

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220423

· 综述 ·

I 型干扰素相关肾病

康梅子^{1,2}, 刘亚伟^{1,3}, 戴兵^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院肾内科, 解放军肾脏病研究所, 上海 200003

2. 南通大学第二附属医院肾内科, 南通 226001

3. 海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院内科教研室, 上海 200003

[摘要] 当机体发生病毒感染、自身免疫异常和 I 型干扰素病等疾病时常常会出现增强的 I 型干扰素 (IFN-I) 信号转导通路活化, 所有这些与 IFN-I 活化相关的疾病均可导致肾脏损伤并有着相似的组织病理学特征。其机制既可以通过 IFN-I 直接损伤肾脏足细胞、系膜细胞、内皮细胞和壁层上皮细胞, 也可以通过 IFN-I 活化诱发免疫反应介导肾小球损伤, 这一类肾脏疾病被命名为 IFN-I 相关肾病。本文对 IFN-I 相关肾病的发病机制、病因分类、组织病理学特征、诊断及治疗作一综述。

[关键词] 塌陷性肾小球病变; I 型干扰素; 系统性红斑狼疮; 病毒感染; 血栓性微血管病

[引用本文] 康梅子, 刘亚伟, 戴兵. I 型干扰素相关肾病[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(8): 958-964. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220423.

Type I interferon-related kidney disorders

KANG Meizi^{1,2}, LIU Yawei^{1,3}, DAI Bing^{1*}

1. Department of Nephrology, Kidney Disease Institute of PLA, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

3. Department of Internal Medicine, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Enhanced type I interferon (IFN-I) signaling pathway is observed in the setting of viral infections, autoimmune abnormality, type 1 interferonopathies, etc. All these IFN-I-related disorders can cause renal dysfunction and share common histopathological features. The underlying mechanism lies in that IFN-I can mediate kidney injury either by directly damaging several renal cell types (including podocytes, mesangial, endothelial and parietal epithelial cells) or promoting immune-mediated glomerular injury. This emerging spectrum of kidney diseases is defined as IFN-I-related kidney disorders. This paper reviews the pathogenesis, etiological classification, histopathological characteristics, and diagnosis and treatment of the diseases.

[Key words] collapsing glomerulopathy; interferon-I; systemic lupus erythematosus; viral infections; thrombotic microangiopathy

[Citation] KANG M, LIU Y, DAI B. Type I interferon-related kidney disorders[J]. Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(8): 958-964. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220423.

1957年干扰素(interferon, IFN)作为一种可影响病毒复制的生物活性物质首次被发现, 此后这种具有多效性的细胞因子在人类生理和病理过程中的作用受到广泛关注^[1]。根据识别的特异性受体不同, IFN分为3个主要家族: I型IFN(type I interferon, IFN-I)、II型IFN和III型IFN,

其中IFN-I家族(IFN α 、IFN β)共同的细胞表面特异性受体为IFN α 受体(interferon α receptor, IFNAR), 它由2个亚基IFNAR1和IFNAR2组成^[2]。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)作为主要的模式识别受体, 是IFN-I信号通路的关键分子。TLR通过识别人体异常核酸、脂多糖、

[收稿日期] 2022-05-18 [接受日期] 2023-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金(81970640). Supported by National Natural Science Foundation of China (81970640).

[作者简介] 康梅子, 硕士, 主治医师. E-mail: meizi_better@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885411, E-mail: czdaibing@smmu.edu.cn

病毒等内源性或外源性物质介导产生 IFN-I^[1]。IFN-I 与 IFNAR 结合后刺激 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) - 信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路活化, 进而促进干扰素刺激基因 (interferon-stimulated gene, ISG) 的转录与表达, 最终其合成的 IFN-I 反应终产物参与病原微生物免疫防御、清除及抗肿瘤免疫等生理病理过程, 在固有免疫和适应性免疫中发挥重要作用^[3]。IFN-I 通路失调常常会导致组织损伤并促进炎症发生, 肾脏是 IFN-I 相关疾病的常见损伤器官, IFN-I 信号通路激活介导的肾脏损伤目前被定义为 IFN-I 相关肾病。本文主要就 IFN-I 相关肾病的发病机制、病因分类、组织病理学特征、诊断及治疗作一综述。

1 IFN-I 相关肾病的发病机制

传统研究认为浆细胞样树突状细胞在肾脏疾病中释放了大量 IFN-I, 但目前发现肾脏固有细胞可能也是 IFN-I 的产生来源^[4]。研究发现足细胞、系膜细胞、内皮细胞和肾小管上皮细胞通过 TLR3 识别并结合细胞质中双链 RNA, 继而激活 IFN-I^[5]。

足细胞主要通过活化细胞质 GAMP 合成酶/干扰素诱导蛋白 16 (interferon-inducible protein 16, IFI16) - 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 通路感知 DNA 促进 IFN β 的表达^[6], 而系膜细胞通过激活细胞质受体黑色素瘤分化相关基因 5 通路产生应答, 肾小球内皮细胞则通过上调视黄酸诱导基因 1 和黑色素瘤分化相关基因 5, 最终诱导产生 IFN α/β ^[7]。

IFN-I 介导肾脏损伤有 3 个途径: (1) 间接作用, 即 IFN-I 激活的炎症细胞释放细胞因子和其他介质; (2) 直接作用, 即 IFN-I 与肾脏细胞表面特定受体结合直接发挥作用; (3) 由载脂蛋白 L1 (apolipoprotein L1, APOL1) 介导, 即 IFN-I 增加 APOL1 风险变异人群对肾脏疾病发生的易感性。

2 IFN-I 相关肾病的病因分类

基于 IFN-I 产生机制, IFN-I 相关肾病可分为原发性疾病 [如 1 型干扰素病 (type 1 interferonopathy, T1I)] 和继发性疾病 (如系统性自身免疫病、病毒相关疾病等), 具体见表 1。

表 1 IFN-I 相关肾病的分类

分类	病种
原发性	T1I, 如 COPA 综合征、ADA2 缺乏症、脊椎软骨发育不良、AGS、SAVI、单基因 SLE (DNASE1L3 缺乏、DNASE II 缺乏)
继发性	系统性自身免疫病, 如 SLE、干燥综合征、系统性硬化症、肌炎、类风湿关节炎; 病毒感染相关疾病, 如 HIV、HCV、HBV、CMV、EB 病毒、细小病毒 B19、严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 感染; APOL1 风险基因型, 如 G1 和 G2 等位基因; IFN 治疗相关疾病, 如 IFN α 诱导的肾小球疾病、IFN α 诱导的累及肾脏的 SLE

IFN: 干扰素; T1I: 1 型干扰素病; COPA: 衣壳亚基 α ; ADA2: 腺苷脱氨酶 2; AGS: Aicardi-Goutières 综合征; SAVI: 干扰素基因刺激因子相关的婴儿期发病血管病变; SLE: 系统性红斑狼疮; DNASE1L3: DNA 酶 1 样蛋白 3; DNASE II: DNA 酶 II; HIV: 人类免疫缺陷病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; HBV: 乙型肝炎病毒; CMV: 巨细胞病毒; EB: Epstein-Barr; APOL1: 载脂蛋白 L1。

2.1 原发性 IFN-I 相关肾病 T1I 是一种罕见的免疫失调性单基因遗传病, 其中增强的 IFN-I 信号通路起核心致病作用。T1I 临床特征包括颅内钙化和白质病变的中枢系统受累表现、血管炎/血管病 (冻疮) 等皮肤表现, 伴有或不伴有脂肪营养不良的脂膜炎、间质性肺病和反复发热等。T1I 患者还可以表现出许多与系统性红斑狼疮 (system lupus erythematosus, SLE) 相似的临床表现 (关节炎、肌痛、血细胞减少) 和血清学特征 (自身抗体阳性)。肾脏受累仅在一些 T1I 中较为常见, 特别是在 COPA 综合征、腺苷脱氨酶 2 (adenosine deaminase 2, ADA2) 缺乏症和单基因 SLE 中。

近年来亦有报道称在脊椎软骨发育不良^[8]、Aicardi-Goutières 综合征 (Aicardi-Goutières syndrome, AGS)^[9]、STING 相关的婴儿期发病血管病变 (stimulator of interferon gene-associated vasculopathy with onset in infancy, SAVI) 中也存在肾脏受累^[10]。
2.1.1 COPA 综合征 COPA 综合征是由衣壳亚基 α (coatomer subunit α , COP α) 基因变异引起的常染色体显性遗传性疾病, 临床可表现为自身免疫性间质性肺病、关节和肾脏损伤^[11]。COP α 编码蛋白参与蛋白质从内质网到高尔基体的转运, 其突变可引起 STING 转运障碍、内质网应激增加及未折叠蛋白反应活化, 继而出现自身免疫异常及炎症反

应^[12]。该疾病表型多样化,自身抗体阳性可表现为抗核抗体(见于80%的患者)、抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、类风湿因子阳性。肾脏受累较为常见,可累及高达44%的患者^[12]。与自身抗体一致,临床表现亦具有异质性,可出现ANCA血管炎或SLE样肾小球肾炎等^[11,13]。

2.1.2 ADA2 缺乏症 ADA2 缺乏症属于一种常染色体隐性遗传性疾病,是由编码ADA2的基因突变导致的类似于结节性多动脉炎的全身性血管病。该酶缺乏会影响巨噬细胞向M1促炎表型转化,促进中性粒细胞和内皮细胞活化^[14]。与经典的结节性多动脉炎一样,ADA2缺乏症患者存在全身表现,皮肤可表现为网状青斑样皮疹和皮肤溃疡,肾血管系统受累可出现肾动脉栓塞,神经系统受累可表现为缺血性卒中^[15]。

2.1.3 单基因 SLE 单基因 SLE 是由单个基因的纯合或杂合突变引起的自身免疫病,导致这些基因突变的综合征通过不同的机制激活IFN-I通路。例如编码核酸酶(DNase或RNase)的基因突变可抑制酶活性导致核酸在细胞内积聚,感应通路异常激活导致IFN-I生成增加^[16]。该类疾病具有儿童期发病、表型复杂严重等特点,不具有成年散发、女性多发的普通狼疮特征;单基因SLE患者的肾脏累及率尚不完全清楚, DNASE1L3 缺乏症的患者中肾炎发生率高达65%^[17]。其肾脏损害通常为免疫复合物介导肾小球肾炎,但也可表现为ANCA相关寡免疫复合物肾炎(如DNASE1L3缺乏症)。

2.2 继发性 IFN-I 相关肾病

2.2.1 系统性自身免疫病 增强的IFN-I反应在多种自身免疫病中得到证实,包括SLE、干燥综合征、系统性硬化症、肌炎和类风湿关节炎。50%~80%的狼疮患者外周血单核细胞中可检测到ISG(IFN通路活化标签)^[18],此外,循环IFN-I水平升高与狼疮性肾炎发生及疾病活动复发风险增加呈正相关^[19]。活动性狼疮肾炎患者肾小球中IFN-I诱导的黏病毒抗性蛋白A(myxovirus resistance protein A, MxA)的表达明显增加,肾小管上皮细胞中ISG的表达亦显著上调,并且与临床评分及治疗反应相关^[20-21]。管网状包涵体(tubuloreticular inclusion body, TRI)是狼疮相对特异的超微结构特征,被认为是“IFN指纹”,也

可见于病毒感染继发肾小球肾炎或IFN α 治疗后。

2.2.2 病毒感染和 APOL1 相关的肾病 病毒感染可通过直接损害肾脏细胞或通过全身免疫反应引起急/慢性肾脏损伤。HIV相关性肾病是由HIV引起的足细胞病,临床表现为肾病综合征和快速疾病进展,病理可表现为塌陷性局灶节段肾小球硬化以及肾小管间质损伤。与非HIV相关的局灶节段性肾小球硬化相比,HIV相关肾小球硬化的肾内IFN-I产生明显增加^[22]。随着人们对APOL1基因及其风险变异体(G1和G2等位基因)的认识深入,发现该基因与HIV相关性肾病发病率及严重程度相关,APOL1可被IFN-I上调,最终导致自噬和线粒体稳态失调,肾小球上皮细胞死亡^[23]。其致病机制支持二次打击学说,即单纯APOL1风险基因型或病毒感染都不能致病,只有两者组合才会导致明显的塌陷性肾小球病。这一现象也见于其他病毒感染,如巨细胞病毒、细小病毒B19和Epstein-Barr(EB)病毒^[24]。在肾移植患者中也发现病毒感染相关的肾病与APOL1基因异常有着密切的关系,部分接受APOL1异常基因供体的患者在感染巨细胞病毒、EB病毒后出现塌陷性肾小球病变^[25]。最新研究显示,供体APOL1高危基因型与移植肾中新发塌陷性肾小球病的风险增加和不良预后相关^[26]。近年来由严重急性呼吸综合征冠状病毒2引起的新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)对肾脏的损害也包括塌陷性肾小球病变。一项来自284例COVID-19患者的肾活检资料显示,COVID-19引起的肾脏损害最常见的病理类型是塌陷性肾小球病变(占25.8%),其中91.7%的病例具有APOL1高危基因型^[27],间接表明IFN-I与疾病发生可能存在关联。

2.2.3 IFN 治疗相关的肾病 重组IFN临床上广泛用于乙型肝炎、丙型肝炎等病毒感染及肿瘤免疫治疗。其治疗相关的肾小球疾病分为3类:孤立性肾小球病变、继发于全身性疾病的肾小球病(尤其是IFN诱导的SLE)和血栓性微血管病。塌陷性肾小球病是最为常见的继发于IFN治疗后的肾小球表现^[28],常发生在IFN治疗1年内,临床表现为伴有急性肾损伤的肾病综合征,IFN停药及给予糖皮质激素治疗后可缓解。其他与IFN治疗相关肾小球病理表现还包括微小病变肾病、IgA肾病、膜性肾病和膜增生性肾小球肾炎。IFN(特别是

IFN α)治疗疾病可诱发SLE,该种继发性SLE的抗dsDNA阳性及肾脏受累率较其他药物性狼疮都高^[29]。IFN β 常用于治疗复发缓解型多发性硬化症,可引起血栓性微血管病肾脏损害,其年发生率约为7.2/10万^[30-31],通常发生在长期药物暴露之后。Allinovi等^[30]的研究表明从药物开始治疗至疾病发生的平均时间为7年,因此临床上应对接受IFN治疗的患者进行密切监测。

3 IFN-I相关肾病的组织病理学特征

原发性与继发性IFN-I相关肾病具有相同的组织病理学特征:(1)塌陷性肾小球病变和其他足细胞病;(2)增生性肾炎(毛细血管内、毛细血管外、膜增生性病变或新月体肾炎);(3)血管损伤(血栓性微血管病或结节性多动脉炎)。其他较少见病理类型包括IgA肾病、膜性肾病和AA型淀粉样变等。

3.1 塌陷性肾小球病变和其他足细胞病 塌陷性肾小球病变可能是最典型的病理类型,它的特点是肾小球毛细血管襻的整体或节段性塌陷,足细胞可增殖形成“假新月体”样改变,但很少有免疫复合物沉积^[32]。IFN的治疗、病毒感染和APOL1相关肾病均可表现为塌陷性肾小球病变。T1I(如AGS和SAVI)患者中也有塌陷性肾小球病变的报道。AGS患者肾组织中鲍曼囊壁层上皮细胞(parietal epithelial cell, PEC)中可检测出IFN-I诱导的MxA蛋白表达,CD44阳性细胞标志着PEC激活后分化、迁移及肾小球瘢痕形成,MxA也可在该类细胞中表达^[33]。

3.2 增生性肾炎 增生性肾炎也较为多见,但存在异质性。最常见的病变是增生性狼疮性肾炎,还可表现为毛细血管内、毛细血管外或膜增生性病变,通常是以强烈的免疫复合物沉积为特征。除了经典SLE,这些肾小球损伤也出现在一些T1I中,如COPA综合征、脊椎软骨发育不良和单基因SLE(如DNASE II和DNASE1L3突变)。与塌陷性肾小球病变不同,MxA在PEC中表达阴性,而在肾小球内皮细胞和浸润的炎症细胞中强烈表达,并且MxA在III型和IV型增生性狼疮性肾炎中的表达明显高于I型、II型和V型^[34]。

3.3 血管损伤 血管病变主要表现为血栓性微血管病或结节性多动脉炎,两者均会导致缺血性肾

病。血栓性微血管病主要见于IFN治疗、病毒感染和SLE相关肾病^[35]。由IFN β 诱导的血栓性微血管病患者肾小球中表达MxA^[36]。在单基因SLE导致肾功能衰竭患者中可以观察到血栓性微血管病和肾小球外小动脉内皮细胞内强烈的MxA表达^[18]。ADA2缺乏症患者常出现结节性多动脉炎样血管病变,除肾动脉及主要分支的狭窄或动脉瘤形成外,还会出现血栓形成及肾梗死,最终导致缺血性肾病。

4 IFN-I相关肾病的诊断

IFN-I相关疾病通常有系统性表现,其诊断需结合病史、临床表现、血清学、组织学及遗传学分析。详细地询问病史,如有无IFN治疗史、HIV等病毒感染史、有无狼疮等基础疾病等,对于鉴别疾病为原发性或继发性具有重要意义。在血清学检测方面,炎症和自身免疫生物标志物不可或缺。当怀疑T1I时,还可以检测外周血单核细胞中的IFN通路活化标志物,该指标灵敏度虽高但特异性相对较差^[37]。通过ELISA法检测IFN α 浓度是新的检测手段,T1I常伴有高滴度IFN α ,其在SLE或其他IFN-I相关疾病中也可检出。IFN-I相关肾脏疾病除了需重点关注尿常规、肾功能以外,肾活检也是重要的诊断方法。疾病的组织学标志物较为有限。在AGS、SLE、血栓性微血管病、继发性塌陷性肾小球病中可检测到MxA,而IgA肾病或ANCA相关性血管炎中MxA常为阴性。基因诊断也是较为关键的诊断步骤,目标基因测序或全外显子组测序是常用的方法^[38]。鉴于APOL1对诊断和预后的价值,推荐常规开展APOL1基因分析。IFN-I相关肾病诊断思路可参见图1。

5 IFN-I相关肾病的治疗

IFN-I相关疾病传统治疗以激素为基础,常结合免疫抑制剂或特定抗病毒药物,目前对于T1I的治疗该方案仍有争议。糖皮质激素可显著抑制巨噬细胞中的IFN-I信号转导及ISG转录^[39],但是由于长期应用激素的不良反应,临床上一直在寻找更为精准的治疗药物。目前已有几种针对IFN-I通路的靶向药物可能对T1I及其他一些IFN-I相关肾病具有潜在的治疗价值。此类药物主要分为两大类,分别针对下调IFN-I诱导途径或抑制IFN-I及其受体下游信号通路(表2)。其中反转录酶抑制

剂可以抑制 T11 中刺激免疫反应的核酸产生^[40]。STING 可激活细胞质内 GAMP 合酶和核酸免疫应答,它的抑制剂可以通过下调 IFN 诱导途径而发挥治疗作用^[41-42]。此外,特异性单克隆抗体可以靶向

直接抑制 IFN α 和 IFNAR 活性,选择性 JAK 酪氨酸激酶抑制剂可阻断 IFNAR 信号传递,抑制 STAT 激活。但目前这些药物仍处于实验阶段,疗效及安全性尚有待进一步证实。

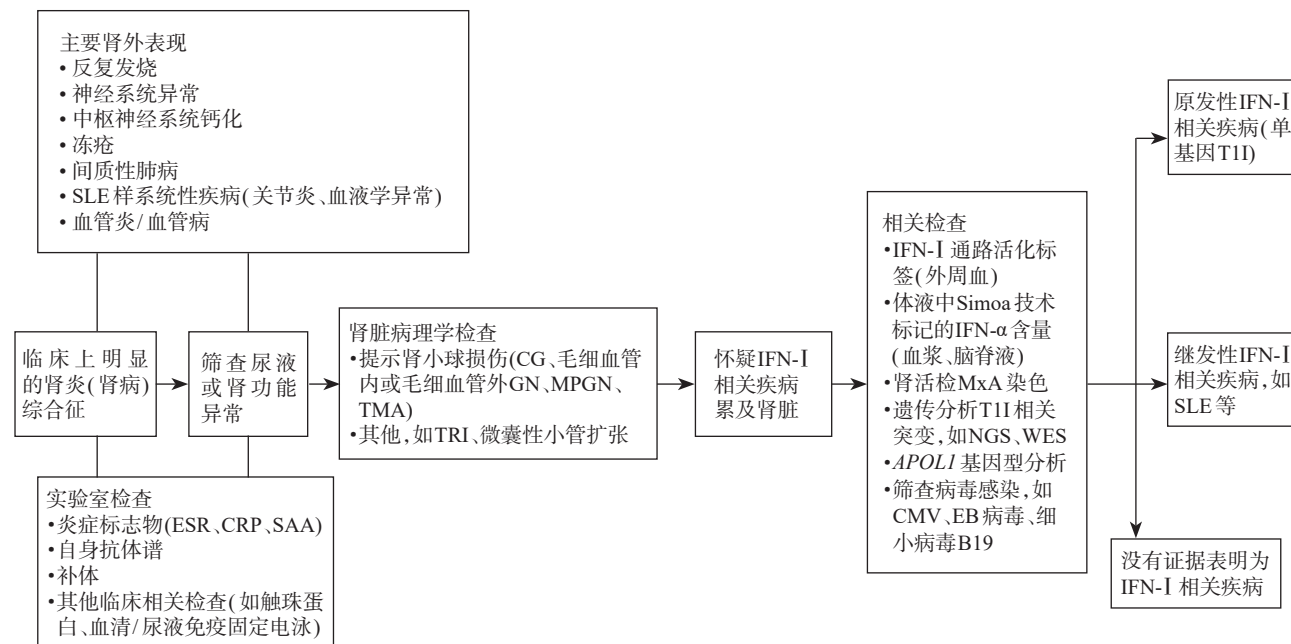


图1 IFN-I 相关肾病诊断流程

IFN: 干扰素; SLE: 系统性红斑狼疮; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; SAA: 血清淀粉样蛋白 A; CG: 塌陷性肾小球病; GN: 肾小球性肾炎; MPGN: 膜增生性肾小球肾炎; TMA: 血栓性微血管病; TRI: 管网状包涵体; MxA: 黏病毒抗性蛋白 A; T11: I 型干扰素病; NGS: 二代测序技术; WES: 全外显子组测序; APOL1: 载脂蛋白 L1; CMV: 巨细胞病毒; EB: Epstein-Barr.

表2 针对 IFN-I 通路的药物治疗

途径	药物分类	药物名称	作用机制	主要应用的疾病	主要不良反应
靶向作用于 IFN-I 上游分子	反转录酶抑制剂	阿巴卡韦、拉米夫定、齐多夫定	通过减少内源性反转录循环降低细胞质内核酸形成	HIV 感染、AGS	食欲不振、贫血、中性粒细胞减少症
	靶向作用 STING 的小分子抑制剂		抑制 cGAS-STING	肿瘤、T11	尚不明确
靶向作用于 IFN-I 及下游分子	大多数 IFN α 亚型的抗体	西法木单抗	中和 IFN α	SLE、T11	鼻咽炎、上呼吸道感染、贫血、腹泻
	单克隆 IFNAR1 抗体	阿尼弗鲁单抗	IFNAR1 阻断剂	SLE、T11	带状疱疹、输液相关反应、超敏反应
	JAK 抑制剂	鲁索替尼、巴瑞替尼、托法替尼	通过阻断 JAK-STAT 通路抑制 IFN 信号转导	RA、JIA、SLE、PV、MF、HLH/MAS、IBD、AD、AA、T11、哮喘	带状疱疹、中性粒细胞减少症、贫血、淋巴细胞减少症、血小板增多症、静脉血栓、胃肠道穿孔

IFN: 干扰素; STING: 干扰素基因刺激因子; IFNAR1: 干扰素 α 受体 1; JAK: Janus 激酶; cGAS: 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶; STAT: 信号转导及转录激活因子; HIV: 人类免疫缺陷病毒; AGS: Aicardi-Goutières 综合征; T11: I 型干扰素病; SLE: 系统性红斑狼疮; RA: 类风湿关节炎; JIA: 青少年特发性关节炎; PV: 真性红细胞增多症; MF: 骨髓纤维变性; HLH: 噬血细胞综合征; MAS: 巨噬细胞活化综合征; IBD: 炎症性肠病; AD: 特应性皮炎; AA: 斑秃。

6 结 语

IFN-I 相关肾病作为一类疾病目前对其认识尚不全面,仍有很多问题有待阐明。首先,该类疾病

缺乏统一公认的诊断标准和严格定义,可能与多种自身免疫病存在重叠。其次,应该明确 IFN-I 究竟来源于哪类肾脏固有细胞,以及其参与诱导肾脏损伤的风险和程度如何科学评判。这 2 个问题是了

解疾病机制的关键,可以帮助我们更精确地识别其发生机制及确定治疗靶点。再则,该类疾病具有明显的异质性,不同的病因可具有共同的组织病理学和临床表型,而同一病因亦可表现为不同的病理表现,其内在机制有待深入研究。此外,由于该疾病的诊断具有挑战性,非常有必要研发一种能够快速识别 IFN-I 参与肾脏疾病,包括易于临床应用的生物标志物在内的综合诊断方法。最后,靶向药物的出现为疾病的治疗带来新的希望,但仍然需要在不同病因的相关疾病中积累更多的临床数据加以验证。

[参考文献]

- [1] IVASHKIV L B, DONLIN L T. Regulation of type I interferon responses[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1): 36-49. DOI: 10.1038/nri3581.
- [2] PESTKA S, KRAUSE C D, WALTER M R, et al. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors[J]. *Immunol Rev*, 2004, 202: 8-32. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x.
- [3] MCNAB F, MAYER-BARBER K, SHER A, et al. Type I interferons in infectious disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 87-103. DOI: 10.1038/nri3787.
- [4] FAIRHURST A M, XIE C, FU Y, et al. Type I interferons produced by resident renal cells may promote end-organ disease in autoantibody-mediated glomerulonephritis[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6831-6838. DOI: 10.4049/jimmunol.0900742.
- [5] HIRONO K, IMAIZUMI T, AIZAWA T, et al. Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells[J]. *Mod Rheumatol*, 2020, 30(6): 1074-1081. DOI: 10.1080/14397595.2019.1682768.
- [6] DAVIS S E, KHATUA A K, POPIK W. Nucleosomal dsDNA stimulates APOL1 expression in human cultured podocytes by activating the cGAS/IFI16-STING signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 15485. DOI: 10.1038/s41598-019-51998-w.
- [7] ZHOU Z, NI J, LI J, et al. RIG-I aggravates interstitial fibrosis via c-Myc-mediated fibroblast activation in UO mice[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98: 527-540. DOI: 10.1007/s00109-020-01879-x.
- [8] SAIT H, GANGADHARAN H, GUPTA A, et al. Monogenic lupus with IgA nephropathy caused by spondyloenchondrodysplasia with immune dysregulation[J]. *Indian J Pediatr*, 2021, 88(8): 819-823. DOI: 10.1007/s12098-020-03636-x.
- [9] ZHENG S, LEE P Y, WANG J, et al. Interstitial lung disease and psoriasis in a child with Aicardi-Goutières syndrome[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 985. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00985.
- [10] ABID Q, BEST ROCHA A, LARSEN C P, et al. APOL1-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis in a patient with stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(2): 287-290. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.07.010.
- [11] WATKIN L B, JESSEN B, WISZNIEWSKI W, et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis[J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 654-660. DOI: 10.1038/ng.3279.
- [12] KATO T, YAMAMOTO M, HONDA Y, et al. Augmentation of stimulator of interferon genes-induced type I interferon production in COPA syndrome[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(11): 2105-2115. DOI: 10.1002/art.41790.
- [13] VECE T J, WATKIN L B, NICHOLAS S K, et al. Copa syndrome: a novel autosomal dominant immune dysregulatory disease[J]. *J Clin Immunol*, 2016, 36(4): 377-387. DOI: 10.1007/s10875-016-0271-8.
- [14] ZHOU Q, YANG D, OMBRELLO A K, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(10): 911-920. DOI: 10.1056/NEJMoa1307361.
- [15] CAORSI R, PENCO F, GROSSI A, et al. ADA2 deficiency (DADA2) as an unrecognised cause of early onset polyarteritis nodosa and stroke: a multicentre national study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(10): 1648-1656. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210802.
- [16] RODERO M P, TESSER A, BARTOK E, et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 2176. DOI: 10.1038/s41467-017-01932-3.
- [17] AL-MAYOUF S M, SUNKER A, ABDWANI R, et al. Loss-of-function variant in *DNASE1L3* causes a familial form of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(12): 1186-1188. DOI: 10.1038/ng.975.
- [18] BAECHLER E C, BATLIWALLA F M, KARYPIS G, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(5): 2610-2615. DOI: 10.1073/pnas.0337679100.
- [19] OKE V, GUNNARSSON I, DORSCHNER J, et al. High levels of circulating interferons type I, type II and type III associate with distinct clinical features of active systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 107. DOI: 10.1186/s13075-019-1878-y.
- [20] DER E, SURYAWANSHI H, MOROZOV P, et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 915-927. DOI: 10.1038/s41590-019-0386-1.
- [21] DER E, RANABOTHU S, SURYAWANSHI H, et al.

- Single cell RNA sequencing to dissect the molecular heterogeneity in lupus nephritis[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(9): e93009. DOI: 10.1172/jci.insight.93009.
- [22] KIMMEL P L, COHEN D J, ABRAHAM A A, et al. Upregulation of MHC class II, interferon- α and interferon- γ receptor protein expression in HIV-associated nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(2): 285-292. DOI: 10.1093/ndt/18.2.285.
- [23] BECKERMAN P, BI-KARCHIN J, PARK A S D, et al. Transgenic expression of human *APOLI* risk variants in podocytes induces kidney disease in mice[J]. *Nat Med*, 2017, 23(4): 429-438. DOI: 10.1038/nm.4287.
- [24] BESSE W, MANSOUR S, JATWANI K, et al. Collapsing glomerulopathy in a young woman with *APOLI* risk alleles following acute parvovirus B19 infection: a case report investigation[J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 1-8. DOI: 10.1186/s12882-016-0330-7.
- [25] CHANG J H, HUSAIN S A, SANTORIELLO D, et al. Donor's *APOLI* risk genotype and "second hits" associated with *de novo* collapsing glomerulopathy in deceased donor kidney transplant recipients: a report of 5 cases[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73: 134-139. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.05.008.
- [26] SANTORIELLO D, HUSAIN S A, DE SERRES S A, et al. Donor *APOLI* high-risk genotypes are associated with increased risk and inferior prognosis of *de novo* collapsing glomerulopathy in renal allografts[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(6): 1189-1198. DOI: 10.1016/j.kint.2018.06.024.
- [27] MAY R M, CASSOL C, HANNOUDI A, et al. A multi-center retrospective cohort study defines the spectrum of kidney pathology in coronavirus 2019 Disease (COVID-19)[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(6): 1303-1315. DOI: 10.1016/j.kint.2021.07.015.
- [28] MARKOWITZ G S, NASR S H, STOKES M B, et al. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(4): 607-615. DOI: 10.2215/cjn.07311009.
- [29] ARAÚJO-FERNÁNDEZ S, AHÍJÓN-LANA M, ISENBERG D A. Drug-induced lupus: including anti-tumour necrosis factor and interferon induced[J]. *Lupus*, 2014, 23(6): 545-553. DOI: 10.1177/0961203314523871.
- [30] ALLINOVI M, CIRAMI C L, CAROTI L, et al. Thrombotic microangiopathy induced by interferon beta in patients with multiple sclerosis: three cases treated with eculizumab[J]. *Clin Kidney J*, 2017, 10(5): 625-631. DOI: 10.1093/ckj/sfw143.
- [31] BEN-AMOR A F, TROCHANOV A, FISCHER T Z. Cumulative review of thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, and hemolytic uremic syndrome reports with subcutaneous interferon β -1a[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(5): 445-454. DOI: 10.1007/s12325-015-0212-6.
- [32] SMEETS B, UHLIG S, FUSS A, et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2604-2615. DOI: 10.1681/asn.2009010122.
- [33] FENAROLI P, ROSSI G M, ANGELOTTI M L, et al. Collapsing glomerulopathy as a complication of type I interferon-mediated glomerulopathy in a patient with RNASEH2B-related Aicardi-Goutières syndrome[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(5): 750-754. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.02.330.
- [34] SHIMIZU Y, YASUDA S, KIMURA T, et al. Interferon-inducible Mx1 protein is highly expressed in renal tissues from treatment-naïve lupus nephritis, but not in those under immunosuppressive treatment[J]. *Mod Rheumatol*, 2018, 28(4): 661-669. DOI: 10.1080/14397595.2017.1404711.
- [35] KAUFFMANN M, BOBOT M, DANIEL L, et al. Parvovirus B19 infection and kidney injury: report of 4 cases and analysis of immunization and viremia in an adult cohort of 100 patients undergoing a kidney biopsy[J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 260. DOI: 10.1186/s12882-020-01911-9.
- [36] KAVANAGH D, MCGLASSON S, JURY A, et al. Type I interferon causes thrombotic microangiopathy by a dose-dependent toxic effect on the microvasculature[J]. *Blood*, 2016, 128(24): 2824-2833. DOI: 10.1182/blood-2016-05-715987.
- [37] LODI L, MELKI I, BONDET V, et al. Differential expression of interferon-alpha protein provides clues to tissue specificity across type I interferonopathies[J]. *J Clin Immunol*, 2021, 41(3): 603-609. DOI: 10.1007/s10875-020-00952-x.
- [38] LEE-KIRSCH M A. The type I interferonopathies[J]. *Annu Rev Med*, 2017, 68: 297-315. DOI: 10.1146/annurev-med-050715-104506.
- [39] FLAMMER J R, DOBROVOLNA J, KENNEDY M A, et al. The type I interferon signaling pathway is a target for glucocorticoid inhibition[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(19): 4564-4574. DOI: 10.1128/MCB.00146-10.
- [40] RICE G I, MEYZER C, BOUAZZA N, et al. Reverse-transcriptase inhibitors in the Aicardi-Goutières syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2275-2277. DOI: 10.1056/nejmc1810983.
- [41] MORAND E F, FURIE R, TANAKA Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3): 211-221. DOI: 10.1056/nejmoa1912196.
- [42] VANDERVER A, ADANG L, GAVAZZI F, et al. Janus kinase inhibition in the Aicardi-Goutières syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(10): 986-989. DOI: 10.1056/nejmc2001362.