

昆仙胶囊联合中药辨证对过敏性紫癜肾损害及血清 TM、MMP-9 影响的临床观察

姜浩然^{1,2}, 贾评评¹, 宋纯东^{1,2*}, 张博¹, 张霞¹, 丁樱^{1,2}, 任献青^{1,2}, 翟文生^{1,2}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学儿科医学院, 河南 郑州 450046)

【摘要】目的 观察昆仙胶囊联合中药辨证对血热妄行型过敏性紫癜患者肾损害及血清 TM、MMP-9 的影响。**方法** 筛选 66 例 HSP 患者随机纳入对照组和观察组。对照组给予中药辨证治疗, 观察组在对照组基础上加用昆仙胶囊, 总疗程 8 周。另随机选取 20 例健康体检者为正常组。观察并记录治疗前后各时间点两组患者中医证候积分、肾脏损害发生变化以及安全性指标和不良反应等; ELISA 法检测正常组, 对照组和观察组治疗前后血清 TM、MMP-9 表达水平。**结果** 观察组中医证候疗效总有效率明显优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后各时间点, 两组患者中医证候积分均显著降低 ($P < 0.01$), 且观察组各时间点证候积分均显著低于对照组 ($P < 0.01$); 观察组肾脏损害发生率各时间点均比对照组低 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清 TM、MMP-9 表达均显著高于正常组水平 ($P < 0.01$)。治疗后, 两组患者血清 TM、MMP-9 表达均高于治疗前 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 观察组血清 TM、MMP-9 表达水平明显偏低 ($P < 0.01$)。血清 TM、MMP-9 与 24h UTP 间均呈正相关性。两组患者治疗期间安全性指标均正常, 未见明显不良反应。**结论** 昆仙胶囊联合中药辨证可以有效治疗 HSP, 并降低肾损害发生率, 其机制可能与抑制血清 TM、MMP-9 表达有关。

【关键词】 昆仙胶囊; 过敏性紫癜; 肾损害; 中医证候积分; 血栓调节蛋白; 基质金属蛋白酶-9

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.10.14

【中图分类号】 R259; R285.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-0805 (2024) 10-2395-05

过敏性紫癜 (henoch-schonlein purpura, HSP) 是一种以小血管炎为主要病变的系统性出血性疾病, 是儿童期最常见的原发性血管炎, 肾脏损害是其常见的重要并发症之一。本病虽存在良好的自限性, 但具有迁延、反复的特点, 病程和长期预后主要取决于肾脏受累的严重程度^[1,2]。流行病学调查显示, 约 20% ~ 80% 的患儿可能累及肾脏, 其中 1% ~ 7% 的患儿可能进展至终末期肾病, 成人患者终末期肾病的发病率更是高达 32%^[3], 对患者的生命健康造成严重威胁。研究表明, 本病是由抗体依赖性细胞毒性作用、补体介导的细胞毒性作用和活性氧的产生等多种因素综合作用, 共同导致血管内皮广泛的免疫炎症损伤^[3], 血清血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 表达失衡是血管内皮功能障碍的关键^[4], 与肾脏损害密切相关。目前, 西医对于预防 HSP 肾损害的发生仍然存在很大争议, 对其防治亦缺乏循证医学证据。我们前期多项临床研究发现^[5-7], 昆仙胶囊联合中药辨证治疗 HSP 疗效显著, 且复发率低, 但其对肾脏保护作用的机制不

清。本研究将进一步证实昆仙胶囊联合中药辨证对 HSP 患者肾损害的临床疗效, 并探讨可能的作用机制。

1 资料

1.1 临床资料

选择 2018 年 4 月至 2019 年 1 月在河南中医药大学第一附属医院肾内科、儿科肾病门诊及住院治疗的 66 例血热妄行型 HSP 患者, 随机分为观察组和对照组。研究期间对照组中 1 例因未按规定服药而剔除, 最终纳入观察组 33 例, 对照组 32 例; 另外选取同期体检健康者 20 例作为正常组。观察组中男 20 例, 女 13 例, 平均年龄 (15.06 ± 6.10) 岁, 平均病程 (7.36 ± 3.86) 天, 中医证候积分 14 ~ 28 分, 平均 (20.33 ± 3.53) 分; 对照组中男 18 例, 女 14 例, 平均年龄 (14.41 ± 5.97) 岁, 平均病程 (6.78 ± 3.74) 天, 中医证候积分 14 ~ 27 分, 平均 (19.69 ± 3.77) 分; 正常组男 10 例, 女 10 例, 平均年龄 (15.70 ± 6.54) 岁, 三组间一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准

收稿日期: 2024-01-10; 修订日期: 2024-07-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074493); 河南省中医药学科领军人才项目 [豫卫中医函 (2021) 8 号]

作者简介: 姜浩然 (1997-), 女 (汉族), 山东枣庄人, 河南中医药大学在读硕士研究生, 学士学位, 主要从事小儿肾脏病的中西医研究工作。

*通讯作者简介: 宋纯东 (1967-), 男 (汉族), 河南民权人, 河南中医药大学第一附属医院主任医师, 教授, 博士学位, 主要从事肾小球疾病的中西医诊治机制研究工作。

(批件号:2018HL-093-01)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照《血液病诊断及疗效标准》(第 4 版)《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)中“过敏性紫癜”诊断标准共同制定^[3,9]。

1.2.2 中医证型诊断标准

根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》制定^[10]:(1)主症:起病较急,皮肤出现瘀点、瘀斑,色泽鲜红或紫红,大小不一,高出皮肤,压之不褪色,部分融合成片或溃烂;(2)伴随症状:或伴腹痛、关节痛,或伴鼻衄、齿衄、便血,或伴有身热、咽痛、口渴、大便干结,舌红或绛,苔黄,脉数有力。

1.3 纳入标准

(1)年龄 6~45 岁,性别不限;(2)符合 HSP(血热妄行型)诊断标准;(3)无肾脏损害;(4)病程小于 2 周;(5)依从性佳,能坚持服药;(6)自愿参加本研究,签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)已有肾脏损害;(2)已应用激素或雷公藤制剂者;(3)有凝血功能障碍和其他出血性疾病;(4)伴肠穿孔、肠套叠或急性肾功能不全等病情严重者;合并其他慢性疾病者;(5)生育年龄有生育要求者;妊娠或哺乳期妇女;(6)近期参加过或正在参加其他药物的临床试验者。

1.5 剔除或脱落标准

(1)依从性差,未按规定服药者;(2)临床资料或实验室数据不全者;(3)患者自行退出或失访者;(4)患者病情加重或出现严重不良事件,不能继续按研究方案治疗者。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组

给予口服犀角地黄汤加减,主要用药:水牛角粉 15g,生地黄 12g,牡丹皮 12g,赤芍 12g(据患者体重适当调整药量)。临床随症加减:若皮疹多者,加丹参、茜草;皮肤瘙痒者,加地肤子、白鲜皮;腹痛者,加延胡索、广木香、白芍;便血者,加地榆炭、棕榈炭、槐花炭;关节肿痛者,加忍冬藤、海风藤、怀牛膝;发热者,加金银花、连翘;咽痛者,加牛蒡子、桔梗;便秘者,加生大黄(后下)、火麻仁等。以上用药均为颗粒剂(四川新绿色药业科技有限公司),用法用量:每次 1 格,每日 2 次,冲服。以 4 周为 1 个疗程,连服 2 个疗程。

2.1.2 观察组

在对照组的基础上,加用昆仙胶囊(广州白云山陈李济药厂有限公司生产,规格:0.3 g/粒,批准文号:国

药准字 Z20060267),剂量标准:0.03g·kg⁻¹·d⁻¹,分 2~3 次,餐后口服,最大剂量 1.8g·d⁻¹。服用 1 个疗程后,根据患者病情逐渐减量,再服 1 个疗程。

2.2 观察方法

2.2.1 中医证候积分

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]相关标准制定量表,主要症状有紫癜的部位、形态、色泽、程度、消退时间和反复次数,按无(0 分)、轻(2 分)、中(4 分)和重(6 分)分级。伴随症状有腹痛、关节痛、发热、咽痛、口渴和大便干结,按无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)和重(3 分)分级。

2.2.2 肾脏损害指标

记录患者治疗前后各时间点晨尿镜检红细胞计数、尿蛋白定性、尿微量白蛋白、尿蛋白/肌酐及 24h UTP 等指标变化,观察患者肾脏损害发生变化情况。

2.2.3 实验室指标

对照组和观察组于治疗前、治疗 8 周末,正常组取随机时间,均于清晨 6~7 时空腹肘静脉采血 4mL,放入离心机以 3000 r·min⁻¹,离心 10min,吸取上层血清统一编号,置于 -80℃ 冰箱集中待检。采用 ELISA 法检测血清 TM、MMP-9 浓度水平,操作按说明书进行;在 450nm 波长处测量出各孔的 OD 值,于 Excel 表格中根据标准品浓度及测出的 OD 值,绘制出标准品线性回归曲线,得出标准曲线公式;将各样本所做的双份测定,取平均 OD 值,代入公式计算相对应的浓度值,最后乘以样本稀释倍数(×5 倍),即为实际样本浓度表达水平。

2.2.4 安全性指标

(1)观察体温、脉搏、呼吸、血压等一般生命体征;(2)血常规、肝功能、肾功能、心电图检查;(3)不良事件的有无、类型及程度等。

2.3 疗效判定标准

依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》标准制定^[10]:(1)临床痊愈:临床症状、体征全部或基本消失,疗效指数 ≥95%;(2)显效:临床症状、体征明显改善,70% ≤ 疗效指数 <95%;(3)有效:临床症状、体征均有好转,30% ≤ 疗效指数 <70%;(4)无效:临床症状、体征均无明显改善或加重,疗效指数 <30%。注:计算公式(尼莫地平法):疗效指数 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) ÷ 治疗前积分] × 100%

2.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件处理分析数据。计数资料以例数(或百分比)表示,采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐者,两样本采用配对(组内)或独立(组间)样本 t 检验,多样本采用方差分析;非正态分布、方差不齐或等级资料选用非参数检验。相关性分析符合双变量正态分布者,采用 Pearson

相关检验。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 中医证候疗效比较

治疗组和观察组中医证候疗效比较,治疗 8 周后,观察组总有效率为 100%,对照组总有效率为 93.75%,观察组总有效率显著高于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

3.2 中医证候积分比较

治疗前,观察组和对照组中医证候积分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者于治疗后 2 周、4 周、8 周末中医证候积分均较各组内前一个时间点显

著降低($P < 0.01$),并且观察组各时间点中医证候积分降低幅度显著优于同时点对照组水平($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 两组患者中医证候疗效比较

组别	<i>n</i>	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	32	2	12	16	2	93.75	-2.745	0.006
观察组	33	8	16	9	0	100.00		

3.3 肾脏损害发生率比较

观察组于治疗后 2 周、4 周、8 周末均较同时间点对照组肾脏损害发生率低($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	证候积分			
		治疗前	治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末
对照组	32	19.68 ± 3.77	15.72 ± 2.89 ^d	9.62 ± 2.54 ^d	6.44 ± 2.64 ^d
观察组	33	20.33 ± 3.53	8.33 ± 2.16 ^{ab}	6.24 ± 2.72 ^{ab}	3.67 ± 2.52 ^{ab}

与对照组比较,^d $P < 0.01$;与治疗前一个时间点比较,^a $P < 0.01$

表 3 两组患者肾脏损害发生率的比较

组别	<i>n</i>	发生率/%			
		治疗 2 周末	治疗 4 周末	治疗 8 周末	随访 4 周末
对照组	32	43.75	40.62	46.86	46.86
观察组	33	18.18 ^a	15.15 ^a	15.15 ^a	12.12 ^a

与对照组比较,^a $P < 0.05$

3.4 血清 TM、MMP-9 治疗前后各组表达水平比较

治疗前,观察组血清 TM、MMP-9 表达水平与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性;对照组与观察组患者血清 TM、MMP-9 表达水平均显著高于正常组($P < 0.01$)。治疗后 8 周末,对照组和观察组血清 TM、MMP-9 表达均高于治疗前($P < 0.05$),且观察组两指标水平均显著低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 各组治疗前后血清 TM、MMP-9 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	TM/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	MMP-9/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
正常组	随机点	20	0.93 ± 0.16	110.81 ± 10.86
对照组	治疗前	32	2.25 ± 0.62 [*]	357.32 ± 58.28 [*]
	治疗 8 周末	32	5.68 ± 0.80 [*]	582.45 ± 104.47 [*]
观察组	治疗前	33	2.29 ± 0.53 ^{*△}	358.59 ± 48.37 ^{*△}
	治疗 8 周末	33	3.85 ± 0.79 ^{△a}	502.27 ± 86.86 ^{△a}

与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组比较,[△] $P > 0.05$,^a $P < 0.01$;与治疗前比较,^{*} $P < 0.05$

3.5 各指标间相关性比较

MP-9 表达水平间呈中度正相关性($r = 0.401$, $P < 0.01$);TM 与 24h UTP 间呈强度正相关性($r =$

0.690, $P < 0.01$);MMP-9 与 24h UTP 间呈中度正相关性($r = 0.355$, $P < 0.01$)。见表 5。

3.6 安全性及不良反应观察

在研究治疗及随访期间,患者一般生命体征平稳,安全性指标均未见明显异常,心电图检查均正常。观察组患者中有 4 例(12.12%)服药后出现恶心、纳差等胃肠道反应,给予护胃对症处理后好转,无因严重不良反应而需要停药者。

表 5 各指标间相关性比较

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TM 与 MMP-9	0.401	0.001
TM 与 24h UTP	0.690	0.000
MMP-9 与 24h UTP	0.355	0.004

4 讨论

HSP 是一种全身弥漫性的小血管炎性疾病,临床表现多样,病情易反复,可侵犯多个系统。病变可累及全身毛细血管,以非血小板减少性、可触性皮疹为主要临床表现,伴或不伴关节肿痛、胃肠道症状以及肾脏损害,少数也可累及肺、心、脑等其他器官^[3,11]。研究表明,肾炎的发生多与起病年龄、蛋白排泄量、难治性或反复性皮疹等有关^[12],肾脏损害的严重程度决定本病的远期预后。但目前国内外尚缺乏确切循证医学证据防治 HSP 肾损害。因此,早期诊断、早期预防并减轻 HSP 肾脏损害尤其关键,对其防治也成为临床亟待解决的关键问题。

迄今为止,其发病原因复杂,致病机制尚不明确。

多数学者认为, HSP 是以 IgA 沉积为主的免疫复合物型血管炎, 血管内皮功能障碍是其主要特征之一, 主要表现为血管内皮细胞(VEC)的损伤和细胞外基质(ECM)的降解失衡。TM 由 VEC 合成, 是位于细胞膜表面的一种成熟的跨膜糖蛋白^[13]。研究表明, TM 具有抗炎、纤溶及抗凝的作用, 与多种疾病都有着密切联系, 可用于研究疾病的发病机制或评价疾病的严重程度等^[14, 15]。TM 激活后, 可以抑制 NF- κ B 活性, 并降低血管通透性, 通过与 VEC 蛋白 C 受体结合, 活化 PAR-1 及下游信号通路, 起到抗炎作用。TM 可以通过抑制凝血酶的产生, 促进纤溶酶原激活物抑制剂的降解, 进而发挥纤溶作用。另外, TM 具有双重抗凝功能, 可以调节血液凝固和血小板的功能^[16]。MMP-9 是 MMPs 家族中的重要成员之一, 是降解血管内皮 ECM 的主要成分—IV 型胶原的最主要的酶^[17], 可以参与免疫应答、炎症反应及细胞外基质的重塑等多种病理生理过程。MMP-9 通过破坏细胞骨架之间的稳定性, 损害血管内膜屏障, 使血管通透性增加, 并释放多种炎症因子和细胞因子, 进而损伤肾小球和肾小管, 导致肾间质纤维化和肾小球硬化。现代临床观察和实验研究均表明^[13-17], 血清 TM 和 MMP-9 水平升高是早期预测肾损伤发生和损伤严重程度的重要指标, 肾血管炎性损害与肾脏病理损害密切相关。

HSP 属中医学“葡萄疫”“紫癜风”“肌衄”“斑毒”等范畴, 总归于“血证”。各医家多认为毒热蕴结、迫血妄行是本病发病的关键。根据本病的临床症状特点, 病因病机, 临床多分期辨治, 其中多以血热妄行证为多见^[18, 19], 治疗当以清热解毒、凉血止血为主, 方以犀角地黄汤加味^[20], 辨证加减。犀角地黄汤由水牛角、生地黄、牡丹皮、赤芍四味药组成。君药水牛角清心凉血解毒, 直入血分; 生地黄养阴生津, 既可助君药清解热毒, 又可养耗伤之阴血, 为臣药; 牡丹皮、赤芍凉血活血, 散瘀清热, 既能增凉血之力, 又可防留瘀之弊, 共为佐药。全方药简力专, 根据“入血就恐耗血动血, 直须凉血散血”的治疗原则, 使血热得清, 则诸经之火自平, 血证自止。现代药理学研究表明, 水牛角具有解热、抗炎、止痛等作用^[21, 22], 可双向调节血管通透性, 改善毛细血管脆性; 生地黄具有抗凝、止血和类激素样作用^[23]; 牡丹皮、赤芍均有抗炎、调节机体免疫、改善微循环和毛细血管通透性等作用^[24, 25]。

昆仙胶囊由中药昆明山海棠、淫羊藿、枸杞子和菟丝子共同组成。君药昆明山海棠具有祛风除湿、清热活血解毒之功效; 臣药淫羊藿辛、甘、温, 具有温补肾阳、祛风除湿的功效; 佐以枸杞子和菟丝子以补肝肾、益精血。全方共奏“补肾通络, 祛风除湿”之功。昆仙胶囊属于第三代雷公藤制剂, 兼有抗炎和免疫抑制作用, 可部分替代激素或协助激素撤减。近年来广泛应

用于临床治疗风湿免疫性疾病和慢性肾小球疾病等领域^[26, 27]。其主要成分为雷公藤甲素, 配伍成份淫羊藿苷、甜菜碱和黄酮^[28], 在增强其主要成份药效的同时, 降低了不良反应的发生, 更高效, 更加安全。前期多项临床研究均表明^[15-17], 昆仙胶囊以其明确的药理作用和显著的临床效果, 而多与中药联合应用治疗反复发作的皮肤性紫癜, 具有疗程短、不良反应少的特点。

本研究结果显示, 血清 TM、MMP-9 表达水平与 HSP 患者发病密切相关, 且两指标表达水平与患者病情严重程度呈正相关性。随着患者 24h UTP 升高, 血清 TM、MMP-9 表达水平亦呈增高趋势, 这一结果对于临床上 HSP 肾脏损害的诊断具有一定预测价值。本研究进一步证实了昆仙胶囊联合中药辨证治疗 HSP 疗效显著, 同时降低了肾损害发生率, 其作用机制可能是通过降低患者血清 TM、MMP-9 表达水平, 进而保护血管内皮细胞功能、防治 HSP 肾脏损害, 且安全性良好。由于本研究样本量相对较少, 远期疗效尚不明确, 下一步需要开展大样本、多中心的深入观察研究, 为临床应用提供更可靠的循证医学证据。

参考文献:

- [1] Pillsbunt E, Sunderkötter C. IgA vasculitis[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(5): 729.
- [2] Yuan L, Wang Q, Zhang S, et al. Correlation between serum inflammatory factors TNF- α , IL-8, IL-10 and Henoch-Schönlein purpura with renal function impairment[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3924.
- [3] Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 921864.
- [4] Liu C, Yao MD, Li CP, et al. Silencing Of Circular RNA-ZNF609 Ameliorates Vascular Endothelial Dysfunction[J]. *Theranostics*, 2017, 7(11): 2863.
- [5] 温祿修, 李琳, 宋纯东. 紫癜方联合昆仙胶囊治疗顽固性过敏性皮肤紫癜[J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(6): 80.
- [6] 温祿修, 宋纯东. 中药联合昆仙胶囊治疗顽固性过敏性紫癜(皮肤型)30 例临床疗效观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(67): 89.
- [7] 马金玉, 宋纯东. 昆仙胶囊治疗过敏性紫癜 30 例临床观察[J]. *中国民间疗法*, 2018, 26(5): 28.
- [8] 沈伟, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准, 第 4 版[M]. 北京: 科学出版社, 2018: 181.
- [9] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学, 第 8 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 408.
- [10] 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 180.
- [11] Song Y, Huang X, Yu G, et al. Pathogenesis of IgA Vasculitis: An Up-To-Date Review[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 771619.
- [12] 冯丹, 郭胜, 钮小玲, 等. 儿童紫癜性肾炎预后相关因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(9): 679.
- [13] Keshk WA, Zineldien DH, Elheneedy YA, et al. Thrombomodulin, alarmin signaling, and copeptin: cross-talk between obesity and acute ischemic stroke initiation and severity in Egyptians[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(6): 1093.

- [14] 刘媛, 罗伟. 血栓调节蛋白的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51): 77.
- [15] Watanabe - Kusumoki K, Nakazawa D, Ishizu A, et al. Thrombomodulin as a Physiological Modulator of Intravascular Injury [J/OL]. Front Immunol, 2020, 11: 575890.
- [16] Giri H, Cai X, Panicker S R, et al. Thrombomodulin Regulation of Mitogen - Activated Protein Kinases [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(8): 1851.
- [17] Lal CV, Xu X, Jackson P, et al. Ureaplasma Infection Mediated Release of Matrix Metalloproteinase -9 and PGP - a Novel Mechanism of Preterm Rupture of Membranes and Chorioamnionitis [J]. Pediatr Res, 2017, 81(1): 75.
- [18] 任献青, 张博, 许爽, 等. 基于血清非靶向代谢组学的过敏性紫癜儿童血热妄行证和风热伤络证作用机制 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 1.
- [19] 施雷, 庞璐, 许琳洁等. 中医药治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 708.
- [20] 覃玉芳, 李贵平. 加味犀角地黄汤辨治儿童紫癜性肾炎血热妄证证的临床观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 144.
- [21] 汤佳瑶, 黄思莹, 武文星, 等. 水牛角中含巯基肽类成分的富集及抗氧化、抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 2741.
- [22] 吴嘉瑞, 简梦娟, 刘鑫道. 基于网络药理学的“水牛角 - 珍珠母”药对作用机制研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 18.
- [23] 黄传君, 赵方正, 张才肇. 生地黄有效成分醇提药理作用机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(2): 93.
- [24] 王彩虹, 邱晓东, 王永春, 等. 牡丹皮的现代研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中药材, 2023, 46(9): 2361.
- [25] 陆小华, 马骥, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 595.
- [26] 崔莉莉, 许春芳, 鄢红霞, 等. 昆仙胶囊临床应用的研究进展 [J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1754.
- [27] 黎明阳. 昆仙胶囊治疗 115 例慢性肾脏病的临床疗效观察 [D]. 中国医科大学硕士学位论文, 2018.
- [28] 张雪, 彭富全, 何凤雷. 一测多评法测定昆仙胶囊中 10 种黄酮类成分 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5823.

(责任编辑: 张秀兰)