



## 基于生物标志物探索系统性红斑狼疮中医药治疗机制的研究进展

刘耀阳, 吴歆, 周凌, 赵颖, 徐沪济

### Research progress of tradition Chinese medicine treatment mechanism of systemic lupus erythematosus based on biomarkers

LIU Yaoyang, WU Xin, ZHOU Ling, ZHAO Ying, XU Huji

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202206131>

#### 您可能感兴趣的其他文章

##### Articles you may be interested in

系统性红斑狼疮动物模型及其发病机制研究进展

Study on animal models and mechanisms of *systemic lupus erythematosus*

药学实践与服务. 2018, 36(6): 481-483,492 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.001

基于组学技术的抑郁症相关生物标志物研究进展

Research progress in depression related biomarkers based on omics technology

药学实践与服务. 2018, 36(3): 198-203 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.002

脓毒症生物标志物的最新进展

Recent advances in biomarkers of sepsis

药学实践与服务. 2021, 39(6): 491-498 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202105040

代谢组学在白血病中的研究进展

Research progress of metabolomics in leukemia

药学实践与服务. 2019, 37(5): 385-389,399 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.001

网络药理学在中药作用机制中的研究进展

Advances in the mechanism of Traditional Chinese Medicine by network pharmacology method

药学实践与服务. 2018, 36(2): 97-102 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.001

芪附汤对大鼠抗阿霉素心脏毒性作用的血清气相色谱-质谱代谢组学研究

Protective effect of Qifu decoction on adriamycin-induced cardiac injury based on GC-MS serum metabolomics

药学实践与服务. 2018, 36(4): 313-317 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.006



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

## 基于生物标志物探索系统性红斑狼疮中医药治疗机制的研究进展

刘耀阳<sup>a</sup>, 吴歆<sup>a</sup>, 周凌<sup>a</sup>, 赵颖<sup>b</sup>, 徐沪济<sup>a</sup> (海军军医大学附属长征医院: a. 风湿免疫科, b. 中医科, 上海 200003)

**【摘要】** 系统性红斑狼疮(SLE)是一种多器官受累的自身免疫性疾病,目前基于糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗,仍然存在很多局限性和个体差异。近年来,越来越多的研究表明,联合中医药治疗 SLE 具有疗效好,不良反应低和安全性高等优点。但是,中医药治疗 SLE 的确切调节机制和作用环节尚不明确,本文从代谢组学、免疫细胞、淋巴细胞因子和细胞凋亡等,对中医药治疗 SLE 机制的研究进行综述,为利用现代化方法探索祖国传统医学治疗 SLE 的机制研究提供思路。

**【关键词】** 生物标志物; 系统性红斑狼疮; 中医药; 代谢组学; 免疫细胞; 细胞因子

**【文章编号】** 2097-2024(2023)04-0197-05 **【DOI】** 10.12206/j.issn.2097-2024.202206131

## Research progress of tradition Chinese medicine treatment mechanism of systemic lupus erythematosus based on biomarkers

LIU Yaoyang<sup>a</sup>, WU Xin<sup>a</sup>, ZHOU Ling<sup>a</sup>, ZHAO Ying<sup>b</sup>, XU Huji<sup>a</sup> (a. Department of Rheumatology and Immunology; b. Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

**【Abstract】** Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with multiple organ involvement. There are still many limitations and individual differences in the treatment based on glucocorticoids and immunosuppressants. In recent years, more and more studies have shown that the combination of traditional Chinese medicine in the treatment of SLE has the advantages of good efficacy, low adverse reactions, and high safety. However, the exact regulatory mechanism and combined traditional Chinese medicine in the treatment of SLE are still unclear. This paper reviews the research on the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of SLE from metabonomic, immune cells, lymphocyte factors and apoptosis, etc, provides ideas for exploring the mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of SLE with modern methods.

**【Key words】** biomarkers; systemic lupus erythematosus (SLE); traditional Chinese medicine; metabonomic; immune cells; cytokines

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病,在我国的发病率为 40~70/10 万<sup>[1]</sup>,是导致女性死亡的十大原因之一。SLE 发病机制不明,尚无有效治疗手段。目前主要以激素、环磷酰胺和骁悉等免疫抑制剂为主,但药物引起的股骨头坏死、重症感染等副作用严重影响治疗效果<sup>[2]</sup>。随着对其免疫病理机制研究的进展,针对免疫紊乱关键环节的调控策略,如生物制剂、血浆置换、干细胞等为 SLE 的治疗提供了新的视角和理念<sup>[3-6]</sup>。但是,这些治疗方法仍然存在很多局限性和个体差异。SLE 在祖国医学中属“阴阳毒”“蝴蝶丹”“痲证”等。近年来,很多中医药

单独或者联合西药治疗 SLE 取得较好的效果,且副作用少,价格低廉,逐渐受到广大临床医生的认可和患者的接受。但是中医药治疗 SLE 的确切调节机制和作用环节尚不明确,本文从代谢组学、免疫细胞、淋巴细胞因子和细胞凋亡等多个方面,对中医药治疗 SLE 机制的研究进行综述,为利用现代化方法探索祖国传统医学治疗 SLE 的机制研究提供思路。

### 1 系统性红斑狼疮的“中医症候”相关生物标志物

SLE 是一种多器官和组织受累的自身免疫性疾病,临床表现多样,目前在现代医学领域尚无疾病亚型的分类。1987 年中国卫生部药政局颁布的《系统性红斑狼疮辨证标准》,将 SLE 辨证分为 4 种证候,即热毒炽盛、肝肾阴虚、气血瘀滞、脾肾阳虚;1993 年《中药新药治疗红斑狼疮的临床研究指导原则》将 SLE 分为热毒炽热、阴虚内热、肝肾

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(82071769)

**【作者简介】** 刘耀阳,副主任医师,副教授;研究方向:系统性红斑狼疮的发病机制和诊疗策略,Email: liuyaoyang000@163.com

**【通信作者】** 徐沪济,主任医师,教授,博士生导师;研究方向:重要风湿病的致病机理,Email: xuhuji@smmu.edu.cn

阴虚、瘀热伤肝、脾肾阳虚、风湿热痹 6 种证候。

SLE 的临床表现众多,但是其本质均是肝肾阴虚,进而产生热毒和血瘀。首先肝肾阴虚容易导致患者成为 SLE 易感人群,热毒和血瘀则可导致多器官和组织的损伤,因此,临床最常见的 SLE 证候为热毒血瘀阴虚证<sup>[7]</sup>。此外,中医证型与 SLE 不同系统受累存在关联,其中热毒炽盛证与神经精神系统、脾肾阳虚证与肾脏系统、瘀热痹阻证与血液和心血管系统、阴虚内热与肺脏系统存在相关性。有人利用气相色谱-质谱联用技术,对不同 SLE 中医证候类型患者的尿液进行了分析,发现相对于正常对照组,阴虚内热和脾肾阳虚两种证型的 SLE 患者有 4 种相同的代谢物(1, 2, 3-三羧酸环丙烷、柠檬酸三乙酯、甘氨酸和氯苯甲酸);脾肾阳虚和阴虚内热两种证型的 SLE 患者有特征代谢物(包括琥珀酸、马尿酸、赤霉素、9, 10-开环胆甾-5, 7, 10-三烯和 2H 苯并吡喃),提示三羧酸循环、肠道菌群和糖代谢等通路参与 SLE 不同证型的病理机制<sup>[8]</sup>。

体外实验发现,热毒血瘀型 SLE 患者来源的血清在体外刺激人肾系膜细胞可诱导特异蛋白表达,其中膜联蛋白 A2 和 A5 可作为热毒血瘀证的生物标志物及潜在治疗靶点<sup>[9]</sup>。自身抗体是 SLE 诊断的重要指标之一,基于不同自身抗体种类和 SLE 常见中医证型的关联研究发现:抗核抗体滴度按均值大小排列,依次为热毒炽盛型、阴虚内热型和脾肾阳虚型;抗双链 DNA 抗体(dsDNA)滴度按阳性率大小排列,依次是脾肾阳虚型、阴虚内热型和热毒炽盛型,其中抗组蛋白抗体阳性率在脾肾阳虚型和热毒炽盛型中存在显著差异<sup>[10]</sup>。还有研究发现 SLE 患者的自身抗体谱可以指导 SLE 中医辨证分型,比如,抗 dsDNA 抗体和抗 U1RNP 抗体阳性,多考虑为风湿热痹型,而抗 dsDNA 抗体和抗核小体抗体阳性,多考虑为脾肾阳虚型<sup>[11]</sup>。另外,SLE 患者的血瘀证与抗心磷脂抗体、补体 C3 和补体 C4 等免疫学指标存在相关性,提示自身免疫复合物形成可能是血瘀证的发病机理之一<sup>[11]</sup>。

## 2 基于生物标志物研究中医药治疗 SLE 的机制

### 2.1 调控机体代谢

SLE 是一种多器官受累的系统性疾病,患者体内的代谢网络必然发生变化,因此,患者循环系统中代谢物种类、浓度或相对比例都有可能发生改变。代谢组学是一种系统生物学技术,通过对体液及组织中的小分子代谢物的整体组成进行动态的跟踪监测,可以分析机体在环境和病理刺激

时内源代谢物的改变,为临床疾病生物标志物探索、疾病分型和疗效评估等研究提供靶标和线索。多数研究显示 SLE 患者与健康对照组相比,血清代谢物的差异主要集中在脂质和氨基酸。高密度脂蛋白(HDL)降低,低密度脂蛋白(LDL)和极低密度脂蛋白(VLDL)升高,均提示 SLE 患者存在脂质代谢紊乱,而血清氨基酸水平降低和糖酵解中间代谢产物丙酮酸下降则说明 SLE 患者存在能量代谢紊乱<sup>[12]</sup>。

解毒祛瘀滋阴方能有效控制 SLE 的病情进展,研究报道其临床效果显著优于单用糖皮质激素组。在代谢水平上,该中医复方可显著上调二十碳五烯酸的含量,同时显著上调氨基酸生物标志物甘氨酸、苯丙氨酸和色氨酸至正常水平<sup>[13]</sup>;在狼疮小鼠模型的研究中,昆仙胶囊治疗组与对照组比较,其小鼠血清中支链氨基酸、丙氨酸、糖蛋白、柠檬酸、磷酸胆碱、牛磺酸和葡萄糖含量升高,而酮体、肌酸等含量降低,提示其发挥作用的机制可能与促进机体正常的能量代谢和氧化能力,稳定细胞膜以及抑制细胞的异常凋亡有关<sup>[14]</sup>。MRL/lps 狼疮鼠存在较明显的脂质代谢异常,青蒿-鳖甲药可以有效改善狼疮鼠体内脂质代谢异常,降低血清 L-a-溶血卵磷脂水平,减少血栓发生,同时,改善狼疮小鼠急性期的炎症反应,减少其病理损伤<sup>[15]</sup>。

### 2.2 调控免疫细胞

巨噬细胞是机体固有免疫的重要组成细胞,能够通过吞噬凋亡细胞协助清除自身抗原,避免自身免疫反应的发生。巨噬细胞吞噬能力障碍在 SLE 发病过程中发挥重要作用。体外研究显示植物多糖、柴胡多糖和黑灵芝多糖都能够显著增强巨噬细胞的吞噬能力<sup>[16]</sup>,可能通过调控固有免疫应答影响 SLE 的病程。雷公藤多苷能够下调 SLE 患者树突细胞表面的 Toll 样受体 9(TLR9),进而抑制树突细胞对 T 细胞的激活作用<sup>[17]</sup>。

淋巴细胞分化异常和过度激活是 SLE 的主要病理机制之一,包括 T、B 淋巴细胞过度活化和炎性细胞因子的异常表达。白藜芦醇能够通过减少干扰素- $\gamma$  等细胞因子,抑制 CD4+T 细胞向 Th1 细胞分化,减轻降植烷(pristane)诱导狼疮鼠的炎症反应<sup>[18]</sup>。淫羊藿素能够通过转录因子 STAT5b 调控 Foxp3/IL-17 $\alpha$  的表达,影响调节性 T(Treg)细胞和 T 辅助 17(Th17)细胞的平衡,减轻 MRL/lpr 狼疮鼠的肾损伤<sup>[19]</sup>。狼疮颗粒具有补肾化毒的作用。研究发现,和西药组相比,联合狼疮颗粒的中西医结合治疗组的临床疗效更优,能够显著下调血清可

溶白细胞介素 2 受体(sIL-2R)和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的水平<sup>[20]</sup>。CD229 即淋巴细胞信号活化分子家族 3(SLAMF3),是 T 细胞活化和分化的重要调节分子,能够通过上调 CD25,促进 CD4+T 细胞向具有免疫抑制功能的 Treg 细胞转化。在 MRL/lpr 狼疮鼠的研究中也发现解毒祛瘀滋肾方能够通过 CD299/CD25 轴促进 Treg 细胞分化来改善 SLE 病情<sup>[21]</sup>。另外,研究显示白芍总苷单药能够有效降低小鼠尿蛋白水平,同时降低其外周血单个核细胞中 IL-17 的 mRNA 水平,提示白芍总苷也能调控 Th17/Treg 细胞平衡这一机制发挥作用<sup>[22]</sup>。基于流式细胞术的分析,进一步证实了白芍总苷能够显著降低 MRL/lpr 狼疮鼠外周血 Th17 细胞的比例,同时增高 Treg 细胞的比例<sup>[23]</sup>。B 细胞异常激活产生大量致病性自身抗体是 SLE 的另一重要免疫病理机制。青蒿素具有免疫调控作用,有望成为 SLE 的新型治疗药物,目前已进入三期临床试验<sup>[24]</sup>。在 MRL/lpr 狼疮鼠的研究中发现,青蒿素衍生物马来酸蒿萸米胺(SM934)能够显著抑制 B 细胞 TLR7/9 的表达,抑制 B 细胞活化和浆细胞形成,从而降低自身抗体的水平,使狼疮疾病得到有效控制<sup>[25]</sup>。

### 2.3 调控淋巴效应因子

目前,多数研究证实炎症因子的异常表达参与 SLE 的发生和发展。SLE 患者外周血中 IL-2 水平较低,但 IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IL-21、TNF 和 IFN 水平较高。狼疮定具有滋阴、解毒的祛瘀作用。临床研究发现 SLE 患者的 sIL-2R 明显高于健康对照组,且疾病活动度高的患者其表达水平更高,这可能是导致 SLE 患者血清中 IL-2 水平较低的原因,狼疮定能够有效降低 SLE 患者 sIL-2R 水平,调控细胞免疫功能,使紊乱的免疫内环境趋于平衡<sup>[26]</sup>。狼疮方具有解毒活血的功效,在慢性移植植物抗宿主的小鼠模型研究中发现,狼疮方能够有效减少 2 型 T 辅助(Th2)细胞分泌的 IL-6 和 IL-10 的水平,同时降低自身抗体水平,从而减轻狼疮肾炎的损伤<sup>[27]</sup>。中药组方通过养阴清热、凉血活血等功效,有效降低阴虚内热型 SLE 患者血清中 IL-4 和 IL-10 水平,同时增加 IL-2 水平,以调控 Th1/Th2 细胞平衡并降低狼疮疾病的活动度<sup>[28]</sup>。凉血化瘀方能有效降低 MRL/lpr 狼疮鼠血清中 IL-6、IL-17、IL-21 和自身抗体的水平<sup>[29]</sup>。益气养阴方通过活血通络、抗炎消肿、解毒清热等功效,显著降低 SLE 患者血清中 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的水平,有助于 SLE 患者免疫功能的重建<sup>[30]</sup>。另有研究发现,与常规西药治疗组相比,联合滋阴降火方(生地黄、赤芍、丹

参、防风、百合、青蒿、黄芪)治疗阴虚内热型 SLE 患者,能够显著降低血清中 IL-10 和 IL-18 的水平并提高临床疗效,不良反应无显著差异<sup>[31]</sup>。

细胞黏附分子(ICAMs)是一类能够介导免疫细胞与内皮细胞相互作用的糖蛋白分子。研究显示 ICAM-1、ICAM-3 和 p 选择素在 SLE 患者血清中显著高于正常对照组,养阴清热煎通过滋阴凉血、解毒化瘀、补虚泻实等功效,能够显著抑制 SLE 患者高表达的 ICAMs,实现对器官损伤的保护和修复<sup>[32]</sup>。血管炎是 SLE 的基本病理机制,血管内皮细胞是直接受损的靶器官。可溶性血栓调节蛋白、血管假性血友病因子均是由血管内皮细胞合成的糖蛋白,也是血管内皮细胞受损的标志。在自发性狼疮小鼠模型的研究中发现,清养透解方(青蒿、鳖甲、水牛角、生地黄、牡丹皮、玄参)能够有效降低狼疮小鼠血清可溶性血栓调节蛋白、血管假性血友病因子的表达,保护血管内皮,改善肾脏组织慢性炎症的病理改变<sup>[33]</sup>。

### 2.4 调控细胞凋亡和/或细胞焦亡

活动期 SLE 患者外周淋巴细胞的凋亡水平显著增高,可能与 Fas 的高表达有关。芪加真武汤可以通过干扰 Fas 的表达抑制异常的细胞凋亡,从而实现治疗 SLE 的功效<sup>[34]</sup>。采用清热化瘀滋阴方,联合常规激素治疗气阴两虚型 SLE 患者,相对于常规激素单独治疗组,其外周血单个核细胞的凋亡指标 bcl-2、bax、fas、p53 和 c-myc 显著降低,提示清热化瘀滋阴方可通过降低细胞凋亡率来实现对免疫功能的调控<sup>[35]</sup>。解毒祛瘀滋阴方联合激素治疗相对单用激素治疗能够有效上调 CD4 和 CD8 阳性细胞中 bcl-2 的表达,促使机体紊乱的免疫内环境趋于平衡<sup>[36]</sup>。在 BXSB 狼疮小鼠的研究中发现,狼疮静能够显著抑制小鼠脾脏中 T、B 淋巴细胞的异常凋亡,阻止过量核酸抗原的释放,从而抑制 B 细胞产生致病性自身抗体,来达到治疗 SLE 的目的<sup>[37]</sup>。

细胞焦亡(pyroptosis)是一种新发现的程序性细胞死亡。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NL-RP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1(Caspase-1)及 IL-1 $\beta$  是参与细胞焦亡的重要因子,提示细胞焦亡与炎症反应的发生发展密切相关。滋阴清热方具有滋阴清热、解毒凉血的功效,联合糖皮质激素治疗阴虚内热型 SLE 患者效果显著,通过狼疮鼠的体内实验研究发现,滋阴清热方能够显著降低细胞焦亡相关因子,可能是其治疗 SLE 的机制之一<sup>[38]</sup>。

综上所述,很多中药能够通过多靶点调控机体的免疫和代谢功能,从而实现对 SLE 病情的改善

(表1)。

### 3 结语

SLE 是一种复杂的多器官受累疾病,具有明显的异质性,而中医药的优势在于整体调控和辨证论治。中医理论中的“扶正驱邪”,即达到驱邪而不伤

正,有助免疫功能恢复新的平衡;“同病异治”,即同一种疾病根据不同的证型采用不同的治疗方法,有助 SLE 个体化治疗方案的制定。但目前中医药治疗 SLE 的基础理论尚不明确,基于生物标志物探索中医药治疗 SLE 的病理机制,有望为 SLE 的诊疗提供新的思路和策略。

表1 中药治疗系统性红斑狼疮的机制和靶点

药名	组成成分	作用机制/靶点	相关分子
单药			
柴胡多糖		巨噬细胞	NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6
黑灵芝多糖		巨噬细胞	TLR4
雷公藤素		树突细胞	TLR9
淫羊藿		Treg/Th17	STAT5b
白芍总苷		Treg/Th17	IL-17 mRNA
青蒿素		B细胞	TLR7/9
复方			
青蒿-鳖甲药	青蒿、鳖甲	脂质代谢	L-a-溶血卵磷脂
解毒祛瘀滋阴方	白花蛇草、紫草、赤芍、生地、炙鳖甲	氨基酸代谢 细胞凋亡	二十碳五烯酸、甘氨酸、 苯丙氨酸、色氨酸 Bcl-2
清热化痰滋阴方	麦冬、赤芍、水牛角片、炒白术、连翘、牡丹皮、 紫草、秦艽、青风藤、金银花、白花蛇草	细胞凋亡	Bcl-2、bax、fas、p53、c-myc
解毒祛瘀滋肾方	生地黄、炙鳖甲、青蒿、白花蛇草、积雪草、赤芍、 牡丹皮、佛手、升麻、重楼、生甘草	Treg	CD299、CD25
凉血化痰方	水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮、制大黄、玄参、知母	细胞因子	IL-6、IL-17、IL-21
益气养阴方	生薏仁、丹皮、芍药、白花蛇草、升麻、水牛角、丹参、 青蒿、鳖甲	细胞因子	IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$
养阴清热煎	生地黄、牡丹皮、青蒿、白花蛇草、蛇莓、半枝莲、益母 草、丹参	细胞黏附分子	ICAM-1、ICAM-3
滋阴清热方	山茱萸、生地黄、茯苓、泽泻、牡丹皮、青蒿、甘草	细胞凋亡	IL-1 $\beta$ 、NLRP3
芪加真武汤	茯苓、白芍、附子、生姜、甘草、黄芪、刺五加	细胞凋亡	fas
中药组方	生地、黄芩、积雪草、川穹、丹参、猫爪草	细胞因子	IL-2、IL-4、IL-10
狼疮静	生地、熟地、丹皮、白花蛇草	细胞凋亡、B细胞	核酸抗原
狼疮定	白花蛇草、赤芍、生地、水牛角等	细胞因子	IL-2
狼疮方	白花蛇草、半枝莲、紫草、丹参、益母草	细胞因子	IL-6、IL-10
狼疮颗粒	生地黄、熟地黄、牡丹皮、白花蛇草	Treg/Th17	sIL-2R、TNF- $\alpha$
昆仙胶囊	昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子、菟丝子等	能量代谢	支链氨基酸、丙氨酸、糖蛋白、 柠檬酸、磷酸胆碱、牛磺酸、葡 萄糖

注: NLRP. 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白; IL. 白介素; ICAM. 细胞黏附分子; Treg. 调节性T细胞; Th17. T辅助细胞17; TNF. 肿瘤坏死因子; TLR. Toll 样受体

### 【参考文献】

[1] LI M, ZHANG W, LENG X, et al. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: I. Major clinical characteristics of Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2013, 22(11): 1192-1199.

[2] FELDMAN C H, MARTY F M, WINKELMAYER W C, et al. Comparative rates of serious infections among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive medications[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(2): 387-397.

[3] 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.

[4] LEE H K, KIM E Y, KIM H S, et al. Effect of human mesenchymal stem cells on xenogeneic T and B cells isolated from

- lupus-prone MRL. Fas<sup>lpr</sup> mice[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020: 5617192.
- [5] WANG D D, NIU L Y, FENG X B, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study[J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3): 333-340.
- [6] DÖRNER T, FURIE R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus[J]. *Lancet*, 2019, 393(10188): 2344-2358.
- [7] 潘杰. 系统性红斑狼疮中医证型与实验室指标及病变系统的相关性分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [8] 苏励, 姚重华, 茅建春, 等. 风湿病“同病异治”病证相关性的代谢组学研究[C] // 全国第八届中西医结合风湿病学术会议论文汇编, 广州, 2010: 25-29.
- [9] 周燕妮, 汤水福. 热毒血瘀型LN肾系膜细胞的蛋白质组学研究[C] // 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会2018年学术年会论文摘要汇编, 重庆, 2018: 1421.
- [10] 刘瑞萍, 朱妮, 李达, 等. 系统性红斑狼疮中医辨证分型与自身抗体谱的关系[J]. *广东医学*, 2012, 33(2): 273-275.
- [11] 代荣琴, 潘磊, 杨丽娟. 系统性红斑狼疮患者自身抗体与中医辨证分型的关系[J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(6): 808-811.
- [12] 欧阳昕, 文锦丽, 彭武建, 等. 应用代谢组学方法构建系统性红斑狼疮诊断模型[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(23): 2878-2881, 2885.
- [13] 闻向晖, 范永升, 温成平. 系统性红斑狼疮证候特征、中医临床疗效及作用机制研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(10): 1108-1113.
- [14] 鲁莹. 昆仙胶囊对MRL/lpr小鼠狼疮性肾炎代谢组学影响的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [15] 陈娟, 邓军, 周佳, 等. 青蒿-鳖甲药对配伍治疗系统性红斑狼疮小鼠的代谢组学研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(5): 727-732.
- [16] 余强. 黑灵芝多糖的免疫调节活性及其作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [17] 张丽萍. 雷公藤治疗系统性红斑狼疮的临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(19): 85-86.
- [18] 王卓龙. 白藜芦醇对Pristane诱导狼疮鼠作用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [19] 廖洁月. 淫羊藿素对系统性红斑狼疮Foxp3/IL17a调控作用与分子机制及其治疗MRL/lpr狼疮鼠的实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [20] 刘喜德, 金实. 狼疮静颗粒对活动性系统性红斑狼疮患者血清可溶性白介素-2受体、肿瘤坏死因子的影响[J]. *中医杂志*, 2003, 44(5): 360-361.
- [21] 陈雷鸣, 朱正阳, 范永升, 等. 解毒祛瘀滋肾方对MRL/lpr狼疮小鼠CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T细胞CD229/CD25轴的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 1873-1877.
- [22] 郭云龙. 白芍总苷对MRL/lpr狼疮小鼠临床疗效及外周血IL-17、Foxp3 mRNA表达的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [23] 简练. 白芍总苷对系统性红斑狼疮样小鼠的治疗作用及对Th17/Treg细胞免疫失衡的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [24] 常杰, 李忱, 张文. 青蒿、青蒿素及其衍生物治疗系统性红斑狼疮研究现状[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(3): 377-380.
- [25] 吴言为. 青蒿素衍生物SM934对系统性红斑狼疮的疗效及作用机制研究[D]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2016.
- [26] 温成平, 范永升, 李学铭. 中药狼疮定对系统性红斑狼疮患者血清可溶性白细胞介素-2受体和新喋呤水平的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(5): 339-341.
- [27] 梁鸣, 李幼姬, 阳晓, 等. 中药狼疮方对狼疮样小鼠脾细胞体外分泌白细胞介素-6和白细胞介素-10的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(5): 372-375.
- [28] 堵建岗, 沈建国, 王卫兰, 等. 中药组方对阴虚内热型系统性红斑狼疮的疗效及对Th1/Th2平衡的调节作用[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(7): 1756-1758.
- [29] 朱震, 余黎, 汪悦. 凉血化瘀方对MRL/lpr小鼠自身抗体及血清白细胞介素-6、17、21表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32(6): 1055-1058.
- [30] 田昱平, 彭飞, 陈涛, 等. 益气养阴活血方对系统性红斑狼疮患者血清炎症因子、生活质量及疗效的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(9): 1341-1343.
- [31] 谢晓辉, 杜晨光, 丁培杰, 等. 滋阴降火法对阴虚内热证系统性红斑狼疮患者细胞因子IL-10、IL-18的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(17): 61-63.
- [32] 陈爱平, 熊佩华, 李福民, 等. 养阴清热煎剂对系统性红斑狼疮患者黏附分子表达及狼疮损伤指数的影响[J]. *中医杂志*, 2005, 46(6): 433-435.
- [33] 黄钢花, 刘叶, 陈银环, 等. 清养透解法对自发性红斑狼疮模型小鼠血管损伤因子的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2012, 29(5): 555-557, 611.
- [34] 陈明, 汤郁, 曾瑜, 等. 芪加真武汤对系统性红斑狼疮患者外周血淋巴细胞凋亡及Fas和FasL表达的影响[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2005, 19(6): 338-340.
- [35] 胡晓琳. 中药干预对气阴两虚型系统性红斑狼疮PBMC凋亡及相关指标的影响[J]. *新中医*, 2015, 47(6): 99-101.
- [36] 温成平, 范永升, 许志良, 等. 解毒祛瘀滋阴药与激素对系统性红斑狼疮T细胞亚群Bcl-2基因表达的干预作用研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2006, 7(5): 272-274.
- [37] 刘喜德, 金实. 中药狼疮静颗粒对狼疮性BXS小鼠脾脏CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T、CD<sub>19</sub><sup>+</sup>B细胞凋亡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(9): 692-694.
- [38] 范萍, 梁康礼, 胡小倩, 等. 滋阴清热方对系统性红斑狼疮小鼠细胞焦亡相关因子的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(16): 1404-1407.

[收稿日期] 2022-06-30 [修回日期] 2022-08-12

[本文编辑] 陈盛新