

## 穿龙薯蓣皂苷防治再生障碍性贫血的药理作用研究进展

王杰<sup>1</sup>, 杨玉堂<sup>2\*</sup>, 王晓旭<sup>3</sup>, 李丽<sup>1</sup>

1. 山东第一医科大学附属省立医院 临床医学检验部, 山东 济南 250021

2. 山东第一医科大学附属省立医院 儿科, 山东 济南 250021

3. 山东第一医科大学附属省立医院 病理科, 山东 济南 250021

**摘要:** 再生障碍性贫血是一种以全血细胞减少、骨髓衰竭为特征的血液免疫功能障碍, 其中免疫抑制疗法是最常用的治疗方案。穿龙薯蓣皂苷的结构类似于类固醇激素, 具有多种药理作用, 可通过增强骨髓增生活性、调节免疫平衡、抑制骨髓细胞凋亡、阻止骨髓细胞成脂化、促进血管新生、降低炎症反应以促进骨髓造血功能恢复, 提高有核细胞数量, 恢复血象指标水平。总结了穿龙薯蓣皂苷防治再生障碍性贫血的药理作用研究进展, 为穿龙薯蓣皂苷的临床应用提供支持。

**关键词:** 穿龙薯蓣皂苷; 再生障碍性贫血; 骨髓增生; 免疫平衡; 细胞凋亡; 成脂化; 血管新生; 炎症反应

**中图分类号:** R977      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2724-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.046

## Research progress on pharmacological action of *Dioscorea nipponica* saponins in preventing and treating aplastic anemia

WANG Jie<sup>1</sup>, YANG Yutang<sup>2</sup>, WANG Xiaoxu<sup>3</sup>, LI Li<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory Medicine, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

2. Department of Pediatrics, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

3. Department of Pathology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

**Abstract:** Aplastic anemia is a blood immune dysfunction characterized by a decrease in whole blood cells and bone marrow failure, and immunosuppressive therapy is the most commonly used treatment method. *Dioscorea nipponica* saponins has a structure similar to steroid hormones and has multiple pharmacological effects. *Dioscorea nipponica* saponins can enhance bone marrow proliferation activity, regulate immune balance, inhibit bone marrow cell apoptosis, prevent bone marrow cell lipidation, promote angiogenesis, reduce inflammatory response to promote bone marrow hematopoietic function recovery, increase the number of nuclear cells, and restore blood count indicators. This article summarizes the pharmacological research progress of *Dioscorea nipponica* saponins in preventing and treating aplastic anemia, providing support for the clinical application of *Dioscorea nipponica* saponins.

**Key words:** *Dioscorea nipponica* saponins; aplastic anemia; bone marrow proliferation; immune balance; cell apoptosis; lipidation; angiogenesis; inflammatory response

再生障碍性贫血是一种以全血细胞减少、骨髓衰竭为特征的血液免疫功能障碍, 严重患者容易因缺乏中性粒细胞或血小板而发生危及生命的感染或出血, 治疗效果较差<sup>[1]</sup>。目前临床治疗再生障碍性贫血的主要手段包括造血干细胞移植、免疫抑制疗法、其他替代疗法等, 其中免疫抑制疗法是最常用的治疗方案, 但受到不良反应和年龄的限制, 无

法保持长期有效的治疗效果<sup>[2]</sup>。因此再生障碍性贫血作为严重的血液系统疾病, 迫切需要新的、更有效的治疗方法。穿龙薯蓣皂苷的结构类似于类固醇激素, 具有调血脂、抗氧化、抗炎、抗肿瘤、免疫调节、促进骨细胞增殖等多种药理作用, 临床可用于心脑血管、恶性肿瘤、风湿等多种疾病的治疗<sup>[3]</sup>。穿龙薯蓣皂苷可通过增强骨髓增生活性、调节免疫

收稿日期: 2024-07-27

基金项目: 济南市科技局临床医学科技创新计划项目(202004075)

作者简介: 王杰(1992—), 女, 主管技师, 硕士, 研究方向为血液检测。E-mail: wangjie060325@163.com

\*通信作者: 杨玉堂(1988—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为儿童血液病。E-mail: 18753118859@163.com

平衡、抑制骨髓细胞凋亡、阻止骨髓细胞成脂化、促进血管新生、降低炎症反应以促进骨髓造血功能恢复,提高有核细胞数量,恢复血象指标水平。本文总结了穿龙薯蓣皂苷防治再生障碍性贫血的药理作用研究进展,为穿龙薯蓣皂苷的临床应用提供支持。

## 1 增强骨髓增生活性

骨髓增生活性可反映再生障碍性贫血骨髓造血功能活跃程度,骨髓增生降低,可造成有核细胞数量减少,血象指标显著降低<sup>[4]</sup>。张珊<sup>[5]</sup>研究证实 74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可显著促进再生障碍性贫血小鼠的骨髓细胞增殖,恢复骨髓造血功能,促使血象指标恢复正常。李佳妮<sup>[6]</sup>使用 74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷治疗再生障碍性贫血小鼠,能显著增强小鼠骨髓细胞的增生活性,恢复骨髓造血功能,作用效果与环孢素作用相同。1 项穿龙薯蓣皂苷治疗改良再生障碍性贫血小鼠的实验中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可有效恢复骨髓增生活性,显著提高有核细胞数量,恢复外周血细胞三系水平,维持骨髓造血功能<sup>[7]</sup>。

## 2 调节免疫平衡

### 2.1 调节 Th17/Treg 细胞平衡

外周系统中 Treg 的绝对数量减少和骨髓的下降出现免疫抑制,再生障碍性贫血患者外周血中 Th17 细胞的比例和绝对值增加,Tregs 和 Th17 之间的平衡是免疫耐受性的关键,Notch 家族是类保守的跨膜信号蛋白,可调节在 CD4 上广泛表达的多细胞生物的发育 T 细胞,通过促进 Notch1 和 Foxp3 的表达,可降低 DLL4、Jagged1 和 ROR $\gamma$ t 的表达,促进 RBPJ $\kappa$  与 Foxp3 的结合,继而促进 Treg 细胞的释放和降低 Th17 的释放<sup>[8]</sup>。

Song 等<sup>[9]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷干预 <sup>137</sup>Cs 照射联合环磷酰胺、氯霉素建立的再生障碍性贫血小鼠,40 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷能显著提高小鼠白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)和网织红细胞(RET)数量,促进骨髓细胞的增殖,显著提高 Th17/Treg 细胞比例,证实穿龙薯蓣皂苷可通过调控 Notch/RBPJ $\kappa$ /FOXP3/ROR $\gamma$ t 信号通路以调节 Th17/Treg 平衡,发挥抗再生障碍性贫血的作用。张珊<sup>[5]</sup>研究结果也证实,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可通过上调 Notch 信号通路以促进 Jagged1、D114 配体的表达,促进 RBPJ $\kappa$  与 Foxp3、ROR $\gamma$ t 蛋白向结合,提高 Treg 细胞数量,调节 Th17/Treg 的平衡,

以恢复再生障碍性贫血小鼠的血象指标,促进骨髓细胞增殖,恢复骨髓造血功能。王萍萍等<sup>[10]</sup>使用 2.5  $\mu$ mol/L 穿龙薯蓣皂苷干预骨髓间充质干细胞和淋巴细胞,结果穿龙薯蓣皂苷可提高细胞液中白细胞介素(IL)-10、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的水平,降低 IL-2、IL-6、IL-17 的水平,显著提高 Treg 的细胞水平,降低 Th17 的细胞水平,下调 YAP/LATS2 基因和蛋白的表达,提示穿龙薯蓣皂苷通过调控 Hippo 通路以调节 Th17/Treg 平衡,以促使骨髓造血功能恢复。

Fan 等<sup>[11]</sup>使用 74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷治疗再生障碍性贫血小鼠,可促进小鼠脾脏内 IL-10、IL-35、TGF- $\beta$  的表达,上调 Treg 细胞上 CD152、CD357、CD39、CD73 和穿孔素的表达,继而显著提高 Treg 的水平,促进 RBC、WBC、中性粒细胞胞外诱捕网(NET)、PLT、RET 等血象指标的恢复,提高骨髓有核细胞数量。宋新龙等<sup>[12]</sup>使用 74.88 mg/kg 的穿龙薯蓣皂苷可显著促使再生障碍性贫血小鼠血象指标的恢复,通过上调 CXCR4/SDF-1 蛋白的表达以提高 Treg 细胞的水平,纠正免疫功能紊乱。

### 2.2 调节 Th1/Th2 细胞平衡

再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞亚群 Th1/Th2 比例失衡是主要的病理机制,T 淋巴细胞产生过量的造血负性调节因子,包括  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),表现出明显的造血抑制活性,IL-4 对 Th2 细胞分化最为关键,主要在启动 Th2 分化方面起着作用,并且 IL-4 浓度越高,对 Th1 细胞抑制中 IFN- $\gamma$  产生的抑制作用越强<sup>[13]</sup>。1 项穿龙薯蓣皂苷治疗再障小鼠的实验发现,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可通过抑制小鼠骨髓腔内 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的表达促进 IL-4 的表达,进而调节 Th1/Th2 比例平衡,减轻骨髓组织的病理损伤<sup>[14]</sup>。1 项穿龙薯蓣皂苷干预再生障碍性贫血小鼠骨髓有核细胞的研究中,70 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷能显著提高上清液中 IFN- $\gamma$ 、IL-2 的水平,提高 IL-4 的水平,通过阻止 Th1 细胞的活性调节 Th1/Th2 平衡,发挥缓解再生障碍性贫血的作用<sup>[15]</sup>。

再生障碍性贫血发病过程中 T 淋巴细胞表明 CD28 上调,从而负调控 CTL 相关抗原 4 的表达,免疫平衡向 Th1 转移,阻断 CD28/mTOR/S6 信号通路可促使 T 细胞失活,发挥免疫抑制作用<sup>[16]</sup>。刘宝山等<sup>[17]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷干预免疫介导建立再生障碍性贫血小鼠的研究中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣

昔改善小鼠 WBC、PLT、HGB 的作用效果最好,可显著降低骨髓有核细胞中 *p-S6* 基因的表达,通过下调 *p-mTOR/p-S6* 信号通路以抑制 *CD28/mTOR/S6/IFN- $\gamma$*  信号通路,以调节 Th1 细胞功能,通过免疫抑制恢复再生障碍性贫血的造血功能重建。

### 2.3 促进 T 细胞活化

免疫共刺激分子(*CD28*、*CD80*、*CD86*、*CD152*)参与再生障碍性贫血 T 淋巴细胞协同刺激信号,*CD28* 可促进 T 细胞活化并促进其增殖,*CD152* 可抑制 T 细胞活化,促进 T 细胞抑制,免疫细胞异常表达可造成骨髓细胞造血功能障碍<sup>[18]</sup>。1 项穿龙薯蓣皂苷治疗再生障碍性贫血小鼠的研究中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可显著提高小鼠 HGB、PLT、WBC 的水平,降低 *CD28*、*CD80*、*CD86* 的表达,升高 *CD152* 的表达,结果证实穿龙薯蓣皂苷可通过调节骨髓 T 淋巴细胞免疫共刺激分子表达以恢复骨髓造血功能<sup>[19]</sup>。

### 3 抑制骨髓细胞凋亡

Fas 信号通路参与再生障碍性贫血骨髓细胞的凋亡进程,通过与多种细胞中 FasL 特异性结合,传导凋亡信号,激活下游分子 *Caspase-3*、*Caspase-8*,靶向作用于骨髓细胞,促进细胞凋亡<sup>[20]</sup>。

Zhang 等<sup>[14]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷干预 <sup>137</sup>Cs  $\gamma$  射线照射建立的再障小鼠的研究中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可提高小鼠 WBC、HGB、PLT 和 RBC 的水平,减轻骨髓有核细胞减少、发育不全、巨核细胞不发育、脂肪颗粒增多等病理改变,降低骨髓有核细胞凋亡率,显著降低骨髓细胞 *CD34<sup>+</sup>* 中 Fas 的表达,抑制 Fas、FasL、*Caspase-3*、*Caspase-8* 蛋白的表达,结果提示穿龙薯蓣皂苷通过下调 Fas 信号通路以阻止骨髓细胞凋亡,维持骨髓细胞稳态。Wang 等<sup>[15]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷干预再生障碍性贫血小鼠的研究中,70 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷能显著提高骨髓有核细胞的水平,通过抑制 Fas-FasL 信号通路抑制 *Caspase-3*、*Caspase-8* 的表达,进而阻止骨髓有核细胞的细胞凋亡。李佳妮<sup>[6]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷治疗 <sup>137</sup>Cs 照射建立的再生障碍性贫血小鼠的研究中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可提高小鼠外周血 HGB、WBC、PLT、RBC 的水平,显著促进小鼠骨髓增生活性,其作用与环孢素的作用相当,降低骨髓细胞的细胞凋亡,上调 Fas、FasL、Bax、*Caspase3* 蛋白的表达,下调 *Caspase-3* 的表达,通过调控 Fas/FasL 信号通路以阻止骨髓细胞凋亡,维持骨髓功能稳

定。颜田赓等<sup>[21]</sup>研究证实,37.44、74.88、149.76 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可抑制再生障碍性贫血小鼠骨髓组织中 *Caspase-3*、*Caspase-8* 蛋白表达,继而抑制骨髓有核细胞的细胞凋亡,发挥骨髓保护作用。

### 4 阻止骨髓细胞成脂化

#### 4.1 抑制氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ) 信号通路激活

PPAR $\gamma$  信号通路可通过调控多种信号通路促进骨髓细胞成脂化进程,Leptin、Adiponectin 是该通路的主要下游信号因子,调节脂肪细胞代谢进程,抑制 PPAR $\gamma$  信号通路活性可保护骨髓细胞,恢复再生障碍性贫血骨髓造血功能<sup>[22]</sup>。张珊等<sup>[23]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷治疗 <sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线照射建立的再生障碍性贫血小鼠的研究中,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷在提高小鼠 HGB、PLT、WBC 水平的效果较 37.44、149.76 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷更好,还能提高骨髓细胞数量和增生活性,阻止骨髓细胞向成脂细胞分化,下调 Leptin、Adiponectin、*C/EBP $\alpha$* 、PPAR $\gamma$  基因和蛋白的表达,结果表明穿龙薯蓣皂苷通过抑制 PPAR $\gamma$  信号通路以阻止骨髓细胞成脂化进程,以保护骨髓造血功能。

#### 4.2 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路参与骨髓间充质干细胞的增殖,通过调控 *TCF4*、*Axin*、*GSK-3 $\beta$*  等下游调控分子阻止胚胎干细胞向成脂细胞分化,阻止脂肪前体细胞形成,恢复骨髓细胞的造血功能<sup>[24]</sup>。左祥宇<sup>[25]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷治疗 <sup>60</sup>Co  $\gamma$  射线建立的再生障碍性贫血小鼠,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷可恢复小鼠的血象指标,促进骨髓细胞增殖,显著降低成脂细胞的数量,通过促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路关键基因/蛋白的表达以阻止成脂化进程,调控造血微环境。

### 5 促进血管新生

血管生成受血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子受体 1 (EGFR1) 多种生长因子调控,正常骨髓微血管分布广泛,可为造血干细胞输送氧气和营养物质,为骨髓造血奠定增殖和生长条件<sup>[26]</sup>。李佳妮等<sup>[27]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷干预 <sup>137</sup>G  $\gamma$  射线照射建立的再生障碍性贫血小鼠,74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷能提高小鼠血象指标的水平,促进骨髓组织骨髓象增生,通过上调骨髓组织中 VEGF、EGFR1 蛋白的表达促进血管新生,改善骨髓造血功能。

### 6 降低炎症反应

缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 是在炎症状态下激

活的转录因子, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等多种炎症因子参与上述激活进程, 核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 的激活是引发炎症反应的典型路径, 可激发炎症反应, 造成骨髓细胞的炎症损伤<sup>[28]</sup>。张乐<sup>[7]</sup>使用穿龙薯蓣皂苷治疗 $\gamma$  射线和氯霉素、环磷酰胺建立的改良再生障碍性贫血小鼠的研究中, 74.88 mg/kg 穿龙薯蓣皂苷能显著恢复小鼠的外周血细胞三系, 恢复骨髓细胞的增生活性, 提高骨髓有核细胞的数量, 通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的活化显著降低血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的水平, 减轻炎症反应, 恢复骨髓造血功能。

## 7 结语

再生障碍性贫血是一种难治性血液病, 致病过程多种多样, 病因复杂, 临床治疗难度较大<sup>[29]</sup>。穿龙薯蓣皂苷可通过增强骨髓增生活性、调节免疫平衡、抑制骨髓细胞凋亡、阻止骨髓细胞成脂化、促进血管新生、降低炎症反应多途径、多机制恢复骨髓造血功能恢复。由于目前尚缺乏穿龙薯蓣皂苷用于人体的多样本研究报告, 因此穿龙薯蓣皂苷在人体的作用机制还需进一步探讨, 以提供更有力的循证证据。穿龙薯蓣皂苷的药物安全性缺乏相关研究, 其量效关系也需进一步确认。总之, 穿龙薯蓣皂苷在再生障碍性贫血的治疗方面具有广阔的前景, 以期使更多的再生障碍性贫血患者获益。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 刘春燕, 付蓉. 2016 年英国再生障碍性贫血诊治指南解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(8): 712-715.
- [2] 张研, 张茜, 哈小琴, 等. 再生障碍性贫血治疗的研究进展 [J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(23): 144-148.
- [3] OuYang S H, Jiang T, Zhu L, *et al.* *Dioscorea nipponica* Makino: A systematic review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profiles [J]. *Chem Cent J*, 2018, 12: 1-18.
- [4] Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: A review [J]. *Int J Hematol*, 2015, 101: 527-535.
- [5] 张珊. 基于 Notch 信号通路探讨穿龙薯蓣皂苷治疗再生障碍性贫血疗效及机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [6] 李佳妮. 穿龙薯蓣皂苷调控再障小鼠骨髓凋亡/自噬相关蛋白的机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2021.
- [7] 张乐. 穿龙薯蓣皂苷通过 HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路治疗再生障碍性贫血的机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [8] Li H, Wang L, Pang Y, *et al.* In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow-derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP/J/FOXP3/ROR $\gamma$ t pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 42488.
- [9] Song X L, Zhang L, Zhang S, *et al.* *Dioscorea nipponica* saponins restore the Th17/Treg balance in aplastic anemia through the Notch/RBPJ $\kappa$ /FOXP3/ROR $\gamma$ t axis [J]. *J King Saud Univ Sci*, 2020, 32(2): 1664-1672.
- [10] 王萍萍. 穿龙薯蓣皂苷通过 Hippo 通路调节 Th17/Treg 在再障中的表达 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [11] Fan L W, Ni R F, Wang H M, *et al.* Dioscin alleviates aplastic anemia through regulatory T cells promotion [J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2326389.
- [12] 宋新龙, 李佳妮, 刘宝山. 穿龙薯蓣皂苷对再障小鼠骨髓 CXCR4/SDF-1 蛋白表达的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(9): 1657-1660.
- [13] Yu Z, Huang Z, Dai X, *et al.* Th1/Th2 imbalance in the pathogenesis of chronic aplastic anemia [J]. *J Hard Tissue Biol*, 2014, 23(4): 455-460.
- [14] Zhang L, Ni R F, Li J N, *et al.* Dioscin regulating bone marrow apoptosis in aplastic anemia [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2022: 3041-3053.
- [15] Wang Y L, Yan T A, Ma L, *et al.* Effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica* on immunoregulation in aplastic anemia mice [J]. *Am J Chinese Med*, 2015, 43(2): 289-303.
- [16] He G, Zhang X, Depei W, *et al.* Changes of intracellular signal pathway of mTOR/S6 in T cells of refractory/relapsed aplastic anemia [J]. *Blood*, 2008, 112(11): 4110.
- [17] 刘宝山, 纪超伦, 杨向东, 等. 穿龙薯蓣皂苷抑制再生障碍性贫血 p-mTOR/p-S6 的机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(12): 1637-1641.
- [18] Yan L, Fu R, Liu H, *et al.* Abnormal quantity and function of regulatory T cells in peripheral blood of patients with severe aplastic anemia [J]. *Cell Immunol*, 2015, 296(2): 95-105.
- [19] 刘宝山, 马霖, 苗润静, 等. 穿龙薯蓣皂苷调节再生障碍性贫血免疫共刺激分子的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(12): 4441-4443.
- [20] Liu C Y, Fu R, Wang H Q, *et al.* Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 4083-4088.
- [21] 颜田赓, 刘宝山, 刘三洪. 穿龙薯蓣皂苷对再生障碍性贫血小鼠 Caspase-3 Caspase-8 蛋白表达的影响 [J]. 四川中医, 2013, 31(10): 45-47.
- [22] Sato K, Feng X, Chen J, *et al.* Adipocytes and aplastic anemia: Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) antagonists attenuate bone marrow failure in an aplastic anemia mouse model but not in radiation marrow

- destruction [J]. *Blood*, 2012, 120(21): 3483.
- [23] 张珊, 尹立祥, 王爱迪, 等. 穿龙薯蓣皂苷对再生障碍性贫血小鼠 PPAR $\gamma$ , C/EBP $\alpha$  及脂肪分泌因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 126-134.
- [24] Bhagat T D, Chen S, Bartenstein M, *et al.* Epigenetically aberrant stroma in MDS propagates disease via Wnt/ $\beta$ -catenin activation [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(18): 4846-4857.
- [25] 左祥宇. 穿龙薯蓣皂苷调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路改善再生障碍性贫血小鼠造血功能的机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2018.
- [26] Medinger M, Drexler B, Lengerke C, *et al.* Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 587.
- [27] 李佳妮, 宋新龙, 张乐, 等. 穿龙薯蓣皂苷对再生障碍性贫血小鼠 VEGF、EGFR1 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5186-5190.
- [28] Liang X, Zeng L, Zhao X, *et al.* Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 $\alpha$  activity in myeloid dendritic cells from patients with severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2021, 138: 1109.
- [29] Onishi Y. Aplastic anemia: History and recent developments in diagnosis and treatment [J]. *Int J Hematol*, 2024, 119(3): 217-219.

[责任编辑 解学星]