

I型干扰素与系统性红斑狼疮

张向阳¹, 姜承瑞^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院风湿免疫科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年2月28日; 录用日期: 2025年3月21日; 发布日期: 2025年3月28日

摘要

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性全身性异质性自身免疫性疾病,其特点是由于免疫系统的失调(包括先天免疫和适应性免疫)、细胞因子上调、补体激活、致病性自身抗体的产生和免疫复合物的沉积,最终导致机体的单个或多个器官先后或同时受损。SLE发病机制错综复杂,临床表现、病程进展及严重程度多样化,这给诊断和治疗均带来一定的挑战。目前干扰素作为SLE发病机制的关键细胞因子已普遍达成共识,干扰素的过量产生不仅发生在已确诊的SLE患者中,还出现在无症状的临床前自身免疫阶段,以此引发了人们对干扰素在SLE信号传导通路及临床应用的极大兴趣和深入研究。所以,明确干扰素的产生、功能及异常免疫调节对SLE的诊治具有深远的意义。在本文中,我们将对有关I型干扰素(IFN-I)在SLE中的产生来源、基因表达、作用机制、临床影响、检测方法及应用展开综述,目的是阐明SLE中I型干扰素的发病机制及治疗进展,希望未来靶向I型干扰素制剂能够为SLE患者带来更行之有效的治疗。

关键词

系统性红斑狼疮, I型干扰素, IFN- α , 靶向I型IFN

Type I Interferons and Systemic Lupus Erythematosus

Xiangyang Zhang¹, Chengrui Jiang^{2*}

¹Clinical Medicine College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Rheumatology and Immunology, First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

Received: Feb. 28th, 2025; accepted: Mar. 21st, 2025; published: Mar. 28th, 2025

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, heterogeneous autoimmune disease characterized

*通讯作者。

文章引用: 张向阳, 姜承瑞. I型干扰素与系统性红斑狼疮[J]. 医学诊断, 2025, 15(2): 140-147.

DOI: 10.12677/md.2025.152019

by dysregulation of the immune system (including innate and adaptive immunity), cytokine upregulation, complement activation, production of pathogenic autoantibodies, and deposition of immune complexes. Eventually, one or more organs of the body are damaged successively or simultaneously. The pathogenesis of SLE is complex, and the clinical manifestations, course progression and severity of SLE are diverse, which brings certain challenges to diagnosis and treatment. At present, interferon has been widely recognized as a key cytokine in the pathogenesis of SLE. The excessive production of interferon not only occurs in diagnosed SLE patients, but also appears in the asymptomatic preclinical autoimmune stage, which has triggered great interest and in-depth research on the signal pathway and clinical application of interferon in SLE. Therefore, understanding the production, function and abnormal immune regulation of interferon has far-reaching significance for the diagnosis and treatment of SLE. In this paper, we will review the generation source, gene expression, mechanism of action, clinical impact, detection methods and therapeutic application of type I interferon (IFN-I) in SLE, with the purpose of clarifying the pathogenesis and treatment progress of type I interferon in SLE, hoping that targeted type I interferon preparations can bring more effective treatment for SLE patients in the future.

Keywords

Systemic Lupus Erythematosus, Type I Interferon, IFN- α , Targeting Type I IFN

Copyright © 2025 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. 前言

系统性红斑狼疮(SLE)是一种慢性自身免疫性弥漫性结缔组织病,累及皮肤黏膜、肾脏、关节、肌肉、神经、血液等全身多种器官组织。其临床表现复杂多样且异质性高,实验室检查受限,缺乏有效的治疗方案。目前普遍认为 I 型干扰素作为 SLE 发病机制的中心环节,参与了疾病的发生与发展。因此,明确 I 型干扰素是如何参与 SLE 的信号传导通路以及靶向 I 型干扰素治疗药物的开发成为当下的研究热点之一。

2. 系统性红斑狼疮(SLE)

系统性红斑狼疮(SLE)是以自身免疫性炎症为典型特征的慢性全身性多系统疾病。好发于育龄期女性,女性发病年龄多为 15~40 岁,女:男约为 7~9:1。SLE 在发病机制上目前尚未完全阐明,涉及遗传、免疫和环境因素的复杂相互作用,包括自身免疫耐受性破坏、干扰素系统的激活、先天免疫失调、B 细胞和 T 细胞介导的适应性免疫反应异常以及全身炎症反应[1]。临床表现具有高度异质性,不同患者受累器官组合不同,损害程度轻重不一,同一患者的症状和体征也会随时间而变化[2]。常见的临床表现有发热、面颊部蝶形红斑、关节肿痛、脱发、口腔溃疡、狼疮肾炎和溶血性贫血等。在自然病程上表现为长期反复活动与缓解交替、慢性不可逆性进展。目前治疗方案通常是以羟氯喹为基础背景,依赖激素、多种免疫抑制剂及生物制剂抗免疫抑制治疗,以期达到病情缓解或至少降低疾病活动度和预防复发,不能根治[3]。令人沮丧的是,临床医生和患者对治疗的反应可能是变化不定的,难以统一治疗标准和预测治疗终点(SLE 疾病活动性指标) [2]。

3. 干扰素

干扰素(IFN)作为防御病毒感染的基本组成部分,最初是以“干扰”病毒复制的功能而命名[4]。它是

机体多种免疫细胞在病毒感染、应激、免疫、环境等多种因素共同刺激下产生的一组结构相近、功能类似的小分子可溶性糖蛋白, 具有抗病毒、调节免疫、抗炎、抗肿瘤等多种生理功能, 是人体重要的细胞因子[5]。在 SLE 患者中, 干扰素系统的过度激活引起了先天免疫和适应性免疫系统的失调、致病性自身抗体的大量产生以及免疫复合物沉积于多种器官组织, 最终导致机体全身多系统不同程度的损害。

3.1. 干扰素分型

目前已知在人类中的干扰素(IFN)分为三种类型: I 型干扰素(IFN-I), 是最大的家族, 包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ϵ 、IFN- ω 、IFN- κ 等 13 种亚型, 几乎在所有细胞类型中表达; II 型干扰素(IFN-II), IFN- γ 是唯一的成员; III 型干扰素(IFN-III), 包括 IFN- λ 1(白介素-29)、IFN- λ 2(IL28A)、IFN- λ 3(IL28B)和 IFN- λ 4(并非在所有人类中表达) [6]。IFN 属于 II 类细胞因子家族(还包括白细胞介素(IL)-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24 和 IL-26), 具有由 6 个 α -螺旋组成的保守结构[1]。多种干扰素在体内具有多效性、重叠性、拮抗性、协同性等多种生理特性, 形成了十分复杂的细胞因子调节网络, 共同参与 SLE 的发生与发展。

3.2. I 型干扰素的产生机制

3.2.1. SLE 临床前自身免疫阶段

自身免疫性结缔组织病, 包括系统性红斑狼疮, 是由无症状的临床前自身免疫逐渐进展而来[7]。在自身免疫的临床前阶段, I 型干扰素和自身免疫抗体的水平就已升高, 且发现靶器官中的非造血细胞是 I 型干扰素的直接来源, 如关节中的滑膜基质细胞、皮肤中的角质形成细胞、肾脏中的肾小管细胞、脑中的胶质细胞, 其中皮肤的角化细胞可以产生高水平的 IFN- κ [8]。关于 I 型干扰素活性与无症状自身抗体之间确定存在一定的相关性, 但尚不清楚二者是否各自独立产生、是否遵循固定的先后出场顺序[9]。针对 SLE 非造血组织产生干扰素的进一步研究有助于识别 SLE 的起始发病过程[7], 同时也为早期诊断和预防 SLE 带来了希望。

3.2.2. SLE 临床阶段

人体存在多种触发干扰素产生的因素, 包括病原微生物的入侵、免疫复合物的形成、中性粒细胞胞外陷阱(NETs)的出现、遗传风险的多样性等。

在感染方面, 病原体表面存在一类其所特有的较为保守的分子结构, 称为相关分子模式 PAMP (pathogen-associated molecular patterns), 如甘露糖、肽聚糖、脂多糖等, 这些分子可由宿主天然免疫细胞的模式识别受体(PRRs)特异性识别, 进而产生一系列的免疫反应。模式识别受体(PRRs)包括 Toll 样受体(TLRs)、维甲酸诱导基因 1 (rig-1)样受体(RLRs)和核苷酸寡聚结构域样受体(NLRs) [4], 其中 Toll 样受体(TLRs)是主要的 PRRs, 且 TLR7 和 TLR9 的激活是触发 I 型 IFN 产生的核心环节[10]。该过程既是免疫应答的启动环节, 也是病原微生物的致病基础。目前还不确定导致 SLE 的具体细菌或病毒类型。有研究发现, 肠道菌群可能通过破坏 SLE 患者的肠道屏障来诱导干扰素的生成[4]。

目前, 不同的触发因素是否与 SLE 的主要临床表现、严重程度、进展速度及预后有一定的相关性还未可知, 与干扰素产生相关的基因突变相较于感染导致的 SLE 其临床表现更为严重、进展速度更快、预后更差还需要进一步的研究证明。

3.3. I 型干扰素的基因表达

多项研究表明 IFN 刺激基因的去甲基化与基因转录有关[11]。I 型 IFN 可以介导多种组蛋白修饰, 以此作为反映 IFN 诱导的免疫系统细胞的启动或训练的指标。目前在实际应用中已通过染色质测序来确定与基因调控区相关的组蛋白修饰的基因组位置[11]。

表观基因组是指细胞内 DNA 序列外的所有化学修饰, 这些修饰可以影响基因的表达, 但不改变 DNA 序列本身。表观基因组包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 等。这些修饰可以通过调节特异性基因的表达来影响细胞的功能和对环境刺激的反应。IFN 诱导的这种数天至数周的表观基因组变化可以形成转录记忆并促进 ISG 的持续表达[5]。I 型 IFN 诱导的表观遗传修饰可以为 SLE 的早期诊断和治疗提供新的思路和方法。

4. SLE 相关临床表现

4.1. 全身症状

发热、乏力在 SLE 患者中普遍存在, I 型 IFN 水平越高, 发热及乏力症状越明显。目前就 IFN- α 如何引起发热的机制尚不清楚, 可能与 IFN- α 透过血脑屏障影响体温调节中枢有关。

4.2. 皮肤

皮肤损害是 SLE 最常见的症状, 高达 93% 的患者均有皮肤受损表现[12]。I 型 IFN 通常由 SLE 患者病变皮肤的表皮层和真皮层的 PDc 分泌表达。IFN- α 通过激活角质形成细胞和固有免疫细胞启动 I 型或 III 型免疫反应。I 型免疫应答是由 I 型免疫细胞激活介导的细胞毒性反应, III 型免疫应答则是来自 III 型免疫细胞介导的上皮完整性和器官组织修复。IFN- α 过表达会导致自身抗原暴露、自身抗体产生、细胞因子释放、炎症细胞浸润及上皮屏障破坏, 最终导致皮肤损伤。常见的 SLE 皮肤受损表现有双侧颊黏膜蝶形红斑、盘状红斑、非瘢痕性脱发、鼻黏膜及口腔溃疡、雷诺现象等。目前研究发现, IFN 应答基因与皮肤红斑狼疮的发病机制有关[12], 至于 IFN- α 与角质形成细胞及 pDCs 之间具体的相互作用过程还需要进一步的探索明确[4]。

4.3. 肾脏

狼疮肾炎(Lupus nephritis, LN)是 SLE 患者常见的临床表现之一, 因免疫复合物沉积于肾小球而导致肾实质损伤、肾功能下降, 最终可发展为肾衰竭。据有关 SLE 小鼠模型和体外研究发现, 肾小管上皮细胞是肾脏内 IFN- α 的主要来源, 其产生的高水平 I 型 IFN 反过来又促进肾小球炎症及产生蛋白尿, 抑制肾祖细胞分化为足细胞, 最终导致肾小球纤维化、瘢痕形成以及肾功能损害[6] [13]。近年来有研究进一步证实, 增生性 III/IV 级狼疮肾炎患者肾组织及血液中 IFN- α 的转录水平均较正常人升高, 反过来, IFN- α 信号升高的患者患有增生性 III/IV 级狼疮肾炎的可能性更大[14]。SLE 患者肾活检显示, 狼疮肾炎活动期肾小球中 IFN 诱导基因过表达以及 pDCs 积聚增加[15]。有趣的是, 肾组织中 pDCs 与 IFN GSs 并未同时存在, 而 IFN GSs 在整个肾小球区域高表达, 这表明其他组织也可产生 IFN, 如次级淋巴器官, 再通过外周血转移到肾脏。值得注意的是, 外周血中 IFN GS 的高表达与 LN 严重程度及蛋白尿呈正相关, 其表达水平有助于区分 LN 处于活动或非活动状态[12]。

4.4. 肌肉骨骼

肌肉骨骼症状也是 SLE 患者常见的临床表现, 包括关节炎(多关节肿痛)、关节脱位、腱鞘炎、肌痛和肌无力等非特异性症状。滑膜炎作为 SLE 的病理特征, 有关研究发现, 与骨关节炎和类风湿关节炎不同的是, SLE 患者的滑膜组织中参与细胞外基质稳态的基因表达下调、IFN 诱导基因上调和 I 型 IFN 的表达增加[6] [12]。

4.5. 血管

有研究指出, 先天免疫和适应性免疫反应失调共同导致 SLE 患者的血管损伤, 特别是 I 型 IFN 的过

表达在 SLE 的血管损伤中起着关键作用[16]。I 型 IFN 可直接损伤血管内皮细胞, 促进炎细胞浸润, 进而导致血管炎、血管内皮功能障碍以及动脉粥样硬化的发生和发展[16]。现如今, 动脉粥样硬化依然是 SLE 患者的主要死因[8]。

4.6. 中枢神经系统

神经精神狼疮(NPSLE)是狼疮研究的前沿课题, 临床表现和病理生理机制复杂多样[3]。SLE 患者的中枢神经系统病变包括狼疮性头痛、脑血管病变、脊髓病、精神病及运动障碍等, 其中精神病可能与 I 型 IFN 活性有关, 如 SLE 患者出现焦虑、抑郁、认知障碍、社交缺陷、癫痫发作等症状, 这些表现往往表明 SLE 患者器官累积损害严重且预后不佳。血脑屏障的破坏导致 I 型 IFN 等细胞因子扩散到脑脊液中, 这对 NPSLE 的发生、发展起着至关重要的作用[12]。

4.7. 血液

SLE 患者的高 I 型 IFN 水平似乎也会导致贫血。据一项研究发现, 慢性 HCV 感染行血液透析的患者使用聚乙二醇化 IFN- α -2a 治疗后, 红细胞生成明显减少; 另一项研究结果表明, 先后给予慢性 HCV 感染患者单次高剂量 IFN- α -2b 及长期标准剂量的聚乙二醇化 IFN 治疗后, 患者出现显著的贫血、白细胞减少及血小板减少, 这表明 I 型 IFN 可能参与骨髓抑制过程而导致机体血细胞生成不足[12]。

5. 循环干扰素的检测

在实际临床工作中, SLE 患者血液循环中血细胞内 IFN 诱导基因的过表达被称为 IFN 信号, 是用来评估 SLE 治疗效果的常用指标[17]。长期以来就如何定量循环 IFN- α 水平的问题一直未有效解决。最近的研究采用了超灵敏单分子阵列(Simoa)数字酶联免疫吸附测定(ELISA)技术, 直接检测患者血液循环中的干扰素原子摩尔浓度(fg/mL), 与之前的 Farr 法测试相比, 其阳性预测值较高, 有助于更好地区分活动性与非活动性 SLE 患者[16]。不足之处是由于血液中能检测到的 IFN- α 浓度过低, 以至于无法实施体外诱导细胞反应试验, 且与临床上常用的检测指标相比临床相关性不够显著[9]。此外, 需要注意的是, 直接测量的 I 型干扰素有多种亚型和不同细胞来源, 不同患者有不同的靶器官受损, 其 I 型干扰素的类型和组织来源也是不同的, 而血清分析无法囊括这些局部反应情况[9]。

6. 治疗

目前 SLE 的常规治疗包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗疟药羟氯喹和免疫抑制剂, 以及干扰 B 细胞发育的生物制剂[18]。不足之处是这些治疗仅仅旨在缓解疾病症状, 并不能从根本上对因治疗, 也不是针对 SLE 患者异质性的个性化治疗。随着对 SLE 发病机制认识的逐渐加深, 针对发病机制不同环节的药物研究不断开展, 为 SLE 的治疗指出了新的方向。I 型 IFN 失调作为 SLE 的发病基础, 参与了 IFN 刺激基因的高表达、先天免疫系统和适应性免疫系统的显著增强和自身免疫性炎症[1], 所以, 目前普遍认为 I 型 IFN 是减少 SLE 慢性炎症及靶器官损伤的潜在靶点[19]。有关 SLE 靶向干扰素新型生物制剂目前已取得了重要进展并处于不同的临床开发阶段, 包括靶向 IFN- α 的单克隆抗体、靶向 I 型 IFN 受体的单克隆抗体、Janus 激酶抑制剂以及 IFN- α 类治疗性疫苗诱导抗 IFN- α 多克隆抗体。

6.1. 靶向 IFN- α 抗体

目前已知的特异性靶向 IFN- α 的治疗性单克隆抗体有 Sifalimumab、Rontalizumab 和 AGS-009, 它们能够直接抑制 IFN- α 从而阻断 IFN- α 进一步发挥生物学效应[1]。

Sifalimumab 是一种通过中和 IFN- α 的全人源 IgG1 单克隆抗体。一项 I 期研究发现, Sifalimumab 具

有良好的疗效性和耐受性。在 IIb 期试验中, 将 431 例中重度活动性 SLE 患者随机分组, 每月静脉注射 200、600 或 1200 mg 剂量的西伐利单抗或安慰剂治疗, 结果显示, 接受 Sifalimumab 治疗的患者较安慰剂组达到主要终点的百分比(在第 52 周达到 SRI 反应的患者百分比)更高, 关节肿胀和压痛计数明显减少[20]。因此, 西伐利单抗可能会成为成人 SLE 患者有效的治疗药物。

Rontalizumab 是另一种通过中和 IFN- α 的人源化 IgG1 单克隆抗体。在一项有关轻度活动性 SLE 患者的 I 期临床试验中发现, Rontalizumab 可持续降低干扰素调节基因(IRGs)的表达, 具有可接受的安全性。在接下来的 II 期研究中, 将 238 例中重度活动性 SLE 患者随机分为两组, 分别接受 Rontalizumab 或安慰剂治疗, 结果显示两组间的疗效缓解率并无显著差异, 因而 Rontalizumab 的开发已经停止。Sifalimumab 与 Rontalizumab 目前只开展到 II 期试验, 相比 Anifrolumab 能够阻断共享 IFNAR 从而更有效的抑制 ISG 表达, III 期试验只评估了 Anifrolumab。

AGS-009 是一种人源化抗 IFN- α 的 IgG4 单克隆抗体, 一项 Ia 期单剂量递增研究指出 AGS-009 具有较好的安全性和有效性, 但已停止开发[1] [17]。

6.2. 靶向 I 型 IFN 受体

I 型 IFN 受体由 IFNAR1 和 IFNAR2 两个亚单位组成, 它们能够与 IFN- α 和 IFN- β 结合, 激活 JAK-STAT 信号通路, 导致多种蛋白质的酪氨酸磷酸化, 包括 JAK、TYK2、STAT 蛋白质等。这些信号通路的激活对于免疫调节、抗病毒、抗增殖和抗肿瘤活性至关重要。Anifrolumab 是一种直接靶向 I 型干扰素受体亚基 1 (IFNAR1) 的全人源 IgG1 κ 单克隆抗体[21], IFNAR1 是所有 I 型 IFN 的受体, 因此, 靶向受体可以阻断包括 IFN- α 在内的所有 I 型 IFN 的信号传导及其促炎反馈回路, 这可能是 Anifrolumab 能够成功开发并应用于中重度 SLE 治疗的因素之一[22] [23]。针对 SLE 的 II 期小鼠试验中, 对比 Anifrolumab 分别以每月 300 mg 和 1000 mg 两种剂量静脉给药, 该研究旨在结局显示需要糖皮质激素逐渐减量以及疾病活动性降低。该试验结果发现 Anifrolumab 与安慰剂相比结局存在显著差异[22]。一项随机将 362 例 SLE 患者分别接受 Anifrolumab (n = 180) 或安慰剂 (n = 182) 的 3 期双盲试验的研究结果显示: Anifrolumab 有助于减少激素用量及改善皮肤损害, 但关节炎没有明显好转, 且可能会导致肺炎、SLE 恶化及带状疱疹感染[24] [25]。一项长达 3 年的研究发现, Anifrolumab 对糖皮质激素减少和降低疾病活动性的影响较为持久, 并且在第 2~4 年带状疱疹再激活率较低, 展现出令人满意的安全性和有效性, 这表明 Anifrolumab 具有抗 SLE 干扰素治疗的潜力[22] [26]。另外一项研究指出, ISG 过表达的患者对该药的反应差异明显高于安慰剂组, 这提高了 ISG 用于临床检测的可能性[27]。在临床应用方面, 当 SLE 患者应用糖皮质激素和或羟氯喹治疗后病情没有明显改善, 或无法将糖皮质激素减量至一长期维持缓解的剂量时, 可推荐使用 Anifrolumab 治疗[28]。最新研究表明, Anifrolumab 不仅能够通过抑制与 SLE 活动相关的炎症因子降低疾病活动度, 还能逆转血小板减少、淋巴细胞减少及中性粒细胞减少[24]。近年来 EULAR 指南指出, 在 SLE 治疗上应尽早使用生物制剂以限制糖皮质激素的使用时间和剂量, 并且在应用羟氯喹作为背景治疗后可以直接引入 Anifrolumab 代替免疫抑制剂的治疗[29] [30]。

6.3. Janus 激酶抑制剂

I 型 IFN 与 IFNAR 结合后激活下游 JAK-STAT 信号传导, 引起 JAK、TYK2、STAT 蛋白质等的酪氨酸磷酸化, 最终实现靶基因的转录表达。在一项 II 期试验中, JAK 抑制剂 Baricitinib (已被批准用于其他几种炎症性疾病) 展现出可观的治疗效果, 相关研究发现可有效抑制干扰素信号的激活通路。然而, 在 III 期试验中并没有达到主要终点, 且试验不含强制性的糖皮质激素减量[22]。另一项小鼠模型试验显示, JAK 抑制后可以使蛋白尿和抗 DNA 抗体减少, 皮肤损害和肾炎也较前有所改善, 显示出未来 JAK 抑制

剂的新应用可能为 SLE 提供额外的治疗选择的广阔前景[6] [22]。

TYK2 信号传导通路不同于 JAK, 涉及 I 型 IFN、IL-10、IL-12、IL-23 等。TYK2 多态性与包含 SLE 在内的多种自身免疫性疾病有关。值得注意的是, 相关研究提出 TYK2 的选择性抑制剂可以作为一种替代治疗方法, 能够特异性阻断 I 型 IFN 的下游信号传导通路, 而不干扰生长因子等其他细胞因子的功能, 这表明 TYK2 抑制剂比 JAK 抑制剂更具有潜在安全性[18] [22]。有关 TYK2 抑制剂 Deucravacitinib 治疗 SLE 的 II 期临床试验表明, IFN 基因特征受到抑制[22]。至于非选择性 JAK 抑制剂在阻断狼疮患者的 I 型 IFN 反应方面是否比特异性 TYK2 抑制剂更有效, 目前还未可知[18]。

6.4. IFN- α 类疫苗

IFN- α 类疫苗是一类旨在诱导高水平的抗 IFN- α 中和抗体的免疫治疗疫苗, 该研究虽然并未达到 SLE 的主要终点, 但已达到了临床相关的次要结局, 如在一项 IIb 期研究中发现可以降低 IFN 基因标记的表达, III 期研究正在计划中[19], 在另外一项研究中发现, 狼疮低疾病活动状态的患者比例和泼尼松日剂量减少量均高于安慰剂组[31] [32]。

7. 小结与展望

目前针对 I 型 IFN 参与 SLE 的发病机制, 多项研究已经取得了一定的研究成果, 但仍存留许多未解之谜。I 型 IFN 参与 SLE 发病机制的触发因素、确切作用、遗传变异等仍未可知。由于 SLE 的临床表现、治疗方案、环境暴露因素以及遗传背景均存在异质性[31], 围绕 I 型 IFN 的精准医学研究日趋变得更加重要。现如今, 针对 I 型 IFN 信号通路的多种治疗药物正处于不同阶段的开发或测试过程。我们相信, 随着风湿免疫医生和免疫学家进一步的研究, 更多靶向 I 型 IFN 药将在不久的将来获得批准[32]。

参考文献

- [1] Chyuan, I.-T., Tzeng, H.-T. and Chen, J.-Y. (2019) Signaling Pathways of Type I and Type III Interferons and Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*, **8**, Article 963. <https://doi.org/10.3390/cells8090963>
- [2] Lazar, S. and Kahlenberg, J.M. (2023) Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annual Review of Medicine*, **74**, 339-352. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-043021-032611>
- [3] Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G. and Boumpas, D.T. (2021) Update on the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **80**, 14-25. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
- [4] Rönnblom, L. and Leonard, D. (2019) Interferon Pathway in SLE: One Key to Unlocking the Mystery of the Disease. *Lupus Science & Medicine*, **6**, e000270. <https://doi.org/10.1136/lupus-2018-000270>
- [5] Barrat, F.J., Crow, M.K. and Ivashkiv, L.B. (2019) Interferon Target-Gene Expression and Epigenomic Signatures in Health and Disease. *Nature Immunology*, **20**, 1574-1583. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0466-2>
- [6] Sirobhushanam, S., Lazar, S. and Kahlenberg, J.M. (2021) Interferons in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **47**, 297-315. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.04.001>
- [7] Psarras, A., Alase, A., Antanaviciute, A., Carr, I.M., Md Yusof, M.Y., Wittmann, M., et al. (2020) Functionally Impaired Plasmacytoid Dendritic Cells and Non-Haematopoietic Sources of Type I Interferon Characterize Human Autoimmunity. *Nature Communications*, **11**, Article No. 6149. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19918-z>
- [8] Mathian, A., Felten, R., Alarcon-Riquelme, M.E., Psarras, A., Mertz, P., Chasset, F., et al. (2024) Type 1 Interferons: A Target for Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMiDs). *Joint Bone Spine*, **91**, Article 105627. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105627>
- [9] Psarras, A., Wittmann, M. and Vital, E.M. (2022) Emerging Concepts of Type I Interferons in SLE Pathogenesis and Therapy. *Nature Reviews Rheumatology*, **18**, 575-590. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00826-z>
- [10] Chaichian, Y., Wallace, D.J. and Weisman, M.H. (2019) A Promising Approach to Targeting Type 1 IFN in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Clinical Investigation*, **129**, 958-961. <https://doi.org/10.1172/jci127101>
- [11] Crow, M.K. (2023) Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus: Risks, Mechanisms and Therapeutic Targets.

- Annals of the Rheumatic Diseases*, **82**, 999-1014. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223741>
- [12] Tanaka, Y., Kusuda, M. and Yamaguchi, Y. (2022) Interferons and Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Features, and Treatments in Interferon-Driven Disease. *Modern Rheumatology*, **33**, 857-867. <https://doi.org/10.1093/mr/roac140>
 - [13] Ding, X.W., Ren, Y. and He, X.J. (2021) IFN-I Mediates Lupus Nephritis from the Beginning to Renal Fibrosis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 676082. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676082>
 - [14] Demers-Mathieu, V. (2023) Optimal Selection of IFN- α -Inducible Genes to Determine Type I Interferon Signature Improves the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. *Biomedicines*, **11**, Article 864. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030864>
 - [15] Infante, B., Mercuri, S., Dello Strologo, A., Franzin, R., Catalano, V., Troise, D., *et al.* (2022) Unraveling the Link between Interferon- α and Systemic Lupus Erythematosus: From the Molecular Mechanisms to Target Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 15998. <https://doi.org/10.3390/ijms232415998>
 - [16] Ambler, W.G. and Kaplan, M.J. (2024) Vascular Damage in Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews Nephrology*, **20**, 251-265. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00797-8>
 - [17] Paredes, J.L. and Niewold, T.B. (2020) Type I Interferon Antagonists in Clinical Development for Lupus. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **29**, 1025-1041. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1797677>
 - [18] Gallucci, S., Meka, S. and Gamero, A.M. (2021) Abnormalities of the Type I Interferon Signaling Pathway in Lupus Autoimmunity. *Cytokine*, **146**, Article 155633. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155633>
 - [19] 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>
 - [20] De Ceuninck, F., Duguet, F., Aussy, A., Laigle, L. and Moingeon, P. (2021) IFN- α : A Key Therapeutic Target for Multiple Autoimmune Rheumatic Diseases. *Drug Discovery Today*, **26**, 2465-2473. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.06.010>
 - [21] Pan, L., Lu, M.-P., Wang, J.-H., Xu, M. and Yang, S.-R. (2019) Immunological Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *World Journal of Pediatrics*, **16**, 19-30. <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00229-3>
 - [22] Jones, S.A. and Morand, E.F. (2024) Targeting Interferon Signalling in Systemic Lupus Erythematosus: Lessons Learned. *Drugs*, **84**, 625-635. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02043-2>
 - [23] Gensous, N., Lazaro, E., Blanco, P. and Richez, C. (2023) Anifrolumab: First Biologic Approved in the EU Not Restricted to Patients with a High Degree of Disease Activity for the Treatment of Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, **20**, 21-30. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2023.2268284>
 - [24] Liossis, S.N. and Staveri, C. (2021) What's New in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Medicine*, **8**, Article 655100. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.655100>
 - [25] Morand, E.F., Furie, R., Tanaka, Y., Bruce, I.N., Askanase, A.D., Richez, C., *et al.* (2020) Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, **382**, 211-221. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1912196>
 - [26] Basta, F., Fasola, F., Triantafyllias, K. and Schwarting, A. (2020) Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatology and Therapy*, **7**, 433-446. <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
 - [27] Northcott, M., Jones, S., Koelmeyer, R., Bonin, J., Vincent, F., Kandane-Rathnayake, R., *et al.* (2022) Type 1 Interferon Status in Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Analysis. *Lupus Science & Medicine*, **9**, e000625. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000625>
 - [28] Costanzo, G., Ledda, A.G. and Sambugaro, G. (2024) State of the Art: The Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, **24**, 266-273. <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000996>
 - [29] Askanase, A., Khalili, L., Tang, W., Mertz, P., Scherlinger, M., Sebbag, E., *et al.* (2023) New and Future Therapies: Changes in the Therapeutic Armamentarium for SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **37**, Article 101865. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2023.101865>
 - [30] Athanassiou, P. and Athanassiou, L. (2023) Current Treatment Approach, Emerging Therapies and New Horizons in Systemic Lupus Erythematosus. *Life*, **13**, Article 1496. <https://doi.org/10.3390/life13071496>
 - [31] 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 2505. <https://doi.org/10.3390/ijms23052505>
 - [32] Fernandez-Ruiz, R. and Niewold, T.B. (2022) Type I Interferons in Autoimmunity. *Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 793-803. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.11.031>