

凉血活血胶囊全方及拆方对 Jurkat T 淋巴细胞增殖、活化及释放细胞因子的影响

刘欣, 李萍*, 赵京霞, 王燕

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京市中医研究所病理生理室, 北京 100010)

[摘要] 目的:对比性观察银屑病有效方剂凉血活血胶囊中凉血药、解毒药及全方含药血清对模拟银屑病病理状态的 T 淋巴细胞增殖、活化及释放细胞因子的调节作用,探讨配伍的科学基础。方法:选用 Jurkat E6-1 T 淋巴细胞株为研究对象,以多克隆刺激剂佛波醇酯(phorbol 12, 13-dibutyrate, PDB)和离子霉素(ionomycin, Iono)刺激活化细胞株体外模拟银屑病的关键病理环节。根据组方规律将凉血活血胶囊方中的药物拆分为凉血药(白茅根、紫草根、茜草根、赤芍、生地)和解毒药(板蓝根、紫草根、熟大黄、羚羊角粉)两部分,采用血清药理学的方法将全方及凉血、解毒组分中药制备成含药血清作用于活化的 T 淋巴细胞。采用 CCK-8 比色法检测含药血清对活化及正常的 T 淋巴细胞增殖的影响;采用流式细胞术观察药物对 T 淋巴细胞早期活化标志分子 CD69 表达的影响;采用酶联免疫夹心法(ELISA)检测药物对 T 淋巴细胞所释放 Th1 类细胞因子含量的影响。结果:凉血活血胶囊全方及凉血、解毒组分的含药血清均可显著降低活化的 T 淋巴细胞的活性,明显抑制细胞表面活化分子 CD69 的表达,并有效下调干扰素- γ (IFN- γ), 白介素-2(IL-2), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌。组间比较发现,全方组总体药效优于各拆方组,尤其在抑制细胞活性和降低 TNF- α 分泌上表现突出。解毒组除在调节 IL-2, TNF- α 分泌上作用与凉血组相当外,其余各项药效均优于凉血组;尤其是在对细胞活性及 IFN- γ 分泌的抑制作用方面,解毒组可接近全方的作用效果。结论:凉血活血胶囊及其凉血、解毒组分均可抑制 T 淋巴细胞增殖、活化和释放细胞因子,且全方作用优于凉血、解毒拆方,提示银屑病“热”、“毒”并存,临床治疗凉血、解毒不可分割。

[关键词] 凉血活血胶囊;凉血解毒治则;T 细胞活化;血清药理学;银屑病

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0198-05

Effects of Lingxue Huoxue Capsule on Jurkat T Lymphocytes Proliferation, Activation and Cytokine Production

LIU Xin, LI Ping*, ZHAO Jing-xia, WANG Yan

(Department of Pathophysiology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Capital Medical University, Beijing Institute of TCM, Beijing 100010, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Lingxue Huoxue capsule complete ingredients (LC) and its Liangxue (LX) and Jiedu (JD) components on proliferation, activation and cytokine production of activated T lymphocytes, which simulate the key pathological aspects of psoriasis *in vitro*, under the guidance of therapeutic ‘cooling blood and detoxification’. To investigate the scientific basis of TCM therapeutic principles. **Method:** Jurkat T cell lines were stimulated with phorbol 12, 13-dibutyrate (PDB) and ionomycin (Iono) *in vitro* to simulate the key pathological aspects of psoriasis. Lingxue Huoxue capsule complete ingredients were divided into LX and JD groups. Serum pharmacological method was used for the experiments. The CCK-8 assay was used for T cell proliferation, flow cytometry was adapted to CD69 expression, and the level of cytokines was measured by

[收稿日期] 20111125(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772813);北京市中医药管理局青年基金项目(QN2008-13)

[第一作者] 刘欣, 硕士, 助理研究员, 从事中医药免疫调节的机制研究, Tel:010-52176668, E-mail: HYPERLINK “mailto:lolitaleeya@yahoo.com.cn” lolitaleeya@yahoo.com.cn

[通讯作者] *李萍, 博士, 研究员, 从事中医药治疗皮外科疾病的病理生理研究, Tel:010-52176679, E-mail: HYPERLINK “mailto:liping411@yahoo.com.cn” liping411@yahoo.com.cn

enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) in this study. **Result:** LC and its LX and JD components significantly inhibited the T lymphocyte activities and obviously inhibited CD69 expression, decreased the level of IFN- γ , IL-2 and TNF- α . Among the three groups, LC group was the superior, particularly in cells activities and TNF- α production. The inhibition of JD group was stronger than LX group's, except for the secretions of IL-2 and TNF- α . In addition, the immunosuppression of JD group was close to the effects of LC especially on T cells activities and the level of IFN- γ . **Conclusion:** LC and its LX and JD components can inhibit proliferation, activation and cytokine production of T lymphocytes, as well as, the effects of the complete prescription of LXHX is superior among the three groups. This suggests that 'heat and toxin coexist in blood' which is the key point of the pathogenic mechanisms in psoriasis, and cooling blood and detoxification cannot be separated in clinical treatments.

[**Key words**] Lingxue Huoxue capsule; TCM therapeutic of cooling blood and detoxification; T lymphocyte activation; serum pharmacology; psoriasis

银屑病俗称“牛皮癣”,中医学称之为“白疔”,是一种在遗传易感性和环境因素共同作用下,主要由 T 细胞介导,多种免疫细胞共同参与的免疫紊乱性疾病。T 淋巴细胞的异常活化与浸润引起角质形成细胞过度增生、新生血管形成、血管通透性增加,从而表现出鳞屑、红斑、筛状出血等典型的银屑病临床症状。所以,异常活化的 T 淋巴细胞及其释放的细胞因子是银屑病发病的中心环节,是触发其病理改变的始动因素。银屑病的中医临床治疗以凉血解毒为法,凉血活血胶囊是其代表方,在临床上有良好的疗效^[1-5]。为进一步探讨银屑病病机“血热”、“热毒”的关系,本研究采用血清药理学的方法,分别观察凉血活血胶囊全方及凉血、解毒组分对 T 淋巴细胞增殖、活化及释放细胞因子的影响,揭示银屑病的病机及中药治疗银屑病的主要作用环节。

1 材料

1.1 细胞 Jurkat E6-1 T 淋巴细胞株:购自中国医学科学院基础医学研究所协和细胞资源中心。

1.2 药物与试剂

1.2.1 凉血活血胶囊及其拆方药材 凉血活血胶囊为北京中医医院的院内制剂,批准文号:Z20050004。本实验所用凉血活血胶囊全方及其拆方均由北京中医医院药剂科严格按照国家院内制剂审批文件及药典中的胶囊剂制备工艺及药检标准煮提、除杂、浓缩、干燥成药物干粉,溶于蒸馏水中制成混悬液用于实验。各组药物干粉得出率均不小于 36%。

凉血活血胶囊主要由白茅根、板蓝根、紫草根、茜草根、生地黄、赤芍、熟地黄、羚羊角粉组成,按凉血解毒治则拆分为:凉血类药物(白茅根、茜草根、紫草根、赤芍、生地黄),占全方药量的 68%、解毒类

药物(板蓝根、紫草根、熟地黄、羚羊角粉),占全方药量的 44%。

1.2.2 试剂 RPMI-1640 细胞培养基(购自美国 GIBCO 公司, Lot 07964),胎牛血清(FBS,购自美国 PAA 公司, Lot A15108-2381),佛波醇酯(PDB)和 ionomycin(美国 Sigma 公司),CCK-8 检测试剂盒(日本同仁化学研究所, Lot No. JG659),anti-CD69-PE(美国 BD 公司, Lot 341652),白介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) Instant ELISA 检测试剂盒(美国 Bender 公司)。

1.3 动物 SPF 级雄性 Wistar 大鼠,体重(220 \pm 10)g,购自中国医学科学院实验动物中心,许可证编号 SCXK(京)2009-0007。

1.4 仪器 超净工作台(哈东联 中国),MCO-20AIC 型 CO₂ 培养箱(SANYO 日本),酶标仪(Multiskanspectrum Thermo 公司,美国),IMT 倒置显微镜(Olympus 日本),-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱(Thermo 公司,美国),流式细胞仪(FACSCalibur, BD 公司,美国),微量移液器(Gilson, 法国);2-16k 离心机(Sigma 公司,美国)。

2 方法

2.1 含药血清的制备 凉血活血胶囊全方按成人每日服用的常规剂量(按生药量计,下同,0.1 g \cdot kg⁻¹)折算成大鼠每日用量(0.7 g \cdot kg⁻¹)。拆方药按在全方中所占比例分别折算成大鼠每日用量,凉血药为 0.48 g \cdot kg⁻¹,解毒药为 0.31 g \cdot kg⁻¹。

将大鼠按数字表法随机分成 4 组:全方组、凉血组、解毒组、空白组,每组 10 只。各给药组动物每天早、晚给药 2 次,每次 2 mL,连续给药 4 d,于第 5 日早上给药后 1~2 h(灌药前禁食不禁水 12 h)腹主动脉取血,将全血静置 2 h 后,3 000 r \cdot min⁻¹离心 10

min, 无菌分离血清。

空白对照组动物每天早晚给同等剂量的蒸馏水 2 次, 每次 2 mL, 连续给水 4 d, 于第 5 日早上给水后 1~2 h, 腹主动脉取血, 无菌分离血清。

将每组 10 只大鼠的血清混匀, 56 °C 水浴灭活 30 min, -80 °C 冰箱保存, 临用前再次灭活 5 min。

2.2 细胞分组 对照组: Jurkat T 淋巴细胞 + 空白鼠血清; 模型组: Jurkat T 淋巴细胞 + 空白鼠血清 + PDB + Iono; 凉血活血胶囊全方组: Jurkat T 淋巴细胞 + 全方含药鼠血清 + PDB + Iono; 凉血组: Jurkat T 淋巴细胞 + 凉血组含药鼠血清 + PDB + Iono; 解毒组: Jurkat T 淋巴细胞 + 解毒组含药鼠血清 + PDB + Iono。

2.3 10% 含药血清对 T 淋巴细胞活性的影响 采用 CCK-8 比色法。以不完全 RPMI-1640 将 T 淋巴细胞密度调至 1×10^5 个/mL 接种于 96 孔培养板中, 每孔 90 μ L; 分别加入含药或空白鼠血清, 每孔 10 μ L, 预孵育 3 h 后, 加入终浓度分别为 2×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 PDB 和 5×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 Iono 刺激活化细胞, 保持培养物总体积 100 μ L, 37 °C 5% CO₂ 培养至 48 h。检测前 4 h, 每孔加入 CCK-8 20 μ L, 酶标仪 450 nm 波长处检测吸光度(A)。实验重复 3 次, 每次设 6 个复孔。

2.4 10% 含药血清对 T 淋巴细胞早期活化标志 CD69 表达的影响 采用流式细胞术检测。以不完全 RPMI-1640 调整细胞密度至 2×10^5 个/mL, 接种于 12 孔板中, 每孔 1.35 mL; 分别加入含药或空白鼠血清, 每孔 150 μ L, 预孵育 3 h, 加入终浓度分别为 2×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 PDB 和 5×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 Iono 刺激活化细胞, 保持培养物总体积 1.5 mL, 37 °C 5% CO₂ 继续培养 21 h; 离心收集细胞, 每组加入 10 μ L 质量浓度为 50 mg·L⁻¹ 的 anti-CD69-PE 抗体, 混匀后 4 °C 冰箱避光孵育 30~40 min; 洗去多余的荧光抗体, 以 300 μ L PBS 重悬细胞, 流式细胞仪检测 CD69 阳性表达的细胞率。实验重复 3 次, 每次设 2 个复孔。

2.5 10% 含药血清对 T 淋巴细胞分泌 Th1 类细胞因子的影响 采用 ELISA 法检测。以不完全 RPMI-1640 调整细胞密度至 1×10^6 个/mL, 加入 12 孔板中, 每孔 900 μ L; 分别加入含药或空白鼠血清, 每孔 100 μ L, 预孵育 3h, 再加入终浓度分别为 2×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 PDB 和 5×10^{-7} mol·L⁻¹ 的 Iono 刺激活化细胞, 保持培养物总体积 1 mL, 37 °C 5% CO₂ 培养 48 h; 2 000 r·min⁻¹ 离心收集细胞上清液, 储于

-80 °C 冰箱用以检测细胞因子含量。实验重复 3 次, 每次设 2 个复孔。ELISA 操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2.6 药物浓度折算方法 含药血清中的生药量相当于每日动物的灌胃剂量/体外培养体系中血清的稀释倍数^[6]。

2.7 统计学方法 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 SPSS 15.0 统计软件分析, 采用单因素方差分析进行处理。P < 0.05 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对活化的 T 淋巴细胞活性的影响 PDB 和 Iono 活化后的 T 细胞活性比对照组细胞提高 50.48%, 细胞模型活化成功; 全方、凉血及解毒组含药血清均可抑制活化的淋巴细胞增殖, 其中全方和解毒组中药可使细胞活性降至未活化水平, 凉血组的细胞活性虽受到抑制但仍高于对照组细胞 (P < 0.05); 全方的抑制作用最为显著, 其次为解毒组中药血清, 两组间未表现出统计学差异; 凉血组的抑制率最低与全方组与解毒组间存在差异 (P < 0.05), 见表 1。

表 1 10% 凉血活血胶囊全方及拆方含药血清对活化的 T 淋巴细胞活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	药物终浓度 /g·kg ⁻¹	A	抑制率/%
对照	-	1.240 ± 0.029 ²⁾	-
模型	-	1.866 ± 0.0386 ⁴⁾	-
全方	0.070	1.288 ± 0.063 ²⁾	30.98
凉血	0.048	1.430 ± 0.058 ^{1,3,5,6)}	23.37
解毒	0.031	1.309 ± 0.131 ²⁾	29.85

注: 与模型组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与对照组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01; 与全方组比较⁵⁾ P < 0.05; 与解毒组比较⁶⁾ P < 0.05 (表 2~3 同)。

3.2 对活化的 T 细胞早期活化标志 CD69 表达的影响 PDB 和 Iono 活化后的 T 细胞大量表达 CD69, 绝大部分细胞已处于活化状态。各组含药血清均可显著抑制 CD69 的表达, 但均高于未活化水平 (P < 0.01), 细胞仍处于较高的活化状态。3 个含药血清组中以全方的抑制率最高, 明显优于凉血组, 而与解毒组间接接近。单独比较凉血组与解毒组, 解毒组对 CD69 表达的抑制作用略强于凉血组 (两组间 P < 0.05)。见表 2。

3.3 对活化的 T 淋巴细胞分泌 INF- γ 的影响 PDB 和 Iono 联合活化的 T 淋巴细胞分泌 INF- γ 的水平可较未活化细胞提高近 800%, 表明静息状态

表 2 10%凉血活血胶囊全方及拆方含药血清对 T 细胞活化标志 CD69 表达的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	药物终浓度 /g·kg ⁻¹	CD69 表达率 /%	抑制率 /%
对照	-	24.26 ± 1.49 ²⁾	-
模型	-	81.69 ± 2.15 ⁴⁾	-
全方	0.070	47.91 ± 7.76 ^{2,4)}	41.35
凉血	0.048	54.66 ± 3.85 ^{2,4,5,6)}	33.09
解毒	0.031	50.62 ± 1.38 ^{2,4)}	38.03

的 T 淋巴细胞低水平分泌 INF- γ , 一旦激活则大量释放。凉血活血胶囊全方及凉血、解毒拆方含药血清均可使 T 淋巴细胞分泌 INF- γ 的水平大幅下降, 分别比模型组降低 66.92%、47.82% 及 62.90%, 平均降幅达 50%, 具明显统计学差异, 但仍均高于静息水平。单独比较全方、凉血及解毒 3 个药物组间 INF- γ 含量, 全方组和解毒组的细胞因子含量明显低于凉血组; 全方组略低于解毒组, 但不具有统计学差异。见表 3。

3.4 对活化的 T 淋巴细胞分泌 IL-2 的影响 PDB

和 Iono 活化的 T 淋巴细胞分泌 IL-2 的水平较活化前提高 430%; 3 个含药血清组的 IL-2 含量均明显低于模型组, 分别减少 68.60%、60.87% 和 66.22%, 但仍比对照组的细胞因子含量高, 说明全方、凉血、解毒组药物均可显著抑制 T 淋巴细胞分泌 IL-2, 但其药效作用不足以使细胞恢复至活化前水平。比较全方、解毒组与凉血组间 IL-2 的分泌水平, 全方组的 IL-2 含量明显低于凉血组, 略低于解毒组但不具统计学差异; 凉血、解毒两组间亦未发现统计学差异。见表 3。

3.5 对活化的 T 淋巴细胞分泌 TNF- α 的影响 PDB + Iono 活化后 T 淋巴细胞分泌 TNF- α 明显增多, 是对照组的 140%。凉血活血胶囊全方、凉血、解毒组含药血清均对 TNF- α 具有一定下调作用, 其降幅分别为 43.36%、20.09% 和 21.51%; 其中只有全方组可将 TNF- α 的含量降至未活化水平。对 3 个含药血清组进行组间比较发现, 全方的抑制作用明显优于拆方各组; 凉血、解毒两拆方组间无明显差异。见表 3。

表 3 10%凉血活血胶囊全方及拆方含药血清对活化的 T 淋巴细胞分泌 INF- γ 、IL-2 和 TNF- α 的影响($\bar{x} \pm s, n=6$) ng·L⁻¹

组别	药物终浓度/mg·kg ⁻¹	INF- γ	IL-2	TNF- α
对照	-	4.17 ± 0.56 ²⁾	15.28 ± 0.80 ²⁾	15.06 ± 0.50 ²⁾
模型	-	37.39 ± 1.35 ⁴⁾	81.03 ± 1.65 ⁴⁾	31.80 ± 0.90 ⁴⁾
全方	0.070	12.37 ± 1.74 ^{2,4)}	25.44 ± 0.45 ^{2,4)}	18.01 ± 1.26 ^{2,5)}
凉血	0.048	19.51 ± 0.46 ^{2,4,5,6)}	31.71 ± 3.90 ^{2,4,5)}	25.41 ± 1.51 ^{1,3,5)}
解毒	0.031	13.87 ± 0.83 ^{2,4)}	27.37 ± 0.72 ^{2,4)}	24.96 ± 2.97 ^{2,3,5)}

4 讨论

传统中医药治疗银屑病有着悠久的历史 and 较大的优势。尤其在北京地区形成了中医皮外科的优势学科, 众多名老中医在治疗银屑病研究方面有独到的认识和突出的疗效。赵炳南^[7]提出“内有蕴热、郁于血分”是银屑病的基本病机, 认为银屑病多因情志内伤, 气滞化火, 毒热郁于营血, 或因脾胃失和, 气机不畅, 郁久化热, 复受风热毒邪而发病。朱仁康^[8]也认为血分有热是该病的主因。金起凤、张作舟、张志礼^[9-10]等认为银屑病的病因病机核心是“血热毒盛”, 毒热相搏, 脉络不通所致, 提出“毒邪”也是银屑病的重要发病因素。由此可见, 虽然各位老专家的学术渊源不同, 但都提出了“从血论治”的观点^[11], 尤其对该病的进行期都认识到血热病机的突出地位^[12]。赵炳南、金起凤、朱仁康三老治疗银屑

病进行期均以清热解毒, 凉血活血为基本法则^[11]。在用药规律上, 常使用的药物有: 生地黄、土茯苓、生槐花、紫草、赤芍、白藜皮等^[11]。通过对张志礼教授数千张治疗银屑病的临床经验处方收集整理, 我们发现使用最多的也是凉血解毒类药, 按药物在处方中使用频率高低统计, 使用次数较多(90%以上)的药物是紫草根、茜草根、板蓝根、大青叶、土茯苓、槐花、玄参、北豆根^[13]。并且, 目前广泛应用于临床治疗银屑病的有效中成药“复方青黛丸”以及由施今墨老先生的经验方衍化而来的“皮肤病血毒丸”均是以清热解毒凉血类药为主。由此可见, 针对“热”“毒”的治疗是治疗寻常型银屑病的主要方法。这也提示了“热”“毒”在银屑病发病过程中的重要作用。

为进一步探索“热”“毒”在本病中的作用, 本

研究将首都医科大学附属北京中医医院治疗银屑病的院内制剂凉血活血胶囊根据“凉血解毒”治则拆分为凉血组分(白茅根、紫草根、茜草根、赤芍、生地)和解毒组分(板蓝根、紫草根、熟大黄、羚羊角粉),旨在对比性观察全方药物与凉血组分、解毒组分药物对 T 淋巴细胞活化的影响。实验结果显示,经 PDB 和 Ionomycin 刺激后 T 淋巴细胞的活性明显提高,其增殖率较对照组可提高 50% 以上,说明细胞活化模型复制成功。10% 的凉血、解毒拆方含药血清均可显著抑制活化的 T 淋巴细胞的活性,使细胞的增殖能力下降。其中,各组凉血活血胶囊含药血清均可使细胞活性降至正常水平,但组间比较无药效差异。拆方后的解毒组含药血清也可将细胞活性降至正常水平,与全方组作用相当;而凉血组含药血清的抑制作用较弱,未能使细胞活性恢复至正常水平。

CD69 是 T 细胞活化的早期标志,同时也是 T 细胞增殖的一个共刺激信号。实验结果显示,经 PDB 和 Ionomycin 联合活化 24 h, T 淋巴细胞表面大量表达 CD69(其表达率高达 80% ~ 90%),呈高活化状态。凉血、解毒两拆方组含药血清也均可显著抑制 CD69 的表达,且解毒组作用优于凉血组,与全方作用相当。

INF- γ , IL-2 和 TNF- α 等 Th1 类细胞因子与银屑病的发生发展具有密切关系。活化的 T 细胞通过自分泌及旁分泌作用大量释放上述因子,这些细胞因子在银屑病所涉及的抗原提呈细胞(如:巨噬细胞、朗罕氏细胞)、T 淋巴细胞、角质形成细胞、血管内皮细胞间起到联络枢纽的作用,介导着持续不断并逐步放大的炎症反应,这正是银屑病难以治愈的症结所在^[14-15]。我们的实验结果显示,凉血活血胶囊凉血、解毒组分的含药血清均可有效抑制 T 淋巴细胞分泌 INF- γ , IL-2 和 TNF- α , 阻断炎症因子网络的级联放大效应。其中,解毒组分对 INF- γ 的释放具有显著降低作用,其功效与全方组相当,远胜于凉血组分。

综上所述,本研究结果表明中药复方的组成配伍具有一定的科学性,拆分之后的各个组分虽然还可以在在一定程度上抑制免疫炎症的发生发展,但其总体功效远不及凉血解毒联合用药的中药复方。单独比较凉血组分与解毒组分的药效作用,解毒组中药在抑制细胞增殖、活化、分泌细胞因子各环节均

比凉血中药有更为突出的表现。本研究通过对凉血解毒类中药复方治疗银屑病的具体作用环节的探讨,提示银屑病血热证“热”、“毒”并存,临床治疗凉血、解毒不可分割。

[参考文献]

- [1] 周冬梅,王萍,姜春燕,等. 从血论治寻常型银屑病的临床疗效观察[J]. 北京中医药,2009,28(6):435.
- [2] 刘欣,李萍,赵京霞,等. 凉血解毒方对 Jurkat E6-1 T 淋巴细胞活化的调控作用研究[J]. 首都医科大学学报,2009,30(4):418.
- [3] 王丽华,张蕾,刘志勇,等. 凉血解毒汤对血热型银屑病患者血清 TNF- α , IL-6 的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(12):2583.
- [4] 赵京霞,李萍,刘欣,等. 理血解毒类方对寻常型银屑病患者外周血管内皮生长因子水平的影响[J]. 首都医科大学学报,2009,30(4):423.
- [5] 张蕾,刘欣,王丽华,等. 理血方剂对不同证型银屑病患者血清 γ 干扰素、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中医杂志,2010,51(12):1083,1092.
- [6] 赵保胜,霍海如,李兰芳,等. 桂枝汤对小鼠巨噬细胞分泌细胞因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(10):23.
- [7] 北京中医医院. 赵炳南临床经验集[M]. 北京:人民卫生出版社,1975:211.
- [8] 中医研究院广安门医院. 朱仁康临床经验集[M]. 北京:人民卫生出版社,1979:153.
- [9] 金起凤,周德英. 中华皮肤病学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:228.
- [10] 张志礼. 张志礼皮肤病临床经验辑要[M]. 北京:中国医药科技出版社,2001:116.
- [11] 姜春燕,邓丙戌,陈凯,等. 从血论治“白疔”[J]. 中医杂志,2005,46(增刊):157.
- [12] 王莒生,张苍,姜春燕,等. 20 世纪北京中医名家银屑病辨证思路演变文献初探[J]. 北京中医,2006,25(10):590.
- [13] 王莒生,王萍,邓丙戌,等. 张志礼治疗银屑病的用药特点及常用对药配伍[J]. 中华中医药杂志,2006,21(10):600.
- [14] 李俊琴. 银屑病 T 细胞活化的再认识[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2008,24(8):628.
- [15] 李涛,李洪梅,李小芹,等. 银屑平颗粒对豚鼠银屑病动物模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(16):137.

[责任编辑 聂淑琴]