

中药及其活性成分改善白细胞减少症作用及其机制研究进展

傅薪如¹, 陈鑫², 刘一鸣¹, 宋吉鹏¹, 侯泉杰^{1,2}, 张利^{1,2}, 李佳莉^{1,2}, 高苑^{1,2}, 靳步¹, 冯玉^{1*}, 祖先鹏^{1,2*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

2. 海军军医大学药学院, 上海 200433

摘要: 白细胞减少症是化疗常见的不良反应, 目前已知的治疗手段有限、不良反应多, 急需寻找新的有效的治疗手段。中医学将白细胞减少症归为“血虚”“气虚”, 近年来研究发现, 中药及其活性成分具有良好的造血功效, 且具有安全性高、不良反应小等优点, 能有效提升白细胞并改善相关症状, 中药复方也显示出良好疗效。对中药及其活性成分改善白细胞减少症的作用及机制研究现状进行综述, 为治疗白细胞减少症药物的进一步研发提供理论依据。

关键词: 白细胞减少症; 中药; 活性成分; 白细胞生成障碍; 造血微环境

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)17-6463-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.033

Research progress on effect and mechanism of traditional Chinese medicine and its active ingredients in improving leukopenia

FU Xinru¹, CHEN Xin², LIU Yiming¹, SONG Jipeng¹, HOU Quanjie^{1,2}, ZHANG Li^{1,2}, LI Jiali^{1,2}, GAO Yuan^{1,2}, JIN Bu¹, FENG Yu¹, ZU Xianpeng^{1,2}

1. School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Leukopenia is a common side effect of chemotherapy, and there is an urgent need to find new and effective treatments for it, as the known treatments are limited and have many side effects. In Chinese medicine, leukopenia is classified as "blood deficiency" and "qi deficiency". Recent studies have found that traditional Chinese medicine (TCM) and its active ingredients have good hematopoietic effects, as well as benefits such as high safety and minimal side effects. They can effectively increase the white blood cell count and improve the associated symptoms, and TCM formulas have also shown good therapeutic effects. This article summarizes the effects and mechanisms of TCM and its active ingredients in treating leukopenia, as well as a theoretical basis for future studies and drug development for leukopenia.

Key words: Leukopenia; traditional Chinese medicine; active ingredient; disorders of leukopoiesis; hematopoietic microenvironment

白细胞减少症是指外周血液中白细胞计数持续小于 $4.0 \times 10^9/L$ 的一种常见的血液病, 是通过化疗治疗癌症时最常见的不良反应, 最主要的表现是外周血白细胞数量减少。白细胞减少会导致机体免疫力降低, 更易发生感染, 从而影响患者的化疗效

果, 增加病人因感染而导致的死亡率^[1]。目前, 西医主要通过生物药和化学药来治疗白细胞减少症, 包括粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating

收稿日期: 2025-05-15

基金项目: 上海市卫生健康委员会中医药科研项目 (2024QN057); 军队后勤科研项目 (BHH22J020); 海军重点学科专业群建设项目 (2024-HJZDXK-JS-12, 2024-HJZDXK-SZ-01); 国家重点研发计划 (2022YFC3502000); 国家自然科学基金项目 (82430119, 82173704); 海军军医大学“深蓝”工程启航人才计划; 海军军医大学教学成果立项培育项目 (JPY2024B06); 海军军医大学药系“雏鹰”学员课题

作者简介: 傅薪如 (2002—), 女, 山东临沂人, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础研究。

***通信作者:** 冯玉 (1975—), 女, 山东阳谷人, 副教授, 博士, 研究方向为中药有效成分分析和药理作用研究。E-mail: fyshandong@163.com

祖先鹏 (1989—), 男, 安徽枞阳人, 副教授, 博士, 研究方向为中药系统生物学与军事特殊环境药物研究。E-mail: zuxianpeng@163.com

factor, GM-CSF), 但该治疗手段产生的不良反应较多, 会引起发热、骨节酸痛等^[2]。口服用的化学药物如鲨肝醇、利可君等虽具有一定的疗效, 但作用缓慢, 治疗周期长。中医学对于白细胞减少症研究已久, 近年来已取得较大进展, 中医治疗不仅能较稳定升高白细胞数, 还能显著改善相关临床症状和中医症候, 不良反应小, 安全性高, 具有广阔前景。

1 传统中医对白细胞减少症的认识

在传统中医学中并不存在白细胞减少症这一病名, 但根据其乏力、头晕、四肢酸软等的临床症状, 可以将其归属于中医的“血虚”“气虚”范畴, 这与《医学入门》中写到的“食少神昏, 精不荣, 筋骨酸痛, 潮汗咳嗽, 此虚证也”也极为相似。该病病因多为饮食不节、脾胃虚弱、气血两虚、外感风寒、肾精亏损等, 其中脾肾两虚、气血不足是其发病的主要病机。《素问·五运行大论》提出了“肾生骨髓”的传统中医理论, 认为肾藏精, 精能生髓, 髓藏于骨中并转化为血液。肾精的生成主要依赖于脾的运化功能正常, 将水谷精微输送于肾, 并依靠肾的滋养、温煦作用, 使骨髓充盈, 进而化生血液并输送到脉络中。脾化后天之精微, 肾藏先天之精髓, 互为资生, 相辅为用^[3]。患者在药物的影响下, 骨髓受损, 肾精耗损, 导致骨髓无法充盈, 血液生成受阻, 精血无法再生。此外, 药物的副作用还可能导致饮食失调和过度疲劳, 进一步损害脾肾功能, 减少气血和肾精的来源, 最终导致气血不足, 引发白细胞减少。在治疗上, 中医强调辨证施治, 针对该病症多以补气养血, 补益脾肾为主。

2 现代医学对白细胞减少症的认识

白细胞减少症的病因复杂, 包括细菌、病毒感染, 服用抗癌药物的药物不良反应及血液系统疾病等, 其中药物不良反应是主要病因。白细胞减少症的主要表现为细胞生成减少、细胞破坏或消耗过多、分布异常, 目前发病机制主要围绕白细胞生成障碍、造血微环境受损、白细胞损伤消耗过多等方面展开研究。

2.1 白细胞生成障碍

白细胞生成障碍主要是造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)衰老或损伤引起的, HSCs 能够自我更新并分化成各类血细胞^[4]。然而, HSCs 的衰老或损伤, 会导致其自我更新能力下降, 分化减少, 进而使白细胞数量减少。研究发现, 多个信号通路能够调控 HSCs 的增殖、分化及凋亡

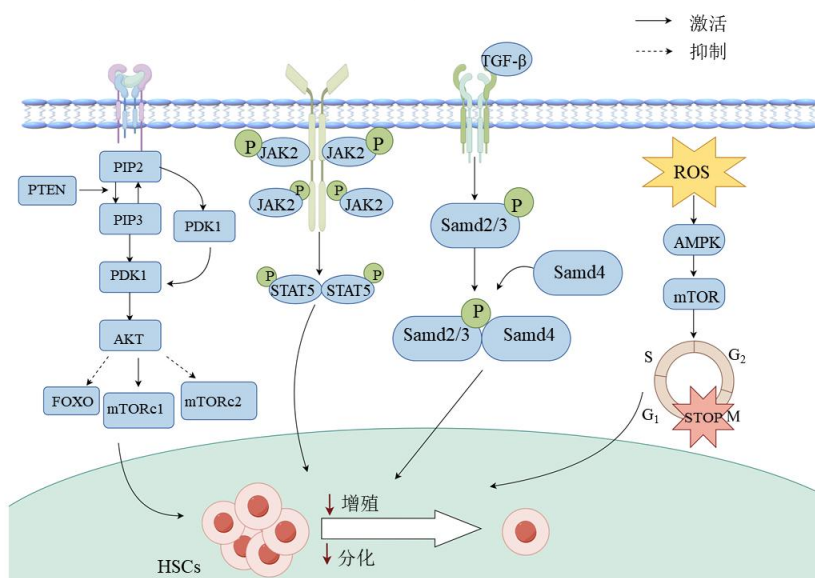
等生物过程, 维持 HSCs 稳态。如 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 磷酸肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)能够激活下游的蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT), 调节巨噬细胞线粒体自噬, 进而磷酸化包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)在内的多种下游效应蛋白来传递信号^[5-6]。该通路异常激活会使 HSCs 过度分化, 导致 HSCs 的自我更新能力下降, 最终使 HSCs 耗竭^[7], 异常抑制则会使 HSCs 维持在静息状态, 无法增殖分化^[8]。此外, 造血因子如白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)等能够影响骨髓的造血活动^[9]。多种造血生长因子与相应受体结合后, 能够活化 Janus 激酶 2 (janus kinase2, JAK2), 激发受体酪氨酸磷酸化反应被转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 所识别^[10]。STAT5 被激活, 启动 JAK2-STAT5 信号通路, 促进 HSCs 增殖分化。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 作为调控细胞生长分化的重要蛋白质, 能够诱导受体磷酸化, 激活 TGF- β /Smad 信号通路, 上调细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)的表达水平, 维持 HSCs 静止状态^[11]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)也能够影响 HSCs 的增殖和分化^[12]。ROS 水平过低使 HSCs 多处于静止期, ROS 水平过高使更多的 HSCs 激活进入细胞周期, 导致过度消耗^[13-14]。具体作用机制见图 1。

2.2 造血微环境受损

骨髓微环境由骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)、细胞因子以及细胞外基质等组成, 共同协调 HSCs 的生命活动。然而, 由辐射等导致的骨髓损伤会改变骨髓微环境, 引起造血细胞凋亡和 BMSCs 增殖抑制, 最终影响外周血细胞。Wnt-catenin 信号通路能够调节造血过程, Wnt 蛋白与细胞表面受体结合可以激活下游的信号传导途径, 影响 HSCs 增殖分化^[15]。然而, 过度激活 Wnt 通路会损害 HSCs, 造成分化障碍或造血功能不全^[16]。Notch 信号通路由 Notch 受体、Notch 配体及下游效应分子组成, 共同调控骨髓造血功能^[17]。配体 Jagged1 能够激活受体 Notch1, 增加 HSCs 数量^[18]。受体 Notch2 激活会增强 AKT 的激活并保护受损细胞免受凋亡, 维持 HSCs 稳定^[19]。核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路诱导产生

细胞因子, 促进 HSCs 增殖与分化^[20]。非经典 NF- κ B 信号的缺失则会损害 HSCs 的自我更新能力^[21]。此外, 药物能够改变机体肠道菌群的丰度分布, 如拟

杆菌、埃希氏菌、志贺氏菌等菌群的比例发生变化, 会诱导骨髓发生衰竭, 干扰骨髓的正常生理功能, 并对造血功能造成损害^[22-23]。具体作用机制见图 2。

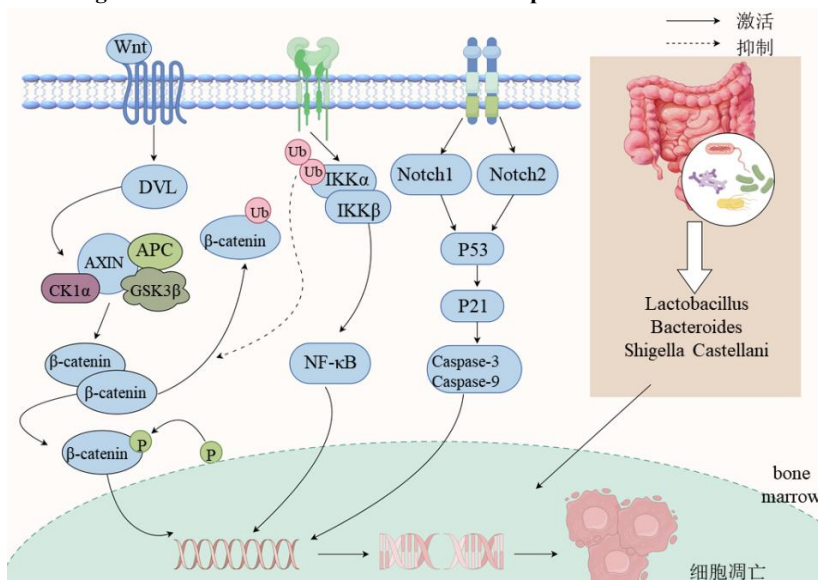


PIP2-磷脂酰肌醇二磷酸; PIP3-磷脂酰肌醇三磷酸; PTEN-肿瘤抑制基因; PDK1-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1; FOXO-叉头框蛋白 O; Smad-Smad 信号转导蛋白; AMPK-单磷酸腺苷激活的蛋白激酶。

PIP2-phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate-2; PIP3-phosphatidylinositol(4,5)bisphosphate-3; PTEN-mutated in multiple advanced cancers 1 (MMAC1); PDK1-3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1; FOXO-Forkhead Box O; Smad-Smad signal transducing proteins; AMPK-adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase.

图 1 白细胞生成障碍相关作用机制

Fig. 1 Mechanism of action related to leukopoiesis disorders



DVL-Wnt 信号通路关键蛋白; APC-肿瘤抑制基因; AXIN-轴抑制蛋白; CK1 α -酪蛋白激酶1 α ; GSK3 β -糖原合成酶激酶-3; β -catenin-黏附连接蛋白; IKK α -kappa B 抑制因子激酶- α ; IKK β -kappa B 抑制因子激酶- β ; P53-人体抑癌基因; P21-细胞周期素依赖性激酶抑制因子; Caspase-天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶。

DVL-Dishevelled; APC-adenomatous polyposis coli; AXIN-axis inhibition protein; CK1 α -casein kinase 1 α ; GSK3 β -glycogen synthase kinase-3 β ; β -catenin-beta catenin; IKK α -inhibitor of kappa B kinase- α ; IKK β -inhibitor of kappa B kinase- β ; P53-tumor suppressor gene; P21-cyclin-dependent kinase inhibitor 1A; Caspase-cysteiny aspartate specific proteinase.

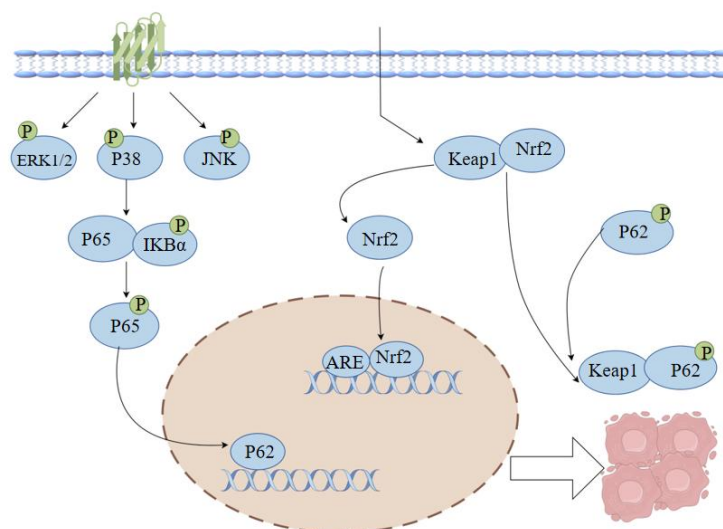
图 2 造血微环境受损相关作用机制

Fig. 2 Mechanism of action related to damage to hematopoietic microenvironment

2.3 白细胞损伤消耗过多

ROS 在调节多种细胞功能中发挥着关键作用, Keap1/Nrf2/ARE 信号通路作为一种重要的抗氧化应激机制, 在维持细胞稳态方面发挥着不可或缺的作用。在这一信号通路中, 核因子相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 作为一种关键的转录因子, 参与细胞存活和增殖, 肿瘤抑制因子 Keap1 (kelch-like ECH-associated protein 1, keap1) 是 Nrf2 的关键抑制因子, 其在细胞质中与 Nrf2 结合, 维持着 Nrf2 静息状态^[24]。在氧化应

激的条件下, Keap1 的功能会受到抑制, Nrf2 会从 Keap1 上解离下来, 激活 ARE 依赖性的抗氧化基因, 启动细胞的抗氧化反应^[25]。当 Nrf2 通路功能异常, 白细胞的氧化还原平衡打破, DNA 氧化损伤, 影响白细胞的正常功能。p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38-mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 通路的激活可以增强 IL-6、IL-8 等细胞因子的分泌, 放大炎症反应损伤白细胞, 还可以上调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 激活蛋白激酶 caspase-3 等, 导致白细胞凋亡增加^[26]。具体作用机制见图 3。



ERK-细胞外调节蛋白激酶; JNK-c-Jun 氨基末端激酶; IKBα-核因子 κB 抑制蛋白 α; ARE-抗氧化反应元件。

ERK-extracellular regulated protein kinases; JNK-c-Jun N-terminal kinase; IKBα-α-inhibitor of NF-κB-α; ARE-antioxidant response element.

图 3 白细胞损伤消耗过多相关作用机制

Fig. 3 Mechanism of action related to excessive leukocyte destruction

3 中药治疗白细胞减少症

3.1 单味中药

3.1.1 女贞子 女贞子为木犀科植物女贞 *Ligustrum Lucidum* Ait. 的干燥成熟果实, 属补虚药, 具有滋养肝肾, 乌须明目的功效。现代医学发现, 女贞子有升高外周白细胞、抗炎、促进免疫功能、抗菌、抗癌等多种药理作用。Han 等^[27]对骨髓抑制模型小鼠 ig 女贞子水提液后, 发现小鼠外周血细胞和骨髓有核细胞数量显著提升, 促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)、GM-CSF 释放显著减少, 说明女贞子可以调节细胞因子, 加强骨髓造血干细胞的产生, 同时还能够改善细胞通过 G₁/S 期检查点进入细胞周期, 促进造血细胞受损 DNA 的修复。Wang 等^[28]研究发现女贞子水提液不仅降低骨髓抑制模型小鼠的 GM-CSF、TPO、促红细胞生成素

(erythropoietin, EPO) 水平, 还可以增加胸腺指数、降低脾脏指数, 促进免疫器官恢复, 通过增强免疫来改善骨髓抑制, 治疗白细胞减少症。此外, 对女贞子的药理学活性进行研究, 发现女贞子水提取物可以通过上调 p21, 激活 caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 来促进肝癌细胞的凋亡, 恢复骨髓造血微环境, 还可以刺激 MAPK 通路上丝裂原活化蛋白 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 和磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (p-extracellular regulated protein kinases, p-ERK) 的表达, 升高白细胞数量, 表明女贞子可以通过多种途径多个靶点改善白细胞减少症^[29-30]。

3.1.2 黄芪 黄芪为黄芪属植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的根, 具有健脾补中、益卫固表的功效, 在增强造血功能、调

节免疫、抗氧化、抗病毒、抗癌等方面有广泛的应用。Peng 等^[31]发现对注射 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）诱导的骨髓抑制模型小鼠 ig 黄芪水提液后,可显著缓解小鼠 5-FU 损伤引起的 IL6、TNF- α 和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）mRNA 表达降低,增加小鼠的 NF- κ B 活化,推断黄芪水提液能够通过调节 TNF- α /NF- κ B 信号通路减轻骨髓抑制,促进 HSCs 存活和造血再生。Li 等^[32]研究发现黄芪水提液能够显著增加骨髓抑制小鼠外周血细胞数量,通过上调免疫球蛋白 G（immunoglobulin G, IgG）和免疫球蛋白 M（immunoglobulin M, IgM）的分泌,释放 IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子来调节小鼠免疫反应,改善骨髓的造血功能。另有研究发现,黄芪不仅可以通过调节信号通路和细胞因子来缓解白细胞减少症症状,还可以与铂类化合物联合使用,显著降低化疗的毒副反应,有效改善白细胞减少^[33]。

3.1.3 当归 当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,属补血药,具有补血活血,调经止痛的功效。当归能够抗辐射损伤、抗肿瘤、抗氧化,临床上被广泛应用于促进造血系统功能。据报道,当归提取液可以降低白细胞减少症患者体内的 IL-17A 水平,促进 GM-CSF、EPO 等细胞因子分泌,改善造血微环境,同时还能够减少 ROS 的产生,降低 Bax 表达、增加 B 淋巴细胞瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2）表达,维持 HSCs 数量^[34]。此外,当归水提液还能够通过抑制 NF- κ B 和 STAT3 的磷酸化,激活相应信号通路,同时抑制缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α ）和

VEGF 的表达,平衡氧化还原,减少氧化应激对造血系统的不良影响,为白细胞减少症的治疗提供潜在机制^[35]。

3.1.4 地榆 地榆是蔷薇科多年生草本植物地榆 *Sanguisorba officinalis* L.的根,具有凉血止血、解毒敛疮的功效。药理研究发现,地榆能够抗感染,治疗急性肝损伤、慢性骨髓炎及对抗氧化氢诱发的溶血。实验发现地榆的乙醇提取物可以抑制 TNF- α /IFN- γ 诱导的炎症因子的产生,降低 p38 磷酸化表达,降低 IL-1 β 的水平,认为地榆醇提液能够发挥抗炎作用,减轻机体的炎症反应,进而促进骨髓造血功能的恢复^[36]。有研究报道^[37],地榆的乙醇提取液可以对抗肿瘤细胞增殖,能够降低 AKT 及其下游效应物 p70、p44/42 MAPK（Erk1/2）的磷酸化水平,增加 p53 和 p21 蛋白水平,推断地榆醇提液可以通过诱导肿瘤细胞凋亡,使 AKT 信号通路失活来改善骨髓微环境,促进造血。Li 等^[38]对 SD 大鼠给予环磷酰胺后,发现大鼠的骨髓细胞、血小板、白细胞等均出现下降,随后给予地榆提取物探究其在大鼠体内的药动学行为,结果显示模型组与治疗组药动学特征存在显著差异,治疗组的骨髓造血功能提升,此外,发现治疗组肠道菌群组成发生变化,表明下一步可以探究地榆提取物是否可以通过调节肠道菌群来改善白细胞减少症。同时,对辐射照射小鼠 ig 地榆提取物后进行观察,发现小鼠的外周血白细胞数量显著增加,进一步表明地榆提取物可以通过靶向多条信号通路,促进 HSCs 的增殖和分化来缓解白细胞减少症^[39]。除上述单味中药提取物外,其他中药也被发现具有改善白细胞减少症的作用,见表 1。

表 1 其他单味中药改善白细胞减少症的作用机制

Table 1 Mechanisms of other single Chinese herbal medicines in improving leukopenia

中药	提取溶剂	研究对象	作用机制	文献
鸡血藤	75%乙醇	ICR 小鼠（60Co γ 照射）	激活造血因子 JAK2-STAT5 信号通路	40
美洲大蠊	75%乙醇	昆明种小鼠（环磷酰胺）	脂质过氧化丙二醛（malondialdehyde, MDA）水平 $\downarrow$, 抗氧化蛋白超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）的表达 $\uparrow$, ROS 产生 $\downarrow$	41
人参	蒸馏水	雄性 KM 小鼠	丹毒梭菌属、拟杆菌属等菌属丰度 $\downarrow$, IL-1 β 、IL-3 等造血相关因子 $\uparrow$	42
枸杞	蒸馏水	昆明小鼠（辐射照射）	Caspase-3、Caspase-6、P53 的表达 $\downarrow$	43
甘草	不同溶剂	C57BL/6 小鼠	降低 AKT 活性,抑制 AKT-mTOR 信号传导	44
麦冬	蒸馏水	雄性 BALB/c 小鼠（环磷酰胺）	抗氧化清除自由基、诱导衰老细胞凋亡	45
刺槐	蒸馏水	BALB/c 小鼠	IgG、IgA 水平 $\uparrow$, IgE 水平 $\downarrow$	46

3.2 中药活性成分

3.2.1 多糖类 多糖类化合物广泛存在于各种动物、植物或微生物中,在抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗衰老、改善免疫等方面发挥着生物活性作用。当归多糖作为当归的主要活性成分之一,具有多种药理活性。崔运浩等^[47]发现,对于环磷酰胺诱导的骨髓抑制小鼠,当归多糖能够上调 PI3K 和 AKT mRNA 的表达水平,增加 pPI3K 和 pAKT 的蛋白含量,减轻骨髓抑制的程度,促进小鼠骨髓干细胞增殖分化,提升白细胞数量。此外,研究还发现当归多糖能够逆转骨髓抑制造成的小鼠 IFN- γ 水平升高、IL-4 水平降低及 Th1/Th2 比例失衡,使 Caspase-3、VEGFA 表达升高,脯氨酸羟化酶(Egl-9 family hypoxia inducible factor 1, EGLN1)表达降低,ROS 水平降低,恢复骨髓造血微环境,从而增强 BMSCs 与 HSCs 之间的相互作用和信号交流,加速小鼠造血功能的重建^[48]。黄芪多糖作为黄芪中的主要化合物,能够显著提升骨髓抑制小鼠的 BCL11 转录因子 A (BCL11 transcription factor A, BCL11A)、KLF 转录因子 1 (Krüppel-like factor 1, KLF1)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor, erythroid 2, NFE2)mRNA 表达,GATA1 蛋白(GATA binding protein 1, GATA1)的含量也出现显著回升,这表明黄芪多糖能够促进珠蛋白基因转录因子的表达,促进骨髓干细胞的分化和发育^[49]。通过探究黄芪多糖对化疗性骨髓抑制小鼠的治疗作用,发现黄芪多糖可以增强细胞因子 IL-3、EPO 的分泌,促进 JAK5 和 STAT5 mRNA 的表达,激活 JAK2-STAT5 信号通路,促进红系细胞增殖分化成熟^[50]。枸杞多糖具有抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、促进造血等作用。实验表明,枸杞多糖能够降低缺氧 RGC 细胞中的 ROS 水平,从而降低氧化损伤诱导的细胞凋亡比例,为临床上治疗白细胞减少症提供新的治疗方法^[51]。另外,枸杞多糖能够升高辐射损伤小鼠组织中的 TNF- α 、IL-2 水平,激活 Wnt 信号通路,提升 β -catenin 和 Wnt10b 蛋白的表达水平,进而促进 BMSCs 向成骨细胞分化,有助于保持骨髓微环境的稳定^[52]。岩藻多糖作为药食同源物质,在生物医学领域具有广阔前景,Yang 等^[53]通过环磷酰胺诱导白细胞减少症模型小鼠,给药岩藻多糖后发现小鼠的白细胞数量显著增加,骨髓细胞 DNA 含量显著升高,岩藻多糖可在 100~200 mg/kg 内促进骨髓造血功能的恢复,促进白细胞生成。除此之外,有研究发现白及多糖也可以改

善化疗带来的不良反应,通过调控花生四烯酸代谢、嘧啶代谢以及类固醇生物激素合成等通路缓解 5-FU 化疗对骨髓造血功能造成的损伤,恢复白细胞水平^[54]。

3.2.2 皂苷类 许多中药中均具有皂苷类成分,皂苷具有抗菌、抗癌等生物活性。人参中的活性成分人参皂苷 Rh₄ 使细胞中组蛋白脱乙酰基酶(histone deacetylase 2, HDAC2)、IFN- γ 和细胞程序性死亡-配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 蛋白水平显著降低,抑制 HDAC2 介导的 JAK-STAT 途径,调节肿瘤小鼠的免疫微环境,促使肿瘤细胞凋亡,缓解白细胞减少^[55]。Zhang 等^[56]观察人参皂苷对骨髓抑制小鼠的改善作用,发现人参皂苷可以抑制环磷酰胺引起的 SOD 活性和谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量降低,在一定程度上恢复过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活性,这说明人参皂苷可能通过提高抗氧化酶活性和增加抗氧化物质含量,增强细胞的抗氧化能力,从而减轻氧化应激损伤。此外,有研究发现,人参皂苷可以调节免疫抑制小鼠肠道菌群的组成,增加有益菌如乳酸杆菌(*Lactobacillus*)、颤螺菌目(*Oscillospirales*)、冷杆菌属(*Coldextribacter*)的相对丰度,降低有害菌大肠杆菌-志贺氏菌(*Escherichia-Shigella*)的相对丰度,维持肠道微生物群的平衡,改善骨髓造血微环境,促进骨髓造血干细胞的增殖和分化,升高白细胞数量^[57]。黄芪甲苷作为黄芪皂苷的一种,可以逆转疾病造成的大鼠 p-PI3K/PI3K、p-AKT/AKT、p-FoxO1/FoxO1 的显著升高,减少 FoxO1 的磷酸化,抑制 PI3K/AKT 信号通路的过度激活,进而恢复造血干细胞的造血功能^[58]。崔运浩等^[59]研究发现,通过对化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞直接给药 0.2 mg/mL 黄芪甲苷后,细胞内 pJAK2 和 pSTAT5 的蛋白表达提高,细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS3) mRNA 的表达下降,说明黄芪甲苷能够促进 JAK2/STAT5 信号转导通路的活化,恢复骨髓干细胞的正常造血功能。紫玉糖苷,又名地榆皂苷,是地榆主要活性成分之一,研究表明不同剂量的紫玉糖苷 II 对环磷酰胺所致的白细胞减少小鼠均具有提高白细胞作用,能够通过造血相关基因和信号通路[如细胞因子-细胞因子受体相互作用、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)受体、黏着斑和核

苷酸结合寡聚域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs) 样受体信号通路] 促进 HSCs 和造血祖细胞 (hematopoietic progenitor cells, HPCs) 扩增, 有效改善白细胞减少症^[60-61]。有研究对紫玉糖苷 I 如何改善新型环磷酰胺诱导的白细胞减少大鼠进行药动学特征探究, 结果显示紫玉糖苷 I 能够显著升高白细胞水平, 其药动学特性在白细胞减少状态下可以改变, 表明紫玉糖苷 I 也能够有效治疗白细胞减少症^[62]。

3.2.3 黄酮类 黄酮类化合物大多具有较强的抗氧化和抗炎特性, 可以通过改善炎症反应, 减少氧化应激来降低骨髓损伤, 升高白细胞数量。槲皮素作为黄芪、红花和柴胡等多种中药的主要活性成分, 可以显著升高血液障碍小鼠的 IgG、IgM 和 IgE 水平, 使抗氧化酶 CAT 和 SOD 基因表达上调, 这表明槲皮素能够增强抗氧化酶系统, 减轻小鼠骨髓细胞的氧化损伤, 促进造血功能恢复^[63]。另有研究发现, 槲皮素可以使骨髓抑制大鼠炎症相关基因 TNF- α 和 IL-6 的表达显著降低, 刺激抗炎因子 IL-10 的分泌, 显示出槲皮素的抗炎活性, 推断槲皮素可能通过抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 减少炎症因子的产生, 从而减轻炎症反应对造血微环境的损伤, 促进骨髓造血功能的恢复^[64-65]。Qu 等^[66]研究发现, 黄芪总黄酮对环磷酰胺诱导的小鼠白细胞减少症具有治疗作用, 与模型组相比, 给药黄芪总黄酮 1 周后, 小鼠的 IL-2、IL-6 和 GM-CSF 水平显著升高, 由此推断黄芪总黄酮能够逆转环磷酰胺造成的细胞因子 IL-6 和 GM-CSF 的变化, 从而恢复正常的免疫功能, 促进骨髓造血。杨梅素和芹菜素作为自然界中广泛存在的黄酮类化合物, 具有多种药理活性, 实验发现杨梅素和芹菜素能够改善环磷酰胺造成的免疫抑制, 对其作用进行探究时发现杨梅素和芹菜素能够升高白细胞数量, 显著降低促炎细胞因子 IL-6 和 TNF- α 的水平, iNOS 和 COX-2 的蛋白表达以及 NF- κ B 的磷酸化显著减少, 氧化应激标志酶 MDA 水平降低, 恢复骨髓损伤, 推测杨梅素和芹菜素能够在改善环磷酰胺造成的免疫抑制的同时减轻白细胞减少症, 该药理作用需要进行进一步探索^[67]。

3.2.4 酚类 源自姜黄的多酚化合物姜黄素可以使 TGF- β 1、p-Smad 3、MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平显著降低, Smad 7、E-cadherin 蛋白表达水平

显著上升, 通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路抑制人恶性胶质瘤 U87 细胞的活性, 使这些细胞停留在 G0 期, 从而阻碍肿瘤细胞的增殖, 促进骨髓造血干细胞的增殖与分化, 改善骨髓的造血功能^[68]。林飞等^[40]研究结果表明, 儿茶素作为一类酚类活性物质, 具有抗氧化、抗肿瘤以及促进血双重调控作用, 可以靶向 IL-6 等造血因子来激活 JAK2-STAT5 信号通路, 促进骨髓造血, 还能够调节免疫低下小鼠胸腺 T 淋巴细胞增殖及其细胞因子水平, 改善免疫失衡, 激活机体造血功能。其他中药活性成分对白细胞减少症的改善作用见表 2。

3.3 中药复方

3.3.1 当归补血汤 当归补血汤主要由黄芪、当归组成, 是临床上治疗白细胞减少症的有效方剂。Huang 等^[85]通过环磷酰胺建立免疫抑制小鼠模型, 分析对照组、模型组和当归补血汤干预组的肠道微生物群结构变化, 发现当归补血汤可增加拟杆菌门等有益菌, 降低厚壁菌门/拟杆菌门比值, 推断其可以改善小鼠肠道屏障功能, 调节肠道菌群失调, 为改善白细胞减少症提供了新的可能。Chen 等^[86]给辐射诱导小鼠 ig 加味当归补血汤, 发现加味当归补血汤能够调节小鼠血清中造血相关细胞因子的水平, 使过度变化的 GM-CSF 和 IL-6 恢复至正常水平, 这表明加味当归补血汤可以调节 IL-17 信号通路, 参与炎症反应改善骨髓抑制。此外, 还有研究发现当归补血汤可以通过调节控制 PI3K-AKT、MAPK 和 Wnt- β catenin 等信号通路增加造血和减轻骨髓细胞损伤, 有效改善白细胞减少症^[87-88]。

3.3.2 芪胶升白胶囊 芪胶升白胶囊是苗族民间传统验方, 由大枣、血人参、黄芪、阿胶、当归、苦参、淫羊藿 7 味道地药材组成, 具有补气生血、益气养血、健脾补肾的功效, 能够改善白细胞减少症。对服用芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的患者与只服用化学药物治疗的患者进行临床疗效比较, 发现芪胶升白胶囊组的白细胞计数增加, IgA、IgM、IgG 等免疫球蛋白明显升高, 这表明芪胶升白胶囊可以改善骨髓造血, 提升机体免疫功能, 具有良好的临床疗效^[89]。胡伟等^[90]对芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症进行网络药理学研究, 发现芪胶升白胶囊可以靶向多条信号通路来改善白细胞减少症, 芪胶升白胶囊可以下调 PI3K AKT mRNA 和蛋白的表达, 抑制 PI3K/AKT 信号通路的异常活化, 还可以作用于 JAK-STAT 信号通路、Chemokine 信号通路

和 IL-17 信号通路, 证明芪胶升白胶囊可通过多活性成分、多作用靶标及多通路协同调控的机制来实现对白细胞减少症的治疗作用, 为芪胶升白胶囊的临床应用提供了依据。

3.3.3 驴胶补血颗粒 驴胶补血颗粒由阿胶、熟地黄、黄芪、当归、党参、白术 6 味药材组成, 主要用于治疗气虚血虚, 此外, 大量研究发现其具有增加白细胞的作用。何小燕等^[91]通过环磷酰胺建立白

表 2 其他中药活性成分改善白细胞减少症的作用机制

Table 2 Mechanisms of bioactive components from Chinese herbal medicine in improving leukopenia					
类型	活性成分	来源	研究对象	作用机制	文献
多糖类	香菇多糖	香菇	癌细胞系	增强 Dll1-Notch 信号转导的选择性激活	69
	黑豆多糖	黑豆	ICR 小鼠骨髓细胞	血清中 G-CSF、GM-CSF、IL-17 和 IL-6 等水平↑	70
	淫羊藿多糖	淫羊藿	雄性 CD1 小鼠 (苯)	CDK4 基因表达↑, 抑制 ROS 产生, 减轻氧化应激	71
	红景天多糖	红景天	昆明小鼠 (60Co γ 照射)	促进 CFUs-GM 的形成, Fas 和 FasL 蛋白表达↓	72
	牛膝多糖	牛膝	SD 小鼠	Bcl-2 表达↓, Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 表达↑	73
	龙眼多糖	龙眼	雄性 BALB/c 小鼠 (环磷酰胺)	乳酸菌、片球菌和双歧杆菌水平↑, TNF-α、IFN-γ 分泌↓	74
	灰树花多糖	灰树花	雄性 BALB/c 小鼠 (环磷酰胺)	p-p38、p-JNK 和 iNOS↑	75
	壁虎多糖	壁虎	雄性昆明小鼠 (环磷酰胺)	TNF-α 水平↑, CD4 ⁺ 细胞数和 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值↑	76
	柴胡皂苷	柴胡	人体 SMMC-7721 细胞	p53 和 BAX 表达↑, Bcl2 表达↓	77
苷类	红景天苷	红景天	雄性 BALB/c 小鼠 (60Co γ 照射)	逆转 H ₂ O ₂ 诱导的 JNK 和 p38MAPK 磷酸化, 细胞内 ROS↓	78
	苦参总黄酮	苦参	TM3 细胞	Nrf2 蛋白表达水平↑, Keap、Caspase-9 蛋白表达↓	79
黄酮类	黄芩素	黄芩	BALB/c 小鼠 (5-FU)	抑制 STS1/STS2 的结合, 磷酸化 FLT3 和磷酸化 cKIT ↑	80
	木犀草素	—	PBMCs 细胞	通过 TLR4/NF-κB 信号通路抑制 TNF-α、IL-6 分泌	40
醌类	丹参酮IIa	丹参	HUVECs 细胞	Smad2、Smad3 磷酸化水平↓, 抑制 p-Smad2/3 和 Snail、Slug 表达	81
	白药子总生物碱	白药子	雄性昆明种小鼠 (辐射照射)	MDA 水平↓, SOD 水平↑, 清除自由基和 ROS	82
生物碱类	氧化苦参碱	苦参	C57BL/6 小鼠 (辐射照射)	细胞周期转录调节因子 CyclinD1 和抗凋亡蛋白 Bcl-2↑	83
	千金藤素	金线吊乌龟	雄性昆明小 (60Co γ 照射)	GM-CSF、IFN-γ 水平↑, MDA、XOD 水平↓	84

细胞减少症小鼠, 分别给予 3、6、12 g/kg 的驴胶补血颗粒, 结果发现给药后小鼠脾脏指数上升, 血清中异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸显著提高, 表明驴胶补血颗粒改善白细胞减少症机制可能与缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成有关。另有研究发现, 驴胶补血颗粒可以调节代谢物的水平, 逆转 BCKDHA 和 ACADS 2 种关键酶的水平, 改善支链氨基酸的异常代谢来缓解环磷酰胺诱导的荷瘤小鼠白细胞减少症^[92]。

3.3.4 健脾补血方 健脾补血方是《医学正传》中的六君子汤联合《太平惠民和剂局方》中四物汤加

减而成, 多由五指毛桃、黄芪、党参、白术、当归、熟地黄等组成, 具有健脾补血的功效, 也是临床的常用方剂之一。冯立志等^[93]探究其对骨髓及免疫抑制小鼠的机制后发现, 健脾补血汤剂能显著提高造血因子 GM-CSF、TPO、EPO 浓度, 与模型组相比, 健脾补血汤剂能够使外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 中 CD3、CD8a 表达显著升高, 推断健脾补血方可能通过增强小鼠免疫功能, 促进骨髓造血干细胞增殖分化, 从而改善环磷酰胺对骨髓造血和免疫功能的抑制作用。另外, 健脾补肾方能够显著增加 NRF2 的表达, 随后

在 mRNA 和蛋白水平上调血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和 NAD (P) H 脱氢酶 (NAD (P)H quinone dehydrogenase1, NQO1), 激活 NRF2/HO1/NQO1 信号通路, 减轻环磷酰胺所致的骨髓抑制, 增强小鼠免疫功能, 促进造血^[94]。

3.3.5 益气生髓方 益气生髓方由党参、黄芪、当归、熟地黄、山茱萸、枸杞、鸡血藤、女贞子等多味中药组成, 具有补肾填精、益气生髓的功效, 据报道, 益气生髓方可有效上调血细胞的数量, 常用

于治疗白细胞减少症。Zeng 等^[95]对益气生髓方缓解骨髓抑制的关键作用和潜在机制进行探究, 发现与骨髓抑制模型小鼠相比, 益气生髓方能够调节骨髓细胞细胞周期, 降低 G₀/G₁ 比例, 增加骨髓细胞在 S 期的比例, 上调 CDK4、CDK6、CyclinB1、c-Myc 和 Bcl-2 的表达水平, 下调 Cyt-c、Fas、Caspase-8/3 和 p53 的表达水平, 说明益气生髓方可能调节骨髓细胞增殖与凋亡, 从而减轻骨髓抑制, 改善白细胞减少症。其他中药复方改善白细胞减少症的作用机制见表 3。

表 3 其他中药复方改善白细胞减少症的作用机制

Table 3 Mechanisms of other Chinese herbal compound formulas in improving leukopenia

名称	制剂组成	研究对象	作用机制	文献
地榆升白片	地榆	雌性 BALB/c 小鼠 (环磷酰胺)	回调谷氨酸和谷氨酰胺水平, TNF、IL-1 等水平↑	96
右归丸	熟地黄、肉桂、山药、山茱萸、菟丝子、枸杞子、当归	雌性 SD 大鼠 (环磷酰胺)	Serpina3k 表达↑, 调节 Keap1/Nrf2/ARE 通路, 减少细胞凋亡	97
二仙膏	鹿角、龟板、枸杞子、人参	ICR 雄性小鼠 (环磷酰胺)	提高 IL-2 和 IL-6 在血清中的含量	98
复方阿胶浆	阿胶、人参、地黄、党参、山楂	BALB/c 小鼠 (5-FU)	COL1A1 表达↓, 恢复 MMP2 水平	99
四君子汤	人参、白术、茯苓、炙甘草	中性粒细胞	GM-CSF 和 G-CSF 水平↑	100
芍药汤	芍药、大黄、黄芩、黄连、当归等	FVB 雄性小鼠	抑制 TNF-α 和 IL-1β 水平上调, p-p65 表达↓	101
黄芪汤	黄芪、麦冬、陈皮、甘草、地黄	C57/BL/6 小鼠	Smad2、Smad3↓	102
生白汤	人参、黄芪、当归、白芍、川芎、地黄	C57BL/6 雄性小鼠 (环磷酰胺)	BAD、Bax、p53 的 mRNA 表达水平↑, Bcl-2↓, 促进癌细胞凋亡	103
圣愈汤	地黄、白芍、川芎、人参、当归、黄芪	雄性 Wistar 大鼠	GM-CSF、C-CSF 和 IL-3 水平↑, TNF-α 水平↓, PI3K、p-PI3K、AKT 和 p-AKT 的蛋白表达水平↑	104
香砂六君子汤	人参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、砂仁、木香	CD2F1 小鼠、BALB/C 小鼠、Wistar 大鼠	WBC 计数↑	105

4 结语与展望

白细胞减少症, 作为一种普遍存在的血液疾病, 是治疗癌症是最常见的不良反应, 发病频率越来越高, 其发病机制复杂, 涉及造血干细胞功能障碍、骨髓微环境损伤及外周血细胞破坏过多等多重环节, 临床表现多样, 对机体造成的危害极大。尽管西医的治疗方法在一定程度能够缓解白细胞减少症相关症状, 但往往伴随着较多的不良反应。近年来, 中药凭借“多靶点调控、整体调节”的治疗

优势, 高效低毒的特点, 在改善白细胞减少症方面展现出巨大的潜力。

现代药理学研究表明, 单一中药如黄芪、女贞子、当归、地榆等对白细胞减少症的治疗作用已得到广泛研究, 其中的活性成分如黄芪多糖、人参皂苷、槲皮素等在促进造血干细胞增殖、调控细胞因子表达等方面发挥改善白细胞减少症作用。此外, 相较于单一中药, 中药复方通过“君臣佐使”的配伍规律, 能够多成分、多靶点、多通路共同协调发

挥治疗白细胞减少症的药理作用。

尽管许多研究已经证明中药对白细胞减少症具有一定的治疗作用,但仍存在着一些亟待解决的问题。首先,中药复方虽显示出良好药效,但因其化学成分多样,构成复杂,多组分之间相互作用,导致其质量可控性差、作用机制不明确,需要进一步加强研究,深入探索中药作用机制,对中药的疗效和安全性进行更多的临床试验和评估。其次,现有临床试验多局限于小样本量研究,缺乏数据支持,疗效评价指标单一,有待开展多中心、大样本、标准化的临床研究,建立统一的药效学评价体系,以期更好地评价中药活性。随着多组学的发展,蛋白质组学、代谢组学、网络药理学等系统生物学研究策略能够为中药复方研究提供新的思路,可以整合多种组学方法,构建“成分-靶点-通路”多维网络模型。因此,未来应在中西医结合治疗的背景下,借助前沿技术深入探究评价中药的升白机制,推动中药现代化研究,为中药改善白细胞减少症提供新的视角和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 齐晓甜, 张家祥, 张晓亮, 等. 中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(20): 5088-5095.
- [2] Zhao C L, Zhang G P, Xiao Z Z, *et al.* Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor promotes preinvasive and invasive estrogen receptor-positive tumor development in MMTV-erbB2 mice [J]. *J Breast Cancer*, 2015, 18(2): 126-133.
- [3] 杜蕊, 李文杰. 从心肾相关理论探析心力衰竭中医辨治思路 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 505-508.
- [4] 张雅琳, 李娟娟, 闫鹏辉, 等. 造血干细胞生成免疫细胞的潜力及其应用研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2024, 40(3): 279-286.
- [5] Shan K S, Bonano-Rios A, Theik N W Y, *et al.* Molecular targeting of the phosphoinositide-3-protein kinase (PI3K) pathway across various cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 1973.
- [6] Wu C, Guo L H, Muhataer X, *et al.* Interaction between the PI3K/AKT pathway and mitochondrial autophagy in macrophages and the leukocyte count in rats with LPS-induced pulmonary infection [J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220588.
- [7] 许国顺, 孟爱民. mTOR 信号通路对造血干细胞调控作用研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1185-1188.
- [8] 孙程, 任发燕, 邵杰, 等. 参麦注射液抑制化疗后白细胞减少的网络药理学分析及临床对照验证 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(17): 1987-1993.
- [9] 马希兰, 侯琦, 张梓倩, 等. 再生障碍性贫血骨髓造血微环境免疫失调的研究进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2025, 25(6): 123-128.
- [10] Valent P. Targeting the JAK2-STAT5 pathway in CML [J]. *Blood*, 2014, 124(9): 1386-1388.
- [11] Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF- β signaling in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(1): 56-71.
- [12] 任思嫒, 和予馨, 马怡然, 等. 氧浓度、活性氧和鼠骨髓造血干细胞生物特性三者之间关系的研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 205-210.
- [13] Samimi A, Khodayar M J, Alidadi H, *et al.* The dual role of ROS in hematological malignancies: Stem cell protection and cancer cell metastasis [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(2): 262-275.
- [14] Chen Y F, Liang Y, Luo X J, *et al.* Oxidative resistance of leukemic stem cells and oxidative damage to hematopoietic stem cells under pro-oxidative therapy [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 291.
- [15] Soares-Lima S C, Pombo-de-Oliveira M S, Carneiro F R G. The multiple ways Wnt signaling contributes to acute leukemia pathogenesis [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(4): 1081-1099.
- [16] Seke Etet P F, Vecchio L, Bogne Kamga P, *et al.* Normal hematopoiesis and hematologic malignancies: Role of canonical Wnt signaling pathway and stromal microenvironment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1835(1): 1-10.
- [17] Shi Q M, Xue C, Zeng Y F, *et al.* Notch signaling pathway in cancer: From mechanistic insights to targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 128.
- [18] Nandagopal N, Santat L A, Elowitz M B. *Cis-* activation in the Notch signaling pathway [J]. *eLife*, 2019, 8: e37880.
- [19] Tanaka E, Asanuma K, Kim E, *et al.* Notch2 activation ameliorates nephrosis [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3296.
- [20] Poulos M G, Ramalingam P, Gutkin M C, *et al.* Endothelial-specific inhibition of NF- κ B enhances functional haematopoiesis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13829.
- [21] Zhao C, Xiu Y, Ashton J, *et al.* Noncanonical NF- κ B signaling regulates hematopoietic stem cell self-renewal and microenvironment interactions [J]. *Stem Cells*, 2012, 30(4): 709-718.
- [22] Ni X F, Chu J, Wang J J, *et al.* Correlation of gut microbiota with leukopenia after chemotherapy in patients with

- colorectal cancer [J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 349.
- [23] de Oliveira G L V, Leite A Z, Higuchi B S, *et al*. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases [J]. *Immunology*, 2017, 152(1): 1-12.
- [24] Saha S, Rebouh N Y. Anti-osteoarthritis mechanism of the Nrf2 signaling pathway [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3176.
- [25] Zhuang C L, Wu Z L, Xing C G, *et al*. Small molecules inhibiting Keap1-Nrf2 protein-protein interactions: A novel approach to activate Nrf2 function [J]. *Med Chem Commun*, 2017, 8(2): 286-294.
- [26] 乔曦, 许世豪, 王宇炜, 等. 大柴胡汤通过调控 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号通路抑制肝癌的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 19-31.
- [27] Han J H, Dai M, Zhao Y, *et al*. Compatibility effects of ginseng and *Ligustrum lucidum* Ait herb pair on hematopoietic recovery in mice with cyclophosphamide-induced myelosuppression and its material basis [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(2): 291-299.
- [28] Wang C Y, Gao H B, Cai E B, *et al*. Protective effects of *Acanthopanax senticosus* - *Ligustrum lucidum* combination on bone marrow suppression induced by chemotherapy in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2062-2069.
- [29] Cao M, Wu J, Peng Y, *et al*. *Ligustri lucidi fructus*, a traditional Chinese medicine: Comprehensive review of botany, traditional uses, chemical composition, pharmacology, and toxicity [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115789.
- [30] Han J H, Fei X, Sun N, *et al*. Effect of *Ligustri Lucidi Fructus* on myelosuppression in mice induced by cytoxan [J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(1): e5524.
- [31] Peng F, Hong W Y, Wang Y Y, *et al*. Mechanism of herb pair containing *Astragali Radix* and *Spatholobi Caulis* in the treatment of myelosuppression based on network pharmacology and experimental investigation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117178.
- [32] Li Z X, Zhao G D, Xiong W, *et al*. Immunomodulatory effects of a new whole ingredients extract from *Astragalus*: A combined evaluation on chemistry and pharmacology [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 12.
- [33] Li S S, Sun Y, Huang J, *et al*. Anti-tumor effects and mechanisms of *Astragalus membranaceus* (AM) and its specific immunopotential: Status and prospect [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112797.
- [34] Chen Z T, Cheng L, Zhang J, *et al*. Exploring the mechanism by which *Angelica sinensis* improves haematopoietic function in aplastic anaemia [J]. *Aging*, 2024, 16(15): 11535-11552.
- [35] Wu T H, Yeh K Y, Wang C H, *et al*. The combination of *Astragalus membranaceus* and *Angelica sinensis* inhibits lung cancer and *Cachexia* through its immunomodulatory function [J]. *J Oncol*, 2019, 2019: 9206951.
- [36] Zhou P, Li J Y, Chen Q, *et al*. A comprehensive review of genus *Sanguisorba*: Traditional uses, chemical constituents and medical applications [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750165.
- [37] Tan Y H, Shudo T, Yoshida T, *et al*. Ellagic acid, extracted from *Sanguisorba officinalis*, induces G1 arrest by modulating PTEN activity in B16F10 melanoma cells [J]. *Genes Cells*, 2019, 24(11): 688-704.
- [38] Li Y, Wang Y Q, Zhao Z Q, *et al*. Development and validation of an UHPLC-MS/MS method for quantification of DMAG in rat plasma and its application in a preliminary pharmacokinetic study in thrombocytopenia rats [J]. *J Chem*, 2023, 2023: 9746087.
- [39] Wang L, Li H, Shen X, *et al*. Elucidation of the molecular mechanism of *Sanguisorba officinalis* L. against leukopenia based on network pharmacology [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110934.
- [40] 林飞, 黄丹, 陈婷婷, 等. 基于网络药理学的黄芪-鸡血藤配伍治疗白细胞减少症作用机制研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(6): 882-887.
- [41] 吴广俊, 高冉, 张维炜, 等. 美洲大蠊提取物对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的保护作用 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3): 341-351.
- [42] Zhang H, Sun Y, Fan M L, *et al*. Prevention effect of total ginsenosides and ginseng extract from *Panax ginseng* on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3583-3601.
- [43] Duan Y B, Chen F, Yao X C, *et al*. Protective effect of *Lycium ruthenicum* Murr. against radiation injury in mice [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 12(7): 8332-8347.
- [44] Guo A, He D M, Xu H B, *et al*. Promotion of regulatory T cell induction by immunomodulatory herbal medicine licorice and its two constituents [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14046.
- [45] Zhang S B, Sun H Y, Wang C Y, *et al*. Comparative analysis of active ingredients and effects of the combination of *Panax ginseng* and *Ophiopogon japonicus* at different proportions on chemotherapy-induced myelosuppression mouse [J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1563-1570.
- [46] Cheng C F, Lu C W, Wu W J, *et al*. Therapeutic effects of plant extracts of *Anoectochilus roxburghii* on side effects

- of chemotherapy in BALB/c breast cancer mice [J]. *Plants*, 2023, 12(13): 2494.
- [47] 崔运浩, 初杰, 范颖, 等. 当归多糖、黄芪多糖及其配伍对化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞增殖和 PI3K/AKT 信号转导通路的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6): 1471-1478.
- [48] 付佳琪, 陈修保, 崔兴, 等. 当归多糖调节骨髓造血微环境治疗再生障碍性贫血的机制 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(1): 44-51.
- [49] 崔运浩, 初杰, 范颖, 等. 当归多糖、黄芪多糖及其配伍对化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞的转录因子 GATA1、BCL11A、KLF1、NFE2 影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2796-2801.
- [50] 沈凤麟, 王金环, 代月, 等. 中医药对骨髓造血生态位调控与构建的研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(18): 4470-4476.
- [51] Liu L, Sha X Y, Wu Y N, *et al.* *Lycium barbarum* polysaccharides protects retinal ganglion cells against oxidative stress injury [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1526-1531.
- [52] 张磊, 杨婷婷, 郑波. 枸杞多糖对造血系统支持作用的研究进展 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(6): 396-401.
- [53] Yang Y J, Hu T, Li J J, *et al.* Structural characterization and effect on leukopenia of fucoidan from *Durvillaea antarctica* [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117529.
- [54] 张江涛, 刘鹏, 汪文龙, 等. 白及多糖改善 5-FU 化疗毒副作用的非靶向代谢组学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(13): 3612-3622.
- [55] Dong F M, Qu L L, Duan Z G, *et al.* Ginsenoside Rh4 inhibits breast cancer growth through targeting histone deacetylase 2 to regulate immune microenvironment and apoptosis [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 135: 106537.
- [56] Zhang Q H, Wu C F, Duan L, *et al.* Protective effects of total saponins from stem and leaf of *Panax ginseng* against cyclophosphamide-induced genotoxicity and apoptosis in mouse bone marrow cells and peripheral lymphocyte cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 293-302.
- [57] Cao Y R, Liu B, Li W Z, *et al.* Protopanaxadiol manipulates gut microbiota to promote bone marrow hematopoiesis and enhance immunity in cyclophosphamide-induced immunosuppression mice [J]. *MedComm*, 2023, 4(2): e222.
- [58] 马可可, 鞠营辉, 陈清青, 等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(2): 74-81.
- [59] 崔运浩, 初杰, 范颖, 等. 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮及其配伍对化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞 JAK2/STAT5 信号转导通路的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(7): 1576-1580.
- [60] Fang H H, Xie X X, Liu P, *et al.* Ziyuglycoside II alleviates cyclophosphamide-induced leukopenia in mice via regulation of HSPC proliferation and differentiation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110862.
- [61] Zeng Z, Yuan J, Zhang H. P1018 Diyushengbai tablets alleviate azathioprine-induced leukopenia in patients with Crohn's disease [J]. *J Crohn's Colitis*, 2025, 19(Supplement_1): i1883-i1885.
- [62] Zhu L J, Chen L, Bai C F, *et al.* A rapid and sensitive UHPLC-MS/MS method for the determination of ziyuglycoside I and its application in a preliminary pharmacokinetic study in healthy and leukopenic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 123: 109756.
- [63] Farag M R, Moselhy A A A, El-Mleeh A, *et al.* Quercetin alleviates the immunotoxic impact mediated by oxidative stress and inflammation induced by doxorubicin exposure in rats [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1906.
- [64] Chuang C H, Lin Y C, Yang J, *et al.* Quercetin supplementation attenuates cisplatin induced myelosuppression in mice through regulation of hematopoietic growth factors and hematopoietic inhibitory factors [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 110: 109149.
- [65] 孟娇娇, 刘蕾, 付玉琪, 等. 中药通过调节 NLRP3 炎症小体治疗急性肺损伤的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(6): 292-301.
- [66] Qu T L, Gao Y, Li A P, *et al.* Systems biology analysis of the effect and mechanism of total flavonoids of *Astragali Radix* against cyclophosphamide-induced leucopenia in mice [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 205: 114357.
- [67] Berköz M, Yalın S, Özkan-Yılmaz F, *et al.* Protective effect of myricetin, apigenin, and hesperidin pretreatments on cyclophosphamide-induced immunosuppression [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(3): 353-369.
- [68] 赵岗, 张国栋, 王理想, 等. 姜黄素通过调控 TGF- β 1/Smad 信号通路抑制恶性胶质瘤生长的作用机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(11): 2113-2118.
- [69] Zhou G D, Liu H Y, Yuan Y, *et al.* Lentinan progress in inflammatory diseases and tumor diseases [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 8.
- [70] Liao H F, Chen Y J, Yang Y C. A novel polysaccharide of black soybean promotes myelopoiesis and reconstitutes bone marrow after 5-fluorouracil- and irradiation-induced myelosuppression [J]. *Life Sci*, 2005, 77(4): 400-413.
- [71] He J, Zang S L, Liu N, *et al.* *Epimedium* polysaccharides attenuates hematotoxicity by reducing oxidative stress and enhancing immune function in mice model of benzene-induced bone marrow failure [J]. *Biomed Pharmacother*,

- 2020, 125: 109908.
- [72] Li J, Chen Y F. *Rhodiola rosea* polysaccharides promote the proliferation of bone marrow haematopoietic progenitor cells and stromal cells in mice with aplastic anaemia [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1160-1168.
- [73] Chai J H, He T T, Jiang S L, *et al.* Oligo/polysaccharides from *Cyathula officinalis* and *Achyranthes bidentata*: A review of structures and bioactivities [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(4): 307-326.
- [74] Zeng S A, Gao L, Wang K, *et al.* Along the gut-bone marrow signaling pathway: Use of Longan polysaccharides to regenerate blood cells after chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *Food Funct*, 2024, 15(24): 11888-11902.
- [75] Ni J M, Zheng J P, Mo G Y, *et al.* Structural characterization and immunomodulatory effect of a starch-like *Grifola frondosa* polysaccharides on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice [J]. *Carbohydr Res*, 2024, 535: 109011.
- [76] Zhou X Q, Chang Y Z, Ji B, *et al.* Efficacy of gecko polysaccharide on suppressed immune response induced by cyclophosphamide in mice [J]. 2021, 41(4): 539-545.
- [77] Jiang H, Yang L, Hou A J, *et al.* Botany, traditional uses, phytochemistry, analytical methods, processing, pharmacology and pharmacokinetics of *Bupleuri Radix*: A systematic review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110679.
- [78] Chen X Y, Fang C J. Effect of solidoside on bone marrow haematopoiesis in a mouse model of myelosuppressed anaemia [J]. *J Radiat Res*, 2019, 60(2): 197-203.
- [79] 刘玥欣, 来永巍, 王艳春, 等. 苦参总黄酮对醋酸铅诱导小鼠睾丸间质细胞氧化应激的改善作用及对 Keap1/Nrf2 信号通路的影响 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(2): 320-325.
- [80] Zhang J, Vakhrusheva O, Bandi S R, *et al.* The phosphatases STS1 and STS2 regulate hematopoietic stem and progenitor cell fitness [J]. *Stem Cell Reports*, 2015, 5(4): 633-646.
- [81] 齐鸿飞, 葛腾, 王少兰, 等. 丹参酮 II_A 减轻 TGF- β 1 诱导内皮间质转化的机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2025, 41(4): 73-78.
- [82] 李志敏, 孙桂波, 王敏. 白药子总生物碱对 X 射线辐射小鼠白细胞减少症的保护作用及机制研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(6): 1275-1284.
- [83] Chen G M, Jiang N, Zheng J P, *et al.* Structural characterization and anti-inflammatory activity of polysaccharides from *Astragalus membranaceus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 241: 124386.
- [84] Wang M, Xie X H, Du Y Y, *et al.* Protective effects of biscoclaurine alkaloids on leukopenia induced by ^{60}Co - γ radiation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2162915.
- [85] Huang H, Xie Y F, Li X F, *et al.* Danggui Buxue decoction regulates the immune function and intestinal microbiota of cyclophosphamide induced immunosuppressed mice [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1420411.
- [86] Chen W, Xin J Y, Wei X T, *et al.* Integrated transcriptomic and metabolomic profiles reveal the protective mechanism of modified Danggui Buxue decoction on radiation-induced leukopenia in mice [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1178724.
- [87] Yu B, Yan X D, Zhu Y Y, *et al.* Analysis of adverse drug reactions/events of cancer chemotherapy and the potential mechanism of Danggui Buxue decoction against bone marrow suppression induced by chemotherapy [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1227528.
- [88] 陈威, 徐希科, 吕燕慧, 等. 当归补血汤化学成分及其促进造血功能研究进展 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(05): 609-615.
- [89] 李燕, 陈蓉, 徐新倩. 芪胶升白胶囊治疗消化道恶性肿瘤化疗后骨髓抑制临床效果与安全性观察 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 235-238.
- [90] 胡伟, 李晨, 王晨光, 等. 苗方芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的网络药理学研究和实验验证 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(12): 1312-1319.
- [91] 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.
- [92] Tian J S, Zhao H L, Gao Y, *et al.* Branched-chain amino acids catabolism pathway regulation plays a critical role in the improvement of leukopenia induced by cyclophosphamide in 4T1 tumor-bearing mice treated with lvjiaobuxue granule [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 657047.
- [93] 冯立志, 何伟平, 詹少锋, 等. 健脾补血方改善环磷酰胺诱导的小鼠骨髓及免疫抑制的机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 904-909.
- [94] Huang Q J, Feng L Z, Li H, *et al.* Jian-pi-bu-Xue-formula alleviates cyclophosphamide-induced myelosuppression via up-regulating NRF2/HO1/NQO1 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1302.
- [95] Zeng M, Zhang Y, Zhang X L, *et al.* Two birds with one stone: YQSSF regulates both proliferation and apoptosis of bone marrow cells to relieve chemotherapy-induced myelosuppression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 289: 115028.

- [96] 刘鹏, 田俊生. 基于血清 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的地榆升白片治疗白细胞减少症作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3): 193-198.
- [97] 焦蓓蓓, 栗田, 周蓓蓓, 等. 右归丸经 Serpina3k 调控 Keap1/Nrf2 信号通路抑制氧化应激诱发的颗粒细胞损伤 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 1111-1120.
- [98] 许律捷, 康德, 贾皓, 等. 二仙膏对环磷酰胺致白细胞减少症小鼠免疫功能的影响与免疫的初步研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(8): 940-947.
- [99] Zhang Y, Ye T T, Hong Z P, *et al.* Pharmacological and transcriptome profiling analyses of Fufang E'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111869.
- [100] 方旭鹏, 方丹, 王薇, 等. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后白细胞降低的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(7): 2539-2544.
- [101] 王晓燕, 花宝金, 李卫东. 芍药汤激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路抗氧化损伤的体外效应机制 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 94-99.
- [102] Zhao J, Wang L, Cao A L, *et al.* HuangQi decoction ameliorates renal fibrosis via $\text{TGF-}\beta/\text{smad}$ signaling pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(5): 1761-1774.
- [103] Wang H M, Li Y H, Lu J, *et al.* Shengbai decoction enhances the anti-tumor efficacy of cyclophosphamide on hepatoma 22-bearing mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111775.
- [104] Ma B J, Hou P Y, Liu R, *et al.* Exploration of the active component and mechanisms of Shengyu decoction against myelosuppression using network pharmacology and *in vitro* experimental validation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 2405-2420.
- [105] Shiah H S, Lee C J, Lee F Y, *et al.* Chemopreventive effects of Xiang Sha Liu Jun Zi Tang on paclitaxel-induced leucopenia and neuropathy in animals [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1106030.

[责任编辑 王文倩]