

本文引用:熊家青,徐基平,李 遼,吴泳蓉,黄晓蒂,田 莎,吴若霞,田雪飞. 中医药辨证调控骨髓造血微环境的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(11): 1421-1426.

中医药辨证调控骨髓造血微环境的机制研究

熊家青^{1,2},徐基平²,李 遼¹,吴泳蓉¹,黄晓蒂³,田 莎³,吴若霞³,田雪飞^{3*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学附属衡阳中医医院,湖南 衡阳 421001;

3.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 由于多种原因所导致的骨髓造血功能低下是临床上常见的问题,目前西医尚缺乏有效的治疗方法,而中医药在提升骨髓造血功能方面展现出了独特优势。本文通过检索本领域相关文献,并进行总结归纳,发现中医药多从肾、脾、气、血、毒等方面来辨证论治骨髓造血功能低下,具体作用机制可能与其调控骨髓造血微环境中的细胞因子或细胞结构有关。

[关键词] 中医药;骨髓造血;造血微环境;机制

[中图分类号]R273

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.11.024

Study on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine Regulating the Hematopoietic Microenvironment of Bone Marrow Based on Syndrome Differentiation

XIONG Jiaqing^{1,2}, XU Jiping², LI Kui¹, WU Yongrong¹, HUANG Xiaodi³, TIAN Sha³, WU Ruoxia³, TIAN Xuefei^{3*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hengyang Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. School of Integrative Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] The low hematopoietic function of bone marrow caused by various reasons is a common problem in clinical practice, but currently western medicine is still lack of effective treatment. Traditional Chinese medicine in the improvement of bone marrow hematopoietic function has shown a unique advantage. By searching the relevant literature in this field, this paper summarized and found that traditional Chinese medicine mainly treats the hematopoietic dysfunction of bone marrow based on syndrome differentiation from kidney, spleen, Qi, blood and toxin, etc. The specific mechanism of action may be related to the regulation of cytokines or cell composition in the hematopoietic microenvironment of bone marrow.

[Keywords] traditional Chinese medicine; bone marrow hematopoiesis; mechanism

各种原因引起的骨髓造血功能低下是临床各科医生常面临的难题,严重影响患者的生存周期及预后。目前,西医认为骨髓造血功能低下可能与各种原因造成的骨髓造血微环境改变有关^[1],但具体机制不明,尚缺乏有效的治疗方式。中医学并没有

骨髓造血功能低下的记载,归属于“虚劳”“血证”“亡血”“髓枯”等范畴,结合中医学“肾主骨生髓”“脾为气血生化之源”等理论,现代医家多从肾、脾、气、血等方面进行论治,并且取得了较好的临床疗效,其机制可能与其调控造血干细胞赖以增殖、分化、成熟的

[收稿日期]2020-04-20

[基金项目]湖南省教育厅优秀青年项目(19B423);湖南省自然科学基金青年基金项目(2020JJ5440);国家自然科学基金项目(81603603,81473617);湖南省教育厅开放平台基金项目(16K066);湖南省科技计划项目(2017SK50310);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(2018ZXYJH28,2018ZXYJH03,2018ZXYJH04);湖南省研究科研创新项(CX20190541)。

[作者简介]熊家青,女,博士,研究方向:中西医结合治疗肿瘤。

[通讯作者]*田雪飞,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:003640@hnuem.edu.cn。

“土壤”一造血微环境有关,而骨髓造血微环境主要由基质细胞、细胞外基质和造血生长因子组成^[2]。本文主要总结了近年来中医药辨证对骨髓造血功能低下的认识,以及对骨髓造血微环境中各个成分的调整机制。

1 从肾论治为主

放疗及化疗后所导致的骨髓抑制在临床上很常见,但中医学并没有骨髓抑制的病名,结合其临床表现,往往归为“虚劳”“血证”等范畴。基于“肾精化血”“肾生髓,髓养血”理论,诸多医家认为骨髓抑制的基本病机为“肾虚髓损,精血亏虚”,因此,在治疗上往往采用补肾的方法来治疗,张群秀等^[3]发现补肾升血法能明显改善化疗后骨髓抑制,这可能与其上调骨髓细胞造血生长因子 GM-CSF、EPO、TPO mRNA 表达有关。滋阴补肾的复方皂矾丸对造血功能紊乱及化疗后引起的骨髓造血功能损伤等有良好的保护作用^[4],在直肠癌患者化疗过程中可有效保护患者的骨髓造血功能,减轻患者化疗后骨髓抑制^[5]。

再生障碍性贫血属中医学“虚劳”“亡血”“血虚”“血枯”“髓枯”等范畴。大多数中医学者认为,再生障碍性贫血的病机为肾虚为本,因此,治疗也往往从肾论治,在慢性再生障碍性贫血的治疗过程中,赵洪杰等^[6]发现以补肾填精、益髓生血为法的补髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血有明显的治疗作用,其具体机制可能是通过调节患者细胞黏附分子 CD11a 的表达,从而调节患者骨髓造血微环境的损伤,增强骨髓造血能力;也可能是通过调节细胞因子 TNF- α 与 IFN- γ mRNA 表达水平^[7],并下调 P-JNK mRNA 及蛋白表达水平,来抑制造血干细胞过凋亡效应,延长细胞生存时间^[8],从而提高骨髓造血能力。具有补肾益髓、养血活血之效的滋髓生血汤,在治疗慢性再生障碍性贫血过程中能有效增加患者骨髓 MVD,调控骨髓中 VEGF、FGF-1 表达水平,改善造血微环境^[9]。补肾化痰活血中药能通过提高再生障碍性贫血小鼠骨髓基质细胞黏附分子 CD106、CD31、CD44 表达水平,从而增强造血细胞黏附定位于发育的骨髓微环境,改善骨髓造血功能^[10]。

骨髓增生异常综合征(MDS)属于中医学“虚劳”“血证”“髓毒劳”等范畴,其本质为正虚邪实,其发病

的根本病机在肾阳虚衰,治疗当以温肾益髓、补益气血。温肾益髓的复方参鹿颗粒^[11],可有效改善较低危 MDS 患者的无效造血,其与降低 S100 A8、S100 A9、S100 A8/A9 水平,抑制 p-p38 表达,减少细胞因子分泌有关。

2 从脾论治为主

脾为后天之本、气血生化之源,结合脾主统血的生理功能,各大医家在造血功能低下的治疗过程中非常重视脾气的培补。唐容川在《血证论》中也提出五脏以脾为运,治血以脾为主的观点^[12]。健脾补血方由六君子汤和四物汤化裁而来。冯立志等^[13]发现健脾补血方对环磷酰胺诱导小鼠的外周血细胞、血浆中造血因子浓度及骨髓细胞中造血干细胞表面分子的表达均有一定的调节作用,并且能上调外周血单个核细胞和胸腺中 CD3 和 CD8a 的表达,从而改善环磷酰胺诱导的骨髓抑制。养血健脾浓煎剂由当归补血汤、四物汤、二至丸等经典方剂化裁而来,王书韵^[14]发现养血健脾浓煎剂在临床上能明显改善 TP 方案化疗后恶性肿瘤患者出现的骨髓抑制症状,减轻化疗的所带来的不良反应,提高患者的生活质量。

3 从脾肾论治为主

化疗后最常见的副作用就是骨髓抑制,中医学认为化疗药物作为细胞毒性药物治疗肿瘤,属于中医“以毒攻毒”的“攻法”范畴,在“以毒攻毒”治疗肿瘤的同时,最易伤及脾肾等脏腑,衍生变症。“肾藏精,主骨生髓,为先天之本”,肾亏则精血生化无根;脾为后天之本,脾虚则气血生化乏源。化疗后脾肾两虚使先天精髓充盈亏虚,后天气血生化乏源,而发病,因此脾肾两虚是化疗后骨髓抑制的根本^[15-16],应治以健脾补肾为法。具有健脾补肾的生血方对脾肾两虚型晚期胃癌化疗后骨髓抑制临床疗效确切,安全性较高^[17]。而具有补肾健脾、填精补髓之效的生血丸能提高骨髓抑制小鼠外周血细胞和骨髓有核细胞计数;可促进骨髓抑制小鼠骨髓细胞从 G0/G1 期进入增殖周期;并能有效调节骨髓造血微环境中 TPO、EPO 和 G-CSF 的表达,从而促进骨髓抑制小鼠的造血功能^[18]。具有补肾升血、健脾益气的作用的三黄三仙汤能促进白细胞减少症模型小鼠骨髓造血功能的

恢复,并保护造血微环境^[19]。具有补肾健脾、益气养血、兼活血祛瘀之效的补虚化瘀方可提高联合化疗荷瘤小鼠 CFU-F 计数、骨髓 VCAM-1 及 NF- κ B 表达,改善模型小鼠骨髓微血管损伤^[20]。

中医学认为,再生障碍性贫血为六淫、七情、劳倦等因素导致气血、脏腑受损造成,脾肾二脏损伤为此病主要致病原因^[21],具有温肾健脾、填精益髓、补气养血之功的补肾活髓颗粒联合西药能明显改善慢性再生障碍性贫血患者的血红蛋白和血小板,其具体机制可能与其通过激活慢性再生障碍性贫血患者的 mTOR 信号通路来促进骨髓造血细胞的增殖,提高骨髓造血细胞的数量,并恢复骨髓造血功能有关^[22]。

4 从气论治为主

骨髓造血功能低下的患者往往气虚明显,因此,诸多医家都从补气入手进行治疗,并取得了较好的临床疗效。参麦注射液源于《千金要方》中的生脉散,具有益气、固脱、扶正之功效^[23]。对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,应用参麦注射液联合化疗能显著改善造血功能,提高机体免疫功能和临床疗效,减轻化疗对机体的损伤和不良反应^[24]。具有益气扶正的参芪扶正注射液能改善恶性肿瘤化疗患者的造血功能和免疫功能^[25]。补气中药黄精的有效成分黄精多糖在一定浓度范围内可促进骨髓基质细胞生长,并具有阻止长春新碱对骨髓基质细胞增殖的抑制作用^[26]。

人参是常用的补气中药,现代研究也发现其有效成分能明显改善骨髓的造血功能,其中人参皂苷 Rh2 可以促进小鼠外周血干细胞移植后血细胞及骨髓单核细胞数目恢复和造血干/祖细胞集落形成,从而促进小鼠移植后造血重建,其机制可能是通过 JAK-STAT 通路的激活从而上调 EPOR, JAK-2, STAT-3 mRNA 及蛋白表达水平实现的^[27],同时人参总皂苷通过上调 RUNX2 蛋白表达诱导人骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,同时增强成骨分化的 MSCs 支持造血^[28]。人参皂苷 Rg1 拮抗 D-gal 对 BMSC 的致衰作用可能与抑制氧化应激损伤、抑制炎症反应、下调衰老相关蛋白有关^[29]。在重型再生障碍性贫血治疗中,主要成分为人参总皂苷的升血灵胶囊联合 ALG/ATG 及 CSA 进行治疗,可提高 HGB、WBC 和 PLT 水平,改善造血微环境^[30]。

5 从血论治为主

从血论治也常用于骨髓造血功能低下的治法,有补血活血之效的当归是临床上常用的补血药,其有效成分当归多糖能够促使再生障碍性贫血小鼠骨髓造血功能的恢复,改变线粒体的自噬^[31],可能与其通过上调线粒体膜电位、改善线粒体膜稳定性、纠正再生障碍性贫血模型小鼠骨髓造血干细胞的过度凋亡^[32]有关。同时,当归多糖能减轻 5-FU 所致骨髓基质细胞增殖抑制,其机制可能是通过直接拮抗氧化应激或间接激活 Wnt/ β -catenin 信号下调 FoxO1,从而减少 5-FU 诱导的细胞凋亡,恢复细胞周期,抑制细胞衰老^[33]。也有研究发现当归多糖通过促进骨髓基质细胞增殖,增强细胞间黏附分子 1 的表达,进而促进造血干细胞增殖并影响其功能活动^[34]。

具有补血滋阴润燥之效的阿胶,其活性组分能够明显地增加环磷酸胺所致贫血小鼠骨髓单核细胞数、增加骨髓细胞中 CFU-GM、BFU-E、CFU-E 和 CD34 含量,增加骨髓细胞中 S 期细胞比率^[35],从而改善骨髓造血。

活血化痰药川芎的主要成分川芎嗪可通过调节 Fas 细胞凋亡等信号来参与骨髓衰竭小鼠骨髓修复^[36]。并且能促进损伤后骨髓微循环和造血功能重建^[37-40]。同样,活血化痰类中药的三七有效成分三七总皂苷呈剂量依赖性调节 T 淋巴细胞亚群的平衡,抑制 INF- γ 和 TNF- α 释放,提高造血相关因子水平,从而改善再生障碍性贫血小鼠的造血功能^[41]。

四物汤作为补血的主方,陈志伟等^[42]发现四物汤能促进外周血、骨髓有核细胞、骨髓造血祖细胞的增殖,从而达到促进骨髓造血功能恢复的目的。四物汤也能明显上调血虚小鼠 EPO、G-CSF 和 IL-6 等造血因子的表达^[43-44]。

6 从气血论治为主

放疗、化疗所致骨髓抑制属中医学血虚证范畴,基本病机为脏腑亏虚、气血两虚,故益气养血为其治疗常法。益气养血法能促进骨髓造血细胞增殖,其机制与促进造血生长因子的合成和分泌,使其进入细胞增殖周期有关^[45]。圣愈汤由四物汤加人参、黄芪化裁而来,是益气养血的代表方,研究表明圣愈汤能明

显促进骨髓抑制小鼠造血功能,其机制可能是通过调控骨髓细胞的细胞周期并促进细胞增殖,抑制细胞凋亡;改善骨髓造血微环境、促进造血生长因子的表达^[46]。

当归补血汤是益气养血的经典名方,能明显改善骨髓的造血能力,调控造血因子的表达,当归补血汤载药血清及含载药血清的条件培养基可促进肌卫星细胞增殖及 c-kit 的表达^[47]并可促进肌源性干细胞向造血细胞方向分化^[48]。而当归补血汤水提物可以通过调控 T 细胞的免疫应答网络,恢复骨髓造血微环境中 T 细胞免疫应答网络的动态平衡和造血干细胞的增殖和分化,有效修复免疫介导的造血干细胞和骨髓细胞损伤,恢复造血微环境平衡^[49]。当归补血汤也可能是通过改善基质细胞的状态、增强骨髓细胞之间的黏附^[50]或诱导骨髓干细胞分化为造血细胞,帮助骨髓造血功能的重建^[51],来改善骨髓造血微环境。当归补血汤对骨髓抑制小鼠巨核细胞、骨髓基质细胞的生长有促进作用,且能抑制巨核细胞的凋亡,改善造血微环境^[52]。具有益气滋阴、补血活血的参红补血颗粒能改善血虚证模型小鼠的造血功能,可能与增加造血功能相关的细胞因子的含量,及调整模型小鼠的造血微环境状态有关^[53]。

7 从毒论治为主

出血、发热是急性髓性白血病(AML)起病时的主要临床表现,是血热毒盛之证,治疗应以“清热解聚散瘀”为主。且化疗药物也属于中医学“药毒”范畴,因此,对于骨髓造血功能低下的治疗中药注意从毒入手。升麻鳖甲汤源自《金匱要略》,是治疗阴阳毒的经典方,具有清热解聚散瘀之效,升麻鳖甲汤可有效辅助治疗 AML,降低不良反应的发生率,其作用机制可能与纠正患者 T 细胞亚群紊乱有关^[54]。AML 完全缓解后的基本病机是“正气虚弱、余毒伏阴”,因此,提出“扶正透毒祛毒”的缓解后治疗方法^[55],发现加味青蒿鳖甲汤是具有透邪功能的青蒿鳖甲汤(吴塘《温病条辨》)与扶正、祛毒中药组成的复方,能促进急性 T 淋巴细胞白血病完全缓解患者的 CD34⁺细胞源 DC 的成熟^[56]。MDS 属于中医学“髓毒劳”范畴,其主要病机要素为“毒”“虚”。多年来以含抑制剂雄黄为主的补肾解毒方案治疗取得了较好的临床疗

效。以雄黄为主的方案能改善骨髓增生异常综合征伴多系病态造血(MDS-MLD)外周血象^[57]。而益气扶正、解毒祛瘀之消岩汤能够促进骨髓细胞向增殖周期转化,上调 Bcl-2mRNA 表达,改善造血微环境,从而缓解 Lewis 肺癌骨髓抑制对小鼠造血功能的影响^[58]。

8 小结

各种原因导致的骨髓造血功能低下在临床上越来越常见,总的来讲不管是药物因素引起的还是由于血液的恶性肿瘤引起的骨髓造血功能低下,都将会导致患者出现一系列血液方面的问题,如感染、出血、发热、疲乏无力、面色苍白等,属于中医学“血证”“虚劳”“髓毒劳”等范畴。从中医学角度来讲,肾藏精,为先天之本,疾病的发生多与先天不足有关,而脾为后天之本,气血生化之源,造血功能的低下与后天化生不足也关系密切,因此在治疗方面,各大医家往往围绕“脾”“肾”两脏进行辨证论治。而气血是人体最基本的两大类物质,维持着人体的生命活动。气对人体有推动、调控、温煦、凉润、防御、固摄及中介的作用,而血对人体有濡养及化神的作用。气血的紊乱是疾病发生的根本,同时骨髓的造血功能低下,也必将影响气血的正常运行及生理功能,会导致人体免疫力下降,从而导致各种疾病的发生。因此,在治疗方面各大医家往往从脾、肾、气、血等方面论治,并且取得较好的临床疗效,但是也有医家发现不管是化疗后所出现的骨髓抑制,还是血液恶性肿瘤所导致的骨髓造血功能低下,均与“毒”有关,因此,各大医家从攻补兼施的角度论治,也取得较好的临床疗效,并且通过实验研究证实了中医药的具体机制,可能与其调控骨髓造血微环境有关。

不管何种原因引起的骨髓造血功能低下,究其根本原因还是与正邪的交争密切相关。而在疾病的初期往往正盛邪实,正邪的交争必定会引起气血的逆乱,因此在治疗上往往会攻补兼施,从气血论治。而久病之人往往正气亏耗,气血不足,五脏六腑之精气耗散,且加之药毒侵袭,正气更虚,此时治疗往往以补为主,补则往往从先后天之本入手,因此治疗上往往着重调理脾肾,脾肾先后天之本得补,则抗邪有力,气血方能濡养全身。

此外,中医外治法在骨髓功能的调控方面也取得了较好的疗效,如湛海燕等^[59]发现艾灸隔俞穴可以恢复重型再生障碍性贫血模型小鼠骨髓造血功能,提高胸腺指数,下调 IFN- γ 、IL-17A 表达,从而改善机体免疫功能。针灸能够上调 numb-notch 信号途径显著差异基因 numb1、numb2 的表达,进而下调 Notch2, jag1 的表达,抑制过度激活的 Notch 信号途径,增强骨髓造血功能,减轻 CTX 化疗引起的骨髓抑制,改善造血功能^[60]。

综上所述,中医药均能明显改善骨髓造血功能,并且能有效缓解毒副作用,提高患者的生活质量,值得在临床上推广使用。

参考文献

- [1] XIAO H, XIONG L R, SONG X Y, et al. Angelica sinensis polysaccharides ameliorate stress-induced premature senescence of hematopoietic cell via protecting bone marrow stromal cells from oxidative injuries caused by 5-fluorouracil[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(11): 2265.
- [2] 刘海伟,路 玫.针灸对 CTX 化疗小鼠骨髓造血微环境中骨髓基质细胞细胞周期的影响[J].针灸临床杂志,2020,36(4):76-80.
- [3] 张群秀,王丽娜,祝 微,等.补肾生血法对化疗后骨髓抑制小鼠造血生长因子 GM-CSF,EPO,TPO mRNA 表达的影响[J].时珍国医国药,2019,30(8):1836-1839.
- [4] 孙成晖,孙钦文,严伟红,等.复方皂矾丸在恶性肿瘤患者化疗后骨髓造血功能中的保护及机制[J].中国实用医药,2016,11(32):116-117,118.
- [5] 孙成晖,李济元,吴秀锋,等.复方皂矾丸对直肠癌化疗患者骨髓保护作用的疗效观察[J].中国医药科学,2019,9(17):211-213,240.
- [6] 赵洪杰.补髓生血颗粒对慢髓劳患者 CD11a 粘附分子的影响[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [7] 丁 奇.补髓生血颗粒对慢性再生障碍性贫血血性造血调控因子的影响[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(18):59-61.
- [8] 沈凤麟,王金环,孙伟正,等.补髓生血颗粒治疗慢性再障临床疗效及对骨髓细胞 p-JNK mRNA 及蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(8):1902-1906,后插 14.
- [9] 党 辉,石 琳,张淑香,等.滋髓生血汤治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效倾向指数及对骨髓 MVD、VEGF 及 FGF-1 的影响[J].辽宁中医药大学学报,2019,21(11):73-76.
- [10] 刘宝山,顾民华,王兴丽,等.补肾化痰活血法促进再生障碍性贫血小鼠骨髓基质细胞黏附分子表达的影响[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(9):657-659.
- [11] 瞿玮颖,邱仲川,陈 珮,等.复方参鹿颗粒干预钙结合蛋白 S100A8/A9 改善较低危骨髓增生异常综合征患者无效造血机制研究[J].中国中医药信息杂志,2019,26(9):20-24.
- [12] 张 宏.《血证论》从脾论治浅析[J].湖南中医药大学学报,2019,39(7):870-873.
- [13] 冯立志,何伟平,詹少锋,等.健脾补血方改善环磷酰胺诱导的小鼠骨髓及免疫抑制的机制研究[J].中药新药与临床药理,2019,30(8):904-909.
- [14] 王书韵.养血健脾浓煎剂防治 TP 方案化疗所致骨髓抑制的临床研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
- [15] 张紫嫣,黄雅薇,张新雪,等.中医“肾髓系统”的初步构建[J].世界科学技术-中医药现代化,2017,19(5):749-752.
- [16] 龚艳青,胡林飞,张博成,等.益气健脾化积方对胃癌化疗患者的疗效及对免疫功能影响[J].临床医药实践,2019,28(1):15-17.
- [17] 薛金洲.生血方穴位贴敷联合化疗对脾肾两虚型晚期胃癌患者骨髓抑制的影响[J].河北中医,2019,41(7):1053-1056,1101.
- [18] 严苏纯,王光普,刘 彤.生血丸对骨髓抑制小鼠造血功能的调控作用[J].中草药,2010,41(11):1853-1856.
- [19] 任莉莉,胡铁娟,王晓稼,等.三黄三仙汤对白细胞减少症小鼠造血功能的影响[J].中华中医药学刊,2014,32(10):2443-2445,后插 15.
- [20] 田卫卫,黄映红,邓道昌.补虚化痰方对化疗荷瘤小鼠骨髓造血微环境的影响[J].现代中西医结合杂志,2009,18(9):981-983.
- [21] 杨 丽,王树庆,王素珍,等.补肾活髓颗粒联合西药治疗慢性再生障碍性贫血临床疗效的倾向指数研究[J].中医杂志,2017,58(1):42-45.
- [22] 王念德,王树庆,臧奉娇,等.补肾活髓颗粒对慢性再生障碍性贫血患者 mTOR 信号通路的影响[J].山东中医杂志,2017,36(7):558-561.
- [23] 刘 瑜,于 涛.参麦注射液对急性白血病化疗后的影响[J].中医学报,2014,29(4):480-481.
- [24] 胡姗姗,施方静,黄 沆,等.参麦注射液联合化疗对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床疗效[J].中成药,2019,41(7):1747-1749.
- [25] 王 萍,张 岩.参芪扶正注射液对肿瘤化疗患者造血功能和免疫功能的影响[J].北京中医药,2019,38(7):713-716.
- [26] 文 珠,胡国柱,俞 火,等.黄精多糖干预长春新碱抑制骨髓基质细胞增殖的研究[J].中华中医药杂志,2011,26(7):1630-1632.
- [27] 韩 霞.人参皂甙 Rh2 对外周血干/祖细胞移植小鼠造血重建的影响及其分子机制研究[D].天津:天津医科大学,2010.
- [28] 尹利明,赵燕娜,杜文喜,等.人参总皂苷增强成骨分化的间充质干细胞促造血作用研究[J].中国药理学通报,2015,31(1):45-49.
- [29] 胡文煦.人参皂苷 Rg1 拮抗致衰剂致骨髓基质细胞衰老作用及机理研究[D].重庆:重庆医科大学,2015.
- [30] 董 杰,靳玉凤,贾 燕.升血灵胶囊联合 ALG/ATG 和 CSA 治疗重型再生障碍性贫血的疗效[J].热带医学杂志,2019,19(11):1389-1391,1424.
- [31] 张 静,崔 兴,陈维达,等.当归多糖干预调节再生障碍性贫血小鼠骨髓单个核细胞线粒体自噬稳态的实验研究[J].现代中西

- 医结合杂志,2019,28(18):1939-1942,1946.
- [32] 崔兴,张静,陈泽涛.当归多糖干预再生障碍性贫血模型小鼠线粒体功能异常机制研究[J].山东中医药大学学报,2019,43(4):407-411.
- [33] 肖含先之.当归多糖通过调控 Wnt/ β -catenin 信号减轻 5-氟尿嘧啶所致骨髓基质细胞增殖抑制[D].重庆:重庆医科大学,2019.
- [34] 王改琴,景鹏,贾书花.当归多糖对小鼠骨髓造血干细胞及基质细胞表面细胞间黏分子 1 水平的影响[J].中国组织工程研究,2017,21(21):3293-3298.
- [35] 邓皖利,吴宏忠,徐文,等.阿胶补血活性组分对环磷酰胺所致贫血小鼠骨髓造血微环境的影响[J].时珍国医国药,2011,22(10):2542-2544.
- [36] 张小敏,高磊,胡潇,等.川芎嗪促进 X 射线诱导的骨髓衰竭 C57 小鼠的骨髓修复[J].南方医科大学学报,2019,39(8):957-963.
- [37] 吴宁,胡德蓉,齐洁琳,等.川芎嗪对急性放射损伤小鼠骨髓中 LFA-1、ICAM-1 表达影响的研究[J].中国病理生理杂志,2008,24(1):128-131.
- [38] 周银莉,刘文励,孙汉英,等.川芎嗪对骨髓移植小鼠早期造血重建作用的研究[J].中华血液学杂志,2002,23(4):207-208.
- [39] LI L, CHU L S, FANG Y, et al. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells by tetramethylpyrazine enhances cell migration and improves functional recovery after focal cerebral ischemia in rats[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2017, 8(1): 112.
- [40] 吴宁,胡德蓉,齐洁琳,等.川芎嗪对急性放射损伤小鼠骨髓中 LFA-1、ICAM-1 表达影响的研究[J].中国病理生理杂志,2008,24(1):128-131.
- [41] 褚金龙,邢桂芝,沈春瑾,等.三七总皂苷对再生障碍性贫血小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响及其促造血作用[J].吉林大学学报(医学版),2019,45(4):807-812.
- [42] 陈志伟,许惠玉,王立红,等.四物汤配方颗粒对骨髓抑制小鼠造血损伤恢复作用的实验研究[J].中华中医药学刊,2009,27(10):2121-2122.
- [43] 郭平,马增春,李鹰飞,等.四物汤对放射线致血虚证小鼠骨髓蛋白质表达的影响[J].中国中药杂志,2004,29(9):893-896.
- [44] 郭平,王升启.四物汤对血虚证小鼠骨髓细胞 IL-6 和 IL-18 基因表达的影响[J].山东中医杂志,2013,32(4):272-274.
- [45] 刘粉叶,沙其朋,王妮妮.益气养血法对骨髓抑制小鼠骨髓造血的促增殖作用及机制[J].中华中医药学刊,2019,37(10):2328-2331.
- [46] 赵菊花.圣愈汤传统煎剂和配方颗粒对骨髓抑制小鼠造血调控的实验研究[D].成都:成都中医药大学,2011.
- [47] 王晓玲,汪涛,王学谦,等.当归补血汤对体外造血微环境中小鼠肌卫星细胞增殖及 c-kit 表达的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(10):2071-2074.
- [48] 王晓玲,汪涛,王学谦,等.当归补血汤对体外造血微环境中小鼠肌源性干细胞分化的影响[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(9):31-34.
- [49] 邓培颖.当归补血汤水提物干预骨髓造血干细胞免疫损伤的作用机制[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [50] 薄华本,陈启助,沈晗,等.当归补血汤调控骨髓造血机理及对造血微环境的影响[J].中国新药与临床杂志,2013,32(10):824-828.
- [51] 王晓玲,汪涛,汪雅妮,等.当归补血汤干预移植肌卫星细胞受体小鼠造血功能重建的研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(8):1093-1096.
- [52] YANG M, CHAN G C F, DENG R X, et al. An herbal decoction of Radix astragali and Radix angelicae sinensis promotes hematopoiesis and thrombopoiesis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 124(1):87-97.
- [53] 李朝政,杨海森,张文卓,等.参红补血颗粒调控造血因子的作用研究[J].中国药房,2014,25(31):2881-2883.
- [54] 田甜,张婷婷,许兰兰.升麻鳖甲汤治疗急性髓性白血病的疗效及部分机制[J].世界中医药,2019,14(7):1775-1779.
- [55] 黄礼明,胡莉文,丘和明.微小残留白血病的病因病机及治疗探讨[J].中医杂志,2005,46(6):465-466.
- [56] 尹尚瑾,黄礼明,陈明贵,等.加味青蒿鳖甲汤对急性 T 淋巴细胞白血病完全缓解患者骨髓 CD34+ 细胞源树突细胞生物学效应的影响[J].中华中医药杂志,2019,34(12):5881-5885.
- [57] 周庆兵,王洪志,王德秀,等.以雄黄为主方案治疗骨髓增生异常综合征伴多系病态造血患者的远期疗效[J].世界中医药,2019,14(10):2787-2789.
- [58] 杨佩颖,李小江,刘宏根,等.消岩汤对环磷酰胺诱导 Lewis 肺癌小鼠骨髓抑制的造血微环境的改善研究[J].现代药物与临床,2016,31(6):747-751.
- [59] 谌海燕,郭明,刘军霞,等.艾灸膈俞穴对重型再生障碍性贫血模型小鼠免疫调控的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(7):1789-1792.
- [60] 杜雪源,于冬冬,滕迎春,等.环磷酰胺荷瘤小鼠 numb-Notch 信号途径关键基因筛选及针灸对其影响的研究[J].中华中医药杂志,2019,34(11):5433-5436.

(本文编辑 苏维)