

2021—2022 年度系统性红斑狼疮研究进展盘点

李永珍 综述 吴小川 审校

(中南大学湘雅二医院儿童医学中心, 湖南长沙 410000)

[摘要] 系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种累及多器官系统的自身免疫性疾病, 临床表现复杂多样, 治疗效果和预后异质性大, 给 SLE 的诊断分型及同质性治疗带来了巨大挑战。以合成生物学、基因组学、蛋白质组学为代表的新技术、新领域的出现, 有助于 SLE 发病机制、生物标志物的深入挖掘, 推动了 SLE 的精准诊疗。该综述总结 2021—2022 年度 SLE 最新研究数据和成果, 对近 2 年相关的研究进行回顾及总结。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 785-790]

[关键词] 系统性红斑狼疮; 发病机制; 诊断; 治疗

Research progress in systemic lupus erythematosus from 2021 to 2022

LI Yong-Zhen, WU Xiao-Chuan. Department of Pediatrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China (Wu X-C, Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn)

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects multiple organ systems, presenting a complex and diverse clinical manifestation. The heterogeneous treatment response and prognosis of SLE pose significant challenges to its diagnosis, classification, and homogeneous treatment. The emergence of new technologies and fields, such as synthetic biology, genomics, and proteomics, has contributed to a deeper exploration of the pathogenesis and biomarkers of SLE, facilitating precision diagnosis and treatment. This review summarizes the latest research data and achievements in SLE for the years 2021-2022, providing an overview and summary of relevant studies conducted in the past two years.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 785-790]

Key words: Systemic lupus erythematosus; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一种以广谱自身抗体沉积、多器官炎性损伤为特点, 临床异质性显著的慢性自身免疫性疾病。全球 SLE 患病率达 43.7/10 万, 且发病率逐年上升^[1]。儿童 SLE 约占 SLE 总数的 20%^[2], 与成年期发病的患者相比, 儿童 SLE 起病更急, 病情更为凶险, 更易出现内脏受累 (尤其是肾脏), 预后相对更差。基因组学、单细胞转录组学、表观组学、代谢组学等多组学的发展, 推动了 SLE 发病机制的深入研究, 也为 SLE 治疗提供了更多的靶向选择。目前 SLE 的主要治疗药物仍是糖皮质激素和免疫抑制剂。生物制剂作为精准靶点药物, 有利于尽快控制 SLE 疾病活动、激素助减

及维持疾病缓解, 细胞免疫治疗等新兴治疗方法为难治性狼疮提供了更多的治疗选择。现对 SLE 的最新研究进展作一综述, 以了解 SLE 最新发病机制及治疗进展, 有利于优化儿童 SLE 的治疗策略, 有效进行疾病管理。

1 SLE 的发病机制

SLE 具体发病机制不明确, 目前仍认为是遗传、表观遗传、免疫、代谢、雌激素和环境因素等多因素综合作用的结果。

1.1 遗传机制

Toll 样受体 7 (Toll-like receptor 7, TLR7) 被

[收稿日期] 2023-02-24; [接受日期] 2023-07-03

[基金项目] 国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项课题资助 (2021YFC2702004)。

[作者简介] 李永珍, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 吴小川, 男, 教授, 主任医师。Email: xiaochuanwu@csu.edu.cn。

确认是 SLE 的致病基因^[3-4]。X-非活性特异转录本是 X 染色体失活的主要调节者，*TLR7* 作为 X-非活性特异转录本依赖基因之一，通过促进同型转换的衰老/自身免疫相关 B 细胞的形成、激活及积累导致 SLE 的发生，同时也是该类疾病出现性别偏倚的可能机制之一^[5]。

新近发现的 *NCF1* 基因突变可影响浆细胞样树突状细胞的过度活化及大量 I 型干扰素 (type I interferon, IFN- I) 的产生，进一步减少巨噬细胞的胞葬作用 (吞噬细胞清除程序性死亡细胞的过程) 从而加重狼疮进展，而羟氯喹可拮抗 *NCF1* 基因突变带来的损害^[5]。新发现的 *DDX58* 基因 R109C 突变可激活视黄酸-诱导基因 1/线粒体抗病毒信号蛋白介导的 IFN- I 信号通路，导致肾脏损害，作用于干扰素 (interferon, IFN) 信号通路的 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 抑制剂巴瑞替尼可改善患者病情^[6]。

1.2 免疫细胞

通过对 958 例瑞典 SLE 患者和 1 026 例健康个体的免疫通路相关基因测序结果进行聚类关联分析及多基因风险评分发现，T 细胞通路与 SLE 相关性最强，JAK-信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路相关的基因突变可增加 SLE 患病风险。研究发现，B 细胞或 T 细胞受体信号通路异常的 SLE 患者器官损害更明显，而 T 细胞分化和固有免疫相关信号通路异常是 SLE 易感性增加的主要影响因素，主要涉及人类白细胞抗原和 IFN 异常^[7]。上述结果均提示 B 细胞和 T 细胞是 SLE 发病的主要参与者，IFN 通路异常是 SLE 各类免疫细胞出现异常的共同刺激因素。继长寿浆细胞后，衰老/自身免疫相关 B 细胞近期被发现是 SLE 自身抗体产生的主要细胞^[8]，该类细胞与浆细胞具有共同的功能特性和转录组学特征，可评估治疗反应^[9]。通过深度学习不同类型狼疮性肾炎 (lupus nephritis, LN) 肾组织数据，结果显示高 B 细胞密度与终末期肾脏疾病呈负相关，而高密度的 CD8⁺、 $\gamma\delta$ 和其他 CD4-CD8⁺ T 细胞与急性肾功能衰竭和终末期肾脏疾病呈正相关^[10]，该结果提示 T 细胞数量和功能异常与 SLE 肾损伤密切相关^[11]。巨噬细胞 M2 极化除可直接抑制炎症外，还可通过胞葬作用减少肾脏炎症^[12]。近期发现活动性 SLE 患者的中性粒细胞表现出生物学特性的改变和细胞膜的扰动，低密度粒细胞出现细胞骨架组织相关蛋白的异常磷酸化，与 SLE

器官损伤和小血管病变有关^[13]。浆细胞样树突状细胞是目前关注较多的树突状细胞亚群。浆细胞样树突状细胞产生的 IFN- I 被认为是 SLE 患者主要的病理生理因素^[14]。

除以上免疫细胞发生异常外，Caielli 等^[15] 发现 SLE 患者中多达 37.2% 的成熟红细胞含有线粒体 (Mito⁺RBC)，且与 SLE 疾病活动性相关，当这些细胞被巨噬细胞吞噬时，即可激活循环环鸟苷酸-腺苷酸合成酶刺激 IFN 基因途径环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/STING 依赖的炎症反应，从而刺激 IFN- I 的产生。

1.3 IFN

50%~75% 的 SLE 患者均存在 IFN- I 升高或 IFN 调节基因表达的增加^[16]。研究发现非循环、非造血系统来源的 IFN- I 可能在 SLE 的发病中起主导作用^[17]，该研究发现累及脏器的 SLE 患者存在 IFN 聚集现象，无症状的临床前阶段患者的正常皮肤组织中也有 IFN 聚集，提示 IFN 在 SLE 发生机制的起始阶段发挥重要作用。

2 SLE 的诊断及疾病评估

2021 年中国儿童系统性红斑狼疮诊断与治疗指南^[18] 推荐使用 2019 年欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会制定的 SLE 分类标准或 2012 年国际系统性红斑狼疮研究临床协作组分类标准对可疑患儿进行诊断。有研究建议在使用 2019 年欧洲抗风湿病联盟和美国风湿病学会制定的分类标准对儿童 SLE 进行诊断时，应当把 SLE 疾病活动性指数 2000 (SLE Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K) 评分提高到 13 分以上，诊断才具有更高的特异度和灵敏度^[19]，未来需制定适用于我国 SLE 患儿诊断的分类标准。我国儿童 LN 的诊断目前仍推荐使用中华医学会儿科学分会肾脏学组 2016 年制定的标准^[20]。肾活检目前仍是诊断 LN 的金标准，也是后续治疗的重要参考。成人 SLE 相关指南提出肾活检适应证为：尿蛋白定量 ≥ 0.5 g/24 h (或晨尿蛋白/肌酐 ≥ 0.5 mg/mg)，合并有肾小球源性血尿和/或细胞管型；不明原因的肾功能异常^[21]。研究发现尿蛋白低于 500 mg/d 的狼疮患者也可能存在严重的增殖性 LN，尤其是在伴有肾小球血尿的情况下^[22]，建议对顽固性 LN 进行多次肾活检，根据病理改变、血清学和临床指标调整免疫抑制治疗方案^[21]。针对儿童 LN 肾活检适应证相关的研究比较

少。LN的组织学改变也同样存在异质性，病理分型相同的患者治疗效果不一，不同分型患者发病机制可能重叠，给预后评估增加了困难。因此，LN肾脏病理还有待于更客观和定量的组织学病变评估。

目前在儿童SLE中验证有效的疾病活动度评估工具有SLEDAI-2K、不列颠群岛狼疮评估小组(British Isles Lupus Assessment Group, BILAG)-2004、国际系统性红斑狼疮研究临床协作组和美国风湿病学会损伤指数评分。SLE疾病活动度评分(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS)用于定义SLE临床缓解状态和疾病活动类别，已被专家评估和BILAG验证。现已开发了一个SLE-DAS在线计算方式(<http://sle-das.eu/>)，同时通过队列数据推导出SLE疾病活动度的临界值为：缓解为SLE-DAS \leq 2.08，轻度为2.08 $<$ SLE-DAS \leq 7.64，中度/重度为SLE-DAS $>$ 7.64^[23]。国际SLE缓解定义(definitions of remission in SLE)工作组最新提出的SLE缓解定义为临床SLEDAI=0，医生整体评估(Physician Global Assessment) $<$ 0.5，不考虑血清学检查，可使用抗疟药，泼尼松剂量 $<$ 5 mg/d，且稳定剂量的免疫抑制剂和生物制剂，狼疮低病活动状态(Lupus Low Disease Activity State)定义为SLEDAI-2K \leq 4且无主要器官及系统受累表现，无疾病活动的新发特征，医生整体评估 \leq 1，泼尼松 \leq 7.5 mg/d，且稳定剂量的免疫抑制剂及生物制剂，可作为SLE达标治疗的可靠标准^[24]。

3 SLE的治疗

儿童SLE治疗原则为早期、规范、个体化治疗，最大限度改善和延缓脏器损伤，尽可能减少药物的不良反应及对生长发育的影响，加强随访，改善预后。

3.1 药物治疗

3.1.1 靶向B细胞 2021年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南建议使用利妥昔单抗(rituximab, RTX)治疗难治性LN。奥妥珠单抗是一种人源化的II型抗CD20抗体，具有更强的B细胞毒性和自然杀伤细胞活性。近期随机对照试验研究表明，奥妥珠单抗+标准治疗组的LN缓解更为显著，并具有良好安全性；BILAG中心的

病例荟萃分析结果提示，对RTX继发无应答的LN患者使用奥妥珠单抗肾脏病变改善明显^[25]。KDIGO 2021指南提出贝利尤单抗可用于III型或IV型活动性LN的标准治疗，在近期III期临床试验中贝利尤单抗联合标准治疗可显著减轻因疾病活动、疾病复燃和糖皮质激素等引起的器官损伤^[26]。我国自主研发的生物制剂泰它西普(telitacicept)为同时抑制B细胞活化因子和增殖诱导配体的双靶向药物，可有效抑制B细胞早期发育成熟及后期浆细胞抗体分泌。IIb期临床研究显示，泰它西普各剂量组(80 mg、160 mg、240 mg)在治疗48周时均显示出较高的系统性红斑狼疮应答指数(SLE Responder Index-4, SRI-4)应答率，其中高剂量组(240 mg)应答率为79%(无泰它西普的常规治疗组为32%)^[27]。一项II期、随机、双盲、安慰剂对照研究结果^[28]提示，口服选择性酪氨酸激酶2抑制剂氩可来昔替尼治疗SLE的SRI-4应答率显著高于安慰剂组，且耐受性良好。另一个蛋白酶体调节剂iberdomide的II期临床数据也表明其可提高SRI-4应答率，且IFN- γ 表达较高者效果更好^[29]。人工合成的模拟肽(hCDR1、pCONs、DWEYS、FISLE-412、ALW)可直接阻断抗双链DNA自身抗体从而减少肾脏自身抗体的沉积，改善病理损伤，同时具有良好的安全性及耐受性，有望成为SLE治疗的候选药物^[14]。

3.1.2 靶向T细胞 白细胞介素(interleukin, IL)-2缺乏导致的调节性T细胞不足是SLE病理生理机制之一。一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照的II期试验评估了低剂量IL-2联合标准治疗对中重度疾病活动的SLE患者的疗效，虽未达治疗终点，事后分层分析仍支持低剂量IL-2对活动期SLE有益^[30]。调节性T细胞过继疗法目前被认为也可能是LN患者的潜在治疗手段^[31-32]。

3.1.3 IFN 阿尼鲁单抗是一种全人源IgG1 κ 单克隆抗体，以高特异度和亲和力与IFN- γ 受体结合，可抑制IFN相关基因的表达，以及下游的炎症和免疫反应。2021年8月该药已获美国食品药品监督管理局批准用于治疗中至重度SLE。II期临床试验及2项III期临床试验结果均显示阿尼鲁单抗在改善中重度活动性SLE患者疾病活动度和器官特异度指标方面具有积极作用，且IFN- γ 显著升高的患者更获益^[33-35]。3年长期扩展试验也肯定了阿尼鲁单抗在中重度SLE患者中的长期安全性、耐受性及免疫原性^[35]。

3.1.4 新型钙调磷酸酶抑制剂伏环孢素 伏环孢素是美国食品药品监督管理局首个获批与免疫抑制剂背景治疗联合使用的新型钙调磷酸酶抑制剂，用于治疗成人活动性 LN 的口服药物。一项多中心、双盲、随机 III 期试验结果显示伏环孢素可显著改善 LN 的缓解率（41% vs 23%，优势比为 2.65， $P < 0.001$ ）^[36]。

3.1.5 JAK 抑制剂 JAK、STAT 蛋白是 IFN 依赖性基因表达的主要成分。JAK-STAT 信号通路参与 SLE 的发病机制，托法替布可选择性抑制 JAK3 和 JAK1，对 JAK2 和 TYK2 的亲合力有限。一项随机、双盲、安慰剂对照的 I 期临床试验证明了托法替布可改善轻中度活动 SLE 患者病情，可改善 SLE 早发动脉粥样硬化风险因素（包括心脏代谢及免疫学参数），且对具有 *STAT4* 风险等位基因的 SLE 患者更有效^[37]。单中心的临床研究显示托法替布可成功改善 SLE 相关的关节炎和皮疹^[38]。在一个冻疮样狼疮家系中发现 5 名家庭成员存在 *STING* 基因杂合突变，其中 2 名用托法替布治疗后，IFN 调节基因表达明显受到抑制^[39]。巴瑞替尼为 JAK1 和 JAK2 的选择性抑制剂，近期动物模型试验证明，巴瑞替尼通过阻断 JAK-STAT 通路抑制 B 细胞分化，并恢复炎症刺激条件下被破坏的足细胞的细胞骨架，进而改善自身免疫和肾功能^[40]，而目前相关临床试验和几个病例报道也仅限于皮肤和关节受累的 SLE，不包括 LN。乌帕替尼/elsubrutinib (ABBV-599, 靶向 JAK1) 目前也在临床试验中。需要注意的是，JAK 抑制剂可能在发挥疗效的同时会影响一些细胞因子的分泌和释放，导致严重感染或机会性感染的风险增加。有学者指出，在 JAK 抑制剂治疗起始和过程中进行血栓风险筛查是非常重要的，尤其对 SLE 相关的抗磷脂抗体综合征患者，可能增加其血栓的风险^[41]，所以目前 JAK 抑制剂对 SLE 患者心血管疾病的影响还有待研究确认。

3.1.6 靶向树突状细胞 血树突状细胞抗原 2 与抗体结合可抑制 IFN- γ 的产生。血树突状细胞抗原 2 单抗司他非单抗 BIIB059 在 SLE 随机对照的 II 期临床试验结果显示，司他非单抗治疗组在治疗 24 周后关节肿胀和压痛的数量方面较安慰剂组明显减少，提示司他非单抗可改善 SLE 患者的关节和皮肤症状^[14]。目前在美国已经推进至临床 III 期试验，皮肤狼疮的治疗推进至临床 II 期试验。

具有治疗潜力的 SLE 治疗药物还包括乌司奴单

抗、T 细胞共刺激因子抑制剂阿巴西普、IL-23/17 轴抑制剂古塞奇尤单抗，靶向共刺激信号、补体级联反应（抗 C5b）和细胞内增殖信号（如 mTOR）等。此外，通过纳米材料改良免疫抑制剂给药方式，或者利用遗传密码扩增引导等技术，可直接靶向组织及细胞，或对某个信号通路的重要因子进行基因重编程，可最大程度减少免疫抑制药物的不良反应并发挥其治疗潜力，可成为未来发展方向之一^[42-44]。

3.2 细胞治疗

尽管 SLE/LN 靶向治疗药物众多，治疗策略及方案不断优化，临床上仍有相当数量的患者无临床应答或临床反应有限。国外相关指南均推荐顽固性 SLE 可进行自体外周造血干细胞移植。同种异体间充质细胞，其他调节细胞移植，包括调节 B 细胞、树突状细胞、巨噬细胞和其他类型的 T 细胞，均有潜力作为治疗方法^[41]，但目前尚未经临床证实。《新英格兰医学杂志》报道了首例嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗细胞疗法治疗 20 岁重度活动的难治性 SLE 患者，临床症状体征与血清学指标达到同步缓解；2022 年，该团队将嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗细胞疗法成功用于 5 例难治性 SLE 患者^[45-46]。5 例患者的 SLE 疾病活动和肾炎均明显改善，随访 5~17 个月仍处于疾病缓解期，患者抗双链 DNA 抗体仍阴性，未使用任何免疫抑制剂。

4 总结和展望

SLE 发病机制复杂，目前认为是综合因素造成的慢性自身免疫性疾病，IFN 途径被激活，继而出现树突状细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞极化或新的免疫细胞亚群被激活，最后导致 B 细胞、T 细胞等适应性免疫细胞数量及活性的改变，最终造成自身抗体生成和免疫复合物沉积于脏器，在炎症环境中各炎症因子通路及炎症网络的相互作用和反馈下，在组织器官中产生持续性的炎性损伤。目前 SLE 的治疗进展也主要针对 T 细胞、B 细胞、IFN 等生物制剂或小分子靶向药，并在新兴纳米科技等工程技术的支持下，改良的传统免疫制剂或激素可能达到事半功倍且不良反应少的效果。细胞治疗的有效性、安全性已初步被证实，还需更大样本的证实及长期疗效的观察。

SLE 的异质性非常强，期待新的遗传技术、单细胞测序技术等多组学技术的有机结合，能真正

实现 SLE 的精准诊疗。

[参 考 文 献]

- [1] Tian R, Zhang D, Yao X, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(3): 351-356. PMID: 36241363. PMCID: PMC9933169. DOI: 10.1136/ard-2022-223035.
- [2] Levinsky Y, Broide M, Kagan S, et al. Performance of 2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus in a paediatric population: a multicentre study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(11): 5142-5148. PMID: 33560345. DOI: 10.1093/rheumatology/keab140.
- [3] Brown GJ, Cañete PF, Wang H, et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus[J]. *Nature*, 2022, 605(7909): 349-356. PMID: 35477763. PMCID: PMC9095492. DOI: 10.1038/s41586-022-04642-z.
- [4] Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(2): 98-108. PMID: 33339987. PMCID: PMC7747191. DOI: 10.1038/s41584-020-00544-4.
- [5] Meng Y, Ma J, Yao C, et al. The *NCF1* variant p. R90H aggravates autoimmunity by facilitating the activation of plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(16): e153619. PMID: 35788118. PMCID: PMC9374378. DOI: 10.1172/JCI153619.
- [6] Peng J, Wang Y, Han X, et al. Clinical implications of a new *DDX58* pathogenic variant that causes lupus nephritis due to RIG-I hyperactivation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(2): 258-272. PMID: 36261300. DOI: 10.1681/ASN.2022040477.
- [7] Sandling JK, Pucholt P, Hultin Rosenberg L, et al. Molecular pathways in patients with systemic lupus erythematosus revealed by gene-centred DNA sequencing[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(1): 109-117. PMID: 33037003. PMCID: PMC7788061. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218636.
- [8] Han X, Gu S, Hong SM, et al. Amelioration of autoimmunity in a lupus mouse model by modulation of T-bet-promoted energy metabolism in pathogenic age/autoimmune-associated B cells[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(7): 1203-1215. PMID: 36575806. DOI: 10.1002/art.42433.
- [9] Sosa-Hernández VA, Romero-Ramírez S, Cervantes-Díaz R, et al. CD11c⁺ T-bet⁺ CD21^{hi} B cells are negatively associated with renal impairment in systemic lupus erythematosus and act as a marker for nephritis remission[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 892241. PMID: 35663936. PMCID: PMC9160198. DOI: 10.3389/fimmu.2022.892241.
- [10] Abraham R, Durkee MS, Ai J, et al. Specific *in situ* inflammatory states associate with progression to renal failure in lupus nephritis[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e155350. PMID: 35608910. PMCID: PMC9246394. DOI: 10.1172/JCI155350.
- [11] Sasaki T, Bracero S, Keegan J, et al. Longitudinal immune cell profiling in patients with early systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(11): 1808-1821. PMID: 35644031. DOI: 10.1002/art.42248.
- [12] Zhang M, Johnson-Stephenson TK, Wang W, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosome-educated macrophages alleviate systemic lupus erythematosus by promoting efferocytosis and recruitment of IL-17⁺ regulatory T cell[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 484. PMID: 36153633. PMCID: PMC9509559. DOI: 10.1186/s13287-022-03174-7.
- [13] Bashant KR, Aponte AM, Randazzo D, et al. Proteomic, biomechanical and functional analyses define neutrophil heterogeneity in systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 209-218. PMID: 32988843. PMCID: PMC7855438. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218338.
- [14] Furie RA, van Vollenhoven RF, Kalunian K, et al. Trial of anti-BDCA2 antibody litifilimab for systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(10): 894-904. PMID: 36069871. DOI: 10.1056/NEJMoa2118025.
- [15] Caielli S, Cardenas J, de Jesus AA, et al. Erythroid mitochondrial retention triggers myeloid-dependent type I interferon in human SLE[J]. *Cell*, 2021, 184(17): 4464-4479. e19. PMID: 34384544. PMCID: PMC8380737. DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.021.
- [16] Fillatreau S. Antibodies against type I IFN: the bad guys self-restrain in systemic lupus erythematosus[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(1): 100903. PMID: 36652912. PMCID: PMC9873922. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100903.
- [17] Psarras A, Wittmann M, Vital EM. Emerging concepts of type I interferons in SLE pathogenesis and therapy[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(10): 575-590. PMID: 36097207. DOI: 10.1038/s41584-022-00826-z.
- [18] 宋红梅. 儿童风湿病国际相关诊治指南系列解读之一: EULAR-ACR 系统性红斑狼疮分类标准解读[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(4): 249-252. DOI: 10.19538/j.ek2020040601.
- [19] Rodrigues Fonseca A, Felix Rodrigues MC, Sztajn bok FR, et al. Comparison among ACR1997, SLICC and the new EULAR/ACR classification criteria in childhood-onset systemic lupus erythematosus[J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 20. PMID: 31092290. DOI: 10.1186/s42358-019-0062-z.
- [20] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 狼疮性肾炎诊治循证指南(2016) [J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(2): 88-94. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.02.003.
- [21] 张辉, 杨念生, 鲁静, 等. 狼疮肾炎诊疗规范[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(9): 784-790. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20210609-00410.
- [22] Davidson A. Renal mononuclear phagocytes in lupus nephritis[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2021, 3(7): 442-450. PMID: 34060247. PMCID: PMC8280821. DOI: 10.1002/acr2.11269.
- [23] Jesus D, Larosa M, Henriques C, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(12): 1568-1574. PMID: 34407927.

- DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-220363.
- [24] Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(3): 146-157. PMID: 35039665. DOI: 10.1038/s41584-021-00739-3.
- [25] Arnold J, Dass S, Twigg S, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in systemic lupus erythematosus patients with secondary non-response to rituximab[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(12): 4905-4909. PMID: 35266512. DOI: 10.1093/rheumatology/keac150.
- [26] Urowitz MB, Aranow C, Asukai Y, et al. Impact of belimumab on organ damage in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2022, 74(11): 1822-1828. PMID: 35439360. PMCID: PMC9805003. DOI: 10.1002/acr.24901.
- [27] Yao X, Ren Y, Zhao Q, et al. Pharmacokinetics analysis based on target-mediated drug distribution for RC18, a novel BLYS/April fusion protein to treat systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 159: 105704. PMID: 33440243. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105704.
- [28] Morand E, Pike M, Merrill JT, et al. Deucravacitinib, a tyrosine kinase 2 inhibitor, in systemic lupus erythematosus: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2023, 75(2): 242-252. PMID: 36369798. PMCID: PMC10100399. DOI: 10.1002/art.42391.
- [29] Merrill JT, Werth VP, Furie R, et al. Phase 2 trial of iberdomide in systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(11): 1034-1045. PMID: 35294813. DOI: 10.1056/NEJMoa2106535.
- [30] Humrich JY, Cacoub P, Rosenzweig M, et al. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(12): 1685-1694. PMID: 35973803. DOI: 10.1136/ard-2022-222501.
- [31] Li Y, Tang D, Yin L, et al. New insights for regulatory T cell in lupus nephritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(8): 103134. PMID: 35690245. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103134.
- [32] Li Y, Liu H, Yan H, et al. Research advances on targeted-Treg therapies on immune-mediated kidney diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(2): 103257. PMID: 36563769. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103257.
- [33] Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Rheumatol*, 2019, 1(4): e208-e219.
- [34] Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 211-221. PMID: 31851795. DOI: 10.1056/NEJMoa1912196.
- [35] Chatham WW, Furie R, Saxena A, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: results of a phase II open-label extension study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(5): 816-825. PMID: 33225631. PMCID: PMC8252065. DOI: 10.1002/art.41598.
- [36] Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10289): 2070-2080. PMID: 33971155. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X.
- [37] Hasni SA, Gupta S, Davis M, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3391. PMID: 34099646. PMCID: PMC8185103. DOI: 10.1038/s41467-021-23361-z.
- [38] You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(10): 1441-1443. PMID: 31005902. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215455.
- [39] König N, Fiehn C, Wolf C, et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in *STING*[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 468-472. PMID: 27566796. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209841.
- [40] Lee J, Park Y, Jang SG, et al. Baricitinib attenuates autoimmune phenotype and podocyte injury in a murine model of systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 704526. PMID: 34497607. PMCID: PMC8419414. DOI: 10.3389/fimmu.2021.704526.
- [41] Nakayama S, Tanaka Y. Pathological relevance and treatment perspective of JAK targeting in systemic lupus erythematosus[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022, 18(3): 245-252. PMID: 35138987. DOI: 10.1080/1744666X.2022.2040988.
- [42] Fang T, Li B, Li M, et al. Engineered cell membrane vesicles expressing CD40 alleviate system lupus nephritis by intervening B cell activation[J]. *Small Methods*, 2023, 7(3): e2200925. PMID: 36605001. DOI: 10.1002/smt.202200925.
- [43] Zhao Z, Jiang H, Xu X, et al. Polymeric dexamethasone prodrugs attenuate lupus nephritis in MRL/lpr mice with reduced glucocorticoid toxicity[J]. *Nanomedicine*, 2022, 44: 102579. PMID: 35768036. PMCID: PMC9427713. DOI: 10.1016/j.nano.2022.102579.
- [44] Zhang B, Sun J, Yuan Y, et al. Proximity-enabled covalent binding of IL-2 to IL-2R α selectively activates regulatory T cells and suppresses autoimmunity[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 28. PMID: 36690610. PMCID: PMC9871032. DOI: 10.1038/s41392-022-01208-3.
- [45] Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 567-569. PMID: 34347960. DOI: 10.1056/NEJMc2107725.
- [46] Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Med*, 2022, 28(10): 2124-2132. PMID: 36109639. DOI: 10.1038/s41591-022-02017-5.

(本文编辑: 王颖)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)