

IFN- α 在 SLE 发生发展中的作用

董冠军 司传平

(济宁医学院基础学院, 山东省泰山学者海外特聘专家实验室, 济宁 272067)



董冠军, 2006 年本科就读于青岛大学医学院, 2010 年考取南京大学生命科学学院研究生, 硕博连读。2015 年毕业后至济宁医学院免疫学教研室工作。读博期间的研究方向为分子免疫, 主要研究内容为系统性红斑狼疮患者 B 细胞中 IFN-I 通路过度活化的机制研究。现主要从事细胞与分子免疫研究, 主要聚焦于系统性红斑狼疮中各种免疫细胞功能和信号传导的调控与治疗等。相关研究发表在 BBA - Molecular Basis of Disease, European Journal of Immunology, Cell Death & Disease, Advanced Materials, Cellular & Molecular Immunology, Molecules and Cells, Acta Biochimica et Biophysica Sinica 以及中国免疫学杂志等国内外优秀杂志上。目前共发表 SCI 论文 14 篇, 其中第一作者 SCI 论文 6 篇。作为主要成员申请了 3 项国家自然科学基金, 并且以负责人身份申请并主持南京大学 2013 年博士研究生创新基金“四氧化三铁磁性纳米颗粒 - CpG 复合物通过 TLR9 增强间充质干细胞免疫调控功能的研究”。

摘要 目的 I 型干扰素在机体抗病毒或细菌感染过程中发挥十分关键的作用。近年来的研究表明, I 型干扰素, 尤其是干扰素- α (IFN- α), 在调控机体天然及后天免疫反应的活化方面起到重要作用。系统性红斑狼疮 (SLE) 作为一种特别难治、病情危及多个脏器的炎症性自身免疫病, 患者体内免疫系统功能严重失调, 但是迄今仍不完全清楚其发病机制。值得注意的是, 大量研究表明 SLE 患者血清中含有大量的 IFN- α , 并且其体内多种免疫细胞中, 包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞以及粒细胞等, I 型干扰素诱导基因的表达水平均显著升高。IFN- α 能够引起 JAK-STAT1 通路活化, 导致机体免疫系统异常活化, 进而影响 SLE 的发生发展。

关键词 I 型干扰素; 干扰素- α ; 系统性红斑狼疮

中图分类号: R392.12 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2016)02-006-06

The role of IFN- α in the initiation and development of SLE

DONG Guanjun, SI Chuanping

(School of Basic Sciences, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Type I IFNs plays a critical role in anti-virus and bacterial infection. Recent studies show that type I IFNs, especially IFN- α , plays an important role in regulating the activation of innate and adaptive immune responses. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that involving of multiple organs, multiple systems, clinical manifestations of complex, serious harm to human health. The innate and adaptive immune systems of SLE patients are hyper-activated. However, it's still not known the mechanism of the pathogenesis of SLE. Notably, the hallmarks of SLE are productions of amount of IFN- α and multiple studies have shown that many types of immune cells, such as B cells, T cells and neutrophils from SLE patients show significant IFN signature and express higher levels of IFN-inducible genes. IFN- α can activate JAK1-STAT1 signaling and play a vital role in the pathogenesis of SLE.

Keywords: Type I IFN; IFN- α ; SLE

系统性红斑狼疮(SLE)是一种特别难治、病程迁延反复、病情危及多脏器的疾病。在我国,SLE 的患病率为 0.7 ~ 1/10000^[1]。SLE 在女性中,特别是处于育龄期的女性,发病率明显高于男性,男女发病比例为 1: 9^[2]。SLE 临床表现十分复杂,病情较轻的患者表现为全身疲劳、口腔及咽喉溃疡,重者则表现为严重的肾脏及神经系统障碍等症状。已有研究结果显示,导致 SLE 致病的主要因素有性激素、遗传、感染以及环境因素等^[3],但是其具体的致病机制至今仍不完全清楚。

SLE 患者所表现出的最典型特征就是机体内的免疫系统功能严重失调,自身免疫耐受被打破,导致体内多种免疫细胞过度活化,进而产生过量的自身抗体。目前的研究认为,遗传性补体缺陷能够导致免疫复合物、凋亡的细胞碎片无法及时清除,这些物质能够激活免疫系统,导致 B 淋巴细胞被过度激活并且表达过量的抗体;除此之外,免疫复合物沉积、T 淋巴细胞异常活化以及炎症因子等同样能够促进 SLE 的发生发展^[4]。特别需要注意的是,近年来的研究表明 SLE 患者血清中含有大量的干扰素- α (Interferon- α , IFN- α),并且体内多种免疫细胞,如 B 细胞、T 细胞以及粒细胞,均显著高表达 IFN-I 诱导基因^[5-6];IFN- α 能够通过调控多种免疫细胞的分化、活化及功能影响免疫系统的活化,进而促进 SLE 的发生发展^[7-8];不仅如此,靶向 IFN- α 治疗 SLE 取得了不错的效果。上述资料显示,IFN- α 参与并且显著促进 SLE 的发生发展。本文将就 IFN- α 在 SLE 发病过程中所发挥的作用作一综述。

1 干扰素

干扰素是一种能够有效调控细胞分裂、免疫系统活化、抗病毒感染并且能够抑制肿瘤生长的重要的细胞因子,其化学本质为蛋白质^[9]。干扰素可划分为 3 个大类,第 1 类是 IFN-I,包括 IFN- α 、IFN- β 以及其他一些研究较少的类型;第 2 类是 IFN-II——IFN- γ ;第 3 类是 IFN-III,比如 IFN- λ 。

IFN-I 是一种具有多个不同的家族成员的细胞因子,主要包括 IFN- α 和 IFN- β ,IFN- α 又包含 13 种不同的亚型^[10]。IFN- α 能够与细胞表面的异质二聚体受体——IFN- α/β 受体 (IFN α/β receptor, IFNAR) 结合,激活蛋白酪氨酸激酶 JAK1 和 TYK2,进而导致 STAT1 和 STAT2 的磷酸化,磷酸

化的 STAT1、STAT2 及 IRF9 组装成干扰素刺激基因因子 3 (ISGF3),最终 ISGF3 入核并且与干扰素刺激反应元件 (interferon stimulated response elements, ISREs) 结合,启动下游基因表达^[11]。见图 1。

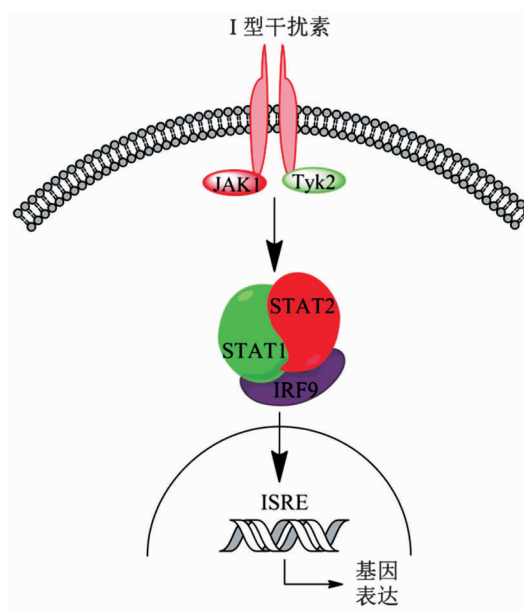


图 1 IFN-I 激活的下游传导通路

2 IFN- α 的分泌

IFN-I 主要由病毒、细菌以及一些多糖和核酸物质激活细胞内的模式识别受体,导致下游信号通路活化而产生。胞内能够结合核酸的模式受体主要包括内源性的 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、RIG-I 样受体以及 RNA 或 DNA 感受器^[12]。研究表明,几乎所有的细胞均能够不同程度的分泌 IFN- β ,而 IFN- α 主要是由浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDCs) 所分泌。pDCs 是一种数量稀少的细胞群,仅占外周血单个核细胞总数的 0.2% ~ 0.8%,但是 pDCs 分泌 IFN- α 的能力是其他种类的细胞的 100 ~ 200 倍^[13]。研究表明,TLRs 激活的信号通路对于 pDCs 产生 IFN- α 来说至关重要。由于 pDCs 大量表达 TLR7 和 TLR9,因此当细胞内外的核酸物质激活 TLR7 和 TLR9 信号通路时,其能够产生大量的 IFN- α 。这些核酸物质结合 TLR7 和 TLR9 后能够快速的激活下游信号通路:内源性的 TLR7 和 TLR9 能够与接头蛋白 MyD88 结合,激活干扰素调节因子 7 (IFN regulatory factor 7, IRF7),而 IRF7 的磷酸化对于 IFN- α 的转录表达非常关键^[14]。pDCs 释放

的 IFN- α 能够通过引起下游信号通路活化,进而启动数百种具有不同作用的基因表达。

3 IFN- α 对免疫系统的调控作用

IFN- α 对于机体抗病毒过程非常关键,能够通过活化多种不同类型的细胞调控免疫系统的活化。研究表明,IFN- α 不仅能够增强天然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的杀伤能力及 IFN- γ 表达,还能够上调树突状细胞(dendritic cells, DCs)中主要组织相容性复合物以及共刺激分子的表达^[15];此外,IFN- α 能够通过诱导 DCs 中 CXCL9 和 CXCL10 表达促进 T 细胞在淋巴器官中的归巢和定居^[15]。不仅如此,IFN- α 还能够直接作用到 T 细胞调控其分化及功能。IFN- α 能够促进 1 型辅助性 T 细胞(helper T cell, Th1 cell)的极化并且抑制调节性 T 细胞(Regulatory cell, Treg cell)的分化^[16]。与此相反,IFN- α 持续刺激能够抑制 Th1 细胞分化,促进滤泡辅助性 T 细胞(follicular helper T cells)发育^[17]。IFN- α 还能够直接作用到 B 细胞,不仅能够降低 B 细胞中 TLR7 和 TLR9 信号通路活化的阈值,而且能促使 B 淋巴细胞发育为浆细胞^[18-19](见图 2)。

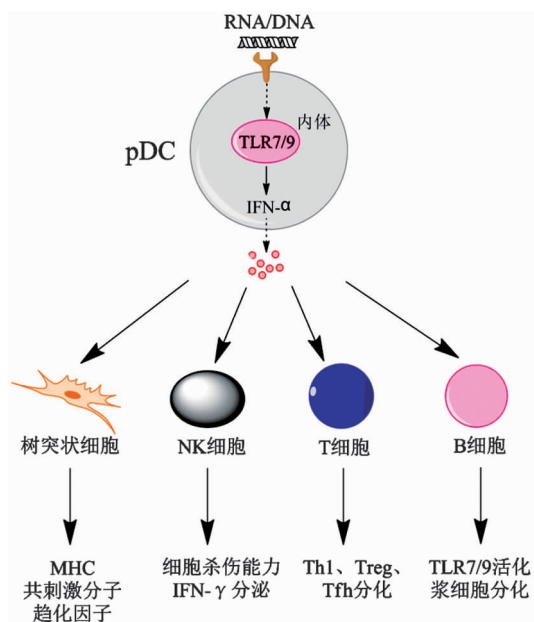


图 2 pDCs 分泌的 IFN- α 对免疫细胞的分化及功能的调控作用

由此可见,IFN- α 作为免疫系统中一个重要的免疫调控因子,能够参与调控多种免疫细胞的分化、活化和功能。当 IFN- α 表达或者下游相关信号

的活化出现异常,便能够打破免疫耐受,致使机体发生异常,甚至引发相关疾病。

4 IFN- α 在 SLE 发生发展中的作用

临床资料表明 SLE 患者体内含有大量异常表达的 IFN- α , 并且 IFN- α 含量与疾病活动程度(SLEDAI)和抗双链 DNA 抗体的含量成正比, SLE 病人血清中 IFN- α 含量越高,其 SLEDAI 及抗双链 DNA 抗体的含量也就越高。值得注意的是,国内外几个不同的课题组分别利用基因芯片技术研究发现 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-I 诱导基因的表达水平均显著上调^[20-22]。还有研究发现,一些 IFN-I 诱导表达的基因,包括 IFI44、MX1、IFIT1 以及 IFIT2 等,均在 SLE 的发生发展中发挥一定作用, OAS1、IFIT1 和 IFI44 的表达水平和 SLE 病人的疾病活动程度具有显著的关联, MX1 的表达水平和 SLE 病人的尿蛋白量等病情症状具有显著的关联^[23]。更为重要的是,在治疗病毒感染以及恶性肿瘤的过程中,注射 IFN- α 则能够导致患者体内的抗核抗体及抗双链 DNA 抗体表达水平上升,进而表现出一些类似 SLE 的状况^[24]。值得注意的是,一些在儿童期罹患狼疮的病人在发病最初一段时期便呈现出异常的 IFN-I 下游诱导基因的表达^[6]。表明 IFN- α 在 SLE 的发生发展中扮演十分关键的角色。

IFN- α 通过何种机制促进 SLE 的发生发展? 现有的研究表明,IFN- α 能够通过多种不同的机制调控树突状细胞及 T 细胞等免疫细胞的生存、活化及功能,进而促进 SLE 的发生发展^[25]。IFN- α 能够通过促进胞外捕网的形成以及其它细胞的凋亡促进树突状细胞的抗原递呈能力; SLE 病人血清中的 IFN- α 能够促进单核细胞分化为具有很强抗原递呈能力的树突状细胞,进而促进 CD4⁺ T 细胞的增殖; IFN- α 下游诱导基因能够显著促进 T 细胞对自身抗原的应答能力,促进其分化并且抑制活化的 T 细胞凋亡,调控记忆性和效应性 T 细胞分化; IFN- α 能够直接作用于 CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg), 下调其免疫抑制功能^[26]; IFN- α 还可诱导干扰素下游趋化因子如 IP-10(interferon- γ -inducible protein 10)等的产生,促进免疫细胞在炎症部位的聚集,导致 SLE 患者炎症损伤及心血管相关疾病的发生发展^[27]。

不仅如此,IFN- α 还能够通过调控 B 细胞的生存、活化及功能促进 SLE 的发生发展。研究表明,IFN- α 不仅能够促进 SLE 患者体内 B 细胞 TLR7 和 TLR9 通路的活化,而且能促进 B 细胞分化进而分泌自身抗体^[18-19];IFN- α 还能通过促进 B 细胞激活因子(B cell activating factor,BAFF)的表达从而间接调控 B 细胞的生存、活化以及抗体转换等^[28];IFN- α 处理 NZB/NZW F1 小鼠后,其淋巴结生发中心的数目和体积均显著增大,而生发中心正是体细胞突变、B 细胞选择及同型转换的主要场所^[29-30];IFN- α 还能够促进 B 细胞分泌一些细胞因子如 IL-12,发挥免疫调控功能^[31]。

综上所述,IFN- α 在 SLE 的发生发展中能够通过调控多种不同类型的免疫细胞的分化、活化及功能调控免疫系统的活化,打破自身免疫耐受,最终导致 SLE 的发生发展。

5 靶向 IFN- α 治疗 SLE 进展

IFN- α 在 SLE 的发生发展中发挥如此关键的作用,阻断 IFN- α 的分泌或者抑制 IFN- α 激活的下游信号通路能起到缓解甚至治愈 SLE 呢?目前临床上治疗 SLE 的药物主要有两种:一是糖皮质激素,其能够抑制 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;另一种在临床上取得不错治疗效果的药物是抗疟药,包括羟化氯喹及硫酸羟氯喹片,其能够促使内体酸化,进而抑制 TLR7 和 TLR9 通路介导的 IFN- α 产生,有效减少 SLE 患者体内 IFN- α 的表达,缓解 SLE 患者病情^[32]。另有其他一些药物,包括雷帕霉素和钙调神经磷酸酶抑制剂,是否也能够抑制 IFN-I 的活性,目前还没有相关临床数据。实际上,已经有多项研究成果表明,人们近年来研发的一些靶向 IFN- α 的产生过程或者阻断其下游信号通路活化的药物可以有效缓解 SLE 患者病情,这些药物主要包括抗 IFN- α 单克隆抗体、诱导抗 IFN- α 抗体分泌的疫苗以及 TLR7 和 TLR9 信号通路抑制剂。

SLE 患者体内可见内源性的针对 IFN- α 的抗体,并且这些抗体与疾病活动程度相关。基于此,人们研发了一些抗 IFN- α 的抗体,其能够直接结合并且抑制 IFN- α 与其受体 IFNAR 相互作用。实际上,目前至少有 3 种 anti-IFN- α 单克隆抗体取得了一定成效,并且有 2 个进入临床 II 期研究。Rontal-

izumab 是一种人源化的能够靶向 IFN- α 的 IgG1 单抗。Sifalimumab 是一种人源化的靶向 IFN- α 的 IgG1 κ 的单抗。临床研究显示,静脉注射或皮下注射 Rontalizumab 和 Sifalimumab 能够在一定程度上改善 SLE 患者体内的 IFN- α 通路活化情况^[33]。另外,目前有两个 II 期临床研究正在评估 MEDI-546(anti-IFNAR, subunit 1)对 SLE 患者的治疗作用。目前的研究表明,MEDI-546 几乎能够完全抑制系统性硬化症患者外周血和皮肤中 IFN-I 诱导基因的表达^[34]。但这些靶向 IFN- α 的药物可能会抑制人体的抗病毒感染过程,因此在使用过程中应该十分慎用这些药物,尤其是患有慢性病毒或细菌感染的患者。

近期,Zagury 等研发了一种叫作抗 IFN- α kinoid 的疫苗,通过将人重组 IFN- α 与钥孔血蓝蛋白连接,诱导人体内产生抗 IFN- α 抗体^[35]。动物模型研究发现其能够有效地缓解 NZB/NZW F1 狼疮小鼠的病情。由于抗 IFN- α kinoid 仅仅影响体液免疫,不影响细胞内耐受,再加上其效应是非常短暂的,因此使用起来相对安全,不会影响人体抗病毒感染过程。

pDC 作为 SLE 患者体内 IFN- α 主要来源,其分泌 IFN- α 主要依赖于 TLR7 和 TLR9 通路。因此,阻断 TLR7 和 TLR9 通路抑制 pDC 分泌 IFN- α 也是一种潜在的治疗 SLE 的策略,人工合成的寡核苷酸片段 CPG-52364 能够显著抑制 TLR7 和 TLR9 信号通路的活化;TLR7 和 TLR9 下游通路关键分子,比如 IRAK1、IRAK4 以及 PI3K δ ,均能够通过阻断 pDC 中 TLR7 和 TLR9 通路活化抑制 IFN- α 的分泌^[36]。靶向 pDC 分泌 IFN- α 不影响其他细胞分泌 IFN-I,因此,不需要担心其会影响机体的抗病毒感染过程。

6 结语与展望

综上所述,IFN- α 对于 SLE 的发病起到非常重要的作用。SLE 患者体内含有大量的 IFN- α ,并且不同种类的免疫细胞均高表达 IFN-I 诱导基因。这些在 SLE 患者体内显著高表达的 IFN-I 诱导基因能够参与调控多种不同类型免疫细胞的分化、活化及功能。当机体内 IFN- α 的表达或者相关信号通路的活化出现失调,便会打破自身免疫耐受,导致机体的免疫系统异常活化,严重的甚至引起自身免疫性疾病。特别值得注意的是,近年来人们研发

了一些靶向 IFN- α 的相关药物,如特定的单抗、抗 IFN- α 疫苗以及 TLRs 抑制剂,用于 SLE 的临床治疗,取得了一些较好的效果。目前仍有一些相关药物正在研发中,研发这些药物时,应该严谨地评价这些治疗药物的有效性和安全性,使之能够真正地造福于 SLE 患者。

参考文献:

- [1] Fortuna G, Brennan M T. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management [J]. Dent Clin North Am, 2013, 57 (4): 631-655. DOI: 10. 1016/j. cden. 2013. 06. 003.
- [2] Boumpas D T, Fessler B J, Austin H A, et al. Systemic lupus erythematosus: emerging concepts. Part 2: Dermatologic and joint disease, the antiphospholipid antibody syndrome, pregnancy and hormonal therapy, morbidity and mortality, and pathogenesis [J]. Ann Intern Med, 1995, 123 (1): 42-53.
- [3] Gilbert M, Punaro M. Blood gene expression profiling in pediatric systemic lupus erythematosus and systemic juvenile idiopathic arthritis: from bench to bedside [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2014, 12: 16. DOI: 10. 1186/1546-0096-12-16.
- [4] Sciascia S, Khamashta M A, D'cruz D P. Targeted therapy in antiphospholipid syndrome [J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26 (3): 269-275. DOI: 10. 1097/BOR. 0000000000000051.
- [5] Crow M K. Type I interferon in the pathogenesis of lupus [J]. Journal of Immunology, 2014, 192 (12): 5459-5468. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1002795.
- [6] Fan H, Liu F, Dong G, et al. Activation-induced necroptosis contributes to B-cell lymphopenia in active systemic lupus erythematosus [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1416. DOI: 10. 1038/cddis. 2014. 375.
- [7] Mavragani C P, Niewold T B, Chatzigeorgiou A, et al. Increased serum type I interferon activity in organ-specific autoimmune disorders: clinical, imaging, and serological associations [J]. Front Immunol, 2013, 4: 238. DOI: 10. 3389/fimmu. 2013. 00238.
- [8] Bezalel S, Guri K M, Elbirt D, et al. Type I interferon signature in systemic lupus erythematosus [J]. Isr Med Assoc J, 2014, 16 (4): 246-249. DOI: .
- [9] Christiaansen A, Varga S M, Spencer J V. Viral manipulation of the host immune response [J]. Curr Opin Immunol, 2015, 36: 54-60. DOI: 10. 1016/j. coi. 2015. 06. 012.
- [10] Hagberg N, Rönnblom L. Systemic lupus Erythematosus- A disease with a dysregulated type I interferon system [J]. Scand J Immunol, 2015, 82 (3): 199-207. DOI: 10. 1111/sji. 12330.
- [11] Schreiber G, Piehler J. The molecular basis for functional plasticity in type I interferon signaling [J]. Trends Immunol, 2015, 36 (3): 139-149. DOI: 10. 1016/j. it. 2015. 01. 002.
- [12] Gürtler C, Bowie A G. Innate immune detection of microbial nucleic acids [J]. Trends Microbiol, 2013, 21 (8): 413-420. DOI: 10. 1016/j. tim. 2013. 04. 004.
- [13] Sisirak V, Ganguly D, Lewis KL, et al. Genetic evidence for the role of plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus [J]. J Exp Med, 2014, 211 (10): 1969-1976. DOI: 10. 1084/jem. 20132522.
- [14] Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15 (8): 471-485. DOI: 10. 1038/nri3865.
- [15] Rönnblom L, Eloranta M L. The interferon signature in autoimmune diseases [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25 (2): 248-253. DOI: 10. 1097/BOR. 0b013e32835c7e32.
- [16] Tel J, Aarntzen E H, Baba T, et al. Natural human plasmacytoid dendritic cells induce antigen-specific T-cell responses in melanoma patients [J]. Cancer Res, 2013, 73 (3): 1063-1075. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-12-2583.
- [17] Osokine I, Snell L M, Cunningham C R, et al. Type I interferon suppresses de novo virus-specific CD4 Th1 immunity during an established persistent viral infection [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (20): 7409-7414. DOI: 10. 1073/pnas. 1401662111.
- [18] Bekerredjian-Ding I B, Bekerredjian-Ding I B, Wagner M, et al. Plasmacytoid dendritic cells control TLR7 sensitivity of naive B cells via type I IFN [J]. J Immunol, 2005, 174 (7): 4043-4050.
- [19] Hertzog P J, Williams B R. Fine tuning type I interferon responses [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2013, 24 (3): 217-225. DOI: 10. 1016/j. cytogfr. 2013. 04. 002.
- [20] Chiche L, Jourde-Chiche N, Whalen E, et al. Modular transcriptional repertoire analyses of adults with systemic lupus erythematosus reveal distinct type I and type II interferon signatures [J]. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N. J.), 2014, 66 (6): 1583-1595. DOI: 10. 1002/art. 38628.
- [21] Tsokos G C. Systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (22): 2110-2121.

- [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. DOI:10.1172/JCI82574.
- [23] Choubey D. Interferon-inducible Ifi200-family genes as modifiers of lupus susceptibility [J]. Immunol Lett, 2012, 147(1/2):10-17. DOI:10.1016/j.imlet.2012.07.003.
- [24] 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. DOI:10.1111/j.1365-2796.2011.02391.x.
- [25] Bezalel S, Guri K M, Elbirt D, et al. Type I interferon signature in systemic lupus erythematosus [J]. Isr Med Assoc J, 2014, 16(4):246-249.
- [26] Yan B, Ye S, Chen G, et al. Dysfunctional CD4⁺, CD25⁺ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon- α -producing antigen-presenting cells [J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(3):801-812. DOI:10.1002/art.23268.
- [27] Andrade D, Kim M, Blanco L P, et al. Interferon- α and angiogenic dysregulation in pregnant lupus patients who develop preeclampsia [J]. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N. J.), 2015, 67(4):977-987. DOI:10.1002/art.39029.
- [28] Sjöstrand M, Johansson A, Aqrabi L, et al. The expression of BAFF is controlled by IRF transcription factors [J]. J Immunol, 2016, 196(1):91-96. DOI:10.4049/jimmunol.1501061.
- [29] Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes [J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(2):118-132. DOI:10.1038/nri3383.
- [30] Wang J H, New J S, Xie S, et al. Extension of the germinal center stage of B cell development promotes autoantibodies in BXD2 mice [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(10):2703-2712. DOI:10.1002/art.38059.
- [31] Lund F E, Randall T D. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4⁺ T cell immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(4):236-247. DOI:10.1038/nri2729.
- [32] Rosario C, Seguro L, Vasconcelos C, et al. Is there a cure for systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2013, 22(5):417-421. DOI:10.1177/0961203313479839.
- [33] Petri M, Wallace D J, Spindler A, et al. Sifalimumab, a human anti-interferon- α monoclonal antibody, in systemic lupus erythematosus: a phase I randomized, controlled, dose-escalation study [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):1011-1021. DOI:10.1002/art.37824.
- [34] Wang B, Higgs B W, Chang L, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon- α receptor antibody [J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(6):483-492. DOI:10.1038/clpt.2013.35.
- [35] Lauwerys B R, Hachulla E, Spertini F, et al. Down-regulation of interferon signature in systemic lupus erythematosus patients by active immunization with interferon α -kinoid [J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(2):447-456. DOI:10.1002/art.37785.
- [36] Crow M K, Olfertiev M, Kirou K A. Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases [J]. Transl Res, 2015, 165(2):296-305. DOI:10.1016/j.trsl.2014.10.005.

(收稿日期 2015-01-09)

(上接第 5 页)

- [5] Ketheeswaranathan P, Turner N A, Spary E J, et al. Changes in glutamate transporter expression in mouse forebrain areas following focal ischemia [J]. Brain Res, 2011, 1418:93-103. DOI:10.1016/j.brainres.2011.08.029.
- [6] Ma M, Uekawa K, Hasegawa Y, et al. Pretreatment with rosuvastatin protects against focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats through attenuation of oxidative stress and inflammation [J]. Brain Res, 2013, 1519:87-94. DOI:10.1016/j.brainres.2013.04.040.
- [7] Yin J, Tu C, Zhao J, et al. Exogenous Hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia/reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats [J]. Brain Res, 2013, 1491:188-196. DOI:10.1016/j.brainres.2012.10.046.
- [8] Qiu J, Zhang W, Xia Q, et al. RNA sequencing identifies crucial genes in papillary thyroid carcinoma (PTC) progression [J]. Exp Mol Pathol, 2015 [Epub ahead of print].
- [9] Cesnik A J, Shortreed M R, Sheynkman G M, et al. Human Proteomic Variation Revealed by Combining RNA-Seq Proteogenomics and Global Post-Translational Modification (G-PTM) Search Strategy [J]. J Proteome Res, 2015 [Epub ahead of print].
- [10] Li C L, Li K C, Wu D, et al. Somatosensory neuron types identified by high-coverage single-cell RNA-sequencing and functional heterogeneity [J]. Cell Res, 2015 [Epub ahead of print].

(收稿日期 2015-01-06)