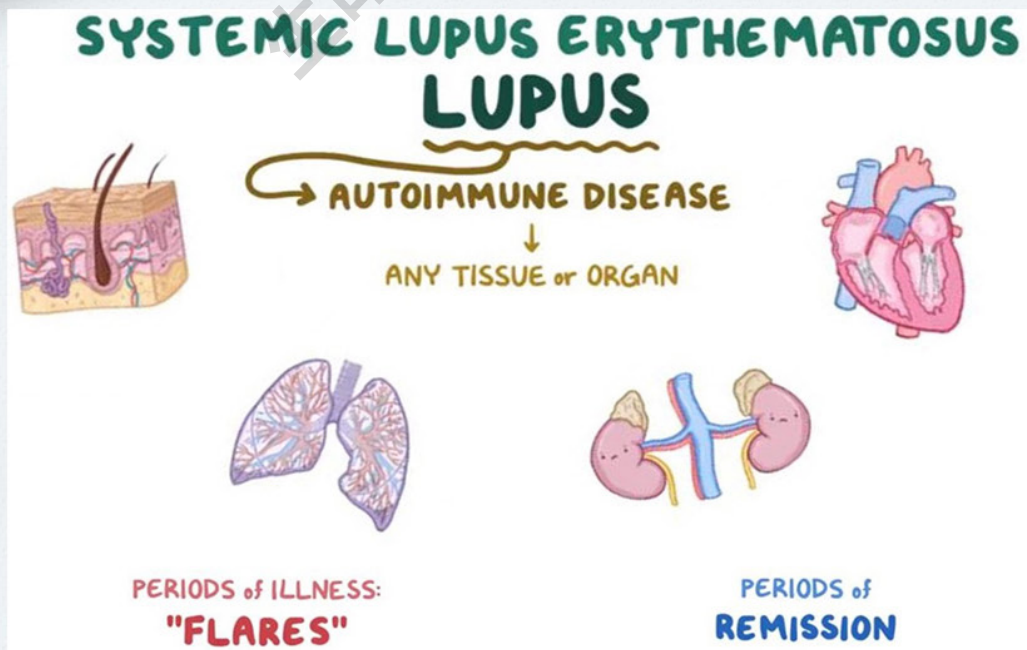


生命奥秘

总 153 期 / 2024/07

LIFEOMICS

系统性红斑狼疮



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 CONTENTS

专题：系统性红斑狼疮

前言

一、系统性红斑狼疮的发病特点：风险、机制和治疗靶点的情况概述... 4

1. 历史背景.....	4
2. 风险和触发因素.....	6
3. 免疫系统激活的潜在驱动因素.....	17
4. 免疫调节改变.....	18
5. 目标器官敏感性和抗性.....	23
6. 从免疫发病机制中获得的见解为治疗靶点的识别提供信息.....	24

二、系统性红斑狼疮的免疫疗法：早期治疗方法及未来应用潜力概述. 26

1. SLE 的免疫发病机制.....	26
2. SLE 的适应性免疫.....	28
3. 已获批的免疫疗法.....	30
4. 基于抗体的免疫疗法.....	32
5. 采用中国传统医学治疗 SLE.....	35
6. 新兴生物疗法.....	36
7. 潜在的双特异性抗体疗法.....	38

8. 细胞疗法.....	39
9. SLE 的精准医疗.....	40
10. 总结和未来展望.....	41

生命奥秘电子杂志

本刊所载文章，版权归作者本人和本刊所有，如需转载，请注明作者及出处“生命奥秘”。

本刊提供的任何信息都不能作为医疗凭证和依据，仅供科研参考。

专题：系统性红斑狼疮

前言

目前系统性红斑狼疮（SLE）仍然是医学上最具挑战性，同时信息量最大的疾病之一。它是一种慢性、复杂的自身免疫性疾病，其特点是系统性、器官靶向临床表现和广泛的免疫系统功能障碍，临床症状严重程度从轻微到危及生命。SLE可累及皮肤、关节、肾脏、心血管系统和中枢神经系统（central nervous system, CNS），每位患者的疾病模式不尽相同。本专题尝试探讨与 SLE 相关的风险、疾病机制、治疗靶点、治疗方法以及这些治疗在未来的应用潜力，希望能为相关研究提供一些启示和参考。

开启阅读

一、系统性红斑狼疮的发病特点：风险、机制 和治疗靶点的情况概述

SLE 的全身性反映了免疫系统活性的广泛改变，这种改变会导致针对核酸及其相关蛋白的自身免疫，以及组织损伤性炎症。因此，在管理 SLE 患者及其相关合并症时，需要一种综合的方法，要考虑到内科的多个方面。为了实现对 SLE 患者最有效和最安全的治疗，研究人员渴望更深入地了解红斑狼疮的发病机制。

SLE 患者临床表现的多样性以及涉及的多种分子途径提示狼疮引发多种疾病的可能性，而不是一种疾病的可变表现。狼疮是一种可归因于免疫系统介质的疾病，这些介质代表了大多数患者的共同特征，特别是 I 型干扰素（type I interferon, IFN-I）和特征性自身抗体。个别患者可能优先使用免疫系统的一个或另一个介质来产生这些物质，器官脆弱性也会影响临床表现，但共同的致病介质有助于定义 SLE 的统一特征。

本综述概述了来自 SLE 患者遗传分析的最新数据，以及目前导致持续的 IFN-I 通路激活、免疫激活和自身抗体的产生、炎症介质的产生和组织损伤的先天和适应性免疫功能的研究。这些研究的目的是了解疾病机制、确定治疗靶点，从而促进治疗方法的开发，以改善患者的预后。

1. 历史背景

对 SLE 发病机制的研究可以追溯到 Hargraves 在 1948 年对红斑狼疮细胞（lupus erythematosus, LE）的描述：其细胞核在与患者血浆相互作用后被吞噬性中性粒细胞吞噬。摄入的物质是核染色质，并被染色为解聚合的 DNA，类似于紫外线辐射或氮芥末可能产生的物质。血浆中的 γ 球蛋白部分含有所需的患者源性因子。Holman 等人认为该因子可能是 DNA 特异性的自身抗体，随即 Schett 等人后来的数据支持了染色质组蛋白 H1 成分的特异性。Harvey 报道了 82% 的 SLE 患者血浆中 LE 细胞的形成，假阳性率非常低。抗核抗体（antinuclear antibody, ANA）试验揭示了 LE 细胞机制的一个特征，即

存在与细胞核反应的自身抗体。值得注意的是，虽然 ANA 检测并不针对 SLE，但最近发表的欧洲抗风湿病联盟 / 美国风湿病学会（European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology, EULAR/ACR）SLE 分类标准要求 ANA 为阳性，这肯定了 ANA 对该疾病的基本贡献。在以免疫系统为中心的基础上，考虑遗传、社会风险、触发因素、免疫系统激活的驱动因素，以及支持损伤积累的组织 and 器官脆弱性，可以拓宽视野，加深对 SLE 的治疗和预防方法的理解（图 1）。

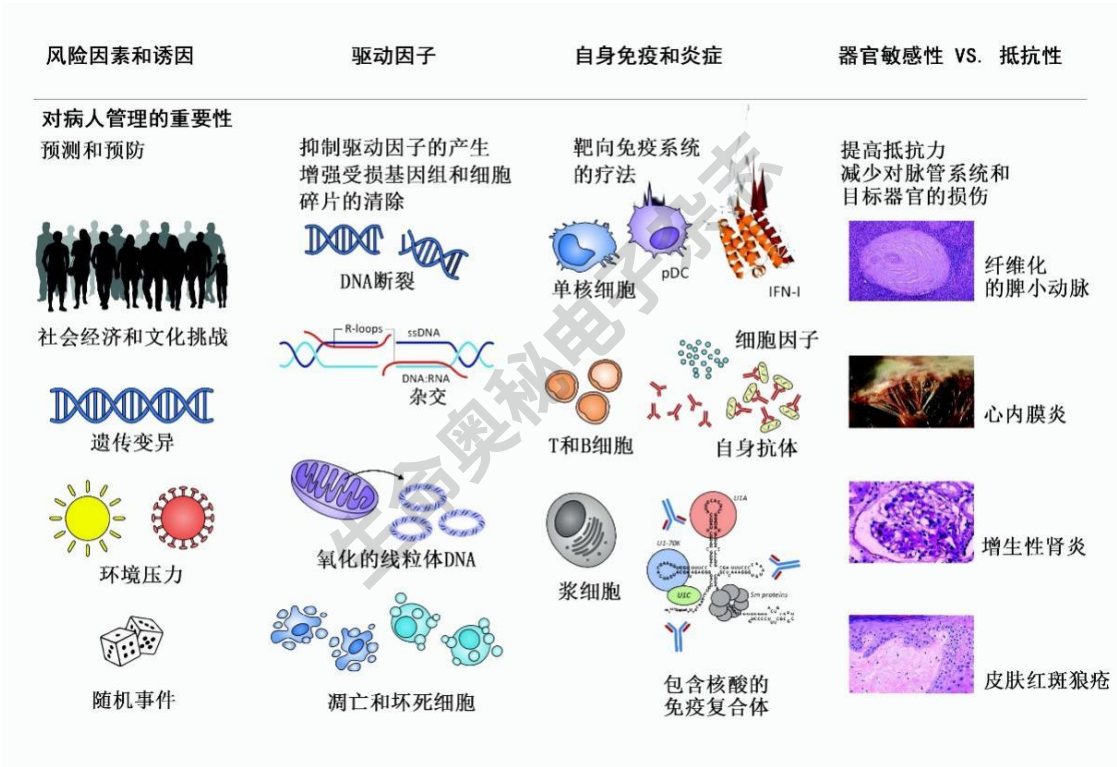


图 1. SLE 发病机制概览。由于 SLE 是一种免疫介导的疾病，治疗靶点的研究和鉴定主要集中在阐明相关的免疫细胞和介质以及导致 SLE 自身免疫和炎症的免疫功能改变。有可能对患者管理产生积极影响的研究范围应包括导致个体发展为 SLE 易感性的社会、遗传和环境风险的研究。此外，免疫系统激活的分子驱动因素的识别和表征，特别是那些涉及刺激性核酸的驱动因素，可能推动预防自身免疫或至少防止临床疾病进展的干预措施的完善。最后，基因、细胞和分子机制的研究有助于解析靶器官对免疫介质的易感性，或者解析器官对炎症的抵抗力，这可能会提供预防损伤积累的见解和管理方法。pDC（plasmacytoid dendritic cell）：浆细胞样树突状细胞。

2. 风险和触发因素

2.1 社会经济因素

SLE 在非裔美国 (African-American, AA) 女性中的发病率是欧洲血统女性的两倍多, 在西班牙裔和亚裔女性中更为普遍。事实上, 随着美国种族多样性的增加, SLE 的发病率和患病率也在增加。由于狼疮优先影响穷人和弱势群体, 社会经济不平等和遗传因素对患病率和疾病严重程度增加的相对贡献可能不易分析。低收入与较高的器官损害评分相关, AA SLE 患者的器官损害累积率高于白种人, 不过即使在控制社会经济因素的情况下也是如此。社会经济地位低下的负面影响不只是财政资源和医疗资源相对缺乏, 还包括与住房条件、环境毒素、压力以及与社会网络有关的限制相关的因素。国家卫生统计中心多种死因数据库 (National Centre for Health Statistics Multiple Cause of Death) 2003-2013 十年间的死亡证明数据显示, 无论社会经济地位如何, AA 狼疮患者的死亡率最高, 死亡年龄最低, 而低收入农村白人患者的死亡年龄最高。这表明, 在 SLE 致死率的决定因素中, 与祖先相关的遗传因素或与种族相关的文化因素可能比社会经济因素更重要。社会和文化因素如何与遗传易感性交互作用, 从而增加 SLE 发生风险和不良预后, 仍是一个需要进一步研究的领域。

2.2 常见的基因变异

Marion 和 Postlethwaite 将 SLE 的复杂性和异质性描述为“复杂遗传程序的随机执行”。Eisenberg、Cohen 等人对狼疮小鼠进行的经典实验显示, 在共同环境中, 有 25% 的遗传相同的狼疮小鼠产生狼疮特异性抗 smith (Sm) 自身抗体, 这支持了自身免疫风险受遗传控制的观点, 但偶然性也是疾病表达的一个因素。中国台湾的一项研究评估了该地区医疗保健系统的信息, 结果显示 44% 的 SLE 风险可归因于遗传因素, 30.3% 的风险可归因于非共享环境因素。在同一项研究中, SLE 患者的双胞胎子女发生 SLE 的相对风险为 316, 支持遗传因素与 SLE 风险的高度相关性。

疾病相关的遗传变异为 IFN-I 通路激活和致病性自身抗体产生奠定了基础。在健康个体中, IFN-I 刺激基因表现出内在基础变异性并影响免疫系统稳态, 该基因与整个人群中对病毒感染的免疫反应有关, 并影响罹患 SLE 的风险。II 类主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 基因在健康个体中的表达也表现出高度的内在变异性。在表达 B8-DR3 祖先单倍型 (与 SLE 风险相关的特征) 的患者中, 免疫功能的研究描述

了与 SLE 相似的 T 细胞反应的改变。来自健康 B8-DR3 阳性个体的单核细胞经体外刺激后，减少了白细胞介素（IL）-2 的产生，这是狼疮患者的一个缺陷特征。

SLE 发生的风险可归因于常见变异的组合，这些变异对疾病风险的影响都很小，而罕见突变具有高外显率，对风险的影响很大，还有常见变异和罕见突变的组合。用于识别与狼疮诊断相关的具有统计学意义的常见遗传变异的实验方法主要基于使用识别单核苷酸多态性（single-nucleotide polymorphism, SNP）的平台开展的全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）。一项主要的工作是使用免疫芯片平台，包括主要在患有其它自身免疫性疾病的高加索受试者中发现的风险 SNP。这项研究和其它研究已经确定了 150 多种常见的遗传变异，大多数在调控区而不是编码区，这些变异显示出与 SLE 诊断的统计关联。只有少数风险变异会导致蛋白质序列的变化，一种 Fc 受体就发生了这个变化。数据表明，累积遗传风险的影响是非线性的，当总遗传风险负荷高时，某些等位基因的影响更大。免疫芯片数据已被用于生成基于 OR 加权的遗传风险评分（Genetic Risk Scores, GRS），该评分与发病早、损伤累积多、增殖性肾炎、终末期肾病增加、抗双链 DNA 以及抗心磷脂自身抗体的患病率更高相关。另一项研究使用来自 EA 和中国队列的全基因组 SNP 数据来定义 GRS，显示 GRS 与早期发病和狼疮性肾炎相关。SLE 对女性极端倾斜，累积 GRS 计算结果显示，男性的得分明显高于女性。这些最近的研究表明，来自疾病相关 SNP 的数据聚合，反映了多种分子途径，这可能为 SLE 的发生提供了潜在的指征。

研究证实，除了广泛分布的 SNP 外，MHC 中的扩展单倍型与 EA、亚洲和 AA 血统的 SLE 诊断密切相关。补体位点位于 MHC III 类区域，鉴于经典途径在清除潜在致病性免疫复合物中的重要作用，补体位点格外值得关注。在 SLE、干燥综合征患者和健康供者中，C4 基因拷贝数较少的患者风险增加，其中 C4A 的影响大于 C4B，且其基因拷贝数在男性中大于女性。小鼠研究数据提示，C4A 在介导自身抗原清除方面特别有效。最近对 SLE 患者和健康受试者 MHC 的详细分析提供了有关携带风险等位基因的免疫功能障碍机制的重要见解。AA 患者 MHC 关联信号的峰值定位于一个狭窄的区域，Hanscombe 等人的研究中，最显著的风险 SNP rs9271413 位于 DRB1 和 DQA1 之间的 II 类位点区域（图 2）。Wakeland 小组在 EA 血统的狼疮患者中发现了相同的风险 SNP。对于 AA 和 EA，还有其它独立的 MHC 对疾病风险的贡献。鉴定的人白细胞抗原（human leucocyte antigen, HLA）风险单倍型为 EA 血统的 HLA-DRB1*03:01-HLA-DQA1*05:01-HLA-DQB1*02:01（DR3），AA 血统的 HLA-DRB1*15:03-HLA-DQA1*01:02-HLA-

DQB1*06:02 (DR2)，与其它研究结果相似。在 EA 患者中发现 B*08:01 和低 C4 拷贝数与抗 Ro 自身抗体相关。

考虑到 HLA 基因的蛋白产物在向 T 细胞呈递肽抗原中所起的关键作用，以及编码的 II 类氨基酸的功能意义，研究人员分析了 SNP 数据，优选出一个最能解释所获得的 SLE 关联数据的模型。与修饰 EA 和 AA 患者组细胞表面 DR 或 DQ 分子氨基酸的遗传变异相比，HLA 等位基因模型定义了广泛的单倍型，提供了更好的拟合，这表明抗原肽优先结合 II 类 MHC 抗原结合位点可能不是相关 MHC 关联对 SLE 发展的最重要影响因素。

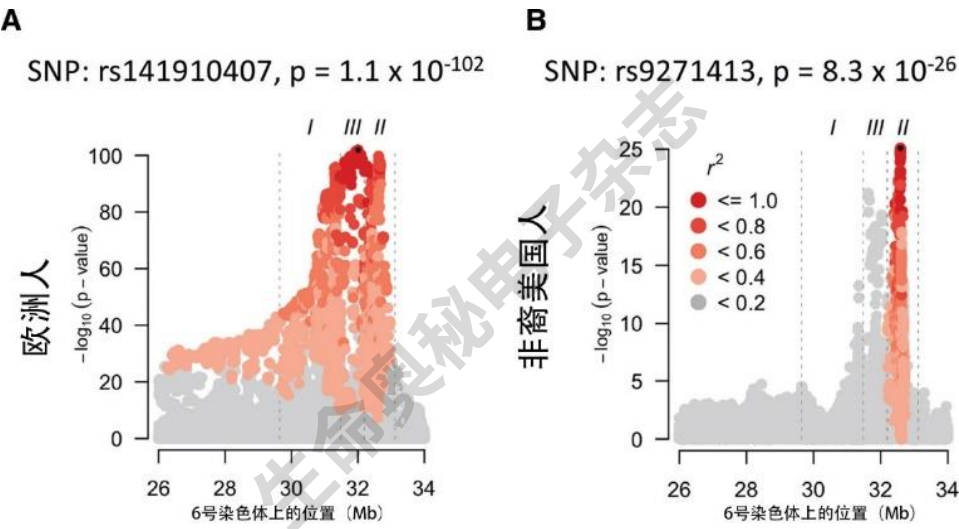


图 2. 在扩展的 MHC 区域有强烈的 SLE 关联信号。图为 (A) 欧洲和 (B) AASLE 患者与 SLE 诊断相关的最重要的遗传标记，以及相关的 p 值。黑点表示每个患者组最重要的标记。尽管在 MHC 中存在广泛的关联，但欧洲人的关联高峰出现在 III 类地区。对于 AA 患者群体，最重要的 SNP 位于 DRB1 和 DQA1 之间的 II 类 MHC 区域的狭窄区域。AA，非裔美国人；MHC，主要组织相容性复合体；SLE，系统性红斑狼疮；SNP，单核苷酸多态性。

对免疫芯片数据的分析表明确实在具有风险单倍型的 SLE 患者中发现了 DRB1 肽结合位点的几种常见氨基酸，特别是丙氨酸，它是类风湿关节炎患者重要的肽结合位点，Molineros 等人发现 MHC II 类肽与特定的自身抗体特异性相关。Wakeland 研究小组基于对 28 个 GWAS 识别的风险位点的靶向深度测序和广泛分析，在阐明 MHC 风险单倍型和非编码基因组区域的其它风险变异的免疫致病后果方面取得了重大进展。从他们的分析中得出的一般原理对理解狼疮的发病机制具有重要意义，即风险 SNP 通常标记所谓的超级增强子，该超级增强子调节该单倍型中多个基因的表达水平。风险单倍型可以影响转录因子的结合，如 ccctc 结合因子（CCCTC-binding factor, CTCF）或 IFN 调节因子 4（IRF4），它是一种调节 B 细胞分化和树突状细胞上 II 类 HLA 分子转录水平的关键蛋白。因此，风险单倍型可以增加至少几个基因的转录和表达，促进广泛的免疫系统激活。并且，在 MHC 风险单倍型的情况下，可以增加 DR 和 DQ 分子的表达，增加许多抗原的呈现和随后的 T 细胞激活。

特定的 SNP 指出了疾病发病机制的分子途径、机制和治疗靶点（表 1）。一项荟萃分析扩大了记录的狼疮相关遗传位点，该分析基于对 1 万多例新基因分型 SLE 病例、18 万多例对照和来自东亚队列的现有数据集的分析，发现其中只有 3.6% 代表编码变异。一项跨祖先分析确定了 EA 和 AA 个体的数量性状位点，EA 的风险基因富集于与先天免疫应答相关的功能，而 AA 相关基因富集于与 T 细胞和 B 细胞活化以及细胞应激相关的途径。在两个祖先之间共有的 SNP 预测基因中，67% 在 SLE 和对照组之间呈差异表达，包括干扰素刺激和模式识别受体转录本，强调遗传风险与 I 型干扰素途径激活之间的紧密联系。Sandling 等人综合 GWAS 数据得出结论：T 细胞分化途径受 HLA 基因座的影响，先天免疫系统激活反映在与 JAK-STAT 途径和 IFN-kappa 基因附近的基因座的遗传关联上。GWAS 数据提供的机制揭示了 toll 样受体（TLR）7 通路和 IFN-I 相关的基因产物在 SLE 发生发展中的重要作用。突出的狼疮相关 SNP 鉴定出与淋巴细胞信号阈值设置相关的基因或基因组区域，比如一些导致凋亡和坏死细胞清除受损的 SNP，以及一些其它相关机制（表 1）。一般来说，SLE 相关变异影响先天或适应性免疫系统功能的信号传导和调节途径，尤其是 IFN-I 途径、NF-kB 途径以及 T 细胞和 B 细胞的激活和分化。

表 1 SLE 相关的常见遗传变异，提示 SLE 病理的分子通路

常见遗传变异提示的分子机制	部分相关基因
DNA 损伤/修复和自噬	ATG5
	DRAM1
	PTTG1
	RAD51B
吞噬细胞功能	
胞葬，清除碎片和免疫复合物	C1q, C2, C4
	FCGR2A
	ITGAM
调节氧化应激	
I 型干扰素通路	
引发 I 型干扰素	
内体 TLR 通路	IRAK1
	IRF5
	IRF7
	SLC15A4
	SPP1
	TASL
	TNIP1
	TLR7
	U8E2L3
胞质核酸感受通路	IFIH1
	IKBKE
	IRF8
	WDFY4
响应 I 型干扰素	SOCS1
	STAT4

	TYK2
T 细胞和 B 细胞的激活和信号传导	
抗原呈递	HLA-DR 和 DQ 单倍型
	TET3
活化 B 细胞通路的核因子 kappa-轻链增强子	MIR146A
	TNIP1
	TNFAIP3
T 细胞激活和分化	ETS1
	IL10
	IL12A
	IL21
	IKZF1
	IKZF2
	PTPN22
	STAT4
	TCF7
	TNFSF4
B 细胞激活和分化	ARID5B
	BACH2
	BANK1
	BLK
	CD40
	CSK
	CXCR5
	DEF6
	IKZF3
	IRF5
	IRF8
	ITGAX

	LYN
	PRDM1
	PTPN22
靶器官损伤积累	APOL1
	HAS2
	PDGFRA

主要来自全基因组关联研究的数据已经确定了 150 多个与 SLE 诊断有显著统计学关联的常见变异、位点和基因。一些有代表性的基因根据其可能发挥作用的分子途径进行分类。

2.3 单基因和寡基因变异

目前对 SLE 风险的看法是，常见的风险变异占其遗传性的大部分，而罕见的突变会产生足够严重的影响，引发 SLE。罕见的突变发生在早期补体成分基因 C1q，具有高外显率（约 90%），这类 SLE 患者存在抗双链 DNA 抗体，病情严重，通常在儿童时期发病。C2 缺乏是最常见的与 SLE 补体相关联的疾病，与 HLA-DR2 单倍型相关。C4 缺乏可基于 C4A*Q0（null）等位基因发生，也编码在 MHC 中。最近的数据支持在低 C4 拷贝数的情况下，基于杂合子部分 C2 基因缺失的补体缺乏增加了 SLE 风险。受补体缺乏影响的机制多样，其中最重要的是细胞碎片、凋亡物质或含核酸的免疫复合物清除受损，并促进内吞 TLR 的激活和 IFN-I 的产生。C1q 缺乏也会影响 CD8⁺ T 细胞的功能。编码降解 DNA 的酶所发生的基因突变也有助于核酸传感器的激活和 SLE 的发生。SLE 儿童中偶有报道血清核酸酶 DNASE1 的缺乏。DNASE1L3（编码一种负责凋亡细胞衍生微粒中染色质降解的酶）突变已在儿童 SLE 中被证明与抗 dsDNA 自身抗体相关。DNASE2 主要在细胞内发挥作用，这种酶的缺乏与细胞质和内吞 TLR DNA 传感器启动的分子通路激活相关。

罕见的狼疮样疾病，如 Aicardi-Goutieres 综合征（AGS），被认为是 SLE 的“极端表型”，这对理解潜在的致病机制具有重要意义。AGS 以神经系统疾病和皮肤损伤为特征，伴有高水平的 IFN-I 和自身抗体，可归因于编码调节或降解内源性核酸蛋白的几个基因之一的突变。TREX1 主要编码一种在 DNA 损伤情况下降解 DNA 的酶。TREX1 的有效性或

功能不足会导致配体积累，从而驱动环 GMP-AMP 合酶的激活和 STING 依赖性 I 型干扰素的诱导。SAMHD1 调节脱氧核苷三磷酸水平，与 AGS 相关的 SAMHD1 突变可导致 DNA 修复受损，并可能导致内源性基因组重复元素的逆转录。RNaseH2 可去除不适当地保留在 DNA 中的 RNA，其缺乏可导致 DNA 损伤、对 UV 照射产生敏感性、生成所谓 R-环的 DNA: RNA 杂交物的积累和 IFN-I 通路的激活。RNA 特异性腺苷脱氨酶（adenosine deaminase, RNA specific, ADAR1）可介导类似的功能，该酶可对双链 RNA 进行编辑。虽然上述变异会导致对潜在刺激性自身核酸的控制不足，但编码 MDA5 的IFIH1 的功能突变可促进 STING 依赖性 IFN- β 的产生。其它单基因狼疮的报道涉及介导 DNA 甲基化的 DNMT3A 基因和编码 FAS（一种诱导凋亡的 T 细胞表面分子）的基因突变，也有研究报道了蛋白激酶 C δ （Mutations in protein kinase C delta, PRKCD）突变在 SLE 中的作用。PRKCD 在 DNA 损伤的情况下会介导细胞凋亡，是电离辐射诱发的线粒体细胞死亡通路的组成部分，会影响 B 细胞耐受。考虑到许多单基因狼疮病例中所涉及基因的功能作用，受影响的机制包括免疫失调和自身免疫的早期驱动因素，特别是激活固有免疫反应和产生 IFN-I 的核酸刺激。虽然单基因狼疮形式不常见，但全外显子组测序数据丰富了 GWAS 数据，并对患者进行了表征，其中父母一方贡献了常见风险变异，另一方是与单基因狼疮相关的基因突变的杂合子。Almlof 等人提供了 71 例 SLE 患者的数据，并确定了与单基因 SLE 相关的基因中非常罕见的错义和无义突变，如 C1qC。其它已识别的基因与内源性核酸的调节或降解受损相关，包括 DNASEIL3、DNASE1 和 RNASEH2A，这些数据再次表明核酸调节的改变在 SLE 发病机制中具有重要作用。

除了促进核酸感知细胞溶质受体激活的基因突变外，其它基因突变可以改变活性氧的产生。中性粒细胞胞溶因子 1（neutrophil cytosolic factor 1, NCF1）基因（Arg90His）的突变导致该蛋白的功能受损，该蛋白是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶复合物 2（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex 2, NOX2）的组成部分。该突变可以改变胞吐作用，即凋亡细胞被吞噬的过程，并与 IFN-I 的增加相关。

与 SLE 诊断相关的基因组位点和突变的鉴定表明 SLE 发病机制的核心。此外，对免疫系统激活有广泛影响的等位基因相关差异的见解，特别是 MHC 编码的差异，可能提示识别 SLE 风险人群的新方法以及形成有成效疗法的新方向。通过对造血干细胞的研究，可以了解个体的遗传背景如何建立免疫系统前体以及自身免疫发展所需的先决条件。最近的研究表明，这些前体的改变会偏向骨髓生成，这与髓系细胞中 IFN-I 诱导基因转录物的高表达，以及对中性粒细胞在疾病发病机制中的作用的认知一致。

2.4 环境诱因

除了遗传因素是自身免疫疾病的重要风险因素外，环境因素（以及偶然性）似乎对免疫系统激活的启动也较为必要（表 2）。一些触发因素，如紫外线和介导 DNA 损伤或修饰 DNA 甲基化的药物，可能产生刺激性的自身核酸，而其它应激源或氧化 DNA 修饰的介质可能增强这些核酸的刺激性。除了这些因素外，潜在的微生物触发因素也引起了研究人员的注意。疱疹病毒，特别是 EB 病毒（EBV），影响固有和适应性免疫反应，流行病学研究支持了 EBV 感染与 SLE 发生之间具有关联。EBV 可诱导线粒体应激，EBV DNA 可直接以 TLR9 依赖的方式诱导浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid dendritic cell, pDC）产生 IFN-I，这种反应可被氯喹阻断。

EBV 编码的小 RNA，称为 EBER，被假定激活胞浆感受器并诱导 IFN-I。除了在急性感染的情况下 EBV 诱导 IFN-I 外，EBV 再激活可以诱导 B 细胞增殖，并且抗 EBV 早期抗原 IgG 与 IFN-I 途径的激活相关。EBV 感染促进 SLE 发展的一种可能机制是 SLE 基因组风险位点被 EBV 核抗原 2（EBV nuclear antigen 2, EBNA2）占据，其中许多位点的基因组结构被 EBNA2 重连。有报道指出，SARS-CoV-2 感染的情况下会产生典型狼疮自身抗体，这证明一些病毒在高危个体中具有触发自身免疫的潜力。

研究人员对微生物组在自身免疫性疾病发病机制中的作用愈发感兴趣，这也体现在了 SLE 的研究中。小鼠狼疮模型支持微生物产物对增加肠道通透性具有积极作用。同时，对 SLE 患者的研究表明，微生物抗原可以通过分子拟态机制驱动自身抗体的产生。在具有易感基因背景的小鼠（如 TLR7 重复小鼠）中，鸡肠球菌——一种肠道微生物，转移至了肝脏，并与针对双链 DNA 和 Sm 的特异性自身抗体相关。而且，在 SLE 患者的肝脏活检组织中也发现了该细菌。其它小鼠模型的数据也提示，TLR7 会诱发肠道屏障完整性受损，并促进细菌通过肠道转移。

某些细菌菌株的占比增加与狼疮肾炎以及疾病活动性增加相关。在日本的一项大型研究中，占主导地位的葡萄球菌和链球菌与这些患者特定代谢物的富集相关。需要进一步研究来了解肠道微生物是不是狼疮自身免疫的主要驱动因素，这可通过分子模拟发生，或者观察结果是否反映了炎症导致的肠道通透性的继发性改变。最近的综述讨论了这些及其它可能导致 SLE 发生或发作风险的环境触发因素（表 2）。

表 2. SLE 发生和发作的潜在环境风险因素

候选环境因子	例子	潜在致病机制
紫外线	紫外线 B 辐射	诱导凋亡
		自身抗原暴露
		DNA 损伤
		诱导活性氧和 IFN-I
		基因组逆转录因子的表达
吸入暴露	结晶二氧化硅	诱导炎症
	吸烟	释放胞内抗原
	空气污染	氧化应激
	杀虫剂	氧化应激
化学暴露	芳烃	打破性激素平衡
	水银	激活芳香烃受体
	口服避孕药	调节 T 细胞和 B 细胞功能
外源激素	激素替代疗法	
	EBV 病毒	B 细胞激活和分化
	微生物组	转录因子 EBNA2
	新冠病毒	增加肠道透过性
		启动先天免疫响应
生活方式因素	高糖饮食	氧化应激
	睡眠不足	表观遗传学变化
生活创伤	创伤后应激障碍	表观遗传学变化
		端粒长度变化
药物	普鲁卡因酰胺	抑制 DNA 甲基化
	胍苯哒嗪	诱导 NET 形成
	异烟肼	

	二甲胺四环素	
	肿瘤坏死因子抑制剂	

对于所有提到的因素和潜在的机制，需要进一步的研究才能支持和确定其在 SLE 发病机制中的作用。

2.5 表观遗传修饰

染色质修饰除了可以反映环境对基因转录准备的影响，还可能“训练”或启动免疫反应。这些环境刺激可以是个体的外源性刺激，例如紫外线照射，也包括内源性刺激。评估整个基因组中差异甲基化 CpG 位点有助于识别活跃染色质区域，这些区域通常与基因转录相关，IFN-I 刺激基因位点的去甲基化已经在几项研究中得到证实。这些结果与转录组数据一致，IFN-I 调节基因显示患者和对照组之间存在最显著的差异，而一些代表基因以前被确定为狼疮风险基因。对一个罹患 SLE，一个没有 SLE 的同卵双胞胎基因组甲基化进行的有趣分析发现，狼疮风险基因甲基化可能受到环境因素影响，无论是外源性还是内源性的。这些甲基化差异基因中，只有黑色素瘤 2 (melanoma 2, AIM2) 是被广泛认可的 IFN-I 调节基因。AIM2 蛋白抑制对细胞质双链 DNA 感应，AIM2 缺陷小鼠会产生过多的 IFN- β 。

一项关于分离的中性粒细胞基因组去甲基化的研究表明，分选连接蛋白 18 (sorting nexin 18, SNX18) 与疾病活动的变化相关，SNX18 编码一种介导内吞体运输和自噬小体形成的蛋白，而 GALNT18 基因编码 N-乙酰半乳糖胺转移酶 18 的一个 CpG 位点与活动性肾炎相关。同时，TREML4 和 IL6 也存在多态位点的低甲基化，识别在 TREML4 或 IL-6 作为肾炎生物标志后，参与通过 TLR7 增强信号传导的基因。在 SLE CD4⁺ T 细胞中，调节 TNFAIP3 (编码 NF κ B 调节因子 A20) 的 miR-18a 低甲基化。转座酶访问染色质测序法已被用于识别与基因调控区相关的组蛋白修饰的基因组位置，SLE 患者显示出独特的表观遗传特征。IFN-I 是介导许多组蛋白修饰的有力候选者，这些组蛋白修饰可被视为 IFN 诱导的免疫系统培训或激活后出现增强响应的指标，以及环境触发因素影响 SLE 自身免疫和炎症发展的衡量指标。

3. 免疫系统激活的潜在驱动因素

虽然遗传风险和微生物或其它环境因素为 SLE 的发展提供了肥沃的土壤，但需要特定的免疫系统激活驱动因素来启动 IFN-I 和自身抗原特异性自身抗体的产生。这些驱动因素的特征是值得关注的研究领域。IFN-I 途径的激活或狼疮自身抗体的产生可能作为一个初始事件，或者受到特定遗传风险因素的影响。例如，具有几个可促使 IFN-I 产生的风险变异体的个体可能在病毒感染后，或在 DNA 损伤及基因组逆元短暂表达的情况下产生高浓度的 IFN-I。携带特定 MHC 风险等位基因的个体可能更容易有效激活 T 细胞反应，参与分子拟态过程并在感染后产生抗 Ro 抗体。然而，这两种介质可能对临床 SLE 的发展是必要的。在具有抗 Ro 和/或抗 La 自身抗体的女性中，具有 SLE 或 SS 临床表现的女性可能更显著有较高的血清 IFN-I 水平，突显了这两种系统性自身免疫性疾病之间的一些共同机制。在一项对 ANA 阳性且表现为 SLE 临床表现的患者所进行的超过 12 个月的临床 SLE 发展的研究中，与 IFN-I 评分低的患者相比，IFN-I 评分高的患者更可能发展为可分类的 SLE。免疫激活的候选驱动因素包括：DNA 损伤产物，基因组衍生核酸（如 DNA:RNA 杂交及其相关 R 环）的调节或降解不充分，源自长散布核元件 1（long interspersed nuclear element 1, LINE1）、人类内源性逆转录病毒（human endogenous retrovirus, HERV）序列的 DNA 或 RNA、线粒体衍生的 DNA 或 RNA，特别是在氧化应激修饰时（图 1）。核苷酸切除修复是去除 UV 光诱导的环丁烯嘧啶二聚体的一种机制，在 SLE 患者中效率较低。来自 RNASEH2 突变患者的细胞在 UV 暴露后显示出环丁烯嘧啶二聚体的形成，当受到核酸或 UV 照射刺激时，可能为 IFN-I 反应做准备。任何数量的候选核酸驱动都可能与高危个体相关，并启动固有免疫激活和 IFN-I 产生。

4. 免疫调节改变

4.1 SLE 中激活的转录网络

基于识别 mRNA 转录本的技术，对 SLE 血液和组织的研究绘制出了大多数 SLE 患者涉及的核心分子通路。特别引人注目的是，在 SLE 患者外周血细胞中发现的 IFN-I 信号，包括 IFN-I 诱导的数百个基因转录本高度相关表达。IFN-I 信号在 60%-85% 的患者中被观察到，并且广泛表达于各种细胞类型。尽管与淋巴细胞相比，在单核细胞中观察到 IFN-I 诱导的基因转录本数量增加，且表达相对持续，然而在疾病不活跃的情况下依然如此。在许多患者中还观察到与粒细胞、浆细胞和细胞周期相关的其它转录本信号，同时伴随着自然杀伤/调节性 T 细胞 (Treg) 信号的降低。在不同血统的患者中，有一种依赖于遗传背景的信号占主导地位，这表明在研究狼疮转录本时尤其需要考虑健康对照受试者的血统。AA 患者的基因特征尤其受 B 细胞转录本的影响，而 EA 患者的基因特征更受髓系转录本的影响。多个数据集及其相关的临床和血清学数据特别有价值，并支持在存在或缺少抗双链 DNA 自身抗体的情况下，抗核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 自身抗体与 IFN-I 特征密切相关，与 IFN-I 通路相关的其他核糖核蛋白靶向自身抗体 (如抗 Sm、抗 Ro 和抗 La) 数量也有所增加。这些自身抗体是 AA 患者的一个特殊特征，这表明进一步研究其抗原靶点和影响 B 细胞分化的遗传变异可能是理解 IFN-I 对自身免疫作用的有效方式。此外，结合转录组和基因变异数据可以阐明特定分子通路激活的基因组基础。

4.2 固有免疫激活

与 IFN-I 通路相关的基因变异促进高危患者固有免疫系统的激活 (表 1)，其它遗传关联指向细胞质核酸传感器和炎症小体调节免疫系统。此外，编码 A20 的 TNFAIP3 变异促进 NF κ B 通路的激活。TLR7 是 SLE 固有免疫系统激活和 IFN-I 产生的焦点，是一个有前景的治疗靶点 (图 3)。最近一篇关于一名 SLE 女孩 TLR7 功能获得性突变的报道重新引起对该基因和通路的兴趣。TLR7 和 TLR8，前者表达于 pDC 和 B 细胞，后者表达于单核细胞，由 X 染色体编码，X 染色体失活和介导这一过程的 XIST 功能可能在 SLE 患者中发生改变。尽管相关分子机制需要进一步研究，但在一些女性 SLE 患者中观察到来自两个 X 染色体的 TLR7 表达，特别是在 B 细胞和 pDC 中。另一个 X 染色体编码基因 TASL，可以在 X 染色体上表达并增强 TLR7 下游的信号传导。UNC93B1 的一个变

异体增加了 TLR7 与其 RNA 配体的关联, IRAK1 (也是 X 染色体编码) 和 IRF5 变异体可以增强 TLR7 信号传导。综合这些观察结果, 越来越多的人支持 TLR7 通路是 SLE 多发于女性的原因。候选 TLR7 配体也代表了 SLE 中重要的致病介质。含有 RNA 的免疫复合物, 特别是那些由 U 或 hY RNA 和相关自身抗体 (包括抗 RNP、抗 Sm、抗 Ro 和抗 La) 组成的免疫复合物, 可以通过 Fc 受体传递到 TLR7 和 TLR8 内体隔室并激活这些通路, 导致 pDC 大量产生 IFN-I 或在巡游单核细胞产生 TNF。其它可激活固有免疫反应的候选者集中在胞浆传感器及其 DNA 或 RNA 配体上。来自凋亡内皮细胞的外泌体可能富含 U1 RNA 及其相关蛋白, 以及具有激活 STING 通路潜力的基因组后体元件。大约 15% 的 SLE 患者在 DNA 感应通路中显示活化的 2'3'-环 GMP-AMP, 其表达与 IFN-I 刺激的基因表达相关。

中性粒细胞, 特别是低密度粒细胞, 以及中性粒细胞产物, 包括中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET), 仍然是刺激性核酸和固有免疫系统激活的潜在来源。NET 可以激活和损伤血管内皮细胞, 是驱动狼疮肾炎患者肾脏炎症和促进小血管病变的潜在机制。血清 NET 水平在狼疮肾炎患者中升高, 并与蛋白尿相关。在活动性狼疮中, 血液和组织中 NET 伴随 IL-33——IL-1 细胞因子家族的一员升高。中性粒细胞防御素也介导了由 NET 诱导的 IFN-I。

IFN-I 对免疫系统的大多数成分有多种效应, 其中与 SLE 相关的效应我们以前已经讨论过。此外, 最近的数据将 IFN-I 与 DNA 损伤和 B 细胞分化联系起来。SLE B 细胞表现出 IFN-I 依赖性 ATR 表达增加, ATR 编码一种丝氨酸苏氨酸激酶, 该酶感应 DNA 损伤并可促进 DNA 重组。值得注意的是, ATR 的抑制剂减少了浆母细胞的形成。一般来说, 持续产生的 IFN-I 作为一种免疫佐剂, 促进免疫系统的全面激活, 特别有助于 B 细胞分化和促炎趋化因子的产生。通过高灵敏度测定法测定血清中 IFN-I 的浓度是否升高可能具有重要的临床意义, 因为处于缓解期的 SLE 患者血清中 IFN-I 浓度升高与较短的复发时间相关。此外, 编码 IFN-I 信号通路组分的遗传变异, 如 TYK2, 目前被确定为 deucravacitinib 的治疗靶点, 可以识别对 IFN-I 有特别强烈反应的患者。

虽然 SLE 患者中 IFN-I 的分泌增加最为显著, 但单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞也会分泌一系列可溶性产物, 包括肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF)、IL-1、IL-6、IL-10、IL-12 和 B 细胞活化因子 (B-cell activating factor, BAFF), 这其中许多可能有助于免疫系统激活, 在存在 BAFF 的情况下, 还会促进 B 细胞存活和分化。其中, 只有被贝利单抗抑制的 BAFF 被证明是成功的治疗靶点。虽然 IL-6 水平在活动性 SLE 中升高,

但在 2 期试验中，单克隆抗 IL-6 抗体的疗效与安慰剂相似。尽管活动性疾病患者的 TNF 水平可能升高，但 SLE 中 TNF 拮抗剂的对照试验有限，并且它们的使用与狼疮疾病活动性的恶化有关。

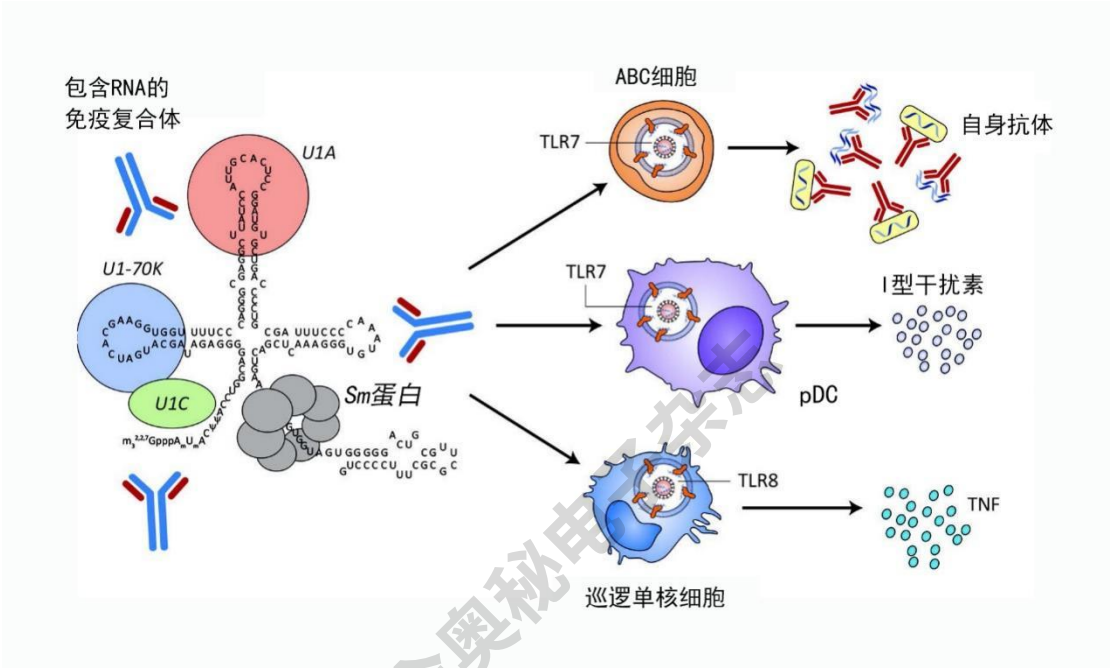


图 3. TLR7 是 SLE 免疫激活的关键。多项研究都涉及 TLR7（一种单链 RNA 受体，它是 SLE 免疫系统激活、诱导 IFN-I，致病性自身抗体和炎症介质的关键诱导因子）。TLR7 识别免疫复合物中的 RNA（与 Fc 受体相互作用后可进入内体小泡 TLR）。在 pDC 中，TLR7 激活诱导 IFN-I。在年龄相关 B 细胞（ABC cells）中，TLR7 激活是分化成自身抗体细胞的重要信号。相关蛋白 TLR8 在单核细胞上表达，与 RNA 连接后，可激活巡逻单核细胞（可以产生 TNF 并浸润肾脏）。

4.3 适应性免疫激活

小鼠模型中 T 细胞耗竭的研究以及 SLE 患者血液和组织中 CD4⁺ T 细胞的表型和功能的研究支持这些细胞在狼疮发病中的作用。大多数致病性 IgG 狼疮自身抗体的产生需要 T 细胞的帮助和体细胞超突变，这是一个发生在生发中心反应背景下的 T 细胞依赖性过程。鉴于 T

细胞在赋予免疫反应抗原特异性方面的重要作用，识别狼疮患者 T 细胞的自身抗原特异性可能有助于识别驱动狼疮自身免疫的最相关抗原。最近，对剪接体蛋白、Ro/SSA 或 La/SSB 抗原有反应的 CD4⁺ T 细胞的优先扩增表明它们富集于具有活化表型（CD154/CD40 配体⁺和 CD69⁺）和细胞内干扰素 γ （IFN- γ ）的 T 细胞。狼疮相关的遗传变异可能导致该细胞因子的增加，STAT4 风险等位基因与 IL-12 诱导的 SLE T 细胞中 IFN- γ 的增加相关。近年来的研究正在对 T 细胞的定义进行微调，有些 T 细胞的主要作用是推动 B 细胞分化，卵泡辅助性 T 细胞（Tfh）和外周辅助性 T 细胞（Tph）现在被认为在这方面最活跃。IFN-I 通路的失调有助于 Tph 细胞的发育，III 型 IFN（IFN- λ ）可能与 IFN-I 协同作用，推动这些细胞的扩增。CD8⁺ T 细胞在 SLE 中的作用引起人们越来越多的关注。它们的细胞数量在早期狼疮中增加，并存在于肾炎患者的肾间质中。IFN-I 对狼疮发病机制的贡献可能涉及 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞，这两个亚群均表达 IFN-I 刺激基因，Tfh 以 STAT4 依赖的方式支持 IFN-I 介导的致病性 B 细胞反应，IFN-I 促进 CD8⁺ T 细胞中线粒体功能的改变和狼疮样功能损伤。在狼疮肾炎患者中，自身抗原特异性 T 细胞在患者尿液中富集，提示狼疮自身抗体所针对的相同自身抗原。尿液中的可溶性介质可能是代表疾病活动的有用生物标志物。表达于肾脏结构细胞并作为 T 细胞 CD6 配体的活化白细胞细胞粘附分子，以及肾炎活动的另一候选生物标志物 IL-16，在活动性狼疮肾炎患者尿液中显著增加。许多治疗方法旨在增强 Treg 细胞的数量和活性，或抑制 Th 细胞与其伙伴 B 细胞的相互作用。低剂量 IL-2 治疗和 CD40L 抑制剂的研究提供了可喜的数据。

自身抗体，特别是那些以免疫复合物形式与核酸复合的抗体，是 SLE 患者组织炎症和损伤的重要介质，抗 CD19 CAR T 细胞治疗在几例重度 SLE 患者中诱导缓解的报道支持了这一结论。狼疮自身抗体也被认为具有免疫调节功能，诱导 IFN-I 和其它炎症介质。对分化为产生自身抗体的 B 细胞的细胞以及驱动其分化的细胞介导可溶性因子进行表征仍然是一个备受关注的领域，对确定治疗靶点具有重要意义。抗体谱和中枢 B 细胞耐受机制的变化在多大程度上驱动 SLE 患者的自身免疫仍然值得关注。最难理解的是关于狼疮骨髓（中枢 B 细胞耐受的部位）的研究。引入注意的数据表明，在狼疮骨髓中产生的 IFN-I（可能是由中性粒细胞驱动的）可能在改变耐受机制中特别重要。从狼疮患者骨髓中提取的间充质干细胞内源性产生 IFN- β ，可能提示 IFN-I 的内源性核酸驱动是导致 B 细胞耐受改变的“上游”事件。这些观察结果与 SLE 患者某些循环 B 细胞中 IFN- β 表达的数据相呼应。I 型过渡 B 细胞富含自身反应性表面免疫球蛋白受体，并表达与健康供体细胞不同的表型和基因表达谱。在 SLE 中，这些细胞增加，但 CD19（对 B 细胞受体信号传导很重要的表面受体）和 CD21

（也称为 CR2，C3d 补体组分和 EBV 的受体）的表达降低。这些 B 细胞对 TLR9 信号的反应减弱，部分原因是 CD19 缺乏。在骨髓 B 细胞和最近的迁移者中，IFN-I 刺激基因转录本显著增加，表明 IFN-I 的增加与 B 细胞分化的变化之间存在联系。IFN-I 可能增加 B 细胞前体中 BCR 信号的阈值，损害依赖于自身反应细胞耗竭的耐受机制。

最近的研究已经确定了一种分化产生自身抗体的 B 细胞亚群的特征。由于是在老年小鼠中被识别，这类细胞通常名为 ABC 细胞。详细的研究已经定义了 SLE 患者中这些细胞的表型，并正在努力了解驱动它们发展的刺激因子和受体系统。ABC 细胞的一个公认特征是转录因子 T-bet 的表达，大多数研究描述了 CD11c 的表达，这是一种典型的髓系细胞表达的整合素。TLR7 被激活后，ABC 细胞会反应性增殖，不会对 B 细胞受体产生交联反应，这是一个将它们与大多数 B 细胞区分开来的特征，同时它们对由 T 细胞衍生的 IL-21 有响应。与 IFN-I 和 TLR7 信号传导的重要作用一致，pDC 和含 RNA 的免疫复合物能诱导产生具有 CD27/IgD 双阴性的 ABC 细胞。最近有报道对 SLE 患者中最相关的 B 细胞进行了更精细的描述，称其中 CXCR5-CD19 低表型与浆母细胞频率最一致。这条研究路线的意义在于：它定义了细胞表面特征，表征那些继续产生狼疮自身抗体的 B 细胞所需的刺激，从而确定了潜在的治疗靶点。

正如最近的综述所描述的那样，浆母细胞和长寿浆细胞可能在狼疮自身抗体的产生中具有不同的作用。在活动性狼疮患者的外周血中，浆母细胞扩增并容易被检测出来，是抗双链 DNA 自身抗体的一个来源。这些细胞的频率随着时间的推移而波动，与疾病活动有关，因为抗双链 DNA 自身抗体水平波动，通常在肾炎发作之前或发作时水平最高。目前尚不清楚的是如何确定它们对 DNA 的特异性。大多数浆母细胞表达细胞表面 CD19，这一重要特征可能有助于通过抗 CD19 CAR-T 细胞等疗法将浆母细胞消耗掉。相比之下，大多数长寿浆细胞被认为是可提取核抗原特异性自身抗体（如抗 Sm 和抗 RNP）的来源，不表达 CD19，因此该部分细胞的治疗是难治性的。这些浆细胞可能持续很长时间，与在许多患者身上观察到的 RNA 结合蛋白特异性自身抗体相对稳定的水平一致。针对 CD38 或 BCMA（均表达于长寿浆细胞）的特异性疗法可能需要先消耗产生这些抗体的细胞。除了分化为产生自身抗体细胞的 B 细胞亚群的扩增外，SLE 患者还缺乏具有 CD27⁺ IgD⁺表型的固有样 B 细胞，这些细胞产生有助于清除凋亡细胞的天然 IgM 抗体。这些保护性 IgM 抗体以及由这些细胞产生的 IL-10 在 SLE 患者中减少。SLE 自身免疫反应的特异性靶点包括细胞内和核内颗粒，包括核酸和核酸结合蛋白。针对某些颗粒的自身抗体，如含有 hY-RNA 的 Ro 颗粒，普遍存在于其它系统性自身免疫性疾病患者体内，通常发生在 SLE 分类诊断之前。含有 U1-RNA 的剪接体

及其 Sm 和 RNP 蛋白是 SLE 自身免疫反应的特异性靶点, 可能为 SLE 自身免疫的驱动因素提供重要线索。为深入了解 SLE, 需进一步分析哪些环境和遗传因素促进了这些狼疮特异性自身抗原以分子拟态为潜在机制, 并且发展为自身免疫反应。

5. 目标器官敏感性和抗性

狼疮肾炎被认为依赖于自身抗体在肾小球中的沉积, 通常以免疫复合物的形式, 伴随着补体激活和中性粒细胞的募集。最近一项比较 SLE 患者狼疮肾炎决定因素的研究支持了这一理论。该研究发现, 抗双链 DNA 抗体是狼疮肾炎最强的预测因子, 对一组基因转录本的评估有可能区分那些活动性和非活动性肾炎的患者。NET 与狼疮肾炎的病理有关, 有数据支持 NET 的降解受损和其相关抗微生物防御素对免疫激活的贡献, 可能导致局部 IFN-I 的产生和肾小管损伤。获取和研究肾活检组织的努力促进了基于单细胞 RNA 测序的研究, 在表征相关细胞群方面取得了一些成功。细胞群的原位表征表明, 间质 CD8⁺ T 细胞在严重疾病和进展到终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 中发挥重要作用, 最近的证据表明这些细胞与足细胞和肾小管细胞损伤有关。在循环自身抗体、免疫复合物和促炎细胞因子的背景下, 器官受损的易感性会受到遗传变异的影响。虽然许多导致全身性疾病风险的相同变异也适用于肾炎, 但在 AA 人群中优先表达的 APOL1 的一个显著变异与锥虫病的保护有关, 会促进 ESRD 的发生。最近的证据表明 IFN- γ 、线粒体应激和双链 RNA 识别通路 with APOL1 的诱导有关。足细胞是肾脏过滤系统的组成部分, 也有分泌促炎性免疫介质的能力, 因此代表了肾脏内在因素对肾炎的潜在影响。

由于脑组织获取有限, 对 SLE 中枢神经系统受累的研究面临重大挑战。不过影像技术正在为了解 SLE 患者脑组织的脆弱性提供信息。动态对比增强 MRI 扫描表明, 血脑屏障渗漏与 SLE 患者认知功能受损有关。小鼠模型研究指出, IFN-I 对胶质细胞活化和中枢神经系统病理有贡献, 这些观察结果需要转化为人类研究。

6. 从免疫发病机制中获得的见解为治疗靶点的识别提供信息

基础和应用免疫学的进展推动了 SLE 发病机制有关研究的深入（图 4），对影响疾病风险的遗传、社会经济和文化因素的研究也获得了有价值的见解。对免疫系统激活驱动因素的研究，特别是揭示 SLE-双链 DNA 和剪接体组分中自身免疫特异性自身抗原作用的研究，可能最终能预防 SLE 的发生。在这些见解实现之前，还有诸多未解之谜：先天性和适应性免疫系统细胞、介质和途径对狼疮发病机制的贡献，以及基于合理治疗靶点识别的当前药物开发（图 5A, B）。在 SLE 患者中测试的免疫调节剂影响的相关生物机制的应答者分析和调查中收集的经验教训尤其具有信息价值。最近研究得出的一个初步结论是，调节 IFN-I 途径和自身抗体产生的药物，如最近针对依伯拉莫德响应者进行的分析发现，促进转录因子 Aiolos 的降解，可能是实现临床治疗的最有效方法。或者，可能需要同时针对先天性和适应性免疫系统机制的联合治疗来实现持续缓解。也许随着知识的增长，科学家们将能发现新的目标，并期待改善患者的预后。

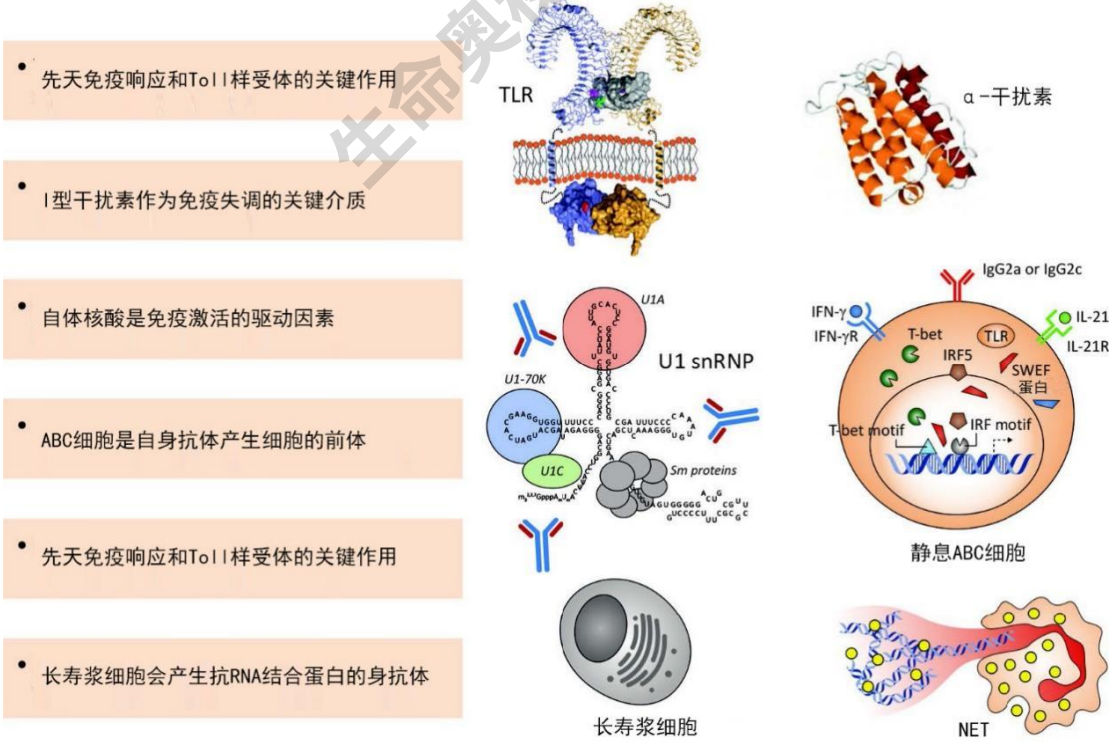


图 4. 与 SLE 发病机制相关的关键科学进展。NET (neutrophil extracellular TRAP): 中性粒细胞胞外陷阱。

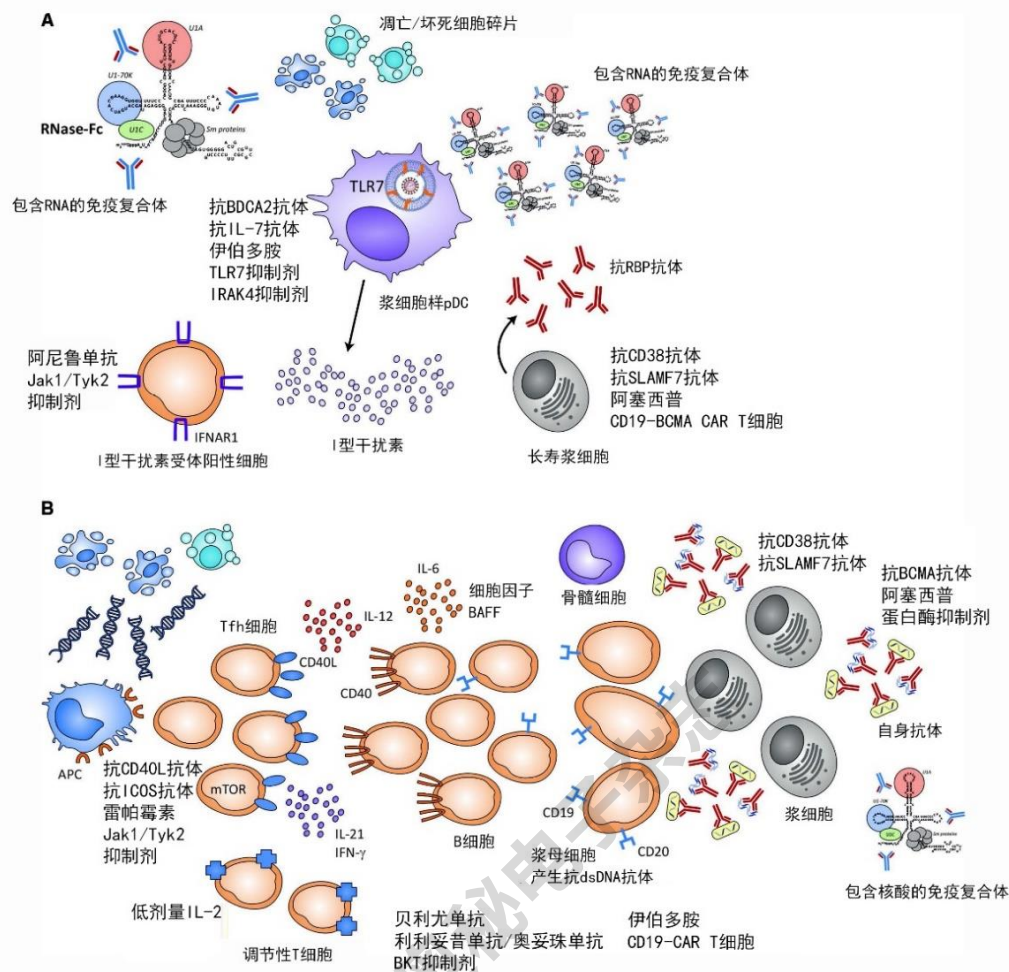


图 5. 深入了解致病机制有助于确定治疗靶点。(A) 临床上正在通过抑制 IFN-I 系统来治疗 SLE，采用的手段包括：消化含有刺激 RNA 的复合物，抑制或消除 pDC，抑制 TLR7 通路信号传导，阻断 IFNAR 和抑制 JAK1/TYK2 信号传导。此外，应考虑抑制或消除长寿浆细胞的治疗方法，因为这些细胞可能产生自身抗体，形成含有 RNA 的免疫复合物，并向内体 TLR7 递送刺激性 RNA。(B) 抑制后天免疫反应成分是治疗 SLE 患者的合理治疗靶点。抑制 IL-12 信号传导，并抑制调节性 T 细胞扩增，从而抑制 Th 细胞分化。这可能会重新平衡 T 细胞亚群，从而限制免疫激活。抑制 ICOS 或 CD40L 可能会减少 T 细胞依赖性 B 细胞的活化和分化。几种直接 (CD19 或 CD20 导向治疗，BTK 抑制) 或间接 (BAFF 抑制剂) 抑制 B 细胞分化的方法可以限制 SLE 的活动性。新的方法，如 CD19- CAR - T 细胞，或许能有效地消除 CD19+ B 细胞。靶向长寿浆细胞是一项挑战，人们正在这个方向上积极寻求，如抗 CD38 和抗 BCMA 抗体。有效控制疾病可能需要对先天和后天免疫系统的成分进行治疗性抑制，如使用 Ikaros 和 Aiolos 转录因子的抑制剂 iberdomide，尽管这种方法伴随着难以控制的毒副作用。图中治疗方法以粗体表示。BAFF: B 细胞活化因子；Treg, 调节性 T 细胞。

二、系统性红斑狼疮的免疫疗法：早期治疗方法及未来应用潜力概述

目前对 SLE 的诊断主要依靠检测血清中针对细胞核成分和相关蛋白的自身抗体。治疗方法包括：免疫抑制剂、抗疟药物、非甾体类抗炎药物（non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID）和皮质类固醇激素，只不过这些治疗可能对器官造成严重毒性，而且并非对所有患者都有效。

近年来，使用包括 Benlysta 和 Saphnelo 在内的免疫疗法治疗 SLE 取得了重大进展。这些进展为 SLE 患者带来了希望，提供了新的治疗选择，有望提供更好的临床效益和有效性。同时，以细胞因子、多肽、靶向抗体和基于细胞的方法为重点的几种新生生物疗法正在进行临床评估，并显示出巨大潜力。

然而，SLE 免疫发病机制的复杂性和疾病的异质性使开发有效的免疫治疗面临着重大挑战。本综述的目的是讨论过往的 SLE 治疗经验和对不同免疫靶点的理解，并突出强调未来新免疫疗法的发展前景。

1. SLE 的免疫发病机制

1.1 SLE 的先天免疫

先天性免疫系统涉及中性粒细胞、巨噬细胞/单核细胞和树突状细胞（Dendritic cell, DC）等，是抵抗病原体的主要防御系统，在 SLE 的发病和发展机制中发挥着至关重要的作用（图 1）。在系统性红斑狼疮患者中，中性粒细胞/巨噬细胞驱动的清除能力受损，引起细胞碎片残留，无法清除坏死和凋亡细胞的碎片，这些碎片可能会刺激免疫细胞产生自身抗体。巨噬细胞的异常激活除了会触发多种促炎细胞因子的释放，还会激活适应性免疫细胞产生抗体和高水平的细胞因子。此外，在 SLE 中观察到 M1/M2 巨噬细胞极化失衡，具有促炎反应的 M1 极化巨噬细胞变得更加占主导地位，其特征是 CD86、信号转导子和转录激活子（Signal transducer and activator of transcription, STAT）1 以及细胞因

子信号转导抑制子（Suppressor of cytokine signaling, SOCS）3 表达增加。相反，以抗炎功能和组织愈合而闻名的 CD163 阳性 M2 巨噬细胞显著减少。这种 M1/M2 巨噬细胞失衡会破坏 SLE 的免疫稳态和耐受性。

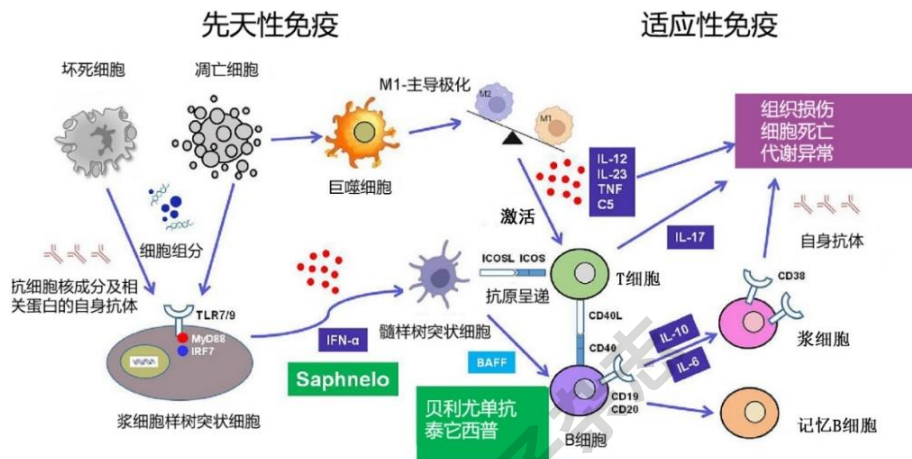


图 1. 先天性免疫和适应性免疫在 SLE 免疫发病机制中的作用。ICOS, inducible T cell costimulator, 诱导性 T 细胞共刺激因子; ICOSL, inducible T cell costimulator ligand, 诱导性 T 细胞共刺激因子配体; C, complement, 补体。

1.2 DC 在 SLE 中的作用

DC 参与先天性免疫和适应性免疫。血液 DC 包括浆细胞样 DC (plasmacytoid DC, pDC) 和髓样 DC (myeloid DC, mDC)。pDC 是 SLE 早期阶段干扰素 α (Interferon- α , IFN- α) 的重要来源，主要表达 TLR7 和 TLR9。它们的激活由 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 与自身 RNA/DNA 片段和蛋白质的结合触发，使其依赖引起骨髓分化初级反应 88 (Myeloid differentiation primary response 88, MyD88) 信号通路。该信号通路涉及肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF) 受体相关因子 (Tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF) 6、白细胞介素 1 受体相关激酶 (Interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 4 和布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, BTK) 的募集，以诱导干扰素调节因子 (Interferon regulatory factor, IRF) 7 磷酸化和 IFN- α 的激活。在 SLE 患

者中，外周 pDC 减少并且诱导 T 细胞活化和增殖的能力增加，同时大多数 pDC 通过循环迁移到损伤部位，因此在 SLE 患者的皮肤病变部位和肾小球中高度积累并被识别。消除狼疮易感小鼠中的 pDC 可显著减轻脾脏和淋巴结的病理变化，从而抑制 T 细胞和 B 细胞的活化，降低各种自身抗体的水平，并破坏 IFN-I 相关基因的转录。最近的一项研究显示，SLE 患者外周血中 CD40⁺ CD86⁺ mDC 升高，同时高迁移率族蛋白 1 (High mobility group box 1, HMGB-1) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target of rapamycin, mTOR) 水平升高，这些都表明疾病处于活动期。HMGB-1 通过 HMGB-1/晚期糖基化终产物受体 (Receptor for advanced glycation end-product, RAGE) 信号通路引发炎症，并与 SLE 中自身抗体的产生、免疫复合物形成和组织损伤相关。

2. SLE 的适应性免疫

2.1 细胞在 SLE 中的作用

T 细胞中的各种异常信号传导和代谢是 SLE 的免疫发病机制之一。线粒体功能障碍驱动的氧化应激也可能是 T 细胞介导的 SLE 发病机制之一。SLE 患者慢性自身反应性 T 细胞引起的线粒体超极化会促进活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 以及被视为抗氧化剂分子的谷胱甘肽和半胱氨酸的大量消耗。ROS 水平升高会抑制 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 的活性，引起基因低甲基化和 SLE 相关基因 (例如 CD70 和 CD11b) 的表达升高。众所周知，氧化应激可促进 mTOR 信号传导，而 mTOR 信号传导在介导 T 细胞激活、分化和稳态方面发挥着至关重要的作用。激活的 mTOR 驱动初始 CD4⁺ T 细胞向 1 型 T 辅助细胞 (Type 1 T helper, Th1) 和 Th17 细胞亚群分化，同时也抑制对维持免疫耐受至关重要的调节性 T 细胞 (Regulatory T cell, Treg) 的分化。如前所述，ROS 诱导的 DNMT1 抑制作用增强会阻碍叉头框蛋白 P3 (Hampers forkhead box P3, FOXP3) 转录，从而阻碍 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的分化。此外，与健康对照相比，狼疮易感小鼠和患者的血清白介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 水平显著升高，并且与疾病活动评分呈正相关。

2.2 B 细胞在 SLE 中的作用

SLE 以 B 细胞活性增强和耐受性破坏为特征，引起自身抗体产生和炎症加剧。B 细胞激活因子（B-cell activating factor, BAFF）在 B 细胞存活、骨髓源性移行 B 细胞的成熟以及自身反应性 B 细胞的发育中发挥着至关重要的作用。在 SLE 患者中，循环 BAFF 水平升高已得到证实，并且其与抗 DNA 抗体水平和疾病活动密切相关。研究已发现 SLE 患者存在异常 B 细胞亚型，包括：较高水平的 CD38⁺ CD27⁺ CD138⁺ 浆细胞、CD27⁺ IgD⁺ 记忆 B 细胞和 CD86⁺ CD95⁺ 活化 B 细胞。相反，SLE 患者表现出 CD19⁺/CD20⁺ 幼稚 B 细胞、边缘区 B 细胞、滤泡 B 细胞和产生 IL-10 的 Breg 细胞减少。

CD40 是 B 细胞上的一种受体，通过促进与 T 细胞的相互作用，在免疫反应中发挥着至关重要的作用。T 细胞活化后，CD40L 通过 CD40 与 B 细胞结合，引起 IgG 的同种型转换并促进 SLE 的发展。研究表明，CD40L 在 SLE 患者中表达上调，并参与该疾病的发病机制。在 NZB/W 狼疮小鼠中，抗 CD40L 单克隆抗体治疗可有效延缓疾病发作，降低尿蛋白水平，并提高小鼠的存活率。因此，靶向 CD40 可能为 SLE 提供一种有前景的治疗方法。

外周免疫细胞亚群中失调的 CD38 表达谱可作为 SLE 诊断的检测生物标志物。在 SLE 患者中，包括 pDC、单核细胞、边缘区 B 细胞和记忆 T 细胞在内的多种免疫细胞类型的 CD38 表达显著增加。此外，一项初步研究表明，在临床定义的疾病静止患者中经常检测到抗 CD38 IgG 自身抗体升高，这样可为具有特定临床症状的个体提供一些保护作用。因此，抑制 CD38 分子靶向浆细胞可能是另一种有前途的治疗 SLE 的方法。

2.3 细胞因子在 SLE 中的作用

研究表明，IL-6/IL-10 信号通路可促进 B 细胞分化为分泌抗体的浆细胞。越来越多的数据认为 IL-2 的减少与 Treg/Th17 分化的不平衡有关。此外，蛋白磷酸酶 2A（Protein phosphatase 2A, PP2A）的表达异常增加与 IL-2 的减少有关，IL-2 的减少还会促进 IL-17 的产生，这被认为与 SLE 的发病机制有关。IL-12 是一种促炎细胞因子，通过干扰素 γ （Interferon- γ , IFN- γ ）诱导启动并维持 Th1 反应。它还促进滤泡辅助 T（T-follicular helper, T_{fh}）细胞发育，通过 STAT1 和 STAT4 激活促进 SLE 进展。SLE 患者血清中 IL-23 的升高可以刺激 IL-17 的产生。缺乏 IL-23 的小鼠 T 细胞可产生较高水平的 IL-2 和较低水平的 IL-17。

3. 已获批的免疫疗法

贝利木单抗 (belimumab) 是一种完全人源化的单克隆抗体 (monoclonal antibody, mAb), 特异性靶向可溶性 B 淋巴细胞刺激因子 (B lymphocyte stimulator, BLyS, 也称为 BAFF)。表 1 所示为经 FDA 批准的涵盖成人和儿童的 SLE 和狼疮性肾炎 (Lupus nephritis, LN) 疗法汇总。BLISS-52 3 期试验表明, 与安慰剂组相比, 服用 1 mg 贝利木单抗的活动性自身抗体阳性 SLE 患者的 SLE 反应指数 (SLE responder index, SRI) 率在第 52 周时有显著改善 (43.2% vs. 33.5%; $p=0.017$)。PLUTO 2 期试验招募了 93 名儿童 SLE (Childhood-onset SLE, cSLE) 受试者, 每月静脉注射 10 mg 贝利木单抗 ($n=53$) 或安慰剂 ($n=40$)。与安慰剂组相比, 在第 52 周时, 贝利木单抗治疗患者的 SRI-4 应答率更高 (52.8% vs. 43.6%)。接受贝利木单抗治疗的患者中严重不良反应的发生率较低 (17.0% vs. 35.0%)。一项 3 期跨国和多中心试验强调, 与安慰剂相比, 接受贝利木单抗治疗的成年 LN 患者临床完全肾脏反应 (Clinically complete renal response) 在第 104 周时显著改善 (30.0% vs. 20.0%; $p=0.02$)。总体而言, 贝利木单抗的批准标志着 SLE 靶向疗法在 50 年后取得了重大进步, 这促进了类似药物开发的潜力, 并扩大了狼疮患者的治疗选择。

Saphnelo 是一种完全人源化的 mAb, 于 2021 年获批用于成人 SLE 治疗。它以 IFN-I 受体亚基 1 为靶点, 抑制 STAT1 和 STAT2 磷酸化。MUSE 2 期和 TULIP1/2 3 期试验的阳性数据支持了 Saphnelo 的疗效。在 MUSE 2b 期中, 与安慰剂组相比, 阿尼鲁单抗 (Anifrolumab) (300 mg 或 1000 mg) 在第 24 周时增强了 SRI-4 的应答率 [34.3% (300 mg, $p=0.014$); 28.8% (1000 mg, $p=0.063$); 17.6%安慰剂]。且持续性阿尼鲁单抗治疗在第 52 周时进一步改善了患者的病情。TULIP-1 显示, 接受过阿尼鲁单抗治疗的患者减少了口服皮质类固醇的使用量、改善了皮肤红斑狼疮疾病, 基于不列颠群岛狼疮评估组的复合狼疮评估 (British Isles lupus assessment group-based composite lupus assessment, BICLA) 也获得了改善。TULIP 2 共招募了 362 名受试者, 其中 47.8% 的阿尼鲁单抗治疗患者表现出 BICLA 反应, 而安慰剂组的这一比例为 31.5%。干扰素基因高表达患者对阿尼鲁单抗的 BICLA 反应率为 47.8%, 安慰剂组为 30.7%; 而干扰素基因低表达患者的 BICLA 反应率为 46.7% (阿尼鲁单抗), 安慰剂组为 35.5%。阿尼鲁单抗降低了口服糖皮质激素剂量、皮肤病严重程度和不良反应发生频率。Saphnelo 的获批强调了靶向 SLE 中高表达的 IFN-I 的有效性, 反映了研究者们对其复杂发病机制的进一步理解。

泰它西普 (Telitacicept) 是一种重组融合蛋白, 将跨膜激活剂和钙调节剂的配体结合结构域

以及亲环蛋白配体相互作用物（Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI）受体与人 IgG 的 Fc 成分相结合。其药理作用涉及阻断 BLyS 和增殖诱导配体（A proliferation-inducing ligand, APRIL）这两种关键分子的活性、影响浆细胞和成熟 B 细胞的发育和存活。泰它西普于 2021 年初在中国获得有条件上市批准，用于成人 SLE 治疗，预计可治疗各种自身免疫性疾病，包括：视神经脊髓炎、类风湿关节炎（Rheumatoid arthritis, RA）、IgA 肾病和多发性硬化症（Multiple sclerosis, MS）。一项 3 期验证性研究的数据表明，与安慰剂组相比，接受泰它西普治疗的患者 SRI-4 反应显著增高（82.6% vs. 38.1%， $p<0.001$ ）。在使用缺失数据多重估算法重新分析数据后，接受泰它西普治疗的患者 SRI-4 反应的临床改善仍显著高于安慰剂患者（67.1% vs. 32.7%）。美国正在进行一项类似设计的 3 期试验，以评估泰它西普相对于安慰剂对 SLE 患者的疗效（NCT05306574）。此外，荣昌生物（RemeGen）目前正在启动多项治疗重症肌无力（Myasthenia gravis, MG）、LN、IgA 肾病、儿童 SLE、干燥综合征（Sjogren's syndrome, SS）的临床试验计划。泰它西普在中国的获批标志着该公司在为其它治疗反应不佳的 SLE 患者开创新疗法方面取得了又一具有里程碑意义的重大进展。

表 1 目前已获批的 SLE 免疫疗法

商品名	靶标	药企	国家	适应症	年份
Benlysta	B 细胞激活因子 (BAFF)	葛兰素史克	美国	成年人活动性狼疮	2011
				儿童狼疮	2019
				成年人活动性狼疮肾炎	2020
				5 岁以上儿童活动性狼疮 肾炎	2022
Saphnelo	I 型干扰素	阿斯利康	美国	成年人中到重度狼疮	2021
Telitacicept	BAFF 和增殖诱导 配体 (APRIL)	荣昌生物	中国	成年人狼疮	2021

4. 基于抗体的免疫疗法

4.1 B 细胞靶向治疗

Obexelimab 是一种靶向 CD19 的人源化 Fc 工程单克隆抗体。它还会与 B 细胞上存在的抑制性 Fcγ 受体 2b (FcγR2b) 结合, 导致 B 细胞活性降低。目前, Obexelimab 已在 IgG4 相关疾病、类风湿性关节炎、SLE 等多项临床试验中进行评估。一项有 104 名患者参加的 2 期临床试验结果表明, 在第 225 天时, Obexelimab 治疗组和安慰剂治疗组分别有 42.0% 和 28.6% 的患者病情得到了持续性改善 ($p=0.18$)。值得注意的是, 与安慰剂组患者相比, 接受 Obexelimab 治疗的患者情好转的时间显著更长 ($p=0.025$)。尽管未达到主要终点, 但复发终点时间、良好的耐受性和较低的感染率都支持将 Obexelimab 进一步用于 SLE 治疗。为了确定对 Obexelimab 治疗的应答者, 研究人员将患者血液样本进行了免疫相关途径的基因表达测序。对 Obexelimab 的敏感性与 B 细胞和浆细胞途径模块的增强有关, 表明其具有强大的药效作用。相反, 非敏感个体表现出补体介导的炎症模块基因表达增加。这些提示意味着根据患者遗传易感性的不同建立精确治疗的可行性。

利妥昔单抗 (Rituximab, RTX) 是一种嵌合 mAb, 选择性靶向 CD20⁺ B 细胞, 它通过细胞介导和抗体介导的细胞毒性来消除 CD20⁺ B 细胞, 从而达到治疗特定的血液恶性肿瘤的效果。2002 年以来开展的一系列早期临床试验来评估 RTX 用于小规模 SLE 患者的疗效, 结果显示 RTX 在 SLE 治疗中具有良好潜力。不过, EXPLORER 2/3 期试验对 RTX 对中度至重度活动性 SLE 的疗效和安全性进行了评估, 结果表明, 在第 52 周时, 并没有观察到 RTX 组和安慰剂组之间的主要或部分临床反应间的显著差异。一些患者经历了 B 细胞不完全耗竭, 这可能影响了最终的临床结果。令人不解的是, 在排除这些患者后, 主要和次要终点衡量的疗效也未有变化。LUNAR 试验表明, RTX 组和安慰剂组的总体肾脏反应相似, 但 RTX 会引起抗 DNA 和补体水平显著降低。此外, RTX 联合吗替麦考酚酯 (Mycophenolate mofetil, MMF) 和皮质类固醇激素治疗也未能带来任何显著的临床益处。同样, 相对于 RTX 单药治疗, RTX 加环磷酰胺 (Cyclophosphamide) 治疗在 48 周后也并未提供额外的临床改善和疗效。最近一项 2 期临床试验的数据表明, 对于接受过 RTX 治疗且对常规治疗不敏感的系统性红斑狼疮患者, 继续使用贝利木单抗治疗可显著降低血清 IgG 抗 dsDNA 抗体水平和严重复发风险。

奥滨尤妥珠单抗 (Obinutuzumab) 是一种人源化和糖工程化的 2 型抗 CD20 mAb, 适用于与苯丁酸氮芥 (Chlorambucil) 联合治疗慢性淋巴细胞白血病 (Chronic lymphocytic

leukemia, CLL) 以及与苯达莫司汀 (Bendamustine) 联合治疗滤泡性淋巴瘤 (Follicular lymphoma, FL)。基于临床数据和分析, 奥滨尤妥珠单抗旨在打破 RTX 引起的限制和耐药性。在一项评估 RTX 二次无反应的 SLE 患者的奥滨尤妥珠单抗效果的临床研究表明, 奥滨尤妥珠单抗治疗可显著降低疾病活动评分, 治疗 6 个月后补体 3 (Complement 3, C3) 和抗 dsDNA 抗体水平出现显著变化。在 9 名用药患者中有 6 人的外周 B 细胞完全耗尽; 6 个月时, 8 名患者中有 5 名减少了用药剂量。以评估奥滨尤妥珠单抗在 SLE 患者中的疗效和安全性的 ALLEGORY 3 期研究目前仍在进行 (NCT04963296)。以上结果提出了一种全新的治疗方法, 输注奥滨尤妥珠单抗可治疗在进行 RTX 二次治疗后临床疗效不佳的 SLE 患者。

奥法妥木单抗 (Ofatumumab) 是一种完全人源化的 CD20 定向溶细胞 mAb。其于 2009 年初获批用于治疗 CLL, 并于 2020 年获批用于治疗复发型 MS。在一项临床试验中, 16 名患有严重 RTX 相关输注反应的患者接受了奥法妥木单抗治疗, 其中 14 名患者耐受良好, 并实现了 B 细胞耗竭以及疾病活动性血清学标志物的改善。此外, 在出现 RTX 输注反应的难治性 LN 患者中, 以 700 mg 的剂量间隔两周使用奥法妥木单抗治疗后, 也观察到了包括白蛋白尿水平降低在内的临床获益效果。另外, 已有报道称奥法妥木单抗成功应用于青少年 SLE 患者, 这表明奥法妥木单抗可能成为一种替代 RTX 的 SLE 治疗方法。

4.2 CD40-CD40L 相互作用靶向治疗

聚乙二醇达匹罗珠单抗 (Dapirolizumab pegol, DZP) 是一种潜在的 SLE 治疗药物, 由与聚乙二醇 (Polyethylene glycol, PEG) 连接的抗 CD40 配体 Fab 抗体片段组成。它通过结合并抑制 CD40 (免疫细胞激活的关键参与者) 发挥作用, 最终减轻炎症并改善 SLE 症状。一项 2b 期临床试验结果表明, 与安慰剂组相比, 第 24 周时, DZP 治疗可有效改善疾病活动的临床指标、降低抗 DNA 水平以及使 C3 和 C4 水平正常化。DZP 最高剂量组 (45 mg/kg) 的严重治疗紧急不良反应 (Severe treatment emergent adverse event, TEAE) 发生率略高于其它组。考虑到与使用 CD40L 靶向药物相关的血栓栓塞事件的可能风险, DZP 显示出良好的安全性和耐受性, 而且其血栓栓塞事件的风险低于其它抗 CD40L mAb。目前, DZP 正在进行 SLE 的 3 期临床试验 (NCT04976322)。

4.3 CD38 靶向治疗

达雷妥尤单抗 (Daratumumab) 是一种人源化抗 CD38 mAb, 最初被批准用于多发性骨髓瘤, 目前正在探索其在 SLE 和其它适应症中的应用。其通过与 CD38 结合发挥作用, 通过补体依赖性细胞毒性 (Complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性吞噬作用 (Antibody-dependent phagocytosis, ADP)、抗体依赖性细胞毒性 (Antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、细胞凋亡和免疫调节触发细胞毒性作用。在一项临床试验中, 两名严重 SLE 患者每周接受达雷妥尤单抗治疗, 临床症状得到持续改善, 全身炎症也有所减轻, 并且在 4 周内自身抗体显著下降, 效果可持续数月。单细胞测序技术验证了达雷妥尤单抗对活化 T 淋巴细胞的有益影响。这些结果鼓舞我们在未来进行更大规模的临床试验。

4.4 细胞因子靶向治疗

乌司奴单抗 (Ustekinumab) 是一种完全人源化的 mAb, 通过阻断 IL-12 和 IL-23 的活性, 用于治疗银屑病、银屑病关节炎和克罗恩病等自身免疫性疾病。LOTUS 3 期试验旨在评估乌司奴单抗治疗 516 名活动性系统性红斑狼疮患者的疗效和安全性, 该试验因临床疗效不足而终止, 但未发现任何安全性问题。

Rezpegaldesleukin 是一种聚乙二醇 (PEG) 共轭融合蛋白, 旨在靶向 IL-2 受体, 通过增加 Tregs 水平来恢复免疫系统平衡来治疗包括 SLE 和溃疡性结肠炎在内的自身免疫性和炎症性疾病。最近的研究报道表明, Rezpegaldesleukin 在体外对白细胞介素 2 受体 α (Interleukin 2 receptor alpha, IL-2R α)、白细胞介素 2 受体 β (Interleukin 2 receptor beta, IL-2R β) 以及白细胞介素 2 受体 α 和 β (Interleukin 2 receptor alpha and beta, IL-2R $\alpha\beta$) 的亲和力降低。对易患 SLE 的小鼠 (MRL/MpJ-Faslpr) 用 Rezpegaldesleukin 处理 12 周, SLE 血清学生物标志物有所减少、尿蛋白浓度下降、肾脏损伤减轻, 从而改善了疾病的发生和发展。在一项 1 期研究中, 每周使用两次 Rezpegaldesleukin 治疗可诱导参与者的 Treg 数量持续性显著增加, 且外周 T 细胞无显著改变。这些鼓舞人心的发现值得进一步研究 Rezpegaldesleukin 在成年 SLE 患者中的临床疗效 (NCT04433585)。

5. 采用中国传统医学治疗 SLE

5.1 六味地黄

该疗法由六种药材组成，分别为：熟地黄根、山药根茎、山茱萸果实、树牡丹皮、胡连蘑菇和水车前子根茎。临床试验将六味地黄药方与泼尼松（Prednisone）、环磷酰胺联合应用，结果显示狼疮性肾炎患者 24 小时蛋白尿、红细胞沉降率、C3 水平和血浆白蛋白均有显著改善。此外，与对照组相比，联合用药还降低了疾病复发率，并可降低不良反应发生率。

5.2 青蒿素类

青蒿素提取自黄花蒿（*Artemisia annua*），以其强大的抗疟作用而闻名。青蒿素具有抗炎、免疫调节和抗氧化等良好特性，引发了人们对其应用于 SLE 治疗的兴趣。一项临床试验表明，联合使用青蒿琥酯片、灵丹片和泼尼松，可有效降低 SLE 的疾病活动度，并可改善发热、关节疼痛、红斑、皮疹、脱发等症状。此外，青蒿琥酯联合治疗可显著降低 SLE 患者 24 小时尿蛋白并平衡免疫功能。

5.3 壮医与瑶医

壮医与瑶医作为中医的重要分支，其疗效在临床前研究和临床试验中均得到证实。壮医将拔罐与刺血疗法相结合，对关节痛患者的临床症状有显著改善。此外，壮医的艾灸可显著降低患者血清肿瘤坏死因子- α （Tumor necrosis factor- α , TNF- α ）和 IL-1 β 的水平。

壮医与瑶医扎根于中国广西地区，采用特定的天然成分和技术来恢复身体平衡并促进康复。其中的中草药制剂、按摩和拔罐等定制治疗，旨在调和气血。

研究专利表明，瑶医草药配方可显著降低 RA 大鼠模型中 IL-1 β 和 TNF- α 的水平，同时减轻关节病变的症状（CN110638913A）。鉴于以上方法和理念，将壮医与瑶医和其它疗法相结合有望成为治疗 SLE 的一种临床方法。

6. 新兴生物疗法

如表 2 所示，KP-104 是针对免疫介导疾病的补体疗法。作为一流的双功能生物制剂，KP-104 旨在选择性地协同阻断上游替代途径（H 因子）和下游末端途径（C5），为补体介导的疾病提供强有力的治疗工具。

临床前研究支持 KP-104 静脉注射和皮下注射两种途径的有益药理特征。据科越医药公司（Kira Pharmaceuticals）提供的消息，KP-104 疗法最近被 FDA 授予“孤儿药”称号，用于治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症（Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH）。一项已完成的 1 期首次人体（First-in-human, FIH）研究显示该疗法具有显著的临床机制验证（Proof-of-mechanism, POM）。

除 PNH 适应症外，一项非随机 2 期研究正在美国、中国和澳大利亚招募患有与血栓性微血管病相关的 SLE（SLE associated with thrombotic microangiopathy, SLE-TM）受试者，以研究 KP-104 的疗效、安全性、耐受性、药代动力学和药效学（NCT05504187）。

达司迪利单抗（Daxdilimab）是一种针对 pDC 表面表达的免疫球蛋白样转录物（Immunoglobulin-like transcript, ILT）7 的完全人源化 mAb，可引起依赖于效应细胞招募的 pDC 细胞毒性效应。pDC 是主要的免疫细胞类型，与 IFN-I 的产生高度相关，而且 IFN-I 是 SLE 的关键驱动因素。临床前研究表明，达司迪利单抗诱导的 pDC 耗竭显著降低了 IFN-I 水平。因此，达司迪利单抗主要预期用于治疗 IFN-I 介导的自身免疫性疾病。早期临床数据提供的证据表明，达司迪利单抗治疗可降低局部真皮 pDC 和 IFN-I 水平，从而持久改善疾病活动，而且具有良好的耐受性。目前，一项 RECAST 2 期研究正在进行中，以评估达司迪利单抗治疗中重度盘状红斑狼疮（Discoid lupus erythematosus, DLE）的潜在疗效和安全性（NCT05591222）。

Litifilimab 是一种人源化 IgG1 mAb，主要靶向 pDC 上表达的血液树突状细胞抗原 2（Blood dendritic cell antigen 2, BDCA2）受体。目前正在研究其治疗皮肤红斑狼疮（Cutaneous lupus erythematosus, CLE）和 SLE 的潜力。在一项以组织学确诊的 132 名 CLE 患者为对象进行的 2 期临床试验中，与安慰剂组相比，使用 Litifilimab 治疗在第 16 周时可显著降低皮肤疾病活动评分，且在试验过程中很少出现抗体治疗不良反应病例。另一项 2 期研究招募了 334 名患有 SLE、关节炎

和活动性皮肤病的患者，然后给予他们不同剂量的 Litifilimab 或安慰剂处理。结果显示，6 个月后，Litifilimab 治疗组 (19.0 ± 8.4) 的肿胀和压痛关节数量相较于对照组 (21.6 ± 8.5) 显著减少；但接受 Litifilimab 治疗的受试者中偶尔会出现不良反应：其中 2 例患者出现带状疱疹，1 例患者出现疱疹性角膜炎。除了上述这些积极的数据，目前仍有两项同时进行的 3 期临床试验：TOPAZ-1 (NCT04895241) 和 TOPAZ-2 (NCT04961567)。用于评估在活动性 SLE 患者中 Litifilima 治疗相对于安慰剂治疗的有效性和安全性。

伊妥珠单抗 (Itolizumab) 是一种针对 CD6 分子的人源化 IgG1 mAb，CD6 分子是一种共刺激受体，主要在 T 细胞和 B 细胞亚群中表达。CD6 及其配体、激活的白细胞粘附分子 (Activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM) 已被证明有助于 T 细胞激活、运输、Th1/Th17 分化以及 SLE 和 LN 等疾病的发病。一项 EQUALIZE 1b 期伊妥珠单抗给药剂量递增研究出现两种情况：接受 0.4 mg/kg 至 2.4 mg/kg 剂量的受试者显示出良好的耐受性；另一半接受 3.2 mg/kg 剂量的患者因耐受性降低而在首次用药后停止继续治疗，但并未报告严重不良反应。研究至第 28 周时，83% 的参与者实现了完全或部分缓解，67% 的受试者的尿蛋白和肌酐比率降低了 80% 以上，而且没有发生与治疗相关的严重不良反应。安全性数据与药代动力学、药效学和临床活性结果支持进一步研究 Itolizumab 对 SLE 患者的疗效。

瑞格莫德 (Rigerimod) 是一种源自小核核糖核蛋白 U1-70K 的合成 21 聚体线性肽，其是基于肽的新型 SLE 治疗方法。在狼疮易感小鼠模型中，使用瑞格莫德治疗可抑制 T 细胞活化，减少抗原呈递细胞 (Antigenpresenting cell, APC) 中主要组织相容性复合物 II 类 (Major histocompatibility complex class II, MHC II) 的表达，并减少蛋白尿和抗 dsDNA 抗体。在一项 2b 期临床试验中，瑞格莫德治疗显著减轻了疾病活动性，并且疗效显著、耐受性良好、注射部位红斑普遍较轻。尽管瑞格莫德表现出了卓越的临床响应和对症状的缓解，且未出现与治疗相关的严重不良反应。但在一项 3 期临床试验中，与标准治疗相比，在接受标准疗法联合里格莫德治疗后 (200 mg/4 周，共 48 周)，并未改善系统性红斑狼疮的疾病活动性 (NCT02504645)。尽管数据令人失望，但 ImmuPharma 仍将继续支持瑞格莫德治疗 SLE 的临床计划，并根据 FDA 的指导和建议进行更高剂量的探索。

表 2 SLE 的新兴生物疗法

药物/代码	靶标	适应症	状态	临床试验注册号
KP-104	补体	阵发性睡眠性血红蛋白尿症； SLE 相关血栓性微血管病	临床 2 期	NCT05504187
Daxdilimab	免疫球蛋白 样转录物 7 (ILT7)	盘状红斑狼疮；狼疮肾炎； SLE	临床 2 期	NCT05591222
Litifilimab	血液树突状 细胞抗原 2 (BCDA2)	SLE	临床 3 期	NCT05352919
Itolizumab	分化群 6 (CD6)	SLE	临床 1 期	NCT04128579
Rigerimod	多肽	SLE	临床 3 期	NCT02504645

7. 潜在的双特异性抗体疗法

Rozibafusp alfa 是一种首创的双特异性抗体-肽缀合物，可双重抑制 BAFF 并诱导共刺激配体（Inducible costimulator ligand, ICOSL）。临床前研究报告称，通过双重抑制 BAFF 和 ICOSL，使用 Rozibafusp alfa 治疗对患有关节炎和狼疮的几种小鼠模型产生了显著的有益效果。一项 1b 期研究的数据表明，对活动性 RA 患者进行多次递增剂量的 Rozibafusp alfa 治疗：SLE 的免疫治疗方法耐受性良好，20% 的患者可检测到抗药物抗体。相对于安慰剂组，Rozibafusp alfa 治疗可显著改善疾病活动性。目前正在进行一项 2 期试验旨在评估 Rozibafusp alfa 对活动性 SLE 患者的疗效和安全性（NCT04058028）。

替布珠单抗（Tibulizumab）是一种皮下注射的双重拮抗双特异性抗体，可同时靶向 BAFF 和 IL-17，用于治疗 SS 和 RA 等自身免疫性疾病。SS 的潜在发病机制

可能与 T 细胞异常激活损伤上皮细胞和腺体、促炎细胞因子的过度产生以及自身反应性 B 细胞分泌的自身抗体有关。临床前研究报道，替布珠单抗能有效中和人类 BAFF 和 IL-17 活性，并以剂量依赖性方式减少 B 细胞。目前，评估其治疗 SS 和 RA 疗效和安全性的两项 I 期临床研究已经完成，但进一步的结果和线索尚未报告。

PRV-3279 是针对 B 细胞上的人 CD32B 和 CD79B 分子的新型生物治疗双特异性抗体，用于治疗 SLE 和其它自身免疫性疾病。CD32B，也称为 FcγRIIb，在抑制异常 B 细胞激活中发挥关键作用，而 CD79B 是与 B 细胞激活相关的 B 细胞受体亚基。PRV-3279 的潜在药物疗效被认为可以促进 CD32B 抑制作用并自发抑制 CD79B 介导的 B 细胞激活。目前已有数据表明，在健康志愿者中进行的 1a 期单剂量递增研究中，PRV-3279 具有良好的耐受性，并通过抑制途径降低了免疫反应（NCT03955666）。PREVAIL-2 研究旨在评估 PRV-3279 对患有活动性疾病的 SLE 患者在皮质类固醇治疗病情改善后预防发作的安全性和潜在功效（NCT05087628）。

8. 细胞疗法

KYV-101 是一种新型自体全人源抗 CD19 CART 疗法，用于治疗如 LN、系统性硬化症和炎症性肌病等 B 细胞诱导的自身免疫性疾病。KYV-101 旨在降低 B 细胞驱动的炎症细胞因子和自身抗体水平，通过破坏 B 细胞以提供持久、稳定的保护作用。最近，美国 FDA 批准了第一个 KYV-101 候选疗法，并于 2023 年初开始在狼疮性肾炎患者中进行临床测试，其依据为一项未披露的 1/2 期研究结果，该研究旨在评估在 20 名 B 细胞淋巴瘤患者中应用 KYV-101 疗法的疗效和安全性。

近年来，间充质干细胞（Mesenchymal stem cell, MSC）和 MSC 分泌的外泌体疗法因其潜在的免疫调节作用而受到广泛关注，并被广泛研究以用于治疗难治性自身免疫性疾病。然而，迄今为止，全球范围内尚无治疗 SLE 的 MSC 疗法获正式批准，大多数研究仍在临床调查阶段。尽管 MSC 疗法的良好安全性已在临床试

验中得到了基本证实，但临床治疗的不一致性是 MSC 疗法在临床应用的主要障碍，受 MSC 的组织来源、输注细胞的剂量和给药频率等因素影响。进一步的研究将集中于区分不同组织来源 MSC 的生物学特性和功能、建立快速扩增 MSC 的最佳培养体系、制造出可靶向病变部位的功能性 MSC，并进一步抑制炎症因子。

9. SLE 的精准医疗

SLE 的精准医学非常复杂，需在诊断、治疗和管理等方面都采取个性化方法。如表 3 使用 2019 年 EULAR/ACR 分类标准所述，SLE 在临床表现、血清学和潜在免疫学机制方面表现出多样性。标准化诊断有助于识别具有共同特征的患者群体，促进有针对性的研究和个性化治疗。Omic 技术可通过识别遗传和分子差异来区分治疗敏感型和耐药型 SLE 患者。精准 SLE 治疗根据个性化诊断和遗传学定制干预措施，改善治疗结果和生活质量，同时最大限度地减少副作用。

表 3 基于精准医学定制化治疗的前瞻性策略

步骤	内容
临床表型	Malar 皮疹、光敏性、盘状皮疹、口腔溃疡、关节炎、浆膜炎、肾脏疾病、神经系统疾病、血液系统疾病、抗核抗体、免疫系统疾病
个性化诊断	(1) 多组学分析检测 SLE 个体的遗传变异和分子模式
	(2) 临床数据和患者病史有助于精确诊断
精准治疗	(1) 靶向治疗侧重于不同 SLE 亚型特异性的免疫途径和分子靶点
	(2) 基因和分子图谱指导治疗策略、优化治疗效果，最大限度地减少副作用

10. 总结和未来展望

SLE 仍然是一种复杂的自身免疫性疾病，具有多种多系统表现，给临床医生、研究人员在确定患者的特定治疗靶点时带来了重大挑战。虽然 SLE 尚无治愈方法，但其治疗方法已取得重大进展。抗体靶向治疗和口服 Voclosporin 等药物治疗 SLE 和狼疮性肾炎都非常有发展前景。本综述概述了目前和过去抗体靶向治疗 SLE 的方法，并提出了几种潜在的 SLE 治疗策略。

很明显，B 细胞功能异常、T 细胞功能障碍、补体系统失调和炎症驱动的病理学是 SLE 治疗的潜在靶点。值得注意的是，一些研究提示西罗莫司——也称为雷帕霉素，一种免疫抑制药物——在治疗 SLE 中的潜在作用，其作用机制是通过抑制 mTOR 信号通路、降低免疫细胞活性来减缓炎症反应和自身免疫攻击。

最近的研究表明，用西罗莫司治疗活动期 SLE 患者可以改善疾病活动性，增加调节性 T 细胞，并抑制 IL-4 和 IL-17 的产生，而且不存在安全性问题。此外，西罗莫司在治疗 SLE 或狼疮肾炎患者时表现出与他克莫司和 MMF 相当的疗效。同时基于中国 SLE 治疗和研究小组（Chinese SLE Treatment and Research group, CSTAR）队列研究表明，其在血清学增强和糖皮质激素减少方面显示出优越的结果。关键问题是，SLE 患者对西罗莫司的耐受性良好。然而，使用西罗莫司需要谨慎，因为它会导致某些副作用和免疫抑制，因此需要进行临床监测。因此还需要更多的研究来证实西罗莫司治疗 SLE 的有效性。值得注意的是，CSTAR 致力于提高中国 SLE 患者的护理意识，为其提供重要的临床见解、优化治疗策略，并为知情的政策决策提供循证参考。

适当的动物模型在人体试验前评估新疗法的临床前疗效和安全性方面发挥着关键作用。目前还没有理想的动物模型来评估 SLE 患者完全人源化抗体的疗效。

尽管在创建适当的生物制品模型方面存在挑战，但来源于 SLE 患者组织特异性祖细胞（如肾脏和皮肤组织）的类器官有望帮助理解 SLE 机制。同时，芯片上器官、人工智能（AI）进步和 CRISPR-Cas9 基因组编辑等即将到来的技术将极大地影响我们对 SLE 病因、生物标志物识别以及诊断和治疗进展的理解。

表观遗传学研究已经开发出治疗 SLE 的新药，免疫细胞中的微小 RNA（miRNA）功能障碍是导致 SLE 的原因之一。miR-146 和 miR-155 因其对疾病发展的贡献而备受关注，二者会在 SLE 患者的血浆中显著升高。

miR-146 在树突细胞中作为先天免疫信号传导的负调控因子，特异性靶向 TLR 途径中的基

因。相反，miR-155 在 B 细胞中上调，驱动自身抗体的产生和炎症途径的激活。

虽然 miRNA 靶向疗法尚未被批准用于 SLE，但基于 miRNA 的治疗因其具有生产快速、成本效益和口服给药潜力等优势而显示出巨大的市场潜力。

最后，探索多种治疗组合以优化临床效益并确保安全性是有待探索的途径。目前，针对临床有效治疗终点的靶向治疗方法在 SLE 临床试验设计和未来的医疗策略中至关重要。

贝利木单抗和阿尼福鲁单抗的成功源于严格的准入标准和 SRI-4 测量方式，由此产生了更具影响力的结果。新型 SLE 治疗需要对靶点、药物特性、给药、安全性、患者登记、临床疗效评估和风险效益分析进行全面考量。

生命奥秘电子杂志

原文检索：

Mary K Crow. (2024) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82: 999-1014.

Hongpeng Huang. (2023) Immunotherapeutic approaches for systemic lupus erythematosus: early overview and future potential. *Medical Review*, 3: 452-464.

张洁、Kiri/编译

分子克隆工具

UltraHiPF™ DNA Polymerase

→ 用于 DNA 片段制备

产品优势

- 扩增速度快：普通模板扩增速度可达 0.5 sec/kb，复杂的模板的扩增速度也能够达到 15~30 sec/kb
- 保真度高：是 Taq DNA Polymerase 的 55 倍
- 适用模板类型广：优化的缓冲体系广泛适用于各种类型模板，能扩增含有尿嘧啶和次黄嘌呤的模板，且不同种属来源 DNA 模板均能扩增超过 12kb 的片段

性能展示：高保真度

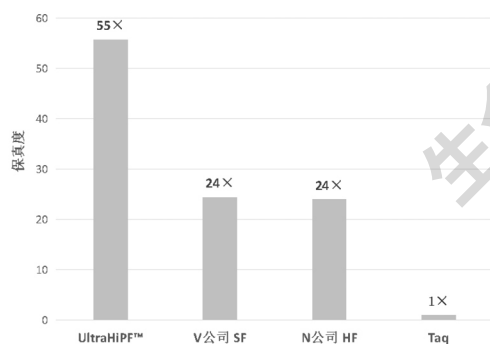


图 1. UltraHiPF™ DNA Polymerase 与两种竞品 DNA Polymerase 扩增 2.5kb 片段的保真度比较

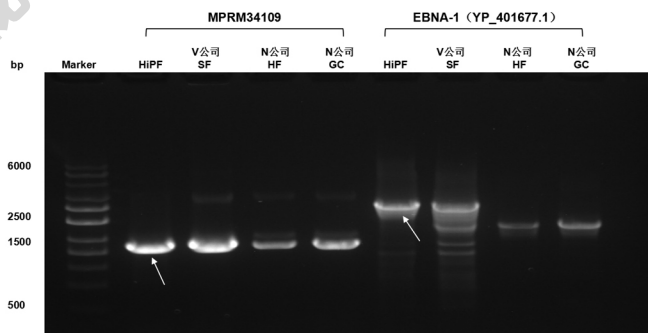


图 2. UltraHiPF™ DNA Polymerase 与两种竞品 DNA Polymerase 分别扩增 MPRM34109 和 EBNA-1(YP_401677.1) 的质粒模板

Fast-Fusion™ Cloning Kit

→ 用于 DNA 片段无缝克隆到线性化载体上

产品优势

- 快速简单：1 分钟操作时间，15 分钟室温反应
- 通用性强：无需特定的限制性酶切位点或重组位点，PCR 或酶切产物都可克隆
- 无缝克隆：不附加任何多余碱基序列
- 高效率高通量：转化简单，阳性率高达 90% 以上

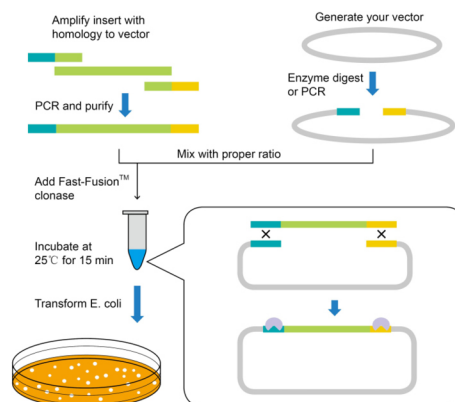


图 3. 利用 FF001 将单个 PCR 片段插入线性化载体的流程图

EZShuttle™ 重组克隆体系

- 与Gateway® 克隆技术原理相同，高活性的EZRecombinase™
- LR /BP Mix 可以使 DNA 片段高效、快速的在相兼容的载体间转换



EZShuttle™ 重组克隆体系

→ 用于 DNA 片段在载体间相互转换

EZShuttle™ 重组克隆体系应用 *E.coli* 和入噬菌体特异位点的重组酶促体系使 DNA 片段在载体间相互转换。EZShuttle™ 重组克隆体系包括 EZRecombinase™ mix、pEZ™ 表达载体和 EZShuttle™ Gateway PLUS 穿梭克隆。

产品优势

- 高兼容性：与 Gateway® 克隆技术完全兼容
- 高准确性：转换载体后 DNA 序列精确不变，无需二次测序
- 简易灵活：无需酶切、电泳、割胶和纯化 DNA
- 多选择性：提供具有大量筛选标记和标签的 pEZ™ 表达载体

EZShuttle™ 重组克隆技术：一步法实现 DNA 片段在载体间相互转换

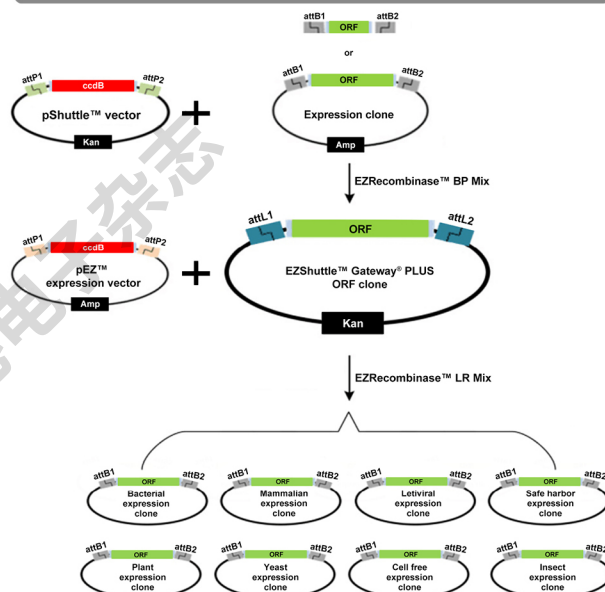


图 4. EZShuttle™ 重组克隆体系。att 位点的 ORF DNA 片段可以很容易转移到 pShuttle™ 载体、pEZ™ 表达载体或 pDEST™ 目的载体。ORFs 可以转移到各种带有启动子、筛选标记等的 pEZ™ 或 pDEST™ 载体。

备注：Gateway 是 Life Technologies 的注册商标。

产品种类	产品名称	规格	货号
超保真 PCR 试剂——DNA 片段制备	UltraHiPF™ DNA Polymerase Kit	100U	PC018
		500U	PC019
	2× UltraHiPF® PCR Mix	1ml	PC033
		5ml	PC034
无缝克隆连接试剂盒——DNA 片段克隆到线性化载体上	Fast-Fusion™ Cloning Kit	20 次反应	FF001
		60 次反应	FF002
重组克隆体系——DNA 片段在载体间相互转换	EZRecombinase™ LR Mix	20 次反应	ER001
	EZRecombinase™ BP Mix	20 次反应	ER003
感受态细胞——转化	DH5α	10×100μl	CC001
	Stbl3	10×100μl	CC003
	2T1	10×100μl	CC007

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com



合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255



生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com