

· 综述 ·

中医药治疗免疫性血小板减少症的机制

吴晓勇^{1*}, 陈广雷², 王云龙², 李成龙², 毕莲¹, 陈育¹, 陈蕾蕾³

(1. 贵阳中医学院第一附属医院, 贵阳 550001; 2. 贵阳中医学院研究生院, 贵阳 550002; 3. 贵阳中医学院学报, 贵阳 550002)

[摘要] 免疫性血小板减少症(imune thrombocytopenia, ITP)是一种免疫介导的血小板破坏增多、血小板生成不足,以皮肤黏膜出血为特征的自身免疫性疾病。现代中西医血液病专家共识将ITP的中医病名命名为“紫癜病”。ITP的中医病因复杂,外感内伤均可致病,病机主要为外感邪热,血热妄行;脾气虚损,气不摄血;肝肾阴虚,虚火上炎;瘀血内阻,血不循经。近年来研究表明,从中医临床实践到实验研究,中医药在治疗ITP的作用机制上取得了一些进展,包括抑制血小板相关抗体的产生,减少血小板的破坏及改善血小板功能;促进巨核细胞成熟及血小板生成增多;调节细胞免疫及体液免疫,使其紊乱的免疫功能恢复平衡。本文就中医药干预ITP的临床及实验研究进行总结分析,为评价中医药治疗ITP的作用机制及新药研发提供参考。

[关键词] 免疫性血小板减少症; 紫癜病; 中医药; 病因病机

[中图分类号] R285.5; R558+2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)08-0213-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017080213

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170109.1343.042.html>

[网络出版时间] 2017-01-09 13:43

Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Immune Thrombocytopenia

WU Xiao-yong^{1*}, CHEN Guang-lei², WANG Yun-long², LI Cheng-long², BI Lian¹, CHEN Yu¹, CHEN Lei-lei³

(1. *The First Affiliated Hospital of Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China;*

2. Graduate School, Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550002, China;

3. Journal of Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

[Abstract] Immune thrombocytopenia (ITP) is an immune-mediated disorder characterized by increased platelet destruction and decreased platelet production and mucocutaneous bleeding. Traditional Chinese and western medicine hematology experts reached the consensus to name the disease as “purpura disease”. The traditional Chinese medicine (TCM) etiology of ITP is complex, including exogenous and internal injuries. The TCM pathogenesis are mainly exogenous pathogenic heat, hemopyretic bleeding, spleen Qi deficiency, Qi dysfunction in blood control, liver-kidney Yin deficiency, flaring up of deficient fire, stagnation of blood stasis, failure of blood to circulate in vessels. In recent years, clinical and animal experimental researches have showed some progress in the mechanism of TCM in the treatment of ITP, including inhibition of platelet associated antibody production, reduction of platelet destruction and improvement of platelet function, promotion of maturation of megakaryocytes and increase in platelet production; regulation of cell immunity and humoral immunity, and restoration of immune function from disorder to balance. In this paper, clinical and experimental studies on TCM in the treatment of ITP were analyzed and summarized to provide a reference for the evaluation of the mechanism of TCM in the treatment of

[收稿日期] 20160727(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81260539);贵州省高校优秀科技创新人才支持计划项目(黔教合KY字[2013]139号)

[通讯作者] *吴晓勇,博士,副教授,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治血液病研究, Tel:0851-85639463, E-mail: xyongwu79@163.com

ITP and the new drugs research and development.

[Key words] immune thrombocytopenia; purpura disease; traditional Chinese medicine; etiology and pathogenesis

免疫性血小板减少症 (ITP) 是一种免疫介导的血小板破坏增多及生成不足, 以皮肤黏膜出血为特征的自身免疫性疾病^[1-4], 是临床最为常见的出血性疾病, 约占出血性疾病的 1/3。严重者可发生内脏出血, 甚至颅内出血, 出血风险随年龄增长而增加, 部分患者仅有血小板减少而没有出血症状。其治疗目标在于使血小板计数维持在安全水平内, 从而控制出血^[4], 阻止血小板过度破坏和促血小板生成已成为 ITP 不可或缺的治疗策略。西医治疗 ITP 常用激素, 静脉用免疫球蛋白, 促血小板生成药物如重组人血小板生成素 (rhTPO), 艾曲波帕 (Eltrombopag) 和罗米司亭 (romiplostim), 抗 CD20 单克隆抗体 (Rituximab, 利妥昔单抗) 等药物^[1], 这些药物虽可使 ITP 患者治疗获益, 但仍有部分患者对其治疗无反应而转化为难治性免疫性血小板减少症 (refractory ITP, RITP)^[5]。中医学根据临床表现将其归属“肌衄”、“紫斑”、“葡萄疫”等范畴。2009 年中国中西医血液病专家达成共识, 将 ITP 的中医病名命名为“紫癜病”^[6]。近年来研究表明, 中医药干预 ITP 的机制研究从临床到动物实验研究取得了不少成效, 中医药治疗 ITP 具有改善临床症状明显, 疗效稳定, 不良反应少等优势^[7]; 可抑制血小板相关抗体 (platelet-associated antibody, PAIg) 的产生, 减少血小板的破坏, 改善血小板功能, 促进骨髓巨核细胞成熟, 血小板生成增多, 调节紊乱的细胞免疫及体液紊乱^[8]。本课题组最近研究表明非经典免疫因素参与了 ITP 的免疫应答, 并与 ITP 的出血止血相关, 健脾益气摄血方对非经典免疫因素具有调节作用^[9]。因此, 深入研究中医药治疗 ITP 的机制, 有利于发挥中医药治疗 ITP 的特色和优势, 为 ITP 的治疗提供新的治疗药物或方法, 使 ITP 患者临床获益。本文就近年来中医药干预 ITP 的临床及实验研究进行总结分析, 旨在为研究中医药干预 ITP 的作用机制提供参考。

1 中医病因病机

关于本病的病因病机, 各中医医家对其认识不尽相同。《中医内科学》^[10] 教材认为感受外邪、情志过极、饮食不节、劳倦过度、久病或热病等多种原因可导致出血, 其病机为火热熏灼、迫血妄行及气虚不摄、血溢脉外。现代中医血液病专家结合自身

多年的临床经验, 对 ITP 的中医病因病机提出了不同的观点。多数中医血液病专家认为 ITP 的病因复杂, 外感内伤均可致病, 病机可概括为外感邪热, 血热妄行; 脾气虚损, 气不摄血; 肝肾阴虚, 虚火上炎; 瘀血内阻, 血不循经^[11-18]。也有不同于上述病因病机的认识, 陈志雄认为风邪与 ITP 发病密切相关, “伏风”为慢性 ITP (chronic ITP, CITP) 及难治性 ITP 的致病因素^[19]; 黄世林认为“脾虚湿浊内生”为本病发生的病机关键^[20]。有研究认为 ITP 患者多有迁延, 常久服激素治疗, 故激素所致的药物损伤致使病机复杂^[18]。总体而言, ITP 为本虚标实之证, 急性 ITP (acute ITP, AITP) 以实、热为主, CITP 以虚、瘀为主。

2 临床研究

周永明等^[21-22] 关于生血灵治疗 ITP 的研究发现, 该药在改善症状的同时, 能提升血小板, 使 PAIg 恢复正常, 自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 升高, 白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4) 减少, T 淋巴细胞亚群比例趋向正常, 骨髓中产板型巨核细胞增加, 对 ITP 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 培养, 上清 Th1, Th2 细胞因子 IL-2, IL-10 有提升作用, 能促进 CITP 患者 Th 免疫功能的恢复, 对糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) α 和 β 比例失调有调节作用, 即促进功能型 GR α 表达增多, 降低拮抗型 GR β , 血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 表达水平, 为治疗激素抵抗型 ITP, 改善激素抵抗状态的有效方剂^[23-24]。相关等研究发现紫茜胶囊可降低 CITP 患者 IL-2, IL-4, IL-6, 升高可溶性 IL-2 受体 (sIL-2R) 而改善 CITP 的细胞免疫功能, 能抑制淋巴细胞活化, 调节细胞因子分泌水平, 促进巨核细胞分化, 成熟和释放血小板, 改善血小板的功能而达到治疗作用^[25-27]。郑雪倩等^[28] 研究认为 PBMC 中 microRNA-146a 表达异常可能与 ITP 的发生发展相关, 参芪益气生血合剂可能通过参与调节 ITP 患者的 miR-146a 表达, 达到改善 ITP 效果。刘清池等^[29] 研究发现凉血解毒方药干预 ITP 患者后, 重症 ITP 患者 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞水平低于非重症 ITP 患者, 治疗后 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞水平高于治疗前, 治疗有效患者 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞水平高于无效患者,

提示凉血解毒方治疗 ITP 的疗效机制可能是通过提升 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞水平而达到。何牧卿等^[30]研究表明升血小板胶囊可调节 ITP 患者外周血 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg 细胞及血清 IL-10, 转化生长因子-β₁ (transforming growth factor beta-1, TGF-β₁) 水平, 提示升血小板胶囊可能通过改善整体免疫功能而发挥治疗作用。赵琳等^[31]研究表明加味归脾合剂可以调节 CITP 异常 T 细胞免疫功能, 增加 CD4⁺CD25⁺Tregs 的数量, 增强 Tregs 的免疫抑制功能, 进而减少自身抗体的产生发挥治疗作用。吴意红等^[32]研究发现归脾丸不仅能够提高患者外周血小板数, 亦能降低血小板相关抗体 PAIgG, PAIgA, PAIgM, 总体疗效与激素相当, 认为可用归脾丸替代激素治疗 CITP。刘庆^[33]采用随机对照, 多中心临床试验的方法, 用健脾益气摄血方治疗脾气虚型 ITP, 推测其可能的治疗机制与其改善患者免疫功能状态, 升高肽类神经递质——血管活性肠肽有关。田胜利等^[34-35]研究发现温肾清卫颗粒可能通过促进 ITP 患者 CD45⁺RA 细胞, NK 细胞改善, 减少 P 选择素表达, 进而抑制血小板免疫破坏; 或通过免疫机制抑制 PAIgG 表达; 或通过促进巨核细胞 c-MPL mRNA 表达, 引起外周血 TPO 表达水平下降, 进而使血小板数量上升。秦克力等^[36-37]研究发现 CITP 患者 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺, 细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4), Th17, Th22 表达异常, 紫癜圣愈散可促进骨髓巨核细胞成熟及外周血 CD4⁺CD25⁺, FOXP3⁺, CTLA-4 水平, 抑制 Th17, Th22 的表达^[38-39], 抑制细胞活化和抗体生成, 从而减少对血小板的破坏, 调节机体失衡的免疫状态而起到对 ITP 的治疗作用。解国品^[40]研究发现 ITP 患者负性协同刺激分子通路程序性死亡分子-1 (programmed death-1, PD-1)/PD-1 的配体 (programmed death ligand, PD-L) 发生异常, SPD-1 过度表达, PD-1 低表达, Th1/Th2 细胞出现平衡紊乱, 细胞因子分泌异常, 疏风凉血补肾法 (方) 可调节协同刺激分子的表达, 即上调 PD-1 的表达, 降低 SPD-1, IL-2, IL-10 的表达水平, 调节 Th1/Th2 细胞的平衡, 抑制自身免疫过度反应, 减少抗血小板相关抗体过度分泌引起的 PLT 破坏。

3 动物实验

用于研究 ITP 的动物模型有被动型和主动型两类动物模型^[41], 中医病证结合模型有脾不统血、肾阴虚、热盛证模型^[42-44]。刘宏潇等^[45-46]建立脾不统

血型 ITP 病证结合动物模型, 应用加减归脾汤进行干预, 结果表明, 模型组小鼠 CD8⁺升高, CD4⁺/CD8⁺明显降低, 经加减归脾汤干预后, 脾不统血型 ITP 外周血 CD8⁺降低至正常水平, T 细胞亚群及红细胞免疫功能恢复正常, 提示加减归脾汤对脾不统血型 ITP 模型小鼠有明显治疗作用, 推测其免疫学机制是通过对细胞免疫和红细胞免疫功能的调节而发挥作用。关于紫癜颗粒系列研究表明, 该药可降低外周血 PAIgG, 减少血小板 (PLT) 的破坏, 提升 PLT 数量, 改善 PLT 聚集功能及促进骨髓巨核细胞成熟等而取效; 对脾脏淋巴细胞 Bcl-2 的表达、外周血 T 细胞亚群及相关细胞因子 IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, TGF-β₁, TPO, IL-3 的含量, Th 和 Ts 细胞比例有调节作用, 使其恢复正常平衡而达到治疗 ITP 的作用^[47-51]。孙凤等^[52]用紫茜胶囊干预 ITP 小鼠动物模型, 结果提示该药亦具有提高 ITP 小鼠 PLT, 降低外周血 PLT 相关抗体, 减少 PLT 破坏^[53]的作用, 提升 ITP 小鼠 IL-2 水平, 降低 IL-2R 水平^[54], 从而调节 ITP 小鼠的免疫功能而达到治疗作用。相关研究认为紫癜圣愈散可通过抑制 ITP 小鼠外周血 IL-6, Bcl-2, CD86 的表达, 从而使外周血 PLT 破坏减少而起治疗作用^[55-57]。吴晓勇^[58]关于益髓颗粒治疗 ITP 作用机制的研究表明, 该药可能通过调节 Th1/Th2 细胞间的平衡, 促进 Treg 细胞增殖及 TGF-β₁ 分泌, 调节淋巴细胞凋亡及凋亡基因 Bcl-2, Bax 的异常表达, 进而调节 ITP 免疫异常而达到治疗效果。王缨等^[59-60]研究发现加味小柴胡汤对 ITP 小鼠低水平的 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺有提升作用, 可降低 CD8⁺比例, 下调 IL-2 水平, 上调 IL-10 水平, 提示其能抑制 T 淋巴细胞的表达, 对 CD8 抑制尤为明显, 并调节 Th1, Th2 细胞功能, 能有效抑制血小板抗体的形成, 推测其可能与小柴胡汤对免疫具有双向调节作用有关。唐志宇等^[61]观察疏风凉血补肾方对 ITP 模型小鼠外周血 PLT, γ-干扰素 (Interferon gamma, IFN-γ), CD80, CD86 及 PD-1 表达的影响, 结果表明该方能升高 ITP 模型小鼠 PLT, 降低 IFN-γ, CD80, CD86 及 PD-1 的表达, 改善细胞免疫的失衡而达到治疗作用。何昊等^[62], LI 等^[9]研究发现健脾益气摄血中药能够有效提升 ITP 小鼠 PLT 数量及血红蛋白含量, 非经典免疫因素如 β 内啡肽 (beta-endorphin, β-EP), 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP), 分泌型免疫球蛋白 A (secretory IgA, SIgA) 等参与了 ITP 的免疫应答, 并与 ITP 的出血止血相关, 健脾益气摄血方可降低 ITP

小鼠 β -EP 水平,提升 VIP 和 SIgA 水平,对 ITP 小鼠胸腺有明显的保护作用。提示神经递质或血管活性物质可作为中药干预机制的有益指标。卢晓南等^[63]研究发现肿节风总黄酮可以提升 ITP 模型大鼠 PLT 数量,其可能是通过影响骨髓基质细胞改善了骨髓细胞微环境,进而促进巨核细胞分化生成 PLT。李斌等^[64]研究发现牛蒡子苷元对免疫法造成的 ITP 动物模型显示出良好药理作用,可能与牛蒡子苷元能升高 Treg 细胞数量的作用机制相关。聂甜等^[65]研究发现牛角地黄汤可通过上调 ITP 大鼠血清细胞因子 IL-10, TGF- β_1 而达到治疗效果,具有免疫调节作用。郎海燕等^[66]研究表明龙丹生血颗粒可降低 ITP 小鼠血清 PAIgG 水平,促进骨髓巨核细胞分化而提升 ITP 模型 PLT 数量。李健哲等^[67]研究发现西蒙醇提取物对 ITP 家兔的治疗作用可能与其促进 Th2 类细胞向 Th1 类细胞转化,抑制 Th2 型细胞因子的产生,从而恢复 Th1/Th2 细胞的

平衡有关。方芳等^[68-69]研究表明高剂量羊蹄根可明显提高 ITP 小鼠外周血 PLT 数量及 PLT 聚集功能,并可通过影响 Th1/Th2 细胞及因子水平而对 ITP 免疫功能起到调节作用。王青春等^[70]研究发现蒙药熊胆及熊去氧胆酸能提升 ITP 小鼠模型 PLT 和产板型巨核细胞计数,升高 CD4⁺/CD8⁺,降低血清 IFN- γ /IL-4,推测熊胆及熊去氧胆酸可通过调节细胞免疫,来减少 PLT 的免疫性破坏,恢复 PLT 及成熟巨核细胞的数量,从而对 ITP 有治疗作用。

4 总结与展望

中医药治疗 ITP 取得的成效基于对其发病机制认识的不断深入,中医药治疗 ITP 的作用机制主要体现在抑制 PAIg 的产生,减少 PLT 的破坏,改善 PLT 功能;调节细胞及体液免疫,使其紊乱的免疫功能恢复平衡;促进骨髓巨核细胞成熟,PLT 生成增多。见表 1。

表 1 中医药对 ITP 作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine for ITP

作用机制	常用中药方剂	文献	作用机制	常用中药方剂	文献
抑制 PAIg 的产生,减少 PLT 的破坏;促进骨髓巨核细胞成熟,PLT 生成增多	生血灵	[21]	Th1/Th2 细胞及相关细胞因子	生血灵	[22]
	归脾丸	[32]		紫茜胶囊	[25-27,54]
	温肾清卫颗粒	[34]		升血小板胶囊	[30]
	紫癜颗粒	[47]		疏风凉血补肾法(方)	[40]
	紫茜胶囊	[52-53]		紫癜颗粒	[48-51]
	紫癜圣愈散	[55-57]		加味小柴胡汤	[59]
	加味小柴胡汤	[59-60]		疏风凉血补肾方	[58]
	肿节风总黄酮	[63]		牛角地黄汤	[61]
	龙丹生血颗粒	[66]		西蒙醇提取物	[65]
调节免疫功能 Treg 细胞	凉血解毒方药	[29]	羊蹄根	[67]	
	升血小板胶囊	[30]	蒙药熊胆及熊去氧胆酸	[68-69]	
	加味归脾合剂	[31]		[70]	
	紫癜圣愈散	[37]	Th17, Th22	紫癜圣愈散	[38-39]
	益髓颗粒	[58]	PD-1/PD-L1	疏风凉血补肾法(方)	[40,61]
	牛蒡子苷元	[64]	非经典免疫因素	健脾益气摄血中药	[9,33,62]
			其他如 microRNA-146a, NK 细胞, CTLA-4 等	参芪益气生血合剂,温肾清卫颗粒,紫癜圣愈散	[28, 34-35, 36]

近年来,中医药治疗 ITP 的目标主要在于提高临床疗效及作用机制等方面,从临床到实验显示了良好的效果、安全性及应用前景,但其长期疗效仍有待进一步观察。尽管如此,但仍存以下问题,①中医药治疗 ITP 临床研究大多数仅针对临床疗效及部分指标的改善进行评价,且多为小样本的对照研究或名医经验报道,对于作用机制的研究报道较少,且缺乏严格的多中心协作、随机双盲、大样本的临床研究,中医药对其治疗难以给出肯定结论,转化成具有

循证医学证据的科技成果具有一定困难;②ITP 确切的发病机制尚未明确,多种因素与 ITP 发病机制有关,主要为血小板破坏增加和生成减少、体液免疫与细胞免疫异常,中医药在 ITP 治疗方面具体作用途径目前未明确统一,有待从临床免疫学到实验动物进行深入研究;③中医治疗 ITP 在体现整体观和辨证论治个体化优势的同时,其处方用药不固定统一,难以形成肯定有效的处方,给新药的研发带来一定困难;④中医药对 ITP 的治疗可能通过多环节、多

靶点、多步骤来发挥作用,借助现代科研技术对中药有效成分、复方的有效性及作用机制进行深入研究,其治疗ITP的优势将得到进一步发挥,有可能为ITP的治疗提供一种新的治法或药物。

[参考文献]

[1] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 成人原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2): 89-93.

[2] Provan D, Stasi R, Newland A C, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood, 2010, 115(2): 168-186.

[3] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

[4] Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.

[5] 吴晓勇, 李冬云, 陈信义. 从气虚血瘀论治难治性免疫性血小板减少性紫癜[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(1): 17-19.

[6] 陈信义, 麻柔, 李冬云. 规范常见血液病中医病名建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(11): 1040-1041.

[7] 李天天, 褚雨霏, 刘庆, 等. 中医药治疗免疫性血小板减少性紫癜优势与问题分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(1): 9-11.

[8] 梅婷, 赵伟, 秦克力. 中医药治疗血小板减少性紫癜的临床及实验研究进展[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(5): 1213-1215.

[9] LI T T, HE H, HOU L, et al. Regulation of non-classical immune parameters in immune thrombocytopenic purpura mice by a spleen-invigorating, Qi-replenishing and blood-containing formula [J]. J Trad Chinese Med Sci, 2015, 2(2): 91-98.

[10] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 138-146.

[11] 那丽, 雍延礼, 刘丽梅, 等. 孙伟正教授治疗原发性血小板减少性紫癜经验[J]. 中医药信息, 2008, 25(4): 47-48.

[12] 周永明, 陈其文. 免疫性血小板减少症的中医论治策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8):

1038-1040.

[13] 吴晓勇. 傅汝治疗治疗特发性血小板减少性紫癜经验拾萃[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 35(11): 1634-1635.

[14] 许毅, 黄振翘. 黄振翘教授调补泻火法治疗难治性特发性血小板减少性紫癜经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(9): 12-13.

[15] 古学奎, 李文晔, 胡莉文. 丘和明教授治疗特发性血小板减少性紫癜经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(10): 7-9.

[16] 许亚梅, 贾玫, 侯丽. 陈信义教授治疗难治性血小板减少性紫癜经验介绍[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 18(5): 24-26.

[17] 刘晶, 郭小青, 刘锋. 刘锋治疗免疫性血小板减少症经验撷英[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(5): 111-113.

[18] 武利强. 周郁鸿教授治疗免疫性血小板减少症经验总结[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(4): 1120-1122.

[19] 曾英坚, 于天启, 陈志雄. 陈志雄教授运用祛风法治疗特发性血小板减少性紫癜经验[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(11): 86-87.

[20] 孙淑君, 黄世林. 黄世林诊治免疫性血小板减少症临床经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 619-621.

[21] 周永明, 胡明辉, 杨镜明, 等. 生血灵治疗特发性血小板减少性紫癜的临床研究[J]. 中西医结合学报, 2004, 2(6): 421-425.

[22] 朱文伟, 周永明, 薛志忠, 等. 慢性ITP外周血单个核细胞Th1/Th2亚群反应状态及生血灵干预研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(33): 5120-5121.

[23] 朱文伟, 周永明, 袁乃荣, 等. 特发性血小板减少性紫癜患者GR亚型的表达及生血灵干预研究[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(2): 43-45.

[24] 朱文伟, 王海玲, 周永明, 等. 生血灵联合小剂量激素治疗激素抵抗型免疫性血小板减少症临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 46-48.

[25] 孙凤, 朱云丽. 紫茜胶囊对慢性原发性血小板减少性紫癜患者IL-2、sIL-2R的影响[J]. 中医药信息, 2007, 24(2): 62-63.

[26] 刘葛, 孙凤. 紫茜胶囊对慢性原发性血小板减少性紫癜患者IL-6的影响[J]. 中医药信息, 2006, 23(6): 48-49.

[27] 张宇, 孙伟正, 孙凤. 紫茜胶囊对CITP患者骨髓巨核细胞及IL-4的影响[J]. 中医药信息, 2007, 24(4): 62-63.

[28] 郑雪倩, 赵辉, 王婕. 参芪益气生血合剂调节免疫性血小板减少症患者microRNA-146a表达的研究[J].

- 世界临床药物,2016,37(7):457-460.
- [29] 刘清池,王淑珍,冯寿岐,等. 凉血解毒方药对原发免疫性血小板减少症患者外周血 CD⁺4 CD⁺25 调节性 T 细胞水平的影响[J]. 河北医药,2015,37(7):977-980.
- [30] 何牧卿,何牧群,郭文坚. 升血小板胶囊对免疫性血小板减少性紫癜 CD⁺4CD⁺25Treg 细胞的影响[J]. 中华中医药学刊,2015,33(2):422-425.
- [31] 赵琳,邱仲川,陈珮,等. 加味归脾合剂对慢性免疫性血小板减少症患者 T 淋巴细胞免疫功能的影响[J]. 四川中医,2014,32(7):77-79.
- [32] 吴意红,彭剑虹,陈婉荷,等. 归脾丸对慢性特发性血小板减少性紫癜患者血小板相关抗体影响的研究[J]. 现代中医药,2011,31(3):1-3.
- [33] 刘庆. 健脾益气摄血方治疗脾气虚型免疫性血小板减少症的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [34] 田胜利,许峰,龚熠,等. 温肾清卫颗粒调控 ITP 患者 TPO、PAIgG 及 c-MPL mRNA 的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2010,44(1):53-55.
- [35] 田胜利,甘欣锦,许峰,等. 温肾清卫颗粒对 ITP 患者免疫调控影响的临床研究[J]. 江苏中医药,2010,42(6):16-17.
- [36] 秦克力,杨金丹. 紫癜圣愈散调节慢性特发性血小板减少性紫癜外周血 CTLA-4 水平的研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(1):106-107.
- [37] 郝晶,秦克力,尹艳,等. 紫癜圣愈散对 C1TP 中 FOXP3 影响的研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(3):553-555.
- [38] 梅婷. 紫癜圣愈散治疗慢性紫癜病的临床观察及对 Th22 细胞的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2015.
- [39] 郝晶,秦克力,尹艳,等. 紫癜圣愈散对 ITP 患者 Th17 影响的研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(1):137-139.
- [40] 解国品. 疏风凉血补肾法干预下 C1TP 患者 PD-1/PD-L 变化规律的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [41] 何昊,徐玥,秦蓓,等. 免疫性血小板减少性紫癜动物模型建立方法与应用评价[J]. 现代生物医学进展,2016,16(10):1971-1974.
- [42] 刘宏潇,张雅丽,田维毅. 特发性血小板减少性紫癜脾不统血证动物模型建立[J]. 辽宁中医杂志,2002,29(9):571-572.
- [43] 杨宇飞,许勇钢,周霁祥,等. 免疫性血小板减少性紫癜病证结合肾阴虚动物模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(6):191-194.
- [44] 聂甜,蒋文明,彭素娟,等. 大鼠原发免疫性血小板减少性紫癜热盛模型的建立与评价[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(5):13-19.
- [45] 刘宏潇,张雅丽,田维毅,等. 加减归脾汤对脾不统血型 ITP 小鼠药效学及免疫学作用机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(5):67-69.
- [46] 田维毅,尚丽江,刘宏潇,等. 加减归脾汤对脾不统血型 ITP 小鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2002,24(4):52-53.
- [47] 范颖. 紫癜颗粒对 ITP 模型小鼠免疫调控的机理研究[D]. 北京:北京中医药大学,2003.
- [48] 孙江波,马骥,张玲玲. 紫癜颗粒对 ITP 模型小鼠脾脏淋巴细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(6):752-753.
- [49] 乔铁,范颖,林庶茹,等. 紫癜颗粒对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血白介素-11、转化生长因子 β_1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(8):117-119.
- [50] 乔铁,范颖,马骥. 紫癜颗粒对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠骨髓髓细胞白介素-6 及其蛋白表达的影响[J]. 陕西中医学院学报,2010,33(6):59-60.
- [51] 崔庆荣,初杰,范颖,等. 紫癜康颗粒对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血小板、TPO 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(12):26-28.
- [52] 孙凤,韩晶,郭春兰,等. 紫茜胶囊对原发性血小板减少性紫癜鼠外周血的影响研究[J]. 中医药信息,2006,23(1):61-62.
- [53] 王景,郭春兰,孙凤. 紫茜胶囊对 ITP 模型小鼠外周血小板相关抗体的影响[J]. 中医药信息,2006,23(5):70-72.
- [53] 郭春兰,孙凤,王景. 紫茜胶囊对 ITP 模型小鼠外周血细胞因子 IL-2 及其受体的影响[J]. 中医药信息,2008,23(5):58-59.
- [55] 秦克力,张飞宇. 紫癜圣愈散降低 ITP 模型鼠外周血 IL-6 水平的研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(2):292-293.
- [56] 秦克力,赵伟. 紫癜圣愈散降低 ITP 模型鼠外周血 Bcl-2 水平的研究[J]. 四川中医,2009,27(3):14-16.
- [57] 武君. 紫癜圣愈散对 C1TP 模型小鼠外周血共刺激分子 CD86 影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2008.
- [58] 吴晓勇. 探讨益髓颗粒对免疫性血小板减少性紫癜动物模型的免疫网络调控机制[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [59] 王纛,夏卫军. 加味小柴胡颗粒及其组方对 ITP 模型小鼠免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志,2008,24(2):131-134.

- [60] 王纓,夏卫军. 原发性血小板减少性紫癜模型小鼠血浆内皮素水平与加味小柴胡颗粒及其组方的干预[J]. 中国组织工程与临床康复, 2007, 11(33): 6597-6599.
- [61] 唐志宇,陈志雄,于天启. 疏风凉血补肾方对ITP模型小鼠免疫调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 279-282.
- [62] 何昊,孙艳平,郑蕾,等. 健脾益气摄血方对ITP模型小鼠外周血象的影响[J]. 中医药学报, 2015, 43(6): 22-24.
- [63] 卢晓南,彭文虎,徐国良,等. 肿节风总黄酮对免疫性血小板减少大鼠骨髓细胞微环境的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 66-69.
- [64] 李斌,刘铮,杨姣,等. 牛蒡子苷元对免疫性血小板减少模型的药效及机理[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(4): 294-298.
- [65] 聂甜,蒋文明,彭素娟,等. 牛角地黄汤对ITP大鼠外周血细胞因子IL-10和TGF- β_1 的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(10): 18-23.
- [66] 郎海燕,马薇,张雅月,等. 龙丹生血颗粒对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血象与骨髓巨核细胞以及血清PAIgG水平的影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(10): 91-94.
- [67] 李健哲,徐平声,李元建. 西蒙醇提取物对家兔特发性血小板减少性紫癜白细胞介素-4和干扰素- γ 的影响[J]. 中南药学, 2009, 7(1): 2-4.
- [68] 方芳,王立国,李妍,等. 羊蹄根对原发性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血小板的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(4): 919-920.
- [69] 方芳,李艳,鞠小红,等. 羊蹄根对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(8): 2164-2166.
- [70] 王青春,王宏宇,高敬贤,等. 熊胆及其有效成分替代品对免疫性血小板减少性紫癜的治疗作用和部分机制的实验研究[J]. 现代中药研究与实践, 2015, 29(4): 16-21.

[责任编辑 张丰丰]