

引用:崔寅箫,乔喜婷,王英英,等. 龙花胶囊对提高化疗致血小板减少症小鼠血小板的实验研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(4): 94-99.

# 龙花胶囊对提高化疗致血小板减少症小鼠血小板的实验研究<sup>\*</sup>

崔寅箫<sup>1</sup> 乔喜婷<sup>2\*\*</sup> 王英英<sup>1</sup> 王希胜<sup>1</sup> 常莎<sup>1</sup> 赵燕<sup>1</sup>

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000; 2. 咸阳市中心医院, 陕西 咸阳 712000)

**摘要:**目的 探讨龙花胶囊治疗化疗导致的血小板减少症可能的作用机理。方法 将造模成功的小鼠随机抽取 50 只, 分为模型组、维血宁组、龙花胶囊小剂量组、中剂量组和大剂量组, 空白组、模型组每日用 0.9% NaCl 灌胃, 维血宁组用维血宁药液灌胃, 龙花胶囊小剂量组、中剂量组、大剂量组分别用不同浓度的龙花胶囊药液灌胃, 连续用药 14 d; 实验前和造模结束后的第 7 d、14 d, 取血检测小鼠外周血血小板数及血小板平均体积; 造模结束后第 14 d, 取血测定血清 IL-1、M-CSF 含量; 处死小鼠, 剥离股骨, 冲洗出全部骨髓, 进行骨髓巨核细胞计数, 并分离出脾脏及胸腺, 计算脏器指数。结果 与空白组相比, 模型组血小板计数、体积、血清 M-CSF、IL-1 的含量上以及在提升小鼠脏器指数显著降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 龙花胶囊不同剂量组血小板计数显著增加 ( $P < 0.01$ ), 体积、血清 M-CSF 和 IL-1 的含量, 以及小鼠脏器指数显著增加 ( $P < 0.05$ )。结论 龙花胶囊不仅能使化疗小鼠的一般情况得到改善, 一定浓度(中、高浓度)的龙花胶囊可使血小板计数得到提升, 血小板功能增强, 骨髓巨核细胞增多, 并且提高了血清 IL-1、M-CSF 的含量, 恢复机体造血功能, 除此之外还可以提高小鼠脾脏及胸腺指数, 提高机体免疫力。

**关键词:** 龙花胶囊; 血小板减少症; M-CSF; IL-1; 小鼠

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2023)04-0094-06

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2023.04.017

据调查, 目前国内肿瘤患者逐年增长, 70% ~ 80% 是晚期肿瘤患者。而化疗是恶性肿瘤综合治疗的重要手段之一, 通常 80% ~ 90% 的化疗患者会出现白细胞降低, 20% ~ 30% 的患者会出现明显的小血小板减少的情况<sup>[1]</sup>。目前西医对于化疗诱发的血小板减少症(CIT)的治疗方法较多, 常用的如输注血小板、重组人白介素-11(rhIL-11)、血小板生成素(TPO)等, 但多因毒副作用大或价格昂贵而影响临床使用<sup>[2]</sup>。相比之下, 中医学在整体观念和辨证论治理论指导下对防治化疗后血小板减少有较好的疗效。其主要治则有补气养血、扶正固本、滋补肝肾、健脾和胃, 通过改善全身状况, 恢复机体造血功能。龙花胶囊具体组成: 花生衣、红

枣、仙鹤草, 是根据王希胜教授的经验方制成的中药复方制剂, 通过多年临床实践在治疗化疗所致血小板减少症方面疗效明显。红枣, 又称大枣, 是我国民间周知的补气血要药; 仙鹤草具有收敛止血的功效, 主要用于治疗咯血、吐血、崩漏下血、血痢等, 具有悠长的使用历史<sup>[3]</sup>。花生衣是花生的红色外皮, 花生衣有补脾胃之气、补血生血的功效, 可防治肿瘤患者化疗后的 CIT, 质优价廉, 无不良反应<sup>[4]</sup>。而目前实验研究及临床报道表明<sup>[5-6]</sup>, 花生衣是确定可以升高血小板的中药<sup>[7-9]</sup>。本实验意在观察龙花胶囊对环磷酰胺(CTX)诱发血小板减少症小鼠诸多参与机体造血指标[白介素-1(IL-1)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)水平与血

\* 基金项目: 陕西省自然科学基金项目(2018JQ8014)

\*\* 通讯作者: 乔喜婷, 副主任医师。E-mail: 2721377935@qq.com

小板计数、血小板平均体积(MPV)、脏器指数及骨髓巨核细胞数量]之间可能存在的相关性<sup>[10-11]</sup>,探讨龙花胶囊治疗化疗后血小板减少症的机制,为其在临床上的推广提供可靠的科学依据。

## 1 仪器与材料

**1.1 仪器** CKX31-A12PHP-OLIMPUS 倒置显微镜(日本 Olympus);SW-CJ-1FD 超净工作台(苏州净化设备厂);sysmexSF3000 血球分析仪(日本希森美康);SZ61-SET 解剖显微镜(日本 Olympus);MK3 型酶标仪(美国 Thermo);XS2-81 光学显微镜(上海光学仪器厂)。

**1.2 试药** 药物:龙花胶囊:[购置于陕西中医药大学附属医院制剂中心,将仙鹤草、大枣水提取液与花生衣乙醇提取液混合、浓缩、干燥、粉碎、制粒,装胶囊,0.35 g/粒(生药含量为 0.1675 g/粒)];环磷酰胺注射液(批号:20100303,200 mg/支,山西普德药业有限公司);维血宁颗粒(生产批号:Z32020407,8 g/袋,江苏建民制药有限公司);0.9%氯化钠注射液(250 mL/瓶,四川科伦药业股份有限公司)。小鼠血清 IL-1、M-CSF 定量检测试剂盒(ELISA)均购自武汉博士德生物工程有限公司。

**1.3 实验动物** 昆明雄性小鼠 100 只(6~8 周龄,体重 18~23 g,清洁级),由第四军医大实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(陕 2009-001)。实验环境:20~23℃,相对湿度 40%~50%。

**1.4 药物剂量** 本实验采用人与动物间按体表面积折算等效剂量的粗略折算法进行计算。龙花胶囊临床常用量为 4 粒/次,3 次/日。将 0.9%氯化钠注射液溶解的龙花胶囊按小、中、大剂量分别配成 42 mg·mL<sup>-1</sup>,84 mg·mL<sup>-1</sup>,168 mg·mL<sup>-1</sup> 的药液,分别给予 0.84 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,1.68 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,3.36 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 灌胃。维血宁药液 180 mg·mL<sup>-1</sup>,给药时按体重计算为 3.6 g·kg<sup>-1</sup>。

## 2 实验方法

**2.1 动物造模及分组** 随机抽取 10 只小鼠,为空白组,第 1 天腹腔注射生理盐水 0.4 mL/20 g,第 2、3、6、7 d 给腹腔注射 0.9%氯化钠注射液 0.06 mL/20 g。其余小鼠进行造模。造模方法:环磷酰胺首次剂量给予 200 mg·kg<sup>-1</sup>,按 0.4 mL/20 g 体

重计算,可用 0.9%氯化钠注射液配制成 10 mg·mL<sup>-1</sup> 的环磷酰胺药液给药;维持剂量 30 mg·kg<sup>-1</sup>,按 0.06 mL/20 g 体重计算<sup>[12]</sup>。给予首剂量一次,第 2、3、6、7 d 给予维持剂量,1 次/d,共 4 次,第 10 d 进行取血检查,将血小板下降至注射环磷酰胺前计数的 20%~30% 的小鼠纳入模型组,为造模成功<sup>[13-16]</sup>。造模成功率约 89%。分组方法:从模型小鼠中随机抽取 50 只,分为模型组、维血宁组、龙花胶囊小剂量组、中剂量组和大剂量组,每组各 10 只。

**2.2 给药方法** 空白组每日用 0.9%氯化钠注射液灌胃,维血宁组用 180 mg·mL<sup>-1</sup> 维血宁药液 0.4 mL 灌胃,每日一次,龙花胶囊小剂量组、中剂量组、大剂量组,分别以 42 mg·mL<sup>-1</sup>、84 mg·mL<sup>-1</sup>、168 mg·mL<sup>-1</sup> 浓度的龙花胶囊药液 0.4 mL 灌胃,各组每日用药一次,连续用药 14 d。

### 2.3 检测项目、指标及方法

**2.3.1 一般项目** 造模完成后,每天观察小鼠饮食、精神、活动、皮色和死亡等现象。

**2.3.2 检测 PLT 及 MPV** 实验前和造模结束后第 7 d、14 d,于小鼠尾静脉各取血 20 μL,加入 EDTA-NA 固体抗凝剂的试管,用血球分析仪检测小鼠血液中 PLT 及 MPV 数值。

**2.3.3 血清 IL-1、M-CSF 含量的测定** 造模结束后第 14 d,摘取眼球取血,约 1 mL 滴入离心管中。静置 1 h 左右,置 4℃冰箱过夜,次日取出样品离心 10 min,吸出血清,分装于 0.05~0.2 mL 离心管,贮于 -20℃冰箱冻存待测。血清 IL-1、M-CSF 含量用双抗体两步夹心酶联免疫吸附法测定。

**2.3.4 骨髓巨核细胞计数** 造模结束后第 14 d 处死小鼠分离股骨。用 2.5 mL 注射器吸取少量的 PBS 缓冲液,向骨髓腔内快速推入冲洗出骨髓细胞,定量涂片、风干,瑞氏姬姆沙染色、油镜下计数 1.0 mm×1.0 mm 范围内骨髓巨核细胞数,每只小鼠骨髓片制作 3 张,记录平均值。

**2.3.5 胸腺及脾脏指数** 处死小鼠前用电子天平称重,取出胸腺及脾脏,用天平称出其重量,计算胸腺和脾脏指数。

**2.4 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行统计

分析,所得到数值以均数 ± 标准差表示,各组之间比较用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  作为显著性差异的标准。

3 结果

空白组小鼠无死亡,模型组死亡 2 只,维血宁组死亡 1 只,龙花胶囊小剂量组无死亡,中剂量组死亡 1 只,大剂量组死亡 2 只。龙花胶囊各组、维血宁组在提升血小板计数、骨髓巨核细胞数方面均有一定的作用,不仅能够提高血液中 IL-1 及 M-CSF 含量,而且增加血小板平均体积和免疫脏器指数。龙花胶囊大剂量组在提升血小板数量方面起效时间比维血宁组短;龙花胶囊中剂量组、龙花胶

囊大剂量组较维血宁组、龙花胶囊小剂量组增加血小板平均体积方面有明显优势。在提高 IL-1、M-CSF 含量及增加骨髓巨核细胞数方面,龙花胶囊大剂量组与维血宁组相当。龙花胶囊小剂量组、龙花胶囊中剂量组无论是从改善小鼠一般情况、升高血小板计数及骨髓巨核细胞数、IL-1<sup>[17]</sup> 及 M-CSF 含量,还是在增加血小板平均体积<sup>[18-19]</sup> 及脏器指标方面,均没有龙花胶囊大剂量组效果稳定,考虑可能与剂量不足有关。

3.1 一般情况 见表 1。

3.2 各组小鼠外周血血小板计数的比较 见表 2。

3.3 各组小鼠血小板平均体积的比较 见表 3。

表 1 各组小鼠一般情况

组别	<i>n</i> (存活数)	饮食	精神	活动	毛色	体重	其他
空白组	10	良好	良好	灵活	光亮		未下降
模型组	8	差	差	减少	蓬乱无光	明显下降	腹部皮肤青紫
维血宁组	9	差	欠佳	减少	蓬乱无光	下降不明显	
龙花胶囊小剂量组 10	欠佳	欠佳	一般	欠光泽	下降不明显		
龙花胶囊中剂量组 9	一般	一般	一般	欠光泽	增加		
龙花胶囊大剂量组 8	增加	一般	增多	光亮	增加		

表 2 各组小鼠血小板计数情况( $\bar{x} \pm s, \times 10^9 \cdot L^{-1}$ )

组别	治疗第 7 d		治疗第 14 d	
	<i>n</i> (存活数)	PLT	<i>n</i> (存活数)	PLT
空白组	10	1206.08 ± 115.87	10	1203.90 ± 98.04
模型组	9	833.07 ± 29.59 <sup>#</sup>	8	871.61 ± 20.55 <sup>#</sup>
维血宁组	9	898.43 ± 6.73 <sup>#*</sup>	9	1227.53 ± 90.63 <sup>#*</sup>
龙花胶囊小剂量组	10	967.47 ± 10.81 <sup>#*▲</sup>	10	1210.15 ± 106.61 <sup>#*△</sup>
龙花胶囊中剂量组	9	892.79 ± 11.05 <sup>#*△</sup>	9	935.13 ± 56.45 <sup>#*▲</sup>
龙花胶囊大剂量组	9	873.33 ± 12.70 <sup>#*▲</sup>	8	887.60 ± 27.83 <sup>#*▲</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异;与维血宁组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异

表 3 各组小鼠 MPV 情况( $\bar{x} \pm s, fl$ )

组别	治疗第 7 d		治疗第 14 d	
	<i>n</i> (存活数)	MPV	<i>n</i> (存活数)	MPV
空白组	10	7.14 ± 0.07	10	6.93 ± 0.24
模型组	9	4.71 ± 0.12 <sup>*</sup>	8	5.02 ± 0.27 <sup>*</sup>
维血宁组	9	5.67 ± 0.27 <sup>△</sup>	9	6.09 ± 0.31 <sup>△</sup>
龙花胶囊小剂量组	10	6.97 ± 0.23 <sup>*△</sup>	10	6.99 ± 0.12 <sup>*△</sup>
龙花胶囊中剂量组	9	6.68 ± 0.35 <sup>*△</sup>	9	6.83 ± 0.11 <sup>*△</sup>
龙花胶囊大剂量组	9	5.75 ± 0.19 <sup>*△☆</sup>	8	6.11 ± 0.27 <sup>*△☆</sup>

注:与空白组比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异;与模型组比较<sup>△</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异;与维血宁组比较<sup>☆</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异

3.4 各组小鼠血清 M-CSF、IL-1 含量及骨髓巨核细胞计数的比较 见表 4。

3.5 各组小鼠脾脏、胸腺指数的比较 见表 5。

表 4 治疗第 14 d 血清 M-CSF、IL-1 含量及骨髓巨核细胞计数的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	<i>n</i> (存活数)	M-CSF( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	IL-1( $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	骨髓巨核细胞计数(个/ $\text{mm}^2$ )
空白组	10	257.31 $\pm$ 44.55	118.78 $\pm$ 1.17	30.70 $\pm$ 2.72
模型组	8	167.18 $\pm$ 45.10 <sup>*</sup>	68.54 $\pm$ 0.65 <sup>*</sup>	8.51 $\pm$ 1.55 <sup>*</sup>
维血宁组	9	250.15 $\pm$ 47.51 <sup>△</sup>	121.19 $\pm$ 0.99 <sup>△</sup>	31.89 $\pm$ 3.23 <sup>△</sup>
龙花胶囊小剂量组	10	259.35 $\pm$ 39.23 <sup>△</sup>	123.55 $\pm$ 0.64 <sup>△</sup>	30.61 $\pm$ 2.80 <sup>△</sup>
龙花胶囊中剂量组	9	209.22 $\pm$ 34.29 <sup>*△☆</sup>	89.51 $\pm$ 0.85 <sup>*△☆</sup>	17.31 $\pm$ 1.34 <sup>*△☆</sup>
龙花胶囊大剂量组	8	192.59 $\pm$ 34.46 <sup>*△☆</sup>	75.87 $\pm$ 0.41 <sup>*△☆</sup>	11.66 $\pm$ 1.91 <sup>*△☆</sup>

注:与空白组比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异;与模型组比较<sup>△</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异;与维血宁组比较<sup>☆</sup> $P < 0.01$ ,有显著性差异

表 5 治疗第 14 d 各组小鼠脾脏、胸腺指数( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i> (存活数)	脾脏指数( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )	胸腺指数( $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ )
空白组	10	8.69 $\pm$ 0.50	3.31 $\pm$ 0.26
模型组	8	4.76 $\pm$ 0.26 <sup>#</sup>	1.24 $\pm$ 0.08 <sup>#</sup>
维血宁组	9	5.31 $\pm$ 0.1627 <sup>#*</sup>	1.52 $\pm$ 0.13 <sup>#*</sup>
龙花胶囊小剂量组	10	6.25 $\pm$ 0.17 <sup>#*▲</sup>	2.00 $\pm$ 0.09 <sup>#*▲</sup>
龙花胶囊中剂量组	9	5.35 $\pm$ 0.11 <sup>#*△</sup>	1.51 $\pm$ 0.07 <sup>#*△</sup>
龙花胶囊大剂量组	8	5.06 $\pm$ 0.11 <sup>#*▲</sup>	1.43 $\pm$ 0.04 <sup>#*▲</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异;与维血宁组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ ;有统计学差异

3.6 各组小鼠骨髓片 见图 1。

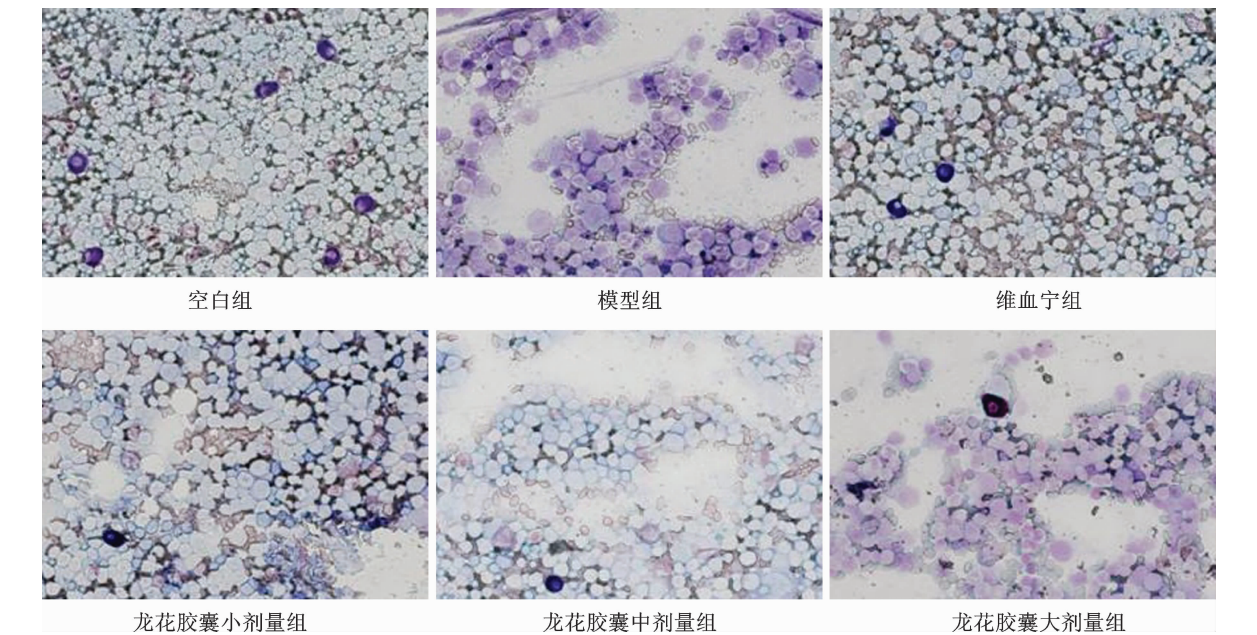


图 1 各组小鼠骨髓图片(×400)

#### 4 讨论

龙花胶囊、维血宁在提升血小板计数、骨髓巨核细胞数方面均有一定的作用,不仅能够提高血液中 IL-1 及 M-CSF 含量,而且增加血小板平均体积和免疫脏器指数,但是本研究发现二者在改善机体的一般情况、提高造血和免疫功能方面仍存在着一定的差异。龙花胶囊大剂量组在提升血小板数量方面起效时间比维血宁组短,意味着见效快;龙花胶囊中剂量组、龙花胶囊大剂量组较维血宁组、龙花胶囊小剂量组增加血小板平均体积方面有明显优势,说明达到一定浓度后龙花胶囊药液不但使血小板数量得到恢复,而且血小板活性也在一定程度上得到增强,提高了血小板聚集和粘附能力防止机体发生出血倾向,骨髓造血功能得到恢复。在提高血清 IL-1、M-CSF 含量及增加骨髓巨核细胞数方面,龙花胶囊大剂量组与维血宁组相当,进一步证实了龙花胶囊通过刺激某些造血前体细胞及造血因子的增值,从而刺激机体加速生成血小板的目的,使化疗导致的骨髓抑制得到恢复,逐步改善造血环境。本实验发现,龙花胶囊小剂量组、龙花胶囊中剂量组无论是从改善小鼠一般情况、升高血小板计数及骨髓巨核细胞数、提高血清 IL-1<sup>[17]</sup> 及 M-CSF 含量,还是在增加血小板平均体积<sup>[18-19]</sup> 及脏器指标方面,均没有龙花胶囊大剂量组效果稳定,考虑可能与剂量不足有关。另外有研究表明,龙花胶囊可以提高患者血中促血小板生成素水平以及血小板计数水平<sup>[20]</sup>,且疗效不输于如注射重组人血小板生成素等药物治疗<sup>[21]</sup>,从另一个侧面也验证本实验研究的结果。

肿瘤化疗所致血小板减少症(CIT)是指肿瘤化疗药物对骨髓产生抑制作用,导致外周血血小板计数低于正常值,是化疗过程中的常见不良反应,可导致化疗时间的延迟或限制剂量的使用,增加患者的出血风险,危及患者生命<sup>[22-23]</sup>。龙花胶囊不但能改善化疗诱导血小板减少症小鼠的一般情况提高血小板含量;而且增强了血小板聚集和粘附能力<sup>[24]</sup>;提高了血清 IL-1 及 M-CSF 含量,且二者存在正相关性。龙花胶囊可以促进造血细胞增值、分化和存活<sup>[25]</sup>,从而参与造血功能的恢复。

龙花胶囊可以使化疗引起的血小板减少症小鼠的胸腺、脾脏指数升高,从一个方面提示其具有免疫调节作用,这可能与刺激髓某些外造血功能有关。根据本实验结果及既往相关实验研究<sup>[26]</sup>,龙花胶囊不但可以治疗化疗引起的血小板减少症,而且为其应用到其他血小板减少性疾病中提供了实验支持。

#### 参考文献

- [1] 杨朝晖,王兴元. 都是血小板减少症惹的祸[N]. 科技日报,2008-09-05(06).
- [2] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专业委员会,马军. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(9): 714-720.
- [3] 李君,杨杰. 仙鹤草主要化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2020,39(4): 54-60.
- [4] 王琴,葛云,徐东,等. 加味花生衣干预治疗吉西他滨联合顺铂方案引起血小板降低的效果及费用调查分析[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(1): 108-111.
- [5] 高雅婷,张永军. 基于 Caspase 途径探讨花生红衣对化疗后血小板减少症小鼠的影响[J]. 新中医,2020,52(19): 1-3.
- [6] 叶需智. 中药治疗化疗相关性血小板减少的体会[J]. 中国当代医药,2014,21(30): 99-102.
- [7] 葛云,王琴,徐东,等. 加味花生衣防治肿瘤化疗相关性血小板减少症的效果[J]. 中国当代医药,2018,25(2): 126-128.
- [8] 许宏伟,吴爱玲,谢春荣. 花生衣水煎剂联合 rhIL-11 治疗 TP 方案化疗所致血小板减少症的临床研究[J]. 中外医学研究,2020,18(19): 38-40.
- [9] 刘宝军,王春晓,汪超,等. 花生红衣药理活性与影响血小板生成有关的研究进展[J]. 中国当代医药,2019,26(21): 24-26.
- [10] 刘玟君,阙祖亮,李金洲,等. 当归藤补血有效部位的筛选及其补血机制研究[J]. 中国药房,2020,31(3): 293-297.
- [11] 郑文慧. 恶性肿瘤患者化疗前后血小板和血小板平均体积的变化及意义分析[J]. 中外医疗,2020,39(32): 15-17.
- [12] 赵锐,张波,王光建,等. 环磷酰胺、卡铂、表阿霉素、吉西他滨致小鼠血小板及白细胞等降低模型复制方法的探索[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(3): 43-46.

- [13] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 上海:上海科学技术出版社 1994;206-209.
- [14] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003.
- [15] 张波,曹瑞,刘泽峰,等. 环磷酰胺、紫杉醇致小鼠血小板、白细胞减少模型的复制研究[J]. 现代中医药, 2011,31(3):56-57.
- [16] 聂红,李孔燕,张晓琦,等. 环磷酰胺诱导小鼠血小板减少症模型的建立[J]. 动物学研究,2009,30(6): 645-652.
- [17] 付艳华,高天霖,陈宁宁,等. 过敏性紫癜患儿白细胞介素-1 $\beta$ 与血小板计数的相关性研究[J]. 吉林医学, 2017,38(8):1443-1445.
- [18] 曹亮,刘建华,冯平,等. 黄芪多糖通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路抑制 COPD 大鼠炎性反应诱导的平均血小板体积降低[J]. 疑难病杂志,2020,19(7):723-729.
- [19] 姜庆红,王飞. 血小板常温保存对血小板计数、平均体积及分布宽度的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017,17(42):167,171.
- [20] 刘梅,高晓艳,田小清,等. 小剂量利妥昔单抗联合龙花胶囊对成人血小板减少症患者促血小板生成素及肾功能水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(3):526-528,506.
- [21] 孙少勤. 重组人血小板生成素治疗血液肿瘤化疗所致血小板减少症疗效[J]. 临床输血与检验,2018,20(6):632-635.
- [22] Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia [J]. Journal of Clinical Oncology,2019,37(31):2892-2898.
- [23] 王杰,熊绍权,陈宇,等. 参附注射液对恶性肿瘤化疗患者血小板的影响[J]. 现代中医药,2015,35(1): 15-18.
- [24] 陈亮,刘勇,刘强,等. 膀胱癌患者化疗对血小板体积、凝血指标的影响[J]. 血栓与止血学,2019,25(4): 568-571.
- [25] 冯立志,何伟平,詹少锋,等. 健脾补血方改善环磷酰胺诱导的小鼠骨髓及免疫抑制的机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(8):904-909.
- [26] 张亚密,王希胜,杨晓航,等. 龙花胶囊干预环磷酰胺致 SD 大鼠血小板减少症的实验研究[J]. 河北中医, 2011,33(12):1865-1867.

(修回日期:2022-11-18 编辑:崔春利)