

复方皂矾丸对化学治疗所致粒细胞减少症临床疗效及部分机制研究

张泽文 王端旭 林文杰 陈江声

(汕头大学医学院第二附属医院血液肿瘤科, 汕头, 515000)

摘要 目的:观察复方皂矾丸对化学治疗所致粒细胞减少症临床疗效及部分机制研究。方法:将本院 100 例化学治疗所致粒细胞减少症患者纳入研究,随机分为对照组及观察组,各 50 例。2 组患者均接受根据患者病情的不同,2 组患者都予原发肿瘤疾病的常规护理及对症的基础治疗;对照组:在基础治疗的基础上加用重组人粒细胞集落刺激因子;观察组:在对照组的治疗方案基础上加用复方皂矾丸;1 周为 1 个疗程,2 组均接受为期 2 周的治疗。另外在本院体检中心随机抽取 50 例健康人作为健康对照组。治疗前,治疗后 1 周和治疗后 2 周,分别采血检测患者白细胞计数。治疗前和治疗后(此处指治疗 2 周后)利用酶联免疫吸附(ELISA)检测 2 组患者治疗前后外周血白细胞介素-23(IL-23)和白细胞介素-6(IL-6)的浓度变化。流式细胞仪检测辅助性 T 细胞 17(Th17);蛋白质印迹法(Western Blot)检测 STAT3 信号通路的激活情况。结果:1)与健康组比较,观察组、对照组均较低($P < 0.05$),然而治疗 2 周后,观察组已经接近正常白细胞指数的最低值 $4.0 \times 10^9/L$ 。观察组和对照组患者接受治疗措施后白细胞指数均有不同程度升高,其中观察组的提高值的幅度更大($P < 0.05$)。2)IL-23、IL-6、Th17 和 STAT3 治疗后,观察组和对照组均比治疗前低($P < 0.05$),比健康对照组高($P < 0.05$);治疗后,观察组 Th17 细胞占总 T 细胞(CD4)的百分比较对照组低($P < 0.05$)。结论:STAT3 的过度激活是化疗所致粒细胞减少症患者的主要变化,复方皂矾丸抑制其磷酸化程度将是减少因其导致 Th17 转化率增加的现象,减少了因化疗导致 T 淋巴细胞功能亢进,纠正造血干细胞受损导致的粒细胞减少。

关键词 复方皂矾丸;化学治疗所致粒细胞减少症;临床疗效;机制研究

Clinical Effect of Compound Zaofan Pill on Chemotherapy-induced Granulocytopenia and Its Mechanism

Zhang Zewen, Wang Duanxu, Lin Wenjie, Chen Jiangsheng

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China)

Abstract Objective: To observe the effect of compound Zaofan Pill on chemotherapy-induced granulocytopenia and part of its mechanism. **Methods:** One hundred patients with granulocytopenia induced by chemotherapy in our hospital were randomly divided into a control group and an observation group, each group of 50 cases. Two groups of patients were treated according to the patient's condition, provided with basic routine treatment and nursing; the control group: basic treatment and recombinant human colony-stimulating factor; the observation group: basic treatment, recombinant human colony-stimulating factor and use of compound Zaofan pill; 1 week for a course of treatment, two groups were treated for 2 weeks. In addition, 50 healthy persons were randomly selected as the healthy control group. Before treatment, 1 week and 2 weeks after treatment, blood samples were collected from patients for white blood cell count. Before and after treatment (here means after 2 weeks of treatment), peripheral blood interleukin-23 (IL-23) and interleukin-6 (IL-6) concentration changes of two groups of patients were tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Flow cytometry was used to detect helper T cells 17 (Th17). The activation of STAT3 signaling pathway was detected by Western blot. **Results:** 1) Compared with the healthy group, the observation group and the control group were lower ($P < 0.05$), but after treatment for 2 weeks, the observation group was close to the lowest value of normal white blood cell index ($4.0 \times 10^9/L$). The white blood cell index of the observation group and the control group were increased in varying degrees after treatment, in which the observation group increased more ($P < 0.05$). 2) IL-23, IL-6, Th17 and STAT3 after treatment in the observation group and the control group were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and higher than those of the healthy control group ($P < 0.05$); after treatment, the percentage of Th17 cells in total T cells (CD4) of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The excessive activation of STAT3 is the main change in patients with granulocytopenia induced by chemotherapy, compound Zaofan Pill inhibit the phosphorylation level will be the reason of reduced conversion rate of Th17 increased, T lymphocyte hyperfunction caused by chemotherapy decreased, correcting hematopoi-

基金项目:广东省中医药局科研项目(编号:20141147)——丹参酮 II A 抑制血小板活化的 G 蛋白信号分子机制研究;2014 年建设中医药强省立项资助科研课题

作者简介:张泽文(1981.06—),男,研究生,主治医师,研究方向:血液内科学,E-mail:sshgsassgg@163.com

etic stem cell damage caused by leukopenia.

Key Words Compound Zaofan Pill; Chemotherapy induced granulocytopenia; Clinical efficacy; Mechanism Research

中图分类号:R242 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.027

肿瘤发病率逐渐增长^[1],已然成为危害人类生命安全最大杀手,目前临床医学视化学治疗为抗肿瘤主要手段^[2],虽取得一定疗效,但由于化疗药物缺乏特异选择性,故在杀伤肿瘤细胞同时对机体正常细胞亦产生明显的损伤效应,从而出现一系列不良反应,其中粒细胞减少症在临床内科较为常见^[3],随着白细胞的不断减少,机体抵抗力逐渐下降,易感性随着升高,甚至出现重大感染而危及生命,故升高化学治疗所致粒细胞减少症具有重要的临床意义^[4]。

目前升白的治疗措施繁多,中草药以其安全性高、疗效显著近年来受到临床工作者广泛重视。中医学认为化疗后粒细胞减少症主要病机乃气血亏虚,化疗损伤机体,以脾肾为根本,脾肾乃先后天之本,气血生化之源,一旦受损则阴阳气血俱虚,故温补脾肾、益气养血是治疗该病的主要治则。复方皂矾丸以皂矾、西洋参、海马、肉桂、大枣为主药,以复方丸剂形式加以服用,发挥温肾健髓,益气养阴,生血温阳的功效^[5-6],本团队在临床研究发现确可显著纠正治疗化疗所致白细胞减少,并且对其作用机制进行一系列探讨。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取于 2014 年 11 月至 2016 年 11 月前来我院肿瘤内科门诊及住院部化学所致粒细胞减少症患者 100 例。通过抽取随机数字法分为观察和对照组,每组各 50 例,其中观察组女 27 例,男 23 例;年龄 39~68 岁,平均年龄(57.35 ± 12.56)岁;病程 1~5 年,平均年龄(2.81 ± 0.72)年;对照组女 28 例,男 22 例;年龄 38~70 岁,平均年龄(58.67 ± 14.45)岁;病程 0.5~4 年,平均年龄(2.18 ± 2.11)年。2 组患者在年龄、性别、病程等方面经过统计比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。我院体检中心随机选取 50 例健康患者,作为健康对照组。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断参照《血液病诊断及疗效标准》符合粒细胞减少症的标准^[7];2) 中医参照《新药(中药)临床研究指导原则》气血亏虚证^[8]。

1.3 纳入标准 1) 符合 1.2 诊断标准者;2) 签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1) 合并白血病、甲亢等严重原发性疾病患者;2) 多脏器衰竭患者;3) 符合纳入,但已接

受有关治疗的患者;4) 伴有精神疾病,依从性差的患者。

1.5 脱落标准 1) 不符合诊断标准者;2) 治疗过程中死亡者;3) 不予配合治疗或签署知情同意书者。

1.6 治疗方法 1) 基础治疗:根据患者病情的不同,2 组患者都予原发肿瘤疾病的常规护理及对症治疗;2) 对照组:在基础治疗的基础上加用重组人粒细胞集落刺激因子注射液(商品名:特尔津,厂家:厦门特宝生物工程股份有限公司) $300 \mu\text{g}/\text{m}^2$,1 次/d,当粒细胞数上升超过 $5\ 000/\text{mm}^3$ 时,停药,观察病情;3) 观察组:在对照组治疗方案基础上加用复方皂矾丸(陕西郝其军制药股份有限公司),口服,一次 7~9 丸,3 次/d,饭后即服。1 周为 1 个疗程,2 组均接受为期 2 周的治疗。

1.7 观察指标 治疗前,治疗后 1 周和治疗后 2 周,分别采血检测患者白细胞计数。治疗前和治疗后(此处指治疗 2 周后)利用酶联免疫吸附(ELISA)检测 2 组患者治疗前后外周血白细胞介素-23(IL-23)和白细胞介素-6(IL-6)的浓度变化。受试者生活饮食处于日常状态,空腹静脉采血,制备样本,按照要求,分别向已编好号的试管中加入 $20 \mu\text{L}$ 单克隆抗体和同型对照,加入混匀的 $100 \mu\text{L}$ 抗凝血,混匀室温孵育 30 min 并避光,按照流式细胞仪溶血剂说明书溶血,洗、离心、流式细胞仪(Guava Easy-Cyte™ 8HT,美国)上机测样,检测辅助性 T 细胞 17(Th17)。蛋白质印迹法(Western Blot)检测 STAT3 信号通路的激活情况。所有试剂盒均购自上海太阳生物技术有限公司,操作步骤均严格参照说明书进行。

1.8 疗效判定标准 参照《血液病诊断及疗效标准》:1) 治愈: $\text{WBC} > 4.0 \times 10^9/\text{L}$;2) 显效: $\text{WBC} < 4.0 \times 10^9/\text{L}$,且较治疗前提高值 $\geq (1.0 \sim 2.0) \times 10^9/\text{L}$;3) WBC 较治疗前提高值 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.9 统计学方法 运用软件 SPSS 18.0 进行数据的统计分析,计数资料采用非参数 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料以例数(百分率)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前一般情况比较 纳入患者治疗方式和基础疾病的一般情况比较无明显统计学意义

($P < 0.05$), 基线具有可比性。见表 1。

表 1 患者治疗前 2 组一般情况比较比较($\bar{x} \pm s$)

		观察组(例)	对照组(例)
治疗方式	单纯放疗	17	20
	单纯化疗	15	13
	放化疗联合	18	17
基础疾病	胆囊癌	2	2
	膀胱癌	3	2
	大肠癌	4	5
	乳腺癌	3	3
	食管癌	4	3
	肺癌	16	15
	胃癌	9	8
	肝癌	11	10

2.2 治疗前后白细胞指数变化 与健康组比较, 观察组、对照组均较低($P < 0.05$), 然而治疗 2 周后, 观察组已经接近正常白细胞指数的最低值 $4.0 \times 10^9/L$ 。观察组和对照组患者接受治疗措施后白细胞指数均有不同程度升高, 其中观察组的提高值的幅度更大($P < 0.05$)。

表 2 治疗前后白细胞指数比较($\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周
观察组	50	$1.96 \pm 0.64^{\Delta}$	$3.23 \pm 1.19^{\Delta*}$	$3.83 \pm 1.32^{\Delta*}$
对照组	50	$1.94 \pm 0.81^{\Delta}$	$2.61 \pm 1.08^{\Delta\Delta}$	$3.43 \pm 1.73^{\Delta\Delta}$
健康对照组	50	5.42 ± 1.03		
t		9.36	4.05	2.27
P		0.000	0.008	0.034

注: “ Δ ”与治疗前比较, $P < 0.05$; “ $*$ ”与对照组比较, $P < 0.05$, “ $\Delta\Delta$ ”与健康对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 血清 IL-23 和 IL-6 浓度比较 经过为期 2 周治疗后 2 组患者外周血 IL-23 和 IL-6 浓度均下降, 观察组下降更明显, 具体如下: 健康对照组 IL-23: (3.52 ± 0.59) $\mu g/L$; 观察组 IL-23: 治疗后 (28.52 ± 3.59) $\mu g/L$ vs 治疗前 (47.41 ± 11.60) $\mu g/L, t = 14.76, P = 0.009 < 0.05$; 对照组 IL-23: 治疗后 (35.94 ± 11.28) $\mu g/L$ vs 治疗前 (48.62 ± 16.23) $\mu g/L, t = 2.35, P = 0.043 < 0.05$ 。2 组治疗后比较 $t = 7.98, P = 0.000 < 0.05$ 。健康对照组 IL-6: (2.96 ± 0.35) $\mu g/L$ 观察组 IL-6: 治疗后 (14.65 ± 16.52) $\mu g/L$ vs 治疗前 (56.55 ± 17.18) $\mu g/L, t = 17.25, P = 0.000 < 0.05$; 对照组 IL-6: 治疗后 (25.26 ± 19.24) $\mu g/L$ vs 治疗前 (55.24 ± 16.26) $\mu g/L, t = 14.94, P = 0.011 < 0.05$ 。2 组治疗后比较 $t = 10.63, P = 0.000 < 0.05$ 。见图 1。

2.4 流式细胞仪检测 Th17 如图 2, 以全血制备流式细胞仪样本, 经流式细胞仪检测显示, 健康对照

组: Th17 细胞占总 T 细胞 (CD4) 的百分比为 (1.97 ± 0.46)%, 治疗后, 观察组和对照组均比治疗前低 ($P < 0.05$), 比健康对照组高 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 Th17 细胞占总 T 细胞 (CD4) 的百分比较对照组低 ($P < 0.05$)。

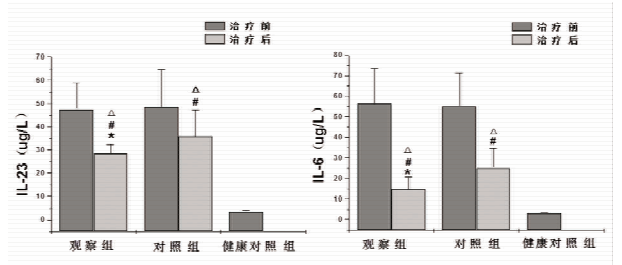


图 1 2 组治疗前后 IL-2 和 IL-6 浓度变化

注: “ Δ ”与治疗前比较, $P < 0.05$; “ $*$ ”与对照组比较, $P < 0.05$ 。

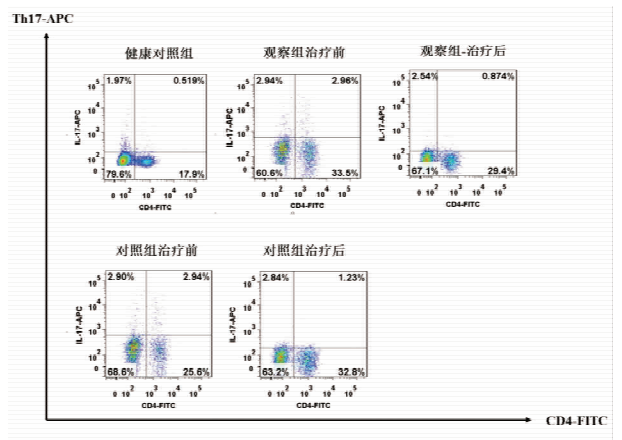


图 2 各组患者外周血中 CD4 Th17 细胞百分率变化

2.5 WesternBlot 检测 STAT3 如图 3 所示, 治疗前观察组和对照组 STAT3 表达均升高 ($P < 0.05$), 治疗后表达降低 ($P < 0.05$), 观察组的降低程度大于对照组 ($P < 0.05$)。

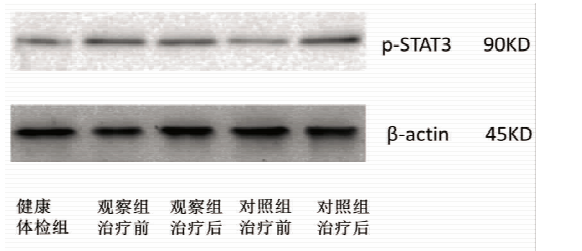


图 3 各组患者 Western Blot 检测的 STAT3 的变化

3 讨论

恶性肿瘤目前依然是危害全球人类生命安全的健康杀手, 以手术为主的综合治疗是目前临床恶性肿瘤的主要手段, 其中化疗是治疗措施的一个重要环节, 然后大量文献显示, 化疗药物在灭活肿瘤细胞的同时亦对机体正常细胞也形成不同程度的损害。中医学研究人员认为恶性肿瘤化疗治疗过程中可造

成脏腑功能受损,其中脾肾是主要脏腑,并且随之耗伤气血,中医学并无粒细胞减少症之一病名,其属于“虚劳”“血虚”等范畴,肾精亏虚、气血生化无源是其主要病机,故治疗上应立足于补益脾肾、生化气血。

复方皂矾丸是以丸剂形式存在的一种复方中药制剂,含有皂矾、西洋参、海马、肉桂、大枣、核桃等,其中皂矾含有丰富的微量元素,以铜、铁、钴为主,目前研究知化疗科导致患者微量元素大量流失,而微量元素是维持人类正常生理功能的重要物质,此外根据现代药理研究铜、铁、钴等微量元素有益髓滋阴、补血养血的效应,是人类血液生成的必须原材料。西洋参有明显益气作用,有气足血生之趋势,此外还有明显滋阴之功,海马、肉桂有补肾温阳的作用,大枣可健脾胃,脾乃后天之本,气血生化之源,脾气得健气血得生,核桃仁有补髓养血的作用,故复方皂矾丸补益脾肾、气血阴阳皆可调。现代药理学研究发现,复方皂矾丸对机体骨髓造血功能有显著促进作用,多个调查研究显示^[9-11],复方皂矾丸可明显提高三系祖细胞的数量,使受抑制的骨髓功能得以释放,重建萎缩的骨髓组织。有学者亦对化疗患者进行研究,结果发现复方皂矾丸可明显降低化疗药物对机体产生的不良反应,同时提高患者的白细胞数量。动物学研究亦证实复方皂矾丸可改善骨髓造血系统模型大鼠的白细胞水平,这一结果与本研究所得数据一致,在升白药物的作用下化疗所致粒细胞减少症患者机体的白细胞数量均有不同程度的上调,其中加服用复方皂矾丸的患者白细胞上调的趋势更为明显。

在对作用机制的进一步研究中我们检测 2 组患者外周血 Th17 细胞水平,Th17 是近年来新发现的一类 CD4⁺T 细胞亚群,其非同于 Th1 及 Th2,可分泌大量的 IL-17,并因此而得名,IL-17 是机体重要的促炎因子^[12],与相应受体结合后可作用于机体多类细胞,由此诱导其分泌细胞因子,直接干预炎症反应、免疫应答环节。研究中我们发现 Th17 细胞因子的浓度明显高于正常健康人群,这说明了癌症化疗后患者的机体处于一定的炎症反应状态,这一结果与 de Latour^[13]等在 2010 年发表的报道相吻合。经过一定措施干预后 2 组患者 Th17 表达数量虽仍高于健康对照组,但均有明显下降,其中复方皂矾丸组下降的趋势更为明显,这说明复方皂矾丸可抑制 Th17 细胞的异常活化,抑制了机体因化疗导致 T 淋巴细胞功能亢进,修复了受损的造血干细胞。

有研究显示^[14-15]转录激活子 3 (STAT3) 在

CD4⁺T 细胞分化成 Th17 细胞环节发挥重要作用,在 STAT3 的作用下大量 CD4⁺T 细胞转化成 Th17 受抑制^[16],同时 Th17 细胞活化聚集过程受阻断^[17],本研究中我们通过实验发现化疗所致粒细胞减少症患者 Th17 的偏倚明显受到 STAT3 的干预,健康组人群中磷酸化的 STAT3 水平明显较低,而化疗患者其 STAT3 受到异常激活而导致大量初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 转化,从而高水平的 Th17 使得机体炎症反应状态进一步加剧,经过治疗后 2 组患者不但 STAT3 水平有所下调,且 IL-6、IL-17、IL-23 亦有较明显下降,其中复方皂矾丸组下降的趋势更为明显,这说明了复方皂矾丸可明显缓解化疗患者机体的炎症反应效应,与此同时,这一结果证实在复方皂矾丸可抑制 STAT3 细胞因子的磷酸化程度,因此可减缓化疗患者机体细胞内核移位现象,减少了 CD4⁺T 细胞转化成 Th17 细胞的机率^[18],这说明提示复方皂矾丸更能够抑制 STAT3 信号通路,进一步抑制初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 转化。

总之,我们认为 STAT3 的过度激活是化疗所致粒细胞减少症患者的主要变化,抑制其磷酸化程度将是减少因其导致 Th17 转化率增加的现象,减少了因化疗导致 T 淋巴细胞功能亢进,纠正造血干细胞受损导致的粒细胞减少。

参考文献

- [1] Finn R S, Martin M, Rugo H S, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375 (20): 1925-1936.
- [2] Belogurova M B, Kizyma Z P, Garami M, et al. A pharmacokinetic study of lipegfilgrastim in children with Ewing family of tumors or rhabdomyosarcoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2016.
- [3] Krzyzanowska M K, Walker-Dilks C, Morris A M, et al. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 51: 35-45.
- [4] Gordon K B, Blauvelt A, Papp K A, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis[J]. N Engl J Med, 2016, 375 (4): 345-356.
- [5] 韦惠章, 薛协持. 复方皂矾丸防治晚期结肠癌化疗后骨髓抑制的效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10 (1): 172-173.
- [6] 严伟红, 孙成晖, 孙钦文, 等. 复方皂矾丸对恶性肿瘤患者化疗后骨髓造血功能保护作用效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10 (1): 167-169.
- [7] 张帆, 刘宝文. 血液病合并感染及中西医结合疗效回顾性研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28 (1): 6-8.
- [8] 张震. 中药临床研究指导原则与方法要领[J]. 云南中医杂志, 1991, 12 (1): 5-10.
- [9] 复方皂矾丸临床应用组. 复方皂矾丸治疗再生障碍性贫血 100 例疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21 (3): 157.

(下接第 1331 页)

静止期中的首选,本研究观察组患者在对照组治疗基础上加用透刺,结果显示不论是在临床疗效、House-Brackman 评分以及肌电图方面均显示透刺联合桃红四物汤可进一步促进周围性面瘫患者病情的恢复。透刺是运用毫针从一穴位透达向另一穴位的一阵针刺方法,《玉龙歌》一书中描述:“偏正头风痛难医,丝竹金针亦可施,沿皮向后透率谷,一针两穴世间稀”,可见此种针法可加强表里经的联系,进而增强刺激量,实现单穴无法达到的效果^[10-13]。据目前研究可知,透刺可增强面瘫发生时面部市区神经支配的肌肉纤维重新得到刺激,加强肌肉的新陈代谢,充分舒展肌肉活性。第二,透刺较单穴治疗更可促进面部肌肉的血液循环,促使瘫痪侧肌肉对局部瘀血、水肿的吸收,面神经髓鞘或轴突的变性是周围性面瘫的原因,透刺产生更强的刺激量可进一步引起机体化学反应,正性刺激面神经末梢,促进髓鞘的再生及神经功能的修复。

总之,我们通过临床研究证实透刺联合桃红四物汤的综合疗法较单一治疗手段更有优势,以透刺为主的传统中医手段具有费用低廉、易操作、作用明显等优点,临床应鼓励进行多中心大样本的严谨科学实验研究,进一步治疗临床运用。

参考文献

[1]王艳君,崔林华,袁军,等.高玉琚治疗面瘫经验摘要[J].中国针

灸,2015,35(5):479-482.

[2]周俊青.分期综合治疗 186 例周围性面瘫的临床报道[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2007,23(6):395-397.

[3]张文彩.桃红四物汤加味治疗糖尿病周围神经病变 62 例[J].光明中医,2008,23(6):856.

[4]魏桂梅.从痰瘀论治胰岛素抵抗 2 型糖尿病 70 例[J].甘肃中医,2009,22(1):34-35.

[5]周黎.加减桃红四物汤治疗早期糖尿病肾病 44 例临床观察[J].浙江中医杂志,2010,45(8):577.

[6]侯新霞,郭军红.桃红四物汤治疗原发性痛经 32 例[J].光明中医,2009,24(11):2138.

[7]王雅琴.活血化瘀法治疗输卵管绝育术后并发症 153 例的探讨[J].中国实用医药,2008,3(28):56-57.

[8]吴雪梅,李冰,白桦,等.百会透刺前顶改善原发性高血压中医症状的临床研究[J].世界中医药,2014,12(9):1616-1625.

[9]于婧洁,张曼,李海天,等.针灸配合揠针贴压耳穴和蜡疗治疗周围性面神经麻痹 50 例[J].世界中医药,2016,11(9):1868-1872.

[10]王松伟,吴毅.周围性面瘫的评估及治疗概况[J].上海医药,2014,35(2):14.

[11]陈先芝,刘自力.透刺为主治疗周围性面瘫恢复期的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2013,22(30):3414-3418.

[12]李春华,陈莹如,余延芬,等.针刺对微循环影响的研究进展[J].上海针灸杂志,2014,33(1):1-4.

[13]陈滨海.难治性面瘫治从阳明与瘀阻探讨[J].浙江中医杂志,2013,48(6):393-394.

(2017-03-10 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1327 页)

[10]江瑾,胡广银.复方皂矾丸治疗化疗所致骨髓抑制 35 例疗效观察[J].山东中医杂志,2008,27(12):812-813.

[11]孙春霞,刘经选.复方皂矾丸对恶性肿瘤化疗患者骨髓的保护作用[J].河北中医,2009,17(3):437-451.

[12]Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis [J]. N Engl J Med, 2015,373(14):1318-1328.

[13]de Latour R P, Visconte V, Takaku T, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia [J]. Blood, 2010,116(20):4175-4184.

[14]Knosp C A, Johnston J A. Regulation of CD4⁺ T-cell polarization by suppressor of cytokine signalling proteins [J]. Immunology, 2012,135(2):101-111.

[15]Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer [J]. Cancer Cell, 2009,15(2):103-113.

[16]Simon Z, Illes A, Miltenyi Z, et al. Immunologic changes in diffuse large B-cell lymphomas after rituximab-CHOP treatment: own data and review of the literature [J]. Orv Hetil, 2012, 153(42):1658-1666.

[17]Lederman M M, Funderburg N T, Sekaly R P, et al. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection [J]. Adv Immunol, 2013,119(5):51-83.

[18]Levy Y, Lacabartz C, Weiss L, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment [J]. J Clin Invest, 2009,119(4):997-1007.

(2017-03-05 收稿 责任编辑:徐颖)