

贞芪扶正胶囊对再生障碍性贫血大鼠 EPO, IL-2, IL-11 及 CD34⁺ 细胞的影响

刘现辉^{1*}, 郭晓娜²

(1. 河南省中医院, 郑州 450002; 2. 黄河科技学院医学院, 郑州 450063)

[摘要] 目的: 观察贞芪扶正胶囊对再生障碍性贫血(AA)模型大鼠重组人红细胞生成素(EPO), CD34⁺细胞, 白细胞介素-2(IL-2), 白细胞介素-11(IL-11)的影响, 探讨其相关的作用机制。方法: 按随机数字将 60 只清洁级 Wistar 大鼠分为 6 组, 分别为正常组、模型组、贞芪扶正胶囊低、中、高剂量组(5, 10, 20 g·kg⁻¹)及阳性药组(司坦唑醇混悬液, 0.004 g·kg⁻¹), 除正常组外, 其余均采用 5-氟尿嘧啶(5-FU)与马利兰联合建立大鼠 AA 模型。模型成功后, 给药组给予相应药物给药, 阳性药组给予司坦唑醇混悬液, 正常组与模型组给予相同体积的生理盐水, 连续 ig 30 d, 以外周血细胞计数, 骨髓单个核细胞(BMNC)计数, 酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 IL-2, IL-11, EPO, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平, CD34⁺抗原和 Fas 抗原检测为主要观察指标综合评价贞芪扶正胶囊的干预效果。结果: 与正常组比较, 模型组的外周血白细胞(WBC), 血小板(PLT), 红细胞(RBC)及血红蛋白(Hb), BMNC, IL-11, CD3⁺T 细胞比例, CD3⁺CD4⁺T 细胞比例, CD34⁺抗原荧光量均明显降低, IL-2, EPO, TNF- α , Fas 抗原荧光量明显升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 司坦唑醇组、贞芪扶正胶囊高剂量组的 WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC 均有所升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 IL-11, CD3⁺T 细胞, CD3⁺CD4⁺T 细胞比例, CD34⁺抗原荧光量升高, IL-2, EPO, TNF- α , Fas 抗原荧光量降低降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与司坦唑醇组比较, 贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 WBC, CD3⁺T 细胞比例, CD3⁺CD4⁺T 细胞比例, IL-11, CD34⁺抗原荧光量较高($P < 0.05$), IL-2, TNF- α , Fas 抗原荧光量较低($P < 0.05$)。结论: 贞芪扶正胶囊能够改善 AA 大鼠外周血细胞状况、骨髓造血组织功能的恢复, 增强免疫功能, 可能与调控因子 EPO, IL-2, IL-11 水平和 CD34⁺细胞密切相关。

[关键词] 再生障碍性贫血; 贞芪扶正胶囊; 红细胞生成素; CD34⁺细胞; 白细胞介素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-0143-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016200143

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160830.0754.018.html>

[网络出版时间] 2016-08-30 7:54

Effect of Zhenqi Fuzheng Capsule on EPO, IL-2, IL-11, CD34⁺ Cells in Aplastic Anemia Rats

LIU Xian-hui^{1*}, GUO Xiao-na²

(1. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China;

2. Medical School, Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450063, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Zhenqi Fuzheng capsule on erythropoietin (EPO), CD34⁺ cells, interleukin-2 (IL-2), IL-11 in aplastic anemia rats. **Method:** Totally 60 clean-grade Wistar rats were randomly divided into 6 groups: normal group, model group, Zhenqi Fuzheng capsule low, middle and high-dose groups (5, 10, 20 g·kg⁻¹) and positive drug group (stanozolol suspension, 0.004 g·kg⁻¹). Except for the normal group, the other groups were given 5-fluorouracil (5-FU) combined with Maryland to establish aplastic anemia (AA) rats model. After successful modeling, Zhenqi Fuzheng capsule groups were given Zhenqi Fuzheng capsule, the positive drug group was given Stanozolol suspension, and the normal group and the model group were

[收稿日期] 20151031(013)

[基金项目] 河南省中管局重点专科(学科)学术带头人培养项目(121PCXTD510)

[通讯作者] * 刘现辉, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合对血液系统疾病的诊断和防治研究, Tel:13938231534, E-mail:hxyklxh@126.com

given the same volume of normal saline, *ig*, for 30 days in a row. Peripheral blood cells and bone marrow mononuclear cells (BMNCs) were counted. EPO, IL-2, IL-11, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by ELISA, with CD34⁺ antigens and Fas antigens as the main index for the comprehensive evaluation on the intervention effect of Zhenqi Fuzheng capsule. **Result:** Compared with the normal group, WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC, IL-11, proportion of CD3⁺ T cells, proportion of CD3⁺ CD4⁺ T cells, CD34⁺ antigen fluorescent volume of the model group were significantly lower, IL-2, EPO, TNF- α , Fas antigen fluorescent quantity increased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, WBC, RBC, PLT, Hb and BMNC cell count in the Stanazolol group, and Zhenqi Fuzheng capsule middle-dose and high-dose groups were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), IL-11, CD3⁺ T cells, proportion of CD3⁺ CD4⁺ T cells, CD34⁺ antigen fluorescent quantity in Zhenqi Fuzheng capsule middle-dose and high-dose groups increased, IL-2, EPO, TNF- α , Fas antigen fluorescence decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the Stanazolol group, WBC, proportion of CD3⁺ T cells, CD3⁺, CD4⁺ T cell percentage, IL-11, CD34⁺ antigen fluorescence quantity in Zhenqi Fuzheng capsule middle-dose and high-dose groups were higher ($P < 0.05$), IL-2 and TNF- α , Fas antigen fluorescent quantity were lower ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zhenqi Fuzheng capsule can improve peripheral blood cells, hematopoietic function and immune function of AA rats. It may be closely related with regulatory factors EPO, IL-2, IL-11 levels and CD34⁺ cells.

[**Key words**] aplastic anemia; Zhenqi Fuzheng capsule; erythropoietin; CD34⁺ cell; interleukin

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是一组由多种病因所致的骨髓造血功能障碍,以骨髓造血细胞增生减低和外周血全血细胞减少为特征的一种疾病^[1-2]。目前 AA 病因尚不完全明了,但有研究证实 AA 的发生、发展与血液中的调控因子密切相关,如重组人红细胞生成素 (erythropoietin, EPO), CD34⁺ 细胞,白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2), IL-11^[3-6]。中医认为 AA 是外感六淫、内伤七情、邪毒等因素伤及脏腑,脏腑功能受损,气血的化生和运行失调而发病。贞芪扶正胶囊由黄芪、女贞子组成,临床用于配合手术,放射线、化学治疗,能扶正益气,补肾护髓,促进正常功能恢复。现代药理研究表明^[7-8],黄芪能刺激骨髓细胞增殖,促使骨髓细胞及外周血象回升,同时增强 T 淋巴细胞活性,增强机体免疫功能;女贞子能促进白细胞分泌,提高细胞免疫力,增强机体免疫调节作用。

贞芪扶正胶囊是由女贞子、黄芪药物组成,经现代制剂工艺技术制成的胶囊剂,能补气养阴,临床用于久病虚损、气阴不足,促进正常功能的恢复,具有益气、扶正、补肾、保护骨髓功效^[9]。目前,贞芪扶正胶囊对 AA 的研究报道较少。因此,本实验以大鼠再生障碍性贫血模型为实验对象,观察了贞芪扶正胶囊对大鼠再生障碍性贫血模型的影响。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠 60 只,体重为 160 ~ 200 g,雌雄各半,由河北省实验动物中心提供,合格

证号 SCXK(豫)2013-0014。

1.2 药物及试剂 贞芪扶正胶囊(甘肃扶正药业科技股份有限公司,批号 J20131114),马利兰片(德国 Excella GmbH 公司,批号 909227),氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,批号 1014182),司坦唑醇片(广西南宁百会药业集团有限公司,批号 050306),大鼠抗小鼠 CD34-RPE 单克隆抗体(英国 Serotec 公司,批号 20140503);大鼠 EPO,IL-11,IL-2,大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒(上海邦景实业有限公司,批号分别为 201405,201404,201406,201403);CD3⁺ T, CD3⁺ CD4⁺ T 细胞试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司,批号分别为 s680281,sc781032)。

1.3 仪器 Xmark 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司),FAC Scalibur 型流式细胞仪(美国 Becton Dickinson 公司),LD-5M 型立式低速冷冻离心机(四川蜀科仪器有限公司),DW-86L626 型低温冰箱(青岛海尔股份有限公司),KDC-160HR 型高速冷冻离心机(科大创新股份有限公司中佳分公司),HWS12 型电恒温水浴锅(上海一恒科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 分组及模型建立 按照随机数字将大鼠分为 6 组,分别为正常组、模型组、贞芪扶正胶囊低、中、高剂量组及阳性药组;除正常组外,建立大鼠 AA 模型^[10]:*ip* 0.15 g·kg⁻¹ 氟尿嘧啶,5 d 后,*ig* 0.015 g·kg⁻¹ 马利兰溶解液,1 次/周,持续 3 周。界定造模

成功^[11-12]:大鼠外周血三系细胞减少,网织红细胞减少,骨髓检查示骨髓至少一部位增生低下,骨髓小粒成分中非造血细胞增多(脂肪细胞)。确定造模成功后,贞芪扶正胶囊低、中、高剂量组每天按剂量 5, 10, 20 g·kg⁻¹(以胶囊内容物量计算)给予贞芪扶正胶囊,阳性药组 ig 0.004 g·kg⁻¹司坦唑醇混悬液,正常组与模型组 ig 同体积的生理盐水,各组以 10 mL·kg⁻¹给药体积对大鼠给药,连续 14 d,在造模及 ig 时死亡几只大鼠。

2.2 观察指标

2.2.1 外周血细胞计数 取小鼠尾静脉血,采用 FAC Scalibur 流式细胞仪计数外周血白细胞(WBC),血小板(PLT),红细胞(RBC)及血红蛋白(Hb)。

2.2.2 ELISA 检测 IL-2, IL-11, EPO, TNF-α 水平 取大鼠股静脉血,2 500 r·min⁻¹离心 10 min 后,取上清液,采用 ELISA 检测 IL-2, IL-11, EPO, TNF-α 水平,按照试剂盒说明书进行操作。

2.2.3 骨髓单个核细胞(BMNC)计数 将大鼠断颈处死,取股骨,用磷酸盐缓冲液冲出骨髓细胞,加入 1 mL 的 0.4% 冰乙酸,转速 2 500 r·min⁻¹离心 30 min,弃掉上层液,用 1640 液冲洗,2 mL/次,2 次,制成单个核细胞悬液,采用 FAC Scalibur 流式细胞仪计数骨髓单个核细胞。

表 1 贞芪扶正胶囊对 AA 大鼠外周血细胞和骨髓单个核细胞的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Zhenqi Fuzheng capsule on peripheral blood cells and bone marrow mononuclear cells in AA rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	WBC/ (×10 ⁹ 个/L)	RBC/ (×10 ¹² 个/L)	PLT/ (×10 ⁹ 个/L)	Hb/g·L ⁻¹	BMNC/ (×10 ⁶ /根股骨)
正常	10	-	11.74 ± 1.23	8.23 ± 1.22	901.5 ± 161.9	136.45 ± 8.56	1.36 ± 0.21
模型	9	-	3.90 ± 0.92 ²⁾	4.08 ± 0.98 ²⁾	239.1 ± 100.3 ²⁾	78.58 ± 10.33 ²⁾	0.56 ± 0.25 ²⁾
司坦唑醇	8	0.004	5.17 ± 1.54 ⁴⁾	5.11 ± 0.86 ⁴⁾	328.6 ± 99.7 ³⁾	88.62 ± 10.68 ³⁾	0.76 ± 0.17 ³⁾
贞芪扶正胶囊	9	5	4.67 ± 1.37	4.57 ± 0.83	258.5 ± 120.4	82.43 ± 9.82	0.64 ± 0.22
	8	10	6.33 ± 1.06 ^{4,5)}	5.03 ± 0.92 ³⁾	322.2 ± 137.1 ³⁾	87.43 ± 11.47	0.70 ± 0.16
	7	20	6.83 ± 1.14 ^{4,5)}	5.31 ± 1.15 ⁴⁾	343.5 ± 116.4 ³⁾	89.72 ± 9.96 ³⁾	0.77 ± 0.21 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01;与模型组比较³⁾P < 0.05, ⁴⁾P < 0.01;与司坦唑醇组比较⁵⁾P < 0.05, ⁶⁾P < 0.01(表 2~4 同)。

3.2 对 AA 大鼠调控因子 IL-2, IL-11, EPO, TNF-α 的影响 与正常组比较,模型组的 IL-11 显著降低,IL-2, EPO, TNF-α 显著升高(P < 0.01)。与模型组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 IL-11 升高,IL-2, EPO, TNF-α 降低(P < 0.05, P < 0.01)。与司坦唑醇组比较,贞芪扶正胶囊高剂量组的 IL-11 较高,IL-2, TNF-α 较低(P < 0.05)。见表 2。

3.3 对 AA 大鼠免疫功能的影响 与正常组比较,模型组的 CD3⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞比例显著降低(P < 0.01);与模型组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 CD3⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞比例升

2.2.4 免疫功能检测 采用流式细胞仪检测大鼠外周血淋巴细胞各亚群比例。

2.2.5 CD34⁺ 抗原和 Fas 抗原检测 分别取 2 份 0.1 mL 含 1 × 10⁶ 个细胞的 BMNC 悬液,一份加入 10 μL IRPE 标记的大鼠抗小鼠 CD34⁺ 单克隆抗体,一份加入 10 μL 大鼠抗小鼠 Fas 单抗和 10 μL 羊抗大鼠 FITC,孵育 30 min(4 ℃),用 PBS 洗,2 mL/次,2 次,再分别加入 1 mL 的 PBS,经流式细胞仪检测 CD34⁺ 抗原荧光表达量和 Fas 抗原荧光表达量。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态性及方差齐性,采用单因素方差分析,行多组组间比较及两两组间 LSD 检验,若非正态分布或方差不齐,将原始数据转换,再行检验,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 AA 大鼠外周血细胞和骨髓单个核细胞的影响 与正常组比较,模型组的 WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC 均显著降低(P < 0.01);与模型组比较,贞芪扶正胶囊高剂量组的 WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC 均有所升高(P < 0.05, P < 0.01),中剂量组的 WBC, RBC, PLT 均有所升高(P < 0.05, P < 0.01);与司坦唑醇组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 WBC 较高(P < 0.05)。见表 1。

高(P < 0.05, P < 0.01);与司坦唑醇组比较,贞芪扶正胶囊高剂量组的 CD3⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞比例较高(P < 0.05)。见表 3。

3.4 对 AA 大鼠 CD34⁺ 抗原荧光量和 Fas 抗原荧光量的影响 与正常组比较,模型组的 CD34⁺ 抗原荧光量显著降低,Fas 抗原荧光量显著升高(P < 0.01);与模型组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 CD34⁺ 抗原荧光量升高,Fas 抗原荧光量降低(P < 0.05, P < 0.01);与司坦唑醇组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 CD34⁺ 抗原荧光量较高,Fas 抗原荧光量较低(P < 0.05)。见表 4。

表 2 贞芪扶正胶囊对 AA 大鼠 IL-2, IL-11, EPO, TNF- α 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Zhenqi Fuzheng capsule on IL-2, IL-11, EPO, TNF- α in AA rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	IL-2/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-11/ng·L ⁻¹	EPO/U·L ⁻¹	TNF- α /ng·L ⁻¹
正常	10	-	8.58 \pm 0.56	268.74 \pm 76.23	6.66 \pm 13.21	8.71 \pm 3.06
模型	9	-	12.78 \pm 1.13 ²⁾	127.90 \pm 38.22 ²⁾	34.69 \pm 11.82 ²⁾	17.13 \pm 3.68 ²⁾
司坦唑醇	8	0.004	10.89 \pm 1.24 ⁴⁾	176.49 \pm 59.68 ³⁾	19.92 \pm 6.97	12.85 \pm 5.03 ³⁾
贞芪扶正胶囊	9	5	11.96 \pm 1.06	154.36 \pm 61.25	27.95 \pm 10.59	14.46 \pm 4.61
	8	10	10.23 \pm 0.99 ⁴⁾	199.67 \pm 44.37 ⁴⁾	19.88 \pm 9.22 ⁴⁾	12.74 \pm 4.89 ³⁾
	7	20	9.64 \pm 0.69 ^{4,5)}	227.36 \pm 59.72 ^{4,5)}	14.54 \pm 8.64 ⁴⁾	9.86 \pm 2.81 ^{4,5)}

表 3 贞芪扶正胶囊对 AA 大鼠免疫功能的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of Zhenqi Fuzheng capsule on immune function in AA rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	CD3 ⁺	CD3 ⁺ CD4 ⁺	%
正常	10	-	68.43 \pm 9.26	45.56 \pm 8.69	
模型	9	-	50.39 \pm 11.22 ²⁾	29.67 \pm 7.45 ²⁾	
司坦唑醇	8	0.004	55.15 \pm 7.73	33.71 \pm 8.68	
贞芪扶正胶囊	9	5	54.65 \pm 8.87	32.56 \pm 6.25	
	8	10	58.23 \pm 10.16 ³⁾	36.67 \pm 44.37 ³⁾	
	7	20	61.67 \pm 8.32 ^{4,5)}	41.42 \pm 7.69 ^{4,5)}	

表 4 贞芪扶正胶囊对 AA 大鼠 CD34⁺, Fas 抗原荧光量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of Zhenqi Fuzheng capsule on CD34⁺ antigen fluorescence and Fas antigen fluorescence in AA rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量/g·kg ⁻¹	CD34 ⁺	Fas
正常	10	-	78.3 \pm 7.2	22.1 \pm 5.2
模型	9	-	44.7 \pm 8.1 ²⁾	64.4 \pm 8.3 ²⁾
司坦唑醇	8	0.004	52.2 \pm 6.8 ³⁾	57.2 \pm 8.9 ³⁾
贞芪扶正胶囊	9	5	49.5 \pm 9.4	56.3 \pm 7.6 ³⁾
	8	10	61.9 \pm 7.7 ^{3,5)}	43.2 \pm 7.4 ^{4,6)}
	7	20	68.6 \pm 8.3 ^{4,6)}	37.1 \pm 4.6 ^{4,6)}

4 结论

AA 简称再障,可发生于各年龄段,临床以贫血、出血和感染为主要表现。目前,再生障碍性贫血确切病因尚未明确,但得到明确的是再障发病与化学药物、放射线、病毒感染及遗传因素有关^[13]。中医药用于再生障碍性贫血的治疗具有一定的优势,能促进骨髓造血,增强机体免疫功能。本实验基于中医理论,探讨贞芪扶正胶囊治疗再障的作用机制,检测调控因子 IL-2, IL-11, EPO 的水平以了解免疫情况,检测 CD34⁺ 细胞水平以了解骨髓造血状况。

模型组的 WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC, IL-11, CD3⁺T 细胞比例, CD3⁺CD4⁺T 细胞比例, CD34⁺ 抗原荧光量均较正常组低, IL-2, EPO, TNF- α , Fas 抗原荧光量较正常组高,提示 AA 模型造模成功,且该造模方法简便易于操作,造模费用低廉,结果稳定,患病率高,发病时间较一致。与模型组比较,司坦唑醇

组、贞芪扶正胶囊中剂量组及高剂量组的 WBC, RBC, PLT, Hb, BMNC 均有所升高。与司坦唑醇组比较,贞芪扶正胶囊中、高剂量组的 WBC 较高,提示贞芪扶正胶囊能改善再生障碍性贫血模型大鼠的外周血细胞和骨髓象,且随着贞芪扶正胶囊剂量增大,改善的效果越明显。

临床大量研究表明,AA 的主要发病机制是免疫异常,产生多种过量的造血负调控因子,从而抑制机体的造血功能^[14-15]。EPO 是一种刺激红细胞造血的细胞因子,外周血 EPO 水平和贫血程度呈负相关^[16],贞芪扶正胶囊能降低外周血 EPO 水平,改善贫血程度。IL-11 是一种多功能细胞因子,它能够协同干细胞因子促进原始祖细胞的增殖^[17]。贞芪扶正胶囊能升高 IL-11 水平,促红细胞的生成。IL-2 能够诱导干扰素和多种细胞因子的分泌,是免疫调节的中心环节,能促进 Fas 抗原的表达,可促进细胞

凋亡,是一种负性造血调节因子^[18],贞芪扶正胶囊能使 AA 模型大鼠中可促进细胞凋亡的负性造血调节因子 IL-2 的含量明显降低,抑制细胞凋亡。TNF- α 是造血负调控因子,能降低 Fas 单抗敏感,导致骨髓细胞凋亡^[19]。贞芪扶正胶囊能降低 TNF- α ,抑制骨髓细胞凋亡。

模型组的 CD3⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞比例明显低于正常组,提示 AA 模型大鼠的免疫功能异常。贞芪扶正胶囊能有效升高 CD3⁺T 细胞,CD3⁺CD4⁺T 细胞比例,提示贞芪扶正胶囊可以改善免疫功能。CD34⁺细胞是骨髓造血干/祖细胞,其在骨髓单个核细胞中的比例与贫血程度呈负相关,在一定程度上反映了骨髓的造血状况^[20]。AA 患者骨髓中 CD34⁺细胞降低,而 Fas 抗原表达却增加,携带 Fas 的 CD34⁺细胞对促凋亡因素刺激敏感性增高,因而易发生凋亡^[21-22]。贞芪扶正胶囊可以升高 CD34⁺细胞,降低 CD34⁺细胞 Fas 抗原表达,抑制细胞凋亡。

综上所述,贞芪扶正胶囊能够改善 AA 大鼠外周血细胞状况、骨髓造血组织功能的恢复,增强免疫功能,可能与调控因子 EPO, IL-2, IL-11 水平和 CD34⁺细胞密切相关。

[参考文献]

[1] Im H J, Koh K N, Seo J J. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. Korean J Pediatr, 2015, 58(6):199-205.

[2] Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2015, 373(1):35-47.

[3] 秦兰,陈信义,单丽娟,等.补肾填精方对再生障碍性贫血大鼠模型 IL-11 及 EPO 影响的研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(8):225-227.

[4] 闫振宇,田旭,李莹,等. MDS 与 AA 患者骨髓 CD34⁺和 CD71⁺CD45⁻细胞水平的变化[J].中国实验血液学杂志,2014,22(2):382-386.

[5] 陈玲珍,陈嘉楠,余卫,等. IL-2/GM-CSF 体外处理的自体外周血单个核细胞治疗再生障碍性贫血 49 例长期随访[J].中国实验血液学杂志,2011,19(3):781-786.

[6] 陆翔,王小超,李金蛟,等.再生障碍性贫血患者 IL-17, IFN- γ 及 T 淋巴细胞亚群表达的研究[J].广西医学,2013,35(5):534-537.

[7] 黄小平,卢金冬,丁煌,等.黄芪和三七的主要有效成分伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J].中国药理学通报,2015,31

(1):141-146.

[8] 刘亭亭,王萌.女贞子化学成分与药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):228-234.

[9] 房芳,陈红,肖颖,等.吉非替尼联合贞芪扶正胶囊治疗老年人中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中华老年医学杂志,2012,31(1):33-35.

[10] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2008:25-29.

[11] 章海斌,王小中,李静,等.再生障碍性贫血大鼠模型的制作及实验室评价[J].中国实验诊断学,2009,13(10):1360-1362.

[12] 徐叔云,卞如谦,陈修.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2002:179-181.

[13] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 55(1):40-47.

[14] 张云娟,王军,王伟,等.干细胞因子及其受体与儿童再生障碍性贫血关系的研究[J].中华血液学杂志,2008,29(7):484-486.

[15] 谢文光,邓成珊,魏钰书,等.再生障碍性贫血治疗前后的造血调控因子变化[J].中医药通报,2004,3(5):31-33.

[16] 刘芳,邹萍.血液病患者血清促红细胞生成素浓度检测的意义[J].临床医学,2003,23(5):23-24.

[17] 顾艳,陈力军. IL-11 及其受体在再生障碍性贫血小鼠外周血中的意义[J].临床儿科杂志,2008,26(6):521-523.

[18] 张慧敏,朱影,刘清池,等. CD226 在再生障碍性贫血患者 T 淋巴细胞上的表达及其与血清中相关细胞因子浓度的关系[J].临床血液学杂志,2010,23(6):661-663.

[19] Chen Y, Zou Z, Wu Z, et al. TNF- α -induced programmed cell death in the pathogenesis of acquired aplastic anemia [J]. Expert Rev Hematol, 2015, 8(4):515-526.

[20] 李爱,张莉,孙建华,等.再生障碍性贫血患者骨髓 CD34⁺细胞及粒细胞集落刺激因子受体的表达及意义[J].临床血液学杂志,2009,22(1):45-46.

[21] Li W X, Fu J X, Wang F M, et al. Distinct overexpression of Fas ligand on T lymphocytes in aplastic anemia [J]. Chin J Immunol, 2004, 1(2):142-147.

[22] 张丽,罗文达,郭群依,等.苯中毒再生障碍性贫血患者骨髓细胞免疫功能和 Fas、CD34 抗原变化[J].中国工业医学杂志,2005,18(2):82-84.

[责任编辑 周冰冰]