

中医药治疗原发性免疫性血小板减少症免疫细胞调节作用的研究进展

李晓靖 鲍计章 朱文伟 邵雅聪 汪 凯 李捷凯 周永明

摘 要 原发性免疫性血小板减少症 (ITP) 是一种获得性自身免疫性出血性疾病, T 淋巴细胞、B 淋巴细胞活性的失调和细胞因子异常是 ITP 的主要发病机制。中医药通过调控辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞以及 B 细胞等免疫细胞, 调节其相关细胞因子, 降低血小板相关抗体, 减少血小板破坏, 改善机体免疫功能, 以发挥治疗 ITP 作用。本文就近年来中医药治疗 ITP 免疫细胞调节作用机制的研究进展进行综述。

关键词 原发性免疫性血小板减少症 免疫细胞 中医药

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.12.007

原发性免疫性血小板减少症 (primary immune thrombocytopenia, ITP) 是一种获得性自身免疫性出血性疾病, 其特征多免疫介导的血小板破坏增多与血小板生成减少为主。其临床表现主要为无症状血小板减少或轻度的皮肤和黏膜出血, 或更为严重、危及生命的胃肠道、颅内出血^[1]。ITP 的发生率儿童约占 (1.9~6.4) 人/(10 万人·年), 成人约占 (3.3~3.9) 人/(10 万人·年), 并且呈逐年增长趋势^[2]。ITP 的发病机制较为复杂, 多涉及体液免疫和细胞免疫方面, 其中 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫细胞异常为 ITP 的主要发病机制。目前, 西医疗法包括糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg)、利妥昔单抗、免疫抑制剂以及脾切除等, 虽然在临床上取得了一定的疗效, 部分患者病情得到缓解, 但仍然存在病情反复、患者耐受性差、不良反应严重及价格昂贵等问题, 而中医药治疗 ITP 具有良好的疗效, 且不良反应较小, 显示出较为独特的优势。本文就近年来中医药治疗 ITP 免疫细胞调节作用机制的研究进展综述如下。

一、T 淋巴细胞调节

T 淋巴细胞在免疫系统方面具有重要的调节作用, 其活性的失调和细胞因子异常是许多包括 ITP 在内的自身免疫疾病发生的主要因素^[3]。T 淋巴细胞免疫耐受亦成为 ITP 患者血小板破坏的重要病理因素。同时依据表面分化抗原表达差异, T 淋巴细胞可以划分为 CD4⁺T 与 CD8⁺T 淋巴细胞两大主要亚群, 其中 CD4⁺T 淋巴细胞又分为辅助性、调节性、抑制性 T 淋巴细胞, 而辅助性 T 细胞又因其主要分泌的细胞因子差异, 分为 Th1、Th2、Th17 等。

1. 辅助性 T 细胞: 辅助性 T 细胞多为 CD4⁺T 淋巴细胞, 其中 Th17 细胞是一种近年来发现的新型 CD4⁺T 细胞, 由初始 T 细胞在 TGF- β 与 IL-6 的共同作用下分化而成, 受特异性转录因子 ROR γ t 的调控, 分泌 IL-17、IL-21 以及 IL-22 等促炎性细胞因子。Th17 是适应性免疫应答中促炎性细胞因子的标志, 能够调节炎症、感染等相关疾病, 在自身免疫中发挥关键的作用^[4]。Th17 与 Treg 细胞间互相影响和彼此制约, 二者共同调节机体的免疫反应, Th17/Treg 细胞免疫平衡对维持免疫环境稳态发挥必不可少的作用。Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 炎性细胞因子, 而 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等相关的抑炎性细胞因子, 两者可共同协作, 维持机体免疫稳态, 两者若失去平衡, 则导致 ITP 发病^[5,6]。最近研究发现, Th22 细胞是不同于 Th1、Th2 及 Th17 细胞的新型 CD4⁺Th 细胞亚群, 其以分泌 IL-22 为主。相关研究发现, ITP 患者 Th22 及血浆内的 IL-22 水平升高。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774258, 81973798); 上海市临床重点专科建设项目 (shslczdzk05201); 上海市名老中医学术经验研究工作室 (SHGZS-2017019); 上海中医药大学名老中医专家学术经验研究工作室建设项目 (SZYMYZGZS4018); 上海中医药大学研究生创新培养项目

作者单位: 200437 上海中医药大学 (李晓靖、邵雅聪、汪凯、李捷凯); 200437 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科 (鲍计章、朱文伟、周永明)

通讯作者: 周永明, 教授, 博士生导师, 电子邮箱: yongmingz123@163.com

Yang 等^[7]研究益气通阳汤(由太子参、白芍、锁阳、仙灵脾、萆薢等药组成)对慢性 ITP 患者 T 淋巴细胞的影响,于其中的研究结果发现益气通阳汤可降低患者 Th1、Th17 细胞数量以及 Th1/Th2、Th17/Treg 的比值,提升 Treg 细胞表达,有效地调节了 Th1/Th2 和 Th17/Treg 之间的比例,较好地改善患者症状。Guo 等^[8]研究发现,白藜芦醇可显著下调 IL-17A 和 IL-22 的产生,然而上调 IL-10 的分泌及 Foxp3 表达,在抑制 Th17 的分化同时促进 Treg 分化,进而调节 ITP 中 Th17/Treg 失衡,从而缓解患者病情,改善了病症。权学莲等^[9]运用大菟丝子饮加减联合西药对 ITP 进行干预治疗,探讨中药治疗可能的作用机理,结果发现大菟丝子饮与激素共同用药可以使血小板计数增加,有效降低血小板相关抗体,改善患者机体免疫功能,其作用机制可能与降低 IL-2、IL-2/IL-4 细胞因子以及 CD8⁺ T 细胞水平,提升 IL-4、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ T 细胞水平关系密切。

王明镜等^[10]应用中药益气摄血方治疗气不摄血证 ITP 患者,在进行对照、随机、双盲研究后,结果进一步证明气不摄血证 ITP 患者经过药物治疗后,血小板水平及激素撤减比例均有明显增加的趋势,出血程度显著降低,疲劳程度、体力状态评分显著提升($P < 0.05$),并且 Th1、Th17 免疫细胞的表达水平明显下降($P < 0.05$),转录因子 GATA-3 及 ROR γ t 的 mRNA 表达水平表现出升高的趋势($P < 0.05$)。结果显示,益气摄血方可有助于增加血小板计数、改善出血程度、减少激素药物使用、缓解机体疲劳状态,其作用机制可能与对机体炎性反应的抑制有关联。李琦等^[11]以临床观察研究的方式应用益气养血活血方联合西药治疗难治性 ITP,探究其中的作用机制,结果发现益气养血活血方与西药长春地辛共同治疗,可很好地改善患者诸多症状和增高血小板水平,减低 IL-17、IL-21 的数量表达,提升治疗效果,更好地降低复发率。

2. 调节性 T 细胞:调节性 T 细胞(Treg)由初始 T 细胞在各种细胞因子及微环境诱导中转化而成,降低机体对免疫应答的敏感度而提高机体的免疫耐受。Tregs 通过分泌 IL-10、TGF- β 、IL-35 等抑炎性细胞因子,发挥免疫抑制作用,并受 Foxp3 转录因子的主要调控,维持免疫耐受、防治自身免疫病和超敏反应以及调控抗感染免疫及肿瘤发生。Tregs 能够抑制细胞介导的(CD8⁺ T 细胞)以及抗体介导的(CD19⁺ B 细胞)反应,在自我免疫耐受中发挥重要作用。在

ITP 患者中,T 细胞凋亡明显减少,并表现出克隆扩增以及出现细胞因子失衡等异常,从而导致 Treg 的数量减少和功能障碍。

Zhao 等^[12]针对靛玉红基于 PD1/PTEN/AKT 信号通路对 ITP 内 CD4⁺ T 细胞稳态的相关调节机制进行研究,结果发现中药靛玉红可以明显提升 Treg 的数量,同时以剂量依赖的方式增强其对效应 T 细胞的活化功能的影响,并可恢复 CD4⁺ 上的 PD1 与 PTEN 的表达,以上研究可明确提示靛玉红可通过 PD1/PTEN/AKT 信号通路调节 CD4⁺ T 细胞,增加了 Treg 的数量,减低自身免疫,协调体内免疫稳态,进而改善血小板减少症状,更好、更有效地治疗 ITP。郭晓等^[13]通过健脾止血汤联合 HD-DXM 治疗 CITP 的临床研究,经过分组治疗后发现,观察组(健脾止血汤联合短程 HD-DXM)治愈率、好转率均高于对照组(HD-DXM 单纯西药)($P < 0.05$);复发率观察组显著低于对照组($P < 0.01$);并且治疗后两组患者体内 Treg(CD4⁺ CD25⁺ CD127⁻)、Th(CD3⁺ CD4⁺)的表达明显升高,Tc(CD3⁺、CD8⁺)显著下降,IL-10、CTLA-4、TGF- β 1、TPO 表达水平均明显升高。由此说明健脾止血汤联合短程 HD-DXM 治疗方案可通过调节免疫细胞及相关细胞因子水平而改善机体免疫功能,纠正免疫功能紊乱,提升血小板数量,缓解 ITP 患者的临床症状。

朱小勤等^[14]观察紫癜合剂对 ITP 患者 Treg、Th17 细胞及其相关转录因子表达的影响,结果表明经紫癜合剂中药治疗后 ITP 患者的 Treg 细胞表达及 Treg/Th17 比值较治疗前呈现出了明显升高的状态($P < 0.05$),Foxp3 mRNA 表达及其与 ROR γ t 比值较治疗前明显上升($P < 0.05$)。因此提示紫癜合剂在提升 ITP 患者的血小板计数、改善出血症状以及生活质量方面呈现出明显的疗效,其机制可能与体内 Treg/Th17 失衡的免疫状态的调节相关。胡琰等^[15]通过抗小鼠血小板血清(APS)建立 ITP 模型小鼠,同时观察益气养阴凉血方对 ITP 模型小鼠 Treg 的作用,研究可能的病理机制,发现中药干预治疗后,ITP 模型小鼠外周血 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞所占比例上升。由此可得出,在 ITP 中,益气养阴凉血方可以减少血小板过度破坏,其关键作用机制可能与上调 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞表达有关。

3. 细胞毒性 T 细胞:细胞毒性 T 细胞多为 CD8⁺ T 细胞,是细胞免疫应答的关键效应细胞,可特异性的杀伤靶细胞,在肿瘤免疫、抗病毒感染中发挥重要

作用。CD8⁺T 细胞主要是通过 T 细胞介导的细胞毒作用使抗体包被的血小板直接破坏,或者抑制巨核细胞凋亡,导致血小板数量减少。研究表明,CD8⁺T 细胞可诱导 ITP 病患者肝脏中血小板的去分析和清除,使血小板数量减少^[16]。

曾惠等^[17]观察犀角地黄汤加味治疗 ITP 的疗效及对 T 淋巴细胞水平的影响,结果发现中药治疗后,ITP 患者体内 CD8⁺水平明显降低,CD3⁺、CD4⁺水平明显升高。此研究结果提示犀角地黄汤加味对 ITP 具有很好的疗效,能缓解患者的不适症状,其与调控患者 T 细胞的作用机制密切相关。龙潺等^[18]采用苦参碱联合泼尼松治疗 ITP,运用随机数字表法将 ITP 患者 78 例随机分为 38 例对照组(泼尼松)和 40 例观察组(对照组基础上加用苦参碱注射液),经过治疗后发现,相较于治疗前两组 CD3、CD4 及 CD4/CD8 均上调(P 均 < 0.05),且观察组明显优于对照组(P 均 < 0.05),而两组 CD8 细胞所占比值显著减低($P < 0.05$)。结果提示苦参碱结合泼尼松治疗 ITP 所取得的效果较单纯西药治疗更显著,能够提升血小板数量,调整 T 淋巴细胞水平,增强机体免疫功能,安全性较高。

王涛等^[19]研究三七健脾益气汤对气阴两虚型慢性 ITP 患者 T 细胞亚群的影响,将 38 例对照组进行标准激素治疗,而治疗组在对照组基础上给予三七健脾益气汤,结果发现两组患者 CD4⁺、CD8⁺ 以及 CD4⁺/CD8⁺ 均有显著改善($P < 0.05$),治疗组效果明显优于对照组($P < 0.05$)。由此表明,三七健脾益气汤通过对慢性 ITP 气阴两虚型患者体内 T 淋巴细胞亚群进行调节,进而发挥治疗 ITP 功用。与此同时,王海燕等^[20]观察通脉止血方对儿童 ITP T 淋巴细胞亚群的影响,将 80 例患儿随机分为对照组(泼尼松)和治疗组(泼尼松联合通脉止血方),治疗后发现,治疗组与对照组比较,CD3⁺、CD4⁺ 均明显升高,而 CD8⁺ 则明显下降($P < 0.05$),表明通脉止血方能够通过使 T 淋巴细胞亚群恢复正常,调整体液免疫与细胞免疫功能,进而改善 ITP 症状。程纬民等^[21]研究地黄止血方对 ITP 患者 T 细胞免疫功能的影响,发现中药地黄止血方在提高 ITP 患者的产板巨核细胞以及血小板数量方面效果尤其显著,并且使 CD3⁺、CD4⁺ 水平得到明显提升,CD8⁺ 水平减低明显,疗效较对照组更佳($P < 0.05$),提示地黄止血方治疗 ITP 具有良好的疗效,其机制可能与改善紊乱的 T 淋巴细胞免疫功能有关。

二、B 淋巴细胞调节

B 淋巴细胞与自身抗体的产生密切相关,通过分泌相应的细胞因子参与协同刺激,发挥维持人体免疫机能平衡的重要作用。B 淋巴细胞异常导致自身反应性抗体的产生,引发机体脾脏和肝脏中的血小板破坏以及巨核细胞生成缺陷,致使 ITP 发病。调节性 B 细胞(Breg)有较强的免疫调节功能,能够发挥细胞免疫反应和炎症抑制作用,维持机体免疫耐受。而 CD⁺19CD⁺27 与 CD⁺19CD⁻27 为 B 淋巴细胞的两个重要细胞亚群,其表达可用来观察体液免疫变化情况。研究者发现,新诊断 ITP 患者 CD19⁺CD27⁺ 的记忆 B 细胞数量高于正常对照组^[22]。有研究表明,ITP 患者 B 淋巴细胞(CD⁺19)的表达较正常人明显增高。在特异性免疫系统中,CD40、CD40L 为共刺激分子,在体液免疫及细胞免疫中发挥重要的作用,现普遍认为 T 淋巴细胞表达 CD40L 由 T 细胞(抗原)受体(T cell receptor, TCR)介导并依赖 Ca²⁺,可引起诱导 B 淋巴细胞表达 B7 分子等进一步改变,能够使刺激 B 淋巴细胞活化的抗原阈值降低,在 B 淋巴细胞生长、分化中起着关键的作用^[23]。CD40L 的过度表达可以促进自身反应性 T 细胞、B 细胞的活化,使自身血小板抗体的产生增多,使血小板过多破坏,导致 ITP 发生。

王明镜等^[24]研究发现,与健康对照组比较,气不摄血证 ITP 患者体内 Breg 细胞表达水平下降,并且研究表明,气不摄血证 ITP 患者 Breg 细胞表达水平与气不摄血证程度呈负相关($P < 0.05$),提示应用具有益气摄血功效的中药方剂治疗可增加气虚证 ITP 患者体内 Breg 数量。吴玉霞等^[25]对健脾益气摄血颗粒治疗脾气虚型 CITP 的淋巴细胞亚群的影响进行研究,将 40 例患者随机分为治疗组(健脾益气摄血联合泼尼松)、对照组(单用西药泼尼松),通过运用流式细胞仪检测 CD⁺19CD⁺27 及 CD⁺19CD⁻27 B 淋巴细胞表达及 T 淋巴细胞亚群,结果发现两组 B 淋巴细胞表达、血清 CD4 百分率均有降低,治疗组较对照组疗效更加显著($P < 0.05$)。由此表明,健脾益气摄血颗粒能改善脾气虚型 CITP 患者的中医证候,提升临床疗效,改善症状,在机体免疫方面发挥着关键的调节作用,其作用机制可能与调节相应的 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞亚群表达密切相关。此外,徐祖琼等^[26]应用肿节风联合低量泼尼松治疗 ITP,进一步探究其作用机制,检测治疗前和治疗 3 个月后淋巴细胞群、CD19⁺、CD3⁺、CD3⁻CD16⁺56⁺、CD3⁺CD4⁻

CD8⁺、CD3⁺CD4⁺CD8⁻水平,结果发现治疗后患者CD19⁺、CD3⁺CD4⁻CD8⁺水平降低,CD3⁺、CD3⁺CD4⁺CD8⁻、CD3⁻CD16⁺56⁺明显升高,其疗效明显优于单药泼尼松($P < 0.05$)。表明肿节风联合西药治疗ITP,能显著提升血小板计数,有效缓解瘀斑、出血等诸多症状,且毒性不良反应小,临床用药安全可靠,其机制可能与调节淋巴细胞亚群水平有关。另外,张旻昱等^[27]用APS法建立ITP模型大鼠,研究凉血散血方治疗ITP模型大鼠的作用机制,通过ELISA法检测大鼠外周血CD40L的变化水平,并检测血小板数值,结果发现凉血散血方显著降低CD40L水平,提升血小板计数,提示其可能通过下调CD40L的过度表达,抑制ITP大鼠特异性免疫应答,减低自身反应性B细胞、T细胞的活化水平,进而降低血小板抗体,使血小板破坏减少,起到治疗ITP作用。

三、展 望

综上所述,T淋巴细胞、B淋巴细胞活性的失调和细胞因子异常是ITP的主要发病机制。免疫细胞及细胞因子异常,机体免疫失耐受,自身抗血小板抗体的产生增多,使血小板破坏增多,致使ITP发病。调节异常的T淋巴细胞、B淋巴细胞及其相关细胞因子在ITP的治疗过程中具有异常重要的作用。中医药通过调控辅助性T细胞、调节性T细胞、细胞毒性T细胞以及B淋巴细胞等免疫细胞,调节其相关促炎、炎性细胞因子,降低血小板相关抗体,减少血小板破坏,减轻出血程度,提升血小板计数,缓解患者症状,减少激素使用,改善机体免疫功能,在治疗ITP方面发挥了重要作用。目前有关中医药治疗ITP的作用机制研究主要集中于T淋巴细胞、B淋巴细胞免疫细胞方面,对于其他免疫细胞如巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、髓源性抑制细胞等研究相对较少,其作用机制尚未十分明确,有待于进一步研究。

参考文献

- Solomon, Caren G, Cooper, *et al.* Immune thrombocytopenia[J]. *New Engl Jo Med*, 2019, 381(10): 945-955
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, *et al.* The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports[J]. *Am J Hematol*, 2010, 85(3): 174-180
- Hu Y, Li LY, Zhang L, *et al.* Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Human Immunol*, 2012, 73(6): 629-635
- Hannah KB, Neil DR, Thomas JE. Interleukin-17 is required for control of chronic lung infection caused by *pseudomonas aeruginosa* [J]. *Infect Immun*, 2016, 84(12): 3507-3516
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more[J]. *Immunol Today*, 1996, 17(3): 138-146
- Nishimoto T, Okazaki Y, Numajiri M, *et al.* Mouse immune thrombocytopenia is associated with Th1 bias and expression of activating Fcγ receptors [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(5): 598-605
- Yang XP, Ma R, Yang XH. Effect of yiqi tongyang decoction on blood T cell subsets in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(9): 709-713
- Guo NH, Fu X, Zi FM, *et al.* The potential therapeutic benefit of resveratrol on Th17/Treg imbalance in immune thrombocytopenic purpura [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73(14): 181-192
- 权学莲, 刘春霞, 曹翠芳. 大菟丝子饮加减联合糖皮质激素治疗免疫性血小板减少性紫癜临床研究[J]. *新中医*, 2020, 52(20): 56-59
- 王明镜, 全日城, 丁晓庆. 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[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(8): 929-934
- 李琦, 范凌, 佟长青. 益气养血活血方联合长春地辛治疗难治性血小板减少症的疗效及对IL-17、IL-21表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1): 240-244
- Zhao YJ, Han PP, Liu L, *et al.* Indirubin modulates CD4⁺T-cell homeostasis via PD1/PTEN/AKT signalling pathway in immune thrombocytopenia [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1885-1898
- 郭晓, 邢玉敏, 李文静. 健脾止血汤联合短程大剂量地塞米松对慢性原发免疫性血小板减少症治疗的临床研究[J]. *河北中医药学报*, 2020, 35(5): 27-30
- 朱小勤, 陈珮, 邱仲川. 紫癜合剂对原发免疫性血小板减少症患者Treg/Th17细胞平衡的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(S1): 86-89
- 胡琰, 刘松山, 赵冰洁. 益气养阴凉血方对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠CD4⁺CD25⁺调节性T细胞的影响[J]. *中国基层医药*, 2019, 6(23): 2817-2821
- Qiu J, Liu X, Li X, *et al.* CD8(+)T cells induce platelet clearance in the liver via platelet desialylation in immune thrombocytopenia [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27445
- 曾惠, 赵晓燕, 颜敏超. 犀角地黄汤加味治疗原发免疫性血小板减少症的效果及对T淋巴细胞亚群水平的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(28): 140-143
- 龙潺, 唐雪元, 郑方英. 苦参碱联合糖皮质激素治疗原发免疫性血小板减少症的临床疗效观察[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 1027-1029
- 王涛, 丁泳. 三七健脾益气汤对气阴两虚型慢性免疫性血小板减少症患者T细胞亚群的影响[J]. *新中医*, 2019, 51(5): 244-246
- 王海燕, 王华, 姚召. 通脉止血方对免疫性血小板减少性紫癜患儿T淋巴细胞亚群的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(11): 2347-2350
- 程伟民, 曾清, 韦常丽. 地黄止血方对免疫性血小板减少性紫癜T细胞免疫功能的影响[J]. *陕西中医*, 2006, 27(5): 572-573

(下转第59页)

获抗体,避免了血清中杂蛋白造成的交叉反应,有助于提高检测的敏感度和准确度。另外,直接采用带有辣根过氧化物酶标记的兔抗 OVA 多克隆抗体作为检测抗体,与采用酶标二抗比较,节约了操作时间,且避免了酶标二抗导致的交叉反应。对该方法的准确性、敏感度、重复性和特异性进行了验证,敏感度高,重复性好,特异性强,检测准确度不低于德国赛乐美卵清蛋白定量检测试剂盒,可用于鸡胚流感疫苗中卵清蛋白定量检测。但 ELISA 方法采用酶联免疫进行反应,特异性和敏感度有一定局限,而随着纳米材料在医学研究中的进一步应用,金纳米颗粒在提高 ELISA 分析的敏感度和特异性方面也展现出重要作用,笔者也希望通过引入金纳米颗粒或可开发出更高敏感度和特异性的卵清蛋白定量检测方法^[18]。

参考文献

- 1 Kalarikkal SM, Jaishankar GB. Influenza vaccine [M]. In: Statpearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; February 16, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/s. webvpn. cams. cn/books/NBK537197/>
- 2 Sayedahmed EE, Elhashif A, Alhashimi M, *et al.* Adenoviral vector – based vaccine platforms for developing the next generation of influenza vaccines[J]. Vaccines (Basel) , 2020 , 8 (4) : 574
- 3 Dhakal S, Klein SL. Host factors impact vaccine efficacy: implications for seasonal and universal influenza vaccine programs[J]. J Virol , 2019 , 93 (21) : e719 – e797
- 4 Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics[J]. Mol Biol Evol , 2006 , 23 (12) : 2336 – 2341
- 5 Harding AT, Heaton NS. Efforts to improve the seasonal influenza vaccine[J]. Vaccines (Basel) , 2018 , 6 (2) : 19
- 6 Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic[J]. Public Health Rep , 2010 , 125 (Suppl 3) : 16 – 26
- 7 Subbarao K, Joseph T. Scientific barriers to developing vaccines against avian influenza viruses[J]. Nat Rev Immunol , 2007 , 7 (4) :

(上接第 28 页)

- 22 Li XJ, Zhong H, Bao WL, *et al.* Defective regulatory B - cell compartment in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2012, 120 (16) : 3318 - 3325
- 23 Lang GA, Johnson AM, Devera TS, *et al.* Reduction of CD1d expression in vivo minimally affects NKT - enhanced antibody production but boosts B - cell memory [J]. *Int Immunol*, 2011, 23 (4) : 251 - 260
- 24 王明镜, 胡晓梅, 丁晓庆, 等. 气不摄血证免疫性血小板减少症患者细胞免疫功能变化及其临床意义 [J]. *世界中医药*, 2018, 13 (4) : 822 - 825

- 267 – 278
- 8 Shapshak P, Chiappelli F, Somboonwit C, *et al.* The influenza pandemic of 2009: lessons and implications[J]. *Mol Diagn Ther*, 2011, 15(2): 63 – 81
- 9 Estrada LD, Schultz – Cherry S. Development of a universal influenza vaccine[J]. *J Immunol*, 2019, 202(2): 392 – 398
- 10 Trombetta CM, Marchi S, Manini I, *et al.* Challenges in the development of egg – independent vaccines for influenza[J]. *Exp Rev Vaccines*, 2019, 18(7): 737 – 750
- 11 Tozandehjani S, Kalmazri RN, Khodabandehloo M, *et al.* Safety of inactivated influenza vaccine in patients with egg allergy in kurdistan province, Iran[J]. *Iranian J Public Health*, 2019, 48(4): 758 – 763
- 12 田博, 施彤, 王晋, 等. 酶联法检测流感疫苗中卵清蛋白含量试剂盒的质量验证[J]. *中国生物制品学杂志*, 2006, 19(6): 647 – 648
- 13 黄楨祥编. 医学病毒学基础及实验技术[M]. 北京: 科学出版社, 1990
- 14 辛忠, 范宇红, 庄茂欣, 等. 流感疫苗中卵清蛋白检定方法精确度的探讨[J]. *生物技术*, 2004, 14(4): 34 – 35
- 15 丁军, 赵晓静, 虞楷锐, 等. 猪戊型肝炎病毒血清抗体间接 ELISA 检测方法的建立与应用[J]. *畜牧兽医学报*, 2018, 49(10): 2240 – 2248
- 16 Cui J, Xu F, Tang Z, *et al.* Bu – Shen – Yi – Qi formula ameliorates airway remodeling in murine chronic asthma by modulating airway inflammation and oxidative stress in the lung[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108694
- 17 Wafriy CI, Kamsani YS, Nor – Ashikin M, *et al.* Ovalbumin causes impairment of preimplantation embryonic growth in asthma – induced mice[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 143: 103240
- 18 Tabatabaei MS, Islam R, Ahmed M. Applications of gold nanoparticles in ELISA, PCR, and immuno – PCR assays: a review[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1143: 250 – 266

(收稿日期: 2021-06-04)

(修回日期: 2021-08-03)

- 25 吴玉霞,黄志惠,袁忠.健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(9):65-68
- 26 徐祖琼,朱学军,代兴斌.肿节风联合小剂量泼尼松治疗原发性免疫性血小板减少症的临床观察[J].川北医学院学报,2017,32(6):874-876,896
- 27 张旻昱,彭素娟,杨琳.凉血散血方对免疫性血小板减少症模型大鼠CD40L表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2013,33(11):32-35

(收稿日期:2021-06-30)

(修回日期:2021-07-19)