

驴胶补血颗粒升高白细胞作用及机制研究进展

颜磊^{1,2}, 徐向平^{3,4,5*}, 黄胜^{3,4,5}, 颜冬兰^{3,4,5}, 秦雪梅^{1,2}, 田俊生^{1,2,3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006
2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006
3. 九芝堂股份有限公司, 湖南 长沙 410205
4. 湖南省中药制剂工程技术研究中心, 湖南 长沙 410205
5. 国家企业技术中心, 湖南 长沙 410205

摘要: 白细胞减少症是临床常见疾病, 发病原因具有多样化, 最常见为药物引起, 且以抗肿瘤药物引起的白细胞减少症最为广泛。对于白细胞减少症的治疗, 中药能够从多角度、多层面、多靶点发挥综合调控能力。驴胶补血颗粒作为补血益气中药, 具有疗效好、使用方便, 易被患者接受等特点, 临床已有报道其在升高白细胞方面的应用。对驴胶补血颗粒全方、药对及单味药的升高白细胞的作用及机制进行综述, 为扩大该药物的临床适应症及合理使用提供参考依据。

关键词: 驴胶补血颗粒; 白细胞减少症; 作用机制; 补血益气; 升高白细胞作用

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2019)03 - 0761 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.032

Research progress on elevating leukocytes effects and mechanisms of Lvjiao Buxue Granules

YAN Lei^{1,2}, XU Xiang-ping^{3,4,5}, HUANG Sheng^{3,4,5}, YAN Dong-lan^{3,4,5}, QIN Xue-mei^{1,2}, TIAN Jun-sheng^{1,2,3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
2. Shanxi Key Laboratory of Active Constituents Research and Utilization of TCM, Taiyuan 030006, China
3. Jiuzhitang Co., Ltd., Changsha 410205, China
4. Hunan Engineering Research Center of Chinese Medicine Solid Preparations, Changsha 410205, China
5. National-Recognized Enterprise Technology Center, Changsha 410205, China

Abstract: Leukopenia is a common clinical disease with diverse pathogenesis. Leukopenia is mostly caused by drugs, especially anti-tumor drugs. For the treatment of leukopenia, Chinese materia medica can play an ability of comprehensive adjusting control from multi-angle, multi-dimension, and multi-target. As a good Chinese medicine for tonifying blood and replenishing *qi*, Lvjiao Buxue Granules has the advantages of high curative effect, convenient to use, and easy to be accepted by patients. It has been reported in clinical application for elevating leukocytes. This present review will focus on the research progress on the elevating leukocytes effects and mechanisms of Lvjiao Buxue Granules based on complicated Chinese herbal formula, herb-pair, and single herb, so as to provide a reference for expanding the clinical indications and rational use of the drug.

Key words: Lvjiao Buxue Granules; leukopenia; mechanisms; tonifying blood and replenishing *qi*; elevating leukocytes effects

当外周血中白细胞数目长时间持续低于 $4 \times 10^9/L$ 时统称为白细胞减少症, 是一种临床常见疾病, 其病因有原发性和继发性 2 种, 以前者居多^[1], 主要与感染因素、药物、化学毒物及放射线等的刺激

收稿日期: 2018-10-14

基金项目: 中国博士后科学基金面上资助项目 (2016M602414); 山西省科技研究计划 (201603D321077, 201603D3113013, 201601D011122, 201701D22111344); 山西省科技创新重点团队 (201605D131045-18); 山西省重点实验室 (201605D111004); 山西省研究生联合培养基地人才培养项目 (2017JD02)

作者简介: 颜磊 (1994—), 男, 山东临沂人, 硕士在读, 研究方向为中药药理学。Tel: 18834196530 E-mail: yanlei132745@163.com

*通信作者 田俊生 (1980—), 男, 内蒙古人, 博士, 副教授, 研究方向为中药药理与新药研发。

Tel: (0351)7019297 Fax: (0351)7018379 E-mail: jstian@sxu.edu.cn

徐向平 (1971—), 男, 湖南长沙人, 本科, 研究方向为中药开发与管理。

Tel: (0731)84499727 Fax: (0731)84499777 E-mail: xxp@hnjzt.com

有关,其中随着肿瘤发生率的增加,抗肿瘤药物引起的白细胞减少症较为广泛^[2]。在白细胞减少症的临床治疗中,中药作用温和、治疗效果显著,已得到广泛应用。中医学常将白细胞减少症归为“血虚”“虚劳”等范畴,其病以虚为主,为邪毒、药毒所伤,发病在骨髓,涉及五脏,主要为脾、肾。因此,相对于单靶点的化学药物,中药“多成分,多靶点”的特点将更有益于白细胞减少症的治疗。

驴胶补血颗粒由阿胶、黄芪、党参、熟地黄、白术、当归 6 味药材组成,具有滋阴补血、健脾益气等功效^[3],主治气血双亏引起的一系列病症,在目前的药理研究和临床应用中具有较好升高白细胞的作用。驴胶补血颗粒多药物、多成分的组方原则决定了其药理作用的多靶点、多途径的特点,所以从多维度、多层面对于驴胶补血颗粒升高白细胞作用的药理药效进行评价,对其临床合理应用与药物的二次开发具有重要意义。为全面认识驴胶补血颗粒的升白作用及其机制,本文综述了白细胞减少症的发病机制及驴胶补血颗粒全方、药对、单味药的升白作用,为扩大该药物的临床适应症及合理使用提供参考依据。

1 白细胞减少症发病机制

1.1 骨髓损伤

骨髓损伤多为癌症放化疗导致,可引起外周白细胞、红细胞(RBC)、血小板(PLT)数量降低,严重威胁患者的生活质量和放化疗的连续进行。造血干细胞(HSC)衰老是肿瘤放、化疗引发潜在骨髓损伤的主要机制,生理浓度的活性氧(ROS)通过调控 HSC 功能对维持造血平衡起重要作用^[4]。

1.2 粒细胞成熟障碍

粒细胞成熟障碍是幼稚细胞在骨髓内未发育到完全成熟阶段即死亡,使得进入外周血的成熟粒细胞数量减少。研究表明,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)受体基因、中性粒细胞弹性蛋白(ELANE)基因或造血干细胞特异性相关结合蛋白 1 抗体(HAX1)基因等突变可使骨髓粒细胞成熟阻滞在早幼粒/中幼粒阶段或增殖能力降低及凋亡增加,从而使粒细胞释放减少^[5-7]。

1.3 粒细胞破坏过多

1.3.1 免疫性因素 中性粒细胞(NE)与抗粒细胞抗体或抗原抗体复合物结合而被免疫细胞或免疫器官破坏,常见于自身免疫性粒细胞减少及各种自身免疫性疾病^[8]。某些非细胞毒性药物或病原微生物

(如肝炎病毒)进入机体形成的半抗原能与粒细胞的蛋白质结合为全抗原,从而诱发生成针对该抗原的抗体,使粒细胞被破坏^[9-10]。

1.3.2 非免疫性因素 病毒感染或败血症时,NE 在血液或炎症部位消耗增多。脾肿大导致脾功能亢进后,也会使 NE 在脾内滞留、破坏增多。

1.4 粒细胞分布紊乱

各种原因而使边缘池中白细胞增多,循环池中白细胞减少,也可引起白细胞减少症。研究^[11]表明,细菌感染寒战期会使白细胞总数减低,是由于细胞因子和交感神经的作用,引起血管收缩和血流减少,粒细胞由轴流移到边集,边缘池粒细胞增多,循环池粒细胞数减少。

综上所述,白细胞减少症主要以 NE 减少为主,发病机制体现在白细胞的生成、生长、释放、分布与凋亡等各个环节。针对以上致病机制,临床防治应集中于以下方面:①依据血常规中白细胞及 NE 的数量来判断是否发病,是最为直接的诊断方法;②观察骨髓组织结构的变化,从病理形态学角度探讨白细胞减少症的发病原因,规划诊治方案;③检测骨髓造血干/祖细胞和间充质干细胞的功能及造血微环境是否受影响;④根据病因选择合适的药物,对于服用能够引起白细胞减少症药物的患者,应提前采取预防措施。此外,中医药在治疗白细胞减少症中的研究与运用已取得一定进展,其治疗原则为扶正兼祛外邪,以健脾益肾、补气养血为基本。

2 驴胶补血颗粒“全方-药对-单味药”升高白细胞作用

2.1 驴胶补血颗粒全方升高白细胞作用

驴胶补血颗粒无论是在基础研究还是在临床研究中都表现出显著的升高白细胞及提高免疫的效果。方中阿胶、熟地黄补血而滋阴,当归补血活血,党参、黄芪、白术健脾益气,补血滋阴药中佐以活血益气之药,补血而不滋腻,健脾益气药中佐以滋阴养血之品,益气而不温燥,诸药合用,共奏补脾益气、滋阴养血之功效。

何小燕等^[12]研究驴胶补血颗粒对环磷酰胺(CTX)致小鼠白细胞减少症的改善作用,并采用¹H-NMR 代谢组学方法探讨其作用机制,发现驴胶补血颗粒能显著升高模型小鼠的白细胞和 PLT 的水平($P < 0.05$),并显著回调其脾脏指数、胸腺指数($P < 0.05$)。研究结果表明驴胶补血颗粒改善 CTX 致小鼠白细胞减少症的作用机制可能涉及缬氨酸、

亮氨酸和异亮氨酸生物合成, 赖氨酸降解, 精氨酸和脯氨酸代谢, 谷胱甘肽代谢, 淀粉和蔗糖代谢以及半乳糖代谢等, 其主要与能量代谢和氨基酸代谢相关。彭宇^[13]研究发现驴胶补血冲剂能显著提高血虚小鼠的白细胞、RBC、血红蛋白(Hb)、红细胞压积(HCT)水平($P < 0.05, 0.01$); 并显著提高血虚大鼠的血清铁、铁蛋白的含量($P < 0.05, 0.01$)。本课题组^[14]采用网络药理学预测驴胶补血颗粒的作用机制, 发现驴胶补血颗粒通过调节新陈代谢(metabolic)、癌症(cancer)、结核病(tuberculosis)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)-蛋白激酶 B(Akt)等多条信号通路发挥升高白细胞的作用, 并发现驴胶补血颗粒中君药阿胶发挥最大的升白活性, 体现了“主病之谓君”的配伍原则。

驴胶补血颗粒在临床应用中表现出良好的升白效果。曾渊华^[15]用驴胶补血颗粒治疗白细胞减少症 70 例, 取得了较好的疗效, 且用药安全, 无毒副作用发生, 这对放化疗导致白细胞减少, 不能坚持放化疗的患者是很有裨益的。易凡^[16]选取恶性肿瘤放疗后白细胞减少症及消化道症状患者 308 例, 其中 176 例采用驴胶补血颗粒治疗, 132 例用化学药鲨肝醇、利血生口服治疗进行对

照, 结果口服驴胶补血颗粒可以提高放疗疗程, 完成率 98.5%, 化学药组放疗疗程完成率 84.8%。与化学药比较, 驴胶补血颗粒可显著提高白细胞、Hb 水平($P < 0.05$)。

2.2 驴胶补血颗粒药对升高白细胞作用

2.2.1 驴胶补血颗粒中“黄芪-当归”药对升高白细胞作用

黄芪-当归药对应用于各种升高白细胞的复方中, 如驴胶补血颗粒、当归补血汤、芪归升白胶囊等, 如表 1 所示。黄芪补益脾肺元气, 鼓舞气化; 当归养血, 和血活血, 气旺血生; 二药合用, 补气以生血, 气血双调。气血调和, 使阴火可敛可降。孙大威等^[17]观察黄芪和当归不同配伍提取物对白细胞减少症模型小鼠白细胞水平的影响, 黄芪-当归(5:1)提取物能明显升高模型小鼠的白细胞计数, 使白细胞数量恢复到正常水平($P < 0.01$), 且从白细胞回升率看, 黄芪-当归两者配伍应用于升高小鼠白细胞的效果优于单味药黄芪或当归。史旭芹等^[18]研究发现当归、黄芪单味药及黄芪-当归药对能显著增加血虚模型小鼠的 RBC、白细胞、Hb 等数量, 对于一些免疫细胞如淋巴细胞(LY)、单核细胞(MO)等的减少有恢复作用, 此外, 对于免疫器官胸腺和脾脏的损伤也具有一定的保护作用。

表 1 含黄芪-当归药对复方的升高白细胞作用研究

Table 1 Study on elevating leukocytes effects of Chinese herbal formulas based on herb-pair of “Huangqi-Danggui”

复方制剂	单味药组成	药理作用	参考文献
驴胶补血颗粒	阿胶、黄芪、党参、熟地黄、白术、当归	能显著升高 CTX 所致小鼠白细胞减少症模型的白细胞和 PLT 水平	12
当归补血汤	黄芪、当归	升高肿瘤化疗后骨髓抑制患者的外周血白细胞、Hb、PLT 及减轻骨髓抑制程度	19
归芪生血颗粒	黄芪、当归	对 CTX、阿糖胞苷、辐射、苯诱发的小鼠外周白细胞减少具有明显抑制作用, 促进骨髓有核细胞的分裂, 促进小鼠脾结节的形成	20
芪胶升白胶囊	黄芪、当归、大枣、阿胶、血人参、淫羊藿、苦参	升高肺癌放疗患者的白细胞数量、保护骨髓、增强放疗效果及提高患者生存质量	21
参芪十一味颗粒	人参、黄芪、当归、天麻、熟地黄、泽泻、决明子、鹿角、菟丝子、细辛、枸杞子	增加鼻咽癌放疗患者的常规血液学指标(白细胞、RBC、Hb 等), 增强患者免疫力, 降低放疗后副反应的发生	22

2.2.2 驴胶补血颗粒中“当归-熟地黄”药对升高白细胞作用

当归与熟地配伍有 2 大优势: 一是通过补血达到养阴的目的, 滋阴又是补血的有效方法之一; 二是当归本身具有非常好的活血功能, 补而不滞, 熟地和当归结合使用优于单一用药。

当归-熟地黄药对在补益药中十分常见, 常配伍于各种升高白细胞复方中, 如《正体类要》中的“八珍汤”和《太平惠民合剂局方》中的“四物汤”。刘安琪等^[23]研究表明八珍汤能够治疗肺癌化疗所致白细胞减少, 且有改善机体免疫功能, 促使血清

白细胞介素-2 (IL-2) 水平升高的效果。贾磊等^[24]分析八珍汤加减对肺癌化疗后骨髓抑制的影响, 结果表明八珍汤可明显升高患者 PLT、白细胞等血液学指标, 对骨髓抑制具有比较理想的保护作用。王正引等^[25]研究表明, 四物汤可显著升高贫血模型小鼠外周血白细胞、RBC 以 Hb 含量, 显著降低肝细胞凋亡百分率, 下调促凋亡基因 Bax 和 Fas 表达, 减少肝细胞凋亡, 提示其升高白细胞作用可能与减少肝细胞凋亡相关。

综上所述, 以药对研究为切入点, 对于揭示复杂方剂的配伍规律有着重要意义。现代医学逐步认可了药对研究的价值, 在临床用药中也逐渐添加药对, 以达到协同增效的作用。药对在升高白细胞中药中发挥着重要作用, 但其配伍机制及在复方中的贡献度尚不明确。今后研究可采用方证代谢组学等方法, 将血清药物化学和代谢组学的数据有机结合, 继而进行关联性分析, 对关联度较大的化学成分进行细胞和动物水平的验证, 挖掘复方的药效成分, 阐明配伍机制及明确药对在复方中的贡献。

2.3 驴胶补血颗粒单味药升高白细胞作用

2.3.1 阿胶 阿胶为马科动物驴 *Equus asinus* L. 的干燥皮或鲜皮经煎煮、浓缩制成的固体胶, 有“补血圣药”之称^[26]。现代研究表明阿胶不仅具有补血、止血等功能, 还具有增强免疫、抗辐射、耐缺氧以及抗疲劳的作用。阿胶为驴胶补血颗粒复方中的君药, 主要化学成分为氨基酸、微量元素、生物酸和不饱和脂肪酸等。应军等^[27]采用 CTX (100 mg/kg) 单次 sc 的方法制备大鼠白细胞低下模型, 在给予阿胶后第 7、9、11 天, 测定白细胞数量。结果表明,

阿胶高、低剂量组 (7.29、2.43 g/kg) 具有显著升高白细胞的作用 ($P < 0.05$)。庞萌萌等^[28]采用 CTX 制备白细胞减少小鼠模型, 观察阿胶酶解液的补血升高白细胞作用, 结果表明阿胶仿生酶解液及胰蛋白酶酶解液可使白细胞减少模型小鼠的白细胞、RBC 和 Hb 水平显著提高。

2.3.2 黄芪 黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。黄芪及其复方制剂在临床已广泛用于治疗放化疗所引起的白细胞减少症, 且效果显著。王二兵等^[29]基于代谢组学法比较黄芪根与地上部分醋酸乙酯部位的升白药效, 结果表明黄芪根和地上部分均可升高白细胞减少症模型小鼠的白细胞、MO、LY 和 NE, 升高白细胞机制可能与能量代谢、氨基酸代谢、胆碱代谢和嘌呤代谢有关。曲婷丽等^[30]基于代谢组学技术考察黄芪注射液醋酸乙酯萃取物对小鼠白细胞减少症的作用, 结果表明, 黄芪注射液醋酸乙酯萃取物能升高模型小鼠的白细胞、MO、NE 和 LY 的水平, 并回调潜在的 10 个内源性代谢物的水平。黄芪升高白细胞作用的机制示意图见图 1。

2.3.3 当归 当归是伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 为血家之圣药, 具有补血调血、调经止痛的功效^[31]。当归主要化学成分为多糖、挥发油、有机酸及黄酮等, 当归富含的多糖类成分是其发挥药理活性的重要物质之一。卢志伟等^[32]探讨当归及当归多糖对 X 射线照射致 SD 大鼠免疫功能损伤的防护作用, 与模型组比较, 当归及当归多糖可显著增加血白细胞数、骨髓有核细胞

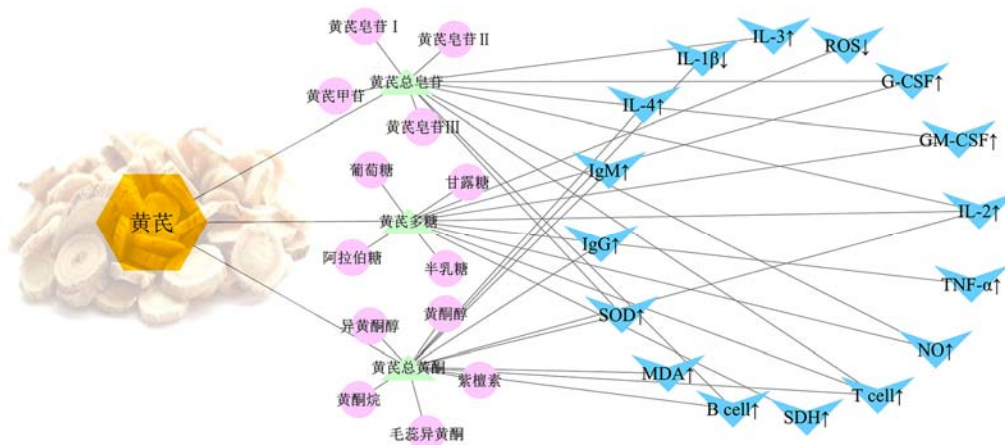


图 1 黄芪升高白细胞的药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological mechanisms of *Astragali Radix* in elevating leukocytes effects

数、血清 IL-4 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 含量 ($P < 0.05$)。表明当归及当归多糖对 X 射线照射致 SD 大鼠免疫功能损伤具有保护作用。Xiao 等^[33]研究发现, 当归多糖可减轻基质细胞的氧化损伤和改善其造血功能, 通过保护骨髓基质细胞免受化疗损伤等机制, 改善造血细胞的过早衰老, 从而达到升高白细胞的作用。

2.3.4 其他 研究发现, 驴胶补血颗粒中党参、白术、熟地黄均具有升高白细胞、提高免疫的作用。赵晓梅^[34]以 40 例化疗导致的造血功能障碍、白细胞减少、贫血患者作为研究对象, 所有患者均给予补益药党参等药物进行治疗, 结果发现其治疗总有效率为 90.00%, 表明党参具有增强机体抵抗力、补中益气、补血的效果, 具有一定的临床价值。丁采苒^[35]研究表明白术多糖、白术内酯 I 和白术内酯 III 对人体外周血活化的 LY 有促进增殖作用, 可作为免疫调节剂增强外周血 LY 免疫功能, 调节人体免疫系统。冯雪梅等^[36]通过 ⁶⁰Co 照射和 ip CTX、氯霉素建立骨髓抑制小鼠模型, ip 熟地黄多糖后, 模型小鼠外周血白细胞数量升高。

综上所述, 驴胶补血颗粒各单味药治疗白细胞减少症以益气养血、温肾健脾为主, 辅以活血化瘀、清热解毒, 其基础核心药物为阿胶、黄芪、当归, 相对单个药材制剂以及单靶点化学药物, 驴胶补血颗粒治疗白细胞减少症具有其独特的配伍优势。但是, 目前对于单味药材升高白细胞作用的研究中, 仍存在以下缺陷: ①升高白细胞的药效物质基础不明确; ②研究多停留在血常规指标, 缺乏深入的分子机制研究; ③多为基础性研究, 临床研究较少; ④药理实验动物模型单一, 无法体现所有的致病因素。

3 结语与展望

驴胶补血颗粒源自经典古方采用道地中药材, 经现代化工艺精制而成, 是国内首创的新型治疗气血亏虚、疲乏无力的中药复方, 填补了阿胶、当归等复方制剂治疗体质虚弱气血亏虚的空白, 对白细胞减少症引起的疲乏、体虚等症状有明显改善作用。本文基于“单味药-药对-全方”多层次对驴胶补血颗粒升高白细胞作用进行综述, 一方面为临床合理指导用药奠定理论基础, 另一方面为升白中药复方、药对及单味药的深入研究及二次开发提供方向。然而, 现阶段有关驴胶补血颗粒及其他升高白细胞复方的研究仍存在以下局限: (1) 关于升高白细胞中药复方中单味药的配伍规律仍局限于理论阶段, 今后应通过具体实验研

究来阐释配伍机制, 阐明其在复方中的作用。(2) 研究多局限于复方中单味药、药对的升高白细胞效果, 但具体到其小分子化合物的药效研究报道较少, 使得药效物质基础难以明确。应采用先进的分离和检测方法对复方中小分子代谢物进行鉴定, 并进行相应的药效学筛选, 从而阐明药物作用的药效物质基础。(3) 目前研究升高白细胞作用所需的动物模型多对健康动物直接进行化学药物或物理放射进行诱导, 使其白细胞含量下降, 忽略了临床上癌症对机体造成的影响, 使其升高白细胞作用机制难以明确。对于其他病因导致的白细胞减少症, 相应的动物模型也鲜有报道。今后应围绕不同动物模型展开对升白药物的研究, 阐明不同药物的作用特点。(4) 白细胞减少症与能量代谢和氨基酸代谢有关, 但目前研究尚不能从分子水平去解释中药复方改善能量代谢和氨基酸代谢的作用机制。今后需从分子生物学的角度出发, 对相关信号通路中关键靶点进行验证, 来阐明药物治疗的分子机制。

参考文献

- [1] Ing V W. The etiology and management of leukopenia [J]. *Can Fam Physician*, 1984, 30(9): 1835-1839.
- [2] Dai J, Lu Y, Yu C, et al. Reversal of chemotherapy-induced leukopenia using GM-CSF promotes bone metastasis that can be blocked with osteoclast inhibitors [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12): 5014-5023.
- [3] 刘彩春, 刘欢, 谷陟欣, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学的驴胶补血颗粒补血作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(7): 1142-1148.
- [4] Green D E, Rubin C T. Consequences of irradiation on bone and marrow phenotypes, and its relation to disruption of hematopoietic precursors [J]. *Bone*, 2014, 63(6): 87-94.
- [5] Dwivedi P, Greis K D. Granulocyte colony stimulating factor receptor (G-CSFR) signaling in severe congenital neutropenia, chronic neutrophilic leukemia and related malignancies [J]. *Exp Hematol*, 2017, 46(3): 9-20.
- [6] Nayak R C, Trump L R, Aronow B J, et al. Pathogenesis of ELANE-mutant severe neutropenia revealed by induced pluripotent stem cells [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 3103-3116.
- [7] Morishima T, Watanabe K, Niwa A, et al. Genetic correction of HAX1 in induced pluripotent stem cells from a patient with severe congenital neutropenia improves defective granulopoiesis [J]. *Haematologica*, 2014, 99(1): 19-27.

- [8] Grayson P C, Sloan J M, Niles J L, *et al.* Antineutrophil cytoplasmic antibodies, autoimmune neutropenia, and vasculitis [J]. *Semin Arthritis Rheu*, 2011, 41(3): 424-433.
- [9] Newburger P E. Autoimmune and other acquired neutropenias [J]. *Hematol-Am Soc Hemat*, 2016, 2016(1): 38-42.
- [10] Ciufu C, Arama V, Bumbea H, *et al.* Correlations of hematological parameters with bone marrow findings in chronic lymphoproliferative disorders associated with hepatitis viruses [J]. *J Med Life*, 2013, 6(4): 464-471.
- [11] 李好蓉, 张文菊, 程瑞彩, 等. 细菌感染兔发热时相白细胞计数、中性粒细胞及其直径的变化 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3540-3542.
- [12] 何小燕, 颜 磊, 徐向平, 等. 驴胶补血颗粒对环磷酰胺致小鼠白细胞减少症的作用及代谢组学机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2282-2290.
- [13] 彭 宇. 两种不同工艺的驴胶补血冲剂改善动物血虚的实验对比研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [14] 颜 磊, 何小燕, 高 耀, 等. 基于网络药理学的驴胶补血颗粒升高白细胞作用机制研究 [J]. 药学学报, 2018, 53(10): 1660-1669.
- [15] 曾渊华. 驴胶补血冲剂治疗白细胞减少症 70 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 1996(6): 15-16.
- [16] 易 凡. 驴胶补血冲剂治疗 176 例恶性肿瘤放疗所致白细胞减少及消化道症状的临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 1996(6): 17-18.
- [17] 孙大威, 谢 华, 孙 操. 黄芪和当归不同配伍提取物对造模小鼠白细胞的影响 [J]. 黑龙江医药, 2010, 23(2): 199-200.
- [18] 史旭芹, 尚尔鑫, 唐于平, 等. 基于响应曲面分析法对当归-黄芪配伍养血补血功效相互作用研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(10): 1375-1383.
- [19] 蒋立峰, 刘怀民. 当归补血汤防治肿瘤化疗后骨髓抑制临床观察 [J]. 中医学报, 2013, 28(4): 475-477.
- [20] 龚晓丽, 杨 炆, 陈娇娇, 等. 归芪升血颗粒升高白细胞作用的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 149-151.
- [21] 丁荣楣, 王 平, 马丽君, 等. 芪胶升白胶囊对肺癌放疗患者白细胞减少的疗效及生存质量的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3): 400-403.
- [22] 邓 波, 易峰涛. 参芪十一味颗粒联合同步放疗治疗鼻咽癌的临床研究 [J]. 中医药导报, 2017, 23(20): 33-35.
- [23] 刘安琪, 毕红霞. 八珍汤加减对肺癌化疗所致白细胞减少疗效及血清 IL-2 变化的临床研究 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(5): 49-50.
- [24] 贾 磊, 张跃强. 八珍汤加减对肺癌化疗后骨髓抑制的影响 [J]. 北方药学, 2018, 15(1): 53.
- [25] 王正引, 郭明章, 全世建. 四物汤对血虚证小鼠肝细胞凋亡以及凋亡相关基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2219-2222.
- [26] Tian J S, Zhang X, Liu H, *et al.* The hematinic effect of *Colla Corii Asini* (Ejiao) using ¹H-NMR metabolomics coupled with correlation analysis in APH-induced anemic rats [J]. *RSC Adv*, 2017, 7(15): 8952-8962.
- [27] 应 军, 肖百全, 杨 威, 等. 鸡血藤与阿胶升白细胞作用的比较研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(2): 175-177.
- [28] 庞萌萌, 李 敏, 田晨颖, 等. 阿胶酶解液相对分子质量分布及其补血升白作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 13-17.
- [29] 王二兵, 郝津芳, 刘锐玲, 等. 基于代谢组学技术的黄芪根与地上部分醋酸乙酯部位的药效比较 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2240-2247.
- [30] 曲婷丽, 王二兵, 李震宇, 等. 黄芪注射液乙酸乙酯萃取物对小鼠白细胞减少症作用的代谢组学 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 455-461.
- [31] 严 辉, 段金庵, 尚尔鑫, 等. 当归不同部位入药功效取向差异的化学物质基础与药性关联性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3208-3212.
- [32] 卢志伟, 王 磊, 许小敏, 等. 当归及当归多糖对 X 射线照射致 SD 大鼠免疫功能损伤的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 44-48.
- [33] Xiao H, Xiong L, Song X, *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]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2265-2286.
- [34] 赵晓梅. 分析补益药党参的药理和临床应用 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(32): 135-136.
- [35] 丁采苒. 白术及其提取物免疫调节功能和机制研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2016.
- [36] 冯雪梅, 吕 艳, 祝彼得, 等. 熟地和制首乌多糖对贫血小鼠骨髓有核细胞数和细胞周期的影响 [J]. 四川中医, 2006(6): 17-19.