

# 中医药治疗原发性血小板减少性紫癜的现代药效学设计与方法的研究

□ 黄振翘\* (上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 上海 200437)

**摘要** 为阐述原发性血小板减少性紫癜中医药治疗的作用机理及新药开发技术,提出现代药效学设计的要求。选择实验动物对象,用注入抗血清造模后,评价药物对血小板、抗血小板相关抗体、细胞免疫、巨核细胞病理等指标的变化。举例说明造模成功的指标,分析实验动物治疗结果。

**关键词** 原发性血小板减少性紫癜 中医药治疗 药效学研究 动物实验

原发性血小板减少性紫癜(简称ITP)是指循环中血小板减少,导致皮肤、粘膜出血、甚则内脏出血的一种较为常见的免疫性出血性疾病。本病的发病机理尚未完全阐明,体液免疫在发病机理中起重要作用,其血小板表面相关抗体PAIgG和补体C<sub>3</sub>使血小板易被单核-巨噬细胞系统过度破坏,以致血小板寿命缩短。也有认为本病发病与T细胞功能失调有关。中医归属“血证”、“发斑”、“肌衄”等范畴,认为本病是由于外感风热毒邪伤络,阴分受损,迫血妄行,或内伤脾肾,气不摄血,阳不摄阴,以致血溢脉外。中医对本病急性型以清热凉血、宁络止血为基本大法;慢性型则以调理脾肾、补虚止血为重要治法;因瘀血阻络,火热邪毒,日久不愈而致反复出血者,宜兼用活血止血、泻火清热法。现代医学治疗本病尚无理想的治法,至今仍以肾上腺皮质激素为首选药物。顽固病例常选用免疫抑制剂,如硫唑嘌呤、环磷

酰胺、长春新碱及环孢菌素A等药物。脾切除也有一定疗效。近年来发现应用大剂量丙种球蛋白静脉滴注获效。因此,探讨中医药治疗作用机理,研究开发新药具有重要的意义。

## 1 药效学设计的方法

### 1.1 对疾病动物模型的治疗作用试验

1.1.1 常用动物模型 ①免疫性血小板减少性紫癜家兔模型<sup>[1,2]</sup>:以豚鼠抗兔血小板血清注入家兔耳缘静脉,形成免疫性血小板减少性紫癜模型。②免疫性血小板减少性紫癜小鼠模型<sup>[1,3,4]</sup>:以豚鼠抗小鼠血小板抗血清(CP-APS)于小鼠腹腔注射,一次注入抗血清,造成一次性血小板减少,为急性短期ITP;分数天于小鼠腹腔内注射APS,造成慢性持续ITP。③免疫性血小板减少性紫癜大鼠模型<sup>[5,6]</sup>:采用注射兔抗大鼠血小板血清(APS)方法造模,大鼠腹腔注射1:4稀释的APS(0.7ml/200g体重),持续3天,可使血小板数量显著降低,其降低率为81±9%,且其骨髓巨核细胞增生活跃,但注射APS后对血中红细胞数和白细胞数无明显影响。

以上模型因受试实验动物不同,故需通过一定途

\* 作者简介 黄振翘,男,教授、主任医师,中华中医药学会内科学会血液专业委员会主任委员,享受国务院特殊津贴专家。任编委或参与编著《临床中医内科学》、《实用中医血液病学》等多部著作。获国家中医药管理局、上海市科技进步奖四项。

径和方法注入相应浓度的纯化的抗血清,若注入浓度过高可造成实验动物短期内全部死亡。

1.1.2 观察指标 ①外周血指标:观察外周血血红蛋白、红细胞、白细胞及血小板,且应以血小板计数为反映新药疗效的主要指标。②抗血小板相关抗体 PAIgG:采用酶联葡萄球菌 A 蛋白“双抗体”夹心法 ELISA 测定,造模治疗组与造模对照组、非造模组比较,观察血小板相关抗体的变化及其对血小板质量的影响。③骨髓巨核细胞分化、成熟的指标:主要观察骨髓象中巨核细胞总数和形态分类、因抗血小板相关抗体可分别作用于血小板及巨核细胞,故巨核细胞形态分类及其质的改变可反映骨髓中巨核细胞对血小板生成的能力,巨核细胞分化、成熟程度可用以衡量药物对骨髓巨核细胞系造血机能的作用和影响。④骨髓及脾脏病理学检查:实验动物骨髓与脾脏巨核细胞增生程度不仅关系到血小板生成,而且还涉及到血小板与免疫的关系,骨髓巨核细胞系造血功能受损,脾脏中巨核细胞可代偿性增生,当骨髓巨核细胞受抗血小板相关抗体的影响,骨髓及脾脏中巨核细胞数的变化可作为药物反应的指标,但巨核细胞一般病理观察难以作形态分类,且受多种因素的影响。故巨核细胞计数指标的特异性不强,仅供参考。⑤巨核细胞体外培养:巨核细胞表面有着与血小板相同的抗原决定簇,抗血小板表面相关抗体的形成,也直接影响骨髓巨核系祖细胞(CFU-Meg)的增殖与分化,如果新药对实验动物能抑制抗血小板表面相关抗体生成的同时,又能刺激 CFU-Meg 的产率提高,表明其促进血小板生成的作用,因此骨髓巨核系祖细胞体外培养的研究对新药提高血小板质量和控制出血的疗效机理阐发具有重要意义。体外培养方法有甲基纤维素法、微量琼脂双层法等,可参阅有关专著<sup>[7,8]</sup>。⑥其他可供分析的指标:血小板功能指标可选择血小板粘附、聚集、释放试验及血块收缩等指标,血小板功能的异常主要与血小板表面被复抗血小板抗体有关,观察血小板功能有助于新药的全面评价。免疫功能指标除测定 PAIgG 以外,尚可选择与血小板抗体形成有关的其它免疫指标。细胞因子及细胞免疫如 T 淋巴细胞亚群也可作为新药药效及其机理研究的一种参考指标。

1.1.3 方法学评价 对 ITP 新药药效学动物模型的

研究必须以免疫失调所致的血小板减少性紫癜为依据,以往曾用马利兰、环磷酰胺或放射线照射法造成血小板减少动物模型,由于这种造模方法是通过损伤动物骨髓造血干细胞导致骨髓和外周血三系细胞均减少,其发病机理和临床表现与 ITP 不尽一致,作为研究新药的 ITP 模型并不理想。因此,必须考虑合理地选用动物模型,以有助于正确判定新药药效。免疫性血小板减少性紫癜家兔或小鼠、大鼠动物模型各有其特点,但本质上均由免疫介导所致,不发生骨髓造血抑制及三系细胞均明显减少的血液学改变,可作为新药药效学的实验模型。

家兔或小鼠造模注射抗血清,血小板在短时间内大幅度下降,可认为是由于豚鼠抗兔或抗小鼠血小板抗体和兔或小鼠血小板特异性结合,吸附在血小板表面,形成了兔或小鼠血小板表面相关抗体。所形成的模型是由于 PAIgG 的存在而导致血小板破坏增多,从而引起血小板减少,而且显示 PAIgG 与血小板数呈明显负相关关系。上述模型结果稳定,方法简单,容易复制,基本符合 ITP 的临床特点,因此,作为新药药效学研究的模型较为合理。

选择观察指标中常测定外周血细胞,特别是血小板数值为最基本的首选指标,此项指标最能直观地说明药物的作用,但同时必须测定外周血抗血小板表面相关抗体,补体 C<sub>3</sub>,其中 PAIgG 是一项重要的指标,药物对 PAIgG 与血小板的负相关作用也能评定其药效价值。骨髓和脾脏中巨核细胞数值可反映骨髓巨核系造血增殖活动的程度,且所用方法较易测得,可作为必要的辅佐指标,以此说明药物对骨髓巨核细胞是否能促进增殖。骨髓巨核系祖细胞体外培养,观察 CFU-Meg 产率高低及与 PAIgG 的关系,为药物作用环节和疗效机理的研究提供依据,但应用上述各种方法了解巨核细胞增殖,尚不能判定巨核细胞分化、成熟及血小板的生成作用。因此,必须结合巨核细胞分类和形态指标的观察,才能全面评价新药对骨髓巨核细胞及血小板生成作用的药效价值。

## 1.2 其他试验

1.2.1 出凝血试验 ITP 患者常见各种不同程度的出血症状,关连到血管壁、血小板数量及质的改变。如观察新药的止血作用还可选择出血时间、血块收

缩、凝血酶原消耗试验等指标加以证实。

1.2.2 血小板寿命试验 本病由于血小板表面相关抗体增高,加速血小板破坏,使血小板寿命缩短。因此,选择有关血小板生存时间与血小板转换率的指标对新药药效观察也有一定价值。

1.2.3 机体一般状况的药效试验 ITP患者神疲乏力、头晕腰酸、易于感冒等一般症状也较为常见,观察新药对改善全身症状方面的功效,可选择小鼠抗疲劳试验、强壮试验、食欲试验及耐缺氧试验等进行实验观察,这些指标可选正常动物,也可用模型动物。

1.3 阳性对照药 选用卫生部已批准生产的各种中西药物为阳性对照药。对辨证施治原则为依据的新药,可选用相应的中成药为对照,如养阴清热凉血为主要功效的新药可选疗效确切而投入市场应用的中药制剂作对照。传统用于治疗ITP的其他中成药也可用作对照。西药对照常首选肾上腺皮质激素如强的松等制剂。

## 2 动物模型建立

### 2.1 免疫性血小板减少性紫癜家兔模型

2.1.1 原理 应用豚鼠抗兔血小板血清注射于家兔,导致抗血小板相关抗体增高,血小板减少,造成免疫性血小板减少性紫癜动物模型。

2.1.2 实验方法 以新西兰雌雄搭配的家兔为实验动物。①豚鼠抗兔血小板血清制备:采集家兔全血,制成血小板悬液,以 $10^9$ 血小板注入豚鼠腹腔,隔一个月重复注射一次,二次注射后6天,心脏穿刺采用,分离血清,用洗涤和包裹过的兔红细胞(1:1)及洗涤过的兔淋巴细胞各吸附一次,分离血清,滴定抗血清活性后,分装存放在 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下冰箱备用。②模型制作:用硫喷妥钠麻醉家兔,免疫组家兔于耳缘静脉推注2~2.5ml抗血清,非免疫组注射ADP100mg/kg,空白对照组推注生理盐水2.5ml,即可建立免疫性血小板减少性紫癜家兔模型。

2.1.3 造模成功的指标 注射抗血清家兔,动物外观见皮下出血,解剖发现肺部等不同部位的片状出血灶,外周血小板明显下降,注射后7天模型动物血小板数值仍低于正常。造模动物PAIgG明显升高,注射后5天PAIgG与空白对照比较,仍有显著差异。由此,可用造模给药组与造模不给药组、生理盐水对照

组比较,以评价药物疗效。

2.1.4 注意点 抗血小板血清制备必须纯化,抗血清注射量及次数还可通过实验动物再摸索。

2.1.5 动物实验举例<sup>[9]</sup> 实验方法:选新西兰种雌雄搭配的家兔36只,体重2~2.5kg,随机分模型治疗组、模型对照组(生理盐水组)及空白对照组各12只,造模方法如上述,模型治疗组给生血灵(由黄芪、党参、当归、生地、旱莲草、大青叶和甘草等药物组成)制剂,每日灌胃一次,每次40ml(含生药120克),连续灌胃7天,模型对照组家兔则以生理盐水(等量)灌胃7天,空白组正常饲养。

实验结果:出血情况:治疗组和空白对照组外观均未见出血,第7天后模型对照组解剖有11只家兔见背至臀部皮下或肋间肌呈不同程度的片状出血灶;双肺见小片状出血灶。治疗组仅见2只家兔肋间肌有散在出血灶,空白组未见出血灶。

造模后15min血小板计数明显下降,与空白对照组 $334.20 \pm 28.10 \times 10^9/\text{L}$ 比较差异非常显著( $P < 0.001$ )。治疗组与造模对照组比较无显著性差异。造模后5d,模型治疗组高于模型对照组( $P < 0.05$ ),而模型治疗组与空白组比较没有显著差异。造模后7d,模型治疗组已恢复正常,模型对照组仍低于正常( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 造模后两组外周血血小板值比较 ( $\times 10^9/\text{L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

	n	造模后15min	造模后5d	造模后7d
造模对照组	12	$142.00 \pm 37.09$	$208.84 \pm 40.11$	$272.70 \pm 24.10$
造模治疗组	12	$133.33 \pm 18.21$	$303.50 \pm 10.70$	$329.82 \pm 39.85$

造模后90min,两组PAIgG均显著升高,与空白组比较差异非常显著( $P < 0.001$ )。造模后5d两组间有显著差异( $P < 0.05$ )。7d后模型治疗组与模型对照组比较差异显著( $P < 0.05$ ),而模型治疗组与空白组比较无显著差异( $P < 0.05$ )。见表2。

表2 造模后两组PAIgG值比较 ( $\text{ng}/10^7\text{PL}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

	n	造模后90min	造模后5d	造模后7d
造模对照组	12	$59.24 \pm 10.20$	$21.21 \pm 9.20$	$10.40 \pm 6.91$
造模治疗组	12	$62.40 \pm 13.75$	$7.20 \pm 5.05$	$2.86 \pm 2.71$

模型治疗组产板巨核细胞高于模型对照组( $P < 0.05$ ),原始、幼稚巨核细胞、变性巨、裸核巨均显著低于模型对照组( $P < 0.05$ )。模型治疗组与空

白组比各阶段巨核细胞均有显著差异 ( $P < 0.05$ ), 表示模型治疗组经 7d 治疗后还没有完全恢复正常。见表 3。

### 2.2 免疫性血小板减少性紫癜小鼠模型<sup>[4]</sup>

2.2.1 原理 先用 BALB/C 小鼠血小板来免疫豚鼠, 得到豚鼠抗 BALB/C 小鼠血小板抗血清 (APS), 数天内分次注入 BALB/C 小鼠体内造成血小板减少动物模型。

2.2.2 实验方法 选 BALB/C 小鼠, 8 周龄, 体重 18 ~ 22g, 雌雄均用; 豚鼠: 大于 3 月龄, 雌雄均用。①抗原的制备:

BALB/C 小鼠, 乙醚麻醉后, 以 EDTA-Na<sub>2</sub> 抗凝从心脏取全血, 分离血小板并洗涤, 用生理盐水稀释。②免疫方法: 取以上血小板分别与等量完全福氏佐剂和不完全福氏佐剂混合成油包水状作为抗原, 取含完全福氏佐剂抗原于 0 周注射于豚鼠足掌、背及腹部皮下至少四点; 取含不完全福氏佐剂抗原分别于 1, 2, 4 周注射于豚鼠足掌、背及皮下, 每次至少四点, 第五周从豚鼠心脏取不抗凝全血, 560g × 10 分钟离心后取上清, 即为豚鼠抗小鼠血小板抗血清 (GP-APS), 贮存于 -20℃ 冰箱待用。③抗血清效价的检测: 参照 ELISA 法加以改进, 用国产冰干酶联 A 蛋白纯品 (上海荣盛制剂厂) 代替碱性磷酸酶-蛋白 A 酶标抗体, 原理相同。④抗血清的处理: 将 APS 从 -20℃ 中取出, 置 56℃ 水浴 30 分钟, 用等量 BALB/C 小鼠红细胞吸附至少两次, 用生理盐水稀释成不同浓度 APS 待用。⑤模型制作: 于 BALB/C 小鼠腹腔内注射一次抗血清 (100μl), 为短期 ITP 模型, 于 0, 1, 2, 4, 6, 7 天分别于小鼠腹腔注射 APS, 每次 100μl, 造成小鼠慢性持续性血小板减少性紫癜模型。

2.2.3 造模成功的指标 急性 ITP 小鼠模型制作按一次注射 1:4 APS 后 42 小时左右 BPC 降到最低点, 后开始逐渐恢复, 96 小时左右恢复至正常水平。慢性 ITP 动物模型制作, 选择 1:4 稀释 APS 首次注射后 6

表 3 巨核细胞形态分类比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	原始+幼稚	颗粒型	产板巨	变性巨	裸核巨
空白组	12	13.9 ± 6.1	50.1 ± 7.5	22.1 ± 6.3	1.7 ± 0.9	10.1 ± 5.3
模型对照组	12	23.2 ± 5.1	41.3 ± 5.7	6.6 ± 4.2	16.9 ± 7.8	20.7 ± 8.0
模型治疗组	12	16.5 ± 8.2	46.8 ± 6.3	14.4 ± 6.6	8.4 ± 6.4	10.3 ± 6.9

表 6 治疗后各组淋巴细胞亚群计数 ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	CD <sub>4</sub>	CD <sub>8</sub>	CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>
正常对照组	20	57.9 ± 5.1	19.6 ± 1.4	2.9 ± 0.3	2.3 ± 1.2
生理盐水组	16	44.9 ± 4.4 **	24.8 ± 3.0	1.9 ± 0.3 *	5.5 ± 4.1 **
养血糖浆高剂量组	14	47.4 ± 4.6 Δ#	19.3 ± 3.4 Δ#	2.5 ± 0.4 ΔΔ	3.2 ± 2.1 ΔΔ
养血糖浆低剂量组	16	50.5 ± 6.5 ΔΔ	22.3 ± 1.9 Δ	2.3 ± 0.4 Δ	2.9 ± 1.1 ΔΔ
泼尼松组	16	41.7 ± 4.1	19.5 ± 2.2	2.2 ± 0.4	2.6 ± 1.6

注: 与正常对照组比较 \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ ; 与生理盐水组比较 Δ  $P < 0.05$ , ΔΔ  $P < 0.01$ ; 与泼尼松组比较 #  $P > 0.05$ 。

小时外周血 BPC 降至原水平 47.6%, 8 小时降至原水平 21.5%, 并开始回升。反复注射 APS 使 BPC 在 7 天内维持原水平 11% ~ 25%, 停止注射 APS 后 24 小时, BPC 恢复正常并继续上升。正常豚鼠血清使对照组 BPC 上升, Hb 和 RBC 无变化。骨髓巨核细胞数随每次注射 APS 逐渐增高, 第 7 天达到高峰, 停止注射 APS 后 15 天, 巨核细胞恢复正常。组织病理学改变, 造模后脾重增加与脾巨核细胞增加有明显一致性; 骨髓巨核细胞增多; 可见部分小鼠胸腺、肾上腺皮质萎缩, 造模后小鼠出现明显皮下紫癜及各种出血表现。

2.2.4 注意点 抗血清 (APS) 效价 1:4 浓度稀释时, 效价基本不变, 若稀释倍数加大到 1:10 以上, 则大部分 APS 效价均逐渐减低, 未经预处理的 APS, 即使 1:4 稀释, 造模动物亦在 7 天内全部死亡。因此 APS 的预处理是必须的。

2.2.5 动物实验举例<sup>[10]</sup> 实验方法: 选 BALB/C 小鼠, 体重 17 ± 3g, 随机分为 5 组, 每组 20 只, 雌雄各半, 除正常对照组外, 其余 4 组均按上述方法造模, 用已制备好的豚鼠抗 BALB/C 小鼠血小板抗血清 (APS), 与生理盐水 1:4 稀释, 取 100μl 于 0, 2, 3, 5, 6 天分别注入 BALB/C 小鼠腹腔内以造模。从第 1 天注射 APS 起开始灌胃给药, 每日 2 次, 每次灌胃量

均为0.5 ml。至造模第9天,将各组动物全部处死,进行下列各项检测。一般注入抗血清后2小时左右可成模,模型外周血PLT开始下降,至24小时左右外周血PLT下降至最低点。实验分正常对照组:正常饮食饲养;生理盐水对照组:生理盐水1.0 ml/只小鼠/天;养血糖浆(由北京市中医医院血液科柯薇君主任医师提供)高剂量组:给药量360.0 g/kg/天;养血糖浆低剂量组:给药量180.0 g/kg/天;泼尼松组:泼尼松12.5 mg/kg/天。

实验结果:①对动物外周血象的影响:动物造模后24小时血小板降至最低点,为原水平的6%左右,RBC和Hb可轻度下降,WBC可轻度升高。各用药组血小板计数均高于生理盐水对照组,养血糖浆低剂量组优于高剂量组。各用药组对RBC和Hb均有一定恢复作用,但以泼尼松对照组为优。②养血糖浆对造模后小鼠骨髓细胞计数影响:造模后小鼠骨髓巨核细胞明显增多,与正常对照组比较 $P < 0.01$ ,用药后各组恢复正常,与正常对照组比较 $P$ 均 $> 0.05$ ,养血糖浆高、低两个剂量组疗效与泼尼松组相似。见表4。

表4 治疗后各组股骨髓涂片巨核细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	巨核细胞数(个/全片)
正常对照组	20	39.4 ± 12.2
生理盐水组	20	86.8 ± 24.1 *
养血糖浆高剂量组	20	33.8 ± 7.4 Δ
养血糖浆低剂量组	20	40.0 ± 9.7 Δ
泼尼松组	19	35.1 ± 10.3 Δ

注:与正常组比较\*  $P < 0.01$ ;与盐水组比较Δ  $P < 0.01$ 。

表5 治疗后各组胸骨图片产板巨核细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ )

	n	巨核细胞数(个/全片)
正常对照组	20	18.7 ± 3.9 Δ
生理盐水组	20	4.0 ± 2.7 **
养血糖浆高剂量组	20	14.0 ± 5.9 *Δ#
养血糖浆低剂量组	20	15.4 ± 4.6 *Δ#
泼尼松组	19	19.1 ± 6.3 Δ

注:与正常组比较\*  $P < 0.01$ ,\*\*  $P < 0.001$ ;与盐水组比较Δ  $P < 0.01$ ;与泼尼松组比较#  $P < 0.01$ 。

造模后小鼠骨髓产板巨核细胞明显减少,与正常对照组比较 $P < 0.001$ ,用药后各组产板巨核细胞均

有不同程度恢复,与生理盐水组比较 $P < 0.01$ ,泼尼松组与正常对照组比较 $P > 0.05$ 。养血糖浆高、低剂量组有所恢复,与泼尼松组比较 $P < 0.01$ 。见表5。

③对动物细胞免疫功能的影响:造模后造模组 $CD_4$ 下降, $CD_8$ 上升, $CD_4/CD_8$ 下降, $CD_4^+/CD_8^+$ 上升,与正常组比较 $P < 0.01$ 。泼尼松组可使模型 $CD_8$ 、 $CD_4^+/CD_8^+$ 恢复正常,与正常组相比 $P > 0.05$ 。从总体看,养血糖浆高剂量组疗效与泼尼松组接近,优于低剂量组。该药两种剂量在 $CD_4$ 的恢复上优于泼尼松组。见表6。

④对动物各组织器官的影响:生理盐水动物脾脏显著增大;造模后胸腺重量下降;造模后雄性动物肾上腺重量减轻,雌性动物则有下降趋势;造模后动物脾脏和骨髓巨核细胞明显增多;给药后养血糖浆低剂量组和泼尼松组脾脏巨核细胞下降,接近正常动物脾脏巨核细胞水平;各治疗组动物胸腺、脾脏、肾上腺均未见有组织学改变或其他病理改变。

### 参考文献

- [1] Arnott J, Horsewood P, kelton JG. Measurement of platelet-associated IgG in animal models of immune and nonimmune thrombocytopenia. *Blood*, 1987, 69: 1294-1299.
- [2] 薛志忠,周永明,方永华,等. 免疫性血小板减少家兔模型的实验研究. *实验血液学杂志*, 1995, 3 (3): 334-336.
- [3] Stenbery PE, Levin J, Corash L. Sustained thrombocytopenia in mice: Serial studies of megakaryocytes and platelet. *EXP Hematol*, 1990, 18: 124-132.
- [4] 杨宇飞,周霁祥,麻柔,等. 免疫性血小板减少性紫癜动物模型的建立. *中华血液学杂志*, 1994, 15 (3): 160-161.
- [5] 蒋文明,邓常青,陈大舜,等. 大鼠免疫性血小板减少模型的研究. *中国实验动物学报*, 1996, (2): 104-107.
- [6] 蒋文明,陈大舜,邓常青,等. 地黄止血冲剂抗大鼠免疫性血小板减少的作用研究. *中国中医基础医学杂志*, 1998, 4 (9): 30-33.
- [7] 唐佩弦,杨天楹主编. 造血细胞培养技术. 陕西: 陕西科学技术出版社, 1985: 93-140.
- [8] 张茂宏主编. 实用血液病学. 山东: 山东科学技术出版社, 1990: 127-128.
- [9] 黄振翘,周永明,薛志忠. “生血灵”对免疫性血小板减少家兔模型的实验研究. *中国中医药科技*, 1993, 试刊号: 8-11.
- [10] 胡红,周艳华,张智,等. 养血糖浆的药效学研究. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6 (9): 22-26.