

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.012
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0062-06

临床研究·论著

白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性 红斑狼疮的疗效分析及其作用机制研究*

何浩¹, 邹荣², 万彬彬¹

(武汉市第一医院 1. 风湿免疫科, 2. 肾内科, 湖北 武汉 430022)

摘要: 目的 研究白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮(SLE)患者的疗效及其对哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路的调控作用。**方法** 选取2016年1月—2019年1月武汉市第一医院收治的96例SLE患者, 依据治疗方案不同分为对照组、观察组, 每组48例。两组患者均行常规治疗, 并使用他克莫司胶囊, 观察组在对照组基础上服用白芍总苷胶囊。比较两组疗效, 并检测患者治疗前后外周血免疫蛋白水平、mTOR信号通路相关蛋白相对表达量, 同时比较不良反应发生情况和复发率。结果 观察组总有效率高于对照组(93.75% VS 79.17%)($P < 0.05$)。观察组治疗前后SLEDAI评分及糖皮质激素用量的差值大于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后血清免疫蛋白水平的差值大于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后mTOR信号通路相关蛋白相对表达量的差值大于对照组($P < 0.05$)。患者主要不良反应为恶心、发热、腹泻。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者复发率低于对照组(10.86% VS 28.89%)($P < 0.05$)。**结论** 白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗SLE患者疗效显著, 可通过抑制mTOR信号通路, 改善患者免疫功能, 从而降低复发率和减少糖皮质激素用量, 安全性较好。

关键词: 系统性红斑狼疮; 白芍总苷; 他克莫司; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

中图分类号: R593.24

文献标识码: A

Efficacy and mechanism of total glucosides of paeony capsule combined with tacrolimus capsule in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus*

Hao He¹, Rong Zou², Bin-bin Wan¹

(1. Department of Rheumatology and Immunology, 2. Department of Nephrology,
Wuhan First Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Objective To study the efficacy of total glucosides of paeony capsule combined with tacrolimus capsule in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) patients and its regulatory effect on mTOR signaling pathway. **Methods** The 96 SLE patients admitted to our hospital from January 2016 to January 2019 were selected and divided into control group and observation group according to the random number table method, with 48 cases in each group. Both groups were treated with routine treatment and tacrolimus capsules, while the observation group took total glucosides of paeony capsule on the basis of control group. The therapeutic effects of the two groups were compared, and the levels of peripheral blood immune proteins and molecules associated with the mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway before and after the treatment were detected. The incidence of adverse reactions and recurrence rate were also compared between the groups. **Results** The overall effective rate of the

收稿日期: 2021-09-18

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81600530)

[通信作者] 万彬彬, E-mail: 40359807@qq.com; Tel: 13476846598

observation group was higher than that of the control group (93.75% VS 79.17%) ($P < 0.05$). The differences of SLEDAI score and average daily dose of glucocorticoids before and after the treatment were greater in the observation group than those in the control group ($P < 0.05$). The differences of the levels of peripheral blood immune proteins before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). In addition, the differences of the protein levels of the molecules associated with the mTOR signaling pathway (p-Akt, p-PI3K, p-mTOR) before and after the treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The major adverse reactions were nausea, fever and diarrhea. There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). The recurrence rate of the observation group was lower than that of the control group (10.86% VS 28.89%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The total glucosides of paeony capsule combined with tacrolimus capsule is safe and effective in the treatment of SLE patients. It can improve the immune function of patients by inhibiting the mTOR signaling pathway, thereby reducing the recurrence rate and the dose of glucocorticoids.

Keywords: systemic lupus erythematosus; total glucosides of paeony; tacrolimus; mammalian target of rapamycin

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是临床常见的自身免疫功能紊乱性疾病,可累及多系统、多器官(皮肤、肾脏、心脏、关节等)。患者体内大量产生的致病性抗体、免疫复合物可损伤组织器官,严重影响患者生命安全^[1]。治疗SLE的关键是通过调节免疫功能,减轻组织器官的病理损害,目前常采用免疫抑制剂、糖皮质激素等药物进行治疗,但毒副反应大(如环磷酰胺容易引起消化道反应),疗效有限,难以满足临床需求^[2]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路是关键调控免疫稳态的信号通路,还参与代谢、增殖、自噬诱导等生理过程。有研究发现,mTOR通路与自身免疫性疾病、免疫排斥反应等疾病关系密切,通过抑制该通路可发挥免疫抑制和抗肿瘤作用,并调节多种免疫细胞功能^[3]。他克莫司是一种新型、低毒、强效的大环内酯类免疫抑制剂,可通过抑制mTOR信号通路而调控自噬过程,减少自身抗体和循环免疫复合物沉积,从而降低SLE的疾病活动度^[4]。同时,越来越多研究发现在西医基础上联合采用中药治疗可明显改善患者临床病症,如戴清漪等^[5]研究发现滋肾青芪颗粒联合常规疗法可有效改善SLE患者的免疫功能,降低血清抗体、炎症因子水平,减少B淋巴细胞活化,从而改变SLE疾病活动指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分,提高治疗效果。白芍总苷胶囊的活性成分为白芍总苷,是芍药中提取的糖苷类化合

物,具有双相免疫调节功能,同时降低环磷酰胺、糖皮质激素的用量^[6]。目前,关于白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊能否进一步改善SLE的疗效尚未明确,因此本文将通过实例进一步探讨,并研究联合治疗的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2019年1月武汉市第一医院收治的96例SLE患者。其中,男性30例,女性66例;年龄20~50岁,病程2个月~8年。按照治疗方案不同分为对照组、观察组,每组48例。两组性别构成、年龄、病程、病情严重程度构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。本研究经医院医学伦理委员会批准,入组患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《皮肤型红斑狼疮诊疗指南(2019版)》^[7]SLE诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁,SLEDAI评分为5~14分。③生命体征良好,可完成临床试验。

1.2.2 排除标准 ①严重心、肾、胃肠道功能障碍患者;②合并药物性狼疮、类风湿性关节炎、恶性肿瘤、结核病、严重感染(危及生命)等;③认知功能障碍、精神异常者;④无法判断临床疗效,未按规定服药者;⑤入组前2周内使用免疫抑制剂药物,对白芍总苷、他克莫司或其他大环内酯类药物过敏,耐受性差;⑥妊娠及哺乳期女性。

表1 两组患者基线资料比较 (n=48)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	严重程度 例(%)	
				轻度	中度
观察组	14/34	38.72 ± 5.32	4.22 ± 1.26	18(37.50)	30(62.50)
对照组	16/32	37.61 ± 5.17	4.34 ± 1.09	20(41.67)	28(58.33)
t/ χ^2 值	0.194	1.037	0.499	0.174	
P值	0.660	0.303	0.619	0.676	

1.3 方法

对照组接受常规糖皮质激素治疗,并口服他克莫司胶囊;观察组在对照组基础上服用白芍总苷胶囊。具体用药方案如下:两组患者均接受常规糖皮质激素治疗,泼尼松1 mg/kg,1次/d,待患者病稳定后可以每1~2周按10%剂量的速度缓慢降低用量,直至调整剂量为0.5 mg/(kg·d)。口服他克莫司胶囊(浙江海正药业股份有限公司,规格:1mg/粒,批号20151130),起始剂量为0.05 mg/(kg·d),2次/d。观察组联合服用白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,规格:0.3 g/粒,批号20151031),2粒/次,2次/d。两组患者均治疗6个月,治疗期间及时调节水电解质紊乱,做好感染控制工作。

1.4 评价指标

1.4.1 疗效评价 ①临床缓解:主症(皮肤、黏膜、心脏受累、消化系统等)消失,主要生物化学、自身抗体等指标恢复正常,疾病活动基本控制。②显效:主要化验指标及主症趋于正常。③有效:主要化验指标及主症均有所改善。④无效:未达到以上标准。治疗前、治疗后6个月比较两组患者糖皮质激素用量^[8]。

1.4.2 SLEDAI评分 采用SLEDAI评分评估患者的疾病活动度,症状包括关节炎、胸膜炎、肌炎、脉管炎、狼疮性头痛、器质性脑病、精神症状、视觉障碍、癫痫发作、蛋白尿、血尿等。SLEDAI评分:有基本无活动(0~4分)、轻度活动(5~9分)、中度活动(10~14分)、重度活动(≥ 15 分)4个等级。

1.4.3 免疫蛋白 治疗前、治疗后6个月清晨空腹抽取外周肘静脉血,采用全自动生化分析仪测定患者血清免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、血清免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、血清免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM)、补体C3(complement 3, C3)、补体C4(complement 4, C4)水平。

1.4.4 mTOR信号通路相关蛋白 治疗前、治疗

后6个月清晨采集患者空腹静脉血,用含有磷酸酶抑制剂、蛋白酶抑制剂的RIPA裂解液提取总蛋白,并采用蛋白定量法测定蛋白浓度。蛋白上样,10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,转移至聚偏二氟乙烯膜(polyvinylidene fluoride, PVDF)。5%脱脂牛奶封闭1 h后加入磷酸蛋白激酶B(phospho protein kinase B, p-Akt)(1:2 000)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, p-PI3K)(1:1 000)、p-mTOR(1:1 000)一抗孵育过夜, TBST洗涤3次,加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠IgG(1:2 000),室温放置2 h后取出PVDF膜,漂洗后滴加ECL显色液,于凝胶系统中曝光,采用Image J软件分析条带灰度,并以GAPDH为内参,以目的蛋白与内参灰度值的比值表示蛋白相对表达量。

1.4.5 不良反应及复发情况 记录两组患者不良反应(恶心、腹泻、发热等)发生情况。治疗结束后随访1年,统计复发情况,每2个月电话随访1次,每半年入院随访1次。

1.6 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

观察组与对照组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=4.360$, $P=0.037$),观察组高于对照组。见表2。

2.2 两组治疗前后SLEDAI评分及糖皮质激素用量变化

两组治疗前后SLEDAI评分及糖皮质激素用量

表2 两组疗效比较 (n=48)

组别	临床缓解/例	显效/例	有较/例	无效/例	总有效率/%
观察组	10	24	11	3	93.75
对照组	7	17	14	10	79.17

的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组大于对照组。见表3。

2.3 两组治疗前后血清免疫蛋白水平变化

两组治疗前后 IgA、IgG、IgM、C3、C4 的差值

表4 两组治疗前后血清免疫蛋白水平的差值比较 (n=48, g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	IgA	IgG	IgM	C3	C4
观察组	0.99 ± 0.16	6.16 ± 1.20	0.83 ± 0.12	0.21 ± 0.04	0.10 ± 0.02
对照组	0.64 ± 0.11	4.94 ± 0.95	0.61 ± 0.10	0.12 ± 0.02	0.05 ± 0.01
t 值	12.489	5.755	9.758	13.943	15.492
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组治疗前后 mTOR 信号通路相关蛋白相对表达量变化

两组治疗前后 mTOR 信号通路相关蛋白(p-Akt、p-PI3K、p-mTOR)相对表达量的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组大于对照组。见表5和图1。

表5 两组治疗前后 mTOR 信号通路相关蛋白相对表达量的差值比较 (n=48, $\bar{x} \pm s$)

组别	p-Akt	p-PI3K	p-mTOR
观察组	0.62 ± 0.15	0.44 ± 0.08	0.68 ± 0.10
对照组	0.45 ± 0.09	0.28 ± 0.05	0.43 ± 0.06
t 值	6.733	11.750	14.852
P 值	0.000	0.000	0.000

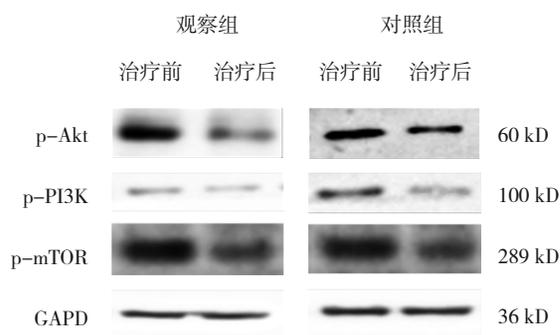


图1 两组患者 mTOR 信号通路相关蛋白的表达

表3 两组治疗前后 SLEDAI 评分及糖皮质激素用量的差值比较 (n=48, $\bar{x} \pm s$)

组别	SLEDAI 评分	糖皮质激素用量/(mg/d)
观察组	4.89 ± 0.99	30.34 ± 2.64
对照组	3.43 ± 0.52	24.56 ± 1.87
t 值	9.045	12.378
P 值	0.000	0.000

比较,经 t 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组大于对照组。见表4。

2.5 两组不良反应和复发情况

两组患者主要不良反应为恶心、发热、腹泻。两组不良反应发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.381, P=0.537$)(见表6)。治疗结束后随访1年,观察组、对照组分别有2例和3例失访,最终完成随访的患者分别为46例和45例,复发患者分别为5例和13例。观察组和对照组复发率分别为10.86%和28.89%,差异有统计学意义($\chi^2=4.655, P=0.031$),观察组低于对照组。

表6 两组不良反应发生情况 (n=48)

组别	恶心/例	发热/例	腹泻/例	不良反应发生率/%
观察组	2	2	1	10.42
对照组	3	2	2	14.58

3 讨论

SLE 多发于女性,男女患病比例为1:10,其中育龄期女性是高发人群,病因与环境、遗传等因素有关,临床主要表现为血清中出现大量自身抗体^[9]。虽然常规西药(非甾体抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂等)可有效缓解临床病症,但长期使用不良反应严重,如环磷酰胺具有肝毒性;糖皮质激素可抑制免疫功能、降低机体抵抗能力,从而增加感染风险,增加治疗难度。有研究发现

SLE 患者 mTOR 通路激活可下调固有免疫细胞自噬, 导致死亡细胞及细胞器堆积, 增加自身抗原的暴露, 产生大量自身抗体, 从而引起自身免疫性疾病^[10]。他克莫司可阻断 mTOR 通路, 上调自噬, 恢复固有免疫细胞的自噬水平, 从而建立凋亡-自噬平衡, 发挥免疫抑制作用。白芍总苷具有免疫调节功能, 且已广泛应用于多种免疫性疾病的治疗, 如银屑病、特发性关节炎、强直性脊柱炎, 作为辅助用药, 可双向调节免疫细胞功能, 减少炎症因子释放, 缓解变态反应, 有着良好的治疗效果^[11]。目前, 白芍总苷在 SLE 中的应用并不多见, 联合西药能否改善 SLE 免疫功能状态和临床病症未得到明确论述。

本研究结果显示, 观察组治疗有效率较高, SLEDAI 评分较低, 表明在联用白芍总苷胶囊可有效改善患者临床病症和疾病活动度。本研究结果表明, 联合治疗可有效降低患者炎症反应, 抑制免疫应答, 减轻致病性抗体、免疫复合物对组织器官的损伤, 故而治疗后患者皮肤和黏膜损伤、呼吸系统和心脏受累情况、肾病综合征(尿蛋白、肾功能等)等明显改善。LEVITSKY 等^[12]认为他克莫司可通过促进 Treg 细胞生成, 抑制 Th17 细胞分化, 从而改善 SLE 患者的免疫失衡状态, 减少炎症因子、致病性抗体的产生, 降低在组织器官中的浸润程度, 从而减少组织损伤, 有效控制疾病进展。白芍总苷胶囊作为临床常用的免疫调节剂, 可通过抑制 Toll 样受体-9 和下调 CD11a 的表达, 阻止 B 细胞活化和免疫复合物沉积。同时, 白芍总苷还可诱导 Foxp3 启动子甲基化, 维持 Tregs 细胞、CD4⁺、CD25⁺ 等免疫细胞的正常发育和生理功能, 从而提高患者耐受能力, 最终有效抑制 SLE 患者自身免疫反应^[13]。长期使用糖皮质激素容易引起多种不良反应, 如消化系统并发症、脂肪代谢紊乱、机体抵抗力减弱等。本研究结果表明联合使用白芍总苷胶囊可有效减少糖皮质激素用量, 从而有效降低恶性、呕吐等不良反应, 提高治疗安全性和顺应性, 值得临床推广。

大量研究证实 mTOR 及 mTOR 相关信号通道(mTOR-p70S6K、PI3K-Akt-mTOR、STAT-mTOR 等)在多种免疫异常相关疾病的微环境、病理生理过程中发挥重要作用, 其中 PI3K-Akt-mTOR 信号通

路与 SLE 的发生、发展关系密切^[14]。PI3K-Akt-mTOR 信号通过调节多种免疫细胞(如 CD4⁺ Foxp3⁺ 细胞)的分化, 刺激 B 细胞分化成浆细胞并产生自身抗体, 以及促进多种炎症因子的释放(IL-4、IL-17 等), 从而促进 SLE 的发生、发展。他克莫司是 mTOR 敏感性抑制剂, 通过抑制 Akt-mTOR 信号通路, 促进 Foxp3 的合成, 诱导 Treg 细胞(在体内可建立免疫耐受和防止自身免疫的功能)的生成, 从而抑制异常活化的免疫功能, 阻止炎症因子致病性抗体的产生。PEREIRA 等^[15]认为他克莫司可增强转化生长因子 β 的表达, 诱导自噬, 从而恢复细胞毒 T 淋巴细胞相关蛋白 4 和 GATA3 的表达, 以及纠正 Treg 功能, 维持免疫调节, 为治疗 SLE 提供重要依据。白芍总苷可通过促进 *ITGAL* 基因启动子甲基化水平而降低外周血 CD4⁺T 细胞表面 CD11a 的表达, 从而抑制自身免疫反应^[16]。林劲等^[17]通过大鼠体内实验表明, 白芍总苷可降低 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中相关蛋白的表达, 从而调节 T、B 细胞的增殖分化, 发挥抗炎、免疫调节等功效, 因此与他克莫司胶囊联用, 可协同抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路相关蛋白的表达, 发挥治疗作用。

综上所述, 白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗 SLE 患者疗效显著, 可通过抑制 mTOR 信号通路, 改善患者免疫功能, 从而降低复发率和减少糖皮质激素用量, 安全性较好。

参 考 文 献 :

- [1] 廖秋燕, 汤冬娥, 赵鑫, 等. 系统性红斑狼疮的诊断新方法 with 临床验证[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(6): 7-9.
- [2] 杨念生. 系统性红斑狼疮药物治疗发展趋势[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(3): 13-17.
- [3] DENG Y T, YANG J, LUO F F, et al. mTOR-mediated glycolysis contributes to the enhanced suppressive function of murine tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Immunol Immunother, 2018, 67(9): 1355-1364.
- [4] KRAIG E, LINEHAN LA, LIANG H, et al. A randomized control trial to establish the feasibility and safety of rapamycin treatment in an older human cohort: immunological, physical performance, and cognitive effects[J]. Exp Gerontol, 2018, 105(1): 53-69.
- [5] 戴清漪, 顾军花. 滋肾青芪颗粒联合常规疗法治疗轻中活动度系统性红斑狼疮的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2019, 59(8): 71-73.
- [6] 张毅. 白芍总苷胶囊联合他克莫司治疗系统性红斑狼疮的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(6): 154-155.
- [7] 中华医学会皮肤性病学分会红斑狼疮研究中心. 皮肤型红斑狼

- 疮诊疗指南(2019版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(3): 149-155.
- [8] YEE C S, FAREWELL V T, ISENBERG D A, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients[J]. *Rheumatology*, 2011, 50(5): 982-988.
- [9] 任雪景, 阎磊, 李纳, 等. T淋巴细胞亚群和血脂水平与系统性红斑狼疮疾病活动度的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(2): 34-37.
- [10] MOHSEN S, HOSSEIN S G, ROSTAM M M, et al. Effects of the mTOR and AKT genes polymorphisms on systemic lupus erythematosus risk[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(5): 3551-3556.
- [11] 刘懿, 刘雁, 李星国. 白芍总苷胶囊治疗皮炎湿疹的临床疗效及对外周血Th1/Th2的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 462-465.
- [12] LEVITSKY J, GALLON L, MILLER J, et al. Allospecific regulatory effects of sirolimus and tacrolimus in the human mixed lymphocyte reaction[J]. *Transplantation*, 2016, 91(2): 199-206.
- [13] 钱莉, 董改琴, 吴梦芸, 等. 免疫复合物抑制B淋巴细胞内Toll样受体9激活的JNK和p38通路[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(2): 182-187.
- [14] 周秀, 张慧, 钟小宁. 雷帕霉素及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在免疫调节中的作用研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(10): 954-958.
- [15] PEREIRA M J, JENNY P, MAGNUS R, et al. Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*, 2014, 99(10): 1885-1894.
- [16] 余海燕, 彭剑虹, 叶雪英. 环磷酰胺结合白芍总苷对系统性红斑狼疮的临床疗效及不良反应[J]. 上海医药, 2019, 40(9): 35-37.
- [17] 林劲, 欧阳辉, 梁春玲, 等. 白芍总苷对膜性肾病大鼠肾脏保护作用及自噬的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(9): 1025-1031.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 何浩, 邹荣, 万彬彬. 白芍总苷胶囊联合他克莫司胶囊治疗系统性红斑狼疮的疗效分析及其作用机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(4): 62-67.

Cite this article as: HE H, ZOU R, WAN B B. Efficacy and mechanism of total glucosides of paeony capsule combined with tacrolimus capsule in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(04): 62-67.