

- [23] 吕水英, 陈兵, 刘德玉, 等. 热敷散联合小针刀内收肌松解治疗对股骨头缺血性坏死患者关节功能及生活质量的影响[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(18): 2705-2708.
- [24] 李泰贤, 颜炎, 傅繁誉, 等. 针刀治疗股骨头坏死的镇痛作用与神经递质关系的初步研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(3): 12-16.
- [25] 陈海诚, 陈腾宇, 陈国铭, 等. 腰腹与髋周肌群差异训练对股骨头坏死保髋的影响[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2021, 15(3): 267-276.
- [26] 冯丽, 孟锋, 顾怡蓉. 中西医结合护理对早中期股骨头坏死髓心钻孔减压微创植骨术患者生活质量及心理健康的影响[J]. 河北医药, 2017, 39(4): 626-629, 632.

【责任编辑：贺小英】

补肾益精法治疗免疫性血小板减少症的现代机制探讨

李希¹, 陆嘉惠², 徐旻¹, 傅华¹, 沈伟¹

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要: 基于文献分析阐释“肾精”与免疫性血小板减少症(ITP)发病的关联, 探究补肾益精法在ITP现代病理机制中的作用与物质基础。补肾益精法是上海市名中医姚乃中教授临证治疗ITP的重要方法, 从肾出发遣方用药可有效改善ITP患者的临床症状与生活质量, 提升血小板计数并减少出血表现。ITP发病的现代医学机制复杂, 包括巨核细胞成熟障碍导致的血小板生成不足、细胞/体液免疫异常导致血小板破坏增加以及凝血平衡异常等; 而补肾益精类药物具有促进巨核细胞成熟与分化、调控细胞/体液免疫、维持凝血稳态等作用。补肾益精法治疗ITP的疗效机制可能与促进血小板生成、减少血小板破坏以及维持凝血稳态等有关; 中医学中“肾精”的概念可能涵盖了现代医学的骨髓造血干细胞、免疫细胞、凝血因子等。深入探究补肾益精法的现代机制内涵, 将有助于提高ITP临床遣方用药的精确性与实效性。

关键词: 免疫性血小板减少症; 补肾益精法; 血小板生成; 免疫细胞; 凝血稳态; 姚乃中

中图分类号: R255.7

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)01-0229-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.01.037

Exploration of Modern Mechanism of Therapy of Nourishing Kidney and Replenishing Essence for the Treatment of Immune Thrombocytopenia

LI Xi¹, LU Jia-Hui², XU Min¹, FU Hua¹, SHEN Wei¹

(1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, the Affiliated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

Abstract: This paper discussed the connection between kidney essence and the pathogenesis of immune thrombocytopenia(ITP) based on the analysis of literature, and explored the role and material basis of the therapy of nourishing kidney and replenishing essence (*Bushen Yijing* method) in the modern pathological mechanism of ITP. The *Bushen Yijing* method is an important method for the clinical treatment of ITP advocated by Professor YAO Nai-Zhong, a renowned Chinese medicine practitioner in Shanghai. The use of prescriptions for the treatment of

收稿日期: 2022-02-14

作者简介: 李希(1987-), 男, 主治医师, 在读博士研究生; E-mail: landxili@163.com

通信作者: 沈伟, 女, 副主任医师; E-mail: 13621642561@126.com

基金项目: 上海中医药大学产业发展中心医养结合科创项目(编号: 602084D)

kidney can effectively improve the clinical symptoms and the quality of life of ITP patients, increase the platelet count and reduce bleeding manifestations. The modern pathological mechanism of ITP is complex, involving deficient platelet production due to impaired megakaryocyte maturation, increased platelet destruction due to abnormal cellular/humoral immunity, and abnormalities in bleeding and clotting homeostasis. In contrast, medicines for nourishing kidney and replenishing essence are known to promote the maturation and differentiation of megakaryocytes, regulate cellular/humoral immunity, and maintain bleeding and clotting homeostasis. Therefore, the therapeutic mechanism of *Bushen Yijing* method for the treatment of ITP may be related to the promotion of thrombocytopoiesis, reduction of platelet destruction and maintenance of bleeding and clotting homeostasis; the concept of kidney essence in the field of traditional Chinese medicine probably covers the bone marrow hematopoietic stem cells, immune cells and coagulation factors in the field of modern medicine. In-depth investigation into the modern therapeutic mechanism of *Bushen Yijing* method will be helpful for improving the accuracy and effectiveness of clinical prescriptions for ITP.

Keywords: immune thrombocytopenia (ITP); therapy of nourishing kidney and replenishing essence; thrombocytopoiesis; immune cells; bleeding and clotting homeostasis; YAO Nai-Zhong

免疫性血小板减少症(immune thrombocytopenia, ITP)是一种获得性的自身免疫性出血性疾病,以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少为主要特点,临床表现包括皮肤黏膜出血、内脏出血、致命性颅内出血等^[1],病势缠绵,迁延不愈。目前西药治疗ITP的个体疗效不一,患者病情容易反复,且治疗药物价格高昂。中医药治疗ITP具有较好的临床疗效,可为患者提供更多的治疗选择。上海市名中医姚乃中教授应用中医药治疗血液疾病60余载,以补肾益精法为主临证辨治ITP,可有效稳定患者血小板水平及控制出血症状^[2]。本文基于文献分析阐释“肾精”与ITP发病的关联,探究补肾益精法在ITP现代病理机制中的作用与物质基础,以期提高中医药治疗ITP的临证疗效。

1 补肾益精法治疗ITP的中医理论溯源

ITP在中医学中可归属“血证”“紫斑”“葡萄疫”“肌衄”“虚劳”等范畴。流行病学调查发现,ITP多好发于老年人及儿童^[1,3]。中医典籍中的相关论述如男子“七八……天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”(《素问·上古天真论》)、小儿“肾常虚”(明代万全《育婴家秘·五脏证治总论》)、“葡萄疫,其患多生小儿”(明代陈实功《外科正宗·葡萄疫》)等,佐证了ITP发病与“肾气虚衰”“肾气未充”群体的关联性。肾为先天之本,肾精能生髓,髓可化血,精髓乃为血液化生之源,故

曰“血之源头在乎肾”(清代杨凤庭《弄丸心法》)。《黄帝内经》对于肾精与血液化生之间的联系描述颇著,如《素问·阴阳应象大论》云“肾生骨髓”;《素问·宣明五气》《素问·脉要精微论》中均提及“肾主骨”“骨者髓之府”;《灵枢·本神》有“肾藏精”“精生髓”“髓化血”的论述。《黄帝内经素问集注》亦云:“肾之精液入心化赤而为血”。明代医家张介宾在《景岳全书·血证》中也指出:“人之初生,必从精始……而血即精之属也,但精藏于肾,所蕴不多,而血富于冲,所至皆是”。“血即精之属也”,意为“精血同源”,精髓是化生血液的重要物质基础,而肾为藏精之重要场所。

姚乃中教授指出,ITP的病机关键在于“肾虚精亏、生血乏源”^[2],其中医病机可归纳为3个方面:(1)肾精亏虚为其本源。髓海空虚,血液化生无源,则临床症见腰膝酸软、神疲乏力、头晕耳鸣、夜尿频数、失眠健忘等肾精不足证候。(2)肾阳不足为其动因。肾亏火衰,致阴寒凝集,虚火浮越,阴阳不相为守,故临床症见形寒肢冷、面色少华、小便清长、大便溏泄、完谷不化、舌胖苔白、脉沉细弱等阳气衰弱证候。(3)瘀阻脉络致其病势迁延。清末医家唐容川在其《血证论》中云:“经隧之中,既有瘀血踞住,则新血不能安行无恙,终必妄走而吐溢矣”。瘀血致血行不畅,血不循经而出血,血随气行,日久血气亏耗,推动

乏力,加剧瘀血内阻,临床症见反复皮肤紫癜、齿衄鼻衄、头身疼痛等血脉瘀阻证候。姚乃中教授认为,“精生则髓充,髓充则血生”,故临床上治疗ITP常以补肾益精的经验方“灵鹤方”“三仙止血汤”加减,善用仙灵脾(淫羊藿)、巴戟天、熟地黄、枸杞子、女贞子、黄精、鸡血藤、三七、仙鹤草等补肾益精活络药物,以使患者肾气得固,肾精得复,血脉通利,达血随精生之效。

2 补肾益精法治疗ITP的现代机制探析

现代医学中,ITP的主要发病机制与血小板自身抗原免疫耐受性丢失,导致体液免疫和细胞免疫异常活化,共同介导血小板破坏加速及巨核细胞产生血小板不足等有关^[4-5]。ITP并发的出血、血栓事件则与其出血与凝血平衡失调机制有关。中医学认为,“肾精”在ITP发病中起关键作用^[6],而补肾益精类药物可通过促进血小板生成、调控细胞/体液免疫稳态和维持出凝血平衡等,从而治疗ITP。

2.1 补肾益精类药物可促进血小板生成 ITP血小板生成减少与巨核细胞产板能力异常、骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)数量减少、促血小板生成素(TPO)水平失衡等相关^[5,7]。补肾益精类药物可通过以下途径促进血小板生成:(1)促巨核细胞成熟分化。研究发现,补肾益精类中药单体如女贞子中的奇墩果酸、枸杞子中的金粉蕨素对骨髓巨核系造血细胞有促增殖作用,可有效提高外周血的血小板水平^[8-10];鸡血藤、制黄精水煎剂有效成分儿茶素可促进小鼠巨核系祖细胞的增殖与分化,改善巨核系祖细胞的内源性增殖缺陷^[11-12];淫羊藿苷元可通过作用于泛素羧基末端酯酶L5、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8等靶点,进而激活IRS1/Akt/mTOR/GSK3 β 和细胞周期通路,并抑制Hippo、JAK/STAT和NF- κ B通路,最终促进巨核细胞的成熟与分化^[13]。(2)促进骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)的增殖。淫羊藿苷能够有效抑制离体BM-MSCs的铁死亡^[14];补肾类复方汤剂“归肾丸”可通过PI3K/AKT信号通路促进SD大鼠离体BM-MSCs的增殖^[15];补肾填髓类药物的含药血清通过调控细胞转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和铁调素的表达,从而促进体外BM-MSCs数量^[16],并改善患者的MSCs黏附分子表达水平^[17]。(3)调控促血小板生成素(TPO)

水平。研究提示,ITP患者TPO水平降低,应用滋肾方剂治疗后,TPO水平可一定程度恢复,血小板计数得以提升^[18];温肾清卫颗粒可通过抑制ITP患者PAIgG和c-MPL mRNA表达,调节TPO水平,促进其血小板生成增加^[19];养阴消癥汤可通过促进TPO与巨核细胞及血小板膜上的TPO受体结合,起到提升血小板的作用^[20]。

2.2 补肾益精类药物可减少血小板破坏 ITP的发病与体液免疫(T细胞)/细胞免疫(B细胞)的异常活化以及产生的抗血小板抗体密切相关,二者进一步诱发了血小板的破坏。补肾益精类药物可通过以下途径减少血小板破坏:(1)调控T细胞、B细胞等以恢复免疫稳态。补肾中药单体淫羊藿苷可通过调节T细胞极化(降低血清Th1和Th17相关细胞因子,增加Th2细胞因子)以产生对ITP的保护作用^[21]。应用补肾类方剂联合糖皮质激素治疗ITP,可降低患者相关血小板抗体水平,并调控各种细胞信号激活引起的辅助性T细胞(Th1/Th2)免疫平衡的失调,提升血小板计数^[22]。研究证实,Th17分泌IL-17失衡可诱发ITP,且在ITP患者中分泌IL-17的CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞增加^[23],而滋阴补肾疗法治疗ITP可降低其血清IL-17水平,有效提高外周血的血小板计数^[24]。益肾复方可通过提高调节性B细胞(Breg)表达量,抑制Th1细胞分泌炎症因子,调控Th1/Th2平衡,改善ITP动物模型的免疫耐受^[25]。(2)降低抗血小板抗体水平。在ITP患者中,因B细胞异常产生的抗血小板抗体与血小板结合后,可导致血小板被脾脏或肝脏的巨噬细胞分解^[26],而补肾祛风方能降低血浆中血小板膜糖蛋白特异性抗体水平,影响血小板表面的膜抗原GP II b/III a,以减少血小板在脾脏的破坏^[27]。疏风凉血补肾方能有效降低ITP小鼠抗血小板抗体的IgG值,提高产板巨核细胞比例^[28]。(3)其他相关抗血小板破坏作用。温肾清卫颗粒可促进ITP患者CD45⁺RA⁺细胞、自然杀伤细胞(NK)恢复,减少P选择素表达,抑制血小板免疫破坏^[29]。树突状细胞(DC)是人体内的专职抗原递呈细胞之一,在机体的免疫应答及免疫耐受中发挥重要作用,具有调节Th1/Th2平衡的功能。健脾滋肾泻火方可通过降低小鼠脾脏DC数量和DC表面共刺激分子CD86的表达,减少IL-12 p70抗原的分泌,减轻ITP模型小鼠的血小板损伤^[30]。

2.3 补肾益精类药物可维持出凝血稳态 ITP病理过程中存在出凝血平衡失调,其具体机制尚不明确。ITP出血的潜在机制可能为骨髓内皮祖细胞功能受损,导致了参与机体止血的成管功能下降^[31],同时ITP血栓风险亦高于正常人^[32-33],其可能机制与内膜损伤及血小板破坏时产生的微粒聚集以及炎症、血液高凝、血流缓慢等因素相关^[34-35]。补肾益精类药物可通过抑制骨髓内皮祖细胞功能受损、促进血管内皮修复等维持出凝血稳态。鹿茸能够动员内皮祖细胞修复内皮功能,促进血管新生,促进肢体局部毛细血管结构的恢复^[36];健脾补肾活血方能促进大鼠骨髓源内皮祖细胞的增殖、迁移及黏附功能,恢复细胞的生物学功能^[37];含有菟丝子、仙鹤草等益肾中药的扶正解毒方,可抑制ITP患儿体内 von-Willebrand 因子(vWF)的高表达,减轻血管内皮损伤,以减少血小板消耗,改善出血症状,同时可通过促进血管内皮细胞生长因子(VEGF)等对细胞增殖的刺激作用,加速损伤组织的重建,促进血管内皮修复以控制出血^[38];含有生地黄、仙鹤草的成药紫癜颗粒能纠正ITP状态下的内皮细胞形态学改变,并可通过调节小鼠外周血浆内皮素1(ET-1)改善因收缩因子引起的微循环障碍^[39];补肾温阳复方桑椹三仙胶可改善ITP患者的出血时间(BT)、血块退缩实验(CRT),恢复其血小板水平^[40]。临床研究亦证实,健脾补肾方联合西药治疗ITP较单纯西药组可更有效地降低出血评分及出血风险^[41]。

3 总结与展望

综上所述,临证运用补肾益精法治疗ITP具有良好的疗效。现代微观病理生理与中药药理研究所取得的成果提示,补肾益精法治疗ITP的疗效机制可能与促进血小板生成、减少血小板破坏以及维持出凝血稳态等有关;中医学中“肾精”的概念可能涵盖了现代医学的骨髓造血干细胞、免疫细胞、凝血因子等多项现代物质基础,这有待进一步的临床与实验验证。深入探究补肾益精法的现代机制内涵将有助于提高ITP临床遣方用药的精确性与实效性。

参考文献:

- [1] 侯明,胡豫.成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J].中华血液学杂志,2020,41(8):617-623.
- [2] 徐旻,沈伟.姚乃中运用温肾益精法治疗慢性特发性血小板减少性紫癜经验[J].上海中医药杂志,2017,51(4):6-9.
- [3] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组,中华医学会儿科学分会血液学组,中华儿科杂志编辑委员会.中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021版)[J].中华儿科杂志,2021,59(10):810-819.
- [4] MARINI I, BAKCHOUL T. Pathophysiology of autoimmune thrombocytopenia: current insight with a focus on thrombopoiesis [J]. *Hämostaseologie*, 2019, 39(3): 227-237.
- [5] KATAKURA F, SUGIE Y, HAYASHI K, et al. Thrombopoietin (TPO) induces thrombocytic colony formation of kidney cells synergistically with kit ligand A and a non-secretory TPO variant exists in common carp [J]. *Dev Comp Immunol*, 2018, 84: 327-336.
- [6] 吕建芳,周安方,萧闵.肾精亏虚对SD雄性大鼠造血功能影响实验研究[J].湖北中医药大学学报,2020,22(1):5-8.
- [7] KOSTIC M, ZIVKOVIC N, CVETANOVIC A, et al. CD4⁺ T cell phenotypes in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Cell Immunol*, 2020, 351: 104096.
- [8] 刘亭亭,王萌.女贞子化学成分与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):228-234.
- [9] 李德成,刘庆燕.女贞子化学成分和药理作用的研究进展[J].当代医药论坛,2019,17(14):33-34.
- [10] 王莎莎,张钊,陈乃宏.枸杞子主要活性成分及药理作用研究进展[J].神经药理学报,2018,8(6):53.
- [11] 谭静,林红强,王涵,等.鸡血藤的药理作用及临床应用研究进展[J].中药与临床,2018,9(5):61-65.
- [12] 齐聪聪.制黄精水煎剂对造血功能抑制小鼠造血系统的影响及机制探讨[D].成都:成都中医药大学,2017.
- [13] 王岩航,叶效明,姚璐,等.淫羊藿苷元治疗血小板减少症的靶点鉴定及作用机制研究[J].中草药,2021,52(17):5250-5257.
- [14] 李琦,孙贵才.淫羊藿苷对骨髓间充质干细胞铁死亡及向心肌样细胞分化的影响[J].中国组织工程研究,2021,25(13):1988-1992.
- [15] 刘燕,关永格,宋阳.归肾丸水提物干预SD大鼠骨髓间充质干细胞增殖及PI3K、AKT蛋白的表达[J].中国组织工程研究,2020,24(13):1983-1988.
- [16] ZHOU D A, DENG Y N, LIU L, et al. Effect of kidney-reinforcing and marrow-beneficial traditional Chinese medicine-intervened serum on the proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 191-196.
- [17] YE B, CHEN D, WU D, et al. Effect of kidney-reinforcing, blood-activating and stasis-removing recipes on adhesion molecule expression of bone marrow mesenchymal stem cells from chronic aplastic anemia patients [J]. *J Trad Chin Med*, 2012, 32(4): 596-603.
- [18] 刘元梅.滋肾养阴凉血方联合小剂量激素治疗肝肾阴虚型ITP临床观察及相关细胞因子研究[D].济南:山东中医药大学,

- 2018.
- [19] 田胜利, 许峰, 龚熠, 等. 温肾清卫颗粒调控ITP患者TPO、PAIgG及c-MPL mRNA的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(1): 53-55.
- [20] 刘朝霞. 中药复方对ITP模型小鼠细胞因子及Bcl-2、TPO含量的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2013.
- [21] SUN C, YANG J, WANG M, et al. Icaritin improves antibody-induced thrombocytopenia in a mouse model by regulating T-cell polarization[J]. *Planta Med*, 2018, 84(3): 168-175.
- [22] 权学莲, 刘春霞, 曹翠芳, 等. 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.
- [23] OKAMOTO N, HOMMA M, KAWAGUCHI Y, et al. Increased expression of interleukin-17 is associated with macrophages in chronic immune thrombocytopenia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(5): 2419-2429.
- [24] 陈文婷. 滋阴补肾法治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床观察及对IL-17的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [25] 徐静. 原发免疫性血小板减少症“脾肾气火相关”病机与Breg相关性研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [26] ZUFFEREY A, KAPUR R, SEMPLE J W. Pathogenesis and therapeutic mechanisms in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(2): 16.
- [27] 陈钟, 杨丽娜, 杨振江, 等. 补肾祛风方对免疫性血小板减少症血小板膜糖蛋白表达的影响[J]. 河南中医, 2016, 36(5): 846-847.
- [28] 曾英坚. 疏风凉血补肾法对CITP骨髓巨核细胞分化成熟及TGF-β1的调节[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
- [29] 田胜利, 甘欣锦, 许峰, 等. 温肾清卫颗粒对ITP患者免疫调控影响的临床研究[J]. 江苏中医药, 2010, 42(6): 16-17.
- [30] 徐皓, 鲍计章, 朱文伟, 等. 健脾滋肾泻火方对免疫性血小板减少症小鼠脾脏树突状细胞、CD86表达和外周血IL-12p70的影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 107-110, 268.
- [31] 焦营营, 曾晓媛, 李宗鹏, 等. 血小板生成素可体外修复原发性免疫性血小板减少症患者受损的内皮细胞[J]. 分子影像学杂志, 2020, 43(3): 537-542.
- [32] 黄月婷, 刘晓帆, 陈云飞, 等. 原发免疫性血小板减少症患者血栓发生情况及相关危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(11): 942-946.
- [33] 张新华, 徐彪, 宋森花, 等. 原发性血小板减少症合并血栓栓塞3例报告并文献复习[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(12): 860-863.
- [34] HINDI Z, ONTEDDU N, CHING C A, et al. Vertebral artery thrombosis in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Case Rep Hematol*, 2017, 2017: 3184346.
- [35] 宋伟, 明章银. 血小板在静脉血栓形成及诊断中的作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(7): 889-892.
- [36] 贺怡然. 鹿茸动员大鼠骨髓内皮祖细胞修复内皮功能的机制研究[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2016.
- [37] 尚官红, 王晓丽, 刘向哲. 健脾补肾活血方对大鼠骨髓源内皮祖细胞生物学功能的影响[J]. 陕西中医, 2021, 42(9): 1159-1162.
- [38] 陈娜. 基于血管内皮因子探讨扶正解毒方治疗免疫性血小板减少症疗效机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [39] 王家辉. 紫癜颗粒治疗慢性原发性血小板减少性紫癜方证相关性的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [40] 黄海燕, 尹艳. 桑椹三仙胶对慢性特发性血小板减少性紫癜患者出凝血影响的研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 70-71.
- [41] 李惠平. 健脾补肾方联合西药治疗慢性原发免疫性血小板减少症的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.

【责任编辑: 贺小英】