

五子衍宗丸对化疗引起的骨髓抑制模型造血干细胞向巨核系细胞分化的影响

李文畅, 张桂贤, 史鹏程, 王璐瑶, 李锡晶, 沈洪昇, 蔡隽, 高瑞芳, 袁玲, 程鹏, 赵秀梅*

天津市医药科学研究所, 天津 300020

摘要: **目的** 研究五子衍宗丸对环磷酰胺造成的骨髓抑制小鼠的骨髓造血干细胞向巨核系分化的影响。**方法** 通过对 C57BL/6J 小鼠 ip 环磷酰胺构建化疗引起的骨髓抑制模型。根据随机数字表法将小鼠分为对照组、模型组及五子衍宗丸 4、8、16 g/kg 组, 每组 10 只。于首次注射环磷酰胺后即开始进行药物干预, 对照组 ig 生理盐水; 五子衍宗丸组分别 ig 4、8、16 g/kg 五子衍宗丸溶液, 持续给药 3 周。实验第 1、7、14、21 天称体质量, 眼眶取血, 并吸取 20 μ L 溶于血细胞检测仪用稀释液, 全自动血细胞分析仪检测血细胞计数。股骨苏木精-伊红(HE)染色观察巨核细胞形态及数量, 流式细胞法检测骨髓造血干、祖细胞数, 并分选巨核细胞, 测定巨核细胞多倍体情况。**结果** 五子衍宗丸能够明显提升化疗骨髓抑制小鼠的外周血小板数, 剂量下相关性促进造血干细胞向巨核系逐步分化, 促进巨核细胞多倍体形成 ($P < 0.05$)。**结论** 五子衍宗丸可一定程度恢复环磷酰胺造成的骨髓巨核系损伤, 促进骨髓造血系统向巨核系分化, 提高内源性血小板的产生。

关键词: 五子衍宗丸; 环磷酰胺; 骨髓抑制; 巨核细胞; 血小板

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-2938-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.005

Effect of Wuzi Yanzong Pills on differentiation of hematopoietic stem cells to megakaryotic lineage cells in a chemotherapy-induced myelosuppression model

LI Wen-chang, ZHANG Gui-xian, SHI Peng-cheng, WANG Lu-yao, LI Xi-jing, SHEN Hong-sheng, CAI Jun, GAO Rui-fang, YUAN Ling, CHENG Peng, ZHAO Xiu-mei

Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Tianjin 300020, China

Abstract: Objective To study the effect of Wuzi Yanzong Pills on the differentiation of bone marrow hematopoietic stem cells to megakaryotic lineage in mice with myelosuppression caused by cyclophosphamide. **Methods** A model of chemotherapy-induced myelosuppression was constructed by intraperitoneal injection of cyclophosphamide into C57BL/6J mice. According to random number table method, the mice were divided into control group, model group, and Wuzi Yanzong Pills 4, 8, 16 g/kg groups, with 10 mice in each group. Drug intervention was started after the first injection of cyclophosphamide, and the control group was given normal saline intragastrically. Wuzi Yanzong Pills group was given 4, 8, 16 g/kg Wuzi Yanzong Pills solution intragastrically, and continued for 3 weeks. On day 1, 7, 14 and 21 of the experiment, body mass was measured, orbital blood was taken, and 20 μ L was absorbed into diluent solution dissolved in blood cell detector, and blood cell count was detected by automatic blood cell analyzer. HE staining of femur was used to observe the morphology and quantity of megakaryocytes. Hematopoietic stem and progenitor cell count of bone marrow were detected by flow cytometry, and megakaryocytes were sorted to determine the polyploidy of megakaryocytes. **Results** Wuzi Yanzong Pills can significantly increase the number of peripheral blood plates in myelosuppressed mice, promote the gradual differentiation of hematopoietic stem cells into megakaryocytes and promote the polyploid formation of megakaryocytes under dose correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** Wuzi Yanzong Pills can restore the bone marrow megakaryotic lineage damage caused by cyclophosphamide to some extent, promote the differentiation of the bone marrow hematopoietic system toward the megakaryotic lineage, and increase the production of endogenous platelets.

Key words: Wuzi Yanzong Pills; cyclophosphamide; myelosuppression; megakaryocytes; platelets

收稿日期: 2023-09-22

基金项目: 天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题 (2021071, 2021072)

作者简介: 李文畅, 助理研究员, 硕士, 主要药理学研究。E-mail: lanyu_ziqi@163.com

*通信作者: 赵秀梅 E-mail: zxmmlg@163.com

放化疗引起的血小板减少症是化疗骨髓抑制的一种,也是肿瘤治疗中致命不良反应之一,我国实体瘤放化疗引起的血小板减少症发生率为10%~36%,严重影响治疗效果,甚至危及患者的生命^[1]。然而临床现有治疗方案较少,不良反应多,且不能增加内源性血小板的产生,无法从根本上改善放化疗引起的血小板减少症,影响后续的肿瘤治疗。中医学认为,化疗引起的损伤乃脾失健运,肝肾不足,气血生化乏源所致,应以健脾益肾,养肝补血为主^[2]。且“肾在体合骨,生髓”,中药补肾名方五子衍宗丸来源于《摄生众妙方》,由枸杞子、菟丝子、覆盆子、五味子、车前子配伍而成。有“古今种子第一方”之称,能够填精补髓,疏利肾气。血小板的生成来源于骨髓造血系统中巨核系的发育,本研究发现五子衍宗丸能够提高环磷酰胺造成的骨髓抑制小鼠的外周血小板数,且呈现剂量相关性,故进一步研究该方对长期化疗造成的骨髓抑制小鼠的造血系统中巨核系的作用,探索能够从内源性改善放化疗引起的血小板减少症的方法很有必要。本研究首先构建长期化疗骨髓抑制小鼠模型,在此基础上通过给予不同剂量五子衍宗丸,检测小鼠体质量和血细胞计数、病理学检测、骨髓造血干祖细胞分化以及巨核细胞多倍体情况,评价五子衍宗丸对放化疗引起的血小板减少症的缓解作用和机制,以期临床从内源性改善放化疗引起的血小板减少症提供新的有效治疗方案。

1 材料

1.1 药物与试剂

五子衍宗丸(北京同仁堂股份有限公司,批号22035279,规格10 g/100粒);注射用环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号16070925,规格0.2 g)。

流式细胞仪检测使用相关抗体:Ter119(BioLegend,货号116223)、Gr-1(Invitrogen,货号25-5931-82)、CD11b(Invitrogen,货号25-0112-81)、B220(Invitrogen,货号25-0452-81)、CD3e(Invitrogen,货号25-0031-82)、CD4(Invitrogen,货号25-0041-82)、CD8a(Invitrogen,货号25-0081-81),以上7种组合为Lineage-PE-Cy7抗体。c-Kit-APK(Invitrogen,货号17-1171-83)、Sca-1-PC5.5(Invitrogen,货号45-5921-82)、CD34-FITC(Invitrogen,货号11-0341-82)、Flt3-PE-Txred(Invitrogen,货号25-5921-82)以上骨髓分化检测抗

体。CD41-FITC(BD,货号561849)、CD42d-PerCP-Cy5.5(BioLegend,货号148508)、PI(Beyotime,货号110421220705)。

1.2 实验动物

50只8~10周龄雄性C57BL/6J小鼠,SPF级,体质量20~22 g,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证编号110322221102112053,许可证号SCXK(京)2019-0008。动物实验伦理批准单位为天津市医药科学研究所,审批号KTSB-202104。所有动物均在无病原菌动物房清洁级适应性饲养1周,温度控制在 $(22\pm 2)^{\circ}\text{C}$,相对湿度40%~60%,自然光照,通风良好,动物自由饮食、进水及活动。

1.3 实验仪器

MEK-7222K全自动血细胞分析仪(NIHON KOHDEN 日本光电工业株式会社)、ASP200S自动真空组织脱水机(德国Leica公司)、Leica EG1150H自动生物组织包埋机(德国Leica公司)、Leica RM2255切片机(德国Leica公司)、Nikon Ci-L显微镜(日本Nikon 尼康株式会社)、Centrifuge 5424R高速冷冻离心机(eppendorf)、FACS Aria III流式细胞仪(美国BD公司)。

2 方法

2.1 放化疗引起的血小板减少症模型制备

用灭菌的双蒸水溶解配制环磷酰胺,现配现用。根据小鼠体质量计算ip给药;注射剂量分别为第1~3天100 mg/kg;之后每隔2 d ip 80 mg/kg;每次注射结束后,注意保暖,密切观察动物反应,实时调整。

2.2 实验分组与给药

小鼠按平均体质量根据随机数字表法随机分为对照组、模型组及五子衍宗丸4、8、16 g/kg组,每组10只。于首次注射环磷酰胺后即开始进行药物干预,对照组用生理盐水ig;五子衍宗丸组分别ig 4、8、16 g/kg五子衍宗丸溶液^[3-4];各组小鼠ig体积为0.4 mL/20 g,持续给药3周。小鼠在实验期间自由进食和饮水,根据体质量适时调整给药量。

2.3 体质量、血细胞计数

实验第1、7、14、21天称体质量,眼眶取血,并吸取20 μL 溶于血细胞检测仪用稀释液,全自动血细胞分析仪检测血细胞计数。

2.4 骨髓苏木精-伊红(HE)染色

脱颈处死后,各组小鼠随机取5只,取单只股骨。送检组织经甲酸脱钙后取材,然后经ASP200S

自动真空组织脱水机脱水浸蜡, LeicaEG1150H 自动生物组织包埋机包埋, LeicaRM2255 切片机制片, 进行 HE 染色及免疫组化染色。NikonCi-L 显微镜观察, NIS-BRML 图像分析系统采图。

2.5 骨髓细胞分离

各组其余小鼠取髌骨、股骨、胫骨, 预冷 2 mL Hank's 液分次冲洗髓腔至颜色发白, 将获得骨髓细胞收集至 EP 管中。以 3 000 r/min 离心 10 min, 弃上清, 收集骨髓细胞。PBS 离心清洗 2 次, 用 500 μ L PBS 重悬细胞, 进行细胞计数。

2.6 骨髓干祖细胞分化检测

取 2.5 项下获得的部分骨髓细胞, 加入 Lineage-PE-Cy7、c-Kit-APK、Sca-1-PC5.5、CD34-FITC、Flt3-PE-Txred、CD16/32-PE, 5 μ L/ 10^6 个细胞, 避光孵育 30 min 后, 洗去抗体。流式细胞仪检测, Flowjo V10 软件进行数据分析。

2.7 骨髓巨核细胞分离

取 2.5 项下获得的剩余骨髓细胞, 加入 CD41-FITC 与 CD42d-PerCP-Cy5.5, 5 μ L/ 10^6 个细胞, 避

光孵育 30 min 后, 洗去抗体。流式细胞仪检测, 并收集巨核细胞, Flowjo V10 软件进行数据分析。

2.8 巨核细胞多倍体检测

将部分 2.7 项下获得的巨核细胞, 加入 PI, 5 μ L/ 10^6 个细胞, 避光孵育 30 min 后, 洗去抗体。流式细胞仪检测, Flowjo V10 软件进行数据分析。

2.9 统计分析

采用 SPSS 17.0 统计分析软件。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间的比较采用 t 检验, 多组间的比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 体质量、血小板计数

对照组小鼠营养状况良好, 皮毛密集有光泽, 大小便正常, 体质量自然增加。与对照组比较, 模型组小鼠一般情况较差, 皮毛蓬乱无华, 轻度掉毛, 体质量明显减轻, PLT 水平明显降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 五子衍宗丸各剂量组一般情况较好, 精神稍佳掉毛较少, 体质量与 PLT 均有不同程度提高 ($P < 0.05$), 见表 1、2。

表 1 小鼠体质量 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Table 1 Body weight of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g			
		0 d	7 d	14 d	21 d
对照	—	21.40 $\pm$ 1.15	22.10 $\pm$ 1.33	22.75 $\pm$ 1.27	23.00 $\pm$ 1.81
模型	—	22.10 $\pm$ 1.96	20.40 $\pm$ 1.20*	20.85 $\pm$ 1.80*	20.95 $\pm$ 1.71*
五子衍宗丸	4	21.30 $\pm$ 0.75	20.85 $\pm$ 0.82	21.00 $\pm$ 0.97	21.45 $\pm$ 1.07
	8	21.05 $\pm$ 0.96	20.55 $\pm$ 0.83	21.00 $\pm$ 1.08	21.55 $\pm$ 1.01
	16	21.00 $\pm$ 1.53	20.35 $\pm$ 1.68	21.40 $\pm$ 1.63	22.25 $\pm$ 1.40 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

表 2 小鼠血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Table 2 Platelet count of mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	PLT/($\times 10^9$ /L)			
		0 d	7 d	14 d	21 d
对照	—	397.30 $\pm$ 27.93	428.80 $\pm$ 36.94	555.70 $\pm$ 103.98	634.20 $\pm$ 64.74
模型	—	399.40 $\pm$ 24.50	350.90 $\pm$ 55.97*	346.20 $\pm$ 34.05*	499.80 $\pm$ 58.69*
五子衍宗丸	4	400.80 $\pm$ 39.06	400.50 $\pm$ 27.65 [#]	456.40 $\pm$ 49.49 [#]	518.00 $\pm$ 107.09
	8	395.50 $\pm$ 28.30	440.44 $\pm$ 46.38 [#]	477.70 $\pm$ 48.79 [#]	538.10 $\pm$ 75.07
	16	399.00 $\pm$ 38.63	461.20 $\pm$ 59.30 [#]	488.70 $\pm$ 56.44 [#]	593.50 $\pm$ 96.30 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

3.2 骨髓 HE 染色结果

如图 1 中所示, 对照组骨髓中各系细胞存在, 未见异常。模型组骨髓中各系细胞均见减少, 以

PLT 较为明显。五子衍宗丸各剂量组中 PLT 数量均有不同程度恢复, 五子衍宗丸 16 g/kg 组效果较为明显。

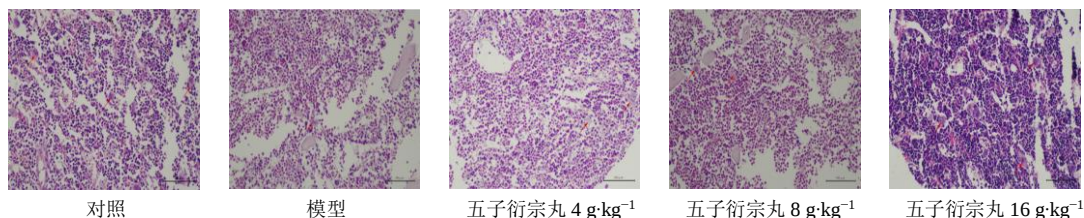


图 1 各组小鼠股骨骨髓 HE 染色 (×20)

Fig. 1 HE staining of femoral bone marrow of mice in each group (×20)

3.3 骨髓干祖细胞分化结果

与对照组比较, 模型组巨核-红祖细胞 (MEP)、巨核细胞 (MK) 细胞含量显著降低 ($P < 0.05$); 五子衍宗丸各剂量组 MEP、MK 细胞呈浓度相关性增加, 尤以五子衍宗丸 16 g/kg 组最为显著 ($P < 0.05$), 见图 2。

3.4 巨核细胞多倍体检测结果

通过 PI 染色和流式细胞仪检测评估巨核细胞 DNA 倍体, 结果表明模型组多倍体明显低于对照组 ($P < 0.05$); 而五子衍宗丸各剂量组可有效诱导 DNA 多倍体数量增加, 五子衍宗丸 16 g/kg 组尤为明显, ($P < 0.05$), 见图 3。

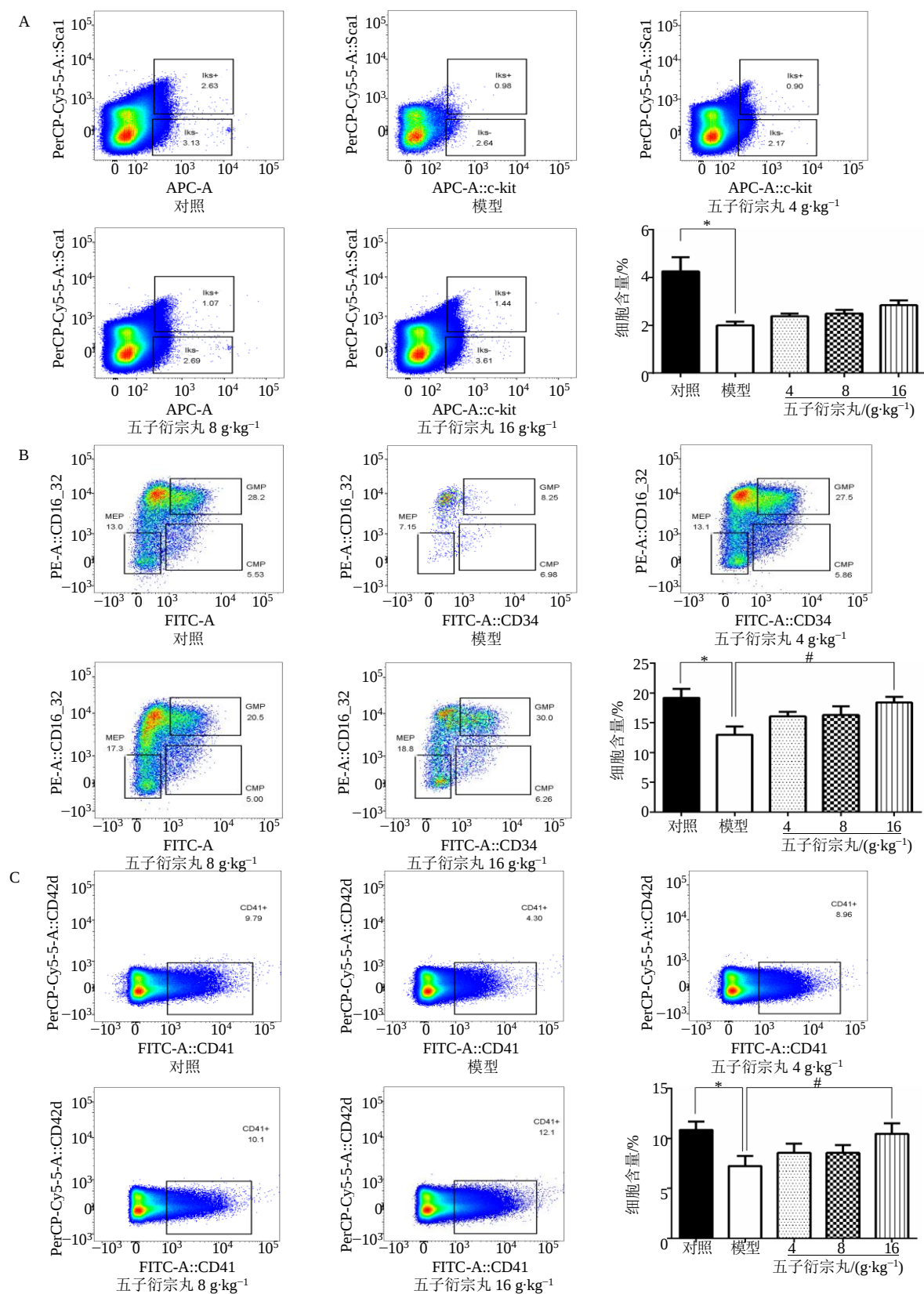
4 讨论

化疗作为恶性肿瘤的主要治疗手段, 其并发症仍尤为严重且尚无有效的解决办法。化疗引起的骨髓抑制是化疗药物在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 无差别的对人体增殖活跃的细胞产生杀伤作用, 其中以骨髓造血细胞最为严重^[5]。部分患者在急性骨髓抑制后发展为潜在骨髓抑制。骨髓抑制一般包括红系 (RBC、HGB)、白系 (WBC、Neu) 和巨核系 (PLT)^[6]。其中巨核系的抑制即放化疗引起的血小板减少症一旦发生很难恢复, 延误治疗甚至引起死亡。目前对放化疗引起的血小板减少症的干预方案尚无标准化指南。临床使用外源血小板输入治疗严重的放化疗引起的血小板减少症, 并使用重组血小板生成素 (rhTPO)、重组人白介素-11 (rhIL-11) 等, 然而这些治疗方案价格昂贵、不良反应多, 容易诱导自身抗体而输入无效^[7]。这些方法并不能提高内源性血小板的产生, 无法从根本上改善放化疗引起的血小板减少症。

环磷酰胺是一种广泛应用的化疗药物, 通过干扰活细胞内 DNA 的合成来发挥抗肿瘤作用。目前

关于骨髓抑制小鼠模型的建立尚无标准化指标, 根据《中国药理实验方法学》高剂量环磷酰胺构建急性化疗骨髓损伤模型, 但其骨髓抑制时间较短, 本实验组发现在连续 3 d 给予高剂量环磷酰胺后, 小鼠外周血小板在第 10 天左右出现了反馈性增多, 难以实现临床上长期化疗造成的潜在骨髓抑制, 限制了潜在骨髓抑制药物的进一步研究。因此, 参考文献报道^[2,8], 本研究通过观察环磷酰胺不同剂量和不同给药时间点对小鼠骨髓的毒性作用, 检测生存率、体质量、外周血细胞、骨髓形态等影响, 评价环磷酰胺诱发骨髓抑制的程度。实验组人员先后进行了多次建模探索, 发现在起始连续 3 d 的较高剂量环磷酰胺后, 不断间隔的给予低剂量环磷酰胺刺激, 可以得到明显且持久的放化疗引起的血小板减少症动物模型, 在较好地模拟潜在骨髓抑制模型的同时, 降低了连续环磷酰胺给药的动物死亡率, 构建了持续时间较长并且相对稳定的骨髓抑制小鼠模型。

中医学认为, 化疗引起的损伤应以正气亏虚, 脏腑功能失调为基本病因, 尤其对实验室检查有血小板减少症状的患者, 更应以健脾益肾, 养肝补血为主, 可明显地改善骨髓抑制, 降低不良反应, 增强患者免疫力, 提高生活质量^[2]。从中医理论讲, 肾在体合骨, 生髓。《六节脏象论》指出“肾者主蛰, 封藏之本, 精之处也, 其华在发, 其充在骨”, 说明肾有促使骨髓生长的功能。另外, 《素问·阴阳应象大论》讲“肾生骨髓”, 《素问·痿论》说“肾主身之骨髓”, 肾精充足, 骨髓生化有源。中药补肾方剂五子衍宗丸是著名的补肾良方。君药菟丝子和枸杞子阴阳双补, 一则归肝肾脾经, 补肾益精养肝明目, 一则入肝肾经, 滋补肝肾填精补血。权学莲等^[9]认为, 菟丝子能够缓解髓亏不能养精化血所致的小血



A-髓系祖细胞 B-巨核-红祖细胞 (MEP) C-巨核细胞 (MK) 与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

A-myeloid progenitor cell B-megakaryotic-erythroid progenitor cell (MEP) C-megakaryocyte (MK) * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

图 2 骨髓干祖细胞分化

Fig. 2 Bone marrow stem progenitor cell differentiation

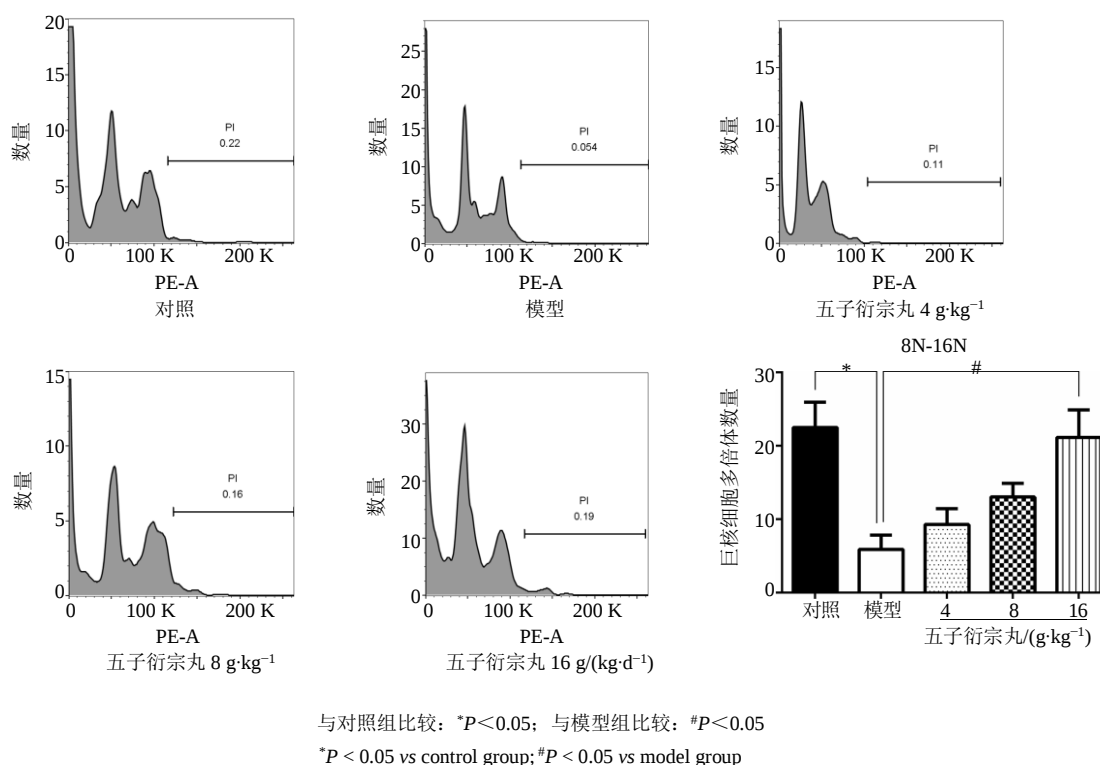


图 3 巨核细胞多倍体

Fig. 3 Megakaryocyte polyploidy

板减少。而枸杞多糖可刺激产生 G-CSF 而提升骨髓抑制小鼠 PLT 数量^[10]。臣药五味子补肝肾之阴，覆盆子益肾养肝，起收敛固肾的功效。其中，五味子提取物可有效降低环磷酰胺毒性代谢产物的生成量，减缓化疗所致的不良反应^[11-12]。车前子为佐使药，涩中兼通补而不滞。研究显示，五子衍宗丸能够减轻环磷酰胺对 H22 荷瘤小鼠化疗的不良反应，且有明显的升白作用^[13]，在生殖系统研究中也提示了其能够与烷化剂类化疗药的损伤机制有拮抗作用^[14]。也有研究指出，五子衍宗丸对原发性血小板减少性紫癜具有一定疗效^[15]。与既往研究一致，本研究通过在给予环磷酰胺造模的期间给予五子衍宗丸，观察到骨髓细胞在受到化疗杀伤的同时，能够受到五子衍宗丸的保护，减轻环磷酰胺造成的骨髓抑制。

实验组在发现五子衍宗丸对化疗小鼠外周血小板计数有恢复作用基础上，从骨髓造血来源进行了进一步探索。PLT 是来自于骨髓巨核细胞 (MKs) 产生的小型无核细胞。向上追溯，造血干细胞产生早期髓系祖细胞 (CMP)，后者可以分化克隆为多系集落形成单位 (CFU-GEMM)，其中巨核-红祖细胞 (MEP) 是红系和巨核系的共同祖细胞。在 MKs

成熟中发生着一种称为内有丝分裂的过程，它们的细胞质扩大，基因组 DNA 扩增数倍甚至 256N^[16]，细胞增大之后是前血小板 (PPTs) 形成，血小板选择性地 PPTs 顶端形成，产生循环血小板^[17-18]。本研究通过五子衍宗丸对骨髓抑制小鼠模型的 CMP、MEP、MK 细胞计数，发现模型小鼠 CMP、MEP、MK 细胞数目较对照组明显降低，而五子衍宗丸作用后，MEP、MK 细胞呈浓度相关性增加，尤以五子衍宗丸 16 g/kg 组效果明显 ($P < 0.05$)，CMP 虽未呈现统计学差异但仍有一定程度的提升。本研究分析认为五子衍宗丸能够诱导造血上游过程分化向巨核系。

现有临床治疗放化疗引起的血小板减少症的药物，大多属于快速提升 PLT 的应急性药物，对 HPCs 耗竭，HSCs 更新不及的慢性骨髓抑制效果较弱，并且它们的作用位点大多集中于分化下游阶段，而五子衍宗丸的促分化效果在一定程度上弥补了临床用药的空缺。其次，五子衍宗丸作为经典方剂沿用千年，具有较高的安全性和市场价值。另外，PLT 生命周期为 7~10 d，而同期使用五子衍宗丸，可最大程度避免 PLT 发育空窗期的发生，降低放化疗引起的血小板减少症的发生率，减轻患者痛苦，

保证化疗周期的连贯性。

随后本研究又检测了巨核细胞 DNA 多倍体情况,发现模型组的多倍体巨核细胞明显少于对照组,而五子衍宗丸可有效诱导 DNA 多倍体巨核细胞的增多。核内有丝分裂所致的 MK 高度多倍体对生成足量 PLT 非常关键^[19],五子衍宗丸能够增加 8N-16N 的巨核细胞多倍体,有助于促进外周 PLT 的增加。而对在多倍体形成过程中 MK 合成大量的细胞骨架蛋白、血小板特异性颗粒和内陷膜系统的影响尚待进一步研究。

综上所述,给予五子衍宗丸能够一定程度的恢复环磷酸胺造成的骨髓巨核系损伤,促进内源性血小板的产生,可从根本上改善放化疗引起的血小板减少症的情况,为临床缓解放化疗引起的血小板减少症提供了新的可行方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 乌雅罕,李全福,陈凤,等. 药物预防化疗所致血小板减少症研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(17): 3138-3143.
- [2] 吕欣妮,杨汪银,钱丽君,等. 中医药治疗化疗后骨髓抑制研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(11): 55-58.
- [3] 王洁,阮铭,庄澄宇,等. 加味五子衍宗丸基于视黄素 X 受体表达防治 ApoE^{-/-}小鼠骨质疏松的作用机制研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2022, 36(6): 70-75.
- [4] 杭薇,樊慧杰,李艳荣,等. 五子衍宗丸对帕金森病小鼠脑组织中神经营养因子及凋亡相关基因表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(2): 168-174.
- [5] 刘德承. 抗肿瘤药物致骨髓抑制情况分析 [J]. 临床合理用药, 2023, 16(16): 158-161.
- [6] 张江涛,谢欣序,崔亚茹,等. 中药多糖治疗化疗性骨髓抑制的药理作用研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊: 1-18. [2023-12-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230904.1508.002.html>.
- [7] Kuter D J, Begley C G. Recombinant human thrombopoietin: Basic biology and evaluation of clinical studies [J]. *Blood*, 2002, 100(10): 3457-3469.
- [8] 李亚玲,楚薇,李俊杰,等. 阿糖胞苷诱发 C57BL/6 小鼠骨髓抑制的模型建立及其机制研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(5): 1376-1383.
- [9] 权学莲,刘春霞,曹翠芳,等. 大菟丝子饮加减联合糖皮质激素治疗免疫性血小板减少性紫癜临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(20): 56-59.
- [10] Gong H, Shen P, Jin L, et al. Therapeutic effects of Lycium barbarum polysaccharide (LBP) on irradiation or chemotherapy-induced myelosuppressive mice [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2005, 20(2): 155-162.
- [11] Balmer M, Schürch C M, Saito Y, et al. Microbiota-derived compounds drive steady-state granulopoiesis via MyD88/TICAM signaling [J]. *J Immunol*, 2014, 193(10): 5273-5283.
- [12] Kim D S, Irfan M, Sung Y Y, et al. *Schisandra chinensis* and *Morus alba* synergistically inhibit *in vivo* thrombus formation and platelet aggregation by impairing the glycoprotein VI pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 7839658.
- [13] 王洪武,李守超,王光勇,等. 五子衍宗方对 H22 荷瘤小鼠环磷酸胺化疗的减毒作用 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2211-2214.
- [14] 马娜,赵海霞,陈茜,等. 基于 P53/P21 和碱基切除修复通路的五子衍宗方对自然衰老大鼠睾丸 DNA 损伤的保护作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1379-1384.
- [15] 黄峰,吴德玲,李莉,等. 五子衍宗丸的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(5): 89-92.
- [16] Zhang Q, Dong T, Li P, et al. Noninvasive low-level laser therapy for thrombocytopenia [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(349): 349ra101.
- [17] Patel S R, Hartwig J H, Italiano Jr J E. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3348-3354.
- [18] Ajanel A, Campbell R A, Denorme F. Platelet mitochondria: The mighty few [J]. *Curr Opin Hematol*, 2023, 30(5): 167-174.
- [19] Vainchenker W, Raslova H. Megakaryocyte polyploidization: Role in platelet production [J]. *Platelets*, 2020, 31(6): 707-716.

[责任编辑 高源]