基于四气理论的中药单体对化疗致骨髓抑制的作用机制研究进展Δ

张思涵[1,2*],王婷婷[3],赵志芬[4],康涵钰[1,2],姬佳琦[1,2],郭子强[1,2],刘　潼[1,2],蒋士卿[1#](1.河南中医药大学第一附属医院血液肿瘤科,郑州　450003;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州　450046;3.河南中医药大学第一附属医院急诊科,郑州　450003;4.河南中医药大学第一附属医院儿科医院,郑州　450003)

中图分类号　R931.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)18-2341-07

DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.18.22

摘　要　化疗是肿瘤的重要治疗手段,但多数患者在化疗后会出现不同程度的骨髓抑制。中医四气理论在改善化疗致骨髓抑制方面具有独特优势,寒性(黄芩、五倍子等)、凉性(女贞子、麦冬等)、温性(人参、淫羊藿、姜黄、当归等)、热性(肉桂、乌头等)、平性(阿胶、枸杞、红景天、真菌)等不同性味的中药,其主要活性单体成分可通过减轻造血干/祖细胞的损伤、改善骨髓造血微环境、抑制氧化应激反应、调控信号通路等,修复炎症损伤,改善造血功能,发挥抗骨髓抑制作用。

关键词　中药单体;四气理论;骨髓抑制;化疗;作用机制

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine monomers acting on myelosuppression after chemotherapy based on the four properties theory

ZHANG Sihan[1,2], WANG Tingting[3], ZHAO Zhifen[4], KANG Hanyu[1,2], JI Jiaqi[1,2], GUO Ziqiang[1,2], LIU Tong[1,2], JIANG Shiqing[1] (1. Dept. of Hematology and Oncology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Dept. of Emergency, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 4. Pediatric Hospital, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT　Chemotherapy is an important treatment for tumors, but most patients experience varying degrees of chemotherapy-induced myelosuppression. Four properties theory of traditional Chinese medicine (TCM) has unique advantages in improving chemotherapy-induced myelosuppression. The monomers from TCM with different properties and flavors, such as cold-natured (e.g. *Scutellaria baicalensis*, *Rhus chinensis*), cool-natured (e.g. *Ligustrum lucidum*, *Ophiopogon japonicus*), warm-natured (e.g. *Panax ginseng*, *Epimedium brevicornu*, *Curcuma longa*, *Angelica sinensis*), hot-natured (e.g. *Cinnamomum cassia*, *Aconitum carmichaeli*), and neutral-natured (e.g. donkey-hide gelatin, *Lycium barbarum*, *Rhodiola rosea*, fungi), can exert anti-myelosuppressive effects by reducing damage to hematopoietic stem/progenitor cells, improving the bone marrow hematopoietic microenvironment, inhibiting the oxidative stress response, regulating signaling pathways, so as to ultimately repaire inflammatory damage and improve hematopoietic function, thereby playing an anti-myelosuppressive role.

KEYWORDS　traditional Chinese medicine monomers; four properties theory; myelosuppression; chemotherapy; mechanism of action

化疗致骨髓抑制(chemotherapy-induced myelosuppression,CIM)是恶性肿瘤治疗中的核心并发症之一。全球癌症统计报告显示,2020年全球新发恶性肿瘤病例达1 930万例,其中约80%患者在接受化疗后出现不同程度的骨髓抑制[1]。化疗药物能通过影响造血微环境,使造血干/祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cell,HSPC)增殖受阻,从而导致中性粒细胞、血小板、血红蛋白三系减少,患者临床表现为头晕、乏力、出血风险增加等[2]。近年来,中药单体成分凭借"多成分-多靶点"作用机制,被证实可通过改善造血功能、调节免疫应答及优化造血微环境等作用改善CIM[3]。

中医学理论中并无"骨髓抑制"一词,根据症状可将其归属于"虚劳""血虚""内伤发热"等范畴。化疗药作为热毒之邪或药毒,在攻伐癌毒的同时耗气伤阴、损伤

Δ**基金项目**　国家科技重大专项课题(No.2023ZD0502701)

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:zzzsh0303@163.com

#**通信作者**　主任医师,博士生导师,博士。研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。E-mail:jiangshiqing66@126.com

脏腑，尤伤脾肾[4]。肾为先天之本，“肾主骨生髓”，肾虚则无以化生血液。脾为后天之本，“血化生于脾”，脾虚则生化乏源，致气血两虚而发为骨髓抑制。四气理论作为中医理论体系的核心部分，反映了中药影响人体寒热变化和阴阳盛衰的过程[5]。《素问》提出“寒者热之，热者寒之”，为四气用药奠定了理论基础。化疗初期热毒炽盛，中医可选用寒性或凉性的药物以清热解毒，减轻炎症反应；化疗后期药毒伤及脏腑，脾肾阳虚，则宜选用温性或热性药材温补脾肾，增强机体阳气。鉴于此，利用四气理论指导用药、筛选中药单体，在调节造血微环境、促进造血功能恢复等方面显得尤为重要。本文梳理了四气理论指导下的中药单体对CIM的影响、作用机制及疗效的研究进展，旨在为CIM的治疗提供参考。

1 CIM的发病机制

1.1 直接损伤HSPC

化疗药物直接损伤HSPC是导致骨髓抑制的关键因素之一。常用化疗药物烷化剂和铂类可诱导DNA交联及双链断裂，影响HSPC DNA结构的完整性。例如环磷酰胺可以直接破坏细胞内DNA分子，影响细胞分化，并诱导HSPC的衰老和凋亡[6]。抗代谢药物如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）等，则可通过干扰嘌呤和嘧啶的生物合成途径，阻止HSPC DNA复制所需的原料供应[7]。

1.2 破坏骨髓造血微环境

化疗药物不仅破坏造血原料，还可以影响骨髓微环境。骨髓微环境包括造血干细胞（hematopoietic stem cell，HSC）、膜黏附分子、骨髓基质细胞和趋化因子等，这些成分共同维持着造血功能的稳定。其中，HSC通过调节血液细胞和免疫细胞的产生，在血液系统肿瘤中影响着疾病进展和化疗耐药；趋化因子则通过调节骨髓中血管和内皮两种细胞谱系，影响HSC活性[8]。

1.3 诱导氧化应激反应

化疗还可通过诱导氧化应激反应加剧骨髓抑制。长期或大剂量使用化疗药物会显著提高骨髓内活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平，使造血细胞氧化损伤，导致骨髓造血功能衰竭，骨髓生成白细胞的能力下降甚至完全丧失；同时，红细胞、血红蛋白和血小板的数量也会不同程度地减少，进而导致贫血、出血等并发症[9]。研究表明，环磷酰胺通过诱导HSPC和髓系抑制细胞中ROS的产生，使肿瘤小鼠脾细胞中还原谷胱甘肽与氧化谷胱甘肽比率上升，导致化疗后机体造血和免疫过程受到抑制[10]。

1.4 调控信号通路

Notch信号通路是维持造血系统稳态与应激造血能力的关键机制之一。研究表明，Notch信号通路被激活后，其可通过调控下游磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）/B细胞淋巴瘤2家族蛋白相关死亡促进因子（B cell lymphoma 2 family protein associated agonist of cell death，BAD）信号轴促进HSC的增殖，维持长期造血功能[11]。Wu等[12]研究进一步发现，甲氨蝶呤可通过抑制负调控因子神经前体细胞表达发育下调蛋白4和Numb蛋白，阻断赖氨酸48连接的Numb蛋白多泛素化过程，从而抑制Notch信号的传导，使化疗药物对HSC增殖的促进作用减弱，导致造血系统稳态失衡，进而参与CIM。

转化生长因子β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路是细胞周期的重要调节因子，对红系分化与骨髓稳态调控具有重要作用，参与胚胎发育、免疫应答、纤维化及肿瘤进展等多种生理病理过程，在造血干细胞中起到负向调控作用[13]。化疗能够显著激活TGF-β信号通路，过度抑制HSC增殖和分化，破坏骨髓造血微环境，延缓造血功能恢复，加剧白细胞、血小板减少等骨髓抑制表现。

PI3K/蛋白激酶B（又称Akt）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）信号通路的过度激活可导致HSC分化紊乱或无序增殖，损害造血稳态。研究显示，环磷酰胺会增加PI3K/Akt/mTOR信号通路活性，破坏辅助性T细胞1/2（T helper cell 1/2，Th1/Th2）细胞因子平衡并加速肿瘤血管生成，加速CIM进展[14]。还有研究表明，化疗药物能够导致肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等促造血因子表达不足，使白细胞生成障碍，诱导CIM[15]。

Janus激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导及转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路作为细胞因子调节造血功能的主要传导轴，可传递如促红细胞生成素、IL等外源刺激。化疗药物可通过破坏JAK/STAT通路的稳定性，导致造血功能进一步恶化。有研究表明，磷酸化过程缺失的*STAT5*突变体可以影响转录功能，抑制成体HSC的分化[16]。同时，获得性*JAK*/*STAT*突变已被证实与多种血液系统恶性肿瘤，如骨髓增生性肿瘤等密切相关[17]。

核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路受化疗药物刺激后激活可显著抑制HSC的功能，加重化疗后的骨髓损伤。PI3K/Akt/NF-κB信号通路的上调，能够导致炎性相关因子TNF-α、TGF-β和γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ）的表达增加[18]。NF-κB家族中的关键亚基RelA蛋白的缺失被证实可导致HSPC的自我更新与分化能力下降，而化疗药物对骨髓细胞的直接损伤可导致RelA表达异常，削弱HSPC的造血能力，导致CIM发生[19]。

综上所述，多种信号通路涵盖了CIM从上游激活、

信号整合到终末炎症反应的全过程，在CIM中发挥了重要作用，也因此成为中药单体改善CIM的作用靶点。

2 用于预防和治疗CIM的中药单体

2.1 寒性中药单体

化疗初期，化疗药物通过直接的细胞毒性诱导了免疫细胞损伤，引发机体炎症反应，使骨髓造血功能减退，这与中医学中的热毒炽盛、燥热伤阴理论相一致。《温病条辨》建议选用寒性药物养阴生津、滋阴润燥[20]。

2.1.1 黄芩来源的中药单体

黄芩性苦、寒，归肺、胃、胆经，具有抗炎、抗肿瘤、保肝等药理作用。黄芩素是黄芩的主要活性成分之一，具有抗氧化、抗肿瘤及抗衰老等多重药理作用[21]。黄芩素可通过抑制潜在靶点致瘤性抑制因子1（suppressor of tumorigenicity 1，STS1）和STS2磷酸酶的活性，上调*c-Kit*、*Sca-1*和*Lin*等造血相关基因的表达，促进HSPC的增殖和分化，并缓解由5-FU引起的骨髓抑制——黄芩素干预组C57BL/6小鼠的外周血白细胞计数显著高于未经处理的对照组，表明黄芩素对化疗导致的白细胞减少有显著改善[22]。

2.1.2 五倍子来源的中药单体

五倍子味酸、涩，性寒，归肺、大肠、肾经。五倍子中的没食子酸具有影响细胞凋亡、血管生成及肿瘤细胞侵袭转移等作用[23]。没食子酸可通过清除ROS并激活核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件通路，上调超氧化物歧化酶和谷胱甘肽等内源性抗氧化物质的表达，直接保护骨髓HSC免受化疗药物诱导的氧化损伤[24]。没食子酸还可通过调控调节性T细胞和Th17细胞的平衡，抑制免疫反应过度对骨髓的损伤，并与粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）发挥协同作用，增强药效。动物实验表明，腹腔注射环磷酰胺后BALB/c小鼠外周血细胞和骨髓有核细胞计数减少，同时小鼠脾脏和胸腺的免疫功能下降；经没食子酸处理可促进小鼠造血功能恢复并抑制骨髓细胞凋亡[25]。此外，没食子酸本身还具有抗肿瘤作用，其可通过影响PI3K/Akt信号通路的激活和蛋白积累，抑制酸性环境中MCF7乳腺癌细胞的迁移与侵袭能力，进而抑制肿瘤细胞增殖[26]。

2.2 凉性中药单体

随着化疗药物的使用，患者体内的炎症反应进一步加重，表现为口干、舌红、黏膜溃疡、手足综合征等，与中医病机中的余热未清、阴液耗伤相对应。《温热论》云："入血就恐耗血动血，直须凉血散血"，故这一阶段宜选用凉血活血的中药[27]。

2.2.1 女贞子来源的中药单体

女贞子归肝、肾二经，可用于治疗腰膝酸软、头晕目眩、乏力等症状。特女贞苷是从女贞子的果实中分离的单酚类化合物，对CIM疗效显著，可以调控丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）信号通路中关键蛋白MAPK和磷酸化ERK（p-ERK）的表达，促进造血祖细胞的增殖和分化[28]。另一项研究发现，特女贞苷可调节B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma-2，Bcl-2）与Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）的比例来维持细胞内的凋亡平衡，还能够激活MAPK信号通路中丝裂原活化蛋白（mitogen-activated protein，MEK）以及其下游p-ERK，抑制骨髓细胞凋亡[29]。联合用药方面，特女贞苷与中药淫羊藿的活性成分淫羊藿苷合用，可以下调PI3K/Akt/mTOR通路，调节成骨细胞自噬和凋亡，改善骨组织微观结构，起到骨保护作用[30]。

2.2.2 麦冬来源的中药单体

麦冬性甘、微苦，归心、肺、胃经，具有滋阴润肺、健胃生津、宁心安神的功效。人参与麦冬以2∶3的比例共同使用有利于其中活性物质人参皂苷的转化和麦冬皂苷D的溶解，而这两种成分是逆转环磷酰胺诱导的骨髓抑制的主要物质基础[31]。

2.3 温性中药单体

化疗中期，毒邪渐衰而正气已伤，《脾胃论》曰："内伤脾胃，百病由生"。药毒损伤脾胃致气血生化乏源、精微不布，多辨证为气血两虚证；临床表现为倦怠乏力、食欲不振、面色萎黄等，宜重用人参、姜黄等温补肾阳、健脾散寒[4]。

2.3.1 人参来源的中药单体

人参多以根和根茎入药，味甘、微苦，性温，归脾、肺、心经，具有增强元气、生津养血、补脾益肺的重要功效，临床上多用于增强免疫力、缓解疲劳等。人参皂苷Rg1能够改善环磷酰胺诱导的免疫损伤。Wang等[32]使用环磷酰胺诱导的小鼠模型进行研究，结果表明人参皂苷Rg1能通过MAPK信号通路，抑制炎症反应及化疗诱导的线粒体驱动的细胞凋亡过程，起到抗再生障碍性贫血的功效。人参皂苷Rg3能通过降低VEGF的表达水平以及抑制ERK和Akt信号通路起到抗肿瘤作用，联合化疗后可上调IL-2水平，改善消化系统肿瘤治疗所致的白细胞减少症[33]。人参皂苷Re能够增加细胞表面的细胞因子结合受体的敏感性，促进红细胞、血红蛋白和血小板的生成；此外，人参皂苷Re和Rk3可以通过调节Bcl-2/Bax通路，刺激Bcl-2蛋白的表达，抑制骨髓细胞凋亡，同时修复化疗后造血细胞DNA的损伤[6]。

2.3.2 淫羊藿来源的中药单体

淫羊藿又称仙灵脾，归肝、肾经，具有祛风解湿、补肾益阳、强筋健骨等功效。现代药理学研究表明，淫羊藿中的活性成分有抗抑郁、抗病毒、抑制骨骼破坏等作用。淫羊藿苷与人参皂苷的代谢物同用可以促进成骨细胞分化和细胞外基质分泌，保护内膜和细胞外基质的完整性，减少干细胞微环境的损伤[34]。另一研究表明，

淫羊藿苷可减弱铁过载诱导的PI3K/Akt/mTOR通路失活以及ERK 1/2和c-Jun氨基端激酶（c-jun N-terminal kinase，JNK）通路的激活，升高ERK 1/2和JNK磷酸化水平，促进骨髓间充质干细胞的成骨分化和增殖[35]。

2.3.3 姜黄来源的中药单体

姜黄是姜科姜黄属的多年生草本植物，味辛、苦，性温，归肝、脾经，具有活血化瘀、疏肝解郁、利胆退黄等作用。姜黄素对多种化疗药导致的骨髓抑制均有减轻作用，如其能够升高依托泊苷诱导的乳腺癌患者的粒细胞前体和淋巴细胞百分比，改善乳腺癌患者的生活质量和血液学指标[36]。一方面，姜黄素能通过ROS依赖性线粒体信号通路，使人非小细胞肺癌细胞系A549细胞凋亡；另一方面，姜黄素可通过减少ROS对正常骨髓细胞的氧化应激损伤，保护骨髓造血微环境及造血细胞活性，进而缓解化疗诱导的骨髓抑制[37]。姜黄素-D-单葡萄糖醛酸苷（curcumin-D-monoglucuronide，CMG）是姜黄素口服后的主要代谢物，其仅在肿瘤局部释放活性成分，可避免对造血组织产生毒性，同时CMG可通过抑制NF-κB通路，减轻奥沙利铂诱导的骨髓微环境炎症，保护HSPC活性，达到抗肿瘤与保护骨髓造血的双重作用[38]。

2.3.4 当归来源的中药单体

当归性温，味甘、辛，含有阿魏酸和藁本内酯等多种活性成分。当归提取物中的主要单体紫花前胡素和紫花前胡醇可降低骨髓中IL-1β和干细胞因子的表达，促进脾脏中IL-3、IL-6 mRNA表达，抑制胸腺和脾脏萎缩；同时，可增加股骨中的骨髓细胞数量，有助于改善环磷酰胺诱导的骨髓抑制[39]。当归中的活性成分阿魏酸能通过影响组蛋白去乙酰化酶1的活性，调控β-羟基丁酸代谢水平，进而参与骨髓保护过程[40]。此外，阿魏酸可与黄芪甲苷Ⅳ、毛蕊异黄酮苷等成分协同作用，共同促进吉西他滨诱导的化疗后骨髓抑制模型小鼠体内的尿嘧啶转化为尿苷，进而生成尿苷单磷酸，为骨髓造血细胞提供充足的能量与核苷酸[41]。

2.4 热性中药单体

化疗日久，药毒损伤脾肾之阳，肾阳不足则形寒肢冷，脾阳虚弱则便溏、水肿，阳气亏虚致神疲乏力，阳气发挥温煦以维持骨髓微环境平衡。《素问》云："寒者热之"，故脾肾阳虚者宜用热性中药，以温补肾阳、益气养血、逆转虚寒[4]。

2.4.1 肉桂来源的中药单体

肉桂性味辛、甘，大热，归肾、脾、心、肝经，具有温补肾阳、散寒止痛、活血通经的功效，阴虚火旺者应当慎用。肉桂的主要有效成分肉桂醛能够抑制奥沙利铂诱导的PI3K/Akt通路，减少造血干细胞凋亡或增殖停滞；还可通过抑制Wnt/β-连环蛋白通路，间接减少骨髓微环境中炎症因子的释放，降低炎症对造血干细胞的损伤[42]。研究发现，使用肉桂酸预处理后，环磷酰胺诱导的小鼠骨髓细胞和脾脏细胞减少程度有所缓解；同时，其还可降低环磷酰胺代谢物丙烯醛引发的肝脏氧化应激，减少化疗对骨髓造血功能的毒性[43]。

2.4.2 乌头来源的中药单体

乌头性大热，具有祛风除湿、温经止痛、回阳救逆之功效。动物实验表明，乌头中的二萜生物碱混合物可通过激活造血前体细胞，直接作用于造血微环境，能恢复被5-FU抑制的红细胞造血功能[44]。马凤鸣等[45]用乌头中的有效成分苯甲酰新乌头原碱处理人多发性骨髓瘤外周血B淋巴细胞后发现，该成分可通过调控NF-κB通路，抑制p53、B细胞慢性淋巴细胞白血病细胞系-22蛋白表达，避免骨质破坏和骨髓衰竭。另一研究表明，乳腺癌模型小鼠应用乌头生物碱后，其肿瘤细胞活性受到抑制，这一过程是通过破坏乳腺上皮祖细胞，阻止细胞血管生成以及向肿瘤细胞转化来实现的；此外，乌头提取物能通过抑制HSPC，减轻乳腺炎症反应，阻止血管内皮生长因子的形成，间接缓解化疗对骨髓造血微环境方面的不良影响[46]。

2.5 平性中药单体

《素问·阴阳应象大论》云："阴平阳秘，精神乃治"，平性中药药性缓和，介于寒热之间，适用于骨髓抑制的各个阶段，可调和诸药、健脾益气、养血滋阴、维持气血阴阳平衡、恢复脏腑功能，与化疗药联合使用达到减毒增效的目的[47]。

2.5.1 阿胶来源的中药单体

阿胶被誉为"补血圣药"，其味甘，性平，归肺、肝、肾经，有补血止血、滋阴润燥等作用，对肿瘤患者化疗后造血功能的恢复具有潜在促进作用。有研究表明，阿胶低分子肽在修复化疗后造血损伤中起关键作用，其可靶向结合Nrf2，激活抗氧化过程，减少氧化损伤，还能促进红细胞、中性粒细胞生成，保护胸腺、脾脏以改善造血微环境[48]。Zhang等[49]研究发现，复方阿胶浆中阿胶单体胶原蛋白低分子肽可影响基质金属蛋白酶2和Ⅰ型胶原α1链调节分子，通过调控PI3K/Akt信号通路加速HSC增殖。

2.5.2 枸杞来源的中药单体

枸杞味甘，归肝肾、经，具有滋补肝肾、益精明目、增强免疫的作用。现代研究表明，枸杞多糖是从枸杞中提取的天然多糖，具有多种生物活性，同时也是一种潜在的抗癌药，对胃癌、乳腺癌等多种肿瘤细胞有抑制作用。研究表明，枸杞多糖可促进放疗或化疗诱导的骨髓抑制小鼠外周血红细胞的恢复，这一过程可能是通过刺激外周血单核细胞产生G-CSF来介导的。向$CD146^+$人骨骼肌源性血管外膜细胞与人脐血$CD34^+$HSPCs共培养体系中加入枸杞多糖后，人脐血$CD34^+$HSPCs的数量显著增加，同时，其向成熟血细胞分化的能力明显增强，有助于促进造血功能恢复，缓解放疗、化疗引起的骨髓抑制[50]。

2.5.3　红景天来源的中药单体

红景天性平、微温，味甘、苦，具有化瘀止血、促进血液循环等疗效[51]。红景天多糖和红景天苷是红景天中的两种重要的活性成分，红景天多糖是一类具有抗氧化、抗肿瘤等作用的多糖物质，而红景天苷具有抗炎、抗衰老等多种生物活性。骨髓抑制小鼠注射红景天多糖后，骨髓细胞中的凋亡相关因子和凋亡相关因子配体受到抑制，进而加速了骨髓造血功能的恢复[52]。红景天苷则可通过提高线粒体膜电位，增加腺苷三磷酸的生成，减少ROS的产生，促进HSC的自我更新与分化[53]。

2.5.4　真菌来源的中药单体

冬虫夏草、香菇、灵芝等真菌来源的中药味甘，性平。既往多项研究表明，大型真菌能够通过调控真菌免疫调节蛋白的活性影响免疫过程及免疫效应细胞的释放（如造血干细胞、T细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等），逆转骨髓抑制，增强化疗药物疗效[54]。研究发现，从冬虫夏草中分离的核苷和氨基酸对环磷酰胺诱导的小鼠骨髓造血功能损伤具有改善作用[55]。香菇提取物香菇多糖可通过激活骨髓细胞中的MAPK/NF-κB信号通路，升高刺激因子水平，对吡柔比星诱导的小鼠骨髓抑制有缓解作用。Zhao等[56]通过分析临床对照试验发现，香菇多糖与顺铂联用后，非小细胞肺癌患者的骨髓抑制发病率有所下降。灵芝多糖也有抗骨髓抑制作用：给予腹腔注射环磷酰胺的小鼠低剂量的灵芝多糖，其体内红细胞、白细胞、T细胞、自然杀伤细胞等多种骨髓细胞数量均有显著增加[57]。

3　总结与展望

CIM是肿瘤患者治疗过程中常见的不良反应，传统手术、放疗及化疗虽能短期内控制肿瘤增长，但长期使用其细胞毒性可能加速肿瘤耐药性形成，甚至影响肿瘤微环境而加重病情进展。中医四气理论在骨髓抑制的治疗中展现出独特优势，根据“药毒”损伤机体的阶段，以“热者寒之，寒者热之”为核心，有利于指导临床选用不同性味的中药以辨证论治。本文梳理了中药单体治疗化疗后骨髓抑制的作用机制，发现寒性（黄芩、五倍子等）、凉性（女贞子、麦冬等）、温性（人参、淫羊藿、姜黄、当归等）、热性（肉桂、乌头等）、平性（阿胶、枸杞、红景天、真菌类等）等不同性味的中药，其主要活性成分可通过减轻HSPC的损伤、改善骨髓造血微环境、抑制氧化应激反应、调控信号通路等，修复炎症损伤，改善造血功能，发挥抗骨髓抑制的作用。

尽管众多研究表明，中医药在骨髓抑制的治疗中表现出巨大潜力，但仍存在较多不足。首先，当前研究多着眼于单味中药单体，以及JAK/STAT、PI3K/Akt等少数几个信号通路，对四气理论指导下复方配伍的多成分协同机制尚未明确。今后相关学者可以借助代谢组学、蛋白质组学等多种技术，阐明寒热温凉药物配伍对多通路的调控机制，以填补复方多成分作用靶点的研究空白，指导临床用药以实现寒热并用、温凉相济。其次，在临床转化研究层面，应开展以四气理论为指导的大样本、多中心随机对照试验，通过收集骨髓活检、基因检测等检查结果，构建疗效评价体系。总之，完善骨髓抑制理论体系，推动四气理论在肿瘤治疗上的现代化发展，有利于潜在靶点的发掘及新药研发，提高治疗的安全性和有效性。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 中国临床肿瘤学会中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11): 1020-1027.

[3] 曾妙，甘家丽，黄培锋，等. 中医药防治化疗后骨髓抑制疗效及药理机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 213-216.

[4] 王艳敏，黄邦荣，张志明. 张志明教授治疗化疗后骨髓抑制的临床经验撷菁[J]. 中医临床研究, 2025, 17(1): 86-90.

[5] 王洋洋，匡海学，苏发智，等. 中药四性的临床应用价值及与五味的关系[J]. 中草药, 2023, 54(4): 1329-1341.

[6] HAN J H, XIA J, ZHANG L X, et al. Studies of the effects and mechanisms of ginsenoside Re and Rk3 on myelosuppression induced by cyclophosphamide[J]. J Ginseng Res, 2019, 43(4): 618-624.

[7] WANG S S, ZHENG G, TIAN S S, et al. Echinacoside improves hematopoietic function in 5-FU-induced myelosuppression mice[J]. Life Sci, 2015, 123: 86-92.

[8] PINHO S, FRENETTE P S. Haematopoietic stem cell activity and interactions with the niche[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(5): 303-320.

[9] WANG Y, LIU L B, PAZHANISAMY S K, et al. Total body irradiation causes residual bone marrow injury by induction of persistent oxidative stress in murine hematopoietic stem cells[J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(2): 348-356.

[10] DIAZ-MONTERO C M, WANG Y, SHAO L, et al. The glutathione disulfide mimetic NOV-002 inhibits cyclophosphamide-induced hematopoietic and immune suppression by reducing oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(9): 1560-1568.

[11] CHEN J J, DONG Y, PENG J, et al. Notch signaling mitigates chemotherapy toxicity by accelerating hematopoietic stem cells proliferation via c-Myc[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(10): 6723-6739.

[12] WU Q Y, CHEN X J, QIAO C X, et al. Methotrexate and triptolide regulate Notch signaling pathway by targeting

the Nedd4-Numb axis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114:109595.

[13] ZHANG X Y, GUO L P, WANG Y Z, et al. TGF-β inhibition restores hematopoiesis and immune balance via bone marrow EPCs in aplastic anemia[J]. Exp Mol Med, 2025, 57(6):1324-1338.

[14] ZHAI J X, SONG Z H, CHANG H, et al. Hewei granule enhances anti-tumor activity of cyclophosphamide by changing tumor microenvironment[J]. Chin Herb Med, 2021, 14(1):79-89.

[15] 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.

[16] WILLIAMS M J, WANG X N, BASTOS H P, et al. Maintenance of hematopoietic stem cells by tyrosine-unphosphorylated STAT5 and JAK inhibition[J]. Blood Adv, 2025, 9(2):291-309.

[17] DUNBAR A J, BOWMAN R L, PARK Y C, et al. JAK2V617F reversible activation shows its essential requirement in myeloproliferative neoplasms[J]. Cancer Discov, 2024, 14(5):737-751.

[18] LI H C, JI L N, SHEN Y Y, et al. Bushen jianpi quyu formula alleviates myelosuppression of an immune-mediated aplastic anemia mouse model via inhibiting expression of the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:9033297.

[19] TURCO M C, ROMANO M F, PETRELLA A, et al. NF-kappaB/Rel-mediated regulation of apoptosis in hematologic malignancies and normal hematopoietic progenitors [J]. Leukemia, 2004, 18(1):11-17.

[20] 龙静,赖恒周,黄文博,等. 化疗相关骨髓抑制的虚气留滞病机演变与分度论治[J]. 中医杂志, 2025, 66(11):1109-1113.

[21] WANG R L, WANG C Y, LU L H, et al. Baicalin and baicalein in modulating tumor microenvironment for cancer treatment: a comprehensive review with future perspectives[J]. Pharmacol Res, 2024, 199:107032.

[22] LI N, WANG Y H, WANG A Q, et al. STS1 and STS2 phosphatase inhibitor baicalein enhances the expansion of hematopoietic and progenitor stem cells and alleviates 5-fluorouracil-induced myelosuppression[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2987.

[23] XIANG Z D, GUAN H D, ZHAO X, et al. Dietary gallic acid as an antioxidant: a review of its food industry applications, health benefits, bioavailability, nano-delivery systems, and drug interactions[J]. Food Res Int, 2024, 180:114068.

[24] XIANG W, SNG C, LAM Y H, et al. Gallic acid enhances the efficacy of BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia through inhibition of mitochondrial respiration and modulation of oncogenic signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14):7958.

[25] LUO J Y, ZHANG Z X, JIN L M, et al. The effect of gallic acid on the alleviation of the chemotherapy-induced myelosuppression[J/OL]. Curr Med Chem, 2025(2025-01-20)[2025-04-25]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39838684/. DOI:10.2174/0109298673354122241220051407.

[26] HONG R, LIM S C, LEE T B, et al. Anticancer effect of Gallic acid on acidity-induced invasion of MCF7 breast cancer cells[J]. Nutrients, 2023, 15(16):3596.

[27] 苏菲,娄彦妮,程志强,等. 补阳还五汤加减缓解晚期三阴性乳腺癌化疗相关周围神经毒性的疗效观察[J]. 中国医药, 2025, 20(8):1233-1237.

[28] HAN J, SUN N, XING J, et al. Effect and mechanism of specnuezhenide on chemotherapy-induced myelosuppression[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(13):2393-2400.

[29] 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.

[30] LI Y M, YU P, GAO Y Y, et al. Effects of the combination of Epimedii Folium and Ligustri Lucidi Fructus on apoptosis and autophagy in SOP rats and osteoblasts via PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173:116346.

[31] ZHANG S, SUN H, WANG C, 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.

[32] WANG J B, DU M W, ZHENG Y. Effect of ginsenoside Rg1 on hematopoietic stem cells in treating aplastic anemia in mice via MAPK pathway[J]. World J Stem Cells, 2024, 16(5):591-603.

[33] PAN L L, ZHANG T T, CAO H F, et al. Ginsenoside Rg3 for chemotherapy-induced myelosuppression: a meta-analysis and systematic review[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:649.

[34] XIAO M D, HONG S Y, PENG P, et al. Co-delivery of protopanaxatriol/icariin into niche cells restores bone marrow niches to rejuvenate HSCs for chemotherapy-induced myelosuppression[J]. Phytomedicine, 2024, 134:155978.

[35] YAO X D, JING X Z, GUO J C, et al. Icariin protects bone marrow mesenchymal stem cells against iron overload induced dysfunction through mitochondrial fusion and fission, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathways[J]. Front Pharmacol, 2019, 10:163.

[36] LIU Z J, HUANG P Y, LAW S, et al. Preventive effect of

curcumin against chemotherapy-induced side-effects[J]. Front Pharmacol,2018,9:1374.

[37] YIN H T,GUO R,XU Y,et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai),2012,44(2):147-153.

[38] OZAWA-UMETA H,KISHIMOTO A,IMAIZUMI A,et al. Curcumin β-D-glucuronide exhibits anti-tumor effects on oxaliplatin-resistant colon cancer with less toxicity *in vivo*[J]. Cancer Sci,2020,111(5):1785-1793.

[39] KANG M,PARK S,CHUNG Y,et al. Hematopoietic effects of *Angelica gigas* Nakai extract on cyclophosphamide-induced myelosuppression[J]. Plants(Basel),2022,11(24):3476.

[40] GAO Y,ZHANG Y,LIU W,et al. Danggui buxue decoction alleviates cyclophosphamide-induced myelosuppression by regulating β-hydroxybutyric acid metabolism and suppressing oxidative stress[J]. Pharm Biol,2023;61(1):710-721.

[41] LIU D X,MU Y L,GAO F M,et al. Multi-tissue metabolomics and network pharmacology study on the intervention of Danggui buxue decoction in mice with gemcitabine induced myelosuppression[J]. J Ethnopharmacol,2025,343:119498.

[42] WU C N,ZHUANG Y W,ZHOU J Y,et al. Cinnamaldehyde enhances apoptotic effect of oxaliplatin and reverses epithelial-mesenchymal transition and stemness in hypoxic colorectal cancer cells[J]. Exp Cell Res,2019,383(1):111500.

[43] PATRA K,BOSE S,SARKAR S,et al. Amelioration of cyclophosphamide induced myelosuppression and oxidative stress by cinnamic acid[J]. Chem Biol Interact,2012,195(3):231-239.

[44] ZYUZ'KOV G N,ZHDANOV V V,MIROSHNICHENKO L A,et al. Mechanisms of hemostimulating effect of *Aconitum baicalense* diterpene alkaloids[J]. Bull Exp Biol Med,2013,155(3):350-353.

[45] 马凤鸣,于天启. 苯甲酰新乌头原碱对骨髓瘤细胞RPMI8226增殖及凋亡的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2018,39(6):481-487.

[46] PERSHINA O V,ERMAKOVA N N,PAKHOMOVA A V,et al. The role of cancer and somatic stem cells in the anti-inflammatory and antitumor effects of *Aconitum baicalense* extract on experimental breast cancer[J]. Bull Exp Biol Med,2023,175(2):254-259.

[47] 王华苗,张春泽. 中医药防治结直肠癌复发转移的研究进展[J]. 药学学报,2025,60(3):693-699.

[48] ZHANG J J,LIN D L,WU Y T,et al. Blood-supplementing effect of low molecular weight peptides of E-jiao on chemotherapy-induced myelosuppression: evaluation of pharmacological activity and identification of bioactive peptides released *in vivo*[J]. Front Pharmacol,2024,15:1366407.

[49] 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.

[50] 张磊,张思齐,杨婷婷,等. 枸杞多糖联合人骨骼肌源性血管外膜细胞对人脐血CD34⁺细胞造血支持的体外研究[J]. 宁夏医科大学学报,2022,44(6):547-554.

[51] XU W Q,YANG T C,ZHANG J Y,et al. *Rhodiola rosea*: a review in the context of PPPM approach[J]. EPMA J,2024,15(2):233-259.

[52] 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.

[53] CHEN X Y,FANG C J. Effect of salidroside on bone marrow haematopoiesis in a mouse model of myelosuppressed anaemia[J]. J Radiat Res,2019,60(2):197-203.

[54] MORADALI M,MOSTAFAVI H,GHODS S,et al. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macromycetes fungi[J]. Int Immunopharmacol,2007,7(6):701-724.

[55] ZHANG Y,LIU J,WANG Y,et al. Nucleosides and amino acids,isolated from *Cordyceps sinensis*,protected against cyclophosphamide-induced myelosuppression in mice[J]. Nat Prod Res,2022,36(23):6056-6059.

[56] ZHAO C C,YAN H F,PANG W T,et al. Lentinan combined with cisplatin for the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Medicine(Baltimore),2021,100(12):e25220.

[57] ZHU X L,CHEN A F,LIN Z B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice[J]. J Ethnopharmacol,2007,111(2):219-226.

(收稿日期:2025-05-14　修回日期:2025-09-02)

(编辑:孙　冰)