

· 临床论著 ·

益气养阴和血方治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床观察

杨冉 姚浩 季建敏 章亚成 林琳 董雯 季鸥 吴萸 朱光荣 张冰 沈群

摘要 **目的** 评估益气养阴和血方治疗慢性原发免疫性血小板减少症(cITP)8周的疗效变化。**方法** 纳入江苏省中医院血液科收治的cITP患者76例,口服益气养阴和血方治疗8周,比较治疗前后患者血小板(PLT)计数、出血和激素撤减情况;应用健康调查简表[SF-36量表,包括生理机能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)和精神健康(MH)]、慢性病治疗功能评估疲劳量表(FACIT-F量表)比较健康相关生活质量(HRQoL)和疲劳评分的变化。**结果** 患者治疗总有效率为61.8%(47/76)。与治疗前比较,治疗后患者PLT计数升高,出血评分及激素用量情况改善($P < 0.05$, $P < 0.01$)。其中治疗前 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的患者总有效率为59%(23/39); $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 的患者总有效率为64.9%(24/37);单用中药患者总有效率为62.5%(20/32);联用激素总有效率为61.4%(27/44)。治疗后患者激素停用15例,减量23例,加量1例,总激素撤减率为86.4%(38/44)。与治疗前比较,治疗后cITP患者SF-36量表中GH、VT、RE和MH分值提高,RP分值降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),FACIT-F量表评分亦升高($P < 0.01$)。患者性别、年龄、分期、合并症、治疗前PLT、出血评分和联用激素与治疗反应率无关(均 $P > 0.05$)。不良反应为腹泻,发生率为2.6%(2/76)。**结论** 益气养阴和血方治疗cITP有助于激素撤减,改善HRQoL及减轻疾病相关的疲劳。

关键词 血小板减少;益气养阴和血方;健康相关生活质量;疲劳

Clinical Observation of Yiqi Yangyin Hexue Decoction in Treating Patients with Chronic Primary Immune Thrombocytopenia YANG Ran, YAO Hao, JI Jian-min, ZHANG Ya-cheng, LIN Lin, DONG Wen, JI Ou, WU Yu, ZHU Guang-rong, ZHANG Bing, and SHEN qun Department of Hematology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing(210029)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the 8-week comprehensive effect of Yiqi Yangyin Hexue Decoction (YYHD) in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia (cITP). **Methods** Totally 76 patients from the department of hematology of Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine were enrolled. The patients were assigned to receive YYHD for 8 weeks. The platelet (PLT) counts, bleeding, and corticosteroid withdrawal rates of patients were observed before and after treatment. Meanwhile, the changes of the health-related quality of life (HRQoL) and fatigue scores were compared using a Health Survey Profile [SF-36 scale, including physical functioning (PF), role physical (RP), bodily pain (BP), general health (GH), vitality (VT), social functioning (SF), role emotional (RE), and mental health (MH)] and a Chronic Disease Treatment Assessment Fatigue Scale (FACIT-F Scale). **Results** The total effective rate was 61.8% (47/76). Compared with pre-treatment, there was an increase in PLT count and improvements in bleeding score and corticosteroid dose post-treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Specifically, the overall response rate was 59% (23/39) among patients with pre-treatment $PLT < 30 \times 10^9/L$, 64.9% (24/37) among patients with pre-treatment $PLT \geq 30 \times 10^9/L$, 62.5% (20/32) among patients receiving decoction monotherapy, and 61.4% (27/44) among patients receiving com-

基金项目:中国中医科学院江苏分院开放课题(No. FY201702)

作者单位:南京中医药大学附属医院血液科(南京 210029)

通讯作者:沈群, Tel: 025-86617141, E-mail: shenqun1016@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190220. 074

bined treatment with corticosteroid. Fifteen patients discontinued corticosteroid, 23 reduced corticosteroid dose, and 1 increased dose, accounting for the total corticosteroid dose withdrawal rate of 86.4% (38/44). Among patients with cITP, compared with pre-treatment, there were increases in the GH, VT, RE and MH scores and decreases in the RP score in the SF-36 scale ($P < 0.05$, $P < 0.01$), as well as increase in the FACIT-F score post-treatment ($P < 0.01$). The patients' gender, age, phases, comorbidities, pre-treatment PLT, hemorrhagic grading, and combination of corticosteroids were not associated with treatment response rates (all $P > 0.05$). The adverse reaction was diarrhea, with an incidence of 2.6% (2/76). Conclusions YYHD may be an effective and safe treatment for cITP, with a high corticosteroid withdrawal rate. It can also help to improve the HRQoL and reduce disease-related fatigues.

KEYWORDS thrombocytopenia; Yiqi Yangyin Hexue Decoction; health-related quality of life; fatigue

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床最常见的出血性疾病,年发病率约为 5~10/10 万^[1]。尽管 ITP 是一种良性疾病,但可能造成严重出血,甚至突发死亡,成人患者往往易于反复、迁延,继而转为慢性 ITP(chronic ITP, cITP)^[2],严重困扰患者的生活质量、心理健康及就业选择。本课题组依据益气养阴和血法所拟的经验方治疗复发、甚或难治性 cITP 有一定疗效^[3,4]。本研究前瞻性分析 cITP 76 例,观察患者服用益气养阴和血方 8 周后,在临床疗效、激素撤减、健康相关生活质量(health related quality of life, HRQoL)和疲劳方面的变化,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 ITP 诊断参照《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)》^[1]列出的诊断标准。其中 cITP 是指血小板(PLT)持续减少超过 12 个月的 ITP 患者。重症 ITP 定义为 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 且就诊时存在需要治疗的出血症状、常规治疗中发生新的出血而需要加用其他升血小板药物治疗或者增加现有治疗药物剂量的患者。难治性 ITP 需进行诊断再评估仍确诊为 ITP、脾切除无效或术后复发。

2 纳入标准 (1)符合 ITP 诊断标准,且 PLT 计数持续减少 > 12 个月。(2)年龄 ≥ 18 岁。(3)具有中药治疗意愿,意识清楚并具有一定的阅读和理解能力。(4)肾上腺糖皮质激素(以下简称激素)治疗无效或依赖^[5]。接受激素治疗的患者需在入组前 30 天内保持剂量稳定。(5)签署知情同意书。

3 排除标准 (1)入组前 30 天内采用除激素以外的其他药物治疗;(2)有严重合并症、精神疾病;(3)服用中药过敏者;(4)妊娠及哺乳期女性。

4 剔除标准 (1)观察期内同时应用其他药物

治疗;(2)依从性差,未按规定用药或中途退出;(3)临床资料不全,无法判断疗效者。

5 一般资料 纳入江苏省中医院血液科门诊和住院 cITP 患者 76 例。其中男性 27 例,女性 49 例,男女比例 1:1.81。中位年龄 47 (18~76) 岁; < 60 岁 63 例, ≥ 60 岁 13 例。中位病程 36 (12~312) 个月;重症 ITP 8 例,难治性 ITP 1 例;有伴发疾病 26 例(高血压病、糖尿病、乙肝等),其中合并 1 种疾病 16 例,超过 ≥ 2 种疾病 10 例。治疗前中位 PLT 计数为 $28 (1 \sim 85) \times 10^9/L$,其中 $< 30 \times 10^9/L$ 39 例, $(30 \sim 49) \times 10^9/L$ 25 例, $\geq 50 \times 10^9/L$ 12 例。采用 WHO 出血评分^[6]:无出血表现 48 例(0 分);有皮肤出血点或瘀斑 28 例(1 分)。纳入研究时未服用激素 32 例,包括既往激素治疗无效 15 例;激素依赖或撤减困难 44 例,用量(剂量换算为泼尼松) < 15 mg/d 17 例, ≥ 15 mg/d 27 例。本研究获江苏省中医院伦理委员会批准(No. 2018NL-103-02)。

6 治疗方法 所有患者口服益气养阴和血方,方药:炙黄芪 30 g 熟地黄 10 g 羊蹄根 25 g 肿节风 20 g 仙鹤草 30 g 三七粉 5 g(冲服) 鹿角片 10 g(先煎) 水牛角 15 g(先煎)。日煎 1 剂,分早晚 2 次口服。4 周为 1 个疗程,观察 2 个疗程。使用其他药物治疗慢性合并疾病者,均详细记录药物名称、剂量、用法及用药时间。

7 观察指标、方法与评价标准

7.1 PLT 计数、出血评分及临床疗效 治疗前、治疗后 4 周和 8 周分别行血常规检测,记录患者 PLT 计数,进行 WHO 出血评分^[6]。临床疗效评估根据《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)》^[1]:(1)完全反应(complete response, CR):治疗后 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 且无出血。(2)有效(response, R):治疗后 $PLT \geq 30 \times 10^9/L$ 并且至少比基础 PLT 增加 2 倍,且无出血。(3)无效(no response, NR):治疗后

PLT < 30 × 10⁹/L 或者 PLT 增加不到基础值的 2 倍或者有出血。(4) 复发: 治疗有效后, PLT 降至 30 × 10⁹/L 以下或者不到基础值的 2 倍或有出血。总有效率 (%) = [(CR + R) 例数/总例数] × 100%。

7.2 HRQoL 检测 采用健康调查简表 SF-36 (Medical Outcome Study SF-36 form, version1) 中文版, 包含生理机能 (physical functioning, PF)、生理职能 (role physical, RP)、躯体疼痛 (bodily pain, BP)、总体健康 (general health, GH)、活力 (vitality, VT)、社会功能 (social functioning, SF)、情感职能 (role emotional, RE) 和精神健康 (mental health, MH) 8 个维度。治疗前后应用本表进行患者自评。各维度得分转化为百分制, 分值越高代表越好的健康状况^[7]。

7.3 疲劳症状 采用慢性病治疗功能评估疲劳量表 (functional assessment of chronic illness therapy-fatigue, FACIT-F 量表) 中文版, 治疗前后进行患者自评, 观察疲劳评分的变化。量表总分范围 0 ~ 52 分, 分值越高, 表明疲劳程度越轻^[8]。

7.4 激素撤减情况 详细记录患者治疗期间激素的撤减情况, 激素撤减率 (%) = (撤减例数/联用激素患者总例数) × 100%。

7.5 安全性评价 记录药物不良事件发生情况。每 4 周体检并检测肝、肾功能。

8 统计学方法 应用 SPSS 20.0 进行统计学描述与分析。数据采用“中位数 (范围)”表示, 治疗前后比较采用 Wilcoxon signed rank Z 检验; 计数资料以“% (例)”表示, 比较采用卡方检验; Logistic 回归分析影响治疗效果的因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 纳入患者均按规范完成疗程, 无患者因不耐受治疗而脱落。

2 治疗前后 cITP 患者 PLT、出血评分、临床疗效和激素撤减率比较 (表 1) 本组患者治疗总有效率为

61.8% (47/76), 其中 CR 6 例, R 41 例, NR 29 例。与治疗前比较, 治疗后患者 PLT 计数升高, 出血评分及激素用量情况改善 (P < 0.05, P < 0.01)。其中治疗前 PLT < 30 × 10⁹/L 的患者总有效率为 59.0% (23/39); PLT ≥ 30 × 10⁹/L 的患者总有效率为 64.9% (24/37); 单用中药患者总有效率为 62.5% (20/32); 联用激素总有效率为 61.4% (27/44)。激素停用 15 例, 减量 23 例, 加量 1 例, 总激素撤减率为 86.4% (38/44)。

3 治疗前后 cITP 患者 FACIT-F 量表、SF-36 量表评分比较 (表 2) 与治疗前比较, 治疗后 cITP 患者 SF-36 量表中 GH、VT、RE 和 MH 分值提高, RP 分值降低 (P < 0.05, P < 0.01), FACIT-F 量表评分亦升高 (P < 0.01)。

表 2 治疗前后 cITP 患者 FACIT-F 量表、SF-36 量表评分比较 [分, M (范围)]

指标	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
FACIT-F 量表	35 (25 ~ 45)	40 (30 ~ 50)	12.329	< 0.001
SF-36 量表				
PF	65 (35 ~ 100)	75 (50 ~ 95)	1.542	0.123
RP	50 (0 ~ 100)	25 (0 ~ 75)	2.460	0.014
BP	70 (50 ~ 90)	70 (50 ~ 90)	0.742	0.458
GH	65 (50 ~ 85)	73 (50 ~ 90)	10.840	< 0.001
VT	50 (15 ~ 90)	60 (25 ~ 90)	2.061	0.039
SF	50 (0 ~ 88)	63 (25 ~ 88)	1.218	0.223
RE	33 (0 ~ 100)	67 (0 ~ 100)	4.138	< 0.001
MH	56 (36 ~ 76)	56 (36 ~ 85)	6.454	< 0.001

注: M 为中位数

3 疗效影响因素 (表 3) Logistic 回归分析显示, 患者性别、年龄、分期、合并症、治疗前 PLT、出血评分和联用激素与治疗反应率无关 (均 P > 0.05)。

4 安全性评价 本组患者大多耐受良好, 无因不良反应停药或退组。其中 32 例患者服药前期大便稀软, 1 ~ 3 次/日, 约 1 周后自行恢复正常; 2 例患者出现腹泻, 表现为水样便、大便次数 ≥ 3 次/日, 对症处理后好转。治疗期间无新发肝、肾功能异常者。

表 1 治疗前后 cITP 患者 PLT、出血评分、临床疗效和激素撤减率

指标	治疗前	治疗后	统计量	P 值
PLT [× 10 ⁹ /L, M (范围)]	28.0 (1 ~ 85)	60.0 (1 ~ 258)	6.955 (Z 值)	< 0.001
WHO 出血评分 [% (例)]				< 0.001
0 分	63.2 (48/76)	92.1 (70/76)	18.337 (χ ² 值)	
1 分	36.8 (28/76)	8.9 (6/76)		
激素用量 [% (例)]			7.612 (χ ² 值)	0.022
0 mg/d	42.1 (32/76)	63.2 (48/76)		
< 15 mg/d	22.4 (17/76)	18.4 (14/76)		
≥ 15 mg/d	35.5 (27/76)	18.4 (14/76)		

注: M 为中位数

表 3 cITP 患者临床特征与益气养阴和血方疗效的 Logistic 回归分析 [例(%)]

因素	例数	CR/R	NR	OR (95%CI) 值	P 值
性别				0.585(0.200~1.713)	0.328
男	27	19(70.4)	8(29.6)		
女	49	28(57.1)	21(42.9)		
年龄				0.360(0.078~1.655)	0.189
<60 岁	63	41(65.1)	22(34.9)		
≥60 岁	13	6(46.2)	7(53.8)		
分期				0.581(0.106~3.168)	0.530
慢性	67	42(62.7)	25(37.7)		
慢性重症/难治性	9	5(55.6)	4(44.4)		
合并症				2.805(0.748~10.523)	0.126
无	50	29(58.0)	21(42.0)		
有	26	18(69.2)	8(30.8)		
治疗前 PLT					
<20×10 ⁹ /L	25	15(60.0)	10(40.0)		
(20~29)×10 ⁹ /L	14	8(57.1)	6(42.9)	0.663(0.135~3.246)	0.612
(30~49)×10 ⁹ /L	25	16(64.0)	9(36.0)	0.981(0.193~4.978)	0.982
≥50×10 ⁹ /L	12	8(66.7)	4(33.3)	1.222(0.199~7.492)	0.828
WHO 出血评分				0.960(0.233~3.956)	0.954
0 级	48	31(64.6)	17(35.4)		
1 级	28	16(57.1)	12(42.9)		
有无合用激素					
0 mg/d	32	20(62.5)	12(37.5)		
<15 mg/d	17	10(58.8)	7(41.2)	0.924(0.257~3.325)	0.904
≥15 mg/d	27	17(63.0)	10(37.0)	0.980(0.305~3.149)	0.972

讨 论

cITP 具有气阴亏虚夹瘀的特征,患者病程缠绵,久病必虚,因虚致瘀;久用激素纯阳之品,伤阴耗气。治当补虚泻实,但是考虑到患者久病不耐攻伐,理血当以和为贵,故设益气养阴和血方。方中炙黄芪补气生血、熟地黄补血养阴为君药;水牛角清热止血,羊蹄根凉血宁血,仙鹤草补虚止血,肿节风活血通络,三七粉化瘀生新,共为臣药,“止血而不留瘀”;鹿角片补肾助阳,“阴得阳升而泉源不竭”,也防寒凉太过,为佐使药。君药“补其不足”;臣药入血分“泄其有余”,清热、凉血与活血数法并重,和为总则;鹿角片水牛角为对药,阴生阳旺,阳生阴长。组方严谨,用药和缓,平补轻攻,药简效宏。

现代药理研究证明,黄芪多糖调节 T 细胞亚群比例平衡^[9];黄芪甲甙、黄芪黄酮能改善血管通透性^[10]。熟地黄可以促进肾上腺皮质激素合成,对抗地塞米松对垂体-肾上腺皮质系统的抑制作用^[11],地黄苷 A 有止血作用^[12]。水牛角煎剂能缩短凝血时间、降低毛细血管通透性^[13],抑制 IFN-γ,表现类氢化可的松的作用^[14]。羊蹄根有效成分能明显缩短凝血时间^[15],提升小鼠外周血 PLT^[16]。仙鹤草醇浸膏收缩周围血管,缩短出血时间^[11]。肿节风总黄酮能促进巨核系祖细胞集落的形

成和巨核细胞的增殖^[17]。三七主要止血活性成分为三七素,可促进组织胺收缩血管^[18],三七总皂苷诱导造血细胞 GATA-1 和 GATA-2 转录调控蛋白合成增加,增高其与上游调控区启动子和增强子结合的活性,促进造血细胞增殖^[19]。因此,本方可能有阻止血小板过度破坏(免疫抑制)和促血小板生成的双重作用。本组患者 8 周总有效率达到 61.8%,说明本方治疗 cITP 起效时间较快。部分患者虽未见 PLT 计数明显增加,但出血情况减少,生活质量和心理状态改善,有助于抑制自身异常免疫,形成良性循环,继而提高疗效。

此外,笔者还关注 cITP 患者 HRQoL 和疲劳评分,作为本组综合疗效的评价指标。有研究认为 cITP 患者的 HRQoL 与糖尿病相近,较高血压病、关节炎和肿瘤患者更差,原因包括情绪焦虑、不良反应、治疗费用高等^[2]。本研究中,患者 SF-36 量表各维度(除 GH)分值低于文献报道的正常人群参考值^[20],治疗后在 GH、VT、RE 和 MH 4 个方面得到明显改善。

近年来,ITP 相关的疲劳逐渐受到关注。Newton JL 等^[20]发现,ITP 患者疲劳的发生率为 22%~39%。原因可能包括活动限制、免疫激活、促炎症状态、药物治疗毒性及共存疾病等。正常人群 FACIT-F 量表平均为(43.6±9.4)分^[21],本试验中患者疲劳评分低于正常人群,与文献报道一致^[8]。治疗 8 周后,总体评

分升高。疲劳状态的改善,可能与 PLT 计数升高有关,有报道 ITP 患者的 FACIT-F 量表评分与 PLT 计数呈正相关,但 PLT 是通过何种机制影响疲劳目前尚不清楚^[2]。现代药理学证明,补益类中药可能在调节机体能量代谢、提高糖原储备、促进代谢产物清除等方面达到抗疲劳的效果^[22]。

2016 年美国血液病协会(American society of Hematology,ASH)推荐 ITP 疗效判断应同时考虑 PLT 计数、出血、HRQoL 和疲劳四个因素,已应用于利妥昔单抗、艾曲波帕和罗米司亭等国外临床试验^[2]。本研究结果表明,患者治疗后 8 周,中位 PLT 计数为 $60(1 \sim 258) \times 10^9/L$,较治疗前 $28.0(1 \sim 85) \times 10^9/L$ 明显提高;28 例出血患者减少至 6 例;激素撤减率达 86.4%;HRQoL 部分维度和疲劳症状显著改善。Logistic 回归分析显示,治疗反应率与患者性别、年龄、分期、合并症、治疗前 PLT、出血评分和是否联用激素无关。综合本组研究结果,笔者认为益气养阴和血方治疗 cITP 疗效较好,起效较快,不良反应发生率低且轻微。特别是在提高患者 HRQoL、改善疾病相关的疲劳、帮助激素撤减等方面具有优势,但相关的作用机制有待于进一步探讨。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会止血与血栓学组. 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.
- [2] Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016 (1): 698-706.
- [3] 王冲, 章亚成, 沈群, 等. 益气养阴和血方治疗难治性免疫性血小板减少症 32 例[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(4): 250-251.
- [4] 王冲, 沈群, 季建敏. 章亚成教授运用益气养阴和血方治疗难治性免疫性血小板减少症经验[J]. 中医学报, 2012, 27(10): 1283-1285.
- [5] 陈瑶, 李达. 激素依赖性特发性血小板减少性紫癜中医干预的探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 276-279.
- [6] Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, et al. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(1): 79-87.
- [7] 陈振萍, 周泽平, 杨丽, 等. 成人特发性血小板减少性紫癜患者生活质量研究[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(4): 339-342.
- [8] 李洋, 吕明恩, 郝亚停, 等. 成人原发免疫性血小板减少症患者疲劳症状及影响因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 384-389.
- [9] 秦书敏, 林静瑜, 黄可儿. 黄芪的免疫调节作用研究概述[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 699-702.
- [10] 樊懿. 黄芪甲甙对组胺引起的血管内皮细胞单层通透性增高的作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2001, 7(2): 36-38.
- [11] 高学敏主编. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 302-462.
- [12] 曾艳, 贾正平, 张汝学. 地黄化学成分及药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(4): 609-611.
- [13] 金若敏, 陈长勋. 犀角与水牛角药理作用的研究[J]. 中成药, 1997, 19(7): 33-34.
- [14] 张云璧, 瞿幸, 任映, 等. 犀角(水牛角)地黄汤对急性皮炎及变态反应性皮炎动物模型作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(3): 61-62.
- [15] 马健康, 姜艳霞, 马洪波, 等. 羊蹄根提取物对血小板减少症模型小鼠造血系统的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2009, 35(1): 82-86.
- [16] 阳向波. 仙鹤草的现代药理研究进展及临床应用[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(12): 780-780.
- [17] 卢晓南, 张洁, 伍庆华, 等. 肿节风总黄酮对体外骨髓基质细胞—巨核细胞共培养体系的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 72-76.
- [18] 王莹, 褚扬, 李伟, 等. 三七中皂苷成分及其药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(9): 1381-1392.
- [19] 高瑞兰, 徐卫红, 林筱洁, 等. 三七皂苷对造血细胞 GATA-1 和 GATA-2 转录调控蛋白的诱导作用[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(5): 281-284.
- [20] 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.
- [21] Cella D, Lai JS, Chang CH, et al. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population [J]. Cancer, 2010, 94(2): 528-538.
- [22] 颜麟钢. 人参等补益中药抗疲劳作用研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2009.

(收稿: 2018-05-24 在线: 2019-03-06)

责任编辑: 汤静