芍仙萸颗粒对免疫性血小板减少症小鼠肝脾组织的影响

寇少杰[1]，李　欣[2]，薛敬东[1]，杨跃青[1*]，叶苗青[1]，李　莎[1]
（1. 陕西省中医医院肝病血液科，陕西西安 710003；2. 成都中医药大学附属医院内分泌科，四川成都 610075）

摘要：目的 探讨芍仙萸颗粒对免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）小鼠肝脾组织及辅助性T细胞（helper T cell，Th cell）17/ 调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg cell）免疫平衡的影响。**方法** 将 30 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、模型组、芍仙萸颗粒低剂量组（5.85 g/kg）、高剂量组（11.7 g/kg）和泼尼松组（5.4 mg/kg），每组 6 只。检测各组小鼠免疫相关指标、Th17 和 Treg 细胞数，计算 Th17/Treg 比值，并观察小鼠肝脏、脾脏的形态变化。**结果** 与对照组相比，模型组小鼠血小板计数下降，血小板相关免疫球蛋白（platelet-associated immunoglobulin，PAIg）水平上升（$P < 0.05$）；芍仙萸颗粒低、高剂量组血小板计数上升，PAIg 水平下降（$P < 0.05$）。与对照组相比，模型组小鼠白介素（interleukin，IL）-17 和转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1 水平下降，IL-10 水平上升（$P < 0.05$）；芍仙萸颗粒低、高剂量组 IL-17 和 TGF-β_1 水平上升，IL-10 水平下降（$P < 0.05$）。与对照组相比，模型组小鼠脾脏组织紊乱，白髓较大，红髓较小，髓索、髓窦内可见大量发育异常的巨核细胞，肝脏组织肿胀，肝小叶结构消失，汇管区及间质有大量炎症细胞浸润；芍仙萸颗粒低、高剂量组，肝脾组织病理改变较模型组显著改善，与泼尼松组疗效相当。与对照组相比，模型组小鼠 Th17 细胞数增加，而 Treg 细胞数减少，Th17/Treg 比值上升（$P < 0.05$）；芍仙萸颗粒低、高剂量组，两者比值对应下降（$P < 0.05$）。**结论** 芍仙萸颗粒可显著增加 ITP 小鼠血小板数量，有效控制出血，并通过调节 Th17/Treg 细胞免疫平衡对 ITP 小鼠的肝脾组织起到一定的保护作用。

关键词：芍仙萸颗粒；免疫性血小板减少症；肝脾组织；辅助性 T 细胞17；调节性 T 细胞
中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）09-1101-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.005

Effects of Shaoxianyu granules on liver and spleen in mice with immune thrombocytopenia

KOU Shaojie[1], LI Xin[2], XUE Jingdong[1], YANG Yueqing[1*], YE Miaoqing[1], LI Sha[1]
(*1. Department of Hepatology and Hematology, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China; 2. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of Shaoxianyu granules on liver and spleen tissue damage and helper T cell (Th) 17/regulatory T cell (Treg) immune balance in mice with immune thrombocytopenia (ITP). ***Methods*** Thirty C57BL/6 mice were randomly divided into control group, model group, Shaoxianyu granules low-dose group (5.85 g/kg), high-dose group (11.7 g/kg) and prednisone group (5.4 mg/kg), 6 mice in each group. The immune-related indicators, Th17 and Treg cells in each group were detected, the Th17/Treg ratio was calculated, and the morphological changes of the liver and spleen were observed. ***Results*** Compared with the control group, the platelet count decreased in the model group, and the concentration of platelet-related immunoglobulin (PAIg) increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the platelet count increased and the concentration of PAIg decreased in Shaoxianyu granules low-dose and high-dose groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the contents of interleukin (IL)-17 and transforming growth factor (TGF)-β_1 decreased in the model group, and the content of IL-10 increased ($P<0.05$), while the content of IL-17 and TGF-β_1 increased, and the content of IL-10 decreased in Shaoxianyu granules low-dose and high-dose groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the spleen tissue of the mice in the model group was disordered, the white pulp was larger, the red pulp was smaller,

收稿日期：2022-01-25；**修回日期：**2022-08-16
作者简介：寇少杰，主治医师，研究方向：中医治疗血液病、肝病。
通信作者：杨跃青，副主任医师，研究方向：中西医结合治疗肝病、血液病。

a large number of abnormally developed megakaryocytes were seen in the medullary cord and sinus, the liver tissue was swollen, the hepatic lobule structure disappeared, and a large number of inflammatory cells infiltrated in the portal area and the interstitium. Compared with the model group, the pathological changes of the liver and spleen in Shaoxianyu granules low and high dose groups were significantly improved, and the curative effect was equivalent to that of the prednisone group. Compared with the control group, the number of Th17 cells in the model group increased, while the number of Treg cells decreased, and the ratio of Th17/Treg increased ($P<0.05$). Compared with the control group, the ratios of Th17/Treg in Shaoxianyu granules low and high-dose groups decreased correspondingly ($P<0.05$). ***Conclusion*** Shaoxianyu granules can significantly increase the number of platelets in ITP mice, effectively control bleeding, and protect the spleen and liver tissues of ITP mice by regulating the immune balance of Th17/Treg cells.

Key words: Shaoxianyu granule; immune thrombocytopenia; liver and spleen tissue; helper T cell 17; regulatory T cell

免疫性血小板减少症（immune thrombocytopenia，ITP）是一种由于自身免疫因素攻击血小板导致的血小板下降，进而引起出血的疾病，其患病率约占出血性疾病的30%，具有病程绵长，反复难愈的特点，严重者会导致内脏出血，危及生命危险[1-2]。ITP的致病机制目前尚未明确，有研究显示，ITP主要与T细胞免疫相关，其中辅助性T细胞（helper T cell，Th cell）17和调节性T细胞（regulatory T cell，Treg cell）免疫平衡至关重要，与疾病的严重程度和预后密切相关[3]。目前，ITP的主要治疗手段是应用传统激素（地塞米松、醋酸泼尼松）、免疫抑制剂及脾脏切除等，终止治疗后容易复发，且过多使用传统激素及免疫抑制剂常导致许多不良反应[4]。因此，在不断探索ITP致病机制的同时，寻求安全、高效且能促进血小板生成的中药复合配方，已成为科研工作者的研究热点之一。芍仙萸颗粒是本课题组以传统中医理论为指导，从中草药中筛选出白芍、仙鹤草及山茱萸3味中药构成的复合方，具有升高血小板数量、控制出血的功效，对改善ITP患者的出血症状及保护脾脏组织具有十分重要的意义[5]。故本研究进一步探索了芍仙萸颗粒对ITP模型小鼠肝脾组织的影响及其潜在的作用机制，为该方更好地在临床中推广应用提供一定的理论基础。

1 材料及方法

1.1 实验动物

实验采用无特定病原体级C57BL/6小鼠，雌雄各半，鼠龄8～10周，体质量约24～28 g，购自陕西中医药大学实验动物中心，生产许可证编号：SCXK（陕）2021-001，使用许可证编号：SYXK（陕）2021-007。饲养温度控制在（25±2）℃，湿度控制在（55±5）%，12 h昼夜交替，分笼饲养，自由饮水和进食。该研究经本院医学伦理委员会批准（H2020126-02）。

1.2 实验试剂及仪器

芍仙萸颗粒由陕西中医药研究院研发；白介素（interleukin，IL）-17、IL-10、转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1、免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）G、IgA及IgM试剂盒均购自上海碧云天生物技术有限公司；苏木精-伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司；LH 750全自动血细胞分析仪购自贝克曼库尔特有限公司；FACS Calibur型流式细胞仪购自美国Becton Dicknson公司；FAME全自动酶免分析系统购自瑞士汉密尔顿公司；血细胞计数板购自上海赛默飞世尔科技有限公司。

1.3 模型建立及实验分组

选取30只8～10周龄的C57BL/6小鼠，适应性喂养1周后，随机分为对照组、模型组、芍仙萸颗粒低剂量组、高剂量组和泼尼松组，每组6只。后4组采用豚鼠抗小鼠血小板血清（anti-mouse platelet serum，APS）免疫造模的方法建立ITP小鼠模型，每日给予单克隆抗体MWReg30，采用200 μl

磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline，PBS）稀释后腹腔注射。D1、D2 为 68 μg/kg，D3 为 102 μg/kg，D4 ～ D8 为 136 μg/kg。所有小鼠均自由活动及饮水。若模型组小鼠 APS 注射后 D2 开始出现瘀斑，皮下有出血点，分布在四肢、腹部、尾部和耳部，且在注射点周围最多；其次在造模过程中通过静脉取血检测小鼠血小板计数，若计数显著下降，提示造模成功。本研究中，因给药组与模型组的造模过程相同，小鼠自造模开始 D2 给予灌胃给药，芍仙萸颗粒高、低剂量组分别按 11.7 g/kg、5.85 g/kg 给药；选取泼尼松作为阳性对照药，泼尼松组按 5.4 mg/kg 给药；模型组小鼠和对照组小鼠给予等体积的生理盐水灌胃。连续灌胃 21 d 后，所有小鼠摘取眼球取血，留取脾脏和肝脏组织用于后续检测分析。分别在给药后 D0、D7、D14 及 D21 称量小鼠体质量。

1.4 血小板相关 Ig（platelet-associated immunoglobulin，PAIg）G/PAIgA/PAIgM 浓度测定

采用竞争性的微量酶联免疫吸附法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）测定，从全血中采集 5% 乙二胺四乙酸制备的富血小板血浆。血小板定量后，4 ℃ PBS 离心（1 000×）g 10 min，用 0.1% triton X-100 溶解血小板，并将其裂解液用于测定 PAIgG/PAIgA/PAIgM 水平。结果以 ng/10^7 血小板的形式显示。

1.5 IL-17，IL-10 及 TGF-β_1 免疫相关指标的测定

各组小鼠的全血经 4 ℃离心（1 200×）g 10 min 后，取上层血清，按照 ELISA 的检测方法检测血清中 IL-17、IL-10 和 TGF-β 的表达水平。

1.6 脾脏指数测定及脾肝组织 HE 染色

采血结束后处死小鼠，取所有小鼠的脾脏组织（5 min 内取材）称重，并计算其脏器指数，脏器指数＝该脏器鲜重 / 体质量 ×100%。

取所有小鼠脾脏及肝脏组织，置于 4% 甲醛中浸泡 48 h，流水多次清洗表面残留的甲醛溶液；梯度酒精（75% ～ 100%）进行组织脱水；使用二甲苯透明；透明结束，包埋成蜡块后切成厚度为 5 μm 的均匀薄片，按照 HE 染色试剂盒说明书进行染色、脱水、透明封片等操作，静置 12 h 后水平置于光学显微镜下观察其病理组织变化。

1.7 流式细胞术检测 Th17 和 Treg 细胞

调整单个核细胞悬液浓度至 1×10^6/ml，取 100 μl 细胞悬液，加入佛波酯（终浓度 100 ng /ml）、离子霉素（终浓度 500 ng /ml）刺激 4 h 后，加入蛋白转运抑制剂（终浓度 1 μl /ml）。分别加入 10 μl 膜联蛋白Ⅴ - 异硫氰酸荧光素标记的 CD4 和 CD25 抗体对细胞表面进行染色，避光孵育 30 min 后洗涤细胞，加入 2 ml 固定液孵育 20 min，洗涤细胞后加入 2 ml 破膜液孵育 30 min，再次洗涤细胞后加入 10 μl Alexa Fluor 647-IL-17 和 PE-FOXP3 抗体孵育 20 min，洗涤重悬细胞，上流式细胞仪进行检测。

1.8 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析，所有实验数据均采用（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用 one-way ANOVA 分析，组间两两比较采用 LSD-t 检验；整体比较以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义，两两比较时调整检验水准，以 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 芍仙萸颗粒干预对小鼠体质量和血小板数的影响

结果显示，各组小鼠体质量均低于对照组，其中芍仙萸颗粒低、高剂量组小鼠体质量高于模型组，且在 D14 和 D21 时差异有统计学意义（$P<0.01$），见图 1。

与对照组相比，模型组小鼠血小板数量显著下降，差异有统计学意义（$P<0.01$），提示造模成功；与模型组相比，芍仙萸颗粒低、高剂量组及泼尼松组血小板数量均显著上升，差异亦有统计学意义（$P<0.01$），见图 1。

2.2 芍仙萸颗粒干预对 PAIgG/PAIgA/PAIgM 的影响

与对照组相比，模型组小鼠 PAIgG、PAIgA 和 PAIgM 3 种抗体水平均上升，差异有统计学意义（$P<0.01$）；与模型组相比，芍仙萸颗粒低、高剂量干预组及泼尼松组 3 种抗体水平均下降，差异有统计学

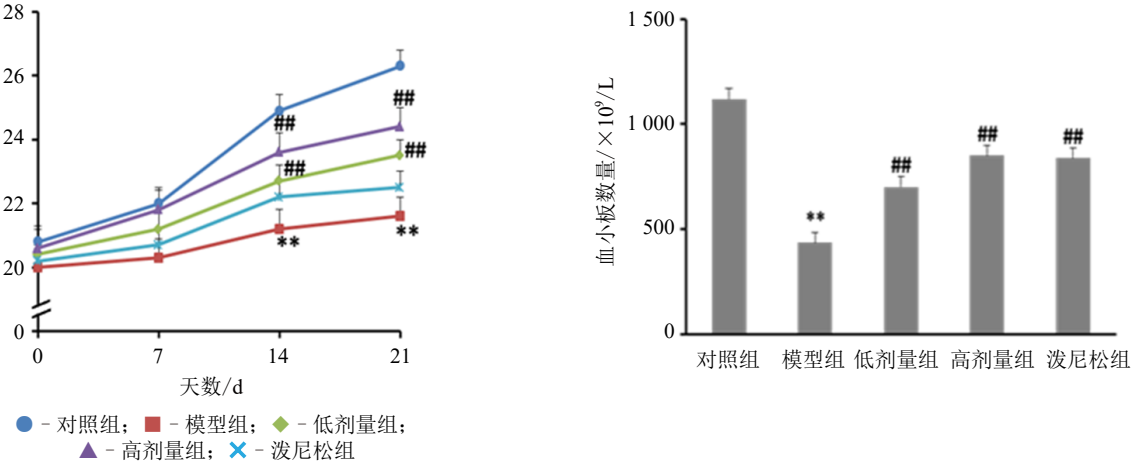
意义（$P < 0.01$），见图 2。

2.3 芍仙萸颗粒干预对免疫因子含量的影响

小鼠血清中免疫相关因子测定结果显示，与对照组相比，模型组小鼠 IL-17 和 TGF-β_1 水平均下降，而 IL-10 水平上升，差异均有统计学意义（$P < 0.01$）；与模型组相比，芍仙萸颗粒高剂量组及泼尼松组 IL-17 和 TGF-β_1 水平均上升，而 IL-10 水平在 3 组中均下降，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），见图 3。

2.4 芍仙萸颗粒干预对小鼠脾脏指数及脾脏、肝脏组织形态学的影响

小鼠脾脏指数结果显示，与对照组相比，模型组小鼠脾脏指数明显增大，差异有统计学意义（$P <$

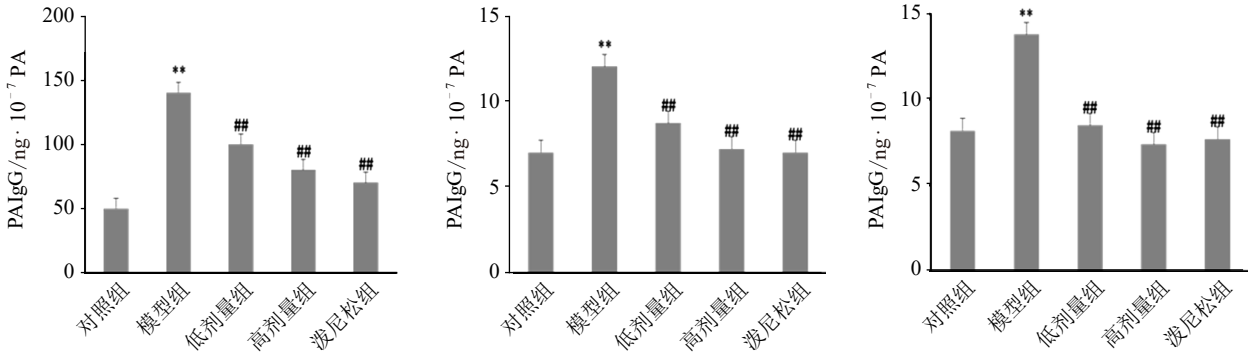


注：与对照组相比，$^{**}P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#\#}P < 0.01$

Note: *vs* control group, $^{**}P < 0.01$; *vs* model group, $^{\#\#}P < 0.01$

图 1 芍仙萸颗粒连续灌胃给药 21 d 对小鼠体质量和血小板数量的影响

Figure 1 Effects of Shaoxianyu granules on body weight and platelet count of mice by continuous intragastric administration for 21 days



注：与对照组相比，$^{**}P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#\#}P < 0.01$

Note: *vs* control group, $^{**}P < 0.01$; *vs* model group, $^{\#\#}P < 0.01$

图 2 芍仙萸颗粒连续灌胃给药 21 d 对小鼠 PAIgG/PAIgA/PAIgM 的影响

Figure 2 Effects of Shaoxianyu granules for 21 days by continuous intragastric administration on PAIgG/PAIgA/PAIgM of mice

0.01）；与模型组相比，芍仙萸颗粒低、高剂量组及泼尼松组小鼠脾脏指数下降，且高剂量组和泼尼松组差异有统计学意义（$P < 0.01$），见图 4。

脾脏组织 HE 染色结果显示，对照组小鼠脾脏组织结构清晰，被膜、红髓、白髓界限清晰，髓索、髓窦内各细胞形态未见异常；模型组小鼠脾脏组织出现紊乱，白髓较大，红髓较小，髓索、髓窦内可见大量发育异常的巨核细胞；经芍仙萸颗粒干预治疗后，低、高剂量组较模型组有显著改善，尤其是高剂量组巨核细胞总数明显减少，细胞肿胀减轻，与泼尼松组疗效基本相当，见图 4。

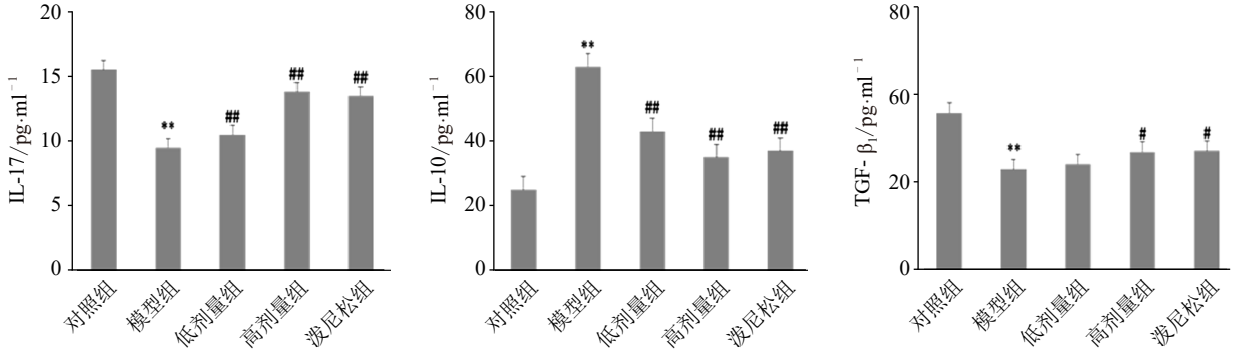
肝脏组织 HE 染色结果显示，对照组小鼠肝细胞组织排列整齐，肝小叶结构完整，未见明显病理改变；模型组小鼠肝细胞出现明显的肿胀，肝小叶结构消失，汇管区及间质有大量炎性细胞浸润；芍仙萸颗粒低剂量组可见部分炎性细胞浸润，肝小叶结构不清晰，但程度低于模型组；芍仙萸颗粒高剂量组和泼尼松组可见肝小叶结构基本正常，肝索整齐，汇管区基本无炎性细润浸润，见图 4。

2.5 芍仙萸颗粒干预对小鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响

流式细胞检测结果显示，与对照组比较，模型组小鼠 Th17 细胞计数增加，而 Treg 细胞计数减少，差异均有统计学意义（$P < 0.01$）；与模型组相比，芍仙萸颗粒低剂量和高剂量干预组及泼尼松组 Th17 细胞计数减少，而 Treg 细胞计数增多，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；计算 Th17/Treg 比值发现，与对照组比较，模型组小鼠两者比值显著上升，与模型组相比，芍仙萸颗粒低、高剂量干预组及泼尼松组两者比值均显著下降，差异均有统计学意义（$P < 0.01$），见图 5。

3 讨论

ITP 是一种免疫性综合病症，是常见的出血性疾病，其特征是新血小板的产生受到抑制和现有血小板的持续减少，可能发生于任何年龄段，具体的致病机制尚未明确，导致缺乏针对病因的有效治疗，严重影响患者的生存质量[6-7]。在 ITP 的治疗方面，现代医学遵循的原则是忌用干扰血小板功能的药物，特别是阿司匹林等，最佳的疗法是以最少的治疗药物促使血小板数量升高至安全值，尽管现代医学的治疗手段可以改善患者的出血症状，使病情得到缓解，但不良反应大，且远期疗效欠佳[8]。因此，传统中医疗法仍是治疗 ITP 的主要手段之一。中医认为 ITP

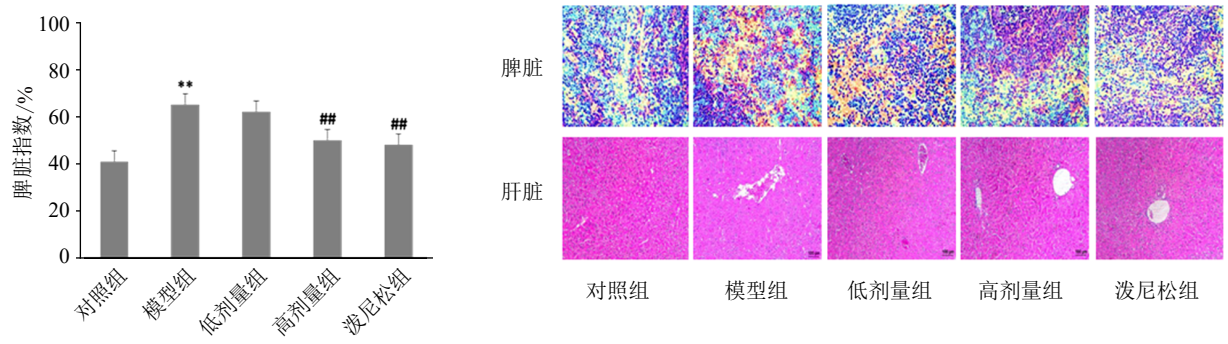


注：与对照组相比，$^{**}P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#}P < 0.05$，$^{\#\#}P < 0.01$

Note: *vs* control group, $^{**}P < 0.01$; *vs* model group, $^{\#}P < 0.05$, $^{\#\#}P < 0.01$

图 3 芍仙萸颗粒连续灌胃给药 21 d 对小鼠血清免疫因子含量的影响

Figure 3 Effects of Shaoxianyu granules for 21 days by continuous intragastric administration on the content of serum immune factors of mice

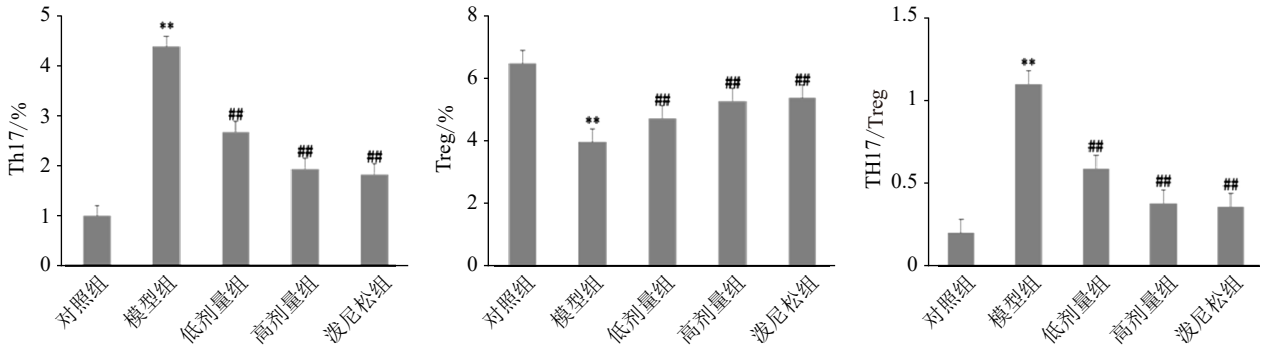


注：与对照组相比，**$P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#\#}P < 0.01$

Note: *vs* control group, **$P < 0.01$; *vs* model group, $^{\#\#}P < 0.01$

图 4 芍仙萸颗粒连续灌胃给药 21 d 对小鼠脾脏指数及脾、肝组织形态学的影响（HE×200）

Figure 4 Effects of Shaoxianyu granules by continuous intragastric administration for 21 days on spleen index and histomorphology of spleen and liver of mice（HE×200）



注：与对照组相比，**$P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#\#}P < 0.01$

Note: *vs* control group, **$P < 0.01$; *vs* model group, $^{\#\#}P < 0.01$

图 5 芍仙萸颗粒连续灌胃给药 21 d 对小鼠 Th17 和 Treg 细胞数量及比值的影响

Figure 5 Effects of Shaoxianyu granules on the number and ratio of Th17 and Treg cells of mice by continuous intragastric administration for 21 days

属于“血证”的范畴，发病原因为阴虚火旺、血热妄行、气虚不摄导致的瘀血阻络，瘀血阻络可见出血，临床治疗的原则是收敛止血、散瘀消斑、平抑肝阳等[9]。白芍作为中医传统补血药，既能滋肝阴以养肝血，又能敛肝阴来柔肝体，最顺应肝之生理特性，为养血柔肝的代表性中药[10]。仙鹤草的第一功效为收敛止血、养血敛阴，能治各部位的出血病症，无论寒热虚实皆可应用，作用显著，往往用为主药[11]。山茱萸作为收敛性补血剂，对免疫性肝脏损伤具有一定的保护作用，其保肝机制可能与减少炎症因子的生成以及免疫调节有关[12]。因此，本研究选择这 3 味药来探究其对 ITP 小鼠血小板数量的影响及脾肝损伤的保护作用具有一定的科学依据，不仅可能增加机体血小板的数量，降低血小板抗体水平，而且可能改善 ITP 小鼠脾脏和肝脏的病理形态，对肝脏和脾脏组织起到一定的保护作用。

近年来，随着科研工作者的深入探究，逐渐认识到 Th17/Treg 两种免疫细胞的平衡紊乱在 ITP 疾病的发生发展中起到了至关重要的作用[13]。Th17 细胞是一种新发现的能够分泌 IL-17 的 T 细胞亚群，在自身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义[14]。Treg 细胞是一类具有显著免疫抑制作用的 $CD4^+$～$CD25^+$ T 细胞亚群，主要通过分泌 TGF-β、IL-10 等细胞因子来抑制其他细胞的免疫应答，在维持机体免疫平衡和预防自身免疫性疾病方面亦发挥重要作用[15]。Guo 等[16]研究了 Th17 和 Treg 细胞的不平衡与血小板减少之间的关系，结果表明，与健康对照组相比，ITP 患者 Th17 细胞的比例和促炎细胞因子 IL-17A 和 IL-22 的分泌均增加，而 Treg 细胞的比例和抗炎细胞因子 IL-10 的产生均减少，且 Th17/Treg 细胞比与 ITP 严重程度呈正相关。Gu 等[17]在首次诊断 ITP 时确定儿科慢性 ITP（chronic immune thrombocytopenia in pediatrics，CITP）中 的 Th17/Treg 极化，并评估其作为儿科 CITP 预测标志物的用途。结果显示，Treg 和 Th17 细胞的药物浓度时间曲线下面积分别为 0.811 和 0.834，Th17/Treg 的比值表现出最大的浓度时间曲线下面积为 0.897，提示在新诊断 ITP 阶段，儿童 CITP 的 Th17/Treg 比值的百分比升高，在一定程度上可作为 CITP 发展的一个有前景的预测标志物。此外，还有研究表明，Treg 细胞可以抑制 B 细胞活性，而 IL-17 可单独或与 B 细胞刺激因子共同保护 B 细胞，使其免受凋亡。因此，Th17/Treg 细胞平衡紊乱可以通过增强 B 细胞反应，增加 PAIg 的产生，来促进 ITP 的发生发展[18-19]。因此，本研究不仅采用流式细胞技术检测了 Th17 和 Treg 细胞数量，而且还采用 ELISA 检测了两种细胞所分泌的 IL-17、IL-10 和 $TGF\text{-}\beta_1$ 免疫因子水平，结果表明，芍仙萸颗粒干预治疗后能有效调节机体的免疫功能，纠正 Th17/Treg 细胞平衡紊乱，为 ITP 的治疗提供了一定的理论依据。

4 结论

芍仙萸颗粒可显著增加血小板数量，降低 PAIg 浓度，对 ITP 有一定的治疗作用，值得临床大力推广；同时也证实了 ITP 发生可能与 Th17/Treg 细胞平衡紊乱有关，但其具体的作用靶点仍需要进一步深入探讨。

参考文献：

[1] Arai Y, Jo T, Matsui H, *et al*. Comparison of up-front treatments for newly diagnosed immune thrombocytopenia–a systematic review and network meta-analysis[J]. Haematologica, 2018, 103(1): 163-171.

[2] Hill QA. Immune thrombocytopenia–in defence of the platelet count[J]. Br J Haematol, 2018, 182(1): 128-130.

[3] Li Q, Liu Y, Wang X, *et al*. Regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg by pDC/mDC imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2021, 246(15): 1688-1697.

[4] Abadi U, Yarchovsky-Dolberg O, Ellis MH. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5): 397-404.

[5] 吴晓勇, 陈广雷, 王云龙, 等. 中医药治疗免疫性血小板减少症的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 213-219.

[6] Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary immune thrombocytopenia: novel insights into pathophysiology and disease management[J]. J Clin Med, 2021, 10(4): 789.

[7] Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia(ITP)[J]. J Clin Med, 2017, 6(2): 16.

[8] Althaus K, Faul C, Bakchoul T. New developments in the pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Hamostaseologie, 2020, 41(4): 275-282.

[9] 谢欢来, 余惠平. 中医药治疗儿童原发免疫性血小板减少症临床研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 153-156.

[10] 赵丹萍, 张建军, 贺成, 等. 基于代谢组学技术的白芍养血柔肝作用机制研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3412-3418.

[11] 沈佳雯, 夏玲红, 孙黎, 等. 仙鹤草的药理活性与临床应用研究进展[J]. 医药导报, 2017, 36(z1): 68-69.

[12] 赵晨翔, 张雅敏, 刘宏胜, 等. 山茱萸总苷对小鼠免疫性肝损伤治疗作用的初步研究[J]. 天津中医药, 2017, 34(2): 120-124.

[13] Hua M, Li J, Wang C, *et al*. Aberrant expression of microRNA in $CD4^+$ cells contributes to Th17/Treg imbalance in primary immune thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 2019, 177: 70-78.

[14] Gagliani N, Amezcua Vesely MC, Iseppon A, *et al*. Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation[J]. Nature, 2015, 523(7559): 221-225.

[15] Thierry K, Ménétrier-Caux C. Treg cell contribution to anti-CTLA-4 therapeutic effect[J]. Med Sci(Paris), 2020, 36(1): 73-76.

[16] 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: 181-192.

[17] Gu H, Chen Z, Shi X, *et al*. Increased proportion of Th17/Treg cells at the new diagnosed stage of chronic immune thrombocytopenia in pediatrics: the pilot study from a multi-center[J]. Eur J Pediatr, 2021, 180(11): 3411-3417.

[18] 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.

[19] Ri M, Kang C. B cell counterpart of Treg cells: as a new target for autoimmune disease therapy[J]. Indian J Allergy, Asthma and Immunology, 2019, 33(2): 70-78.

（编辑：史琦琪）

本刊“医药专论”专题预告

儿童呼吸系统疾病是儿童时期最常见的疾病之一，其感染病原谱广，且混合感染较常见。抗菌药物的不合理使用使细菌耐药谱、耐药性增加，给抗感染治疗带来了巨大挑战。由上海市儿童医院、上海交通大学医学院附属儿童医院**董晓艳**教授组织撰稿的**儿童下呼吸道感染相关病原体的耐药机制研究进展**介绍了儿童下呼吸道感染常见病原体耐药现状及机制；**儿童下呼吸道混合感染中抗菌药物的联合应用**介绍了儿童下呼吸道混合感染中应重视的抗菌药物联用情况；**大环内酯类药物的免疫调节作用对儿童呼吸系统疾病预后的影响**介绍了大环内酯类药物免疫调节作用机制及对儿童呼吸系统疾病预后的影响；**基于 PK/PD 参数儿童抗菌药物合理应用的研究进展**介绍了利用 PK/PD 模型及抗菌药物 PK/PD 参数为儿童抗菌药物合理应用提供了依据，有助临床医生优化儿童个体化用药方案。由复旦大学附属儿科医院**翟晓文**教授组织撰稿的**复旦儿科医联体门诊抗菌药物科学管理实践与思考**在本院抗菌药物科学化管理成功案例基础上，继续收集和梳理促进抗菌药物合理使用关键；**基于用药日志的儿科门诊抗菌药物合理使用精细化管理实践**一文介绍了继续推行用药日志并推广至其他科室门诊，加快电子病案建设并将电子日志嵌入工作站。

创新药一方面意味着更好的临床疗效，另一方面意味着更高的价格，进而影响其使用可及性。寻找最适当的药物经济学评价体系和相应指标，对创新及重点治疗领域药物研发、应用和医保准入政策制订等尤为重要。本刊特约多位专家，从多维度分析探讨了不同药物经济学评价体系的适用性。**新增适应证情形下医保药品价格调整的国际经验及其启示**一文梳理了典型国家在新增适应证情形下药品价格调整经验，分析了对我国的启示；**创新药物医保准入中的阈值**对国际 CET 应用情况进行经验总结，为我国创新药 CET 的确定及应用奠定基础；**健康效用值在药物经济学评价模型中应用的规范性评价指标体系构建研究**采用德尔菲法，最终形成包含来源报告、文献引用、测量人群、测量工具 / 方法、数值调整 5 个一级指标与 16 个二级指标的评价指标体系，可用于药物经济学评价模型中健康效用值评估；**一种综合评价有效性和安全性的间接比较方法：净效应的需治疗人数和免疫治疗长期生存模拟方法——挑战与建议**从临床实际出发，综合考虑干预措施有效性、安全性，对比不同干预措施疗效，或结合免疫治疗独特作用机制，对生存曲线长期模拟进行优化，以期为卫生专业人员、研究人员和资源管理者在临床科学决策中提供重要参考与证据支持。

敬请关注本刊近期发表的由上海市儿童医院、上海交通大学医学院附属儿童医院**董晓艳**教授、复旦大学附属儿科医院**翟晓文**教授组织撰稿的**保供儿童药——感染与抗感染**专题及由复旦大学公共卫生学院**应晓华**教授组织撰稿的**创新及重点治疗领域药物经济学理论与实践**专题。