

风湿免疫病临床的“中国声音”

■本报记者 张思玮

伦敦当地时间8月28日,柳叶刀推出的新刊《柳叶刀—风湿病学》正式上线。该期刊主编 Heather Van Epps 在接受《中国科学报》采访时表示,当下是风湿病学振奋激昂的时代,许多临床试验项目正在进行,大量新的靶向治疗也在研发。对于柳叶刀来说,现在是推出一本完全专注于风湿病学的专业学术期刊的理想时机。

“由于风湿和肌肉骨骼病患者异质性强,患病情况可能千差万别,因此我们仍需大量研究了解这些异质性背后的生物机制。而中国的研究者在风湿病学的转化医学方面已经做了很多有价值的研究。” Heather Van Epps 说。

采访中,记者了解到,北京大学人民医院临床免疫中心主任栗占国被选为《柳叶刀—风湿病学》的国际编委,他也是我国唯一的编委。

在业内专家看来,这“在意料之中”。因为此前栗占国就担任过国际风湿病联盟(ILAR)和亚太风湿病联盟(APLAR)主席,而且还是多本国际风湿病及免疫学期刊的副主编或编委。

从跟跑到并跑,甚至领跑

其实,我国风湿免疫专科发展的历史并不长。1985年,中华医学会风湿病学分会正式成立才真正开启了风湿免疫学的研究之路。

患者群庞大、诊治困难、误诊误治多、致残致死率高,这是目前国内风湿免疫病的现状。但最近几年,整个学科发展势头却非常迅猛。国内的风湿病诊治及研究已在全球崭露头角,正在迎头赶超国际一流水平,且在部分领域实现了国际同步,甚至是领跑。

“但如果退回到20年前,我国风湿免疫学研究和诊治水平与国际水平相比,还是有明显差距,大量的临床问题亟待解决,不少国际共识并没有在国内普及。”这是1998年栗占国刚刚回国时的感触。

“风湿免疫病并不是一种疾病,而是一大类疾病的统称。”栗占国在接受《中国科学报》采访时表示,风湿免疫病主要包括类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等,它可累及多脏器、多系统,其中血液系统受累更为常见。

据统计显示,我国主要风湿病患者人数不少于5000万,其中类风湿性关节炎(RA)患者500万、系统性红斑狼疮(SLE)患者近100万。

临床上的传统治疗主要使用慢作用抗风湿药、激素和免疫抑制剂,多属于对症治疗和非特异性抑制免疫反应,患者的免疫稳态处于失衡状态,副作用大,而生物制剂仅用于极少数病人,费用昂贵。

“要想有突破,就必须开展具有创新性



栗占国教授在给学生讲解查体

“患者群庞大、诊治困难、误诊误治多、致残致死率高,这是目前国内风湿免疫病的现状。但最近几年,整个学科发展势头却非常迅猛。国内的风湿病诊治及研究正在迎头赶超国际一流水平,且在部分领域实现了国际同步,甚至是领跑。”

和临床价值的研究。”栗占国说,对于临床专业而言,对既往不知道的病因机制有新的发现、有理论上的突破,叫创新;通过研究,能使疾病的诊断精准或提前,或发现了更好的治疗方法,同样是创新。前者推动理论前进,后者解决实际问题,二者相辅相成。

十余年来,他带领团队聚焦风湿免疫病临床难题,以RA的基础和临床研究为切入点,并对RA、SLE、干燥综合征(SS)等自身免疫病的发病机制、诊断和治疗,进行了一系列前沿性研究,先后发现并证实了RA新的致病抗原及其机制,建立了SLE优化的治疗方法,还发现了自身抗原引起SS的新机制,并将这些创新成果应用于临床患者诊治,实现了临床与学术的同步发展。

“他将一个团队带向新的彼岸,他与国内同行们一起使中国风湿病学走向世界。”早在2015年,时任北京大学常务副校长柯杨教授如此评价。

聚焦临床才有一流的研究

“临床医生最根本的任务就是解决病人

的诊断和治疗的问题。从病人角度带着疑问看病和思考问题是做好医生的前提,而上级医师回答不了的问题,查房时不敢肯定的观点基本都值得研究。”栗占国说,RA的发生与多种因素有关。其中,遗传因素是类风湿关节炎发病的主要原因之一。既往开展多年的研究发现,类风湿关节炎的发生与多种类型风湿因子有关联,比如说HLA-DR4,但由于受到当时技术的限制,对类风湿关节炎遗传领域分解得还不够细。

“借助测序技术的发展,我们可以通过精细的测序发现新的遗传变异,从而为RA的机制研究、认识疾病,甚至未来靶向治疗的方法,提供进一步的线索。”栗占国团队最终发现基因位点(HLA-DQα 1:160D)是我国汉族类风湿关节炎的另一个强相关遗传因素。

这样一来,研究人员可以通过进一步的基因研究,为RA的早期预警和诊治提供依据。另外,新的基因位点还有可能作为一个靶向分子形成新的治疗手段。

之前,早在2013年,栗占国课题组与澳大利亚莫纳什大学合作,在RA患者中发现

了前体滤泡辅助性T细胞(pT_H),并证明其致病作用。相关研究成果发表在一流的免疫学杂志《免疫》上,并被写入专著和教材,受到国际知名免疫学家的高度评价。

研究成果要回归到临床患者的诊治

“针对临床中的重要问题进行研究,再将成果用于临床是我们团队多年来研究的着眼点,也是栗主任一直以来对学科发展方向上的追求。”北京大学人民医院风湿免疫研究所教授刘栩说。

系统性红斑狼疮也是风湿免疫科常见的疾病。该疾病是一种全身性疑难病,因其发病机制不明,缺乏有效的治疗方法,一直被视作“不治之症”。患者可能出现多个脏器的受累,危及生命,缺乏有效的治疗药物,而常用的激素和免疫抑制剂经常引起感染、股骨头坏死、肝损伤等毒性反应。

可喜的是,栗占国团队经过长期的研究,发现了SLE患者体内白细胞介素-2(IL-2)缺陷导致免疫失衡,并在国际上首次应用低剂量IL-2治疗SLE获得成功。这一重要成果发表在《自然—医学》杂志,为系统性红斑狼疮的治疗提供了一种全新的免疫治疗方案。

“同时,该方案避免了激素和免疫抑制剂的毒副作用,并且在治疗的成本上,仅相当于目前其他生物治疗的十分之一。”北京市风湿病重点实验室教授孙晓麟说道。

此外,课题组还牵头研究了小剂量环磷酰胺、免疫抑制剂联合治疗(CIST)及T细胞疫苗等治疗方案,为不同类型SLE患者提供了选择。

最近,他们与清华大学合作的一项研究成果刊登在《科学》杂志上,首次报道了免疫分子遗传变异可导致自身免疫异常,该机制与系统性红斑狼疮发病密切相关,是系统性红斑狼疮遗传免疫领域的重要进展。

“新型诊断和治疗方法,对于临床诊疗有必然的推动作用。研究应该是源于临床,又服务于临床,回归到患者的诊治。”刘栩说。

其实,除了在RA、SLE研究与治疗上取得了进展,这个团队还在干燥综合征机制、无创诊断以及白细胞介素-2免疫治疗等方面取得了一系列进展。

相比国外风湿病研究,栗占国觉得,还有一定的差距。“国内有一些研究已经走在国际前沿,但是领域还比较窄,相对较为局限。”而要想在国际舞台上发出更多、更好的“中国声音”,应选择前沿性或者能解决实际临床问题的研究方向。

“我们期待收到更多来自中国研究者的高质量临床研究论文,特别是一些有助于患者亚群进行分层并推进精准医疗的研究论文。”Heather Van Epps说。

新发现

国际上首次比较同一患者血液和脑脊液发现外周血可替代脑脊液诊断阿尔茨海默病

本报讯 近日,记者从首都医科大学宣武医院获悉,该院神经内科主任贾建平团队在外周血中找到了等同于脑脊液诊断阿尔茨海默病(AD)效力的生物标志物,为AD临床症状出现前精准干预方案的制定提供了重要依据。相关研究成果发表于近期的《阿尔茨海默病与痴呆症》(Alzheimer's & Dementia)。

近几年,外周标志物的研究一直是AD领域的热点问题。因为在AD发生症状前的15-20年内,人脑内的Aβ和Tau的病理生理变化就已经发生,如果能够在症状出现前及时发现这种变化,并采取相应干预措施,对于降低AD发病率与患病率至关重要。

此前,外周标志物的研究大多集中在脑脊液中Aβ和Tau的研究,因有创,不宜广泛开展。外周血作为AD诊断标志物,创伤小、易取样,适宜广泛开展,但敏感性较低。

如何在外周血中找到更敏感的标志物成为亟待解决的重点难题。为此,贾建平团队开展了相关研究。研究的第一阶段为发现阶段,纳入了北京地区的受试者,第二阶段为验证阶段,纳入了贵州、山东、河南、吉林、内蒙古、广西和河北的受试者。

“因为研究需要对同一受试者的外周血和脑脊液进行系统观察与对比,给研究带来了巨大挑战和困难。”该论文第一作者、宣武医院神经内科医生贾鹏飞表示,研究利用Western Blot、E-LISA、免疫共沉淀和透射电镜等实验做了详尽的生物学验证。

结果显示,在外周血神经源性外泌体中,AD患者与轻度认知障碍患者(MCI)和对照相比,Aβ42、T-tau和P-tau水平均具有显著差异,能够清楚地对三者进行区分。而通过对外周血神经源性外泌体和脑脊液生物标志物之间的关系进行相关性分析,研究团队发现,神经源性外泌体中Aβ42、T-tau和P-tau的水平与其在脑脊液中的水平高度相关,这表明外泌体生物标志物可能反映了大脑的病理生理变化,等同于脑脊液的诊断效力,可用于诊断AD。

此外,该研究还计算了外泌体和脑脊液中Aβ42、T-tau和P-tau的受试者工作曲线(ROC),结果显示出显著高的曲线下面积(AUC)。通过分析比较AD/轻度认知障碍的AUC,研究者发现外周血神经源性外泌体和脑脊液中的Aβ42、T-tau和P-tau是诊断疾病的有力依据。

据悉,该研究在国际上首次比较了同一患者个体血液和脑脊液外周标志物的诊断效力,发现外周血中外泌体的生物标志物诊断效力在AD诊断方面等同于脑脊液。这也是我国学者在AD外周标志物诊断方面发出的“中国声音”。

(张思玮 黄辛) 相关论文信息: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.05.002>

“搭便车”方法为癌症治疗提供新思路

本报讯 近日,记者从复旦大学获悉,该校药学院陆伟课题组与上海交通大学医学院肖泽宇课题组合作利用“搭便车”的方法设计了一种新型诊疗一体化制剂,发展了术中荧光影像引导的光动力联合免疫检查点阻断治疗癌症的新治疗方法,相关成果日前在线发表于国际学术期刊 ACS Nano。

癌症的免疫治疗是继手术、放疗、化疗后的新兴疗法。近年来,免疫检查点阻断治疗取得了显著的临床治疗效果,为癌症的治愈带来新希望。然而,单一使用免疫检查点阻断治疗的病人总体响应率仅为20%-30%。

光动力疗法是利用无/低毒性的光敏剂及光源,通过光动力学反应产生活性氧簇,破坏肿瘤组织的一种高特异性、安全的癌症局部治疗方法。对于无法通过手术彻底切除的残余微小肿瘤实施光动力治疗,可有效降低癌症的复发和转移。更为重要的是,光动力治疗使肿瘤细胞释放肿瘤抗原,联合免疫检查点阻断治疗可产生协同的疗效。

为提高光动力治疗效果,通常将光敏剂负载于纳米载体中,利用纳米粒子在血中循环时间长、增加光敏剂在肿瘤中的富集。然而,这样的设计减缓了光敏剂在体内的清除速率,病人需在很长的一段时间内不能接受阳光或室内强光照射,以避免产生光毒性的副作用。

研究人员偶然发现,免疫球蛋白G(就是通常说的抗体)与一种叫作二氢卟吩的光敏剂分子存在天然的高亲和力和。利用该分子间的亲和作用,将光敏剂分子以“搭便车”的形式,由大分子抗体携带进入肿瘤,在增加肿瘤内富集的同时并不减缓光敏剂在血中的清除速率。

该论文通讯作者陆伟告诉《中国科学报》,这种制备方法可以将任意一种或多种免疫检查点阻断抗体与光敏剂进行组合,创建了术中荧光影像引导的光动力联合免疫检查点阻断治疗的新方法。

据介绍,研究人员制备了抗PD-L1抗体与光敏剂的组合制剂,在荧光影像指导下实现了对小鼠脑胶质瘤手术切除,提高了肿瘤切除的精准度,并联合术后光动力治疗以及PD-L1免疫检查点阻断治疗,进一步提高了对胶质瘤的治疗效果。通过制备得到抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体两种抗体与光敏剂的组合制剂,实现了对≤1毫米的小鼠结肠癌的术中荧光成像指导光动力联合PD-L1与CTLA-4双重免疫检查点阻断治疗,显著延长小鼠的生存时间,并产生长期的免疫记忆效应,有效地抑制肿瘤复发。

该论文共同通讯作者肖泽宇表示,这项研究为术中荧光影像引导的光动力联合免疫检查点阻断治疗癌症提供了诊疗一体化制剂设计的新思路,具有临床转化价值。

(张思玮 黄辛) 相关论文信息: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.9b03466>

热点直击

人工智能预测疾病利弊几何

■本报记者 李惠钰

每年,数百万手术病人死于无法预知的并发症,其中一大杀手就是急性肾损伤,这种疾病不仅难以被发现而且往往恶化很快。在英国和美国,急性肾损伤大约影响着五分之一的住院病人。

为了解决这一问题,以AlphaGo打败围棋世界冠军的谷歌旗下人工智能公司DeepMind与美国退伍军人事务部等机构展开了一项合作。DeepMind运用美国退伍军人事务部医疗系统中70多万名患者的数据,训练了一个深度学习系统。使用这个系统,55.8%的急性肾损伤可以在标准临床诊断前48小时被预测。该研究成果日前发表于《自然》杂志。

DeepMind临床主管、论文的共同作者之一Dominic King表示,这项研究是团队迄今为止最大的医疗研究突破,有望帮助并及时发现有病情恶化风险的患者,为早期治疗提供时间窗口。未来每年将有超过十万病人从中获益。

病变前预测获突破

根据美国疾病控制和预防中心的数据,急性肾病每年夺去50万美国患者的生命,最为致命的是急性肾损伤,而且该病对患者来说非常棘手。因为急性肾损伤最大的特点就是“早期症状隐匿”,由于病人本身就存在原发疾病,所以特别容易被掩盖及被忽视,最终可能导致患者肾功能丧失甚至死亡。

衡量急性肾损伤的一个重要指标是

肌酐,这是肌肉在人体内代谢的产物,可反映出肾小球的滤过功能。当肾功能出现异常时,肌酐指标会显著升高。研究人员通过分析患者医疗档案中的肌酐指标,通过人工智能系统最早能提前两天预测出55.8%的急性肾损伤发作。与此同时,这一系统还成功地识别出病情严重、需要透析的病人,识别率达90.2%。

“这项研究最主要的突破在于,不仅能够高效地预测到病变问题,而且能够在病变发生前预测到这一状况。”天云大数据首席数据科学家吕慧博士对《中国科学报》说,急性肾损伤主要原因包括缺血、缺氧和肾毒性等,如果能在不可逆的肾损伤发生之前早期预警,将有力地提醒医生为病人提供及时的治疗。

汇医慧影创始人兼CEO梁象飞也对《中国科学报》指出,此项研究最大的特点在于数据量巨大,覆盖的医院数目多。另外,最主要的突破性还体现在方法上的创新,即用RNN(循环神经网络)的方法为电子病历做预测。研究者建立的这个神经网络系统可监测患者的电子病历,处理相关数据,并对相关信息形成记忆。

未来DeepMind希望将这项技术与StreamS系统结合起来,形成一种医疗移动助手,可以将患者的病情恶化情况传给医生,以及实现临床团队之间的沟通和医疗信息的审查,从而使他们能够作出更有效的治疗决策。

为预防性治疗铺平道路

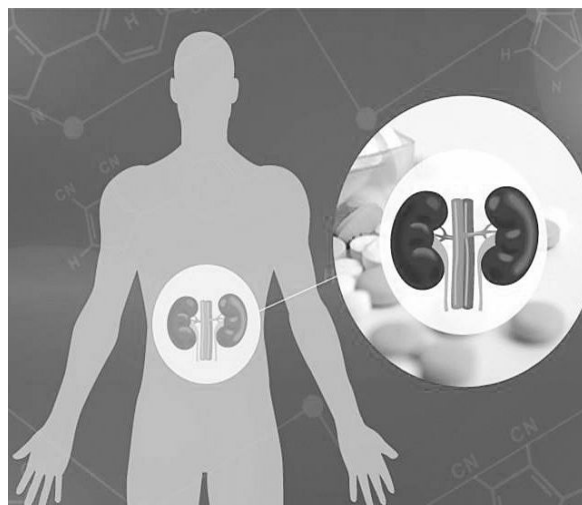
此次研究的另一个目标为改进用于检测急性肾损伤的算法,以便让医生和护士可以更快地对患者进行预防性治疗。同时,研究人员也希望将类似的方法应用于导致患者病情恶化的其他病症,

从而改善对患者的治疗手段,减少发生严重感染和恶化的患者数量,挽救更多的生命。Dominic King提到,该人工智能模型在未来可以推广到败血症、重大感染等疾病领域。

在通过人工智能来预测患者病情恶化、死亡风险率等方面,国际上早就有过相关研究。吕慧告诉记者,2016年,斯坦福大学的一个团队就选择了约20万名患者作为学习样本,试图开发一种算法,预测包括癌症、神经系统疾病、肾脏衰竭等多种疾病。此外,美国洛杉矶儿童医院还利用RNN机器学习程序,通过医院电子健康记录预测1.2万名PICU患者死亡率等等。这些实验的准确率都很高,都是基于科学的实验样本进行的评估。

吕慧表示,对需要进行早期预防治疗的病变,可以通过人工智能的预测进行介入,避免更侵袭性的治疗,比如脓毒症——一种危及生命的感染。在梁象飞看来,人工智能在乳腺癌、肺癌、肺结核、主动脉血管、颈动脉疾病上都有很好的预测能力。

不过,吕慧同时指出,当样本数据不足或者采集的信息不够丰富时,人工智能也会出现较大误差。对于DeepMind发布的这项研究成果,研究人员坦言,现阶段该研究还存在部分局限性,譬如,每个阳性预测结果对应两个假阳性预警。不过,这些假阳性预警多半发生在已有慢性肾损伤的患者身上。此外,由于训练人工智能系统的数据中只有6.38%的女



性患者,因此,尚不清楚这一方法在更大群体中的适用性。

另外,该研究也面临着在临床实践中实施人工智能的关键障碍之一——算法的黑箱问题。为了解决“黑匣子”,该模型提供了对预测肾功能恶化最重要的临床信息,以及几个相关血液测试,预测未来结果。这些信息可以帮助临床医生了解启用人工智能的警报背后的原因并预测未来患者病情的恶化。

美国克利夫兰应用科学研究所科学家表示,虽然该研究仍需一系列严谨、坚实的试验来证实,但依然为人们揭示了人工智能系统在预测以及预防住院患者发生不良事件方面的重要作用。吕慧指出,随着互联网的发展,通过多样化的手段获取患者医疗数据,才能够保障未来人工智能在预测疾病上更加精确。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1390-1>