

本文引用:高一乔,张一鑫,杨玉叶,等.药食同源类中药治疗骨髓抑制的用药规律及潜在机制分析[J].新乡医学院学报,2024,41(3):221-226,231. DOI:10.7683/xyxyxb.2024.03.005.

【临床研究】

药食同源类中药治疗骨髓抑制的用药规律及潜在机制分析

高一乔,张一鑫,杨玉叶,魏召巍

(新乡医学院药学院药物分析学教研室,河南 新乡 453003)

摘要: **目的** 通过对相关文献检索、汇总、整理及可视化分析,探讨药食同源类中药(MEHs)治疗骨髓抑制的组方配伍规律及潜在作用机制。**方法** 检索 Web of science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊、中国生物医学文献等数据库中有关中医药治疗骨髓抑制的文献,采用 SPSS、CiteSpace 等软件对所选文献中涉及的 MEHs 进行频数、功效、相关性等多元统计分析,总结 MEHs 治疗骨髓抑制的潜在机制。**结果** 共纳入组方 123 组,涉及中药 170 味,其中 MEHs 38 味。聚类分析得到 5 对 MEHs 核心药物组合,主要功效包括补气养血、健脾祛湿、益气固肾等,其潜在作用机制涉及酪氨酸蛋白激酶 2-转录激活蛋白 5、 β -连环蛋白等多条相关信号通路。**结论** 临床 MEHs 缓解化学治疗所致骨髓抑制的相关报道主要集中在黄芪与当归、茯苓、党参等药味的配伍组合,并通过促进造血干细胞增殖、延缓造血干细胞衰老等机制发挥药效。

关键词: 药食同源类中药;骨髓抑制;用药规律;潜在机制

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2024)03-0221-07

Regularity and mechanism of medicinal and edible herbs in the treatment of myelosuppression

GAO Yiqiao, ZHANG Yixin, YANG Yuye, WEI Zhaowei

(Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the regularity and potential mechanisms of medicinal and edible herbs (MEHs) in the treatment of myelosuppression through the retrieval, summary, sorting and visual analysis of relevant literature. **Methods** Literature about MEHs treatment for myelosuppression was reviewed in document databases, such as Web of Science, CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform, China Science and Technology Journal Database, and China Biology Medicine Disc. Multivariate statistical analysis was performed using the SPSS and CiteSpace software to explore the frequency, efficacy and correlation of MEHs, as well as the potential mechanisms of MEHs in treating myelosuppression. **Results** A total of 123 recipes involving 170 traditional Chinese medicines (including 38 MEHs) were screened out. Five pairs of MEHs core combinations in the treatment of myelosuppression were obtained by cluster analysis. Their main functions included benefiting qi and nourishing blood, invigo-rating spleen and dispelling dampness, replenishing qi and solidifying kidney. The potential mechanisms were associated with many related signal pathways, such as Janus kinase 2-signal transducer and activator of transcription 5 and β -catenin. **Conclusion** MEHs such as radix astragali combined with angelica sinensis, poria cocos and codonopsis pilosula are mainly used clinically to treat myelosuppression induced by chemotherapy. They play their therapeutic effects by promoting proliferation and delaying senescence of hematopoietic stem cells.

Key words: medicinal and edible herbs; myelosuppression; regularity; potential mechanisms

化学治疗是肿瘤的主要治疗手段之一,但化学治疗类药物在杀死肿瘤细胞的同时,也会对正常细胞造成损伤,诱发多种不良反应,如骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾毒性、周围神经毒性等,其中以骨髓抑制最为常见。临床数据表明,在化学治疗过程中,约

80% 患者会出现不同程度的骨髓抑制,主要表现为造血功能障碍,进而诱发免疫功能下降、感染等症状^[1],严重影响肿瘤患者的治愈率及生活质量。随着中西医结合在肿瘤治疗领域的发展,中药已被证明是防治骨髓抑制的安全、有效手段^[2-3]。口服类中药组方作为一种辅助疗法,虽然在多类肿瘤化学治疗过程中展现出增效减毒的独特优势^[4],但仍存在患者用药依从性差、难以坚持服用等临床实际困难。药食同源在我国历史悠久,早在《黄帝内经太素》便有记载:“空腹食之为食物,患者食之为药物”。药

DOI:10.7683/xyxyxb.2024.03.005

收稿日期:2023-09-25

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:82304818);河南省科技攻关计划项目(编号:222102310118)。

作者简介:高一乔(1992-),男,河南新乡人,博士,讲师,硕士研究生导师,研究方向:中药药效物质基础及作用机制。

食同源类中药(medicinal and edible herbs, MEHs)多具有平和温润、简便惠民、营养丰富、安全性高等特点,更适于化学治疗不良反应的预防及治疗,但因其缺少基础理论研究支持,以致临床难以推广和规范管理^[5]。近年来,随着大众养生保健意识的不断提高,MEHs 及其理念越来越频繁地出现在大众视野^[6],并于 2021 年正式进入了依法管理阶段^[7]。然而,目前尚未有文献对 MEHs 治疗骨髓抑制进行系统性分析。因此,本研究基于国家卫生健康委员会公布的《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》^[8],结合文献数据库检索并整理了 2011–2023 年国内外公开发表的 MEHs 治疗骨髓抑制的临床文献,通过数据分析,归纳 MEHs 治疗骨髓抑制的用药规律,总结其潜在作用机制,以期为 MEHs 的临床选方用药及作用机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 处方来源

采用主题词加关键词的检索方式,在 Web of science、中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊、中国生物医学文献等数据库中检索 2011–2023 年有关中药治疗骨髓抑制的文献报道,检索词包括化学治疗、骨髓抑制、中医、中药、辨证论治等。

1.2 文献纳入标准

(1)符合上述检索范围;(2)中药内服方缓解化学治疗后骨髓抑制(肿瘤类别不限);(3)处方完整且仅为内服用法,并删去随症加减;(4)处方中包含药食同源名单记载药物;(5)有固定药物组成;(6)研究结果表明中药处方对化学治疗所致骨髓抑制有明确的治疗药效。

1.3 文献排除标准

(1)只有处方名或组方中药不完整的文献;(2)研究对象为中成药、用药途径非口服的文献;(3)处方中不包括药食同源名单记载药物的文献;(4)重复文献(重复研究的文献:同一作者、同一处方发表 2 篇或以上文章的,取发表时间在前的一篇)、综述、科普、访谈类、个案报道、动物实验类等文献。

1.4 数据规范化处理

参考《中药学》^[9]、2020 年版《中华人民共和国药典》^[10]中药名称进行规范,如当归尾、当归身统一为当归等。

1.5 方剂录入与统计学分析

按照纳入、排除标准筛选出符合要求的文献,经整理将方内药物依次录入 Excel 表,得到文献中各味中药的总体报道次数(中药总频数)及某一味中药的报道次数(单味中药用药频数),同时筛选得到

MEHs 的总体报道次数(MEHs 总频数)及某一味 MEHs 的报道次数(单味 MEHs 用药频数)。根据单味 MEHs 用药频数结果,利用 IBM SPSS Statistics 25 软件中“组间联接结合二元测量”的方法对排名前 20 的 MEHs 进行系统聚类分析,得到谱系图后总结归纳得到核心药物组合。同时,利用 SPSS Modeler 18.0 统计软件的 Apriori 算法功能进行关联分析,计算得到 MEHs 用药组合的最佳支持度(某中药组合出现的次数与所有中药组合出现总次数的比值 $\times 100\%$)、置信度(固定君药时,某佐使中药出现的概率)以及提升度(君药对某佐使中药出现概率提升的倍数),并以支持度 $>30\%$ 、置信度 $\geq 80\%$ 、提升度 ≥ 1 倍为筛选条件^[11],得到治疗骨髓抑制的常见 MEHs 组合。

将所纳入文献引用格式统一为 Refworks 格式后,导入 CiteSpace 软件,以每篇纳入文献的发表年份、所报道中药作为“Node”,进行可视化分析,构建药食同源类中药频数共现谱图,以不同颜色区分文献发表年份,连接线表示各中药间配伍关系。

2 结果

2.1 文献基本情况

按照所述检索方式,共检索到 1 127 篇文献。根据纳入、排除标准最终纳入文献 123 篇,处方 123 组,涉及中药 170 味,其中 MEHs 38 味,分别为:黄芪、当归、茯苓、党参、炙甘草、甘草、枸杞子、黄精、阿胶、人参、山药、大枣、鸡内金、麦芽、薏苡仁、姜、砂仁、山茱萸、山楂、杜仲、肉苁蓉、灵芝、鱼腥草、西洋参、桔梗、西红花、益智仁、铁皮石斛、桃仁、龙眼肉、藿香、玉竹、夏枯草、莱菔子、姜黄、佛手、酸枣仁、百合。

2.2 所纳入处方中药及 MEHs 频数分析

对上述 123 组方剂内中药的用药频数进行统计,得到中药总频数为 1 422,MEHs 总频数为 640。其中用药频数排前 10 位的中药分别为:黄芪(101 次)、当归(79 次)、茯苓(67 次)、白术(62 次)、党参(61 次)、鸡血藤(50 次)、熟地黄(47 次)、炙甘草(37 次)、甘草(33 次)、白芍(31 次)。用药频数排前 10 位的 MEHs 分别为:黄芪(101 次)、当归(79 次)、茯苓(67 次)、党参(61 次)、炙甘草(37 次)、甘草(33 次)、枸杞子(31 次)、黄精(30 次)、阿胶(26 次)、人参(17 次)。二者使用频次排序靠前的均为黄芪、当归、茯苓、党参等,可见,MEHs 在治疗化学药物所致骨髓抑制方面具有较为明显的优势及应用前景。

2.3 MEHs 药性聚类分析

对 MEHs 频数统计前 20 位的中药进行聚类分

析(图1),共得到5类核心药组,按照其中药药性及功效命名,分别为:补中益气组(大枣、姜、当归、炙甘草)、健脾祛湿组(茯苓、党参、甘草、薏苡仁)、益气固肾组(山茱萸、杜仲、山药、人参)、补肾健脾组(枸杞子、黄精、黄芪)和运脾化积组(麦芽、山楂、阿胶、鸡内金、砂仁)。

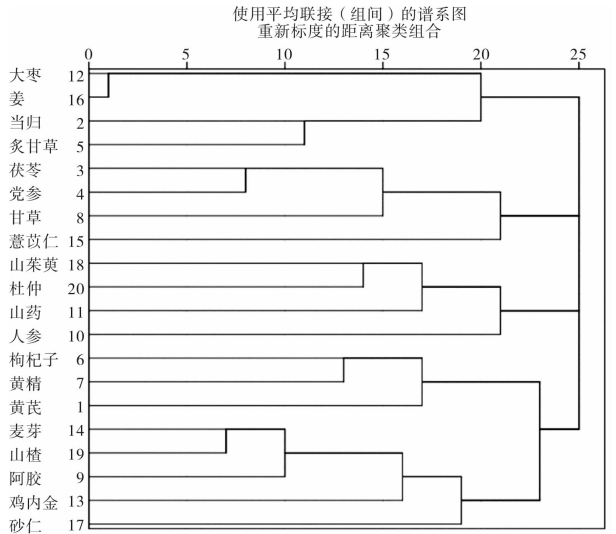


图1 MEHs 聚类分析树状图

Fig.1 Tree diagram of cluster analysis of MEHs

2.4 MEHs 关联分析

按照所述统计分析方法,筛选出5组常见 MEHs 组合(支持度大小排名前5),结果见表1。5组常见治疗化学药物所致骨髓抑制的 MEHs 组合中,黄芪均作为君药,与其配伍的佐使药物及出现概率分别为当归(88.61%)、茯苓(80.00%)、茯苓-当归(86.36%)、党参-茯苓(81.40%)、党参-当归(85.71%)。

表1 MEHs 关联分析

Tab.1 Correlation analysis of MEHs

君药	佐使药	支持度/%	置信度/%	提升度/倍
黄芪	当归	62.70	88.61	1.09
黄芪	茯苓	51.59	80.00	1.00
黄芪	茯苓-当归	34.92	86.36	1.07
黄芪	党参-茯苓	34.13	81.40	1.01
黄芪	党参-当归	33.33	85.71	1.06

2.5 MEHs 年度频数共现分析

利用 CiteSpace 软件对纳入文献所报道的 MEHs 进行年度频数共现可视化分析,结果显示,近10 a 来,黄芪、当归、地黄、鸡血藤、白术、党参、甘草、茯苓、白芍等 MEHs 始终为化学治疗所致骨髓抑制中药防治研究领域的热点,且不同中药之间谱线连接密集、配伍复杂,难以直观发现关键配伍信息及配伍规律(图2)。因此,有必要对相关研究进行整体性归纳,梳理研究脉络,为后续研究提供参考。

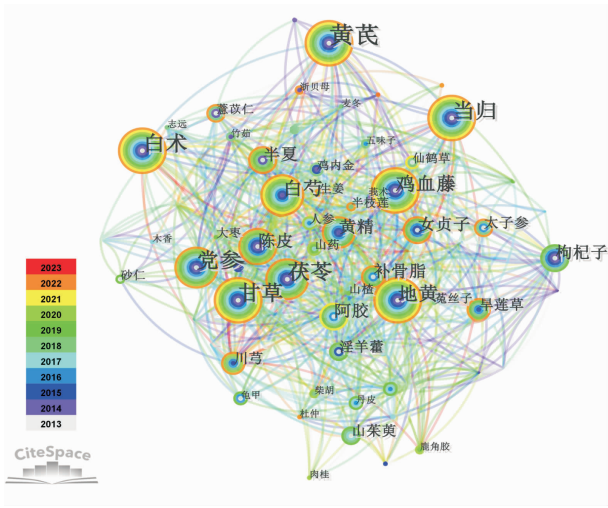


图2 MEHs 频数共现谱图

Fig.2 Frequency co-occurrence spectrum of MEHs

3 讨论

通过对纳入文献的归纳总结,MEHs 抗化学治疗所致骨髓抑制的潜在机制主要涉及促进造血干细胞(hematopoietic stem cells,HSCs)增殖、延缓 HSCs 衰老等。

3.1 MEHs 促进 HSCs 增殖

3.1.1 MEHs 调控造血相关因子表达

肖彬等^[12]研究发现,黄芪多糖能够刺激人粒单系祖细胞集落形成单位的生成,促进骨髓造血。ZHANG 等^[13]研究证实,黄芪中的芒柄花素可通过诱导促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的分泌来增强骨髓造血功能,缓解由环磷酰胺引起的贫血症状。黄芪皂苷可通过升高血清白细胞介素(interleukin,IL)-2、IL-4 水平以及降低血清 IL-6 水平来改善化学治疗引起的骨髓抑制^[14]。此外,黄芪甲苷及毛蕊异黄酮配伍可上调 EPO、IL-4、转化生长因子-β 等相关细胞因子的表达,促进化学治疗所致骨髓抑制小鼠骨髓干细胞的增殖^[15]。张磊^[16]研究发现,枸杞多糖可通过降低骨髓微环境中活性氧水平、促进骨髓单个核细胞表面黏附分子的表达来保护 HSCs 免受氧化损伤,降低 HSCs 凋亡,并促进其增殖。有研究指出,怀山药提取物可通过提高骨髓造血微环境中基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein,MMP)-2 和 MMP-9 的表达,促进骨髓有核细胞增殖,修复化学治疗所致骨髓造血微环境损伤,进而促进血液生成^[17]。叶婷婷^[18]研究发现,人参皂苷 Rg2 可通过调控 Cd74、Igkc 等骨髓淋巴系相关谱系基因表达,维持造血微环境稳态并促进骨髓造血功能恢复。

ZHU 等^[19]通过动物实验发现,灵芝多糖可增加骨髓抑制小鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、粒细胞集落刺激因子和 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的表达水平,刺激造血生长因子分泌,改善造血微环境,增强 HSCs 活性;CHEN 等^[20]研究发现,姜黄素可上调骨髓中乳腺癌 1 号基因 (breast cancer 1, BRCA1)、BRCA2 和切除修复交叉互补基因 1 的表达,激活骨髓造血细胞 DNA 修复,减弱卡铂诱导的骨髓抑制。

3.1.2 MEHs 对酪氨酸蛋白激酶 2 (janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录活化因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) 信号通路的影响

李秀等^[21]研究发现,黄芪多糖能够促进骨髓非受体型 JAK2 及 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,提高骨髓细胞增殖率。崔运浩等^[15]研究证实,黄芪中的黄芪甲苷及毛蕊异黄酮能够促进 JAK2 和 STAT5 的磷酸化修饰蛋白表达,下调细胞因子信号通路抑制因子 3 mRNA 表达,从而激活 JAK2/STAT5 信号通路,促进骨髓造血功能的修复;进一步实验发现,黄芪甲苷及毛蕊异黄酮可通过上调细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 4 水平,提高 G₁/S-特异性周期蛋白-D1 mRNA 的表达,降低半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteinyI aspartate specific proteinase, caspase)-3 水平,促进化学治疗后骨髓抑制小鼠骨髓干细胞的增殖和分化。同时,黄芪甲苷也可促进转录因子 GATA 结合蛋白 1 (GATA binding protein 1 gene, GATA1) 的表达^[22],为骨髓干细胞红系分化发育创造条件。

3.1.3 MEHs 对磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 信号通路的影响

孔惠敏等^[23]研究发现,当归多糖可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 激活 PI3K/AKT 信号通路,降低细胞线粒体膜电位去极化和 caspase-3 活性,减少造血细胞凋亡;ZHANG 等^[24]研究发现,复方阿胶浆中的地黄苷等 3 种单体成分能够通过细胞外基质受体相互作用改善骨髓微环境,调节细胞内 PI3K/AKT 信号通路,促进骨髓 HSCs 增殖;朱志健等^[25]使用黄芪甲苷配伍阿魏酸干预顺铂诱导的骨髓抑制大鼠模型,结果发现,其能够激活 PI3K/AKT 信号通路,促进骨髓间充质干细胞的增殖并降低其凋亡。崔运浩等^[26-27]研究发现,黄芪多糖及当归多糖合用能够通过介导 PI3K/AKT 信号通路,上调 pPI3K、pAKT 和 GATA1 蛋白的表达,促进骨髓干细胞的增殖与分化。

3.1.4 MEHs 对丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 及相关信号通路的影响

许卓^[28]研究发现,黄芪多糖联用当归多糖可升高血小板生成素和 IL-2 表达、下调 IFN- γ 水平,进而激活大鼠 MAPK 信号通路,促进骨髓造血细胞增殖。HAN 等^[29]研究发现,人参皂苷化合物能通过丝裂原活化细胞外信号调控的激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路调控细胞凋亡,促进细胞进入正常的细胞周期。ZHAO 等^[30]研究发现,灵芝多糖可与巨噬细胞上 Toll 样受体 4 受体结合,激活 ERK 和应激活蛋白激酶,诱导 IL-1 表达,进而缓解化学治疗引起的骨髓抑制。

3.2 MEHs 干预 HSCs 衰老相关信号通路

3.2.1 MEHs 对 β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路的影响

研究发现,当归多糖能够通过调节 β -catenin 信号通路,下调 β -catenin、磷酸化糖原合成酶激酶-3 β 、T 细胞因子 4 蛋白的表达,上调糖原合成酶激酶-3 β 蛋白表达,抑制 HSCs 过度衰老,同时下调叉头框蛋白 O1 的表达水平,减少化学治疗药物所诱导的 HSCs 凋亡^[31-32]。此外,人参皂苷 Rg1 也可通过调控该信号通路并阻碍氧化应激介导下的 DNA 损伤^[33-34],从而延缓造血干/祖细胞及骨髓间充质细胞的衰老。

3.2.2 MEHs 对核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的影响

研究发现,人参皂苷 Rg1 可通过调节 NF- κ B 信号通路中相关蛋白如沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 1、SIRT6 等,发挥对该信号通路的调控作用^[35-37];阿胶中的地黄苷^[38]等成分也可通过调控该信号通路延缓造血干细胞的衰老。

3.2.3 MEHs 对肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, p53)/细胞周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 (cell cycle-dependent kinase inhibitor, p21) 信号通路的影响

有研究证明,当归多糖^[39]、党参多糖^[40]及人参皂苷 Rg1^[41-42]可通过改善衰老造血干细胞的周期阻滞,降低 p53-p21 信号通路中细胞周期相关因子如 p21、p53 及细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinase 4/6, CDK4/6) 等蛋白的表达水平,缓解 HSCs 的衰老。

3.2.4 MEHs 对 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 信号通路的影响

崔运浩^[22]研究证实,黄芪中的黄芪甲苷及毛蕊异黄酮能够上调抗细胞凋亡因子 Bcl-2 和 Bcl-2 基因相关启动子 mRNA 的表达;另一研究中也发现,

黄芪多糖与当归多糖可通过促进 Bcl-2 mRNA 表达、降低 Bax 和 caspase-9 mRNA 表达,发挥对造血细胞凋亡的调控作用^[27]。此外,HAN 等^[29]、李义波等^[40]同样证实了党参多糖及人参皂苷能够通过调控 Bcl-2/Bax 信号通路来减少 HSCs 的凋亡。

4 结论

目前,“药从食来,食具药功,药具食性”等药食同源观点日渐兴盛。MEHs 不仅可以平稳发挥其药效,同时兼具良好口感和适应性,在缓解骨髓抑制等慢性疾病的辅助治疗中具有明显优势。本文经统计分析发现,临床 MEHs 缓解化学治疗所致骨髓抑制的相关报道主要集中在黄芪与当归、茯苓、党参等药味的配伍组合,并通过促进造血干细胞增殖、延缓造血干细胞衰老等机制发挥药效。因此,后续可将上述 MEHs 组合作为切入点,从质量控制、物质基础、作用机制等多个角度进一步开展系统性研究,深入开发 MEHs 在治疗骨髓抑制等疾病中的功效及临床应用价值。

参考文献:

[1] YANG S,CHE H,XIAO L,*et al.* Traditional Chinese medicine on treating myelosuppression after chemotherapy: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2021, 100 (4): e24307.

[2] 于莹莹,尹起亮,吴荻. 中药防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究概况[J]. 中国医药导报,2017,14(26):41-44.
YU Y Y,YIN Q L,WU D. General situation of traditional Chinese medicine on prevention and treatment of bone marrow depression after chemotherapy for malignant tumor[J]. *China Med Her*, 2017, 14(26):41-44.

[3] 孙庆兰,孟庆坤,雷咏震. 化疗后骨髓抑制的中医治疗研究进展[J]. 中医临床研究,2020,12(1):145-148.
SUN Q L,MENG Q K,LEI Y Z. A review on improving bone marrow suppression after chemotherapy with TCM medicine[J]. *Clin J Chin Med*, 2020, 12(1):145-148.

[4] 任素娟,周端,唐志书,等. 中医药辅助放疗与化疗减毒增效研究进展[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7233-7239.
REN S J,ZHOU R,TANG Z S,*et al.* Research progress on the toxicity-reducing and efficacy-enhancing action of traditional Chinese medicine in radiotherapy and chemotherapy [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2022, 37(12):7233-7239.

[5] 胡思,王超,孙贵香,等. 大健康产业背景下药食同源资源开发的现状与对策研究[J]. 湖南中医药大学学报,2021,41(5):815-820.
HU S,WANG C,SUN G X,*et al.* Research on the development status and countermeasures of medicine and food homologous resources under the background of big health industry[J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2021, 41(5):815-820.

[6] 牟文荣,张童童,裴莉昕,等. 药食同源类中药开发应用探讨[J]. 中医学报,2023,38(298):673-678.
MOU W R,ZHANG T T,PEI L X,*et al.* Development and application of medicinal and edible homologous Chinese medicine[J]. *Acta Chin Med*, 2023, 38(298):673-678.

[7] 杨光,苏芳芳,陈敏. 药食同源起源与展望[J]. 中国现代中药, 2021, 23(11):1851-1856.
YANG G,SU F F,CHEN M. Origin and prospect of homology medicine and food[J]. *Mod Chin Med*, 2021, 23(11):1851-1856.

[8] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于印发《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报,2021(11):7-9.
CHINA'S NATIONAL HEALTH COMMISSION. Circular on issuing the administration rules for the catalogue of substances that traditionally used as both food and Chinese medicinal crop[J]. *Gaz Min Health PRC*, 2021(11):7-9.

[9] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:47-50.
ZHONG G S. Chinese materia medica[M]. 4th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2016:47-50.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1954-1970.
CHINESE PHARMACOPOEIA COMMISSION. People's republic of China (PRC) pharmacopoeia; part I [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020:1954-1970.

[11] 代治国. 关联规则挖掘在中医辨证诊断中的应用研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨工程大学,2007.
DAI Z G. The research & application of mining association in TCM diagnosis [D]. Harbin: Harbin Engineering University, 2007.

[12] 肖彬,徐月,何涵,等. 黄芪多糖对粒单核系造血细胞的抗凋亡作用[J]. 中国实验血液学杂志,2013,21(5):1243-1247.
XIAO B,XU Y,HE H,*et al.* Anti-apoptotic effect of Astragalus polysaccharide on myeloid cells [J]. *J Exp Hematol*, 2013, 21(5):1243-1247.

[13] ZHANG L,GONG A G,RIAZ K,*et al.* A novel combination of four flavonoids derived from Astragali Radix relieves the symptoms of cyclophosphamide-induced anemic rats [J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(3):318-323.

[14] 梁可,马进,曲怡,等. 黄芪皂苷对小鼠化疗贫血模型白介素-2、白介素-4 和白介素-6 的影响[J]. 中国医药导报,2015,12(18):16-18.
LIANG K,MA J,QU Y,*et al.* Effect of astragaloside on interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in chemotherapy induced anemic mice[J]. *China Med Her*, 2015, 12(18):16-18.

[15] 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.
CUI Y H,CHU J,FAN Y,*et al.* Compatibility of Astragalus glycosides and calycosin on mice bone marrow stem cells JAK2/STAT5 signal transduction pathways by chemotherapy[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2016, 34(7):1576-1580.

[16] 张磊. 枸杞多糖联合人骨骼肌源性血管外膜细胞对造血干祖细胞支持作用的研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2022.
ZHANG L. Effect of Lycium barbarum polysaccharide combined with human skeletal muscle-derived pericytes/perivascular cells on hematopoietic stem/progenitor cells [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2022.

[17] 李方方. 怀山药提取物对骨髓抑制贫血小鼠造血功能影响的研究[D]. 新乡:河南师范大学,2012.
LI F F. Effects of Huai rhizoma dioscoreae extract on hematopoietic function in myelosuppressed Anemia mice [D]. Xinxiang: Henan Normal University, 2012.

- [18] 叶婷婷. 单细胞水平人参皂苷 Rg2 抗化疗致骨髓抑制效应及作用机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2021.
YE T T. Study on the hematopoietic effect and mechanism of ginsenoside Rg2 during chemotherapy-induced myelosuppression in mice at single-cell level [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2021.
- [19] ZHU X L, LIU J H, LI W D, *et al.* Promotion of myelopoiesis in myelosuppressed mice by *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 20.
- [20] CHEN X, WANG J, FU Z, *et al.* Curcumin activates DNA repair pathway in bone marrow to improve carboplatin-induced myelosuppression [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17724.
- [21] 李秀, 初杰, 李影迪, 等. 当归/黄芪多糖对腹腔注射环磷酰胺小鼠骨髓造血影响随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(5): 52-58.
LI X, CHU J, LI Y D, *et al.* Angelica sinensis/Astragalus polysaccharides on hematopoietic function of bone marrow of mice induced by intraperitoneal injection of cyclophosphamide impact a randomized parallel controlled study [J]. *J Pract Tradit Chin Intern Med*, 2017, 31(5): 52-58.
- [22] 崔运浩. 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮调控化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
CUI Y H. Mechanism of astragaloside IV and calycosin regulating bone marrow stem cells in mice with chemotherapy-induced bone marrow suppression [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [23] 孔惠敏, 苏伟青, 叶红, 等. 当归补血汤及其主要成分对骨髓抑制小鼠的抗造血细胞凋亡的研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6): 1679-1687.
KONG H M, SU W Q, YE H, *et al.* The antiapoptotic effect of Danggui Buxue Tang and its main components on hematopoietic cells in mice with bone marrow suppression [J]. *J Exp Hematol*, 2022, 30(6): 1679-1687.
- [24] ZHANG Y, YE T, HONG Z, *et al.* Pharmacological and transcriptome profiling analyses of Fufang E'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111869.
- [25] 朱志健, 张进, 植耀锋, 等. 黄芪甲苷配伍阿魏酸对顺铂诱导损伤的骨髓间充质干细胞的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2898-2904.
ZHU Z J, ZHANG J, ZHI Y F, *et al.* Protective effect of astragaloside IV combined with ferulic acid on bone marrow mesenchymal stem cells induced by cisplatin [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2021, 32(12): 2898-2904.
- [26] 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.
CUI Y H, CHU J, FAN Y, *et al.* Effects of Angelica polysaccharides, Astragalus polysaccharides and their compatibility on proliferation of bone marrow stem cells and PI3K/AKT signal transduction pathway in mice with chemotherapy-induced bone marrow suppression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2019, 37(6): 1471-1478.
- [27] 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凋亡和脱核因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 38-43.
CUI Y H, CHU J, FAN Y, *et al.* Effects of Angelica polysaccharides, Astragalus polysaccharides and their compatibility on apoptosis and denucleation factors of bone marrow stem cells in mice with chemotherapy-induced bone marrow suppression [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2019, 21(8): 38-43.
- [28] 许卓. 当归多糖联合黄芪多糖对骨髓抑制小鼠骨髓造血干细胞 RAS-MAPK 信号系统影响的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
XU Z. Experimental study on the effect of angelica polysaccharide combined with astragalus polysaccharide on RAS-MAPK signal system of bone marrow hematopoietic stem cells in mice with bone marrow suppression [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [29] HAN J, WANG Y, CAI E, *et al.* Study of the effects and mechanisms of ginsenoside compound K on myelosuppression [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(5): 1402-1408.
- [30] ZHAO W, JIANG X, DENG W, *et al.* Antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and their role on DNA damage in mice induced by cobalt-60 gamma-irradiation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(2): 303-309.
- [31] 张岩岩, 李静, 贾道勇, 等. 当归多糖对衰老模型小鼠造血干细胞 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中草药, 2015, 46(14): 2111-2116.
ZHANG Y Y, LI J, JIA D Y, *et al.* Effect of Angelica sinensis polysaccharide on Wnt/ β -catenin signaling pathway in hematopoietic stem cells of aging model mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2015, 46(14): 2111-2116.
- [32] 齐嵘嘉. 1. 当归多糖逆转 5-FU 介导骨髓基质细胞成骨/成脂分化失衡的作用及机制研究. 2. 人参皂苷 Rg1 通过 FOXO1 转录因子预防 D-半乳糖诱导的小鼠脂肪性肝病[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
QI R J. 1. Effect of Angelica sinensis polysaccharides on reversing the imbalance of osteogenic/adipogenic differentiation of bone marrow stromal cells mediated by 5-fluorouracil. 2. Ginsenoside Rg1 protects against D-galactose induced fatty liver disease in a mouse model via FOXO1 transcriptional factor [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [33] 邵月, 张力恒, 冉瑞图, 等. 人参皂苷 Rg1 对衰老模型大鼠骨髓造血功能的影响及其机理[J]. 中国生物工程杂志, 2015, 35(8): 16-22.
SHAO Y, ZHANG L H, RAN R T, *et al.* Effect of ginsenoside Rg1 on bone marrow hematopoietic function of aging model rats and its biological mechanism [J]. *China Biotechnol*, 2015, 35(8): 16-22.
- [34] 李静. 人参皂苷 Rg1 调控经典 Wnt 信号通路延缓造血干/祖细胞衰老的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
LI J. Mechanism of ginsenoside Rg1 regulating classical Wnt signaling pathway to delay the aging of hematopoietic stem/progenitor cells [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2017.
- [35] 李渊, 周玥, 王亚平, 等. 人参皂苷 Rg1 基于 SIRT6/NF- κ B 信号通路对辐射致造血干/祖细胞衰老的保护作用[J]. 中草药, 2017, 48(21): 4497-4501.
LI Y, ZHOU Y, WANG Y P, *et al.* Effect of ginsenoside Rg1 on delaying radiation-induced senescence of hematopoietic stem cell and progenitor cell based on SIRT6/NF- κ B signal pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(21): 4497-4501.

of mental and behavioral disorders; clinical descriptions and diagnostic guidelines[M]. FAN X D, WANG X D, YU X, *et al.* Beijing: People's Medical Publishing House, 1993:25.

[11] 徐芳芳, 张金响, 陈敏, 等. 精神分裂症患者攻击行为与临床特征的相关性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(2):126-128.

XU F F, ZHANG J X, CHEN M, *et al.* The relationship between aggressive behaviors and clinical features in the inpatients with schizophrenia[J]. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2014, 23(2):126-128.

[12] AMORE M, MENCHETTI M, TONTI C, *et al.* Predictors of violent behavior among acute psychiatric patients; clinical study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 62(3):247-255.

[13] 刘秀军, 张本娜, 李园园, 等. 北京市通州区6~16岁儿童行为问题调查[J]. 首都公共卫生, 2021, 15(1):8-12.

LIU X J, ZHANG B N, LI Y Y, *et al.* Investigation on behavioral problems of children aged 6~16 in Tongzhou district of Beijing[J]. *Cap J Public Health*, 2021, 15(1):8-12.

[14] 严超, 杨少萌, 吴若瑶, 等. 大孩与独生子女小学生攻击行为及其家庭环境影响因素比较[J]. 中国学校卫生, 2021, 42(10):1469-1474, 1479.

YAN C, YANG S M, WU R Y, *et al.* A comparison of aggressive behavior and influencing factors of family environment between firstborn and only children in primary school[J]. *Chin J Sch Health*, 2021, 42(10):1469-1474, 1479.

[15] SUKHODOLSKY D G, SMITH S D, MCCAULEY S A, *et al.* Behavioral interventions for anger, irritability, and aggression in children and adolescents[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(1):58-64.

[16] 陆心传, 朱峰, 刘艳秋, 等. 伴与不伴非自杀性自伤抑郁障碍青少年的冲动和自我意识对照研究[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(5):325-327.

LU X C, ZHU F, LIU Y Q, *et al.* A comparative study of impulsivity and self-consciousness between depressive adolescents with and without nonsuicidal self-injury[J]. *J Psychiatry*, 2018, 31(5):325-327.

[17] 苏林雁. 儿童情绪障碍的早期预测指征[J]. 中国儿童保健杂志, 2008, 16(2):129-130.

SU L Y. Early prediction indications of children's emotional disorder[J]. *Chin J Child Health Care*, 2008, 16(2):129-130.

[18] 莢翠英. 家庭因素与儿童青少年攻击行为关系分析[J]. 中国卫生标准管理, 2021, 12(7):27-29.

JIA C Y. Analysis of the relationship between family factors and aggressive behavior of children and adolescents[J]. *China Health Stand Manag*, 2021, 12(7):27-29.

(本文编辑:孟 月)

(上接第 226 页)

[36] 李渊, 周玥, 王亚平, 等. SIRT1/NF- κ B 信号轴在人参皂苷 Rg1 延缓 D-半乳糖致衰老模型大鼠造血干/祖细胞衰老过程中的作用[J]. 中草药, 2016, 47(22):4016-4020.

LI Y, ZHOU Y, WANG Y P, *et al.* Effect of SIRT1/NF- κ B signal axis on delaying hematopoietic stem cell and progenitor cell senescence with ginsenoside R1 in aging model rat induced by D-galactose[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(22):4016-4020.

[37] 周玥, 王亚平, 王建伟, 等. 衰老调控因子 SIRT6 在人参皂苷 Rg1 延缓造血干/祖细胞衰老中的作用[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(2):179-185.

ZHOU Y, WANG Y P, WANG J W, *et al.* The effect of SIRT6 on delaying hematopoietic stem cell and progenitor cell senescence with ginsenoside Rg1[J]. *Basic Clin Med*, 2016, 36(2):179-185.

[38] LI X, ZHANG Y, HONG Z, *et al.* Transcriptome profiling analysis reveals the potential mechanisms of three bioactive ingredients of Fufang e'jiao Jiang during chemotherapy-induced myelosuppression in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:616.

[39] 张先平, 刘俊, 徐春燕, 等. 当归多糖对小鼠衰老造血干细胞端粒、端粒酶及 P53 的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14):2354-2358.

ZHANG X P, LIU J, XU C Y, *et al.* Effect of Angelica sinensis polysaccharide on expression of telomere, telomerase and P53 in mice aging hematopoietic stem cells[J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38(14):2354-2358.

[40] 李义波, 杨柏龄, 侯茜, 等. 党参多糖对小鼠造血干细胞衰老相关蛋白 p53 p21 Bax 和 Bcl-2 的影响[J]. 解放军药学报, 2017, 33(2):120-124.

LI Y B, YANG B L, HOU Q, *et al.* Effect of Codonopsis polysaccharide on protein expression of p53 p21 bax and bcl-2 associated with aging of hematopoietic stem cells in mice[J]. *Pharm J Chin People's Liberation Army*, 2017, 33(2):120-124.

[41] 夏婕妤. 人参皂苷 Rg1 调控氯化锂介导的 Wnt/ β -catenin 信号通路对造血干/祖细胞衰老[D]. 重庆:重庆医科大学, 2016.

XIA J Y. Ginsenoside Rg1 regulates Wnt/ β -catenin signaling pathway and hematopoietic stem/progenitor cell aging mediated by lithium chloride[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2016.

[42] ZENG Y, HU W, JING P, *et al.* The regulation of ginsenoside Rg1 upon aging of bone marrow stromal cell contribute to delaying senescence of bone marrow mononuclear cells (BMNCs)[J]. *Life Sci*, 2018, 209:63-68.

(本文编辑:李胜利)