

医学参考报

风湿免疫专刊

Rheumatology & Immunology

第十期 NO.10

本期执行主编简介



冯学兵 教授

主任医师、教授、博士研究生导师，现任南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科行政副主任，南京大学风湿免疫研究所副所长。

社会兼职：中华医学会风湿病学分会委员，江苏省医学会风湿病学分会主任委员，中国老年保健医学研究会风湿免疫分会常务委员，中国整形美容协会干细胞研究与应用分会常务理事，江苏省医师协会风湿免疫科医师分会候任会长。

以系统性红斑狼疮为主要研究对象，发表SCI论文80余篇，H指数32，获国家自然科学基金面上项目资助5项，主持国家重点研发计划政府间专项1项。

导读

间充质干细胞治疗重症 COVID-19 **2版**

脂肪来源的间充质干细胞治疗骨关节炎的安全性和有效性 **4版**

外分泌腺再生改造原生胰腺治疗糖尿病小鼠模型 **6版**

聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的微针用于创面治疗 **8版**

广告

乐尔® 硫酸羟氯喹片

经典的DMARDs药物
——缤纷快乐，一路有您

上海医药集团股份有限公司
上海医药集团股份有限公司
地址：上海浦东新区川沙新镇川沙路1000号
邮编：201201 电话：021-51503888
网址：www.shenyao.com.cn

国际品牌，学术盛宴 第十四届“类风湿关节炎国际论坛”召开

第十四届类风湿关节炎国际论坛（IFRA）以“线上线下相结合”的形式，于2022年9月16—18日在北京成功举办。本届大会继续秉承“聚焦进展、注重临床、共享规范”的主题，来自中国、美国、英国、德国、日本、荷兰、瑞典等国家地区的专家学者齐聚一堂。讲者均为国际一流的风湿病及免疫学专家，就类风湿关节炎（RA）发病机制及诊疗最新进展进行了高水平的学术交流。

类风湿关节炎国际论坛创办于2009年，由北京大学人民医院栗占国教授、瑞典卡罗琳斯卡医学院 Lars Klareskog 教授和日本东京大学 Kazuhiko Yamamoto 教授共同担任主席，至今已成功举办14届，是风湿免疫界的国际年度盛会。开幕式由大会主席栗占国教授、赵岩教授和 Yamamoto 教授分别致辞，对大会的召开表示祝贺，对各位专家及参会的同仁表示热烈欢迎和衷心感谢。随后，国内外风湿领域的专家学者们进行了精彩纷呈的汇报，内容新颖独特，分享了各自领域的前沿研究进展。学术交流环节中，学者们积极提问，和各位专家大咖互动，分享风湿领域的新技术和新理念，对当前的热点话题进行激烈探讨，学术氛围浓厚。最后，郭建萍教授进行大会总结，对此次论坛的精彩内容进行了回顾，并宣布第十五届类风湿关节炎国际论坛拟定于2023年9月15—17日在北京召开。

本次大会设立了“类风湿关节炎专家共话”和“识风论骨—欧蒙月月 RA 专场交流会”两个会前专题会。大会主场共邀请风湿病和免疫学领域30多位国内外著名专家就 RA 领域重要创新研究成果进行了专题报告，包括卡罗琳斯卡学院 L. Klareskog 教授、美国医学科学院院士 M. Kaplan 教授、《凯利风湿病学》主编 G. Firestein 教授、哈佛大学 M. Brenner 教授、斯坦福大学 C. Weyand 教授、EULAR 前主席和 Ann Rheum Dis 主编 J. Smolen 教授、两位 APLAR 前主席栗占国教授和 K. Yamamoto 教授，以及风湿病学界多位知名教授 M. Holers、G. Schett、C. Pitzalis、T. Huizinga、A. Helm、H. Bang、M. Yan、何菁、张焯、梁瑞安、苏茵、孙尔维、穆荣、于清宏、



徐沪济、刘毅、张志毅、杨月、李茹和戴冽。此外，国内多名风湿病专家担任了本次大会的主持嘉宾，包括贾园、李梦涛、李春、张奉春、李玉慧、刘升云、程永静、郭建萍、张卓莉、叶霜、周云杉、曾小峰、胡凡磊、孙凌云、姚海红、朱平、孙晓麟、杨程德、赵金霞、王国春、刘田、刘燕鹰、林进、张学武、叶华和刘翔教授。

本次会议以线下论坛和线上互联网直播的方式举行，众多风湿病及免疫学研究领域的学者都积极参与会议当中，共襄此次学术盛会，整个会议累计直播和转播在线参会人数高达212万人次。本届论坛聚焦国际风湿病研究领域新成果、新技术和新疗法，围绕 RA 发病的分子机制、遗传学研究、免疫代谢、微生物与免疫、抗原修饰等基础研究热点，以及 RA 临床前期特征、RA 风险因素、血清标志物、难治性及晚期 RA 治疗、精准治疗等临床研究热点，致力于推动国内外学者的学术互动和交流，为风湿疾病的诊疗开拓全球化视角，为学科的发展提供了一个百家争鸣的学术合作平台。（唐蕴菡报道）

RA 临床前研究及预防篇

来自美国科罗拉多大学医学院的 Michael Holers 教授以“临床前期 RA 亚型及致病机制”为题，利用 SERA（Studying the Multiple Factors that Drive the Initiation and Development of Seropositive RA）研究队列，分别从肺、肠道和口腔黏膜免疫的角度进行了系列研究。研究发现，RA 风险个体与 RA 患者肺脏中的 IgA 型 CCP3 抗体水平相似，补体/细胞因子激活可通过 NETs Cit-H3 的产生诱导肺脏局部产生 ACPA。另外，研究发现抗体阳性的 RA 风险个体外周血的浆母细胞类型会显著向 IgA 偏移；IgA/IgG 双阳性浆母细胞产生的抗体与一些肠道菌存在相互作用，并且来自 RA 风险

个体的肠道菌可引起免疫应答及诱发无菌小鼠的关节炎。此外，研究发现临床前阶段血清 IgG-EA（EBV 早期抗原）抗体水平升高对个体发展为 RA 具有重要提示意义。通过与早期 RA 患者和抗体阴性对照个体对比，发现 RA 风险个体总瓜氨酸化抗原和 CILP（Cartilage Intermediate layer Protein）反应性 T 细胞均明显升高，尤其是 Th17.1 CILP 反应性 T 细胞的升高尤为显著。Holers 教授从多角度全方位阐述了临床前 RA 的发病机制，为临床前 RA 的研究提供了新思路，并为其临床干预提供了理论依据。（王平报道）

瑞典卡罗琳斯卡医学院的 Lars Klareskog 教授分享了职业暴露、风险基因等多种危险因素促进早期类风湿关节炎（early RA, ERA）发生发展的重要作用。Lars Klareskog 教授认为，环境因素会诱导免疫系统的异常激活，例如吸烟和职业暴露相结合，可能诱发肺部黏膜免疫反

应产生自身抗体 ACPA 与 RF，进而发展为 ERA。从肺泡灌洗液中分离出的自身抗原特异性 B 细胞，经 BCR 测序获得重链和轻链信息，进而合成相关自身抗体并检测其对瓜氨酸化抗原的反应性，用于探究不同自身抗原特异性 B 细胞在 ERA 中的作用。（冯瑞玲报道）

来自荷兰莱顿大学的 Annette van der Helm-Van Mil 教授通过一个临床试验阐述了预防 RA，从而改变疾病病程的可行性。Annette van der Helm - Van Mil 教授首先科普了 RA 的流行病学特征及预防疾病发生的关键时间点。接着，她介绍了一项随机双盲安慰剂对照试验。将 236 例可能发展为 RA 及亚临床关节炎的成年患者随机分为两组：试验组肌肉注射糖皮质激素和口服甲氨蝶呤治疗 1 年，对照组进行安慰剂治疗 1 年。疗程结束后继续随访 1 年，关注临床关节炎的发展情况。与对照组相比，试验组的关节疼痛、晨僵、MRI 检测的关节炎得到显著持续改善。两组严重不良事件数量相同，这说明了甲氨蝶呤为治疗 RA 的基石，在关节炎症状前期和亚临床炎症阶段开始使用，虽然不能阻止临床关节炎的发展，但改善了疾病的病程。这项研究对未来控制 RA 的发展提供了新的思路。（李依敏报道）

本次会议其他报道见第 9 版和第 10 版

【据《Nature》2021年9月报道】题：间充质干细胞治疗重症 COVID-19（中国人民解放军总医院第五医学中心传染病科，国家传染病临床研究中心 作者石磊等）

间充质干细胞（MSCs）具有调控炎症反应及促进肺损伤修复的免疫调节和细胞再生的重要作用，被视为是治疗重症 COVID-19 的新希望。一系列现有的临床试验研究结果也表明，MSCs 治疗不仅可以显著减轻患者的肺部损害，还能在提供安全和良好的免疫耐受的情况下，促进患者的康复。

一、治疗原理

1. 重症 COVID-19 的病理特征

中国首次从死于重症 COVID-19 患者的肺部观察到，以弥漫性细胞性纤维黏液渗出的肺泡损伤，以及急性呼吸窘迫综合征（ARDS）为主要特征的病理改变。同时，死者的双肺还有淋巴细胞为主的间质性单个核细胞炎症浸润，肺泡内可见核仁明显，胞质呈两亲性颗粒状，大核呈病毒性细胞样变的多核合胞细胞。免疫炎症谱显示，自然杀伤（NK）细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的比例明显下降，T 细胞的迁移能力和急性炎症反应明显增加，幼稚 T 细胞、树突状细胞的比例减少而干扰素 γ （IFN- γ ）的表达谱却升高， γ δ T 细胞、NK 细胞和 CD16⁺ 单核细胞显著活化。

2. MSCs 治疗的免疫调控机制

从脐带、脂肪组织、骨髓和骨髓等多种来源的非造血细胞中分离的 MSCs，通过分泌肝细胞生长因子、血管内皮生长因子和角蛋白生长因子来促进 II

间充质干细胞治疗重症 COVID-19

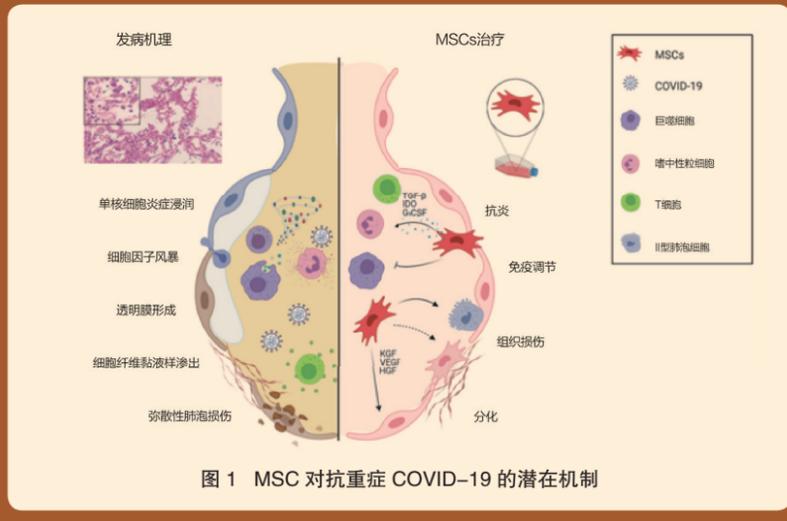


图 1 MSC 对抗重症 COVID-19 的潜在机制

型肺泡上皮细胞再生。受趋化因子的作用，MSCs 可迁移至炎症部位，并通过直接接触和旁分泌作用，起到调节 NK 细胞、树突状细胞、B 细胞、T 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞等多种免疫细胞的作用。其中，吡咯啉 2,3-双加氧酶、转化生长因子 β 、人类白细胞抗原异构体和前列腺素 E2 已被确定为参与调节的主要效应物质。而 MSCs 有助于肺损伤修复，抑制炎症反应，延缓肺纤维化的特征，为危重症 COVID-19 患者的治疗提供了新的机遇。截至目前，研究者们也已在对动物模型和人体的研究中，观察到了 MSCs 可减轻肺部病变及抑制感染炎症的确切证据。（图 1）

二、研究进展

1. I 期临床试验

相关研究数据表明，接受静脉输注 MSCs 的重症 COVID-19 患者的耐受性和安全性良好。大剂量的 MSCs（ 200×10^6 个细胞）输注治疗及来自异体的 MSC 中的外泌体也已被证实对 COVID-19 患者有效。此外，接受 MSCs 治疗的患者出院时肺部损伤（Murray 评分）明显降低，出院时的存活率更高，肺功能恢复也更好。

2. II 期临床试验

针对 COVID-19 患者的随机、双盲、安慰剂对照的一项 II 期试验结果显示，静脉输注脐带来源的 MSCs（UC-MSC）可明显改善肺部病变体积，且 MSCs 组的 6 分钟步行距离也较安慰剂组增加，不良事件

和严重不良事件的发生率无差异。另一项双盲、随机、对照试验发现，输注 UC-MSC 的患者在第 6 天时，炎症细胞因子水平显著下降，此外，COVID-19 引起的 ARDS 患者的生存率被明显改善。以上研究数据表明，MSCs 药物治疗与生存率的明显改善有关，且没有严重不良事件。

三、面临挑战

MSCs 治疗的主要挑战之一是需要更多长期随访的多队列、随机、对照的临床试验来进一步评估患者肺纤维化的疗效。考虑到临床应用方案将直接影响治疗效果，包括输注的 MSCs 的类型、细胞活力（新鲜或冷冻），给药方案（剂量、间隔和周期），给药途径，以及针对 COVID-19 疾病的特定阶段，因此，MSCs 产品及其临床应用方案的规范化也亟待完善。而已公布的大量疗效和高耐受性的初步证据也证实，在未来的几年里，需要进行更大规模和阶梯式分层的 III 期临床试验。此外，在动物模型中，MSCs 在动物体内的进一步衍变，以及与免疫炎症微环境之间相互作用的机制也亟待阐明。

四、未来应对

MSCs 治疗重症 COVID-19 充满了机遇，同样，也面临着诸多挑战。从目前的研究数据来看，MSCs 治疗或是改善重症 COVID-19 患者全身炎症风暴、促进肺组织恢复及降低死亡率的最佳选择，但为了进一步评估 MSCs 疗效和相关机制，仍急需进行 III 期临床试验。随着 MSCs 疗法的发展，其他感染性疾病所致的肺部损伤，如创伤后 ARDS、肺部 GVHD 等以免疫炎症反应为特征的疾病都将能得到更好的转归。（刘舒 编译）

受鱼卵启发的干细胞微胶囊用于炎性肠病治疗

【据《PNAS》2021年9月报道】题：受鱼卵启发的干细胞微胶囊用于炎性肠病治疗（南京大学医学院附属鼓楼医院作者陈国璞等）

在该研究中，受鱼卵自然孵育机制的启发，提出了一种具有胚胎样结构和湿性黏附能力的微流控间充质干细胞（MSCs）微胶囊用于炎性肠病（IBD）治疗。微流控技术可稳定制备微胶囊，将 MSCs 封装在半透免疫隔离膜中用于疾病治疗。然而，由于缺乏壳体设计，目前的微胶囊大多难以在靶向部位固定以

保持有效的治疗效果。此外，如何为微胶囊内的 MSCs 增殖提供足够的营养供给也是一个挑战。相比之下，自然界中的鱼卵，如亚洲鲤鱼，已经进化出一种独特的生理结构来维持物种延续。这些鱼卵的核壳结构可以保护内核免受外界恶劣环境的伤害，鱼卵壳表面具有黏附物质可以使它们固定在水下物体上不容易被水流冲走，从而提高鱼卵存活率。更重要的是，这些鱼卵中含有丰富的营养物质，可以帮助鱼卵发育成鱼类。然而，仿生构建鱼卵样多功能微胶囊用于包裹

MSCs 的研究尚未开展。

该研究采用静电场驱动同轴微流控制备具有免疫隔离、湿性黏附和富含营养物质的微胶囊用于包裹 MSCs 以治疗炎性肠病。静电驱动微流控系统可以在无油相中包裹 MSCs，从而维持细胞的生物活性。采用能快速离子交联的海藻酸盐（Alg）和能可见光固化的聚赖氨酸接枝甲基丙烯酸酯（EPLMA）/多巴胺接枝甲基丙烯酸酯（DMA）制备了微胶囊的双网络壳层。并将分散了 MSCs 的鱼卵蛋白溶液包裹在壳内。

该研究表明，这种具备核壳结构的微胶囊在植入体内后可以将 MSCs 与免疫细胞相隔离；内核的鱼卵蛋白可以为 MSCs 的存活和增殖提供充足的营养；此外，壳层内湿性黏附物质 EPLMA/DMA（EPDMA）可使干细胞微胶囊在注射入腹腔后固定在肠道表面。这种鱼卵启发的微胶囊能延长 MSCs 在 IBD 小鼠体内的细胞半衰期，调节免疫失衡，缓解疾病进程。鱼卵启发的干细胞微胶囊在 IBD 治疗中具有潜在应用价值，并有望治疗其他疾病。（陈国璞 赵远锦 编译）

医学参考报

理事长兼总编辑：巴德年
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等
理事会秘书长：周赞
社长：魏海明
副社长：吕春雷
副社长：周赞

社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055
总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

风湿免疫专刊

主 编：栗占国	刘升云	齐文成	孙尔维	孙红胜	李 芹	李 挺
顾 问：伍沪生 张春春 顾越英	李 茹	李 洋	李小霞	李忆农	李占全	李胜光
副 主 编：（按姓氏笔画排序）	李振彬	李梦涛	李彩凤	李彩萍	李鸿斌	杨旭燕
苏 茵 张志毅	杨岫岩	杨念生	吴振彪	何 岚	何东仪	沈海丽
曾小峰 鲍春德	张 岩	张 育	张风肖	张莉芸	陈进伟	陈海英
常 务 编 委：（按姓氏笔画排序）	林 禾	林 进	林 玲	竺 红	周 彬	郑 毅
王 轶 王吉波 王国春	赵 铨	胡绍先	段新旺	侯 勇	施春花	姜林娣
左晓霞 毕黎琦 刘 毅 李小峰 李向培	袁国华	贾俊峰	柴克霞	崔刘福	董凌莉	鲁 静
李兴福 杨程德 肖卫国 吴华香 张 晓	靳洪涛	路跃武	詹 锋	管剑龙	戴 冽	戴生明
张 烜 张缪佳 赵丽君 赵东宝 陶 怡	魏 蔚					
编 委：（按姓氏笔画排序）						
方勇飞 厉小梅 石柱秀 帅宗文 叶 霜 田新平	于清宏 王永福 王晓非					
白玛央金 冯学兵 吕良敏 吕昭萍 朱 剑 向 阳						

本期执行主编：冯学兵
主编助理：李 茹 李 静
编辑部主任：丛阿鹏
投稿邮箱：c011402@126.com

异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识

【据《Chin J Rheumatol》2022年1月报道】题：异体间充质干细胞治疗系统性红斑狼疮专家共识（作者中华医学会风湿病学分会）

一、系统性红斑狼疮的治疗现状

系统性红斑狼疮（SLE）是一种好发于育龄期女性的自身免疫病，以累及多脏器、产生自身抗体和免疫复合物为特征。发病机制复杂，目前认为在遗传易感的基础上，环境因素如感染、紫外线等促发免疫系统功能紊乱导致自身耐受丧失。虽然糖皮质激素和免疫抑制剂以及多种生物制剂的应用已经使SLE患者的长期预后显著改善，但仍不能很好地满足SLE患者的治疗需求，有必要寻找更有效、更安全的新疗法。

二、间充质干细胞治疗SLE的科学依据

SLE存在间充质干细胞（MSC）的异常，狼疮模型小鼠和SLE患者的MSC表现为增殖和分化能力降低，分泌TGF- β 、IL-6与IL-7等显著减少，抑制T和B细胞增殖、浆细胞分化的能力下降，多个信号通路的调控基因均存在异常。

异体MSC的治疗机制可能包括以下几个方面：抑制狼疮T细胞的G1/S期转化和增殖，促进Treg、抑制Th17细胞的生成来间接调控T细胞功能；吞噬凋亡细胞并诱导免疫抑制；促进狼疮患者外周血耐受性CD1c⁺树突状细胞增殖并抑制其凋亡；通过基质金属蛋白酶剪切修饰自分泌的CCL2而抑制B细胞活化；通过分泌IL-6促进狼疮巨噬细胞上调CD206及增强其吞噬功能；MSC归巢增加、靶向分化、修复受损组织。

三、临床级MSC的质量标准

输注细胞必须符合国际细胞治疗协会对MSC的鉴定标准：贴壁生长；CD73、CD90、CD105表达阳性，阳性率应 $\geq 95\%$ ；CD11b、CD14、CD19、CD34、CD45、CD79a及HLA-DR表达阴性，阳性率应 $\leq 2\%$ ；具备成脂肪、

成骨、成软骨分化能力。输注前MSC活率应 $\geq 92\%$ ，细菌内毒素应 < 0.5 EU/ml，微生物检测阴性。

四、MSC治疗SLE的推荐意见

1. 异体MSC治疗SLE

MSC功能紊乱参与SLE的发生发展。SLE患者骨髓MSC体外增殖和分化能力缺陷，细胞生长缓慢，易衰老，细胞骨架异常，多种基因及蛋白表达异常，表明SLE患者自体骨髓MSC存在结构及功能异常。因此，推荐使用正常的异体MSC治疗SLE。

2. 适应证

异体MSC对难治性SLE患者的治疗安全有效，尤其对狼疮性肾炎、血液系统损害、皮肤溃疡、弥漫性肺泡出血等合并症疗效显著。因此，中重度SLE，尤其是有肾脏、血液、肺脏、皮肤等器官累及的活动性SLE患者，是异体MSC治疗的适应证。

3. MSC的来源

在治疗SLE的临床研究中，多采用脐带或异体骨髓来源MSC。骨髓或脐带来源MSC治疗难治性重症SLE患者的长期疗效相当。脐带来源充足、取材方便、易于大量制备、不涉及伦理问题，所以目前推荐脐带来源的MSC作为临床治疗细胞。

4. MSC输注的细胞数

一次与多次MSC输注治疗在改善狼疮小鼠的蛋白尿、肾脏病理及免疫学指标方面无明显差异。狼疮患者分别接受一次与两次的MSC输注治疗（ 1×10^6 /kg体重/次），平均随访26个月后两组患者生存率、临床缓解率、复发率、SLEDAI评分、血清白蛋白、补体及抗双链DNA抗体改善方面均无显著差异。所以，异体MSC单次输注治疗SLE即可取得疗效，MSC输注剂量推荐为每次（ $1 \sim 2$ ） $\times 10^6$ /kg。

5. MSC的输注途径

MSC可局部注射治疗疾病，如门静脉注射治疗终末期肝病、冠状动脉注射治疗缺血性心脏病、瘘管内注射治疗

炎性肠病相关的窦道/瘘管等。但由于SLE本身是全身性疾病，因此推荐MSC经外周静脉输注。

6. MSC输注前预处理

有尝试在输注脐带MSC前给予环磷酰胺（CTX）50 mg/kg预处理，但获得的疗效不能完全排除CTX的治疗作用。另外，大剂量CTX预处理会增加重症SLE患者并发症发生的风险，且疗效未优于非预处理组。因此，MSC治疗前不推荐CTX预处理。

7. MSC输注时的管理

MSC细胞悬液制备完毕后应避光储存在 $2 \sim 8^\circ\text{C}$ ，一般在 $8 \sim 12$ h内输注完毕。建议在输注开始 $5 \sim 10$ min内的滴注速度以每分钟不超过2 ml为宜，随后逐渐加速至每分钟4 ml，在 $30 \sim 60$ min输注完毕。输注过程应严密监测呼吸、脉搏、血压、血氧饱和度等变化。为预防不良反应发生，建议MSC输注前静脉推注地塞米松5 mg。

8. MSC输注的合并用药

建议异体MSC输注前一天服用阿司匹林或硫酸氢氯吡格雷（75 ~ 100 mg/d），连用2周（长期预防使用者例外，有出血倾向者慎用），以预防可能的血栓事件发生。

虽然糖皮质激素类药物会抑制MSC分泌细胞因子及归巢相关分子等，但对免疫调控因子表达的影响并不明显，其他免疫抑制剂如硫酸羟氯喹、环孢素A、霉酚酸酯、他克莫司等对MSC功能影响较小。因此，MSC输注后无须停用激素及免疫抑制剂。

9. MSC治疗SLE病情缓解后复发的治疗

MSC治疗后狼疮性肾炎患者9个月及12个月的复发率分别为12.5%及16.7%。血清白蛋白和补体水平升高，在6个月达到峰值，MSC治疗缓解6个月后部分患者病情可能复发，复发患者可以重复输注MSC治疗。

10. MSC对SLE合并其他自身免疫病的治疗

异体MSC治疗干燥综合征、类风

湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎等其他自身免疫病同样有效。因此，SLE合并其他自身免疫病可以用MSC治疗。

11. MSC对SLE合并感染的治疗

MSC有抗菌和抗病毒作用。脓毒血症患者输注MSC有良好的安全性，且MSC治疗COVID-19病毒引起的重症肺炎亦安全有效，可通过抑制细胞因子风暴和促进内源性修复来防止肺纤维化。因此，活动性SLE患者合并病毒、细菌和真菌等病原体急性感染，不是异体MSC治疗的禁忌证。可在积极控制感染的同时行MSC治疗。

12. 其他注意事项

（1）由于MSC低表达MHC I类分子，不表达MHC II类分子，免疫原性低。因此，临床使用前无须进行配型。

（2）儿童和老年患者不是MSC治疗的禁忌。

（3）重度肺动脉高压（ > 70 mmHg）患者不推荐使用MSC治疗。轻、中度肺动脉高压患者如果合并严重的心肺功能不全，不推荐MSC治疗。

（4）由于目前缺乏MSC在孕妇和哺乳期患者中的临床研究数据，暂不建议妊娠及哺乳期SLE患者使用MSC治疗。

（5）尽管已发现MSC在乳腺癌、骨肉瘤和卵巢癌中有抗肿瘤作用，但亦有研究证实其可促进肿瘤血管生成和转移过程。因此，目前不推荐MSC用于治疗肿瘤患者。

五、结语

MSC治疗大大提高了SLE患者的疗效，改善了SLE患者的生存质量和预后，但仍缺乏前瞻性的RCT研究。至今在clinicaltrials.gov上已注册了多项关于MSC治疗SLE的临床研究，亟待这些RCT研究的结果来进一步证实异体MSC治疗SLE的疗效。相信在不久的将来MSC能早日开发成治疗SLE的新药，为SLE治疗开辟新的疗法，为人类健康做出贡献。

（梁军 编译）

抗CD19 CAR-T细胞治疗难治性系统性红斑狼疮

【据《Nat Med》2022年10月报道】题：抗CD19 CAR-T细胞治疗难治性系统性红斑狼疮（德国弗里德里希-亚历山大 埃尔朗根-纽伦堡大学和爱尔兰根大学 作者 Andreas Mackensen 和 Fabian Müller 等）

系统性红斑狼疮（SLE）是一种以适应性免疫系统激活、抗双链DNA自身抗体形成和器官炎症为特征的危及生命的自身免疫性疾病。尽管SLE的治疗取得了重大进展，但一些患者对目前最先进的治疗方法没有反应，仍面临器官衰竭甚至死亡的高风险。迄今为

止，SLE还没有可靠的策略来实现无药物缓解甚至治愈。此研究评估了CD19 CAR-T细胞治疗在5例难治性SLE患者中的耐受性和疗效。

5例SLE患者（4例女性和1例男性）年龄为22（6）岁[中位数（范围）]，病程为4（8）年，SLE疾病活动指数（SLEDAI）评分为16（8），并且对多种免疫抑制剂治疗抵抗，接受了嵌合抗原受体（CAR）T细胞的同情用药治疗。

用慢病毒抗CD19 CAR载体转导SLE患者的自体T细胞，扩增后再以每

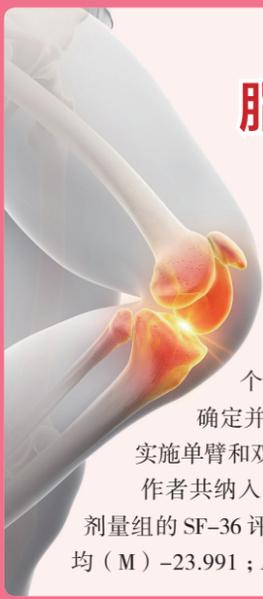
千克体重 1×10^6 个CAR-T细胞的剂量重新注入经氟达拉滨和环磷酰胺治疗导致免疫系统衰竭的患者体内。随后CAR-T细胞在患者体内扩增，引起B细胞严重耗竭，观察临床症状和实验室参数变化。

结果显示，5例患者在3个月后均达到了DORIS缓解标准，且3个月后的SLEDAI评分为0（2）。对患者在基线和3个月随访时自身抗体谱的深入分析证实了所有患者血清转化，抗dsDNA抗体消失，并且其他SLE相关抗体水平全面下降。尽管在CAR-T细

胞治疗后110（ ± 32 ）天观察到B细胞重建，但在停用任何SLE相关药物的情况下，对患者的长期随访中未观察到SLE复发，并且再次出现的B细胞是表达非类别转换受体的幼稚B细胞。5例患者对CAR-T细胞治疗耐受性良好，没有或仅有轻度的细胞因子释放综合征（CRS），未出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征（ICANS），未发生感染。

研究表明，CD19 CAR-T细胞移植在SLE的治疗中是可行的，耐受性好且疗效明确。

（卢俊洁 王丹丹 编译）



脂肪来源的间充质干细胞治疗骨关节炎的安全性和有效性

【据 EULAR 2022 POS1117 摘要报道】题：脂肪来源的间充质干细胞治疗骨关节炎的安全性和有效性（美国纽约拉大学外科中心 作者 M. Gadelkarim 等）

本研究系统分析了脂肪衍生的间充质干细胞（ADMSCs）对骨关节炎（OA）的治疗潜力和再生能力。作者创建了一个搜索策略，并将其应用于6个数据库。在对记录进行筛选后，确定并评估了随机和非随机研究的偏倚风险。然后，提取数据并实施单臂和双臂分析。

作者共纳入了16项研究，469例患者。通过评估随访一年后3个不同剂量组的SF-36评分，发现患者生活质量（QOL）有明显的改善[低剂量：平均（M）-23.991；P=0.000；中剂量：M-15.96；P=0.000；高剂量：M-19.306，

P=0.000]。此外，在随访3个月后，由数字疼痛评分表（NPRS）估计的疼痛明显减少，低剂量和中剂量之间没有明显差异（低剂量：M-3.119；P=0.002；中剂量：M-2.17；P=0.000）。双臂分析表明，在12个月后，通过WOMAC疼痛子分数评估，ADMSCs组的疼痛比对照组明显减少[平均差异（MD）-1.85，P=0.03]；通过测量6个月后WOMAC物理功能和刚度分量表（分别为M-23.797；P=0.001；M-10.249；P=0.009），以及12个月后的KOOS得分（所有KOOS分量表P≤0.007），低剂量组的膝关节功能和活动水平明显改善。在ADMSCs注射组没有观察到明显的不良事件[事件发生率（ER）P=0.001]。但是，尽管ADMSCs与OA患者疼痛评分明显降低、QOL评分和膝关节功能的改善有关，并实现了疾病的改善，它们与对照组没有明显的差异。因此，在常规临床实践中实施ADMSCs需要更多的大样本量、更长的随访期的研究。（托合提汗·阿里木 冯学兵 编译）

贻贝黏接蛋白基胶黏剂，保留干细胞促进软骨再生

【据 EULAR 2022 POS0227 摘要报道】题：贻贝黏接蛋白基胶黏剂，保留干细胞促进软骨再生（韩国东国大学融合现场科学研究所 作者 J.Y.Ko 等）

通过生物工程制成的贻贝黏接蛋白基胶黏剂（MAP）具有水下功能性黏接能力，可以应用于各种病变环境。此项研究的目的是开发生物相容性黏合剂，使植入的软骨增强型脂肪组织来源的干细胞（hASCs）能够牢固地固定在缺陷软骨病变部位以至于能够在缺陷部位长时间存活，从而直接分化为软骨细胞。

快速切除大鼠股骨远端髌骨以产生骨软骨缺陷模型，随后分为3组：①仅纤维蛋白组；②纤维蛋白联合hASCs组（ 1.5×10^6 软骨诱导的hASCs）；③MAP与hASCs组。植入12

周后，处死模型进行分析。

结果显示，MAP与hASCs组的荧光信号检测效果比纤维蛋白与hASCs组更有效。此外，组织学评估表明，MAP与hASCs组愈合效果更好，并覆盖有透明软骨样组织。MAP与hASCs组分化为完全软骨的可能性更高，仅纤维蛋白组和纤维蛋白与hASCs组未能通过修复软骨来达到治疗效果。用切片的软骨组织进行人体核染色，MAP与hASCs组保留了比纤维蛋白组和纤维蛋白联合hASCs组更多的人来源细胞。

研究表明，新开发的生物黏合剂MAP可以作为防水生物黏合剂成功应用于骨缺损的治疗，对目标缺陷部位有强大附着力，在组织工程领域可使用MAP进行软骨再生。（尤娜 王丹丹 编译）

自体干细胞移植对SSc患者的心理及生理的影响

【据 EULAR 2022 AB0680 摘要报道】题：自体干细胞移植对系统性硬化症患者的心理影响及支持和应对措施的影响（德国维尔茨堡大学医院作者 M.Schmalzing 等）

在Spierings等人（2020）的第一次定性研究中发现自体造血干细胞移植（aHSCT）对严重的系统性硬化症（SSc）患者的治疗，会产生重大的生理和心理影响，本研究的目的在于评估患者主观体验到的aHSCT后的身体和心理影响，并探索这些影响的潜在相互关系。

在aHSCT后以两步法回顾性评估19例SSc患者（12例女性，7例男性，平均年龄53.47岁）。第一步，19例患者各做了6份问卷：全球身心健康（SF-36）和硬皮病感知身体损伤（SHAQ）、身体形象（适应的外表满意度量表，ASWAP）、应对策略（FKV-15）、韧性（RS-11）和控制信念（KKG）；第二步，基于Spierings等人2020年访谈内容在2014年之后通过混合方法进行分析。

19例患者在aHSCT后平均6.56年（SD=3.90，范围1~12岁）完成了所有问卷和访谈。结果发现，感知身体损伤（SHAQ）与身体形象（ASWAP）不满意之间存在很强的相关性。此外，消极应对与SF-36呈负相关，而恢复力与积极影响相关。在访谈的定性内容分析中，所有的患者症状均得到改善（主要是皮肤），且消极应对改善较少，积极应对改善较多。患者大多用消极的词汇描述在aHSCT期间的情绪状态，并且专业人员指出专业移植团队在日常病房查房中的作用大于初级保健团队。19例患者对于aHSCT后身心恢复的感受各有不同，多数患者为积极反馈。

研究表明，aHSCT对大多数SSc患者心理健康的短暂负面影响是显而易见的，但可以通过高度专注于这种特定治疗方案的专业团队来缓解。

（尤娜 王丹丹 编译）

通过纳米技术提高MSCs在RA大鼠模型中的存活率和治疗效果

【据 EULAR 2022 POS0412 摘要报道】题：通过纳米技术提高MSCs在RA大鼠模型中的存活率和治疗效果（中国南方医科大学珠江医院临床研究中心 作者 Y. Lu 等）

本研究旨在研发能够在类风湿关节炎（RA）相关氧化应激下维持其生物功能，并能进行软骨分化以修复软骨的纳米颗粒（NP）修饰的间充质干细胞（MSCs）。作者合成了硫化铜@二氧化锰（CuS@MnO₂）NPs，然后用MSC靶向肽（VTAMEPGQ，称为VQ）进行修饰，并装载二甲双胍（MET），生成VQ-CuS@MnO₂/MET（VCMM NPs）。细胞吸收后，得到了NP修饰的VCMM-MSCs。在体外研究了VCMM-MSCs的基本功能、软骨形成、抗炎作用和氧化应激下的细胞活力。进一步，将VCMM-MSCs静脉注射到大鼠的柯利根诱导的关节炎（CIA）和佐剂诱导的关节炎（AIA）模型中，以评估其在体内的生存和治疗效果。

研究结果表明：与未修饰的MSCs相比，NP修饰的

VCMM-MSCs具有更强的细胞迁移和软骨形成能力。VCMM-MSCs对脂多糖诱导的M1巨噬细胞（RAW264.7）的抗炎作用也优于未修饰MSCs。此外，VCMM-MSCs可以通过NPs的超氧化物歧化酶（SOD）-和过氧化氢酶（CAT）样活性将细胞内ROS催化为氧，从而能够在RA相关的氧化压力下存活，而未修饰MSCs约有50%死亡。在对CIA和AIA大鼠进行静脉注射后，VCMM-MSCs相对于未修饰MSCs存活时间更长，在炎症关节中积累更多（通过体内荧光成像测定），并可促进滑膜内巨噬细胞由M1型向M2型再极化，从而抑制体内滑膜炎炎症。此外，VCMM-MSCs通过增强软骨中糖胺聚糖和II型胶原的合成，从而促进了关节的修复。这项研究表明，NP修饰的VCMM-MSCs通过减少滑膜增生和软骨破坏，缓解了CIA和AIA模型的关节炎症状。MSCs的纳米修饰可能为改善RA和其他炎症性疾病的干细胞治疗提供一种新策略。

（托合提汗·阿里木 冯学兵 编译）

自体造血干细胞移植后早期弥漫性SSc-ILD的胸部HRCT的长期变化

【据 EULAR 2022 POS0069 摘要报道】题：自体造血干细胞移植后早期弥漫性系统性硬化症相关间质性肺病的胸部高分辨率计算机断层成像的长期变化（法国图卢兹大学医院国际免疫学诊所服务中心 作者 G. Pugnet 等）

本研究旨在评估HRCT对早期弥漫性系统性硬化症（dSSc）患者自体造血干细胞移植（aHSCT）前后的ILD和食管受累情况。

研究团队于2000年1月至2016年9月期间，在每年的常规随访中，对33例接受aHSCT的dSSc患者胸部HRCT、肺功能和皮肤评分变化进行了评估。两位独立的放射科医生使用半定量的Goh和Wells方法，结合最宽的食管直径（WED）和HRCT上的食管容积（EV）随机评估ILD的程度。在造血干细胞移植24个月后，根据HRCT上ILD程度，回顾性地将患者分为影像学有反应者或无反应者。使用线性回归法对

造血干细胞移植后与移植前的两个时间点进行比较。所有患者的存活率均采用Kaplan-Meier方法进行评估。结果发现：aHSCT 24个月后，HRCT中位数（IQR）ILD [-2（-10.3；0）分，P=0.0002]和磨玻璃影 [-2.1（-8.3；0）points，P=0.02]程度分数有所改善，其中18例患者是影像学有反应者（反应概率为0.78，95%CI 0.58~0.90），而中位WED [24.5（18；29）~28（19；33）mm；P=0.005]和EV [19（13；33）~30（13；58）mm³，P=0.01]明显增加。Kaplan-Meier分析显示，24个月后，影像学有反应者与无反应者相比，其5年生存率有提高的趋势（100% vs 60%；HR=0.23，95%CI 0.03~1.62，P=0.11）。

这一现实世界数据分析证实，在接受造血干细胞移植24个月后，HRCT SSc-ILD有明显的改善，但仍需要特别警惕食管扩张恶化。（托合提汗·阿里木 冯学兵 编译）

干细胞移植治疗系统性硬化症研究进展

南京鼓楼医院风湿免疫科 张东东 王丹丹

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)的治疗一直是临床上的难题,现有的治疗手段难以满足患者需求。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)在临床上的发展已相对成熟,近年来其在SSc上的临床试验取得了突破进展,但移植相关并发症问题一直亟待解决。间充质干细胞治疗(mesenchymal stem cell therapy, MSCT)作为新兴细胞疗法有着广阔的应用前景,临床前动物实验和临床试验在SSc上都取得了积极结果,长期获益有待验证。

一、自体 HSCT 在危重型 SSc 患者中的应用

通过重建患者的细胞免疫稳态,以获得持久的自身免疫耐受,从而达到无药的长期疾病完全缓解状态是自体造血干细胞移植(AHSCT)的最终目标。AHSCT对于严重快速进展型的SSc有着长期且显著的疗效,多项临床研究结果显示,相对于使用传统免疫抑制剂环磷酰胺,AHSCT能长期显著改善患者的间质性肺纤维化和皮肤纤维化。SSc患者在接受AHSCT 1个月后,就能检测到外周血中的CD38⁺/CD10⁺/IgD⁺过渡性B细胞和CD38⁺/CD27⁺/IgD⁺浆母细胞,且占B细胞总数的百分比持续升高直至移植后14个月,B细胞亚群的长时期持续升高表明AHSCT对B细胞亚群的重建有持续的积极作用,且B细胞分泌的IL-10也有所增加。患者口腔功能在接受AHSCT后同样得到了改善,并在咀嚼肌相关肌电图改变中得到体现。另外移植后患者的毛细血管直径和密度也趋于正常化。免疫重建后患者的生活质量获得长期提高。但移植相关死亡和感染的问题也频繁出现,HSCT移植相关的死亡率是3%~10%(相对于环磷酰胺组0%),主要死亡因素是心肺相关并发症。在AHSCT后,患者自身免疫系统重建常常需要超过12个月的时间,在此期间病毒感染是一个很大的危险因素,特别是低外周血B淋巴细胞数的患者需要警惕。对于移植后血管紧张素I型受体激活的自身抗体(AT1R-AAAs)升高的病例,会有难治性高血压,并且对多种降压药物抵抗。因此,详细的移植前专家评估非常必要。移植患者的筛选也非常关键,选择严重型病例和基因谱系为纤维化型的患者会使移植相关死亡率降低,移植免疫表型为CD34⁺的造血干细胞也会使患者有更好的移植后应答。尽管移植相关问题有待解决,但对于早期危重SSc患者来说,AHSCT仍可作为可选的治疗手段。

二、异体造血干细胞移植治疗 SSc

尽管可以通过供受体之间的匹配来减少急性移植物抗宿主反应的发生,但慢性移植物抗宿主病(cGVHD)仍不可避免,并会显著影响患者的长期生存率。所以目前使用异体移植治疗SSc的临床研究很少,在已有的几个病例报道中,异体移植对于SSc患者同样有效,GVHD的发生可通过使用阿仑单抗抗体(alemtuzumab)预防,但随之而来的感染风险会增加,另外移植本身的死亡相关风险和自体移植相比并没有降低,这些因素都限制了异体HSCT在SSc患者上的应用。

三、间充质干细胞治疗在 SSc 的治疗上出现曙光

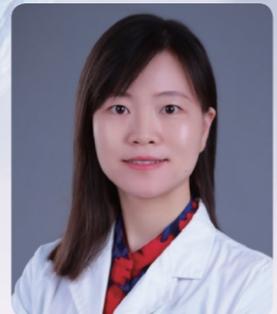
在博来霉素诱导的SSc小鼠实验中观察到,用骨髓来源的MSC(BM-MSC)移植后,血清TGF- β 、I型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白等纤维化指标降低,初步证明了MSC在抑制成纤维细胞增殖和细胞外基质生成方面的作用。随后在单次氯喹(HOCL)诱导的SSc小鼠模型实验中,使用不同注射剂量和注射时间的BM-MSC治疗后,小鼠肺部和皮肤的各项纤维化相关分子表达降低,血清抗Scl-70抗

体减少,并且MSC在治疗和预防方面都有效果。进一步研究发现,MSC在小鼠体内并没有直接迁移到皮肤中,而是通过下调CCR4、CCR8在T细胞上的表达,以及CCR1在巨噬细胞上的表达抑制免疫细胞的皮肤浸润,同时减弱皮肤中趋化因子配体的表达来间接抑制成纤维细胞的增殖。也有研究指出MSC通过过表达硫氧还蛋白1(thioredoxin 1)下调TGF- β 和促进血管生成缓解纤维化和氧化应激。研究者还在SSc患者和小鼠的支气管肺泡灌洗液中检测到抑癌蛋白M的升高,用抑癌蛋白预处理MSC后,MSC的抗纤维化能力提升,并在博来霉素小鼠模型中有效地缓解了纤维化。相反,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)缺陷的MSC丧失了抗纤维化功能,表明iNOS在MSC抗纤维化中的重要作用。此外,有研究显示健康人MSC通过向患者的MSC运输miRNA151-5p来抑制其白介素4受体 α (IL4R α)的表达从而下调mTOR通路的激活,进而增强患者MSC的成骨分化能力来治疗SSc小鼠及患者的骨质减少。慢病毒分别转导miRNA let-7d(抗纤维化)和miRNA-154(促纤维化)进入MSC并移植到博来霉素小鼠模型中发现,MSC的免疫调节功能增强,说明miRNA修饰是提高MSCT疗效的潜在靶点。因此,MSC在SSc小鼠模型中发挥抗炎、抑制纤维化、免疫调节等治疗作用,为进一步临床试验提供支持。

虽然MSCT的临床应用不像HSCT那样成熟,但相关临床试验结果已初步体现其在安全性方面的优势。自身脂肪组织来源的MSC(ADSC)局部注射治疗SSc,皮损改善且没有治疗相关严重并发症。血浆置换联合MSCT治疗SSc患者,显著降低患者改良Rodnan皮肤评分(mRSS)及血清抗Scl-70和TGF- β 水平,肺纤维化患者的肺功能提升并得到了影像学证据的支持。也有试验比较了自体脂肪移植和ADSC移植治疗SSc患者口腔功能障碍的疗效,结果显示两种方法都有显著效果,患者的张口能力明显改善。目前大多数研究的关注点在SSc患者的指端溃疡上,因为手部功能的改善对患者的生活质量和生存技能有极大的帮助。在一项随机双盲对照试验中,研究者通过多次肌肉注射MSC来治疗患者的指端溃疡,结果不仅证实了局部注射MSC的安全性,而且证明了MSC治疗指端溃疡的有效性。目前关于MSC治疗SSc的临床试验正在积极开展,已有的结果证明MSCT作为潜在的治疗手段是安全且有效的。

四、总结和展望

AHSCT虽然对SSc患者有着长期显著的疗效,但需要慎重考虑移植相关死亡风险,筛选合适的患者及移植前详细的专家评估对提高移植成功率至关重要,同时需要制定个体化的移植方案。MSCT作为新兴的干细胞治疗手段在前期临床试验中取得了有效成果,且MSC修饰可进一步增强MSC的免疫调节功能,特别是非编码miRNA修饰的MSC,使得MSCT有着巨大临床应用前景。



王丹丹 副主任医师

南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科副主任医师,美国NIH博士后,中华医学会风湿病学分会青委,江苏省风湿病学分会工作秘书兼狼疮学组副组长。主持国家自然科学基金等课题8项,发表SCI及核心期刊论文101篇,获“国家技术发明二等奖”等。

自体干细胞移植治疗改善系统性硬化症患者心肺功能结局

【据《Rheumatology》2022年7月报道】题:自体干细胞移植治疗改善系统性硬化症患者心肺功能结局(里贝朗普雷图医学内科心脏病学部作者Leonardo Pippa Gadioli等)

自体造血干细胞移植(AHSCT)已经成为治疗严重和进行性系统性硬化症(SSc)患者的一种方法。最近的证据显示了其长期益处,包括肺功能的稳定和改良的Rodnan皮肤评分(mRSS)、生

活质量和总生存期的改善。然而,没有一项研究评估AHSCT对SSc患者功能容量(最大摄氧量)的影响。心肺运动测试(CPET)可以分析口腔通气、摄氧量、二氧化碳的产生及其衍生的反应肺、心脏和骨骼肌功能的参数,被认为是评估有氧能力的金标准。为了评估AHSCT是否可以改善严重和难治性SSc患者的有氧能力,作者比较了AHSCT前后的CPET参数。

结果显示,AHSCT后患者氧耗量(VO_2)峰值从954增加到1029 ml/min($P=0.02$),预测的 VO_2 峰值百分比从48.9米增加到53.5米($P=0.01$),分别与基线相比,6分钟步行试验(6MWT)测量的距离从445 m增加到502 m($P=0.01$)。摄氧量峰值的改善与6MWT距离的改善呈正相关,与静息心率下降呈负相关。在基线时,一氧化碳弥散能力(DLCO) $>70\%$ 的患者的 VO_2 峰值

高于DLCO $<70\%$ 的患者($P=0.04$),但在AHSCT之后,无论基线DLCO水平如何,所有患者二点 VO_2 值均有所改善。AHSCT后 VO_2 水平的增加与短期(SF)-36生活质量问卷物理成分得分的增加呈正相关($r=0.70$; $P=0.0003$)。

由此可得,AHSCT提高了SSc患者的有氧能力,这可能与肺、骨骼肌和心功能的联合增加有关。

(韩易宸 王丹丹 编译)

外分泌胰腺再生改造原生胰腺治疗糖尿病小鼠模型

【据《Sci Transl Med》2022年8月报道】题：外分泌胰腺再生改造原生胰腺治疗糖尿病小鼠模型（中山大学光华口腔医学院附属口腔医院 作者 Xiaoxing Kou 等）

多能干细胞,如胚胎干细胞(ESCs)和诱导多能性干细胞(iPSCs)已经被用作胰岛β细胞再生的来源,但可能会引起伦理问题,并有一定肿瘤形成的风险;成人胰腺干细胞的β细胞再生是糖尿病治疗的潜在策略;间充质干细胞(MSC)已被临床用于治疗多种自身免疫性疾病,包括1型和2型糖尿病。

MSC移植可以通过减弱Th1免疫反应,有效改善非肥胖糖尿病(NOD)小鼠自身免疫性糖尿病的发病机制。这种治疗在一些1型和2型糖尿病患者中也显示出了良好疗效,但由于缺乏长期的患者随访,因而难以确定其在临床上是否取得了成功。此外,基因编辑MSC使其过表达PDX1、NGN3和PAX,并植入于啮齿类动物的肾囊中,通过产生胰岛素生成细胞来改善血糖。然而,MSC介导的治疗在糖尿病中产生有益效果的详细机制很大程度上是未知的。

胰腺来源且具有成体干细胞特性的间充质干细胞(PMSC)能够在体外和

体内分化为表达胰岛素的胰岛样细胞聚集物,但PMSC是否在β细胞中发挥保护作用或者能否形成糖尿病治疗的基础,目前尚不清楚。

该研究证明了在小鼠模型中进行PMSC肾囊移植可再生外分泌胰腺,通过挽救受损的β细胞来改善链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病。研究发现异位植入PMSC再生的外分泌胰腺,与正常胰腺的外分泌室结构相似,即由典型的腺泡和导管组成。PMSC同时表达成熟胰腺组织、分化细胞和祖细胞的标志物,但它们表现为外分泌主导的表型,胰岛素阳性细胞数量非常有限,且不提供额外的胰岛素。

研究发现,与骨髓间充质干细胞(BMMSC)相比,PMSC移植对多种糖尿病小鼠模型具有治疗作用,包括单次高剂量和多次低剂量STZ(MLDS)诱导的糖尿病小鼠模型。PMSC与胰岛共植入或PMSC单独植入在提高糖尿病小鼠存活率和降低血糖方面疗效相似。而且,与对照组NOD小鼠相比,植入PMSC减少了NOD小鼠脾脏中CD4⁺IFN-γ⁺ Th1细胞和CD4⁺IL-17⁺ Th17细胞的比例,抑制了这些小鼠的免疫反应,进而阻止了自身免疫性1型糖尿病的发生。与全身

灌注PMSC相比,肾囊植入PMSC介导的异位外分泌胰腺再生在MLDS诱导的糖尿病小鼠中具有更为持续的治疗效果。

PMSC介导的异位外分泌胰腺再生能够改善受损的原生胰腺组织、胰岛大小、胰岛素生成细胞数量和高血糖,因而成为拯救受损胰岛的“土壤”,为糖尿病治疗提供了一种“土壤拯救种子”的策略。并且在PMSC移植后28天通过肾切除术去除移植后,糖尿病小鼠的治疗效果不受影响,表明PMSC启动的β细胞拯救是长期的,是独立于肾囊PMSC移植之外的。由于胰岛素2基因突变能导致胰岛β细胞耗尽,因此将PMSC植入Ins2-(C96Y)小鼠的肾包膜下,并不能降低其血糖,表明宿主β细胞(“种子”)是PMSC介导的治疗效果所必需的。

由于STZ诱导的糖尿病与炎症反应相关,该研究进一步发现,PMSC肾囊移植可通过瞬上调促炎细胞因子——TNF-α和IFN-γ,以及下调IL-17来调节原生胰腺组织免疫微环境。

此外,研究发现低剂量的IL-6(0.5和1 ng/ml)可以增加培养的PMSC中TNF-α和IFN-γ的分泌;低剂量TNF-α和IFN-γ处理(0.5~5

ng/ml)剂量依赖性促进STZ处理后MIN6β细胞增殖;低剂量TNF-α和IFN-γ处理(0.5~5 ng/ml)可抑制TM-和BFA-诱导的人胰岛β细胞凋亡;TNF-α和IFN-γ以剂量依赖的方式抑制Th17细胞分化。此外,研究发现野生型小鼠PMSC能够在体外共培养体系中显著诱导T细胞凋亡,该作用可被IL-6中和抗体部分阻断。而IL-6敲除小鼠的PMSC诱导T细胞凋亡的作用受损,外源性加入IL-6可逆转。

研究结果表明,PMSC通过增加胰腺和血清中的IL-6来瞬时提高TNF-α/IFN-γ级联,从而通过抑制IL-17来保护STZ诱导的糖尿病中的β细胞免受损伤。IL-6、TNF-α和IFN-γ敲除的小鼠模型在STZ诱导下表现为严重的糖尿病表型,PMSC移植无法改善这些表型,证实了IL-6、TNF-α和IFN-γ对β细胞的保护作用。

总之,这项研究虽然仍有一些局限性,但确定了此前未知的IL-6/TNF-α/IFN-γ轴通过抑制IL-17保护β细胞的作用,并证实了一种组织特异性的PMSC介导的“土壤拯救种子”糖尿病治疗策略。

(卢俊洁 王丹丹 编译)

间充质干细胞抑制髓源抑制性细胞减轻系统性红斑狼疮合并动脉粥样硬化的机制研究

【据《Stem Cell Res Ther》2022年7月报道】题：间充质干细胞抑制髓源抑制性细胞减轻系统性红斑狼疮合并动脉粥样硬化的机制研究（南京鼓楼医院 作者姚根宏）

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是系统性红斑狼疮(SLE)患者的常见并发症,且发生时间早,病情严重,是患者死亡的主要原因之一。SLE合并AS发病机制尚未明确,对其研究一直是风湿免疫学的难点和热点之一。研究表明,髓源抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)可能在SLE合并AS中发挥重要作用。

在本研究中,应用来自相同B6背景的SLE模型小鼠(FasI^{-/-})和动脉粥样硬化模型小鼠(apoE^{-/-})建立了SLE合并AS的模型小鼠。病理学和血清学研究证实此模型小鼠具有典型的狼疮样和动脉粥样硬化样症状,并且发现此SLE合并AS的模型小鼠的外周血、脾脏和颈部淋巴结中MDSCs明显增加。分离健康对照小鼠脾脏MDSCs,尾静脉注射纯化的MDSCs至SLE合并AS的模型小鼠。2周后,小鼠脾脏和颈部淋巴结明显增大;血清肌酐、尿素氮、抗双链DNA抗体

和IgG水平明显增加;肾脏病理也加重;即过继移植MDSCs加重小鼠狼疮样症状。分析移植MDSCs后小鼠动脉粥样硬化情况,可见小鼠血清谷丙转氨酶、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白水平明显增高,而高密度脂蛋白水平下降;肝脏病理检测结果可见肝脏中炎症浸润和脂质沉积加重;主动脉油红染色也明显增加;即过继移植MDSCs加重小鼠动脉粥样硬化样症状。与之相反,给予SLE合并AS的模型小鼠注射抗Gr-1单克隆抗体以清

除体内MDSCs,可以明显缓解以上狼疮和动脉粥样硬化的血清学和病理学指标。综合以上结果,SLE合并AS中MDSCs数目明显增加,并且加重SLE和AS样症状。

为了探索间充质干细胞(MSCs)治疗SLE合并AS的作用和机制。将1×10⁶的MSCs通过尾静脉注射至SLE合并AS小鼠,4周后观察小鼠的血清学指标和病理学改变。结果显示,与对照组相比,MSCs移植后,SLE合并AS小鼠转氨酶(20.63±1.38 vs 31.83±1.48 U)、三酰甘油(3.44±0.25 mmol/L vs 18.71±1.35 mmol/L)、总胆固醇(12.83±0.80 mmol/L vs 21.08±1.38 mmol/L)和低密度脂蛋白(5.86±0.42 mmol/L vs 14.8±1.58 mmol/L)明显降低,而高密度脂蛋白

明显增加(5.54±0.18 mmol/L vs 1.40±0.07 mmol/L)。另外,血清中抗ds-DNA抗体、IgG、肌酐和尿素氮也明显降低,尿蛋白也明显改善。病理学改变:肾脏间质性炎症细胞浸润、肾小球病变、肾小球IgG、C3沉积明显改善;主动脉脂质沉积、肝脏炎症细胞浸润和脂肪肝也明显减轻。以上这些结果表明MSCs明显缓解SLE和AS症状。

深入探索MSCs改善SLE合并AS的具体机制。本研究发现伴随着小鼠SLE和AS症状改善,外周血、脾脏和颈部淋巴结中MDSCs比例明显降低[MSCs vs 对照:外周血(12.77%±1.28% vs 17.57%±1.33%);脾脏(19.6%±0.96% vs 33.80%±2.46%);颈部淋巴结(1.06%±0.12% vs 2.32%±0.15%)]。MSCs移植小鼠血清中PGE2活性形式PGEM明显增加。结合本团队以往研究结果:MSCs抑制MDSCs的分化,且与MSCs分泌的PGE2相关。

综上所述,本研究的发现提示,间充质干细胞通过分泌前列腺素E2抑制髓源抑制性细胞的分化和生成改善SLE合并AS(图1)。该研究结果揭示了SLE合并AS的新机制,为临床患者的预防和治疗提供新的思路。

(江婷婷 姚根宏 摘译)

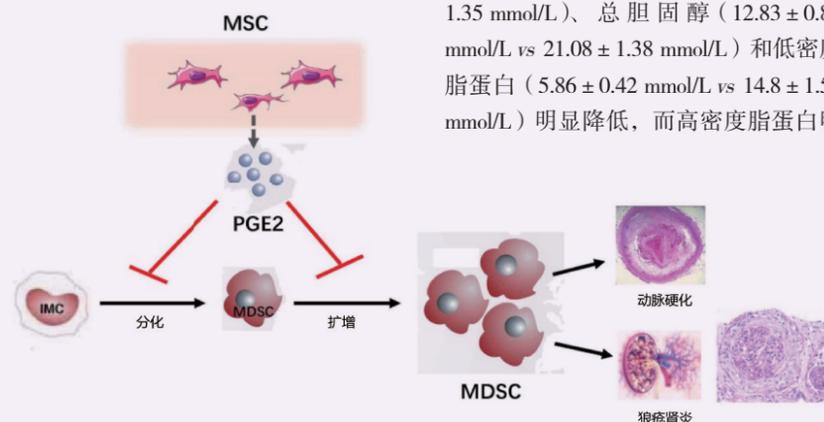
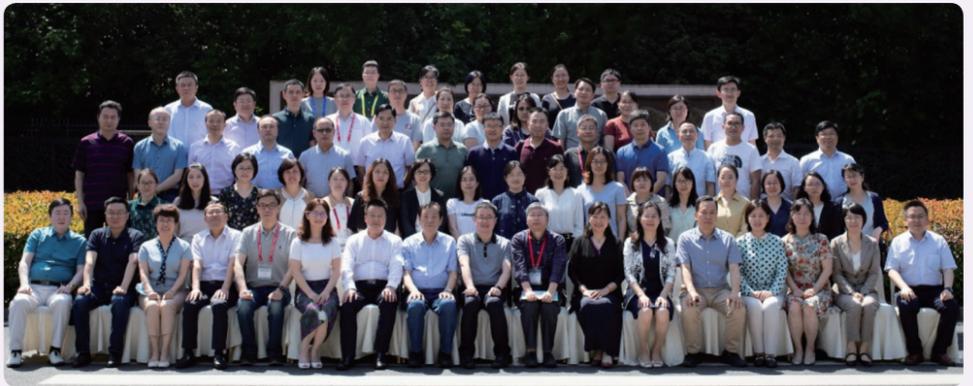


图1 间充质干细胞通过分泌前列腺素E2抑制髓源抑制性细胞的分化和生成改善系统性红斑狼疮合并动脉粥样硬化

团结进取，蓬勃发展 江苏省医学会风湿病学分会简介

江苏省风湿病学起步于20世纪70年代末,1979年葛民泽教授率先在鼓楼医院成立风湿免疫科。1994年正式成立江苏省风湿病学分会,是我国最早成立的风湿病学分会之一,葛民泽教授首任主任委员。1996年起张杏书任主任委员、带领刘嘉玲、张梅润、刘晓华、王向党、谭麒麟等几位前辈发展风湿病科。2005—2010年,2017—2020年孙凌云教授为主任委员。2011—2016年张缪佳教授为主任委员,目前主任委员为冯学兵教授,候任主任委员谈文峰,副主任委员4位,分别为:张华勇、达展云、任天丽、吴敏。在学会领导的指导及全体委员的大力支持下,风湿病分会积极开展学术交流、基层培训、科研协作及科普义诊等活动,有效地促进了江苏风湿病专业队伍素质的提高,推动了基层风湿病专科的建设,扩大了基层医务工作者和患者对风湿免疫疾病的了解。



【学会建设】近20年来,江苏风湿专科快速发展。在学会的努力下,江苏省卫生厅2005年将风湿病学科纳入现代化医院和三级医院评审,制定了评审细则。至2014年,江苏各地超过100家医院有风湿病专科医师,全省各地区均成立了风湿病学分会。2015年江苏从事风湿病专业的注册人数485人,位居全国第一,初步形成了一支覆盖城镇居民的风湿病专科人才队伍。组织建设不断完善,在省率先建立青年委员会,并陆续成立系统性红斑狼疮及类风湿关节炎学组,分会委员也由2005年20人增加至2022年48人。

【学术交流】分会自成立以来,每年举办省年会,此外,多次承办中国长江医学论坛、临床免疫学术会议、风湿病学与医学发展学术会议、国际免疫学论坛等。同时打造精品栏目,从2009年起每年举办ACR/EULAR高峰论坛,传递国际风湿病学新知识、新进展。各地区积极开展区域性学术交流如“江南论坛”“淮海论坛”“苏中论坛”等,促进我省及周边地区的风湿病学术交流。

【科普及送教】在学会的支持下,每年举办多种形式的科普活动,通过

【人才培养】2011年学会通过选举增设了7名青年委员,到2022年青年委员数增加至28人。注重对青年医师的培养和引领,在

【科研工作】在国际上最早开展“间充质干细胞治疗SLE”的临床研究,在江苏省及全国开展了多中心随机对照临床研究,异体间充质干细胞治疗显著改善难治性SLE患者预后,相关研究成果获得2019年国家技术发明奖二等奖。在国内较早

团结、传承是江苏风湿病长期秉承的优良传统。近20年来,在新老风湿病同道共同努力下,专科

义诊、送教下基层、科普短视频投放等方式,提高广大群众对风湿免疫病

省年会上增设了青年医师英文演讲、青年专家专题报告、青年医师辩论赛、优秀论文交流等环节,使一批青年医师走上讲台。积极选派

启动了狼疮等专病数据库建设,并依托数据库开展江苏SLE多中心回顾性研究、类风湿关节炎分子分型诊断多中心研究、MDA5⁺皮炎预后分型预测模型研究等大型合作项目,通过高水平临床研究,为风湿病患者寻找新的有效的临床治疗方法。

医师队伍不断壮大,国内外影响力逐步提高。江苏省风湿病学的整体科研水平也在迅速提高,并基本形

的认识和重视,提高基层医院风湿科医师的临床诊疗思维和诊治水平。

优秀青年人才出国学习进修,提高自身修养。多人获得“江苏省333工程人才”“江苏省六大高峰人才”等称号。

此外,江苏风湿团队在SLE发病机制、类风湿关节炎发病机制、干细胞免疫调控机制方面开展了较为深入的机制研究,国家级基金及发表SCI论文数逐年攀升,在*Cell Stem Cell*、*Nat Rev Rheum*、*Ann Rheum Dis*、*Arthritis Rheumatol*等杂志发表论文多篇。

成自己的特色,部分项目已处于国内外领先水平。

(王丹丹 冯学兵 报道)

科研协作摘选

1. NCF1-R90H 位点突变通过诱导巨噬细胞胞葬功能缺陷激活 Tfh2 促进 SLE 患者及模型鼠发病及肾损

【据《Ann Rheum Dis》2022年2月报道】题: NCF1-R90H 位点突变通过诱导巨噬细胞胞葬功能缺陷激活 Tfh2 促进 SLE 患者及模型鼠发病及肾损(美国南卡罗来纳医科大学、南京鼓楼医院 第一作者耿林玉 通讯作者 Betty P. Tsao 孙凌云)

系统性红斑狼疮(SLE)是一种具有极强遗传倾向的自身免疫病,超过100个单核苷酸多态性(SNP)位点被证实与其发病易感相关。作为NADPH氧化酶2(NOX2)复合物的亚基,中性粒细胞胞质因子1(NCF1,又称p47phox)SNP rs201802880(g.74779296G

> A, p.Arg90His, R90H,位于7q11.23的GTF2IRD1-GTF2区)与自身免疫病如SLE发病易感显著正相关(亚洲人群OR=3.47, Pmeta=3.1×10⁻¹⁰⁴),与SLE中性粒细胞胞外陷阱的形成改变和血清干扰素高活性相关,但具体机制不清。迫切需要R90H突变位点导致SLE发病机制进行深入研究,以制定针对携带p.R90H位点的SLE患者治疗策略。

研究发现,表达这种H90变体(KI)的C57BL/6(B6)小鼠5周龄即出现自发性自身免疫活化,表现为脾大、I型干扰素(IFN-I)评分升高、滤泡辅助T

细胞亚群2(Tfh2)与滤泡调节T细胞(Tfr)或Tfh1的比率增加、ANA⁺活化B细胞及生发中心浆细胞增多,但随着年龄的增长,即使52周龄亦未发展出狼疮性肾炎样表现。但在pristane诱导下,36周龄的H90 KI B6雌性小鼠,可表现出增殖性肾小球肾炎和蛋白尿,体内免疫活化趋势同5周龄小鼠类似。

在携带H90变体的H90 KI小鼠或SLE患者中,H90变体诱导的低NOX2-ROS和Hv1依赖性酸化导致雌性H90 KI小鼠的巨噬细胞胞葬功能缺陷,表现为酸化减少、吞噬体的成熟和蛋白水解受

损,导致AC的消化减慢,增强AC相关蛋白抗原的表达,上调巨噬细胞表面CD40的表达,异常活化Tfh2细胞,抑制Tfr及Tfh1细胞,从而诱导自身反应性B细胞活化、自身抗体产生及免疫复合物的沉积,诱导并加重狼疮性肾炎的发生发展,增加多个种族人群的SLE患者的发病及肾损风险。

鉴于携带NCF1-H90基因型的SLE患者的活动性病程和肾损风险增加,可考虑对携带该SNP位点的SLE患者的关键致病机制进行有针对性的干预以达到有效治疗的目的。(耿林玉 报道)

2. 揭示抗 MDA5 阳性皮炎存在三种临床亚型

【据《Arthritis Rheumatol》2022年7月报道】题:揭示抗MDA5阳性皮炎存在三种临床亚型(南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院/风湿科 通讯作者谈文峰 第一作者徐凌霄 尤含笑)

该研究在江苏省多个风湿病中心的共同努力下,建立了目前文献报道最大的抗MDA5⁺皮炎队列,共纳入265例抗MDA5⁺皮炎患者进行随访,收集包括人口统计学数据、临床及实验室特征、肺部HRCT表现以及死亡原因在内的多项临床资料。研究首先揭示了抗MDA5⁺皮

皮炎RP-ILD的发生率情况。在265例患者中,88.7%发生了肺间质病变(ILD),有39.1%的患者发展为RP-ILD。在出现RP-ILD后患者6个月内全因死亡率高达68.1%,这表明临床需要高度重视抗MDA5⁺皮炎RP-ILD。

通过机器学习,无监督聚类分析,该研究进一步成功将抗MDA5⁺皮炎患者分为低、中和高RP-ILD风险组三种临床亚型,揭示了不同亚型的临床特征。发现患者的皮疹和炎症状态(ESR、CRP、ALT、AST和LDH)是区分群组的重要特征。

低风险组RP-ILD发生率为14.8%,死亡率为3.7%,以明显的皮炎皮疹、肌无力、相对较低的血清炎症状态为特征;中风险组RP-ILD发生率为26.4%,死亡率为9.7%,大多数患者具有关节炎症状,有典型的皮炎皮疹和肌无力、相对中等水平的血清炎症状态;高风险组RP-ILD发生率为67.1%,死亡率高达60%,突出的体征是高水平的血清炎症状态,而皮疹和肌无力轻。抗Ro52抗体阳性与高滴度抗MDA5抗体阳性常共存于该型,且两者抗体共同阳性与

RP-ILD的严重程度和预后高度相关。

通过决策树模型,产生了8个参数,用来区分这三种亚型,分别是年龄>50岁,病程<3个月,肌无力,关节炎,CRP水平,CK水平,抗Ro52和抗MDA5抗体滴度。

本研究通过对不同临床亚型的抗MDA5⁺皮炎患者RP-ILD风险进行分层,为RP-ILD患者的早期甄别和早期预警提供了重要线索,也为理解RP-ILD发病机制和个体化治疗提供了新思路。

(徐凌霄 谈文峰 报道)

聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的微针用于创面治疗

【据《Adv Sci》2022年3月报道】题：聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的微针用于创面治疗（南京鼓楼医院 第一作者聂敏 通讯作者赵远锦 孙凌云）

皮肤溃疡是糖尿病足截肢的常见原因，这给患者带来了严重的困扰。大部分现有的生物材料仅仅递送促血管生成的生长因子，或者递送抗氧化剂以清除过度表达的 ROS，但这仍然无法全面干预伤口愈合中的复杂过程。多功能的适用于创面修复的生物材料仍然有待进一步研究开发。

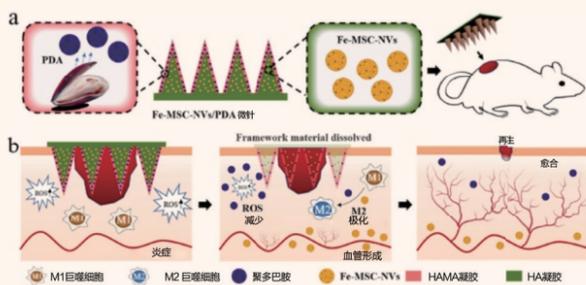


图1 微针用于创面治疗的效果

微针贴片可以绕过皮肤屏障，通过微针阵列有效地递送生物大分子。此外，该研究设计的复合芯壳微针贴片具有一体化可降解的和生物相容性高的特点，使药物传递和吸收更有效、方便、安全。载铁间充质干细胞纳米囊泡（Fe-MSV-NVs）封装在微针尖端的透明质酸（HA）核心内，以加速血管生成。聚多巴胺纳米粒（PDA NPs）封装在微针尖端的甲基丙烯酸酯化透明质酸（HAMA）壳中，以克服 ROS 介导的氧化应激的不利影响。随着针尖外层 HAMA 层的逐渐降解，聚多巴胺纳米粒可以在病变处持续释放并抑制 ROS 诱导的炎症反应。同时，载铁间充质干细胞纳米

囊泡可以显著增加血管内皮细胞的迁移、增殖和成管作用。聚多巴胺纳米粒和载铁间充质干细胞纳米囊泡的组合可以进一步促进 M2 巨噬细胞极化，从而抑制伤口炎症。聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的微针表现出优异的抗炎、抗氧化和促血管新生的作用，加速糖尿病创面愈合。

该研究所提出的复合芯壳微针贴片具有以下几个特点：①由于核心区封装有 Fe-MSV-NVs，微针贴片可以有效促进伤口部位的血管生成。由于 Fe-MSV-NVs 含有多种生长因子，如 VEGF、HIF-1 α 、HGF、FGF2 等，这些因子有助于内皮细胞的增殖和迁移，增加伤口部位的表皮再形成和胶原沉积。与传统的 MSC- 外泌体相比，这些人工修饰的 MSC- 纳米囊泡功能更强大，可以装载多种物质，包括遗传物质、蛋白质或小分子，从而显示出更大的疗效。②通过将 PDA NPs 封装在核壳层中，微针贴片可以克服来自 ROS 的氧化应激的不利影响。③ Fe-MSV-NVs 和 PDA NPs 的联合组合可以诱导巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转化，增加抗炎细胞因子的分泌，同时抑制促炎介质。④聚多巴胺表现出与贻贝分泌的黏附蛋白相似的特性，可以黏附在材料上以实现持久黏附作用。微针贴片的精妙设计，包括在微针贴片外层加载 PDA NPs，可以增加对组织的附着力，使应用更加合理和方便。通过体内试验证实，聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的芯壳微针贴片在糖尿病创面愈合模型中具有促进胶原再生、抗氧化、抗炎、促血管生成的显著疗效（图 1）。

因此，聚多巴胺修饰的载铁间充质干细胞纳米囊泡的微针贴片有望成为加速伤口愈合的有希望的候选者，在各种相关生物医学领域显示出巨大的应用潜力。

（马文娟 赵远锦 编译）

间充质干细胞外泌体包封口服微胶囊治疗急性结肠炎

【据《Adv Healthc Mater》2022年6月报道】题：间充质干细胞外泌体包封口服微胶囊治疗急性结肠炎（南京大学医学院附属鼓楼医院 作者甘璟璟等）

外泌体（exos）广泛存在于体液中，携带和传递重要的信号分子，参与细胞间通讯、细胞迁移、血管新生和免疫调节等过程。间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）具有抗炎和免疫调节的能力，MSC-exos 在调节免疫、改善炎症和组织再生方面的研究价值越来越受到关注。同时，口服给药具有较好的自给便利性，患者的可接受度和依从性高；然而胃酸将导致蛋白质类活性药物失效。因此，开发可传递 MSC-exos 的口服给药系统备受期待。

在本研究中，受密封明胶胶囊抗酸、抗酶的特性启发，作者提出了一种新型 MSC-exos 胶囊化的口服微球，用于治疗结肠炎。微胶囊是指用天然或合成高分子材料制成的直径在 1~1 000 μm 之间的核壳结构。通过不同的技术，如微流体、界面聚合、喷雾干燥等，将固体、液体或气体包埋、封存广泛应用于微生物、细胞、酶及多种生物活性物质和化学药物的固定。其中，微流控技术的微通道装置制备的微胶囊单分散性好、产率高、可控性强。获得的微胶囊可以有效地将治疗性多肽和蛋白质（如胰岛素、疫苗和抗体）等生物活性物质输送到肠道，以增加吸收或帮助调节这种异常的免疫状况，改善疾病症状。

研究人员利用微流控电喷雾技术开发了一种包封生物活性 MSC-exos 的多层明胶微胶囊。首先将 MSC-exos 包裹在海藻酸钠（SA）微球中，构建湿度环境以维持 MSC-exos 的活性。随后，SA 微球被涂上一层中间明胶层，以保护 MSC-exos 在酸和酶环境下免受降解。为了进一步增强微胶囊在胃液中的抗性，选择 pH 敏感的薄 Eudragit FS30D（EFS）外壳作为微胶囊的外层。结果表明，所制备的微胶囊能够保持 MSC-exos 在储存过程中的稳定性和生物活性，保护其免受胃肠道（GIT）恶劣条件的影响，并将其释放到合适的位点发挥其生物功能。

在目前的临床实践中，口服给药方式治疗炎症性肠病（IBD）具有方便、自我给药、操作简单、相对无痛等优点，是大多数患者最容易接受的途径之一。MSC-exos 微胶囊被应用于治疗炎症性肠病（IBD）模型，结果表明，该微胶囊系统可以抑制受损结肠上皮细胞中炎症巨噬细胞和促炎细胞因子的激活，修复受损结肠部位，提示口服 MSC-exos 微胶囊具有潜在的临床价值。（甘璟璟 赵远锦 编译）

负载 MSC 的可注射自修复水凝胶用于系统性硬化症疾病治疗

【据《Bioact Mater》2022年1月报道】题：装载 MSC 的可注射自愈水凝胶治疗系统性硬化症（南京大学医学院附属鼓楼医院 第一作者聂敏 通讯作者赵远锦 孙凌云）

间充质干细胞（MSC）由于优异的免疫调节能力有望成为治疗系统性硬化症（SSc）的新手段。然而，由于不理想的包裹和注射方式导致 MSC 在体内生存和滞留时间短仍是 MSC 的临床治疗面临的问题。鉴于 MSC 直接输注后在体内滞留时间短，该研究制备负载 MSC 的可注射自修复水凝胶通过皮下注射用于 SSc 治疗。

由于聚乙二醇、壳聚糖及其衍生物在大多数溶剂中的低溶解度和有限的化学修饰阻碍了它们作为可注射水凝胶的进一步应用。因此，通过修饰功能团、调节凝胶组分浓度和质量比，制备具有机械强度和自愈能力的可控性的新型生物医学水凝胶负载 MSC 用于临床治疗备受期待。此外，尽管水凝胶材料已广泛应用于生物医学领域的许多方面，但是并未有利用多功能水凝胶载 MSC 用于治疗 SSc 的研究。

在该研究中，研究人员基于聚乙二醇苯甲醛和羧甲基壳聚糖制备的负载 MSC 可注射性自修复水凝胶通过皮下注射用于 SSc 疾病模型的治疗（图 1）。通过聚乙二醇链末端的苯甲醛基团与壳聚糖上的氨基之间的希夫碱反应，构

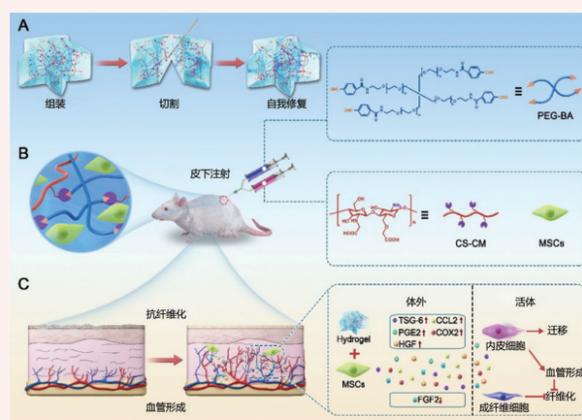


图1 负载 MSC 水凝胶治疗 SSc 的演示

成三维水凝胶网络，并赋予其自修复性能，通过材料基团间对 MSC 的互作及材料本身的力学性能促进 MSC 的增殖及免疫调节功能，同时水凝胶的包裹能够延长 MSC 在体内的滞留时间。负载 MSC 水凝胶能够通过促进血管生成和抑制纤维化，改善博来霉素诱导的 SSc 疾病模型的纤维化程度。该项研究将促进自身免疫性疾病治疗和再生医学发展。

（聂敏 赵远锦 编译）

风湿免疫专刊长期合作伙伴



「遗传和表观遗传篇」

日本理化学研究所综合医学科学中心自身免疫性疾病实验室主任、APLAR前主席、东京大学荣誉教授 Kazuhiko Yamamoto 以“通过跨种族全基因组关联研究发现新的 RA 遗传机制”为题,介绍了一项覆盖美洲、欧洲、亚洲五个种族的大样本全基因组关联研究(GWAS),发现了124个与RA相关的遗传基因位点,其中包括34个新位点。通过 Fine mapping 分析鉴定出了一些具有生物学意义的变异,并发现新位点相关的候选基因(例如 *TNIP2* 和 *TNFRSF11A*)参与RA发病的相关免疫机制。此外,该研究证实了基于跨种族 GWAS 的 PRS (polygenic risk score) 较基于单种族 GWAS 的 PRS 更优,功能注释提高了 PRS 在不同种族人群中的适用性。本研究为 RA 的遗传预测和病因学研究提供了新的思路 and 方向。

(王平报道)

来自美国加州大学圣地亚哥分校的 Gary S. Firestein 教授报告的讲课题目为“Rheumatoid arthritis: One disease, many mechanisms”。首先, Firestein 教授讲述了 RA 是由多种机制引起的一种临床综合征,可以根据疾病时间分为临床前 RA、早期 RA 和晚期 RA。RA 的发病受多种因素影响,提议依据不同的致病机制更新 RA 分类。进而, Firestein 教授详细分析了 RA 靶向治疗反应多样性的潜在原因。一方面,他指出表观遗传修饰异常参与 RA 发病,早期 RA 中可见异常 DNA 甲基化,与细胞分化、增殖、黏附/募集等有关。DNA 甲基化模式可预测 RA 的进展,准确率高达 90%;另一方面,其课题组基于组学数据综合分析 RA 患者转录因子的功能,发现抗增殖性 TGF- β 信号通路和促增殖性 TGF- β 信号通路,在 RA 发生发展中发挥不同的重要作用。最后 Firestein 教授进行总结,指出可以根据 RA 的不同发病机制寻找新的生物标志物对患者进行分层,从而进行个体化靶向治疗。

(陈辰报道)

东京大学的 Minglu Yan 博士以“Molecular mechanisms of fibroblast activation and pathological tissue remodeling in human diseases”为题,报告了转录因子 EST1 在成纤维细胞活化和病理组织重塑中的重要作用。Yan 教授首先简述了滑膜成纤维细胞在 RA 发病中的作用,并提到两种滑膜衬里层细胞亚群的研究进展:通过分泌细胞因子和趋化因子主导炎症的 THY1+ 衬里层滑膜细胞的上游机制已明确,而通过分泌 RANKL、MMPs 等细胞外基质蛋白主导关节损伤的 THY- 滑膜衬里层细胞

的激活机制还不清楚。研究发现,远端增强子 E3 对 *TNFSF11* 基因的表达有上调作用,而转录因子 EST1 可以增强 E3 的活性,因此 Yan 教授课题组将 EST1 与 RANKL 的表达联系起来,并通过关节炎模型等验证了 EST1 在组织损伤和重塑中的作用。进一步, Yan 教授课题组还研究了 EST1 在肿瘤、结肠炎等纤维化相关疾病中的组织重塑作用,从而为该类疾病的靶向治疗提供了思路。

(方翔宇报道)

美国国立卫生院(NIH)的 Mariana Kaplan 院士报告的题目是“NETs in RA pathogenesis”。首先, Kaplan 院士介绍了中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病中的作用,并指出女性的中性粒细胞较男性更成熟,产生 NETs 的能力更强。NETs 是瓜氨酸自身抗原的重要来源之一,可以激活成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)。其次, Kaplan 院士阐述了 NETs-FLS 相互作用促进 RA 患者适应性免疫的作用及机制。NETs 通过中性粒细胞弹性蛋白酶在体内外裂解瓜氨酸蛋白聚糖聚集体, FLS 进一步将其呈递给 CD4⁺T 细胞,导致抗瓜氨酸蛋白抗体(ACPA)产生。进一步, Kaplan 院士介绍了

NETs 对骨破坏的作用。一方面, NETs 分泌氨基甲基化蛋白,进而诱导 RA 患者抗氨基甲基化蛋白抗体(抗 CarP)的产生,这些抗氨基甲基化蛋白抗体可以引起进一步的骨侵蚀。另一方面,氨基甲基化 NETs 可以上调 FLS 中的 RANKL,抗氨基甲基化蛋白 H3 和 H4-IgG 可以通过 TLR4 途径促进破骨细胞生成和骨破坏。综上,本次讲座中 Kaplan 院士指出, RA 患者中性粒细胞可以产生更多的 NETs,进而激活 FLS, NET-FLS 之间的相互作用介导关节破坏、软骨降解,加重 RA 进展。Kaplan 院士强调,对 NETs 的研究有助于发现新的 RA 治疗靶点,进而更好地降低炎症反应,延缓 RA 进程。

(陈辰报道)

IFRA 2022 会议
系列报道(一)

云对话



「免疫细胞篇」

来自美国哈佛大学医学院的 Michael Brenner 教授详细介绍了 RA 中不同 T 细胞致病亚群的鉴定与特点。首先 Brenner 教授聚焦于 CD4⁺T 细胞,其研究团队发现 CD4⁺CXCR5⁻PD1^{hi} T 细胞在 RA 滑膜中增殖,定义为 Tph 细胞(T peripheral helper cells),可以产生 IL-21、CXCL13 等细胞因子,促进滤泡外 B 细胞的分化。同时证明 Tph 亦在 SLE 患者的外周血中增多,且与 SLEDAI 呈正相关,提示其在多种自身免疫疾病中发挥致病效应。接下来, Brenner 教授为我们揭秘 CD8⁺T 细胞在 RA 滑膜中的重要作用,不仅 CD8⁺T 细胞的数量增多,且相较于 CD4⁺T 细胞产生更多的 IFN γ 。通过单细胞测序及质谱流式技术,发现 RA 滑膜中 CD8⁺T 细胞高表达 GzmK。进一步分析发现 GzmK 与补体因子 D 高度同源, GzmK 可以将 C4、C2 分别裂解为 C4b、C2a,而 C4b、C2a 形成 C3 转化酶后将 C3 裂解为 C3a 和 C3b 片段。同时, Brenner 教授也证实了滑膜成纤维细胞可分泌高水平的补体因子(C2、C3、C4A、C4B)。因此得出初步结论, GzmK 促进成纤维细胞分泌高水平补体因子,随后具有生物活性的 C3a 可导致肥大细胞脱颗粒、巨噬细胞的激活。基于以上发现, Michael Brenner 教授团队揭示了在 RA 中致病的 T 细胞新亚群,发现了补体激活新途径——GzmK 途径,为未来的 RA 精准靶向治疗提供了新思路 and 未来的研究方向。

(饶佩诗报道)

清华大学临床医学院常务副院长徐沪济教授以“MFAP5 contributes to inflammation, synovial hyperplasia and joint damage in rheumatoid arthritis via integrin-ERK signaling”为题,介绍了 MFAP5 调控 RA 滑膜成纤维细胞生物学功能的关键作用。徐教授课题组通过对 RA 滑膜细胞和 MH7A 细胞系的转录组测序,发现 MFAP5 分子在 RA 滑膜过表达,并进一步在转录、蛋白及组织学层面验证了该现象;进而,他们课题组通过体外细胞实验和胶原诱导性关节炎(CIA)小鼠模型,证实了 MFAP5 可以激活并促进 RA 成纤维滑膜细胞的转化;最后,他们进一步证明 MFAP5 主要通过整合素-ERK 通路发挥其致病功能。

(方翔宇报道)

北京医院副院长张焯教授以“自身免疫病免疫失衡关键新型机制”为题,从自身免疫病的异质性、宏观-微观免疫稳态失衡、环境-肠道-宿主免疫调控、细胞死亡代谢影响免疫失衡及纠正免疫失衡新疗法五个方面系统地介绍近期在自身免疫病发病机制方面的研究。其中重点介绍以系统性红斑狼疮(SLE)患者体内中性粒细胞的细胞焦亡/铁死亡在发病机制中的关键作用,并对 SLE 患者中诱导中性粒细胞特殊形式死亡的调控机制进行了深入解析。此研究为我们阐明了自身免疫病发病的新机制,为进一步理解自身免疫病的发病机制和治疗提供了新思路。

(郑菡报道)

「抗原抗体篇」

来自荷兰莱顿大学医学中心的 Tom.W.J. Huizinga 教授介绍了抗瓜氨酸化抗体的抗原结合片段糖基化对 RA 发病的作用机制。Huizinga 教授首先从流行病学和免疫病学角度,分析了 RA 患者的自身抗体,特别是 ACPA 抗体的特点,并指出 ACPA 抗体可变区糖基化在 RA 发病前明显增加,随后趋于稳定。接着,他介绍了表面 Ig V 区的糖基化会影响自身抗原结合及人源性自身反应性 B 细胞激活的阈值。其中,可变结构域聚糖通过掩盖结合袋,降低与低亲和力抗原的结合;人 B 淋巴细胞瘤细胞的 BCR 表达唾液酸化可变结构域聚糖,它影响 B 细胞受体下调/周转率,这与 CD22 无关。最后, Huizinga 教授提出 V 区糖基化的 BCR 通过与抗原结合的方式在细胞表面停留更久,特异性干预自身反应性 B 细胞达到免疫缓解是我们需要努力的目标。

(李依敏 报道)

「免疫代谢篇」

来自美国斯坦福大学的 Cornelia M. Weyan 教授系统解析了代谢物在自身免疫病中的驱动作用。首先, Weyan 教授分析了 RA 滑膜中巨噬细胞的特点,发现其高表达 HLA-DR, 抗原呈递功能增强,存活率增加,耗氧率增加,这些特性使其易于在滑膜微环境中生存并促进 T 细胞活化。接着, Weyan 教授为我们揭秘了自身免疫病的微观世界—免疫细胞亚细胞结构,包括 RA 患者 T 细胞中线粒体、溶酶体、粗面内质网的特点。RA 患者 T 细胞 ATP 的产生及耗氧率减少提示其线粒体功能存在缺陷,导致线粒体 DNA (mtDNA) 泄漏至细胞质中,激活 caspase-1,进而导致细胞焦亡; RA 患者 T 细胞为储脂细胞,其豆蔻酰化蛋白减少,导致 AMPK 亚基无法豆蔻酰化,进一步使得 RA 患者的 T 细胞无法激活 AMPK (健康的 T 细胞胞内活化的 AMPK 信号可以阻断溶酶体膜上的 mTORC1 信号),则 mTORC1 信号通路过度激活,从而促进促炎性 Th1 和 Th17 细胞的分化;同时还发现 RA 患者 T 细胞的内质网缺乏天冬氨酸,而天冬氨酸具有抗炎作用,内质网丰富的 T 细胞更容易产生 TNF 这一关键致病因子。Weyan 教授团队为我们揭示了 RA 患者 T 细胞内部代谢变化导致其免疫活化的机制,有助于从代谢学的角度深入理解 RA 的发病机制。

IFRA2022 会议
系列报道 (二)

云对话



(饶佩诗 报道)

「诊疗进展篇」

欧洲风湿病防治联合会 (EULAR) 前主席 Josef S. Smolen 教授为我们解读 2022 年类风湿关节炎管理的新变化。从 2010 年开始制定关节炎管理,当时建议为 3 个总体原则和 15 个建议,到 2019 年更新为 5 项总体原则及 12 项建议。基于近年来获批的新型药物和已取得成功的 III 期临床试验、对应的治疗策略研究进展, EULAR 关于 RA 管理指南也在不断地修订,从而推动 RA 的长期有效管理与治疗。Josef S. Smolen 教授指出, 2022 年 EULAR 关于 RA 管理建议的总体原则部分与 2019 年相同,但 2022 年指南提出对糖皮质激素 (GC) 使用需谨慎,与此同时肯定了 GC 在 RA 早期治疗的疗效。另外提出使用 JAK 抑制剂时必须考虑其相关心血管事件和恶性肿瘤的风险因素,包括 65 岁以上、吸烟史 (既往/现在)、有其他心血管风险因素、有其他恶性肿瘤风险因素、有血栓栓塞事件风险因素。(冯瑞玲 报道)

德国埃尔兰根-纽伦堡弗里德里希·亚历山大大学的 George Schett 教授以“CAR-T 细胞治疗 SLE 的免疫重塑和耐受诱导”为题,介绍了利用 CAR-T 细胞治疗 6 例 SLE 患者的案例。George 教授首先回顾了 SLE 的发病机制,并指出诸如利妥昔单抗等药物在 SLE 中的局限性,最后提出利用靶向 CD19 的 T 细胞疗法治疗 SLE 的策略。第 1 例接受 CAR-T 疗法的 SLE 患者病情很快得到缓解,且没有明显副作用。该疗法后续又用于救治 5 例难治性 SLE 患者。治疗后,循环 B 细胞快速且持续减少,抗双链 DNA 抗体水平快速下降并最终消失,降低的补体因子 C3 和 C4 水平恢复正常,蛋白尿快速降低并完全缓解。所有患者最终完全缓解,且没有使用其他治疗手段。这些工作为 SLE 提供了新的治疗可能性,并佐证了利用免疫重塑和耐受诱导治疗自身免疫病的可行性。(晋旭 报道)

「微生物菌群篇」

北京大学人民医院何菁教授以“RA 中的扁桃体环境:梦境还是现实?”为题,系统性回顾了扁桃体作为免疫器官的潜力:扁桃体可以分泌 IgA 以抵御呼吸道的细菌扩散,扁桃体中含有丰富的淋巴样组织与功能性免疫细胞,更为重要的是扁桃体还和 RA 相关抗体的产生相关。使用宏基因组测序发现, RA 患者的扁桃体菌群异常,经治疗后的 RA 患者扁桃体菌群会更趋近于健康人。不仅如此, RA 患者的疾病活动度与扁桃体的菌群紊乱相关,表现为缺乏唾液链球菌。唾液链球菌是一种发挥抗炎功效的细菌, RA 患者体内 Salivarin (一种抗菌肽) 基因丰度显著减少, Salivarin 通过直接结合促炎细胞因子 IL-6 和 IL-21 的受体结合阻断 IL-6/IL-21-JAK-STAT3 信号通路的激活,特异性抑制 Th 细胞 (滤泡辅助性 T 细胞) 的分化和活化,抑制自身免疫反应。此外,进一步使用关节炎小鼠模型,证实 salivarin 具有预防和治疗实验性关节炎的作用,为自身免疫病的治疗提供了新的治疗靶点及理论依据。此研究重点介绍了扁桃体菌群在免疫平衡中的重要作用,以及唾液链球菌抗菌肽 Salivarin 在类风湿关节炎的免疫调节机制,即当扁桃体抗菌肽不足时,可诱发免疫反应紊乱。因此,补充足够的扁桃体抗菌肽可有效避免免疫反应的发生及治疗自身免疫病,为自身免疫病治疗提供新思路。

(郑茜 报道)

四川大学华西医院刘毅教授分享了关于“临床前 RA”肠道微生态平衡与干预的一系列研究成果。刘毅教授首先介绍了 RA 的疾病演进过程,在基因和环境因素的作用下,首先在肺及肠道等部位出现局灶性自身反应,此时会产生抗瓜氨酸化蛋白抗体 (ACPAs) 进入血液循环,最终在关节滑膜处,激活免疫反应并引发疾病。临床前 RA 指在出现 RA 症状之前的数年,已经存在自身抗体滴度的升高。刘毅教授团队开展多中心平行对照研究,筛选出 CCP+ 健康人群,与 CCP- 健康对照和 RA 患者进行对比分析其肠道菌群的改变;将 CCP+ 健康人群的粪便菌液移植给小鼠后,小鼠肠道通透性增加,黏膜屏障破坏,免疫系统失衡;使用饮食干涉肠道菌群,调节其代谢产物,可减轻小鼠关节炎的严重程度;对 12 例 CCP+ 健康人群进行帕夫林干预 2 年,50% 的 CCP+ 人群抗体转阴。这些研究对临床前 RA 的定义和早期干预提供了新的线索。(唐蕴菘 报道)

伦敦大学医学院风湿病学专家 Costantino Pitzalis 教授以“解析多重耐药 RA 患者的分子病理特征”为题,介绍了利用滑膜活检、RNA seq 和单细胞测序等技术探究难治性 RA 分子机制的工作。Costantino 教授首先介绍了难治性 RA 的定义,指出目前对其界定仍存在不足;其对 R4RA 的临床研究发现,对 B 细胞匮乏的患者而言,托珠单抗优于利妥昔单抗;随后基于滑膜活检的组织学和分子分析确定了相关的体液免疫应答基因特征及对所有药物耐受的患者的基质/成纤维细胞特征,开发了响应/不响应预测模型。Costantino 教授还介绍了“整合病理学驱动的患者分层方案”项目,利用 RNA seq 探寻早期 RA 的分子图谱,利用滑膜活检对 DMARDs 治疗的临床反应进行分层并预测早期 RA 患者的影像学进展,利用单细胞测序技术发现新的亚群,为解析多重耐药 RA 患者的分子病理特征提供了多种思路。(晋旭 报道)

一、干细胞

干细胞是人类的起源细胞,具有自我更新和多向分化潜能的能力。干细胞由受精卵发育分化而来,最初形成原始胚胎干细胞,然后分化增殖为能形成人体各种组织的全能干细胞,并逐步分化为多能干细胞,最终分化为具有特定功能的组织专能干细胞。

在人类的造血组织中,存在有三种干细胞,分别为造血干细胞(HSC)、血管干细胞和间充质干细胞(MSC)(间质干细胞、基质细胞)。MSC的免疫学特性研究大多建立在体外细胞培养基础上,大量的体外细胞培养试验证明它具有诱导免疫耐受和免疫调节的特性。而且, MSC在分化成其他细胞类型时仍保留其免疫调节作用,这就意味着移植的MSC可发挥长期的免疫调节作用。此外, MSC的无或低免疫原性,不需要MHC配型,非常适合于细胞治疗。MSC可诱导宿主免疫耐受,即使输入异种MSC也不产生排斥反应。所以,体外扩增的MSC在治疗自身免疫病中存在广泛的应用前景。

二、工程化干细胞

MSC移植作为自身免疫病治疗的潜在新策略,目前仍面临着细胞活性不高、归巢效率低、作用机制不明及治疗有效率低等问题。利用自身免疫病特异性表达分子抗体、微纳米磁流体、微环境响应性化学键/分子,通过物理化学修饰、多材料复合、自组装等方法,并结合可控递送技术,可以制备具有自身免疫病微环境靶向、单/多微环境因素(活性因子/酶、活性氧ROS、还原性、缺氧等)响应、控释活性因子及低浓度IFN- γ 或TNF- α 等功能的生物智能

工程化干细胞在自身免疫病中的应用

南京鼓楼医院 孙凌云

材料。利用微流控、生物3D打印等技术,通过生物智能材料微包裹、微组装等手段,可构建具有高细胞存活及增殖能力、高旁分泌及免疫调控能力、可控归巢及分化能力、可有改善自身免疫病的工程化细胞。

受自然界沙塔蠕虫启发,利用电喷微流控技术制备的负载MSC的多孔可黏附微球,多孔结构促进了微球中细胞与外界间营养物质交换,提高了细胞的增殖能力,同时保护MSC不被机体清除,提高了细胞体内半衰期;利用仿生学、细胞生物学、药剂学、高分子材料学、免疫学等手段,构建CXCR4过表达的MSC,用该细胞膜包裹载药纳米粒子靶向炎症部位;通过聚乙二醇链末端的苯甲醛基团与壳聚糖上的氨基之间的希夫碱反应,构成三维水凝胶网络,并赋予其自修复性能,通过材料基团间对MSC的互作及材料本身的力学性能促进MSC的增殖,延长MSC在体内的滞留时间;受密封明胶胶囊抗酸、抗酶的特性启发,利用微流控电喷雾技术开发了一种包封生物活性MSC外泌体的多层明胶微胶囊,保护MSC外泌体在酸和酶环境下免受降解。

高分子材料包裹后MSC的免疫调节功能增强,包裹MSC的微球能够增加细胞体内滞留时长;鉴于炎症部位高表达SDF-1,构建过表达趋化因子的MSC细胞膜载药体系能够更好地靶向炎症部位;负载MSC水凝胶可促进血管生成并抑制

纤维化;微胶囊能够保持MSC外泌体在储存过程中的稳定性和生物活性,保护其免受胃肠道恶劣条件的影响,并将其释放到合适的位点发挥其生物功能。因此,工程化细胞具有高细胞存活及增殖能力、高免疫调控能力并且可有效归巢,可更好地促进自身免疫病治疗和再生医学发展。

三、工程化干细胞治疗自身免疫病有着巨大的潜力

1. 工程化干细胞治疗SLE

针对系统性红斑狼疮(SLE)的疾病特点,我们利用电喷微流控技术制备的负载MSC的多孔可黏附微球治疗SLE,多孔结构提高了MSC的增殖能力,维持MSC持续分泌细胞因子的功能,抑制促炎型巨噬细胞炎症因子的表达;动物实验表明,多孔结构包裹的MSC在小鼠体内的作用时间延长;与单独的MSC细胞相比,包裹MSC的微球能够显著降低肾小球中免疫复合物沉积和补体水平,下调蛋白尿及血清肌酐水平,并抑制外周循环血中炎症因子的表达,大大提高了MSC对狼疮小鼠的治疗效果。

2. 工程化干细胞治疗RA

在胶原诱导的类风湿关节炎(RA)动物模型中,通过荧光成像分析, MSC膜载药纳米囊泡能够特异性靶向到炎症关节部位,而在肝脏、肾脏等器官可抗免疫吞噬。药物缓释以及被靶向细胞摄取后,可有效抑制FLS细胞内炎症因子的表达。动物实验表明, MSC膜包裹药物纳米囊泡可减轻RA动物关节

肿胀程度,病理结果表明小鼠踝关节淋巴细胞浸润减少,血清及滑膜组织中MMPs等蛋白酶及炎症细胞因子的表达降低。

3. 工程化干细胞治疗SSc

将苯甲醛基团连接至聚乙二醇链末端制备聚乙二醇苯甲醛,并制备羧甲基壳聚糖上,利用醛基和氨基之间的希夫碱反应,获得具有自修复、可注射性能的水凝胶。通过材料基团间对MSC的互作及材料本身的力学性能促进MSC的增殖及免疫调节功能,皮下注射至博来霉素诱导的系统性硬化症(SSc)疾病模型,发现水凝胶的包裹能够延长MSC在体内的滞留时间。负载MSC水凝胶能够通过促进血管生成和抑制纤维化,改善SSc的纤维化程度。

4. 工程化干细胞治疗IBD

利用微流控电喷雾技术开发了一种包封生物活性MSC外泌体的多层明胶微胶囊。首先将MSC外泌体包裹在海藻酸钠微球中,构建湿度环境以维持MSC外泌体的活性。随后,微球被涂上一层中间明胶层,以保护MSC外泌体在酸和酶环境下免受降解。为了进一步增强微胶囊在胃液中的抗性,选择PH敏感的薄Eudragit FS30D外壳作为微胶囊的外层。将MSC外泌体微胶囊应用于治疗炎症肠病(IBD)模型,结果表明,所制备的微胶囊能够保持MSC外泌体在储存过程中的稳定性和生物活性,保护其免受胃肠道恶劣条件的影响,并将其释放到合适的位点发挥其生物功能。可以抑制受损结肠上皮细胞



孙凌云 教授

南京鼓楼医院主任医师、教授,博士研究生导师,现任风湿免疫医学中心暨干细胞与免疫医学中心主任,国家重点研发计划首席专家,“十三五”江苏医学杰出人才。承担国家自然科学基金重大国际合作项目、重点项目等共28项,在Cell Stem Cell等发表论文488篇,获国家技术发明奖二等奖等。

中炎症巨噬细胞和促炎细胞因子的激活,修复受损结肠部位。

四、展望

细胞移植现已成为自身免疫病治疗领域里的一大热点研究方向,鉴于作用机制不明及治疗有效率低等问题,近几年很多学者在工程化干细胞这方面做了大量的工作。然而,尚缺乏基于蛋白/肽类、多糖类、脂质体和细胞外基质等天然活性材料以及FDA批准的合成医用高分子材料制备的工程化干细胞,其应用仍处在动物实验或临床前的初级阶段。而且工程化干细胞在不同免疫病中的作用不同,其对自身免疫病的作用机制仍未明确,它们对免疫系统的调节、不同免疫病的疗效有待于进一步研究。相信随着对生物材料研究的不断深入,工程化干细胞在临床上的广泛应用将变为现实。

【据《Chin J Inter Med》2022年7月报道】题:风湿病靶向药物使用规范(作者中华医学会风湿病学分会)

近年来,随着对免疫系统特定成分(包括细胞和分子)功能的研究和对风湿病免疫机制的研究深入,以及生物制药技术的迅猛发展,促使了生物制剂及小分子靶向药物的发展进入黄金期。靶向药物是选择性的以参与免疫反应或炎症过程的分子、激酶或受体为靶目标的单克隆抗体或天然抑制分子的重组产物及小分子靶向化合物。1998年靶向药物开始应用于风湿病,近20年来,靶向治疗在以类风湿关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、系统性红斑狼疮(SLE)为代表的风湿病中的应用取得了重大突破,在风湿病治疗进展中具有重大的里程碑意义。

按照生物制剂作用的靶细胞或分子,生物制剂可以分为以下几类:①细

风湿病靶向药物使用规范(一)

胞因子拮抗剂,代表药物有肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂如依那西普、英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗;白细胞介素(IL)-1拮抗剂如阿那白滞素和列洛西普;IL-6拮抗剂如托珠单抗;IL-17拮抗剂如司库奇尤单抗、依奇珠单抗、柏达鲁单抗;以及其他如IL-15、IL-23的拮抗剂;干扰素 α 拮抗剂如西伐单抗和隆利组单抗。②T细胞调节剂如阿巴西普和阿法西普;辅助性T淋巴细胞(Th)17调节剂如曲利单抗。③B细胞调节剂如利妥昔单抗、贝利尤单抗和泰他西普。④T、B细胞调节剂如阿仑单抗。⑤非中和性抗体如那他珠单抗。而小分子药物中最成功的是Janus激酶(JAK)抑制剂。中华

医学会风湿病学分会就目前已取得中国国家药品监督管理局批准应用的风湿病靶向药物进行介绍,旨在为临床医生规范使用提供参考。

一、细胞因子拮抗剂

现有的研究已经表明,在风湿免疫病患者血清、滑膜、肌腱韧带附着点等,关键的致炎因子如TNF α 、IL-1、IL-6、IL-17等表达升高。目前,对RA及其他风湿免疫病采用这些关键炎症介质的拮抗治疗,均已获得显著疗效。

(一) TNF拮抗剂

1. 英夫利昔单抗(infliximab) 英夫利昔单抗适用于RA、成人及6岁以上儿童克罗恩病(Crohn's disease, CD)、瘻管性CD、AS、银屑病及成人

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。

对中重度活动性RA,可与甲氨蝶呤联用减轻疾病症状和体征,改善身体机能,预防患者残疾。首次静脉注射推荐剂量为3 mg/kg,其后于第2周和第6周再次给药,以后每隔8周给药1次。部分RA患者亦可以英夫利昔单抗与其他改善病情抗风湿药(DMARDs)联用,或单药治疗。对疗效不佳的RA患者,英夫利昔单抗的剂量可增至10 mg/kg,和(或)给药间隔调整为每4周1次。

对AS,首次推荐剂量为5 mg/kg,其后于第2周和第6周再次给药,以后每隔6周予1次相同剂量。

斑块型银屑病、成人中重度活动性CD、瘻管性CD及成人UC,首次予英夫利昔单抗5 mg/kg,其后于第2周和第6周及以后每隔8周予1次相同剂量。

下转第12版▶

不忘初心担使命 共克时艰显真情——江苏风湿战疫记

俗话说：“疾风知劲草，烈火见真金”。面对突如其来的新冠肺炎疫情，医务人员、疾控工作者、媒体工作者都是勇敢的逆行者，他们或救死扶伤，或记录现场的勇士，是人民健康的守护者，是真相的探寻者，是不忘初心、牢记使命的践行者。在新型冠状病毒肺炎疫情防控的这几年，各地医护人员纷纷放弃假期，主动请缨，迅速集结，驰援疫情重地。

疫情面前，医者先行

2020年1月27日，徐州：大年初三，徐州医科大学附属医院全体医务人员停止休假，全员待命。疫情发生以来，风湿科一大批医护人员尤其是共产党员、共青团员、业务骨干主动请缨，纷纷要求到防疫最前线，更有仍在休假的医生主动要求停止休假回来上班。以刘春梅、曹丽娜为代表的第二批风湿科支援团队已经前往发热门诊进行为期1个月的抗疫斗争，她们舍小家为大家，她们不计报酬，不惧生死，只为守护更多百姓的万家灯火，守护最后一道健康防线。

率先出击，主动请缨

2020年2月12日22:00时，南京：国务院应对新型冠状病毒肺炎联防联控机制医疗救治组通知医院选派一支援武汉医疗队，南京市鼓楼医院风湿免疫科行政副主任、博士研究生导师张华勇教授才刚卸下发热门诊防护服便再次请缨。而当时，张华勇教授的爱人腿部骨折尚未康复，其母亲也才刚肺癌手术完，但张华勇教授毅然

决然，在家人的支持下为了大爱，于次日随南京鼓楼医院第三批援武汉抗疫医疗队奔赴武汉。

张华勇教授在援鄂的48天里，整制接管武汉市第一医院2个重症病区，收治新冠肺炎患者70人。作为一名从事自身免疫性疾病的专家，张华勇教授充分发挥专业特长，运用过硬技术和丰富的处理疑难危重疾病经验，奋战在疫情防控最前线。张华勇教授因表现突出，获得江苏省人力资源和社会保障厅和江苏省卫生健康委员会共同颁发的新冠肺炎疫情防控工作“记功”奖励。

2月13日，南京：与此同时，江苏省人民医院风湿科的吕成银教授在此危难之际也主动请缨，作为江苏省人民医院重症医疗队员驰援武汉，短短2小时内整建制接管武汉市第一医院重症监护病区，并将61张床位全部收满，实现“落地即接管”。在连续奋战35天、吕成银教授圆满完成武汉市第一医院救治任务后，又转战武汉市金银潭医院并接管该院3个重症病区全部危重患者。作为一名从事多年自身免疫性疾病救治的专家，抗疫期间其充分发挥风湿科医生特长，始终冲锋在临床一线参与危重症患者救治，针对重症新冠患者病程中出现的炎症风暴提供激素、免疫抑制剂等相关专业诊疗意见，同时风湿性疾病患者提供在院期间药物调整方案。因表现突出，吕成银教授获得江苏省人力资源和社会保障厅和江苏省卫生健康委员会共同颁发的新冠肺炎疫情

防控“记功”奖励。

防疫还是抗疫？我们时刻准备着

扬州从2020年12月份启动了新冠疫苗接种工作，苏北人民医院风湿免疫科对接广陵区的一个疫苗接种点的医疗保障，科里派了张学翔老师承担该项任务。在接受了疫苗知识、注射不良反应的处理等一系列培训后，张学翔老师来到在接种点，对特殊人群进行病情评估、接种后不良反应处理，同时给前来咨询的群众答疑解惑。通过数月的辛苦努力，接种人群稳步上升，疫苗接种工作取得阶段性成果，张老师表示每天最高兴的事是深夜接种结束后和社区接种点人员看到了上升的数字，这些数字代表着我们向群体免疫又进了一步。

2021年7月30日，扬州：28日扬州地区报告了首例新冠病例，一场疫情阻击战就此打响了，发热门诊成为与病毒交锋的前沿阵地。苏北人民医院风湿免疫科医生张学翔等医生接到医务处指示进入发热门诊工作。他们简单收拾行李，和家人道别，来到发热门诊，穿上防护装备，奔赴抗疫一线。有一段时间，他们扛起了扬州主城区唯一的发热门诊，撑过了门诊量和阳性病例最多的一周。

支援疫情防控，我们义不容辞

2022年的2月14日，苏州：疫情给美丽的苏城按下了“暂停键”。为支持落实苏州疫情防控，苏州大学附属第二医院挑起了浒关及吴中部分片区的核酸检测及防疫任务，数百名职工先后奔

赴抗疫前线。风湿免疫科积极响应，踊跃报名，在全科仅12名医生情况下，先后派出张雷、杨茹、于娜、薛雷喜、翁程骅医生支援浒关、吴中区核酸采样工作，以及浒关及本部的门诊预检分诊工作；孙岩医生参加浒关院区发热门诊闭环管理。苏城最寒冷的夜，也有风湿科的同志们在守护。

逆行而上，使命担当

2022年3月，连云港：突发疫情，病区实行封闭式管理期间，连云港第二人民医院风湿免疫科主任胡怀霞坚守岗位，吃住在病区，安排好病区所有患者的医疗、护理及生活保障。同时，她还为封闭在家的风湿病患者提供电话咨询，指导治疗、买药、寄药，每天接打100余个电话。

随着疫情变化，医院建立了缓冲病房，胡怀霞再次临危受命，全面负责缓冲病房工作。她每天都要工作到晚上12点，连续1个多月奋战在疫情防控救治的第一线。

健康所系，性命相托。胡怀霞始终向前，满怀敬畏之心，守护生命和健康。

充满希望，迎接挑战

抗疫故事，没有豪言壮语，没有壮志凌云，只有全力以赴。我们穿梭在各个需要我们的角落，夜以继日地战斗着，默默无闻地奉献着。战胜疫情，是我们心中最大的期盼。在这场疫情大考中，我们不忘初心、砥砺前行，再一次用实际行动践行了使命担当和无私奉献的精神。

(张华勇报道)



◀上接第11版

英夫利昔单抗应用前，可根据医生判断予患者如抗组胺药物、氯化可的松和(或)对乙酰氨基酚预处理，同时降低输注速度，以减少输液相关反应的风险，特别是对既往曾发生过输液相关反应的患者更应慎重。

2. 依那西普(etanercept)/注射用重组人Ⅱ型TNF受体-抗体融合蛋白 依那西普或重组人Ⅱ型TNF受体-抗体融合蛋白适用于RA和AS。中至重度活动性RA成年患者对包括甲氨蝶呤在内的DMARDs无效时，可使用依那西普与甲氨蝶呤联用以控制病情。依那西普经皮下注射给药，在RA、AS患者中的推荐剂量为25mg，每周2次(间隔72~96h)，或50mg每周1次。老年患者(≥65岁)无需进行剂量调整。皮下注射可以注射在大腿、腹部和上臂，每次与前次注射部位不同，至少相距3cm，禁止注射于皮肤柔嫩、瘀伤、发红或发硬部位。

3. 阿达木单抗(adalimumab) 阿达木单抗适用于RA、AS、银屑病、CD、葡萄膜炎、多关节型幼年特发性关节炎(polyarticular juvenile idiopathic arthritis, pJIA)(2岁及2岁以上)以及儿童斑块状银屑病(4岁及4岁以上)。在RA，阿达木单抗用于对DMARDs包括MTX疗效不佳的成年中重度活动性RA，与甲氨蝶呤联用可减

缓关节损伤，改善身体机能。阿达木单抗对CD的治疗，主要用于充足糖皮质激素(以下简称激素)和(或)免疫抑制治疗不充分、不耐受或禁忌的中重度活动性CD成年患者。阿达木单抗亦适用于对激素治疗不充分、需减少使用激素、或不适合进行激素治疗的成年非感染性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎和全葡萄膜炎。对RA、AS的推荐剂量为40mg皮下注射，每2周1次。RA单一药物治疗时，如某些患者出现疗效下降，可提高给药频率为每周1次。对银屑病、葡萄膜炎成年患者，建议首次皮下注射80mg，其后1周开始每2周皮下注射40mg。中重度活动性CD成年患者，推荐第0周160mg，其后的第2周为80mg，诱导治疗后，每2周1次40mg皮下注射。老年患者无需调整剂量。

4. 戈利木单抗(golimumab) 戈利木单抗适用于RA和AS，皮下注射给药，每次50mg，每月1次。RA的治疗应戈利木单抗与甲氨蝶呤联合使用。

5. 赛妥珠单抗(certolizumab) 赛妥珠单抗与甲氨蝶呤联用，可治疗对DMARDs(包括甲氨蝶呤)疗效不佳的中重度活动性RA成年患者。赛妥珠单抗的推荐剂量在首次、第2周、第4周为400mg，以后每2周1次200mg皮下注射。

待续，见下期。