

中药及其有效成分调节免疫和造血微环境治疗再生障碍性贫血机制的研究进展

郭明鑫¹, 房文通², 胡志强¹, 闵琳¹

¹江苏大学附属宜兴医院, 宜兴 214200; ²江苏省人民医院, 南京 210000

摘要: 再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 的发病尚不完全清楚。T 细胞免疫异常激活是 AA 的主要发病机制。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是一种特殊的抗原呈递细胞, 在造血微环境中对 T 细胞免疫网络起着重要的调节作用。当 DC 的抗原呈递功能出现异常会影响 T 细胞的免疫功能, 导致造血细胞被破坏, 最终导致骨髓衰竭。中医药在治疗 AA 方面取得了显著的成效, 为临床治疗 AA 提供了有益的思路和方法。许多中药及其有效成分具有良好的抗炎和免疫调节活性, 其结构和靶点范围广、活性强、副作用小, 可以避免化学药物的不良反应。从天然产物中寻找和开发免疫调节药物越来越受到人们的重视。因此, 本文总结造血微环境与 DC 介导的 T 细胞免疫紊乱引起造血干细胞损伤机制, 并总结中药及其活性成分对 AA 免疫调控的研究进展。

关键词: 再生障碍性贫血; 树突状细胞; T 细胞; 造血微环境; 免疫; 中药

中图分类号: R96

文献标志码: A

Progress of the mechanisms of traditional Chinese medicine and its main components in treating aplastic anemia by regulating immunity and hematopoietic microenvironment

GUO Ming-xin¹, FANG Wen-tong², HU Zhi-qiang¹, MIN Lin¹

¹The Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Yixing 214200, Jiangsu China;

²Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing 210000, China

Abstract: The pathogenesis of aplastic anemia (AA) is not completely clear. AA is primarily caused by abnormal T cell immune activation. Dendritic cell (DC) are specialized antigen-presenting cells that play a crucial role in managing the balance of the T cell immunological network in the microenvironment. When the antigen presentation function of DC is aberrant, it will impact the immunological function of T cell, cause the loss of hematopoietic cells, and finally lead to bone marrow failure. Traditional Chinese medicine has achieved remarkable results in the treatment of AA, which provides useful ideas and methods for the clinical treatment of AA. Many Chinese traditional medicines and their active ingredients have good anti-inflammatory and immunomodulatory activities and have the advantages of diverse structures and activities, wide targets, and small side effects, which can avoid the adverse reactions of chemical drugs at present. As a result, researchers are

increasingly interested in discovering and developing immunomodulatory medicines derived from natural components. Therefore, this paper summarizes the mechanism of hematopoietic stem cell injury caused by T cell immune disorder mediated by hematopoietic microenvironment and DC and summarizes the research progress of AA immune regulation by traditional Chinese medicine and its active components.

Key words: aplastic anemia; dendritic cell; T cell; hematopoietic microenvironment; immune; traditional Chinese medicine

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA), 简称再障, 是由多种原因引起的骨髓造血功能衰竭综合征^[1]。AA 可以是遗传性的, 也可以是后天性的, 无论何种病因, 贫血、出血和感染都很常见^[2]。AA 的发病机制非常复杂, 可能涉及免疫调节异常、骨髓微环境异常、遗传因素、染色体异常等多种因素^[3]。在接受免疫抑制疗法 (immunosuppressant therapy, IST) 治疗的 AA 患者中观察到的总有效率约为 70%~80%, 这表明在大多数情况下, 诱导骨髓造血障碍的主要机制确实是自身免疫^[4]。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 在免疫系统中起着关键作用。DC 通过呈递抗原给 T 细胞, 激活并促使它们增殖和分化为效应性 T 细胞^[5]。另外, DC 能够释放多种信号分子, 能够进一步调节 T 细胞的免疫功能。当 DC 的抗原呈递功能出现异常会影响 T 细胞的免疫功能, 进而影响骨髓的造血功能^[6]。造血微环境 (hematopoietic microenvironment, HM) 是指骨髓内细胞和细胞外基质的复杂相互作用网络。HM 提供了局部且相对稳定的环境, 通过分泌细胞因子为造血干细胞 (hemopoietic stem cell, HSC) 提供生存、自我更新的环境以及增殖、分化所需的信号^[7]。当 HM 受到损伤或出现异常时, 可能导致 HSC 的增殖和分化受阻。此外, 环境中的毒性物质或病理因素也可能直接损伤 HSC^[8]。因此, 维持正常的 HM 对于维持健康的造血系统功能至关重要。

中医的各种有益作用与现代药理学概念相符合, 如抗炎和免疫调节, 可以根据身体的不同免疫状态发挥双向调节作用^[4]。中药及其活性成分因其抗炎和免疫调节活性以及在治疗自身免疫性疾病中的应用而被广泛研究^[9]。在传统医学中并无“再生障碍性贫血”记载, 根据临床症状可将其归属于“虚劳”“血虚”等范畴^[10]。中医药的整体理念和辨证治疗在治疗 AA 发挥着重要作用^[11]。因此, 在从天然产物中寻找靶点清晰、疗效确切以及副作用低的新免疫调节药物已成为学者们的研究方向。因此, 本文旨在探讨微环境中免疫网络失衡与 AA 发生的相关性; 总结中药及活性成分在调控免疫网络紊乱, 改善造血微环境, 恢复骨髓造血功能机制的研究进展, 为 AA 的治疗靶点和药物研究提供理论依据。

1 T 细胞免疫和造血微环境对骨髓造血的影响

1.1 树突状细胞异常激活促进 T 细胞亚群失衡

抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 是一类免疫细胞, 主要功能是将外源抗原或自身异常抗原捕获、加工并呈递给 T 细胞, 以刺激免疫反应的产生^[12]。近年来, APCs 作为 T 细胞免疫反应的启动者和调节者在 AA 发病机制中的作用不断被发现和重视^[13]。DC 是在先天免疫和免疫系统发现的最强大的 APCs, 在维持细胞耐受性和促进对病原体的免疫反应中起着至关重要的作用^[12]。在正常生理条件下, 体内大多数 DC 处于未成熟状态, 表达低水平的共刺激分子 (CD86) 和主要组织相容性复合体类似分子 (major histocompatibility complex, MHC-n)。在病原体和促炎因子的刺激下, 未成熟的 DC 会逐渐转化为成熟, 可以提供三种 T 细胞激活信号, 即 MHC 抗原肽复合物和共刺激信号分子和细胞因子^[14]。研究发现, AA 患者外周血中骨髓 DC 与淋巴 DC 的比例增加, 活化的 DC 的比例增加; 因 CD86 在 DC 表面的表达显著增加, 表明其处于超免疫功能和增强抗原呈递的状态。DC 活化后分泌大量细胞因子, 促进 Th0 向 Th1 极化, 导致 Th1/Th2 失衡^[15]。

1.2 T 细胞亚群紊乱对造血干细胞的损伤

T 细胞是从胸腺淋巴细胞干细胞分化而来, 其分类和功能较为复杂。根据其表型和功能特点, 主要可分为介导细胞和体液免疫的辅助性 T 细胞 (helper T cells, Th)、具有免疫杀伤作用的细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 和具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)^[16]。现代研究表明, 如果某些因素引起 T 细胞亚群及其功能的改变, 导致其分泌的细胞因子失调, 则会产生大量负性造血调节因子, 从而引起 HSC 损伤和凋亡^[17]。T 细胞产生的两种负调控因子, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 可渗入骨髓腔, 在抑制骨髓造血功能方面发挥作用^[18]。活化诱导细胞死亡是 T 细胞凋亡的一种特殊形式, 主要通过死亡受体 (Fas/FasL) 途径调节免疫应答过程中淋巴细胞数量。研究表明, AA 患者骨髓和外周血中 IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高, 促进骨髓 CD34+ 细胞表面 Fas 抗原的表达, 进而通过 Fas/FasL 系统介导 HSC 凋亡^[19]。IFN- γ 可通过酪氨酸激酶/信号传导与转录因子 (janus kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT) 通路激活干扰素调节因子 1 (interferon regulatory factor 1, IRF1), 干扰细胞内基因转录、蛋白质合成和阻滞细胞周期。IRF-1 可以刺激诱导型一氧化氮合酶基因和蛋白的表达, 增加细胞内 NO 的释放^[20]。

在持续免疫应答的形成过程中, 相关细胞因子的多态性分布也具有一定的优势, 包括 TNF- α 308 位点启动子核苷酸多态性的分布、编码干扰素基因不同变量的纯合子二核苷酸重复序列和 IL-6 基因多态性等^[21]。穿孔素蛋白 PRF1 基因突变在 CTL 中的表达可抑制 HSC 集落的形成, 损伤造血功能^[22]。核苷酸序列变异和基因调控功能障碍为 T 细胞异常活化和骨

髓造血功能受损提供了遗传基础。特异性 CD8+CD28 细胞在外周血中增殖，诱导自体骨髓细胞凋亡，抑制骨髓微环境和外周血的 Treg 和 CTL，并显著减少自身免疫调节性 T 细胞的数量^[23]。CD34+细胞是免疫攻击的主要目标。在造血再生障碍过程中，CD34+细胞显著减少，导致骨髓造血功能受损，诱导剩余功能细胞凋亡，形成恶性循环，进一步加剧骨髓造血功能损伤^[24]。

体外实验发现，从再生骨髓中去除淋巴细胞可以显著增加组织培养中造血细胞集落的数量，提示淋巴细胞可以抑制正常骨髓的造血功能^[25]。AA 患者的外周血和骨髓中发现 Th17 细胞数量增加，疾病严重程度与 Th17 细胞和 IFN- γ 的含量呈正相关，与 Treg 含量呈负相关^[26]。此外，在共培养实验中，来自 AA 患者的骨髓淋巴细胞显示出对来自健康供者的造血细胞的有效抑制^[27]。向 AA 患者骨髓细胞中添加 IFN- γ 拮抗剂可显著增加造血集落的数量，而同样的处理不影响健康骨髓细胞的培养^[28]。从机制上讲，IFN- γ 与受体结合，调节 STAT 信号通路影响干细胞增殖^[29]。骨髓中 T 细胞的激活或 IFN- γ 的产生不会因巨噬细胞耗尽或信号终止而受损。巨噬细胞的清除可以干预血小板减少，增加骨髓巨核细胞的产生，增加移植的 HSC 的血小板再生能力^[30]。

1.3 造血微环境对骨髓造血功能的影响

骨髓的造血过程需要一个适宜的环境，也就是 HSC 生存的“土壤”。它是由多种细胞、细胞因子和细胞外基质等多种成分构成的局部微环境，为 HSC 的生存、静止、自我更新和分化提供适宜的场所^[7]。HM 中的黏附分子是一种介导细胞与细胞外基质之间黏附的糖蛋白，其在造血细胞活化、迁移、定位、免疫应答和转移等方面发挥着重要作用^[31]。纤连蛋白是细胞外基质的主要成分，介导造血祖细胞的粘附，促进 DNA 合成，传递特定信息，从而影响细胞周期过程，最终促进细胞增殖^[32]。间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）作为造血微环境的重要组成部分，可以分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等，并分泌大量细胞因子和生长因子，从而影响造血功能^[33]。有研究报道，来源于 AA 患者的 MSC 对 HSC 的支持作用较弱。与健康患者相比，AA 患者的 MSC 表现出形态异常，增殖和克隆能力下降，细胞凋亡增加，并倾向于脂肪分化。转录组测序结果发现，AA 患者和健康患者中参与细胞增殖、细胞分裂、脂肪形成和免疫应答的基因表达发生了显著变化^[34]。用免疫组化染色比较骨髓微血管密度（microvessel density, MVD），AA 患者的 MVD 明显低于非重度 AA 患者和健康对照组。进一步研究证实，新诊断的 AA 患者血清中内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）水平降低。在胚胎阶段，内皮细胞被 VEGF/ Notch 通路激活形成 HSC；该通路的激活促进了 AA 患者 MSC 的增殖和成脂分化，并抑制细胞凋亡^[35]。

2 中药及活性成分调节免疫和造血微环境恢复骨髓造血功能

2.1 中药及活性成分对树突状细胞的影响

姜黄素通过参与 STAT 磷酸化,减少 DC 产生促炎细胞因子,如 IL-12、IL-23^[36]。此外,不同于 DC 的免疫激活功能,耐受性 DC 具有抗炎和免疫调节活性,可抑制 T 细胞和细胞因子驱动的免疫反应。姜黄素促进了耐受性 DC 对某些抗原的产生,抑制免疫反应。姜黄素通过减少 DC 上共刺激因子和粘附分子的表达,抑制其抗原呈递和细胞迁移功能来介导这种作用^[37]。由蛋白质、脂质和核酸的非酶糖基化产生的晚期糖基化终产物的积累导致 DC 的激活。白藜芦醇干扰 AGE 受体,从而改变 DC 表面成熟标记物的表达以及产生的促炎细胞因子,这可能与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 和核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 途经有关^[38]。在一项使用人单核细胞来源的 DC 的研究中,表明雷公藤甲素抑制 DC 的成熟和迁移^[39]。

2.2 中药及活性成分对 T 细胞亚群的影响

在国内外,中药及其活性成分治疗 AA 已得到广泛研究。白藜芦醇 (resveratrol, RES) 通过靶向 T 细胞,改变其分化,抑制促炎细胞因子和其他炎症介质的释放来有效控制炎症^[40]。RES 激活乙酰化酶 sirtuin-1,抑制 p65/relA 蛋白的乙酰化,进而抑制 NF- κ B 的活性,导致炎症介质产生减少。类似地,RES 可以调节烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的水平来靶向 sirtuin-1 的激动剂腺苷酸活化蛋白激酶^[41]。Th17 细胞是 RES 靶向的一个重要的 T 细胞亚群,RES 可引起 STAT-3 的脱乙酰化并抑制其向细胞核迁移,从而破坏类视黄醇孤儿受体 γ t (retinoid orphan receptor γ t, ROR γ t) 的激活和 IL-17 的产生,进而导致 Th17 细胞与 Treg 之间的平衡改变;ROR γ t 对 Th1 分化也有抑制作用,因此 RES 也会改变 Th1/Th2 的平衡^[42]。RES 的另一种作用模式涉及调节配体诱导的芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 的激活而抑制 Th17 细胞的活性^[41]。人参皂苷广泛用于治疗全血细胞减少症。研究表明,人参皂苷通过下调 T-bet 和上调 GATA 结合蛋白 3 的表达来纠正 T 细胞亚群失衡^[43]。槲皮素和淫羊藿苷药物浓度达到 100 mg/L 时,可显著抑制脂多糖诱导的巨噬细胞内 TNF- α 和 IL-6 的表达来调节免疫功能^[44]。

姜黄素可以抑制活化的小鼠和人 T 细胞的增殖和 IL-2 的产生,并通过 hKv1.3 通道抑制记忆 T 细胞增殖和细胞因子产生等多种途径介导其抗炎作用^[45]。姜黄素通过增强内质网应激反应和改变线粒体功能通路,导致活化的 T 细胞凋亡。此外,其免疫调节作用可归因于促炎 Th1 细胞转向抗炎 Th2 细胞,抑制促炎 Th17 细胞,上调免疫抑制性 Treg 细胞的产生和活性^[46]。同时,姜黄素减少了树突状细胞中 IL-6 和 IL-23 的产生,并抑制了 T 细胞中 ROR γ δ

的表达和 IL-17 的产生，导致 Th17 细胞分化减少^[47]。姜黄素改变树突状细胞中代谢型谷氨酸受体的表达，也可能影响 Th17 细胞的分化。乳香酸已被证明对几种慢性炎症或免疫性疾病有益^[48]。乳香酸以多种方式影响免疫系统，如抑制促炎细胞因子释放，增加巨噬细胞的吞噬作用，改变抗体产生和抑制经典补体途径等。表没食子儿茶素没食子酸酯通过降低 CD80 和 CD86 介导的共刺激功能来抑制抗原呈递细胞的活性^[49]。作用包括减少 CD4+T 细胞的激活和增殖，增加 Treg 细胞数量；抑制促炎细胞因子的产生和抑制 Th1 和 Th17 细胞的产生^[38]。黄芪作为一种增强免疫的生物调节剂，通过增加 CD4/CD8 比例来促进造血并减少负调控因子水平，如 IL-2 和 TNF- α ^[50]。

薯蓣皂苷可促进 AA 模型小鼠造血功能恢复，其机制通过调节 Notch/RBPJ/FOXP3/ROR γ t 通路来恢复 Th17/Treg 比例平衡^[51]。人参二醇显著改善 AA 小鼠外周血象，调节 Th1/Th2/Treg 比例失衡，降低血清 Th1 细胞因子含量，具有促进造血和调节免疫的功效^[52]。三七总皂苷可显著增加 AA 小鼠造血祖细胞的数量，调节 Th1/Th17 细胞比例，下调 T-bet 蛋白表达^[53]。木犀草素通过 NF- κ B 信号通路来抑制 AA 模型小鼠体内 IL-2，IFN- γ 的 mRNA 表达，抑制 T 细胞的增殖和活化，从而发挥免疫抑制作用^[54]。卷柏黄酮可通过作用于细胞内 MAPK 激酶，刺激胸腺生长，显著调节去卵巢大鼠的免疫功能^[55]。通过研究灵芝提取物和灵芝生物碱对小鼠的免疫作用，发现治疗后模型小鼠血液中 IFN- γ 水平较空白组有明显提高，且 IFN- γ 浓度升高水平与生物碱浓度呈正相关^[56]。雷公藤甲素通过作用于 T 细胞、B 细胞和 DC 介导其免疫抑制作用^[39]。图 1 总结中药及活性成分对 T 细胞免疫紊乱的改善作用。

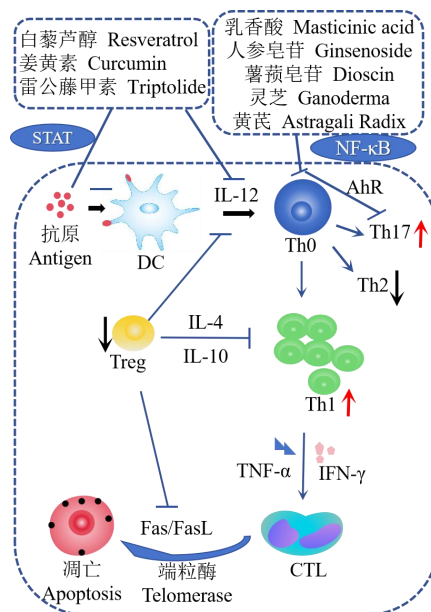


图 1 中药及活性成分对 T 细胞免疫紊乱的改善作用

Fig.1 Amelioration effect of Chinese herbs and active ingredients on T lymphocyte immune disorder

2.3 中药及活性成分对造血微环境的影响

人参皂苷 Rg₁ 是人参中富含的三萜皂苷，是其主要活性成分。有证据表明，Rg₁ 显著促进 MSC 增殖，以剂量依赖的方式延缓 MSC 衰老，恢复造血因子水平，提高 HSC 的增殖能力^[57]。此外，Rg₁ 亦通过抑制炎症反应和氧化损伤间接作用于 MSC，促进骨髓基质细胞的增殖^[58]。Rg₁ 还能降低 MSC 中 P53 和 P16 的表达，缓解造血微环境的老化，维持造血细胞的正常增殖^[57]。人参、熟地黄和丹参等通过增加 AA 患者骨髓基质细胞中粘附分子的表达，促进 HSC 的归巢和分化，从而促进骨髓造血功能的恢复^[59]。熟地黄多糖单用或联合环孢素 A 均能减轻 AA 小鼠骨髓脂肪化，从而改善骨髓微环境，机制与抑制 HIF-1 α /NF- κ B 通路的激活有关^[60]。

当归补血汤可明显改善 AA 模型小鼠骨髓病理损伤，使血窦数量增加，脂肪组织减少，调节骨髓微环境^[61]。当归补血汤通过经典的局灶性黏附通路增加 MSC 的数量，上调整合素的表达，增加细胞质黏着斑激酶的表达和磷酸化，调节局灶黏附蛋白的活性，募集细胞骨架和肌动蛋白。这些作用增加了 MSC 的数量，促进了它们的粘附和迁移，表明 MSC 是当归补血汤的靶细胞之一^[62]。临床研究表明，与对照组相比，AA 患者骨髓中单核细胞 VLA-6/CD49F 的表达明显降低。而补髓生血颗粒组表达明显升高，外周血清中层粘蛋白的表达恢复到正常水平，提高 HSC 的迁移和归巢能力。补髓生血颗粒还能恢复 AA 患者中异常升高的纤连蛋白水平，增强骨髓造血细胞和基质细胞的黏附，使骨髓造血功能恢复。此外，补髓生血颗粒对肾阳虚患者的治疗效果优于肾阴虚患者^[63]。图 2 总结中药及活性成分对造血微环境的改善作用。

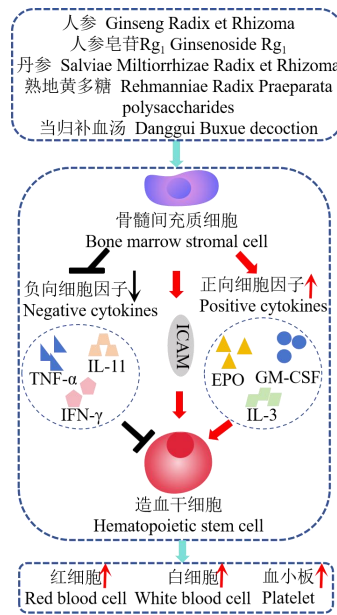


图 2 中药及活性成分对造血微环境的改善作用

Fig. 2 Improvement of hematopoietic microenvironment by traditional Chinese medicine and active ingredients

3 总结与展望

再生障碍性贫血的发病机制研究一直是一个具有挑战性的课题。随着研究的深入，这类疾病逐渐分化。T 细胞网络失衡介导的细胞免疫异常主要发生在 AA。目前对 AA 发病机制的研究已延伸到 DC 的活化，但 DC 的病因触发因素尚不清楚。一些 AA 病例在病毒感染或接种疫苗后发展或复发，这导致许多学者认为抗原刺激可能是 DC 激活和产生免疫反应的原因^[64]。研究发现，在 AA 患者的 Th1 细胞和效应记忆细胞中观察到寡克隆特征，支持抗原驱动的 T 细胞激活机制^[15]。DC 是最重要的抗原呈递细胞，其生物学功能是在各种免疫反应中摄取、加工和呈递抗原。研究发现，未经治疗的 AA 患者的 DC 吞噬指数明显高于对照组，且 IST 能够成功抑制，说明未经治疗的 AA 患者的 DC 具有更高的抗原摄取能力，证实了 AA 发病机制由抗原刺激引起的假说^[65]。未经治疗的 AA 组 Th1 细胞因子 IL-2、TNF- α 显著升高。DC 刺激 CD4+T 细胞向 Th1 和 Th2 方向分化，但 Th1 方向的极化更为显著，导致 Th1/Th2 的比值改变。DC 的吞噬能力与 IL-2 和 IL-4 的浓度有良好的相关性，这表明 DC 吞噬能力的增强推动了 Th0 的分化，并促进了 Th1 的反应。DC 的吞噬能力也与 CD4+/CD8+ 比值相关，说明 DC 吞噬能力增强与 CD8+T 细胞活化有关^[66]。

AA 患者造血微环境中自身抗原介导的异常 T 细胞免疫反应导致与 T 细胞亚群失衡相关的异常基因表达，最终改变微环境的稳态。活化的 T 细胞受到细胞因子分泌等免疫攻击，导致造血干/祖细胞分裂受到抑制，通过 Fas 信号通路诱导其凋亡，对骨髓正常造血功能造成严重损害^[19]。微环境和有缺陷的造血窦之间的串扰可能是 AA 患者常见的造血中断和造血

再生延迟的重要原因^[60]。此外，微环境变化在 AA 的发病、进展和治疗反应中的重要性有待进一步研究。

中药及其活性成分因其抗炎和免疫调节活性以及在自身免疫性疾病治疗中的应用而受到广泛研究。中药可通过改善骨髓造血微环境、调节免疫、促进 HSC 增殖和分化来治疗 AA^[67]。中药可作为西药治疗 AA 的有效补充，有效地减少了西药的毒副作用，提高了治疗效率和患者的总体生存率。细胞学、蛋白质组学和代谢组学的发展有助于更全面地了解中药治疗 AA 的潜在机制和开发新的治疗策略。中药及其活性成分最初可作为常规药物的辅助，然后再考虑作为某些药物和疾病的替代品。这些决定可能因不同人群在使用中药进行治疗方面的经验而有所不同。然而，天然产物为开发治疗免疫疾病的新药提供了巨大的机会。综上所述，本文综述了造血微环境和 DC 介导的 T 细胞免疫紊乱导致造血干细胞损伤的机制，总结了中药及其有效成分对 AA 免疫调节和微环境改善的研究进展，为深入了解 AA 发病机制，探索药物研究提供一定的理论依据。

参考文献

- 1 Qin SS, et al. Mendelian randomization of circulating proteome identifies IFN- γ as a druggable target in aplastic anemia[J]. *Ann Hematol*, 2024. DOI: 10.1007/s00277-024-05746-4.
- 2 Gonzaga VF, et al. Mesenchymal stem cell benefits observed in bone marrow failure and acquired aplastic anemia[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017:8076529.
- 3 Onishi Y. Aplastic anemia: history and recent developments in diagnosis and treatment[J]. *Int J Hematol*, 2024, 119:217-219.
- 4 Ye L, et al. Current insights into the treatments of severe aplastic anemia in China[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112:292-299.
- 5 Wang X, et al. Ultrasound improved immune adjuvant delivery to induce DC maturation and T cell activation[J]. *J Control Release*, 2022, 349:18-31.
- 6 Barnowski C, et al. Efficient induction of cytotoxic t cells by viral vector vaccination requires sting-dependent DC functions[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1458.
- 7 Liu XR, et al. The impact of gut microbial signals on hematopoietic stem cells and the bone marrow microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1338178.
- 8 Kandarakov O, et al. Bone marrow niches of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Int J Mol Sci*. 2022, 23:4462.
- 9 Chen SY, et al. Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325:117838.
- 10 Sun YY, et al. Research progress on pathogenesis and genetic abnormalities of acquired aplastic anemia[J]. *Chin J Intern Med(中华内科杂志)*, 2019, 58:401-404.
- 11 Zheng BR, et al. Treatment of severe aplastic anemia by immunosuppressor anti-lymphocyte globulin/antithymus globulin as the chief medicine in combination with Chinese drugs[J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15:145-148.
- 12 Kiessling A, et al. Generation of tumor-specific cytotoxic T cells from blood via *in vitro* expansion using autologous dendritic cells pulsed with neoantigen-coupled microbeads[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:866763.

- 13 Gao M, et al. Advances in understanding the role of dendritic cells in aplastic anaemia[J]. *Scand J Immunol*, 2023, 97: e13265.
- 14 Kandasamy K, et al. Maternal dendritic cells influence fetal allograft response following murine in-utero hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 136.
- 15 Ren J, et al. Elevated expression of CX3C chemokine receptor 1 mediates recruitment of T cells into bone marrow of patients with acquired aplastic anaemia[J]. *J Intern Med*, 2014, 276: 512-524.
- 16 Maruyama S. The functional assessment of T cells[J]. *Methods Mol Biol*, 2024, 2766: 207-232.
- 17 Wang S, et al. Deep learning-based predictive classification of functional subpopulations of hematopoietic stem cells and multipotent progenitors[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15: 74.
- 18 Qin YH, et al. The regulatory role of IFN- γ on the proliferation and differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2017, 3: 705-712.
- 19 Choi YJ, et al. D-Cyclins repress apoptosis in hematopoietic cells by controlling death receptor Fas and its ligand FasL[J]. *Dev Cell*, 2014, 30: 255-267.
- 20 Liu M, et al. PERK reprograms hematopoietic progenitor cells to direct tumor-promoting myelopoiesis in the spleen[J]. *J Exp Med*, 2022, 219: e20211498.
- 21 DENG S, et al. The relationship between interferon-gamma (INF- γ) single nucleotide polymorphism +874(T/A) and occurrence risk of aplastic anemia: a meta-analysis[J]. *Hematology*, 2020, 25: 85-90.
- 22 Kong LH, et al. Association of natural killer cell and receptors in peripheral blood of patients with aplastic anemia[J]. *Chin J Lab Diag (中国实验诊断学)*, 2023, 27: 169-172.
- 23 Vilar ML, et al. The role of the SLAM-SAP signaling pathway in the modulation of CD4+T cell responses[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44: 276-282.
- 24 Remberger M, et al. The CD34+ cell dose matters in hematopoietic stem cell transplantation with peripheral blood stem cells from sibling donors[J]. *Clin Hematol Int*, 2020, 2: 74-81.
- 25 Dufour C, et al. Homozygosity for (12) CA repeats in the first intron of the human IFN-gamma gene is significantly associated with the risk of aplastic anaemia in Caucasian population[J]. *Br J Haematol*, 2004, 126: 682-685.
- 26 Luzzatto L, et al. Advances in understanding the pathogenesis of acquired aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182: 758-777.
- 27 Hoffman R, et al. Suppression of erythroid-colony formation by lymphocytes from patients with aplastic anemia[J]. *N Engl J Med*, 1977, 296: 10-13.
- 28 Li J, et al. Abnormal immunity and stem/progenitor cells in acquired aplastic anemia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 75: 79-93.
- 29 De Weerd NA, et al. Structural integrity with functional plasticity: what type I IFN receptor polymorphisms reveal[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108: 909-924.
- 30 Sun W, et al. Macrophage TNF- α licenses donor T cells in murine bone marrow failure and can be implicated in human aplastic anemia[J]. *Blood*, 2018, 132: 2730-2743.
- 31 Daw S, et al. The functional interplay of transcription factors and cell adhesion molecules in experimental myelodysplasia including hematopoietic stem progenitor compartment[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476: 535-551.
- 32 Bi XY, et al. Zinc Ion Promotes the proliferation and fibronectin expression of human bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *J Tissue Eng Reconstr Surg (组织工程与重建外科杂志)*, 2013, 9: 81-84.
- 33 Kfoury Y, et al. Mesenchymal cell contributions to the stem cell niche[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 16: 239-253.
- 34 Wu L, et al. Vascular and perivascular niches, but not the osteoblastic niche, are numerically restored following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with aplastic anemia[J]. *Int J*

- Hematol,2017,106:71–81.
- 35 Konantz M,et al.Evi1 regulates notch activation to induce zebrafish hematopoietic stem cell emergence[J].EMBO J,2016,35:2315-31
- 36 Brück J,et al.Nutritional control of IL-23/Th17-mediated autoimmune disease through HO-1/STAT3 activation[J].Sci Rep,2017,7:44482.
- 37 Rahimi K,et al.Curcumin:a dietary phytochemical for targeting the phenotype and function of dendritic cells[J].Curr Med Chem,2021,28:1549-1564.
- 38 Buttari B,et al.Resveratrol prevents dendritic cell maturation in response to advanced glycation end products[J].Oxid Med Cell Longev,2013,2013:574029.
- 39 Wang N,et al.The negative impact of triptolide on the immune function of human natural killer cells[J].Pharmaceuticals(Basel),2023,16:458.
- 40 Alesci A,et al.Resveratrol and immune cells:a link to improve human health[J].Molecules,2022,27:424.
- 41 Espinoza JL,et al.The repeated administration of resveratrol has measurable effects on circulating T-cell subsets in humans[J].Oxid Med Cell Longev,2017,2017:6781872.
- 42 Delmas D,et al.Immune Th17 lymphocytes play a critical role in the multiple beneficial properties of resveratrol[J].Food Chem Toxicol,2020,137:111091.
- 43 Zheng ZY,et al.Panaxdiol saponins component promotes hematopoiesis and modulates T lymphocyte dysregulation in aplastic anemia model mice[J].Chin J Integr Med,2019,25:902-910.
- 44 Sun DD,et al.*In vitro* anti-inflammatory activity of five flavonoids from Bushen Huoxue recipe based[J].Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志),2015,21:137-141.
- 45 Zhang Z,et al.Curcumin analog,WZ37,promotes G2/M arrest and apoptosis of HNSCC cells through Akt/mTOR inhibition[J].Toxicol In Vitro,2020,65:104754.
- 46 Rahimi K,et al.Targeting the balance of T helper cell responses by curcumin in inflammatory and autoimmune states[J].Autoimmun Rev,2019,18:738-748.
- 47 Zhao G,et al.Curcumin inhibiting Th17 cell differentiation by regulating the metabotropic glutamate receptor-4 expression on dendritic cells[J].Int Immunopharmacol,2017,6:80-86.
- 48 Marefati N,et al.The effects of pre-treatment with olibanum and its constituent,boswellic acid on synaptic plasticity impairments induced by lipopolysaccharide in rats[J].Avicenna J Phytomed,2021,11:68-78.
- 49 Wang Y,et al.Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid promotes sciatic nerve repair after injury:molecular mechanism[J].Neural Regen Res,2022,17:2778-2784.
- 50 Wang MS,et al.Clinical study on effect of astragalus injection and its immuno-regulation action in treating chronic aplastic anemia[J].Chin J Integr Med,2007,13:98-102.
- 51 Song X,et al.Discorea nipponica saponins restore the Th17/Treg balance in aplastic anemia through the Notch/RBPJκ/FOXP3/RORγt axis[J].J King Saud Univ Sci,2020,32:1664-1672.
- 52 Zheng ZY,et al.Panaxdiol saponins component promotes hematopoiesis and modulates T lymphocyte dysregulation in aplastic anemia model mice[J].Chin J Integr Med,2019,25:902-910.
- 53 Zhao Y,et al.Saponins from *Panax notoginseng* leaves improve the symptoms of aplastic anemia and aberrant immunity in mice[J].Biomed Pharmacother,2018,102:959-965.
- 54 Huang L,et al.Immunopharmacological activities of luteolin in chronic diseases[J].Int J Mol Sci,2023,24:2136.
- 55 Gayathri V,et al.Protection of immunocompromised mice from fungal infection with a thymus growth-stimulatory component from *Selaginella involvens*,a fern[J].Immunopharm Immunot,2011,33:351.
- 56 Yu XF,et al.Comparative study on enhancing immune function of mice by superfine powder of *Ganoderma lucidum* planted in different soils[J].Ginseng Res(人参研究),2022,34:2-4.

- 57 Zeng Y,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.
- 58 Shang DS,et al.Inhibitory effects and molecular mechanisms of ginsenoside Rg₁ on the senescence of hematopoietic stem cells[J].Fundam Clin Pharmacol,2023,37:509-517.
- 59 Ye BD,et al.Effect of kidney-reinforcing,blood-activating and stasis-removing recipes on adhesion molecule expression of bone marrow mesenchymal stem cells from chronic aplastic anemia patients[J].J Tradit Chin Med,2012,32:596-603.
- 60 Liu NA,et al.Rehmannia glutinosa polysaccharide regulates bone marrow microenvironment via HIF-1 α /NF- κ B signaling pathway in aplastic anemia mice[J].Anais da Academia Brasileira de Ciências,2023,95:e20220672.
- 61 Zhang Y,et al.Chinmedomics strategy for elucidating the effects and effective constituents of Danggui Buxue Decoction in treating blood deficiency syndrome[J].Front Mol Biosci,2024,11:1376345.
- 62 Deng P,et al.The herbal decoction modified Danggui Buxue Tang attenuates immune-mediated bone marrow failure by regulating the differentiation of T lymphocytes in an immune-induced aplastic anemia mouse model[J].PLoS One,2017,12:e0180417.
- 63 Wang Y,et al.Efficacy of bushen yisui shengxue granule on chronic aplastic anemia and its mechanism of telomere regulation[J].Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床),2021,37:172-177.
- 64 Lu GP,et al.Application of dendritic cells presenting antigen by cross-dressing in tumor immunity[J].Chin J immu(中国免疫学杂志),2023,39:1970-1974.
- 65 Yan X,et al.Persistent immune response:twice tumor exfoliation induced by sialic acid-modified vincristine sulfate liposomes[J].Int J Pharm,2023,631:122467.
- 66 Sun Y,et al.Myeloid dendritic cells in severe aplastic anemia patients exhibit stronger phagocytosis[J].J Clin Lab Anal,2021,35:e24063.
- 67 Zhu LJ,et al.Protective effects of peripheral blood of total saponins of *Sanguisorba officinalis* L. on myelosuppressive mice induced by ⁶⁰Co- γ ray and its associated mechanism[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2017,29:934-940.

收稿日期: 2024-04-03 接受日期:

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82204454); 无锡市中医药管理局项目(ZBBY29)

*通信作者 Tel: 0510-83055390; E-mail: staff1696@yxph.com