

消岩汤对 Lewis 肺癌小鼠化疗后骨髓抑制的影响

杨佩颖¹, 李小江², 孔凡铭², 张欣², 苗耀东¹, 贾英杰^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

摘要: **目的** 通过荷瘤动物实验, 从外周血细胞比例、免疫细胞亚型及细胞因子相关指标等方面研究消岩汤对骨髓抑制的影响。**方法** Lewis 肺癌细胞接种小鼠, 荷瘤小鼠 ip 环磷酰胺 (CTX) 100 mg/(kg·d), 连续 3 d, 制备荷瘤小鼠化疗后骨髓抑制模型。成模小鼠随机分为模型组、消岩汤组、吉粒芬组、消岩汤与吉粒芬联用组 (联用组), 每组 10 只, 另取正常小鼠 10 只为对照组, 消岩汤组 ig 消岩汤水煎液 18.2 g/(kg·d), 分 2 次给药, 连用 7 d, 吉粒芬组 sc 吉粒芬 12 μg/kg, 连用 7 d, 联用组为两药合用。观察各组小鼠一般血常规、外周血免疫细胞亚群、血清中白细胞介素-3 (IL-3)、白细胞介素-6 (IL-6)、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 的变化。**结果** 与对照组比较, 模型组小鼠外周血白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、血红蛋白 (Hb)、血小板数量 (PLT) 降低 ($P < 0.05$), 尤以 WBC 减少为主 ($P < 0.05$); 模型组 $CD_3^+CD_8^+T$ 、 $CD_4^+CD_8^+T$ 、 CD_4/CD_8 明显降低 ($P < 0.05$); 模型组小鼠血清中 IL-3、IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 消岩汤组和吉粒芬组 WBC 数值均增加 ($P < 0.05$), 消岩汤组、联用组 $CD_3^+CD_8^+T$ 、 $CD_4^+CD_8^+T$ 明显提高 ($P < 0.05$), 各组 NK 细胞比较无显著差异 ($P > 0.05$), 消岩汤组和联用组显著升高小鼠血清中 IL-3、IL-6、EPO、GM-CSF 水平, 吉粒芬组显著升高 IL-3、IL-6 水平 ($P < 0.05$)。与吉粒芬组比较, 联用组小鼠外周血 WBC 增加更明显 ($P < 0.05$), 且 RBC、PLT 增加更显著 ($P < 0.05$), Treg 细胞明显减少 ($P < 0.05$)。**结论** 消岩汤能改善化疗后骨髓抑制小鼠的外周血象, 以及 T 细胞亚群的免疫功能, 改善化疗后骨髓抑制程度, 且消岩汤与吉粒芬联用效果更佳, 其机制可能与促进小鼠血清造血因子 IL-3、IL-6、EPO、GM-CSF 的生成, 从而缓解化疗导致的骨髓抑制程度有关。

关键词: 消岩汤; Lewis 肺癌; 化疗; 骨髓抑制; 免疫功能; 白细胞介素-3; 促红细胞生成素; 粒细胞巨噬细胞刺激因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)09-1567-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.09.020

Effect of Xiaoyan Decoction on bone marrow suppression of mice with Lewis lung cancer

YANG Pei-ying¹, LI Xiao-jiang², KONG Fan-ming², ZHANG Xin², MIAO Yao-dong¹, JIA Ying-jie²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine Tianjin 300381, China

Abstract: Objective To study the effects and mechanism of Xiaoyan Decoction on bone marrow suppression in mice from aspects of peripheral blood cell ratio, immune function, and cytokines. **Methods** A mouse model of bone marrow suppression was established. Fifty mice were randomly divided into five groups ($n = 10$): control group, model group, Xiaoyan Decoction group, rhG-CSF group, and Xiaoyan Decoction combined with rhG-CS group. Lewis-tumor mice in Xiaoyan Decoction group were ig given Xiaoyan Decoction 18.2 g/(kg·d) twice daily, for 7 d. Lewis-tumor mice in rhG-CS group were treated by sc injection of rhG-CSF. The routine blood test, immunological functions of peripheral blood and cytokines (IL-3, IL-6, EPO, and GM-CSF) in serum were detected. **Results** The bone marrow suppression model was successfully established. Compared with control group, the levels of WBC, RBC, Hb, and PLT in peripheral blood of model group were decreased, especially in WBC ($P < 0.05$). There is a remarkable increase in the level of WBC in Xiaoyan Decoction group and rhG-CS group as compared with model group ($P < 0.05$). Contrasted with model group, a significant increasing of $CD_3^+CD_8^+T$ cells and $CD_3^+CD_8^+$ cells on peripheral blood lymphocytes was observed in Xiaoyan Decoction

收稿日期: 2016-02-26

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273937); 天津市科委自然科学基金青年项目 (13JCQNJC10900); 天津市抗癌重大专项攻关计划 (12ZCDZSY15800)

作者简介: 杨佩颖 (1982—), 女, 主治医师, 博士在读, 研究方向为中西医结合肿瘤学。Tel: 18602286127 E-mail: 64241781@qq.com

*通信作者 贾英杰 (1960—), 男, 主任医师, 博士, 教授, 研究方向为中西医结合肿瘤学。Tel: (022)27986556 E-mail: jiayingjie1616@sina.com

group and combined group. The level of Treg cell in combined group was significantly less than that of Treg cell in rhG-CSF group ($P < 0.05$). And there was no difference in NK cell level among all these groups ($P > 0.05$). The concentration of IL-3 and IL-6 was dramatically reduced in model group compared with control group ($P < 0.05$). And it showed an obviously increasing trend in IL-3, IL-6, EPO, and GM-CSF levels in Xiaoyan Decoction group and combined group, as well as an increase in IL-3, IL-6 levels in rhG-CSF group ($P < 0.05$). **Conclusion** It shows that Xiaoyan Decoction combined with rhG-CSF can improve the level of WBC and immunological functions of peripheral blood in bone marrow suppression model mice. And the effect of combination of both drugs is more significant. This might be related to the effect of promoting the production of serum hematopoietic regulator such as IL-3, IL-6, EPO, and GM-CSF, and relieving chemotherapy-induced bone marrow suppression.

Key words: Xiaoyan decoction; Lewis lung cancer; chemotherapy; bone marrow suppression; immune function; IL-3; EPO; GM-CSF

化学治疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一,可延缓肿瘤的进展从而延长患者的生存期。但是化疗引起的毒副作用却是困扰绝大多数患者的主要原因。其中骨髓抑制最为常见^[1],约 90%以上的化疗药物均可导致不同程度的骨髓抑制,包括外周血单系或多系的下降,严重时不仅可中断疗程影响疗效,甚至可能会造成严重感染、出血等并发症,甚至导致死亡。西医针对化疗后骨髓抑制的治疗方法多采用各种造血细胞集落刺激因子、成分输血及造血干细胞移植等,效果良好,但费用昂贵,且副反应较多。在中医辨证论治的理论指导下,用于治疗化疗引起的骨髓抑制的传统中药,主要以补虚类药物为主,补虚药又分为补气药、补血药、补阴药、补阳药 4 类,其次为活血化瘀药^[2]。治疗原则当以扶正补益为主,以补气养血、滋补肾精为法,总以补益为要,达到补气、养血、滋阴、扶正之目的,从而促进、改善骨髓造血功能,升高白细胞,进而增强免疫功能^[3]。近年来随着应用中医药防治化疗后骨髓抑制逐渐受到重视,中医药拮抗化疗性骨髓抑制的实验研究也在不断深入,在阐明其作用机制时,不仅涉及了外周血血象,而且深入到造血因子、骨髓微环境等各个血液学角度。本研究以扶正解毒祛瘀法为原则的消岩汤为研究对象,实验研究表明消岩汤具有抗肺癌作用,可以诱导肺腺癌 A549 细胞凋亡^[4-5]。方中黄芪、太子参滋阴益气,扶正抗癌;夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草清热解毒、软坚散结;姜黄、郁金行气散结、活血祛瘀;蜂房搜剔络脉中之瘀毒。前期临床及基础研究表明,消岩汤于化疗前应用能有效缩小瘤体大小,增加抑瘤率,显著改善患者生活质量,增强患者的免疫功能,其中于化疗前 7 d 应用消岩汤效果最佳^[6-8]。本实验通过荷瘤动物实验,从外周血血细胞比例、免疫功能及细胞因子相关指标等方面研究消岩汤对荷瘤小鼠化疗后骨髓抑制的影响,分析消岩汤治疗骨髓抑制的机制,为进一步研究消岩汤缓解骨髓抑制临床研究奠定基础。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级健康近交系 C57BL/6 小鼠,50 只,雌性,6~8 周龄,体质量 (20 ± 2) g,由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号 SCXK-(军)2012-0004。饲养于天津医科大学肿瘤医院实验动物中心,动物分笼饲养,自由摄食、饮水,室温 (20 ± 2) °C,湿度 20%~40%。

1.2 细胞

小鼠 Lewis 肺癌细胞,天津医科大学肿瘤医院免疫室保存传代。

1.3 主要试剂

DMEM 培养液及小牛血清购自 Hyclone 公司;血细胞稀释液、红细胞裂解液、白细胞介素-3 (IL-3)、白细胞介素-6 (IL-6)、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) ELISA kit 试剂盒均购自美国 Biolegend 公司;流式抗体 PerCP-CD₃、FITC-CD₃、PerCP-CD₄、PE-CD₄、FITC-CD₈ 均购自美国 Biolegend 公司。

1.4 药物

消岩汤组方药材为黄芪 30 g、太子参 15 g、郁金 10 g、姜黄 10 g、夏枯草 15 g、白花蛇舌草 15 g、生牡蛎 30 g、蜂房 15 g。消岩汤水煎液自制,生药共计 140 g 先用凉水浸泡 30 min,用水量为生药量的 8 倍,武火煎沸后,文火煎 30 min,滤出药液;再加 6 倍量水煎沸后文火煎 20 min,滤出药液,合并 2 次煎液,浓缩至 300 mL,生药量为 0.42 g/mL。重组人粒细胞集落刺激因子注射液 (吉粒芬),每支 75 µg,0.3 mL,杭州九源基因工程有限公司;注射用环磷酰胺,每支 200 mg,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,溶于 10 mL 生理盐水中。

2 方法

2.1 小鼠 Lewis 肺癌化疗后骨髓抑制模型制备

Lewis 肺癌瘤株接种于 C57BL/6 近交系小鼠右

腋部皮下 14 d, 无菌剥离荷瘤小鼠皮下瘤块, 将瘤组织剪碎, 研磨, 用生理盐水稀释, 调整细胞浓度为 1×10^7 个/mL, 于小鼠右腋部 sc 0.2 mL/只制备 Lewis 肺癌小鼠模型。而后根据相关报道^[9]和课题组前期的实验经验, 制备荷瘤小鼠化疗后骨髓抑制模型。具体操作为荷瘤小鼠 ip 环磷酰胺 (CTX) 100 mg/(kg·d), 连续 3 d 均在相同时间内注射, 第 3 天停药后 4 h 模型即成 (依据 CTX 药动学过程, 4 h 后药物活性消失)。对照组按照 0.02 mL/g 用量, ip 同体积生理盐水。

2.2 实验分组及给药方法

50 只小鼠, 10 只为对照组, 另外造模的 40 只小鼠随机分为模型组、消岩汤组、吉粒芬组、消岩汤与吉粒芬联用组 (联用组), 每组 10 只。消岩汤组给予消岩汤水煎液 18.2 g/(kg·d)^[10], 每次 0.2 mL, 每天分 2 次 ig 给药, 连续 7 d; 吉粒芬组 sc 吉粒芬 12 μg/kg, 连用 7 d; 联用组 ig 消岩汤及 sc 吉粒芬, 连续 7 d。

2.3 观察指标

各组小鼠末次给药 1 h 后称体质量, 摘眼球取血。取 2 mL 全血用 EDTA 钾 ($1.5 \sim 2.2$ mmol/L) 抗凝, 用全自动血细胞分析仪测定外周血白细胞总数 (WBC)、红细胞数 (RBC)、血红蛋白量 (Hb)、血小板数 (PLT)。采集各组小鼠血液 1 mL, 分别加入含肝素钠的离心管中, 1 000 r/min 离心 10 min,

收集各组血清 0.1 mL, 加入 1 mL 10% 溶血素, 轻轻摇匀, 静置 10 min, 每管加 2 mL 的 PBS 液洗涤 2 次, 分别加入相应的荧光素标记抗体, 即 FITC-抗 CD₃、PE-抗 CD₄ 和 PE-抗 CD₈, 于 4 °C, 避光反应 20 min, 采用流式细胞仪检测 CD₃⁺T 细胞数量、CD₄⁺ 和 CD₈⁺T 细胞亚群分类、调节性 T 细胞 (Treg) 数量、自然杀伤细胞 (NK) 数量。剩余血液取血清, 用 ELISA 方法测定各组小鼠血清中 IL-3、IL-6、EPO 和 GM-CSF 水平。

2.4 统计学分析

采用 SPSS 22 统计软件处理, 所有实验数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 One-way ANOVA 比较多组间均值差异, q 检验比较两组间差异显著性。

3 结果

3.1 血常规分析

如表 1 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠外周血 WBC、RBC、Hb、PLT 数值降低, 尤以 WBC 减少为主 ($P < 0.05$), 说明荷瘤小鼠经过化疗后出现骨髓抑制; 与模型组比较, 消岩汤组和吉粒芬组小鼠外周血 WBC 均显著增加 ($P < 0.05$), 联用组小鼠外周血 WBC 增加较单用组更明显 ($P < 0.05$)。吉粒芬组小鼠外周血 RBC、Hb、PLT 均较模型组显著增加 ($P < 0.05$), 联用组较吉粒芬组 RBC、PLT 增加更显著 ($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠血常规指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Comparison on routine blood index of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	RBC/($\times 10^{12} \cdot L^{-1}$)	Hb/(g·L ⁻¹)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	—	9.93 ± 0.31	10.09 ± 0.12	159.00 ± 8.54	445.00 ± 9.54
模型	—	2.18 ± 0.20*	8.48 ± 1.15*	127.00 ± 3.61*	309.33 ± 9.61*
消岩汤	18.2	4.25 ± 0.06* [#]	8.10 ± 1.31*	130.33 ± 13.78*	324.00 ± 33.29*
吉粒芬	1.2 × 10 ⁻⁵	7.96 ± 0.25 [#]	9.49 ± 0.80 [#]	150.33 ± 5.51 [#]	344.00 ± 11.14* [#]
联用	18.2 + 1.2 × 10 ⁻⁵	9.49 ± 0.30* ^{#△}	10.48 ± 1.17* ^{#△}	157.00 ± 12.53 [#]	420.67 ± 18.88* ^{#△}

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$; 与吉粒芬组比较: [△] $P < 0.05$, 下同

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [△] $P < 0.05$ vs rhG-CSF group, same as below

3.2 外周血免疫细胞亚群分析

如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组与吉粒芬组 CD₃⁺CD₈⁺T、CD₄⁺CD₈⁺T、CD₄/CD₈ 明显降低, 消岩汤组 Treg 明显减少, 差异均显著 ($P < 0.05$), 说明模型小鼠免疫系统受到影响; 在 CD₃⁺CD₈⁺T、CD₄⁺CD₈⁺T 方面, 与模型组比较, 消岩汤组、联用组明显升高 ($P < 0.05$), 吉粒芬组无显著作用 ($P > 0.05$)。与吉粒芬组比较, 联用组 Treg 细胞明显减

少, 差异显著 ($P < 0.05$)。各组 NK 细胞比较差异不显著 ($P > 0.05$)。

3.3 细胞因子水平比较

如表 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 IL-3、IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 消岩汤组、联用组均能升高 IL-3、IL-6、EPO、GM-CSF 水平 ($P < 0.05$), 吉粒芬组显著升高 IL-3、IL-6 水平 ($P < 0.05$)。

表 2 各组小鼠外周血免疫细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Comparison on immune cell subsets in peripheral blood of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	CD ₃ ⁺ CD ₈ ⁺ T/%	CD ₄ ⁺ CD ₈ ⁺ T/%	(CD ₄ /CD ₈)/%	Treg/%	NK/%
对照	—	9.84±0.61	8.92±0.12	1.05±0.02	0.18±0.01	2.22±0.01
模型	—	5.43±0.84*	5.30±0.17*	0.52±0.31*	0.15±0.01	2.06±0.06
消岩汤	18.2	9.68±0.31 [#]	9.34±0.46 [#]	0.56±0.05	0.14±0.01*	2.13±0.02
吉粒芬	1.2×10 ⁻⁵	5.16±0.30*	5.52±0.19*	0.65±0.10*	0.18±0.01	2.25±0.06
联用	18.2+1.2×10 ⁻⁵	9.70±0.23 [#]	8.89±0.52 [#]	0.70±0.05	0.10±0.02 [△]	2.14±0.02

表 3 各组小鼠血清细胞因子水平 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Changes on serum cytokine of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	IL-3/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	EPO/(pg·mL ⁻¹)	GM-CSF/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	180.65±1.07	162.93±3.32	33.54±1.52	260.19±4.00
模型	—	129.91±1.25*	113.30±5.79*	29.60±0.72	194.67±5.26
消岩汤	18.2	167.33±8.88 [#]	150.48±0.69 [#]	36.27±0.86 [#]	242.21±10.40 [#]
吉粒芬	1.2×10 ⁻⁵	140.76±4.94 [#]	133.41±1.91 [#]	28.18±0.32*	210.65±10.61*
联用	18.2+1.2×10 ⁻⁵	178.58±2.27 [#]	181.36±6.01 [#]	25.02±1.84 [#]	265.93±2.29 [#]

4 讨论

骨髓抑制是化疗常见的毒副反应,常引起被动减量或停药,因此骨髓抑制被认为是化疗成功与否的关键。除激素、博来霉素、L-门冬酰胺酶以外,大部分抗癌药物均会引起不同程度的 WBC 下降、PLT 减少以及贫血等,其中以 WBC 为主,又以粒细胞减少为著^[11]。基因重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)和基因重组巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF)是目前常见的两种造血细胞集落刺激因子。研究^[12]表明 rhG-CSF 参与化疗后骨髓抑制的治疗,可明显缩短患者 WBC 数目恢复至正常水平的时间。李娇等^[13]回顾性调查天津医科大学肿瘤医院进行多西紫杉醇 75 mg/m²,表柔比星 65 mg/m²与环磷酰胺 500 mg/m²(TEC)化疗方案的浸润性乳腺癌患者发现,与第 1 个周期末次给予化疗药后 24~48 h 内未给予 rhG-CSF 的患者相比,预防性给予 rhG-CSF 的患者外周血 WBC<4.0×10⁹/L 的发生率和中性粒细胞绝对值(ANC)<2.0×10⁹/L 的发生率明显降低,化疗延迟率和延迟时间明显降低,以及发热性中性粒细胞减少症(FN)的发生率和用药后不良反应均显著减低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。并认为对于浸润性乳腺癌患者,第 1 周期化疗后 24~48 h 内预防性给予 rhG-CSF,能降低白细胞减少症的发生,减轻骨髓抑制的程度及持续时间,降低 FN 的发生风险,且能减少 rhG-CSF 用药不良反应的发生。雷双根等^[14]认为 rhG-CSF 治疗乳

腺癌术后化疗后骨髓抑制,能有效控制肿瘤术后化疗后骨髓抑制的发生,减少感染机会,能保障化疗的顺利进行。临床防治骨髓抑制较常用细胞因子,虽然作用迅速,但维持时间较短,且易引起发热、骨痛等不良反应,同时加强了化疗药物引起骨髓细胞损害、刺激恶性细胞生长的可能性^[15]。

现代中医研究认为,化疗所致骨髓抑制是恶性肿瘤在人体虚损的基础上再外加化疗药物带来的“毒邪”侵犯,故更耗伤人体正气,导致脏腑亏虚、气血两虚。以扶正解毒祛瘀法为原则的消岩汤,其中黄芪、太子参、夏枯草、生牡蛎、白花蛇舌草、姜黄、郁金、蜂房等组成可以益气扶正,解毒祛瘀。近年来随着应用中医药防治化疗后骨髓抑制逐渐受到重视,中医药拮抗化疗性骨髓抑制的实验研究也在不断深入。在 CD₃⁺CD₈⁺T、CD₄⁺CD₈⁺T 方面,与模型组相比,消岩汤组、联用组 CD₃⁺CD₈⁺T、CD₄⁺CD₈⁺T 明显提高,吉粒芬组无显著差异($P > 0.05$)。T 淋巴细胞亚群数量和比率的动态平衡是一个复杂的过程,其调节机制并不十分清楚,而 CD₄⁺T 和 CD₈⁺T 淋巴细胞的失调是许多疾病的主要表现特征。CD₄⁺是辅助性 T 细胞表面的标志分子,一般认为 CD₄⁺Th 细胞可以分泌 IL-2、IL-4、IL-5、IL-10、γ 干扰素(IFN-γ)等细胞因子,可诱导和增强细胞和体液免疫应答;CD₈⁺T 细胞是杀伤性 T 细胞表面的标志分子,包括抑制性 T 淋巴细胞和杀伤性 T 淋巴细胞,可以分泌抑制因子,抑制细胞毒性 T 细胞

(CTL) 和 B 淋巴细胞起到负调节作用。本研究发现与吉粒芬组比较, 联用组 Treg 细胞明显减少, 提示消岩汤有可能影响了 Treg 细胞的表达, 进而发挥免疫调节作用。Treg 细胞可以识别抑制自身肿瘤细胞的效应细胞的发育和活化, 在介导机体肿瘤免疫耐受中起着重要作用, 多项研究也表明, Treg 细胞的数量与肿瘤的预后呈负相关^[16-17]。IL-3、GM-CSF 是造血干细胞增殖分化的调节因子, 通过与靶细胞表面的受体结合传递生长、分化信号, 调控造血干细胞生存并向各系血细胞分化成熟^[18-19]。许淑芬等^[20]研究表明中药能够刺激人 IL-3、GM-CSF 的表达, 并相互协同作用, 从多途径、促进造血干细胞的增殖与分化。IL-6 不仅能够刺激粒系-单核细胞系集落形成, 还可协同促红细胞因子促进红细胞的形成, 同时对巨核细胞成熟释放血小板也有重要影响^[21]。早期红系祖细胞 (BFU-E) 的增殖受 EPO、IL-3、巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等多种因子的调控, 晚期红系祖细胞 (CFU-E) 则主要受 EPO 的调节。EPO 可直接作用于激活的 B 细胞, 促进 B 细胞增殖。因此, 本研究采用 Lewis 肺癌小鼠骨髓抑制模型, 结果表明消岩汤联合吉粒芬能改善骨髓抑制小鼠的外周血象, 以及 T 细胞亚群的免疫功能, 改善化疗后骨髓抑制程度, 这可能与促进小鼠血清造血因子 IL-3、IL-6、EPO、GM-CSF 的生成, 发挥调节、促进骨髓造血功能的作用, 从而缓解化疗导致的骨髓抑制程度有关。

参考文献

- [1] Brenet F, Kermani P, Spektor R, *et al.* TGF- β restores hematopoietic homeostasis after myelosuppressive chemotherapy [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3): 623-639.
- [2] 王敏, 金军, 张力革, 等. 探讨中药治疗肿瘤化疗骨髓抑制用药规律 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(3): 147-149.
- [3] 杨佩颖, 李想, 贾英杰. 补益类中药治疗化疗后骨髓抑制的实验机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1456-1458.
- [4] 李小江, 贾英杰, 于建春, 等. 消岩汤剂拆方配伍对肺腺癌 A549 细胞 survivin 和 caspase-3 表达的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3436-3439.
- [5] 张欣, 张莹, 杨佩颖, 等. 基于 RNA 干扰技术探讨消岩汤对肺腺癌 A549 细胞凋亡的影响 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 288-291.
- [6] 杨佩颖, 贾英杰, 陈军, 等. 消岩汤不同时段给药联合化疗对气虚毒瘀证非小细胞肺癌免疫功能影响的临床研究 [J]. 新中医, 2011, 43(4): 64-65.
- [7] 贾英杰, 于建春, 杨佩颖, 等. 扶正解毒祛瘀法防治化疗后骨髓抑制的探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 198-201.
- [8] 贾英杰, 李小江, 杨佩颖, 等. 消岩汤不同时段参与化疗对 Lewis 肺癌小鼠胃肠道毒副反应的影响 [J]. 江西中医药, 2010, 41(10): 59-61.
- [9] 中华人民共和国卫生部药政局. 新药 (西药) 临床研究指导原则汇编 [S]. 1993.
- [10] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民出版社, 2010.
- [11] 黄金旭, 张来亨, 杨静, 等. 化疗后骨髓抑制的中西医结合治疗 [J]. 中国医刊, 2009, 44(10): 61-62.
- [12] 郭立仪, 邓明辉. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后骨髓抑制的疗效分析 [J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(4): 106-107.
- [13] 李娇, 张晟, 张瑾. 重组人粒细胞集落刺激因子预防乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效分析 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24(12): 925-930.
- [14] 雷双根, 余小芬, 谢春伟, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗乳腺癌术后化疗后骨髓抑制的疗效 [J]. 实用临床医学, 2014, 15(7): 28-30.
- [15] 潘向荣, 陈小勋. 肿瘤化疗不良反应的中医药治疗近况 [J]. 医学综述, 2010, 16(15): 2358-2360.
- [16] 苏月颖, 安秀梅, 赵华, 等. 调节性 T 细胞和 CD8⁺T 细胞在恶性黑色素瘤中的表达及其与预后的关系 [J]. 天津医药, 2015, 43(9): 1026-1030.
- [17] Ino Y, Yamazaki-Itoh R, Shimada K, *et al.* Immune cell infiltration as an indicator of the immune microenvironment of pancreatic cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(4): 914-923.
- [18] Lee J G, Hsieh W T, Chen S. Hematopoietic and myeloprotective activities of an acidic *Angelica sinensis* polysaccharide on human CD34⁺ stem cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 739-745.
- [19] Liu M X, Tan H N, Zhang X K. Hematopoietic effects and mechanisms of Fufang e jiao jiang on radiotherapy and chemotherapy-induced myelosuppressed mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(3): 578-584.
- [20] 许淑芬, 王英凯, 马寅芙, 等. 中药组方对人外周血造血干细胞的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 23(35): 6714-6715.
- [21] Miqliaccio G, Miqliaccio A R, Adamson J W. *In vitro* differentiation and proliferation of human hematopoietic progenitors: the effects of interleukins 1 and 6 are indirectly mediated by production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin 3 [J]. *Exp Hematol*, 1991, 19(1): 3-10.