

中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展

齐晓甜¹, 张家祥^{2,3}, 张晓亮³, 黄娜娜², 李晓宇⁴, 孙蓉^{1,2*}

1. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250102

2. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

3. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

4. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014

摘要: 白细胞减少症是肿瘤患者化疗的严重毒副作用之一, 影响肿瘤患者的治疗进程和预后与转归。临床上主要靠粒细胞集落刺激因子等集落刺激因子类药物治疗该并发症, 该类物质虽然能提升白细胞的数量, 但对白细胞功能的提升相对不足, 且价格昂贵、伴随一定毒副作用, 因此临床应用存在一定的局限性。中医药在防治化疗毒副作用、减轻白细胞减少的症状方面具有独特优势和多向性作用特征。通过文献资料的检索分析, 综述了治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的中医药研究进展, 为临床上中医药治疗白细胞减少症提供参考。

关键词: 白细胞减少症; 中药; 中性粒细胞减少; 辨证治疗; 集落刺激因子

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)20-5088-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.035

Research progress on Chinese materia medica in treatment of chemotherapy-induced leukopenia

QI Xiao-tian¹, ZHANG Jia-xiang^{2,3}, ZHANG Xiao-liang³, HUANG Na-na², LI Xiao-yu⁴, SUN Rong^{1,2}

1. Institute of Advanced Medical Research, Shandong University, Jinan 250102, China

2. The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Leukopenia is one of the serious side effects of chemotherapy in cancer therapy, which affects the treatment progress, prognosis, and outcome of cancer patients. Clinically, it mainly relies on colony-stimulating factor drugs such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). However, with the increase of white blood cells number, its function is relatively insufficient. What's more, the price of G-CSF is high, which is accompanied by certain toxic as well as side effects. So the clinical application is limited. Traditional Chinese medicine has unique advantages and multi-directional effects in preventing and treating chemotherapy side effects and reducing the symptoms of leukopenia. This article reviews the progress of traditional Chinese medicine in the treatment of leukopenia after chemotherapy by literature retrieval, and provides a reference for the treatment of leukopenia with traditional Chinese medicine in clinic.

Key words: leukopenia; Chinese materia medica; neutropenia; syndrome differentiation treatment; colony stimulating factor

白细胞减少症是各种原因所致外周血白细胞数量持续低于 $4.0 \times 10^9/L$ 的一组综合征, 其发病机制是因药物或其他因素引起的外周血细胞及骨髓造血细胞的损伤、衰老、死亡, 最终导致外周血的白细

胞低于正常范围。肿瘤患者化疗后易引发白细胞减少, 临床多表现为免疫力降低, 易发生感染, 影响肿瘤病人的治疗进程, 增加病人因感染而导致的死亡率。化疗引起的白细胞减少症发病机制见图 1。

收稿日期: 2019-03-02

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目 (2018M640642); 山东省重点研发计划 (重大关键技术) 项目 (2016ZDJS07A21); 山东省重点研发计划项目 (2017CXGC1301); 国家自然科学基金面上项目 (81773997); 山东省自主创新和成果转化课题 (2014ZZCX02104); 泰山学者工程专项经费资助 (Ns201511107)

作者简介: 齐晓甜 (1990—), 女, 山东昌邑人, 博士后, 从事中药药理学研究。Tel: 150168151363 E-mail: qixiaotian99@qq.com

***通信作者** 孙蓉, 教授, 博士生导师, 从事中药药理评价与新药发现和中药毒性与分子毒理学研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong@sdu.edu.cn

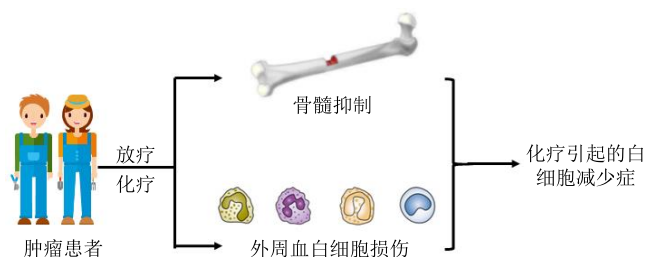


图 1 化疗引起的白细胞减少症发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of leukopenia caused by chemotherapy

目前,临床上主要使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)或者粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)治疗^[1]。G-CSF 和 GM-CSF 的治疗机制见图 2。

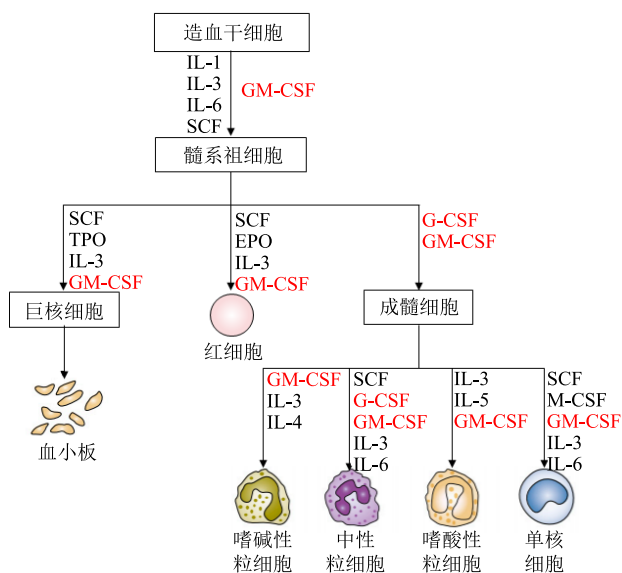


图 2 G-CSF 和 GM-CSF 的作用机制

Fig. 2 Mechanism of G-CSF and GM-CSF

但是,该类药物价格昂贵,可引起发热、骨节酸痛,此外,由于该类药物可以促进骨髓造血干细胞的增殖,因此,长期使用可能诱发造血系统肿瘤,无法用于治疗白细胞降低的白血病患者^[2]。中医以病因病机为基础,通过审证求因、辨证论治、组方潜药,达到复方整体调节机体的精、气、血和阴阳平衡,从而提高患者的生活质量。

1 白细胞减少症的中医理论基础

1.1 中医对白细胞减少症病因的认识

传统中医学中无白细胞减少症的病名,白细胞减少症患者大部分无特殊症状和体征,仅有乏力、精神不佳、头晕、四肢酸软、易外感的表现,这多

因血不足而经脉不充、精神失养、气不足而肌表不固所致,究其根本原因皆为气血亏虚,属于中医“虚劳”“血虚”范畴;其病机与心、肝、脾、肾之阳气精血不足相关,尤以脾肾二脏为密切。肿瘤患者在化疗后,因本体虚弱易感外邪,又因化疗的副作用所致饮食不节、疲倦过度,易使病体失调而使脾、肾受损,影响机体造血功能,造成白细胞减少^[3]。陈无择在《三因极一病证方论》中将病因分为 3 类:内因、外因、不内外因,“然六淫,天之常气,冒之则先自经络流入,内合于腑脏,为外所因”,而化疗药物为外界之物,自经络流入,导致内腑损伤,因此为外因。

1.2 白细胞减少症的中医病机与治则

化疗药物其性刚猛,易生“毒火”而损害脏腑功能,最终导致骨髓受损,其中脾肾两虚、气血不足是其发病的主要病机。中医气血生化理论可知,肾为先天之本,为生气之根,藏精之所,精旺可以生血则骨坚血充;《素问·五运行大论》云:“肾生骨髓”。肾藏精,精生髓,髓居骨中而化生血液。脾为后天之本,运化水谷精微以资气血生化,脾土健运则生化有源,气血生化乏源则致气血两虚。先、后天之本相互资生促进,脾肾不足,“虚劳”之病乃生。因此,首先应从健脾补肾、益气养血入手治疗白细胞减少症。

此外,肝为血脏,主藏血,且肝肾同源,而心主血脉,“诸血者,皆属于心”,肺朝百脉也与气血运行和生成密切相关^[4]。心、肝、肺亦在白细胞减少症的发病及治疗过程中发挥重要作用。因此,有的学者亦从心、肝论治,补益心脾,益肾固本,调和肝脾,补益肺、肾等。

1.3 白细胞减少症的中医临床分型与治法

中性粒细胞减少症患者中医临床主要分型为心脾两虚证、肝肾阴虚证、脾肾阳虚证、肾精亏虚证。因此,中医临床主要从健脾补肾、补气养血、益气

健脾、补益肝肾、滋阴清热、益气养阴法，这 6 个方面进行辨证论治^[5-6]。

2 白细胞减少症的中医药治疗进展

针对化疗导致的白细胞减少症，目前中药的干预治疗主要分为中药治疗和联合其他药物治疗两大类。

2.1 中药治疗白细胞减少症

由于白细胞减少症患者临床无明显症状，中医药虽然在提升白细胞数量上的效果不如集落刺激因子类药物，但其可增强骨髓造血功能和机体抗感染能力，临床疗效好且稳定，毒副作用较小，因此，在预防并发症、药物所致副作用的发生及整体调节上有明显的优势；临床上多以中成药和经典方剂的随证加减应用为主。

2.1.1 中成药 目前，上市中成药主要通过健脾补肾、补气养血、益气健脾、滋阴清热、益气养阴法达到干预白细胞减少的目的。研究发现，补白颗粒通过健脾补肾、补气养血，从而使气血生化有源，人体正气日渐恢复，精充髓生，以利于改善化疗后的白细胞减少，并对化疗所致免疫力低下及造血系统损伤有较好的治疗效果^[7]；康艾、复方苦参、参附、参麦、生脉注射液单用可以通过益气养阴、益气固脱促进白细胞的再生，达到治疗白细胞减少症的目的，在临床上获得了广泛的应用^[8]。

地榆升白胶囊^[9]、血复生胶囊可以通过益气健脾、补气养血，促进再生障碍性贫血患者白细胞的增加^[10]。芪胶升白胶囊通过补气养血改善食管癌患者化疗后生活质量，促进免疫状态恢复，减轻化疗所致的骨髓抑制，并显著提高临床疗效^[11-13]。康艾扶正胶囊口服可明显增强肿瘤化疗患者的免疫力，减轻化疗的毒副作用^[14-16]。

利可君片和地榆升白片可联合治疗化疗引起的白细胞减少症，增强肿瘤患者化疗后的免疫力，提升生活质量^[17-19]。临床应用发现，生血片对多种血液疾病有治疗作用，文献报道生血片可显著改善化疗后白细胞减少症小鼠的症状，提高其免疫力^[20]。

生血宝颗粒可以补益肝肾、补气养血、提升白细胞数量，临床上有治疗白细胞减少的作用且效果持久^[21-23]。辅康艾颗粒益气养阴，在配合放射治疗时，可矫治白细胞减少；配合化疗时，可增强疗效，防止因化疗引起的免疫抑制；用于手术后治疗，有利于机体康复，并降低癌细胞转移扩散的危险；并有大补元气、增进食欲的明显功能。

养阴生血合剂由地黄、黄芪、当归、玄参、川芎、麦冬、石斛等组成，具有益气生血、养阴清热的作用，对于恶性肿瘤患者因化疗引起的白细胞减少具有一定的临床作用^[24-26]。强骨生血口服液补气养血、补益肝肾，对小鼠化疗后的骨髓抑制具有明显改善作用，其机制与增加骨髓细胞因子血管内皮生长因子（VEGF）和血小板内皮细胞黏附因子（PECAM-1）表达，调节骨髓微环境有关^[27-28]。生血宝合剂能显著减少晚期非小细胞肺癌患者化疗后骨髓抑制的发生，提高化疗耐受性，无明显不良反应，值得临床推广应用^[29-34]。临床研究发现生血康口服液和生血康合剂是安全有效的中药升白制剂，可有效用于改善肺癌化疗后骨髓抑制导致的外周血白细胞计数减少^[35-37]。

生血丸健脾补肾，能有效升高患者的白细胞和中性粒细胞，显著改善患者的临床症状，提高化疗完成率，临床使用中未见明显毒副作用^[38-40]。治疗白细胞减少症的中成药见表 1。

表 1 治疗白细胞减少症的中成药

Table 1 Chinese patent medicine for treating leukopenia

分类	中成药
注射剂	康艾注射液 ^[14-16] 、复方苦参注射液、参附注射液、参麦注射液和生脉注射液 ^[8]
胶囊剂	地榆升白胶囊 ^[9] 、芪胶升白胶囊 ^[11-13] 和康艾扶正胶囊 ^[14]
片剂	利可君片 ^[10] 、地榆升白片 ^[18-19,41-43] 、生血片 ^[20] 和康艾扶正片 ^[15-16]
颗粒剂	生血宝颗粒 ^[22] 、辅康艾颗粒和补白颗粒 ^[7]
丸剂	生血丸 ^[38-40]
合剂	养阴生血合剂 ^[24-26] 、强骨生血口服液 ^[27-28] 、生血宝合剂 ^[29-33] 和生血康合剂 ^[35-37]

2.1.2 经典方剂

(1) 八珍汤：现代医学研究认为，肿瘤化疗为以毒攻毒、散结化瘀，致使火热毒邪内侵肿瘤，造成热毒伤阴、耗气伤血。八珍汤出自元代《瑞竹堂经验方》，全方由党参、熟地黄、炒白术、茯苓、当归、白芍、川芎、黄芪、炒柴胡、炙升麻、陈皮、炒鸡内金、焦山楂、八月札、炙甘草组成。临床上可以用于治疗化疗引起的白细胞减少症^[44-51]。而加味八珍汤同样可以一定程度上达到治疗化疗引起的白细胞减少的作用，当归、白芍、川芎、熟地黄为中医传统补血养血药方四物汤；党参、白术、茯苓、

甘草为四君子汤的组成药味,具有补气健脾、益胃养阴之功效;丹参可活血祛瘀、凉血安神;黄芪补中益气效强;女贞子补益肝肾;阿胶滋阴补血;枸杞子补肾益精、补血安神、生津止渴;木瓜可平肝和胃祛湿;地龙性寒,清热、通络效佳;全方共同作用治疗化疗引起的白细胞减少^[52-54]。

(2) 当归补血汤:当归补血汤具有益气生血功效,多用于治劳倦内伤、气血虚、阳浮于外之虚热证^[55]。临床研究发现,肿瘤患者进行化疗的同时给以当归补血汤治疗可以明显减轻化疗后引起的白细胞减少的症状,增强患者免疫能力^[56-62]。

(3) 二至丸:二至丸是滋阴补肾方药,具有补益肝肾、滋阴止血的功效,对血液系统的疾病具有较好的疗效^[63]。临床研究发现,二至丸加白术、麦冬可以有效增加外周血中白细胞的数量,提高患者的免疫能力^[64]。

(4) 参苓白术散:参苓白术散为虚证类方药,主治脾气虚弱、湿邪内生,兼有渗湿行气作用,并有保肺之效。癌症患者化疗后的白细胞减少,多属中医“虚劳”范畴,表现为脾胃虚弱,气血生化乏源,治疗上可以健脾益气 and 胃为主。临床上参苓白术散加味黄芪、女贞子、枸杞子治疗肿瘤化疗后白细胞减少,可增加白细胞数量,增强肿瘤患者的免疫能力,具有较好的临床推广价值^[65-69]。

(5) 归脾汤:归脾汤为补益剂,具有益气补血、健脾养心之功效,主治心脾气血两虚证。临床上归脾汤对于乳腺癌化疗后骨髓抑制有较好的疗效,归脾汤能够降低化疗后骨髓抑制的发生率,同时可缩短患者白细胞恢复至正常所需的时间,减轻患者化疗的不良反^[70-73]。

(6) 益气升白汤:益气升白汤补气生血、健脾益肾、填精生髓,并佐以理气活血、补消相合,共奏升白之功。现代研究发现,乳腺癌化疗后白细胞减少患者采用益气升白汤治疗能有效提高升白细胞疗效,改善体力状况,增加白细胞计数,临床上具有重要意义^[9]。在小柴胡汤的基础上加^[74]。

2.1.3 中药有效成分或部位 目前,中药治疗白细胞减少症的有效成分和部位以多糖类药物为主。研究发现,静脉注射黄芪多糖可以通过促进 G-CSF、GM-CSF 和肿瘤坏死因子- β (TNF- β) 的含量,降

低化疗引起的骨髓损伤,治疗白细胞减少症^[75-77]。龚海洋等^[78]研究发现,枸杞多糖能明显提高放疗所致骨髓抑制模型小鼠的细胞数量,改善放疗引起的骨髓抑制模型小鼠的造血功能。李静等^[79-80]研究发现红景天多糖可以通过促进骨髓造血干细胞的增殖,抑制其凋亡,促进骨髓抑制型小鼠骨髓造血功能的恢复。当归多糖和人参多糖可以通过调控 T 细胞的功能,治疗放化疗后导致的骨髓抑制^[81-83]。地榆药材中的地榆鞣质可促进造血干细胞的增殖,治疗化疗引起的白细胞减少症,但是其中的皂苷类物质则抑制该药效的发挥^[84]。盐酸千金藤碱可以通过促进造血干细胞的增殖,治疗白细胞减少症^[85]。红景天苷^[86]、地黄苷^[87]等苷类成分及大蒜油^[88]亦可治疗化疗引起的小鼠骨髓抑制。

2.2 中药联合其他药物治疗白细胞减少症

白细胞明显降低的患者,单独使用中药制剂治疗周期长、药效难以达到预期效果,而白细胞减少症的一线药物 G-CSF 和 GM-CSF 则可以短时间内迅速诱导大量白细胞产生,弥补中药制剂的不足,但是该类药物治疗时可能引起发热、骨节酸痛等副作用,长期使用有诱发骨髓肿瘤的风险。因此,中药制剂可以联合其他药物治疗白细胞减少症,降低集落刺激因子类药物的用药剂量及用药时间。

2.2.1 中成药 芪胶升白胶囊联合重组人粒细胞刺激因子可保护骨髓,显著减轻原发性肝癌介入治疗及宫颈癌化疗引起的白细胞降低的症状,缩短骨髓抑制恢复时间,改善机体的免疫功能,从而保证治疗延续^[89-91]。

应用地榆升白片联合 G-CSF 治疗儿童急性淋巴白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 化疗后粒细胞缺乏的临床效果显著,可缩短病程,增强患者的免疫力^[42]。同时经济学分析显示重组人粒细胞刺激因子与地榆升白片联合治疗患癌儿童化疗后白细胞减少症的总治疗费用更低,值得进行推广^[43]。应用生血宁片联合鲨肝醇治疗可有效改善白细胞水平及细胞免疫功能,效果较好,且用药安全性高^[92-93]。升白康口服液可以益气补血,为针对癌症化疗、放疗引起的白细胞减少症的辅助用药。

2.2.2 中药经典方剂和临床验方 八珍汤可以联合利血生、维生素 B₄、氨肽素片、利可君片等联合治疗化疗导致的骨髓抑制,增强患者的免疫能力,加快化疗进程^[45-47,94-95]。八珍汤联合重组人粒细胞刺激因子 (recombinant human granulocyte colony

stimulating factor, rhG-CSF) 治疗非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制效果较佳, 且可促进中性粒细胞增殖^[96-97]。临床研究发现, 大肠癌术后应用当归补血汤联合化学药治疗, 可显著改善患者的细胞免疫功能和生存质量, 具有临床推广价值^[98]。归脾汤和龟鹿二仙汤加减治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制可提高疗效, 减轻不良反应, 降低临床上集落刺激因子类药物的用药剂量^[99]。

3 结语与展望

目前, 临床上主要使用 G-CSF 类药物治疗化疗引起的白细胞减少症, 但是该类药物的临床应用存在一定局限性。此外, 集落刺激因子等药物要在机体发生白细胞减少症之后才能进行应用, 而“不治已病治未病”“未病先防”是中医防治疾病的基本思想, 中成药及经典方剂和部分临床验方在肿瘤放疗引起的白细胞减少症的治疗中均取得了一定的治疗效果, 可通过早期对肿瘤放疗患者进行干预, 降低白细胞减少症的发病几率, 亦可单独或者联合集落刺激因子类药物治疗白细胞减少症, 具有广阔的应用前景 (图 3)。

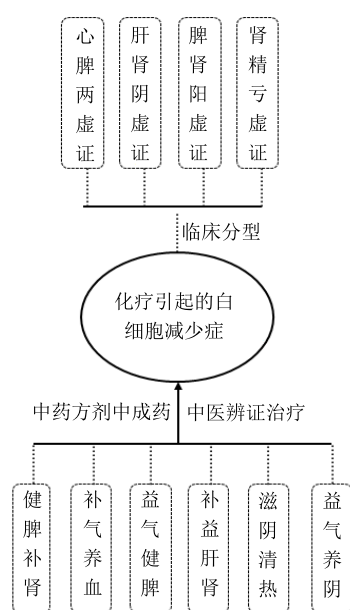


图 3 化疗引起的白细胞减少症临床分型及中药治疗方案
Fig. 3 Clinical classification of cancer chemotherapy induced leukopenia and Chinese materia medica treatment

但是, 目前治疗白细胞减少症的中成药及经典方剂和部分临床验方作用机制未完全阐明, 且评价指标中主要关注于白细胞数目的变化, 未对白细胞的免疫功能进行进一步探究。此外, 化疗引起的白

细胞减少症的一线治疗药物 G-CSF 可以通过作用于骨髓造血干细胞快速诱导大量的白细胞生成, 缩短白细胞降低间期, 恢复白细胞数量。与之相比中药的升白细胞作用温和、治疗周期相对较长、升白细胞效果较弱, 但是文献报道, G-CSF 诱导产生的白细胞的免疫力明显低于正常细胞, 他米巴罗汀 AM80 可以通过激活维甲酸受体 α (retinoic acid receptor, RAR α) 受体, 促进中性粒细胞分化成熟, 增强中性粒细胞免疫功能, 协同 G-CSF 治疗化疗引起的白细胞减少症^[100]。而中药在调节白细胞的免疫功能上具有独特的优势, 但是目前药物作用机制模糊, 需要进一步研究。因此, 今后在研究中药治疗白细胞减少症时应增加白细胞免疫功能的指标, 以体现中药多靶点、整体调节、提高自身机体能力的多靶点治疗的特色。

参考文献

- [1] Mehta H M, Malandra M, Corey S J. G-CSF and GM-CSF in neutropenia [J]. *J Immunol*, 2015, 195(4): 1341-1349.
- [2] Parker J E, Pagliuca A, Mijovic A, et al. Fludarabine, cytarabine, G-CSF and idarubicin (FLAG-IDA) for the treatment of poor-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 1997, 99(4): 939-944.
- [3] 李驰荣, 朱羞阳. 白细胞减少症的中医治疗归纳 [J]. *中国疗养医学*, 2008, 17(10): 636-638.
- [4] 张 淼, 田劭丹, 刘 莉, 等. 恶性肿瘤患者体质特点及化疗后白细胞减少症体质原因分析 [J]. *吉林中医药*, 2017, 37(1): 14-18.
- [5] 陈 超, 丁权威, 陈志炉. 恶性肿瘤化疗后白细胞减少症中医治疗概况 [J]. *新中医*, 2018, 50(10): 18-21.
- [6] 田劭丹, 董 青, 祁 烁, 等. 化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识 [J]. *现代中医临床*, 2018, 25(3): 1-6.
- [7] 方金燕, 张存海, 陈飞翔, 等. 补白颗粒治疗肿瘤放疗后白细胞减少症临床观察 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2012, 22(4): 284-285.
- [8] 张喜平, 张 翔, 杨红健, 等. 多种复方中药注射液治疗小鼠化疗相关白细胞减少症 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(10): 1116-1125.
- [9] 储 军. 益气升白汤治疗乳腺癌化疗后白细胞减少症疗效观察 [J]. *中医临床研究*, 2016, 8(35): 117-118.
- [10] 王雪萍, 任维华, 苏凤芹. 维生素 B₄、利可君片联合血复生胶囊治疗再生障碍性贫血 37 例临床观察 [J]. *中外医学研究*, 2012, 10(11): 130.

- [11] 陈波, 吴文杰. 芪胶升白胶囊对肺癌放疗患者白细胞减少的效果和对生存质量的影响分析 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(32): 53-55.
- [12] 韩丹阳. 芪胶升白胶囊防治乳腺癌化疗致白细胞减少症临床疗效研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [13] 刘才, 李智芬, 朱惠琼. 芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的疗效分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(42): 8258-8262.
- [14] 罗会俊, 曾春生, 王小毛, 等. 康艾扶正胶囊联合甲地孕酮治疗晚期癌症患者的临床研究 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(31): 101-103.
- [15] 胡盈, 张君. 康艾扶正片治疗肿瘤放化疗后白细胞减少 90 例临床观察 [J]. 中国药房, 2010, 21(39): 3737-3738.
- [16] 王建民, 张华. 康艾扶正片对恶性肿瘤放化疗减毒作用的疗效观察 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(17): 1467-1469.
- [17] 李维. 利可君联合地榆升白治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(33): 125-130.
- [18] 乔红. 妇科肿瘤化疗中白细胞减少症治疗中地榆升白片的效果观察 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(26): 136-137.
- [19] 施玉梅, 王秋临, 汪志美, 等. 地榆升白片对肺癌放疗患者升高白细胞的效果及对生存质量的影响分析 [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2018, 10(7): 72-75.
- [20] 李姝. 生血片对放疗后小鼠白细胞、骨髓有核细胞和血红蛋白影响的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2001.
- [21] 罗珊, 漆兰萍, 李若平. 生血宝治疗放疗、化疗所致白细胞减少症 51 例 [J]. 黑龙江中医药, 1994(4): 23-24.
- [22] 罗珊, 漆兰萍, 李若平. 生血宝颗粒剂治疗放疗、化疗所致白细胞减少症 51 例 [J]. 湖南中医杂志, 1994(4): 31-32.
- [23] 马红星. 生血宝治疗肿瘤患者白细胞减少症 106 例临床观察 [J]. 实用医技杂志, 2004, 11(3): 328-329.
- [24] 任雪梅, 翁高洁, 王兰兰. 养阴生血合剂治疗恶性肿瘤患者化疗后白细胞下降的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1446-1447.
- [25] 汪晓龙, 龚军, 唐晨, 等. 养阴生血合剂对恶性肿瘤患者放疗副反应的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(3): 288-289.
- [26] 许春明, 丁令池, 顾红芳. 养阴生血合剂防治化疗毒副反应临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(3): 75.
- [27] 罗桂芳, 唐娅辉, 吴莉峰, 等. 强骨生血口服液对小鼠化疗后骨髓抑制的保护作用及机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(22): 2664-2671.
- [28] 申慧, 袁瑞林, 袁春妮. 服用复胃散胶囊和强骨生血口服液预防胃癌术后化疗病人副反应的效果观察 [J]. 家庭护士, 2008, 6(13): 1160.
- [29] 贡强君, 李卫玉, 应露婷. 生血宝合剂减轻晚期肺癌患者化疗后骨髓抑制 28 例 [J]. 江西中医药, 2017, 48(8): 52-53.
- [30] 何斌, 杨宇飞, 褚亚军, 等. 生血宝合剂治疗非小细胞肺癌患者化疗后白细胞减少症 210 例多中心随机、双盲对照临床研究 [J]. 中医杂志, 2017, 58(9): 763-767.
- [31] 林辉, 周鹏. 生血宝合剂对乳腺癌化疗骨髓抑制的疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2018, 30(9): 1152-1153.
- [32] 王艳. 生血宝合剂对环磷酰胺所致小鼠白细胞减少症影响的实验研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2011.
- [33] 杨霖, 刘声, 杨国旺, 等. 生血宝合剂治疗气血两虚型肿瘤患者化疗毒副反应 60 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2015, 56(21): 1845-1848.
- [34] 赵晓龙, 常铁玲. 生血宝治疗肿瘤患者白细胞减少症 120 例临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2012, 41(10): 1031-1032.
- [35] 陈珑. 生血康口服液治疗非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制临床研究 [J]. 河北医药, 2015, 37(2): 211-214.
- [36] 周爱香, 郭淑英, 田甲丽, 等. 生血康口服液升血作用的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(1): 44-47.
- [37] 周爱香, 郭淑英, 田甲丽, 等. 生血康口服液升血作用的实验研究 [A] // 2002 中药研究论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会糖尿病分会, 2002.
- [38] 林洪生, 杨宗艳, 张培彤, 等. 生血丸治疗非小细胞肺癌脾肾阳虚证化疗所致血象下降的临床疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(8): 2491-2494.
- [39] 王达, 满孝蕊, 陈树泉. 生血丸治疗放化疗引起的白细胞减少症临床观察 [J]. 药学研究, 2014, 33(9): 535-538.
- [40] 张丽丽, 赵林林, 李小江, 等. 生血丸防治化疗所致骨髓抑制 32 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1123-1126.
- [41] 韩旭, 刘思洋, 王晴, 等. 地榆升白片在 II 期非小细胞肺癌术后化疗中对骨髓保护作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1864-1867.
- [42] 廖静. 地榆升白片联合 G-CSF 治疗儿童急性淋巴细胞白血病化疗后粒细胞缺乏的临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(1): 38-40.
- [43] 王文娟, 朱增燕, 钟文, 等. 重组人粒细胞刺激因子与地榆升白片联用对儿童化疗后白细胞减少症的疗效及经济学评价 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(8): 1474-1476.

- [44] 陈 婧, 刘云霞, 杨洁文, 等. 八珍汤对骨肉瘤大剂量化疗后骨髓的保护作用 [J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(5): 328-329.
- [45] 韩清泉. 八珍汤加减治疗放疗引起的白细胞减少症疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(12): 173-174.
- [46] 刘安琪. 八珍汤加减治疗非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制及对 CD3、CD4、CD8 水平影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [47] 王国霞, 崔志民. 八珍汤加减治疗 I~III 期乳腺癌术后化疗白细胞减少症疗效观察 [J]. 河北中医, 2003, 25(1): 10-12.
- [48] 余守雅. 八珍汤治疗白细胞减少症的临床探讨 [J]. 四川中医, 2004, 22(10): 51-52.
- [49] 张跃强, 蒋士卿. 八珍汤加减防治化疗后骨髓抑制 135 例 [J]. 河南中医, 2007, 27(7): 66-67.
- [50] 赵国祥, 雍 楠. 八珍汤对化疗患者白细胞减低治疗的分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(17): 109.
- [51] 周日花, 傅根莲, 石 燕, 等. 八珍汤颗粒治疗抗结核药所致白细胞减少的疗效观察及护理 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(5): 854-856.
- [52] 高 峰. 黄芪阿胶八珍汤减轻 NP 方案化疗骨髓抑制的体会 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(17): 2656-2657.
- [53] 冼寒梅, 王朝晖, 黄开珍, 等. 加味八珍汤治疗肺癌化疗后白细胞减少 30 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(9): 1161-1162.
- [54] 赵伟汀. 加味八珍汤对化疗后骨髓抑制影响的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [55] 黄玉仙. 当归补血汤研究进展 [J]. 海峡药学, 2005, 17(2): 5-8.
- [56] 陈宇鹏. 加味当归补血汤对肺癌化疗后白细胞减少的治疗效果探析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(32): 163.
- [57] 窦昊颖, 张盼盼, 高晓宁, 等. 当归补血汤加味治疗白细胞减少症疗效的 Meta 分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9): 1807-1811.
- [58] 范少泷, 王毅峰, 宋文广. 四君子加当归补血汤为基础治疗化疗后白细胞减少症的体会 [J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(5): 62-70.
- [59] 金情政, 汤 玮. 当归补血汤与四物汤对血虚模型小鼠补血作用比较研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(11): 919-922.
- [60] 刘 峥. 加味当归补血汤治疗放疗所致白细胞减少症的临床效果 [J]. 当代医药论丛, 2017, 15(3): 101-102.
- [61] 穆大成. 探究加味当归补血汤治疗肺鳞癌化疗后白细胞减少的效果 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(14): 23.
- [62] 谢东杰, 王爱迪, 刘宝山. 当归补血汤在血液疾病中作用机制的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2488-2490.
- [63] 王 馨, 刘端勇, 赵海梅, 等. 二至丸临床应用综述 [J]. 江西中医药, 2015, 46(4): 67-70.
- [64] 吴海峰, 范丹阳. 加味二至丸治疗他巴唑引起的白细胞减少症 [J]. 湖北中医杂志, 2000, 22(4): 23.
- [65] 李 华. 参苓白术散联合补中益气汤加减治疗肿瘤化疗后红细胞、白细胞及血小板减少的临床分析 [J]. 中国药物经济学, 2014, 9(6): 36-37.
- [66] 屈 岭. 参苓白术散加减治疗白细胞减少症 63 例 [J]. 中国中医急症, 2007, 16(9): 1137-1138.
- [67] 张 帆, 宫 嫚, 杜 宁, 等. 中西医结合治疗干扰素致白细胞减少症 10 例临床观察 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(4): 53-54.
- [68] 周 琼. 参苓白术散加味治疗肿瘤化疗后白细胞减少临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(2): 128-129.
- [69] 资晓专. 参苓白术散加味治疗化疗后白细胞减少症 75 例 [J]. 湖南中医杂志, 2002, 18(5): 30.
- [70] 蒋 辉, 潘云超. 咖啡酸片联合归脾汤治疗白细胞减少症的临床疗效及作用研究 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(12): 68-70.
- [71] 王苗娟, 陈 瑜, 徐素美. 归脾汤对乳腺癌化疗后骨髓抑制的升白疗效研究 [A] // 中国中药杂志 2015 专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集 [C]. 北京: 中国中药杂志社, 2016.
- [72] 王雪利, 史国梅. 黄芪注射液联合归脾汤治疗化疗后白细胞减少症 [J]. 中医学报, 2014, 29(6): 779-789.
- [73] 周小康. 归脾汤对非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制影响的临床观察 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [74] 徐 薇, 刘秀华, 陈 钢, 等. 从“少阳春生之气”理论探讨调肝生血法对放疗后小鼠造血功能的调控作用 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 45-46.
- [75] 李明尧, 朱土福, 张春宁. 注射用黄芪多糖对宫颈癌化疗患者骨髓抑制的效果分析 [J]. 广州医药, 2016, 47(5): 36-38.
- [76] 张红梅, 范 颖, 林庶茹. 黄芪不同有效部位配伍对骨髓抑制模型小鼠粒系调控因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 134-137.
- [77] 郑召鹏, 杨卫兵, 李 宁, 等. 注射用黄芪多糖预防非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 208-209.
- [78] 龚海洋, 申 萍, 金 莉, 等. 枸杞多糖对放疗及化疗引起的小鼠骨髓抑制的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(7): 26-28.
- [79] 李 静. 红景天多糖对骨髓抑制小鼠造血调控的实验研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [80] 李 静, 祝彼得, 陈永锋, 等. 红景天多糖对骨髓抑制贫血小鼠外周血及骨髓细胞周期的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2006, 14(3): 4-6.

- [81] 丁学兰, 赵信科, 邱勇玉, 等. 当归多糖对环磷酰胺致骨髓抑制小鼠外周血细胞、免疫功能的影响 [J]. 卫生职业教育, 2016, 34(16): 153-155.
- [82] 葛敏捷, 虞敏, 曹昕杨. 人参多糖辅助 GP 化疗方案治疗非小细胞肺癌的有效性和安全性研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(4): 132-134.
- [83] 杨铁虹, 卢保华, 贾敏, 等. 当归多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(4): 448-451.
- [84] 苏柘僮. 基于地榆鞣质与皂苷治疗白细胞减少症相关关系的欣生胶囊成药性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [85] 李洁. 盐酸千金藤碱防治肿瘤化疗所致白细胞减少与骨髓 CD34+造血干细胞的关系 [D]. 郑州: 郑州大学, 2007.
- [86] 张新胜, 程航, 徐曼曼, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞 SP 和 NK-1R 表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1195-1199.
- [87] 于震, 王军, 李更生, 等. 地黄苷 A 对环磷酰胺致小鼠白细胞减少症的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(11): 45-47.
- [88] 李阳. 大蒜油拮抗荷瘤小鼠化疗放疗致白细胞减少的作用研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [89] 王静文, 张新. 芪胶升白胶囊联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗宫颈癌化疗后骨髓抑制随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(6): 1-2.
- [90] 王静雯, 张新. 芪胶升白胶囊联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗宫颈癌化疗后骨髓抑制随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(6): 28-30.
- [91] 赵书元, 余辉, 傅琪琳, 等. 芪胶升白胶囊联合重组人粒细胞刺激因子治疗肝癌患者介入术后骨髓抑制疗效研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(10): 1390-1392.
- [92] 郭新枝, 王志刚, 陈裕. 生血宁片联合鲨肝醇治疗抗结核药所致白细胞减少的临床疗效观察 [J]. 中国医药科学, 2012, 2(19): 61-62.
- [93] 朱彤, 饶井芬, 任艳玲, 等. 生血宁片联合鲨肝醇对肿瘤放化疗患者白细胞数量及细胞免疫功能的影响 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(5): 572-575.
- [94] 冯燕燕, 全中文. 八珍汤加减治疗白细胞减少症疗效观察 [J]. 光明中医, 2016, 31(12): 1757-1759.
- [95] 田卫. 八珍汤联合西药治疗甲亢使用甲巯咪唑后白细胞减少随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(2): 41-43.
- [96] 李涵, 姬广辉, 郭立杰. 八珍汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及对化疗不良反应的影响研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(9): 2207-2210.
- [97] 王理槐, 彭昭文, 孙银辉. 八珍汤加减联合 rhGM-CSF 治疗非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制效果及对中性粒细胞增殖的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3653-3655.
- [98] 潘子良. 当归补血汤联合西药治疗对大肠癌术后细胞免疫功能及生存质量的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(9): 60-61.
- [99] 周凌云. 归脾汤和龟鹿二仙汤加减治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制 54 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(7): 615-616.
- [100] Li L, Qi X, Sun W, *et al.* Am80-GCSF synergizes myeloid expansion and differentiation to generate functional neutrophils that reduce neutropenia-associated infection and mortality. [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(11): 1340-1359.