

本文引用格式:郝楠,王颖,谢戡芳.SLE靶向IFN- $\alpha$ 生物制剂的研究进展[J].安徽医学,2023,44(12):1531-1536.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.022

· 综述 ·

## SLE 靶向 IFN- $\alpha$ 生物制剂的研究进展

郝楠 王颖 谢戡芳

**[摘要]** 系统性红斑狼疮(SLE)是以T细胞过度活化且激活B细胞产生大量自身抗体,形成多种免疫复合物为特征的自身免疫疾病。SLE的发病、疾病活动度及严重程度与干扰素(IFN)有密切的关系,尤其是IFN- $\alpha$ ,在SLE的先天性和适应性免疫中均发挥重要作用。目前IFN- $\alpha$ 作为多种自身免疫性风湿病的关键治疗靶点已在临床上得到广泛应用。本文主要就IFN- $\alpha$ 在SLE的发生发展及治疗中的研究进展进行综述,旨在为SLE的临床治疗提供新的方向。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;干扰素- $\alpha$ ;靶向治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.12.022

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性疾病,好发于育龄期女性,其特征是自身免疫耐受丧失,形成多种自身抗体,从而产生多种免疫复合物沉积在体内,导致多器官炎症,包括皮肤、肾脏、关节和神经等系统<sup>[1]</sup>。SLE的病理特征是对自身抗原的免疫反应失调,并伴有自身抗体的产生和随后的炎症组织损伤。在狼疮的发病机理中,涉及先天性免疫细胞例如树突状细胞(dendritic cell, DC),以及包括B细胞和T细胞在内的适应性免疫细胞<sup>[2]</sup>。已有研究表明,狼疮患者血清中含有大量干扰素- $\alpha$ (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ),它通过调控多种免疫细胞的分化、活化及功能影响免疫系统,进而促进SLE的发生发展<sup>[5]</sup>。基于这些发现,以IFN- $\alpha$ 为靶点的一些生物制剂如罗他珠、西法木及阿尼罗夫单抗以及其下游Toll样受体(toll-like receptor, TLR)抑制剂等已成为SLE新药研究的重要进展<sup>[3]</sup>。

### 1 IFN- $\alpha$ 的生理作用

干扰素(interferon, IFN)是一种能够有效调控免疫系统活化、抗病毒感染及抑制肿瘤生长的细胞因子,主要由一些核酸物质激活细胞内的TLR,导致下游信号通路活化而产生<sup>[4]</sup>。IFN分为三个家族:I型、II型和III型<sup>[5]</sup>,I型IFN家族又分为五类:IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 、 $\kappa$ 和 $\omega$ ,其中IFN- $\alpha$ 又可细分为13类<sup>[4,6]</sup>。I型IFN可与其异源二聚体受体(interferon receptor, IFNAR)结合,介导抗病毒反应<sup>[7]</sup>。I型IFN的水平在急性病毒感染初期

达到峰值,在病毒清除后会恢复正常<sup>[5]</sup>。然而,与病毒感染不同的是,在SLE患者体内,IFN通路随着时间的推移而不断被激活<sup>[7]</sup>,随后对SLE的先天性和适应性免疫反应产生调节作用<sup>[8]</sup>。

### 2 IFN- $\alpha$ 对免疫细胞的调控

IFN- $\alpha$ 通过刺激DC的分化和成熟以及自然杀伤(natural killer, NK)细胞的功能影响先天性免疫,还可通过促进T细胞和B细胞的活化、分化以及免疫记忆的发展调节适应性免疫<sup>[9]</sup>。

**2.1 IFN对DC的调控** DC是目前所知体内功能最强的免疫抗原提呈细胞,在免疫监视、防御和自稳中均发挥重要作用,是调节固有免疫和适应性免疫的重要环节。人体血液中两组重要的树突细胞亚群是髓样树突细胞(myeloid dendritic cell, mDC)和浆细胞样树突细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC),mDC是专业的抗原呈递细胞,可有效激活T细胞,而pDC主要在细菌或病毒感染时分泌IFN- $\alpha$ <sup>[10]</sup>。在SLE中,抗原抗体复合物触发pDC中的TLR信号传导,特别是TLR7和TLR9,从而导致干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)5/IRF7激活和诱导IFN- $\alpha$ 基因的产生,翻译和分泌的IFN- $\alpha$ 可以反过来增强TLR信号传导,并刺激T细胞和B细胞,形成一条正反馈环路,导致更多的IFN- $\alpha$ 产生<sup>[12]</sup>,进一步促进自身反应性T、B细胞增殖分化,不断产生大量自身抗体及免疫复合物,进而持续活化pDC产生IFN- $\alpha$ ,形成一种恶性循环,刺激先天性

基金项目:山西省科技攻关项目(编号:20140313012-4)

作者单位:030001 山西太原 山西医科大学第二临床医学院

通信作者:谢戡芳, xxd2k@163.com

和适应性免疫系统<sup>[13]</sup>。

**2.2 IFN对NK细胞的调控** SLE患者体内IFN- $\alpha$ 水平升高可导致NK细胞活化后凋亡增加,进而导致NK细胞数量减少<sup>[14]</sup>,使免疫监视作用减弱,尤其对T、B细胞免疫调节作用减弱,从而导致多种自身抗体产生。有实验证明,在系统性自身免疫性疾病的无菌模型中,IFN- $\alpha$ 可抑制NK细胞对活化的CD4<sup>+</sup>T细胞的调节<sup>[15]</sup>,导致免疫复合物沉积,从而促进SLE的发生。

**2.3 IFN对T细胞的调控** 一方面,受IFN- $\alpha$ 刺激的DC细胞成熟化,使它们作为抗原呈递细胞有效性增加,并且能够诱导幼稚CD4<sup>+</sup>T细胞的分化,以及CD8记忆T细胞的发育、活化,上述活化细胞在细胞炎性因子的作用下趋化至病原体存在的部位,进而导致组织损伤,通过介导细胞毒作用参与SLE发病<sup>[16]</sup>。另一方面,IFN- $\alpha$ 还可增加辅助性T细胞17(helper cell 17, Th17)的分化并抑制调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)功能,Th17与白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17、IL-23等细胞因子参与自身免疫性疾病和炎症反应。IL-6可诱导B细胞产生免疫球蛋白,其水平升高可干扰Treg细胞功能,致使CD4<sup>+</sup>T细胞向Treg细胞转化减少,促进SLE的发展<sup>[17]</sup>。

**2.4 IFN对B细胞的调控** IFN- $\alpha$ 可通过多种机制影响B细胞功能,包括诱导mDC和巨噬细胞产生B淋巴细胞刺激因子(blymphocytes stimulating factor, BLys),从而促进自身反应性B细胞的存活,并促进同种球蛋白类型切换到IgG和IgA;以及诱导B细胞表面分子表达的上调,包括CD69、CD86和MHC II类分子,并促进自身反应性B细胞向T细胞提供自身肽的能力,从而接受T细胞的帮助并驱动快速生发中心(rapid germinal center, GC)形成;IFN- $\alpha$ 也会影响B细胞对IL-6的反应,IL-6是一种参与B细胞存活和分化的细胞因子。在SLE的背景下,IFN- $\alpha$ 可增强IL-6激活B细胞并在产生自身抗体的浆细胞的分化和存活的过程中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。

### 3 IFN- $\alpha$ 在SLE发生发展中的作用

**3.1 IFN- $\alpha$ 在SLE发病中的作用** 近年来,有动物实验证明,单独上调小鼠血清中IFN- $\alpha$ 水平,可以诱导小鼠体内的SLE典型表现,例如血清免疫复合物沉积,自身抗体dsDNA阳性,以及SLE的经典器官表现(如免疫复合物沉积导致的肾小球肾炎,脾脏洋葱皮样病变,脱发,表皮液化 and 皮肤红斑狼疮带阳性)<sup>[19]</sup>。深究其机制,研究者发现上调小鼠血清中IFN- $\alpha$ 水平后,小鼠脾脏中效应CD4<sup>+</sup>T细胞活化,产生IFN- $\gamma$ 的CD8<sup>+</sup>T细胞, B220<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>细胞和CD11c<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>细胞增加,而T细

胞产生的IL-4, IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$ 和IL-2减少,特别是CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>双阴性T细胞产生的IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-17和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )的明显增多足以诱发SLE<sup>[19]</sup>。许多临床资料显示, SLE患者体内IFN- $\alpha$ 水平异常升高<sup>[20]</sup>,血清中IFN- $\alpha$ 的高水平可能与SLE的遗传有关,在SLE患者的家庭成员中存在血清高IFN- $\alpha$ 水平的现象<sup>[21]</sup>。另有研究发现, SLE患者体内多种不同类型的细胞中(包括B细胞、T细胞以及粒细胞等), IFN诱导基因的表达水平均显著上调<sup>[22]</sup>。不仅如此, Baltaci等<sup>[23]</sup>研究发现,在接受抗病毒以及恶性肿瘤治疗的过程中,注射IFN- $\alpha$ 能够导致患者体内的抗核抗体及dsDNA抗体表达水平上升,这一现象支持了IFN- $\alpha$ 能诱导SLE发生的能力。这些发现均表明IFN- $\alpha$ 在SLE的发病中扮演十分重要的角色。

**3.2 IFN- $\alpha$ 对SLE疾病活动程度的影响** 中国系统性红斑狼疮诊疗指南指出,在SLE的治疗中,应控制疾病活动,预防和减少病情复发,降低器官损害程度和病死率,提高生活质量<sup>[24]</sup>。因此,寻找SLE影响疾病活动程度的因素对本病的治疗至关重要。实验采用酶联免疫吸附试验检测标本血清IFN- $\alpha$ 水平,结果显示IFN- $\alpha$ 水平与疾病活动强度SLEDAI(systemic lupus erythematosus disease activity index)评分、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6水平呈正相关,与补体C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>呈负相关,说明IFN- $\alpha$ 与疾病活动强度密切相关<sup>[25]</sup>。因此,以IFN- $\alpha$ 为治疗靶点,下调SLE患者中的IFN- $\alpha$ 水平,或许可减轻SLE患者的疾病活动程度,从而改善患者的临床症状,降低死亡率。

### 4 INF- $\alpha$ 治疗的研究进展

**4.1 常规用药对IFN- $\alpha$ 的抑制作用** 目前临床上治疗SLE的一线药物,包括糖皮质激素及免疫抑制剂,均可下调IFN- $\alpha$ 水平。糖皮质激素能够抑制SLE患者体内单核细胞及巨噬细胞中IFN-I通路的活化,显著抑制IFN-I下游基因表达,从而达到减少IFN- $\alpha$ 分泌的作用;羟氯喹抑制TLR的激活以及信号转导,有效减少SLE患者体内IFN- $\alpha$ 的表达,缓解SLE患者病情<sup>[26]</sup>;吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)已被临床普遍用于治疗SLE,通过抑制肌苷-5-单磷酸脱氢酶特异性阻断B细胞和T细胞的增殖,霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)是MMF的体内代谢物,在一项小鼠实验证实了MPA可以通过抑制DC的功能减少IFN- $\alpha$ 的产生<sup>[27]</sup>。SLE治疗的最终目标是疾病完全缓解,但迄今为止,国内外尚无根治的方法。激素和免疫抑制剂的常规治疗仅对部分患者有效,且伴有大量不

良反应,包括感染、骨质疏松症和心血管疾病等。

4.2 靶向IFN- $\alpha$ 的生物制剂及疫苗的新进展 SLE已进入生物制剂时代,目前已在我国临床治疗中应用的生物制剂有贝利尤单抗和泰它西普,可抑制B细胞增殖、分化及抗体产生,促进B细胞凋亡,减少血清中自身抗体的产生,实现治疗SLE的目的<sup>[28]</sup>。而靶向IFN- $\alpha$ 治疗的研究仍较匮乏,鉴于IFN- $\alpha$ 在SLE中发挥致病作用并可影响SLE疾病活动程度,近年来,一些靶向IFN- $\alpha$ 的产生过程或者阻断其下游信号通路的药物逐渐成为新的SLE的治疗靶点,包括针对IFN- $\alpha$ 的单克隆抗体,抗IFN- $\alpha$ 抗体诱导疫苗和TLR及其下游信号通路抑制剂<sup>[11]</sup>。

#### 4.2.1 生物制剂

##### 4.2.1.1 Rontalizumab单抗

Rontalizumab是一种重组人源化IgG1单克隆抗体,具有中和所有已知IFN- $\alpha$ 亚型的能力,并具有可接受的安全性。II期的临床实验<sup>[29]</sup>,根据不列颠群岛狼疮疾病活动组(British isles lupus disease activity group, BILAG)指数定义:BILAG A(1个或多个系统的严重疾病活动)或BILAG B(2个或多个系统的中度疾病活动),参与者暂停背景免疫抑制治疗,并被随机分为干预组(每4周口服750 mg Rontalizumab单抗)或安慰剂组;在第24周,BILAG和SLE反应指数(SLE response index, SRI)没有显著差异( $P>0.05$ )。报道还指出,Rontalizumab治疗的耐受性一般良好,所有不良反应的发生率与安慰剂组均相似。鉴于在II期试验中,Rontalizumab单抗缺乏疗效,因此没有进行进一步的III期临床试验。有研究认为,是由于该分子对IFN- $\alpha$ 的特异性,使得其他I型IFN可用于结合和激活IFNAR,从而介导下游信号<sup>[30]</sup>。综上所述,目前Rontalizumab单抗只能用于停用免疫抑制剂的患者,并且只有在低干扰素特征的患者中,治疗反应较高<sup>[31]</sup>。

##### 4.2.1.2 Sifalimumab单抗

Sifalimumab是一种完全人源化的IgG1- $\kappa$ 单克隆抗体,能够结合并中和13种已知的IFN- $\alpha$ 亚型<sup>[32]</sup>。在I期临床试验中证实,Sifalimumab单抗以剂量依赖性方式中和了SLE患者中IFN- $\alpha$ 信号的过度表达<sup>[33]</sup>,且所报道的不良反应在治疗组和安慰剂组之间相似。

II期临床试验中,432名中度至重度活动性SLE患者被随机分配接受每月静脉注射西法木单抗(200 mg、600 mg或1 200 mg)或安慰剂以及标准医疗药物,在第52周达到SLE应答指数(SLE response index, SRI)反应指数的患者比例在3个治疗组中高于安慰剂,治疗安全性在可接受范围内<sup>[34]</sup>。尽管研究者认为sifalimumab单抗具有合理的临床疗效,但由于客观原

因sifalimumab单抗未进一步开发。所以,目前的研究结果只能提示Sifalimumab在复合终点和器官特异性终点上表现出广泛的疗效,适用于对当前治疗标准难以缓解的中至重度SLE患者。

##### 4.2.1.3 Anifrolumab单抗

一种新的治疗策略是直接靶向IFN受体。Anifrolumab是一种全人IgG1- $\kappa$ 单克隆抗体,具有结合IFNAR的能力,从而抑制IFN-IFNAR复合物的形成和下游基因转录。在通过了I期的安全性检测后,进行了II期临床试验<sup>[35]</sup>,MUSE试验是一项IIb期双盲试验,其主要终点是在第24周出现SRI-4反应且口服糖皮质激素持续减少的患者百分比,与安慰剂组相比,治疗组中300 mg的 $P=0.014$ 和1 000 mg的 $P=0.063$ 达到了主要终点。大约75%的试验者在基线检查时具有较高的IFN信号,在这个亚组中,与300 mg和1 000 mg安慰剂相比,anifrolumab单抗的疗效更高。然而低IFN信号亚组的应答率与安慰剂组相似。在试验的第52周,anifrolumab单抗组达到了多个主要和次要终点,包括SRI-4、基于BILAG的综合狼疮评估(BICLA)、改良SRI-6和BILAG-2004临床反应。研究还表明,在接受anifrolumab单抗治疗的患者中,上呼吸道感染和带状疱疹的发生率较对照组增加。

随之而来的是包括TULIP-1和TULIP-2的III期试验<sup>[36]</sup>。在TULIP-1试验的最终结果中未达到主要终点,却达到了几个关键的次要终点,包括持续口服激素剂量减少,关节和皮肤反应的症状较前改善。TULIP-2旨在评估anifrolumab单抗对SLE患者的疗效。结果表明,anifrolumab单抗组(47.8%)的受试者达到了研究的主要终点,其百分比高于安慰剂组(31.5%), $P=0.001$ ,还实现了各种关键的次要终点。在TULIP-2试验中,anifrolumab单抗的安全性与MUSE和TULIP-1试验相当。目前仍有一项针对已完成TULIP-1或TULIP-2治疗的中重度SLE受试者的III期试验正在进行,以研究anifrolumab单抗的长期安全性和耐受性<sup>[37]</sup>。研究结果值得临床继续关注。综上所述,anifrolumab单抗治疗显著改善了中至重度活动性SLE且合并多种靶器官损伤患者的症状,并实现和维持疾病低活动度,同时激素有逐渐减量的趋势。这些结果均表明阻断IFNAR是治疗SLE的一种有前途的策略<sup>[35]</sup>。

##### 4.2.1.4 TLR抑制剂

TLR是一系列模式识别受体,在pDC中高度表达,可分泌高水平的IFN- $\alpha$ ,从而在先天性和适应性免疫应答切换中起关键作用。最近的一项研究描述了一种新型肽TLR抑制肽1(TLR inhibitory peptide 1, TIP1),TIP1肽是一种由24个人形氨基酸组成的合成肽,该研

究表明,TIP1治疗可使类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)动物模型中的关节损伤较治疗前好转,炎症标志物指标较前下降显著恢复<sup>[38]</sup>。因此,TIP1可作为多种TLR介导的慢性炎症或自身免疫性疾病的潜在候选药物。基于上述发现,一项动物实验假定TIP1可以通过抑制TLR信号来改善狼疮症状,实验发现,TIP1治疗后MRL/lpr小鼠及SLE患者外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中TLR信号因子表达降低,SLE症状改善<sup>[39]</sup>,结果如下:①改善了的皮肤损伤;②改善了肾肿大、脾肿大和淋巴结肿大;③降低了dsDNA抗体和尿蛋白水平;④对于LN的治疗效果,减少了系膜细胞、内皮细胞增殖和肾小球周围的炎性细胞浸润;⑤显著降低了淋巴结中TLR7/9/MyD88/IRF7信号通路中相关蛋白的水平。鉴于TIP1对MRL/lpr小鼠的积极的疗效,进而评估了来自SLE患者以及年龄和性别匹配健康受试者(HSs)的TIP1处理培养的PBMC中的MyD88/IRAKs/TRAFs/IRF7/IFN- $\alpha$ 表达水平,结果表明,在SLE患者的PBMC中,TIP1处理后TLR信号蛋白的表达降低。这些结果表明:TIP1治疗可通过抑制TLR信号传导并级联反应许多下游蛋白(如MyD88,IRAK,TRAF和IFN- $\alpha$ )改善SLE症状并减轻疾病活动度,是治疗SLE的合理候选药物。

**4.2.2 IFN- $\alpha$ 疫苗** IFN- $\alpha$  Kinoid(IFN-K)是一种治疗性疫苗,由灭活的IFN- $\alpha$ 2b诱导多克隆抗IFN- $\alpha$ 中和抗体的载体蛋白组成。在一项人类IFN转基因小鼠实验<sup>[40]</sup>中,IFN-K诱导多克隆抗体,中和所有13种IFN- $\alpha$ 亚型,但不中和IFN- $\beta$ 或IFN- $\gamma$ 。这些发现表明,在SLE患者中,IFN-K免疫将诱导产生IFN抗体,从而降低疾病活动性。一项I/II期安慰剂对照试验中<sup>[40]</sup>,IFN-K耐受性良好,可诱导高滴度中和抗IFN- $\alpha$ 抗体,尤其是在具有I型IFN特征的患者中,显著降低IFN诱导基因的表达。对IFN-K治疗患者亚组的随访分析也证实了,抗IFN- $\alpha$ 抗体的持续存在与IFN信号下调之间的联系,并揭示了IFN阻断对B细胞相关转录物的抑制作用。

一项为期36周的IIb期临床实验<sup>[41]</sup>结果显示,IFN-K治疗在保持临床疗效的同时,可促进激素用量逐渐减少,并促使患者达到疾病低活动状态(low disease activity, LLDA)。虽然目前只能推测IFN-K治疗与激素减量的潜在机制有关,但可以肯定的是,IFN-K治疗可以通过阻断IFN- $\alpha$ 并随后减少自身免疫相关蛋白的表达,降低疾病活动,从而降低激素用量。同样,在本研究中,IFN-K治疗的安全性与安慰剂组相比,严重不良事件的发生反而更少。尽管有显著的激素保留效应和LLDA的实现,但该药物并未达到其主要终点

(改良的BICAL反应),这表明IFN-K值得在III期研究中进一步评估。

通过IFN-K治疗阻断IFN- $\alpha$ 的概念与个体化医学的范例是一致的,因为研究者能够证明在基线时I型IFN特征最强的患者能够产生最强的抗IFN- $\alpha$ 反应。所以,只有2/3显示I型IFN特征的SLE患者才有资格接受IFN-K治疗。另外,阻断IFN- $\alpha$ 的抗体持续存在的动力学及IFN特征的抑制时间仍然需要解决。

**4.2.3 其他潜在治疗靶点** CXCR4是一种具有广泛造血和非造血细胞表达的趋化因子受体,能够通过抑制pDC的活化阻断IFN- $\alpha$ 的产生,目前这一观点已在小鼠实验中得到了证实。研究为内源性分子调节pDC活性提供了新的见解,为治疗策略的发展开辟了新的前景<sup>[42]</sup>。

IT1t是一种具有免疫调节特性的小分子化合物,可与CXCR4结合位点特异性结合,一项新的研究结果证实<sup>[43]</sup>,IT1t可抑制TLR7介导的pDC引起的IFN- $\alpha$ 的产生,并在TLR7依赖性SLE小鼠模型中减少了全身炎症反应以及自身抗体的产生,或将成为自身免疫性疾病治疗的一个新的有希望的靶点<sup>[44]</sup>。

还有一些研究表明,低剂量IL-2可以通过促进Treg细胞介导的作用和抑制滤泡辅助性T细胞(follicular helper T-cell, Tfh)和Th17相关的致病反应来重新平衡免疫系统的异常功能,同时,CD8<sup>+</sup>T细胞和NK细胞在这种治疗后反应增强<sup>[45]</sup>,从而改善机体抗炎能力,将SLE患者内部促炎环境改变为抗炎环境,实现病症缓解。那么,明确在SLE患者免疫缺陷的情况下,用IL-2刺激对IFN- $\alpha$ 有无影响仍有待研究。

## 5 总结

靶向IFN- $\alpha$ 的使用进一步拓展了传统SLE的治疗方案,为SLE患者提供了新的治疗选择。但目前只有贝利尤单抗写入我国的成人SLE诊疗指南,靶向IFN- $\alpha$ 治疗SLE的确切疗效和安全性仍需大样本临床研究来证实。因此,需严格掌握靶向IFN- $\alpha$ 治疗的适应证和禁忌证。相信随着未来多中心研究的发展和生物制剂逐渐规范化应用于临床,会为SLE提供更多创新的以及更加精准的治疗手段。

## 参考文献

- [1] DURCAN L, O'DWYER T, PETRI M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2332-2343.
- [2] KATSUYAMAT, TSOKOS G C, MOULTON V R. Aberrant T cell signaling and subsets in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1088.

- [3] CHASSET F, ARNAUD L. Targeting interferons and their pathways in systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun Rev*, 2018,17(1):44–52.
- [4] BARRAT F J, CROW M K, IVASHKIV L B. Interferon target–gene expression and epigenomic signatures in health and disease[J]. *Nat Immunol*, 2019,20(12):1574–1583.
- [5] CROUSE J, KALINKE U, OXENIUS A. Regulation of antiviral T cell responses by type I interferons[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015,15(4):231–242.
- [6] BASTARD P, ROSEN L B, ZHANG Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life–threatening COVID–19[J]. *Science*, 2020,370(6515):eabd4585.
- [7] CROW M K, OLFERIEV M, KIROU K A. Type I interferons in autoimmune disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019,14:369–393.
- [8] MUSKARDIN T L W, NIEWOLD T B. Type I interferon in rheumatic diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(4): 214–228.
- [9] LICHTMAN E I, HELFGOTT S M, KRIEGER M A. Emerging therapies for systemic lupus erythematosus—focus on targeting interferon–alpha[J]. *Clin Immunol*, 2012,143(3):210–221.
- [10] YIM L Y, LAU C S, CHAN V S. Heightened TLR7/9–induced il–10 and cxcl13 production with dysregulated NF– $\kappa$ B activation in CD11chiCD11b+ dendritic cells in NZB/W F1 mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(18):4639.
- [11] CHYUAN I T, TZENG H T, CHEN J Y. Signaling pathways of type I and type III interferons and targeted therapies in systemic lupus erythematosus[J]. *Cells*, 2019,8(9):963.
- [12] NIEWOLD T B, CLARK D N, SALLOUM R, et al. Interferon alpha in systemic lupus erythematosus[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2010,2010:948364.
- [13] 赵小娟,汪国生,俞大亮,等. 系统性红斑狼疮患者外周血树突状细胞的变化及意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2012,47(8):948–952.
- [14] 黄亦舒,董凌莉. 自然杀伤细胞在系统性红斑狼疮发病中的作用[J]. *内科急危重症杂志*, 2017,23(2):109–113.
- [15] KLARQUIST J, CANTRELL R, LEHN M A, et al. Type I IFN drives experimental systemic lupus erythematosus by distinct mechanisms in CD4 T cells and B cells[J]. *Immunohorizons*, 2020,4(3):140–152.
- [16] 许小玲,俞烜华,李忆农. 系统性红斑狼疮中B细胞活化因子、干扰素 $\alpha$ 的表达及临床意义[J]. *临床荟萃*, 2013,28(5):522–524, 532.
- [17] 贾慧宇,程光慧. Th17细胞与Treg细胞及相关细胞因子在SLE患者外周血中的表达及意义[J]. *河北医学*, 2018,24(8): 1277–1281.
- [18] KIEFER K, OROPALLO M A, CANCRO M P, et al. Role of type I interferons in the activation of autoreactive B cells[J]. *Immunol Cell Biol*, 2012,90(5):498–504.
- [19] AKIYAMA C, TSUMIYAMA K, UCHIMURA C, et al. Conditional upregulation of IFN– $\alpha$  alone is sufficient to induce systemic lupus erythematosus[J]. *J Immunol*, 2019, 203(4): 835–843.
- [20] 董冠军,司传平. IFN– $\alpha$ 在SLE发生发展中的作用[J]. *济宁医学院学报*, 2016,39(1):6–11.
- [21] OKE V, GUNNARSSON I, DORSCHNER J, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019,21(1):107.
- [22] MAURI C, MENON M. The many faces of type I interferon in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(7): 2562–2564.
- [23] BÖCKLE B C, BALTACI M, RATZINGER G, et al. Hepatitis C and autoimmunity: a therapeutic challenge[J]. *J Intern Med*, 2012,271(1):104–106.
- [24] 曾小峰,陈耀龙. 2020中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2020,59(3):172–185.
- [25] 汪方园,孙岩,张维,等. 血清E–cadherin、IFN– $\alpha$ 、 $\beta$ 2–GP1–Ab水平与系统性红斑狼疮患者疾病活动强度的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2022,43(3):338–342.
- [26] NIRK E L, REGGIORI F, MAUTHE M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond[J]. *EMBO Mol Med*, 2020,12(8):e12476.
- [27] SHIGESAKA M, ITO T, INABAM, et al. Mycophenolic acid, the active form of mycophenolate mofetil, interferes with IRF7 nuclear translocation and type I IFN production by plasmacytoid dendritic cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):264.
- [28] 姜清丽,宋珂欣,张燕,等. 贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮效果观察[J]. *齐鲁护理杂志*, 2022,28(8):69–71.
- [29] KALUNIAN K C, MERRILL J T, MACIUCA R, et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon– $\alpha$ ) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75:196–202.
- [30] CHAICHIAN Y, WALLACE D J, WEISMAN M H. A promising approach to targeting type I IFN in systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Invest*, 2019,129(3):958–961.
- [31] 杨华夏,张奉春. 系统性红斑狼疮新型生物治疗靶点:希望与挑战[J]. *协和医学杂志*, 2020,11(3):241–246.
- [32] PETRI M, WALLACE D J, SPINDLER A, et al. Sifalimumab, a human anti–interferon– $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose–escalation study[J]. *Arthritis Rheum*, 2013,65:1011–1021.
- [33] MERRILL J T, WALLACE D J, PETRI M, et al. Safety profile and clinical activity of sifalimumab, a fully human anti–interferon  $\alpha$  monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I, multicentre, double–blind randomised study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011,70:1905–1913.
- [34] KHAMASHTA M, MERRILL J T, WERTH V P, et al. Sifalim–

- umab, an anti-interferon- $\alpha$  monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016,75:1909-1916.
- [35] FURIE R, KHAMASHTA M, MERRILL J T, et al. Anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody, in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017,69,376-386.
- [36] MORAND E F, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2020,382:211-221.
- [37] SIM T M, ONG S J, MAK A, et al. Type I interferons in systemic lupus erythematosus: a journey from bench to bedside [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(5):2505.
- [38] KWON H K, PATRA M C, SHIN H J, et al. A cell-penetrating peptide blocks Toll-like receptor-mediated downstream signaling and ameliorates autoimmune and inflammatory diseases in mice[J]. *Exp Mol Med*, 2019,51(4):1-19.
- [39] 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.
- [40] MATHIAN A, AMOURA Z, ADAM E, et al. Active immunisation of human interferon  $\alpha$  transgenic mice with a human interferon  $\alpha$  Kinoid induces antibodies that neutralise interferon  $\alpha$  in sera from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011,70(6):1138-1143.
- [41] HOUSIAU F A, THANOU A, MAZUR M, et al. IFN- $\alpha$  kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020,79,347-355.
- [42] SMITH N, PIETRANCOSTA N, DAVIDSON S, et al. Natural amines inhibit activation of human plasmacytoid dendritic cells through CXCR4 engagement[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14253.
- [43] SMITH N, RODERO M P, BEKADDOUR N, et al. Control of TLR7-mediated type I IFN signaling in pDCs through CXCR4 engagement-A new target for lupus treatment[J]. *Sci Adv*, 2019,5(7):v9019.
- [44] CEUNINCK F D, DUGUET F, AUSSY A, et al. IFN- $\alpha$ : A key therapeutic target for multiple autoimmune rheumatic diseases[J]. *Drug Discov Today*, 2021,26(10):2465-2473.
- [45] ZHANG J Q, ZHANG S X, WANG J, et al. Low-dose IL-2 therapy limits the reduction in absolute numbers of peripheral lymphocytes in systemic lupus erythematosus patients with infection[J]. *Curr Med Res Opin*, 2022,38(6):1037-1044.
- (2023-01-03 收稿)  
(本文编校:崔月婷)