

补肾益髓对辐射损伤小鼠造血功能的影响 ——对辐射小鼠外周血相影响的研究

刘莉¹, 邹阳¹, 李俊丽¹, 方素萍¹, 李敏¹, 吴志奎^{1*}, 谭洪玲², 高月²

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 中国人民解放军军事医学科学院 2 所, 北京 100850)

[摘要] 目的:探讨补肾益髓方药(益髓生血颗粒)对辐射损伤致小鼠肾虚髓损模型的治疗作用。方法:采用⁶⁰Co γ 射线 3.5 Gy 全身一次性照射,造成小鼠骨髓造血抑制,外周血象有形成分减少,致小鼠肾虚髓损。用益髓生血颗粒高、中、低剂量(含生药 23.6, 11.8, 5.9 g·kg⁻¹, ig)照射前预防给药 2 d,造模后再连续给药 14 d。在照射前、照射后 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 21 d 检测外周血象。结果:与模型组比较,阳性药粒细胞集落刺激因子(G-CSF)在造模后 1~17 d 白细胞数显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);益髓生血颗粒各剂量组均能升高白细胞,高、中、低剂量组分别在造模后 1, 5, 7, 13, 17 d,促进白细胞数升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);照射后各组的红细胞、血红蛋白均有一定程度的下降,G-CSF 和益髓生血颗粒各剂量组红细胞数在 15, 17 d 高于模型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);模型组血小板计数在照后 5 d 开始下降,照后 7 d 达最低值,此后缓慢回升,而用药物组动物从照射后 5 d 起较模型组恢复快,其中高剂量组在 5, 11, 13 d、中剂量在 13 d 明显高于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。结论:益髓生血颗粒各剂量组均能显著升高辐射损伤致小鼠外周血白细胞数,能促进辐射损伤小鼠外周血红细胞、血红蛋白的恢复,促进照射小鼠外周血小板数的回升,补肾益髓方药具有补肾填精保护骨髓促进造血作用。

[关键词] 补肾益髓; 益髓生血颗粒; 辐射损伤; 外周血象

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0217-05

Influences of Tonifying the Kidney to Benefit Marrow on Peripheral Blood in Irradiated Mice

LIU Li¹, ZOU Yang¹, LI Jun-li¹, FANG Su-ping¹, LI Min¹, WU Zhi-kui^{1*}, TAN Hong-ling², GAO Yue²

(1. Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2. Beijing Institute of Radiation Medicine, PLA Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the influence of Yisui Shengxue granule (YSG) on the kidney medullary loss in mice model induced by radiation damage. **Method:** Whole body irradiation of ⁶⁰Co γ -ray was used to induce mice model of kidney medullary loss. The model showed bone marrow hematopoietic inhibition and reduction in visible components in peripheral blood. YSG (23.6, 11.8, 5.9 g·kg⁻¹, ig) was preventively given 2 days before irradiation and successively given 14 days after irradiation. Peripheral blood indexes were examined before radiation and at the 1, 2, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 and 21 days after radiation. **Result:** In the positive drug (G-CSF) group, the WBC count was significantly increased after radiation at the 1-17 days compared with those in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The WBC count in three dosage groups of YSG at the 1, 5, 7, 13 and 17 days after radiation was elevated ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The RBC count and hemoglobin were descended to a certain extent after irradiation. The RBC count in the group of positive drug (G-CSF) and all dose groups of YSG was higher than that in the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Platelet count was decreased in the 5 day

[收稿日期] 20120217(176)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划“973”计划项目(2010CB530406); 新药专项基金项目(2009ZX 09301-005-2-7)

[第一作者] 刘莉, 研究生, Tel:010-88001463, E-mail:562088914@qq.com

[通讯作者] * 吴志奎, 研究员, 从事分子生物实验研究, Tel:010-88001149, E-mail: gamwuzhikui@sina.com

after radiation and reached the lowest level in the 7 day and then rose slowly in model group. However, the platelet count in the treatment group was rapidly recovered from the 5 day after radiation, and those in the high dosage group were much higher than those in the model group in 5, 11 and 13 days, and that in the medium dosage group in the 13 day was higher than that in the models ($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$). **Conclusion:** All dose groups of YSG can increase the WBC count significantly after radiation damage and promote the RBC, hemoglobin and platelet count recovery. The results suggest that the recipes of promoting kidney and tonifying bone have the function of supplying the kidney essence and protecting marrow and also can promote hematopoietic.

[**Key words**] tonifying the kidney to benefit marrow; radiation damage; Yisui Shengxue granule; peripheral blood

基于“肾藏精生髓”理论,采用补肾益髓法的代表方(益髓生血颗粒),在广西地贫高发区治疗地中海贫血,取得肯定疗效^[2-4]。近年,我们在对中间型地中海贫血患者中医证候初步调查基础上,选取同一中医证候(肝肾阴虚 精血不足证),不同基因型的两种地中海贫血患者(α - β -型),用补肾益髓法的代表方益髓生血颗粒进行辨证治疗,均取得了肯定的疗效。研究发现,经益髓生血颗粒治疗 3 个月后患者溶血性贫血明显减轻,血红蛋白提高,临床症状的明显改善与血液指标提高相一致,研究结果提示,补肾益髓治疗地中海贫血作用靶点之一,可能是促进有效造血功能的恢复。为验证补肾治疗地中海贫血疗效的客观性,本实验采用血虚证模型小鼠为研究对象,采用⁶⁰Co γ 射线 3.5Gy 全身一次性照射,造成小鼠骨髓造血抑制、外周血象有形成分减少,致小鼠肾虚髓损^[1],探讨了益髓生血颗粒对小鼠骨髓造血功能影响。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠共 60 只,雌雄各半;日龄 6~8 周,体重 18~22 g,购自军事医学科学院动物中心,实验动物生产条件许可证编号为 SYXK-(军)007-004,实验动物合格证号 SCXK-(军)007-004。

1.2 药物和试剂 益髓生血颗粒,广安门医院大兴制剂厂生产,批号 100830;重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)注射液,北京双鹭药业股份有限公司生产;溶血素,稀释液,清洗液均由山东兰桥科技有限公司生产。

1.3 仪器 F820 型血细胞分析仪(日本),CO₂ 培养箱(Thermo Forma 公司),Sysmax-800 自动血球计数仪(日本)。

2 方法

2.1 造模与分组给药 采用⁶⁰Co γ 射线全身一次照射,照射剂量为 3.5 Gy,剂量率为 1.31 Gy·

min⁻¹。实验共分 6 组,分别为正常对照组、模型对照组、阳性药对照组、益髓生血颗粒高、中、低剂量组(含生药量 23.6, 11.8, 5.9 g·kg⁻¹),每组 10 只。益髓生血颗粒先 ig 2 d 后,⁶⁰Co γ 射线 3.5 Gy 全身一次性照射造成小鼠骨髓造血抑制、外周血象有形成分减少,造模后再连续给药 14 d。阳性对照组 sc 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)30 μ g·kg⁻¹(注射容积 10 mL·kg⁻¹),1 次/d,连续 14 d。模型组与正常组 ig 等量蒸馏水。

2.2 外周血象检测 各组动物在照射前、照射后 1, 3, 5, 7, 11, 13, 15, 17, 21 d, 每只小鼠尾静脉取血 20 μ L。用 Sysmex-800 自动血球计数仪检测外周血象。

2.3 数据处理 应用 SPSS 软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 对外周血白细胞总数的影响 照射后小鼠外周血白细胞总数明显降低,3 d 达最低值,随后逐渐回升。与模型组比较,G-CSF 在造模后 1~17 d 白细胞总数显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.001$);益髓生血颗粒各剂量组均能升高白细胞数,高、中、低 3 个剂量组分别在造模后 1, 5, 7, 13, 17 d, 白细胞总数升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 1。

3.2 对外周血红细胞与血红蛋白的影响 照射后各组红细胞都有一定下降,G-CSF 组和益髓生血颗粒各剂量组的红细胞数在 15, 17 d 高于模型组,照射后 17 d 模型组为 $(7.99 \pm 0.48) \times 10^{12}/L$,益髓生血颗粒高剂量组为 $(8.86 \pm 0.61) \times 10^{12}/L$ ($P < 0.01$)。见表 2。照射后各组的血红蛋白量都有一定下降,G-CSF 和益髓生血颗粒各剂量组血红蛋白量在照射 15, 17 d 后高于模型组($P < 0.05$)。见表 3。

表1 益髓生血颗粒对各组小鼠外周血白细胞(WBC)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) $1 \times 10^9/L$

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	WBC				
		0	1 d	3 d	5 d	7 d
正常	-	6.9 ± 1.0	10.4 ± 2.7	7.1 ± 2.2	7.2 ± 1.2	8.7 ± 2.0
模型	-	6.3 ± 1.0	2.4 ± 0.6 ³⁾	1.5 ± 0.4 ³⁾	2.0 ± 0.6 ³⁾	3.1 ± 0.7 ³⁾
阳性 G-CSF	3 × 10 ⁻⁷	7.0 ± 1.6	3.0 ± 0.6 ^{3,4)}	1.5 ± 0.3 ³⁾	3.4 ± 1.0 ^{3,5)}	4.0 ± 1.1 ^{3,4)}
益髓生血颗粒	23.6	6.3 ± 1.3	1.7 ± 0.5 ^{3,5)}	1.5 ± 0.5 ³⁾	2.7 ± 0.8 ^{3,4)}	4.0 ± 1.0 ^{3,4)}
	11.8	6.1 ± 0.9	1.9 ± 0.5 ^{3,4)}	1.3 ± 0.4 ³⁾	2.6 ± 0.8 ³⁾	3.4 ± 1.2 ³⁾
	5.9	6.4 ± 1.3	2.1 ± 0.7 ³⁾	1.1 ± 0.4 ³⁾	2.3 ± 0.8 ³⁾	3.1 ± 1.0 ³⁾

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	WBC				
		11 d	13 d	15 d	17 d	21 d
正常	-	8.4 ± 1.3	9.2 ± 2.0	9.8 ± 2.1	10.3 ± 3.2	11.9 ± 2.9
模型	-	3.6 ± 1.2 ³⁾	4.5 ± 1.7 ³⁾	4.5 ± 1.1 ³⁾	5.6 ± 1.1 ³⁾	7.8 ± 2.0 ²⁾
阳性 G-CSF	3 × 10 ⁻⁷	4.5 ± 1.6 ³⁾	8.4 ± 2.2 ⁶⁾	7.1 ± 1.5 ^{3,6)}	8.8 ± 2.5 ⁶⁾	9.3 ± 1.3 ¹⁾
益髓生血颗粒	23.6	4.3 ± 0.7 ³⁾	6.2 ± 1.4 ^{2,4)}	5.7 ± 1.6 ³⁾	6.9 ± 1.7 ²⁾	7.4 ± 1.8 ³⁾
	11.8	3.9 ± 1.3 ³⁾	6.2 ± 1.5 ^{2,4)}	5.3 ± 1.3 ³⁾	7.1 ± 2.3 ¹⁾	7.2 ± 1.5 ³⁾
	5.9	3.9 ± 0.9 ³⁾	6.8 ± 1.2 ^{2,5)}	4.6 ± 1.0 ³⁾	7.3 ± 1.4 ^{1,5)}	8.9 ± 3.0 ¹⁾

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$;与模型组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$, ⁶⁾ $P < 0.001$ (表2~4同)。

表2 益髓生血颗粒对各组小鼠外周血红细胞(RBC)的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) $1 \times 10^{12}/L$

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	RBC				
		0	1 d	3 d	5 d	7 d
正常	-	7.83 ± 0.58	8.60 ± 0.77	8.10 ± 0.62	8.85 ± 0.51	8.40 ± 0.54
模型	-	7.65 ± 0.72	8.23 ± 0.52	8.27 ± 0.76 ¹⁾	7.40 ± 0.56 ³⁾	7.24 ± 0.43 ³⁾
G-CSF	3 × 10 ⁻⁷	7.53 ± 0.87	7.86 ± 0.45 ¹⁾	7.31 ± 0.71 ¹⁾	7.56 ± 0.33 ³⁾	6.94 ± 0.463 ³⁾
益髓生血颗粒	23.6	7.77 ± 0.42	7.89 ± 0.53 ¹⁾	7.23 ± 0.80 ¹⁾	7.38 ± 0.70 ³⁾	6.55 ± 0.86 ³⁾
	11.8	7.33 ± 0.64	8.02 ± 0.71	6.87 ± 0.49 ²⁾	6.96 ± 0.54 ³⁾	6.74 ± 0.66 ³⁾
	5.9	7.88 ± 0.26	8.14 ± 0.65	7.14 ± 0.63 ²⁾	7.28 ± 0.78 ³⁾	7.23 ± 0.48 ³⁾

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	RBC				
		11 d	13 d	15 d	17 d	21 d
正常	-	9.82 ± 0.55	10.84 ± 1.95	9.05 ± 0.89	9.00 ± 0.77	9.54 ± 0.74
模型	-	8.76 ± 0.51 ³⁾	8.68 ± 1.00 ²⁾	7.64 ± 0.49 ³⁾	7.99 ± 0.48 ²⁾	8.80 ± 0.66 ¹⁾
G-CSF	3 × 10 ⁻⁷	8.79 ± 0.52 ³⁾	8.50 ± 0.67 ²⁾	8.74 ± 0.87 ⁵⁾	8.02 ± 0.35 ²⁾	8.86 ± 0.27 ¹⁾
益髓生血颗粒	23.6	9.00 ± 1.12	8.69 ± 1.11 ²⁾	8.03 ± 0.67 ¹⁾	8.86 ± 0.61 ⁵⁾	8.74 ± 0.44 ²⁾
	11.8	8.12 ± 0.47 ³⁾	7.86 ± 0.91 ³⁾	8.29 ± 1.01 ¹⁾	8.40 ± 0.76	8.53 ± 0.81 ²⁾
	5.9	8.79 ± 0.54 ³⁾	8.67 ± 1.16 ²⁾	8.34 ± 0.66 ⁴⁾	8.29 ± 0.70 ¹⁾	8.70 ± 0.72 ¹⁾

3.3 对外周血血小板数的影响 模型组小鼠血小板计数在照射后5 d开始下降,至7 d达最低值,此后缓慢回升,用药组动物从照射后5 d起较模型组恢复快,其中益髓生血颗粒高剂量组在5,11,13 d血小板数均明显高于模型组,在照射后13 d,模型组

为 $(581.5 \pm 217.2) \times 10^9/L$,益髓生血颗粒高、中剂量组分别为 (1038.9 ± 242.8) , $(859.0 \pm 208.2) \times 10^9/L$,与模型组比差异非常显著($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。见表4。

表 3 益髓生血颗粒对模型小鼠外周血血红蛋白 (HGB) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$g \cdot L^{-1}$

组别	剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	HGB				
		0	1 d	3 d	5 d	7 d
正常	-	130.6 ± 8.7	137.4 ± 11.8	131.4 ± 9.5	144.2 ± 7.9	157.0 ± 16.3
模型	-	128.0 ± 8.0	131.4 ± 5.7	116.9 ± 10.1 ²⁾	121.2 ± 7.4 ³⁾	126.9 ± 10.2 ³⁾
G-CSF	3×10^{-7}	129.0 ± 10.5	129.8 ± 7.2	120.3 ± 11.5 ¹⁾	125.7 ± 6.2 ³⁾	127.7 ± 4.8 ³⁾
益髓生血颗粒	23.6	126.0 ± 6.7	128.3 ± 6.7 ¹⁾	117.6 ± 13.9 ¹⁾	121.4 ± 10.9 ²⁾	123.7 ± 9.5 ³⁾
	11.8	121.4 ± 9.0	132.4 ± 11.5	113.4 ± 6.0 ³⁾	117.2 ± 9.8 ³⁾	123.7 ± 10.2 ³⁾
	5.9	131.3 ± 6.8	135.3 ± 8.4	119.0 ± 10.3 ¹⁾	123.4 ± 11.5 ³⁾	133.1 ± 9.1 ³⁾

组别	剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	HGB				
		11 d	13 d	15 d	17 d	21 d
正常	-	159.4 ± 19.2	153.0 ± 10.7	156.2 ± 11.4	152.9 ± 9.5	162.7 ± 19.4
模型	-	137.2 ± 10.1 ²⁾	140.9 ± 9.2 ¹⁾	132.8 ± 9.4 ³⁾	140.1 ± 7.3	145.3 ± 7.5 ¹⁾
G-CSF	3×10^{-7}	139.1 ± 8.5 ²⁾	144.6 ± 6.9	149.5 ± 16.6 ⁴⁾	144.3 ± 8.9	146.8 ± 5.6
益髓生血颗粒	23.6	142.7 ± 11.9 ¹⁾	146.7 ± 9.0	141.1 ± 8.3 ²⁾	148.0 ± 8.2 ⁴⁾	145.3 ± 7.5 ¹⁾
	11.8	129.8 ± 6.5 ³⁾	134.4 ± 12.3 ²⁾	144.5 ± 14.6 ¹⁾	143.5 ± 11.2	162.7 ± 19.4
	5.9	140.5 ± 5.6 ²⁾	148.1 ± 16.5	142.7 ± 9.0 ^{2,4)}	147.2 ± 15.3	147.5 ± 10.9 ¹⁾

表 4 益髓生血颗粒对 3.5 Gy 照射小鼠外周血血小板 (PLT) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$1 \times 10^9/L$

组别	剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	PLT				
		0	1 d	3 d	5 d	7 d
正常	-	920.0 ± 180.5	1 035.7 ± 166.3	1 007.0 ± 168.8	977.4 ± 161.4	927.0 ± 215.0
模型	-	889.4 ± 96.3	988.3 ± 102.2	1 134.6 ± 160.2	993.1 ± 171.5	418.6 ± 109.6 ³⁾
G-CSF	3×10^{-7}	900.6 ± 121.0	914.8 ± 93.6	993.9 ± 98.7 ⁴⁾	928.2 ± 178.2	405.6 ± 47.6 ³⁾
益髓生血颗粒	10.0	913.4 ± 156.7	898.6 ± 213.6	1 283.3 ± 245.3 ¹⁾	1 251.0 ± 123.5 ^{3,5)}	487.8 ± 156.9 ³⁾
	5.0	826.6 ± 106.6	921.2 ± 116.6	1 038.8 ± 253.3	1 026.1 ± 155.5	456.9 ± 106.3 ³⁾
	2.5	869.4 ± 134.4	881.5 ± 131.6 ¹⁾	976.6 ± 173.0	887.1 ± 142.7	410.9 ± 92.2 ³⁾

组别	剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	PLT				
		11 d	13 d	15 d	17 d	21 d
正常	-	1 071.9 ± 196.9	931.7 ± 196.5	1 016.7 ± 178.0	1 053.6 ± 198.2	999.8 ± 156.9
模型	-	517.8 ± 172.9 ³⁾	581.5 ± 217.2	883.8 ± 252.1	787.8 ± 136.9 ²⁾	870.6 ± 151.3
G-CSF	8×10^{-7}	640.9 ± 103.6 ³⁾	644.1 ± 149.1 ²⁾	818.9 ± 129.4 ¹⁾	767.7 ± 119.5 ³⁾	837.4 ± 153.3 ¹⁾
益髓生血颗粒	23.6	715.0 ± 226.2 ^{2,4)}	1 038.9 ± 242.8 ⁶⁾	1 057.7 ± 365.2	866.9 ± 162.3 ¹⁾	792.3 ± 141.8 ²⁾
	11.8	608.4 ± 137.5 ³⁾	859.0 ± 208.2 ⁵⁾	995.7 ± 199.5	847.8 ± 117.1 ¹⁾	858.1 ± 119.6 ¹⁾
	5.9	480.1 ± 137.7 ³⁾	563.1 ± 190.8 ³⁾	879.7 ± 253.1 ¹⁾	791.8 ± 187.8	774.0 ± 139.6 ²⁾

4 讨论

地中海贫血是一种遗传性溶血性贫血,是世界范围内发病率高、危害最大的单基因遗传病,尚无有效的治疗方法。中间型地中海贫血患者多带有不同程度的贫血,生活质量较差,易患感冒发烧,一旦感冒发烧患者外周血相下降明显,严重者需要输血维持。地中海贫血中医的核心病机是“先天禀赋不足,肾虚髓损,精血化生无源”,针对核心病机,采用

补肾益髓方药(益髓生血颗粒)治疗,获得肯定疗效^[5-8]。实验研究表明,中药治疗地中海贫血不能改变患者的基因突变型,可促进 γ -珠蛋白基因表达,影响珠蛋白链比,可促进有效红细胞生成^[9]。益髓生血颗粒是基于“肾藏精生髓”理论,在临床实践中形成的治疗地中海贫血的有效方剂(由山茱萸、何首乌、补骨脂、熟地黄、黄芪、阿胶等组成),在保证疗效的前提下,为了便于患者服用,对药材提取

工艺进行研究,制备成颗粒剂^[12]。方中山茺萸、何首乌滋阴补肾,补骨脂协助君药生精化血,加强补肾之功,配合熟地黄、黄芪、鳖甲等药共奏补肾填精、益气生血。益髓生血颗粒治疗地中海贫血,其临床疗效特点之一,能提高患者血红蛋白,明显缓解患者全身症状,服药后患者食欲增加,整体效应提高,临床症状的明显改善与血液参数的提高相一致。本研究以血虚证模型小鼠为研究对象,常见制作血虚证动物模型的常用方法有射线照射、药物诱发和放血等^[13-14]。本实验采用⁶⁰Co γ 射线3.5Gy全身一次性照射,结果表明:益髓生血颗粒对辐射损伤致小鼠肾虚髓损模型有一定的治疗作用,可缓解因辐射对造血功能的损害,提高外周血象的恢复。与此同时,我们还对辐射损伤致小鼠骨髓造血干/祖细胞影响进行了深入研究。

[参考文献]

[1] 高月,马增春,谭洪玲,等. 四物汤及其提取物对辐射致血虚证小鼠造血作用的研究[J]. 天津中医药, 2003,20(6):47.

[2] 吴志奎,张新华,李敏,等. 益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血156例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006,26(4):352.

[3] Suping FANG, Zhikui W U, Xinhua ZHANG, et al. Clinical observation on Yisui Shengxue granule on treating 156 patients with β -thalassemia major and the molecular mechanism study[J]. Biol Pharm Bull,2007, 30(11):2084.

[4] 吴志奎,刘咏梅,张新华,等. 补肾益髓法治疗(-地中

海贫血的平行对照临床研究[J]. 中西医结合学报, 2007,5(2):37.

[5] 吴志奎,张新华,刘咏梅,等. 益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血患者自身对照的比较研究[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(3):9.

[6] 王文娟,刘文军,吴志奎. 中间型地中海贫血患者中医证候分布规律研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(8):726.

[7] 王文娟,吴志奎,张新华. 中间型 β -珠蛋白生成障碍性贫血及其父母中医证候家系调查[J]. 中西医结合学报,2009,7(2):116.

[8] 吴志奎,方素萍,刘咏梅,等. 肾生髓、髓生血理论与治疗地中海贫血的临床实践[J]. 中医杂志,2008,49(2):170.

[9] 吴志奎. 地中海贫血症的中医病机与治则治法[J]. 中医杂志,2009,50(1):73.

[10] 吴志奎,张新华,方素萍,等. 基于“肾藏精生髓”理论治疗地中海贫血[J]. 中医杂志,2011,52(1):20.

[11] 张新华,黄有文,王荣新,等. 益髓生血灵对小鼠骨髓造血干/祖细胞的影响[J]. 浙江中医杂志,2002(10):448.

[12] 沈蒙,刘起华,康玉玲,等. 益髓生血颗粒质量标准研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):47.

[13] 全宏勋,李海生. 黄芪对辐射小鼠造血功能的影响[J]. 中国中药杂志,19(12):741.

[13] 马增春,高月,刘永学,等. 四物汤对 γ 射线照射致血虚证小鼠造血细胞作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2001,7(3):41.

[责任编辑 何伟]