

一、基础研究

Bioinformatics analysis of the genetic difference spectrum of rheumatoid arthritis

Xintian Cai

the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region

Objective To explore the differentially expressed genes, associated signaling pathways in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis(RA) and to identify potential RA-specific molecular markers by using bioinformatics methods. **Methods** The gene microarray dataset explored in this study was retrieved from the NCBI-GEO database. The GSE21959 chip uses synovial fibroblasts as the research sample. A total of 36 investigators were included, including 18 healthy controls and 18 patients with RA. Use the R language limma package and other program methods to complete the missing values of the acquired chip data, perform background correction and normalization on the completed data, and draw a box diagram of the chip data value distribution effect before and after processing. The principal component analysis was used to reduce the dimensionality and analyze whether there was a significant difference between the disease group and the control group. Finally, a linear regression model was fitted to construct a comparative model and screen differentially expressed genes (DEGs). The DEGs were analyzed by the DAVID database to obtain the results of GO enrichment analysis and KEGG signal pathway analysis. The protein interaction network was constructed using the STRING database, and the results were imported into the modular core genes in Cytoscape software and the protein interaction network was plotted. **Results** A total of 123 differential genes were obtained, of which 38 genes were up-regulated and 85 gene was down-regulated. The GO enrichment analysis indicated that DEGs mainly participated in biological processes such as chemokine regulation of CXCR chemokine receptor binding and positive regulation of angiogenesis. The enrichment analysis of KEGG signaling pathways mainly included the chemokine signaling pathway Rap1 signaling pathway and vascular smooth muscle contraction and other signaling pathways. Finally, seven hub genes were screened for CXCL1, CXCL8, CXCL6, ADRA2A, ADCY8, S1PR1, and SAA1. **Conclusions** To sum up, this study uses a variety of bioinformatics methods to explore the genesis and development mechanism of RA through different viewpoints. The seven core genes discovered include the CXC chemokine family and SAA1. Extensively studied genes, as well as ADRA2A, ADCY8, and S1PR1 are rarely or not yet reported in RA. the study. At the same time, the above-mentioned core genes can be verified through subsequent animal experiments and clinical large-scale samples to further clarify whether they can become highly sensitive, highly replaceable diagnostic markers, and provide a powerful alternative to RA and its related diseases. Evidence supports that this is an important early basis for the research of early diagnosis of RA and drug treatment of subsequent complications.

Monocytic MDSCs skew Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype and potentiate bone erosion in rheumatoid arthritis

Shixian Chen¹, Ran Wang¹, Chunqing Guo², Lisheng Wu¹, Songyuan Zheng¹, Junqing Zhu¹, Xiang-Yang Wang²,
Juan Li¹

1.Department of Rheumatic Medical Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University

2.Department of Human & Molecular Genetics, Virginia Commonwealth University School of Medicine

Objective While myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) were previously shown to promote a proinflammatory T helper (Th) 17 response in autoimmune conditions, a potential impact of the MDSC-Th17 immune axis on abnormal bone destruction in rheumatoid arthritis (RA) remains largely unknown. **Methods** We investigated the correlation between the frequency of MDSCs or its subsets and joint destruction in RA patients. The reciprocal actions of patient-derived MDSCs and Th17 cells were studied using osteoclast (OC) differentiation and bone resorption assays in vitro, which were further validated using mouse models of RA. Contribution of MDSCs to osteoclastogenesis and bone erosion in vivo was determined by depletion or transfer of MDSCs. **Results** Human MDSCs, particularly monocytic MDSCs (M-MDSCs), exhibit inherent OC-differentiating capacity and positively correlate with clinical bone erosion in RA patients. Strikingly, patient-derived M-MDSCs can program Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype, which in return potentiates OC differentiation via the receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANK-L)-RANK signaling. This enhanced osteolysis driven by the reciprocal actions of M-MDSCs and Th17 cells is further confirmed using mouse models of RA. Selective depletion of M-MDSCs significantly ameliorates osteoclastogenesis and disease severity in arthritic mice, whereas transfer of M-MDSCs aggravates bone erosion associated with increased OCs in recipient mice. **Conclusions** Our findings highlight the functional plasticity of MDSCs and identify a novel pro-osteoclastogenic pathway governed by interplay between myeloid cells and T lymphocytes in autoimmune RA.

Myeloid-derived suppressor cells depend on IL-1 β promote Th17 cell differentiation in autoimmune arthritis

Suyun Cheng

Guangzhou Women and Children's Medical Center

Objective To elucidate the pathogenesis of autoimmune arthritis and find new therapeutic targets, We would use collagen induced arthritis (CIA) to investigate the role and mechanism of Myeloid-derived suppressor cells(MDSCs)on Th17 cell differentiation. **Methods** SPF grade male

DBA1/J mice were randomly divided into CIA group (n=10) and control group(n=10),and An autoimmune arthritis mouse model was prepared by CIA method. The frequency of MDSCs and Th17 cells were examined in each group by flow cytometry, The level of plasma IL-1 β 、 IL-10 and IL-17A were detected by ELISA ;The relative expression of related to Th17 differentiation factor:STAT3 mRNA, retinoic acid associated orphine receptor (ROR) alpha mRNA and ROR gamma t mRNA by Real-time fluorescence quantitative PCR. The effect of MDSCs on the differentiation of Th17 cells in CIA mice was assessed by the co-culture method of MDSCs and mouse naive CD4+T cells in the condition of Th17 cell differentiation(IL-6+TGF- β),And in some studies,IL-1 β mAb or IL-1ra was added when coculturing MDSCs with CD4+T cells to observe the effect of MDSCs on the differentiation of Th17 cells. **Results** Compared with control group, the frequency of MDSCs, the level of the cytokines IL-1 β 、 IL-17、 IL-10,the mRNA relative expression of ROR γ t were increased significantly (P < 0.01);and the frequency of MDSCs positive correlation with the Th17 cells numbers in CIA mice. MDSCs displaying T cell suppressive proliferation and secretion of gamma interferon (IFN- γ) in CIA, but MDSCs promoted Th17 cells differentiation in vitro under Th17 cells differentiation conditions, followed by significantly increased of IL-17A、 IL-1 β ,and upregulation of STAT3 and ROR γ t. When blocking IL-1 β signal can reduce the role of MDSCs in differentiation of Th17 cells. **Conclusions** Our studies show that MDSCs have the capacity to promote inflammatory by driving Th17 cell differentiation dependent on IL-1 β in autoimmune arthritis. Therefore, MDSCs may be a target for autoimmune arthritis.

MiR-98 modulates cytokines production from human PBMCs in systemic lupus erythematosus by targeting IL-6 mRNA

Shiwen Yuan, Xiaoyan Cai

Department of Rheumatology, Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China

Objective There is evidence that Interleukin-6 (IL-6) upregulation plays a critical role in immunopathology of systemic lupus erythematosus (SLE). MicroRNA (miRNA)-98 was predicted to bind with the 3'-untranslated region (3'-UTR) of IL-6 gene. We hypothesized miR-98 through its regulation of IL-6 gene expression to influence cytokines production from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in SLE. **Methods** The expression of miR-98 and IL-6 mRNA in the PBMCs of 41 SLE patients and 20 healthy controls (HC) was detected by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR). The correlations between miR-98 expression and clinical features were evaluated. Luciferase reporter assay was performed to identify miR-98 targets. MiR-98 mimics、 miR-98 inhibitor and IL-6 overexpression vector were generated. Cell viability of PBMCs was assessed using MTT assay. Gene expression and protein level were determined by

qRT-PCR and Western blotting. TNF- α , IL-8, IL-1 β and IL-10 levels in cultured supernatants were quantified using ELISA. **Results** The expression of miR-98 was downregulated in PBMCs of SLE patients and its expression is negatively associated with IL-6 levels. MiR-98 expression was correlated with disease activity, lupus nephritis and anti-dsDNA antibody. IL-6 mRNA was a target gene of miR-98. IL-6 overexpression promoted the proliferation of PBMCs and increased the levels of TNF- α , IL-8, IL-1 β and IL-10. Those effects were further enhanced by miR-98-inhibitor, while were suppressed by miR-98-mimics. MiR-98 regulated the levels of STAT3 phosphorylation via its target gene IL-6. **Conclusions** The current study revealed that miR-98 could ameliorate STAT3-mediated cell proliferation and inflammatory cytokines production via its target gene IL-6 in patients with SLE. These results suggest that miR-98 might serve as a potential target for SLE treatment and other IL-6-mediated diseases.

Screening of systemic lupus erythematosus hub genes and pathways based on high-throughput chips and bioinformatics

Xintian Cai

the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region

Objective To explore the differentially expressed genes, associated signaling pathways in peripheral blood cells of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and to identify potential SLE-specific molecular markers by using bioinformatics methods. **Methods** The gene expression data set analyzed in this study was obtained from the GEO database. The chips retrieved from the GEO database were screened according to the following four criteria : (1) the research object could only be human, not an animal model; (2) appropriate control samples must be set in the study; (3) the original data of high-throughput genomics chips were provided in the study; (4) the number of samples in the experimental group and control group should be no less than 50. The chip retrieval was carried out by two researchers alone, and finally, the GSE65391 chip data submitted by Banchem R et al. based on the GPL10558 chip analysis platform (Illumina humanht-12 V4.0 expression beadchip) was obtained. GSE65391 chip samples were taken from peripheral blood samples. GSE65391 included 72 healthy controls and 924 SLE patients. Gene chip GSE65391 was analyzed using the GEO2R analysis tool of the GEO database to screen differentially expressed genes (DEGs), and the results of GO enrichment analysis and KEGG signaling pathway analysis were obtained by using DAVID database to analyze DEGs. The STRING database was used to construct the protein interaction network, and the results were imported into Cytoscape software to screen the core genes and map the protein interaction network. **Results** A total of 47 differential genes were obtained, of which 46 genes were up-regulated and 1 gene was down-regulated. The GO enrichment analysis indicated that DEGs were mainly involved in the biological processes of viral defense response, type I interferon signaling

pathway and negative regulation of viral genome replication. The enrichment analysis of the KEGG signaling pathway indicated that DEGs were mainly involved in influenza A virus infection. Signaling pathways such as measles virus infection and EB herpes virus infection. Finally, three core genes were screened for IFI44L, IFIT3, and RSAD2. **Conclusions** This study used multiple bioinformatics methods to explore the possible development mechanism of SLE from different perspectives. The three core genes discovered include IFI44L and IFIT3, genes that are widely studied in SLE, and RSAD2, Genes that are widely involved in multiple viral infections but have not been reported in SLE. The functional enrichment analysis and signal pathway analysis of the above genes are helpful for the in-depth study of the pathogenesis and progression of SLE. At the same time, the above-mentioned core genes can be further verified by subsequent large samples to further clarify the highly sensitive and specific diagnostic markers of SLE and provide strong support for the targeted treatment of SLE-related diseases, which will provide early diagnosis and follow-up of SLE. The study of targeted drug therapy provides a preliminary basis.

Proteomic Analysis for Identification of Novel Urinary Biomarkers in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus Patients with Nephritis

Zhe Cai^{1,2}, Song Zhang^{2,3}, Ping Wu², Yanhao Lin⁴, Qi Ren², Ping Wei², Huasong Zeng²

1 The Joint Center for Infection and Immunity, (1) Guangzhou Institute of Pediatrics, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, China; (2) Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Science, Shanghai, China

2 Department of Allergy, Immunology and Rheumatology, Guangzhou Women and Children's Medical Center, Guangzhou, Guangdong, China.

3 Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China.

4 Heyuan Heping County Maternal and Child Health Hospital, Heyuan, Guangdong, China.

Objectives Our aim was to analyze the alterations of urinary proteins expression and to identify some new potential valuable biomarkers of juvenile systemic lupus erythematosus (JSLE) that facilitate patient stratification and prognosis. **Methods** The urine samples from JSLE patients with lupus nephritis (LN) (inactive JSLE, n=9; active JSLE, n=10) and normal controls (n=9) were used for proteomics assay. The differential proteins were identified by bioinformatics analysis including Go ontology (GO), KEGG and String. The correlations between LN clinical characteristics and the identified proteins were analyzed. **Results** We identified 105 significant differentially expressed proteins between JSLE-LN patients and normal controls. Functional enrichment analysis revealed that these proteins are involved in several enriched biological processes including cell adhesion, ECM-receptor interaction, focal adhesion, human papillomavirus infection and PI3K-Akt signaling pathways between inactive JSLE-LN and normal

control, as well as enriched PI3K-Akt signaling pathway, complement, coagulation cascades, focal adhesion and human papillomavirus infection between active JSLE-LN and normal control. Compared with active and inactive JSLE-LN, the cell adhesion, focal adhesion, PI3K-Akt signaling pathway, endocytosis, human papillomavirus infection and necroptosis were significantly enriched. The molecular function analysis revealed that the proteins PDGFRB and EPHB4 were the key functional proteins in inactive JSLE-LN. In addition, LAIR1, EPHA4, EPHB4, PLAU, PLAUR and PDGFRB were verified to involve in the PI3K/Akt pathway and progression of JSLE-LN. LAIR1 was significantly linearly correlated with disease parameters like serum IgG, triglyceride and erythrocyte sedimentation rate in active JSLE-LN. PDGFRB showed a significant negative linear correlation with white blood cells and neutrophils in inactive JSLE-LN. **Conclusions** Our study provided a reference proteome map for JSLE-LN and elucidated a proof that LAIR1 may interact with PLAU-PLAUR-PDGFRB to regulate PI3K/Akt signaling pathway in the progression of JSLE-LN. These differential proteins in active and inactive JSLE-LN urine could be new biomarkers to warrant further prospective study.

Prevent Action of Magnoflorine With Hyaluronic Acid Gel From Cartilage Degeneration in Anterior Cruciate Ligament Transection Induced Osteoarthritis

Zhe Cai, Huasong Zeng

Guangzhou Women and Children's Medical Center

Objective According to the Chinese medicine, magnoflorine exerted significant anti-inflammatory effects and potentially promoted synthesis of proteoglycans in chondrocytes to reverse the progression of rheumatoid arthritis. However, the latent beneficial effect of magnoflorine for the treatment of traumatic osteoarthritis (OA) is still unknown. **Methods** Therefore, we aim to demonstrate the efficacy of magnoflorine combined with HA-gel in attenuating cartilage degeneration in anterior cruciate ligament transection (ACLT) induced OA rat model. **Results** We found that the histological results showed the elevated cartilage matrix, chondrogenic signals and chondroprogenitor cells in HA-gel + magnoflorine treatment. HA-gel + magnoflorine treatment resulted in a decreased modified Mankin's score, and a higher volume ratio of hyaline cartilage (HC)/calcified cartilage (CC) and HC/Sum (whole cartilage), compared to ACLT and HA-gel groups. Furthermore, both the volume ratios of HC/Sum and HC/CC were negatively correlated with modified Mankin's scores. Finally, HA-gel + magnoflorine could significantly increase the BV/TV, Tb.Th, and decrease the Tb.Pf, Po(tot), Conn.Dn and Tb.Sp. In vitro, 50 µg/ml magnoflorine treatment could significantly increase the viability, S-phase, migration rate and chondrogenesis of chondroprogenitor cells. There were significant

downregulations of MAPK/NF- κ B signaling, and upregulations of chondrogenic signals in 50 μ g/ml magnoflorine treatment. There were significant downregulations of proinflammatory cytokines and upregulation of IL-10 in HA-gel + magnoflorine treated group. **Conclusions** Therefore, our study elucidated a protective effect of HA-gel + magnoflorine on attenuating cartilage degradation and maintaining SCB stabilization in ACLT induced OA.

Leflunomide Inhibition of proliferation and apoptosis of human cytomegalovirus infection in human embryonic lung fibroblasts

Qi Ren, Huasong Zeng

Guangzhou Women and Children's Medical Center

Objective To explore the mechanism of Leflunomide(LEF) protecting human embryonic lung fibroblast injury, to provide the theory in LEF antiviral function to human cytomegalovirus (HCMV). **Methods** Control group, HCMV group, GCV+HCMV group, and LEF+HCMV group. Control group, containing 0.02% DMSO in RPMI 1640 culture medium, HCMV stimulation in cell culture medium by adding HCMV, GCV+HCMV treated group both in cell culture medium added GCV and HCMV, LEF+HCMV treated group both in cell culture medium added LEF and HCMV, after 24h, 48h and 72h and cell morphology was observed perturbation. Test proliferation and apoptosis of human cytomegalovirus infection in human embryonic lung fibroblasts by using MTT and flow cytometry. **Results** Add HCMV, cell proliferation happen significant inhibitory effect, compared with controls has obvious statistical significance ($P < 0.05$). Add GCV, along with the increase of concentration, cell proliferation inhibition effect significantly reduce, apoptosis rate to decrease, and HCMV group compared with obvious statistical significance ($P < 0.01$). Add LEF, cell proliferation inhibition effect reduced, and HCMV group compared with the statistical significance ($P < 0.05$). Different doses of LEF to human embryonic lung fibroblast proliferation has dose-response inhibition effect, the more obvious differences between groups of statistics ($P < 0.05$). In addition, HCMV infected human embryonic lung fibroblast apoptosis rate significantly increased, and with the passage of time, apoptosis rate increase obviously. Compared with controls with significant statistically significant ($P < 0.01$). Add LEF, apoptosis rate decreased, and compared with HCMV infection group statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions** Leflunomide protected the injury of human embryonic lung fibroblast with human cytomegalovirus infection, and significant inhibited proliferation and apoptosis by HCMV infection, which to clarify the mechanism of LEF antiviral infection, and to provide experimental evidence to a new way to treat the immune dysfunction patients with HCMV infection.

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 β 在类风湿关节炎滑膜中的表达及临床意义

韦秀宁, 张学培, 杨莉娟, 荆俊, 王俊伟, 吴滔, 马剑达, 林建子, 郑东辉, 戴冽*

中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科

目的 探讨类风湿关节炎(RA)滑膜过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC)-1 β 表达与病理滑膜炎的相关性及其临床意义。**方法** 横断面研究纳入 2010 年 5 月至 2016 年 10 月在中山大学孙逸仙纪念医院住院的确诊 RA 患者并收集临床资料, 采用改良 Sharp 评分评估双手正位 X 线片关节破坏程度。膝关节滑膜活检获取滑膜组织并连续切片, 苏木精伊红染色评估滑膜病理改变, 免疫组化染色检测 PGC-1 β 表达及炎症细胞和血管内皮细胞数量。相关及多重线性回归分析 RA 滑膜 PGC-1 β 表达与病理滑膜炎、临床病情活动及影像学关节破坏程度的关系。**结果** 共纳入 83 例 RA 患者, 男 20 例 (24.1%), 女 63 例 (75.9%), 年龄 (54 \pm 14) 岁。PGC-1 β 在 RA 滑膜衬里层及衬里下层多种细胞胞核中表达, 滑膜 PGC-1 β +细胞比例与病理滑膜炎评分及衬里下层 CD3+ T 细胞、CD20+ B 细胞、CD38+浆细胞、CD68+巨噬细胞数量呈显著正相关($r=0.332$ 、 0.259 、 0.320 、 0.342 、 0.309 , 均 $P<0.05$)。滑膜 PGC-1 β 表达与红细胞沉降率、C 反应蛋白及改良 Sharp 评分总分(mTSS)显著正相关($r=0.219\sim 0.301$, 均 $P<0.05$)。多重线性回归分析示滑膜 PGC-1 β 表达与 mTSS 显著正相关($\beta=0.312$, $P=0.004$)。**结论** RA 滑膜 PGC-1 β 表达与滑膜局部及全身炎症水平、关节破坏程度呈正相关, 提示可能参与 RA 滑膜炎症及关节破坏过程。

髓源性抑制细胞在 SKG 小鼠骨破坏中的作用研究

陈世贤¹, 王然¹, 吴利生¹, 朱俊卿¹, 王向阳², 李娟¹

1 南方医科大学南方医院 2 美国弗吉尼亚联邦大学

目的 已知髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) 在肿瘤及胶原诱导性关节炎小鼠模型中能够通过分化为破骨细胞促进肿瘤骨转移或加剧骨破坏。本研究探讨 MDSC 在类风湿关节炎自发性小鼠模型—SKG 小鼠中的表达及免疫学作用。**方法** 流式检测 MDSC 及其亚群在 SKG 关节炎小鼠及对照组的表达; 免疫抑制试验评价 SKG 关节炎小鼠来源的 MDSC 的免疫抑制功能; 体外破骨细胞分化试验评价 MDSC 分化为破骨细胞的能力。**结果** 相较于未发生关节炎的小鼠, MDSC (CD11b+Gr-1+) 及其亚群 M-MDSC (CD11b+Ly6-ChighLy6-G-)和 G-MDSC(CD11b+Ly6-ClowLy6-G+)在 SKG 关节炎小鼠脾脏及瓜子中大量扩增; MDSC 体外能够抑制 anti CD3/CD28 诱导的 T 细胞增殖及 IFN- γ 产

生：SKG 关节小鼠来源的 MDSC 体外能够分化为 TRAP 阳性的破骨细胞，且高表达破骨细胞相关基因（trap、cathepsin k、mmp9），并具备骨吸收功能。且 SKG 关节炎小鼠来源的 MDSC 分化为破骨细胞的能力显著高于 naïve 小鼠 MDSC；； M-MDSC，而非 G-MDSC，体外能够分化为破骨细胞；仅 M-MDSC 表达 M-CSF 的受体 CD115 以及 RANKL 的受体 RANK。**结论** SKG 关节炎小鼠来源的 MDSC 具有更强的分化为破骨细胞的潜能，可能参与了 SKG 小鼠骨破坏病理进程。

髓源性抑制细胞与类风湿关节炎：“杀手”或“卫士”？

陈晓晨 陈世贤 李娟

南方医科大学南方医院

目的 虽然髓源性抑制细胞与类风湿关节炎的研究逐渐深入，但髓源性抑制细胞对类风湿关节炎的炎症反应具有促进或抑制作用目前尚未明确。本研究通过探讨髓源性抑制细胞在类风湿关节炎中的作用，以期对类风湿关节炎等相关风湿免疫性疾病的治疗提供新思路 and 方向。**方法** 以“髓源性抑制细胞”“类风湿关节炎”“炎症反应”等为关键词，应用 PubMed、Web of Science、CNKI 期刊全文数据库检索系统，检索自建库至 2020 年 02 月的相关文献。共检索到外文文献 63 篇，中文文献 34 篇，排除低质量及低相关度文献，有效文献 30 篇。对髓源性抑制细胞的概念、分型、免疫抑制机制及其在类风湿关节炎中的作用进行归纳总结。**结果** 髓源性抑制细胞是一群具有免疫抑制功能的异质细胞群，最初在肿瘤中发现。在肿瘤、感染性疾病、败血症、创伤等病理情况下，MDSC 异常增殖。已有研究证明髓源性抑制细胞的异常增殖与多种自身免疫性疾病的炎症反应有关。类风湿关节炎是一种常见的自身免疫性疾病，由 II 型胶原蛋白免疫的 CIA 小鼠模型是研究中常用的 RA 动物模型。有学者认为髓源性抑制细胞可能促进类风湿关节炎的炎症反应，也有学者发现过继回输髓源性抑制细胞后可以缓解 CIA 小鼠关节炎。目前关于髓源性抑制细胞促进或抑制类风湿关节炎炎症反应相关问题尚待进一步研究。**结论** 髓源性抑制细胞在类风湿关节炎中扮演着“杀手”或“卫士”的角色尚存争议，仍需进一步研究。由于髓源性抑制细胞具有免疫抑制功能，除类风湿关节炎外，其他风湿免疫性疾病如系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎与髓源性抑制细胞的关系仍值得我们去进一步探究。

系统性红斑狼疮关键基因及通路的生物信息学分析

蔡昕添

新疆维吾尔自治区人民医院

目的 通过生物信息学方法探究系统性红斑狼疮患者的全血细胞差异表达基因及其相关信号通路，寻找潜在的系统性红斑狼疮特异性分子标志物。**方法** 利用 R 语言软件校正、分析基因芯片 GSE61635 并筛选差异基因(differentially expressed genes, DEGs)，利用一系列

生物信息学大数据数据库分析 DEGs 并获得其 GO 富集分析和 KEGG 信号通路分析的结果。利用 STRING 数据库构建蛋白互作网络, 再将结果导入 Cytoscape 软件中筛选关键基因并绘制蛋白互作网络图, 并利用 GSE72754 芯片对关键基因进行验证。**结果** 筛选获得了 626 个差异基因, 其中表达上调的基因 429 个, 表达下调的基因 197 个。GO 富集分析表明 DEGs 主要参与了细胞对 I 型干扰素的反应、病毒基因组复制的负调控和 I 型干扰素信号通路调节等生物学过程, KEGG 信号通路富集分析主要包括了 RIG-I 样受体信号通路、胞质 DNA 传感通路和单纯疱疹病毒感染通路。Degree 算法分析获得了 10 个关键基因分别为: OASL、OAS1、OAS2、OAS3、IFIT1、IFIT3、MX1、DDX58、RSAD2 和 IRF7。经验证再次证实上述关键基因在 GSE72754 芯片中表达仍是显著上调。**结论** 通过生物信息学分析获得系统性红斑狼疮的 DEGs、关键基因、生物学功能和信号通路等信息, 为探究系统性红斑狼疮致病相关分子机制、发掘潜在诊断标志物以及开发治疗新靶点提供理论依据与新的方向。

基于生物信息学分析筛选 ANCA 相关性血管炎肾损害关键基因

蔡昕添

新疆维吾尔自治区人民医院

目的 通过生物信息学方法探究 ANCA 相关性血管炎肾损害发生发展的关键基因, 寻找潜在的特异性分子标志物, 为治疗 ANCA 相关性血管炎肾损害潜在靶标提供了理论依据。**方法** 从 GEO 数据库检索获得 GSE108109 和 GSE108113 芯片数据, 利用 R 语言相关程序包处理、分析基因芯片 GSE108109 并筛选差异基因。利用 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件筛选出关键基因, 并利用 GSE108113 芯片数据对关键基因进行再次验证。**结果** 筛选 GSE108109 芯片得到了 187 个差异基因, 其中表达上调的基因有 35 个, 表达下调的基因有 152 个。通过蛋白-蛋白互作网络模块化分析获得了 9 个核心基因分别为: CD53、C1QC、TYROBP、CSF1R、CYBB、LAPTM5、FCER1G、CTSS 和 C3AR1。通过 GSE108113 芯片数据对对上述 9 个基因进行验证发现 CD53、C1QC、TYROBP、CSF1R、CYBB、LAPTM5、FCER1G 和 CTSS 在 ANCA 相关性血管炎肾损害患者样本中表达显著上调, 而 C3AR1 基因在 ANCA 相关性血管炎肾损害患者样本与健康成年人肾脏活组织样本间的表达并无显著差异。**结论** 通过生物信息学分析获得 8 个核心基因在 ANCA 相关性血管炎肾损害的发生发展中发挥重要作用, 为探究 ANCA 相关性血管炎肾损害的发病机制、发现诊断标志物和探索靶向治疗新位点提供理论依据与新的方向。

影响育龄期女性风湿病患者 AMH 的免疫相关性因素分析

李圆圆, 王梅英

目的 临床检测育龄期女性风湿病患者的血清抗苗勒管激素水平 (AMH),分析讨论免疫因素对女性卵巢储备功能的影响。**方法** 选取 2017 年 5 月—2020 年 4 月在北京大学深圳医院就诊的育龄期女性风湿病患者 74 例,免疫相关性复发性流产患者 99 例,组间相互对照。空腹采血并测定 AMH、ANA、dsDNA、ENA、RF、抗心磷脂抗体、抗 β 2-GPI 抗体、狼疮抗凝物、淋巴细胞亚群、免疫球蛋白和补体的水平。**结果** 与不明原因流产者比较,AMH 在系统性红斑狼疮($p=0.0008$)、类风湿关节炎($p=0.0325$)疾病组降低,有统计学差异;在 ANA 阳性($p=0.0168$)、抗 dsDNA 抗体阳性($p=0.0002$)、nRNP/Sm 阳性($p=0.0167$)、AHA 阳性($p=0.0022$)、抗 Sm 阳性 ($p=0.0200$)、抗 SSA 阳性($p=0.0040$)、抗 Ro-52 阳性 ($p=0.0095$)、抗核糖体 P 蛋白抗体阳性($p=0.0333$)、AnuA 阳性 ($p<0.0001$)、RF 阳性 ($p=0.0002$) 组患者 AMH 明显降低;磷脂抗体中 ACL-IgM 阳性组 AMH 升高($p=0.0400$),抗 β 2-GPI 抗体和狼疮抗凝物对 AMH 无明显影响;NK 细胞活性降低 ($p=0.0016$) 和 B 淋巴细胞增多($p=0.0269$)与 AMH 降低有显著相关性;CIK 升高($p<0.0001$)与 AMH 升高有显著相关性;免疫球蛋白 IgA 升高组($p=0.0017$)、补体 C3 降低组($p=0.0012$)和 C4 降低组 ($p<0.0001$)AMH 值显著降低。**结论** 风湿病影响女性卵巢 AMH 的分泌和卵巢储备功能,可能与患者体内出现的自身抗体和免疫细胞的异常有关。

髓系来源抑制细胞在幼年特发性关节炎中的表达水平及对 Th17 细胞分化影响的机制研究

程苏云, 曾华松

广州市妇女儿童医疗中心

目的 目前研究已表明髓系来源抑制细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)与 T 细胞的免疫耐受有关,但其在幼年特发性关节炎 (JIA)中表达水平和功能还未被证实,在自身免疫性关节炎中对 Th17 细胞分化的影响和致病作用还未阐明。因此,本研究的目的是通过利用类风湿性关节炎模型胶原诱导关节炎小鼠 (Collagen induced arthritis, CIA)来探讨 MDSCs 对 Th17 细胞分化的影响及机制,从而为阐明自身免疫性关节炎发病机理和寻找新的治疗靶点提供新的科学理论。**方法** 建立 CIA 小鼠模型。CIA 和正常小鼠脾脏中 MDSCs 和 Th17 细胞的频率,血浆中 IL- β 、IL-17、IL-10 的水平分别用流式细胞术和 ELISA 法测定,MDSCs 在 CIA 小鼠致病作用和对 Th17 细胞分化的影响通过在 Th17 细胞分化培养条件下共培养 MDSCs 和小鼠幼稚 CD4+T 细胞来确定,并在培养过程中采用 IL-1 β 中和体和拮抗剂的方法阻断 IL-1 β 信号作用来观察对 Th17 细胞分化影响。**结果** 与正常小鼠比较,在 CIA 小鼠中 MDSCs 的含量明显升高,炎症因子 IL- β 、IL-17 升高,抑炎因子 IL-10 降低,并且 MDSCs 含量与 Th17 细胞数量成正相关。尽管 CIA 小鼠中 MDSCs 能抑制 CD4+T 细胞增殖和减少 IFN- γ 分泌,体外共培养 MDSCs 和 CD4+T 细胞显示能促进 T17 细胞分化和疾病进展,并且 STAT3、ROR γ t 基因表达上调和培养液中 IL-1 β 水平升高。促分化机制研究表明阻断 IL-1 β 信号可以减少 MDSCs 对 Th17 细胞分化的作用。**结论** 我们的研究表明

CIA 小鼠模型中 MDSCs 具有促炎症反应的作用，且 MDSCs 依靠 IL-1 β 促进 Th17 细胞分化，可能是自身免疫性关节炎发病过程中的一个关键因素。

幼年特发性关节炎外周骨髓系来源抑制细胞与 STAT3、IL-17A mRNA 的表达及血细胞因子的关系

程苏云，曾华松
广州市妇女儿童医疗中心

目的 尽管目前研究已表明髓系来源抑制细胞 (Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 与 T 细胞的免疫耐受有关，但其在幼年特发性关节炎 (JIA) 中表达水平和功能还未被证实，在自身免疫性关节炎中对 Th17 细胞分化的影响和致病作用还未阐明。因此，本研究的目的为通过检测 JIA 外周血中 MDSC 的表达量并分析它与炎症细胞因子的相关性从而为研究 JIA 中 MDSC 的生成和功能提供临床依据，从而为阐明自身免疫性关节炎发病机理和寻找新的治疗靶点提供新的科学理论。**方法** (1) JIA 和对照组外周血中 MDSC 预处理后用流式细胞仪进行检测其表达量, STAT3、IL-17A mRNA 的表达水平分别用流式细胞术和 RT-qPCR 检测；血浆中 IL-1 β 、IL-6、IL-10 和 IL-17A 细胞因子通过 ELISA 法测定。**结果** (1) 与对照组比较，JIA 外周血中 MDSC 的表达量升高, 血浆中细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-10 水平明显升高，IL-17A 升高不明显，然而 STAT3 mRNA 无明显变化。经 Spearman 相关性分析显示 JIA 中 MDSC 的数量与疾病活动 (DAS28 评分、ESR) 成正相关；与 STAT3 mRNA 的表达水平成负相关；与细胞因子 IL-1 β 、IL-10 表达水平成正相关；然而与 T/B/NK 绝对计数和炎症因子 IL-6、IL-17A 的表达水平无明显相关 ($P>0.05$)。**结论** 我们的研究表明在 JIA 中 MDSCs 具有促炎症反应的作用，且 MDSCs 依靠 IL-1 β 促进 Th17 细胞分化，可能是自身免疫性关节炎发病过程中的一个关键因素。

幼年特发性关节炎患者外周血淋巴细胞亚群 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-17A 及 SAA 水平分析

陈慧珊，曾华松
广州市妇女儿童医疗中心

目的 分析外周血中淋巴细胞亚群 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-17A 和 SAA 水平在三种不同类型幼年型特发性关节炎患者中的临床意义。**方法** 根据国际风湿学会联盟标准将 2018 年 11 月至 2019 年 9 月 48 例 JIA 活动期患儿分别为全身型 14 例、多关节型 14 例、少关节型 20 例共 3 组，同时选择 30 例健康儿童作为正常对照组；流式细胞术检测各组被检者外周血淋巴细胞亚群 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-17A 及 SAA 水平，并根据检测结果进行分析比

较。**结果** 全身型组 JIA 患儿 IL-2、IL-6、IL-17A 和 SAA 水平均高于其他各型 JIA 患儿及健康对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，IFN- γ 高于健康对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；多关节型 JIA 患儿 IL-2、IL-6、IL-17A 和 SAA 水平，高于少关节型患儿及健康对照组，其中 IL-2、IL-6、IL-17A 和 SAA 差异具有统计学意义($P < 0.05$)，IFN- γ 高于全身型组患儿，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；少关节型 JIA 患儿 IL-2、IL-6、SAA 水平高于健康对照组，其中 IL-2、IL-6 和 SAA 差异具有统计学意义($P < 0.05$)，IL-17A 不具有统计学意义 ($P > 0.05$)，IFN- γ 高于全身型组患儿，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 幼年型特发性关节炎患者的免疫调节能力失衡，导致不同程度的炎症损伤，从而引起情况不一的临床症状，外周血淋巴细胞亚群 IL-2、IL-6、IFN- γ 、IL-17A 及 SAA 水平测定对观测患者病情进展有临床意义。

Notch 信号通路在儿童过敏性紫癜外周血单核细胞中相关性分析

李丰，曾华松

广州市妇女儿童医疗中心

目的 研究过敏性紫癜患者外周血单个核细胞中 Notch 蛋白及相关受体、细胞因子的表达。**方法** 分别采集在广州市妇女儿童医疗中心确诊的 66 例初发 HSP 患儿（复杂型组 30 例，单纯型组 30 例）；健康对照组 28 例外周血标本，分离外周血单个核细胞（PBMC）及血清，提取并逆转录为 cDNA；荧光定量 PCR 检测 Notch1,Notch2,Notch3,Notch4, Jagged1 和 Jagged2 组间表达差异，计算标准化后的 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 值，ELISA 法检测血浆 IL-1、IL-4、IL-6、IL-10 表达，并进行相关性分析。**结果** 病例组（单纯型组、复杂型组）Notch1,Notch2,Jagged1 及 NES-1 均较对照组高表达 ($P < 0.05$)，复杂型组 Notch1 mRNA 水平高于单纯型组 ($P < 0.05$)。IL-17、IFN- γ 、TNF- α 浓度水平较对照组高 ($P < 0.05$)。**结论** HSP 外周血单个核细胞中 Notch1,Notch2 升高，与 IL-17、IFN- γ 、TNF- α 炎症因子呈正相关，提示 Notch 与 HSP 急性炎症有关。

自身炎症综合征 NLRP3 基因分析

卫平，曾华松

广州市妇女儿童医疗中心，广州市儿童医院

目的 探讨自身炎症综合征（AID）患儿 NLRP3 基因突变情况。**方法** 我们前期对 200 例疑诊 AID 病例及其家系行全基因测序，并总结其临床特征。**结果** 发现 200 例疑诊 AID 病例中有 6 个家系存在 NLRP3 基因突变，共发现 5 个突变位点：V72M、S102L、K131R、R722C、S792L。NLRP3 相关病例表现多样，主要表现为发热、皮疹、关节炎、血便等，

炎症指标稍高。**结论** NLRP3 基因为 NLR 相关 AID 主要突变基因，共发现 5 个新发突变。NLRP3 基因突变相关 AID 临床表现多样，其具体致病机制需进一步研究。

自身炎症综合征 NOD2 基因分析

卫平，曾华松

广州市妇女儿童医疗中心，广州市儿童医院

目的 探讨自身炎症综合征（AID）患儿 NOD2 基因突变情况。**方法** 我们前期对 200 例疑诊 AID 病例及其家系行全基因测序，并总结其临床特征。**结果** 发现 200 例疑诊 AID 病例存在 NOD2、NLRP3、NLRC4、NLRP12 等多个 NLR 相关基因突变。其中有 34 例病例存在 NOD2 基因突变，共发现 12 个突变位点：V65I、S100L、P241S、R284W、R307W、R307Q、T362M、R444C、L496P、H693Y、V789D、Q875K，部分突变已有报道，主要见于 Blau 综合征及克罗恩病，其中有 5 个突变位点未见报道：S100L、T362M、L496P、H693Y、V789D。**结论** AID 患者 NOD2 基因突变率高，发现 5 个新发突变，但是否致病需进一步功能验证。

二、临床研究

The decreased expression of MicroRNA-98 predicts progression of carotid intima-media thickness in patients with systemic lupus erythematosus

Shiwen Yuan, Xiaoyan Cai

Department of Rheumatology, Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China

Objective Our previous study found that the expression of MicroRNA (miRNA)-98 was downregulated in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and its expression was negatively associated with disease activity. This study aimed to determine whether miRNA-98 is predictive of accelerated atherosclerosis associated with SLE. **Methods** Eighty SLE patients and 80 age- and gender-matched healthy controls (HCs) were recruited. The expression of miR-98 in the PBMCs was detected by quantitative reverse transcription PCR (qRT-PCR). Patients with at least one traditional atherosclerotic risk factor were selected for screening of atherosclerosis at the carotid arteries. The general information including blood pressure, smoking history, family history, body mass index (BMI), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and lipid levels were collected. The correlations between miR-98 expression and the extent of carotid subclinical atherosclerosis were evaluated. **Results** The mean carotid intima-media thickness (IMT) of SLE patients was 0.44 ± 0.10 mm, which was higher than that of HCs (0.31 ± 0.08 mm, $p=0.012$). In addition, carotid plaques were more frequent and the plaque index was higher in SLE patients than in HCs (0.71 ± 0.99 vs. 0.36 ± 1.07 , $p=0.014$). The logistic regression multivariate analysis indicated that miR-98 low-expression [miR-98 expression, odds ratio (OR)=0.54, 95% confidence interval (CI): 0.37-0.76, $p=0.009$], total cholesterol (OR=1.54, 95% CI: 2.37-1.16, $p=0.037$), menopause (OR=3.54, 95% CI: 5.37-2.02, $p=0.002$), hypertension (OR=1.15, 95% CI: 1.79-1.06, $p=0.004$) were positively associated with carotid atherosclerosis in SLE patients. **Conclusions** In SLE, the risk of cardiovascular disease is higher than that in HCs, which may be derived from systemic inflammation. It may be suitable to assess miR-98 as a marker of subclinical atherosclerosis in SLE patients.

Abnormal blood lipid metabolism in premenopausal female systemic lupus erythematosus patients was related to hyperuricemia and proteinuria

Objective To investigate the correlation between blood lipid levels and their influencing factors in women with SLE in childbearing age. **Methods** A cross-sectional study was done in 123 premenopausal female SLE patients were in the SLE group which divided into normal cholesterol group (n=93) and high cholesterol group (n=30, CH>5.17mmol /l), and 40 healthy females of the same age rang served as the control group. Clinical biomarkers and clinical characteristics were collected. The Mann-Whitney rank sum test、 Chi-square analysis 、 bivariate linear regression (BLR) or multivariate linear regression (MLR) were performed. **Results** The median ages of the SLE group were similar to those of the control group (28.92±7.38 vs. 30.38±5.83, P>0.05). The median BMI of the two groups were comparable (20.50±1.15 vs.20.52±1.19,P=0.936), as were those between both SLE subgroups (P = 0.273). The median disease course was akin between the two SLE subgroups (Z= -0.550, P = 0.121), while there was no significant difference in SLEDAI between the two lupus subgroups (Z= -1.859, P = 0.043). Of the 123 SLE patients, 43 had hyperuricemia (34.96%), and their mean blood CH level was 5.57 ± 2.44 mmol/l, which was significantly higher than that of patients with normal UA level (3.98 ± 1.30 mmol / l, P <0.001). The age, serum UA, CRE, TG, LDL, and 24-hour urinary protein quantification (24h UPRO) in the high CH subgroup were significantly higher than those in the normal CH subgroup (t=all with P <0.05). And the positive rate of urine blood of the high CH subgroup were significantly higher than that of the normal CH subgroup. While the SLEDAI score of the two groups were comparable. Spearman correlation analysis showed that cholesterol was significantly positively correlated with 24h urine protein quantification (r=0.405, P<0.001), uric acid (r=0.339, P<0.001), creatinine (r=0.322, P<0.001), cystatin (r=0.363, (r=0.322, P<0.001), TG (r=0.414, (r=0.322, P<0.001), LDL (r=0.946, (r=0.322, P<0.001), urinary occult blood (r=0.382, (r=0.322, P<0.001), and CRP (r=0.254, (r=0.322, P=0.005). Linear regression showed that serum UA and 24h UPRO were the dangerous effects of elevated blood cholesterol in the premenopausal female SLE patients. ROC curve showed that, when CH predicted the renal damage (24h UPRO over 0.25g), the AUC was 0.801. The cut-off point derived from the ROC curve was 4.58mmol/l (sensitivity 81.5%, specificity 70.8%). **Conclusions** In the premenopausal female SLE patients, Cholesterol was significantly positively correlated with 24h urine protein quantification、 uric acid、 uric acid、 cystatin、 TG、 LDL、 urinary occult blood and CRP。 Serum UA and 24h UPRO were the dangerous effects of elevated blood cholesterol。 CH over 4.58mmol/L was predicted the renal damage.

Risk factors associated with adverse pregnancy outcomes in patients with new-onset systemic lupus erythematosus dur-ing pregnancy

Jian Chen

The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University

Objective To investigate the risk factors for APOs in patients with new-onset SLE during pregnancy. **Methods** Eighty-five patients with new-onset SLE during pregnancy were analyzed retrospectively. Univariate and multivariate logistic regression were used to identify risk factors for different APOs (pregnancy loss, preterm birth, fetal growth restriction, and eclampsia/preeclampsia). A two-sided p-value below 0.05 was considered significant, and two-sided 95% confidence intervals (CIs) are reported. **Results** Multivariate analysis indicated that renal involvement (aOR: 6.308; 95%CI: 1.224, 32.497) and greater SLE disease activity index (SLEDAI) grade (aOR: 6.446; 95%CI: 1.543, 26.939) increased the risk for composite APO, and that use of heparin therapy (aOR: 0.081; 95%CI: 0.012, 0.532) was a protective factor. Advanced gestational age at disease onset (aOR: 0.763; 95%CI: 0.519, 0.807) and high serum albumin level (aOR: 0.891, 95%CI: 0.683,0.962) protected against pregnancy loss. Renal involvement increased the risk for preterm birth (aOR: 6.794; 95%CI: 1.891, 24.411) and fetal growth restriction (aOR: 13.642; 95%CI: 1.273, 146.230). Hypertension (aOR: 181.481; 95%CI: 8.360, 3939.581), renal involvement (aOR: 34.537, 95%CI: 1.427,836.080), and positivity for anticardiolipin antibody (aOR: 4.500; 95%CI: 1.484,13.462) increased the risk for eclampsia/preeclampsia. **Conclusions** New onset SLE during pregnancy increased the risk for multiple APOs. Timely management of the risk factors identified here may help to improve pregnancy outcomes in these patients.

A randomized double-blind controlled trial of Adalimumab in Juvenile idiopathic arthritis

Ying Tang

Guangzhou Women and Children's Medical Center

Objective Discusses the effectiveness and safety on Adalimumab for Juvenile idiopathic arthritis. **Methods** 20 JIA cases from August 2011 to December 2011 in our hospital were divided into two groups with random control principle. These cases were applied with slow-acting antirheumatic, nonsteroidal drugs or adrenocortical hormone as basic drugs. The treatment group was applied with Adalimumab, while the control group with placebo. The dose of Adalimumab was according to the weight: weight < 30 kg, 20 mg / 2 weeks; weight > 30 kg, 40 mg / 2 weeks. Collected and analyzed the cases' baseline age, sex, duration, and clinical material such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C - reactive protein, the DAS28 score, before and after treatment with Adalimumab. The adverse reactions were recorded at the same time. **Results** 9 of the selected 20 cases were assigned to treatment group the others were assigned to control group. There was no significant difference ($P > 0.05$) of age, gender, clinical subtype, duration of disease, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and DAS28 before groups were divided. The treatment group included 1 oligoarticular case, two polyarticular cases and 6 so - JIA cases with

an observation period of 13.8 ± 5.5 weeks on average. There were significant differences ($P < 0.05$) after the treatment with Adalimumab compared with the control group. The erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and DAS28 were significantly decreased. After the treatment of Adalimumab, the 1 oligoarticular case (100%) dealt with mild disease activity (DAS28 was 1.85), the 2 polyarticular cases (100%) with progression-free activity (DAS28 was $1.03, 0.97$), while only 1 So-JIA cases (16.7%) up to the condition of inactivity, two cases (33.3%) up to mild disease activity, the remaining 3 (50%) cases of SOJIA were still active. The total remission rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). Monitoring of adverse reactions: There were 3 so-JIA cases in the treatment group merged with mild infection (2 cases with upper respiratory tract infection, 1 case with acute tonsillitis), and all of them cured by oral medication treatment. No cases merged with serious life-threatening infection. The infection rates of the two groups were similar ($P > 0.05$), and no other adverse reactions were found. **Conclusions** Adalimumab is of good safety and efficacy in JIA patients who mainly are suffering from articular lesions such as oligoarticular type and polyarticular type, and the So-JIA cases can also achieve clinical remission. We should pay attention to the prevention and treatment of infection and other adverse reactions. What's more, a further observation with a larger sample is needed to make certain of long-term efficacy and adverse effects of Adalimumab.

抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体在类风湿关节炎诊断中的应用

杨莉娟, 陈楚涛, 张学培, 马剑达, 李红瑰, 郑东辉, 戴 冽*

中山大学孙逸仙纪念医院风湿免疫科

目的 探讨抗突变型瓜氨酸波形蛋白 (MCV) 抗体在类风湿关节炎 (RA) 诊断中的应用。**方法** 纳入 2014 年 11 月至 2018 年 7 月就诊于中山大学孙逸仙纪念医院的确诊 RA 患者, 分别采用散射比浊法检测血清类风湿因子 (RF)、酶联免疫吸附试验法检测抗环瓜氨酸肽 (CCP) 抗体和抗 MCV 抗体。若抗体水平升高但不超过 3 倍正常上限定义为低滴度阳性, 若超过 3 倍正常上限定义为高滴度阳性。**结果** 共纳入 148 例 RA 患者, RF、抗 CCP 和抗 MCV 抗体的阳性率分别为 72.3%、74.3% 和 77.7%, 高滴度阳性率分别为 52.7%、54.7% 和 65.5%, 其中抗 MCV 高滴度阳性率明显高于 RF 和抗 CCP 抗体 (均 $P < 0.05$)。41 例 RF 阴性的 RA 患者中, 抗 MCV 阳性率为 46.3%。24 例 RF 和抗 CCP 均阴性的 RA 患者中, 抗 MCV 阳性率为 33.3%, 其中低滴度阳性的患者占 8.3%, 高滴度阳性者占 25%。22 例 RF 或抗 CCP 抗体至少一个低滴度阳性且均无高滴度阳性的患者中, 抗 MCV 低滴度阳性和高滴度阳性的患者分别占 9.1% 和 59.1%。**结论** 抗 MCV 抗体对诊断 RA 尤其是血清学阴性的患者有一定的补充价值。

超声引导下局部注射复方倍他米松和盐酸利多卡因治疗类风湿关节炎手腕部腱鞘炎疗效价值分析

邱可为

南方医科大学附属南海医院

目的 分析超声引导下局部注射复方倍他米松和盐酸利多卡因治疗类风湿关节炎 RA 手腕部腱鞘炎的效果，探讨超声引导下介入治疗 RA 的临床价值。**方法** 选取我院 2018 年 6 月-2019 年 6 月 100 例 RA 手腕部腱鞘炎患者，纳入标准：符合 2019 EULAR 关于类风湿关节炎的诊断标准；年龄 18-70 岁；肌腱受累不超过 2 组。排除标准：既往局部封闭治疗史；近一个月内采用糖皮质激素治疗者；凝血功能异常者。在我院医学伦理委员会的批准下，且各患者均已签署知情同意后，按照随机数字表法分为对照组和观察组，各组 50 例。两组患者均进行局部注射复方倍他米松和盐酸利多卡因治疗，对照组采用触诊引导穿刺，观察组采用超声引导穿刺。通过高频超声观察患者的双侧掌指关节、近端指间关节、腕关节、肘关节病变，指标包括滑膜厚度、滑膜血流、关节积液和骨侵蚀，采用 28 关节疾病活动度评分（DSA28 评分）对患者治疗前、治疗后 3 个月疾病活动度进行评估，同时比较两组患者不良反应发生率。**结果** 治疗前，两组患者滑膜厚度、滑膜血流、关节积液和骨侵蚀评分无明显差异；治疗后，两组评分均降低，且观察组显著低于对照组（ $P<0.05$ ）。治疗前，两组患者 DAS28 评分、GSUS 评分及 PDUS 评分无显著差异；治疗 3 个月后，两组评分均降低，且观察组显著低于对照组（ $P<0.05$ ）。观察组不良反应发生率显著低于对照组（2.00%VS10.00%， $P<0.05$ ）。**结论** 超声引导下局部注射复方倍他米松和盐酸利多卡因治疗 RA 手腕部腱鞘炎具有更好的效果，能够改善患者的疾病活动度，且安全性较高，值得临床推广。

传统改善病情抗风湿药治疗类风湿关节炎达标与持续临床缓解的调查研究

吴金燕^{2,1}，梁宏金^{2,3}

1 佛山市妇幼保健院 2 汕头大学医学院风湿病研究室 3 汕头大学医学院第一附属医院

目的 回顾分析类风湿关节炎（RA）在传统改善病情抗风湿药（DMARDs）治疗下的临床缓解情况。**方法** 纳入 2013 年 11 月至 2019 年 3 月就诊于汕头大学医学院第一附属医院风湿科并随访超过 3 个月的 RA 连续病例，收集所有门诊病历资料。采用 DAS28-ESR 评估疾病活动度，小于 2.6 为达标。持续缓解定义为维持临床缓解时间 >6 个月。**结果** 本研究共纳入 349 例患者，男女比例约为 1:4，病程的中位数为 48 个月，所有患者均使用传统 DMARDs 治疗。按 DAS28-ESR 计算 RA 患者的疾病活动度，治疗 3 个月、6 个月、9 个月和 12 个月的 RA 患者的达标率分别为 37.4%、59.5%、70.7%和 81.6%，达到第一次达标的平均时间为 5.6 个月；有 47.1% RA 患者达到持续缓解，持续缓解的平均时间为 18.1 个月。在治疗 3 个月时未达标的 RA 患者有 30.1%通过维持原治疗方案在治疗 6 个月时可

达标；在治疗 6 个月时未达标的 RA 患者仅有 17.6%通过维持原治疗方案在治疗 9 个月时可达标。在治疗 3 个月时，与达标组相比，未达标组的压痛关节数目更多，血小板计数、血小板/淋巴细胞比值（PLR）、ESR、CRP 的水平更高，而血红蛋白的水平更低；在治疗 6 个月时，未达标组的红细胞分布宽度（RDW）、ESR 的水平更高，而血红蛋白的水平更低，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。逻辑回归的结果显示，在治疗 3 个月时，血红蛋白水平低、压痛数目多的患者不易达标。未持续缓解组患者 X 线晚期的比例、RDW 的水平高于持续缓解组；持续缓解组更易出现抗 CCP 阳性、高滴度 RF，，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。逻辑回归的结果显示，红细胞分布宽度（MPV）、ESR 水平高的 RA 患者不易达到持续缓解。**结论** 经过规范的传统 DMARDs 治疗，超过半数的患者在治疗 6 个月后实现临床缓解。近半数患者可实现持续临床缓解，维持缓解状态的中位时间为 18 个月。全身炎症水平高的患者不易实现持续临床缓解。

临床静止期系统性红斑狼疮患者撤停糖皮质激素的可行性 分析

温嘉妍，黄文辉

广州医科大学附属第二医院

目的 本研究旨在探讨长期处于临床静止期系统性红斑狼疮患者撤停激素的可行性，为今后 SLE 患者撤停激素提供一定的依据。**方法** 收集 2015 年 1 月 1 日至 2019 年 1 月 31 日于广州医科大学附属第二医院风湿免疫科门诊规律就诊的 84 例临床静止期 SLE 患者资料。所有入选的 SLE 患者入选前激素维持剂量已减至 $\leq 2.5\text{mg/d}$ 泼尼松或等效剂量的其他激素，且在羟氯喹联合治疗下维持病情稳定至少 3 个月。本研究采用回顾性研究方法，按照维持治疗方法的不同分为激素撤停组（ $n=41$ ）和激素维持组（ $n=43$ ）。随访截止日期为 2020 年 1 月 31 日。比较两组患者治疗后的 SELENA-SLEDAI 评分和实验室指标，分析两组患者的复发情况，同时对比两组不良反应的发生情况。**结果** 1.在随访结束时，激素撤停组和激素维持组患者治疗后 SELENA-SLEDAI 评分、血沉、抗 ds-DNA 抗体阳性率和补体 C3 差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。2.激素维持组中出现 11 例复发，复发率为 25.6%（11/43），激素撤停组中出现 7 例复发，复发率为 17.1%（7/41），但差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。进一步分析两组患者的累积复发率，差异亦无统计学意义（ $P>0.05$ ）。根据 SELENA-SLEDAI 复发指数，激素维持组中有 6 例为轻度/中度复发（54.5%），而激素撤停组中则有 5 例为轻度/中度复发（71.4%），差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。3.在不良反应方面，激素撤停组出现不良反应 9 例（22.0%），激素维持组出现不良反应 19 例（44.2%），激素撤停组不良反应总发生率低于激素维持组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。其中，激素撤停组的感染和骨质疏松症发生率均低于激素维持组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。**结论** 对于长期处于临床静止期的 SLE 患者，撤停激素是可行的，并能减少长期应用激素导致的不良反应。

PTX3 水平与系统性红斑狼疮关系的荟萃分析

蔡昕添

新疆维吾尔自治区人民医院

目的 采用系统评价分析 PTX3 水平与系统性红斑狼疮 (SLE) 的关系。**方法** 利用 Cochrane 图书馆、PubMed 和 Embase 等数据库, 检索国内外发表的关于 PTX3 与 SLE 的相关研究, 查找时限为建库至 2019 年 12 月 31 日。由 2 名研究人员独立的按照纳入、排除标准进行文献筛选、质量评价以及数据提取。采用 Stata 12.0 软件进行数据的合并、敏感性分析以及发表偏倚的评估。**结果** 共纳入文献 11 篇, 荟萃分析显示 SLE 患者 PTX3 水平显著高于对照组 (SMD=0.60, 95%CI: 0.23~0.96)。根据亚组分析结果显示, ≥ 45 岁的 SLE 患者 PTX3 水平显著高于健康人 (SMD=1.02, 95%CI: 0.23~1.37)。按种族分组时, 非高加索人群组系统性红斑狼疮患者循环 PTX3 水平显著升高 (SMD=0.82; 95%CI: 0.57~1.07)。根据 SLEDAI 评分高低分组, SLEDAI ≥ 10 组的患者 PTX3 水平显著升高 (SMD=0.75; 95%CI: 0.34~1.16)。此外, 使用血浆为样本检测组中发现 PTX3 水平显著升高 (SMD=0.85; 95%CI: 0.60~1.10)。而年龄 <45 岁组、高加索人群组、SLEDAI <10 组和血清样本组的循环 PTX3 水平不存在显著性差异。Begg 检验与 Egger 检验后结果表明发表偏倚对 meta 分析数据合并结果影响较小。敏感性分析结果表明该研究合并结果相对稳健。**结论** 循环 PTX3 水平在 SLE 患者中显著升高, 并受到年龄、种族、SLEDAI 评分和样本类型的影响。

结合磁共振分析强直性脊柱炎早期髌关节损害的临床特征 和相关因素

袁诗雯, 蔡小燕

广州市第一人民医院

目的 探讨强直性脊柱炎患者发生早期髌关节损害的临床特点及相关因素。**方法** 对 2014 年至 2018 年期间于广州市第一人民医院连续就诊的 570 名强直性脊柱炎患者进行回顾性分组对照研究。伴髌关节疼痛或髌关节活动受限症状但 X 线无明确髌关节受累证据的患者行髌关节磁共振检查。依据影像学结果, 将患者分为 3 组: (1)无髌关节受累; (2)早期髌关节受累(X 线阴性而磁共振提示髌关节受累); (3)晚期髌关节受累(Bath 强直性脊柱炎影像学评分-髌关节评分 ≥ 2 分)。研究因素包括患者人口数据、实验室数据、临床和影像学数据。与早期髌关节受累和晚期髌关节受累相关的因素分析采用单因素和多因素 Ordinal Logistic 回归分析。**结果** 236 名患者 (41.4%) 伴髌关节受累, 其中 146 名患者 (25.6%) 有早期髌关节受累而 90 名患者 (15.8%) 有晚期髌关节受累。经多因素 Ordinal logistic 回归分析显示强直性脊柱炎起病年龄越晚 (OR=0.80, 95%CI: 0.72-0.90, $P<0.01$)、更差的 BASMI 评分 (OR=3.06, 95% CI: 2.14-4.13, $P<0.01$) 和髌髌关节炎的炎症病变更活跃 (OR=1.13, 95% CI: 1.07-1.18, $P<0.01$) 被回归方程接纳, 为有意义的相关因素, 与发生早期髌关节受累相关。**结论** 磁共振可发现 X 线检查阴性的强直性脊柱炎早期髌关节受累。

累：对于有可疑症状及有髋关节受累危险因素的患者，磁共振更适用于髋关节受累情况的评估。

强直性脊柱炎达标治疗的调查研究

吕明叶¹，彭建华²

1 汕头大学医学院第一附属医院（研究生） 2 汕头大学医学院第一附属医院

目的 调查强直性脊柱炎患者临床缓解率，探讨影响临床达标的相关因素。**方法** 本研究共纳入长期随访 AS 患者 326 例，详细记录疼痛可视化评分、晨僵等临床指标，ESR、CRP、HLA-B27，影像学资料，并计算疾病活动性指标（ASDAS-CRP、ASDAS-ESR、BASDAI）和功能指标（BASFI）。本研究分别采用 ASDAS-CRP、ASDAS-ESR 计算 AS 患者的疾病活动度，定义 ASDAS<2.1 为临床达标。使用 SPSS26 统计软件分析，相关性分析采用 Logistic 回归。**结果** AS 患者的临床达标情况：①按 ASDAS-CRP 评估方法，在治疗第 3、6、12、18、24 个月内 AS 患者的达标率分别为 36.1%、43.3%、49.8%、54.7%、64.6%。②按 ASDAS-ESR 评估方法，在治疗第 3、6、12、18、24 个月内 AS 患者的达标率分别为 39.7%、52.4%、57.2%、64.2%、71.1%。Logistic 回归分析结果显示：基线较高 ASDAS-CRP[OR（95%CI）=6.262（1.55，25.30），p=0.01]，基线较高 ASDAS-ESR[OR（95%CI）=3.61（2.49，5.24），p=0.000]是 AS 患者达标的危险因素。女性[OR（95%CI）=0.13（0.03，0.58），p=0.008]是 AS 患者达标的保护因素。**结论** 以传统抗风湿药物治疗为主的 AS 患者临床达标需要较长的时间；随着治疗时间的延长，临床达标率逐渐升高；男性、基线较高疾病活动度的 AS 患者可能更不易实现临床缓解。

外周血单个核细胞 PD-1 mRNA 表达量在原发性痛风性关节炎分期中的临床应用

苏镜

广州中医药大学第三附属医院

目的 探讨 PD-1 mRNA 表达量在原发性痛风性关节炎分期中的临床应用价值。**方法** qRT-PCR 检测 PBMC 中 PD-1 mRNA 的表达水平，方差分析 PD-1 mRNA 在各组之间差异表达，皮尔森相关性分析 PD-1 mRNA 与临床资料和生化指标关联性，ROC 分析 PD-1 mRNA 在不同分期原发性痛风性关节炎诊断价值。**结果** 方差分析，APPG 组的 PD-1 mRNA 比 NAPPG、N、NC 组显著低表达，差异有统计学意义（P<0.01）。相关性分析，PD-1 mRNA 表达量与 T-score 呈负相关，差异有统计学意义（r= -0.209，P<0.01）。ROC 分析，与正常对照组比较：在急性期原发性痛风性关节炎中，UA（AUC：0.947，P<0.05），PD-1 mRNA（AUC：0.910，P<0.05），两个指标联合（AUC：0.972，

$P < 0.05$)。与无症状高尿酸血症组比较：在急性期原发性痛风性关节炎中，UA (AUC: 0.749, $P > 0.05$)，PD-1 mRNA (AUC: 0.967, $P < 0.05$)，两个指标联合 (AUC: 0.923, $P < 0.05$)。与非痛风性关节炎组比较：在急性期原发性痛风性关节炎中，UA (AUC: 0.880, $P < 0.05$)，PD-1 mRNA (AUC: 0.930, $P < 0.05$)，两个指标联合 (AUC: 0.955, $P < 0.05$)。**结论** PD-1 mRNA 可以作为急性期原发性痛风性关节炎的临床辅助诊断指标，而且 PD-1 mRNA 与 UA 联合使用比单纯 UA 在急性期原发性痛风性关节炎的临床辅助诊断性能更优。

痛风患者治疗效果与心理状况相关性分析

张雪珍^{1,2}, 黄文辉¹, 陶怡¹, 陈晓莹², 庄宇², 谭志明²

1 广州医科大学附属第二医院 2 惠州市中心人民医院

目的 本研究收集惠州地区痛风患者，通过非布司他联合塞来昔布治疗痛风的临床疗效，安全性以及对患者心理状况的影响，探讨分析痛风患者的治疗效果与心理状况相关性，为其临床治疗及生活质量改善提供参考帮助。**方法** 选择惠州市中心人民医院门诊 2018 年 6 月至 2019 年 6 月 200 例确诊为痛风的患者作为研究对象，规范化应用非布司他联合塞来昔布治疗 20 周后，治疗前后评估患者的治疗效果指标，主要包括痛风临床症状积分评估、空腹血尿酸水平、血沉、C 反应蛋白 (CRP)、超声影像改变指标，监测肝肾功能指标变化评估药物安全性，及心理状况评估，探究痛风患者治疗效果与心理状况之间的相关性。**结果** 治疗前后血清谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 水平两组结果差异无显著统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后尿素氮 (BUN)、肌酐、血尿酸水平、滑膜厚度以及焦虑自评表 (SAS) 评分、抑郁自评表 (SDS) 评分均明显低于治疗前，差异具有显著统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后超声结果滑膜厚度低于治疗前，血流信号血管翳阻力指数 (RI) 有明显改善，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；治疗后，SAS、SDS 评分与 BUN、肌酐、血尿酸水平以及滑膜厚度均呈现正相关，与滑膜血流信号 RI 呈现负相关，差异均具有显著统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 采用非布司他联合塞来昔布治疗后，患者的临床症状、炎症指标、血尿酸水平以及超声影像结果均有明显的改善。对痛风患者心理状态评估，其焦虑、抑郁情绪具有较高的发生率。经药物规范治疗结合健康教育、心理干预，患者的焦虑、抑郁状态评分有明显下降，心理状态有明显好转。

基于临床表现和肌炎特异性抗体探讨特发性炎症性肌病分类的临床研究

郑松源, 陈世贤, 吴利生, 赵迪, 陈飞龙, 朱俊卿, 李娟

南方医科大学南方医院

目的 应用聚类方法探讨基于临床表现和肌炎特异性抗体的特发性炎症性肌病（IIM）的疾病分类。**方法** 回顾性分析 2015-2019 年期间就诊于南方医院符合纳入及排除标准的 IIM 患者，收集血清肌酸激酶（CK）、间质性肺炎（ILD）、合并肿瘤、肌炎特异性抗体等临床资料，通过二阶聚类法进行疾病分类，并分析不同聚类组的临床特征。采用对数似然距离度量两个类别之间的距离，运用二阶聚类对患者进行聚类分析。对患者进行随机排序以减少患者顺序可能带来的影响，并以不同顺序排列进行多次运算检验模型稳定性。通过比较 Akaike 信息准则（AIC）自动确定最优聚类个数。**结果** 共 71 例 IIM 患者纳入本研究，其中多发性肌炎（PM）30 例（42.3%），经典皮肌炎（DM）20 例（28.2%），无肌病皮肌炎（CADM）16 例（22.5%），免疫介导的坏死性肌病（IMNM）5 例（7.0%）；二阶聚类将 IIM 分为 3 类；第 1 类患者典型临床特征为皮疹、抗 MDA5 抗体阳性和低蛋白血症（ $P < 0.05$ ），CK 正常或略高，主要对应 CADM[占 15 例（51.7%）]；第 2 类患者 CK 值及抗 SRP 抗体阳性率显著较高（ $P < 0.001$ ），对应 IMNM[占 4 例（57.1%）]；第 3 类主要为 PM 患者，以抗合成酶抗体阳性为主要特点（ $P = 0.022$ ），与抗合成酶抗体综合征（ASS）密切相关[占 17 例（48.6%）]。**结论** 本研究基于临床和血清学特征（特别是肌炎特异性抗体）的聚类分析表明 IIM 可分为 3 个亚组，其中抗合成酶抗体综合征是具有独特临床特征的 IIM 疾病亚群，研究提供了新的 IIM 分类思路。

血栓弹力图对产科抗磷脂综合征患者凝血功能的诊断价值

陆宇

广州医科大学附属第三医院

目的 抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)是一种以动脉、静脉血栓形成、病理妊娠和血小板减少等症状为主要表现的非炎症性自身免疫病。以病理妊娠为主要临床特征时成为产科抗磷脂综合征（OAPS）。血栓弹力图(thrombelastograph, TEG)是一种动态监测血液凝固全过程的曲线图，通过采集少量柠檬酸钠抗凝全血样本，体外模拟人体内凝血状况、纤溶功能，它能对凝血因子、纤维蛋白原、血小板聚集功能以及纤维蛋白溶解等因素进行全面评估。本文主要探讨血栓弹力图在产科抗磷脂综合征患者凝血功能中的应用。**方法** 收集在我科门诊及住院被确诊为产科抗磷脂综合征的患者 48 例，同时选取我院年龄、性别匹配的健康职工 40 例作为对照组。对两组患者进行血栓弹力图检测以及常规凝血指标检测。记录两组患者的检测指标。比较实验组与对照组各个指标的均值，绘制 TEG 各个指标的 ROC 曲线，计算曲线下面积。**结果** 实验组 APTT、PT、INR、血小板、D-二聚体均值与对照组均无统计学差异（ P 均 > 0.05 ），Fbg 均值大于对照组（ $P < 0.05$ ），实验组 TEG 参数中 K 值小于对照组（ $P < 0.05$ ），Angle 值、MA 值均大于对照组（ P 均 < 0.05 ），R 值与对照组无统计学差异（ $P > 0.05$ ）。R 值 ROC 曲线的曲线下面积为 0.552，K 值 ROC 曲线的曲线下面积为 0.683，MA 值 ROC 曲线的曲线下面积为 0.689，Angle 值 ROC 曲线的曲线下面积为 0.698，R 值、K 值、Angle 值、MA 值联合 ROC 曲线曲线下面积为 0.733。**结论** 血栓弹力图比常规凝血指标更敏感地检测出产科抗磷脂综合征患者的凝血情况。血栓弹力图对于产科抗磷脂综合征的诊断有一定的提示作用。

昆仙胶囊联合泼尼松片治疗风湿性多肌痛临床疗效

叶静华

广州市第一人民医院

目的 评价昆仙胶囊治疗风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatic,PMR)的临床疗效和安全性。**方法** 将 68 例风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatic,PMR)病情活动患者随机分为泼尼松治疗组,昆仙胶囊+泼尼松治疗组以及甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)+泼尼松治疗组。疗程均为 12 周。治疗前后与治疗期间分别检测血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、血清白蛋白(albumin, ALB),并对患者病情作风湿性多肌痛活动指数评分(PMR-AS),比较各组上述指标,同时比较 12 周末各组泼尼松用量。**结果** 昆仙胶囊+泼尼松治疗组以及甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)+泼尼松治疗组的风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatic,PMR)活动指数评分、血沉、C 反应蛋白等指标及 12 周末激素剂量均显著低于泼尼松治疗组($P < 0.05$)。3 组不良事件发生率差异无统计学意义。**结论** 昆仙胶囊联合泼尼松对风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatic,PMR)病情活动患者的症状、体征及炎症指标的控制优于单用激素,可作为除甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)以外的控制风湿性多肌痛(polymyalgia rheumatic,PMR)病情活动的免疫抑制剂。

戈里木单抗治疗幼年特发性关节炎多关节型患者单中心观察研究

陈香元, 曾华松

广州市妇女儿童医疗中心

目的 观察戈里木单抗治疗幼年特发性关节炎多关节型(pJIA)患者的用药依从性、治疗效果、药物安全性。**方法** 本研究是一项周期为 24 周、针对戈里木单抗治疗 pJIA 患者的单中心观察性研究。用药依从性计算方法为用药期间的实际剂量/标准剂量 $\times 100\%$ 。治疗效果评估指标包括医生对疾病的总体评估(PGA)、患者对疾病的总体评估(PtGA)、JDAS28 评分等。药物安全性评估主要依据药物不良反应(AE)。**结果** 共入组 12 例 pJIA 患儿,年龄(8.2 ± 4.5)岁,女 7 例、男 5 例。药物平均剂量依从性为(88 ± 15)%。PGA、PtGA、患者疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)、疼痛和肿胀关节数均随疗程逐渐下降。第 12 周时, JDA28 < 2.6 。不良反应共 3 例次,表现为皮下注射后 1 周内无上呼吸道感染表现,其感染不一定和本研究药物有直接相关性,其中严重不良反应 0 例。**结论** 戈里木单抗对 pJIA 患儿治疗效果较好,安全性高,用药依从性较好。

幼年型皮肌炎肌活检特点及免疫状态分析

唐盈, 曾华松

广州市妇女儿童医疗中心, 广州市儿童医院

目的 探讨初发皮肌炎(dermatomyositis, DM)的临床及肌肉活检特征及治疗前后淋巴细胞亚群的影响。**方法** 回顾性分析 27 例初发皮肌炎患者临床特征、肌电图及 MRI 结果; 全部患儿均进行右侧大腿股四头肌肌肉活检, 记录组织化学(HE、COX、SDH)染色后光镜下观察肌纤维形态、电镜及免疫组化后肌纤维膜特点; 观察治疗 12 周前后 PLT、CRP、WBC、免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM、IgE 和淋巴细胞亚群的变化。**结果** 治疗 12 周后 CD19+B 细胞的比例较基线降低 ($P<0.05$), CD8、CD3+T 细胞比例较基线升高、治疗前后 CD16+56-NK 细胞较基线变化不明显 $P>0.05$, 免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 较基线下降 ($P<0.05$), 27 例患儿进行了 MRI (右侧大腿) 检测, 肌电图均显示所测肌肉进行性肌源性损害。25 例肌酶明显升高, 光镜下均见到个别肌纤维坏死, 局部见束周萎缩, 未见胞浆内脂滴或糖原空泡, 未见破碎红纤维或镶边空泡, 肌束膜和肌内膜纤维脂肪组织增生不明显, 炎症细胞不明显, COX 酶活性正常, Dystrophin 提示肌纤维膜呈阳性表达, 表达均匀、连续。电镜下肌细胞大小不等, 呈现萎缩、变性、坏死改变, 其中 2 例 (7.4%) 肌酶正常, 肌纤维 Dystrophin 表达可疑减弱, 1 例 (3.7%) COX 染色示少数肌纤维酶活性减低, 且 SDH/COX 见少数蓝纤维, 1 例 (3.7%) 光镜下未见典型束周萎缩, 电镜显示脂滴增多。**结论** 托珠单抗可大幅度降低炎症指标 (CRP、ESR、FER), 对 ALT/AST、血脂代谢有影响, 阻断 IL-6 可调节亢进的体液免疫及调节 CD4+T、CD19+B 细胞, 减轻关节破坏。托珠单抗可有效的控制 DMARDs 疗效不佳的 SJIA 病情发展。

戈利木单抗有效改善难治性幼年型皮肌炎患儿肌力的临床

分析及文献复习

陈香元, 曾华松

广州市妇女儿童医疗中心

目的 探讨难治性幼年型皮肌炎患儿应用戈利木单抗治疗效果。**方法** 收集 1 例于广州市妇女儿童医疗中心过敏免疫风湿科确诊的幼年型皮肌炎患儿的临床资料, 分析总结并进行文献复习。**结果** 本例患儿是一位 7 岁大的学龄期儿童, 亚急性起病, 病情迁延, 以皮疹、肢体乏力和吞咽功能障碍为主要表现, 查体见向阳疹及 Gottron 丘疹, Gower 征阳性, 四肢近端肌力 III-IV 级, 远端肌力 IV 级, 吞咽流质饮食时出现呛咳, 实验室检查谷丙转氨酶 36 U/L, 谷草转氨酶 115 U/L, 碱性磷酸酶 69 U/L, 乳酸脱氢酶 941 U/L, 肌酸激酶 974 U/L, 超敏 C 反应蛋白 26.0mg/L, 红细胞沉降率 52mm/h, 抗核抗体谱 (包括抗 Mi 抗体及抗 JO-1) 未见异常, 肌电图提示肌源性损害, 大腿磁共振成像示双侧臀部、大腿及膝关节皮下脂肪、肌肉及肌肉间隙内可见弥漫性片状异常信号影, 患儿被诊断为幼年型皮肌炎, 予甲泼尼龙琥珀酸钠、静脉注射免疫球蛋白、甲氨蝶呤、硫酸羟氯喹片规范治疗后, 皮疹仍红, 四肢近端肌力无好转, 仍有呛咳表现, 并出现库欣面容, 复查谷丙转氨酶 24U/L, 谷草

转氨酶 32U/L,碱性磷酸酶 56U/L,乳酸脱氢酶 216u/L,肌酸激酶 527u/L,超敏 C 反应蛋白 8.0mg/L,红细胞沉降率 15mm/h,病情考虑为难治性,经与家属沟通并同意后,予戈利木单抗 50 mg 每月一次皮下注射,激素渐行减量,停用硫酸羟氯喹片,继续甲氨蝶呤口服,经 2 次戈利木单抗治疗后,小儿四肢近端肌力及吞咽肌功能较前有明显好转。在第三次皮下注射后,四肢近端肌力IV-V级,可上下楼梯,可下蹲及下蹲后站起,无吞咽异常,进食流质顺利无呛咳,颜面皮疹有好转,复查红细胞沉降率、肌酸激酶等均恢复正常,大腿磁共振成像提示未见明显肌肉炎症。**结论** 戈利木单抗对难治性幼年型皮炎患儿治疗有效,可有效改善患儿的肌力,可考虑做为难治性幼年型皮炎的一种治疗选择。

儿童风湿免疫性疾病慢病管理及生物制剂在日间病房中的 运用：附 445 例分析

陈香元, 曾华松
广州市妇女儿童医疗中心

目的 探讨儿童风湿免疫性疾病慢病管理模式及生物制剂在日间病房的应用。**方法** 分析儿童日间病房慢病管理模式,收集 2016 年 4 月至 2020 年 4 月在儿童日间病房进行生物制剂治疗病人的临床资料并进行分析,生物制剂静脉输注。**结果** 儿童日间病房慢病管理为当天入院并当天出院的诊疗模式,病人电话或现场预约入院,专科医生及护士共同评估病情,制定治疗目标、用药种类及治疗方式,并行健康宣教,包括:①随访系统宣教内容推送;②现场宣教;③电话随访;④互联网医院在线平台咨询及门诊复诊宣教。有 445 例患者共 3689 次生物制剂治疗纳入观察,男 234 例,女 211 例,平均年龄为 9.67 ± 4.12 岁,共出现 43 次(1.17%)药物相关不良反应。包括严重过敏反应 5 例、局部用药注射部位红肿 9 例、局部皮疹 3 例、外周血白细胞降低 15 例、潜伏结核感染 7 例及轻度肝功能损害 4 例。发生严重过敏反应的 5 例患者中,其中 IL-6 受体拮抗剂 3 例,抗 TNF α 治疗 2 例,在治疗后 30 分钟内出现全身皮肤发红、风团皮疹、伴心率增快及呼吸费力表现,停用过敏药品,予肾上腺素肌注后缓解。在后续的随访治疗中,重新评估病情,换用其他生物制剂,没有再出现过敏表现。外周血白细胞降低的患者大多临床病情稳定,除继续口服药物治疗外,采取延长生物制剂使用间隔时间并观察白细胞变化趋势,均能自行恢复至正常水平。有 7 例患者使用抗 TNF α 治疗后仍有疾病活动,检查发现隐匿性结核感染,予停止使用生物制剂并行抗结核治疗。病人使用相关生物制剂治疗后评估病情,不达标者调整治疗方案,有 78 例(17.53%)患者因治疗效果不理想而转换使用其他生物制剂。**结论** 儿童风湿免疫性疾病慢病管理仍在不断探索完善中,需要多学科多层次人员共同努力,改善病人预后并助力儿童健康成长。生物制剂的使用为儿童风湿病患者带来福音,药物相关不良反应少,为儿童风湿病个体化治疗提供药物选择参考。

三、疑难病例分享

Refractory IgA vasculitis treated with Tofacitinib: a case report

Guangming Han

Dermatology Hospital of Southern Medical University

Objective We describe a case of refractory IgA vasculitis successfully treated with tofacitinib. **Methods** The patient was a 15-year-old girl diagnosed with IgA vasculitis. She was treated with oral corticosteroids (30mg/day), thalidomide (100mg/day) or dapsone (2mg/kg/day) for 6 weeks. Unfortunately, she did not respond to these therapeutic options, thus, the case was considered as that of refractory IgA vasculitis. After obtaining informed consent from the patient, we initiated tofacitinib therapy. **Results** Two weeks later after the initiation of tofacitinib therapy (5 mg twice daily), the symptom of purpura disappeared. The patient is currently under tofacitinib therapy 5 mg once daily for 1 month and is in a state of remission with no adverse events. **Conclusions** Thus, tofacitinib may be considered a therapy option for refractory IgA vasculitis.

1 例以周围神经病变起病的原发性干燥综合征合并 NK/T 细胞淋巴瘤

郑佳曼¹, 袁超², 黄琴¹, 杨敏¹

1 南方医科大学南方医院风湿免疫科 2 南方医科大学南方医院神经内科

目的 回顾性分析 1 例以周围神经病变起病的原发性干燥综合征 (pSS) 合并 NK/T 细胞淋巴瘤的患者临床诊治过程。**方法** 收集 1 例以周围神经病变起病, 最后诊断为 pSS 合并 NK/T 细胞淋巴瘤的患者的临床资料, 包括病史、体格检查和相关辅助检查的结果。**结果** 患者男性, 47 岁, 主因“进行性双下肢无力 1 月余”就诊。患者 1 个月前无明显诱因渐感脚掌无力, 后逐渐出现双侧小腿、大腿无力。至外院就诊, 肌电图显示“双侧胫神经 H 反射异常, 双侧股内侧头肌呈神经源性损害”, 予“人免疫球蛋白+甲强龙 1g 冲击治疗”后, 症状无明显好转。个人史和家族史无特殊。查体见: 双下肢肌力减退, 左侧为甚, 下肢双侧腱反射 (-), 病理征 (+), 余查体阴性。入院后查抗核抗体谱: ANA (+), 抗 SSA 抗体 (+++), 抗线粒体抗体 (+++)。脑脊液 EB 病毒定量 1.24E+5 copies/mL。耳鼻喉检查: 双耳感音神经性耳聋, 鼻内镜未提示鼻咽癌。唾液腺 ECT 检查: 双侧腮腺排泌功能重度受损。眼科检查: 干眼症。头颅增强 MRI+MRA 未见明显异常。患者 pSS 诊断明确, 可以周围神经病变起病, 但是其入院后病情逐渐加重, 开始出现面神经、听神经受损, 脑脊液 EB 病毒异常升高, 予联合抗病毒、激素治疗未见明显改善, 进

一步行 PET-CT 提示：右侧眼眶见 1 个软组织占位，代谢增高，考虑为恶性肿瘤（淋巴瘤）；颅内左侧侧脑室角脉络膜核相邻室管膜处见 1 个条状代谢病灶，考虑淋巴瘤（淋巴瘤）浸润可能。经过右侧眼眶软组织病理活检最后确诊 NK/T 细胞淋巴瘤（IV 期，PINK 评分 3 分），治疗上给予 PMD 方案化疗。**结论** pSS 和淋巴瘤可同时发现，或相继出现。pSS 合并 NK/T 细胞淋巴瘤罕见。据报道，除持续的腮腺肿大，低补体血症等因素，pSS 患者合并外周神经病变也是合并淋巴瘤的危险因素之一，需要引起临床医生重视。

干燥综合征伴视神经脊髓炎谱系疾病患者两例及文献复习

邹婵娟，何善智，丁菱，王明霞，王敏

中山市人民医院

目的 结合文献复习，分析干燥综合征（SS）伴视神经脊髓炎谱系疾病（NMOSD）两例患者的病例特点。**方法** 报道 2 例分别以瘀斑、肢体乏力为首发症状的 SS 伴 NMOSD 患者，并以“干燥综合征”及“视神经脊髓炎谱系疾病”为检索词，对美国国家生物技术信息中心、CNKI 及万方数据库等进行检索，筛选出 SS 伴 NMOSD 患者的临床研究进行总结。**结果** 第一例为 57 岁女性，因“皮肤瘀斑 10 年，右眼视朦 2 周，下肢乏力 1 天”入院。患者 10 年前发现皮肤瘀斑，查血小板明显下降，考虑“特发性血小板减少性紫癜”，予激素、丙球冲击、输血小板、脾切除术等好转出院，2 年前再次出现瘀斑，查 ANA、抗 SSA 阳性，再次激素、丙球冲击，出院后长期口服激素 2 粒，2 周前出现右眼视朦，间有口干，眼科考虑“右眼缺血性视乳头病变”，患者拒绝激素冲击，1 天前出现肢体麻木乏力，查颅脑、脊髓 MR 示延髓以下~胸 1 椎体水平脊髓脱髓鞘病变，血 AQP4 抗体 1: 32 阳性，视觉诱发电位：右视神经通路受累，唇腺活检示灶性淋巴细胞浸润，考虑 SS 并 NMOSD，予激素（120mg/d）、环磷酰胺等治疗，患者视力好转、肢体乏力改善后出院；第二例为 37 岁女性，因“四肢乏力麻木 10 余天”入院。患者 10 余天前出现四肢对称性乏力，行走不稳，伴末梢袜套样麻木，无视朦、饮水呛咳、吞咽困难，平素间有轻微眼干，无口干，查颅脑、颈椎 MR 示延髓背侧、T12 水平胸髓脱髓鞘病变，脑脊液 AQP4 抗体 1: 1 阳性，ANA、抗 SSA 阳性，泪液分析示干眼症，唇腺活检示灶性淋巴细胞浸润，考虑 SS 并 NMOSD，予激素冲击、硫唑嘌呤等，患者肢体乏力改善并出院。检索文献并总结，SS 并 NMOSD 患者首发症状表现多样，可以神经病变为首发表现，也可发生于 SS 诊断后数年，NMOSD 与 SS 均为自身免疫性疾病，二者关系密切。**结论** SS 可合并 NMOSD，如出现视朦、肢体麻木症状需谨防脱髓鞘病变，诊断最好同时行 MRI 和 AQP4 抗体。

结节性硬皮病 1 例

谭小萍¹，刘悦¹，黄琴²，杨敏²

1 吴川市人民医院 2 南方医科大学南方医院风湿免疫科

目的 回顾性分析 1 例结节性硬皮病的患者临床诊治过程。**方法** 收集 1 例结节性硬皮病的患者的临床资料，包括病史、体格检查和相关辅助检查的结果。**结果** 患者女性，23 岁，主因“全身皮肤硬化 4 年，躯干及四肢多发皮下结节 2 年”就诊。患者于 4 年前无明显诱因出现脸部、胸部、四肢皮肤发紧变硬，伴色素沉着，诊断“硬皮病”，2 年前患者腹部开始出现多发皮下结节，质硬，伴瘙痒，出汗时易破溃，并逐渐蔓延至胸部、肩背部、双上臂、双侧大腿等部位，未予特殊治疗，1 年前患者开始出现双手远端之间关节挛缩，不能伸直，活动受限，并逐渐出现反酸、活动后气促等不适。患者确诊硬皮病后即长期口服“泼尼松、甲氨蝶呤、羟氯喹、秋水仙碱、硝苯地平”等药物治疗，上述症状均无明显改善。查体见：额纹消失，双手及双上肢、面部、胸腹部、背部及双下肢近端皮肤发紧、发硬，躯干皮肤色素沉着，肩背部部分皮肤色素脱失；双手指尖指垫消失，可见凹陷性瘢痕，远端指间关节屈曲挛缩，皮肤硬化，难以捏起；口周皮肤变紧，张口受限；全身多发皮下结节，胸腹部较多，质硬，无压痛。入院后查自身抗体：ANA（+++），抗 Scl-70 抗体（+++），抗 Th/To 抗体（+）；肺功能检查：中度限制性通气功能障碍；弥散功能中度不足（DLCOSB=55.7%）。左侧小腿皮肤新发皮下结节取活检病理提示：基底层色素沉着，真皮乳头层浅层见胶原纤维增生，呈玻璃样变性，符合硬皮病表现。治疗上继续维持泼尼松片 10mg qd，停用甲氨蝶呤、秋水仙碱，改用吗替麦考酚酯及贝前列素钠，目前新方案仅治疗 1 个月，尚处于随访中。**结论** 结节性硬皮病是硬皮病中的一种罕见类型，临床表现为躯干、四肢、颈部等处单发或多发的米粒至鸡蛋大小的结节或瘢痕疙瘩样皮疹，迄今国内报道仅 5 例。结节性硬皮病治疗效果欠佳，既往报道应用秋水仙碱结节可变软，但本例患者长期秋水仙碱，皮肤状况无改善。

1 例基因 MYD88-L265P 突变阳性的肉芽肿性多血管炎病例

梁人戈¹，袁超²，黄琴¹，杨敏¹

1 南方医科大学南方医院风湿免疫科 2 南方医科大学南方医院神经内科

目的 回顾性分析 1 例基因 MYD88-L265P 突变阳性的肉芽肿性多血管炎（GPA）的患者临床诊治过程。**方法** 收集 1 例以头痛起病，最后诊断为 GPA 的患者的临床资料，包括病史、体格检查和相关辅助检查的结果。**结果** 患者男性，51 岁，主因“头痛半年，加重 2 月”就诊。患者半年前无明显诱因出现头痛，表现为双侧颞部胀痛，偶有搏动，呈阵发性，每次持续 2-3 小时，常规止痛药物无效。就诊于当地医院，查头颅 MRV 提示左侧横窦起始端狭窄可能，头颅 MRI 提示轻度脑白质脱髓鞘病变，双侧乳突炎。个人史和家族史无特殊。查体见：双眼稍突出，球结膜充血明显，余查体阴性。入院后查 ANA 谱(-)；IgG4 3.140g/L；ANCA (-)；肿瘤标志物 (-)。血清免疫固定电泳：可见异常单克隆条带，类型为 IgG+Lambda 型。脑脊液与血清中存在相同 IgG 型寡克隆区带。骨穿：粒系明显增生有成熟障碍。PET-CT 报告：双侧泪腺、颅底、筛窦、双侧鼻腔、双侧鼻甲、左侧上颌窦、第 5-10 胸椎椎体、双侧主支气管等部位代谢增高，考虑淋巴瘤侵犯可能性大。流式细胞学：部分髓系标志物阳性，需除外浆样树突状肿瘤、髓性肉瘤。血液学基因检查：1、FISH 检查无异常；2、MYD88-L265P 突变阳性；3、血液肿瘤基因突变检测结果：3 个基因上存在单核苷酸变异和小片段插入缺失；4、口腔粘膜基因检测与血液检测一致。病

理：（左下鼻甲、左中鼻甲、左后筛）肉芽肿性炎伴弥漫性坏死，需除外 GPA 等病变。治疗上甲强龙 1.0g*3 天冲击治疗，后改为甲强龙 60mg/天+环磷酰胺 0.4g/周，头痛、眼红症状缓解。**结论** 该病例在诊治过程中，出现血清及脑脊液异常的单克隆条带，通过流式细胞学、血液基因检查、病理等手段，最终确诊为 GPA。该患者 MYD88-L265P 突变阳性，后续随访中仍需警惕血液病的出现。

Dysferlinopathy 早期误诊为多发性肌炎一例

崔文帅，任洁

暨南大学第一附属医院

Dysferlinopathy 是一组高度异质性，常染色体隐性遗传性疾病，根据首先受累肌肉群的不同，可分为多种亚类。临床上最常见是以下肢后部近端肌及骨盆肌无力为主的肢带型肌营养不良 2B 型（Limb-girdle muscular dystrophy type 2B, LGMD 2B）、以小腿后群肌肉无力为主的 Miyoshi 远端型肌营养不良(Miyoshi Myopathy, MM)两类。多见于青中年人，其中以女性多见。LGMD2B 是 dysferlin 病中常见的临床类型，多见于青中年人，其中以女性多见。主要以近端骨盆肌肉和大腿后肌肉无力为首发病，受累肌肉主要为四肢近端，下肢为臀肌、阔筋膜张肌、大收肌、腓绳肌。其组织病理学检查的最明显特征是由于 dysferlin 缺乏引起的受影响肌肉的明显坏死。在早期阶段，该疾病可能仅表现为肌肉纤维分裂。随着疾病的进展，在受影响的肌肉群中可以观察到肌肉纤维的变性和坏死，并伴有炎性细胞浸润。肌电图可显示肌源性损伤，而组织病理学主要为 dysferlin 蛋白的缺失本病临床特征：双下肢近端肌无力进行性加重，化验 CK 明显升高，肌电图显示肌源性损害，初次肌活检提示肌炎性改变，诊断为 PM。予激素联合 CTX 治疗后肌无力症状短时缓解，CK 下降。但患者劳累后肌无力症状再发加重，再次予激素冲击治疗效果欠佳，后再次行肌活检并于外院完善基因检测，确诊为 dysferlinopathy。现分析 1 例 Dysferlinopathy 被误诊的病例资料，探讨其发病机制，疾病特点以及鉴别诊断，为临床医生减少误诊率提供一些帮助。

以口唇部肿胀伴穿透性溃疡为首发症状的结外 NKT 细胞淋

巴瘤 1 例

崔文帅，任洁

暨南大学第一附属医院

结外 NK/T 细胞淋巴瘤是一种罕见的、侵袭性的，常发生于结外部位的非霍奇金淋巴瘤亚型，约占非霍奇金淋巴瘤的 2%-10%。结外 NK/T 淋巴瘤（extranodal NK/T cell lymphoma, ENKL）依原发部位的不同可分为鼻和鼻型。亚型鼻主要累及诸如鼻腔、鼻

窦、鼻咽、扁桃体、下咽或喉等上呼吸道的部位。鼻型较少见，原发病灶位于皮肤、胃肠道、中枢神经系统等，恶性程度更高。目前根据已经确定的四种危险因素：（1）年龄大于60岁，（2）III或IV期疾病，（3）远处淋巴结受累和（4）非鼻型疾病可将ENKL患者分为低风险（无危险因素）、中风险（一种危险因素），或高危（两种或两种以上危险因素）人群，对应的3年整体生存率分别为81%、62%和25%。目前关于ENKL的发病机理尚不明确，有研究表明，ENKL最常见的细胞遗传学异常是核型分析中6q(6q-)染色体的缺失，此外还可能与JAK/STAT通路、NK- κ B和癌基因aurora kinase A过度表达以及HACE1、PRMD1、FOXO3、PTPPK等抑癌基因的缺失有关。ENKL的传统化疗为CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）方案及其他含蒽环类药物的化疗方案，但由于P-糖蛋白介导的多重耐药（MDR）的存在，导致通常采用的方案疗效不佳。目前对于鼻型ENKL的治疗，多采用含左旋门冬酰胺酶的化疗或/和放疗方案。目前PD-1抑制剂、单克隆抗体类药物、靶向细胞信号传导通路的小分子抑制剂、表观遗传学药物、EBV特异性细胞毒性T细胞及嵌合抗原受体修饰的T细胞等治疗也逐渐在临床前期以及临床中试验，并呈现了美好的前景。本文报告1例以口唇部肿胀伴穿透性溃疡为首发症状的结外NK/T细胞淋巴瘤，对其临床表现、病理学特点、治疗进行讨论。