

引用本文:魏瑜,赵珍,张传标,等.黄芪多糖对系统性红斑狼疮小鼠免疫调节的影响[J].安徽医药,2021,25(5):863-867.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.05.004.



◇ 药学研究 ◇

黄芪多糖对系统性红斑狼疮小鼠免疫调节的影响

魏瑜¹,赵珍²,张传标¹,熊江磊¹

作者单位:¹安徽省第二人民医院药学部,安徽 合肥 230009;

²上海医药工业研究院药理室,上海 200437

通信作者:赵珍,女,副研究员,研究方向为药理、心血管药理、中药药理等方面,Email:Zhaozhen526@126.com

摘要: **目的** 探讨黄芪多糖对系统性红斑狼疮 MRL/lpr 小鼠免疫功能的影响及作用机制。**方法** 将 20 只 MRL/lpr 狼疮小鼠依据随机数字表法分为模型组和药物组,每组各 10 只,另选择 10 只雌性 C57BL/6 小鼠作为对照组。药物组采用黄芪多糖治疗,对照组和模型组均采用同等剂量生理盐水治疗。比较各组小鼠的自身抗体水平。采用流式技术法测定各组脾脏组织辅助性 T 细胞 1(Th1)和辅助性 T 细胞 2(Th2)细胞比例,使用蛋白质印迹法(Western blotting)和 q-PCR 技术测定 T 盒转录因子(T-bet)和 GATA 结合蛋白 3(GATA-3)的表达情况。本研究起止时间为 2019 年 2—6 月。**结果** 模型组小鼠血清抗核抗体(ANA)、抗双链脱氧核糖核酸抗体(Anti-dsDNA)和抗小核糖核蛋白/Sm 抗体(Anti-snRNP/Sm)水平分别为(38.11±3.84)ng/L、(524.63±52.69)μmol/L、(23.05±2.31)ng/L,与对照组(24.23±2.41)ng/L、(340.26±34.37)μmol/L、(15.01±1.51)ng/L 相比均明显升高($P<0.05$);药物组小鼠血清 ANA 抗体、Anti-dsDNA 抗体和 Anti-snRNP/Sm 抗体水平分别为(29.45±2.95)ng/L、(468.14±46.88)μmol/L、(18.44±1.83)ng/L,与模型组相比明显降低($P<0.05$)。模型组小鼠 Th1 亚群比例、Th2 亚群比例分别为(11.32±1.13)%、(2.84±0.29)%,与对照组小鼠(18.95±1.71)%、(2.21±0.22)%相比,模型组小鼠 Th1 亚群比例明显降低,Th2 亚群比例明显升高($P<0.05$);与模型组相比,药物组小鼠 Th1 亚群比例(14.69±1.47)%明显升高,Th2 亚群比例(2.49±0.24)%明显降低($P<0.05$)。与对照组小鼠比较,模型组小鼠 T-bet 蛋白表达和 mRNA 水平显著降低,GATA-3 蛋白和 mRNA 表达水平均显著升高($P<0.05$);与模型组小鼠相比,药物组小鼠 T-bet 蛋白和 mRNA 表达水平明显升高,GATA-3 蛋白和 mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$)。**结论** 黄芪多糖可影响 MRL/lpr 狼疮小鼠 T-bet、GATA3 的表达水平,调节 Th1/Th2 细胞的平衡,进而下调自身抗体水平发挥治疗作用。

关键词: 黄芪多糖; 红斑狼疮,系统性; 免疫; 流式细胞术; 小鼠,近交 MRL/lpr

Effect of astragalus polysaccharide on immune regulation of systemic lupus erythematosus mice

WEI Yu¹, ZHAO Zhen², ZHANG Chuanbiao¹, XIONG Jianglei¹

Author Affiliations:¹Department of pharmacy, Anhui No.2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui 230009, China;

²Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect and mechanism of Astragalus polysaccharide on immune function of MRL/lpr lupus mice. **Methods** Twenty MRL/lpr lupus mice were randomly assigned into model group and drug group according to the random number table method, with 10 mice in each group, and 10 female C57BL/6 mice were selected as control group. The drug group was treated with Astragalus polysaccharide, and the control group and the model group were treated with the same dose of normal saline. The auto-antibody levels of each group of mice were compared. The ratio of helper T cell 1 (Th1) and helper T cell 2 (Th2) cells in spleen tissues of each group was determined by flow cytometry. The expression of T-box expressed in T cells (T-bet) and GATA binding protein 3 (GATA-3) was determined by Western blotting and q-PCR. The starting and ending time of this study was from February 2019 to June 2019. **Results** The serum levels of antinuclear antibody (ANA), anti double stranded DNA antibody (anti-dsDNA) and anti small nuclear ribonucleoprotein /Sm antibody (anti-snRNP/Sm) in model group were (38.11±3.84) ng/L, (524.63±52.69) μmol/L and (23.05±2.31) ng/L, respectively, which were significantly higher than those in the control group [(24.23±2.41) ng/L, (340.26±34.37) μmol/L, (15.01±1.51) ng/L, $P<0.05$]. The serum levels of ANA antibody, anti-dsDNA antibody and anti-snRNP/Sm antibody in the drug group were (29.45±2.95) ng/L, (468.14±46.88) μmol/L and (18.44±1.83) ng/L, respectively, which were significantly lower than those in the model group ($P<0.05$). The proportion of Th1 and Th2 subgroups in the model group were (11.32±1.13)% and (2.84±0.29)%, and in the control group were (18.95±1.71)% and (2.21±0.22)%. The proportion of Th1 subgroup in the model group was significantly decreased, while the proportion of Th2 subgroup was significantly increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the proportion of Th1 subgroup in the drug group (14.69±1.47)% was increased, while the proportion of Th2 subgroup (2.49±0.24)% was decreased ($P<0.05$). Compared with the control group, the T-bet protein expression and mRNA levels in the model group and the drug group were signifi-

cantly decreased, and the GATA-3 protein and mRNA expression levels were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the expression levels of T-bet protein and mRNA in the drug group were significantly increased, and the expression levels of GATA-3 protein and mRNA were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Astragalus polysaccharide can affect the expression level of T-bet and GATA-3 in MRL/lpr lupus mice, regulate the balance of Th1/Th2 cells, and down-regulate the level of autoantibodies.

Key words: Astragalus polysaccharide; Lupus erythematosus, systemic; Immunity; Flow cytometry; Mice, inbred MRL/lpr

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫介导的多器官受累的弥漫性结缔组织病,发病原因复杂,发病机制尚未阐明^[1]。目前此病尚无有效的治疗方法,糖皮质激素治疗是目前临床较常用的方法,但是5年内尚有15%的人死亡^[2]。近些年临床研究表明,中医治疗法取得了较好的效果。黄芪多糖是黄芪的主要成分,临床药理作用广泛,对免疫功能的调节作用显著^[3]。徐涛等报道,在常规治疗系统性红斑狼疮患者的基础上加用黄芪多糖,结果发现黄芪多糖可降低系统性红斑狼疮患者血中T细胞因子的活性,改善系统性红斑狼疮患者的辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(Th1/Th2)细胞比例失衡^[4]。本研究拟采用黄芪多糖治疗系统性红斑狼疮MRL/lpr小鼠,旨在探讨其疗效及分子机制,为临床治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料与主要试剂 黄芪多糖(上海谷研实业有限公司,批准文号Z20040085,批次89250-26-0),4%多聚甲醛(上海威奥生物科技有限公司),T盒转录因子(T-bet)单克隆抗体,GATA结合蛋白3(GATA3)单克隆抗体(艾美捷科技有限公司),抗核抗体(ANA)、抗双链脱氧核糖核酸抗体(Anti-dsDNA)、抗小核糖核蛋白/Sm抗体(Anti-snRNP/Sm),ELISA检测试剂盒(上海古朵生物科技有限公司),TRIzol™ Reagent(厦门慧嘉生物科技有限公司)。小型蛋白垂直电泳转印系统1658033(北京智杰方远科技有限公司),Spectra-Max® QuickDrop™超微量分光光度计[美谷分子仪器(上海)有限公司],Eppendorf CryoCube F740i超低温冰箱(Eppendorf艾本德中国有限公司)。

1.2 主要方法

1.2.1 实验动物 MRL/lpr狼疮模型鼠20只,SPF级,雌性,6~8周龄,体质量范围25~30 g,由南京生物医药研究院提供,实验动物合格证号为32002100001274。C57BL/6J野生鼠10只,SPF级,雌性,6~8周龄,体质量范围为25~30 g,由南京生物医药研究院提供,实验动物合格证编号为44007200034870。本研究符合一般动物实验伦理学原则。

1.2.2 实验动物分组及处理 所有实验鼠喂养1周,随后依据随机数字表法将20只MRL/lpr狼疮模型小鼠分为模型组和药物组,每组各10只,10只C57BL/6J野生鼠作为对照组。药物组腹腔注射黄

芪多糖,剂量为 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),对照组和模型组均腹腔注射同等剂量的生理盐水治疗,药物组剂量参照相关研究文献^[5]并根据预实验调整所确定的。治疗时间为10周。本次研究起止时间为2019年2—6月。

1.2.3 自身抗体水平的检测 治疗结束后1 d,三组小鼠眼眶取血1 mL,离心取血清置于4℃冰箱备用。依据ANA、Anti-dsDNA抗体、Anti-snRNP/Sm抗体ELISA检测试剂盒说明书进行操作检测上述3种自身抗体水平。

1.2.4 流式细胞术检测Th1细胞与Th2细胞数量 治疗结束后1 d,麻醉后处死三组小鼠,取小鼠脾脏。剪取100 mg脾脏组织,研磨后离心并制备脾单细胞悬液,再依次加入5 μL佛波酯(1 μg/mL)、6 μL离子霉素(50 μg/mL)和莫能菌素5 μL(0.1 mg/mL),置于细胞培养箱刺激6 h。使用适量PBS洗涤后将制备好的单细胞悬液加入专用的流式管中,分别加FITC标记小鼠抗人分化簇3单克隆抗体(CD3-FITC)和APC标记小鼠抗人分化簇8单克隆抗体(CD8-APC)各0.5 μL,37℃避光孵育30 min;细胞通透打孔后,分别加FITC标记小鼠抗人干扰素-γ单克隆抗体(IFN-γ-FITC)和FITC标记小鼠抗人白细胞介素4单克隆抗体(IL-4-FITC)各1 μL,37℃避光孵育30 min。使用流式细胞仪测定Th1(CD8⁺IFN-γ⁺)细胞与Th2(CD8⁺IL-4⁺)细胞。

1.2.5 T-bet、GATA3蛋白水平的检测 治疗结束后1 d,麻醉后处死三组小鼠,取小鼠脾脏。剪取100 mg脾脏组织,使用匀浆器匀浆后离心取上清并测定蛋白浓度。组织蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)后转印至聚偏氟乙烯(PVDF)膜,使用5%牛奶进行封闭,洗涤后孵育T-bet单克隆抗体或GATA3单克隆抗体4℃12 h,洗涤后孵育HRP标记的山羊抗小鼠IgG室温2 h,洗涤后进行ECL显色后曝光,扫描条带后,使用Image J图像分析软件进行分析,依据目的蛋白/内参蛋白的比值计算T-bet及GATA3蛋白表达水平。

1.2.6 T-bet、GATA3 mRNA表达水平检测 治疗结束后1 d,麻醉后处死三组小鼠,取小鼠脾脏。剪取100 mg脾脏组织,加入Trizol试剂后使用匀浆器匀浆,加入等体积异丙醇沉淀RNA,采用75%乙醇洗涤RNA,干燥后测定RNA浓度,依据逆转录试剂盒将总RNA并逆转录为总cDNA,进行荧光定量反应,检测T-bet及GATA3 mRNA表达水平。引物序

列如下: T-bet, 正向引物 5'-TACGCATCTGTT-GATACGAC-3', 反向引物 5'-ACTCCGCTTCATA-ACTGTGT-3'; GATA3, 正向引物: 5'-TCTCACTCTC-GAGGCAGCATGA-3'; 反向引物: 5'-GCTAC-CATCTCGCCGCCACAG-3' GAPDH: 正向引物: 5'-GTCGTACCACAGGCATTGTGATGG-3'; 反向引物: 5'-GCAATGCCTGGCTACATGGTGG-3'。

1.3 统计学方法 使用SPSS 20.0软件, 本研究计量资料水平经统计学检验符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用SNK法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠自身抗体水平的比较 表1显示, 模型组和药物组小鼠血清ANA抗体、Anti-dsDNA抗体和Anti-snRNP/Sm抗体水平均明显高于对照组; 与模型组比较, 药物组血清小鼠ANA抗体、Anti-dsDNA抗体和Anti-snRNP/Sm抗体水平均显著降低(均 $P < 0.05$), 见表1。

2.2 各组小鼠Th1、Th2细胞的比较 与对照组相比, 模型组及药物组Th1亚群比例明显降低, Th2亚群比例明显升高($P < 0.05$); 与模型组相比, 药物组Th1亚群比例明显升高, Th2亚群比例明显降低($P < 0.05$), 见表2、图1。

2.3 各组小鼠T-bet和GATA-3蛋白水平比较 与

表1 MRL/lpr狼疮模型鼠自身抗体水平的分组比较 $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	ANA抗体/ (ng/L)	Anti-dsDNA抗体/ ($\mu\text{mol/L}$)	Anti-snRNP/Sm 抗体/(ng/L)
对照组	10	24.23 $\pm$ 2.41	340.26 $\pm$ 34.37	15.01 $\pm$ 1.51
模型组	10	38.11 $\pm$ 3.84	524.63 $\pm$ 52.69	23.05 $\pm$ 2.31
药物组	10	29.45 $\pm$ 2.95	468.14 $\pm$ 46.88	18.44 $\pm$ 1.83
F值		50.412	43.487	44.531
P值		0.000	0.000	0.000

注: Anti-dsDNA为抗双链脱氧核糖核酸抗体, Anti-snRNP/Sm为抗小核糖核蛋白/Sm抗体。

表2 MRL/lpr狼疮模型鼠Th1、Th2细胞亚群比例的比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Th1	Th2
对照组	10	18.95 $\pm$ 1.71	2.21 $\pm$ 0.22
模型组	10	11.32 $\pm$ 1.13	2.84 $\pm$ 0.29
药物组	10	14.69 $\pm$ 1.47	2.49 $\pm$ 0.24
F值		68.692	15.890
P值		0.000	0.000

注: Th1为辅助性T细胞1, Th2为辅助性T细胞2。

对照组小鼠比较, 模型组和药物组小鼠的T-bet蛋白表达水平显著降低, GATA-3蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$); 与模型组小鼠相比, 药物组小鼠T-bet蛋白表达水平明显升高, GATA-3蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$), 见图2、表3。

2.4 各组小鼠T-bet和GATA-3 mRNA水平比较

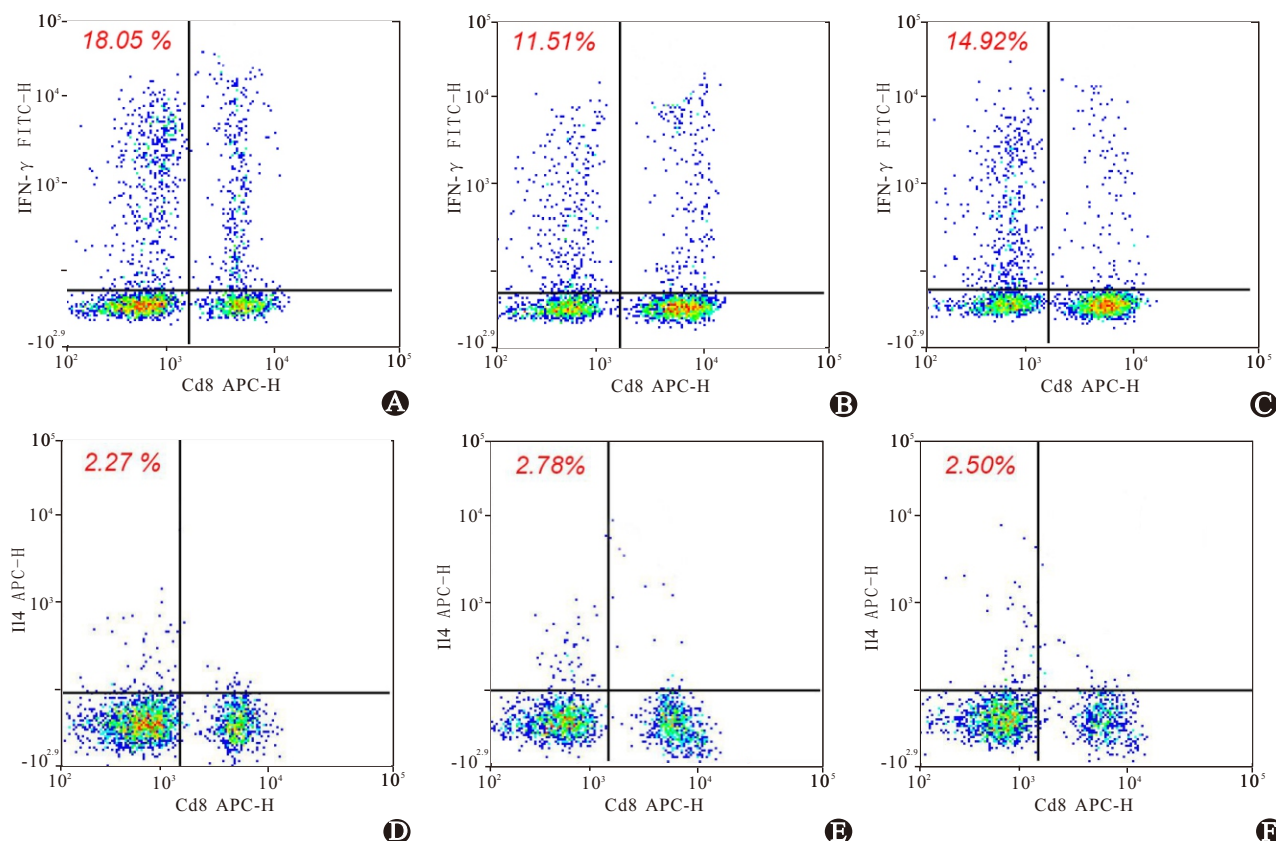
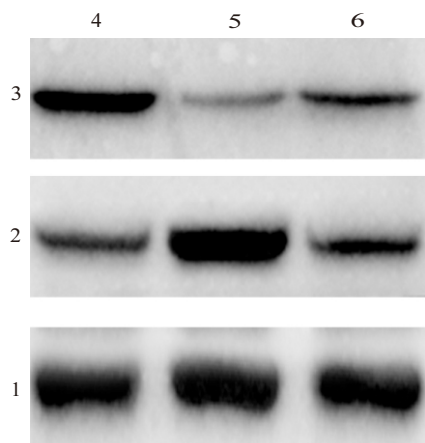


图1 MRL/lpr狼疮模型鼠20只Th1、Th2细胞亚群比例的比较: A为各组Th1细胞水平; B为各组Th2细胞水平; A为对照组Th1细胞水平; B为模型组Th1细胞水平; C为药物组Th1细胞水平; D为对照组Th2细胞水平; E为模型组Th2细胞水平; F为药物组Th2细胞水平



注:1—甘油醛-3-磷酸脱氢酶;2—GATA结合蛋白3;3—T盒转录因子;4—对照组;5—模型组;6—药物组。

图2 各组小鼠T-bet和GATA-3蛋白水平比较

表3 MRL/lpr狼疮模型鼠T-bet和GATA-3蛋白水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	T-bet	GATA-3
对照组	10	0.95±0.09	1.03±0.11
模型组	10	0.32±0.04	3.02±0.36
药物组	10	0.59±0.06	1.58±0.16
F值		225.312	189.419
P值		0.000	0.000

注:GATA-3为GATA结合蛋白3,T-bet为T盒转录因子。

与对照组小鼠比较,模型组和药物组小鼠的T-bet mRNA表达水平显著降低,GATA-3 mRNA表达水平显著升高($P<0.05$);与模型组小鼠相比,药物组小鼠T-bet mRNA表达水平明显升高,GATA-3 mRNA表达水平明显降低($P<0.05$),见表4。

表4 MRL/lpr狼疮模型鼠T-bet和GATA-3 mRNA水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数	T-bet	GATA-3
对照组	10	1.08±0.22	1.08±0.10
模型组	10	0.39±0.04	2.39±0.30
药物组	10	0.75±0.07	1.78±0.18
F值		216.544	97.364
P值		0.000	0.000

注:GATA-3为GATA结合蛋白3,T-bet为T盒转录因子。

3 讨论

SLE是由T、B细胞功能紊乱及细胞因子表达异常所导致的累及多器官、多系统的自身免疫性疾病,易反复发作^[6-7]。黄芪多糖具有广泛的药理学作用,一方面可通过促进未成熟T淋巴细胞活化,刺激T、B淋巴细胞功能;另一方面可直接增强体液免疫功能,促进IgG等抗体的生成,增加脾脏和胸腺的质量。凌昊等报道,黄芪多糖可改善Th1/Th2平衡失调,调节免疫功能^[8],因此本研究采用黄芪多糖作用于雌性MRL/lpr小鼠,探讨其对免疫功能的调节作用及作用机制。

王医林等^[9]发现SLE患者外周血中25(OH)D水平与T淋巴细胞亚群及IFN- α 密切相关,其可能是通过调节T淋巴细胞亚群及IFN- α 治疗SLE。ANA抗体、Anti-dsDNA抗体、Anti-snRNP/Sm抗体是筛查SLE疾病的常用指标^[10]。ANA是自身免疫性疾病的血清标志物,在SLE阳性率约95%~100%。Anti-dsDNA抗体是SLE特异性抗体,与疾病活动程度有关,可用于病情监测。Anti-snRNP/Sm抗体是SLE的标记性抗体,但其敏感度较低。有研究表明,MRL/lpr小鼠给予S-腺苷同型半胱氨酸水解酶抑制剂(DZNep)治疗后可降低dsDNA抗体的产生和淋巴细胞的增殖,改善MRL/lpr小鼠的狼疮样疾病^[11]。雌性MRL/lpr小鼠是目前研究中常用的经典模型小鼠,该模型小鼠由于Fas基因缺失,机体不能清除自身反应性淋巴细胞,从而出现自身免疫性疾病症状^[12]。本研究中发现,模型组和药物组小鼠血清ANA抗体、Anti-dsDNA抗体和Anti-snRNP/Sm抗体水平均明显高于对照组。提示了雌性MRL/lpr小鼠病程进展与人类相似,适合用于药物研究。药物干预后,发现与模型组比较,药物组血清小鼠ANA抗体、Anti-dsDNA抗体和Anti-snRNP/Sm抗体水平均显著降低。结果提示了黄芪多糖可下调自身抗体水平,缓解血管炎症,进而发挥治疗的作用,其机制可能为黄芪多糖具有免疫调节功能,通过调节B细胞和T淋巴细胞的功能,下调自身抗体的表达水平。

除了抗体介导的反应,在系统性红斑狼疮中存在T细胞DNA甲基化异常,有助于CD4⁺辅助性T淋巴细胞(CD4⁺T)的活化;CD4⁺T细胞通过提供共刺激反应信号与所分泌的细胞因子参与SLE疾病进展^[13-14]。CD4⁺T淋巴细胞主要分为Th1、Th2和Th3亚群,其中Th1和Th2细胞亚群主要参与体液免疫和细胞免疫。Th1及Th2细胞所分泌的细胞因子可介导机体的免疫功能。Th1/Th2失衡会导致类风湿关节炎、1型糖尿病及SLE等免疫相关性疾病,而Th1/Th2型细胞因子的异常可能是SLE的致病因素^[15]。王元元等^[16]发现系统性红斑狼疮小鼠Th1/Th2比例降低,且经过地塞米松或者甘草酸处理后,Th1/Th2比例升高;也有研究报道^[17],发现系统性红斑狼疮存在相反的Th1/Th2失衡现象,即Th1水平升高,Th2水平降低。存在这种争议的主要原因是系统性红斑狼疮本身就是一种自身免疫病,其发病机制尚未完全清楚,而且与疾病本身疾病严重程度,器官受累程度均有密切关系。本研究通过流式细胞分析技术检测各组小鼠的Th1细胞和Th2细胞,模型组Th1亚群比例降低,Th2亚群比例升高,药物干预后,药物组Th1亚群比例升高,Th2亚群比例明显降低。提示了:①MRL/lpr小鼠中由于Th1细胞和Th2细胞的相关调控因子

表达异常, Th1/Th2 细胞比例失调; ②黄芪多糖可改善 Th1/Th2 失衡, 调节免疫功能, 发挥治疗作用。

研究发现, 转录因子 T-bet 与 GATA3 在辅助 T 淋巴细胞分化发育中起到了重要的作用^[15]。其中 T-bet 蛋白是重要的 Th1 转录因子, 在 Th1 细胞的分化及功能中扮演重要的角色, 可有效抑制 Th2 细胞因子合成, 并使完全分化的 Th2 逆转为 Th1^[18]。GATA3 蛋白在 Th2 细胞分化过程中发挥重要作用, 可诱导 Th2 的生成, 对 CD8⁺T 淋巴细胞分化成熟产生抑制作用^[19]。本研究发现, 与对照组相比, MRL/lpr 狼疮小鼠脾脏 T-bet 蛋白和 mRNA 表达水平降低, 而 GATA3 蛋白和 mRNA 表达水平升高, 这与 Th1/Th2 细胞比例的变化是一致的, 且经黄芪多糖处理后, 药物组小鼠 T-bet 蛋白和 mRNA 表达水平明显升高, GATA-3 蛋白和 mRNA 表达水平显著降低, 提示了: ①MRL/lpr 小鼠 T-bet 蛋白与 GATA-3 蛋白的表达是异常的。②黄芪通过上调 T-bet 蛋白的表达, 干预 T 淋巴细胞分化的上游环节, 促进 Th1 型免疫应答, 下调 GATA-3 蛋白的表达, 抑制 Th2 型免疫反应。

综上所述, 黄芪多糖对 MRL/lpr 小鼠具有免疫功能的调节作用, 并初步探讨其可能的机制是影响 T-bet、GATA-3 的表达水平, 调节 Th1/Th2 细胞的平衡, 进而下调自身抗体水平发挥治疗作用。

参考文献

- [1] YU T, ENIOUTINA EY, BRUNNER HI, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of biologic therapeutics for treatment of systemic lupus erythematosus [J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(2):107-125.
- [2] 代玉芳, 向诗非, 何三山, 等. 羟氯喹通过 PI3K/Akt 通路对系统性红斑狼疮外周血单个核细胞凋亡的作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1):99-103.
- [3] 章培军, 郭敏芳, 邢雁霞, 等. 黄芪糖蛋白对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的免疫调节作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(1):54-58.
- [4] 徐涛, 任伟宏. 黄芪多糖对系统性红斑狼疮患者血中 T 细胞效应功能的研究 [J]. 中国伤残医学, 2014, 22(7):36.
- [5] 史晶晶, 时博, 苗明三. 黄芪多糖对环磷酰胺致免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医学报, 2016, 31(2):243-246.
- [6] HUANG Q, YAN Y, ZHAO H, et al. A systemic lupus erythematosus patient presenting as type B insulin resistance complicated with cryoglobulinemia [J]. Lupus, 2017, 26(1):95-97.
- [7] 成娟, 陈宏, 门剑龙. 抗核小体抗体与系统性红斑狼疮的致病相关性 [J]. 安徽医药, 2019, 23(1):83-86.
- [8] 凌昊, 赵霞. 黄芪多糖治疗哮喘的机制研究进展及展望 [J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(1):72-74.
- [9] 王医林, 刘英纯, 王健, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血 25(OH)D 与 T 淋巴细胞亚群及 IFN- α 关系研究 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(11):1199-1201.
- [10] CHEN A, CHEN HT, HWANG YH, et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjogren syndrome: a cross-sectional analysis [J/O]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(28):e4218. DOI: 10.1097/MD.0000000000004218.
- [11] ROHRAFF DM, HE Y, FARKASH EA, et al. Inhibition of EZH2 ameliorates lupus-like disease in MRL/lpr mice [J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(10):1681-1690.
- [12] SCHAPER F, TIMMEREN MMVAN, PETERSEN A, et al. Treatment with anti-HMGB1 monoclonal antibody does not affect lupus nephritis in MRL/lpr mice [J]. Mol Med, 2016, 22:12-21.
- [13] LIN Y, ZHOU X, GUO W, et al. RhIL-11 treatment normalized Th1/Th2 and T-bet/GATA-3 imbalance in human immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. Int Immun, 2016, 38:40-44.
- [14] MAO L, HOU HY, WU SJ, et al. TIGIT signalling pathway negatively regulates CD4⁺ T-cell responses in systemic lupus erythematosus [J]. Immunology, 2017, 151(3):280-290.
- [15] 陈冬志, 王园园, 张雪娇, 等. CH2b 对 RA 模型小鼠的 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡紊乱的影响 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2017, 37(2):97-104.
- [16] 王元元, 柴继侠, 孙美群, 等. 甘草酸调节 MRL/lpr 狼疮小鼠的免疫功能及机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(3):305-309.
- [17] 王宝安, 杨爱成, 黄泽. 新诊断轻度活动的系统性红斑狼疮病人免疫及血管内皮功能的改变研究 [J]. 安徽医药, 2019, 23(6):1109-1111.
- [18] 朱晓芳, 胡宏叶, 李永吉, 等. 三氧化二砷对 MRL/lpr 狼疮鼠 T-bet/GATA3 信号通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(9):1708-1712.
- [19] GOROPEVSEK A, HOLCAR M, AVCIN T. The Role of STAT signaling pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2017, 52(2):164-181.

(收稿日期:2019-12-13,修回日期:2020-02-19)