

引用:袁结文,邹铭斐,刘丽丽.健脾益肾方调控Notch通路对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制的影响[J].中医药导报,2025,31(2):19-23.

健脾益肾方调控Notch通路对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制的影响*

袁结文,邹铭斐,刘丽丽
(佛山市第二人民医院,广东 佛山 528000)

[摘要] 目的:探究健脾益肾方对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制的影响。方法:将60只BALB/c小鼠随机分为6组(每组10只):空白对照组、化疗组、阳性对照组、中药低剂量组、中药中剂量组、中药高剂量组。通过血细胞分析仪检测各组小鼠血液样本中红细胞、白细胞和血小板数量及血红蛋白水平。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)分析各组小鼠血清中造血因子[白介素-3(IL-3)、IL-6、促红细胞生成素(EPO)]的水平。通过流式细胞术分析各组小鼠骨髓细胞的凋亡率。通过蛋白免疫印迹分析各组小鼠骨髓细胞Notch通路相关蛋白表达水平。结果:与空白对照组比较,化疗组的小鼠体质量增长率明显降低($P<0.05$),化疗组的小鼠血细胞数量及血红蛋白水平明显降低($P<0.05$),造血因子水平明显降低($P<0.05$),骨髓组织受到严重破坏,细胞凋亡率明显上升($P<0.05$),Notch1、Notch2及Notch3蛋白表达水平下降($P<0.05$)。与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠体质量增长率明显升高($P<0.05$),血细胞数量及血红蛋白水平明显增加($P<0.05$),造血因子水平明显升高($P<0.05$),骨髓组织破坏得到改善,细胞凋亡率明显降低($P<0.05$),Notch1、Notch2及Notch3蛋白表达水平升高($P<0.05$)。结论:健脾益肾方对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制具有改善作用,并且对骨髓功能的改善作用与激活Notch信号通路密切相关。

[关键词] 健脾益肾方;5-氟尿嘧啶;骨髓功能;化疗;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)02-0019-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.02.004

The Effect of Jianpi Yishen Formula (健脾益肾方) Regulating Notch Pathway on Bone Marrow Function in Mice after Fluorouracil Chemotherapy

YUAN Jiewen, ZOU Mingfei, LIU Lili

(Foshan Second People's Hospital, Foshan Guangdong 528000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Jianpi Yishen Formula on bone marrow function in mice after fluorouracil chemotherapy. Methods: Mice were randomly divided into 6 groups (10 mice in each group), including blank control group, chemotherapy group, positive control group, low-dose Chinese medicine group, medium-dose Chinese medicine group and high-dose Chinese medicine group. The number of red blood cells, white blood cells, platelets and hemoglobin in blood samples of mice was detected by hematology analyzer in each group. The levels of hematopoietic factors (IL-3, IL-6 and EPO) in the serum of mice were analyzed by ELISA in each group. The apoptosis rate of bone marrow cells was analyzed by flow cytometry in each group. The expression levels of Notch pathway-related proteins in bone marrow cells of each group were analyzed by Western blotting. Results: Compared with the blank control group, the growth rate of mouse body mass was significantly reduced in chemotherapy group ($P<0.05$). The number of blood cells and hemoglobin level significantly decreased in chemotherapy group ($P<0.05$), and the levels of hematopoietic factors significantly reduced in chemotherapy group ($P<0.05$). The bone marrow tissue was severely damaged, and the apoptosis rate was

*基金项目:广东省名中医传承工作室建设项目(粤中医办函[2020]1号);佛山市名中医传承工作室建设项目(佛卫函[2022]92号);佛山市“十四五”中医专病建设项目(佛卫函[2020]15号);广东省第三批名中医师承项目(粤中医办函[2018]5号)

通信作者:邹铭斐,女,主任中医师,研究方向为中医内科

significantly increased in chemotherapy group ($P<0.05$). The expressions of Notch1, Notch2 and Notch3 proteins were decreased in chemotherapy group ($P<0.05$). Compared with the chemotherapy group, the growth rate of mouse body mass was significantly increased in Chinese medicine groups and the positive control group ($P<0.05$). The number of blood cells and hemoglobin level significantly increased in Chinese medicine groups and positive control group ($P<0.05$), and the levels of hematopoietic factors significantly increased in Chinese medicine groups and positive control group ($P<0.05$). The bone marrow tissue was improved, and the apoptosis rate was significantly decreased in Chinese medicine groups and positive control group ($P<0.05$). The expressions of Notch1, Notch2 and Notch3 proteins were increased in Chinese medicine groups and positive control group ($P<0.05$). Conclusion: Jianpi Yishen Formula can improve bone marrow function in mice after fluorouracil chemotherapy, and the effect is closely related to the activation of Notch signaling pathway.

[Keywords] Jianpi Yishen Formula; fluorouracil; bone marrow function; chemotherapy; mice

5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是一种经典的抗代谢类抗癌药物,自1957年首次应用于临床以来,已成为治疗多种实体瘤化疗方案的基础药物^[1]。5-氟尿嘧啶通过抑制胸苷酸合成酶的活性,干扰DNA的合成,从而抑制肿瘤细胞的生长^[2]。临幊上5-氟尿嘧啶广泛用于治疗消化系统肿瘤、肺癌、乳腺癌等多种实体瘤^[2-3]。为了提高疗效,5-氟尿嘧啶还会与其他药物联合使用,如与亚叶酸(LV)联合使用可以增强5-氟尿嘧啶对胸苷酸合成酶(TS)的抑制作用;5-氟尿嘧啶、LV及奥沙利铂联合组成的FOLFOX方案更是能明显提高大肠癌患者的无病生存期和总生存期^[4-6]。虽然大多数患者可以从化疗中获益,但是另一些患者可能发生严重副反应。目前,大肠癌患者化疗过程中5-氟尿嘧啶导致的骨髓功能抑制已受到广泛关注^[7-8]。因此,有效避免或降低5-氟尿嘧啶导致的骨髓抑制对于患者的治疗具有重要意义。Meta分析^[9]结果显示,健脾益肾法和以5-氟尿嘧啶为基础的FOLFOX化疗方案联合用于治疗大肠癌时,有减少白细胞下降发生概率,增加疗效的作用。这提示中医药治疗在辅助化疗方面有巨大的应用价值。

目前,中医药在降低化疗药物毒性方面取得了较好效果。如祛瘀生新法能够缓解恶性血液病化疗后骨髓抑制,双黄升白冲剂对化疗引起的骨髓抑制具有改善作用^[10-11]。近期研究报道,健脾益肾法在大肠癌的治疗中的具有显著疗效。并且健脾益肾法能够减少化疗药物治疗白血病、胃癌及肠癌等肿瘤过程中导致的副作用^[12-13]。健脾益肾方是广东省名中医张卫华教授多年临床经验方。张卫华根据虚则补之的理论,从脾肾亏虚病机入手,自创健脾益肾方在治疗大肠癌化疗后骨髓抑制取得了较好的临床疗效。本方由党参、黄芪、白术、黄精、云苓、熟地黄、炙甘草、白芍、女贞子、鸡血藤、灵芝、陈皮组成,全方具有健脾补肾、益气生血、利湿消肿的功效。目前,健脾益肾方对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制的影响尚未有过系统性报道,因此本研究通过探索健脾益肾方对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制的影响,以期为减少化疗过程中的副反应提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物 无特定病原体(SPF)的BALB/c小鼠,60只,

雄性,6~7周龄,20~22 g,购自广东省医学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(粤)2022-0002。实验动物质量合格证号:2024-WZC00157实验动物使用许可证号:SYXK(粤)2022-0002。所有实验动物均在SPF级动物房中饲养,饲养环境条件为:温度22~25℃,湿度39%~65%,每天照明时间恒定12 h,小鼠自由进饮水。本实验已获得佛山市第二人民医院医学伦理委员会批准(伦理审查批号:B202308-1)。

1.2 药物与试剂 健脾益肾方(组成:党参30 g,黄芪20 g,白术15 g,黄精15 g,云苓15 g,熟地黄12 g,炙甘草5 g,白芍15 g,女贞子15 g,鸡血藤15 g,灵芝20 g,陈皮5 g)购自佛山市第二人民医院。人粒细胞刺激因子注射液(批号:20221174)购自北京双鹭药业股份有限公司。5-氟尿嘧啶注射液(批号:FA221001)购自上海旭东海普药业有限公司。小鼠白介素-3(IL-3)ELISA试剂盒(批号:0428230413)、小鼠IL-6 ELISA小鼠白介素-3(批号:0428230430)、小鼠促红细胞生成素(EPO)ELISA试剂盒(批号:0428230466)购自广州Ray Bio生物科技股份有限公司。胎牛血清(批号:C04001-050)购自上海生工生物公司;RIPA裂解试剂(批号:IN-WB001)购自上海碧云天生物公司;青霉素/链霉素(批号:CSP066)购自北京索莱宝生物公司;Notch1(批号:EHE48301)、Notch2(批号:EHE48302)、Notch3(批号:EHE48303)及GAPDH单克隆抗体(批号:MHC09001)购自武汉普健生物科技有限公司。

1.3 主要仪器 P6109-A1kg-1EA电子天平(深圳市硅芯谷电子有限公司);BC-2600血液细胞分析仪(武汉盛世达医疗设备有限公司);GenoSens2150凝胶成像系统(上海勤翔科学仪器有限公司);D180二氧化碳细胞培养箱(深圳瑞沃德公司);DxFLEX流式细胞仪(美国贝克曼公司);H50血细胞分析仪(深圳市理邦精密仪器股份有限公司);Stab S2T低温摇床(上海赫田科学仪器有限公司)。

1.4 动物分组与给药 将小鼠随机分为6组(每组10只):空白对照组、化疗组、阳性对照组、中药低剂量组、中药中剂量组、中药高剂量组。中药给药剂量:依据动物与人类的给药剂量换算系数,各组小鼠的中药给药量分别为:74.9 g/(kg·d)(高剂量组)、37.5 g/(kg·d)(中剂量组)、18.7 g/(kg·d)(低剂量组),

各剂量组制备中药液的质量浓度分别对应为:2.140、1.070、0.535 g/mL。每次给药体积按17.5 mL/kg计算。其中中剂量组日给药量相当于成人使用的日剂量。各组处理方式如下。(1)第1~7天:于每天08:00:00,空白对照组、化疗组、阳性对照组小鼠灌胃生理盐水,中药高、中、低剂量组灌胃不同剂量中药煎剂,每次灌胃体积均为17.5 mL/kg,2次/d(每次间隔12 h)。(2)第8天:于08:00:00,空白对照组小鼠腹腔注射1次生理盐水(0.18 mL/10 g),其余5组小鼠均腹腔注射1次5-氟尿嘧啶注射液(180 mg/kg,0.18 mL/10 g)。(3)第9~21天:于每天08:00:00,空白对照组、化疗组灌胃生理盐水,每次灌胃体积均为17.5 mL/kg,2次/d(每次间隔12 h)。中药高、中、低剂量组灌胃不同剂量中药煎剂,每次灌胃体积均为17.5 mL/kg,2次/d(每次间隔12 h)。阳性对照组小鼠腹腔注射人粒细胞刺激因子注射液30 μg/kg,1次/d。(4)第22天:于08:00:00完成血样采集后通过颈椎脱臼处死各组小鼠并收集组织样本开展后续研究。

1.5 观察指标

1.5.1 各组小鼠体质量变化 于实验第8天和第21天收集各组小鼠体质量数据,并计算小鼠体质量增长率,体质量增长率=(第21天体质量-第8天体质量)/第8天体质量×100%。

1.5.2 外周血细胞数量及血红蛋白水平 于实验日第22天08:00:00,取各组小鼠的尾静脉血样,通过血细胞分析仪检测红细胞(RBC)计数、血红蛋白(Hb)水平、白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数。

1.5.3 血清中造血因子水平 外周血离心后取上清液,使用小鼠IL-3 ELISA试剂盒、小鼠IL-6 ELISA试剂盒、小鼠EPO ELISA试剂盒对血清中造血因子(IL-3、IL-6、EPO)的水平进行检测。

1.5.4 骨髓组织病理染色分析 取各组小鼠股骨,福尔马林过夜固定,次日自来水冲洗6 h后,用石蜡进行包埋,待石蜡凝固后,将骨组织进行切片,切片厚度为5 μm,将骨组织切片置于60 ℃烘箱2 h脱蜡,然后经二甲苯、不同浓度乙醇处理后使用苏木素、伊红依次染色细胞核和细胞质,脱水后使用中性树胶封片,并在正置显微镜下拍照观察。

1.5.5 流式细胞术分析骨髓细胞的凋亡率 各组小鼠经脱颈椎处死后,每组取5只小鼠,在无菌环境中,用无菌手术剪刀剪取各组小鼠的右侧股骨组织,用针头吸取无菌磷酸缓冲液插入股骨组织,将骨髓淋巴细胞冲入离心管,重复3次,以获取骨髓细胞悬液。离心后加入培养基重悬细胞,随后使用200目尼龙网过滤细胞悬液。最后使用异硫氰酸荧光素(FITC)细胞凋亡试剂盒中的Annexin V-FITC和碘化丙啶对骨髓细胞进行染色。通过流式细胞仪分析每组细胞培养管中的凋亡细胞,使用流式细胞仪计算骨髓细胞凋亡率。

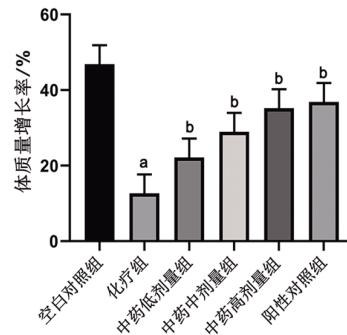
1.5.6 蛋白免疫印迹检测骨髓细胞Notch通路相关蛋白表达水平 使用RIPA裂解缓冲液裂解骨髓细胞,使用蛋白检测试剂进行总蛋白测量。通过在10%分离胶中分离目的蛋白,当目的蛋白在分离胶中分开后,将分离胶中的蛋白转移至硝酸纤维素膜上,转膜结束后,硝酸纤维素膜在脱脂牛奶溶液中封闭90 min,然后用一级抗体在4 ℃孵育过夜。然后,用TBST

洗涤膜5次,室温下与二级抗体孵育1 h。最后,使用ECL化学发光试剂对膜进行可视化和蛋白强度检测。

1.6 统计学方法 实验数据经统计学软件IBM SPSS Statistics (V26.0.0)处理。所有数据均以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示。多组比较采用单因素方差分析。当 $P<0.05$ 时,认为差异有统计学意义。

2 结 果

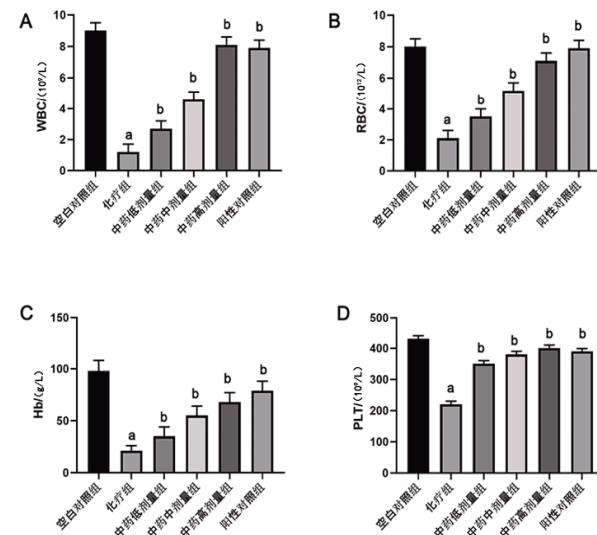
2.1 各组小鼠体质量变化 与空白对照组比较,化疗组小鼠的体质量增长率明显降低($P<0.05$);与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠的体质量增长率明显升高($P<0.05$)。(见图1)



注:与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与化疗组比较,^b $P<0.05$ 。

图1 各组小鼠体质量增长率比较

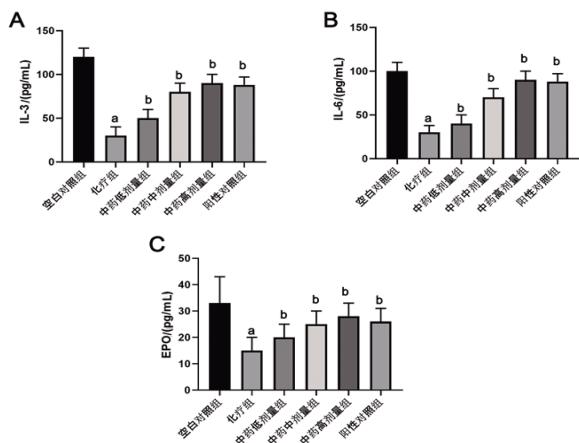
2.2 各组小鼠血细胞数量及血红蛋白水平比较 与空白对照组比较,化疗组的小鼠血细胞数量及血红蛋白水平明显降低($P<0.05$);与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠血细胞数量及血红蛋白水平明显升高($P<0.05$)。(见图2)



注:A.白细胞计数;B.红细胞计数;C.血红蛋白水平;D.血小板计数。与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与化疗组比较,^b $P<0.05$ 。

图2 各组小鼠血细胞数量比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

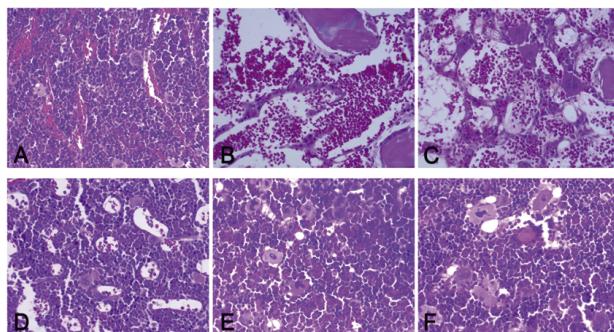
2.3 各组小鼠造血因子水平比较 与空白对照组比较,化疗组小鼠造血因子水平明显降低($P<0.05$);与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠造血因子水平明显升高($P<0.05$)。(见图3)



注:A.IL-3水平;B.IL-6水平;C.EPO水平。与空白对照组比较,^aP<0.05;与化疗组比较,^bP<0.05。

图3 各组小鼠造血因子水平比较 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

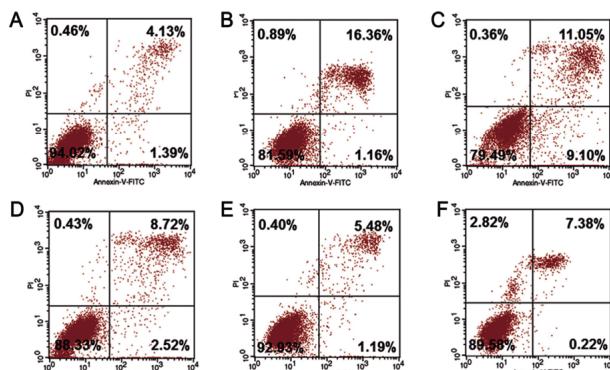
2.4 各组小鼠骨髓病理变化比较 苏木素-伊红染色结果显示,空白对照组小鼠骨髓组织结构完整,骨髓细胞排列有序且致密;而化疗组小鼠骨髓组织受到严重破坏,骨髓细胞分布不均,且骨髓细胞密度降低;中药各剂量组及阳性对照组小鼠骨髓组织的病理结果相较于化疗组得到改善。(见图4)



注:A.空白对照组;B.化疗组;C.中药低剂量组;D.中药中剂量组;E.中药高剂量组;F.阳性对照组。

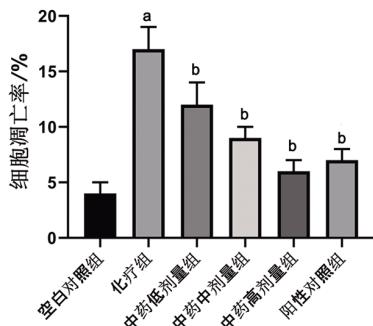
图4 各组小鼠骨髓病理变化比较 (HE染色, $\times 400$)

2.5 各组小鼠骨髓细胞凋亡率比较 与空白对照组比较,化疗组小鼠骨髓细胞凋亡率明显上升($P<0.05$);与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠骨髓细胞凋亡率明显降低($P<0.05$)。(见图5~6)



注:A.空白对照组;B.化疗组;C.中药低剂量组;D.中药中剂量组;E.中药高剂量组;F.阳性对照组。

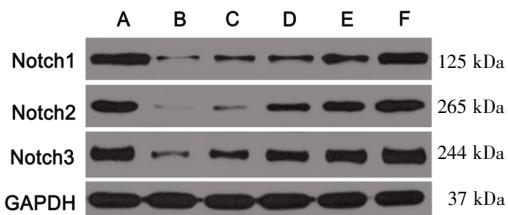
图5 各组小鼠骨髓细胞流式细胞术检查结果



注:与空白对照组比较,^aP<0.05;与化疗组比较,^bP<0.05。

图6 各组小鼠骨髓细胞凋亡率比较 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

2.6 各组小鼠骨髓细胞Notch通路相关蛋白表达水平比较 蛋白免疫印迹实验结果显示,与空白对照组比较,化疗组小鼠骨髓细胞Notch1、Notch2、Notch3蛋白表达下降($P<0.05$);与化疗组比较,中药各剂量组及阳性对照组小鼠骨髓细胞Notch1、Notch2、Notch3蛋白表达增加($P<0.05$)。(见图7、表1)



注:A.白色对照组;B.化疗组;C.中药低剂量组;D.中药中剂量组;E.中药高剂量组;F.阳性对照组。

图7 各组小鼠骨髓细胞Notch通路相关蛋白表达

表1 各组小鼠骨髓细胞Notch通路相关蛋白表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Notch 1	Notch 2	Notch 3
空白对照组	5	1.01 \pm 0.23	0.98 \pm 0.05	0.99 \pm 0.07
化疗组	5	0.19 \pm 0.01 ^a	0.11 \pm 0.02 ^a	0.23 \pm 0.05 ^a
中药低剂量组	5	0.26 \pm 0.03 ^b	0.19 \pm 0.03 ^b	0.39 \pm 0.07 ^b
中药中剂量组	5	0.37 \pm 0.08 ^b	0.46 \pm 0.06 ^b	0.51 \pm 0.08 ^b
中药高剂量组	5	0.82 \pm 0.09 ^b	0.88 \pm 0.13 ^b	0.90 \pm 0.13 ^b
阳性对照组	5	0.91 \pm 0.11 ^b	0.95 \pm 0.12 ^b	0.98 \pm 0.21 ^b

注:与空白对照组比较,^aP<0.05;与化疗组比较,^bP<0.05。

3 讨 论

迄今为止,以5-氟尿嘧啶为基础的化疗已导致越来越多患者出现骨髓功能抑制等毒副作用^[14-15],因此改善5-氟尿嘧啶化疗后的毒副作用对于肿瘤患者预后具有重要意义。近年来,中医药能减轻化疗药物导致的毒副作用已被证实。

化学疗法对癌症进行“以毒攻毒”,加快了气毒交汇的病机进程,导致了各种疾病的发生。在杀死癌细胞的过程中,化学疗法会损伤身体的健康,导致五脏的阴阳和气血两亏。因此补肾健脾、扶正固本是治疗化疗后导致的毒副作用的主要思想^[7]。健脾益肾方中党参、黄芪补中益气,为君药;熟地黄、白芍、鸡血藤滋补阴血,黄精、女贞子补益肾精,为臣药;灵芝补中益肾,白术、茯苓健脾渗湿,陈皮和胃悦脾,以助运化,为佐药;炙甘草调和诸药,为使药。全方共凑补肾健脾、益气生血兼利湿消肿之功。健脾补肾法为主的传统补血法,以提高、改

善造血功能为基本原理^[9]。目前健脾补肾法已被证明对白血病、乳腺癌等肿瘤化疗后的骨髓功能有改善作用^[12]。本研究发现,使用健脾益肾方处理5-氟尿嘧啶治疗后的小鼠后,小鼠血细胞数量和造血因子水平升高,骨髓结构得到改善,骨髓细胞凋亡率降低。上述研究结果提示,健脾益肾方可用于5-氟尿嘧啶治疗后骨髓抑制的改善。

健脾益肾法具有减少化疗(5-氟尿嘧啶为基础的FOLFOX)副作用和增加疗效的效果,但其具体机制缺少研究^[9]。既往研究表明,Notch信号通路是一种通过细胞间、配体-受体相互作用激活的高度保守的信号通路,是哺乳动物胚胎发生的基本途径之一^[16]。此外,Notch信号通路还在多种细胞的分化、增殖、自我更新过程中发挥着重要作用^[17]。近年来的多项研究证明,Notch信号通路在机体的造血微环境中高表达,与维持造血微环境的正常运行密切相关^[18]。例如,在新生小鼠骨髓中,Notch信号通路能够影响造血干细胞和骨髓间充质干细胞衰老、再生和动员等多个生物学过程,而骨髓功能的正常维持与造血干细胞、骨髓间充质干细胞存在紧密联系^[19-20]。在最近的再生造血研究中,Notch信号通路还被发现与造血谱系细胞(如巨核细胞)生成血小板的过程密切相关^[21]。此外,有研究发现,在经化疗导致骨髓功能抑制的小鼠体内,激活Notch通路后能够改善造血干细胞、骨髓间充质干细胞的活性,促进上述两种细胞的更新与增殖,进而改善造血微环境,缓解化疗药物导致的骨髓抑制^[22-24]。本研究使用健脾益肾方处理5-氟尿嘧啶治疗后的小鼠后,骨髓细胞中Notch信号通路被激活,因此,这一结果提示,健脾益肾方改善骨髓功能的作用可能与激活Notch信号通路相关。

综上所述,健脾益肾方对5-氟尿嘧啶诱导的骨髓功能抑制具有改善作用,并且对骨髓功能的改善作用可能与激活Notch信号通路密切相关。

参考文献

- [1] 晁艳红,杨广建,齐丽娟,等.5-氟尿嘧啶及其衍生物抗肿瘤作用的研究进展[J].癌症进展,2019,17(1):9-12.
- [2] 罗兴喜,陈涛.氟尿嘧啶类抗癌药物新发展[J].岭南现代临床外科,2004,4(4):299-300.
- [3] 王妮妮,陈婷婷,张学鹏,等.基于5-FU开发抗肿瘤药物的最新进展[J].浙江化工,2012,43(5):11-15,21.
- [4] 欧阳满照,陈小伍,朱达坚,等.结直肠癌奥沙利铂、5-Fu耐药的临床相关性研究[J].中国医药导报,2012,9(21):62-63,66.
- [5] 杨静波,何成彦,卢日峰,等.大肠癌组织棕榈酰化修饰蛋白的组学分析[J].分析化学,2022,50(10):1465-1472.
- [6] 徐文博,李里.康复前移模式对大肠癌行造口术患者负性情绪、自我护理能力及生存质量的影响[J].重庆医学,2023,52(2):311-314.
- [7] 栾玉玲,陈晓晴,冯煜.淫羊藿昔调控髓源抑制细胞功能抑制大肠癌转移的研究[J].中成药,2023,45(3):768-774.
- [8] 华校琨,万伟萍,陈超凡,等.补肾健脾法联合FOLFOX化疗方案治疗脾肾阳虚型大肠癌患者的疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2023,18(2):337-341.
- [9] 赵轩竹,何国平,李书宁,等.健脾补肾中药联合FOLFOX化疗方案治疗大肠癌疗效的Meta分析[J].中国中西医结合消化杂志,2020,28(10):782-790.
- [10] 杨茜茹,马薇,许晶,等.李冬云运用祛瘀生新法治疗恶性血液病化疗后骨髓抑制经验[J].中医药导报,2022,28(3):157-160.
- [11] 王成,王晓玲,汪曼琦,等.女贞莲桂白芍汤联合常规辅助化疗治疗三阴性乳腺癌术后疗效研究[J].陕西中医,2023,44(12):1735-1739.
- [12] 史航,邓皖利,刘慧,等.健脾法治疗大肠癌的中医研究进展[J].现代肿瘤医学,2023,31(20):3874-3879.
- [13] 张倩,齐娟.自拟健脾益肾解毒方对急性髓系白血病化疗患者骨髓抑制及睡眠障碍的影响[J].湖北中医药大学学报,2023,25(6):36-39.
- [14] 徐仲航,吴元玉,李春生,等.大肠癌线粒体蛋白质自由巯基的选择性标记与组学分析[J].分析化学,2023,51(1):84-92.
- [15] 周江涛,何高兴,张伟华,等.大肠癌手术治疗患者高额住院费用关联规则挖掘[J].中国卫生统计,2023,40(2):255-258,263.
- [16] SOTTORIVA K, PAJCINI K V. Notch signaling in the bone marrow lymphopoietic niche[J]. Front Immunol, 2021, 12:723055.
- [17] 任锟,吉鸿涛,韩磊,等.水蛭素上调VEGF/Notch1信号通路促进人骨髓间充质干细胞成骨分化[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(8):1154-1158.
- [18] 刘忻钰,罗岑,涂小林.激活骨髓基质细胞Notch信号体外促进小鼠成骨作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2022,38(12):1097-1103.
- [19] 岳宗进,刘汝银,于露,等.牛膝多糖通过Notch1通路影响骨髓间充质干细胞向髓核样细胞分化的机制[J].西安交通大学学报(医学版),2022,43(4):600-606.
- [20] WU Y, LIANG M, HUANG F, et al. Notch blockade specifically in bone marrow-derived FSP-1-positive cells ameliorates renal fibrosis[J]. Cells, 2023, 12(2):214-226.
- [21] REMARK LH, LECLERC K, RAMSUKH M, et al. Loss of Notch signaling in skeletal stem cells enhances bone formation with aging[J]. Bone Res, 2023, 11(1):50-66.
- [22] TOMASONI C, ARSUFFI C, DONSANTE S, et al. AML alters bone marrow stromal cell osteogenic commitment via Notch signaling[J]. Front Immunol, 2023, 14:1320497.
- [23] 汪旭,郝晓蓓,杨敏,等.徐桂华.扶正补血食疗方含药血清干预Notch通路调控骨髓造血干细胞化疗后损伤的机制研究[J].中医药信息,2022,39(2):18-24.
- [24] SABOL H M, FERRARI A J, ADHIKARI M, et al. Targeting Notch inhibitors to the myeloma bone marrow niche decreases tumor growth and bone destruction without gut toxicity[J]. Cancer Res, 2021, 81(19):5102-5114.

(收稿日期:2024-04-25 编辑:李海洋)