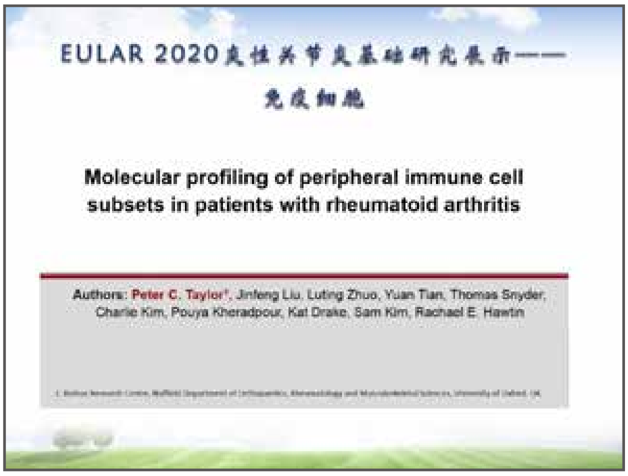

COVID-19与抗磷脂抗体
• 抗磷脂抗体滴度存在典型动态变化
第一种模式：多种抗体呈现从无到有，从低到高，达到峰值后呈下降趋势，直至完全消失（左图）或保留一种（左图）或多种抗体（右图）
第二种模式：多种抗体持续存在

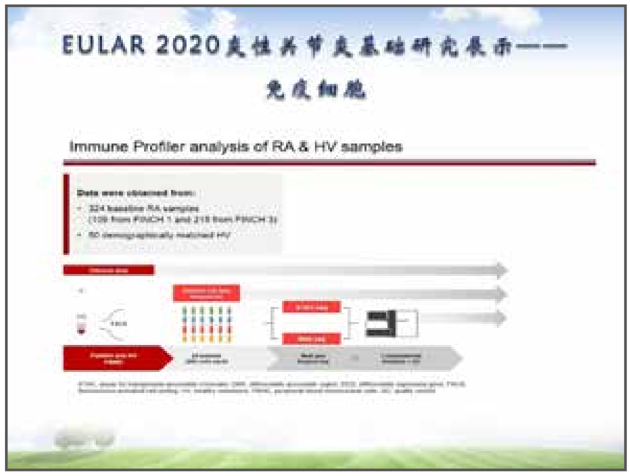

COVID-19与灾难性抗磷脂抗体综合征
• 69岁，男性，无基础病
• 起病6周后：肢端缺血、颈内静脉血栓、脑梗塞
• 多种抗磷脂抗体阳性
• 73岁，男性，基础高血压
• 多种抗磷脂抗体阳性
• 起病25天后死亡，尸检病理见多个脏器血栓

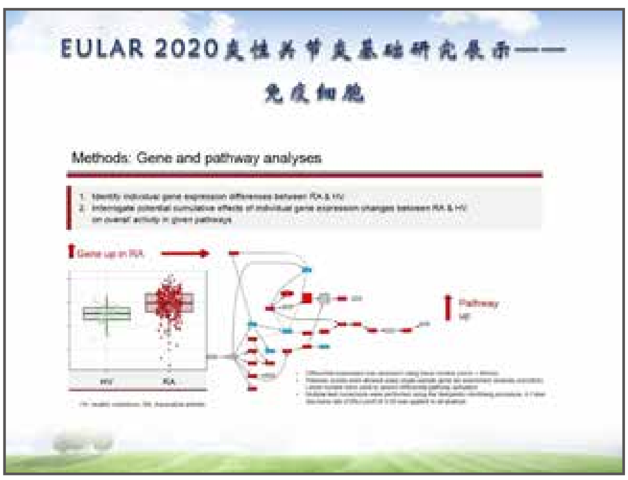

感谢聆听
周末愉快
shulanpumch@126.com

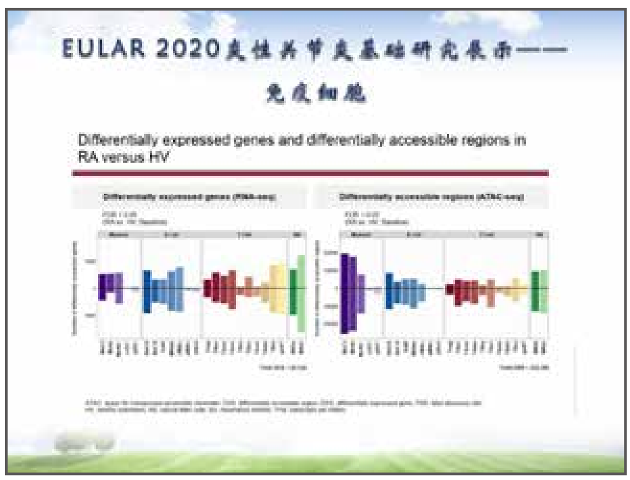

2020年EULAR之我见
炎性关节炎相关
发病新机制、诊治新进展
张葵
空军军医大学（第四军医大学）西京医院临床免疫科

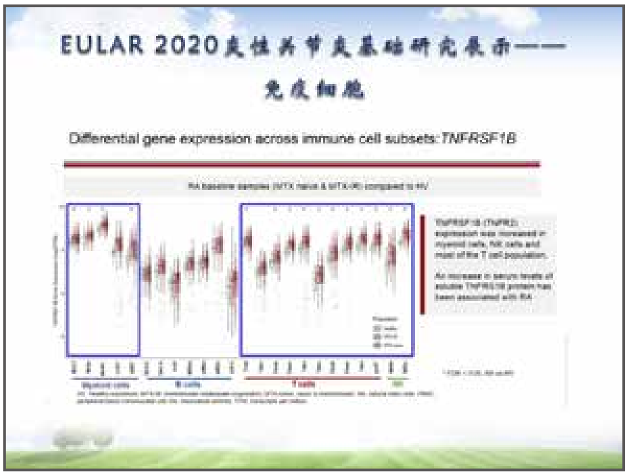

EULAR 2020研究展示——炎性关节炎基础与临床
风湿免疫病
好读书，不求甚解，每有会意，便欣然忘食。
——东晋 陶渊明《五柳先生传》

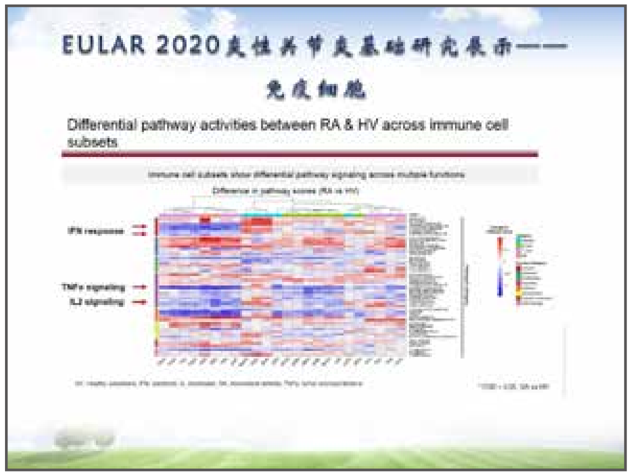

EULAR 2020炎性关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Molecular profiling of peripheral immune cell subsets in patients with rheumatoid arthritis
Authors: Peter C. Taylor[1], Jinfeng Liu, Luting Zhuo, Yuan Tian, Thomas Snyder, Charlie Kim, Pouya Kheradpour, Kat Drake, Sam Kim, Rachael E. Hawtin


EULAR 2020炎性关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Immune Profiler analysis of RA & HV samples
Data were obtained from:
324 baseline RA samples (109 from FINCH 1 and 215 from FINCH 3)
50 demographically matched HV

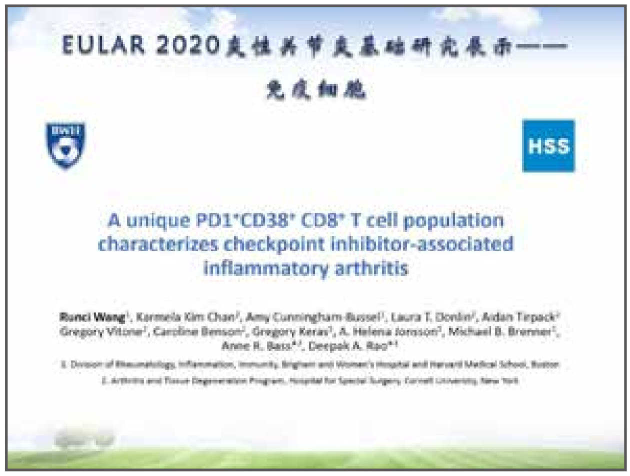

EULAR 2020炎性关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Methods: Gene and pathway analyses
Gene up in RA
Pathway
HV
RA


EULAR 2020炎性关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Differentially expressed genes and differentially accessible regions in RA versus HV
Differentially expressed genes (RNA-seq)
Differentially accessible regions (ATAC-seq)

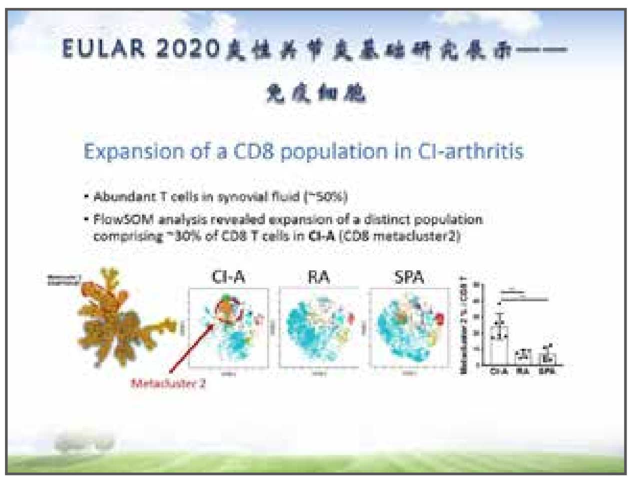

EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Differential gene expression across immune cell subsets: TNFRSF1B
RA baseline samples (MTX naive & MTX-IR) compared to HV
Myeloid cells
B cells
T cells
NK


EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Differential pathway activities between RA & HV across immune cell subsets
IFN response
TNFα signaling
IL2 signaling


EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Key takeaway messages & perspective
Key Takeaway Messages
Perspective


EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
HSS
A unique PD1+CD38+ CD8+ T cell population characterizes checkpoint inhibitor-associated inflammatory arthritis
Runci Wang1, Karmela Kim Chan2, Amy Cunningham-Bussel1, Laura T. Donlin2, Aidan Tirpack2
Gregory Vitone1, Caroline Benson2, Gregory Keras1, A. Helena Jonsson1, Michael B. Brenner1,
Anne R. Bass*2, Deepak A. Rao*1


EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Functional Mapping of Synovial Fibroblast Populations in Health and Arthritic Disease:
Insights into the Pathogenic Remodeling of Synovial Microenvironment

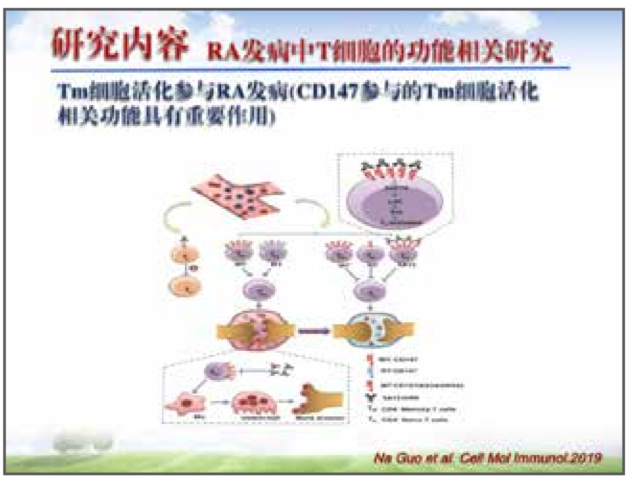

EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
Expansion of a CD8 population in CI-arthritis
• Abundant T cells in synovial fluid (~50%)
• FlowSOM analysis revealed expansion of a distinct population comprising ~30% of CD8 T cells in CI-A (CD8 metacluster2)
CI-A
RA
SPA
Metacluster 2

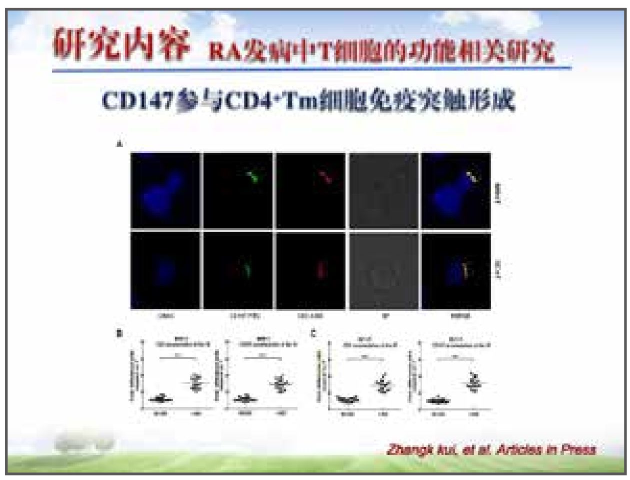

EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
SAT0061 (2020)
ROLE OF SHARED EPITOPE IN THE PROGNOSIS OF
RHEUMATOID ARTHRITIS IN RELATION TO ACPA POSITIVITY
共同抗原决定基在类风湿关节炎预后中与ACPA阳性的关系

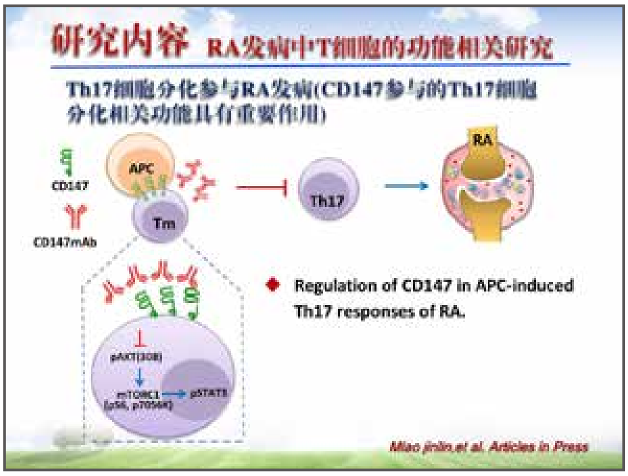

EULAR 2020类风湿关节炎基础研究展示——
免疫细胞
THU0031 (2020)
ABATACEPT ALTERS THE FREQUENCY OF
IMMUNOREGULATORY AND EFFECTOR T CELL
SUBPOPULATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS


我中心相关研究
CD147等分子参与RA发病机制的系列研究
在基础研究中建立了多个新技术平台

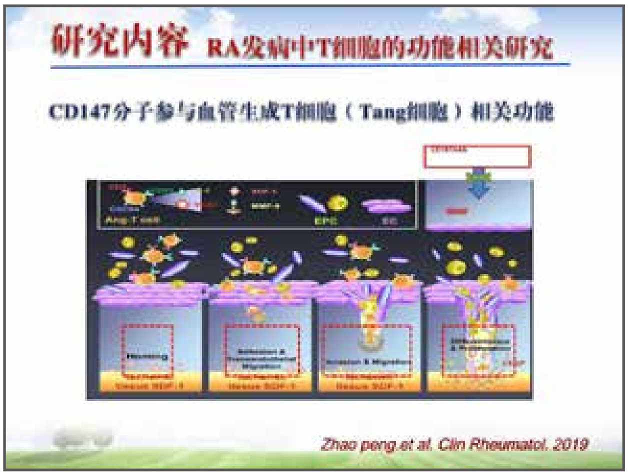

研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
Effect of mAb 5A12 on activated Tm-mediated osteoclastogenesis
Na Guo et al. Cell Mol Immunol.2019


研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
Tm细胞活化参与RA发病(CD147参与的Tm细胞活化相关功能具有重要作用)
Na Guo et al. Cell Mol Immunol.2019


研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
CD147参与CD4+Tm细胞免疫突触形成
Zhangk kui, et al. Articles in Press


研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
Th17细胞分化参与RA发病(CD147参与的Th17细胞分化相关功能具有重要作用)
APC
CD147
CD147mAb
Tm
Th17
RA
pAKT(308)
mTORC1
(pS6, p70S6K)
pSTAT3
Regulation of CD147 in APC-induced Th17 responses of RA.
Miao jinlin,et al. Articles in Press

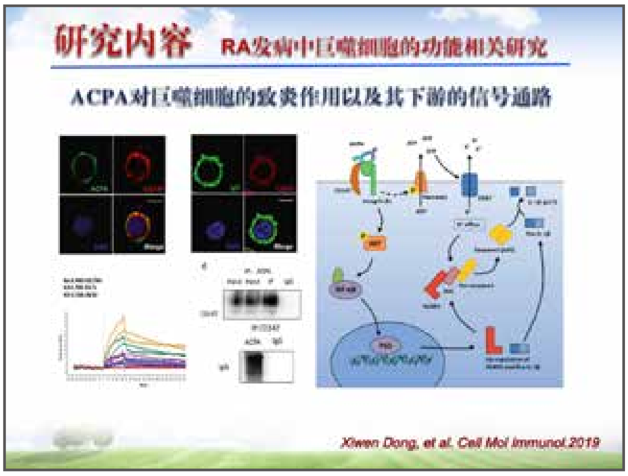

研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
Th17前体细胞（CD4+CD161+ T 细胞）滑液中较其外周血中显著升高， CD147分子参与CypA诱导的CD4+CD161+ T细胞趋化作用
Lv minghua et al. Clin Rheumatol. 2018

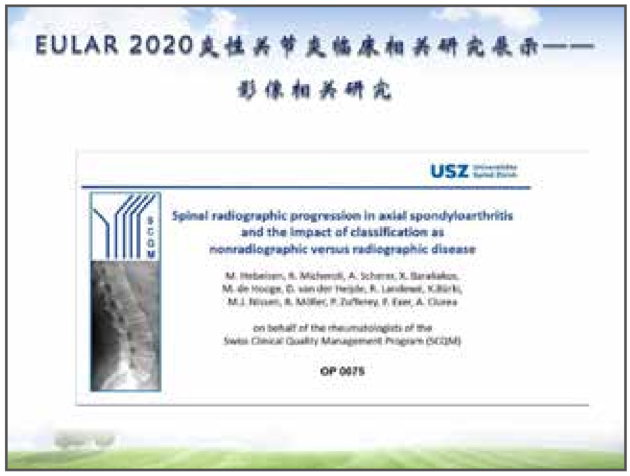

研究内容 RA发病中T细胞的功能相关研究
CD147分子参与血管生成T细胞（Tang细胞）相关功能
Ang-T cell
EPC
EC
Zhao peng,et al. Clin Rheumatol. 2019


研究内容 炎性关节炎中T细胞TCRs测序平台相关研究
建立了免疫组库测序技术，发现并定义炎性关节炎中特异性T细胞和CDR3 motif
免疫组库分析
TCRs（CDR3区）序列
AS患者TCRs（CDR3区）序列分析
Ming Zheng, etc. EBioMedicine, 2019


研究内容 炎性关节炎中T细胞TCRs测序平台相关研究
炎性条件对TCRs的CDR3区序列产生影响
首次提出并获得AS患者CD4+和CD8+细胞特异CDR3基序的垂直区域分析数据
为进一步研究靶向肿瘤和自身免疫病的特异性抗原的工作奠定了基础
Ming Zheng, etc. EBioMedicine, 2019


研究内容 RA发病中循环纤维细胞的功能相关研究
CXCR4对循环纤维细胞的趋化作用以及其下游的信号通路
CCR2
CXCR4
CD147
p38
HSP27
Yu zheng, et al. Articles in Press

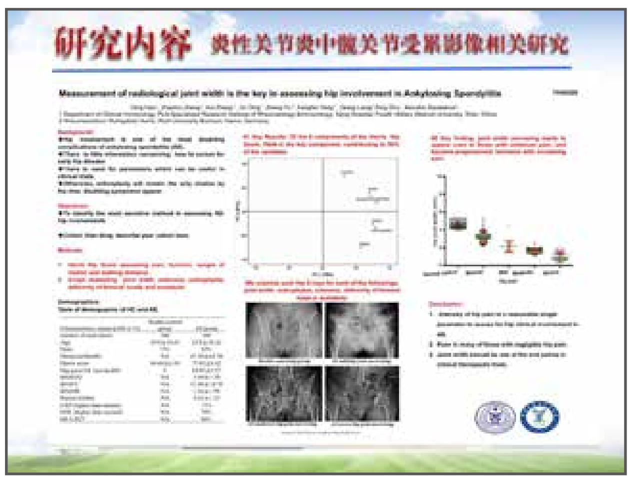

研究内容 RA发病中巨噬细胞的功能相关研究
ACPA对巨噬细胞的致炎作用以及其下游的信号通路
Xiwen Dong, et al. Cell Mol Immunol.2019


EULAR 2020炎性关节炎临床相关研究展示——
影像相关研究
USZ
Spinal radiographic progression in axial spondyloarthritis
and the impact of classification as
nonradiographic versus radiographic disease
on behalf of the rheumatologists of the
Swiss Clinical Quality Management Program (SCQM)
OP 0075


EULAR 2020炎性关节炎临床相关研究展示——
影像相关研究
Preliminary Definition of a Positive MRI for Structural Lesions in the Sacroiliac Joints in Axial Spondyloarthritis
Maksymowych WP[1,2], Baraliakos X[3], Weber U[4], Machado PM[5], Pedersen SJ[6], Sieper J[7], Wichuk S[1], Poddubnyy D[7], Rudwaleit M[8], van der Heijde D[9], Landewe R[10], Paschke J[2], Lambert RG[1], Østergaard M[6]
[1]University of Alberta; [2]CARE Arthritis; [3]Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne; [4]University of South Denmark; [5]University College London; [6]COPECARE, University of Copenhagen; [7]Charité Universitätsmedizin Berlin; [8]Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Germany; [9]Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; [10]Academic Medical Center, University of Amsterdam, Netherlands


EULAR 2020炎性关节炎临床相关研究展示——
影像相关研究
STRUCTURAL LESIONS: Erosion
A defect in subchondral bone associated with full-thickness loss of the dark appearance of the subchondral cortex at its expected location, with loss of signal on a T1W non-fat-suppressed sequence compared with the normal bright appearance of adjacent bone marrow.
CT
T1W MRI
STIR


EULAR 2020炎性关节炎临床相关研究展示——
影像相关研究
STRUCTURAL LESIONS
T1W
ASAS


研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究
Measurement of radiological joint width is the key in assessing hip involvement in Ankylosing Spondylitis

研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

- SPA 髋关节受累发生率
- 根据临床表现：19 - 36%
  疼痛症状、关节活动障碍等体征……
- 根据放射影像学：9% - 22%
  BASRI-h (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index)
- 结合临床和影像：12.3%

Semin Arthritis Rheum 2011;40:552-558.
Ann Rheum Dis. 2011 Jun 1; 70(6): 973–981.
Korean J Intern Med 2017;32:158-164

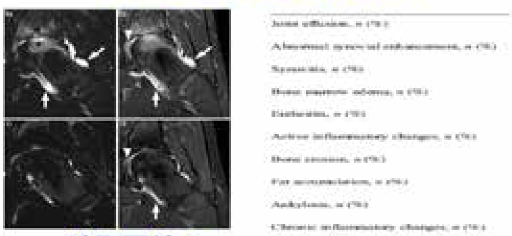
研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

SPA 髋关节受累诊断治疗评估办法

- 临床评估：症状+体征
- 超声：儿童（除外其它疾病）
- 组织学检查：穿刺活检（髓内压力…）
- 放射影像：X线、CT、PET
  （放射性、滞后……）
- MRI：诊断？鉴别诊断？治疗效果评估?

研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

MRI评估SPA 髋关节受累

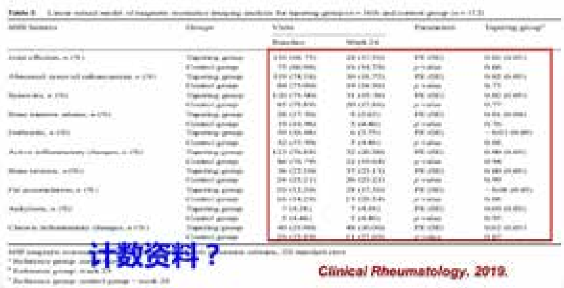


选取图片？

Clinical Rheumatology, 2019.

研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

MRI评估SPA 髋关节受累



计数资料？

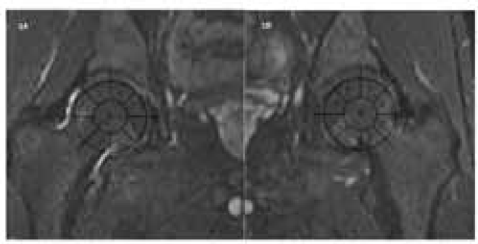
Clinical Rheumatology, 2019.

研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

MRI定量评估髋关节炎

研究内容 炎性关节炎中髋关节受累影像相关研究

MRI定量评估SPA髋关节炎

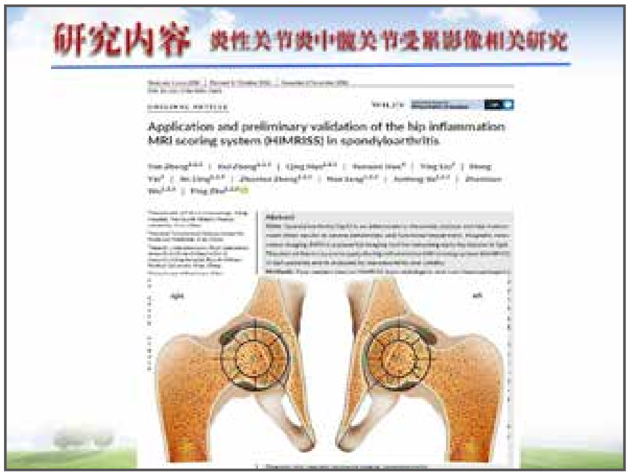


Use of an image overlay to perform the HIMRISS method. The reader opens the MRI in the DICOM viewer with the image overlay running in the background. The reader adjusted the circle to the fine position and size in the most central slice. A: the left hip joint. B: the right hip joint.

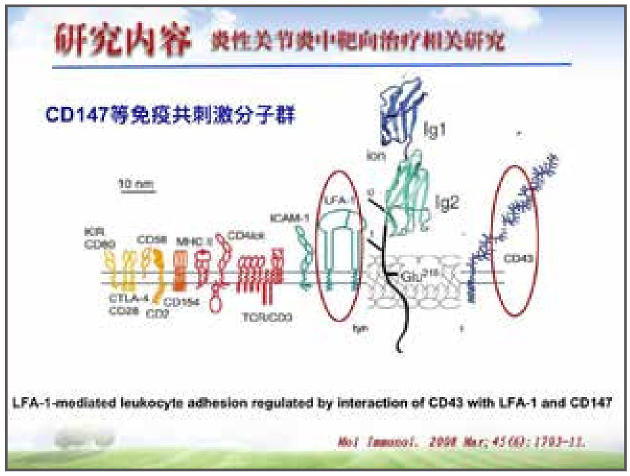
TABLE 4 Pearson correlation coefficient (P value) between HIMRISS and ASDAS, Harris scores, hip joint outcome score

	HIMRISS	ASDAS-ESR	ASDAS-CRP	ESR	CRP	BASDAI	Harris (-)
Sum scores of two hip joints	BML	0.51**	0.59**	0.31*	0.47**	0.29*	0.33*
	Synovitis effusion	0.46*	0.51*	0.1	0.2	0.13	0.26*
	Total score	0.48**	0.67**	0.28*	0.55**	0.31*	0.34*
Scores of one hip from the worse side	BML	0.25*	0.37*	0.08	0.34	0.04	0.13
	Synovitis effusion	0.33*	0.32*	0.17	0.21	0.09	0.15
	Total score	0.42**	0.46**	0.28*	0.43*	0.09	0.21*

The correlation coefficient between Harris and BML/synovitis total score were all negative.
ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BML, bone marrow lesions; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HIMRISS, hip inflammation magnetic resonance imaging scoring system.
*P < 0.1
**P < 0.05




EULAR 2020炎性关节炎临床相关研究展示——
新靶点治疗相关研究
免疫共刺激信号通路相关分子在RA发病中的的作用
自身抗体
T细胞
B细胞


研究内容 炎性关节炎中靶向治疗相关研究
CD147等免疫共刺激分子群
Ig1
Ig2
10 nm
ICAM-1
LFA-1
CD43
KIR
CD80
CD58
MHC II
CTLA-4
CD28
CD2
CD154
TCR/CD3
LFA-1-mediated leukocyte adhesion regulated by interaction of CD43 with LFA-1 and CD147
Mol Immunol. 2008 Mar;45(6):1703-11.

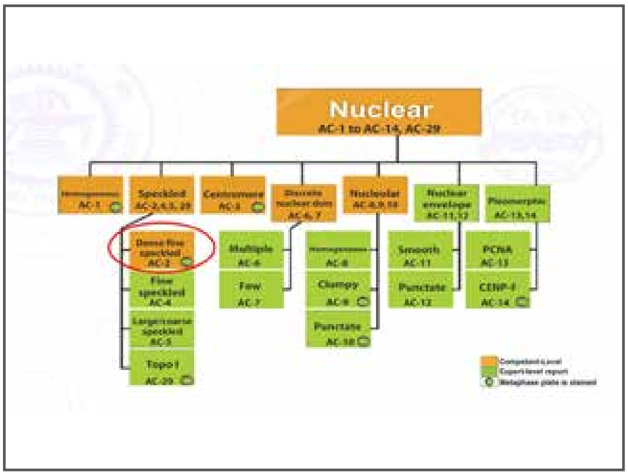

研究内容 炎性关节炎中靶向治疗相关研究
CD147靶向T细胞治疗RA的临床前研究
及CD147mAb的0-1期安全性研究
CD147
CD147mAb
APC
Tm
Th17
RA
Na Guo, etc. Cell Mol Immunol. 2018 Mar 21. (IF:7.551)
Peng Zhao , etc. Clin Rheumatol. 2019 May 14. (IF:2.04)
Regulation of CD147 in APC-induced Th17 responses of RA. Articles in Press.
CD147 critically regulates the formation and function of immunological synapses. Articles in Press.


谢 谢
好读书，不求甚解，每有会意，便欣然忘食。
——东晋 陶渊明《五柳先生传》
五柳先生传

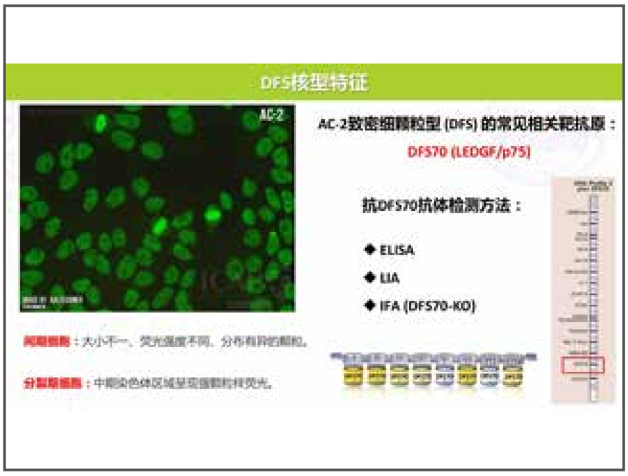
抗DFS70抗体临床意义
及我国多中心研究进展
上海交通大学医学院附属仁济医院
检验科 郑冰
2020.7

主要内容
●AC-2致密细颗粒型 (DFS)
●抗DFS70抗体的临床意义
●我国多中心研究进展

AC-2致密细颗粒型 (DFS)



Nuclear
AC-1 to AC-14, AC-29
Speckled
AC-2,4,5,29
Nucleolar
Nuclear envelope
AC-11,12
Pleomorphic
AC-13,14
Dense fine speckled
AC-2
Fine speckled
AC-4
Large/coarse speckled
AC-5
Topo I
AC-29
Multiple
AC-6
Few
AC-7
AC-8
Clumpy
AC-9
Punctate
AC-10
Smooth
AC-11
Punctate
AC-12
PCNA
AC-13
CENP-F
AC-14

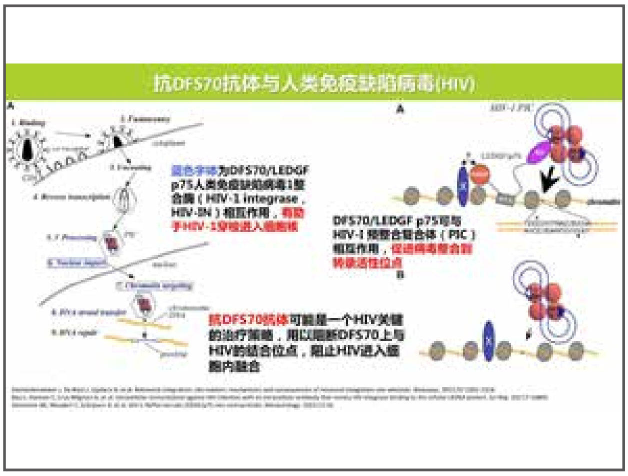


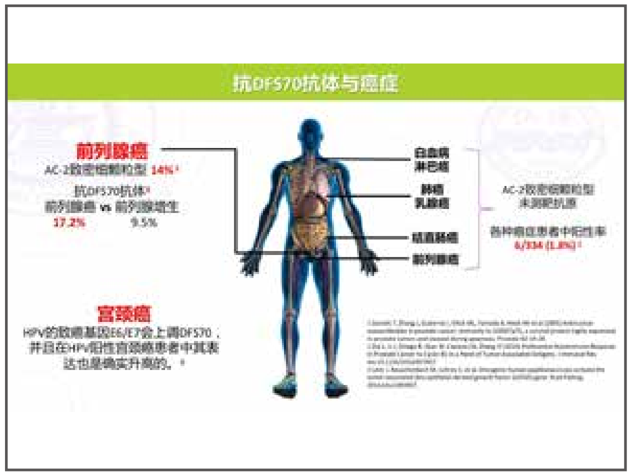
DFS核型特征
AC-2
AC-2致密细颗粒型 (DFS) 的常见相关靶抗原：
DFS70 (LEDGF/p75)
抗DFS70抗体检测方法：
◆ ELISA
◆ LIA
◆ IFA (DFS70-KO)

抗DFS70抗体的临床意义


抗DFS70抗体的临床意义
人类免疫缺陷病毒（HIV-1）
正常体检人群
肿瘤
炎性疾病
系统性自身免疫病


抗DFS70抗体与正常人群
抗DFS70抗体在正常人群中的检出率 0%～21.6% 且年轻女性多见


抗DFS70抗体与人类免疫缺陷病毒(HIV)
蓝色字体为DFS70/LEDGF p75人类免疫缺陷病毒1型合酶（HIV-1 integrase，HIV-IN）相互作用，有助于HIV-1穿梭进入细胞核
DFS70/LEDGF p75可与HIV-1预整合复合体（PIC）相互作用，促进病毒整合到转录活性位点
抗DFS70抗体可能是一个HIV关键的治疗策略，用以阻断DFS70上与HIV的结合位点，阻止HIV进入细胞内融合


抗DFS70抗体与癌症
前列腺癌
AC-2致密细颗粒型 14%
抗DFS70抗体
前列腺癌 vs 前列腺增生
17.2% 9.5%
白血病
淋巴瘤
肺癌
乳腺癌
结直肠癌
前列腺癌
AC-2致密细颗粒型
未测靶抗原
各种癌症患者中阳性率
6/334 (1.8%)
宫颈癌
HPV的致癌基因E6/E7会上调DFS70，并且在HPV阳性宫颈癌患者中其表达也是确实升高的。


抗DFS70抗体与炎性疾病
白内障
非典型性视网膜变性
Vogt-Koyanagi-Harada综合征
DFS70位于ORSC
（毛囊外根鞘细胞）
在斑秃患者中存在一定的病理生理意义
自身免疫性甲状腺炎
16%DFS核型样本被诊断为自身免疫性甲状腺炎


抗DFS70抗体与系统性自身免疫性风湿病(SARD)
1396名SLE患者，抗DFS70抗体的阳性率为2.7%，其中单阳率仅为0.7%。
抗DFS70抗体的总阳性率1.5%
阳性样本均同时存在SSc特异性抗体阳性。
SLE
SSc
SjS
IIM
抗DFS70抗体的总阳性率9.7%
抗DFS70抗体的单阳率1%
抗DFS70抗体的总阳性率3.5%
抗DFS70抗体的单阳率0.9%

抗DFS70抗体与未分化结缔组织病(UCTD)

抗DFS70抗体单阳

抗DFS70抗体可延缓UCTD患者进展为SARD

AC-2－致密细颗粒型（DFS）

常见靶抗原： DFS70（LEDGF / p75）[1,2]

临床相关性： 健康个体或非系统性自身免疫性风湿病(SARD)患者[3]

Note：

- AC-2可协助临床排除SARD ×

DFS70靶抗原阳性+常规ENA阴性=SARD低相关[1,2]

- 抗DFS70抗体除在正常人中出现外，可在不同疾病中检出（过敏性皮炎、哮喘、间质性膀胱炎）
- DFS70以外靶抗原也可引起AC-2核型，并出现于健康人或非SARD患者[4]

我国多中心研究进展

Autoimmun Highlights (2016) 7:8

ORIGINAL ARTICLE

Recognition of the dense fine speckled (DFS) pattern remains challenging: results from an international internet-based survey

Chelsea Bentow · Marvin J. Fritzler · Eckart Mummert · Michael Mahler

致密细颗粒核型(DFS)的判读是一个世界性的问题，并且国内没有可商用的试剂盒。因此，DFS的判读尤为重要。

致密细颗粒核型(DFS)单一核型判读准确率<50%

混合核型判读准确率<10%

研究目标

- 提高不同地区实验室致密细颗粒型(DFS)判读一致性。
- 研究中国人群抗DFS70抗体检出率及临床意义。

研究过程

国内30家使用HEp-2 IFA检测的实验室 → 每家实验室每月将他们判读为AC-2致密细颗粒型(DFS)或像AC-2的血清送至仁济医院，为时3个月。(2019.7-9)

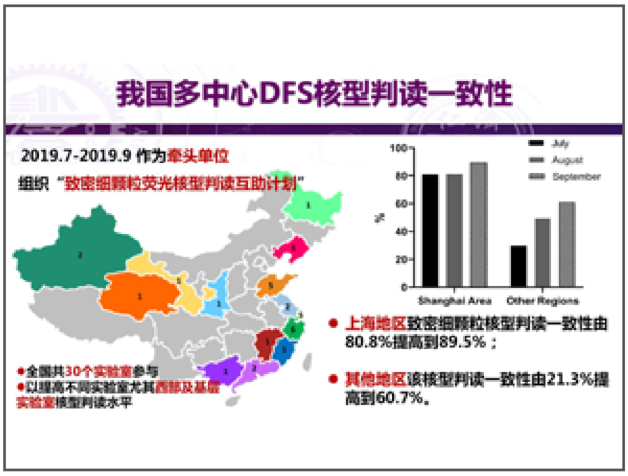
→ 仁济医院重新检测所有血清，并重新进行判读ANA核型。

→ 在研究过程中，每月举行一次视频会议讨论确定所有仁济医院与其他29家实验室不一致的判读核型的结果。

→ 仁济医院使用多种方法学检测所有判读为AC-2致密细颗粒型(DFS)结果的抗DFS70抗体。

→ 将所有抗DFS70抗体的结果反馈给每家实验室。

→ 项目总结与分析



	Routine ANA patient cohort	Healthy population cohort	P value
HEp-2 IIFA, n	21049	4234	-
ANA positive, n (%)	8138 (38.7)	423 (10.0)	0.000
DFS pattern, n (% ¹)	278 (3.40)	33 (8.0)	0.000
Female, n (% ²)	252 (90.6)	17 (51.5)	-
Anti-DFS antibodies			
ELISA	266 (95.7)	30 (90.9)	-
LIA	263 (94.6)	31 (93.9)	-
HEp-2 ELITE	137 (49.3)	11 (33.3)	-

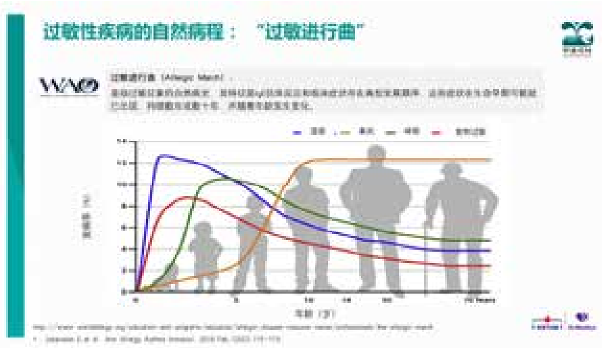

过敏性疾病治疗新进展

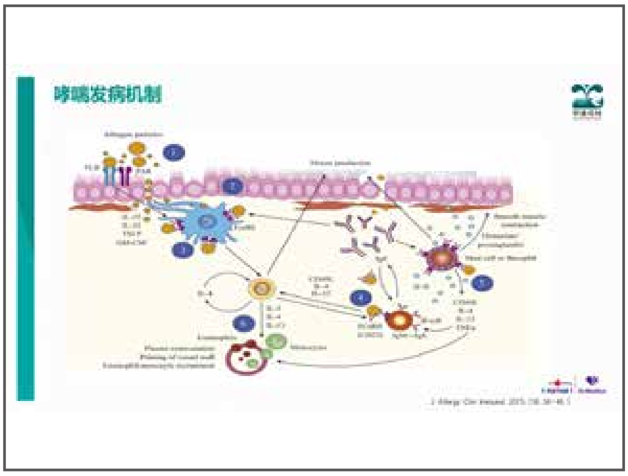

内容概要
CONTENT
过敏性疾病概述

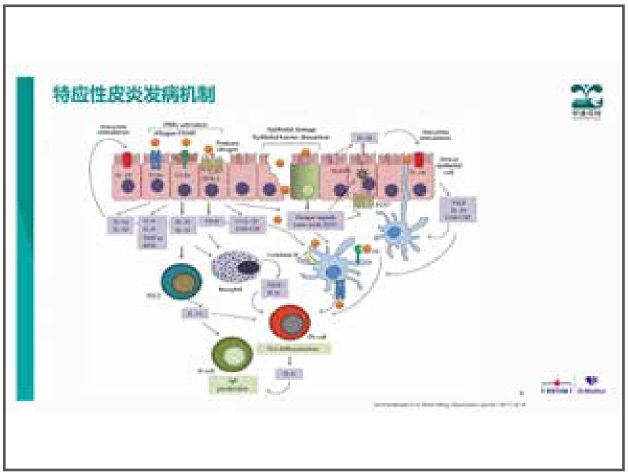

过敏性疾病：21世纪的重大问题
allergic disease
allergic
allergy
health
disease
allergen
WORLD ALLERGY ORGANIZATION
过敏性疾病在世界范围内越来越普遍，且已成为寻求医疗护理的最常见原因。
过敏（Allergy）是21世纪的一个重大问题，而且这一问题日趋严峻。
过敏（Allergy）已被称为21世纪的疾病。

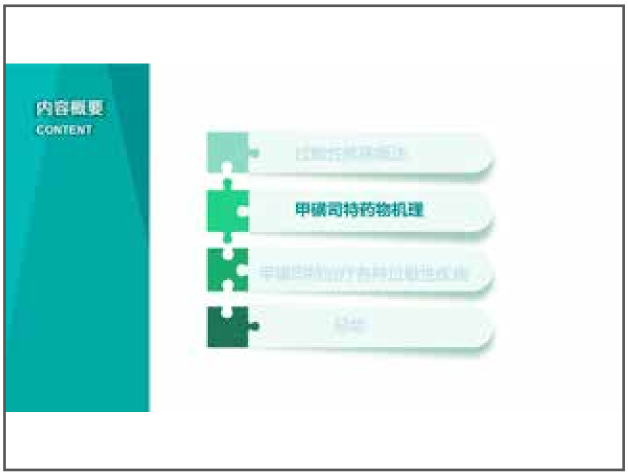

过敏性疾病是常见的慢性疾病之一
总体人口
10%-40%
学龄期儿童
40%-50%


当前中国常见过敏性疾病的流行病学现状
17.6%
过敏性鼻炎
1.24%
过敏性哮喘
12.9%
12个城市
1~7岁儿童
特应性皮炎
2.5%
北京市
<14岁儿童
食物过敏


过敏性疾病的自然病程："过敏进行曲"

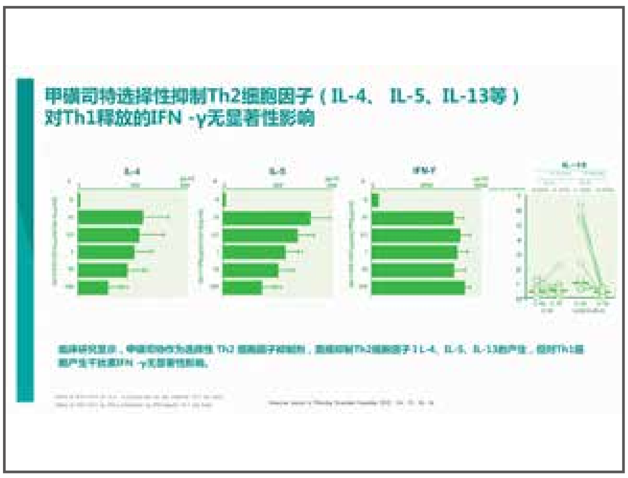

哮喘发病机制

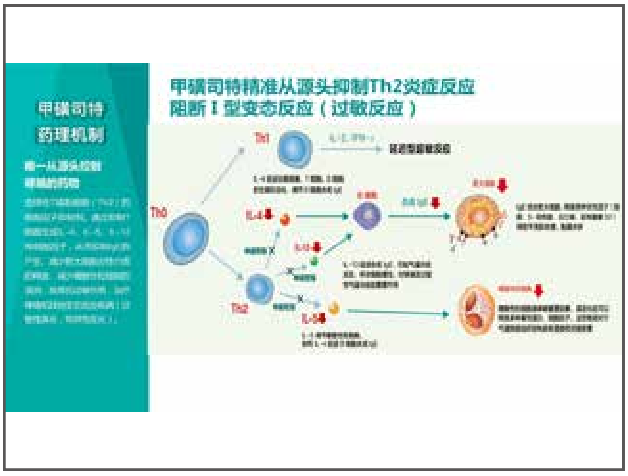

特应性皮炎发病机制

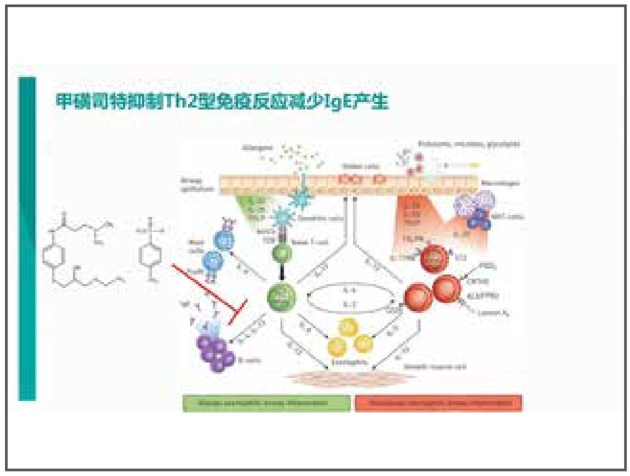

内容概要
CONTENT
甲磺司特药物机理

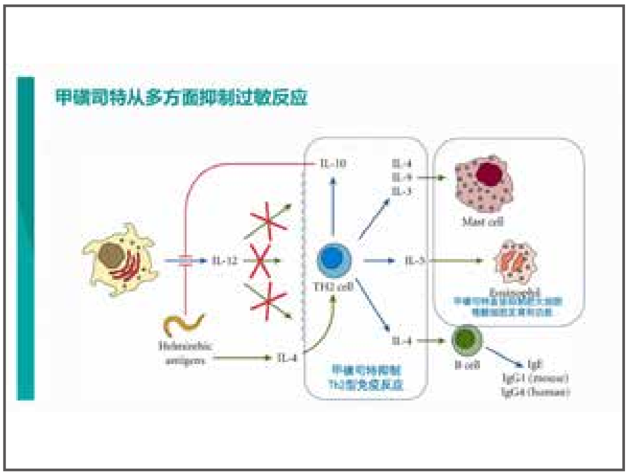

过敏性疾病
治疗新选择
甲磺司特
选择性Th2细胞因子抑制剂

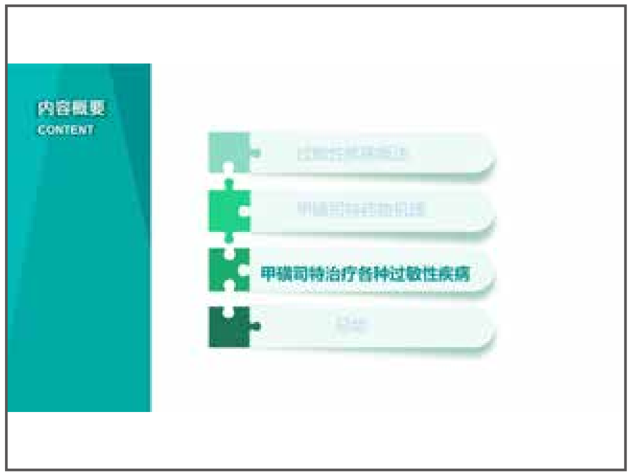

甲磺司特研发历史
1995
2004
2014
2019
2001
2006
2017
2020

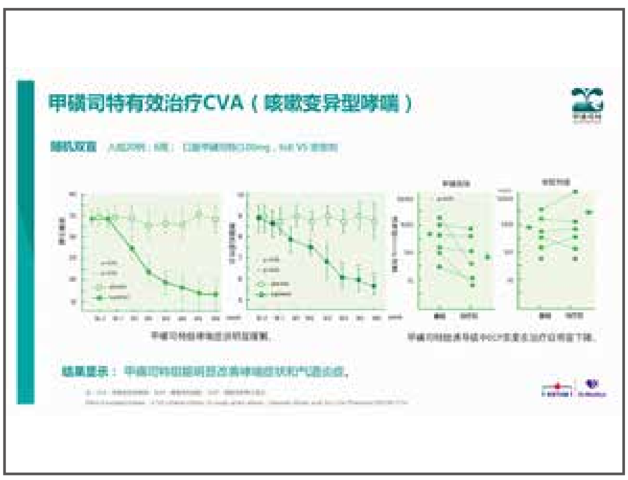

甲磺司特选择性抑制Th2细胞因子（IL-4、 IL-5、IL-13等）
对Th1释放的IFN -γ无显著性影响
IL-4
IL-5
IFN-γ


甲磺司特
药理机制
甲磺司特精准从源头抑制Th2炎症反应
阻断Ⅰ型变态反应（过敏反应）
Th1
Th0
Th2
IL-4
IL-5

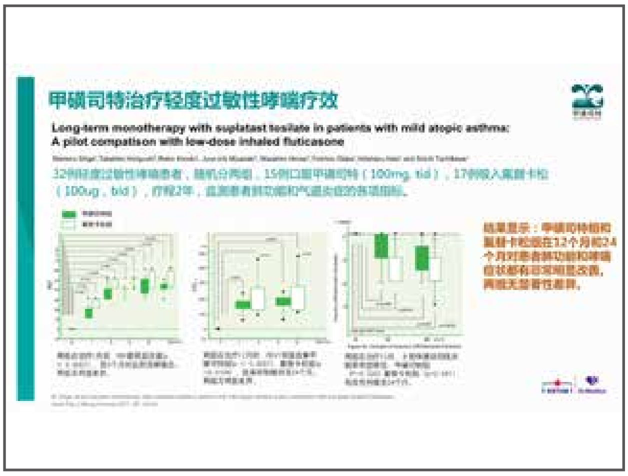

甲磺司特抑制Th2型免疫反应减少IgE产生

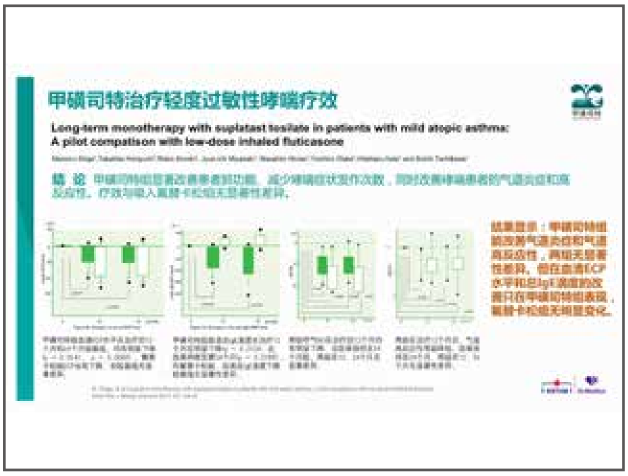

甲磺司特从多方面抑制过敏反应
IL-10
IL-4
IL-9
IL-3
Mast cell
IL-12
TH2 cell
IL-5
Eosinophil
IL-4
B cell
IgE
IgG1 (mouse)
IgG4 (human)
Helminthic antigens
IL-4
甲磺司特抑制
Th2型免疫反应

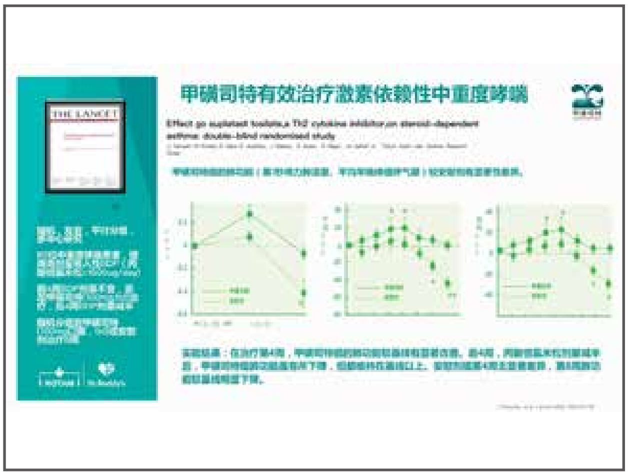

内容概要
CONTENT
甲磺司特治疗各种过敏性疾病

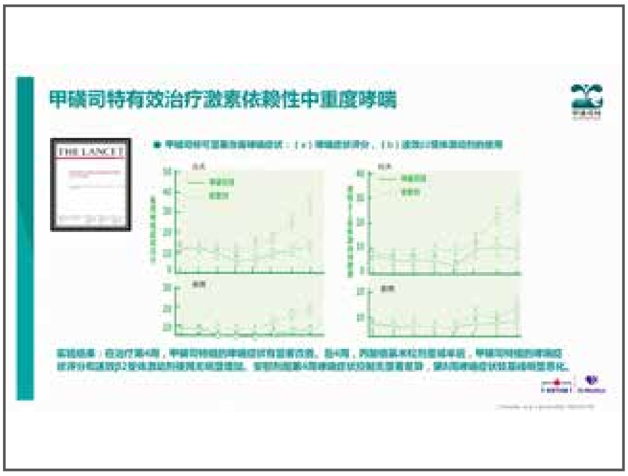

甲磺司特有效治疗CVA（咳嗽变异型哮喘）

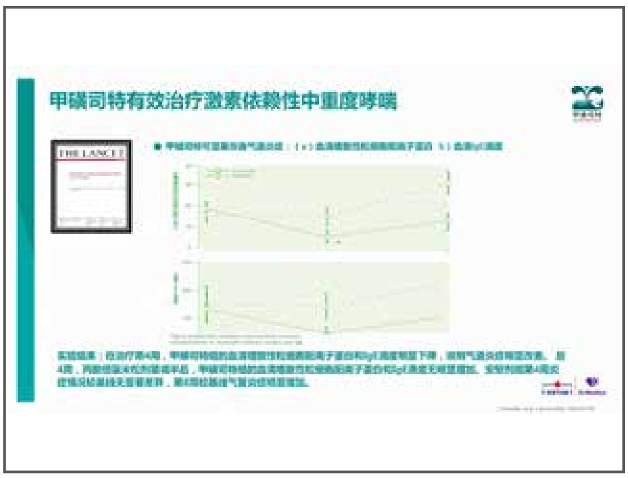

甲磺司特有效治疗CVA（咳嗽变异型哮喘）


甲磺司特治疗轻度过敏性哮喘疗效
Long-term monotherapy with suplatast tosilate in patients with mild atopic asthma:
A pilot comparison with low-dose inhaled fluticasone
32例轻度过敏性哮喘患者，随机分两组，15例口服甲磺司特（100mg, tid），17例吸入氟替卡松（100ug，bid），疗程2年，监测患者肺功能和气道炎症的各项指标。
结果显示：甲磺司特组和氟替卡松组在12个月和24个月对患者肺功能和哮喘症状都有非常明显改善，两组无显著性差异。

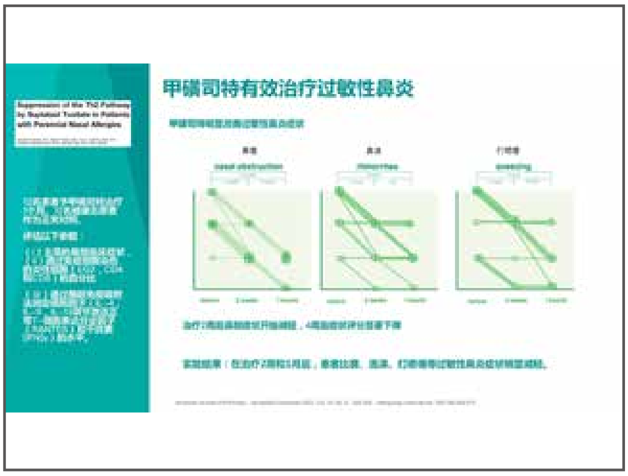

甲磺司特治疗轻度过敏性哮喘疗效
Long-term monotherapy with suplatast tosilate in patients with mild atopic asthma:
A pilot comparison with low-dose inhaled fluticasone

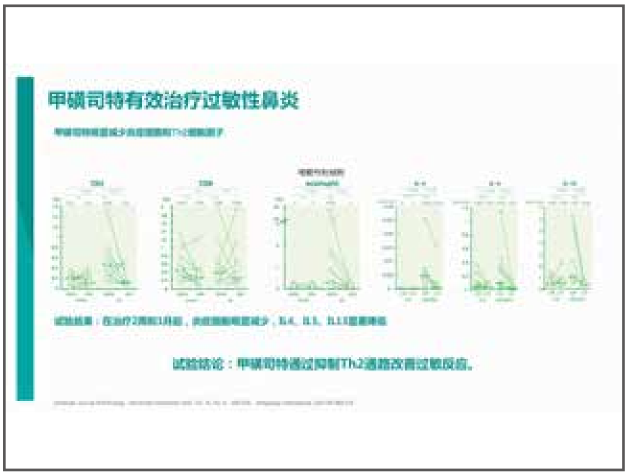

THE LANCET
甲磺司特有效治疗激素依赖性中重度哮喘
Effect go suplatast tosilate,a Th2 cytokine inhibitor,on steroid-dependent asthma: double-blind randomised study


THE LANCET
甲磺司特有效治疗激素依赖性中重度哮喘

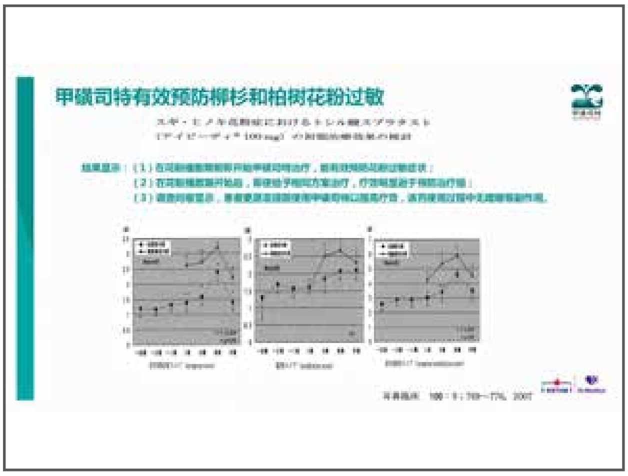

THE LANCET
甲磺司特有效治疗激素依赖性中重度哮喘


甲磺司特有效治疗激素依赖性中重度哮喘
THE LANCET
Effect go suplatast tosilate,a Th2 cytokine inhibitor,on steroid-dependent asthma: double-blind randomised study
结论：
1、激素依赖性中重度哮喘患者加用甲磺司特，可以进一步改善肺功能、控制哮喘症状，改善气道炎症和高反应性。
2、甲磺司特有效治疗激素依赖性中重度哮喘，从而减少激素用量，降低因过量使用激素所带来的用药风险。
3、甲磺司特安全性好，不良反应少。


甲磺司特有效治疗过敏性鼻炎


甲磺司特有效治疗过敏性鼻炎
试验结论：甲磺司特通过抑制Th2通路改善过敏反应。


甲磺司特有效预防柳杉和柏树花粉过敏


甲磺司特有效预防柳杉和柏树花粉过敏


甲磺司特有效治疗特应性皮炎
试验结论：Meta分析结果显示： 合用药不仅可显著改善症状，同时可大幅降低他克莫司用量，且合用组大多数患者最终停用他克莫司软膏，疗效明显优于单用他克莫司。


甲磺司特治疗嗜酸性粒细胞皮炎和肥大细胞增多症

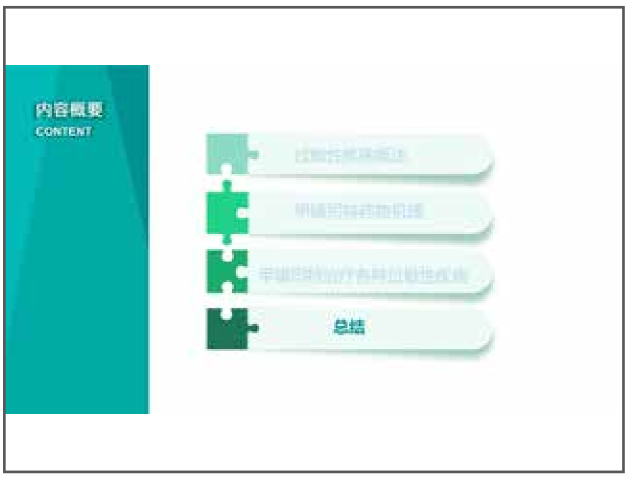

甲磺司特
不良反应
发生率低
安全性好
消化系统
神经系统
血液
过敏
肝脏
泌尿生殖系统
其他


内容概要
CONTENT
指南共识推荐


日本哮喘指南确立甲磺司特显著的治疗地位
Allergology International
日本过敏性鼻炎指南推荐甲磺司特治疗过敏性鼻炎
Allergology International
中国咳嗽指南推荐甲磺司特用于肺癌术后咳嗽
中国过敏性哮喘诊治指南推荐
甲磺司特用于治疗过敏性哮喘


甲磺司特颗粒简明处方资料
适应症
规格
半衰期
5.5小时
用法用量
不良反应
药物相互作用
禁忌


甲磺司特
临床使用
注意事项


内容概要
CONTENT
总结


总 结
1
2
3
4
5


甲磺司特——全球首个选择性Th2细胞因子抑制剂
控制哮喘，上游首选，减少激素，早用早起效
谢谢！

QIANGKE
强克
注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白
Recombinant Human TNF Receptor-IgG Fusion Protein for Injection
T2T*
*:treat-to-target, 达标治疗
适者而优
活动性强直性脊柱炎生物制剂治疗策略
国药准字S20110004
注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白
25mg
赛金生物
简明处方资料
【药品名称】 通用名称：注射用重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白
英文名称：Recombinant Human TNF Receptor-IgG Fusion Protein for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Chongzu Ren Erxing Zhongliuhuaisiyinzi Shouti－Kangti Ronghedanbai
【成 份】 本品每瓶含重组人II型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白、甘露醇、蔗糖和Tris等。
【性 状】 本品为无菌白色冻干粉针剂，加注射用水溶解后为无色澄清、透明液体。
【适 应 症】 本品适用于对常规治疗无效的活动性强直性脊柱炎成年患者。
【规 格】 25mg/瓶，生物活性为2.5×10⁶AU/瓶
【用法用量】 本品需在有诊断强直性脊柱炎经验的专科医生的指导下使用。尚未进行药物相容性研究，禁止将本品与其他药物混合使用。
成 人 推荐剂量为50mg每周一次。注射前每瓶用1毫升灭菌注射用水溶解，溶解后密闭环境可于2~8℃冷藏72小时。
注射部位 本品的注射部位为大腿、腹部和上臂，注射方式为皮下注射。每次在不同部位注射，与前次注射部位至少相距3cm。禁止注射于皮肤柔嫩、瘀伤、发红或发硬部位。
以上信息均为简明处方信息，禁忌、不良反应及其它详细内容请参见完整的药品说明书
药品批准文号：国药准字S20110004
沪药广审（文）第2019060212号
本广告仅供医学药学专业人士阅读
赛金生物
CELGEN BIOPHARMA
地址：上海市浦东新区张江高科技园区春晓路300号
电话：021-50807070
网址：www.celgenpharm.com