

Clinic Observations of Xiaoban Decoction in Preventing Glucocorticoid-Withdrawal Syndrome

Eryun Su^{1,2}, Anna Zhao¹

¹Hangzhou Zhang Tong Tai Ambulant Clinic of TCM, Hangzhou Zhejiang

²Affiliated Hospital of Zhejiang University of Technology, Hangzhou Zhejiang

Email: erhyunsu@163.com

Received: Jun. 27th, 2017; accepted: Jul. 4th, 2017; published: Jul. 11th, 2017

Abstract

Objective: To explore the effects of Xiaoban Decoction to prevent the glucocorticoid (GC) withdrawal syndrome. **Methods:** Xiaoban Decoction was given to 108 immune thrombocytopenia (ITP) patients who have been treated with GCs. Glucocorticoid therapy was then stopped abruptly. Blood samples was taken around 8 am before and after the abruptly termination of glucocorticoid therapy. Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol (Cort) levels were then determined. Clinical manifestations of adrenal crisis, withdrawal symptoms and relapse of ITP were carefully monitored. 37 cases were followed up for their ACTH and cortisol levels. **Results:** Among the 108 cases, 62 cases (57.4 percent) had adrenal insufficiency (AI) before stopping the glucocorticoid therapy (8 am cortisol level less than 30 µg/L). 13 (12 percent) cases had highly suggestive of AI (8 am cortisol level between 30 - 50 µg/L). After treatment with Xiaoban Decoction and termination of glucocorticoid, 66 cases had withdrawal syndrome. Among them, 62 cases were mild, 4 cases moderate and no patient withdrawal crisis. 11 had ITP relapse. **Conclusions:** Xiaoban Decoction is an independent Chinese medical treatment option for ITP. It doesn't need to be used with glucocorticoid. It has strong effects in protecting the adrenal glands. Xiaoban Decoction can restore the adrenal gland's function after it's suppressed by external glucocorticoid. It can lessen the glucocorticoid withdrawal symptoms and prevent the occurrences of adrenal crisis.

Keywords

Xiaoban Decoction, Plasma Cortisol Level, GCs-Withdrawal, Adrenal Insufficiency, Adrenal Crisis

消斑饮预防撤药综合征临床观察

苏尔云^{1,2}, 赵安娜¹

¹杭州华东医药张同泰中医门诊部, 浙江 杭州

²浙江工业大学医院, 浙江 杭州
Email: erhyunsu@163.com

收稿日期: 2017年6月27日; 录用日期: 2017年7月4日; 发布日期: 2017年7月11日

摘要

目的: 探讨消斑饮对糖皮质激素(GCs)快速撤除的安全性。方法: 用消斑饮治疗108例正在接受GCs治疗的免疫性血小板减少症(ITP)患者, 用快速法撤除GCs。撤除前后在晨8~9点测定血浆ACTH和皮质醇(Cort)含量。仔细观察撤药后肾上腺危象(AC), 撤药症群的发生及ITP的反跳。并随访了37例患者的ACTH和Cort。结果: 108例中在撤激素之前确诊有肾上腺机能不全(AI) (8 Am Cort < 30 μg/L)有62例, 占57.4%, 高度提示AI (8Am Cort 30~50 μg/L) 13例, 占12.0%。经消斑饮治疗并撤除GCs一个月后, 有撤药综合征66例, 轻度者62例, 中度4例, 无一例发生AC。ITP反跳11例。结论: 消斑饮是一种独立的, 不需要配合GCs的ITP治疗方案。它之所以不需要GCs, 是因为它有很强的保护肾上腺皮质功能作用, 能很快恢复被外源性GCs抑制的肾上腺皮质功能。从而减轻了撤药症群的程度, 预防了AC发生。

关键词

消斑饮, 糖皮质激素撤除, 血浆皮质醇, 肾上腺机能不全, 肾上腺危象

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

广泛使用糖皮质激素(GCs)是导致继发性(医源性)肾上腺机能不全(SAI)的主要因素。GCs应用的广泛远甚于抗生素的“滥用”。有报道英国一年(2014.4~2015.5)开出的口服GCs处方超过800万张[1]。而住院病人更是要求以静脉滴注的形式应用大剂量激素冲击疗法[2]。免疫性血小板减少症(ITP)治疗也是首选GCs。用大剂量GCs来治疗ITP, 已成为当前普及疗法[2]。受GCs治疗的患者是很厌恶GCs治疗的副作用, 常会自行中断治疗[3]。大剂量或长期应用GCs导致的SAI率大约14%~63%不等[1]。而更多副作用早在发生SAI前就困扰着患者。用上GCs后, 撤药十分不易, 过程漫长, 且易出现撤药综合征, ITP反跳及肾上腺危象(AC)的发生[4]。如何既能较快地安全撤药, 不使ITP反跳, 又可以促进AI的恢复, 防止撤药综合征发生。这成了医生和患者向往的撤药目标。我们对消斑饮治疗ITP, 临床研究长达40年, 发现消斑饮不但治疗ITP有较好疗效[5]。同时能稳定下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的生理功能, 减轻撤药综合征发生及减少ITP的反跳, 协助GCs快速撤除。现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 诊断标准

2.1.1. ITP 诊断标准

参照ITP国际工作组(IWG)提出的诊断标准[6]。

2.1.2. AI 诊断标准

参照 AI 诊断治疗指南[7], 血浆皮质醇(8 AM) 30~50 $\mu\text{g/L}$ 高度提示 AI 可能, <30 $\mu\text{g/L}$ 确诊 AI。

2.2. 纳入标准

1) 明确诊断 ITP 者。2) 年龄 3~73 岁。3) 就诊时 GC 应用 1 个月以上没有中断, 剂量大小不限制。4) 签署知情同意书者。

2.3. 排除标准

1) ITP 有合并症者, 如 SLE, Evan's 综合症。2) 无论应用 GC 时间有多长, 在受试前 1 周停药者。3) 不按我们的撤药时间要求, 擅自服用小剂量 GC 维持。4) 初诊前连续服药少于 1 个月者。

2.4. 一般资料

108 例 ITP 为 2012 年 7 月~2015 年 12 月我院家庭病床患者。年龄 3~73 岁, 男性 36 例, 女性 72 例。病程 1~264 个月, 3 个月者有 20 例。应用 GC 种类(指最近一个月所用药): 泼尼松 70 例, 甲泼尼龙 33 例, 地塞米松 3 例, 阿赛松 2 例。用药剂量(按泼尼松等效剂量) 5 mg~100 mg/日, 中位数 20 mg/日。连续用药时间 1~156 个月, 中位数 9 个月。我们将激素所致的副作用按各器官的累及列出 6 项, 即皮肤组织(满月脸), 脂肪组织(向心性肥胖), 肌肉组织(肌肉萎缩), 血管组织(紫纹斑), 血液系统(多血质, 白细胞 $> 10 \times 10^9/\text{L}$), 精神系统(抑郁)。每个系统 1 分, 1~2 分为轻度, 3~4 分为中度, 5~6 分为重度。108 例患者撤药前无明显副作用 1 例, 轻度副作用 29 例, 中度 64 例, 重度 14 例。

2.5. 治疗与撤药方法

2.5.1. 108 例 ITP 患者一律用消斑饮治疗

鸡血藤 30 g, 当归身 18 g, 生地 90 g, 生晒参 10 g, 生芪 60 g, 商陆(先煎 3 小时) 30 g, 墓头回 24 g, 仙鹤草 30 g, 侧柏炭 30 g, 仙灵脾 18 g, 鹿角霜 15 g, 炙甘草 15 g 等。ITP 中医辨证归纳为血瘀为其基础, 血瘀之下再辨气虚或阴虚, 气虚生芪的剂量为 90 g。生地剂量为 60 g。阴虚生地剂量为 90 g, 生芪剂量为 60 g。其余药物不作增减。

2.5.2. 停用所有中西药

除 GC 外, 其他药物在服消斑饮后立即撤除。糖皮质激素(以泼尼松为例)快速撤除法: 消斑饮服用 3 天后, 泼尼松剂量减半, 再服 3 天后, 又减半。减到泼尼松只剩 3 粒时, 每 3 天减半粒, 如期撤完。大约 15 天到 24 天能将激素撤完。如原剂量泼尼松 60 mg/日, 消斑饮服 3 天, 泼尼松减为 30 mg/日, 再服 3 天, 泼尼松 15 mg (3 粒)/日。然后每 3 天减半粒。24 天撤完。甲基泼尼松龙, 地塞米松等糖皮质激素 撤除方法相同。

2.5.3. 撤药要求

开始撤药的第一个月严格卧床治疗, 要求一天卧床 20 小时。

2.6. 观察指标与方法

2.6.1. 肾上腺危象诊断

我们将肾上腺危象分前驱期和危象期[4]。前驱期设 4 项症状, 即烦躁, 头痛, 厌食, 腹痛。每项 1 分, 1~2 分轻度, 3 分中度, 4 分重度, 易发生危象。危象期包括收缩压 $< 80 \text{ mmHg}$ 及周围循环衰竭, 且不易被输液和正性收缩压药物所纠正; 意识丧失。

2.6.2. 撤药综合征测定[4]

我们将撤药症群分 8 项, 即神疲乏力, 恶心厌食, 腹胀, 嗜睡, 情绪消沉, 肌肉僵痛, 关节酸痛, 肌肉抽搐。每项 1 分, 1~3 分轻度, 4~6 分中度, 7~8 分为重度。

2.6.3. ITP 反跳

1) 出血加重: 皮肤出血 3 级, 粘膜出血 2 级以上, 器官出血 1 级以上(出血严重程度按 ITP 国际工作组提出的诊断标准[8])。2) 血小板计数少于撤药前计数的三分之一。诊断必须符合上述 2 个条件。

2.6.4. 促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇(Cort)的测定

撤药前清晨 8 点抽血测定 ACTH 和 Cort (不做午后和深夜 12 点的检查)。一个月后再测 ACTH 和 Cort, 两组数据配对比较。在治疗过程中, 我们又随访了 37 例患者的 ACTH 和 Cort, 以了解消斑饮对患者垂体-肾上腺轴的稳定性。这 37 例随访者, 中药开始治疗到测定的时间 3~36 个月, 中位数 21 个月。ACTH 和 Cort 的正常值按照实用内科学给定的: ACTH: 晨 8 点, 20.43~81.72 pg/ml (4.5~18 pmol/L)。总皮质醇: 晨 8 点 62~194 $\mu\text{g/L}$ (170.5~533.5 nmol/L) [4]。

2.6.5. 血压测定

撤药前测定血压, 一个月后再测定血压。分析低血压(<90/50 mmHg)比率和肾上腺危象期的血压比率(上压 < 80 mmHg)。

2.7. 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对样本 t 检验, 两组间比较用独立标本 t 检验。两个率的比较采用卡方分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

- 108 例应用 GC 的 ITP 患者在消斑饮治疗前, 确诊 AI (8 Am Cort < 30 $\mu\text{g/L}$) 有 62 例, 占 57.4%, 高度提示 AI (8Am Cort 30~50 $\mu\text{g/L}$) 13 例, 占 12.0%。用消斑饮治疗后都能顺利撤除 GC, 没有肾上腺危象出现; 有前驱期轻度症状者 11 例(10.2%), 中度症状者 12 例(11.1%), 没有前驱期症状者 85 例(78.7%)。这些轻中度前驱症状患者在我们严格卧床休息和消斑饮的治疗下, 3~10 天内都度过了前驱期, 不需再度添加 GC 治疗, 也不需要作急症处理。同时, 治疗前后一个月的血象比较, 多血质状态有所恢复, 而血小板非但不下降, 还有上升趋势(见表 1)。发生撤药症群者 66 例, 轻度者 62 例(57.4%), 中度 4 例(3.7%), 没有重度撤药症群发生。主要症状有神疲乏力(48 例)和恶心厌食(17 例), 肌肉酸痛(1 例)多数在 1~2 个月内症候消失。没有撤药症群者 42 例(38.9%), 即 1/3 强的患者在撤药时不但脱离了 GC 副作用的困境, 又没有撤药的牵累。ITP 反跳 11 例(10.2%)。
- 我们对 23 例前驱症状者做了多种分析, 未显示 GC 治疗时间, GC 剂量大小及 GC 副作用等因素对前驱期有统计学差异的影响。
- 108 例患者撤药前后的 ACTH 和 Cort 变化见表 2。108 例患者在撤药前, 晨 8 点 ACTH 检测值在正常范围以下(<21 pg/ml) 90 例(83.3%); Cort 检测值在正常范围以下(<62 $\mu\text{g/L}$) 83 例(76.9%), 但用消斑饮治疗一个月后, ACTH 和 Cort 不同程度地上升(见表 3)。我们对其中 37 例做了随访。HPA 轴的功能多数处于正常状态,(见表 2 随访)。1 例仍处于 IA(Cort < 10 $\mu\text{g/L}$), 2 例在正常范围以下(Cort < 52 $\mu\text{g/L}$, Cort < 59.9 $\mu\text{g/L}$), 而这 3 例的 ACTH 也在低水平, 分别为 10; 22.8; 11.5 (pg/L)。37 例随访者的 ACTH 却有 13 例在正常范围以下(占 35.1%)。这 13 例的随访时间为 4-30 个月, 中位数 12 个月。

Table 1. Analysis of hemogram before and after glucocorticoid-withdrawal/Xiaoban decoction treatment ($\bar{x} \pm s$)
表 1. 撤药/消斑饮治疗前后血象分析($\bar{x} \pm s$)

	WBC (109/L)	Hb (g/L)	PLT (109/L)
撤药前	11.2 ± 4.5	134.6 ± 19.1	43.9 ± 43.9
一个月后	6.7 ± 2.4	131.0 ± 19.2	51.9 ± 62.0
<i>t</i>	12.164	2.034	1.412
<i>P</i>	0.000	0.044	0.161

Table 2. Analysis of ACTH and Cort before and after withdrawal/Xiaoban decoction treatment at 8 am ($\bar{x} \pm s$)
表 2. 撤药/消斑饮治疗前后晨 8 点 ACTH 和 Cort 浓度变化($\bar{x} \pm s$)

	例数	ACTH (pg/ml)	Cort (μg/L)
撤药前	108	12.19 ± 10.10	42.32 ± 45.11
撤药后	108	33.53 ± 27.04	122.51 ± 52.32
<i>t</i>		7.742	14.529
<i>P</i>		0.000	0.000
随访*	37	27.23 ± 15.55	134.86 ± 61.24
<i>t</i>		1.727	1.096
<i>P</i>		0.87	0.278

*与撤药后相比。

Table 3. Recovery of HPAA function before and after withdrawal/Xiaoban decoction treatment
表 3. 撤药/消斑饮治疗前后 HPA 轴的功能恢复状况*

	例数	ACTH < 21 pg/ml**例数(%)	ACTH < 9.988 pg/L#例数(%)	Cort < 62 μg/L**例数(%)	Cort < 23 μg/L#例数(%)
撤药前	108	90 (83.3)	61 (56.5)	83 (76.9)	55 (50.9)
撤药后	108	40 (37.0)	7 (6.5)	12 (11.1)	1 (0.9)
χ^2		48.301	62.585	94.724	70.296
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

*测定时间 8am。 **正常值下限。 #一昼夜中(晚 12 点)相对最低值。

- 108 例撤药前收缩压在 88~172 mmHg 之间, <100 mmHg 15 例, >140 mmHg 54 例。治疗一个月后, 无一例在 90 mmHg 以下。90~100 mmHg 者 6 例, >140 mmHg 7 例, 其余在 100~140 mmHg 之间。

4. 讨论

ITP 用糖皮质激素治疗, 虽说是全球性的一线药物[2] [9], 但其撤药后能维持疗效仅 15%~25% [9], 而副作用之大且不易撤药是众所周知的[1] [4]。我们自创的消斑饮治疗 ITP 总有效率 70.6%, 且不需要联合激素治疗[5]。我们用 40 年的时间, 研究消斑饮治疗 ITP 的疗效及防止糖皮质激素撤除时出现的撤药综合征和 AC 的发生。我们长期的研究, 并采用了近年来 100 例以上的中大型研究结果提示本研究对 ITP 的糖皮质激素撤除是安全的。对于其他疾病所用糖皮质激素的撤除, 有待研究。

众所周知, GCs 长期治疗负反馈性抑制 HPA 轴的功能, 发生 SAI, 在撤药时, 由于肾上腺不能分泌足够的皮质醇而发生撤药综合征, 撤药综合征的最严重程度是致死性 AC 发生。有报道, 在 SAI 中 AC

发生率为 5.8 次/每 100 患者年[7]。本研究 108 例 ITP 无一例出现 AC。仅仅只有 23 例出现前驱症状, 经消斑饮和卧床等治疗措施后, 3~10 天都能度过前驱期, 避免进一步发展为 AC。卧床治疗是很好的防止 AC 发生的措施。有报道活动(体力劳动)是发生 AC 的重要因素, 导致 AC 的发病率是 7%~8% [10]。而且, ACTH 和 Cort 在熟睡时血浓度最低。换言之, 在 AI 状况下, 卧床治疗措施能维持最低限度的内环境平衡, 而不发生 AC。我们治疗前早晨 8 点的 ACTH 和 Cort 分层研究也显示测定值比晚 12 点的底值(ACTH 9.998 pg/L, Cort 23 μg/L)还低的患者有 50% 以上(见表 3)。在如此低的 ACTH 和 Cort 水平上未发生 AC, 卧床治疗功不可没, 另外, 熟睡能使肾上腺积累皮质醇的势能, 在应激状况下, 分泌更多的激素。

发生撤药综合征有 66 例, 只是一些神疲乏力的轻度症状, 更可喜的是, 有 1/3 患者没有撤药综合征出现。这与消斑饮对血清 ACTH 和 Cort 浓度的影响是分不开的。我们虽然未做动物实验, 但治疗中的临床检验明确提示消斑饮能使体内被抑制的 HPA 轴恢复正常量分泌 ACTH 和 Cort (治疗前后 ACTH 12.19 ± 10.10 vs 33.53 ± 27.04 pg/ml; Cort 42.32 ± 45.11 vs 122.51 ± 52.32 μg/L)。我们的撤药速度相当快, 有悖于传统理念[4]。这是因为 HPA 轴功能被外源性糖皮质激素抑制和损伤后, 自行恢复需要漫长时间[1]。在没有药物帮助下, 康复滞后于撤药, 易发生撤药危象, 从而提出了缓慢撤药的传统概念。我们的研究显示, 消斑饮能快速恢复 HPA 轴功能, 使 ACTH 和 Cort 的分泌正常化。这就是我们可以快速撤药的临床根据。这种效应符合沈自尹提出的阴阳常阈调节效应[11]。

沈自尹在早年提出阴阳常阈调节论。指出机体的内环境平衡有无数层次, 从维系生命的病态平衡到健康体魄的各种外环境适应。其中 HPA 轴是稳态体系的重要部分。在治疗中应立足于保护与提高这种调节能力, 尽一切力量来避免损害这种调节能力[11]。消斑饮遵循了阴阳常阈调节论, 较快达到内环境平衡(阴平阳秘), 从而较快恢复 HPA 轴功能正常, 避免 AC 的发生。而大剂量激素治疗恰恰阻滞了这种调节, 使内环境平衡倾覆。我们 108 例患者治疗前的 ACTH 和 Cort 测试结果也是佐证: 90 例的 ACTH 在正常值以下, 83 例的 Cort 在正常值以下。

在国外还未找到现代有效拮抗 GCs 对 HPA 轴抑制的药物时[12], 我们的治疗方法具有创新性和实用性。我们根据中医的系统生物学理论和辩证施治所拟定的消斑饮, 有效拮抗 GCs 对 HPA 轴的影响, 起着内环境稳定作用。消斑饮遣方下药根据阴根于阳, 阳根于阴, 凡病有不可正治者, 当从阳以引阴, 从阴以引阳, 各求其属而衰之的理论。这种阴阳盛衰的理论是解决激素引起 AI 最好的敲门砖。沈氏的工作显示, 应用滋阴泻火药, 能使激素对 HPA 轴的抑制减轻 60-70%。动物实验也显示滋阴药可保护 HPA 轴的调节能力。而温补肾阳则提高 HPA 轴的固有调节能力, 可以使低水平的病态平衡恢复到健康的阴阳常阈平衡[11]。沈氏理论上的研究, 我们在临床实践中给予印证。

方中大剂量的生地, 黄芪, 当归和人参都是 HPA 轴功能及形态学的稳定剂, 在应激状态, 稳定 ACTH 和 Cort 水平, 防止过度分泌。在 AI 状况, 则防止脑垂体和肾上腺萎缩, 提高 ACTH 和 Cort 水平, 避免 AC 发生[13] [14] [15] [16]。仙灵脾能提高血浆 Cort 和 ACTH 水平, 进一步研究发现, 其淫羊藿总黄酮(EF)促进肾上腺皮质再生。EF 能促进肾上腺干细胞向内侧迁移, 提高肾上腺皮质本身的储备能力[17]。通过基因芯片研究, 发现 EF 能使下丘脑众多神经递质受体及生长素上调。通过下调促凋亡, 抗增殖基因, 上调抗凋亡, 促增殖基因的表达来延缓 HPA 轴功能衰退[18]。鹿角霜补虚助阳, 止血治崩漏。有直接作用于腺垂体, 促进性激素分泌[19]。根据沈自尹的补肾阳提高 HPA 轴固有调节能力的理论, 鹿角霜能促进 ACTH 和 Cort 的分泌增加。商陆多糖和墓头回能促进 IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α 分泌[20] [21]。已知这些细胞因子促使下丘脑 CRH 合成和释放, 促进 ACTH 和皮质醇的分泌[4]。我们了解甘草具有肾上腺皮质激素样作用已有 60 多年的历史[22]。甘草能兴奋垂体-肾上腺皮质功能, 使肾上腺重量增加。小剂量甘草有糖皮质激素样作用, 大剂量则有盐皮质激素样作用, 升高血压。这些正是我们防治撤药危象所需

要的效用。进一步研究发现, 具有盐皮质激素样作用的成份主要为甘草次酸。甘草次酸还对肝脏中 $\Delta 4$ -5 β -还原酶抑制, 延缓皮质激素代谢速率, 延长皮质激素作用时间和强度[23]。

文献报道, GCs 治疗所导致的 AI, 这些患者在撤除 GCs 后很长一段时间, 仍有 AI 的存在[1]。我们的研究也显示, 随访的 37 例患者, 即便在消斑饮治疗下, 还有 3 例 Cort 在正常范围以下(Cort < 62 $\mu\text{g/L}$), 有 13 例的 ACTH 在正常范围以下(ACTH < 21 pg/ml)。提示撤药后还会有很长一段时间 HPA 轴是不稳定的, 或倾向于 AI 的发生。即便如此, 我们已经安全地撤除了 GCs。当然, 临床医生在具体诊疗时, 应时时牢记撤药后的 HPA 轴有长期不稳定倾向。

参考文献 (References)

- [1] Rebecca, M.J., Ann, L.H., David, W.R. *et al.* (2016) Systemic Glucocorticoid Therapy and Adrenal Insufficiency in Adults: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **46**,133-141. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.03.001>
- [2] Neunert, C., Lim, W., Crowther, M. *et al.* (2011) The American Society of Hematology 2011 Evidence-Based Practice Guideline for Immune Thrombocytopenia. *Blood*, **117**, 4190-4207. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-08-302984>
- [3] Tiemensma, J., Andela, C.D., Pereira, A.M. *et al.* (2014) Patients with Adrenal Insufficiency Hate Their Medication: Concerns and Stronger Beliefs about the Necessity of Hydrocortisone Intake Are Associated with More Negative Illness Perceptions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, 3668-3676. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1527>
- [4] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学[M]. 14 版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1196, 1156-1161, 1191-1197, 1100-1155.
- [5] 苏尔云, 赵毅, 黄丽华, 等. 消斑饮治疗原发性免疫性血小板减少症 119 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 179-183.
- [6] Rodeghiero, F., Stasi, R., Gernsheimer, T., *et al.* (2009) Standardization of Terminology, Definitions and Outcome Criteria in Immune Thrombocytopenic Purpura of Adults and Children: Report from an International Working Group. *Blood*, **113**, 2386-2393. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-162503>
- [7] Novoa, P. de M., Vela, E.T., Garcia, N.P., *et al.* (2014) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency in Adults. *Endocrinología y Nutrición*, **61**, 1-34.
- [8] Rodeghiero, F., Michel, M., Gernsheimer, T., *et al.* (2013) Standardization of Bleeding Assessment in Immune Thrombocytopenia: Report from the International Working Group. *Blood*, **121**, 2596-2606. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442392>
- [9] Ronald, H., Edward, J.B.J., Sanford, J.S., *et al.* (2001) Hematology Basic Principles and Practice. 3rd Edition, Science Press, Beijing, 2096-2114.
- [10] Quinkler, M., Beuschlein, F., Hahner, S., *et al.* (2013) Adrenal Cortical Insufficiency—A Life Threatening Illness With Multiple Etiologies. *Deutsches Ärzteblatt International*, **110**, 882-888.
- [11] 沈自尹. 从垂体——肾上腺轴讨论阴阳常调调节论[J]. 上海中医药杂志, 1979(5): 3-7.
- [12] 沈自尹, 黄建华. 从淫羊藿激活内源性干细胞探讨“肾藏精”的科学涵义[J]. 中医杂志, 2010, 51(1): 8-10.
- [13] 查良伦, 沈自尹, 张晓峰, 等. 生地对家兔糖皮质激素受抑模型的实验研究[J]. 中西医结合杂志, 1988, 8(2): 95-97.
- [14] Zhong, R.Z., Yu, M., Liu, H.W., *et al.* (2012) Effects of Dietary *Astragalus* Polysaccharide and *Astragalus membranaceus* Root Supplementation on Growth Performance, Rumen Fermentation, Immune Responses, and Antioxidant Status of Lambs. *Animal Feed Science and Technology*, **174**, 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2012.02.013>
- [15] 邓毅, 张明, 任鹏飞, 等. 甘肃岷归对去卵巢更年期模型大鼠雌性激素的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 103-105.
- [16] 柳忠辉, 杨贵贞. 人参皂甙通过垂体——肾上腺轴调整应急期 NK 细胞的受抑作用[J]. 中国免疫学杂志, 1991, 7(1): 45-48.
- [17] 沈自尹, 董竟成, 蔡定芳, 等. 改善肾上腺皮质功能在某些疾病恢复过程中的重要作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(4): 364-367.
- [18] 沈自尹, 陈瑜, 黄建华, 等. EF 延缓 HPAT 轴衰老的基因表达谱研究[J]. 中国免疫学杂志, 2004, 20(1): 59-62.

-
- [19] 牛晓晖, 李鹏飞, 贾雪婷, 等. 中国鹿科动物源药材药理作用十年研究进展(二) [J]. 吉林中医药, 2012, 32(7): 702-704.
- [20] 王鹏程, 王秋红, 赵珊, 等. 商陆化学成分及药理作用和临床应用研究进展[J]. 中草药, 2014, 45(18): 2722-2731.
- [21] 马海珍, 刘蓓, 郭鸿, 等. 墓头回诱导脐血基质细胞分泌因子的作用[J]. 兰州大学学报(医学版), 2008, 34(2): 8-10.
- [22] 张宝恒. 甘草药理作用研究的进展[J]. 药学学报, 1963, 10(11): 688-700.
- [23] 吴宗耀, 牛索义, 梁喜爱. 甘草化学成份及药理作用分析[J]. 河南中医, 2010, 30(12): 1235-1236.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org