

· 博士之窗 ·

# 狼疮静颗粒对自发性狼疮小鼠肾狼疮样改变抑制作用的实验研究

朱方石<sup>1</sup> 金实<sup>2</sup> 汪悦<sup>2</sup> 丁炜<sup>2</sup> 周决<sup>3</sup> 许兰文<sup>3</sup>

**摘要** 目的 探讨中药狼疮静颗粒对自发性狼疮(NZB/NZW F1)小鼠狼疮样改变的抑制作用及其机制。方法 应用狼疮静颗粒、泼尼松及狼疮静合泼尼松 3 组药物,对 3 月龄雌性 BW 狼疮模型小鼠进行干预治疗 6~12 周,观察对各组小鼠病情发展动态变化、CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞和 CD<sub>54</sub> 表达改变及对肾小球病理变化的影响。结果 中西药物均能改善系统性红斑狼疮(SLE)模型小鼠狼疮样改变的部分症状和血浆 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞分布,抑制血清细胞黏附分子-1(ICAM-1)含量升高和外周血淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 的高表达,抑制肾小球萎缩和系膜细胞的增殖,以狼疮静结合泼尼松组效果明显为优。结论 狼疮静颗粒能有效控制并改善模型小鼠狼疮样发病及进程,并能调节模型小鼠细胞免疫功能,抑制过亢的免疫反应,对狼疮样肾炎的病理变化有改善作用,结合西药后可协同发挥疗效并显示出疗效优势。

**关键词** 狼疮静颗粒;自发性狼疮小鼠;系统性红斑狼疮;淋巴细胞;细胞黏附分子;狼疮样肾炎

**Experimental Study on Inhibitory Effect of Langchuangjing Granule on Lupoid Change of Kidney in Lupus-prone Mice** ZHU Fang-shi, JIN Shi, WANG Yue, et al *Shaoyifu Institute of Clinical Medicine, Zhejiang University, Hangzhou (310016)*

**Objective** To study the effect and mechanism of Langchuangjing Granule (LCJ) in inhibiting the lupoid change of kidney in lupus-prone mice. **Methods** Intervention therapy was applied to three group of BW female mice of lupus, 3 months in age, for 6-12 weeks with LCJ, prednisone and LCJ + prednisone respectively to observe the dynamic development of disease, changes of CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup> and CD<sub>54</sub> expression, and the effect on pathology of renal corpuscles. **Results** Both western and Chinese medicines can partially improve the symptoms and plasma CD<sub>4</sub><sup>+</sup> and CD<sub>8</sub><sup>+</sup> distribution, inhibit the increase of serum ICAM-1 content and the high expression of CD<sub>54</sub> in surface of lymphocyte of peripheral blood, suppress the atrophy of renal corpuscles and the proliferation of mesangial cell. The optimal effect was showed by the combination of LCJ and prednisone. **Conclusion** LCJ could effectively control and improve the genesis and development of lupoid changes in model mice, and regulate the cellular immune function, inhibit the excessive immune reaction, and improve the pathology of lupoid nephritis, it could cooperate with western medicine to give full play of its effective role and show the superiority in treatment.

**Key words** Langchuangjing granule; NZB/NZW F1 mice; systemic lupus erythematosus; lymphocyte; cell adhesion molecule; lupus nephritis

为探讨狼疮静颗粒是由补肾化毒中药组成,前期临床实验研究已获肯定和证实<sup>[1,2]</sup>,为进一步探讨该药对系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)模型小鼠狼疮样发病的抑制作用及发挥疗效的

部分作用机制,以期为进一步研制和开发新药提供实验依据,我们运用狼疮静颗粒剂型,对 3 月龄雌性近交系新西兰黑鼠和 3 月龄雌性近交系新西兰白鼠杂交第一代小鼠(NZB/NZW F1, BW)进行了不同方法的干预治疗,观察各组小鼠显性发病的部分症状及病情变化情况,并进行了外周血 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞表达、血清中细胞黏附分子-1(ICAM-1)含量和外周血总淋巴细胞表面黏附分子-1(CD<sub>54</sub>)表达的检测分析,且对各组小鼠肾脏病理组织学的变化情况进行了观察,现将研究结果总结报告

基金项目 江苏省科技厅自然科学基金(No. BS99077) 江苏省中医药管理局自然科学基金(No. 2000H-032)

作者单位 1. 浙江大学邵逸夫临床医学研究所博士后流动站(杭州 310016) 2. 南京中医药大学 3. 复旦大学医学院

通讯作者 朱方石 Tel: 0571-85602606 E-mail: zhufu@zju.edu.cn

如下。

## 资料与方法

1 动物 56 只 3 月龄雌性和 7 只雄性 BW 小鼠由复旦大学实验动物科学部提供,雌性体重平均(22.90 ± 0.74)g,雄性平均体重(24.35 ± 0.83)g,动物证号 2001-1。该品系小鼠是一种与遗传有关、纯系鼠世代相传的自发性 SLE 小鼠<sup>[3]</sup>。

2 药物 狼疮静颗粒,10g/袋,南京中医药大学附属医院药剂科制备,批号:010618,由生地黄、熟地黄、白花蛇舌草、青蒿、益母草、山茱萸等组成,每 1.0g 颗粒剂量相当于 8.08g 生药;醋酸泼尼松,5mg/片,南京第二制药厂,批号 21010601。实验浓度根据人的等效量进行换算,狼疮静颗粒为 5.90g/kg,醋酸泼尼松为 10mg/kg。

3 试剂与仪器 小鼠 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>54</sub> 单克隆抗体(FITC 标记或 PE 标记)均为美国 Ebioscience 公司产品,批号分别为:11-0041、12-0081 和 11-0541;小鼠 ICAM-1 ELISA 试剂盒为美国 ENDOGEN 公司产品,批号:01801-1721。Model-556 型 Bio-RAD 酶标仪,日本富士公司;FACSCalibur 型流式细胞仪,美国 B.D 公司;U-ND25-2 型 Olympus 荧光多功能显微镜,日本 Olympus 公司;CMIAS98A 型图像分析仪,北京航空航天大学。

## 4 方法

4.1 造模方法 雌、雄 NZB 和 NZW 种鼠,由复旦大学医学院从美国 Jackson 实验室引种,在复旦大学实验动物科学部无特殊病原体的 SPF 级环境下杂交、繁殖 F1 代,并在无菌、单元屏障系统下饲养至 3 月龄,雌性则成为先天性发病的自发性狼疮小鼠雏形。近 8 个月内先后繁殖第一代雌、雄小鼠 100 余只。

4.2 分组及给药方法 将 7 只雄性 BW(无显性发病)设为阴性对照组(简称 A 组),不加任何干预;将 56 只雌性 BW 小鼠随机分为 4 组,每组 14 只,分别为模型对照组(简称 B 组),西药泼尼松组(简称 C 组),狼疮静加泼尼松组(简称 D 组),狼疮静组(简称 E 组)除 B 组每日 1 次 0.2ml 生理盐水灌胃外,C、D、E 组分别给予泼尼松(10mg/kg)、狼疮静加泼尼松(泼尼松 10mg/kg 加狼疮静 5.90g/kg)、狼疮静(5.90g/kg)混悬液 0.2ml 每日 1 次灌胃,干预治疗 6 周,至 4.5 月龄,将阴性对照组 7 只和其余 4 组中各取 7 只小鼠断头处死,采取外周血及肾脏标本。各组另外 7 只用于观察小鼠显性发病、病情变化及死亡率等情况。

## 4.3 万观察项目及检测方法

4.3.1 血清 ICAM-1 含量检测 采用 ELISA 法,即将干预治疗 6 周,至 4.5 月龄各组小鼠眼球摘除,各取外周血 0.5ml(分为 2 管,各 0.25ml,另一管肝素抗凝用作流式细胞检测),将一管离心 5min,1500r/min 取 50 $\mu$ l 血清,分别加入包被好抗原的 96 孔酶标板的孔板中,20~25 $^{\circ}$ C 孵育 2h,用 PBS 液洗涤 5 次,分别加入 CD54 单抗 100 $\mu$ l,20~25 $^{\circ}$ C 孵育 2h,同上洗涤 5 次,空干后加入酶底物显色,20~25 $^{\circ}$ C 避光放置 30min,加入终止液 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 后在酶标仪 450nm 波长下,测 OD 值,计算血清中 ICAM-1 含量。

4.3.2 外周血 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>54</sub> 流式细胞分析 将另一管 0.25ml 加肝素抗凝,分别在标有 CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>54</sub>、对照管字样的管中加入抗凝全血 50 $\mu$ l,实验管中分别加入 10 $\mu$ l CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>、CD<sub>54</sub> 的双荧光标记的单抗,对照管加入等量对照试剂正常小鼠 IgG,室温避光 15min,破红细胞,上流式细胞仪,激光波长 488nm,功率 15mV,Cell quest 软件分析 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 及总淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 分布情况。

4.3.3 病理学检测 剖腹取出两侧肾脏,常规 10% 中性福尔马林中固定、酒精脱水、二甲苯将组织透明,后进行浸蜡、包埋,制成 2~3 $\mu$ m 的石蜡切片,进行 HE 染色,在 U-ND25-2 型 Olympus 荧光多功能显微镜下读片(HE × 400)。从每只小鼠的肾脏病理切片中,任选 20 个肾小球,每组 7 只计 140 个肾小球,在 CMIAS98A 型图像分析仪下测量肾小球的大小、直径,计算其面积,读取每个肾小球中系膜细胞数,运用医学图像系统软件(北京航空航天大学,版本 1.00)处理分析,计算出各组肾小球面积平均值和肾小球中系膜细胞平均数。

4.4 统计学方法 采用 *t* 检验和 *u* 检验比较分析各组实验结果。

## 结 果

1 各组血浆 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞分布比较见表 1。B 组 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞值明显低于 A 组( $P < 0.01$ ),CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 值虽略高于 A 组,但差异无显著性( $P > 0.05$ )。各组治疗后 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 细胞分布均高于 B 组,但仍低于 A 组,各组间仅 B、E 组与 A 组和 C、D 组与 B 组比较,差异有显著性( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。各组 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 值比较,C、D、E 组均高于 A 组,C、D 两组与 B 组比较,差异亦有显著性( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),E 组虽高于 B 组,但差异无显著性( $P > 0.05$ ),而与 C 组比较,差异有显著性( $P < 0.05$ )。

表 1 各组血浆 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞分布比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)
A	7	43.17±8.22	23.84±4.94
B	7	32.09±4.36**	24.71±7.50
C	7	37.95±4.92 <sup>△</sup>	37.85±2.40** <sup>△</sup>
D	7	41.73±8.97 <sup>△△</sup>	34.59±3.53** <sup>△△</sup>
E	7	33.08±7.14*	30.46±5.80* <sup>▲</sup>

注:与 A 组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与 B 组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01;与 C 组比较,<sup>▲</sup>P<0.01

2 各组血清 ICAM-1 含量及淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 表达比较 见表 2。B 组血清 ICAM-1 含量和外周血淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 值均高于 A 组(P<0.01)。各组经干预治疗后,ICAM-1 含量及 CD<sub>54</sub> 表达值均较 B 组明显下降(P<0.01)。C、D 两组 ICAM-1 含量均明显低于 E 组(P<0.01),而 C 组与 D 组 CD<sub>54</sub> 表达值比较差异有显著性(P<0.01)。各组干预治疗后血清 ICAM-1 含量和外周血淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 高表达的下降低趋势一致。

表 2 各组血清 ICAM-1 含量及淋巴细胞表面 CD<sub>54</sub> 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	ICAM-1 含量(ng/ml)	CD <sub>54</sub> (%)
A	7	8.67±2.42	5.84±1.89
B	7	12.39±2.29**	12.16±3.56**
C	7	4.37±1.41** <sup>△○</sup>	5.30±0.85 <sup>△</sup>
D	7	4.01±1.71** <sup>△○</sup>	3.80±1.26 <sup>▲△</sup>
E	7	7.31±0.60 <sup>△</sup>	5.45±1.62 <sup>△</sup>

注:与 A 组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与 B 组比较,<sup>△</sup>P<0.01;与 C 组比较,<sup>▲</sup>P<0.01;与 E 组比较,<sup>○</sup>P<0.01

3 各组肾小球面积及系膜细胞数比较 见表 3。B 组肾小球面积和系膜细胞数分别明显低于和高于 A 组(P<0.05,P<0.01);各组经干预治疗后,平均肾小球面积均有不同程度的增加,系膜细胞数不同程度的减少,C、D 组肾小球面积和 C、D、E 组系膜细胞数与 B 组比较差异均有显著性(P<0.05,P<0.01)。

表 3 各组肾小球面积及系膜细胞数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	肾小球面积(μm <sup>2</sup> )	系膜细胞数(个/肾小球)
A	7	3512.47±1084.95	31.09±6.66
B	7	2352.98±523.24*	48.40±11.33**
C	7	2801.16±794.64 <sup>△</sup>	32.53±5.89 <sup>△△</sup>
D	7	3796.05±1050.66 <sup>△△</sup>	30.56±5.65 <sup>△△</sup>
E	7	2902.66±999.83	36.46±6.81 <sup>△</sup>

注:与 A 组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与 B 组比较,<sup>△</sup>P<0.05,<sup>△△</sup>P<0.01

4 各组小鼠肾脏组织形态学变化情况 A 组小鼠,肾小球图形基本正常(见图 1)。B 组小鼠,未经治疗至 4.5 月龄,肾小球萎缩,肾小球面积减少,出现了系膜基质增生和系膜细胞不同程度的增殖,部分肾小球囊壁不清,数有囊黏连和苏木素小体形成(见图

2)。C 组小鼠经泼尼松治疗后,肾小球内红细胞较 B 组增多,系膜增生和系膜细胞核明显减少,细胞内基质减少(见图 3)。D 组小鼠经狼疮静结合泼尼松治疗后,肾小球萎缩改善、面积增大,肾小球内红细胞增多,系膜细胞核明显减少,系膜增生明显改善,囊壁基本完整,无球囊黏连,形态接近正常肾小球(见图 4)。E 组小鼠经单纯狼疮静颗粒治疗后,同样能改善肾小球病理变化,肾小球萎缩较模型对照组有所改善,面积有所增大,但仍有轻度系膜增生,细胞核仍有增多,似有囊壁不清,改善情况较 C、D 组为低(见图 5)。

5 各组小鼠病情发展变化情况比较 3 月龄小鼠时,各组在精神萎靡、毛色枯萎、进食减少、刺激敏感、蛋白尿等临床症状学比较差异无显著性(P>0.05),而经干预治疗后至 6 月龄时,B 组各种症状呈加重趋势,死亡 2 例,C、D、E 各组症状虽有不同程度的加重,且 E 组死亡 1 例,但较模型对照组为轻,与模型对照组比较,差异有显著性(P<0.01),u 值分别为 5.010、5.278、3.069;从 3 个治疗组间各控制症状的数值比较来看,以 D 组效果为最优,C 组次之,两组间比较差异无显著性(P>0.05);但 D、C 组与 E 组比较差异均有显著性(u 值分别为 2.564、2.223,P<0.05)。

### 讨 论

BW 是与人类 SLE 最相似的狼疮性肾炎模型,由 Helyer 最早发现,这是一种与遗传有关、纯系鼠世代相传的自发性 SLE 小鼠,该模型鼠的 B 细胞和 T 细胞系统都有异常,可产生高滴度的 IgG 型抗 ds-DNA 抗体,最终导致肾小球肾炎,性激素对 BW 有明显影响,雄激素有保护作用,可抑制自身抗体的产生和疾病的表达,从而延缓发病,而雌激素则使病情恶化<sup>[3]</sup>。自发性品系 SLE 2 月龄小鼠,血中抗 ds-DNA 无明显升高,在 4~5 月龄时可见明显升高,该品系小鼠一般发病在 3~4 月龄左右,随着月龄的增加,症状加重<sup>[4]</sup>。本研究发现,3 月龄时 BW 小鼠,发病症状尚不明显,但从 3~4.5 月龄的病情发展和临床症状学变化来看,呈逐渐加重趋势,4.5 月龄的免疫异常和肾小球病理变化已显示出显性发病,至 6 月龄时,模型对照组的症状出现率高于其他各治疗组,尽管样本较少,有其误差性,且死亡原因并非一定为 SLE 致病所致,但大致可以发现,模型对照组小鼠的疾病进程和发展较其他药物治疗组快而严重,而中药狼疮静及西药泼尼松对 BW 小鼠的症状和病情变化和发展有抑制作用,以中西医结合用药效果为优。

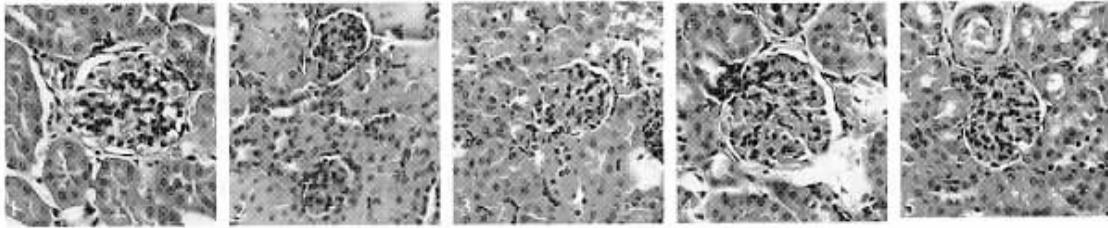


图 1 阴性对照组肾小球(x400);图 2 模型对照组鼠肾小球萎缩(x400);图 3 泼尼松治疗后肾小球(x400);图 4 狼疮静加泼尼松治疗后肾小球(x400);图 5 狼疮静治疗后肾小球(x400)

一般认为, SLE 患者或模型动物 B 细胞处于高度活跃状态,是由于 T 细胞调节障碍所致。由于 CD<sub>4</sub> (Th)细胞数的减少,主要是 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞亚类 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>CD45Ra<sup>+</sup>的明显减少,使 B 细胞高度活跃得不到抑制,从而导致大量免疫复合物的产生<sup>[5]</sup>。SLE 小鼠与人类 SLE 同样存在着 T 淋巴细胞总数的减少和 T 细胞功能的紊乱。本研究结果表明,雌性 BW 小鼠 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞数较雄性小鼠明显降低,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞数较雄性略高,与人类 SLE 结果大致相似<sup>[6]</sup>。而治疗结果显示,中药狼疮静和西药泼尼松均能增加 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>细胞数而改善 T 细胞分布,从而抑制 B 细胞的活化,改善小鼠的免疫紊乱,但中西药结合后效果更为显著。

T 细胞内信号传递异常在 SLE 发病机理中具有重要意义,而黏附分子在 T 细胞的信号传递、T 淋巴细胞移行和组织定位中起重要作用;ICAM-1(CD<sub>54</sub>)属免疫球蛋白家族成员,作为淋巴细胞相关抗原(LFA-1)的配体而发挥作用,在免疫反应中,T 细胞的识别和活化、细胞毒 T 细胞对靶细胞的杀伤及 T、B 淋巴细胞间的相互作用等均需要黏附分子的参与<sup>[3]</sup>,黏附分子的表达是 Tc 细胞、Th 细胞活化增殖及完成各种功能一个不可缺少的因素<sup>[7]</sup>,由于 ICAM-1 在细胞间相互识别、黏附及传递的作用,从而参与了 SLE 的发病、病情活动和病理变化。在人类 SLE,ICAM-1 在患者的血清、血管内皮细胞、淋巴细胞、肾组织及皮损表皮等存在不同类型的黏附分子高表达已得到证实,国外也有研究报道,BW 狼疮模型小鼠 ICAM-1 高表达于肾小球系膜、大血管内皮细胞和近曲小管刷状缘部位,高表达的 ICAM-1 与肾脏疾病的严重程度和蛋白尿相关<sup>[8]</sup>,而本研究发现,自发性 SLE 模型动物不仅血清中表达增高,外周血总淋巴细胞表面亦存在着 ICAM-1 高表达,且与显性发病和病程有关,这一结果与人类 SLE 血清中和淋巴细胞 ICAM-1 表达成正相关的研究报道一致<sup>[7]</sup>。而本研究结果提示,中药狼疮静是通过对 SLE 模型小鼠黏附分子高表达抑制这一免疫机制中发挥着重要作用,且狼疮静结合西药后抑

制作用增强。

此外,本研究结果显示,3~4.5 月龄 BW 雌性小鼠已有不同程度的狼疮性膜性肾炎改变,通过 3 种不同方法治疗显示,中西药物均能不同程度改善模型小鼠的肾小球病理改变,控制肾小球的萎缩,减少基质、系膜增生和系膜细胞的增殖,从而改善肾小球功能,但仍以狼疮静和泼尼松合用的中西医结合组疗效明显为优,尤其在减少系膜细胞增殖方面显示了优势。

众所周知,糖皮质激素类及免疫抑制剂能改善 SLE 患者和动物模型的肾小球水肿、炎症、蛋白尿等病理变化及狼疮样改变的症状学指标,而本研究结果表明,单纯中药狼疮静同样存在着类似和相近的作用,尽管单纯中药狼疮静的效果与西药泼尼松略有偏差,但结合泼尼松后显示了协同发挥疗效的优势,因此我们认为,中西药合用在治疗 SLE 方面有着良好的前景。狼疮静是根据 SLE 肾虚阴亏,瘀毒内蕴的基本病机而组方,具有补肾化毒的治疗作用<sup>[9]</sup>,我们认为,该药发挥疗效的机制可能与补肾化毒、扶正祛邪的免疫双向调节作用机制有关。有研究报道,皮质类固醇激素对 ICAM-1 有抑制作用<sup>[10]</sup>,亦有学者报道运用抗黏附分子抗体(抗 CD<sub>11a</sub>、抗 CD<sub>54</sub>)对实验性狼疮小鼠有效<sup>[11]</sup>,因此,我们推测,狼疮静颗粒是否具有类激素样作用或抗黏附分子抗体样作用尚有待进一步研究证实。

参 考 文 献

- 1 杨利金,实汪悦,等.狼疮静对活动性 SLE 患者血清 SIL-2R、TNF-α 的影响.中国中医药信息杂志 2000;7(9):34—35.  
Yang L, Jin S, Wang Y, et al. Effect of Langchuangjing on serum IL-2R, TNF-α of SLE patients. Chin Inform Tradit Chin Med 2000;7(9):34—35.
- 2 金实叶,霜朱方石,等.狼疮静颗粒对 BXSB 狼疮鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达的的调节作用.中国药物与临床 2002;3(3):133—135.  
Jin S, Ye S, Zhu FS, et al. Regulatory action of Lupus Qui-

- escence Granules on the expression of Celiac macrophagic I a antigen in BXS<sub>B</sub> murine model. *Chin Remedies Clin* 2002 ;2 (3):133—135.
- 3 陈顺乐, 陆瑜. 系统性红斑狼疮的发病机制. 见: 蒋明, 朱立平, 林孝义主编. 风湿病学(上册). 北京: 科学出版社, 1996: 989—993.  
Chen SL, LU Y. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus, in JANG M, ZHU LP, LIN XY editors. *Textbook of Rheumatology (Part I)*. Beijing: Science Press, 1996: 989—993.
- 4 高春芳, 高玉祥. 系统性红斑狼疮小鼠模型的研究近况. 国外医学皮肤病性病分册 1995 ;2(4):211—215.  
Gao CF, Gao YX. Recent study about the mouse model with systemic lupus erythematosus. *For Med Sci (Section of Dermatology Venereology)* 1995 ;2(4):211—215.
- 5 陈军浩, 欧建阳, 夏永泉, 等. 系统性红斑狼疮患者 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T 淋巴细胞 CD45RO/CD45RA 的表达. 现代检验医学杂志 2002 ;17(4):3—4.  
Chen JH, Ou JY, Xia YQ, et al. Expression of CD45RO and CD45RA on CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T lymphocytes in patients with SLE. *J Mod Labor Med* 2002 ;17(4):3—4.
- 6 徐娟, 王慧娟, 姚婷, 等. 系统性红斑狼疮患者淋巴细胞亚群早期调亡的初步研究. 南京医科大学学报(自然科学版) 2003 ;23(3):231—235.  
Xu J, Wang HJ, Yao T, et al. Preliminary study of early apoptic T lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Nature Science)* 2003 ;23(3):231—235.
- 7 贾杰芳, 杨文东, 马庆海. SLE、RA 患者 sICAM-1 和 PTM 水平的变化及临床意义. *细胞与分子免疫学杂志*. 2003 ;19(2):203—204.  
Jia JF, Yang WD, Ma QH. The changes and clinical significance of sICAM-1 and PTM in SLE and RA patients. *J Cell Mol Immunol* 2003 ;19(2):203—204.
- 8 张开明, 郭志杰, 尹兴平, 等. SLE 血清 sICAM-1 测定及皮损 ICAM-1 表达的研究. *中华风湿病学杂志* 1999 ;3(1):47—48.  
Zhang KM, Guo ZJ, Yin XP, et al. The study of the measure of sICAM-1 in serum and expression of ICAM-1 in damaged skin of systemic lupus erythematosus. *Chin J Rheumatol* 1999 ;3(1):47—48.
- 9 朱方石, 金实, 姚华. 补肾化毒法对系统性红斑狼疮治疗机制的探讨. *中国中医基础理论杂志* 2000 ;6(12):39—40.  
Zhu FS, Jin S, Yao H. Study on treating mechanism of SLE with the method of invigorating the kidney and dissipating virulent. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med* 2000 ;6(12):39—40.
- 10 Kootstra CJ, van der Giezen DM, van Krieken JH, et al. Effective treatment of experimental lupus nephritis by combined administration of anti-CD11a and anti-CD54 antibodies. *Clin Exp Immunol* 1997 ;108:324—332.
- 11 Kaneko H, Tokano Y, Hashimoto H, et al. Expression of lymphocyte function associated antigen-1, intercellular adhesion molecule-1 on peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996 ;19(1):60—68

(收稿 2003-09-25 修回 2004-01-05)

### 中医药、中西医结合科研成果荣获 2003 年国家科技大奖

2003 年度国家科技奖现已揭晓, 2004 年 2 月 20 日在北京人民大会堂举行了颁奖大会, 中医药、中西医结合行业共有 5 项成果荣获国家科技奖。其中本刊主编, 中国科学院院士陈可冀教授主持研究的“血瘀证与活血化瘀研究”项目荣获国家科技进步一等奖, 这是自该奖项设立以来, 中医药科研成果首次获此殊荣。获国家科技进步二等奖的分别是上海中医药大学刘平教授主持研究的“扶正化瘀法在抗肝纤维化治疗中的应用及相关基础研究”; 天津市中西医结合急腹症研究所吴咸中院士主持研究的“通里攻下法在腹部外科疾病中的应用与基础研究”; 及中国中医研究院中药研究所黄璐琦研究员主持研究的“栝蒌属植物的系统演化及其药材的分子鉴定研究”。另外, 由大连轻工业学院金凤燮教授主持研究的“酶转化法生产 Rh<sub>2</sub> 等人参稀有皂苷”项目获国家技术发明二等奖。