

基于转录组学探讨当归鸡血藤汤不同极性部位对化疗后骨髓抑制大鼠的影响

蒋璐瑶¹, 唐志安¹, 房文通², 胡志强¹, 郭明鑫^{1*}

(1. 扬州大学医学院宜兴临床学院, 江苏 宜兴 214006; 2. 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210000)

摘要: **目的** 研究当归鸡血藤汤不同极性部位对化疗后骨髓抑制 (MAC) 大鼠的作用机制。**方法** 利用不同极性溶剂萃取当归鸡血藤汤浸膏, 制备其不同极性部位冻干粉。将 SD 大鼠随机分为空白组、模型组、当归鸡血藤汤组 (6.21 g/kg, 按生药量计)、石油醚组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计)、乙酸乙酯组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计) 和正丁醇组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计)。通过连续 5 d 腹腔注射 50 mg/kg 环磷酰胺 (CTX) 制备 MAC 大鼠模型, 造模同时给药, 空白组和模型组均灌胃给予 0.9% NaCl 溶液, 各给药组按相应剂量灌胃给药, 每天 1 次, 连续 15 d。给药结束后, 观察各组大鼠生存状态, 测定血常规及血清中造血因子水平; HE 染色观察大鼠骨髓组织病理学变化。RNA-Seq 法检测大鼠骨髓细胞差异表达基因, 对差异基因进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析, 筛选当归鸡血藤汤防治 MAC 可能的信号通路, 并对其中的核心富集基因进行实验验证。**结果** 与正常组比较, 模型组和石油醚组大鼠精神状态较差, 体质量下降; 与模型组比较, 当归鸡血藤汤组、乙酸乙酯组、正丁醇组大鼠精神状态改善, 体质量逐渐增加, 造血调节因子释放增加, 骨髓损伤明显改善; 不同极性部位药效排序依次为正丁醇部位>乙酸乙酯部位>石油醚部位。RNA-Seq 结果显示, 模型组相较于对照组上调的基因有 3 286 个, 下调 3 470 个; 当归鸡血藤汤组相较于模型组上调基因有 501 个, 下调 1 900 个; 与空白组比较, 模型组中的 727 个差异基因经当归鸡血藤汤干预后表达趋势被逆转。差异基因富集分析发现, CTX 损伤骨髓造血可能与 PI3K/Akt 信号通路、黏着斑、MAPK 信号通路及钙信号通路有关。当归鸡血藤汤防治 MAC 的差异基因主要富集于 PI3K/Akt、FoxO 和钙信号通路; 干预 PI3K/Akt 信号通路可能是当归鸡血藤汤防治 MAC 的重要机制之一, Western blot 实验也验证了这点。**结论** 当归鸡血藤汤中极性较强的成分可能是其治疗 MAC 的药效物质, 当归鸡血藤汤预防和治理 MAC 的机制可能与调控 PI3K/Akt 信号通路有关。

关键词: 当归鸡血藤汤; 化疗后骨髓抑制; 不同极性部位; 转录组测序技术; 造血微环境; PI3K/Akt 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)06-2033-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.06.041

化疗作为肿瘤治疗的基石, 可显著提高患者的无病生存期和总生存期。但大部分化疗药物对机体内各种快速增殖、分裂的细胞具有非特异性损伤作用, 如造血干细胞/祖细胞等, 进而会导致骨髓抑制的出现^[1]。化疗后骨髓抑制 (myelosuppression after chemotherapy, MAC) 会导致患者出现血虚、感染和出血^[2], 引起化疗药物减量、治疗周期延长甚至终止, 影响肿瘤患者的化疗效果及长期预后^[3]。

中医认为, 化疗药可直伤骨髓, 髓不生精, 精无以化血, 防治 MAC 的基本原则是益气养血, 酌情配合活血化瘀、清热化湿等^[4]。当归鸡血藤汤源自《中医伤科学》, 由当归、鸡血藤、熟地黄、龙眼肉、白芍、丹参组成, 具有补气活血、活血化瘀、活络止痛的功效^[5]。方中当归、丹参对缓解贫血的临床作用尤为突出^[6-7]。前期药效学实验发现, 当归鸡血藤汤水提取物对乙酰苯胺联合环磷酰胺

(cyclophosphamide, CTX) 建立的血虚大鼠模型有很好的干预作用, 可有效改善血虚大鼠状态^[2,8]。然而对于成分复杂的方剂来说, 其发挥补血的药效成分及机制还不清楚。因此, 本研究基于 MAC 大鼠模型对当归鸡血藤汤不同极性部位补血活性进行评价, 并利用转录组测序技术 (RNA-Seq) 对其作用机制进行探索。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 购自浙江维通利华实验动物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (浙) 2019-0001]。本实验经浙江慧通测评技术 (集团) 有限公司实验动物伦理委员会批准 (批号 HTDW-202306003)。

1.2 药物 当归鸡血藤汤由当归 15 g、鸡血藤 15 g、熟地黄 15 g、白芍 9 g、丹参 9 g、龙眼肉 6 g 组成 (批号 221103461、

收稿日期: 2024-09-01

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81774314); 无锡市中医药管理局项目 (ZYYB29)

作者简介: 蒋璐瑶 (1990—), 硕士生, 研究方向为中药药理学。Tel: (0510) 83055390, E-mail: staff1796@yxph.com

* 通信作者: 郭明鑫 (1994—), 硕士, 药师, 研究方向为中药药效物质与作用机制。Tel: (0510) 83055397, E-mail: guomingxin94@

221103301、220700209、221000289、21050061、221101781), 饮片均购自广东康美药业有限公司, 经宜兴市人民医院徐超副主任中药师鉴定为正品。环磷酰胺(批号 F13IS206786) 购自上海源叶生物科技有限公司。

1.3 试剂 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素 3 (interleukin 3, IL-3)、干细胞因子 (stem cell factor, SCF)、基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 试剂盒(批号 20231015R154、20231015R012、20231015R096、20231015R085) 均购自江苏酶免实业有限公司; PI3K 抗体(批号 20584-1-AP) 购自武汉三鹰生物技术有限公司; p-PI3K 抗体(批号 BS-5570R) 购自北京博奥森生物技术有限公司; Akt 抗体(批号 GB111114) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; p-Akt 抗体(批号 AF0832) 购自美国 Affinity 公司; 石油醚、乙酸乙酯、正丁醇(批号 20230801、20220504、20170615) 均购自无锡市晶科化工有限公司。

1.4 仪器 BX53 型奥林巴斯生物显微镜购自日本 Olympus 公司; XN9500 全自动血液分析仪购自日本 Sysmex 公司; 旋转蒸发器购自日本 Eyela 公司; HH-4 数显恒温水浴锅购自常熟澳华仪器有限公司; 真空冷冻干燥机购自德国 Christ Goema 公司; JY600E 型电泳仪、垂直电泳槽购自北京君意东方电泳设备有限公司; 成像系统购自上海勤翔科学仪器有限公司。

2 方法

2.1 当归鸡血藤汤不同提取部位制备 根据《中医伤科学》记载, 称取当归 15 g、鸡血藤 15 g、熟地黄 15 g、白芍 9 g、丹参 9 g、龙眼肉 6 g, 药材粉碎后加 8 倍体积纯净水浸泡 1 h, 加热至沸腾后再煮沸 30 min, 倒出煎煮液, 药渣加入 6 倍体积纯净水继续煮沸 30 min, 合并 2 次煎液后过滤, 旋转蒸发得到浓缩浸膏。浸膏依次用石油醚、乙酸乙酯和正丁醇萃取, 合并萃取液, 经旋转蒸发挥去溶剂, 冷冻干燥得到相应的冻干粉, 使用前用纯净水将冻干粉溶解制成溶液或混悬液。

2.2 动物分组、造模及给药 SD 大鼠适应性饲养 1 周后, 随机分成空白组、模型组、当归鸡血藤汤组 (6.21 g/kg, 按生药量计)、石油醚组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计)、乙酸乙酯组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计) 和正丁醇组 (0.8 g/kg, 按冻干粉计), 每组 5 只。除正常组外, 其他各组于第 1~5 天腹腔注射 50 mg/kg CTX 溶液, 制备 MAC 大鼠模型。造模的同时灌胃给药, 各给药组灌胃给予相应药物, 空白组和模型组均灌胃给予等量 0.9% NaCl 溶液, 每天 1 次, 连续 15 d。

2.3 全自动生化分析仪检测血常规水平 给药结束后, 大鼠眼内眦静脉丛采血, 采用 EDTA-2K 抗凝, 全自动生化分析仪测定外周血中红细胞 (red blood cell, RBC)、白细胞 (white blood cell, WBC)、血小板 (platelet, PLT) 和血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 水平。

2.4 ELISA 法检测血清 IFN- γ 、IL-3、SCF 和 MMP-2 水

平 大鼠眼内眦静脉丛采血, 全血在 4 °C 下静置 2 h, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 按照试剂盒说明书步骤操作, 检测大鼠血清 IFN- γ 、IL-3、SCF 和 MMP-2 水平。

2.5 骨髓组织病理观察 颈椎脱臼处死大鼠, 在无菌条件下立即切除右腓骨, 浸入固定液 (含 100 mL 多聚甲醛和 5.5 g 乙二胺四乙酸) 中, 每周更换 1 次固定液, 4 °C 脱钙 15 d 后, 石蜡包埋腓骨, HE 染色, 于显微镜下观察。

2.6 转录组学测序

2.6.1 转录组学分析 正常组、模型组、当归鸡血藤汤组各随机选取 3 个样本进行转录组学分析, 委托武汉赛维尔生物科技有限公司进行检测。利用 TRIzol 裂解液提取骨髓细胞中总 RNA, 质检合格后应用探针法去除 rRNA; 再依次通过片段化 RNA、链特异性合成 cDNA、连接测序接头、二链 cDNA 消化和 PCR 富集等流程, 最终扩增得到 cDNA 文库, 应用 Illumina 平台测序。

2.6.2 差异基因的筛选与富集分析 以 $|\log_2FC| > 1$ 和 $P < 0.05$ 为筛选条件, 将正常组、模型组、当归鸡血藤汤组进行两两比较, 使用 DESeq2 软件对组间样品的 mRNA 进行差异表达基因的筛选。使用 GO 数据库进行基因功能富集分析, 包括生物学过程 (BP)、分子功能 (MF) 和细胞成分 (CC), 并使用 KEGG 数据库进行通路富集分析, 以获得关键的途径信息。

2.7 Western blot 法检测骨髓细胞 PI3K、Akt 蛋白表达 取大鼠左腓骨, 用无菌 PBS 反复将腓骨腔中内容物冲出, 在 4 °C 下 4 500 r/min 离心 10 min, 弃上清液; 向下层沉淀物中加入裂解液, 持续振荡裂解后, 4 °C、12 000 r/min 离心 8 min, 收集上清液待用。严格依据 BCA 试剂盒说明书检测上清液的蛋白浓度。向上清液中加入上样缓冲液, 于 100 °C 水浴加热变性 10 min, 自然冷却后待用。10 μ L 样品加至提前准备好得凝胶孔中进行电泳和转印; 5% 牛血清白蛋白室温封 30 min; 在转印好的 PDVF 膜上加入相应一抗, 4 °C 孵育过夜; 隔日用 TBST 清洗 3 次, 加入二抗在室温下于摇床上孵育 1 h; 二抗孵育结束后, TBST 清洗 3 次, 采用化学发光成像系统拍照; 扫描蛋白条带, 采用 Image J 软件计算条带的灰度值。

2.8 统计学分析 通过 IBM SPSS 24.0 软件进行处理, 实验数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 对于方差不符合正态分布的数据则采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 当归鸡血藤汤及其不同极性部位对 MAC 大鼠一般状态及血常规的影响 与正常组比较, 模型组和石油醚组大鼠精神状态较差, 活动、进食减少、皮毛蓬松, 眼睛、嘴唇和四肢苍白, 体质量下降, 呈现血虚状态; 与模型组比较, 当归鸡血藤汤组、乙酸乙酯组和正丁醇组大鼠精神状态均有改善, 体质量逐渐增加。

与正常组比较, 模型组大鼠 WBC、RBC、HGB、PLT 水平降低 ($P < 0.01$), 表明血虚大鼠模型建立成功。与模

型组比较, 当归鸡血藤汤组、乙酸乙酯组和正丁醇组大鼠 WBC、RBC、PLT 水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 石油醚组大鼠 PLT 水平升高 ($P < 0.01$), 而 WBC、RBC 和 HGB 水平无明显变化 ($P > 0.05$); 当归鸡血藤汤组大鼠 HGB 水

平升高 ($P < 0.01$), 结果见表 1。提示当归鸡血藤汤及其乙酸乙酯部位和正丁醇部位能改善 MAC 大鼠的一般状况、体质量及外周血象。

表 1 各组大鼠外周血常规比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	白细胞/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$	红细胞/ $(\times 10^{12} \cdot L^{-1})$	血红蛋白/ $(g \cdot L^{-1})$	血小板/ $(\times 10^9 \cdot L^{-1})$
空白组	9.10±2.28	6.26±0.39	138.00±6.60	972.60±85.27
模型组	1.01±0.42**	3.08±1.29**	71.40±18.06**	29.60±13.69**
当归鸡血藤汤组	5.67±0.69##	4.22±0.69##	107.40±11.89##	769.00±67.635##
石油醚组	1.50±0.42	3.16±0.78	77.00±18.37	46.40±12.76##
乙酸乙酯组	3.97±0.86##	3.79±0.71	82.40±9.34	327.20±114.88##
正丁醇组	6.14±0.83##	4.92±1.06#	84.20±7.01	525.00±102.21##

注: 与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

3.2 当归鸡血藤汤及其不同极性部位对 MAC 大鼠血清 IFN- γ 、IL-3、SCF 和 MMP-2 水平的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 IL-3、SCF 和 MMP-2 水平降低 ($P < 0.01$), IFN- γ 水平升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 当归鸡血藤汤

组、乙酸乙酯组和正丁醇组大鼠血清 IL-3、SCF、MMP-2 水平升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), IFN- γ 水平降低 ($P < 0.01$); 石油醚组大鼠血清 IL-3 和 MMP-2 水平升高 ($P < 0.05$), 而 IFN- γ 和 SCF 水平无明显变化 ($P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组大鼠血清 IFN- γ 、IL-3、SCF 和 MMP-2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

组别	IFN- γ / $(ng \cdot L^{-1})$	IL-3/ $(\mu g \cdot L^{-1})$	SCF/ $(ng \cdot L^{-1})$	MMP-2/ $(pmol \cdot L^{-1})$
空白组	2 437.33±68.88	174.64±4.69	189.48±3.16	629.18±18.90
模型组	3 137.91±90.04**	135.17±6.13**	150.42±11.05**	487.97±18.89**
当归鸡血藤汤组	2 619.55±78.00##	150.78±11.05#	164.46±7.05#	550.69±31.92##
石油醚组	3 013.56±103.52	145.97±4.97#	160.75±8.25	540.82±29.99#
乙酸乙酯组	2 700.08±126.98##	145.42±6.61#	163.95±7.06#	564.99±24.33##
正丁醇组	2 732.02±129.15##	150.85±4.34##	164.90±7.60#	558.24±38.81##

注: 与空白组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

3.3 当归鸡血藤汤及其不同极性部位对 MAC 大鼠骨髓病理的影响 如图 1 所示, 空白组骨髓腔结构清晰, 造血组织和血管丰富, 有核细胞充盈; 模型组和石油醚组大鼠骨髓腔内造血相关细胞数量明显减少, 腔内见大量脂肪细胞, 纤维化明显; 当归鸡血藤汤组、正丁醇组骨髓中有核细胞数量明显增加, 脂肪化程度减轻。

性基因有 3 286 个, 下调差异性基因有 3 470 个; 与模型组比较, 当归鸡血藤汤组中差异表达基因共有 2 401 个, 其中上调有 501 个, 下调有 1 900 个。与空白组比较, 模型组中表现出明显变化且能被当归鸡血藤汤显著调节的基因, 被认为是当归鸡血藤汤治疗 MAC 的潜在靶点共 727 个。

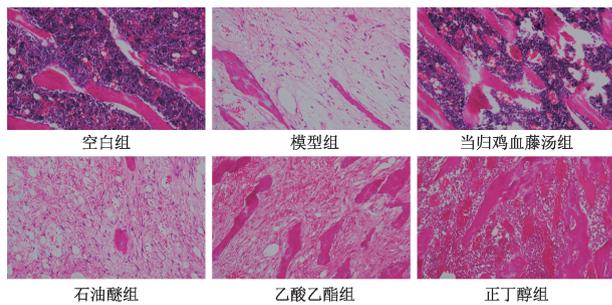
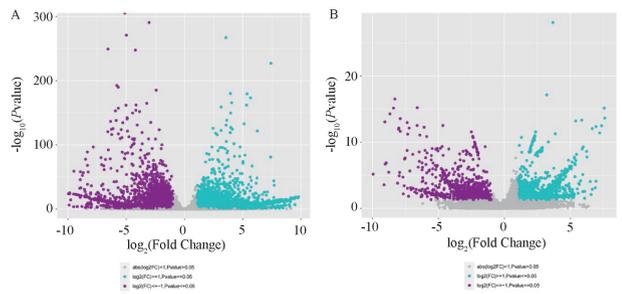


图 1 各组大鼠骨髓病理形态 (HE, $\times 200$)



注: A 为模型组 vs 空白组, B 为当归鸡血藤汤组 vs 模型组。

图 2 差异表达基因分析

3.4 转录组学分析

3.4.1 测序样本质量评估 在所建立的测序文库中, 9 组样品中碱基质量超过 Q20 的比例 $\geq 98.55\%$, 超过 Q30 的比例 $\geq 94.40\%$, 表明样品稳定良好, 测序结果可靠。

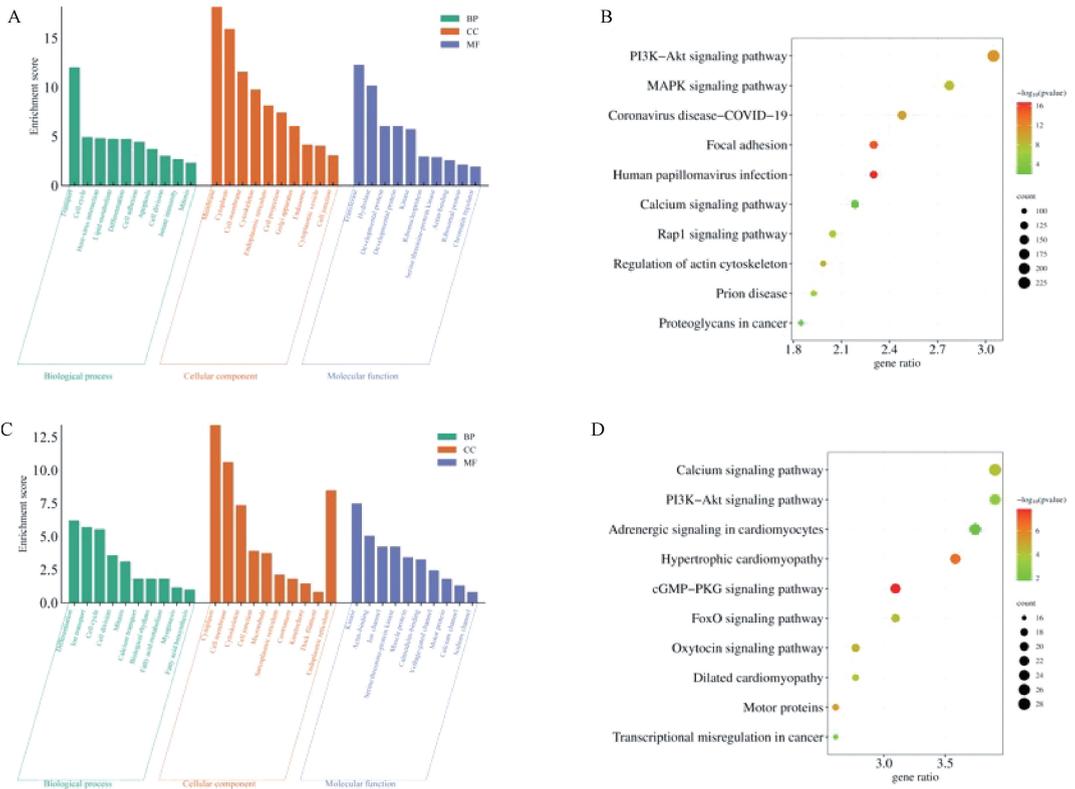
3.4.2 差异基因分析 用 DESeq2 软件对空白组与模型组、当归鸡血藤汤组与模型组间的基因进行差异表达分析, 以 $|\log_2 FC| > 1$ 且 $P < 0.05$ 为筛选条件。如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组中共有 6 756 个差异性基因, 其中上调差异

3.4.3 差异基因富集分析 如图 3A~3B 所示, 空白组与模型组比较获取的差异基因功能富集主要在细胞周期、细胞粘附、细胞连接、激酶、肌动蛋白结合等; 差异表达基因主要富集的路径有磷脂酰肌醇-3-羟激酶-丝氨酸/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase-serine/threonine protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路、黏着斑、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路及钙信号通路等。上述通路与化疗药物诱导的骨髓造

血损伤密切相关，可以防治化疗导致的骨髓抑制。

如图3C~3D所示，将当归鸡血藤汤治疗MAC潜在的727个差异基因进行富集分析，功能富集主要集中在细胞离子传输、钙转运、细胞链接、钙调素蛋白与细胞膜等；差

异表达基因主要富集的途径有钙离子信号通路、PI3K/Akt信号通路、FoxO信号通路与心肌细胞中的肾上腺素能信号通路等，说明当归鸡血藤汤可通过调控上述通路来拮抗化疗药物导致的骨髓造血损伤。



注：A为模型组 vs 空白组的差异基因功能富集分析，B为模型组 vs 空白组的差异基因通路富集分析，C为当归鸡血藤汤防治MAC潜在差异基因功能富集分析，D为当归鸡血藤汤防治MAC潜在差异基因通路富集分析。

图3 差异基因富集分析

3.4.4 当归鸡血藤汤对骨髓细胞PI3K、Akt蛋白表达的影响 如图4所示，与对照组比较，模型组大鼠骨髓细胞PI3K和Akt蛋白磷酸化水平降低 ($P < 0.01$)；与模型组比较，当归鸡血藤汤组、乙酸乙酯组和正丁醇组PI3K和Akt蛋白磷酸化水平均升高 ($P < 0.01$)，见表3、图4。提示当归鸡血藤汤可能通过调节PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达，恢复骨髓造血功能，从而减缓模型大鼠症状。

表3 各组大鼠骨髓细胞PI3K和Akt蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

组别	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt
空白组	0.18 ± 0.04	0.19 ± 0.08
模型组	0.07 ± 0.02**	0.05 ± 0.01**
乙酸乙酯组	0.23 ± 0.05##	0.11 ± 0.01##
正丁醇组	0.72 ± 0.21##	0.48 ± 0.05##
当归鸡血藤汤组	1.07 ± 0.10##	0.90 ± 0.06##

注：与空白组比较，** $P < 0.01$ ；与模型组比较，## $P < 0.01$ 。

4 讨论

据报道，化疗药物可使微环境中造血因子、细胞粘附分子和趋化因子减少；阻断细胞的分裂周期，破坏“土壤”环境，降低骨髓造血功能^[9]。CTX化疗小鼠血清中炎症因子水平升高而造成干细胞损伤，如肿瘤坏死因子- α (tumour

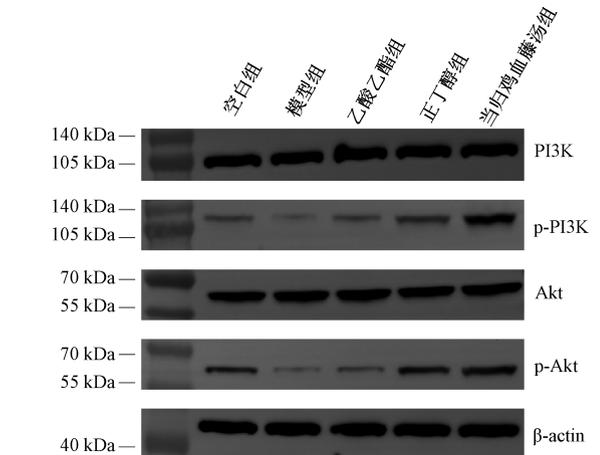


图4 各组大鼠骨髓细胞PI3K和Akt蛋白印迹图 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

necrosis factor- α , TNF- α) 和 IFN- γ ^[10-11]。IL-3是一种多克隆造血生长因子，在调节造血系统中起着至关重要的作用，它主要影响早期和中期造血祖细胞的增殖和分化，且IL-3和GM-CSF可协同促进骨髓造血^[12]。SCF对造血干细胞的维持和动员至关重要，能够促进其自我更新、增殖和分

化^[13]。MMP-2属于明胶酶，影响骨髓微环境中基质细胞粘附功能，进而影响造血干细胞的生存环境^[14]。本研究发现，MAC大鼠血清IL-3、SCF和MMP-2水平降低，IFN- γ 水平升高；给予当归鸡血藤汤干预可逆转上述因子水平。由此推测，当归鸡血藤汤可能通过调节骨髓微环境中造血因子的释放，促进造血功能的恢复。

通过RNA-Seq可以全面地观察和分析细胞或组织中的基因表达，揭示药物对信号转导途径的影响，以及对细胞生理功能的影响^[15]。本研究通过对差异基因进行KEGG富集分析发现，当归鸡血藤汤可能通过干预PI3K/Akt信号通路，改善造血微环境的稳态，进而促进骨髓造血功能的恢复。深入分析RNA-Seq结果发现，黏着斑与PI3K/Akt信号通路有着某种关联性。黏着斑是一种由整合素(integrin, ITG)组成的结构，有助于维持细胞结构的稳定性，调节细胞信号传导，促进细胞间的相互作用并参与细胞迁移、增殖和分化等生物学过程^[16]。在黏着斑中，ITG能够与细胞外基质中的特定蛋白结合，如胶原蛋白和纤维连接蛋白，从而帮助细胞与周围环境相互作用和粘附，这对于细胞的形态维持、信号传导以及细胞间通讯都至关重要^[17-18]。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)存在于细胞内的黏着斑结构中，其与ITG结合可以触发一系列的信号传导级联反应，进而调节细胞的功能和行为^[19-20]。因此，在后续的实验，进一步探索ITG/FAK在细胞基质粘附和信号转导中的作用，对于改善细胞行为与微环境的相互作用、防治MAC具有重要意义。

综上所述，当归鸡血藤汤中极性较强的成分可以显著恢复化疗引起的骨髓抑制，其机制可能与调节PI3K/Akt信号通路和改善造血微环境稳态有关。

参考文献:

[1] 王高丹, 张倩, 孙飞, 等. 扶正养血抗癌方对气血亏虚型早中期宫颈癌术后辅助化疗患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1497-1501.

[2] Guo M X, Zeng J Q, Li W J, et al. Danggui Jixueteng decoction for the treatment of myelosuppression after chemotherapy: a combined metabolomics and network pharmacology analysis[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24695.

[3] 于姣姣, 王杰, 陈超. 化疗引起骨髓抑制的机制及中医药防治的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(22): 47-50.

[4] 翟韵怡, 高静东. 化疗后骨髓抑制的中医治疗研究进展[J]. 中医临床研究, 2021, 13(6): 67-71.

[5] 余旭东, 刘淑刚, 高晓璐, 等. 当归鸡血藤化痰方发挥类雌激素作用保护去卵巢大鼠骨量流失[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 1024-1028; 1050.

[6] 李心蕾, 张雪艳, 赵涵, 等. 经典名方当归补血汤的古代文献分析与考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 38-45.

[7] Sun C, Su S, Zhu Y, et al. *Salvia miltiorrhiza* stem-leaf active components of salvianolic acids and flavonoids improved the hemorheological disorder and vascular endothelial function on

microcirculation dysfunction rats[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(7): 1704-1720.

[8] 郭明鑫, 李文静, 孙瑶湘, 等. 当归鸡血藤汤对再生障碍性贫血模型大鼠骨髓造血功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3434-3438.

[9] Zhang X, Cao D, Xu L, et al. Harnessing matrix stiffness to engineer a bone marrow niche for hematopoietic stem cell rejuvenation[J]. *Cell Stem Cell*, 2023, 30(4): 378-395.

[10] 李文畅, 张桂贤, 史鹏程, 等. 五子衍宗丸对化疗引起的骨髓抑制模型造血干细胞向巨核系细胞分化的影响[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(12): 2938-2944.

[11] Gong Y, Pang H, Yu Z, et al. Construction of inflammatory associated risk gene prognostic model of NSCLC and its correlation with chemotherapy sensitivity[J]. *Ann Med*, 2023, 5(1): 2200034.

[12] Tajer P, Canté-Barrett K, Naber B A E, et al. IL3 has a detrimental effect on hematopoietic stem cell self-renewal in transplantation settings[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12736.

[13] Khaseb S, Atashi A, Kaviani S, et al. Expression analysis of genes involved in the expansion of hematopoietic stem cells (SCF, Flt3-L, TPO, IL-3, and IL-6) in unrestricted somatic stem cells cultured on fibrin[J]. *Biochimie*, 2023, 212: 135-142.

[14] 王俊, 曲铁兵, 储利胜, 等. 川芎嗪上调MMP-2、MMP-9表达促进骨髓间充质干细胞迁移[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 718-723.

[15] 石志坚, 鲁文涛, 张军鹏, 等. 基于转录组学与网络药理学研究补阳还五汤治疗心力衰竭的机制[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3354-3360.

[16] Guo Y L, Liu X J, Tao Y, et al. Arctigenin promotes mucosal healing in ulcerative colitis through facilitating focal adhesion assembly and colonic epithelial cell migration via targeting focal adhesion kinase[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111552.

[17] Wang X, Yang Y, Wang Y, et al. Focal adhesion and actin orientation regulated by cellular geometry determine stem cell differentiation via mechanotransduction[J]. *Acta Biomater*, 2024, 182: 81-92.

[18] Wang C X, Ma T, Wang M Y, et al. Facile distribution of an alkaline microenvironment improves human bone marrow mesenchymal stem cell osteogenesis on a titanium surface through the ITG//FAK/ALP pathway[J]. *Int J Implant Dent*, 2021, 7(1): 56.

[19] Lee S J, Kim J E, Jung J W, et al. Novel role of dipterocarpus tuberculatus as a stimulator of focal cell adhesion through the regulation of MLC2/FAK/Akt signaling pathway[J]. *Cell Adh Migr*, 2022, 16(1): 72-93.

[20] Li H, Gao Y, Ren C. Focal adhesion kinase inhibitor BI 853520 inhibits cell proliferation, migration and EMT process through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in ovarian cancer[J]. *Discov Oncol*, 2021, 12(1): 29.