

联合沙利度胺治疗SLE中甲泼尼龙具有来氟米特不可替代的效果

范丽君¹, 张淋博¹, 季彩凤¹, 于钧玉¹, 刘笑彤¹, 秦一帅¹, 赵朕华², 熊化保³, 董冠军³, 朱媛博^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院第一人民医院消化内科, 山东 济宁

³济宁医学院基础医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月2日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月16日

摘要

通过比较沙利度胺分别联合来氟米特和甲泼尼龙对系统性红斑狼疮(SLE)小鼠的治疗效果, 探究联合疗法治疗SLE中使用来氟米特替代甲泼尼龙的可能性。将C57BL/6J小鼠随机分为空白组、造模组、沙利度胺联合来氟米特和沙利度胺联合甲泼尼龙治疗组, 造模组和治疗组通过涂抹咪喹莫特诱导SLE小鼠模型, 模型建立后治疗组灌胃沙利度胺联合来氟米特或沙利度胺联合甲泼尼龙药物。治疗结束后, 检测小鼠脾脏重量、血清抗ds-DNA抗体浓度、肾脏病理生理、肾组织IgG和IgM沉积和脾细胞转录组等指标变化。结果显示两种疗法皆能缓解SLE造模引起的脾肿胀和肾损伤、减少小鼠肾组织中IgG和IgM沉积、降低免疫细胞增殖, 然而与来氟米特相比, 甲泼尼龙联合沙利度胺在缓解肾损伤、减少肾组织IgG和IgM沉积和降低B细胞数量方面更显著, 能提高ACOD1表达水平, 此外, SLE发病标志物如Rbp4、HPX、Cyp2e1等基因表达明显降低。可见虽然来氟米特联合沙利度胺能有效治疗SLE, 但其效果弱于甲泼尼龙, 因而无法完全替代甲泼尼龙在SLE的应用。

关键词

系统性红斑狼疮, 沙利度胺, 来氟米特, 甲泼尼龙

Methylprednisolone Offers Unique Therapeutic Value over Leflunomide When Used in SLE Combination Therapy with Thalidomide

*通讯作者。

文章引用: 范丽君, 张淋博, 季彩凤, 于钧玉, 刘笑彤, 秦一帅, 赵朕华, 熊化保, 董冠军, 朱媛博. 联合沙利度胺治疗 SLE 中甲泼尼龙具有来氟米特不可替代的效果[J]. 生物医学, 2026, 16(1): 119-127. DOI: 10.12677/hjbm.2026.161013

Lijun Fan¹, Linbo Zhang¹, Caifeng Ji¹, Junyu Yu¹, Xiaotong Liu¹, Yishuai Qin¹,
Zhenhua Zhao², Huabao Xiong³, Guanjun Dong³, Yuanbo Zhu^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, The First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

³School of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: December 2, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 16, 2026

Abstract

By comparing the therapeutic effects of thalidomide combined with leflunomide versus thalidomide combined with methylprednisolone in systemic lupus erythematosus (SLE) mice, this study aimed to investigate the possibility of replacing methylprednisolone with leflunomide in combination therapy for SLE. C57BL/6J mice were randomly divided into a control group, a model group, a thalidomide plus leflunomide treatment group, and a thalidomide plus methylprednisolone treatment group. The model group and the treatment groups were topically treated with imiquimod to induce the SLE mouse model. After model establishment, the treatment groups were administered thalidomide combined with either leflunomide or methylprednisolone via oral gavage. After treatment, parameters such as spleen weight, serum anti-ds-DNA antibody concentration, renal pathophysiology, renal IgG and IgM deposition, and splenocyte transcriptome changes were measured. The results showed that both combination therapies alleviated splenomegaly and renal injury induced by SLE modeling, reduced IgG and IgM deposition in renal tissues, and decreased immune cell proliferation. However, compared with leflunomide, methylprednisolone combined with thalidomide demonstrated more significant effects in mitigating renal injury, reducing renal IgG and IgM deposition, and decreasing B-cell numbers. It also upregulated ACOD1 expression levels. Additionally, the expression of SLE-related markers such as Rbp4, HPX, and Cyp2e1 was significantly reduced. Although thalidomide combined with leflunomide effectively treated SLE, its efficacy was inferior to that of methylprednisolone combination therapy, indicating that leflunomide cannot completely replace methylprednisolone in SLE treatment.

Keywords

SLE, Thalidomide, Leflunomide, Methylprednisolone

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统的慢性自身免疫性疾病,目前缺乏有效的根治手段,需要长期药物治疗[1]。临床上一般以糖皮质激素作为主要治疗药物,但单一药物治疗往往效果不佳,且长期使用激素严重影响 SLE 患者的生活质量[2]。免疫抑制剂也是 SLE 治疗的常用药物,有研究表明糖皮质激素与免疫抑制剂联合使用可以有效控制 SLE,从而降低激素的使用量,减少副作用的发生[3]。

甲泼尼龙(methylprednisolone)为糖皮质激素,研究显示,糖皮质激素通过调控基因的转录抑制多种

细胞因子(如 TNF- α 、白介素-2 及白介素-6 等)的合成从而影响细胞因子的分泌[4]。沙利度胺(thalidomide)是一种氨基酸衍生物,治疗 SLE 副作用小且不易复发,是 SLE 的二线药物[5]。来氟米特(leflunomide)为新型的免疫抑制剂,具有抗增殖活性,不仅能够抑制自身免疫,还能稳定肾脏功能,是 SLE 的常用药物[6][7]。一项研究显示,沙利度胺联合来氟米特治疗 SLE 的效果优于泼尼龙和环磷酰胺[8];另一项研究表明沙利度胺联合来氟米特治疗 SLE 的效果强于甲泼尼龙联合来氟米特[3]。这些研究显示沙利度胺联合来氟米特治疗 SLE 的有效性,同时避免了使用激素所产生的副作用。然而甲泼尼龙作为 SLE 的一线药物,是否能被沙利度胺和来氟米特两种免疫抑制剂的联用完全取代,尚存疑问。本研究以咪喹莫特(Imiquimod)在 C57/BL6 小鼠上构建 SLE 模型,通过比较沙利度胺分别联合甲泼尼龙和来氟米特对 SLE 小鼠的治疗效果,探讨来氟米特替代甲泼尼龙联合沙利度胺治疗 SLE 的可能性,以期为临床合理用药提供科学依据。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

健康雌性 C57BL/6J 小鼠 40 只,无特定病原体,体重 16~20 g,6~8 周龄,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司(生产许可证号:SCXK(鲁)20220006)。所有动物饲养在济宁医学院实验动物中心【SYXK(鲁)20240004】,饲养温度 22℃~24℃,湿度 40%~70%,12 h 光照/12 h 黑暗循环照明。所有动物实验操作均按照济宁医学院动物伦理审查委员会章程进行(伦理审批号:JNMC-2025-DW-221)。

2.2. 试验试剂与仪器

咪喹莫特(四川明欣药业有限责任公司);4%多聚甲醛通用型组织固定液(biosharp);小鼠抗-dsDNA IgG 特异性 ELISA 试剂盒(Alpha Diagnostic International);抗 IgG-FITC (Cell Signaling), FITC anti-mouse B220 (Biolegend, 103205), PE anti-mouse GL7 (Biolegend, 144607), APC anti-mouse CD95 (Biolegend, 152604), APC anti-mouse CD138 (Biolegend, 142506), PE anti-mouse CD3 (Biolegend, 100205), Brilliant Violet 421 anti-mouse CD11c (Biolegend, 117343)。

微孔板检测仪(BioTek CYTATION 5, 美国),正置光学显微镜(OLYMPUS, 日本),流式细胞仪(BD FACS VERSE, 美国),激光共聚焦荧光显微镜(Leica TCS SP8, 德国)。

2.3. 系统性红斑狼疮小鼠模型建立及给药方案

40 只 C57BL/6 小鼠在清洁级环境下适应性饲养 7 天后,随机分为 4 组,每组 10 只,分别为:① 空白组,简称 NC 组;② 造模组,简称 Model 组;③ 沙利度胺联合来氟米特组,简称 Lef 组;④ 沙利度胺联合甲泼尼龙组,简称 Methy 组。在 Model 组、Lef 组和 Methy 组小鼠上构建 SLE 模型,方法如下:取咪喹莫特乳膏 1.25 mg,均匀涂抹小鼠右耳皮肤,每周给药 3 次,连续给药 7 周。

小鼠 SLE 建模开始两周后,NC 和 Model 组接受 0.9% NaCl 溶液作安慰剂灌胃治疗。Lef 组接受沙利度胺和来氟米特混合悬浊液的灌胃治疗,Methy 组接受沙利度胺和甲泼尼龙混合悬浊液的灌胃治疗。小鼠的给药剂量为人的 12.3 倍,参考人的初始给药剂量:沙利度胺(100 mg·d⁻¹)、来氟米特(20 mg·d⁻¹)和甲泼尼龙(8 mg·d⁻¹)以及小鼠发病情况确定如下治疗策略:

NC 组:灌胃 0.9% NaCl 溶液,每周 3 次,连续灌胃 7 周。

Model 组:灌胃 0.9% NaCl 溶液,每周 3 次,连续灌胃 7 周。

Lef 组:沙利度胺(17.6 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和来氟米特(3.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹),每周 3 次,灌胃 2 周后,沙利度胺剂量减少 25%,来氟米特剂量减少 50%,每周 3 次,灌胃 2 周后,沙利度胺剂量减少 50%,来氟米特维持

剂量, 每周 3 次, 灌胃 1 周后, 改为每天灌胃, 持续 1 周后沙利度胺和来氟米特恢复初始剂量, 每天灌胃, 持续 1 周。

Methy 组: 沙利度胺($17.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)和甲泼尼龙($1.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), 每周 3 次, 灌胃 2 周后, 沙利度胺剂量减少 25%, 甲泼尼龙剂量减少 50%, 每周 3 次, 灌胃 2 周后, 沙利度胺剂量减少 50%, 甲泼尼龙维持剂量, 每周 3 次, 灌胃 1 周后, 改为每天灌胃, 持续 1 周后沙利度胺和甲泼尼龙恢复初始剂量, 每天灌胃, 持续 1 周。

2.4. 小鼠脾脏重量和脾细胞检测

药物治疗 7 周后解剖小鼠, 取脾脏称重。研磨脾脏, 制备单细胞悬液, 1700 rpm 离心 5 min 后向细胞沉淀中加入红细胞裂解液, 反应 5 min 后加入 PBS 终止, 离心, PBS 重悬细胞沉淀。以不少于 1×10^6 个细胞 $\cdot\text{mL}^{-1}$ 的密度分装脾细胞悬液, 加入 FITC anti-mouse B220, PE anti-mouse GL7, APC anti-mouse CD95, APC anti-mouse CD138, PE anti-mouse CD3 和 Brilliant Violet 421 anti-mouse CD11c 抗体, 4°C 孵育 30 min, PBS 洗涤重悬, 流式细胞仪上机检测。

2.5. 苏木精 - 伊红(HE)染色法观察小鼠肾脏组织的病理变化

小鼠处死后, 取出肾组织, 以 4% 多聚甲醛溶液固定, 包埋后制备石蜡切片, 进行 HE 染色。显微镜下观察肾脏组织病理学变化。

2.6. 酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测血清中抗 ds-DNA 的水平

取小鼠眼球血置于抗凝管中, 4000 rpm 离心 15 min, 取上清移入 EP 管中, 利用 ELISA 法检测血清中抗 ds-DNA 水平。按照试剂盒说明书进行操作。

2.7. 免疫荧光法检测肾组织切片中 IgG 的水平

取小鼠肾脏组织, 固定、包埋后制备石蜡切片, 经二甲苯脱蜡后依次浸泡 95%、90%、85%、80% 和 75% 乙醇和纯水进行水化, 滴加 3% 的过氧化氢孵育, 随后利用微波加热修复抗原, 5% BSA 封闭, 滴加 FITC 标记的抗小鼠 IgG 抗体室温孵育 2 h, PBS 洗去未结合抗体, DAPI 染色封片后以激光共聚焦显微镜观察荧光信号。

2.8. RNAseq 测定脾组织表达

取一定量 1.4 中制备的脾细胞悬液, 每个小鼠对应一个样本, 每组选取 3 个样本, 离心后得细胞沉淀, 加入 1 mL TRIzol 收取细胞至 1.5 mL EP 管中, 进行 RNAseq, 分析差异表达基因, 进行 GO 和 KEGG 富集分析。

2.9. 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8 统计数据并绘制图表。计量资料以平均数 $\pm$ 标准差表示。组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 t-检验。 $p < 0.05$ 表示具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠对脾脏重量的影响

脾脏肿大是咪喹莫特诱导的 SLE 的典型特征, 通过测定各组小鼠脾脏重量, 发现 Model 组小鼠平均脾脏重量是 NC 组小鼠的 1.74 倍, 呈现显著升高的现象($p < 0.05$), 说明 SLE 造模成功。经药物治疗后,

Lef 组和 Methy 组小鼠脾脏重量低于 Model 组, 且差异具有显著性($p < 0.05$), 说明经过来氟米特或甲泼尼龙联合沙利度胺治疗后, SLE 小鼠脾脏肿胀现象得到缓解, 而 Lef 组和 Methy 组相比, 脾脏重量未呈现显著差异($p > 0.05$) (图 1)。

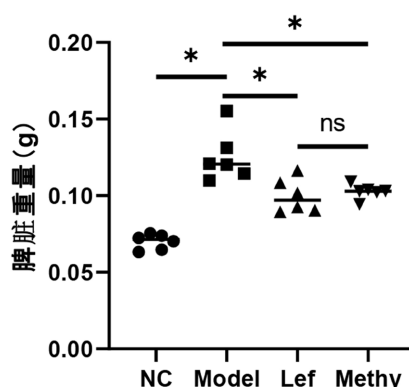


Figure 1. Spleen weight of mice in each group ($n = 6$, $*p < 0.05$, $ns: p > 0.05$)

图 1. 各组小鼠脾脏重量($n = 6$, $*p < 0.05$, $ns: p > 0.05$)

3.2. 来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠对肾脏组织病理学观察

对 NC 组、Model 组、Lef 组和 Methy 组肾组织切片进行 HE 染色, 观察显示, NC 组小鼠肾组织不存在明显的病理学变化。Model 组可见部分肾小球系膜细胞增生, 伴基质增多。Lef 组和 Methy 组较 Model 组损伤均较轻, 仅有局部轻微的肾小管肿胀及肾小球轻微的细胞增生, 无炎细胞浸润, 且 Methy 组较 Lef 组更接近正常生理状态, 肾组织形态结构更为完整(图 2), 说明与来氟米特相比, 甲泼尼龙联合沙利度胺更能缓解 SLE 造模引起的肾损伤。

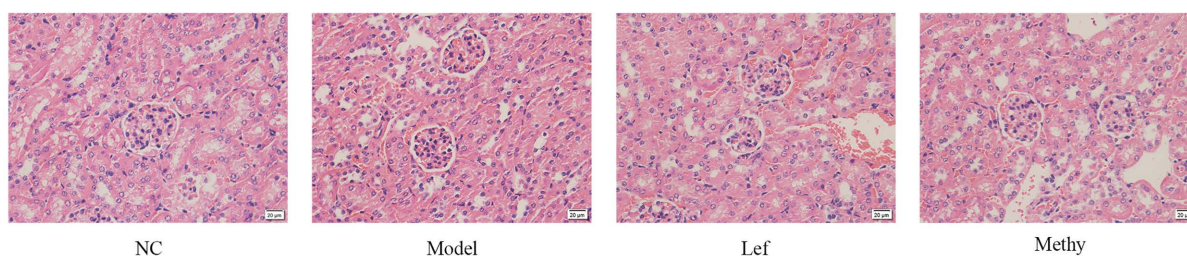


Figure 2. Histopathological changes of kidney in each group (HE staining, $\times 400$)

图 2. 各组小鼠肾组织病理学变化(HE 染色, $\times 400$)

3.3. 来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠对血清抗 ds-DNA 抗体的影响

抗 ds-DNA 抗体与 SLE 密切相关, 是诊断 SLE 的重要指标之一。NC 组、Model 组、Lef 组和 Methy 组的血清抗 ds-DNA 抗体分别为(24.37 ± 8.86), (80.27 ± 19.91), (58.87 ± 23.26), (57.67 ± 9.92) $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。与 NC 组小鼠相比, Model 组小鼠血清中抗 ds-DNA 抗体含量显著增加, 有统计学意义($p < 0.05$)。经药物治疗后, 与小鼠相比, Lef 组和 Methy 组抗 ds-DNA 抗体含量与 Model 组差异无统计学意义(均 $p > 0.05$), 但都有下降趋势(图 3), 说明以来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠, 对小鼠血清抗 ds-DNA 抗体影响较微弱。

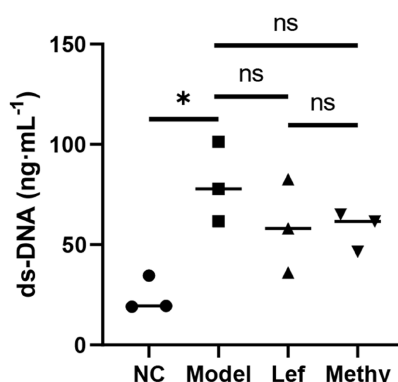
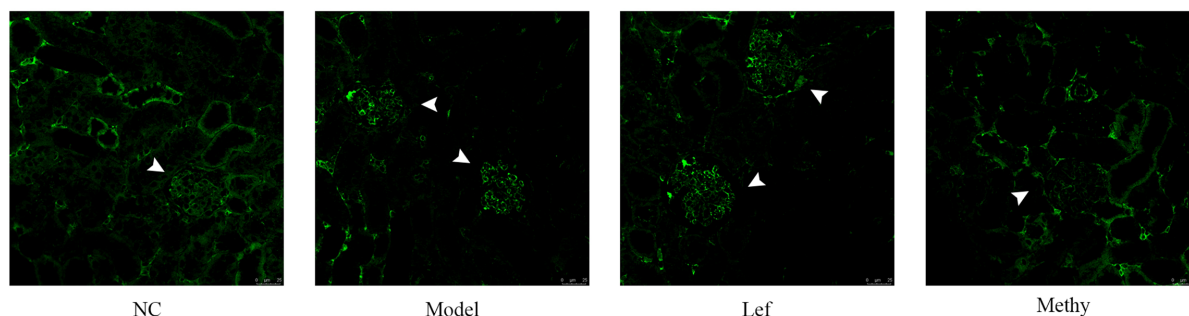


Figure 3. Serum concentration of anti-ds-DNA in mice of each group (ng·mL⁻¹) (n = 3, **p* < 0.05, ns: *p* > 0.05)

图 3. 各组小鼠血清抗 ds-DNA 抗体浓度 (ng·mL⁻¹) (n = 3, **p* < 0.05, ns: *p* > 0.05)

3.4. 来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠对肾组织 IgG 的影响

通过免疫荧光探究肾脏 IgG 沉积情况。结果显示, NC 组肾小球无 IgG 沉积, Model 组小鼠肾小球毛细血管袢和系膜区出现 IgG 免疫复合物沉积。与 Model 组相比, Lef 组 IgG 荧光强度无明显差异, 而 Methy 组肾小球中 IgG 的荧光强度明显减弱(图 4)。说明与来氟米特相比, 甲泼尼龙联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠, 更能有效降低小鼠肾组织中 IgG 免疫复合物沉积。



注: 白色箭头指示肾小球。

Figure 4. Immunofluorescence staining of IgG (A) and IgM (B) deposition in mouse glomeruli (n = 6)

图 4. 免疫荧光检测小鼠肾小球中 IgG (A)和 IgM (B)的沉积情况(n = 6)

3.5. 来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺治疗 SLE 小鼠对脾脏免疫细胞的影响

由于治疗组显著改善免疫复合物沉积, 而免疫球蛋白主要来源于 B 细胞, 我们利用流式细胞术测定各组小鼠脾脏中 B 细胞、T 细胞等免疫细胞的数量。结果显示, 与空白组相比, 造模组小鼠脾细胞总数(图 5(A))升高(*p* < 0.05), 经治疗, Lef 组和 Methy 组脾细胞总数皆低于造模组(*p* < 0.05), 但两治疗组之间无显著差异(*p* > 0.05)。进一步测定脾细胞亚群发现, 与造模组相比, B220⁺脾细胞数量(图 5(B))、CD3⁺脾细胞数量(图 5(E))和 DC 数量(图 5(F))在两治疗组中显著下调, 其中 Methy 组 B220⁺脾细胞数量低于 Lef 组, 差异具有显著性(*p* < 0.05), 而 CD3⁺脾细胞数量和 DC 数量在两治疗组间无显著差异(*p* > 0.05)。B220⁺脾细胞多数为 B 细胞, 分析 B 细胞亚群发现, 两治疗组的生发中心 B (GC B)细胞较造模组显著降低(*p* < 0.05)(图 5(C)), 同时, 两治疗组间相比, Methy 组 GC B 细胞显著低于 Lef 组(*p* < 0.05), 而浆细胞数量虽

在造模后上升($p < 0.05$), 但两治疗组未明显改变其水平($p > 0.05$) (图 5(D))。这些结果说明 SLE 造模使小鼠 B、T 和 DC 等免疫细胞增生, 而来氟米特和甲泼尼龙分别联合沙利度胺能有效改善 SLE 的免疫细胞增生现象, 并且甲泼尼龙联合沙利度胺的改善效果更好, 主要表现在其更大程度上降低生发中心 B 细胞的方面。

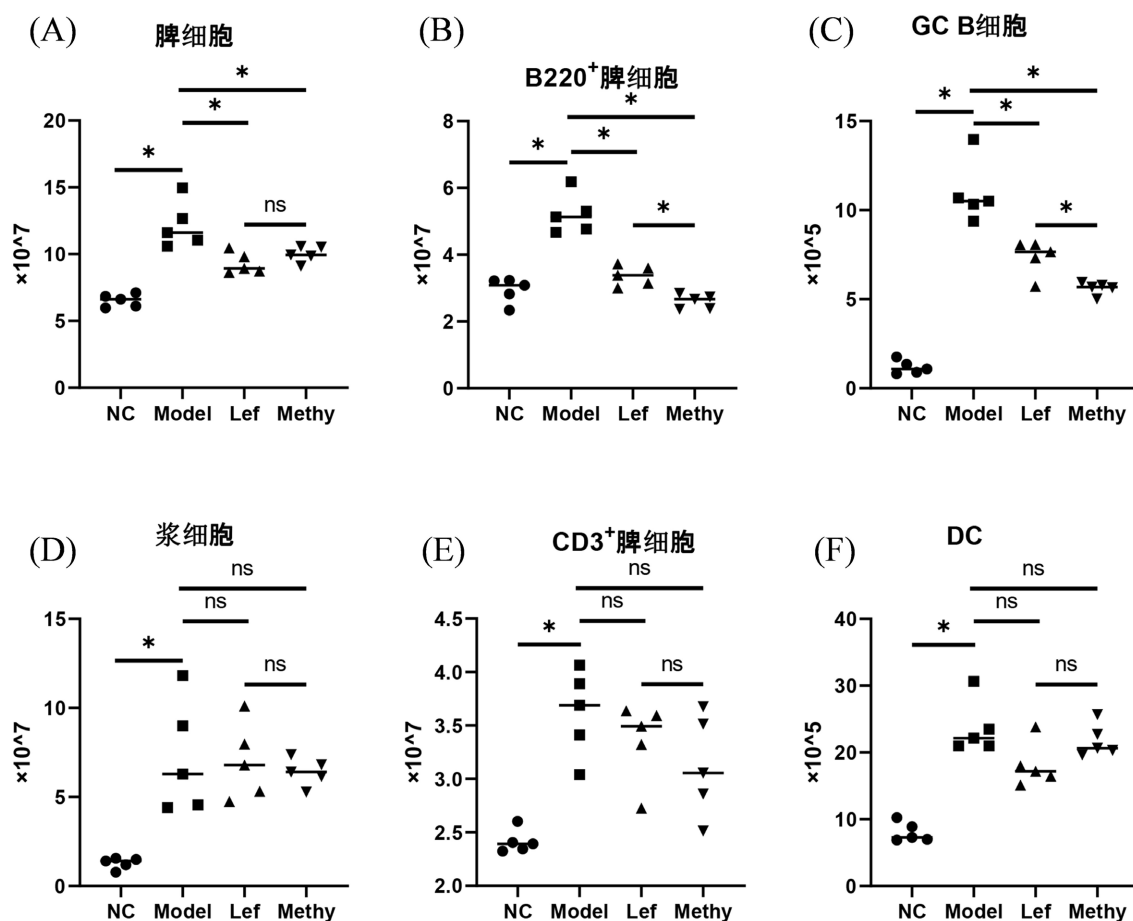


Figure 5. Flow cytometry analysis of splenic immune cell populations ($n = 5$, $*p < 0.05$, ns: $p > 0.05$). (A) Total splenocyte count in each group; (B) Number of B220⁺ splenocytes in each group; (C) Number of GC B cells in each group, gated from B220⁺GL7⁺CD95⁺ cells; (D) Number of plasma cells in each group, gated from B220⁺CD138⁺ cells; (E) Number of CD3⁺ splenocytes in each group; (F) Number of dendritic cells (DCs) in each group, gated from CD11c⁺ cells

图 5. 流式细胞术检测脾脏免疫细胞数量($n = 5$, $*p < 0.05$, ns: $p > 0.05$)。 (A) 各组小鼠脾细胞总数; (B) 各组小鼠 B220⁺脾细胞数量; (C) 各组小鼠 GC B 细胞数量, GC B 细胞圈自 B220⁺GL7⁺CD95⁺门; (D) 各组小鼠浆细胞数量, 浆细胞圈 B220⁺CD138⁺门; (E) 各组小鼠 CD3⁺脾细胞数量; (F) 各组小鼠 DC 细胞数量, DC 细胞圈自 CD11c⁺门

3.6. 脾细胞 RNA 测序结果分析

为进一步从分子水平对比两种治疗方案对 SLE 的治疗效果, 我们对四组小鼠的脾细胞进行转录组测序。差异基因分析显示, 与 Model 组相比, Methy 组中 SLE 相关关键基因 ACOD1 水平升高, 差异接近显著水平($p = 0.067$), Rbp4、HPX、Cyp2e1 等 SLE 发病标志分子显著降低($p < 0.05$) (图 6), 而 Lef 组中以上基因表达水平与 Model 组无显著差异($p > 0.05$), 这进一步说明, 甲泼尼龙联合沙利度胺在缓解 SLE 症状中较来氟米特的效果更优越。

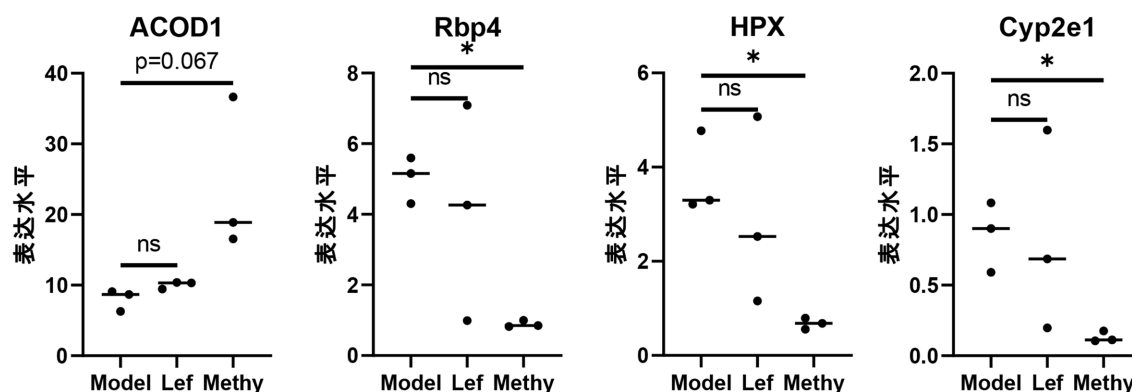


Figure 6. Expression levels of key SLE-related genes in the Model and Methy groups based on spleen cell transcriptome sequencing (n = 3, * $p < 0.05$, ns: $p > 0.05$)

图 6. 脾细胞转录组测序结果中 SLE 相关关键基因在 Model 和 Methy 组的表达情况(n = 3, * $p < 0.05$, ns: $p > 0.05$)

4. 讨论

本研究以沙利度胺分别联合来氟米特和甲泼尼龙的方案治疗 SLE，对比来氟米特和甲泼尼龙在治疗 SLE 时发挥的关键作用。结果显示两种联合治疗方案均能显著缓解 SLE 小鼠的脾脏肿胀和免疫细胞增生现象，与之前研究结果相符。其中甲泼尼龙联合沙利度胺疗法在减轻肾脏病理损害和降低肾组织 IgG 沉积、减少脾脏 B 细胞和生发中心 B 细胞以及改变 SLE 相关关键基因表达水平方面效果更佳，进一步证实了甲泼尼龙联合沙利度胺对治疗 SLE 小鼠更有效性。

SLE 发病的重要原因为：B 淋巴细胞功能异常，进而引发免疫球蛋白分泌异常和肾损伤等症状[3]。甲泼尼龙联合沙利度胺在缓解肾损伤和降低免疫复合物沉积方面表现出更优于来氟米特联合沙利度胺的效果，可能与甲泼尼龙对 B 细胞的较强抑制能力有关。临床治疗显示，高剂量甲泼尼龙是慢性淋巴细胞白血病(CLL)复发的挽救治疗手段[9]，而 CLL 是一种成熟 B 淋巴细胞克隆增殖性肿瘤，姚等证明高浓度甲泼尼龙抑制 MEC-1 细胞增殖活性，诱导细胞凋亡[10]。这些研究从侧面证明甲泼尼龙对 B 细胞发挥抑制增殖和诱导凋亡的作用。在机制层面，甲泼尼龙为糖皮质激素(GC)，GC 主要通过基因和非基因两条通路发挥治疗作用：一方面 GC 结合胞质糖皮质激素受体(GCR)引发基因通路，抑制 AP-1 和 NF- κ B 等转录因子，从而减少促炎因子如 IL-2、IL-6 和 TNF- α 等的合成；另一方面，GC 与膜表面 GCR 互作，诱导单核细胞凋亡，降低免疫活性，或通过细胞膜的理化互作，影响阳离子转运，抑制炎症活性。通过基因和非基因的途径，GC 发挥抑制 T、B 细胞增殖和活化，抑制免疫球蛋白产生、干扰单核与中性粒细胞向炎症部位迁移等多样化的调节功能[11]。而来氟米特是一种免疫抑制剂，它的作用机制是抑制二氢乳酸脱氢酶和酪氨酸激酶的活性，抑制嘧啶合成，从而影响淋巴细胞的增殖和活化，减少自身抗体的产生[12]。与甲泼尼龙相比，来氟米特作用较单一，发挥的治疗效果有限。

此外，在本研究中，脾细胞转录组测序显示 Methy 组 ACOD1 水平高于 Model 组。据报道，ACOD1 基因敲除加重咪喹莫特诱导的小鼠 SLE 表型，说明 ACOD1 在 SLE 中发挥保护性作用[13]。ACOD1 介导衣康酸的合成。SLE 病人衣康酸血清水平降低，补充衣康酸可缓解 SLE 中的器官损伤[14]。这些结果显示甲泼尼龙可能通过上调 ACOD1 缓解 SLE。Methy 组和 Model 组的下调差异基因中，Rbp4 [15]、HPX [16]、Cyp2e1 [17]等都是 SLE 发病的标志分子，它们的降低也说明甲泼尼龙对 SLE 的明显缓解作用。

综上所述，甲泼尼龙联合沙利度胺对 SLE 的治疗中展现出了来氟米特联合沙利度胺所不能达到的治疗效果，说明来氟米特无法完全替代甲泼尼龙在 SLE 的应用。在临床治疗 SLE 中，特别是中、重度患者时，建议考虑甲泼尼龙联合其他药物的疗法，以达到更好的治疗效果。本研究为 SLE 的联合治疗提供了

新的实验依据,尤其是甲泼尼龙联合沙利度胺在肾脏保护和细胞免疫调控方面的优势。然而本研究仅采用了小鼠模型进行实验研究,与人类发病存在一定的差异。因此,未来尚需在临床试验中进一步验证。

基金项目

济宁医学院大学生创新训练计划(cx2023181); 济宁医学院高层次科研项目培育计划(JYGC2022KJ001)。

参考文献

- [1] 赖勤, 张玉雄, 田畔, 等. 抗双链 DNA 抗体阳性系统性红斑狼疮免疫吸附治疗分析[J]. 中国民康医学, 2013, 25(14): 36, 38.
- [2] 周小刚, 李红文, 吴景兰. 槲皮素对降植烷诱导的红斑狼疮样小鼠模型的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(21): 1869-1872.
- [3] 夏金华, 林万飞, 谢丽燕, 等. 沙利度胺与泼尼松片分别联合来氟米特治疗对系统性红斑狼疮 BAFF 和 IL-21 的影响[J]. 中国实用医药, 2016(26): 198-199.
- [4] Mohan, C., Zhang, T. and Putterman, C. (2023) Pathogenic Cellular and Molecular Mediators in Lupus Nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 491-508. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00722-z>
- [5] 陈江荣, 胡珊, 徐焱, 等. 不同糖皮质激素联合沙利度胺治疗系统性红斑狼疮难治性皮疹的临床研究[J]. 养生大世界, 2021(18): 217-218.
- [6] 陈新鹏, 陈娟, 曾惠琼, 等. 来氟米特联合糖皮质激素治疗系统性红斑狼疮的临床疗效及对血清 IL-8 和 IL-10 水平的影响[J]. 黑龙江医药, 2018, 31(3): 585-587.
- [7] Zhao, L., Wu, X., Wu, H., Su, J., Zhang, W., Zhao, Y., et al. (2016) Symptomatic Knee Osteonecrosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Case-Control Study. *Rheumatology International*, **36**, 1105-1111. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3502-7>
- [8] 张鲁宁. 沙利度胺联合来氟米特治疗红斑狼疮患者的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2016, 28(12): 36-37.
- [9] Bowen, D.A., Call, T.G., Jenkins, G.D., Zent, C.S., Schwager, S.M., Van Dyke, D.L., et al. (2007) Methylprednisolone-rituximab Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia Including Those with Unfavorable Cytogenetic Features. *Leukemia & Lymphoma*, **48**, 2412-2417. <https://doi.org/10.1080/10428190701724801>
- [10] Yao, Q.M., Li, P.P., Liang, S.M., et al. (2015) Methylprednisolone Suppresses the Wnt Signaling Pathway in Chronic Lymphocytic Leukemia Cell Line MEC-1 Regulated by LEF-1 Expression. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **8**, 7921-7928.
- [11] Mok, T.C. and Mok, C.C. (2025) Glucocorticoid in Systemic Lupus Erythematosus: The Art Beyond Science. *Expert Review of Clinical Immunology*, **21**, 543-553. <https://doi.org/10.1080/1744666x.2025.2494654>
- [12] Breedveld, F.C. and Dayer, J. (2000) Leflunomide: Mode of Action in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **59**, 841-849. <https://doi.org/10.1136/ard.59.11.841>
- [13] Patiño-Martínez, E., Nakabo, S., Jiang, K., Carmona-Rivera, C., Tsai, W.L., Claybaugh, D., et al. (2024) The Aconitate Decarboxylase 1/Itaconate Pathway Modulates Immune Dysregulation and Associates with Cardiovascular Disease Markers and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, **213**, 419-434. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2400241>
- [14] Blanco, L.P., Patiño-Martínez, E., Nakabo, S., Zhang, M., Pedersen, H.L., Wang, X., et al. (2022) Modulation of the Itaconate Pathway Attenuates Murine Lupus. *Arthritis & Rheumatology*, **74**, 1971-1983. <https://doi.org/10.1002/art.42284>
- [15] Vanarsa, K., Zhang, T., Hutcheson, J., Kumar, S.R., Nukala, S., Inthavong, H., et al. (2024) iTRAQ-Based Mass Spectrometry Screen to Identify Serum Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus Science & Medicine*, **11**, e000673. <https://doi.org/10.1136/lupus-2022-000673>
- [16] Kim, J., Baek, W., Jung, J., Kim, H., Lee, S. and Suh, C. (2024) Longitudinal Assessment of Urinary ALCAM, HPX, and PRDX6 in Korean Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Implications for Disease Activity Monitoring and Treatment Response. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1369385. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369385>
- [17] Liao, L., Zhang, H., Lai, M., Chen, S., Wu, M. and Shen, N. (2011) Single-Nucleotide Polymorphisms and Haplotype of CYP2E1 Gene Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Chinese Population. *Arthritis Research & Therapy*, **13**, R11. <https://doi.org/10.1186/ar3232>