

综述

探讨骨髓干细胞衰老与阿尔茨海默病等衰老性疾病的关系

黄必录

上海世鹏实验室科技发展有限公司,上海市 200120

摘要 由衰老的干细胞分化的功能细胞也是衰老的功能细胞,而骨髓干细胞能够分化为用于补充免疫系统中的各种免疫细胞、血管中的平滑肌细胞和内皮细胞、血脑屏障中的内皮细胞和周细胞、脑内具有清道夫作用的小胶质细胞和星形胶质细胞、脑膜淋巴管的内皮细胞。因此,骨髓干细胞的衰老可能是造成肿瘤、心脑血管病和阿尔茨海默病等与衰老有关疾病的主要原因。

关键词 肿瘤 动脉粥样硬化 阿尔茨海默病 心脑血管病 造血干细胞 细胞衰老

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **doi:**10.19381/j.issn.1001-7585.2022.06.010

随着人类平均寿命的延长,特别是肿瘤(或癌症)、心脑血管病和老年痴呆症已逐渐成为头号杀手,由于这些疾病都是属于衰老性疾病,目前还没有行之有效的治疗方法,通常靠药物或理疗及饮食的调理,只能治标不治本,为此,必须发展出一套全新的理论,阐述导致衰老性疾病的发病机制,才能找出行之有效的治疗方案,以达到标本兼治的目的。

1 阿尔茨海默病(Alzheimer disease AD)和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是属于衰老性疾病

个体的组织器官是由成体干细胞和功能细胞组成的,造血干细胞(Hematopoietic stem cells, HSCs)和骨髓间充质干细胞(Bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)等属于成体干细胞。神经元、小胶质细胞和血管内皮细胞等属于功能细胞。功能细胞会因为细胞衰老、病毒感染和基因突变等问题不断被免疫细胞清除掉,为此,必须要由成体干细胞通过细胞分化来不断补充损耗掉的功能细胞。但是,随着年龄的增长,成体干细胞本身也会逐渐衰老,而由衰老的成体干细胞分化的用于补充的功能细胞也是衰老的功能细胞,从而造成组织、器官和个体的衰老^[1]。

有学者发现^[2],在AD患者大脑中,神经元衰老不明显,而是起到支持神经元作用的小胶质细胞和星形胶质细胞发生了明显的衰老。原因是大脑中的神经元和心肌细胞一样因为很少更新,因此衰老得很慢,寿命和人体几乎一样长。但是,神经元会不停地产生有毒的 β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)沉积在胞外,为了保证大脑正常运行,必须不停地清除掉A β ,小胶质细胞和星形胶质细胞是吞噬A β 的主力军。但是,随着年龄的增长,小胶质细胞和星形胶质细胞也会逐渐衰老,从而导致吞噬和清除A β 的效率也跟着逐渐下降。同时,衰老的血脑屏障通透性也会升高,使不该进入大脑的分子、真菌和疱疹病毒进入大脑,引起炎症反应和增加A β 的产生,因为A β 具有抗菌肽活性。还有,脑膜淋巴管是向外排

除A β 的管道,但是衰老的脑膜淋巴管排除A β 的效率也会下降^[3]。

每种生物都有一个相对固定的发育、成熟和死亡时间表,因此,衰老和死亡的本质是一种主动的遗传程序,是基因程序化表达的结果。因为过了生育期,如果个体不会衰老死亡,就不会有世代更替,而一个种群都是清一色的基因,无法适应不断变化的自然环境,譬如在一次烈性传染病下就会造成物种的灭绝。因此,过了青春期,遗传程序会主动下调对正常生理有益的基因和上调有害的基因表达,以达到破坏个体的目的,这就是导致衰老性疾病的根本原因。虽然人类能够多次生育和需要照顾孩子,不会因为生育很快死去,但是,对于许多一生只繁殖一次又无须照顾后代的生物,在生殖完成后遗传程序会命令其快点结束自己的生命,例如家蚕、太平洋鲑鱼、澳大利亚袋鼯等在完成生殖不久后就会死去。也就是说,为了达到破坏个体的目的,在衰老过程中,遗传程序会主动上调A β 的产生和下调对A β 的清除,从而导致多余的A β 沉积。例如,A β 是由淀粉样前体蛋白(APP)错误切割和错误折叠产生的,APP基因启动子区的甲基化程度会随着年龄的增长而下降,从而上调了APP的表达,增加A β 的生成^[4];热休克蛋白HSP70能够帮助蛋白质正确折叠,而衰老细胞会下调HSP70,从而导致包括A β 在内的各种错误折叠的蛋白质的积累^[5];小胶质细胞是吞噬A β 的主力军,但是,具有负调控小胶质细胞吞噬作用的CD22蛋白的表达会随着衰老而上调,从而降低对A β 的清除效率^[6]。

前列腺素e2(PGE2)起到了炎症蛋白的关键作用,炎症会增加A β 的沉积。PGE2会抑制线粒体呼吸,降低巨噬细胞和小胶质细胞吞噬活性。AD等神经退行性疾病的患者PGE2表达水平显著上调。相比年轻的巨噬细胞和小胶质细胞,体外和体内衰老的巨噬细胞和小胶质细胞的PGE2的表达显著上调^[7]。提示,衰老的小胶质细胞吞噬A β 效率的下

降的原因,是独立的不受体内环境的影响,让衰老的小胶质细胞恢复青春才是治疗 AD 的有效方法。

Philip W Shaul 等发现,血管内皮细胞在衰老过程中,运输胆固醇的受体(SR-B1)和胞内转运蛋白(DOCK4)的基因的表达活性会主动上调,SR-B1 的上调会导致内皮细胞主动从血液中吸收更多的低密度脂蛋白(LDL),然后再通过 DOCK4 将 LDL 从细胞的另一侧排出并沉积在血管壁内,并招募来巨噬细胞过量吞噬 LDL,然后变成泡沫细胞和斑块,这就是导致心脑血管疾病主要原因的 AS 的发生机制^[8]。随着斑块越来越大,就会导致动脉逐渐变窄,若斑块突然发生破裂脱落,就会迅速聚集血小板并凝固成血栓,阻断血液流向大脑或心脏,导致突发脑卒中或心脏病。

那么,调控衰老的遗传程序如何实现基因程序化表达的?笔者根据《细胞衰老的端粒 DNA 和核糖体 DNA 共调控假说》认为,由于抑癌蛋白 P53 等因子会同时促进某些基因表达和抑制另一些基因表达,而细胞衰老过程中,P53 等因子的水平会因为端粒 DNA 或/和 rDNA(核糖体 DNA)这两者拷贝数的缩减而逐渐上调,因此,基因表达谱也会因为 P53 等因子直接和间接的介导而实现程序化表达,使很多原先活跃表达的基因逐渐下调,同时上调一些原先很少表达的基因,这可能是衰老的遗传程序运行的主要机制,以此驱动个体发育、成熟和衰老性变化。

总的来说,在衰老过程中,遗传程序会主动逐渐下调对正常生理有益的基因和逐渐上调有害的基因表达,从而促进动脉硬化和斑块的增长。大脑也会同时增加了 A β 的产生和降低了 A β 的清除,从而导致多余的 A β 沉积在大脑组织中。或者说,在因果关系中,A β 的沉积只是衰老产生的结果,而非导致 AD 的原因。那么,A β 有什么害处呢?

2 A β 害处

A β 不只会沉积在大脑、心脏、肌肉、胰脏和肾脏等也会沉积 A β 。特别是 A β 沉积在血管壁上,会产生淀粉样血管病,降低血管韧性,容易造成脑微出血,增加了患血管性痴呆(Vascular dementia VD)的风险。还有,随着年龄增长,衰老会导致脑毛细血管数量减少,再加上可溶性的寡聚体 A β 会造成脑毛细管的收缩,这样会降低脑血流量^[9],从而导致脑组织缺血缺氧。在缺氧条件下,鼠脑切片显现出存在更多的 A β 斑块沉积^[10]。简单地说,A β 会导致缺氧,而缺氧又会增加 A β ,就这样构成了死循环。

A β 通常以 β 淀粉样蛋白 42[Amyloid- β protein(1-42),A β 42]和 β 淀粉样蛋白 40[Amyloid- β protein(1-40),A β 40]2 种形式存在。持续抑制抑癌蛋白 P53 会使成纤维细胞无限增殖^[11],说明 P53 是衰老的主控因子。而 A β 40 能上调细胞的 P53 水平^[12],说明 A β 40 具有让细胞表现出衰老状态。研究也发现,AD 患者的皮质神经元中也大量表达 P53。也就是说,细胞衰老会导致 P53 和 A β 的水平升高,而 A β 又能升高 P53 水平,在这种双重作用下

让神经元表现出衰老状态。在个体各种组织中的衰老细胞,主要是靠免疫系统清除掉的,因此,衰老的神经元也会产生“吃掉我”的信号,招来免疫细胞进行选择清除,从而导致 AD 患者神经元丢失^[13]。

总的来说,A β 是有害的,必须想办法清除掉,但细胞会源源不断地产生 A β ,用药物或物理清除法只会疲于奔命,因此最好的办法是恢复机体自身清除 A β 的机制。

3 免疫系统衰老与肿瘤发生率

通常认为,肿瘤发生率随着年龄增长而上升的主要原因是基因突变和累积。但是,如果把免疫系统放在一起考虑,可以认为肿瘤发生率随着年龄增长而上升的主要原因在于衰老的免疫系统,因为年轻的免疫系统能够及时把处于萌芽状态的肿瘤细胞清除掉^[14]。儿童或年轻人何为何也会患上肿瘤?是因为免疫系统的各种先天缺陷,例如,高达 40% ~ 70% 的肿瘤病人 NK 细胞的基因有先天缺陷^[15]。

4 骨髓干细胞衰老导致衰老性疾病

骨髓中的几种干细胞统称为“骨髓干细胞”。骨髓干细胞主要包括造血 HSCs、BMSCs 和血液血管干细胞(hemangioblast)。骨髓中还有能够分化为血管内皮细胞的内皮祖细胞。而内皮祖细胞是由 HSCs 分化的。血液血管干细胞其实就是一种能够分化为 HSCs 和内皮祖细胞的更原始的 HSCs。在生理状态下,骨髓干细胞能借助血液漂流到个体的所有组织,非常适宜补充与更换个体中广泛分布且具有相同结构的组织,如免疫系统、血管和淋巴管、皮肤、骨骼等,这为这些组织的衰老性疾病的起因和治疗提供了理论依据。

小胶质细胞是一种巨噬细胞,由骨髓中的 HSCs 先分化为单核细胞,然后单核细胞再分化为小胶质细胞。已发现,骨髓干细胞能够分化为构成神经元周围的小胶质细胞和星形胶质细胞^[16]、血管中的平滑肌细胞和内皮细胞、血脑屏障中的周细胞、星形胶质细胞和内皮细胞、脑膜淋巴管中的内皮细胞,以及免疫系统中的各种免疫细胞。由于功能细胞都会因为细胞衰老、病毒感染和基因突变等问题不断损耗掉,因此需要经常补充。但是,随着年龄的增长,骨髓干细胞也会逐渐衰老,而由衰老的骨髓干细胞分化的用于补充的各种功能细胞也是衰老的功能细胞,从而导致血管、血脑屏障、淋巴管、小胶质细胞和星形胶质细胞及免疫系统的衰老性变化。

综上所述,笔者认为导致 AS、AD、肿瘤、骨质疏松和皮肤皱纹等衰老性疾病的主要原因是骨髓干细胞的衰老,向骨髓中同时移植几种年轻的自体骨髓干细胞,或让自体骨髓干细胞原位恢复青春,就能够有效治疗甚至根治 AS、AD 和肿瘤等衰老性疾病。

但是,目前还没有已发表的研究能佐证骨髓干细胞衰老是导致肿瘤、AS 和 AD 等衰老性疾病的主要原因,主要问题是目前的干细胞移植技术,即使用年轻的骨髓移植入宿主,不但没能让宿主骨髓恢复年轻状态,反而让 HSCs 更加衰老。因为 HSCs 移植

入骨髓后端粒长度会迅速缩短大约 1kb^[17], 由于端粒缩短是导致细胞衰老的主要原因之一, 按照国外资料的白细胞每年端粒平均缩短 33bp 计算, 端粒缩短 1kb 相当于衰老了约 30 年, 实验也发现血液癌患者接受自体或同种异体 HSCs 移植后, T 细胞提前老化了 30 年^[18], 与计算相吻合。

由于 HSCs 移植端粒长度会迅速缩短, 因此, 骨髓移植不但不能减轻 AD 症状, 而且适得其反。例如, 儿童进行 HSCs 移植后, 其智力及动手能力均显著低于平均水平, 成年人 HSCs 移植后往往也表现为词汇记忆、语言流利度、运动灵巧性降低, 而且这种认知障碍并不能随着患者进入无疾病进展期而逐步恢复^[19]。

还有一个重要问题是 BMSCs 对 HSCs 有支持等作用, 只有年轻的 BMSCs 和年轻的 HSCs 同时移植入骨髓中, 才能保持骨髓组织的年轻态和健康的造血功能等, 但是, BMSCs 很难植入骨髓中, 韩国学者在 2002 年美国血液学年会上报告 12 例大剂量移植 BMSCs, 无 1 例植入受体骨髓^[20]。此外, 来自其他组织的间充质干细胞不能代替 BMSCs, 因为虽然都叫间充质干细胞, 但还是有一些区别的。

传统的 HSCs 移植方法需要先使用致死量的放射线来摧毁骨髓中所有旧造的 HSCs, 称“清髓”。然后植入外来 HSCs, 外来的干细胞为了迅速填充无干细胞的骨髓, 新植入的干细胞会应激分裂, 这可能是导致端粒迅速缩短的原因。如何让 BMSCs 和 HSCs 在无须清髓下能同时植入骨髓? 中国专利申请号: 201110255232.8 等文献提出^[21], 可以利用干细胞动员剂, 如粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等来降低干细胞与骨髓组织的亲和力, 让骨髓中的 BMSCs 和 HSCs 在骨髓与血液中往复循环, 同时向血液中注射 BMSCs 和 HSCs, 外来的 BMSCs 和 HSCs 就可以鱼龙混杂地植入骨髓中。

5 结语

同种异体的干细胞移植是无法在宿主中长期存活的, 通常不到 1 个月就会消失殆尽, 甚至发现, 由基因同源的诱导性多能干细胞 (iPS 细胞) 分化的成体干细胞, 也无法在宿主中存活。因此, 只能采用自体干细胞移植, 但是自体干细胞和自体一样衰老, 因此, 如何让衰老的骨髓干细胞恢复青春, 是治疗上述衰老性疾病的关键。虽然端粒缩短是导致细胞衰老的主要原因, 但外表达端粒酶的 HSCs 也不能完全恢复青春, 说明端粒缩短并非是导致细胞衰老的唯一原因, 除了端粒, 应该还有另一种东西驱动着细胞的衰老进程, 根据“细胞衰老的端粒 DNA 和核糖体 DNA 共调控假说”认为是 rDNA。此外, 神经元虽然衰老很慢, 但终究会衰老到功能丧失, 因此, 让衰老的神经干细胞恢复青春也是治疗神经退行性疾病的关键。

参 考 文 献

[1] Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing[J]. Nature, 2010, 464

(7288):520-528.

[2] Da Mesquita S, Papadopoulos Z, Dykstra T, et al. Meningeal lymphatics affect microglia responses and anti-A β immunotherapy[J]. Nature, 2021, 593(7858):255-260.

[3] Tohgi H, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Reduction with age in methylcytosine in the promoter region-224 approximately -101 of the amyloid precursor protein gene in autopsy human cortex[J]. Mol Brain Res, 1999, 70(2):288-292.

[4] Njemini R, Demanet C, Lambert M, et al. Age-related decrease in inducibility of heat-shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells[J]. Journal of Clinical Immunology, 2002, 22(4):195-205.

[5] John VP, Michael SH, Benjamin AH, et al. CD22 blockade restores homeostatic microglial phagocytosis in ageing brains[J]. Nature, 2019, 568(7751):187-192.

[6] Minhas PS, Latif-Hernandez A, McReynolds MR, et al. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing[J]. Nature, 2021, 590(7844):122-128.

[7] Huang L, Chambliss KL, Cao X, et al. SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis[J]. Nature, 2019, 569(7757):565-569.

[8] Nortley R, Korte N, Izquierdo P, et al. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes[J]. Science, 2019, 365(6450):eaav9518.

[9] Rosana MD, Nieves LU, Carmen RM, et al. Hypoxia compromises the mitochondrial metabolism of Alzheimer's disease microglia via HIF1[J]. Nature Aging, 2021, 1(4):385-399.

[10] Aksoy O, Chicas A, Zeng T, et al. The atypical E2F family member E2F7 couples the p53 and RB pathways during cellular senescence[J]. Genes Dev, 2012, 26(14):1546-1557.

[11] 吕永在, 祖衡兵. A β 40 诱导凋亡相关蛋白 p53 的表达及其意义[J]. 中华临床医药, 2001, 2(2):10-12.

[12] Zalusky KA, Najm R, Taubes AL, et al. Neuronal ApoE upregulates MHC-I expression to drive selective neurodegeneration in Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(6):786-798.

[13] Palmer S, Albergante L, Blackburn CC, et al. Thymic involution and rising disease incidence with age[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(8):1883-1888.

[14] Xu X, Li J, Zou J, et al. Association of Germline Variants in Natural Killer Cells with Tumor Immune Microenvironment Subtypes, Tumor-infiltrating Lymphocytes, Immunotherapy Response, Clinical Outcomes, and Cancer Risk[J]. JAMA Netm Open, 2019, 2(9):e199292.

[15] Eglitis MA, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(8):4080-4085.

[16] Akiyama M, Hoshi Y, Sakurai S, et al. Changes of telomere length in children after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(2):167.

[17] Wood WA, Krishnamurthy J, Mitin N, et al. Chemotherapy and Stem Cell Transplantation Increase p16INK4a Expression, a Biomarker of T-cell Aging[J]. EBio Medicine, 2016, 11:227-238.

[18] Schulz-Kindermann F, Mehnert A, Scherwath A, et al. Cognitive function in the acute course of allogeneic hematopoietic stem cell Bone Marrow transplantation for hematological malignancies[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(12):789-799.

(下转第 944 页)

HO-8910PM 细胞后,可上调 CASP3、CASP9、CAV1 蛋白表达,降低 SOX2 蛋白表达,进而发挥抑制癌细胞增殖、转移之效。重楼有清热解毒、消肿止痛之效,其提取物重楼皂苷 I 可通过增强人卵巢癌细胞 SKOV3 及 OVCAR-3 中 DLEC1 基因表达产生抗卵巢癌细胞增殖之效。

3.3.3 逆转卵巢癌细胞耐药性,增加其化疗敏感性。灯盏花具有清热解毒、凉血消肿之效,其提取物灯盏乙素能显著抑制卵巢癌 A2780 细胞 TRIM32 的表达,降低 Bcl-2 的表达,促进卡铂诱导 ROS 产生,提高癌细胞对卡铂的敏感性,且二者联合使用能引起卵巢癌细胞线粒体膜电位的显著降低,Caspase-9 和 Caspase-3 的显著活化,最终导致癌细胞发生凋亡性死亡^[25]。莪术能破血消癥,其提取物莪术醇可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活使得卵巢癌 SKOV3 细胞阻滞在 G0/G1 和 S 期,诱导卵巢癌细胞凋亡,从而抑制肿瘤生长。且莪术醇联合顺铂使用时可显著降低 PI3K/Akt 信号通路中 p-PI3K、p-Akt 蛋白表达,二者具有协同作用^[26]。

4 小结与展望

综上所述,中医药可以广泛运用于卵巢癌各个阶段,起减毒增效之功,可辅助西医治疗。然其仍存在相关问题,在中医理论方面,目前尚未取得统一的标准;在基础实验方面,药物及其有效成分的作用靶点及相关机制尚未深入研究,同时尚未针对不同病理类型及不同分期的卵巢癌进行研究;在临床实验中,实验样本量较少,且以患者中位无进展生存期等生存指标为评估标准的实验数量较少。所以仍需要多样本、多标准的深入研究及不同医家的临床分析以证实中医药的疗效。

参 考 文 献

- [1] 徐林,张巧丽,姜欣,等. 黄金昶治疗卵巢癌的辨证思路及用药经验[J]. 北京中医药,2018,37(12):1149-1151.
- [2] 薛维伟,朱超林,丁大伟,等. 王瑞平从肝肾脾论治卵巢癌[J]. 吉林中医药,2020,40(4):463-465.
- [3] 徐国暑,谢鑫灵,陈嘉斌,等. 柴可群从肝论治卵巢癌经验总结[J]. 中医肿瘤学杂志,2021,3(1):38-42.
- [4] 宣跃廷,程红. 国医大师徐经世从肝论治卵巢癌术后化疗期[J]. 中医药临床杂志,2020,32(1):38-41.
- [5] 杨才志,黄仲羽,林洁涛,等. 林丽珠治疗卵巢癌用药规律探讨[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(12):2027-2033.
- [6] 陈浩方,裴正学,祁莉,等. 裴正学治疗卵巢癌的经验[J]. 国医论坛,2018,33(1):28-29.
- [7] 张静,莫晓文,邓宏. 邓宏运用当归四逆加吴茱萸生姜汤治疗卵巢癌经验[J]. 广州中医药大学学报,2017,34(2):271.
- [8] 刘明明,熊墨年,丁舸,等. 熊墨年辨治卵巢癌用药规律分析

[J]. 河南中医,2020,40(8):1182-1189.

- [9] 刘华,桂联花. 小承气汤对卵巢癌术后胃肠功能影响的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(92):172-173.
- [10] 欧玲. 卵巢癌切除术后应用中药效果观察[J]. 实用中医药杂志,2016,32(8):773.
- [11] 吴小妹. 八珍汤加减联合中医护理用于卵巢癌腹腔镜减灭术后的临床价值[J]. 医学理论与实践,2019,32(24):4074.
- [12] 李东华,王爱华,于晶,等. 黄芪桂枝五物汤加减对卵巢癌患者化疗引起的神经毒性防治及神经传导速度的影响[J]. 中国医学创新,2020,17(11):82-85.
- [13] 吕静,孟金成,钟伟兰,等. 健脾和胃补肾方联合帕洛诺司琼防治卵巢癌化疗所致呕吐的临床研究[J]. 内蒙古中医药,2019,38(5):14-15.
- [14] 许秀灵. 参芪扶正注射液联合益气汤在卵巢癌治疗中增敏减毒临床研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(A3):20376,20378.
- [15] 宋沙沙. 中药外敷、热疗联合腹腔用药治疗卵巢癌腹水验案[J]. 内蒙古中医药,2016,35(5):106-107.
- [16] 李睿,罗梓桓. 针灸联合中药治疗卵巢癌恶性腹腔积液临床观察[J]. 上海针灸杂志,2020,39(8):1017-1021.
- [17] 陈小凤,肖静,俞云. 俞云切脉针灸对生化复发型卵巢癌的针药结合治疗心得[J]. 时珍国医国药,2019,30(2):474-476.
- [18] 田璐,张新,张阳. 扶正抗癌汤免疫调节及抑制大鼠卵巢癌移植瘤生长的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(10):38-43.
- [19] 田璐. 扶正抗癌汤含药血清调节 EMT 进程抑制人卵巢癌 HO-8910PM 细胞转移及侵袭作用的研究[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(1):43-49.
- [20] 李航,杨蝶,刘慧芝. 复方丹参滴丸靶向调节 JAK2/STAT3 途径抑制卵巢癌大鼠的机制研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2269-2271,2319.
- [21] 付杨,杨莉莉,韩凤娟. 理冲生髓饮对卵巢癌 SKOV3 细胞周期和凋亡影响[J]. 世界中医药,2019,14(6):1382-1387.
- [22] 付杨,夏霖,韩凤娟. 理冲生髓饮有效组分对卵巢癌干细胞调控相关基因及顺铂耐药性的影响及其作用机制研究[J]. 中国全科医学,2019,22(9):1078-1083.
- [23] 李冀,张睿苏,高彦宇,等. 半枝莲含药血清对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的影响[J]. 中医药信息,2016,33(3):1-4.
- [24] 夏雷,李梦皎,李媛,等. 半夏生姜对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药,2020,31(8):1810-1812.
- [25] 姚侠,方杭,金鑫. 灯盏乙素通过下调 TRIM32 的表达增强卡铂的抗卵巢癌活性研究[J]. 中国现代应用药学,2020,37(3):282-287.
- [26] 赵楠,韩凤娟,刘岩,等. 莪术醇诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡及对 PI3K/Akt 信号通路相关蛋白的影响[J]. 中国中医急症,2020,29(8):1411-1414,1443.

(本文通信作者:刘琦)

收稿日期 2021-07-20

(编辑 王叶)

(上接第 935 页)

- [19] 杨晓凤,张素芬,郭子宽. 干细胞应用新技术[M]. 北京:军事医学科学出版社,2010:164.
- [20] Guderyon MJ, Chen C, Bhattacharjee A, et al. Mobilization-Based Transplantation of Young-Donor Hematopoietic Stem Cells Extends Lifespan in Mice[J]. Aging Cell, 2020, 19(3):e13110.

- [21] Allsopp RC, Morin GB, DePinho R, et al. Telomerase is required to slow telomere shortening and extend replicative lifespan of HSCs during serial transplantation[J]. Blood, 2003, 102(2):517-520.

收稿日期 2021-08-30

(编辑 王叶)