

狼疮性肾炎免疫机制及治疗新进展*

胡 兰 综述, 谢晨栖, 贾 萍[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

[摘要] 狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮最常见和最严重的内脏损害。其生理病理机制复杂,与遗传、感染、性激素及免疫等多种因素密切相关,其中免疫机制是LN的发病主要机制之一。随着对LN发病机制的不断挖掘,一批选择性干预特定靶点的生物制剂陆续被研发及应用。近年来,中医药的大力发展亦为进一步改善患者的预后和减少不良反应提供了新的治疗选择。该文就LN发病的免疫机制及治疗进展予以综述,以其为临床诊治LN提供更多参考。

[关键词] 狼疮性肾炎; 免疫机制; 治疗进展; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.12.027 **中图法分类号:**R593.24+2

文章编号:1009-5519(2024)12-2109-05 **文献标识码:**A

New advances in the immune mechanism and treatment of Lupus Nephritis*

HU Lan, XIE Chenxi, JIA Ping[△]

(Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Lupus Nephritis(LN) is the most common and severe visceral damage in systemic lupus erythematosus. Its physiopathological mechanism is complex, closely related to genetics, infection, sex hormones and immunity, among which the immune mechanism is one of the main mechanisms of LN. With the continuous exploration of the pathogenesis of LN, a number of biological agents that selectively intervene in specific targets have been developed and applied. In recent years, the vigorous development of traditional Chinese medicine has also provided new treatment options for further improving the prognosis of patients and reducing adverse effects. This article reviewed the immune mechanism and treatment progress of LN pathogenesis, so as to provide more reference for clinical diagnosis and treatment of LN.

[Key words] Lupus nephritis; Immune mechanisms; Treatment progresses; Review

狼疮性肾炎(LN)是系统性红斑狼疮(SLE)累及肾脏不同病理类型的免疫损伤,为SLE严重并发症之一, LN临床多表现为不同程度的蛋白尿、肾功能损伤甚至肾衰竭,大约70%的SLE患者在进展过程中会有肾损害。LN的发病机制复杂。目前尚未完全阐明,免疫功能紊乱起到了重要作用。近年来,随着对疾病发病机制的研究不断深入,新型的靶向生物制剂逐渐研发并应用于LN的治疗中,为LN的疗效提供新的选择。现就LN发病免疫机制及药物治疗进展做一综述,为临床诊治提供新的思路。

1 LN发病免疫机制进展

目前, LN发病机制尚不明确,研究表明主要与遗传、感染、性激素、免疫功能失调(B淋巴细胞、T淋巴细胞、巨噬细胞、细胞内信号分子、细胞因子)等密切相关。

1.1 B淋巴细胞 LN目前较为明确的发病机制是B淋巴细胞功能亢进及过度增生活化,产生多种自身抗体及炎性细胞因子,尤其是ds-DNA抗体与相应抗

原形成免疫复合物是导致肾损伤、肾炎形成的重要因素。酪氨酸激酶(STK)是一种非受体酪氨酸激酶,研究显示^[1],在B淋巴细胞抗原受体和其他细胞表面受体的信号传导中起核心作用, B淋巴细胞受体、生长因子和细胞因子受体激活STK后,触发下游信号级联反应,导致B淋巴细胞存活、增殖和分化,最终导致自身抗体产生和SLE样自身免疫性疾病。LAMAG-NA等^[2]实验显示, B淋巴细胞中STK调节的信号通路对自身免疫疾病的发展具有重要作用, STK的特异性缺失或突变会使小鼠产生高滴度的IgG、Sm抗体和ds-DNA抗体,这些抗体沉积在肾脏中,导致肾小球肾炎。此外, B淋巴细胞刺激因子(BLyS)可增强B淋巴细胞增殖和IgG分泌^[3],对B淋巴细胞存活至关重要。BLyS通过抑制细胞凋亡,促进细胞增殖及分化产生作用,使B淋巴细胞活化,导致更多自身反应性抗体形成,最终导致自身免疫样症状的出现,免疫复合物在肾脏等部位的沉积,从而导致肾小球肾炎、

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81503420);国家中医药管理局中西医结合临床重点学科专项((2009)30号);国家中医药管理局老年病重点专科专项((2007)57号);重庆市科卫联合中医药科技重点项目(ZY201801008)。

[△] 通信作者, E-mail:jiaping008@163.com。

膜性肾病的产生。相关研究证实, BlyS 水平与 SLE 疾病活动指数呈正相关, 在 LN 患者中, BlyS 水平升高更明显^[4]。因此, B 淋巴细胞功能亢进在 LN 的发病中起至关重要的作用。

1.2 T 淋巴细胞 T 淋巴细胞通过诱导自身抗体产生在 LN 中发挥作用, 研究显示, 多个 CD4T 辅助(Th)细胞亚群, 包括 Th1、Th2 和 Th17 及细胞毒性 CD8 T 细胞, 都与 LN 的免疫发病机制有关^[5]。Th1 分泌的 γ -干扰素(IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)刺激巨噬细胞活化和组织浸润, 导致肾小球损伤。研究表明, LN 患者肾组织样本中, IFN- γ 免疫染色与血清肌酐呈正相关, 与白蛋白水平和肾小球滤过率(GFR)呈负相关^[6]。Th2 相关因子包含白细胞介素-2(IL-2)、IL-4、IL-6, 其中 IL-4 及 IL-6 通过增强的 Th2 反应和 B 淋巴细胞活化导致自身抗体在肾脏中沉积^[7], IL-2 可诱导 Th2 炎症反应。Th17 通过刺激内在肾细胞和免疫细胞合成炎症细胞因子、生长因子及趋化因子形成促炎环境^[8]。CD8 的 T 淋巴细胞通过介导组织损伤及促进 B 淋巴细胞分化、增殖、成熟增强自身抗体的产生, 在 LN 的发病机制中起核心作用。T 淋巴细胞与 BlyS 协同, 可表达 BlyS 受体, 包括 BlyS 受体 3(BR3), B 细胞成熟抗原(BCMA)和穿膜蛋白活化物(TACI)。由此可见 LN 的发病机制中, T 淋巴细胞与 B 淋巴细胞相互作用, 共同促进 LN 的发病及发展。

1.3 巨噬细胞 巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)参与 LN 的发病机制。研究证实, MIF 及其受体在 LN 中以高表达的方式存在, 且与疾病活动度相关^[9]。MIF 激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)和蛋白激酶 B(AKT)的磷酸化^[10], 导致促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 等的表达, 最终导致肾小球损伤。MIF 作为一种独特的调节介质, 在面对内源性或外源性糖皮质激素时仍具有维持炎症反应的能力。故临床对激素耐受疗效欠佳的患者, 要充分考虑 MIF 高表达导致的机体对激素不敏感可能, 这一特性使 MIF 成为自身免疫性疾病和炎症性疾病具有吸引力的治疗靶点, 尤其对激素耐受患者。

1.4 细胞通路 细胞通路是 LN 发病的重要因素。Janus 激酶是细胞内非受体酪氨酸激酶介导细胞因子产生, 通过 JAK-STAT 信号通路参与炎症, 与自身免疫性疾病的发生密切相关。大量全基因组关联研究表明, JAK-STAT 通路持续激活与许多免疫和炎症性疾病密切相关^[11]。STAT 通过激活 IL-6 及 Th17 形成促炎环境从而损害肾脏 T 淋巴细胞的存活最终参与 LN 的发病^[12]。

1.5 细胞因子 细胞因子是免疫细胞用来交流的可溶性信使, 可驱动 LN 的免疫失调。促炎因子包括 IL-1、IL-2、IL-6、IL-17, 抗炎因子包括 IL-4、IL-10。研究显示 IL-2、IL-6、IL-17 在 LN 中高表达, 促进炎症的产生, 造成肾脏损伤, 并且其水平越高, LN 病情进展速度越快^[13-15]。IL-4 及 IL-10 作为抗炎因子, 通过抑

制过度炎症反应, 调节免疫抑制, 能够延缓肾脏组织纤维化和促进肾脏组织修复^[16-17]。

1.6 其他发病机制 近年来, 学术界对肠道菌群与肾脏疾病的关联性研究显示, 肠道菌群有助于调节辅助性 T(Th)细胞及 Treg 细胞, 维持 Th17 平衡和免疫稳态。此外, 肠道菌群失衡通过诱导免疫细胞活化^[18], 分泌大量促炎因子, 导致免疫失调和炎症。同时激活树突状细胞(DC)中的增殖诱导配体(APRIL)受体和 B 淋巴细胞活化因子(BAFF)来促进分泌 IgA 的浆细胞的分化^[19], 最终参与 LN 的发病。

2 LN 的治疗进展

目前, 因 LN 发病机制复杂, 临床常采用多靶点治疗方案, 其治疗目标在于达到临床缓解或低疾病活动状态, 目前, 常用药物包括激素、抗疟药、免疫抑制剂、生物制剂、免疫球蛋白及中药等治疗。

2.1 常规治疗

2.1.1 激素 糖皮质激素主要与细胞质中的糖皮质激素受体结合发挥对细胞免疫的抑制作用, 一直作为有效的抗炎和免疫抑制剂在临床上广泛使用。糖皮质激素的治疗需遵循个体化原则, 激素的广泛运用, 一定程度上降低了自身免疫性疾病患者的死亡率及致残率, 取得较为满意的疗效。

2.1.2 免疫抑制剂治疗 LN 的免疫抑制剂主要包括环磷酰胺、吗替麦考酚酯、环孢素及他克莫司(FK506)等。自身免疫效应细胞对高剂量环磷酰胺敏感, 目前已成为弥漫性增殖性狼疮性肾炎的标准治疗。吗替麦考酚酯抗 T、B 淋巴细胞增殖作用较强, 可以有效减低 LN 患者免疫复合物的生成。环孢素能够选择性地抑制 IL-2、Th 的分泌, 目前用于难治性狼疮性肾炎治疗中。FK506 通过抑制淋巴细胞过度分化, 减少免疫复合物在肾内沉积, 减轻肾负荷, 保护肾功能, 临床用于狼疮肾炎的治疗。

2.2 生物制剂 传统的治疗方案仍存在缓解率低、易复发、器官损害等问题, 且长期使用糖皮质激素和免疫抑制剂较容易出现肝脏损伤、库欣综合征等毒性反应。近年来, 针对特定靶点的生物制剂逐渐应用于临床并取得令人满意的疗效。

2.2.1 B 淋巴细胞靶点 B 淋巴细胞功能亢进是目前公认的 LN 免疫发病机制, CD20 在 B 淋巴细胞增殖和分化中起重要作用。针对 B 淋巴细胞靶点的生物制剂包括贝利尤单抗及 CD20 单抗(利妥昔单抗、奥瑞珠单抗、奥比妥珠单抗)。贝利尤单抗是目前我国首个获批用于治疗 LN 的生物制剂, 能阻断可溶性 B 淋巴细胞刺激因子与其受体在 B 淋巴细胞上的结合^[20-21], 抑制 B 淋巴细胞活化, 诱导自身反应性 B 淋巴细胞凋亡。临床研究表明, 贝利尤单抗治疗的患者 IgG 和自身抗体显著持续降低, C3、C4 改善, ds-DNA 抗体、Sm 抗体、抗心磷脂抗体和抗核糖体 P 抗体阴性转化率更高。我国一项可视化分析研究显示, 经贝利尤单抗治疗的患者实现了糖皮质激素和其他基础药物的减量^[22]。由此可见, 贝利尤单抗联合常规治疗可

以更显著控制 LN 疾病活动,降低重度复发风险,使抗体滴度下降,补体水平升高,同时可显著减少激素用量,降低患者对激素的依赖。

利妥昔单抗是一种抗 CD20 抗体,通过促进 B 淋巴细胞的快速和长期消耗,导致效应细胞募集的免疫复合物在肾脏沉积降低,从而减少肾脏的炎症和组织损伤。在 LN 患者治疗过程中,低剂量利妥昔单抗治疗顽固及复发 LN 取得了令人满意的缓解率^[23]。

2.2.2 T 淋巴细胞靶点 阿巴西普是一种 T 淋巴细胞靶向生物制剂^[24],可抑制 T 淋巴细胞的完全活化并下调促炎细胞因子级联反应。阿巴西普可减少 IL-2 及 IL-6 的分泌与合成,阻断自身抗体的产生,进而阻止 LN 病程的进展。临床研究显示,阿巴西普可以改善 SLE 患者 ds-DNA 抗体及 C3、C4 水平,降低尿蛋白肌酐比值^[25]。虽然目前尚未应用于 LN 的治疗,但这可能为 LN 患者带来新的选择。

2.2.3 酪氨酸酶抑制剂 JAK-STAT 信号通路炎症及 LN 的发病机制有关,JAK 抑制剂是最新一类靶向合成小分子抗风湿药物,能够进入细胞质并直接调节细胞内信号传导。相关研究显示,巴瑞替尼可减轻 SLE 的关节炎或皮疹等症状,对 LN 的治疗作用目前尚在研究中^[26]。非戈替尼及托法替尼靶向治疗 SLE 及 LN 目前尚在研究。

2.2.4 细胞因子抑制剂 LN 的发病需要多种细胞因子参与,因此诞生许多细胞因子抑制剂。阿那白滞素是一种 IL-1 受体拮抗剂,目前研究提示对 SLE 引起的心包炎取得良好的疗效,为后续进一步探讨治疗 LN 提供新方向。低剂量 IL-2 抑制剂治疗活动性 SLE 对于皮肤和关节症状、狼疮性肾炎效果显著,并可改善补体水平,降低自身抗体和炎症细胞因子水平,为后续治疗 LN 提供更多元化选择^[27]。苏金单抗 (Secukinumab) 是一种针对 IL-17A 的全人源单克隆抗体,目前将苏金单抗用于治疗 SLE 及 LN 仍处于理论阶段,尚少有临床试验证明其有效性。

2.2.5 干扰素 I 型干扰素受体 (IFNAR1) 特异性地参与先天性和适应性免疫。在一项 2 期试验中^[28], I 型干扰素受体拮抗剂阿尼夫鲁单抗 (anifrolumab) 可显著降低 SLE 疾病活动度。2021 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准 anifrolumab 上市用于治疗中度至重度 SLE,主要针对皮肤和可能的肌肉骨骼系统,并降低糖皮质激素需求,但只针对没有肾脏受累的患者进行标准治疗。目前,anifrolumab 治疗 LN 尚处于 2 期试验中^[29],其疗效及安全性有待进一步研究。

2.3 免疫球蛋白 免疫球蛋白能选择性直接作用于 T 淋巴细胞亚群 CD8,使之活化增加,使 CD4/CD8 比率下降,抑制炎症反应,因此被用于重症及难治性 LN 的治疗,并取得良好的疗效。大剂量免疫球蛋白治疗对伴有严重感染、机体抵抗力低下的 LN 尤为适宜。

2.4 中医药治疗 中药在 LN 治疗中也发挥其独特的疗效,常用的中药包括虫草制剂、雷公藤、火把花

根、黄芪、青蒿素及其衍生物等,复方制剂也作为临床常用手段用于 LN 的治疗。

2.4.1 虫草制剂 冬虫夏草具有补肺益肾等功效。临床常用的中成药金水宝、百令胶囊等均是由发酵冬虫夏草菌粉精制而成。冬虫夏草可以刺激 NK 细胞并增强细胞毒性,从而恢复对 B 淋巴细胞抗体的抑制作用,减少 IL-6、IFN- γ 水平,增加 CD8 的活性及数量,解除某些 T 淋巴细胞亚群对 B 淋巴细胞的过度辅助作用,抑制 B 淋巴细胞过度活化,从而抑制抗自身抗体的合成与分泌,尤其抑制抗 DNA 抗体与相应抗原形成免疫复合物的产生,从而减轻免疫复合物导致的肾损伤,临床上广泛用于狼疮肾炎的治疗。

2.4.2 雷公藤中药 雷公藤具有清热化痰、利尿消肿、祛风除湿等功效。常被运用于治疗自身免疫性疾病。近年来,大量研究表明,雷公藤有效成分及其制剂等可以改善 LN 患者症状,降低尿蛋白、血尿素氮、血肌酐水平,改善补体及 ds-DNA 抗体,减轻肾损伤,与激素或其他免疫抑制剂联用疗效更佳,因此广泛运用于临床^[30-31]。

2.4.3 火把花根 火把花根片由山海棠根加工而成,具有清热解毒、祛风除湿之功效,临床研究表明火把花根片具有抗炎、镇痛、免疫抑制等类激素作用^[32-33],通过酪氨酸激酶信号通路发挥免疫抑制作用。同时对免疫具有双向调节的作用,可下调促炎因子如 IL-2、IL-6 的表达,亦可上调抗炎因子 IL-4、IL-10 的表达。临床联合常规治疗能改善肾功能^[34],通过抑制 T 淋巴细胞生成及黏附,发挥免疫抑制作用,减轻自身免疫反应对肾脏的损伤,改善肾脏功能。因长期大剂量服用火把花根对卵巢储备功能及睾丸生精细胞有明显影响^[35],因此对于青年、有生育要求的患者需酌情使用。

2.4.4 黄芪 黄芪有补气健脾、益气固表、利尿消肿及活血等功效,含有多糖类、黄酮类、皂苷类等多种化学成分^[36],具有调节免疫系统功能等药理作用。黄芪能够降低 IL-6、IL-17 及 IFN- γ 的表达水平,同时升高抗炎因子 IL-4、IL-10 的表达水平,黄芪糖蛋白能抑制促炎因子的产生及 T 淋巴细胞增殖活化,从而达到免疫抑制的作用。临床研究显示,大剂量的黄芪注射液联合常规治疗能够明显降低 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 水平,治疗 LN 的疗效安全可靠,但临床还需四诊合参,辨证施治^[37]。

2.4.5 青蒿素及其衍生物 青蒿素是从黄花蒿中提取分离的含有过氧桥结构的倍半萜酯化合物^[38],青蒿素及其衍生物 (双氢青蒿素、蒿甲醚、马来酸蒿乙酰胺、青蒿琥酯) 具有调节免疫等功效。双氢青蒿素可降低小鼠血清中的 ds-DNA 抗体、TNF- α 水平,减少尿蛋白,减轻肾脏损害^[39]。马来酸蒿乙酰胺 (SM934) 作为一种新型治疗 SLE 的药物目前尚在研究中,现有研究表明,SM934 具有较强的体内外免疫抑制活性^[40],通过降低活化 B 淋巴细胞及浆细胞数量、抑制细胞因子达到调节免疫作用。在狼疮性肾炎小鼠中,

SM934 可降低尿蛋白、血清尿素氮、肌酐水平,减轻肾脏损伤及免疫复合物沉积。目前,青蒿素及其衍生物在治疗自身免疫性疾病尚处于研究阶段,在作用机理、药理研究及临床方面有待进一步研究。

2.4.6 复方制剂 当代医家运用中医整体观念和辨证论治思维方法,结合免疫医学研究成果,将复方制剂用于 LN 的治疗并取得显著疗效。青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型 LN^[41],不仅能改善患者盗汗、五心烦热等中医症候,且与常规治疗相比较,能显著降低 ESR、CRP 等炎症指标及肌酐、24 h 尿蛋白等生化指标,改善 LN 患者肾功能。现代药理学研究显示,参芪地黄汤在降低 24 h 尿蛋白、血肌酐方面疗效明显,并升高 C3 水平,提高总有效率^[42-43]。二至丸与 LN 多个靶标基因交集^[44],能够降低 TNF- α 水平,抑制 IL-6 促炎因子的表达,同时提升 IL-10 抗炎因子水平,减少肾脏免疫复合物沉积。目前的研究显示,复方制剂在 LN 的治疗中发挥了多靶点治疗的疗效,但其现代药理学研究匮乏,且缺少大样本、多中心的随机对照研究,随着研究不断深入,其多靶点治疗将会成为 LN 治疗新选择。

2.4.7 中西医联合治疗 在临床实践中,越来越多的医者利用中西医结合的优势,将中医药与西药联合来治疗 LN,可起到调节免疫、保护肾脏等多方面作用。研究显示,益气补肾汤联合环磷酰胺可明显改善 LN 患者肌酐及 24 h 尿蛋白,不良反应总发生率较低^[45]。补肾养阴汤联合环磷酰胺能降低 IgG、升高补体 C3、C4 水平,调节机体免疫^[46]。左归丸联合常规治疗能明显降低 IL-17 水平,从而降低免疫炎症反应^[47]。由此可见,中西医结合疗法具有优势互补的特点,能协同激素等西药增强疗效并减轻西药的毒性反应,减少 LN 的复发,同时能充分发挥中医药多靶点、多方位的药理作用,明显提高治疗效果。

2.5 其他(血浆置换、干细胞移植) 血浆置换技术尤其是双重血浆置换技术可清除抗体、调节免疫^[48],适用于自身免疫性疾病患者的治疗。

此外,干细胞移植也作为一种治疗 LN 的手段。脐带间充质干细胞(UC-MSCs)是一类具有高度自我更新和多向分化潜能的多能干细胞,研究表明,UC-MSCs 移植治疗狼肾患者能显著降低尿蛋白和血抗 ds-DNA 抗体水平^[49],减少肾小球补体 C3 沉积,改善肾病理状态。在临床试验中,可降低 IFN- γ 、IL-17、IL-10 等的分泌,抑制 β 淋巴细胞向浆细胞的成熟,改善肾脏靶器官的损害。

3 小结与展望

随着科学技术的发展,对 LN 的发病机制有更深层次的研究,尤其是 IFN 重新被认可并成为新热点,为后续 LN 的治疗提供更多精准化选择。治疗上随着靶向药物的研发,生物制剂已成为治疗免疫性疾病的新选择,贝利尤单抗治疗 LN 在临床广泛使用并取得令人满意的疗效,但我国贝利尤单抗临床应用时间较短,循证医学数据较少,其不良反应数据尚不完整,

有待后续进一步研究。中医药作为我国传统医学,联合传统免疫调节剂及生物制剂辅助治疗 LN 达到期望的成果,极大地发挥中西医各自的优势,将成为后续 LN 治疗方案的新趋势。

参考文献

- [1] BURGER J A. Bruton tyrosine kinase inhibitors: Present and future[J]. *Cancer J*, 2019, 25(6): 386-393.
- [2] LAMAGNA C, HU Y M, DEFRANCO A L, et al. B cell-specific loss of lyn kinase leads to autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2014, 192(3): 919-928.
- [3] CHEN J W, ZHAN J Y, LIANG S P, et al. A patient with refractory proliferative lupus nephritis treated with telitacicept: A case report[J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(7): 1417-1421.
- [4] ZENG H H, WANG L, LI J J, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals distinct immune cell subsets and signaling pathways in IgA nephropathy[J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 203.
- [5] WANG J J, ZHU M Y, JIAO C F, et al. Association of regulatory T cells with renal outcomes in patients with proliferative lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2023, 32(11): 1237-1244.
- [6] YAZICI M U, ORHAN D, KALE G, et al. Studying ifn-gamma, IL-17 and foxp3 in pediatric lupus nephritis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(5): 853-862.
- [7] CHARLES N, HARDWICK D, DAUGAS E, et al. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(6): 701-707.
- [8] PAQUISSI F C, ABENSUR H. The Th17/IL-17 axis and kidney diseases, with focus on lupus nephritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 654912.
- [9] STEIN M C, BRAUN F, KREBS C F, et al. Kidney organoid systems for studies of immune-mediated kidney diseases: Challenges and opportunities[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 385(2): 457-473.
- [10] KONG Y Z, CHEN Q Y, LAN H Y. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) as a stress molecule in renal inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4908.
- [11] TZENG H T, CHYUAN I T, LAI J H. Targeting the JAK-STAT pathway in autoimmune diseases and cancers: A focus on molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114760.
- [12] ZHOU M, GUO C, LI X, et al. JAK/STAT sig-

- naling controls the fate of CD8⁺CD103⁺ tissue-resident memory T cell in lupus nephritis[J]. *J Autoimmun*, 2020, 109:102424.
- [13] 陈士军, 张晓艳, 罗田, 等. 环磷酰胺联合泼尼松治疗对狼疮性肾炎患者免疫功能及血清类风湿因子、C 反应蛋白及白介素-17 水平的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(15):75-78
- [14] YUAN Y S, KOLIOS A G A, LIU Y D, et al. Therapeutic potential of interleukin-2 in autoimmune diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(7):596-612.
- [15] AN J N, RYU S, KIM Y C, et al. NK1. 1-natural killer T cells upregulate interleukin-17 expression in experimental lupus nephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(5):F772-F788.
- [16] WEI W, ZHAO Y, ZHANG Y, et al. The role of IL-10 in kidney disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108:108917.
- [17] DUAN L H, LIU D, CHEN H, et al. Follicular dendritic cells restrict interleukin-4 availability in germinal centers and foster memory B cell Generation[J]. *Immunity*, 2021, 54(10):2256-2272.
- [18] SANO T, KAGEYAMA T, FANG V, et al. Redundant cytokine requirement for intestinal microbiota-induced Th17 cell differentiation in draining lymph nodes[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8):109608.
- [19] DE LUCA F, SHOENFELD Y. The microbiome in autoimmune diseases[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(1):74-85.
- [20] WARD M, TEKTONIDOU MG. Belimumab as Add-on Therapy in Lupus Nephritis[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(12):1184-1185.
- [21] HUANG R Z, YAO Y T, TONG X R, et al. Tracing the evolving dynamics and research hotspots of microbiota and immune microenvironment from the past to the new era[J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(5):e0013523.
- [22] 赵院霞, 楚尧娟, 薛莹, 等. 基于 CiteSpace 的贝利尤单抗治疗系统性红斑狼疮研究文献的可视化分析[J]. *中南药学*, 2022, 20(1):171-178.
- [23] 陈独群, 陈樱花, 娄丽璇, 等. 低剂量利妥昔单抗治疗顽固和复发性狼疮性肾炎的临床观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2022, 31(5):401-406.
- [24] PRIETO-PENA D, DASGUPTA B. Biologic agents and small-molecule inhibitors in systemic autoimmune conditions: An update [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(2):171-181.
- [25] HAN Y B, LIU L W, ZANG B, et al. Advances in natural products and antibody drugs for SLE: New therapeutic ideas[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1235440.
- [26] RICHTER P, CARDONEANU A, BURLUI A M, et al. Why do we need JAK inhibitors in systemic lupus erythematosus? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19):11788.
- [27] ZHANG X, FENG R, SHAO M, et al. Low-dose interleukin-2 as an alternative therapy for refractory lupus nephritis[J]. *Rheumatol Ther*, 2021, 8(4):1905-1914.
- [28] KIROU KA, DALL ERA M, ARANOW C, et al. Belimumab or anifrolumab for systemic lupus erythematosus? A risk-benefit assessment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:980079.
- [29] JAYNE D, ROVIN B, MYSLER EF, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(4):496-506.
- [30] 包君丽, 李伟, 彭坤明, 等. 基于网络药理学和分子对接方法探讨雷公藤对狼疮性肾炎的效毒作用机制[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(9):1765-1773.
- [31] 杨锋磊, 纪伟. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮的网络药理学分析[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(21):3622-3628.
- [32] 王可欣, 毛霞, 张彦琼, 等. 火把花根片关键药效物质的“效益-风险”体外评价及其网络调控机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23):6438-6449.
- [33] 钟颖, 赵潇, 赵建权, 等. 火把花根片药理作用及临床应用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(9):2020-2027.
- [34] 王露, 刘泽有, 张方. 火把花根片联合来氟米特治疗系统性红斑狼疮的临床效果观察[J]. *临床医学工程*, 2023, 30(1):49-50.
- [35] 王强, 韩隆胤, 钱凯, 等. 基于网络药理学探讨昆明海棠致闭经的生殖毒性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(2):150-154.
- [36] 王超楠, 程东岩, 王健, 等. 黄芪及复方黄芪制剂双向免疫调节作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(5):126-129.
- [37] 袁晓颖, 李春珍, 崔洁媛. 大剂量黄芪注射液联合霉酚酸酯治疗小儿狼疮性肾炎的临床效果[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(15):1872-1876.
- [38] 欧阳晓琴, 黎颖, 李凡, 等. 青蒿素及其衍生物应用于肾脏疾病研究进展[J]. *河南中医*, 2021, 41(8):1277-1280.
- [39] 薛美娟, 黄俊霞, 杨骥. 双氢青蒿素对 MRL/lpr 狼疮鼠的治疗作用及其对滤泡辅助性 T 细胞的调控作用[J]. *中国临床医学*, 2022, 29(3):372-376.

duced osteoporosis by osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor κ B/receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand signaling [J]. *Pharmacology*, 2019, 103(3/4): 163-172.

- [15] 费蓓蓓, 王啸, 张弘, 等. 雌激素缺乏环境下铁蓄积对骨吸收及破骨细胞分化的影响[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12(2): 151-157.
- [16] 郑小平, 卑明健, 吴新宝. 骨折后急性骨丢失的研究进展[J]. *骨科临床与研究杂志*, 2023, 8(6): 386-388.
- [17] 吴结枝, 鄢然, 刘湘琳, 等. 骨质疏松病因病机的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(8): 8-11.
- [18] BENULIC C, CANTON G, GRIL I, et al. Management of acute bone loss following high grade open tibia fractures [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(14/S): e2020012.
- [19] FINSEN V, HAAVE O, BENUM P. Fracture interaction in the extremities, The possible relevance of posttraumatic osteopenia [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1989(240): 244-249.
- [20] 王鹏飞. 慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症患者血清高密度脂蛋白胆固醇水平的变化[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [21] 陈心悦, 李继平, 柳小亚, 等. 红芪多糖对 CCl₄ 致小鼠肝纤维化及骨丢失的防治作用[J]. *中草药*, 2016, 47(2): 290-296.
- [22] 樊新甫, 李青, 彭俊宇. 腰痹康颗粒联合骨化三醇治疗脊柱脆性骨折经皮椎体成形术后的疗效

分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(1): 52-55.

- [23] LEBOFF M S, GREENSPAN S L, INSOGNA K L, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33(10): 2049-2102.
- [24] KITAURA H, MARAHLEH A, OHORI F, et al. Osteocyte-Related cytokines regulate osteoclast formation and bone resorption [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5169.
- [25] 张永立, 董辉, 辛晓林, 等. 彭庆洲教授从肝脾肾论治创伤骨折后骨质疏松症经验[J]. *中医研究*, 2021, 34(5): 72-74.
- [26] 吕明波, 陈克明, 葛宝丰. 淫羊藿苷对小鼠破骨细胞 MMP-9、CK mRNA 表达的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014(8): 896-899.
- [27] 龚庆, 宋秋莹, 邱莉晶, 等. PLGA 微球搭载鹿茸多肽对去卵巢骨质疏松大鼠保护作用研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(6): 813-817.
- [28] 李京晶, 斯洁骊, 罗怡. 加味右归丸治疗糖尿病骨质疏松患者对糖代谢和骨代谢影响的临床研究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(8): 2096-2100.
- [29] 孙戴, 王睿, 孙栋, 等. 坐式八段锦功法锻炼治疗老年男性骨质疏松症所致下腰痛临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(4): 210-213.
- [30] 李锐, 卢伯春. 健身气功对人体身心健康影响的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(18): 4638-4644.

(收稿日期: 2023-11-11 修回日期: 2023-12-21)

(上接第 2113 页)

- [40] 刘雨婷. 青蒿素衍生物和 BTK 抑制剂治疗自身免疫性疾病的作用机理研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2021.
- [41] 尹晓华, 马秀琴, 李莉, 等. 青蒿鳖甲汤加减对阴虚内热证狼疮性肾炎的疗效[J]. *西北药学杂志*, 2023, 38(2): 161-165.
- [42] 陈君洁, 黄传兵, 周娜, 等. 参芪地黄汤治疗气阴两虚型狼疮性肾炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *光明中医*, 2022, 37(5): 725-731.
- [43] 张敏, 闫蒙蒙, 陈茜楠, 等. 参芪地黄汤加减治疗狼疮性肾炎有效及安全性的系统评价[J]. *世界中医药*, 2022, 17(9): 1304-1310.
- [44] 李松梅, 张玲忠, 尹蔚萍, 等. 六味二至四妙丸调控 NF- κ B 信号通路介导治疗狼疮性肾炎作用机制的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(2): 133-137.

- [45] 戎蓉, 连博, 范兴刚. 益气补肾汤联合免疫抑制剂治疗狼疮性肾炎疗效评价[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(11): 170-173.
- [46] 张矿军, 张盼盼, 孙丹丹. 补肾养阴汤联合环磷酰胺治疗阴虚内热、水瘀互结型狼疮性肾炎效果观察[J]. *甘肃医药*, 2020, 39(10): 901-902.
- [47] 李杰一. 左归丸加减联合吗替麦考酚酯、糖皮质激素治疗狼疮性肾炎患者的临床疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2020, 31(16): 2545-2547.
- [48] 张文莹. 血浆净化治疗在风湿免疫性疾病中的效果评价[J]. *中国实用医药*, 2021, 16(8): 85-87.
- [49] 鲍星兰, 王丹丹, 靳子义, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗难治性狼疮性肾炎的远期预后分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 1-5.

(收稿日期: 2023-11-20 修回日期: 2024-02-21)