

类风湿关节炎早期诊断及治疗新策略建立与应用 公示内容

1. 项目名称：类风湿关节炎早期诊断及治疗新策略建立与应用
2. 推荐单位：中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
3. 推荐意见：

本项目探索了 RA 早期诊断的新方法，系统性阐明 RA 的临床特征谱，为全面认识 RA 疾病提供新视角，并基于此开发出联合用药新策略，为难治性 RA 患者提供更安全有效的治疗选择，推动 RA 诊疗水平的提升。研究成果包括：（1）首创性建立基于多重瓜氨酸相似基序（MCSM）的瓜氨酸化抗原及高频超声成像的 RA 早期综合诊断新模式，为疾病早期精准识别和个性化治疗提供有效支撑。

（2）多维度分析临床症状、气象指标、骨密度及代谢等指标，系统性阐明 RA 的临床特征谱，为全面认识 RA 疾病的复杂性和异质性提供新视角，为制定个体化的预防和治疗策略奠定基础。（3）创新性揭示调节炎性细胞平衡和信号通路在 RA 发病中的关键作用，并基于此开发出联合用药新策略，有效降低常规治疗的肝毒性，为难治性 RA 患者提供更安全有效的治疗选择，推动 RA 诊疗水平的提升。该项目的研发推广极大地提高了学科知名度，培养了全省专业技术队伍，建立了 RA 早期综合诊断新模式，提高了 RA 患者的诊治水平。

4. 项目简介：

类风湿关节炎（RA）是一种慢性自身免疫性炎症性疾病，临床表现为对称性、进行性、侵蚀性关节炎，病情迁延，如不及时治疗会导致受累关节的强直、畸形和功能丧失，严重影响患者生活质量，是致残的主要原因之一，早期诊断和充分的治疗对于预防关节损伤和不可逆转的残疾至关重要。针对上述瓶颈问题，本项目组历时十年聚焦“RA 早期诊断及治疗新策略”的研究主线开展联合科技攻关，取得了一系列创新性成果，主要创新点如下：

- （1）首创性建立基于多重瓜氨酸相似基序（MCSM）的瓜氨酸化抗原及高频

超声成像的 RA 早期综合诊断新模式,为疾病早期精准识别和个性化治疗提供有效支撑。在国内率先合成了含有 MCSM 的多肽,并建立一种新的 ELISA 系统 (RA_CP),检测血清中含有 MCSM 的瓜氨酸化抗原用于 RA 诊断,发现与现有的抗 CCP 抗体检测相比提高了敏感性,特异性相仿,可以作为 RA 尤其是血清阴性 RA 患者诊断的生物标志物。在影像学检查方面,在省内率先开展高频超声在 RA 中的应用,在早期 RA 中高频超声发现骨侵蚀优于 X 线,临床缓解期超声发现滑膜炎的敏感性高于体格检查。

(2) 多维度分析临床症状、气象指标、骨密度及代谢等指标,系统性阐明 RA 的临床特征谱,为全面认识 RA 疾病的复杂性和异质性提供新视角,为制定个体化的预防和治疗策略奠定基础。在临床实践中,RA 患者常报告在潮湿寒冷的环境下关节疼痛和僵硬症状加重。本项目率先分析天气状况对 RA 患者关节症状的影响,RA 患者关节肿胀、压痛数及晨僵与大气压、露点温度、相对湿度、日最高温度、日最低温度、水汽压、低云量、日降水量相关,证实了病情稳定的 RA 患者临床症状受天气变化影响。

(3) 创新性揭示调节炎性细胞平衡和信号通路在 RA 发病中的关键作用,并基于此开发出联合用药新策略,有效降低常规治疗的肝毒性,为难治性 RA 患者提供更安全有效的治疗选择,推动 RA 诊疗水平的提升。本项目利用嗜酸性粒细胞诱导 M2 型巨噬细胞极化,通过抑制 I κ B/P38 MAPK 信号通路,从而缓解 RA 的症状,这为 RA 的新型治疗策略提供了创新性的思路。同时,利用中药白芍总苷降低甲氨蝶呤和来氟米特联合治疗所致的肝毒性,为改善 RA 复杂治疗方案的安全性提供了创新性解决方案。这些创新性发现为 RA 的精准诊疗和个体化治疗奠定了基础。

通过本项目的实施,共发表 RA 相关学术论文 20 余篇,承担各类课题 3 项(其中国家自然科学基金 2 项、安徽省重点研究与开发计划项目 1 项),参编中国 RA 诊疗共识及规范 5 项,培养硕博及博后 30 余人,主办华东六省一市年会、省年会暨国家级继教班 10 余次,累计参会人数 3000 余人,参加 JCR、

APLAR、LUPUS、IUIS 等国际及国内会议交流 30 余人次，团队所在科室先后建设成为院登峰计划高峰学科、第三批安徽省风湿免疫疾病临床医学研究中心(专科方向我省唯一)，并点对点帮扶县级兄弟单位完善风湿病专科建设，直接培养 RA 专病方向进修医师 11 人。本项目已在省内 7 家医院推广应用，惠及 RA 患者累计达 2100 余例，具有重要的临床意义和社会推广应用价值。

5. 代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	全部作者(国内作者须填写中文姓名)	通讯作者(含共同,国内作者须填写中文姓名)	检索数据库	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Citrullinated Antigens with Multiple Citrulline Similar Motif in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Preliminary Single-Center Study	J Immunol Res.	2021; 2021: 189151 9.	4.49 3	Chen Z, Fang W, Qin Y, Jin YZ, Yang X, Lou J.	陈竹	WOS	1	否
2	高频超声在类风湿关节炎双手关节病变的应用价值	实用医学杂志	2016,3 2(11):1 810-18 12.	0	马艳,金莉,李向培,厉小梅,汪国生,张敏,陶金辉,单曙光,李美光.	李向培			否
3	病情稳定的类风湿关节炎患者临床症状与气象指标的相关研究	中华疾病控制杂志	2015,19 (09):90 4-908.	0	马艳,谭震,李向培,汪国生,钱龙,厉小梅.	厉小梅	CSCD	3	否
4	类风湿关节炎患者骨密度与骨代谢指标的临床意义	中华临床免疫和变态反应杂志	2014,8(01):35-39.	0	吕伟,马艳,厉小梅,俞大亮,李向培,汪国生,钱龙.	厉小梅			否
5	类风湿关节炎合并骨折的临床研究	安徽医科大学学报	2013,48 (10):12 46-124 8.	0	金莉,孟洁,厉小梅,钱龙,李向培,汪国生.	厉小梅			否
6	Eosinophils attenuate arthritis by inducing M2	Biochem Biophys Res	2019; 508(3):	2.98 5	Liu L, Zhang Y, Zheng X, Jin L,	陈竹	WOS	17	否

	macrophage polarization via inhibiting the IκB/P38 MAPK signaling pathway.	Commun.	894-901.		Xiang N, Zhang M, Chen Z.				
7	固有淋巴细胞比例失衡与类风湿关节炎的相关性	中华临床免疫和变态反应杂志	2021,15(06):629-634.	0	方玮婷,张媛媛,秦贻,陈竹.	陈竹			否
8	托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估	中华疾病控制杂志	2018,22(02):211-214.	0	张敏,谭震,马艳,陶金辉,金莉,汪国生,厉小梅,单曙光,李向培.	李向培	CSCD	3	否
9	Total glucosides of paeony can reduce the hepatotoxicity caused by Methotrexate and Leflunomide combination treatment of active rheumatoid arthritis	Int Immunopharmacol.	2015;28(1):802-7.	2.551	Xiang N, Li XM, Zhang MJ, Zhao DB, Zhu P, Zuo XX, Yang M, Su Y, Li ZG, Chen Z, Li XP.	李向培	WOS	40	否
10	Reduced hepatotoxicity by total glucosides of paeony in combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis	Int Immunopharmacol.	2013;15(3):474-7.	2.711	Chen Z, Li XP, Li ZJ, Xu L, Li XM.	李向培	WOS	46	否

6. 知识产权证明目录

无

7. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、对本项目的贡献

陈竹，排名第 1，主任医师，科主任，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：主持项目申请、规划、研发和推广。对以下研究结果有贡献：在国内率先合成了含有 MCSM 的多肽，并建立一种新的 ELISA 系统（RA_CP），检测血清中含有多重瓜氨酸相似基序（MCSM）的瓜氨酸化抗原用于类风湿关节炎诊断，可以作为 RA 尤其是血清阴性 RA 患者诊断的生物标志物。治疗方面，通过真实世界临床研究发现白芍总苷可显著降低使用甲氨蝶呤

和来氟米特在活动期 RA 患者肝损害的发生率和严重程度。

张敏，排名第 2，副主任医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：负责申请书的撰写，收集整理材料，主要完成了托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估的研究，参与完成了高频超声成像的 RA 早期诊断研究，以及嗜酸性粒细胞可能通过调控巨噬细胞向 M2 型极化发挥抑制关节炎效应的研究。

马艳，排名第 3，主任医师，支部书记，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：类风湿关节炎（RA）是致残性较高自身炎症性疾病，疾病早期表现为滑膜增生、滑膜炎、关节腔积液。而 X 线、磁共振、CT 等在滑膜炎的早期诊断及治疗评估方面均受限。项目完成人 2011 年在北京解放军总医院进修学习关节超声后，在安徽省内率先开展了关节超声在炎性关节病的应用。为炎性关节病的诊断、鉴别诊断和 RA 的早期治疗提供了依据。

项楠，排名第 4，主治医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：传统的改善病情的抗风湿药物（DMARDs）在类风湿关节炎（RA）的治疗中仍为一线治疗，但肝脏毒副作用不容忽视。项目完成人开展了一项多中心的临床试验，研究白芍总苷（TGP）对由甲氨蝶呤（MTX）和来氟米特（LEF）联合治疗活动性 RA 引起的肝功能障碍的影响，发现 TGP 可以显著降低 MTX 和 LEF 联合治疗活动性 RA 患者引起的肝损伤的发生率和严重程度。TGP 作为一种中药成分，其抗炎和免疫调节作用在治疗 RA 方面显示出潜力，这为 RA 患者的治疗提供了新的选择。

金莉，排名第 5，副主任医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：类风湿关节炎（RA）即使系疾病稳定期仍然容易发生骨丢失，炎症介质参与了骨质破坏。项目完成人研究了 RA 患者发生骨折的临床特征，评估 RA 患者发生骨折的危险因素，发现高龄及病程长的患者是 RA 发生骨折的危险因素，炎症水平在 RA 患者骨折中发挥了重要作用，这提示了 RA 早期诊断的紧迫性及必要性。

方玮婷，排名第 6，住院医师，中国医学科学院北京协和医院（在读博士），对本项目的贡献：抗 CCP 抗体作为类风湿关节炎（RA）的特异性抗体，存在于大部分 RA 患者中，被认为是至今为止诊断 RA 价值最高的生物学标志物。但其对 RA 早期诊断的敏感性和特异性仍有一定局限性。通过合成具有多种瓜氨酸相似基序的肽（MCSM），并开发了新型 ELISA 体系（RA_CP），用于检测血清中存在 MCSM 的瓜氨酸抗原。发现与抗 CCP 抗体检测相比，用 MCSM 检测瓜氨酸抗原具有更高敏感性。用 MCSM 检测瓜氨酸抗原有助于抗 CCP 抗体阴性 RA 患者的早期诊断，可作为 RA 诊断的有效生物学标志物。

厉小梅，排名第 7，主任医师，学术主任，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：项目参与人从事风湿免疫工作三十余年，对类风湿关节炎的诊疗有较深入的见解。类风湿相关研究成果先后发表在 SCI 及中文核心期刊（通讯作者）；分别于 2018 年、2021 年参编类风湿关节炎相关诊疗指南；多次组织基层义诊活动、赴基层医疗机构指导疑难风湿病诊疗工作、举办风湿病规范化诊疗培训会议。

谭震，排名第 8，主治医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：协助完成实施：托珠单抗联合 cDMARDs 治疗难治性类风湿关节炎的疗效及安全性评估的研究，以及病情稳定的类风湿关节炎患者临床症状与气象指标的相关研究。

单曙光，排名第 9，副主任医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：类风湿关节炎的关节 B 超检查及生物制剂治疗的临床资料的收集及应用。

汪国生，排名第 10，主任医师，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），对本项目的贡献：参与完成了高频超声成像的 RA 早期诊断研究、分析天气状况对 RA 患者关节症状的影响研究、骨代谢指标及骨密度骨矿盐含量可以预测 RA 患者出现骨破坏的研究，以及炎性介质参与了骨质的破坏的研究。

8. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献

中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院），排名第 1，对项目的贡献：该课题组以“类风湿关节炎的早期诊断及治疗新策略”为主攻方向，研究历时长，纳入的病例数多，采用的研究技术先进，研究经费投入较多。在课题实施过程中单位给予了多方面的支持。研究获得多项课题资助：1. 国家自然科学基金青年项目，81501344，嗜酸性粒细胞调控巨噬细胞促进类风湿关节炎缓解的作用及机制研究，2. 国家自然科学基金面上项目，81871227，调控 ILC2 诱导类风湿关节炎缓解的作用及机制研究，3. 安徽省重点研究与开发计划项目，2022h11020009，基于 B 细胞与滑膜成纤维细胞相互作用筛选靶向成纤维抑制剂以及在类风湿关节炎治疗中的应用。课题实施工作中单位均给予了经费的配套支持及实验室的设备支持，对获得的成果参加学术会议及文章发表提供经费支持；在 RA 临床诊疗研究工作中，医院给予了扩大病房、开设特色门诊、协调相关兄弟学科辅助工作、提供举办学习班场所等，在成果推广工作中给予了大力支持。