

健肌宁干预重症肌无力患者血清乙酰胆碱受体抗体的水平

姜超^{1,2}, 刘萍^{2*}, 梁燕², 邱少波², 鲍文晶³, 张静生³

(1. 陕西省中医医院脑病科, 西安 710003; 2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200030;
3. 辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

[摘要] 目的: 本研究旨在探讨健肌宁颗粒(JNG)联合西药对重症肌无力(MG)患者血清乙酰胆碱受体抗体(AchRAb)水平的影响, 以为靶向的调整MG患者乙酰胆碱受体提供一定的理论依据。方法: 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)的方法检测了治疗前后6个月, 60例MG患者的血清乙酰胆碱受体抗体水平(30例对照组), 临床疗效评定采用重症肌无力定量积分表(QMG)进行治疗前后3, 6个月的前后评定。结果: 所有纳入的重症肌无力患者血清乙酰胆碱受体抗体阳性率约为81.67%(49/60), 试验组为83.33%(25/30), 对照组为90%(27/30), 而试验组的血清中乙酰胆碱受体抗体水平(0.994 ± 0.417) mmol·L⁻¹明显低于对照组(1.068 ± 0.358) mmol·L⁻¹, 但两组间治疗前没有显著差异, 具有可比性。治疗6个月后, 试验组血清中乙酰胆碱受体抗体水平(0.721 ± 0.280) mmol·L⁻¹显著低于对照组(0.907 ± 0.387) mmol·L⁻¹, 并且与同组治疗前相比, 血清中乙酰胆碱受体抗体水平亦急剧下降, 两个组之间的差异显著($P < 0.05$)。治疗后QMG评分显著下降, 实验组与对照组相比, 差异显著($P < 0.05$), 而且治疗后3, 6个月, 实验组总有效率为(50%, 86.67%)明显高于对照组(23.33%, 40%)。两组间治疗前后有显著差异($P < 0.05$), 有明显统计学意义。两组间无明显不良反应发生。结论: 健肌宁颗粒联合西药对重症肌无力患者血清乙酰胆碱受体抗体水平的干预显示了确切的疗效, 值得进一步研究。

[关键词] 重症肌无力; 健肌宁颗粒; 乙酰胆碱受体; 酶联免疫吸附试验

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0192-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140192

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140513.1506.008.html>

[网络出版时间] 2014-05-13 15:06

[收稿日期] 20130724(006)

[基金项目] 上海市科委基础研究重点项目(10JC1414500); 上海市卫生局中医药科研基金计划项目(2010J002B)

[第一作者] 姜超, 医学博士, 主治医师, 从事中西医结合治疗神经系统疾病研究, Tel: 18221868364, E-mail: 280165056@qq.com

[通讯作者] * 刘萍, 医学博士, 主任医师, 从事中西医结合治疗心脑血管疾病研究, Tel: 18092772526, E-mail: 641063632@qq.com

延缓或逆转其进展为糖尿病的速度, 其作用要机制可能与减轻慢性炎症反应有关。

[参考文献]

[1] 中国2型糖尿病及其并发症的流行病学学会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)编写说明[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S2.

[2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in china[J]. New Engl J Med, 2010, 362(12): 1090.

[3] 中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病前期中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(5): 446.

[4] 吴建华, 俞冰. 糖耐量受损的流行病学研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2007, 15(1): 76.

[5] 肖新华. 2007年ADA糖尿病前期共识与评议[J]. 实用糖尿病杂志, 2008, 4(4): 3.

[6] 陈清光, 陆灏, 许家佗, 等. 糖尿病前期GLP-1变化与“治未病”关系探讨[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(11): 4.

[7] 吴文炎. 糖尿病前期的转归, 危害及干预策略[J]. 中华全科医学, 2010, 8(1): 88.

[8] 覃香. 血脂康干预治疗空腹血糖受损并血脂异常的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13): 2550.

[9] 陈瑜瑜, 陈晓雯. 中医“治未病”思想在糖尿病前期社区干预中的应用[J]. 河南中医, 2012, 32(2): 157.

[10] 倪青, 张效科, 崔娜. 芪药消渴胶囊干预2型糖尿病前期患者76例的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 32(12): 1628.

[11] 沈知行, 黄琦. 脂联素改善胰岛素抵抗的作用机制及其在中医学研究中的意义[J]. 实用糖尿病杂志, 2009, 5(2): 5.

[责任编辑 何希荣]

Clinical Study on Myasthenia Gravis Treated with Jianji'ning Granules Via Regulating Level of Serum Acetylcholine Receptor Antibody

JIANG Chao^{1,2}, LIU Ping^{2*}, LIANG Yan², QIU Shao-bo², BAO Wen-jing³, ZHANG Jing-sheng³

(1. Department of Encephalopathy, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Xi'an 710003, China;

2. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200030, China;

3. The China Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110032, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the regulation action of Jianji'ning granule (JNG) combined with western medicine on the level of serum acetylcholine receptor antibodies (AchRAB) in myasthenia gravis (MG) patients, so as to offer a theoretical basis of the targeting therapy with AchRAB. **Method:** Sixty MG patients were randomly divided into trial group (30) and the control group (30), then the level of serum anti-AchRAB were detected by the enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) before and after treatment 6 months, and the clinical efficacy was compared according to the quantitative score of myasthenia gravis (QMG) was measured before and after treatment 3, 6 months. **Result:** The he positive rate of serum AchRAB was about 81.67% (49/60), the trial group was 83.33% (25/30), and the control group was 90% (27/30); after 6 months of treatment, the serum AchRAB levels of the trial group (0.721 ± 0.280) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ were significantly lower than that in the control group (0.907 ± 0.387) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, simultaneously the serum AchRAB levels were decreased dramatically compared with the same group before treatment, there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). QMG scoring was decreased dramatically in the trial group after treatment compared with the control group ($P < 0.05$), there was a significant difference, moreover, the total effective rate in the trial group (50%, 86.67%) was significantly higher than those in the control groups (23.33%, 40%) after 3, 6 months of treatment ($P < 0.05$). No obvious adverse reactions appeared in the two groups. **Conclusion:** The therapeutic effects of JNG combined with western medicine on improvement of clinical symptoms may be due in part to regulation of serum acetylcholine receptor antibody levels of patients, and it is worthy of further studying.

[Key words] myasthenia gravis; Jianjining granules; acetylcholine receptor antibodies; ELISIA

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是一种主要累及神经肌肉接头处(neuromuscular junction, NMJ)突触后膜上乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR),特定的烟碱型乙酰胆碱受体(N₂AchRab)介导的,补体参与的自身免疫性疾病(autoimmune disease)^[1]。在免疫学上,重症肌无力患者血清乙酰胆碱受体抗体可能会出现增加,进一步的临床研究发现,在85%~90%的MG病人外周血中可查到AchRAB(acetylcholine receptor antibodies),若用血浆置换术去除AchRAB则重症肌无力症状明显好转;可能是由于乙酰胆碱受体作为自身抗原模型和神经肌肉受体模型的双重作用所致,它的抗原结构和通道功能研究引起了众多科学家的关注世界范围内^[2-4]。黄芪复方健肌宁颗粒(JNG, Jianjining granule)是张静生教授在脾肾学说

指导下研制成功的治疗重症肌无力的纯中药制剂,在临床和实验研究中均已取得了明显疗效^[5-8]。本文拟在以前研究基础上,进一步的探索运用JNG联合传统西药可有效地下调血清的AchRAB水平以纠正患者的免疫失衡状态,改善MG患者的临床症状的内在机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料 60例MG患者来源于2010年11月至2012年4月上海中医药大学附属龙华医院,以及辽宁中医药大学附属医院MG专科门诊。年龄分布在14~75岁。招募对象随机分为两组:试验组(30例)和对照组(30例)。试验组[12名女性,18名男性,年龄(48.70 ± 16.45)岁,病程(28.03 ± 23.83)个月]和对照组[男17例,女13例,年龄(49.03 ± 15.26)岁,病程(30.43 ± 26.69)个月],具

有自身免疫性疾病史的 MG 患者不被招募。基线数据统计分析表明,两组患者的年龄,性别,时间无显著性差异,具有可比性。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合西医重症肌无力基本诊断标准^[9],包括重复刺激神经肌肉传递障碍的肌电图模式的波动肌肉无力的证状支持,为改良 Osseman I, II_A, II_B。②中医诊断标准:符合中医痿证基本诊断标准^[10]。凡具备主证 1 项和次证 1 项以上,或兼见舌苔脉象即可。③14~75 岁的患者自愿参与。④自愿受试者被告知,并签署知情同意书,参与研究。

排除标准:① Osseman 方案 III, IV, V 型者。②家族性重症肌无力,先天性重症肌无力综合征及药物(青霉胺、 α -干扰素等)所致重症肌无力。③妊娠或哺乳期妇女。④有合并症的疾病,如脑血管疾病,肾功能不全,造血系统疾病,精神疾病的患者。⑤过敏体质(对 2 种以上食物或药物过敏者)。⑥近 1 个月内参加过其他药物临床试验。⑦近 3 个月内曾静脉应用丙种球蛋白或行血浆置换治疗的患者。

本项研究由龙华医院的伦理审查委员会的批准,并获得所有参与研究的书面许可。

1.3 药品制备 JNG 颗粒由辽宁省本溪中药厂制备提供。处方:黄芪 50 g,太子参 25 g,白术 15 g,枳壳 15 g,升麻 15 g,益母草 30 g,当归 10 g,枸杞子 15 g,何首乌 15 g,山茱萸 15 g。制法:取全方 10 味药材,加水煎煮 2 次,每次 1 h,合并药液,干燥,粉碎成细粉末(干燥提取物的得率约 38%),制成颗粒,每袋 10 g,含生药 7.4 g。嗅吡斯的明片(在 MG 临床试验中被普遍接受的有效药物)由中国上海三维制药有限公司提供(批号 H31020867)。

1.4 治疗方法 试验组采用健肌宁颗粒(每次服用 1 袋,每天 2 次)结合溴吡斯的明(60 mg/次,4 次/d),根据患者的症状改善程度,逐渐变化到相对低的维持剂量,具体用药方法参考文献^[11]。对照组只接受嗅吡斯的明片(用量及方法与试验组相同),整个疗程维持半年。西药的剂量逐渐减少到一个相对较低的维护水平,但在研究期间不允许改变 JNG 的剂量。试验结束时,笔者可以利用 JNG 返还数量来确保患者服用 JNG 的依从性以及这项研究的质量。

1.5 样品采集和血清乙酰胆碱受体抗体的测定 在纳入时和治疗 6 个月后,清晨采集血清标本(每个样品采取 5 mL 空腹静脉血),迅速分离血

清, -70 °C 保存,待测。碳酸盐碳酸氢盐缓冲液(pH 9.6)0.1 mol·L⁻¹涂布血清样品到 96 孔微量滴定板(复旦大学神经病研究所(20030801)提供)过夜(4 °C),2% BSA PBS 封闭板 30 min(室温),PBS 或 0.05% Tween 20 以 1:800 比例稀释样品,37 °C 孵育 90 min,反复洗涤 4 次后拍干,加 HRP-抗鼠 IgG 同型 [IgG 抗体, IgG₁, IgG_{2b} (Caltag, San Francisco, CA)],再加 Tween 孵育 90 min(37 °C),随后,加 0.1 mol·L⁻¹柠檬酸缓冲液到 ABTS(pH 4.3、过氧化氢存在的指示剂),室温黑暗中显色在波长 492 nm 处测定吸光度(A),使用 Dynatech 公司 ELISA 读数,A(P/N > 2.5,为阳性)的结果表示。

1.6 重症肌无力定量积分表(QMG)评分 纳入时治疗前后 3,6 个月,笔者分别利用重症肌无力定量积分表(QMG)得分评估了病人的身体状态,医生对患者的症状在量表中的每一项逐个填充。这个表格有 13 个项目,用于评估 MG 患者的疲劳状态,(左,右得分),共 6 分,四级计分制:①正常(0 分);②稍低,有时疲劳(得 1 分)③中度,总是疲劳(2 分);④严重,基本上完全无法动弹(3 分)^[12]。每个项目进行评分,计算总积分。

1.7 疗效标准 治疗效果的标准制定参考以下标准^[13]。①治愈率 ≥ 95%;②基本治愈率 81% ~ 95%;③显效率 51% ~ 80%;④改善率 26% ~ 50%,⑤无效 ≤ 25%。

临床相对得分 = (治疗前绝对分数 - 治疗后绝对分数) / 治疗前绝对分数 × 100%

总有效率 = 治愈率 + 基本治愈率 + 显效率 + 好转率

1.8 安全性评价 每周检测患者的呼吸,心率和血压 1 次,治疗前后的血常规,尿常规,大便常规,肝、肾功能,心电图检查。

1.9 统计分析 所有的数据都用 SPSS 15.0 软件分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于所得数据,比较治疗前和治疗后的各组中的变量采用配对 *t* 检验,组间变量使用单向方差分析和 *q* 检验进行比较,组中的变量和分类变量分析用 χ^2 检验进行,*P* < 0.05 为具有显著性差异。

2 结果

2.1 JNG 对血清乙酰胆碱受体抗体水平的影响 受试重症肌无力患者中 52 例血清中乙酰胆碱受体抗体呈阳性(81.67%),试验组 25 例(83.33%),对照组 27 例(90%),治疗前,两组间无显著差异;治疗后,在试验组有 21 例的乙酰胆碱受体抗体呈阳性(70%),对照组 25 例(83.33%),两组之间无显著

差异,但治疗前后患者血清中乙酰胆碱受体的水平呈明显变化,治疗前试验组(0.994 ± 0.417) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、对照组(1.068 ± 0.358) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,治疗后试验组(0.721 ± 0.280) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 是均显著低于对照组(0.907 ± 0.387) $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$)。两组患者血清中乙酰胆碱受体抗体水平均显著低于同组治疗前($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后两组间 QMG 评分、疗效比较 治疗后两组的 QMG 分数与本组治疗前比均减少,3,6 个月后有显著差异($P < 0.05$),而试验组 QMG 评分明显低于对照组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后 QMG 量表积分比较($\bar{x} \pm s, n = 30$) 分

组别	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月
试验	10.80 ± 4.92	7.90 ± 3.82 ^{1,2)}	6.19 ± 3.57 ^{1,2)}
对照	12.10 ± 5.70	10.86 ± 4.98 ¹⁾	9.41 ± 5.18 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组同期比较²⁾ $P < 0.05$ 。

治疗 3 个月后,试验组的好转率,无效率和总有效率分别为 50% (15/30),50% (15/30),50% (15/30),对照组分别为 23.33% (7/30),76.67% (23/30),23.33% (7/30)。试验组的好转率和总有效率均显著高于对照组,两组之间的差异有显著性($P < 0.05$),治疗 6 个月后,试验组的治愈率达(3.33%),显效率(30%)和好转率为(53.33%),以及总有效率为(86.67%)显著高于对照组(0,13.33%,26.67%和40%) ($P < 0.05$)。且两组的好转率,无效率和总有效率均明显优于同组治疗前($P < 0.05$)。

3 讨论

MG 是由烟碱型乙酰胆碱受体抗体(乙酰胆碱),少量肌肉特异性激酶(MuSK)引起^[14]。其急性发作期,可引起吞咽障碍,呼吸衰竭,甚至死亡,严重地危害到人类的健康。据报道^[15-17],85%以上的全身型 MG 患者血清中均可检测到 AchRAb,且 AchRAb 水平与肌无力临床表现的严重程度呈正相关。另有 15% 中未检测到 AchR 抗体的患者被称为抗体阴性重症肌无力(Seronegative MG, SNMG)^[18],其临床表现与之呈阳性的患者基本相似,对免疫抑制剂治疗亦敏感,而且给小鼠注射 SNMG 患者的血清或 IgG 亦能复制出 MG 模型^[19]。因此,对 MG 发病机制而言,除 AchRab 的介导外,可能还有其他的抗体或分子参与。目前,非特异性免疫抑制剂仍主要应用于临床治疗 MG,其中胆碱酯酶抑制剂治疗仍作为治疗 MG 的首选药物^[20-23]。

本研究中,在西药传统治疗的基础上,笔者加入了具有健脾补肾作用的中草药复合制剂 JNG 综合治疗 MG,并根据循证医学原则,采用随机,对照方法证实,采用中药与西药相结合的治疗,可以显著提高患者的临床疗效,治疗前后试验组患者血清中乙酰胆碱受体抗体水平显著低于对照组;两组患者血清中乙酰胆碱受体抗体水平均显著低于同组治疗前。虽然患者的阳性率、血清乙酰胆碱受体抗体水平的比较显示没有显著差异,但是与同组治疗前相比,治疗前后两组间均显著降低。据此笔者推测,其原因可能是因为相对较小的样本,相对短的治疗时间造成。根据中医组方原则,JNG 主要适用于治疗眼部及全身型重症肌无力(相当于中医的脾肾亏虚类型痿证),其组成包括黄芪,枸杞子,太子参等,具有补肾健脾以及升举阳气的功能。方中黄芪、枸杞子补脾益肾,升举阳气共为君药;配伍何首乌、山萸肉滋补肝肾,太子参、白术补气健脾,与黄芪、枸杞子合用增加其补脾益肾之功效,为臣药;辅以升麻升阳举陷,助君药以升提下降之中气,益母草、枳壳行气活血,当归和血调营,共为佐药。全方能显著增加补脾益肾、升阳举陷的功效,增强肌肉和骨骼的营养,最终达到治疗 MG 的目的。现代药理学研究证明,方中黄芪对免疫功能的调节具有双向性,通过削弱或者消除抑制性淋巴细胞(Ts)活性,增强 T 淋巴细胞活性而降低血清 AchRab 水平,发挥对细胞免疫的调节作用^[8];枸杞子可通过增加 Th1/Th2 淋巴细胞数量比率及活性而发挥免疫调节作用,并具有一定的抗疲劳作用^[24];白术可显著降低大鼠血清中胆碱酯酶活力,升高生长抑素、胃泌素含量而有效地治疗大鼠脾虚模型所致的无力,疲倦状态^[25];当归具有能够显著地增强非特异性免疫功能和抑制体液免疫功能的作用^[26],诸药合用,共同调节免疫人体功能而起到治疗 MG 的作用。笔者先前的研究^[5-8,27]证实,健肌宁颗粒可减少 IFN-1, mRNA AchRab 的水平,促进新的轴突在 NMJ(神经肌肉交界处)的生长,增加突触小泡的数量,减少试验性自身免疫性 MG(EAMG)大鼠模型突触的损伤,并能有效地调节一些 EAMG 相关的差异蛋白质表达的水平。显然,无论是基于中医药研究的角度还是现代医学研究,均证明 JNG 联合西药治疗 MG 是较为有效的。

[参考文献]

[1] Phillips L H. The epidemiology of myasthenia gravis

- [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 998(3):407.
- [2] Patkrik J, Lindstrom J, Culp B, et al. Autoimmune response to acetylcholine receptor[J]. *Science*, 1973, 180(6):871.
- [3] Lindstrom J M. Acetylcholine receptors and myasthenia[J]. *Muscle & Nerve*, 2000, 23(1):453.
- [4] Tuzun E, Scott B G, Goluko E, et al. Genetic evidence for involvement of classical complement pathway in induction of experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. *J Immunol*, 2003, 171(7):3847.
- [5] 张静生,孙巍,刘萍,等. 黄芪复方对实验性自身免疫性重症肌无力模型大鼠神经肌肉接头超声微结构的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 35(10):20.
- [6] 刘萍,张静生,韩波,等. 黄芪复方对重症肌无力 IFN- γ 及其 mRNA 表达水平的影响[J]. *中医药学刊*, 2004, 22(11):2021.
- [7] 刘萍,丁旭峰,章怡祎,等. 双向电泳-质谱法探索实验性重症肌无力大鼠疾病相关蛋白.[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(1):66.
- [8] 刘萍,丁旭峰,章怡祎,等. 健肌宁对实验性重症肌无力大鼠差异蛋白表达的调节作用[J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(7):642.
- [9] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001:2380.
- [10] 张伯叟. 中医内科学[M]. 上海:上海科技出版社, 1985:270.
- [11] 中国免疫学会神经免疫学分会,中华医学会神经病学分会神经免疫学分会. 重症肌无力诊断和治疗的中国专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(6):401.
- [12] 王拥军. 神经病学临床评定量表[M]. 北京:中国北京友谊出版公司, 2005:356.
- [13] 许贤豪. 神经免疫学[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993:124.
- [14] Poulas K, Koutsouraki E, Kordas, et al. Anti-MuSK-and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine[J]. *J Neuroim*, 2012, 250(1/2):94.
- [15] Liu F B, Chen X L, Guo L, et al. Evaluation of A Scale of Patient-reported outcomes for the assessment of myasthenia gravis patients in China[J]. *Chin J Int Med*, 2012, 18(10):737.
- [16] Ohta K, Shigemoto K, Fujinami A, et al. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(9):1029.
- [17] Pasnoor M, Wolfe G I, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U. S. experience[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 41(3):370.
- [18] Qiu W, James I, Carroll W M, et al. HLA-DR allele polymorphism and multiple sclerosis in Chinese populations: a meta-analysis[J]. *Mult Scler*, 2011, 17(4):382.
- [19] Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(4):1016.
- [20] Gajdos P, Chevret S, Toyka K V. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(12):2277.
- [21] Conti-Fine B M, Milani M, Kaminski H J. Myasthenia gravis: past, present, and future[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11):2843.
- [22] Richman D P, Agius M A. Treatment of autoimmune myasthenia gravis[J]. *Neurology*, 2003, 61(12):1652.
- [23] 姜超,刘萍,梁燕. 基于脾肾亏虚相关研究探讨重症肌无力的治疗[J]. *国际中医中药杂志*, 2012, 34(7):621.
- [24] 杨铁虹,贾敏,梅其炳. 当归多糖对小鼠免疫功能的调节作用[J]. *中成药*, 2005, 27(5):563.
- [25] 孙旭,牛广华,张静生. 黄芪复方制剂对重症肌无力患者外周血 Th1, Th2 及 Tc1, Tc2 细胞亚群的影响[J]. *武警医学*, 2010, 21(5):420.
- [26] 牛广华,孙旭,张春明,等. 黄芪复方对重症肌无力患者淋巴细胞亚群、免疫球蛋白及补体的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(4):305.
- [27] 鲍文晶,张静生,乔文军. 黄芪复方治疗重症肌无力 73 例[J]. *光明中医*, 2008, 23(2):208.

[责任编辑 邹晓翠]