

苏杭,张淑孜,任献青. 中医药治疗过敏性紫癜的动物实验研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 135-143.

Su H, Zhang SZ, Ren XQ. Progress of animal experimental research into treatment of Henoch-Schonlein purpura with traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 135-143.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.018

中医药治疗过敏性紫癜的动物实验研究进展

苏杭^{1,2}, 张淑孜², 任献青^{1,2*}

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

【摘要】 过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 是儿童期最常见的系统性血管炎,中医称之为“斑毒”“紫癜风”“葡萄疫”。现代医学研究认为该病与细胞免疫及体液免疫失衡、细胞因子分泌异常、凝血与纤溶机制紊乱等因素相关,但具体发病机制仍不明确。此病发病率逐年上升,复发率高,肾受损比例高,严重影响患儿身心健康,社会危害性大。众多研究表明中医药治疗 HSP 临床疗效良好,但其作用机制尚不完全明晰。近年来,随着 HSP 动物模型的建立,开展了大量的动物实验进行中药疗效机制的研究,但缺乏较系统的、细致的综述,故对近十年中医药治疗 HSP 的动物实验相关文献进行整理,从中医药在缓解 IgA1 异常糖基化、调节 Th1/Th2 及 Treg/Th17 免疫失衡、减少循环免疫复合物、抑制炎症反应等方面作出归纳和总结,以期为中医药治疗 HSP 的深入研究提供参考,启发新的研究思路。

【关键词】 过敏性紫癜;动物实验研究;中医药;综述

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 06-0135-09

Progress of animal experimental research into treatment of Henoch-Schonlein purpura with traditional Chinese medicine

SU Hang^{1,2}, ZHANG Shuzi², REN Xianqing^{1,2*}

(1. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. College of Pediatrics, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Henoch-Schonlein purpura (HSP) is the most common systemic vasculitis of childhood, and is called “spot toxin”, “purpura wind”, and “grape plague” in traditional Chinese medicine (TCM). Modern medical research suggests that the disease is related to factors such as an imbalance in cellular and humoral immunity, the abnormal secretion of cytokines, and disturbances to coagulation and fibrinolysis mechanisms, but the exact pathogenesis is still unclear. The incidence of this disease is increasing year by year, and it has a high recurrence rate and a high proportion of kidney damage, which seriously affects the physical and mental health of affected children and poses a great risk to human health. Numerous studies have shown the clinical efficacy of TCM treatment for HSP, but the mechanism of action is not completely clear. In recent years, following the establishment of animal models of HSP, a large number of animal experiments have been carried out to study the efficacy and mechanisms of TCM for HSP, but there is a lack of systematic and detailed

【基金项目】 国家自然科学基金 (82374519, U2004107); 河南省青年科学基金项目 (232300421309); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZY2161)。

【作者简介】 苏杭 (1988—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治小儿肾病及风湿免疫性疾病。E-mail: 362504467@qq.com

【通信作者】 任献青 (1973—), 男, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向: 中医药防治小儿肾病及风湿免疫性疾病。E-mail: renxq723@163.com

reviews. Therefore, animal experimental literature related to the treatment of HSP with TCM in the past decade was reviewed. The effects of TCM in alleviating the abnormal glycosylation of IgA1, regulating the imbalances in Th1/Th2 and Treg/Th17 immune cells, reducing circulating immune complexes, and inhibiting inflammatory responses were compiled and summarized to provide a reference for further research on TCM for the treatment of HSP and inspire new research ideas.

【Keywords】 Henoch-Schonlein purpura; animal experimental study; TCM; review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

过敏性紫癜 (Henoch-Schonlein purpura, HSP) 是儿童期最常见的系统性血管炎,以 IgA 主导的免疫复合物沉积于病变血管壁为特征,故又称为 IgA 血管炎^[1]。临床典型症状包括皮肤紫癜、关节炎或关节痛、腹痛、血尿或蛋白尿^[2]。HSP 的发病率为每 10 万儿童 8~22 例,呈逐年上升趋势^[3],本病易反复发作,迁延难愈^[4]。HSP 患者中有 20%~54% 可能出现肾损伤^[5],继发紫癜性肾炎 (Henoch-Schonlein purpura nephritis, HSPN),而 HSPN 患者中有 20% 会发展为终末期肾病^[6]。严重影响患儿的生长发育和身心健康,给社会家庭带来了一定的负担。中医药在提高 HSP 缓解率、降低复发率、预防肾损伤、药物副作用少等方面具有明显的优势^[7-9],但其作用机制尚不完全明晰。近年来,中医药通过建立多种 HSP 动物模型,并在此基础上开展了大量的动物实验,进行中药疗效机制的研究。但缺乏较系统的、细致的综述,故本文拟对中医药治疗 HSP 的动物实验研究情况进行整理、归纳和总结,以期对中医药治疗 HSP 的深入研究提供参考,启发新的研究思路。

1 HSP 发病机制

HSP 病因复杂,发病机制仍未完全阐明,常与 IgA1 糖基化异常^[10]、细胞免疫失衡^[11]、凝血机制异常和遗传因素有关。Gd-IgA1 在 HSP 的发病机制中发挥重要作用^[12]。研究表明,HSPN 患者血清 IgA1 和 Gd-IgA1 水平显著升高,且急性期高于缓解期^[13-14]。机体内 Gd-IgA1 可以自我聚集或与其自身抗体结合,从而形成循环免疫复合物 (circulating immune complex, CIC)。含有 Gd-IgA1 的免疫复合物沉积在皮肤小血管壁、肾以及系膜细胞上而致病^[15]。同时,Gd-IgA1 循环免疫复合物会影响 T 淋巴细胞免疫,表现为 T 淋巴细胞数量、比例和功能的改变^[16]。辅助性 T 细胞 (Th 细胞) 可分为不同的亚群:Th1、Th2、Th17、滤泡辅助性 T 细胞 (Tfh) 和调节性 T 细胞 (Treg)。多项研究表明,T 细胞参与 HSP 的组织损伤^[17],HSPN 急性期患者的血液和肾

组织中均存在 Th1/Th2 细胞免疫失衡^[11] 和 Th17/Treg 细胞免疫失衡^[18]。此外,T 淋巴细胞亚群异常可引起细胞因子相应变化,HSP 患者血清 IL-6、IL-8、IL-17A、TNF- α 水平显著高于健康对照组,而负调节因子 IL-10、IL-27、TGF- β 1 明显减低^[19-21]。而这些因子同时可调节 IgA1 糖基化过程的酶活性和基因表达^[22],从而影响 Gd-IgA1 的形成。最新研究显示,HSP 的典型组织病理学表现是血管壁内皮细胞损伤和白细胞浸润,内皮细胞损伤与 HSP 发病密切相关,外部抗原引起 IgA 反应,IgA 免疫复合物沉积在毛细血管中,形成抗内皮细胞的抗体 (anti-endothelial cell antibody, AECA),IgA 型抗内皮细胞抗体 (IgA-AECA) 可以引起 HSP 患者血管内皮细胞损伤^[11]。见图 1。

2 实验动物模型的研究

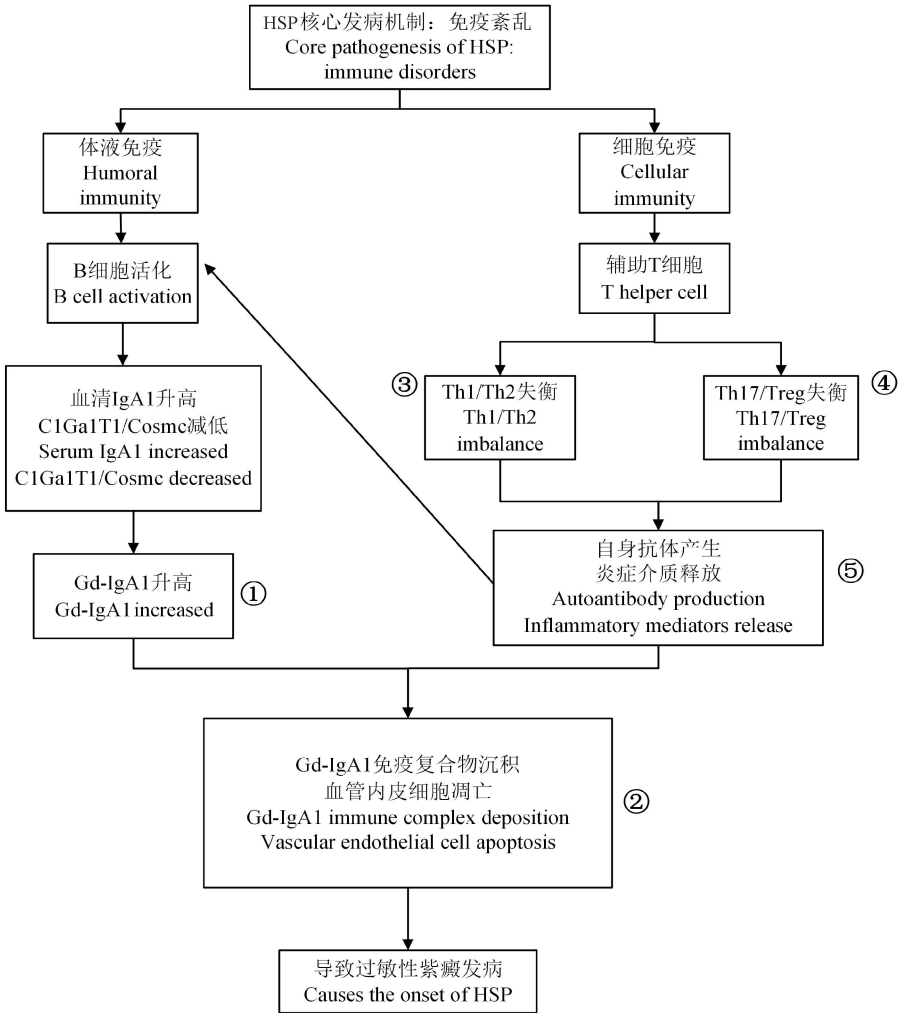
选择最适合的实验动物模型开展中医药研究是必然的方式^[23]。目前 HSP 的主要造模方式为病理模型及病证结合模型。常用的动物模型有大鼠、小鼠、大耳白兔,动物月龄为 6~8 周龄^[24]。

2.1 基于促进 IgA 分泌造模

使用牛血清白蛋白 (BSA) 刺激消化道黏膜,促进 IgA 分泌,脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为免疫佐剂,进一步增加 IgA 分泌;四氯化碳 (CCl₄) 导致肝纤维化,减弱 IgA1 的清除,使其沉积于皮肤、胃肠道及肾,引起组织损伤^[25]。张奕星等^[26]将上述方法与中医瘀热证相结合,形成了病证结合的 HSP 动物模型。结果显示模型组出现少量皮下紫斑,免疫组化提示有 IgA 沉淀,肾病理存在异常改变。

2.2 模拟 HSP 内皮系统损伤造模

张晓强等^[27]首先参照中医学热证动物模型,造就动物的偏颇体质,再使用印度墨水封闭动物网状内皮系统,机体应激状态下产生清除障碍反应,继续用麦胶蛋白作为抗原,刺激机体黏膜免疫系统,导致免疫复合物增加、沉积,引起组织损伤^[28]。该方法很好地模拟了 HSP 的临床表现,利于研究 HSP 的发病机制。



注:①中医药能缓解 IgA1 异常糖基化;②中医药能减少循环免疫复合物沉积;③中医药能调节 Th1/Th2 免疫失衡;④中医药能调节 Treg/T17 免疫失衡;⑤中医药能抑制炎症反应。

图 1 过敏性紫癜发病机制及中药干预靶点

Note. ①TCM can alleviate IgA1 abnormal glycosylation. ②TCM can reduce the deposition of circulating immune complexes. ③TCM can regulate Th1/Th2 immune imbalance. ④TCM can regulate Treg/T17 immune imbalance. ⑤ TCM can inhibit the inflammatory response.

Figure 1 Pathogenesis of HSP and therapeutic targets of TCM

2.3 激发Ⅲ型变态反应造模

学者们从 HSP 的病因出发,采用热性药物(干姜、茺苳、胡椒)构建过敏体质,再采用卵清蛋白(ovalbumin,OVA)作为抗原,与体内抗体结合,形成免疫复合物,诱导并激发Ⅲ型变态反应^[29-31]。

HSP 动物模型构建经历了从单纯复制 HSP 病理状态到以 HSP 病因出发、病证结合造模的过程,并从不同程度的皮肤改变及肾损伤证实了动物模型的可靠性。HSP 病证结合模型法虽然存在操作复杂、皮损非自发性的不足,但其造模时间短、操作性强、可重复率高更适用于中医、中西医结合研究。因此,HSP 病证结合动物模型的成功构建为中医对 HSP 发病机制及中药作用机制研究提供了帮助。

3 中医药治疗 HSP 的主要作用机制

3.1 中医药能缓解 IgA1 异常糖基化

2010 年欧洲抗风湿病联盟会议高度强调了组织活检发现 IgA 沉积在 HSP 诊断标准中的重要性,表明 IgA 在 HSP 的发病中扮演了重要角色^[32]。国内外研究显示 HSP 患儿皮肤、消化道粘膜、肾活检均可检出 IgA1 及其免疫复合物沉积。沉积在全身各小血管的 IgA1 由于半乳糖基转移酶 C1Ga1T1 及其伴侣蛋白 Cosmc 表达水平减低,形成异常糖基化 IgA1,进而导致 HSP 发生^[33]。故 IgA1 异常糖基化在 HSP 发病中起着关键作用。中药则可通过降低 HSP 患儿 IgA1 及 Gd-IgA1 的表达发挥治疗作

用^[34]。杨云等^[35]通过动物实验观察川芎嗪对 HSP 血清 IgA1 异常糖基化与晚期氧化蛋白产物 (advanced oxidation protein products, AOPPs) 水平的影响,结果发现,与模型组比较,川芎嗪组小鼠 IgA1 异常糖基化程度与 AOPPs 含量水平显著降低,提示川芎嗪可通过降低 AOPPs 含量,缓解 IgA1 异常糖基化,抑制其氧化损伤,对 HSP 起治疗作用。

3.2 中医药能减少循环免疫复合物沉积

过敏性紫癜是一种以免疫复合物在受累组织小血管内皮沉积为主要特征的、多种免疫介导的系统性免疫性血管炎^[36]。HSP 急性期免疫功能紊乱,血清中 IgA 水平增高,机体清除功能障碍,形成 CIC,此状态下,CIC 可随血流沉积在机体的毛细血管壁或嵌合在肾小球基底膜上,造成局部组织的损伤和炎症,引起血管通透性增加,发生水肿及血性渗出。实验研究证实,中医药能够减少 CIC 在机体的沉积^[37]。赵志华等^[38]以血宁胶囊干预印度墨水封闭免疫系统,加麦胶蛋白饮食及静脉注射抗原法建立的小鼠 HSP 模型,结果显示血宁胶囊可以降低模型小鼠尿蛋白定量(24 h),降低血清 CIC 含量,从而减轻了肾小球和间质的炎性反应。另有研究发现,芪元冲剂(黄芪、玄参、当归、金银花、白茅根、茜草、夏枯草、防风 and 甘草)可提高 HSP 模型鼠的网状内皮系统功能,增加血清 CIC 的清除,减少 CIC 局部沉积的机会^[39]。而仙蓊化斑胶囊具有降低血清中 IgG、IgM 和 CIC 含量的作用,并能增加红细胞免疫复合物花结形成,对 HSP 急性期发生的变态反应具有一定的抑制作用^[40]。

3.3 中医药能调节 Th1/Th2 免疫失衡

过敏性紫癜是由 T 细胞介导的自身免疫反应引起,辅助性 T 细胞(T helper cells,Th)参与了 HSP 和 HSPN 的发病。Th1/Th2 细胞免疫失衡、Th2 细胞过度活化参与 HSP 发病已成为一个研究焦点^[41]。Th1 细胞主要分泌 IL-2 等细胞因子,Th2 细胞主要分泌 IL-6、IL-4 等细胞因子。既往文献报道急性期 HSP 患儿血清中 IL-2、IL-6 等细胞因子在 HSP 的发病过程中发挥重要作用^[42]。众多实验结果显示中医药能够调节 Th1/Th2 相关细胞因子水平,进而干预 Th1/Th2 细胞免疫失衡。小儿紫癜疹消颗粒(紫草、白薇、黄芩、侧柏叶、白鲜皮、茜草、鸡血藤)的高、中、低剂量组均可以不同程度的改善 HSP 兔模型后背皮肤,缩短皮肤瘀点瘀斑修复与好转的病程,同时可使 HSP 兔 IL-6 及 IgA 含量趋于正

常^[43-44]。《外科正宗》经典方剂消风散可减少 IL-6 等细胞因子的表达,从而减轻炎性损伤治疗 HSP,甚至能预防 HSPN 的发生^[45]。而芪元颗粒(黄芪、元参、当归、金银花、白茅根、甘草)及其有效提取成分(总多糖和蛋白质、总黄酮、总皂苷、总挥发油)均可以降低大鼠 24 h 尿蛋白定量,降低血清 IL-2 含量,减少肾小球系膜 IgA、IgG、IgA+IgG 沉积,改善血管内皮^[46]。最近研究显示新红花-8 可通过改善 IL-2、IL-6 分泌水平调节 HSP 大鼠免疫反应,从而治疗 HSP^[47-48]。青紫颗粒对 HSP 大鼠 IL-6、ET-1、NO、SAA 的干预作用与地塞米松及芦丁片相当^[49-50]。生地黄提取物可通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路激活,减轻 HSP 小鼠的症状^[51]。

3.4 中医药能调节 Treg/Th17 免疫失衡

在 HSP 的发病机制中,免疫失衡学说已得到共识^[52],Treg 细胞及 Th17 细胞因其独特的免疫学特点及功能,逐渐被认为与 HSP 的发病密切相关^[53],且 Th17 及其相关因子 IL-17 表达升高是导致患儿出现多种并发症的关键事件^[54]。周丽娟等^[55]通过复制 HSP 小鼠模型,从 JAK1/STAT3 信号角度发现中药白芍的主要活性成分白芍总苷可调控 HSP 小鼠 Treg/Th17 免疫失衡。

3.5 中医药能抑制炎症反应

炎症是多型变态反应的终末效应表现,特别是 I 型、III 型及 IV 型变态反应。HSP 本质上是一种 III 型变态反应^[56],炎症早期的主要表现是毛细血管扩张、通透性亢进、渗出和水肿。苏慧等^[57]通过测定仙蓊化斑胶囊干预后豚鼠血清中 NO 和 PGE₂ 的含量观察其抗炎作用,结果显示治疗组中炎性介质 NO 和 PGE₂ 的含量明显降低。初步研究证实中医药可减轻炎症的发生,对 HSP 具有一定的治疗作用(表 1)。

4 小结

HSP 归属于祖国医学“斑毒”“紫癜风”“葡萄疫”等范畴。古代医家认为 HSP 病因主要归于“风、热、瘀、虚”。现代医家在总结前人认识的基础上,结合自身临床经验、理论认识及临床研究,形成了“热毒作祟致瘀,瘀滞化热,瘀贯始终”的毒邪理论^[58];“风热毒邪与血分伏热相合,诱发伏邪、灼伤脉络”的伏邪理论^[59];“伏邪潜内,新感触发,络脉受损”的络病理论^[60];“邪气怫郁,玄府郁闭”的玄府理论^[61];以及“营卫不和,卫气亏虚,荣血偏盛”

表 1 中医药治疗过敏性紫癜作用机制、指标及信号通路
Table 1 Mechanism, index and signal pathway of TCM in the treatment of Henoch-Schonlein purpura

中药 Traditional Chinese medicine	作用机制 Action mechanism	主要指标 Main index	相关信号通路及分子 Related signaling pathways and molecules
川芎嗪 ^[35] Ligustrazine	缓解 IgA1 异常糖基化 Relieve IgA1 abnormal glycosylation	降低 AOPPs Reduce AOPPs	阻断 MPO 途径 Blocking the MPO pathway
小儿紫癜疹消颗粒 ^[43-44] Zidianzhenxiao Granule	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	降低 IL-6 水平 Reduce IL-6 level	IL-6
消风散 ^[45] Xiaofeng Powder	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	减少 IL-6 表达 Reduce IL-6 expression	MAPK 和/或 NF-κB 信号通路 MAPK and/or NF-κB signaling pathway
芪元颗粒 ^[46] Qi Yuan Granule	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	降低 IL-2、CIC 含量 Reduce IL-2, CIC content	IL-2
新红花-8 ^[47-48] Xingurgum-8	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	降低 IL-2、IL-6 含量 Reduce IL-2, IL-6 content	IL-2、IL-6
青紫颗粒 ^[49-50] Qingzi Granules	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	降低 IL-6、ET-1、NO、CIC Reduce IL-6, ET-1, NO, CIC	IL-6
生地黄提取物 ^[51] Unprocessed Rehmannia Root Extract	调节 Th1/Th2 免疫失衡 Regulate Th1/Th2 immune imbalance	调节 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白 表达 Regulate p-JAK2 and p-STAT3 protein expression	JAK2/STAT3 信号通路 JAK2/STAT3 signaling pathway
白芍总苷 ^[55] Total Glucosides of Paeoniae	调节 Treg/Th17 免疫失衡 Regulate Th1/Th17 immune imbalance	升高 IL-10、降低 IL-17 Increase IL-10, reduce IL-17	JAK1/STAT3 信号通路 JAK1/STAT3 signaling pathway
血宁胶囊 ^[38] Xuening Capsules	减少 CIC 沉积 Reduce CIC deposition	增加 CIC 清除 Increase CIC clearance	CIC
芪元冲剂 ^[39] Qiyuan Granules	减少 CIC 沉积 Reduce CIC deposition	减少 CIC Reduce CIC	增强网状内皮系统功能 Enhance the function of the reticuloendothelial system
仙蓟化斑胶囊 ^[40,57] Xianji Huaban Capsules	减少 CIC 沉积 Reduce CIC deposition	减少 CIC Reduce CIC	CIC
	抑制炎症反应 Inhibit inflammation	降低 NO 和 PGE ₂ 含量 Reduce NO and PGE ₂ contents	NO、PGE ₂

的营卫理论^[62]等,详细阐述了 HSP 的病因病机。根据复杂的致病因素,近代医家辨证论治思想各异且存在学术百家争鸣的特点,或基于理论从络脉^[63]、三焦^[64]、脏腑^[65]辨证论治;或分型论治^[66-67],或分期论治^[68-70],总体将 HSP 分为实证与虚证,实证以祛邪通络为主,虚证以补益扶正为主,临床均有一定的疗效。

中医药治疗 HSP 具有明显优势和特色,可有效减轻临床症状,降低复发率,预防肾损伤。动物实验研究是探讨中医药作用机制的主要方法,亦是中医药现代化的必由之路。学者们将具有疏风清热、凉血解毒、活血化瘀等复方药应用于 HSP 动物,结

果显示中医药可以通过缓解 IgA1 异常糖基化、减少 CIC 沉积、调节细胞因子平衡、抑制炎症反应等作用机制来治疗 HSP。尽管目前实验研究从细胞因子、免疫细胞等方面证实中医药能够通过调节免疫而改善 HSP,但中药的有效成分复杂,系统地确定中药活性成分及复方治疗 HSP 的功效及机制仍然存在很大挑战:(1) 动物模型作为研究疾病机制的基本工具,目前 HSP 动物模型构建方法各异,无论是模拟 IgA 肾病模型造模,还是病证结合造模,均无法有效地模拟 HSP 发病机制及疾病变化过程。需要进一步探索既能表现出中医特色,又能体现病理变化和诊断标准的病证结合动物模型。(2) 文中多数

中药的作用机制研究仍然处于初级阶段,针对 HSP 发病核心机制 IgA1 异常糖基化的中药干预研究较少,而针对 Th17/Treg 细胞失衡的研究更是鲜有报道。(3)目前实验研究多针对某些细胞因子或某条通路,缺乏更系统的研究,如影响 IgA1 异常糖基化的催化酶 C1GalT1/Cosmc 通路,如中药调节 Th1/Th2 细胞失衡与影响 IL-2、IL-6 等蛋白表达变化之间的具体过程等,故中药治疗 HSP 的具体靶点和信号通路有待进一步阐明。(4)目前基于肠道微生物、网络药理学、代谢组学的中医药干预 HSP 的研究主要集中在临床试验,尚缺乏动物实验研究,有待通过完善相关动物模型进一步探讨。综上所述,为了更好地总结治疗 HSP 的方法,提高临床效果,使这些中医药治法得以使用及推广,使中医药得以更好地传承与发展,未来我们需要开展更深入、更系统的基础研究,为 HSP 的治疗提供更完善和科学的依据。

参考文献:

- [1] RUAN J W, FAN G Z, NIU M M, et al. Serum immunoglobulin profiles in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura [J]. Scand J Immunol, 2022, 96(3): e13191.
- [2] SONG Y, HUANG X, YU G, et al. Pathogenesis of IgA vasculitis: an up-to-date review [J]. Front Immunol, 2021, 12: 771619.
- [3] 李伟霞, 许爽, 陈毓龙, 等. 基于网络药理学和代谢组学探讨凉血退紫合剂治疗过敏性紫癜的潜在成分和作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(12): 3327-3344.
LI W X, XU S, CHEN Y L, et al. Potential components and mechanism of Liangxue Tuezhi Mixture in treating Henoch-Schönlein purpura based on network pharmacology and metabolomics [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(12): 3327-3344.
- [4] BARUT K, SAHIN S, KASAPCOPUR O. Pediatric vasculitis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2016, 28(1): 29-38.
- [5] PERUZZI L, COPPO R. IgA vasculitis nephritis in children and adults: one or different entities? [J]. Pediatr Nephrol, 2021, 36(9): 2615-2625.
- [6] 郑茜, 任献青. 过敏性紫癜病证结合实验动物模型研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(12): 3955-3960.
ZHENG Q, REN X Q. Research progress of henoch-schönlein Purpura experimental animal model based on the combination of disease and syndrome [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(12): 3955-3960.
- [7] 孙凤, 金丹, 邹鹏, 等. 凉血止血法治疗儿童血热风盛型紫癜风 83 例临床疗效分析 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2681-2683.
SUN F, JIN D, ZOU P, et al. Analysis of clinical effect of cooling blood and hemostasis on 83 cases of purpura in children [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2016, 27(11): 2681-2683.
- [8] 张淼, 杨燕, 赵骞. 青紫合剂治疗儿童热毒血瘀型过敏性紫癜的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1822-1824.
ZHANG M, YANG Y, ZHAO Q. Clinical efficacy observation of Qingzi Mixture treating Henoch-Schönlein purpura children with heat-toxicity and blood stasis syndrome [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(4): 1822-1824.
- [9] 李晓丽, 黄岩杰, 吴光华, 等. 凉血解毒活血方治疗 94 例过敏性紫癜血热妄行证儿童的临床疗效评价 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 381-383.
LI X L, HUANG Y J, WU G H, et al. Clinical efficacy evaluation of Liangxue Jiedu Huoxue Formula on the treatment of Henoch-Schönlein purpura with syndrome of bleeding due to blood heat in 94 children [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(1): 381-383.
- [10] NIKOLAISHVILI M, PAZHAVA A, DI LERNIA V. Viral infections may be associated with henoch-schönlein Purpura [J]. J Clin Med, 2023, 12(2): 697.
- [11] XU L, LI Y, WU X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers [J]. Front Immunol, 2022, 13: 921864.
- [12] PILLEBOUT E, SUNDERKÖTTER C. IgA vasculitis [J]. Semin Immunopathol, 2021, 43(5): 729-738.
- [13] MIZERSKA-WASIAK M, GAJEWSKI Ł, CICHON-KAWA K, et al. Serum GDIGAI levels in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis [J]. Cent Eur J Immunol, 2018, 43(2): 162-167.
- [14] BERTHELOT L, JAMIN A, VIGLIETTI D, et al. Value of biomarkers for predicting immunoglobulin A vasculitis nephritis outcome in an adult prospective cohort [J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(9): 1579-1590.
- [15] NEUFELD M, MOLYNEUX K, PAPPELBAUM K I, et al. Galactose-deficient IgA1 in skin and serum from patients with skin-limited and systemic IgA vasculitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2019, 81(5): 1078-1085.
- [16] IMAI T, NISHIYAMA K, UEKI K, et al. Involvement of activated cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells in Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(11): e1212.
- [17] AUDEMARD-VERGER A, PILLEBOUT E, JAMIN A, et al. Recruitment of CXCR3⁺ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity [J]. J Autoimmun, 2019, 99: 73-80.
- [18] LI B, REN Q, LING J, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura: a PRISMA-compliant meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e13991.
- [19] PAN L, WANG J, LIU J, et al. Deficiency in the frequency and function of Tr1 cells in IgAV and the possible role of IL-27 [J].

- Rheumatology (Oxford), 2021, 60(7): 3432–3442.
- [20] KURET T, LAKOTA K, ŽIGON P, et al. Insight into inflammatory cell and cytokine profiles in adult IgA vasculitis [J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(2): 331–338.
- [21] JASZCZURA M, MIZGAŁA-IZWORSKA E, ŚWIĘTOCHOWSKA E, et al. Serum levels of selected cytokines (interleukin (IL)-17A, IL-18, IL-23) and chemokines (RANTES, IP10) in the acute phase of immunoglobulin A vasculitis in children [J]. Rheumatol Int, 2019, 39(11): 1945–1953.
- [22] SUZUKI H, RASKA M, YAMADA K, et al. Cytokines alter IgA1 O-glycosylation by dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II enzymes [J]. J Biol Chem, 2014, 289(8): 5330–5339.
- [23] 李磊, 刘建勋, 任钧国, 等. 中医药动物模型研究现状及展望 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(1): 104–110.
LI L, LIU J X, REN J G, et al. Research status and perspective of animal models in research and development traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(1): 104–110.
- [24] 徐闪闪, 王龙, 张霞, 等. 过敏性紫癜动物模型研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1539–1542.
XU S S, WANG L, ZHANG X, et al. Research progress on animal models of Henoch-Schönlein purpura [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(3): 1539–1542.
- [25] 黄华, 马丽杰, 李寅如. 固本培元化瘀颗粒对紫癜性肾炎的实验研究 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(35): 47–49.
HUANG H, MA L J, LI Y R. The empirical study on the effects of gubenpeiyuan granules on *Purpura* nephritis [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2013, 32(35): 47–49.
- [26] 张奕星, 袁斌, 周立华, 等. 过敏性紫癜性肾炎动物模型的探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 548–550.
ZHANG Y X, YUAN B, ZHOU L H, et al. Discussion on animal model of Henoch-Schönlein purpura nephritis [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2014, 29(2): 548–550.
- [27] 张晓强, 刘品莉, 李孟芳, 等. 过敏性紫癜动物模型的研制思路 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2319–2321.
ZHANG X Q, LIU P L, LI M F, et al. Thinking for establishing animal model of HSP [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 26(10): 2319–2321.
- [28] 赵丽丽, 丁显春, 马宇, 等. 霉酚酸酯对过敏性紫癜小鼠 T-bet, GATA3 表达及 Th1/Th2 平衡的影响 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020, 34(2): 149–154.
ZHAO L L, DING X C, MA Y, et al. Effects of mycophenolate mofetil on T-bet and GATA3 expressions and Th1/Th2 balance in mice with allergic *Purpura* [J]. Chin J Dermatovenereology, 2020, 34(2): 149–154.
- [29] 李彦红, 朱华, 隋小龙, 等. 初步探讨过敏性紫癜免疫模型的构建 [J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(5): 36–41, 103–104.
LI Y H, ZHU H, SUI X L, et al. Preliminary study to establish a rabbit model of allergic purpura [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2013, 21(5): 36–41, 103–104.
- [30] LI Y, FENG X, HUANG L, et al. Hematologic and immunological characteristics of Henoch-Schönlein purpura in rat and rabbit models induced with ovalbumin based on type III hypersensitivity [J]. Sci Rep, 2015, 5: 8862.
- [31] 潘仕红, 钟建桥. 简化版过敏性紫癜大鼠模型的构建与鉴定 [J]. 四川医学, 2021, 42(7): 669–672.
PAN S H, ZHONG J Q. Construction and identification of simplified rat model of henoch-schönlein *Purpura* [J]. Sichuan Med J, 2021, 42(7): 669–672.
- [32] SUGINO H, SAWADA Y, NAKAMURA M. IgA vasculitis: etiology, treatment, biomarkers and epigenetic changes [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7538.
- [33] YAMADA K, HUANG Z Q, RASKA M, et al. Inhibition of STAT3 signaling reduces IgA1 autoantigen production in IgA nephropathy [J]. Kidney Int Rep, 2017, 2(6): 1194–1207.
- [34] 陈治峰, 王丽, 杜娟, 等. 益气化斑方治疗过敏性紫癜疗效及对患儿 Gd-IgA1、NF-κB 水平的影响 [J]. 陕西中医, 2019, 40(2): 237–240.
CHEN Z F, WANG L, DU J, et al. Effect of Yiqi Huaban Decoction on children with Henoch Schönlein purpura and the effect on Gd-IgA1 and NF-κB level [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2019, 40(2): 237–240.
- [35] 杨云, 马喜兴, 王大虎, 等. 川芎嗪对过敏性紫癜小鼠血清 IgA1 异常糖基化与晚期氧化蛋白产物的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(10): 1241–1244.
YANG Y, MA X X, WANG D H, et al. Study on effects of Ligustrazine on serum abnormal glycosylation of IgA1 and oxidation protein products in Henoch-Schönlein purpura mice [J]. Chin J Immunol, 2019, 35(10): 1241–1244.
- [36] 尹薇, 陈晶. 儿童过敏性紫癜免疫机制研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(21): 1604–1607.
YIN W, CHEN J. Immune pathogenesis of Henoch-Sch(o)nlein purpura in children [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2017, 32(21): 1604–1607.
- [37] 张圆圆, 靳培培, 靳贺超, 等. 基于 C1GALT1/C1GALT1C1 通路探讨加味升降散对 IgA 肾病大鼠 Gd-IgA1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 70–80.
ZHANG Y Y, JIN P P, JIN H C, et al. Effect of modified Shengjiangsan on Gd-IgA1 in IgA nephropathy rats: based on C1GALT1/C1GALT1C1 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(14): 70–80.
- [38] 赵志华, 范惠霞, 史红鱼. 中药血宁对过敏性紫癜模型小鼠药效学研究 [J]. 中国药物与临床, 2013, 13(8): 1054–1055.
ZHAO Z H, FAN H X, SHI H Y. Pharmacodynamic study of Xuening on allergic purpura model mice [J]. Chin Remedies Clin, 2013, 13(8): 1054–1055.
- [39] 刘建宏, 弓彦飞, 门九章, 等. 芪元冲剂对过敏性紫癜小鼠网状内皮功能及免疫复合物的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(9): 1873–1874.
LIU J H, GONG Y F, MEN J Z, et al. Effect of qi yuan granule on reticular endothelial function and immune complex in henoch-schönlein *Purpura* mice [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(9): 1873–1874.

- [40] 苏慧, 刘松涛, 张淼, 等. 仙蓟化斑胶囊对豚鼠血清 IgG、IgM 影响的研究 [J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1257-1258, 1291.
- SU H, LIU S T, ZHANG M, et al. Effect of xianji Huaban capsules on IgG and IgM in serum of guinea pigs [J]. China Pharm, 2014, 17(8): 1257-1258, 1291.
- [41] LI Y, ZHOU Y, ZHU D, et al. The role of T cells in the development of Henoch-Schonlein purpura [J]. Front Biosci, 2018, 23(5): 837-851.
- [42] 李亚凤, 夏海龙. 过敏性紫癜患者血清中 IL-27、IL-17 的表达及意义 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(4): 337-342.
- LI Y F, XIA H L. Expression and significance of IL-27 and IL-17 in serum of patients with Henoch-Schoenlein purpura [J]. Immunol J, 2020, 36(4): 337-342.
- [43] 崔庆科. 小儿紫癜疹消(免煎)颗粒对过敏性紫癜兔模型血清免疫分子影响的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2017.
- CUI Q K. Study on the effect of Xiaoei *Purpura* Erxiao Granule on serum immune molecules in rabbit model of allergic purpura [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2017.
- [44] 宫文. 小儿紫癜疹消颗粒(免煎)对过敏性紫癜兔模型血管炎症的作用机理研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- GONG W. Study on the mechanism of Xiaoei Zhizi Chuanxiao Granule (free decoction) on vascular inflammation in rabbit model of allergic purpura [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2018.
- [45] 宋均亚. 儿童紫癜性肾炎风险预测模型的初步构建及消风散治疗过敏性紫癜的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- SONG J Y. Preliminary construction of risk prediction model for henoch-schonlein *Purpura* nephritis in children and study on mechanism of Xiaofeng Powder in treating henoch-schonlein purpura [D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [46] 李灵. 芪元颗粒及有效部位对 HSP 模型大鼠治疗作用的实验研究 [D]. 晋中: 山西中医药大学, 2017.
- LI L. Experimental study on the therapeutic effect of Qi Yuan granule and its effective fraction on HSP rats [D]. Jinzhong: Shanxi University of Chinese Medicine, 2017.
- [47] 敖毕德斯. 新红花-8 对 HSP 模型动物免疫作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- ALBIADES. XIN GURGUM-8 to HSP model animals immune function research [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2019.
- [48] 胡苏勒. 新红花-8 对 HSP 模型动物止血作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- HU S L. Study on hemostatic effect of safflower-8 on HSP model animals [D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2019.
- [49] 苗丰, 董琳琳, 丰晨然, 等. 青紫颗粒抑制卵蛋白致过敏性紫癜大鼠血清免疫复合物保护肾组织作用 [J]. 中南药学, 2020, 18(5): 756-760.
- MIAO F, DONG L L, FENG C R, et al. Qingzi granules inhibit serum immune complex and protect renal tissues in rats with Henoch-Schonlein *Purpura* induced by ovalbumin [J]. Cent South Pharm, 2020, 18(5): 756-760.
- [50] 丰晨然, 赵一颖, 苗丰, 等. 青紫颗粒对 Arthus 反应动物模型皮肤损害的保护作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2022, 20(4): 785-792.
- FENG C R, ZHAO Y Y, MIAO F, et al. Protect effect of Qingzi Granules on skin damage in animal models with Arthus response and related mechanism of action [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(4): 785-792.
- [51] 陈宏, 邓琳千, 陈群, 等. 基于成纤维细胞的激活 JAK2/STAT3 信号通路探讨生地黄提取物对过敏性紫癜的机制研究 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(10): 1188-1192.
- CHEN H, DENG L Q, CHEN Q, et al. Mechanism of unprocessed rehmannia root extract on Henoch-Schönlein purpura based on activation of JAK2/STAT3 signaling pathway by fibroblasts [J]. Jilin J Chin Med, 2023, 43(10): 1188-1192.
- [52] 王成祥, 常绍鸿, 邢二庆, 等. 肺炎支原体感染对过敏性紫癜患儿外周血 Th17/Treg 平衡及病情进展的影响 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(21): 3326-3330.
- WANG C X, CHANG S H, XING E Q, et al. Influence of *Mycoplasma pneumoniae* infection on peripheral blood Th17/Treg balance and illness condition of children with Henoch-Schonlein purpura [J]. Chin J Nosocomiology, 2022, 32(21): 3326-3330.
- [53] 赵利平, 梁卫章, 张俊民, 等. 甘草酸铵对过敏性紫癜性肾炎小鼠肾功能及 IL-23/STAT3 通路的影响 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(1): 74-79.
- ZHAO L P, LIANG W Z, ZHANG J M, et al. Effects of ammonium glycyrrhizinate on renal function and IL-23/STAT3 pathway in mice with Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2022, 21(1): 74-79.
- [54] 杨晓庆, 郭文兴, 骆媚芳, 等. 过敏性紫癜并幽门螺杆菌感染患儿辅助性 T 淋巴细胞/调节性 T 淋巴细胞失衡的研究 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(22): 1703-1707.
- YANG X Q, GUO W X, LUO M F, et al. Study on the imbalance of T helper 17 cells/regulatory T cells in children with Henoch-Schonlein purpura complicated with *Helicobacter pylori* infection [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(22): 1703-1707.
- [55] 周丽娟, 单馨慧, 胥卫青, 等. 白芍总苷对过敏性紫癜小鼠 Treg/Th17 免疫平衡及 JAK1/STAT3 信号通路蛋白的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1660-1664.
- ZHOU L J, SHAN X H, XU W Q, et al. Effects of total glucosides of paeoniae on Treg/Th17 immune balance and JAK1/STAT3 signaling pathway protein in henoch purpura mice [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(8): 1660-1664.
- [56] 宋丹阳, 江雅静, 刘昱, 等. T 细胞亚群分布对过敏性紫癜患儿复发风险的预测价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(12): 2126-2131.

- SONG D Y, JIANG Y J, LIU Y, et al. The predictive value of the distribution of T cell subsets in children with allergic *Purpura* [J]. Labeled Immunoass Clin Med, 2020, 27 (12): 2126-2131.
- [57] 苏慧, 张淼, 刘松涛, 等. 仙蓟化斑胶囊对血清中 NO、PGE₂ 影响的研究 [J]. 中医药信息, 2014, 31(4): 88-89.
- SU H, ZHANG M, LIU S T, et al. Effect of xianji Huaban capsule on NO and PGE₂ in serum [J]. Inf Tradit Chin Med, 2014, 31(4): 88-89.
- [58] 孙莹莹, 吴文先, 李露萍, 等. 从“热毒作祟致痧”探析刘霞治疗小儿过敏性紫癜经验 [J]. 北京中医药, 2016, 35(8): 745-748.
- SUN Y Y, WU W X, LI L P, et al. Clinical study of Xiefei Lishui method for the treatment of chronic heart failure accompanied with diuretic resistance [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2016, 35(8): 745-748.
- [59] 任献青, 张凯, 张博, 等. 基于伏邪理论探讨小儿过敏性紫癜的发病特点 [J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 660-663.
- REN X Q, ZHANG K, ZHANG B, et al. Exploring the incidence characteristics of henoch-schonlein *Purpura* in children based on the theory of hidden pathogen [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(8): 660-663.
- [60] 袁振华, 任献青, 丁樱, 等. 基于络病学说探讨小儿过敏性紫癜辨治规律 [J]. 中医杂志, 2021, 62(1): 75-78.
- YUAN Z H, REN X Q, DING Y, et al. Syndrome differentiation and treatment of children's allergic *Purpura* based on the collateral disease theory [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(1): 75-78.
- [61] 谭慧月, 文华, 曾传, 等. 基于“玄府学说”探讨小儿过敏性紫癜发病机制及治疗 [J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(6): 11-13.
- TAN H Y, WEN H, ZENG C, et al. Pathogenesis and treatment of allergic purpura in children based on “sweat pore theory” [J]. J Pediatr Tradit Chin Med, 2019, 15(6): 11-13.
- [62] 朱华贺, 薛征. 基于营卫理论探讨小儿过敏性紫癜的病机和证治 [J]. 河南中医, 2019, 39(1): 14-18.
- ZHU H H, XUE Z. Exploring the pathogenesis and treatment of henoch-schonlein *Purpura* in children based on yingqi-weiqi theory [J]. Henan Tradit Chin Med, 2019, 39(1): 14-18.
- [63] 李爽, 张君, 张少卿. 张君从“络”论治过敏性紫癜 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 465-466, 475.
- LI S, ZHANG J, ZHANG S Q. Professor ZHANG Jun's treatment of allergic *Purpura* from “collateral” [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2019, 25(4): 465-466, 475.
- [64] 崔洪涛, 原晓风. 原晓风三焦辨治小儿过敏性紫癜临床经验 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(4): 669-670, 677.
- CUI H T, YUAN X F. Professor Yuan Xiao-Feng's clinical experience about Sanjiao in treatment of pediatric Henoch-schönlein *Purpura* [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(4): 669-670, 677.
- [65] 冯晓纯, 段晓征, 张强, 等. 三期分治、腑辨证、综合治疗小儿过敏性紫癜的探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2349-2351.
- FENG X C, DUAN X Z, ZHANG Q, et al. Viscera diagnosis and comprehensive treatment of children allergic purpura of in three phases [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(9): 2349-2351.
- [66] 张霞, 徐向宇, 于文静, 等. 1228 例过敏性紫癜儿童中医证候分布规律研究 [J]. 中医杂志, 2013, 54(18): 1577-1579, 1595.
- ZHANG X, XU X Y, YU W J, et al. TCM pattern distribution in 1228 children with allergic *Purpura* [J]. J Tradit Chin Med, 2013, 54(18): 1577-1579, 1595.
- [67] 周婉婷, 赢双, 夏笛, 等. 边天羽教授治疗过敏性紫癜的临床经验 [J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(6): 67-68.
- ZHOU W T, YING S, XIA D, et al. Professor Bian Tianyu's clinical experience in treating allergic *Purpura* [J]. Nei Mongol J Tradit Chin Med, 2019, 38(6): 67-68.
- [68] 冯文雅, 牟敬康, 闫小宁, 等. 韩世荣治疗过敏性紫癜经验 [J]. 中医药导报, 2022, 28(4): 162-165.
- FENG W Y, MOU J K, YAN X N, et al. Han Shirong's experience in treating allergic purpura [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(4): 162-165.
- [69] 李冰冰, 朱晔. 朱晔治疗小儿过敏性紫癜经验 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(3): 55-57.
- LI B B, ZHU Y. Zhu Ye's experience in treating allergic purpura in children [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2022, 38(3): 55-57.
- [70] 张毅, 张强, 王正平. 张士卿教授辨证治疗小儿过敏性紫癜经验 [J]. 中医研究, 2022, 35(1): 87-91.
- ZHANG Y, ZHANG T, WANG Z P. Professor Zhang Shiqing's experience in treating allergic purpura in children based on syndrome differentiation [J]. Tradit Chin Med Res, 2022, 35(1): 87-91.

[收稿日期] 2024-03-20