

系统性红斑狼疮发病机制研究进展

王鸿儒^{1,2}, 邓冰冰^{1,2}, 路庆丽^{2,3*}

¹暨南大学附属第一医院皮肤科, 广东 广州

²东莞市滨海湾中心医院皮肤科, 东莞市皮肤肿瘤及免疫炎症性皮肤病研究重点实验室, 广东 东莞

³暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

收稿日期: 2026年4月19日; 录用日期: 2026年5月12日; 发布日期: 2026年5月21日

摘要

作为一种与严重器官损伤相关的异质性自身免疫性疾病, 在系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)中, 皮肤、关节、肾脏、血液、心血管系统和中枢神经系统都可能受累, 每个患者都表现出不同的疾病模式, 给社会及个人造成了经济负担。然而SLE的确切机制仍有待阐明, 最新研究表明SLE与基因、环境因素及免疫系统之间的相互作用有关。目前比较清晰的发病机制仍是固有免疫系统和获得性免疫系统的异常。但近年来表观遗传修饰、肠道菌群也可能与SLE的发病息息相关。为更深入了解该复杂疾病的发病机制, 本文就其相关的研究进展进行综述。

关键词

系统性红斑狼疮, 发病机制, 免疫系统

Research Progress on the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus

Hongru Wang^{1,2}, Bingbing Deng^{1,2}, Qingli Lu^{2,3*}

¹Department of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Dermatology, Binhaiwan Central Hospital of Dongguan, Dongguan Key Laboratory for Cutaneous Oncology and Immune-Mediated Inflammatory Dermatoses Research, Dongguan Guangdong

³The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: April 19, 2026; accepted: May 12, 2026; published: May 21, 2026

Abstract

As a heterogeneous autoimmune disease associated with severe organ damage, systemic lupus

*通讯作者。

erythematosus (SLE) can involve the skin, joints, kidneys, cardiovascular system, and central nervous system, with each patient exhibiting a different pattern of disease, imposing an economic burden on society and individuals. However, the exact mechanisms of SLE remain to be elucidated. Recent studies suggest that SLE is related to the interaction between genes, environmental factors, and the immune system. The current clearer mechanisms of pathogenesis involve abnormalities in the innate immune system and the acquired immune system. In recent years, epigenetic modifications and gut microbiota may also be closely related to the onset of SLE. To gain a deeper understanding of the pathogenesis of this complex disease, this article reviews the relevant research progress.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Pathogenesis, Immune System

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SLE 是一种发病机制复杂的异质性自身免疫性疾病，涉及遗传易感性、环境诱因及免疫系统异常等多因素交互作用。尽管近年研究揭示了固有免疫与适应性免疫失调的核心地位，但 SLE 的病理机制仍未完全阐明，且临床治疗面临疗效局限与个体异质性等挑战。随着表观遗传学、微生物组学及细胞外囊泡研究的深入，新证据表明肠道菌群失衡、外泌体介导的免疫调控及程序性细胞死亡等机制在 SLE 中发挥重要作用，进一步拓宽了研究维度。本文旨在系统综述 SLE 发病机制的最新进展，整合传统免疫异常与新兴分子机制，为深入理解其病理网络提供理论依据。揭示 SLE 的多层次发病网络，为开发靶向治疗策略提供科学参考。

2. 固有免疫系统异常

2.1. 单核巨噬细胞异常

单核 - 巨噬细胞作为机体免疫系统的重要组成部分，SLE 患者的巨噬细胞在清除凋亡细胞(AC)方面存在缺陷。这些未能有效清除的 AC 可能释放自身抗原，进而激活自身反应性 B 细胞，引发对自身抗原的耐受性破坏及自身抗体的生成。此外，SLE 患者的巨噬细胞数量明显减少，且巨噬细胞在吞噬 AC 过程中产生的抗炎信号减少，这一变化同样促进了自身免疫反应的启动。值得注意的是，单核 - 巨噬细胞的细胞质内表达有炎性小体，这一机制可导致活性 IL-1 β 和 IL-18 的释放[1]。

2.2. NK 细胞异常

NK 细胞是源自多能造血干细胞(HSC)的大颗粒淋巴细胞。在 SLE 患者中，可能因抗淋巴细胞抗体、内源性 NK 细胞缺陷导致 NK 细胞的循环水平降低，其细胞毒性受损[2]。此外，NK 细胞可在炎症反应中产生多种促炎细胞因子(IFN- γ 和 TNF- α)和趋化因子(CCL3、CCL4 和 CCL5)。研究证明：NK 细胞高水平的 IFN- γ 产生与狼疮性肾炎(LN)的持续炎症相关，TNF- α 水平升高与 SLE 疾病患者 NK 细胞的异常活性密切相关[3]。

2.3. 中性粒细胞与中性粒细胞凋亡(NETosis)异常

中性粒细胞释放的细胞外陷阱(NETs)构成了一种复杂的网状架构，其包含经过修饰的染色质、组蛋

白以及源自中性粒细胞颗粒与细胞质的多种蛋白质。NETs 富含修饰后的染色质和自身抗原,能直接激活 B 细胞和浆细胞样树突状细胞(pDC),诱导 IFN- α 产生,进而促进更多 NETs 释放,形成炎症正反馈[4]。此外, SLE 患者低密度粒细胞(LDG)的致病性中性粒细胞亚群水平升高, NETs 形成、氧化线粒体 DNA 释放以及对 I 型 IFN 刺激的反应明显提高[5]。中性粒细胞衍生的活性氧(ROS)和颗粒蛋白酶会造成宿主组织的损伤和破坏,中性粒细胞可以通过表达 Fc γ RIIA 受体粘附于肾小球毛细血管壁上沉积的免疫复合物(IC)。这一粘附过程激活了中性粒细胞内部的 ROS,通过损伤氧化 DNA、脂质及蛋白质并诱导细胞凋亡,直接损伤肾小球[6]。

2.4. 树突细胞(DCs)与浆细胞样树突细胞(pDCs)异常

DCs 在 SLE 免疫病理机制的调控中扮演着重要角色。当病原体、内源性凋亡细胞或释放的核酸与致病性自身抗体结合时,会形成 IC。长期的自身抗原刺激可导致常规树突状细胞(cDC)的成熟与激活,而这些活化的 cDC 进一步促进效应 T 细胞(Teff)的分化,增强 B 细胞的活化和生发中心(GC)内自身抗体的生成,从而导致持续性组织炎症。此外,滤泡树突状细胞(FDC)通过 CD21 途径摄取和储存自身抗原,并激活 TLR7 依赖性的 IFN-I 产生,从而促进狼疮模型下的后续 GC 反应及致病性自身抗体的生成。浆细胞样树突状细胞(pDC)作为 IFN-I 的主要产生细胞,对于宿主的抗病毒免疫反应及自身免疫的调控具有重要作用。pDC 的过度激活及随之而来的 IFN-I 过量生成,成为 SLE 发病的重要因素。此外,pDC 通过分泌 IFN- α 和与 CD40 结合,能够促进未成熟 B 细胞向释放白细胞介素-10 (IL-10)的调节性 B 细胞(CD24⁺CD38^{hi}Breg)转化。CD24⁺CD38^{hi} Breg 细胞能够释放 IL-10,从而抑制 pDC 的 IFN-I 产生,形成调节性反馈机制,其失衡被认为是 SLE 发病机制的关键所在[7]。研究显示, SLE 患者的循环浆细胞样树突细胞(pDCs)和 cDCs 中,抑制性分子免疫球蛋白样转录物(ILT)3 和 ILT4 的表达水平明显下降,这对 DCs 的耐受性具有重要影响。同时,白细胞相关免疫球蛋白样受体 1 (LAIR-1 或 CD33)作为补体 C1q 的受体,其相互作用可抑制 DCs 的分化与活化。在青少年 SLE 患者的浆细胞样树突细胞中, LAIR-1 的表达显著降低,提示其免疫调节功能的丧失[8]。

2.5. 嗜碱性粒细胞

嗜碱性粒细胞是血液中最小的免疫细胞类型,它们能够通过依赖或非依赖免疫球蛋白 E (IgE)机制激活自身,从而产生 Th2 细胞相关的细胞因子,例如 IL-4 和 IL-6。在 SLE 的小鼠模型中,次级淋巴器官(SLO)内聚集的嗜碱性粒细胞通过主要组织相容性复合体(MHC)-II 及 B 细胞活化因子(BAFF)的膜结合形式,参与 B 细胞及 T 细胞的相互作用,从而推动 SLE 的病理进展。此外 IgE 自体抗体(IgE auto Abs)的存在可引起嗜碱性粒细胞的激活,而这些嗜碱性粒细胞又通过正反馈机制促进 B 细胞产生自体抗体。嗜碱性粒细胞参与自身反应性 B 细胞和 T 细胞的抗体生成,诱导炎症反应[3]。

2.6. 补体成分异常

在 SLE 发病初期,C1q 和 C3 在经典补体途径中发挥传统作用,负责清除 IC 和 AC,这一过程对 SLE 具有一定的保护效应。具体而言,C1q 能够直接结合 AC,从而促进其清除。随着病情进展。当耐受性受到破坏时,经典补体途径的激活和 C3b 的沉积可以间接助力 IC 的清除,同时通过非补体依赖的方式增强对 IC 及 AC 的吞噬作用,调节适应性免疫反应[9]。研究发现, SLE 患者的脑血管中可见 C1q、C4d 和 C5b-9 的沉积。C1q 的遗传缺陷可能促使 SLE 病情的加重。此外,C1q 通过作用于浆细胞样树突状细胞,抑制 INF- α 的生成,这种机制与 SLE 相关的血管性神经病变有密切关联[10]。

2.7. Toll 样受体

Toll 样受体(TLR)是一类能识别病原体模式的受体,能够感知保守的微生物成分。TLR 在先天免疫反

应及适应性免疫的发展中发挥重要作用。在 SLE 疾病进展中, TLR7、TLR9 与浆细胞样树突状细胞(pDC)所产生的 IFN 密切相关。此外, TLR 在 B 细胞中的表达同样显著, 且对其功能具有重要影响。B 细胞内在的 TLR7 信号传导可促进自发性发育中心(Spt-GC)的形成及自身抗体的生成增加[11]。在正常生理状态下, TLR7 的信号传导受到 TLR9 的抑制作用, 从而使 TLR9 成为保护个体减缓 SLE 进展的重要因子。这进一步表明, TLR9 在 SLE 发展过程中发挥着相互矛盾的作用[12]。研究表明: SLE 中双阴性(DN)细胞的扩增是由缺乏 FCRL4 的 CXCR5-CD21-CD11c+亚群(DN2)引起的, DN2 细胞表达较多的 TLR7, 这与活动性 SLE 中效应 B 细胞的扩增有关[13]。

2.8. 干扰素

I 型 IFN 是 SLE 的主要致病因素。I 型 IFN 通路中的功能获得性遗传变异与疾病风险相关。pDC 可产生 IFN- α 分子, 是产 IFN- α 的最主要细胞来源。I 型 IFN 与 I 型 IFN 受体(IFNAR)结合后放大下游炎症信号, 血清中 I 型 IFN 水平的升高与疾病活动度的加重以及复发风险的增加之间存在关联[14]。IFN 分为 I 型、II 型或 III 型, 研究证明: 患有活动性疾病的 SLE 患者的循环 I 型、II 型和 III 型 IFN 水平均有升高, 并且不同的器官受累似乎与不同的 IFN 类型有关, 但仍需进一步探索[15]。

3. 获得免疫系统异常

3.1. T 细胞参与 SLE 发病的机制

T 细胞通过启动和维持炎症免疫反应参与 SLE 的发病机制。自身反应性 T 细胞释放促炎细胞因子并直接与免疫和非免疫细胞相互作用, 诱导 SLE 患者的组织损伤。

3.1.1. T 细胞的异常代谢

T 细胞中的糖酵解、氧化应激、脂肪酸和氨基酸代谢、mTOR 途径等代谢途径失调可导致 SLE 的发生。来自 SLE 患者的效应记忆 CD4⁺T 细胞表现出葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 的上调现象, 而 GLUT1 的过量表达可能与 T 细胞钙/钙调蛋白依赖型蛋白激酶 IV (CaMK4) 的调控有关。CaMK4 通过激活糖酵解的限速酶丙酮酸激酶 M2 (PKM2) 来促进糖酵解, 从而在 SLE 的病理机制中发挥作用。SLE 中由氧化应激引起的高水平细胞凋亡会将凋亡小体暴露于抗原呈递细胞(APC), 从而激活先天性和适应性免疫反应。研究发现 SLE 患者脂肪酸代谢过程中, 抑制鞘糖脂(GSL)的合成能够显著降低 SLE 患者体内抗 dsDNA 抗体的生成, 并在体外条件下抑制 T 细胞的活化。胆固醇对 CD8⁺T 细胞的正常功能以及 T 细胞受体(TCR)信号传导的调节至关重要。血清中犬尿氨酸浓度升高且色氨酸水平降低被证实与 SLE 患者的神经系统表现存在关联。此外, SLE 患者中吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)的表达上调, 暗示该酶介导的代谢通路可能在调控 SLE 的免疫反应方面发挥重要作用。

mTOR 信号通路整合营养与免疫信号, 在 SLE 的 T 细胞代谢重编程中居于核心地位。mTOR 以 mTORC1 (含 Raptor 亚基)和 mTORC2 (含 Rictor 亚基)两种复合体形式存在, 二者在 T 细胞中分工协作[16]。在正常生理状态下, mTORC1 受营养与免疫信号的双重调控: 氨基酸经 Rag GTPase 复合体激活溶酶体表面的 mTORC1, 葡萄糖信号则经 AMPK-TSC1/2 轴对其负向制动, 胰岛素/IGF-1 等生长因子通过 PI3K-Akt-TSC1/2 通路正向激活[17]。然而在 SLE 患者 T 细胞中, 上述调控机制发生两处关键损伤: 其一, CaMK4 异常激活后磷酸化 TSC2 (Thr1462 位点), 解除了 TSC1/2 对 mTORC1 的抑制; 其二, 线粒体功能障碍导致 ATP/AMP 比值下降, 本应激活 AMPK 制动 mTORC1, 但该负反馈通路受损失效。两者共同导致 mTORC1 与免疫激活信号(TCR、IL-2 等)发生异常整合, 处于持续过度活化状态[18]。mTORC1 的持续活化在 T 细胞分化层面引发多重失衡。一方面, mTORC1 磷酸化 S6K1 后经 IRS-1 负反馈抑制 Akt, 削弱 Foxp3 表达, 阻碍 Treg 细胞发育; 另一方面, mTORC1 促进 ROR γ t 蛋白翻译并抑制其降解, 驱动

幼稚 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化; mTORC2 则独立地通过 Akt (Ser473 磷酸化)-SGK1-Foxo1/3a 轴促进 Th1 极化, 并影响 Treg 分化所必需的 Foxp3 表达。与此同时, mTORC1 激活线粒体生物合成, 同时上调 HIF-1 α 驱动糖酵解, 加剧线粒体超极化与活性氧(ROS)过量生成, 形成氧化应激与 mTOR 激活的正反馈循环 [19]。上述改变最终导致 Th17/Treg 比例失衡及效应 T 细胞的持续扩增, 推动 SLE 炎症进展。

3.1.2. T 细胞表型改变

T 细胞展现出显著的异质性, 其中 CD4⁺辅助性 T 细胞和 CD8⁺细胞毒性 T 细胞占据主要比例。在 SLE 中, CD4⁺ T 细胞被认为是自身抗体反应的主力军, 活化后的 CD4⁺ T 细胞常常浸润至受损害的器官(如肾脏和皮肤), 并引发组织损伤。CD8⁺ T 细胞的细胞毒性功能降低则使狼疮患者面临更高的感染风险 [20]。

3.1.3. 不同的 T 细胞亚群在 SLE 的发展中发挥作用

研究证明: 参与 SLE 发病机制的滤泡辅助性 T 细胞(Tfh)、Th17、调节性 T 细胞(Treg)和 $\gamma\delta$ T 细胞。Tfh 细胞在 GC 反应中起关键作用, 并通过产生 IL-21 促进 B 细胞和 T 细胞分化、增殖和抗体生成。SLE 患者的抗 dsDNA 抗体水平与循环滤泡调节性 T 细胞 cTfh 细胞的速率之间存在直接相关性。Th17 细胞是 T 细胞的一种亚型, 通过产生 IL-17 促炎细胞因子来促进 SLE 的发病机制, IL-17 促炎细胞因子可以改变体液和细胞免疫反应。Treg 细胞具有免疫调节作用, 其不适当的活性可能导致 SLE, SLE 患者的 CD4⁺ CD25^{hi} Treg 细胞耗竭会导致疾病恶化。 $\gamma\delta$ T 细胞是 T 细胞的一种亚型, 可产生一组 Th1/Th2 细胞因子, 如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 和 IL-4, 参与 SLE 发病机制, $\gamma\delta$ T 细胞具有免疫调节功能, 数目与疾病活动度呈负相关 [3]。

3.2. B 细胞与 SLE 发病

B 细胞过度增殖、活化从而产生大量的多种自身抗体是 SLE 发病至关重要的环节和显著特征, 也是造成全身多脏器损害的病理基础。包括过表达的 BAFF、B 细胞活化的异常信号通路、B 细胞铁死亡以及 Breg 中的免疫代谢调节的改变, 都会导致 B 细胞功能异常和 SLE 的发展。

3.2.1. 细胞因子异常

BAFF, 也称为 BLyS (B 淋巴细胞刺激剂)和 TNFSF13B, 是肿瘤坏死因子(TNF)家族的一种细胞因子。多种细胞因子过表达驱动 SLE 中 B 细胞异常。BAFF/BLyS 及其受体(BAFF-R, BCMA, TACI)水平升高, 促进 B 细胞存活与成熟 [21]。除 BAFF 外, B 细胞还受到白细胞介素(IL)-6、IL-21 和 IFN 等细胞因子的刺激 [22]。IL-6 驱动 B 细胞终末分化并促进 TFH 及 GC 形成, 且 SLE 患者 B 细胞自身分泌 IL-6, 形成正反馈加重炎症。此外, IL-21 是一种由激活的辅助性 T 细胞产生的细胞因子, 其对浆细胞的增殖和分化, 以及免疫球蛋白的合成具有显著的促进作用, 在 SLE 的发病机制中具有重要的作用。当来自 SLE 患者的 B 淋巴细胞在自体 CD3⁺ T 淋巴细胞和 IL-21 的刺激下时, IgG 的产生显著增强 [23]。

3.2.2. B 细胞活化的异常信号通路

异常的 B 细胞活化与 SLE 的发病机制密切相关, B 细胞受体(BCR)通路失调是参与异常 B 细胞活化的常见和主要因素。BCR 信号转导过程受到异常调节, 就会发生免疫缺陷、超敏反应、自身免疫性疾病和肿瘤生长等病理性免疫反应。研究表明, 在 SLE 患者的 B 细胞中, BCR 信号通路内的 VAV2 和 PLC- γ 2 的转录水平显著上升。除了 BCR 信号通路的改变, SLE 患者存在大量自身抗体的 IgG 亚型, 其中, IgG-B 细胞受体通过其保守的细胞质尾部(mIgG-tail)大幅增强了记忆 IgG 抗体的反应能力, 参与到 SLE 炎症进程中 [24]。

3.2.3. B 细胞铁死亡

研究发现,铁死亡是一种依赖铁的新型细胞死亡方式,该过程是由脂质过氧化物和 ROS 自由基的显著积聚所引发的。铁死亡不仅能够影响免疫细胞的数量及其功能,还会引发对已经经历铁死亡的细胞的免疫识别,进而引起特异性免疫反应或炎症级联反应。充足的铁元素对于 B 细胞的末端分化及抗体生成至关重要。以铁过载和脂质 ROS 的生成为特点的铁死亡,可能通过调节 B 细胞的稳态与分化过程,在 SLE 的发病机制中发挥促进作用[25]。

3.2.4. 双阴性 B 细胞

研究表明, DNB 细胞在 SLE 患者中显著扩增,尤其是 DN2 亚群,其通过产生多种自身抗体和促炎细胞因子,参与免疫复合物形成和靶器官损伤,从而推动疾病进展。DNB 细胞与 SLE 疾病活动度呈正相关,尤其在狼疮性肾炎(LN)患者中,其水平与尿蛋白排泄量显著相关。然而, DNB 细胞的起源、异质性及其与其他免疫细胞的相互作用仍需进一步研究,以推动精准治疗的发展[26]。

4. 信号传导通路机制

4.1. 程序性细胞死亡通路

越来越多的证据表明程序性细胞死亡在 SLE 发病机制中的重要作用。在细胞凋亡过程中,若清除机制出现缺陷,累积的 AC 将可能引发继发性坏死。诸如坏死性凋亡、焦亡及自噬等机制,在焦亡(Pyroptosis)方面, NLRP3 炎性小体的激活分为两步:第一步(启动信号)由 NF- κ B 依赖性转录上调 NLRP3 和 pro-IL-1 β ;第二步(活化信号)由细胞内危险信号(如尿酸单钠晶体、线粒体 ROS、胞外 ATP)触发 NLRP3 寡聚化,招募 ASC 接头蛋白,进一步激活 pro-Caspase-1 自剪接为活性 Caspase-1。活性 Caspase-1 一方面切割 Gasdermin D (GSDMD) N 端结构域,后者在质膜上形成直径约 10~20 nm 的孔道,导致细胞渗透性肿胀和质膜破裂;另一方面将 IL-1 β 和 IL-18 成熟化并经上述孔道分泌至胞外[27]。SLE 患者中,血清尿酸水平升高和 NETs 所携带的氧化线粒体 DNA 可持续触发 NLRP3 激活,导致 IL-1 β /IL-18 过量释放,进而促进 Th17 分化、抑制 Treg 功能,形成“焦亡-炎症”正反馈循环[28]。在坏死性凋亡(Necroptosis)方面,当 Caspase-8 活性受抑时, TNF- α /TNFR1 信号转而激活 RIPK1,后者招募并磷酸化 RIPK3, RIPK3 进而磷酸化混合系激酶结构域样蛋白(MLKL)的 T357/S358 位点;磷酸化 MLKL 寡聚化后向质膜转位,与磷脂酰肌醇磷酸结合并在膜上穿孔,导致 DAMP (HMGB1、IL-33、线粒体 DNA)大量释放[29],激活 cGAS-STING 通路并放大 I 型 IFN 信号。SLE 患者外周血 RIPK3 表达升高、磷酸化 MLKL 水平增加,且与疾病活动度正相关[30]。在自噬(Autophagy)方面, mTORC1 激活可磷酸化 ULK1 (Ser757 位点)抑制自噬起始,而 AMPK 则磷酸化 ULK1 (Ser317/Ser777 位点)促进自噬。SLE T 细胞中, mTORC1 持续激活与线粒体自噬(Mitophagy)受损并存——选择性自噬受体 p62/SQSTM1 和 NDP52 介导的线粒体自噬通量受损,导致受损线粒体 DNA 不能及时降解,持续激活 cGAS-STING 和 TLR9 通路,加剧自身免疫[31]。

4.2. 异常 STAT 信号转导

JAK/STAT 信号通路在多种细胞类型中发挥着介导细胞增殖、分化、活化、成熟、迁移及存活的作用。STAT 蛋白作为 DNA 结合蛋白,是 IFN 依赖基因表达的重要成分[32]。研究显示,在 SLE 患者的 T 细胞和 B 细胞中, STAT1 的转录产物及其总蛋白水平均显著上升,表明 STAT1 信号通路增强了对 IFN 反应的启动机制。此外, STAT3 在 Th17 细胞分化、滤泡性 T 辅助细胞及 B 细胞功能中具有重要作用。STAT5B 被认为是调控人类 Treg 发育和功能的关键因素。而在 SLE 患者的 T 细胞内,磷酸化 STAT5 与 STAT3 之间的不平衡可能与 IL-10 的表达异常密切相关[33]。

5. 除免疫系统异常外，近年研究揭示了多种新型机制参与 SLE 发病

5.1. 外泌体

外泌体是携带多种蛋白质、脂质和遗传物质的细胞外囊泡，其表面富含肽-MHC 复合物及自体抗原，这一特性有助于在体内循环中维持细长的细胞刺激和细胞记忆。SLE 患者外泌体携带高密度的 MHC/肽复合物及补体成分(C1q, C3 等)，能有效激活免疫细胞，诱导 BlyS、IFN- α 等促炎因子产生，与疾病活动性正相关[34]。研究表明，间充质干细胞(MSC)具备强大的自我更新和多向分化能力，而由 MSC 衍生的外泌体(MSC-Exos)在治疗自身免疫性疾病时可以起到修复受损组织、调节免疫反应及发挥抗炎效果。通过分析 SLE 患者尿液中的外泌体，某些 miRNA 水平可用于 LN 的诊断，并可作为早期纤维化和 LN 治疗需求的预测指标[35]。

5.2. 线粒体

线粒体 DNA 是自身抗原的关键来源之一，能够被自身抗体识别，并以免疫复合体的形式在组织中沉积，进而引发炎症反应。SLE 患者中，受损的线粒体释放的线粒体 DNA (mtDNA)，因其未甲基化 CpG 序列，可激活 TLR9 引发炎症。此外，血小板释放的线粒体及线粒体 RNA 亦是 SLE 患者自身抗原的主要来源。在 SLE T 细胞中，线粒体呈现超极化状态，导致 ATP 耗竭和氧化应激增加，使 T 细胞易发生坏死[36]。

5.3. 表观遗传修饰

表观遗传调控机制，包括 DNA 甲基化、microRNA (miRNA)表达及组蛋白修饰，已被证实与自身免疫性疾病的发病过程存在关联。研究显示，miR-125a 可靶向 Kruppel 样因子 13 (KLF13)，从而影响激活调节、正常 T 细胞的表达以及 RANTES 的分泌。miR-125a 在 SLE 相关的 T 细胞中的表达显著降低。此外，SLE 患者的 CD4⁺ T 细胞、B 细胞、粒细胞及单核细胞中，IFN 相关基因表现出 DNA 低甲基化现象[37]。异常的组蛋白修饰现象在 SLE 的发病过程中同样普遍存在，关键致病基因如 IL17A、RFX1 等组蛋白修饰变化能够显著影响淋巴细胞的增殖、分化及免疫炎症因子的合成。此外，调节 SLE 炎症的单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞，同样显示出表观遗传修饰异常，尤其是在 I 型 IFN 调控相关基因中更为显著[38]。

5.4. 肠道菌群与 SLE 发病

近年来越来越多的证据提示肠道微生物 SLE 的发病中起重要作用。短链脂肪酸(SCFAs)产生菌(如拟杆菌属、罗斯伯里菌属)通过分泌丁酸盐抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)，促进 Foxp3⁺Treg 细胞分化；SLE 患者肠道中上述菌群丰度下降，导致 SCFAs 不足，Treg/Th17 比例失衡，导致炎症加剧[39]。乳酸菌通过竞争性占据肠道黏膜表面抑制致病菌定植，同时分泌乳酸降低局部 pH 值，并经 TLR2/TLR4 非依赖性途径激活肠道上皮细胞分泌 IL-10，维持黏膜免疫耐受；SLE 患者乳酸菌丰度减少与肠道通透性增加相关，后者导致细菌脂多糖(LPS)和肽聚糖(PGN)入血，经 TLR4/TLR2 激活单核细胞和 pDC，放大 I 型 IFN 信号[40]。鸡肠杆菌可从肠道易位至肝脏和淋巴结，其鞭毛蛋白与宿主 Ro60 自身抗原存在分子模拟，诱导抗核抗体产生；针对该菌的 IgG 滴度已被证实与抗 dsDNA 和抗 Sm 抗体水平正相关，提示分子模拟是菌群触发 SLE 自身免疫的重要机制之一[41]。色氨酸代谢是菌群参与 SLE 免疫调控的重要途径：拟杆菌属和产气柯林斯菌可将色氨酸转化为吲哚及其衍生物，后者作为芳香烃受体(AhR)配体激活 AhR-CYP1A1 通路，调控 Th17/Treg 平衡；SLE 患者色氨酸代谢向犬尿氨酸通路偏移，不仅削弱 AhR 依赖的免疫耐受，还通过犬尿氨酸-NMDA 受体激活途径影响 SLE 神经精神症状[42]。

5.5. 环境因素与 SLE 发病

环境因素的暴露,如紫外线 B (UV-B)辐射、二氧化硅、烟草烟雾、口服避孕药、病原感染及毒素等,是 SLE 发病因素。UV-B 辐射的暴露还会诱导 ROS 的生成,增加促炎细胞因子的分泌,SLE 患者在遭受 UV-B 光照射后,存在线粒体 ROS 的形成和线粒体损伤,导致氧化 Dna 的释放,进而促进 Z-Dna 构象,并进一步激活 cgaS-Sting-tBK1-iRF3 通路,促进 I 型干扰素分泌,这又导致了 ZBP1 的增加,从而形成炎症的恶性循环[43],SLE 患者在遭受 UV-B 光照射后,常出现 DNA 的低甲基化现象和 DNA 甲基转移酶-1 (DNMT1) mRNA 表达的减弱,这进一步导致自身反应性和自身抗体的产生。此外,香烟烟雾被证明能够损害 T 细胞、NK 细胞的功能,抑制免疫反应。其产生的自由基可以与 DNA 相互作用并导致表观遗传变化和突变。有研究表明增加雌激素活性可能通过增加 I 型 IFN 的产生、通过产生抗 dsDNA 抗体延长自身反应性 B 细胞的存活、Treg 淋巴细胞失调、TLR 通路的调节和树突状细胞的发育来促进 SLE 的发生。同时,病原微生物的遗传信息作为 IFN- α 刺激剂,可以激活 NF- κ B 信号通路,从而促使免疫系统生成自身抗体。在 SLE 的发病机制中,几种病毒,包括 Epstein-Barr 病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、细小病毒 B19、人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)以及乙型肝炎病毒,均发挥着重要作用[44]。

6. 小结与展望

SLE 是由遗传易感性、免疫失调、表观遗传重编程及环境暴露多维度交互驱动的异质性自身免疫疾病。本文系统梳理了其发病机制的研究进展:固有免疫层面,单核-巨噬细胞清除缺陷、pDC 介导的 I 型 IFN 持续产生及 NETs 异常释放构成自身免疫激活的始动环节;获得性免疫层面,mTOR 通路异常整合驱动 Th17/Treg 失衡,B 细胞过度活化与自身抗体大量产生造成多脏器损伤;在新型机制层面,焦亡、坏死性凋亡与自噬通过释放 DAMP 持续激活 cGAS-STING 通路形成炎症放大网络,肠道菌群失调经 SCFAs 减少、分子模拟及色氨酸代谢紊乱等途径深度参与免疫调控。上述机制通过 I 型 IFN 信号、NF- κ B 通路及代谢-免疫轴相互交织,共同构成 SLE 复杂的多层次发病网络。未来研究需重点关注以下方向:基因组与转录组联合可区分 IFN-high 与 IFN-low 亚型,代谢组与蛋白质组整合可识别狼疮性肾炎的早期预警标志物;系统推进 mTOR 双靶点抑制剂、RIPK1/3 抑制剂、GSDMD 抑制剂等新型干预靶点从基础到临床的转化验证。此外,人工智能的合理应用将为 SLE 研究提供新的方法论支撑——机器学习可整合多组学数据实现患者精准分型,深度学习已被初步用于狼疮性肾炎肾活检病理的自动定量评分并展现出良好性能[45],但模型的可解释性与跨中心泛化能力仍需进一步验证。在患者管理层面,靶向菌群的饮食干预、低盐饮食及益生菌补充等非药物手段亦值得关注。综上,在多机制整合认知与多维精准干预协同的框架下,SLE 的治疗有望从“经验性控制”迈向“机制驱动精准缓解”。

基金项目

东莞市滨海湾中心医院英才项目(编号 2022002)。

参考文献

- [1] Ma, C., Xia, Y., Yang, Q. and Zhao, Y. (2019) The Contribution of Macrophages to Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology*, **207**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.06.009>
- [2] Park, Y.W., Kee, S.J., Cho, Y.N., Lee, E., Lee, H., Kim, E., et al. (2009) Impaired Differentiation and Cytotoxicity of Natural Killer Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, **60**, 1753-1763. <https://doi.org/10.1002/art.24556>
- [3] Bolouri, N., Akhtari, M., Farhadi, E., Mansouri, R., Faezi, S.T., Jamshidi, A., et al. (2022) Role of the Innate and Adaptive Immune Responses in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Inflammation Research*, **71**, 537-554. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01554-6>
- [4] Reshetnyak, T. and Nurbaeva, K. (2023) The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of

- Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 13581. <https://doi.org/10.3390/ijms241713581>
- [5] Mistry, P., Nakabo, S., O'Neil, L., Goel, R.R., Jiang, K., Carmona-Rivera, C., *et al.* (2019) Transcriptomic, Epigenetic, and Functional Analyses Implicate Neutrophil Diversity in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **116**, 25222-25228. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908576116>
- [6] Fresneda Alarcon, M., McLaren, Z. and Wright, H.L. (2021) Neutrophils in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Same Foe Different M.O. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 649693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649693>
- [7] Liu, J., Zhang, X. and Cao, X. (2022) Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus: From Pathogenesis to Therapeutic Applications. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102856. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102856>
- [8] Kaewraemruaen, C., Ritprajak, P. and Hirankarn, N. (2020) Dendritic Cells as Key Players in Systemic Lupus Erythematosus. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, **38**, 225-232.
- [9] Pickering, M.C. and Botto, M. (2024) Canonical and Noncanonical Functions of Complement in Systemic Lupus Erythematosus. *European Journal of Immunology*, **54**, e2350918. <https://doi.org/10.1002/eji.202350918>
- [10] Fukami, Y., Koike, H., Iijima, M., Mouri, N., Nishi, R. and Katsuno, M. (2022) Role of Complement Components in Vasculitic Neuropathy Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *Muscle & Nerve*, **66**, 175-182. <https://doi.org/10.1002/mus.27636>
- [11] Wen, L., Zhang, B., Wu, X., Liu, R., Fan, H., Han, L., *et al.* (2023) Toll-Like Receptors 7 and 9 Regulate the Proliferation and Differentiation of B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1093208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1093208>
- [12] Fillatreau, S., Manfroi, B. and Dörner, T. (2020) Toll-Like Receptor Signalling in B Cells during Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 98-108. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00544-4>
- [13] Jenks, S.A., Cashman, K.S., Zumaquero, E., Marigorta, U.M., Patel, A.V., Wang, X., *et al.* (2018) Distinct Effector B Cells Induced by Unregulated Toll-Like Receptor 7 Contribute to Pathogenic Responses in Systemic Lupus Erythematosus. *Immunity*, **49**, 725-739.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.015>
- [14] Postal, M., Vivaldo, J.F., Fernandez-Ruiz, R., Paredes, J.L., Appenzeller, S. and Niewold, T.B. (2020) Type I Interferon in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Opinion in Immunology*, **67**, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.10.014>
- [15] Sim, T.M., Ong, S.J., Mak, A. and Tay, S.H. (2022) Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms23052505>
- [16] Perl, A. (2015) mTOR Activation Is a Biomarker and a Central Pathway to Autoimmune Disorders, Cancer, Obesity, and Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1346**, 33-44. <https://doi.org/10.1111/nyas.12756>
- [17] Paredes, J.L., Fernandez-Ruiz, R. and Niewold, T.B. (2021) T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **47**, 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.005>
- [18] Perl, A. (2015) Activation of mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) in Rheumatic Diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, **12**, 169-182. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.172>
- [19] Leishangthem, B.D., Sharma, A. and Bhatnagar, A. (2015) Role of Altered Mitochondria Functions in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **25**, 272-281. <https://doi.org/10.1177/0961203315605370>
- [20] Li, H., Boulougoura, A., Endo, Y. and Tsokos, G.C. (2022) Abnormalities of T Cells in Systemic Lupus Erythematosus: New Insights in Pathogenesis and Therapeutic Strategies. *Journal of Autoimmunity*, **132**, Article ID: 102870. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2022.102870>
- [21] Möckel, T., Basta, F., Weinmann-Menke, J. and Schwarting, A. (2021) B Cell Activating Factor (BAFF): Structure, Functions, Autoimmunity and Clinical Implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102736. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102736>
- [22] Parodis, I., Stockfelt, M. and Sjöwall, C. (2020) B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article No. 316. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00316>
- [23] Yap, D.Y.H. and Chan, T.M. (2019) B Cell Abnormalities in Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis—Role in Pathogenesis and Effect of Immunosuppressive Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 6231. <https://doi.org/10.3390/ijms20246231>
- [24] Kang, N., Liu, X., You, X., Sun, W., Haneef, K., Sun, X., *et al.* (2022) Aberrant B-Cell Activation in Systemic Lupus Erythematosus. *Kidney Diseases*, **8**, 437-445. <https://doi.org/10.1159/000527213>
- [25] Chen, Q., Xiang, M., Gao, Z., Lv, F., Sun, Z., Wang, Y., *et al.* (2023) The Role of B-Cell Ferroptosis in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology*, **256**, Article ID: 109778.

- <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109778>
- [26] Qiu, X., Wen, R., Wu, F., *et al.* (2025) The Role of Double-Negative B Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, **24**, Article ID: 103821.
- [27] He, W., Wan, H., Hu, L., Chen, P., Wang, X., Huang, Z., *et al.* (2015) Gasdermin D Is an Executor of Pyroptosis and Required for Interleukin-1 β Secretion. *Cell Research*, **25**, 1285-1298. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.139>
- [28] Kahlenberg, J.M., Thacker, S.G., Berthier, C.C., Cohen, C.D., Kretzler, M. and Kaplan, M.J. (2011) Inflammasome Activation of IL-18 Results in Endothelial Progenitor Cell Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, **187**, 6143-6156. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101284>
- [29] Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Agostinis, P., *et al.* (2018) Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 486-541. <https://doi.org/10.1038/s41418-017-0012-4>
- [30] Liang, X., Chen, Y., Zhang, L., Jiang, F., Wang, W., Ye, Z., *et al.* (2014) Necroptosis, a Novel Form of Caspase-Independent Cell Death, Contributes to Renal Epithelial Cell Damage in an ATP-Depleted Renal Ischemia Model. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 719-724. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2234>
- [31] Caielli, S., Athale, S., Domic, B., Murat, E., Chandra, M., Banchereau, R., *et al.* (2016) Oxidized Mitochondrial Nucleoids Released by Neutrophils Drive Type I Interferon Production in Human Lupus. *Journal of Experimental Medicine*, **213**, 697-713. <https://doi.org/10.1084/jem.20151876>
- [32] Nakayamada, S. and Tanaka, Y. (2022) Pathological Relevance and Treatment Perspective of JAK Targeting in Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, **18**, 245-252. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2022.2040988>
- [33] Goropevšek, A., Holcar, M. and Avčin, T. (2016) The Role of STAT Signaling Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, **52**, 164-181. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8550-y>
- [34] Shen, J., Zhang, M. and Peng, M. (2022) Progress of Exosome Research in Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine: X*, **4**, Article ID: 100066.
- [35] Fei, Y., Liu, Q., Peng, N., Yang, G., Shen, Z., Hong, P., *et al.* (2022) Exosomes as Crucial Players in Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Immunology Research*, **2022**, Article ID: 8286498. <https://doi.org/10.1155/2022/8286498>
- [36] Chen, P. and Tsokos, G.C. (2022) Mitochondria in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, **24**, 88-95. <https://doi.org/10.1007/s11926-022-01063-9>
- [37] Araki, Y. and Mimura, T. (2024) Epigenetic Dysregulation in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 1019. <https://doi.org/10.3390/ijms25021019>
- [38] Zhou, H., Luo, Q., Sui, H., Du, X., Zhao, Y., Liu, L., *et al.* (2024) Recent Advances in the Involvement of Epigenetics in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology*, **258**, Article ID: 109857. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109857>
- [39] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- [40] Means, T.K., Latz, E., Hayashi, F., Murali, M.R., Golenbock, D.T. and Luster, A.D. (2005) Human Lupus Autoantibody-DNA Complexes Activate DCs through Cooperation of CD32 and TLR9. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 407-417. <https://doi.org/10.1172/jci23025>
- [41] Manfredo Vieira, S., Hiltensperger, M., Kumar, V., *et al.* (2018) Translocation of a Gut Pathobiont Drives Autoimmunity in Mice and Humans. *Science*, **359**, 1156-1161.
- [42] Pertovaara, M., Hasan, T., Raitala, A., Oja, S.S., Yli-Kerttula, U., Korpela, M., *et al.* (2007) Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity Is Increased in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Predicts Disease Activation in the Sunny Season. *Clinical and Experimental Immunology*, **150**, 274-278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03480.x>
- [43] Klein, B., Reynolds, M.B., Xu, B., Gharaee-Kermani, M., Gao, Y., Berthier, C.C., *et al.* (2025) Epidermal ZBP1 Stabilizes Mitochondrial Z-DNA to Drive UV-Induced IFN Signaling in Autoimmune Photosensitivity. *Science Immunology*, **10**, ead01710. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.ado1710>
- [44] Sutanto, H. and Yuliasih, Y. (2023) Disentangling the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: Close Ties between Immunological, Genetic and Environmental Factors. *Medicina*, **59**, Article No. 1033. <https://doi.org/10.3390/medicina59061033>
- [45] Zheng, Z., Zhang, X., Ding, J., Zhang, D., Cui, J., Fu, X., *et al.* (2021) Deep Learning-Based Artificial Intelligence System for Automatic Assessment of Glomerular Pathological Findings in Lupus Nephritis. *Diagnostics*, **11**, Article No. 1983. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111983>