

中医药对骨髓造血生态位调控与构建的研究进展

沈凤麟¹, 王金环^{2*}, 代月¹, 孙伟正², 孙凤², 郝晶², 栾仲秋²

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 骨髓造血生态位是造血干、祖细胞赖以生存的场所, 不仅关系到机体造血机能的正常运转, 而且其稳态失调及异常可诱发多种血液疾病, 甚至可被诸如白血病干细胞等恶性细胞病态适配, 以致预后严重不良, 因此对骨髓生态位的调控与构建具有重要意义。概述了骨髓造血生态位的构成与生理病理基础, 从中药活性组分与中药复方的调控展开, 对复方药物组成和药效靶点进行图形分析, 结合血液病临床, 将分散研究加以整合与总结, 以期对中医药对血液病的研究和治疗提供新的方向与视角。

关键词: 骨髓造血生态位; 中医药; 血液病; 中药组分; 中药复方; 调控与构建

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4470-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.029

Research progress on regulation and construction of bone marrow hematopoietic niche by traditional Chinese medicine

SHEN Feng-lin¹, WANG Jin-huan², DAI Yue¹, SUN Wei-zheng², SUN Feng², HAO Jing², LUAN Zhong-qiu²

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: The bone marrow hematopoietic niche is the place where hematopoietic stem cells and progenitors survive. It is not only related to the hematopoiesis function, but also its steady-state disorders and abnormalities can induce a variety of hematologic diseases, which will even be adapted by malignant cells such as leukemia stem cells, so as to cause seriously poor prognosis. Therefore, it is of great significance to the regulation and construction of the bone marrow niche. In this review, we outline the composition, physiological and pathological basis of bone marrow hematopoietic niche, from the regulation of Chinese materia medica components and TCM formula to graphically analyze the target and effect of drug efficacy. Then, combined with the clinical practice for integrating and summarizing decentralized research, aiming to provide new directions and perspectives for the TCM research and treatment of hematologic diseases.

Key words: bone marrow hematopoietic niche; traditional Chinese medicine; hematologic disease; Chinese materia medica components; Chinese materia medica formula; regulation and construction

再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、白血病等一系列血液病, 分别表现有骨髓三系增生衰竭、骨髓病态造血、无效造血等诸多造血机能异常问题, 严重威胁患者生命健康, 是目前临床诊疗的巨大挑战。随着研究的深入, 众多血液系统疾病与骨髓造血生态位的关系紧密^[1], 该方向研究将进一步推动血液病发病机制与诊疗手段的革新。近年来, 中

药在调控和重建造血生态位结构与功能中逐渐显示出了重要作用, 本文就中医药对骨髓造血生态位调控与构建的研究进展通过图形分析、临床结合等方式进行综述。

1 骨髓造血生态位的构成与生理病理基础

骨髓造血生态位 (bone marrow hematopoietic niche, BMHN) 是造血干细胞 (hematopoietic stem

收稿日期: 2019-03-20

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673968); 教育部博士学科点新教师基金 (20092327120001); 黑龙江省博士后科研启动金 (LBH-Q14153); 哈尔滨市科学技术局资助项目 (2014RFQJ128)

作者简介: 沈凤麟 (1992—), 男, 硕士研究生在读, 中医内科学血液病方向。E-mail: shenfl678@nenu.edu.cn

***通信作者** 王金环 (1977—), 女, 主任医师, 医学博士, 博士后, 硕士研究生导师, 黑龙江省级青年名中医, 研究方向为中医药治疗血液系统疾病。E-mail: wjh_0304@163.com

cells, HSC)与祖细胞(hematopoietic progenitors)行使其分裂增殖、分化造血、迁出归巢等一系列生物学功能的场所。“生态位”概念最初由 Schofield 提出,其结构基础包括骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSC)、骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)、成骨细胞、内皮细胞、血管周细胞等形成的骨髓龛位微环境^[2],亦涵盖细胞因子、趋化因子、黏附分子等活性调节因子,由此共同组成了造血生态位的支架体系、滋养体系与生物行为调控体系。

造血生态位为造血稳态提供了物质基础与细胞通讯基础。基质细胞与内皮细胞则为 HSC 提供了附着空间,其中骨髓衍生的 MSC 缠绕于窦状血管周围,而在骨髓移植中有助于造血生态位的异位与重建,从而扮演着重要的造血支持基质角色。另外,基质细胞分泌的趋化因子 12 (CXCL12)、干细胞因子(SCF)等因子与整合素等黏附分子则参与 HSCs 的维持与动员。衰老是生命必然的进程,相一致的是,伴随衰老的生态位表现出骨髓偏向分化增加和再生能力的降低, BMHN 内血管系统和 MSC 的变化,脂肪生成增多和成骨减少,生态因子分泌改变和肾上腺素能神经数量减少均影响着 HSCs 的造血功能。而病理状态下,生态位的异常可驱动血液恶性肿瘤的发生:基质细胞维甲酸受体 γ (RAR- γ) 缺乏可致骨髓增殖性疾病(MPN)的形成,生态位调节因子中的表观遗传或遗传损伤可导致控制恶变前克隆生长的抑制信号的丧失,进而成为骨髓恶性肿瘤的推手^[3-4]。

2 中医药对骨髓造血生态位的调控与构建

2.1 中药活性组分

2.1.1 当归多糖 当归多糖 (*Angelica sinensis* polysaccharides, ASP)是中药当归的重要组成部分之一,具有补血、活血、调节免疫等功效。研究显示,通过贫血小鼠模型对照实验观察到小鼠以 ASP 剂量依赖性正向调节 BMSC 数量,促进细胞增殖,使胞间黏附分子表达上调,从而利于骨髓壁龛生态位的发育^[5]。此外,活性氧(ROS)胞内积累直接对 DNA 构成损害,致使 HSC 早衰,而 ASP 在抗氧化应激损伤及衰老方面具有功效,宋小英^[6]观察到 ASP 可上调 HSC 缝隙连接蛋白 Cx43 表达,并通过 BMHN 胞间通讯有效转移活性氧(ROS),减轻干细胞氧化损伤进程,抑制早衰发生。熊丽溶等^[7]则证明了 ASP 对经 5-氟尿嘧啶损伤的 BMSC 具有氧化应激保护作

用,提升生态位基质细胞的氧化耐受能力。张岩岩等^[8]以 D-半乳糖构建 HSC 衰老大鼠模型,显示 BMSC 及其增殖和分化能力显著下降,经 ASP 连续 35 d 给药治疗后,治疗组较衰老组 P53 与 P21 蛋白表达、G₁ 驻留期细胞比例明显降低, BMHN 衰竭得到有效改善。

2.1.2 黄芪多糖 黄芪多糖 (*Astragalus polysaccharides*, APS)是黄芪的主要活性组分,黄芪味甘,性微温,为补气升阳之要药。实验发现^[9-10]在 2 Gy X 线辐射条件干预下,APS 在质量浓度 50 $\mu\text{g/mL}$ 时能有效保护 BMSC,减轻染色体畸变和以 53 BP1 焦点簇升高为表现的 DNA 损伤。而在成骨分化方面研究显示,与辐射组比较,治疗组 BMSC 骨桥蛋白(OPN)和骨钙蛋白(OCN)的表达升高具有显著性差异,钙结节面积亦有提升,这表明 APS 为 BMHN 的支架构建创造了良好条件。而在环磷酸腺苷诱导小鼠骨髓造血实验中,李秀等^[11]采用随机平行对照观察,发现 APS 与 ASP 联合应用不仅可促进 HSC 增殖,同时提高促红素(EPO)、白细胞介素-3(IL-3)水平,信号转导与转录激活因子 5 (STAT5)、Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)的 mRNA 表达亦提升,均显著高于 EPO 组及 2 种多糖独立使用组。

2.1.3 肿节风总黄酮 肿节风总黄酮 (total flavonoids of *Herba Sarcandrae*)为金粟兰科草珊瑚全草提取的有效组分,除清热解毒外,亦有凉血化瘀之功。卢晓南等^[12]研究发现,肿节风总黄酮可有效治疗经阿糖胞苷化疗后所致原发免疫性血小板减少症(ITP)模型小鼠,趋化因子受体-4(CXCR-4)与基质细胞衍生因子-1(SDF-1)作为 BMHN 中参与 HSC 增殖、黏附、归巢等活动的重要生物介质,肿节风总黄酮可促进其表达上调,进而 BMHN 微环境的改善推动了小鼠外周血中血小板数目的上升。此外,该系列实验还显示^[13-14],不仅骨髓生态位内巨核细胞数目得以提高,而且重组人血小板生成素(TPO)及其受体 C-mpl 的表达亦显著上调,以此加强了 TPO-C-mpl 途径的巨核细胞血小板生成效率。同时, BMSC 的凋亡率则在肿节风总黄酮剂量为 7.80、3.90 $\mu\text{g/mL}$ 时下降明显。

2.1.4 五加科参类皂苷 大补元气、扶正固本为五加科参类的主要功效,虽然参类皂苷组分众多,但药理作用不尽一致。①人参总皂苷(total saponins of *Panax ginseng*, TSPG):龙轩等^[15]观察辐射干预下

TSPG 对小鼠骨髓细胞的保护效应,结果显示 HSC 计数和集落生成单位(CFU)均有所提高,与空白组比较具有显著性差异,同时随着 TSPG 浓度递增, G₁ 期 HSC 比例呈下降趋势。②珠子参皂苷(saponins from *Panacis Majoris Rhizoma*):李道俊等^[16]通过环磷酸胺致骨髓抑制小鼠模型发现珠子参皂苷可抑制 γ 干扰素(INF- γ)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌,而干细胞因子(SCF)和 IL-3 则表现为促进,并可上调 BMSC 的 SDF-1、CXCR4 与转录因子 GATA-1、PU.1 mRNA 和蛋白的表达,进而使 HSC 显著增殖分化。③三七皂苷(*Panax notoginseng* saponins):三七皂苷是三七重要组分之一,郝菲等^[17]在研究三七皂苷对 apoE^{-/-}小鼠骨髓内皮祖细胞(EPCs)的影响时,发现在 EPCs 动员的背后与 SCF 和酪氨酸激酶生长因子受体阳性(c-kit⁺)的变化有关。SCF 对骨髓生态位及 HSC 的分化、增殖和归巢等细胞行为具有重要影响,而三七皂苷可上调 SCF mRNA 表达,从而改变 BMHN 内平衡环境,与 c-kit⁺ 组成共刺激因素对 HSC 形成强效作用。

2.1.5 其他中药有效成分与组分 ①小檗碱作为四氢异喹啉类生物碱,是存在于黄连、三颗针等中药中的活性成分,在抗炎、抗感染、调节血脂等方面作用显著,而其对 BMHN 内细胞迁移亦有影响。李琼静等^[18]研究发现小檗碱在 10 μ mol/L 浓度下能够显著促进 MSC 的迁移,上调磷酸化丝(苏)氨酸蛋白酶(p-AKT),并通过 AKT 抑制剂证明小檗碱通过 AKT 通路改善 MSC 迁移能力。②毛冬青甲素具有抗氧化、改善微循环等药理活性^[19],郑关毅等^[20]研究发现大鼠 MSC 的迁移能力的改善可能与毛冬青甲素上调 CXCR-4 表达并激活 Wnt/ β -catenin 通路相关。③芝麻酚可提高经 4 Gy ¹³⁷Cs γ 照射后小鼠骨髓粒单系集落与有核细胞生成能力,保护造血功能^[21]。④枸杞多糖可有效恢复 MSC 活性并减少其凋亡,增强 BMHN 间质的抗逆性^[22]。⑤红景天苷可对小鼠骨髓损伤模型产生影响,提高粒、红系祖细胞数量,上调 EPO、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)表达,改善 BMHN 细胞因子水平,促进骨髓造血^[23]。

2.2 中药复方

2.2.1 补肾填精类复方 肾为“先天之本,主骨生髓”,血为髓之所化,故当补肾填精。此类方主以熟地黄、山茱萸、黄芪、菟丝子、人参、龟板胶、枸杞、鹿角霜、补骨脂、肉苁蓉等组成。补肾复方冲

剂可使 BMHN 部分造血灶呈恢复趋势,调节再障小鼠 T 细胞亚群,与对照组比较,其 CD3⁺CD19⁻CD4⁻CD8⁺比例下降($P<0.05$),CD4⁺CD8⁻比例升高($P<0.05$)^[24]。补肾益髓生血法可降低环磷酸胺诱导再障大鼠模型 CD8 水平,减轻 BMHN 免疫损伤,外周血血红蛋白(HGB)、白细胞(WBC)、红细胞(RBC)计数与模型组相比显著升高^[25]。补肾填精方可刺激骨髓红系祖集落(CFU-E)及粒单系集落(CFU-GM)升高,改善造血能力^[26]。益髓生血颗粒浓度依赖性升高骨髓抑制小鼠混合集落(CFU-Mix)、巨核系集落(CFU-Meg)水平^[27]。左归丸是《景岳全书》之名方,具有“壮水之主而培补肾之元阴”的功效,李宇等^[28]观察到左归丸可上调转录激活因子 4(ATF4)、骨钙素(BGP)、骨形态形成蛋白(BMP)表达,进而诱导 MSC 骨性转化,为 BMHN 支架构建提供良好条件。苁蓉冲剂则在升高骨髓有核细胞方面体现出长期效应^[29]。在改善小鼠骨髓抑制方面生血丸与重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子比较无显著差异,显示出生血丸可成为化学药替代治疗的潜力^[30]。

2.2.2 益气生血类复方 “气旺则血生,阳生则阴长,益气以生血”是中医治病求本的重要体现,此类方主以黄芪、白术、人参、当归、生姜、大枣、甘草等组成。补中益气丸^[31]与泰山磐石散^[32]可有助于恢复骨髓抑制小鼠体内造血组织面积比例,使 HSC 脱离休眠期,提高小鼠骨髓增殖指数(PI)。而黄芪当归药对^[33]同样可增加小鼠骨髓造血组织面积,升高外周血 HGB、血小板(PLT),实验发现 1:1、1:2.5、1:5 的黄芪和当归比例效用最佳,可见黄芪、当归配伍的交互效应对 BMHN 的改善产生了积极影响。归脾汤^[34]是益气补血、健脾养心的经典方剂,其可增加小鼠较早期 HSC 的数量与功能,提高细胞增殖周期转化率。七叶灵颗粒^[35]可改善化疗后骨髓抑制并升高骨髓有核细胞数目。八珍汤^[36]为四君子汤与四物汤的合方,不仅可改善外周血象,而且可提高骨髓造血组织面积。王芳等^[37]应用 RT-PCR 技术研究黄芪散对 SD 大鼠 MSC 增殖分化影响时发现,碱性磷酸酶(ALP)、OPN、OCN 等成骨蛋白 mRNA 表达上调,这有益于 BMHN 支架的构建稳定。黄丽萍等^[38]在血虚模型小鼠研究中发现,多种补气生血复方不仅可提高骨髓造血细胞 CFU-GM、CFU-E、BFU-E 数量,并根据建立的多元回归方程 $F=-0.771+2.226 \text{ 人参}+1.351 \text{ 黄芪}+1.169 \text{ 西洋参}+1.082 \text{ 白芍}+0.706 \text{ 当归}+0.464 \text{ 熟地}$,

得出白芍-人参为提高骨髓造血功能的最佳药对组合。

2.2.3 活血养血类复方 血行不畅甚至瘀滞所致缺血缺氧, 阻碍了 BMHN 微环境的构建及干细胞的归巢。《灵枢·本藏》:“血和则经脉流行, 营复阴阳, 筋骨劲强, 关节清利矣”, 针对血瘀病机, 中医学有着“瘀血不去, 新血不生”的认识, 此类复方重用丹参、桃仁、红花、川芎等中药。活血化瘀类中药对干细胞微环境的研究显示^[39], 中药主要分别从抗凝、抗纤溶, 进而改善血黏度与血流动力方面促进血管新生, 并对局部微环境产生积极影响。此外, 活血化瘀类中药还可通过调控与平衡促生成与抑制细胞因子间相互作用, 加快干细胞增殖, 以达“去

瘀生新、恢复脉气”之效。补肾活血汤^[40]可促进大鼠 MSC 的体外迁移并上调 CXCR-4 蛋白的表达。补阳还五汤^[41]可使磷脂酰肌醇-3 羟基激酶 (PI3K) 和 p-Akt 表达上调, 推测其经由 PI3K/Akt 途径促进 MSC 细胞周期转化, 从而提高细胞增殖活性。卫荣等^[42]在补肾活血方对大鼠 MSC 向成骨细胞分化研究中, 可见细胞形态梭型趋向卵石样变, 体积增大并且排列呈簇状生长, 胞浆经 ALP 蓝染, 为成骨细胞典型特征, 表明了其对 BMHN 促成骨化的支架构建作用。

3 类促进骨髓造血中药复方的药物组成频次见图 1, 中药复方对骨髓造血生态位调控的靶点效应分析见图 2。

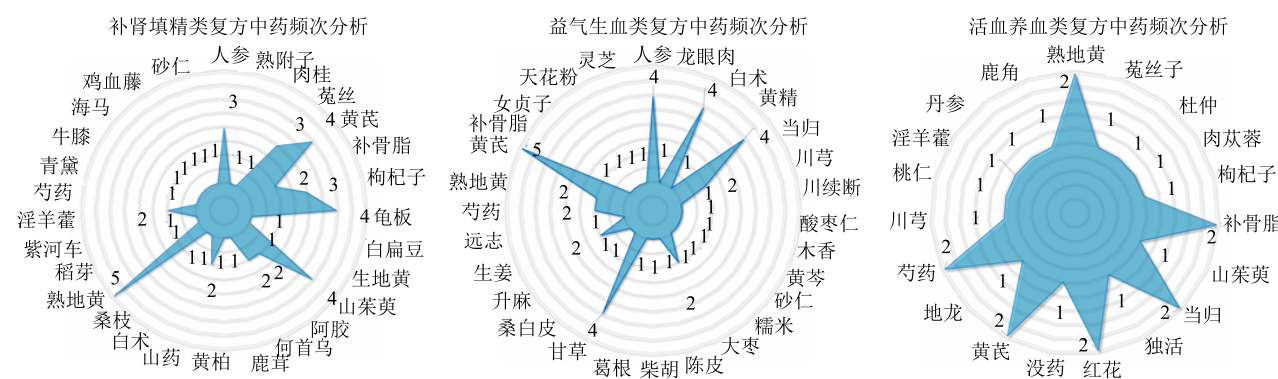


图 1 中药复方药物组成频次分析

Fig. 1 Frequency analysis of CMM formula ingredients

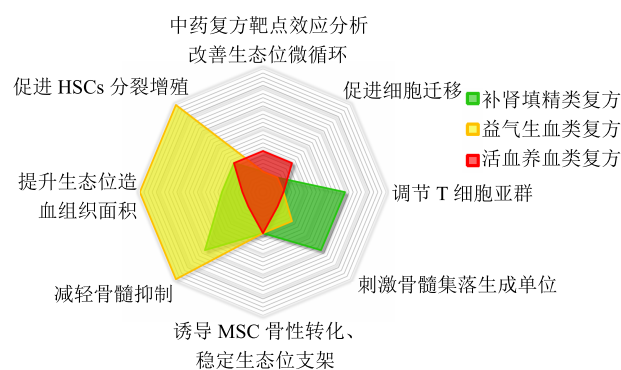


图 2 中药复方靶点效应分析

Fig. 2 Analysis for target effect of CMM formula

3 中医药对血液病疑难重症骨髓生态位的干预治疗

3.1 再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA)

AA 的病因多样复杂, 是以全血细胞减少为特点, 可伴有贫血、出血、感染为表现的骨髓造血功能衰竭性疾病, 临床诊治颇为棘手, 免疫调控异常被认为是

该病的主要病因之一。张爱萍等^[43]研究显示人参二醇组皂苷 (panaxadiol saponins, PDS) 可调节免疫, 并显著上调 AA 模型小鼠骨髓细胞胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 及其磷酸化蛋白水平, 促进造血功能恢复。补肾活髓通络颗粒^[44]在治疗非重型 AA 中, 可提高患者 BMSC 的成纤维细胞生长因子-6 (FGF-6) mRNA 表达水平, 并能改善患者主要症状积分及外周血象。另外, 免疫失调对 BMHN 的影响不容忽视, 非重型 AA 患者经补髓生血颗粒治疗后, T 细胞亚群 Th17 细胞比例降低, 并可下调其细胞因子 IL-23 p19、IL-23 mRNA 表达, 改善 BMHN 免疫异常状态^[45]。而在调节生态位 HSC 黏附异常方面, 该颗粒的应用使患者整合素 CD11b、胞间黏附分子-1 (ICAM-1)/CD54 及整合素 VLA 亚家族等黏附分子表达水平均有不同程度改善^[46], 而微生态的黏附功能恢复意味着将对 HSC 的归巢与造血带来积极影响。

3.2 白血病 (leukemia)

白血病是发病机制复杂、分型多样的血液系统

恶性肿瘤,其原始细胞大量恶性克隆,干扰骨髓正常造血,并可浸润至髓外组织,严重危害患者生命。尽管伊马替尼(imatinib)与中药砷剂的研制为诸如慢性粒细胞白血病(CML)与急性早幼粒细胞白血病(APL)等亚型的治疗带来了希望,但该类疾病目前仍为血液病诊疗的难题。除了基因损伤外,白血病干细胞(LCSs)黏附激活、微血管生成、细胞衍生因子CCL3、IL-6上调等BMHN异常亦是重要原因^[47]。参芪扶正注射液^[48]可改善急性白血病患者T细胞亚群比例与化疗后骨髓抑制。复方浙贝颗粒^[49]在多中心随机对照试验中,可显著缓解难治性急性白血病患者化疗后白细胞减少程度及骨髓抑制。针对白血病多重耐药机制与其BMHN的改变,中医药可通过下调膜转运蛋白表达、调控凋亡基因、降低肿瘤细胞修复功能等途径进行有效干预^[50]。

3.3 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)

MDS为起源于HSC的一组高度异质性髓系克隆性疾病,临床症见病态及无效造血、难治性全血细胞减少等,具有向急性髓细胞白血病的转化趋势,预后较差。MDS的致病机制与基因失稳、激酶活化以及BMHN环境改变如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IFN等造血细胞因子紊乱相关^[51-52]。胡晓莹等^[53]临床观察显示,低危/中危1型MDS患者应用复方参鹿颗粒后,与治疗前比较,HSC G₀/G₁细胞周期比例显著升高($P<0.05$),S期细胞显著降低($P<0.05$),而 β_2 -微球蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)水平亦有明显下降($P<0.05$),证明复方参鹿颗粒可促进HSC正常分化并抑制其异常克隆。益髓理血饮^[54-55]在改善MDS大鼠模型BMHN病态造血方面,CD34表达和原始细胞比例及TNF- α 水平均显著降低,此外亦可上调骨髓细胞Bcl-2抑凋亡蛋白表达而使Bax促凋亡蛋白下调,减轻正常骨髓细胞凋亡率,从而缓解病态造血症状。

4 结语与展望

从中药活性组分到中药复方,从单靶点到复合调节,均显示了血液病中医药治疗的独特优势。对于骨髓恶性增殖类血液肿瘤,生态位为恶性细胞的生存提供了信号转导、免疫逃逸、黏附与滋养的条件,因此针对造血生态位的调控极为重要,其有效干预恰似“釜底抽薪”。造血衰竭类疾病可调动生态位的潜能,改善位内环境为之根本,正如明代汪绮石所言:“专补肾水者,不如补肺以滋其源”,而造

血之源,唯骨髓生态位矣。

目前针对骨髓造血生态位的研究相对较少,并且还停留在分散靶点与单一通路的阶段,未来应着眼于该研究的系统整合。中医药则从宏观进行辨证施治,更有助于异常骨髓生态位的总体调控,即在不断明确中药有效成分和组分药效靶点的过程中,积极开发新型中药形式,同时又要保持中药复方的系统治疗,对血液病形成多元的药物共同作用,充分发挥中医药特色,为血液病的临床诊治不断注入新的活力。

参考文献

- [1] Noboru A, Shoichiro T, Frenette P S. Complexity of bone marrow hematopoietic stem cell niche [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(1): 45-54.
- [2] Simón M F, Tatyana V M, Francesca F, et al. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche [J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 829-834.
- [3] Gao, X Xu C L, Asada N, et al. The hematopoietic stem cell niche: From embryo to adult [J]. *Development*, 2018, 145(2): dev139691.
- [4] Pinho S, Frenette P S. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(5): 303-320.
- [5] 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附分子 1 水平的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(21): 3293-3298.
- [6] 宋小英. 当归多糖减轻骨髓基质细胞氧化应激延缓造血干/祖细胞衰老 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [7] 熊丽溶, 宋小英, 景鹏伟, 等. 当归多糖延缓 5-氟尿嘧啶所致人骨髓基质细胞衰老 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36(5): 1775-1782.
- [8] 张岩岩, 李 静, 贾道勇, 等. 当归多糖对衰老模型大鼠骨髓造血功能的影响及其机制 [J]. *解剖学报*, 2014, 45(6): 785-792.
- [9] 王 磊, 许小敏, 张艳辉, 等. 黄芪多糖对 X 线辐射所致骨髓间充质干细胞细胞核、染色体及 DNA 损伤的影响 [J]. *中国肿瘤*, 2018, 27(9): 708-714.
- [10] 王 磊, 卢志伟, 许小敏, 等. 黄芪多糖对 X 线辐射骨髓间充质干细胞向成骨方向分化的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(12): 47-51.
- [11] 李 秀, 初 杰, 李影迪, 等. 当归/黄芪多糖对腹腔注射环磷酸小鼠骨髓造血影响随机平行对照研究 [J]. *实用中医内科杂志*, 2017, 31(5): 52-58.
- [12] 卢晓南, 张 洁, 严小军, 等. 肿节风总黄酮对化疗所致血小板减少模型小鼠骨髓 SDF-1 和 CXCR-4 表达的

- 影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(4): 433-437.
- [13] 卢晓南, 张洁, 彭文虎, 等. 肿节风总黄酮对阿糖胞苷所致血小板减少动物模型骨髓基质细胞和巨核细胞的影响 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1): 32-35.
- [14] 卢晓南, 张洁, 伍庆华, 等. 肿节风总黄酮对体外骨髓基质细胞-巨核细胞共培养体系的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 72-76.
- [15] 龙轩, 官涛, 李春莉, 等. 人参总皂苷对放射所致骨髓造血细胞衰老的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(22): 2278-2282.
- [16] 李道俊, 李小妹, 石孟琼, 等. 珠子参皂苷诱导骨髓造血干细胞增殖分化的体外实验研究 [J]. 巴楚医学, 2018, 1(3): 20-27.
- [17] 郝菲, 刘雅, 李晓辉. 三七皂苷对 apoE^{-/-}小鼠骨髓微环境中干细胞因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 26-29.
- [18] 李琮静, 罗琪. 小檗碱通过激活 PI3K/AKT 通路促进大鼠骨髓间充质干细胞的体外迁移 [J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(29): 4620-4624.
- [19] 焦爱军, 王捷, 张宏亮. 中药毛冬青的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(2): 322-325.
- [20] 郑关毅, 李庆双, 张碧琴, 等. 毛冬青甲素促进骨髓间充质干细胞迁移的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(11): 1379-1383.
- [21] 路璐, 李德冠, 张俊伶, 等. 芝麻酚对 4 Gy ¹³⁷Cs γ 射线照射小鼠造血功能的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 26-28.
- [22] 李静静, 杨丽丽, 张金宏, 等. 枸杞多糖增强骨髓间充质干细胞体外抗逆境能力 [J]. 中药材, 2018, 41(5): 1197-1199.
- [23] 吴建良, 汪培欢, 王翔, 等. 红景天苷对环磷酸胺致骨髓损伤小鼠造血功能的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 371-374.
- [24] 陆泳, 赵琳. 补肾复方冲剂及其拆方对免疫介导再障小鼠骨髓造血和 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 四川中医, 2016, 34(9): 59-61.
- [25] 张丰丰, 赵宗江, 张新雪, 等. 补肾益髓生血法对苯与环磷酸胺诱导 AA 大鼠骨髓造血及免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2326-2330.
- [26] 郭春花, 单丽娟, 张冬红. 补肾填精方对再障模型小鼠骨髓造血干(祖)细胞 CFU-GM、CFU-E 的影响 [J]. 山西中医, 2011, 27(1): 41-43.
- [27] 邹阳, 孙玉雯, 方素萍, 等. 益髓生血颗粒对辐射损伤小鼠造血祖细胞增殖功能的影响 [J]. 中医杂志, 2013, 54(19): 1677-1680.
- [28] 李宇, 王伟, 尚德阳, 等. 左归丸含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞 ATF4、BGP、BMP 蛋白表达的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(1): 152-155.
- [29] 胡同平, 杨玉梅, 李得春, 等. 苁蓉冲剂对白细胞减低症模型小鼠造血功能的影响 [J]. 包头医学院学报, 2013, 29(1): 5-7.
- [30] 王光普, 荣子丹, 张晓乐, 等. 生血丸促进骨髓抑制小鼠造血功能的机制研究 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1162-1165.
- [31] 陈义萍. 补中益气丸对骨髓抑制小鼠造血调控的影响及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [32] 丁磊. 泰山磐石散对骨髓抑制小鼠造血调控的影响及机制探讨 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [33] 黄小平, 李菲, 陈凌波, 等. 黄芪和当归配伍对环磷酸胺所致骨髓造血功能抑制小鼠造血功能的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 121-128.
- [34] 殷丽娟, 刘立, 许瑞, 等. 归脾汤对苯中毒小鼠骨髓造血干细胞表型 Sca-1 和 CD34⁺、细胞分裂周期的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 255-258.
- [35] 郭毅峻, 金长娟, 沙慧芳. 七叶灵颗粒对骨髓抑制小鼠造血系统的影响 [J]. 医药导报, 2012, 31(12): 1547-1549.
- [36] 黄茜, 祝彼得, 石娅萍, 等. 八珍汤对骨髓损伤小鼠脾脏指数外周血象及骨髓造血组织面积影响的实验研究 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28(8): 1123-1125.
- [37] 王芳, 曾煦欣, 毛建文, 等. 黄芪散含药血清对大鼠骨髓间充质干细胞增殖和分化功能的影响 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1478-1482.
- [38] 黄丽萍, 周俊, 陈耀辉, 等. 补气生血系列药对含药血清对血虚小鼠骨髓造血功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10): 2245-2248.
- [39] 张金生, 张宝霞, 朱慧芳, 等. 干细胞、微环境与活血化瘀 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(23): 3484-3490.
- [40] 熊云谱, 王斌, 刘亚梅, 等. 补肾活血汤含药血清对骨髓间充质干细胞迁移及 CXCR4 表达的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(1): 76-81.
- [41] 黄勇, 魏立姣, 王小娥, 等. 补阳还五汤含药血清对骨髓间充质干细胞增殖及细胞周期的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 150-154.
- [42] 卫荣, 魏琴, 孟庆才. 补肾活血方诱导大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(8): 1807-1810.
- [43] 张爱萍, 高瑞兰, 尹利明, 等. 人参二醇组皂苷对再生障碍性贫血小鼠造血组织 MAPK/ERK 信号通路的诱导作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(4): 686-692.
- [44] 于丽娜, 王树庆. 补肾活髓通络颗粒对非重型再生障碍性贫血患者骨髓基质细胞 FGF-6 mRNA 表达的影响 [J]. 山东医药, 2013, 53(25): 38-40.
- [45] 孙凤, 雍彦礼, 王金环, 等. 补髓生血颗粒治疗慢性再生障碍性贫血的疗效及对 Th17 细胞和 IL-23 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 885-887.

- [46] 王金环, 于海艳, 吕 杨, 等. 基于补髓生血颗粒对细胞黏附分子影响的再生障碍性贫血发病机制 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(12): 3070-3072.
- [47] 刘姚姚, 杨福军, 刘 超, 等. 骨髓微环境调控白血病干细胞的研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3520-3523.
- [48] 柴红宇. 参芪扶正注射液对急性淋巴细胞白血病患者骨髓造血功能和免疫功能的影响 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(10): 1356-1358.
- [49] 李冬云, 于婷婷, 白 桦, 等. 复方浙贝颗粒减轻难治性白血病化疗后骨髓抑制的临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3155-3157.
- [50] 施叶叶, 马程遥, 苗筠杰, 等. 中药多靶点逆转白血病多药耐药机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1230-1235.
- [51] Bejar R, Levine R, Ebert B L. Unraveling the molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(5): 504-515.
- [52] Kastrinaki M C, Pontikoglou C, Klaus M, *et al*. Biologic characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells in myelodysplastic syndromes [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2011, 6(2): 122-130.
- [53] 胡晓莹, 邱仲川, 黄中迪, 等. 复方参鹿颗粒对低危/中危-1 型骨髓增生异常综合征患者骨髓造血细胞周期及预后影响的临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 86-89.
- [54] 黄玉静, 熊德上, 徐西华, 等. 益髓理血饮对二甲基苯蒽诱导骨髓增生异常综合征模型大鼠骨髓病态造血的影响及机制 [J]. 中药材, 2016, 39(3): 619-624.
- [55] 黄玉静, 熊德上, 徐西华, 等. 益髓理血饮减少二甲基苯蒽诱导的骨髓增生异常综合征大鼠骨髓细胞凋亡 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2017, 42(1): 26-34.