

- Cells*, 2024, 13(12): 998.
- [78] Dewanjee S, Dua T K, Bhattacharjee N, et al. Natural products as alternative choices for p-glycoprotein (P-gp) inhibition[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 871.
- [79] Yang C, Li D, Ko C N, et al. Active ingredients of traditional Chinese medicine for enhancing the effect of tumor immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133050.
- [80] Wang S C, Liu C Y, Yang C X, et al. PI3K/AKT/mTOR and PD-1/CTLA-4/CD28 pathways as key targets of cancer immunotherapy (review) [J]. *Oncol Lett*, 2024, 28(6): 567.

中药调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症作用机制研究进展

朱赓达, 闫理想, 陈海静, 刘倩, 杨曦, 张莹, 史哲新*
(天津中医药大学第一附属医院, 中医国家临床医学研究中心, 天津 300381)

摘要: 免疫性血小板减少症是一种常见的自身免疫性出血性疾病, 发病机制复杂, 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、Janus 酪氨酸蛋白激酶 (JAK) /信号传导及转录激活蛋白 (STAT)、核因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、神经源性位点缺口同源蛋白 (Notch)、程序性死亡受体 1 (PD-1) /程序性死亡配体 1 (PD-L1) 等多条信号通路密切相关。中药具有多靶点、多成分、多信号通路的特点, 广泛用于自身免疫性疾病的治疗中, 虽然目前关于其调控免疫性血小板减少症信号通路的报道众多, 但缺乏系统归纳。因此, 本文对中药调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症作用机制进行综述, 发现它可通过抑制氧化应激、自噬和炎症反应, 调节细胞免疫平衡和 M2 型巨噬细胞极化等机制来促进巨核细胞的增殖、成熟及分化, 进而增加血小板数量, 改善免疫性血小板减少症的出血、乏力等症状, 为中医临床治疗本病及相关新药开发提供思路。

关键词: 中药; 免疫性血小板减少症; PI3K/Akt/mTOR 信号通路; JAK/STAT 信号通路; NF- κ B 信号通路; MAPK 信号通路; Notch 信号通路; PD-1/PD-L1 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)05-1586-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.023

免疫性血小板减少症是一种以免疫介导的血小板破坏和生成障碍为特征的出血性疾病, 临床常表现为反复出现皮肤黏膜等部位, 甚至是内脏出血^[1-2], 严重影响患者生活质量, 也为其带来巨大的经济负担^[3]。免疫性血小板减少症的发病机制复杂, 包括免疫平衡失调、细菌病毒感染、胃肠道微生物群紊乱、环境和生活方式因素、药物诱发、遗传易感性等^[4-6], 然而目前西药治疗本病存在激素药物依赖、药物作用靶点单一、患者反应率低、复发率高、药物不良反应较多、药物经济负担重等诸多局限^[7], 因此, 寻找其他更安全有效、经济实惠的手段是相关研究的重点内容。中医药以整体观念和辨证论治为核心, 从宏观层面调节多系统平衡和多器官功能, 在改善免疫性血小板减少症患者出血、乏力等症状, 减少疾病复发等方面发挥显著作用^[8]。因此, 本文总结中药

调控相关信号通路干预免疫性血小板减少症的作用机制, 以期为本病临床治疗及相关新药开发提供理论支撑。

1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

1.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与免疫性血小板减少症的关系 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target protein of rapamycin, mTOR) 信号通路在调控细胞生长和增殖、免疫应答、代谢调控发挥重要作用^[9]。既往研究发现, 微小 RNA (microRNA, miRNA) 可影响巨核细胞生成、血小板生成及免疫调节, 免疫性血小板减少症患者骨髓间充质干细胞凋亡能力增强。其中, miR-98-5p 能通过调控胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 表达来降低胰岛素样生长因子 2 (insulin like growth factor 2,

收稿日期: 2025-10-28

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82104618); 天津市名中医传承工作室建设项目 (tjmzy2406)

作者简介: 朱赓达 (2000—), 男, 博士在读, 从事中医疗治血液病研究。E-mail: 1241852610@qq.com

*通信作者: 史哲新 (1966—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合治疗血液病研究。E-mail: shzhx0604@163.com

IGF-2) 表达, 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路来促进骨髓造血干细胞凋亡, 提示该信号通路在免疫性血小板减少症中的作用值得深层次探究^[10]。

1.2 中药调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路干预免疫性血小板减少症 绿原酸能降低免疫性血小板减少症小鼠血浆中白细胞介素 (interleukin, IL) -6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 水平, 升高转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 水平, 通过激活 PI3K/Akt 信号通路来增加血小板数量^[11]。芪黄益气摄血方能升高小鼠脾脏中泛素结合蛋白表达, 降低微管相关蛋白轻链 3 (microtubule associated protein light chain 3, LC3)、自噬关键分子酵母 Atg6 同素物 (key autophagy molecule yeast Atg6 homolog, Beclin1) mRNA、蛋白表达, 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来抑制脾脏相关细胞自噬, 从而升高促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 水平^[12]; 还能降低免疫性血小板减少症小鼠血清中干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 等炎症因子水平和脾组织 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) mRNA、蛋白表达, 升高真核蛋白激酶 UNC-51 样激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) mRNA 表达, 通过抑制脾细胞过度自噬来调节小鼠免疫功能异常^[13]。健脾滋肾泻火方能抑制 PI3K/Akt 信号通路激活, 调节免疫性血小板减少症患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) 中辅助性 T 细胞 17 (t helper cell 17, Th17) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 免疫平衡, 进而改善免疫性血小板减少症患者自身免疫异常状态^[14]。犀角地黄汤合方喂养免疫性血小板减少症大鼠后提取的含药血清可升高患者 PBMC 中 CD4 阳性 T 淋巴细胞 (CD4-positive T lymphocytes, CD4⁺T) 的 Treg 细胞占比, 降低效应性 T 细胞 (effector T cell, Teff) 占比和 Teff/Treg 比值^[15]。加味四君子颗粒可升高斑马鱼组织中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平, 降低半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteine aspartate protease, Caspase) -3、Caspase-7 活性, 促进 Akt 磷酸化以激活 PI3K/Akt 信号通路, 从而降低斑马鱼肠道出血的发生率和严重程度^[16]。加味黄芪建中汤可升高免疫性血小板减少症患者外周血中 CD4⁺ T 细胞 吡啶胺 2, 3-双加氧酶

(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO) 活性, 通过抑制 IDO/mTOR 信号通路来升高 Treg 细胞在 CD4⁺ T 细胞中的占比^[17]。

综上所述, 绿原酸、芪黄益气摄血方、加味四君子汤可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 发挥抗炎、抑制自噬作用, 从而升高 TPO 水平, 增加巨核细胞数量和血小板数量; 健脾滋肾泻火方、犀角地黄汤合方、黄芪建中汤通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路传导, 降低 CD4⁺ T 细胞中 Teff/Treg、Th17/Treg 比值来调控免疫平衡, 这种双向调节机制可能为免疫性血小板减少症新的治疗方法提供证据。

2 JAK/STAT 信号通路

2.1 JAK/STAT 信号通路与免疫性血小板减少症 多种细胞因子可通过激活 Janus 酪氨酸蛋白激酶 (Janus kinase, JAK) /信号转导及转录激活因子 (signal transduction and transcriptional activation factors, STAT) 信号通路, 促进多种促炎因子释放, 进而形成一系列炎症级联反应^[18-19], 该信号通路在细胞增殖和分化、免疫代谢、调控炎症、氧化应激等方面起到不同作用^[20]。另外, 免疫性血小板减少症患者 JAK1、JAK3 活性升高, 进而活化下游的 STAT3 激活 JAK/STAT 信号通路^[21]。

2.2 中药调控 JAK/STAT 信号通路干预免疫性血小板减少症 胡萝卜苷是天然的甾醇体类化合物, 具有抗炎、抗氧化、调节免疫等作用^[22], 其通过抑制 JAK/STAT 信号通路, 干预巨核细胞的增殖、分化, 进而增加血小板数量, 改善出血症状^[23]。淫羊藿素是从淫羊藿属植物中提取的淫羊藿苷水解产物, 具有抗炎、免疫调节等作用^[24], 可降低小鼠骨髓中骨髓增生性白血病病毒癌基因 (myeloproliferative leukemia virus oncogene, MPL) 蛋白表达, 抑制 JAK2/STAT3 信号通路, 恢复巨核细胞功能^[25]。栀子苷通过调节 miRNA/STAT1 信号通路干预免疫性血小板减少症, 然而过表达的 miRNA 会抑制其升血小板作用^[26]。健脾滋肾泻火方能降低 PBMC 中低分子量多肽 2 (low molecular weight polypeptide 2, Lmp2) mRNA 表达, 通过抑制 JAK/STAT 信号通路来改善血小板功能^[27]。升血小板胶囊通过激活 JAK2/STAT 信号通路来增加血小板数量^[28]。犀角地黄汤合方通过抑制 JAK/STAT 信号通路来恢复 Teff/Treg 免疫稳态, 改善小鼠相应出血症状^[29]。宁血化痰饮通过激活 JAK3/STAT5 信号通路, 升高叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein

P3, *Foxp3*) mRNA 表达, 增加免疫性血小板减少症小鼠骨髓中巨核细胞数量和血小板数量, 从而改善出血症状^[30]。加味四君子汤通过抑制 JAK/STAT3 信号通路, 降低 PBMC 中维甲酸受体相关孤儿受体 γ t (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, *ROR γ t*) mRNA 表达, 从而调控 Th17/Treg 失衡^[31]。加味黄芪建中汤可升高免疫性血小板减少症患者外周血 CD14⁺T 细胞的细胞因子信号抑制剂 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 表达, 降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 活性, 通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路来促进替代活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2) 极化, 并降低经典活化型巨噬细胞 (classical activated macrophages, M1)/M2 比值, 从而调节免疫性血小板减少症患者机体免疫平衡^[32]。

综上所述, 胡萝卜苷、淫羊藿素、犀角地黄汤合方、健脾滋肾泻火方、加味黄芪建中汤、加味四君子汤通过抑制 JAK/STAT 信号通路传导, 恢复 Th1/Th2、Teff/Treg 免疫平衡, 促进巨核细胞增殖、成熟, 从而诱导其向 M2 型极化; 栀子苷、升血小板胶囊、宁血化痰饮通过激活 JAK/STAT 信号通路以促进巨核细胞的增殖、成熟和分化, 从而起到抗免疫性血小板减少症的作用。

3 NF- κ B 信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路与免疫性血小板减少症的关系 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 是存在于真核细胞中的关键转录因子家族^[33], 它作为经典的促炎信号通路参与免疫调节、细胞增殖和分化、炎症反应等过程^[34]。研究证实, 间充质干细胞分泌的 TNF- α 会诱导 NF- κ B/Sma 和 Mad 相关蛋白 7 (Sma-and Mad-related protein 7, Smad7) 信号通路激活, 干预巨核细胞的成熟和分化, 从而影响血小板生成^[35]。幽门螺杆菌可介导 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR), 激活 NF- κ B 信号通路促进促炎细胞因子的释放, 抑制巨核细胞的成熟和分化, 间接导致血小板减少^[36]。综上所述, NF- κ B 信号通路在免疫性血小板减少症中的重要作用值得进一步研究。

3.2 中药调控 NF- κ B 信号通路干预免疫性血小板减少症 健脾滋肾泻火方可降低 PBMC 中精氨酸酶 1 (arginase-1, Arg-1) 蛋白表达, 通过抑制 NF- κ B 信号通路, 调节 M1/M2 巨噬细胞极化平衡, 从而发挥免疫抑制作用^[37], 提示健脾滋肾泻火方通

过多信号通路、多靶点来干预免疫性血小板减少症的发生发展。柴胡皂苷具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡、调节免疫等作用^[38]。柴胡皂苷 d 可降低免疫性血小板减少症患者 PBMC 中糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) β mRNA 表达和转录因子激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 蛋白表达, 通过负性调控 NF- κ B 信号通路来改善激素敏感性^[39]。犀角地黄汤合方含药血清体外干预人树突状细胞 (dendritic cell, DC) 后, 可降低人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen, HLA-DR) mRNA 表达, 通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来抑制 DC 成熟, 恢复多种免疫细胞平衡^[40]。犀角地黄汤可降低免疫性血小板减少症大鼠脾组织髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 表达, 通过负性调节 NF- κ B 信号通路来增加血小板数量, 改善脾组织和胸腺组织的病理损伤程度^[41]。归脾汤通过降低巨噬细胞 NF- κ B p65 磷酸化水平和 IDO 活性, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 从而增加血小板数量^[42]。

综上所述, 中药活性成分及复方均可通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低 M1/M2 比值, 促进巨噬细胞向 M2 型极化, 改善激素敏感性, 恢复 Th1/Th2 和 Th17/Treg 免疫平衡, 从而发挥抗免疫性血小板减少症的作用。

4 MAPK 信号通路

4.1 MAPK 信号通路与免疫性血小板减少症的关系 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是由 MAPK、MAPK 激酶和 MAPKK 激酶 (MAPKK kinase, MEK) 组成的三级激酶级联激活系统, 包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38、ERK5 共 4 条子信号通路, 调控细胞增殖、分化、凋亡、炎症反应、免疫应答等过程^[43]。研究证实, 肿瘤进展位点 2 (tumor progression locus 2, TPL2) 通过调节多种细胞 TLR、TNF- α 、G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 表达来控制适应性免疫。Fc γ 受体 (Fc gamma receptor, Fc γ R) 介导的血小板破坏是免疫性血小板减少症的关键发病机制之一, 其激活依赖于 TPL2 转导信号诱导 Ca²⁺ 内流和 MAPK 激活, 促进免疫性血小板减少症的发生发展^[44]。IL-37 通过降低 MAPK 信号通路的磷酸化, 抑制单核细胞和巨噬细胞的吞噬作用, 从而改善血

小板破坏状态^[45]。

4.2 中药调控 MAPK 信号通路干预免疫性血小板减少症 加味四君子颗粒可升高 ERK 表达, 激活 ERK 信号通路, 从而促进血小板生成, 降低斑马鱼出血风险^[16]。肿节风总黄酮具有抗炎、抗病毒、抗氧化、抗血小板减少等作用^[46], 能抑制 MAPK/JNK 信号通路, 改善巨核细胞的分化成熟障碍状态^[47], 还可促进免疫性血小板减少症大鼠骨髓间充质干细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 的增殖, 降低 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 表达, 从而抑制 BMSCs 凋亡, 改善骨髓微环境稳态, 并介导 BMSCs 外泌体激活 MEK1/MEK2、ERK1/ERK2 信号通路改善巨核细胞产板不良^[48]。

综上所述, 加味四君子汤、肿节风总黄酮通过调控 MAPK 信号通路来促进巨核细胞增殖, 改善其分化成熟障碍状态, 促进骨髓间充质干细胞增殖并抑制其凋亡, 从而促进血小板生成, 为治疗免疫性血小板减少症提供潜在靶点。

5 Notch 信号通路

5.1 Notch 信号通路 与免疫性血小板减少症的关系 神经源性位点缺口同源蛋白 (neurogenic locus notch homolog protein, Notch) 信号通路在发育调控和细胞增殖、分化、凋亡中发挥重要作用^[49-50]。DAPT 作为一种 γ -分泌酶抑制剂, 能有效降低 Notch 信号分子的 mRNA 表达, 在免疫性血小板减少症患者中表现为 Th17/Treg 比值降低, 并呈剂量依赖性^[51]。此外, 在免疫性血小板减少症患者中 Notch1、Notch3 表达升高, Notch2 表达降低, 表明 Notch 信号通路的异常表达模式可能与免疫性血小板减少症的发生发展密切相关^[52]。

5.2 中药调控 Notch 信号通路 干预免疫性血小板减少症 白藜芦醇具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化神经保护等作用^[53], 能降低 PBMC 中 CD4⁺T 细胞 CYP1A1 mRNA、蛋白表达, 通过抑制芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 信号通路来使 Th17/Treg 平衡向 Treg 亚群移动^[54]; 其纳米粒能改善脾组织和脊髓组织病理损伤, 通过抑制 Notch1 信号通路来恢复 Treg/Th17 细胞免疫平衡^[55]; 其超细纳米乳能降低 AhR 表达, 通过抑制 AhR/Notch 信号通路来逆转 Th17/Treg 失衡, 达到干预免疫性血小板减少症的目的^[56]。血安宁颗粒可抑制 PBMC 中 Notch 信号通路, 调节患者机体免疫状

态, 改善临床相关指征^[57]。益气养阴清热化痰方可抑制免疫性血小板减少症小鼠骨髓单个核细胞中 Notch 信号通路, 增加血小板数量, 可能与恢复巨核细胞分化成熟密切相关^[58]。

综上所述, 白藜芦醇及其纳米粒和纳米乳剂型、血安宁颗粒、益气养阴清热化痰方通过抑制 Notch 信号通路传导调节 Th17/Treg 平衡, 从而干预免疫性血小板减少症。

6 PD-1/PD-L1 信号通路

6.1 PD-1/PD-L1 信号通路 与免疫性血小板减少症的关系 程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 又称为 CD279, 是一种关键的免疫抑制分子, 在各种自身免疫性疾病、肿瘤等疾病中发挥重要作用^[59]。它主要通过与其配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 结合来促使 T 细胞受体复合物去磷酸化; 通过抑制 T 细胞增殖和分化, 减少炎症因子分泌, 诱导 Treg 细胞分化, 从而增强免疫抑制功能^[60]。激活 PD-1/PD-L1 信号通路能改善免疫性血小板减少症患者 Th1/Th2、Treg/Th17 细胞亚型失衡, 表现为 PBMC 分泌的 IFN- γ 、IL-17 水平降低, IL-4、TGF- β 水平升高^[61], 说明激活该信号通路可干预免疫性血小板减少症。

6.2 中药调控 PD-1/PD-L1 信号通路 干预免疫性血小板减少症 靛玉红具有抗炎、免疫调节等作用^[62], 可通过升高免疫性血小板减少症小鼠 PBMC 中 CD4⁺T 细胞的 PD1、磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 表达, 激活 PD1/PTEN/mTOR 信号通路, 从而调节体内 CD4⁺T 细胞免疫稳态^[63]。犀角地黄汤合方含药血清能升高免疫性血小板减少症患者 CD4⁺T 细胞表面 PD-1 表达, 从而调节机体免疫平衡稳态^[64], 表明该方治疗免疫性血小板减少症的机制涉及多条信号通路的交互作用。芪黄汤与糖皮质激素联用可降低 CD4⁺PD-1⁺、CD4⁺PD-L1⁺、人抗血小板抗体免疫球蛋白 G 水平和出血评分, 增加血小板数量, 提高临床疗效^[65]。

综上所述, 靛玉红、犀角地黄汤合方可激活 PD-1/PD-L1 信号通路, 进而维持体内 CD4⁺T 细胞免疫稳态的作用; 芪黄汤通过抑制 PD-1/PD-L1 信号通路来调节 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡, 可能与该信号通路的双向调节作用有关。

具体见表 1。

表1 中药调控信号通路干预免疫性血小板减少症作用机制

中药活性成分/复方	中药来源/组成	研究对象	剂量	信号通路	分子靶点	作用机制	文献	
绿原酸	红薯叶	人红白细胞白血病细胞、豚鼠抗BALB/c小鼠血小板血清诱导小鼠模型	细胞: 0.1、0.2 mg/mL 动物: 500、1 000 mg/kg	PI3K/Akt	IL-2、IL-10 水平和 p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt 表达升高	诱导巨核细胞增殖和分化	[11]	
芪黄益气摄血方	黄芪、生地黄、茯苓、白术、水牛角、赤芍、牡丹皮、仙鹤草、茜草、墨旱莲、卷柏、三七粉、肿节风、甘草	豚鼠抗 BALB/c 小鼠血小板血清诱导小鼠模型	30、60 g/kg	PI3K/Akt/ mTOR、AMPK/ mTOR/ULK1	IL-10、TGF-β1 水平和 PI3K、Akt、mTOR、p-mTOR 表达升高, IL-6、TNF-α 水平降低	促进 TPO 分泌, 诱导巨核细胞增殖和分化	[12-13]	
健脾滋肾泻火方(汤剂/颗粒)	黄芪、女贞子、菟丝子、生地黄、牡丹皮、炒白术、炒白芍、茜草、仙鹤草、卷柏、景天三七、炒枳壳、炙甘草	免疫性血小板减少症患者 PBMC	200 mL,早晚分服	PI3K/Akt	IL-17 水平降低, IL-10 水平和 <i>PI3K, Akt</i> mRNA 表达升高	调节 Th17/Treg 免疫平衡	[14]	
		SD 大鼠、免疫性血小板减少症患者 PBMC	动物: 20 g/kg	JAK1/STAT1	LMP2、JAK1、STAT1 表达降低, IL-4 水平升高	调节 Th1/Th2 免疫平衡	[27]	
		SD 大鼠、免疫性血小板减少症患者 PBMC	动物: 10 mL/kg	NF-κB	NF-κB p65、p-NF-κB p65、CD86 表达降低, IL-10 水平、CD206 表达升高	调节 M1/M2 巨噬细胞极化平衡	[37]	
犀角地黄汤合方	水牛角、生地黄、白芍、丹皮、当归、黄芪、旱莲草、女贞子	SD 大鼠、免疫性血小板减少症患者 PBMC 中的 CD4 ⁺ T 细胞	2 g/kg	PI3K/Akt/ mTOR	TGF-β、IL-10 水平升高, IL-2、IL-6、IL-17、IFN-γ、TNF-α 水平降低	PI3K、p-p-mTOR 表达降低	调节 Teff/Treg 平衡	[15]
		严重联合免疫缺陷病小鼠构建的基因敲除联合脾细胞转移模型	1. 716 g/kg	JAK/STAT	IL-22 水平、STAT3 蛋白表达降低	调节 Teff/Treg 平衡	[29]	
		SD 大鼠、免疫性血小板减少症患者来源的体外诱导 DC	2 g/kg	TLR4/NF-κB	CD80、CD83、HLA-DR 表达降低	调节 Th1/Th2 和 Th17/Treg 免疫平衡	[40]	
		SD 大鼠、免疫性血小板减少症患者来源的 CD4 ⁺ T 细胞和体外诱导的 DC	2 g/kg, 5%、10%、20% 大鼠含药血清	PD-1	PD-1 表达升高	调节 Teff/Treg 平衡	[64]	
加味四君子汤	党参、茯苓、白术、炙甘草、黄芪、阿胶、茜草	斑马鱼肠道出血模型	55.6、167、500 mg/L	PI3K/Akt、ERK	5-HT2aR、5-HT2bR、5-HT 转运蛋白表达和 ERK 磷酸化水平升高	促进巨核细胞增殖	[16]	
加味黄芪建中汤	黄芪、桂枝、芍药、甘草、生姜、大枣、饴糖、菟丝子、枸杞子	免疫性血小板减少症患者	中药方剂: 200 mL, 每天 2 次 中药颗粒剂: 每次 1 剂, 沸水冲至 150 mL, 每天 2 次	IDO/mTOR	miR-516a-5p、mTOR、p-mTOR 表达降低	促进 Treg 增殖	[17]	
胡萝卜苷	草珊瑚	人巨核细胞白血病 Dami 细胞株和人骨髓基质 HS-5 细胞株、豚鼠抗 SD 大鼠血小板血清诱导大鼠模型	细胞: 40、60、80 μg/mL 动物: 20、40 mg/kg	JAK/STAT	p-JAK2、p-STAT3 表达降低, CD41a、CD61 表达升高	促进巨核细胞多倍体形成	[23]	

续表 1

中药活性成分/复方	中药来源/组成	研究对象	剂量	信号通路	分子靶点	作用机制	文献
淫羊藿素	淫羊藿	豚鼠抗 BALB/c 小鼠血小板血清诱导小鼠模型	4.73、9.45、18.90 mg/kg	JAK2/STAT3	血清 TPO 水平升高,骨髓组织 TPO 水平和 p-STAT3 表达降低	改善脾脏和骨髓中巨核细胞异常增殖	[25]
栀子苷	栀子	人脐带血 CD34 ⁺ 造血干细胞、抗 CD41 单克隆抗体诱导小鼠模型	细胞:100 nmol/L 动物:10 mg/kg	miRNA/STAT1	miR-23a、miR-495-3p 表达降低,STAT1 表达升高	促进巨核细胞分化成熟	[26]
升血小板胶囊	青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草	抗 CD41 单克隆抗体诱导小鼠模型、人巨核细胞白血病 Mo7e 细胞株	动物:1.11 g/kg 细胞:0.11 μg/mL	JAK2/STAT	Caspase-3、Caspase-9 活性升高,巨核细胞 TPO 受体、I 型 IFN 表达升高	促进巨核细胞增殖	[28]
宁血化痰饮	水牛角、生地黄、阿胶、黄芪、牡丹皮、赤芍、旱莲草、白茅根、石斛、僵蚕、穿山龙、大黄、白术、茯苓、麦冬、紫草、地稔	兔抗 SD 大鼠血小板血清诱导大鼠模型	1.3、2.6、5.2 g/mL	JAK3/STAT5	JAK、STAT5b 表达升高	调控 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg 细胞来发挥免疫抑制功能	[30]
加味四君子汤	黄芪、当归、仙鹤草、茜草、三七粉	豚鼠抗 BALB/c 小鼠血小板血清诱导小鼠模型	8.5、17、34 g/kg	JAK/STAT3	IL-6、IL-17、IL-22 水平和 p-JAK1、p-JAK2、p-JAK3、p-STAT3、Foxp3 表达降低,IL-10、TGF-β、TPO 水平和 GP II b/III a 表达升高	纠正 Th17/Treg 失衡	[31]
加味黄芪建中汤	黄芪、桂枝、芍药、甘草、生姜、大枣、饴糖、菟丝子、枸杞子、仙鹤草	糖皮质激素耐药/复发免疫性血小板减少症患者	中药方剂:200 mL, 每天2次 中药颗粒剂:每次1剂,沸水冲至150 mL,每天2次	JAK2/STAT3	IL-10 水平和 CD206 mRNA 表达升高,TNF-α、IL-6 水平和 p-JAK2、p-STAT3 表达降低	调节 M1/M2 巨噬细胞极化	[32]
柴胡皂苷 d	柴胡	免疫性血小板减少症患者 PBMC	—	NF-κB	IL-2、IL-10 水平升高,NF-κB 蛋白表达降低	调控糖皮质激素受体改善患者激素敏感性	[39]
犀角地黄汤	水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮	兔抗 SD 大鼠血小板血清诱导大鼠模型	0.012 5、0.050 0 g/kg	NF-κB	IL-6、IL-17 水平和 TLR4、p-NF-κB 蛋白表达降低,TGF-β1、IL-10、IL-35 水平升高	恢复 Th17/Treg 免疫平衡	[41]
归脾汤	白术、当归、茯神、黄芪、远志、龙眼肉、酸枣仁、党参、广木香、炙甘草、生姜、大枣	免疫性血小板减少症患者	中药方剂:200 mL, 每天2次 中药颗粒剂:每次1剂,沸水冲至150 mL,每天2次	NF-κB	IL-12、TNF-α、IFN-γ 水平和 CD80 表达降低,5-HT、IL-10 水平和 CD206 表达升高	促进巨噬细胞向 M2 型极化	[42]
肿节风总黄酮	草珊瑚	人巨核细胞白血病 Dami 细胞株	15.6、7.8、3.9 μg/mL	MAPK/JNK	CD41a、CD42b、CD61 表达升高,p-JNK、JNK 表达和 Caspase-3 活性降低	抑制体外巨核细胞增殖活性,改善巨核细胞分化成熟障碍状态	[47]
		0.5%兔抗 SD 大鼠血小板血清干预状态下的大鼠 BMSCs	1.95、3.90、7.80 μg/mL	MEK1/MEK2、ERK1/ERK2	p-MEK1、p-MEK2、MEK1、MEK2、p-ERK1、p-ERK2、ERK1、ERK2、Bcl-2 表达升高	促进 BMSCs 增殖,抑制 BMSCs 凋亡	[48]
白藜芦醇	—	免疫性血小板减少症患者 PBMC	10、30、50 μmol/L	AhR	IL-17A、IL-22 水平降低,IL-10 水平和 Foxp3 表达升高	调节 Th17/Treg 平衡向 Treg 亚群移动	[54]
白藜芦醇纳米粒	—	含整合素的牛血清白蛋白溶液构建大鼠模型	30 mg/kg	AhR/Notch1	TNF-α、IL-6 水平和 ROR-γt、Notch1、Jagged1 表达降低,TGF-β1 水平和 Foxp3 表达升高		[55]

续表 1

中药活性成分/复方	中药来源/组成	研究对象	剂量	信号通路	分子靶点	作用机制	文献
白藜芦醇超细纳米乳		小鼠抗 BALB/c 小鼠血小板血清诱导小鼠模型的脾脏 CD4 ⁺ T 细胞	50 μmol/L	AhR/Notch	IL-17A, IL-22 水平降低, IL-10 水平和 Foxp3 表达升高		[56]
血安宁颗粒	生地黄、知母、黄柏、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓、鸡血藤、茜草、白花蛇舌草、猪苓、锁阳、连翘、生甘草	免疫性血小板减少症患者	每次温水冲服 10 g, 每天 3 次	Notch	Notch1、Notch3 表达降低	改善患者中医证候, 增加血小板数	[57]
益气养阴清热化痰方	生黄芪、当归、女贞子、旱莲草、水牛角粉、生地黄、白芍、丹皮	抗 CD41 单克隆抗体诱导小鼠模型	25、50、100 g/kg	Notch	Jagged1、Jagged2、Notch1、Notch2、Notch3、Notch4 蛋白表达降低	恢复巨核细胞分化成熟	[58]
靛玉红	青黛	严重联合免疫缺陷病小鼠构建的基因敲除联合脾细胞转移模型、免疫性血小板减少症患者 PBMC	动物: 40 mg/kg 细胞: 0.01、0.1、0.2、1、2、10 μmol/L	PD1/PTEN/mTOR	PD1、PTEN 表达升高, Akt、mTOR 磷酸化水平降低	增加 Treg 数量以抑制效应 T 细胞活化	[63]
芪黄汤	黄芪、生地黄、熟地黄、白术、茯苓、女贞子、墨旱莲、太子参、菟丝子、枸杞、山药、豆蔻	免疫性血小板减少症患者外周血 T 淋巴细胞	中药方剂: 200 mL, 每天 2 次	PD-1/PD-L1	IFN-γ、IL-17 水平降低, IL-10、TGF-β 水平升高	调节 Th1/Th2、Th17/Treg 免疫平衡	[65]

7 结语与展望

现代药理研究表明, 中药活性成分及复方可通过多条信号通路来调节免疫性血小板减少症患者的免疫平衡, 包括 PI3K/Akt/mTOR、JAK/STAT、NF-κB、MAPK、Notch、PD-1/PD-L1 等, 并可通过调节以上信号通路, 抑制氧化应激、细胞自噬和巨噬细胞的吞噬作用, 从而保护血小板免受破坏; 也可通过调节 Th1/Th2、Teff/Treg、Treg/Th17 等免疫平衡, 从而促进巨噬细胞向 M2 型极化, 改善巨核细胞的分化成熟障碍状态, 促进骨髓间充质干细胞增殖, 恢复免疫性血小板减少症患者激素敏感性, 改善巨核细胞增殖、成熟、分化功能, 促进血小板生成, 缓解出血风险, 并能调控多个靶点和多条信号通路, 改善患者异常免疫状态, 为中药治疗本病提供现代药理学依据。

尽管当前中药在免疫性血小板减少症的临床疗效展现出一定的优势, 但其本身病因病机的复杂性给相关药理研究带来的困难和局限仍需重视。第一, 中药复方成分复杂, 需进一步明确其单体及药对组合对特定信号通路的调控机制, 达到增效、减毒双重保证。第二, 免疫性血小板减少症发病机制复杂, 涉及多个靶点、多条信号通路的交互作用, 但目前仅少数中药复方研究有所涉及, 大部分聚焦于巨核细胞, 缺乏更深入的机制

探讨, 无法全面阐述中医药治疗本病多角度、多层次的具体机制, 故需结合代谢组学、单细胞测序等多组学技术解析协同机制, 扩展研究的深度和广度。第三, 受样本量的局限, 已有的临床试验大多为小样本, 缺乏多中心、大样本、随机对照的验证。第四, 目前相关研究大多为动物实验, 多种造模方法的不同无法完全模拟出免疫性血小板减少症的复杂发病机制, 在临床验证上可能存在一定的偏倚, 故需进一步完善相关病证对应的模型。

参考文献:

- [1] Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(10): 945-955.
- [2] Mititelu A, Onisâi M C, Roșca A, et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: A review of pathogenesis and treatment options[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2163.
- [3] 刘逸兰. 探讨情志因素对成人原发免疫性血小板减少症患者的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [4] Wen R T, Wang Y F, Hong Y G, et al. Cellular immune dysregulation in the pathogenesis of immune thrombocytopenia[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31(2): 113-120.
- [5] Onisâi M, Vlădăreanu A M, Iordan I, et al. Primary, secondary or less frequent causes of immune thrombocytopenia: A case report[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(4): 1096.

- [6] Zhu G D, Yan L X, Fang L J, *et al.* Possible immune mechanisms of gut microbiota and its metabolites in the occurrence and development of immune thrombocytopenia[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1426911.
- [7] Provan D, Semple J W. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia[J]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103820.
- [8] 胡旭辉, 白玉盛. 中医药论论原发性免疫性血小板减少症的进展概述[J]. *新疆中医药*, 2024, 42(6): 136-138.
- [9] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, *et al.* The PI3K pathway in human disease[J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [10] Wang Y N, Zhang J, Su Y M, *et al.* miRNA-98-5p targeting IGF2BP1 induces mesenchymal stem cell apoptosis by modulating PI3K/Akt and p53 in immune thrombocytopenia[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 20: 764-776.
- [11] Zhang Y, Zhao L, Wang L P, *et al.* Chlorogenic acid compounds from sweetpotato (*Ipomoea batatas* L.) leaves facilitate megakaryocyte differentiation and thrombocytopoiesis via PI3K/AKT pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1414739.
- [12] 罗雅琴, 黄 伟. 芪黄益气摄血方调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和自噬治疗免疫性血小板减少症的作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5627-5633.
- [13] 罗雅琴, 于新阳, 张月明, 等. 基于 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路介导的自噬探讨芪黄益气摄血方治疗免疫性血小板减少症模型小鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(17): 43-51.
- [14] 李晓靖, 朱文伟, 汪 凯, 等. 健脾滋肾泻火方治疗原发性免疫性血小板减少症患者的临床疗效及机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(11): 2699-2702.
- [15] 王梦晓, 王爱迪, 杨武霞, 等. 犀角地黄汤合方含药血清调节 ITP 患者 Tef/Treg 分化及功能的研究[J]. *天津医药*, 2022, 50(5): 487-492.
- [16] 王 珺, 郎海燕, 周佳丽, 等. 加味四君子汤通过影响 5-羟色胺及其受体对斑马鱼肠道出血模型的止血效应及其机制探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(4): 516-522.
- [17] 杨 阳, 胡美薇, 傅丽娟, 等. 加味黄芪建中汤通过调节 miR-516a-5p 治疗血小板减少症[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(4): 718-724.
- [18] Xue C, Yao Q F, Gu X Y, *et al.* Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204.
- [19] Fasouli E S, Katsantoni E. JAK-STAT in early hematopoiesis and leukemia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 669363.
- [20] Xin P, Xu X Y, Deng C J, *et al.* The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80: 106210.
- [21] 张 茜, 白 海, 于晓辉, 等. ITP 患者中 IL-21 及其介导的 JAK/STAT 信号通路的变化[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(3): 859-865.
- [22] 王翔鹏, 武璐璐, 李丽丽, 等. 胡萝卜苷药理作用研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(7): 722-724.
- [23] Zhang Z K, Shang G B, Lu Z, *et al.* Daucosterol regulates JAK2-STAT3 signaling pathway to promote megakaryocyte differentiation[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2024, 107: 102858.
- [24] 张 利, 李佳莉, 高 苑, 等. 淫羊藿素的药理作用及机制研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(17): 6069-6077.
- [25] Zhang K, Dai Z F, Liu R Z, *et al.* Icaritin provokes serum thrombopoietin and downregulates thrombopoietin/MPL of the bone marrow in a mouse model of immune thrombocytopenia[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 7235639.
- [26] 胡鹏飞. 梔子苷通过 miRNA/STAT1 促进巨核细胞分化成熟治疗原发性免疫性血小板减少症的机制研究[D]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2018.
- [27] 李晓靖, 朱文伟, 繆正场, 等. 健脾滋肾泻火方通过 LMP2/JAK/STAT 信号通路改善原发性免疫性血小板减少症的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(7): 10-14.
- [28] 房丽君, 郭旭彪, 高红旭, 等. 基于 JAK2-STAT 信号通路探讨升血小板胶囊通过巨核细胞对 ITP 的治疗作用[J]. *南开大学学报 (自然科学版)*, 2023, 56(5): 16-22; 42.
- [29] 李润杰. 犀角地黄汤合方通过 JAK/STAT 信号通路调控 ITP 小鼠 Tef/Treg 平衡机制研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [30] 王 微. 宁血化痰饮对 ITP 大鼠 JAK3/STAT5 通路的免疫调控机制研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [31] 张小亮. 加味四君子汤调控 ITP 小鼠 Jak/Stat3/ROR γ t 信号通路抑制 Th17 活化的作用机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [32] 胡美薇, 杨 阳, 陈春梅, 等. 基于巨噬细胞极化研究加味黄芪建中汤治疗糖皮质激素耐药或复发免疫性血小板减少症作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(1): 110-116.
- [33] Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a001651.
- [34] Capece D, Verzella D, Flati I, *et al.* NF-kB: blending metabolism, immunity, and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(9): 757-775.
- [35] He Y, Xu L L, Feng F E, *et al.* Mesenchymal stem cell deficiency influences megakaryocytopoiesis through the TNFAIP3/NF-kB/SMAD pathway in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(3): 395-411.
- [36] Hu Y, Liu J P, Zhu Y, *et al.* The importance of Toll-like receptors in NF-kB signaling pathway activation by helicobacter pylori infection and the regulators of this response[J]. *Helicobacter*, 2016, 21(5): 428-440.
- [37] 李晓靖, 周永明, 李捷凯, 等. 健脾滋肾泻火方对原发性免疫性血小板减少症患者巨噬细胞极化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(3): 1215-1220.
- [38] 苏 丹, 卢婧芬, 刘昱辛, 等. 柴胡皂苷在自身免疫性疾病中的应用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27(7): 72-77.
- [39] 朱建军, 王 纓. 柴胡皂苷 d 对激素抵抗型特发性血小板减少性紫癜的调控作用[J]. *中医学报*, 2017, 32(1): 117-119.
- [40] 杨武霞, 吴玉红, 王梦晓, 等. 犀角地黄汤合方对脂多糖诱导的人树突状细胞功能的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1176-1181.

- [41] 胡 哲, 胡 辉, 杨 舟, 等. 犀角地黄汤治疗ITP的疗效及其作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(24): 6096-6100.
- [42] 郑兵荣, 胡莲波, 杨 阳, 等. 地塞米松联合归脾汤通过调控巨噬细胞极化平衡缓解免疫性血小板减少症[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(4): 720-726.
- [43] Arthur J S, Ley S C. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(9): 679-692.
- [44] Kymrzi I, Ioannou M, Hatzia Apostolou M, et al. Tpl2 kinase regulates FcγR signaling and immune thrombocytopenia in mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(4): 751-757.
- [45] Zhao Y J, Ni X F, Xu P C, et al. Interleukin-37 reduces inflammation and impairs phagocytosis of platelets in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154853.
- [46] 伍振辉, 张大玲, 袁秋全, 等. 基于化学成分、药理作用及网络药理学的肿节风质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药, 2023, 25(5): 1113-1124.
- [47] 尚广彬, 陈 中, 张钟康, 等. 肿节风总黄酮调节 MAPK/JNK 信号通路促进巨核细胞分化成熟[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(4): 459-465.
- [48] 刘慧珍, 卢晓南, 柳 歌, 等. 肿节风总黄酮影响骨髓间充质干细胞及其外泌体促进巨核细胞分化的作用及机制[J]. 实用医学杂志, 2025, 41(11): 1618-1626.
- [49] Shang Y L, Smith S, Hu X Y. Role of Notch signaling in regulating innate immunity and inflammation in health and disease[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(3): 159-174.
- [50] Benson R A, Lowrey J A, Lamb J R, et al. The Notch and Sonic hedgehog signalling pathways in immunity[J]. *Mol Immunol*, 2004, 41(6/7): 715-725.
- [51] Yu S, Liu C F, Li L H, et al. Inactivation of Notch signaling reverses the Th17/Treg imbalance in cells from patients with immune thrombocytopenia[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(2): 157-167.
- [52] Ma D X, Dai J J, Zhu X J, et al. Aberrant expression of Notch signaling molecules in patients with immune thrombocytopenic purpura[J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(2): 155-161.
- [53] 陈小林, 张子龙, 高天慧, 等. 白藜芦醇药理作用及机制研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(12): 67-76.
- [54] 付 晓. 芳香烃受体调节原发免疫性血小板减少症 Th17 细胞分化的研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [55] 金 娜, 王 晟, 吕世琴, 等. 白藜芦醇纳米粒对原发性免疫性血小板减少性紫癜大鼠 Treg/Th17 免疫平衡的改善作用及其机制[J]. 免疫学杂志, 2022, 38(11): 990-998.
- [56] Cheng J, Wang S, Lv S Q, et al. Resveratrol inhibits AhR/Notch axis and reverses Th17/Treg imbalance in purpura by activating Foxp3[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2023, 12(3): 381-391.
- [57] 邬远田. 血安宁治疗原发免疫性血小板减少症临床观察及对 Notch 信号通路的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [58] 谢东杰, 王爱迪, 王伟涛, 等. 益气养阴清热化痰方对免疫性血小板减少症小鼠 Notch 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(1): 38-41.
- [59] Pauken K E, Torchia J A, Chaudhri A, et al. Emerging concepts in PD-1 checkpoint biology[J]. *Semin Immunol*, 2021, 52: 101480.
- [60] Suzuki K, Tajima M, Tokumaru Y, et al. Anti-PD-1 antibodies recognizing the membrane-proximal region are PD-1 agonists that can down-regulate inflammatory diseases[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(79): eadd4947.
- [61] Wu D, Liu Y, Pang N N, et al. PD-1/PD-L1 pathway activation restores the imbalance of Th1/Th2 and treg/Th17 cells subtypes in immune thrombocytopenic purpura patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(43): e17608.
- [62] 高凤洋, 张大方, 李超英. 中药青黛炮制及药理作用的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(1): 180-183; 188.
- [63] Zhao Y J, Han P P, Liu L, et al. Indirubin modulates CD4⁺ T-cell homeostasis via PD1/PTEN/AKT signalling pathway in immune thrombocytopenia[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3): 1885-1898.
- [64] 杨武霞, 刘宝山, 吴玉红, 等. 犀角地黄汤合方对 DC 激活 ITP 患者 T 细胞增殖分化的影响[J]. 天津医药, 2022, 50(12): 1233-1239.
- [65] 周 林, 戴 焱, 刘毓玲. 芪黄汤治疗免疫性血小板减少症的疗效及对细胞相关因子和外周血 T 淋巴细胞程序性死亡受体-1/程序性死亡配体-1 的影响[J]. 河北中医, 2023, 45(9): 1449-1453; 1458.