·综述·

RNA 干扰在系统性红斑狼疮治疗中的研究进展

陈 英 周淑红

［摘 要］ 系统性红斑狼疮（SLE）是一种多器官受累的自身免疫性疾病，临床表现复杂多样，目前治疗药物不能达到完全缓解。RNA 干扰（RNAi）技术在 mRNA 水平对基因转录进行抑制，进而阻断靶基因表达。RNAi 由于其特异性和靶向作用，有可能成为治疗 SLE 的有效手段，并为 SLE 的治疗提供新的方法。本文对 RNA 干扰在 SLE 治疗中的应用进展进行综述。

［关键词］ 系统性红斑狼疮；固有免疫；获得性免疫；RNA 干扰
doi：10.3969/j.issn.1000－0399.2023.03.021

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是以产生多种自身抗体和慢性炎症反应为特征的、多器官受累的、复杂的自身免疫性疾病[1]。越来越多的证据[2-4]表明，固有免疫反应和获得性免疫反应异常及相关的信号通路异常激活，在 SLE 的发病中发挥重要作用，可对机体多个器官造成不可逆的组织损害。由于 SLE 的临床异质性、疾病复发与缓解交替的特点，目前的治疗方法不能达到完全缓解。RNA 干扰（RNA interference，RNAi）是一种在 mRNA 水平上的基因沉默技术，有外源性合成的短干扰 RNA（small interfer RNA，siRNA）、短发夹状 RNA（short hairpin RNA，shRNA）以及内源性的非编码 RNA，这些干扰性小 RNA 链与 mRNA 结合后使得目标 mRNA 被降解或功能被抑制，沉默相关靶基因的表达[5-6]。RNAi 可沉默与免疫细胞功能和信号转导相关的调控基因，来降低 SLE 的发病和严重程度[7]。本文就外源性 shRNA 和 siRNA 在 SLE 治疗中应用的相关研究进展进行综述。

1 RNAi 对固有免疫细胞的影响

固有免疫细胞包括树突状细胞（dendritic cells，DCs）、巨噬细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等，是先天性免疫系统的重要组成部分[8]。SLE 患者体内部分固有免疫细胞出现代谢分化紊乱和功能缺陷[9]。在 SLE 患者体内不耐受的成熟 DCs 比例增加，诱导产生自身免反应性 T 细胞，加重自身免疫反应[10-11]；同时巨噬细胞的抗原提呈功能减弱而活化增强，出现 M1（促炎）型巨噬细胞和 M2（抗炎）型巨噬细胞比例失调，患者体内 IL－6、TNF－α 等炎性细胞因子分泌增加，炎症反应增强[12-13]。NK 细胞通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity，ADCC）释放穿孔素、颗粒素等引起靶细胞凋亡，在机体先天性免疫防御中发挥作用[14]。SLE 外周血中 NK 细胞绝对数量减少，出现特征型 $CD3^-CD56^{dim}$ NK 细胞，产生 INF－γ 能力增强，而 ADCC 作用减弱，自然细胞毒性改变，导致组织损伤[15-16]。因此靶向抑制上述固有免疫细胞的代谢分化紊乱，可能成为治疗 SLE 的一种策略。

1.1 RNAi 对树突状细胞的调控 RelB 是核因子－κB（nuclear factor－κB，NF－κB）家族的成员，具有调节 DCs 分化的作用，在成熟 DCs 中表达上调[17]。将慢病毒介导的 RelB－shRNA 导入 MRL/LPR 小鼠骨髓来源的 DCs 中，降低 RelB 分子水平，DCs 成为耐受的半成熟 DCs，诱导自身反应性 T 细胞出现功能缺陷，减轻了狼疮小鼠的自身免疫反应[18]。17β－雌二醇与微小染色体维持蛋白（minichromosome maintenance，MCM）6 相互作用，可上调 CD40 并诱导 DCs 成熟[19]。将 MCM6－siRNA 转染至狼疮模型小鼠骨髓来源的 DCs 中，降低 DC40 表达，成熟 DCs 减少，自身反应性 T 细胞增殖减弱[20]。Toll 样受体（Toll－like receptor，TLR）7/9 信号转导可诱导 DCs 过度分泌 I 型干扰素，驱动 B 细胞活化产生自身抗体，参与 SLE 的发病[21-22]。异构酶 Pin1 通过调控 TLR7/9－白介素 1 受体相关激酶 1（interleukin－1 receptor－associated kinase－1，IRAK1）－干扰素调节因子 7（interferon regulatory factor 7，IRF7）轴诱导 DCs 产生 I 型干扰素[23-24]。将 Pin1－shRNA 转染至 SLE 患者外周单核细胞中阻断 IRAK1 的激活和 IRF7 核易位，可抑制 I 型干扰素在 TLR7/9 信号通路中的应答作用[25]。以上研究表明应用 RNA 干扰技术调控 DCs 相关基因，抑制 DCs 异常分化，可减轻 SLE 的自身免疫反应，有望成为治疗 SLE 的新方法。

1.2 RNAi 对巨噬细胞的调控 Zhang 等[26]用来源于活化淋巴细胞的凋亡 DNA（activated lymphocyte－derived apoptotic DNA，apopDNA）建立了一种狼疮模型小鼠，并证明巨噬细胞活化可引发狼疮肾炎。黑色素瘤缺乏因子 2（absent in melanoma 2，AIM2）在此狼疮模型小鼠肾脏巨噬细胞中表达增加，将 AIM2－

基金项目：甘肃省人民医院国家级科研项目（编号：19SYPYB－2）
作者单位：730030 甘肃兰州 甘肃中医药大学第一临床医学院（陈英）
730030 甘肃兰州 甘肃省人民医院免疫风湿科（周淑红）
通信作者：周淑红，zshlz1973@126.com

siRNA 导入至 apopDNA 诱导的巨噬细胞中,抑制其激活,降低 TNF－α、IL－1β、IL－6、MCP－1 等炎症细胞因子水平,能够延缓狼疮肾炎进展[27]。IRAK1 调控 NF－κB 信号通路促进巨噬细胞释放炎症因子参与 SLE 发病[28-29]。将 IRAK1－shRNA 导入 MPL/lpr 狼疮模型小鼠的腹腔巨噬细胞中,抑制 NF－κB 信号通路,降低 TNF－α、IL－6 水平,减轻了 SLE 的炎症反应[30]。免疫球蛋白 Fc 段部分受体 I(receptor I for the Fc portion of IgG, FcgRI)在巨噬细胞中表达,与免疫复合物结合后可激活 NF－κB 信号通路及下游分子 NLRP3,导致 NLRP3 相关炎症因子 4IL－1β 和 IL－18 在组织中的释放增加,放大 SLE 的炎症损伤[31]。将慢病毒包装的 FcgRI－RNAi 经尾静脉注射至 MRL/lpr 狼疮模型小鼠中,降低肾脏巨噬细胞中 FcgRI 表达,抑制 NF－κB p65 核转位及 NLRP3 过度激活,下调肾组织中 IL－1β 和 IL－18 的释放,可减轻 MRL/lpr 小鼠肾脏炎性损伤[32]。He 等[33]将 NLRP3－shRNA 经尾静脉注射至 MRL/lpr 小鼠体内,NLRP3 的表达降低,IL－1β、IL－18 释放减少,缓解狼疮模型小鼠的炎症损伤。因此,构建特异性干扰小 RNA 链,靶向抑制调节巨噬细胞活化的基因,对减轻 SLE 的炎症反应有巨大的潜力。

1.3 RNAi 对自然杀伤细胞的调控 CD3ζ 是一种跨膜分子,主要在 NK 细胞和 T 细胞中表达[34]。将 CD3ζ－siRNA 以电击孔的方式体外导入 SLE 患者 NK 细胞系中,降低 CD3ζ 水平,NK 细胞的自然细胞毒作用减弱,而促炎型 NK 细胞增加,TNF－α、INF－γ 水平上调,炎症反应放大,可加重组织损伤[35]。抗 CD2 诱导 NK 细胞抑制 B 细胞分泌自身抗体,同时刺激 NK 细胞产生大量 TGF－β[36-37]。将 TGFβ－siRNA 体外转染至抗 CD2 干预的 NK 细胞中,并将处理的 NK 细胞再转移至模型小鼠体内,可引发模型小鼠早期肾脏损伤;证明抗 CD2 诱导的 NK 细胞对 SLE 的保护作用可能需要依赖 TGF－β[38]。以上研究表明,应用 RNA 干扰技术检测 NK 细胞相关基因的功能,是探索 SLE 发病机制良好手段。

2 RNAi 对获得性免疫细胞的影响

获得性免疫细胞包括 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞,其中 B 细胞免疫耐受性丧失,过度活跃产生致病性自身抗体是引发和延续 SLE 的关键因素;B 细胞也可通过非抗体依赖的方式参与 SLE 的发病[39-40]。T 细胞亚群比例和功能失调,引起 B 细胞过度活化在 SLE 的发生中也发挥关键作用,促炎性 Th17 细胞与抑制性 Treg 细胞比例失衡与 SLE 的疾病活动度相关[41-43]。

2.1 RNAi 对 B 淋巴细胞的调控 B 淋巴细胞诱导成熟蛋白－1(B－lymphocyte－induced maturation protein－1, Blimp－1)是促进成熟 B 细胞向浆细胞末端分化的关键调节剂[44]。将 Blimp－1siRNA 通过尾静脉注射到 NZB/WF1 狼疮小鼠体内,抑制 B 细胞向浆细胞的末端分化,降低血清 dsDNA 水平,可减轻模型小鼠的狼疮样症状,延缓疾病进展[45]。B 淋巴细胞刺激因子(B lymphocyte stimulator,BLYSS)属于肿瘤坏死因子配体超家族中的一种跨膜糖蛋白,主要在 B 细胞的成熟中发挥作用[46]。对 24 周龄 NZB/WF1 小鼠,腹膜内注射 BLYSS－siRNA,可减少外周和脾脏中 B 细胞亚群及肾脏组织中 B 细胞浸润,降低血清中 dsDNA 含量,减轻肾脏病理损伤;BLYSS－siRNA 和干扰素调节因子 5(interferon regulatory factor 5,IRF5)－siRNA 同时腹膜内注射至 NZB/WF1 小鼠体内,发现双重 siRNA 比单一 BLYSS－siRNA 的治疗效果更加明显[47]。以上研究表明,构建调控 B 细胞的特异性干扰 RNA 链,抑制 B 细胞活化,减少 B 细胞过度分泌自身抗体,可能成为治疗 SLE 有效手段。

2.2 RNAi 对 T 淋巴细胞的调控 低氧诱导因子－1α(hypoxia－inducible factor－1α, HIF－1α)是影响细胞代谢的关键转录因子,通过调控视黄酸受体相关孤儿受体 γt(retinoic acid receptor－related orphan receptor γt, RORγt)影响 Th17 细胞的发育[48]。将慢病毒包装的 HIF－1α－shRNA 经尾静脉注射小鼠体内,血清中 IL－17、抗核抗体水平降低,尿蛋白含量减少、肾脏病理损伤减轻,狼疮模型小鼠病情进展被延缓,表明 HIF－1α－shRNA 通过影响 Th17 细胞发育,对狼疮模型小鼠具有治疗作用。IRAK1 可选择性激活 STAT3 并使 NFAT 失活,诱导 $CD4^+$T 向 Th17 细胞分化,减弱向 Treg 细胞分化,使得促炎细胞因子释放增加,引起组织损伤。将 IRAK1－siRNA 转染至 SLE 患者外周血分离培养的原始 $CD4^+$T 细胞中,减弱原始 $CD4^+$T 细胞向 Th17 细胞分化和 IL－17A 的产生,可减轻炎症反应[49]。冷休克蛋白 Y 盒结合蛋白 1 (Y－box binding protein 1, YB－1)的表达与 T 细胞的存活能力呈正相关,在 SLE 患者 T 细胞中存在特征性功能障碍[50]。将慢病毒包装的 YB－1－shRNA 转染至 SLE 患者 $CD4^+$T 细胞中培养,下调 YB－1 后,SLE 患者 $CD4^+$T 细胞的抗凋亡分子 Bcl－xl、Bcl－2 及 Akt 的表达减少,$CD4^+$T 细胞凋亡增强,提示 YB－1 是决定 SLE 患者活化 T 细胞稳态的关键因素[51]。上述研究表明,通过 RNA 干扰技术靶向调控 T 细胞的分化及功能,可减轻 SLE 的自身免疫反应及炎症反应。

3 RNAi 药物在 SLE 中的应用

RNAi 药物在 SLE 的临床应用中面临着稳定性差、沉默效率低等技术问题。研究[52]发现,脂质纳米颗粒包装 siRNA 可避免 siRNA 在体内快速降解,其稳定性及沉默效率高于裸体 siRNA。siRNA 与细胞表面的受体配体偶联可提高 RNAi 药物靶向传递的效率。由于基因特异性高,对鼠基因沉默效率高的干扰性 RNA 链,可能出现人体内脱靶的情况,需要在合理的靶点周围内进行广泛的经验性靶序列筛选,以确定最佳候选 RNAi 药物。此外,依据 RNAi 药物的给药剂量和给药方式来提高沉默效率仍需深入研究。RNAi 药物在 SLE 的临床应用中同时面临着诸多安全性问题,如外源性小 RNA 链在体内引起的免疫原性反应,载体引起的毒性反应,对非靶向器官产生 RNA 干扰而引起不良反应等。因此,RNAi 药物在 SLE 的临床应用中仍然面临着许多挑战,还需进一步深入研究。

综上所述,RNAi 目前主要在体外实验和动物实验中探索 SLE 发病机制和治疗方法,但作为一种高效的基因功能检测手段,在 SLE 疾病的防治中仍具有巨大的潜力,值得进一步探讨。

参考文献

[1] WANG H, LI C, REN G, et al. Updated insight into the role of Th2 – associated immunity in systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmun Rev, 2022,14(10):103213.

[2] PAN L, LU M P, WANG J H,et al. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus[J]. World J Pediatr, 2020,16(1):19 – 30.

[3] LI M, LUO L, WU Y, et al. Elevated apoptosis and abnormal apoptosis signaling of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2022,31(12): 1441 – 1455.

[4] TILSTRA J S, JOHN S, GORDON R A, et al. B cell – intrinsic TLR9 expression is protective in murine lupus[J]. J Clin Invest, 2020,130(6):3172 – 3187.

[5] HAN H. RNA interference to knock down gene expression [J]. Methods Mol Biol, 2018,1706:293 – 302.

[6] ABEDINI F,EBRAHIMI M,HOSSEINKHANI H J M. Technology of RNA interference in advanced medicine [J]. Microrna,2018,7(2):74 – 84.

[7] LEE K H, AHN B S, CHA D, et al. Understanding the immunopathogenesis of autoimmune diseases by animal studies using gene modulation: a comprehensive review[J]. Autoimmun Rev, 2020,19(3): 102469.

[8] HATO T, DAGHER P C. How theinnate immune system senses trouble and causes trouble [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015,10(8):1459 – 1469.

[9] HERRADA A A, ESCOBEDO N, IRURETAGOYENA M, et al. Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus [J]. Front Immunol, 2019, 10(25):772

[10] BANCHEREAU J, STEINMAN R M. Dendritic cells and the control ofimmunity[J]. Nature, 1998,392(6673): 245 – 252.

[11] OBREQUE J, VEGA F, TORRES A, et al. Autologous tolerogenic dendritic cells derived from monocytes of systemic lupus erythematosus patients and healthy donors show a stable and immunosuppressive phenotype[J]. Immunol, 2017,152 (4):648 – 659.

[12] BYRNE J C, NÍ GABHANN J, LAZZARI E, et al. Genetics of SLE: functional relevance for monocytes/macrophages in disease[J]. Clin Dev Immunol, 2012, (4):582352.

[13] SUN W, YAN S, YANG C, et al. Mesenchymal ttem cells – derived exosomes ameliorate lupus by inducing M2 macrophage polarization and regulatory T cell expansion in MRL/lpr Mice [J]. Immunol Invest, 2022,51(6):1785 – 1803.

[14] 曹飞龙, 颜登国. CD16a 表达在 ADCC 抗肿瘤作用中的研究进展中国肿瘤[J].临床与康复, 2017, 24(9): 1150 – 1152.

[15] HERVIER B, BEZIAT V, HAROCHE J, et al. Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon – γ production in patients with active disease[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(6): 1698 – 1706 .

[16] FAURIAT C, LONG E O, LJUNGGREN H G, et al. Regulation of human NK – cell cytokine and chemokine production by target cell recognition [J]. Blood, 2010,115(11):2167 – 2176.

[17] NEUMANN M, FRIES H, SCHEICHER C, et al. Differential expression of Rel/NF – kappaB and octamer factors is a hallmark of the generation and maturation of dendritic cells [J]. Blood, 2000,95(1):277 – 285.

[18] WU H, LO Y, CHAN A, et al. Rel B – modified dendritic cells possess tolerogenic phenotype and functions on lupus splenic lymphocytes in vitro[J]. Immunology, 2016, 149 (1):48 – 61.

[19] LI X, XU Y, MA L, et al. 17beta – estradiol enhances the response of plasmacytoid dendritic cell to CpG [J]. PLoS One, 2009,4(12): e8412.

[20] XIE H, HUA C, SUN L, et al. 17β – estradiol induces CD40 expression in dendritic cells via MAPK signaling pathways in a minichromosome maintenance protein 6 – dependent manner [J]. Arthritis Rheum, 2011,63(8):2425 – 2435.

[21] PANDA S K, FACCHINETTI V, VOYNOVA E, et al. Galectin – 9 inhibits TLR7 – mediated autoimmunity in murine lupus models[J]. J Clin Invest, 2018,128(5):1873 – 1887.

[22] SCHWICKERT T A, TAGOH H, SCHINDLER K, et al. Ikaros prevents autoimmunity by controlling anergy and Toll – like receptor signaling in B cells[J]. Nat Immunol, 2019,20 (11):1517 – 1529.

[23] TUN – KYI A, FINN G, GREENWOOD A, et al. Essential role for the prolyl isomerase Pin1 in Toll – like receptor signaling and type I interferon – mediated immunity[J]. Nat Immunol, 2011,12(8):733 – 741.

[24] BAEK W Y, CHOI Y S, LEE S W, et al. Toll – like receptor signaling inhibitory peptide improves inflammation in animal model and human systemic lupus erythematosus[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(23): 12764.

[25] WEI S, YOSHIDA N, FINN G, et al. Pin1 – targeted therapy for systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2016,68(10):2503 – 2513

[26] ZHANG W, XU W, XIONG S. Blockade of notch1 signaling alleviates murine lupus via blunting macrophage activation and M2b polarization[J]. J Immunol, 2010,184(11):6465 – 6478.

[27] ZHANG W, CAI Y, XU W, et al. AIM2 facilitates the apoptotic DNA – induced systemic lupus erythematosus via arbitrating macrophage functional maturation[J]. J Clin Immunol, 2013,33(5): 925 – 937.

[28] LI M, YU D, NI B, et al. Interleukin – 1 receptor associated kinase 1 is a potential therapeutic target of anti – inflammatory therapy for systemic lupus erythematosus[J]. Mol

Immunol, 2017,87(10): 94 – 101.
[29] PAULEY K M, SATOH M, CHAN A L, et al. Upregulated miR – 146a expression in peripheral blood mononuclear cells from rheumatoid arthritis patients[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(4): R101.
[30] JI L, HOU X, DENG X, et al. Jieduquyuziyin prescription – treated rat serum suppresses activation of peritoneal macrophages in MRL/Lpr lupus mice by inhibiting IRAK1 signaling pathway[J/OL]. (2019 – 11 – 03) [2022.06.21]. https://www.hindawi.com/journals/ecam/2019/2357217/.
[31] KANG S, ROGERS J L, MONTEITH A J, et al. Apoptotic debris accumulates on hematopoietic cells and promotes disease in murine and human systemic lupuserythematosus[J]. J Immunol, 2016,196(10):4030 – 4039.
[32] ZHANG H, LIU L, LI L, et al. Lentivirus – mediated knockdown of FcγRI (CD64) attenuated lupus nephritis via inhibition of NF – κB regulating NLRP3 inflammasome activation in MRL/lpr mice[J]. J Pharmacol Sci, 2018, 137(4):342 – 349.
[33] HE J, SUN M, TIAN S, et al. Procyanidin B2 prevents lupus nephritis development in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. InnateImmun, 2018,24(5):307 – 315.
[34] MORETTA A, BOTTINO C, VITALE M, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell – mediated cytolysis[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19:197 – 223.
[35] SUÁREZ – FUEYO A, BRADLEY S J, KATSUYAMA T, et al. Downregulation of CD3ζ in NK cells from systemic lupus erythematosus patients confers a proinflammatory phenotype [J]. J Immunol, 2018,200(9):3077 – 3086.
[36] GRAY J D, HIROKAWA M, HORWITZ D A. The role of transforming growth factor beta in the generation of suppression: an interaction between $CD8^+$ T and NK cells [J]. J Exp Med, 1994,180(5): 1937 – 1942.
[37] DENIZ G, ERTEN G, KüCüKSEZER U C, et al. Regulatory NK cells suppress antigen – specific T cell responses [J]. J Immunol,2008,180(2):850 – 857.
[38] HORWITZ D A, LIU A, BICKERTON S, et al. Anti – CD2 Antibody – Coated Nanoparticles Containing IL – 2 Induce NK Cells That Protect Lupus Mice via a TGF – β – Dependent Mechanism [J/OL]. (2020 – 12 – 16) [2022 – 06.22]. https://frontiersin.yncjkj.com/articles/10.3389/fimmu.2020.583338/full.
[39] RAMSKÖLD D, PARODIS I, LAKSHMIKANTH T, et al. B cell alterations during BAFF inhibition with belimumab in SLE[J]. EBio Medicine, 2019, 40(C):517 – 527.
[40] FILLATREAU S, MANFROI B, DÖRNER T J N RR. Toll – like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021,17(2):98 – 108.
[41] 陈金, 陈旭艳. T 细胞发育在系统性红斑狼疮发病机制中的作用[J]. 中国现代医生, 2020, 58(7):11 – 14.
[42] YULIASIH Y, RAHMAWATI L D, PUTRI R M, et al. Th17/Treg ratio and disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Caspian J Intern Med, 2019, 10(1):65 – 72.
[43] CHEN Y, TAO T, WANG W, et al. Dihydroartemisinin attenuated the symptoms of mice model of systemic lupus erythematosus by restoring the Treg/Th17 balance[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(4):626 – 633.
[44] CHE N, SUN X, GU L, et al. Adiponectin enhances B – cell Proliferation and differentiation via activation of Akt1/STAT3 and exacerbates collagen – induced arthritis[J/OL]. (2021 – 03 – 18) [2022 – 08 – 24]. https://frontiersin.yncjkj.com/articles/10.3389/fimmu.2021.626310/full.
[45] ZHOU Z, LI A, WANG Z, et al. Blimp – 1 siRNA inhibits B cell differentiation and prevents the development of lupus in mice[J]. Hum Immunol, 2013,74(3):297 – 301.
[46] SHIN W, LEE HT, LIM H, et al. BAFF – neutralizing interaction of belimumab related to its therapeutic efficacy for treating systemic lupus erythematosus [J]. Nat Commun, 2018,9(1): 1200.
[47] GUITERAS J, RIPOLL É, BOLAÑOS N, et al. The gene silencing of IRF5 and BLYSS effectively modulates the outcome of experimental lupus nephritis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021,24(W1): 807 – 821.
[48] LIAO H J, CHU C L, WANG S C, et al. Increased HIF – 1α expression in T cells and associated with enhanced Th17 pathway in systemic lupus erythematosus[J]. J Formos Med Assoc, 2022,121(12):2446 – 2456.
[49] ZHOU Z, TIAN Z, ZHANG M, et al. Upregulated IL – 1 receptor – associated kinase 1 (IRAK1) in systemic lupus erythematosus: IRAK1 inhibition represses Th17 differentiation with therapeutic potential[J]. Immunol Invest, 2018,47(5):468 – 483.
[50] GIESELER – HALBACH S, MELTENDORF S, PIERAU M, et al. RSK – mediated nuclear accumulation of the cold – shock Y – box protein – 1 controls proliferation of T cells and T – ALL blasts[J]. Cell Death Differ, 2017,24(2): 371 – 383.
[51] MELTENDORF S, FU H, PIERAU M, et al. Cell survival failure in effector T cells from patients with systemic lupus erythematosus following insufficient up – regulation of Cold – Shock Y – Box binding protein 1[J]. Arthritis Rheumatol, 2020,72(10):1721 – 1733.
[52] CASTLEBERRY S A, GOLBERG A, SHARKH M A, et al, Nanolayered siRNA delivery platforms for local silencing of CTGF reduce cutaneous scar contraction in third – degree burns [J]. Biomaterials, 2016,95(21):22 – 34.

(2022 – 06 – 29 收稿)
(本文编校:张迪,崔月婷)