

· 临床论著 ·

益气摄血方治疗气不摄血证免疫性血小板减少症
多中心、随机、双盲、对照研究王明镜^{1,2} 全日城¹ 丁晓庆³ 许勇钢¹ 朱世荣^{1,4} 湛海燕³ 胡晓梅¹

摘要 目的 评价益气摄血方在治疗气不摄血证免疫性血小板减少症(ITP)中的作用。方法 采取多中心、随机、双盲、对照研究方法,将在中国中医科学院西苑医院和北京中医药大学东方医院 100 例 ITP 患者,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 50 例。对照组给予四物阿胶汤,试验组予益气摄血方,药物均为配方颗粒,每袋 6 g,每次 1 袋,每日 2 次,温水冲服。治疗周期为 2 个月。观察患者血小板计数及激素撤减比例,并评估临床疗效;采用 WHO 出血评分量表评价出血程度;采用 Karmofsky 评分进行体力评分;采用 FACIT 量表进行疲劳量值评价;流式细胞术检测 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞水平;采用 RT-PCR 检测 T-bet、GATA-3、ROR- γ t、Foxp3 mRNA 表达。结果 100 例患者中,12 例患者脱落,可评价患者 88 例,其中试验组 41 例,对照组 47 例。与对照组比较,试验组有效率显著提高[36.59% (15/41) vs. 12.77% (6/47)],血小板计数显著上升,激素撤减比例显著增加,出血程度显著降低,疲劳程度、体力评分显著提升($P<0.05$);同时试验组免疫细胞 Th1、Th17 表达水平显著降低($P<0.05$),转录因子 GATA-3、ROR- γ t mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$)。结论 益气摄血方有助于提高血小板计数、减轻出血程度、减少激素使用、缓解疲劳状态,机制可与其抑制机体炎症反应有关。

关键词 免疫性血小板减少症;益气摄血方;疲劳;气不摄血证

Effect of Yiqi Shexue Formula Treating Immune Thrombocytopenia Patients with Syndrome of Qi Failing to Govern Blood: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial

WANG Ming-jing^{1,2}, QUAN Ri-cheng¹, DING Xiao-qing³, XU Yong-gang¹, ZHU Shi-rong^{1,4}, CHEN Hai-yan³, and Hu Xiao-mei¹ 1 Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100091); 2 Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100700); 3 Department of Hematology, Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100078); 4 Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100029)

ABSTRACT Objective To access the role of Yiqi Shexue Formula (YQSXF) in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) with syndrome of qi failing to govern blood (SQFGB). **Methods** Totally 100 patients with SQFGB from Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences and Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine were selected and enrolled in this multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. The patients were randomly assigned to control group and experimental group by table of random numbers, 50 cases in each group. Patients in the control group were treated with Siwu Ejiao Formula (SWEJF), while those in the experimental group were treated with YQSXF. The drugs were all formulated granules, 6 g in each package, 1 package each time, twice a day, taken with warm water. The treatment period was 2 months. Platelet count, as well as hormone withdrawal rate, were used to evaluate the clinical effect. WHO Bleeding Scale was used to evaluate the degree of bleeding. Karmofsky Score was used to evaluate physical strength. Function Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(No. 2015CB554403)

作者单位:1. 中国中医科学院西苑医院血液科(北京 100091); 2. 中国中医科学院研究生院(北京 100700); 3. 北京中医药大学东方医院血液科(北京 100078); 4. 北京中医药大学研究生院(北京 100029)

通讯作者:胡晓梅, Tel: 010-62835627, E-mail: huxiaomei_2@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200704. 080

(FACIT) Scale was used to evaluate fatigue. Flow cytometry was used to detect the expressions of Th1, Th2, Th17, Treg cell. RT-PCR was used to detect the expressions of T-bet, GATA-3, ROR γ t, Foxp3 mRNA.

Results Among 100 patients, 12 cases were dropped out, and 88 patients were evaluated, of which 47 cases in the control group and 41 cases in the experimental group. Compared with the control group, the effective rate of the experimental group was significantly increased [36.59% (15/41) vs. 12.77% (6/47)], and the platelet count as well as the hormone withdrawal ratio were significantly increased, while the bleeding degree was significantly reduced, the fatigue degree and physical strength score were significantly improved ($P < 0.05$). Meanwhile, the expressions of Th1 and Th17 in the immune cells of the experimental group were significantly reduced ($P < 0.05$), and the mRNA expressions of transcription factors GATA-3 and ROR γ t were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** YQSXF has the effects of increasing the platelet count, reducing the bleeding and the dose of hormones, and relieving the fatigue, which may be related to the inhibition of inflammatory reaction.

KEYWORDS immune thrombocytopenia; Yiqi Shexue Formula; fatigue; syndrome of qi failing to govern blood

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种以外周血中血小板计数不足和高风险的出血倾向为主要表现的免疫性疾病^[1]。近几年美国血液病协会指出,应该把 ITP 的治疗由过去单纯关注血小板计数的增加调整为缓解疲劳症状、降低出血风险、改善生活质量以及提高血小板计数四个维度^[2-4]。目前 ITP 的主流疗法依然是以糖皮质激素冲击为首选,但是长期使用激素会带来许多不良反应,而传统中医药在降低激素不良反应、改善生活质量的方面具有显著优势,益气在解决此类问题方面具有较为突出的效果^[5-7]。本研究采取多中心、随机、双盲、对照方法,通过血小板计数、出血程度、撤减激素、体力状况、疲劳程度以及免疫平衡等参数的变化,评价益气摄血方在治疗 ITP 气不摄血证中的作用。

资料与方法

1 诊断标准 西医诊断标准参照《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[8];中医诊断与辨证分型标准参照国家中医药管理局《紫癜病(免疫性血小板减少症)中医诊疗方案(2010 年版)》^[9]。

2 纳入标准 (1)符合 ITP 诊断标准;(2)符合气不摄血证;(3)年龄 18~75 岁;(4)签署知情同意书。

3 排除标准 严重消化道和(或)脏器出血;脏器功能不全;血肌酐>正常值上限;丙氨酸转氨酶、天冬氨酸酶、胆红素>正常值的 2 倍;美国纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA 分级)≥Ⅱ级;妊娠、哺乳期妇女、过敏体质者;入组前 30 天内使

用除糖皮质激素以外的其他药物治疗,包括静脉注射用人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、长春新碱(vincristine, VCR)、促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)、白细胞介素 11(interleukin -11, IL-11)、利妥昔单抗、艾曲波帕等。

4 剔除标准 观察期同时服用其他除糖皮质激素以外治疗 ITP 药物的患者。

5 一般资料 纳入 2016 年 1 月—2018 年 12 月中国中医科学院西苑医院以及北京中医药大学东方医院可评价 ITP 病例 100 例。采用随机数字表(由西苑医院统计中心生成)法分为试验组及对照组,其中对照组 50 例,试验组 50 例。由与试验不相干人员进行药物编组,药物编组结果由专门人士保管,不得向试验具体操作人员泄露,整体试验完成后由课题组统一揭盲。医师交代知情同意书相关内容,入组后患者的试验用药由研究护士管理发放。保证两组药物包装、颜色、口感基本相同。两组患者一般资料见表 1。本研究获得中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准(No. 2015XLA108)。

6 治疗方法 对照组给予四物阿胶汤(当归 10 g 川芎 10 g 白芍 20 g 熟地黄 20 g 阿胶 5 g)。试验组给予益气摄血方(四物阿胶汤+四君子汤:当归 10 g 川芎 10 g 白芍 20 g 熟地黄 20 g 阿胶 5 g 人参 10 g 白术 10 g 茯苓 10 g 甘草 10 g)。药物均为配方颗粒(华润三九医药股份有限公司提供,生产批号:1785001Y),每袋 6 g,每次 1 袋,每日 2 次,温水冲服。治疗周期为 2 个月。

7 观察指标及方法

7.1 有效率及血小板计数 血小板计数由中国

表 1 入组患者一般资料比较

项目	对照组 (50 例)	试验组 (50 例)	$\chi^2/t/Z$	P 值
性别(例)			0.39	0.52
男	16	19		
女	34	31		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	51.14 $\pm$ 8.57	46.39 $\pm$ 11.34	-1.89	0.10
血小板计数($\times 10^9/L$, 中位数(范围))	38(8, 77)	44(1, 88)	-1.17	0.15
WHO 出血评分[例(%)]			8.47	0.01
0 分	17(34.00)	5(10.00)		
1 分	18(36.00)	26(52.00)		
2 分	15(30.00)	19(38.00)		
使用激素[例(%)]			0.042	0.83
否	20(40.00)	19(38.00)		
是	30(60.00)	31(62.00)		
0~15 mg/d	17(56.67)	12(38.71)		
15~30 mg/d	13(43.33)	19(61.29)		
KPS 评分[例(%)]			5.04	0.08
70	23(46.00)	26(52.00)		
80	18(36.00)	22(44.44)		
90	9(18.00)	2(4.00)		
100	0(0.00)	0(0.00)		
FACIT-F 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	14.81 $\pm$ 4.34	15.47 $\pm$ 4.30	1.31	0.08

中医科学院西苑医院检验科检测。临床疗效:根据《成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2016 年版)》^[8]:(1)完全缓解(complete response, CR),治疗后血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 并且无出血;(2)有效(response, R)血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$,无出血并且至少比基础血小板增加 2 倍;(3)无效(no response, NR),治疗后血小板 $< 30 \times 10^9/L$ 或者血小板增加不到基础值的 2 倍或者有出血。有效率(%)=[(CR+R)例数/总例数] $\times 100\%$ 。

7.2 出血程度 采用 WHO 出血评分量表^[10]评价,分值越高出血倾向越明显。

7.3 激素使用情况 通过观察对比治疗前后,激素醋酸泼尼松的使用剂量,对激素撤减情况进行分析评价。

7.4 体力情况 采用 Karmofsky 评分^[11],分值越高表明症状越轻微。

7.5 疲劳程度 采用 FACIT 量表(Function Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT)^[12]进行患者自评。量表总分范围 0~52 分,分值越低表明疲劳程度越重。

7.6 流式细胞术检测外周血免疫细胞 流式细胞术 Th 细胞试剂盒(批号:B53346)、Treg 细胞试剂盒(批号:B50781),均为美国 BD 公司生产。流式细胞仪(EPICS ELITE 型, BD 公司)、SHELLAB 二氧化碳培养箱,美国 Sheldon 公司。RPMI1640 培养液、红

细胞裂解液 OptiLyseC、细胞固定剂、破膜剂购自美国 BD 公司。

入组患者抽取 2 mL 外周血,采用流式细胞术检测免疫细胞表达情况。具体操作按照试剂盒说明进行。开机后 Flow-Check 校准光路,并自动设定实验的获取条件,包括 PMT 电压和荧光补偿,然后进入自动分析软件,以 FSC/SSC 设门,确定淋巴细胞群,获取 1×10^4 个细胞,应用 EXPO32 软件分析。

7.7 RT-PCR 技术检测 T-bet、GATA-3、ROR- γ t 与 Foxp3 mRNA 表达 转录因子 T-bet、GATA-3、ROR- γ t 与 Foxp3 检测仪器及相关试剂由北京洛奇检测公司提供。入组患者抽取 2 mL 外周血,采用 TRNzol 总 RNA 提取试剂进行样本 RNA 提取,使用 NanoDrop ND-2000 测定 RNA 浓度和纯度,采用 Reverse Transcriptase M-MLV 进行 cDNA 反转录,实验操作按产品说明书。引物序列如表 2。

表 2 转录因子 T-bet、GATA-3、ROR- γ t 与

Foxp3 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
T-bet	上游 AACGCCTGCGGGCTCTATC	136
	下游 GGTCCCCATTGGCATTCTCTC	
GATA-3	上游 AACGCCTGCGGGCTCTATC	154
	下游 GGTCCCCATTGGCATTCTCTC	
Foxp3	上游 TCGCAATGATCCGATGATGTC	244
	下游 CAAGGAGGAGCCTGAGAGAGAGT	
ROR-rt	上游 GAAGTGGTGCTGTTAGGATG	143
	下游 GAGTGGGAGAAAGTCAAAGATGG	
18srRNA	上游 GTAACCCGTGAACCCCAT	151
	下游 CCATCCAATCGGTAGTAGCG	

8 统计学方法 应用 SPSS 23.0 进行统计学描述与分析。血小板计数采用“中位数(范围)”表示,治疗前后的比较采取 Wilcoxon signed rank Z 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用独立样本 T 检验;计数资料以“(%)”表示,采用方检验进行前后比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例流程(图 1) 纳入 ITP 患者 100 例,均进行意向分析,最终 12 例患者因路途遥远、交通不便未能坚持按时复诊而脱落,可评价病例 88 例,其中对照组 47 例,试验组 41 例。

2 两组患者治疗后有效率以及血小板计数比较 与对照组比较,试验组患者有效率显著高于对照组[36.59% (15/41) vs. 12.77% (6/47), $P < 0.05$]。与对照组比较,试验组患者血小板计数显著升高

$[\times 10^9/L\ 51(14, 250)\ \text{vs.}\ 38(5, 90), P<0.05]$ 。

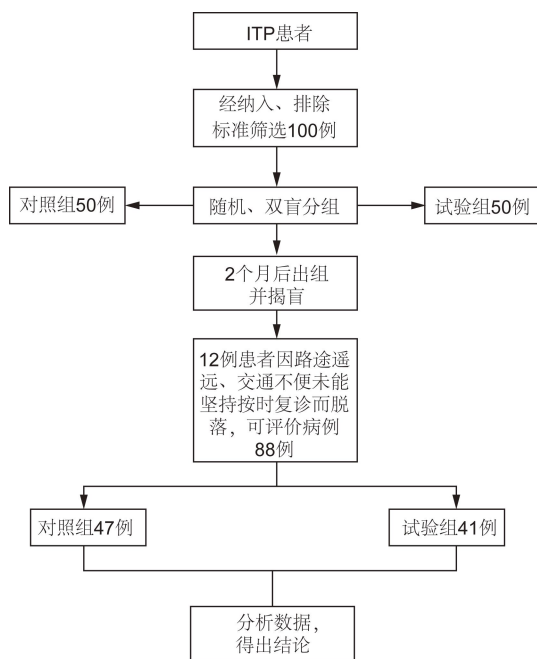


图1 病例流程图

3 两组患者治疗后出血评分变化比较 与对照组比较,试验组患者出血情况改善显著[0分:75.61% (31/41) vs. 40.43% (19/47); 1分:21.95% (9/41) vs. 34.04% (16/47); 2分:2.44% (1/41) vs. 25.53% (12/47)],差异有统计学意义($\chi^2=60.81, P<0.05$)。

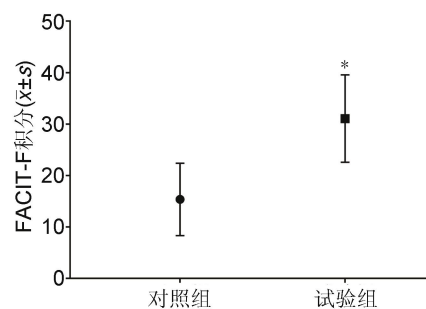
4 两组患者治疗后使用激素变化比较 与对照组比较,试验组患者治疗后激素撤减情况变化显著[0 mg/d, 56.1% (23/41) vs. 38.3% (18/47); 0~15 mg/d, 37.71% (13/41) vs. 36.17% (17/47); 15~30 mg/d, 12.2% (5/41) vs. 25.53% (12/47), $\chi^2=48.51, P<0.05$]。

5 两组患者治疗后体力评分变化比较 与对照组比较,患者体力改善显著[70分, 4.88% (2/41) vs. 46.81% (22/47); 80分, 21.95% (9/41) vs. 36.17% (17/47); 90分, 56.1% (23/41) vs. 14.89% (7/47); 100分, 17.07% (7/41) vs. 2.13% (1/47), $\chi^2=96.02, P<0.05$]。

6 两组患者治疗后疲劳分数比较(图2) 与对照组比较,试验组患者治疗后 FACIT-F 分数显著增加($P<0.05$)。

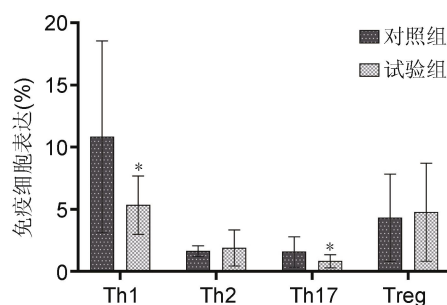
7 两组 Th1、Th17、Th2、Treg 水平比较(图3)

与对照组比较,试验组 Th1、Th17 表达水平显著降低($P<0.05$), Th2、Treg 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。



注:与对照组比较, * $P<0.05$

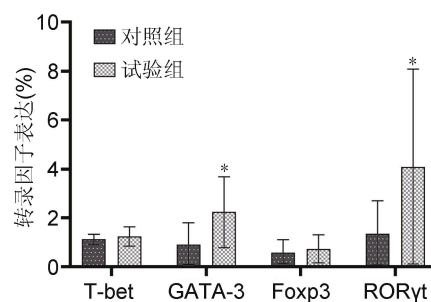
图2 两组患者治疗后 FACIT-F 分数比较



注:与对照组比较, * $P<0.05$

图3 两组 Th1、Th17、Th2、Treg 水平比较

8 两组 GATA-3、RORγt、T-bet、FOXP3 mRNA 表达水平比较(图4) 与对照组比较,试验组 GATA-3、RORγt mRNA 表达水平显著升高($P<0.05$), T-bet、FOXP3 mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。



注:与对照组比较, * $P<0.05$

图4 两组 GATA-3、RORγt、T-bet、FOXP3 mRNA 表达水平比较

讨 论

ITP 临床症状特点有:出血时轻时重,部分患者血小板计数偏低但无明显出血症状,多伴有明显的神疲乏力、少气懒言^[13]。一线疗法依然是首选糖皮质激素,但是,激素疗法也有着显著的弊端,长期服用会增

加糖尿病^[14]、感染^[15]等风险;IVIg 虽然反应率较高但是价格昂贵,而且对于老年 ITP 患者会有一定造成血栓的风险^[16];二线的达那唑对于女性 ITP 患者会造成一定激素负担^[14,17];细胞毒性药物和免疫抑制剂虽然有效,但目前使用率并不高^[18]。艾曲波帕和罗米司亭在西方患者群体中疗效较为显著,但国内仍欠缺大规模的数据论证,其疗效是否稳定可靠有待进一步观察^[8]。然而,中医药在治疗此类疾病具有较为显著的优势^[6]。

气不摄血证 ITP 患者表现为病程日久,激素依赖的血小板减少,不同部位、反复性出血,或出血不易止住,常常伴有体力下降,疲劳感明显。研究发现,免疫细胞 Th1、Th2、Th17、Treg 的异常表达参与 ITP 发病,Th1、Th2、Th17、Treg 的表达受转录因子 T-bet、GATA-3、ROR γ t、FOXP3 调控^[19-21]。转录因子 T-bet 和 GATA-3 分别特异性地表达于 Th1 细胞和 Th2 细胞,T-bet 通过激活 IFN- γ 将 Th2 逆转为 Th1,GATA-3 通过激活 IL-4 将 Th1 逆转为 Th2,维持 Th1/Th2 平衡^[22,23]。Th17 细胞,它主要分泌特异性细胞因子 IL-17A、IL-22 等,表达特异性转录因子 ROR γ t,诱导炎症反应的发生,在宿主抗病原微生物感染免疫中起重要作用^[24,25]。Treg 细胞主要分泌 TGF- β 、IL-10 等细胞因子,表达特异性转录因子 Foxp3,通过抑制自身反应性 T 细胞的免疫反应,抑制 T 细胞的活化及促进某些抑制性细胞因子的分泌等,在外周免疫耐受的维持中发挥重要作用^[26,27]。

本研究采取多中心、随机、双盲、对照方法,对照组给与四物阿胶汤,试验组给予益气摄血方,评价益气摄血方在治疗气不摄血证 ITP 中的作用。研究结果表明,与对照组比较,试验组治疗后有效率显著提高,血小板计数显著上升;激素撤减比例显著增加,出血程度显著减轻,疲劳程度显著改善,体力显著恢复。进一步研究表明,与对照组比较,试验组治疗后免疫细胞 Th1 与 Th17 表达水平均显著降低,转录因子 GATA-3 与 ROR γ t mRNA 表达水平均显著升高。

益气摄血方是在四物阿胶汤基础上增加四君子汤而成。研究认为,四物汤中富含铁、锌等多种微量元素,对改善贫血提高人体免疫力具有积极作用^[28]。其中,熟地黄具有调节免疫、促进凝血的作用^[28];当归具有促进造血系统功能^[29];川芎对格兰阴性菌有抑制作用^[30];白芍具有抗炎、调节 Treg 细胞分化的作用^[31];阿胶具有增强免疫、止血的作用^[32]。研究发现,四君子汤具有调节胃肠道功能、增强免疫力、促进癌细胞凋亡、抗衰老作用^[33,34]。其中,人参可以促进造血系统

功能发挥,缓解疲劳^[35];白术具有抗菌、促进造血功能的作用^[36];茯苓具有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、抗氧化、抗衰老的作用^[37];甘草可以抗炎调免疫、抗溃疡^[38]。

综上,从组成方剂的药物分析,可以明确益气摄血方具有增强免疫力、抗炎等功效;同时,经过本研究的相关实验探究,益气摄血方治疗后 ITP 患者的 Th1/Th2/Th17/Treg 异常平衡得到纠正,进一步表明益气摄血方可能是通过纠正免疫失衡治疗 ITP。然而,本研究样本量较小,研究仍有不完善之处,中医学理论中的益气摄血的具体机制有待进一步研究。

利益冲突:本研究不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Friedman JN, Beck CE. Diagnosis and management of typical, newly diagnosed primary immune thrombocytopenia (ITP) of childhood[J]. Paediatr Child Health, 2019, 24(1): 54-55.
- [2] Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia[J]. Hamostaseologie, 2019, 39(3): 238-249.
- [3] Sestøl HG, Trangbaek SM, Bussell JB, et al. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(12): 975-985.
- [4] Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016(1): 698-706.
- [5] Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes[J]. Patient Relat Outcome Meas, 2018, 11(9): 369-384.
- [6] Khelif A, Saleh MN, Salama A, et al. Changes in health-related quality of life with long-term eltrombopag treatment in adults with persistent/chronic immune thrombocytopenia: Findings from the EXTEND study[J]. Am J Hematol, 2019, 94(2): 200-208.
- [7] Newton JL, Reese JA, Watson SI, et al. Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia[J]. Eur J Haematol, 2011, 86(5): 420-429.
- [8] 中华医学会血液学会止血与血栓学组. 成人原发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.
- [9] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局第一批 95 个病种中医诊疗方案: 紫癜病(免疫性血小板减少症)中医诊疗方案[Z]. 2010:747-749.
- [10] Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, et al. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in pa-

- tients with chronic immune thrombocytopenia[J]. *Cur Med Res Opin*, 2011, 28(1): 79-87.
- [11] Karmofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer[A]. In: McLoad CM, ed. *Evaluation of chem otherapeutic agents* [M]. NewYork: Columbia University Press, 1949:191-205.
- [12] Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger K M. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Qual Life Res*, 2011, 20(10): 1737-1744.
- [13] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 16-37.
- [14] Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids[J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 96(1): 23-43.
- [15] 封蔚莹, 罗洪强, 钟永根, 等. 成年人原发免疫性血小板减少症继发感染 166 例特征及危险因素分析[J]. *中国基层医药*, 2018, 25(22): 2907-2911.
- [16] Cherin P, Marie I, Michallet M, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence[J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 71-81.
- [17] 许晓燕, 徐克惠. 达那唑对卵巢功能安全性的基础研究[J]. *西部医学*, 2009, 21(5): 722-724.
- [18] 侯明, 秦平. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识(2016 版)解读[J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(4): 523-527.
- [19] Takahashi N, Saitoh T, Gotoh N, et al. The cytokine polymorphisms affecting Th1/Th2 increase the susceptibility to, and severity of chronic ITP [J]. *BMC Immunol*, 2017, 18(1): 26-29.
- [20] Zhang G, Zhang P, Liu H, et al. Assessment of Th17/Treg cells and Th cytokines in an improved immune thrombocytopenia mouse model [J]. *Hematology*, 2017, 22(8): 493-500.
- [21] Ge F, Zhang Z, Hou J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor decreases the Th1/Th2 ratio in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic immune thrombocytopenic purpura in vitro[J]. *Thromb Res*, 2016, 12(148): 76-84.
- [22] Rengarajan J, Szabo SJ, Glimcher LH, et al. Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization [J]. *Immunol Today*, 2002, 21(10): 479-483.
- [23] Zhou M, Ouyang W. The function role of GATA-3 in Th1 and Th2 differentiation [J]. *Immunol Res*, 2003, 28(1): 25-37.
- [24] Iwata S, Mikami Y, Sun HW, et al. The transcription factor T-bet limits amplification of type 1 IFN transcriptome and circuitry in T helper 1 cells[J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 983-991.
- [25] Lin Y, Zhou X, Guo W, et al. RhlL-11 treatment normalized Th1/Th2 and T-bet/GATA-3 imbalance in human immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38(9): 40-44.
- [26] Mendoza L. A network model for the control of the differentiation process in Th cells [J]. *Biosystems*, 2006, 84(2): 101-114.
- [27] Hu X, Liu X, Moisan J, et al. Synthetic ROR- γ agonists regulate multiple pathways to enhance anti-tumor immunity [J]. *Oncoimmunology*, 2016, 12(5): 256-259.
- [28] 刘月新, 党玉洁, 邹茜. 四物汤传统汤剂中微量元素含量测定[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(24): 27-29.
- [29] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(58): 127, 153.
- [30] 李海刚, 胡晒平, 周意, 等. 川芎主要药理活性成分药理研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(11): 1302-1308.
- [31] 朱广伟, 张贵君, 汪萌, 等. 中药芍药甘草汤基原及药效组分和药理作用研究概况[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(8): 2865-2869.
- [32] 张飘飘, 阎晓丹, 杜鹏程, 等. 阿胶的化学成分及其药理学研究进展[J]. *山东医药*, 2016, 56(9): 95-97.
- [33] 纪云飞, 王瑞君, 李晓波. 复方四君子汤的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2016, 47(5): 837-843.
- [34] 朱禹. 四君子汤药理作用及应用研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2014, 28(5): 132-133.
- [35] Yu XY, Wang SL, Huang S, et al. Radix et Rhizoma Ginseng chemoprevents both initiation and promotion of cutaneous carcinoma by enhancing cell-mediated immunity and maintaining redox homeostasis [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 27(18): 4211-4218.
- [36] 张晓娟, 左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展[J]. *中医药信息*, 2018, 35(6): 101-106.
- [37] 张年, 李兆星, 李娟, 等. 茯苓的化学成分与生物活性研究进展[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(2): 220-233.
- [38] 李冀, 李想, 曹明明, 等. 甘草药理作用及药对配伍比例研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(7): 83-87.

(收稿: 2020-02-03 在线: 2020-08-06)

责任编辑: 汤 静