

新风胶囊治疗 58 例干燥综合征疗效观察

朱福兵¹ 刘健² 方利¹ 章平衡¹ 谈冰¹

摘要 目的 观察新风胶囊(Xinfeng Capsule, XFC)治疗干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)临床疗效及其对凝血参数、外周血细胞因子、NF-κB 信号通路蛋白的影响。**方法** 将 58 例 SS 患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,每组各 29 例。治疗组予 XFC 治疗(每日 3 次,每次 3 粒,3 个月为 1 个疗程,连服 1 个疗程);对照组予硫酸羟氯喹(HCQ)治疗(每次 0.2 g,每天 2 次,疗程同治疗组)。另选 20 名健康者作为健康组。采用全自动凝血仪测定两组治疗前后及健康组凝血参数(APTT、PT、FIB、TT、D-D);采用 ELISA 检测外周血细胞因子(IL-1β、TNF-α、IL-10)及 NF-κB 信号通路蛋白(P65、P50、IκBα)表达量;采用魏氏法测定 ESR,全自动生化分析仪测定 hs-CRP。**结果** SS 患者凝血参数异常 44 例,占受检总数的 75.9%;与健康组比较,患者组 D-D、FIB、IL-1β、TNF-α、P50、P65、IκBα 及 hs-CRP、ESR 水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),IL-10 水平降低($P < 0.01$);相关性分析结果显示,凝血参数与细胞因子、NF-κB 信号转导通路及炎症指标明显相关($P < 0.01$, $P < 0.05$);药物干预后,治疗组和对照组凝血参数和实验室指标均有部分改善,两组有效率、总有效率分别为 59%、86%和 38%、72%,差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组在降低 FIB、D-D、P50、P65、ESR、hs-CRP 水平,下调 TNF-α、IL-1β,上调 IL-10 表达方面明显优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** SS 患者存在高凝状态,且与细胞因子、NF-κB 信号通路的异常活化有关。XFC 能有效改善 SS 患者高凝状态,其机制可能与 XFC 抑制细胞因子、NF-κB 信号通路有关。

关键词 干燥综合征;高凝状态;细胞因子;NF-κB 信号通路;凝血/纤溶系统;新风胶囊

Efficacy Observation of Xinfeng Capsule for Treating 58 Cases of Sjögren's Syndrome ZHU Fu-bing¹, LIU Jian², FANG Li¹, ZHANG Ping-heng¹, and TAN Bing¹ 1 Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038); 2 Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of Xinfeng Capsule (XFC) in treating Sjögren's syndrome (SS) and its effect on coagulation parameters, peripheral blood cytokines, and NF-kappa B signaling pathway protein. **Methods** Totally 58 SS patients were assigned to the treatment group and the control group according to random digit table, 29 cases in each group. Patients in the treatment group took XFC, 3 pills each time, 3 times per day. Those in the control group took Hydroxychloroquine (HCQ) Sulfate, 0.1 g per tablet, 2 tablets each time, twice per day. Three months consisted of one therapeutic course and one course for all. Another 20 healthy subjects were recruited as a normal control group. Coagulation parameters (APTT, PT, FIB, TT, D-D) were detected using automatic coagulation analyzer in the two groups before and after treatment as well as in the healthy control group. The expressions of peripheral blood cytokines (IL-1β, TNF-α, IL-10) and NF-κB signaling pathway proteins (P65, P50, IκBα) were detected before and after treatment using ELISA. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) was determined using Westergren method before and after treatment. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level was determined using automatic biochemical analyzer before and after treatment. **Results**

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173211/H2708);国家科技支撑计划(No.2012BA126B02);国家中医药重点学科中医痹病学建设项目(No.国中医药发[2009]30号);国家临床重点专科中医风湿病科建设项目(No.财社[2013]239号);安徽省重点实验室建设项目(No.1306c083035);安徽省科技攻关项目(No.1301042211)

作者单位:1.安徽中医药大学研究生部(合肥 230038);2.安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科(合肥 230031)

通讯作者:刘健, Tel: 13955109537, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1323

Totally 44 SS patients had abnormal coagulation parameters, accounting for 75.9% of the total. Compared with the healthy control group, the levels of D-D, FIB, IL-1 β , TNF- α , P50, P65, I κ B α , hs-CRP, and ESR increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the IL-10 level decreased in SS patient groups ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that coagulation parameters were significantly correlated with cytokines, NF- κ B signal transduction pathway, and inflammation indices ($P < 0.01$, $P < 0.05$). After drug intervention blood coagulation parameters and laboratory indices were partially improved in the two groups. The effective rate and the total effective rate were 59% and 86% in the treatment group, obviously higher than those of the control group with statistical difference (38% and 72%; $P < 0.05$). Besides, the treatment group was superior to the control group in reducing the levels of FIB, D-D, P50, P65, ESR, and hs-CRP, down-regulating levels of TNF- α and IL-1 β , as well as up-regulating the expression of IL-10 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusions There is a hypercoagulable state in SS patients, which is related to abnormal activation of cytokines/NF-kappa B signaling pathway. XFC could effectively improve the hypercoagulable state of SS patients. Its mechanism might be related to inhibiting cytokines/NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS Sjögren's syndrome; hypercoagulable state; cytokine; NF- κ B signaling pathway; coagulation/fibrinolytic system; Xinfeng Capsule

干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 是一种女性多见的以泪腺、涎腺等外分泌腺病变为主要特征的弥漫性结缔组织病,常会引起血液系统受累^[1]。前期研究表明,SS 患者普遍存在血液高凝状态,且与核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路异常活化关系密切:SS 患者在 NF- κ B 信号通路的异常活化,进而上调多种血管内皮黏附分子、趋化因子的表达,介导白细胞、血小板与血管内皮细胞结合,阻塞血管。同时,又能刺激 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子表达增加,进一步活化 NF- κ B 转导通路,引起炎症瀑布反应,形成复杂的炎症-细胞因子-凝血网络,造成血管内皮细胞以及组织细胞的持续损伤,导致凝血系统紊乱,形成高凝状态^[1]。SS 属于中医学“痹证”、“燥痹”范畴,中医学认为脾气亏虚为其本,痰瘀互结为其标,瘀血痹阻贯穿疾病的始终^[2],而临床观察亦证实血瘀证是 SS 的常见证型之一^[3]。目前,血瘀证实质是中西医结合研究的热点,研究领域涉及诸多方面,SS 免疫学、血液流变学、炎症损伤等的异常使血液流动缓慢而呈高凝状态,与中医血瘀证概念一致^[4]。对于 SS 及其高凝状态的治疗,现代医学尚缺乏特异性手段,本课题组依据“从脾治痹”理论,提出健脾化湿通络的治疗原则,并创制中药复方制剂新风胶囊 (Xinfeng Capsule, XFC),临床上用于多种自身免疫性疾病的治疗,疗效确切。本研究通过观察 SS 患者凝血参数、细胞因子/NF- κ B 信号通路的变化及凝血参数变化与细胞因子/NF- κ B 相关通路指标进行相关性分析,并采用随机对照的方法对 XFC 和硫酸羟氯喹 (HCQ) 治疗 SS 的临床疗效、凝血指标、外周血细胞因子、NF- κ B 信号通路相关蛋白及实验室指标

的影响进行观察,初步探讨 XFC 改善 SS 高凝状态的机制。

资料与方法

1 诊断及中医辨证分型标准 SS 诊断标准参照 2010 年中华医学会风湿病学分会制订的 SS 诊断标准^[5]。中医辨证分型标准参照《中药新药临床指导原则》气虚血瘀证辨证标准^[6],主症:口眼干燥,疲倦乏力,气短懒言,动则加重;次症:口唇或爪甲紫暗,舌质暗或有瘀点瘀斑,舌下静脉迂曲、怒张、色紫暗,脉沉弱或涩。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断及辨证分型标准;年龄 30~80 岁;签署知情同意书。排除标准:合并心血管、肺、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病;发病早于 SS 的淋巴瘤、获得性免疫缺陷性疾病、类肉瘤病、移植物抗宿主疾病;妊娠及哺乳期妇女;长期服用慢作用抗风湿药或激素,且在本研究前至少 1 个月内未停用,或使用非甾体抗炎药,且在本研究前至少 1 周内未停用。

3 一般资料 选择 2014 年 8 月—2015 年 4 月在安徽省中医院风湿免疫科接受治疗的 SS 患者 58 例,其中男 3 例,女 55 例,男女比例 1:18.33,年龄 31~74 岁,平均(52 \pm 18)岁;病程 3~23 年,平均病程(10 \pm 8)年。按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组男 2 例,女 27 例,男女比例 1:13.5,年龄 31~72 岁,平均(52 \pm 21)岁;病程 5~16 年,平均病程(9 \pm 5)年;对照组男 1 例,女 28 例,男女比例 1:28,年龄 33~74 岁,平均(53 \pm 24)岁;病程 3~23 年,平均病程(14 \pm 10)年,两组性别、年龄、

病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。另选择 20 名来自本院体检中心,经体检和免疫学检查排除自身免疫性疾病者作为健康组,男 2 名,女 18 名,年龄 19 ~ 54 岁,平均(30 ± 11)岁。本研究经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会批准(批号:2012AH-038-01)。

4 治疗方法 治疗组口服 XFC(组成:由薏苡仁、黄芪、蜈蚣、雷公藤组成,每粒胶囊含生药浸出物 0.5 g,安徽中医药大学第一附属医院制剂室生产,批号:20120625)3 粒,每日 3 次。对照组口服 HCQ(0.1 g/片,上海中西制药有限公司生产,批号:121130)2 片,每天 2 次,两组均连续治疗 3 个月。两组结合患者病情可加用非甾体抗炎药及其他对症药物治疗。

5 观察指标及方法

5.1 凝血常规检测 两组患者治疗前后及健康组清晨空腹静脉采血 5 mL,采用 Sysmex 公司 CA7000 全自动血凝分析仪进行测定凝血常规(APTT、PT、FIB、TT、D-D),试剂和质控品均为原装配套产品。标本测定前对仪器进行常规保养并且当日用质控品先通过测定。

5.2 外周血细胞因子、NF- κ B 信号通路蛋白检测 两组患者治疗前后及健康组空腹采集静脉血 2 mL,4 °C 至自然凝固后台式高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司, Centrifuge 5417R)3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,应用 ELISA 法(试剂盒及其配套试剂购自美国 R&D 公司)检测血清细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-10)、NF- κ B 信号通路指标(P65、P50、I κ B α)表达量。具体操作步骤按试剂盒说明书进行。在波长 450 nm 酶标仪上读取各孔的吸光度(OD 值),根据标准品的浓度及对应的 OD 值计算出标准曲线的直线回归方程,再根据样品的 OD 值在回归方程上计算出对应的浓度。

5.3 实验室指标测定 两组患者治疗前后及健康组空腹静脉采血 10 mL,采集后标本立即送往安徽中医药大学第一附属医院实验中心检测:采用魏氏法测定 ESR;采用日立 7600 型全自动生化分析仪测定 hs-CRP。

5.4 相关性分析 分析 SS 患者凝血常规参数与细胞因子 NF- κ B 通路蛋白、炎症指标的相关性。

5.5 疗效评定 疗效评定参照文献[6]。(1)临床治愈:症状全部消失,功能活动恢复正常,主要理化检查(凝血参数 APTT、PT、FIB、TT、D-D 及活动性指标 ESR、hs-CRP)指标正常。(2)显效:全部症状消除或主要症状消除,能参加正常工作和劳动,理化检查指标基本正常。(3)有效:主要症状基本消除,生活不能自理转为能够自理,或者失去工作和劳动能力为劳动和工作能力有所恢复;主要一个检查指标有所改善。(4)无效:和治疗前相比较,各方面均无进步。

5.6 不良事件观察 试验期间如实填写不良事件记录表,记录发生时间、严重程度、持续时间、采取的有效措施和转归,处理后无法消失应退出实验,并按顺序依次替补主要症状积分检测。

6 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。实验数据为连续性变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本均采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验;两组间比较采用独立样本 t 检验,各指标之间关系采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 患者组与健康组 APTT、PT、FIB、TT、D-D 比较(表 1) SS 患者凝血参数异常 44 例(75.9%)。其中参数异常率依次为 D-D、FIB、APTT、PT、TT;与健康组比较,患者组 D-D、FIB 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2 患者组与健康组细胞因子、NF- κ B 通路蛋白、炎症指标比较(表 2) 与健康组比较,患者组 IL-10 降低;IL-1 β 、TNF- α 、P50、P65、I κ B α 、hs-CRP、ESR 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3 58 例 SS 患者凝血参数变化与细胞因子、NF- κ B 通路蛋白、炎症指标的相关性分析(表 3) 相关性分析显示, FIB 与 TNF- α 、P50、P65、I κ B α 、ESR 呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$),与 IL-10 呈负相关($P < 0.05$);TT 与 TNF- α 呈负相关($P < 0.05$);D-D 与 IL-1 β 、TNF- α 、P65、ESR、hs-CRP 呈正相关($P < 0.05$, $P < 0.01$),与 IL-10 呈负相关($P < 0.01$)。

表 1 患者组与健康组 APTT、PT、FIB、TT、D-D 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)	TT(s)	D-D(mg/L)
健康	20	11.0 \pm 0.5	30 \pm 5	3.1 \pm 0.5	18.8 \pm 1.5	0.39 \pm 0.13
患者	58	11.1 \pm 0.8	31 \pm 6	3.6 \pm 0.8*	18.8 \pm 2.0	2.08 \pm 0.96**

注:与健康组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 患者组与健康组细胞因子、NF-κB 通路蛋白、炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-1β (ng/L)	TNF-α (ng/L)	IL-10 (ng/L)	P50 (ng/L)	P65 (ng/L)	IκBα (ng/L)	ESR (mm/h)	hs-CRP (mg/L)
健康	20	12.67 ± 4.03	137.06 ± 39.18	295 ± 67	505 ± 111	724 ± 282	286 ± 71	11 ± 5	1.7 ± 1.1
患者	58	21.89 ± 7.58*	230.79 ± 45.95**	149 ± 115**	657 ± 140**	1266 ± 408**	539 ± 177**	26 ± 17**	4.3 ± 3.9**

注:与健康组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 3 58 例 SS 患者凝血参数与细胞因子、NF-κB 通路蛋白、炎症指标的相关性分析 (r)

相关指标	凝血参数				
	PT	APTT	FIB	TT	D-D
IL-1β	0.026	0.074	0.215	0.080	0.296**
TNF-α	-0.034	0.100	0.324**	-0.274*	0.324**
IL-10	0.169	0.089	-0.268*	0.064	-0.337**
P50	-0.157	0.126	0.245*	-0.136	0.169
P65	0.091	0.157	0.318**	0.098	0.343**
IκBα	0.064	-0.039	0.260*	-0.061	0.114
ESR	-0.135	-0.095	0.334**	-0.177	0.361**
hs-CRP	0.061	-0.019	0.025	0.053	0.422**

注:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 两组临床疗效比较(表 4) 治疗组有效率和总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗	29	2(7)	6(21)	17(59)*	4(14)	25(86)*
对照	29	2(7)	8(28)	11(38)	8(28)	21(72)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

5 两组治疗前后凝血参数和各实验指标比较(表 5) 与本组治疗前比较,两组治疗后 FIB、D-D、IL-1β、TNF-α、P50、P65、IκBα、ESR、hs-CRP 均降低

表 5 两组治疗前后凝血参数和各实验指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

相关指标	对照组(29 例)		治疗组(29 例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PT(s)	11.2 ± 0.9	10.9 ± 0.6	11.1 ± 0.7	10.9 ± 0.5
APTT(s)	31.0 ± 6.0	31.0 ± 5.0	30.0 ± 5.0	30.0 ± 4.0
FIB(g/L)	3.5 ± 0.9	3.1 ± 0.6*	3.8 ± 0.8	2.9 ± 0.4* [△]
TT(s)	19.3 ± 2.4	18.9 ± 1.1	18.4 ± 1.4	18.3 ± 1.0
D-D(mg/L)	2.1 ± 0.9	0.5 ± 0.3**	1.9 ± 1.0	0.4 ± 0.2** [△]
IL-1β (ng/L)	21.0 ± 8.0	16.0 ± 5.0*	23.0 ± 7.0	18.0 ± 4.0*
TNF-α (ng/L)	227.0 ± 52.0	184.0 ± 43.0**	234.0 ± 39.0	163.0 ± 33.0** [△]
IL-10 (ng/L)	140.0 ± 37.0	151.0 ± 43.0	158.0 ± 42.0	190.0 ± 42.0** [△]
P50 (ng/L)	648.0 ± 167.0	559.0 ± 105.0**	666.0 ± 109.0	491.0 ± 99.0** [△]
P65 (ng/L)	1 305.0 ± 471.0	1 131.0 ± 304.0**	1 226.0 ± 337.0	936.0 ± 268.0** [△]
IκBα (ng/L)	543.0 ± 197.0	494.0 ± 167.0*	535.0 ± 158.0	484.0 ± 127.0*
ESR (mm/h)	26.0 ± 21.0	21.0 ± 9.0* [△]	27.0 ± 12.0	16.0 ± 5.0** [△]
hs-CRP (mg/L)	4.4 ± 4.4	2.2 ± 1.7**	4.2 ± 3.3	1.4 ± 1.1** [△]

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$

($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组治疗后 FIB 及 D-D、TNF-α、ESR、hs-CRP 降低,IL-10 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

6 两组不良事件观察 两组治疗期间,仅治疗组有 1 例出现胃脘部嘈杂不适、恶心欲呕症状,无腹胀腹痛、腹部压痛及反跳痛等症,对症处理后症状很快消失。

讨 论

中医学尚无与 SS 完全相对应的病名,根据其临床表现,当属于中医学“燥(毒)证”、“燥痹”、“痹证”等范畴,SS 基本病因病机是多因素作用下脏腑功能失调,导致机体津液绝对或相对不足,其中脾气亏虚是 SS 的发病基础,而瘀血是病机的关键所在,贯穿于本病始终^[7,8]。脾气亏虚,化源匮乏,脉道不充,血流滞缓;脾气亏虚,运化失职,聚为痰饮,阻碍气机;脾气亏虚,统摄无权,血行乖张,溢于脉外;脾气亏虚,中焦虚寒,温煦不及,血行迟缓,最终导致高凝状态的形成。现代医学认为,SS 的病理基础是血管炎,凝血/纤溶系统可受累及^[1,9],从而表现为凝血功能障碍,血液呈一种高凝状态,与中医学“血瘀”概念相似。

凝血功能异常被认为是中医学血瘀证的本质表现^[10],虽然有关 SS 高凝状态形成的研究才刚刚起步,但其他类似的结缔组织病^[11,12],如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等已被证实存在凝血纤溶指标的异常。本研究对 58 例 SS 患者凝血参数 (APTT、PT、TT、FIB、D-D) 进行统计分析,发现凝血参数异常者 44 例,占受检总数的 75.9%,其中 FIB、D-D 较对照组升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示凝血纤溶系统失衡所表现的高凝状态可能是 SS 的临床特征之一,这与本研究前期研究^[1]一致。

然而,SS 高凝状态形成机制并不明确,研究证实,炎症反应与凝血功能的关系密切,彼此互为因果^[13],而细胞因子在其中起着桥梁作用,如 IL-1 β 可作为血小板异常介质,可加快血栓发展^[14],TNF- α 能诱导组织因子的表达促进血栓形成^[15]。本研究发现 SS 患者存在 Th 细胞的失衡以及 NF- κ B 信号通路的异常活化,与国内外研究一致^[16,17]。且凝血参数与细胞因子、NF- κ B 信号转导通路及炎症指标呈明显相关,表明 NF- κ B 信号通路的异常活化可能是 SS 高凝状态形成的潜在机制之一,活化的 NF- κ B 一方面可引起血管内皮细胞的紊乱,另一方面又会引起炎症瀑布反应,形成复杂的炎症—细胞因子—凝血网络,造成血管内皮细胞以及组织细胞的持续损伤,导致凝血系统紊乱,形成高凝状态。

药物干预后,SS 患者凝血参数及相关实验室指标均有所改善,且治疗组疗效明显优于对照组。XFC 主要由君药黄芪、薏苡仁及臣药蜈蚣、雷公藤四味组成。其中黄芪具有直接或间接改善血液高黏、高凝状态^[18]的作用,并能抑制 NF- κ B 活性^[19]。薏苡仁可以降低炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 水平,抑制 FIB 释放^[20]。雷公藤有效成分能下调 miR-155^[21]、抑制 NF- κ B 通路^[21,22],减轻炎症反应对内皮细胞的损伤。蜈蚣能防止血小板聚集^[23],可使小鼠 TT、APTT、PT 明显延长^[24]。四药相互配合,君得臣辅,补而不滞,臣得君助,伐而无过,全方既非一味祛邪,又非盲目补虚,攻补兼施,切合 SS 及其高凝状态“脾气亏虚,瘀血痹阻”的病机,能有效纠正炎症因子的失衡,抑制 NF- κ B 信号通路的异常活化,以维持凝血/纤溶系统的正常。

综上所述,SS 患者存在高凝状态,且与细胞因子/NF- κ B 信号通路的异常活化有关,XFC 能有效改善 SS 患者高凝状态,其机制可能与 XFC 抑制细胞因子/NF- κ B 信号通路,纠正炎症—细胞因子—凝血网络的失衡,以维持凝血/纤溶系统的平衡有关。中医血瘀证

与西医高凝状态具有一致性,因而可通过检测 SS 患者凝血常规以尽早筛查出 SS 合并有凝血/纤溶系统病变,并从中医学血瘀证或西医凝血/纤溶紊乱入手治疗 SS,从而达到改善 SS 临床症状,控制疾病进展的目的。然而凝血/纤溶系统紊乱是一个极其复杂的病理改变,其各组分的具体作用机制及相互间的交叉影响,尚需要我们进行进一步的探讨。

参 考 文 献

- [1] 朱福兵,刘健,王桂珍,等. 新风胶囊对于干燥综合征患者高凝状态的改善作用及其对细胞因子/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(5): 408-415.
- [2] 姜兆荣,于静,金明秀. 金明秀教授从“燥毒瘀血津枯”辨治干燥综合征的经验[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 716-717.
- [3] 马武开,唐芳,王莹,等. 干燥综合征中医证候分类临床文献研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 482-485.
- [4] 王丹,薛鸾,胡建东,等. 血瘀证在原发性干燥综合征中的临床特点分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(5): 1108-1110.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 干燥综合征诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(11): 766-768.
- [6] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 110-123, 188-191.
- [7] 孙剑虹,徐串联,严宇仙. 补气化痰通络方治疗干燥综合征临床疗效及对免疫球蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1770-1772.
- [8] 刘天阳,周学平. 以病机为核心辨证论治风湿病的思路[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 728-730.
- [9] Wu JJ, Carsons SE. Extraglandular manifestations of primary Sjögren's syndrome[J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2014, 26(1): 91-99.
- [10] 夏璇,黄清春,接力刚. 类风湿关节炎“血瘀证”的研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(4): 66-70.
- [11] O'Connor CR. Systematic review of the presentation of coagulation factor VIII inhibitors in rheumatic diseases: a potential cause of life-threatening hemorrhage[J]. Semin Arthritis Rheum, 2015, 44(6): 695-709.
- [12] Schuett KA, Lehrke M, Marx N. High-risk cardiovascular patients: clinical features, comorbidities, and interconnecting mechanisms [J/OL]. Front Immunol, 2015, 23(6): 591.
- [13] Levi M, Van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation

- [J]. *Circulation*, 2004, 109(22): 2698 - 2704.
- [14] Senchenkova E, Seifert H, Granger DN. Hypercoagulability and platelet abnormalities in inflammatory bowel disease [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41(6): 582 - 589.
- [15] Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2016, 26(4): 297 - 303.
- [16] 许满秀, 钱先. 干燥综合征相关性细胞因子 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(2): 206 - 208.
- [17] Pertovaara M, Silvennoinen O, Isomäki P. STAT-5 is activated constitutively in T cells, B cells and monocytes from patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 181(1): 29 - 38.
- [18] 张毅, 陈鹏. 黄芪注射液穴位注射对慢性盆腔炎患者血液流变学和血浆炎症因子的影响 [J]. *福建中医药*, 2011, 42(4): 13 - 14.
- [19] Xin Y, Li G, Liu H, et al. AS-IV protects against kidney IRI through inhibition of NF- κ B activity and PUMA upregulation [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10): 18293 - 18301.
- [20] 张慧, 张婷, 宋宇, 等. 薏苡仁对实验性腹腔粘连大鼠腹腔液炎症相关因子及粘连组织血管内皮生长因子、血管内皮标志物 CD34 表达的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(10): 792 - 795.
- [21] 彭按平, 黄宪章, 刘瑞萍, 等. 雷公藤内酯醇调控 miR-155 抑制类风湿性关节炎患者单核细胞促炎反应 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(6): 635 - 638.
- [22] 钦丹萍, 周毅骏, 张绍珠, 等. 雷公藤多苷抗巨噬细胞炎症及对 TLR4/NF- κ B 调控炎症作用的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(16): 3256 - 3261.
- [23] Su XL, Su W, He ZL, et al. Tripeptide SQL inhibits platelet aggregation and thrombus formation by affecting PI3K/Akt signaling [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(3): 254 - 260.
- [24] 李桃, 谭晓梅, 龙群, 等. 蜈蚣药材薄层鉴别及抗凝活性定量的研究 [J]. *中药材*, 2012, 35(5): 686 - 689.

(收稿: 2015-08-18 修回: 2016-08-08)

欢迎订阅 2017 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖; 2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”, 列入中国期刊方阵; 2003—2014 年连续 12 年被评为“百种中国杰出学术期刊”; 3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助; 4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助; 4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”; 2015 年 5 月荣获中国科协精品科技期刊 TOP 50 项目。并被多种国内外知名检索系统收录, 如: 中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引 (Medline)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引 (WPRIM) 等; 为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 被编入《中文核心期刊要目总览》, 每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本, 月刊, 128 页; 铜版纸印刷, 彩色插图。国内定价: 25.00 元/期。全年定价: 300.00 元。国际标准刊号: ISSN 1003-5370, 国内统一刊号: CN 11-2787/R, 国内邮发代号: 2-52, 国外代号: M640。国内外公开发售, 在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjim@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。