

地中海贫血临床用药的研究进展

褚娜利 张新华 程艳玲 吴志奎

【摘要】 地中海贫血是世界上发病率高危害最大的单基因遗传病,目前尚无有效的治疗办法。主要是通过输血联合应用药物来改善患者的临床症状。药物治疗维持时间较短,且有严重的副作用,限制了其在临床上的应用。其根治手段是骨髓和干细胞移植以及基因治疗,前者由于配型和髓源限制,尚不能在临床上普及,后者因同源重组率低的问题尚未解决,临床应用尚待时日。传统的中医药治疗出现了可喜的苗头,但大多只限于个案报道,缺乏系统的研究。本文收集了目前地中海贫血临床治疗用药情况的部分资料,通过客观总结相关治疗药物的优势和劣势,以期临床治疗地中海贫血提供参考。

【关键词】 地中海贫血; 临床用药; 参考; 治疗

【中图分类号】 R556 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2013.09.023

Research progress in clinical treatment of thalassemia CHU Na-li, ZHANG Xin-hua, CHENG Yan-ling, et al. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China
Corresponding author: WU Zhi-kui, E-mail: gamwuzhikui@sina.com

【Abstract】 Thalassemia is a type of single-gene genetic diseases with high morbidity worldwide. There is no effective treatment at present. The patients who suffer from thalassemia mainly improve the clinical symptoms by transfusion combined with using drugs. Drug therapy maintains does not produce lasting effectiveness, and it has serious side effects, which have limited its application in clinical practice. Its radical treatment is the bone marrow and stem cell transplantation and gene therapy. The former cannot be popularized in clinical practice due to the limit of matches and pith source, and the application of the latter still takes time because the problem of low homologous recombination rate hasn't been solved yet. Therapy by using traditional Chinese medicine has become a promising trend, but it is limited to individual cases and lacks systematic study. This paper collected part of the data on clinical treatment of the thalassemia, and through objective summary of the advantages and disadvantages of various treatments, it aims to provide some reference for clinical treatment of thalassemia.

【Key words】 Thalassemia; Clinical medication; Reference; Therapy

地中海贫血(thalassemia)是由于先天性基因缺失或突变使人体不能正常合成血红蛋白珠蛋白引起的一种遗传性溶血性疾病,又叫珠蛋白合成障碍

性贫血。据世界卫生组织报告, β -地中海贫血是地中海盆地、中东、亚洲最常见的血红蛋白病,严重的 α -地中海贫血在东南亚常见,但日益增加的全球迁徙已经使全球71%的160个国家都发现了本病,其中大约1.5亿人携带 β -地中海贫血的基因^[1]。在中国危害较大的有两种类型的地中海贫血(α -地贫和 β -地贫)。虽然优生优育是防治地中海贫血的根本措施,但是,如何应对每年大量新生的地中海贫血患儿以及如何提高这类人群的生存质量,是地中海贫血临床治疗亟待解决的公共卫生问题之一。本文就地中海贫血临床治疗用药现状做一综述。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2010CB530406);国家自然科学基金(81173167);国家科技重大专项“重大新药创制”专项(2009ZX09301-005-2-7)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院分子生物学实验室[褚娜利(硕士研究生)、程艳玲、吴志奎];中国人民解放军第三〇三医院血液科(张新华)

作者简介:褚娜利(1987-),女,2012级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合基础。E-mail: yanshichunali@163.com

通讯作者:吴志奎(1939-),本科,博士生导师。研究方向:中西医结合基础。E-mail: gamwuzhikui@sina.com

1 铁螯合剂在治疗地中海贫血中的临床研究进展

高量输血是目前国际上推荐采纳的方法。研究认为将输血前血红蛋白(Hb)维持在 100 g/L 水平的铁沉积,仅比维持在 60 g/L 增加 50%,且高水平的 Hb 可以降低肠道铁的吸收。然而高量输血的长期实施必须以去铁剂的使用为前提;1963 年铁螯合剂去铁胺开始应用于临床,成为地贫治疗的突破点,高量输血和规律的去铁治疗明显提高了患儿的生存质量,可使患儿长期存活^[2]。近年来从输血祛铁的临床用药模式扩展到了铁螯合剂的联合应用的用药模式,而且这种模式取得了显著的疗效。

1.1 去铁胺(DFO)

去铁胺现在已广泛用于临床。Caro 等^[3]发现 DFO 比去铁酮(DFP)在降低肝脏铁贮存方面更有效。去铁胺(DFO)临床应用现状:当患者铁蛋白(SF) > 1000 $\mu\text{g/L}$ 时,开始祛铁治疗;当患者年龄 ≤ 3 岁时,应减少 DFO 的剂量,并监测其体格生长情况^[4];当患者继发于铁负荷的心脏病、早期心肌病以及女性计划怀孕患者(SF $\geq 2500 \mu\text{g/L}$)、造血干细胞移植(HSCT)前 SF > 2500 $\mu\text{g/L}$ 、不能皮下注射给药者,可予持续 24 小时静脉滴注[50 ~ 70 mg/(kg · d), 5 ~ 6 天/周,两周为一疗程]^[4]。DFO 皮下注射可出现局部反应、疼痛或皮疹,一般无需停药。铁负荷低者使用大剂量 DFO 可出现白内障、夜盲、视力下降、视野缩小、听力丧失、肝肾功能损害、长骨生长障碍及骨骼病损等^[4]。DFO 需要从皮下或者静脉给药,使得许多患者不能耐受;再加上其价格昂贵及严重的不良反应,使得患者的依从性更差。以上这些情况限制了其在临床的应用。

1.2 去铁酮(DFP)

DFP 有许多不良反应,如关节痛、一过性丙氨酸氨基转移酶升高,最严重的不良反应为粒细胞缺乏症和粒细胞减少症等。去铁酮(DFP)的临床应用现状:DFP 有高的自身转化率,在肝脏内容易被代谢失去活性。研究者降低 DFP 在肝脏的代谢率,合成了一系列以 DFP 为骨架的衍生物,例如 CP502、CP41。目前 CP502 已进入到针对地贫的临床试验阶段^[5-7]。以 CP41 为基础合成出的一些芳酸酯类化合物,如 CP283,可作为一种前药,在强化吸收的同时,能选择性地肝脏中水解还原成 CP41 或进一步得到 CP38,释放到外周循环或直接作用于肝细胞,这对于人体中含铁最多的肝脏具有很好的

治疗意义^[8-9]。DFP 的衍生物的研究成为此类药物的发展趋势。

1.3 地拉罗司(ICL670)

地中海贫血治疗上最有前景的药物,目前处于三期临床试验阶段。有研究显示它在降低肝铁浓度上的效果和 DFO 差不多^[10]。地拉罗司(ICL670)临床应用现状:(1)不良反应有:轻微的胃肠道不良反应的几率略高于注射 DFO 的患者,观察到患者尿中 β -2 球蛋白都存在短暂大的升高的情况。所以 FDA 发出安全警告,长期使用 ICL 670 可能造成肾衰的风险增加。(2)优势:经过 II 期临床观察未发现有关节痛、粒细胞减少、转氨酶升高、心电图异常等严重不良反应。(3)注意事项:用药中应每月检测血肌酐和 ALT 水平;每年检测 4 次血浆铁蛋白的浓度;每年测定肝铁浓度;10 岁以上每年测定心脏铁铁的浓度^[11]。

1.4 铁螯合剂的联合应用

高红英等^[12]选择长期维持高量输血的重型 β -地中海贫血铁过载患者,将其中足量使用铁螯合剂患者分为 DFO 组、DFP 组、地拉罗司组(DFX)、DFP 联合 DFO 组。观察一年后通过检测发现地拉罗司组降低 SF 的效果更好,其次是 DFO 联合 DFP 组。这一研究结果不仅进一步验证了地拉罗司(DFX)疗效,而且对 DFP 和 DFO 的联合应用具有临床指导意义。此研究成果的可重复性,仍需要进一步临床验证,但如果两者或三者联合应用确实可以起到很好的疗效,那就可以尝试。

2 珠蛋白基因表达调控剂的临床应用

现在研究珠蛋白基因表达调控剂多是针对 β -地中海贫血而言的。这类药物作用机制主要是:(1)通过调节成人红系干细胞分化过程中的“压缩性开关”影响 F 细胞的生成,主要是改变红系增殖的动力学状态,并“募集”保留 γ -珠蛋白链合成程序的红系干细胞群进入增殖和分化,这种红系干细胞群在红骨髓中保持静止状态,但在急性红系增生的刺激下进入早熟分化。此类代表药物包括羟基脲为代表的一系列细胞静止剂,以及 EPO 等造血生长因子。(2)直接作用于 γ -珠蛋白基因启动子或其他可能的正性作用调控元件以活化 γ -珠蛋白基因的表达。通过第二条途径再活化 γ -珠蛋白基因的型代表是丁酸盐及其衍生物^[13]。(3)抑制 α -珠蛋白肽链合成,来纠正 β 和 α 肽链的合成的速率比。通

过第三条途径抑制 α -珠蛋白肽链代表药是异烟肼。(4)胎儿时期 γ -珠蛋白基因是去甲基化的,成人时期 γ -珠蛋白基因是甲基化的,通过抑制 DNA 甲基化,使 γ -珠蛋白基因持续表达,不断合成 HbF。此类代表药为五氮胞苷和地西他滨。

2.1 羟基脲

2.1.1 作用机制 提高 γ 链的合成可能与以下机制有关(1)羟基脲选择性杀伤晚期红系祖细胞,而使已经存在的包含 HbF 的红细胞亚群即 F 细胞获得生长优势。羟基脲可杀伤大批正常分化的前体细胞,导致急性红系应激,使红系前体细胞自细胞周期的 G0 期募集,红系细胞 γ 链开放,HbF 增加^[14]。(2)羟基脲直接可以诱导 HbF 的转录激活。

2.1.2 临床研究 通过总结既往的研究,得出羟基脲对中间型和重型 β -地中海贫血的疗效确切,价格低廉,在经济欠发达地区有推广应用的价值。但该药对重型或中间型偏重者作用有限,患者仍不能脱离输血,长期预后差;且长期使用中疗效下降,限制了该药的临床应用。许多研究结果证实羟基脲对 β 复合 E 患者有较好的疗效。

2.1.3 不良反应 长期使用该药物对人体的毒性仍然令人担忧,包括患者对药物的清除能力,药物应答的可预见性,以及相关器官被羟基脲损坏的可逆转性等问题^[15]。

2.2 丁酸盐及其衍生物

2.2.1 作用机制 其根本机制也是促进 HbF 的生成,代偿 β -珠蛋白肽链生成不足导致的一系列红细胞损伤。

2.2.2 临床研究 通过总结既往的研究,可以得出:(1)丁酸及其衍生物能够选择性刺激胚胎或胎儿珠蛋白基因,且该作用并不仅限于丁酸盐衍生物,而是短链脂肪酸类化合物和其他丁酸盐结构类似物的共同性质^[16-17]。(2)对于 C-珠蛋白基因,尚未发现能够在启动子内确定短链脂肪酸类化合物反应模体。(3)迄今使用的丁酸盐类药物的临床使用也并未能取得稳定一致的效果。

2.2.3 用药安全性 总的来说,除了长期输液和服用不便等使用上的问题外,丁酸盐类药物的毒副作用很小。

2.3 α -肽链合成抑制剂(异烟肼)

2.3.1 作用机制 能明显抑制网织红细胞 α -肽链合成,尤其是地中海贫血患者相对过剩的 α -肽链合成。

2.3.2 临床研究 既往对异烟肼的研究不多,总结现有的研究得出,它对轻、中度 β -地贫疗效较好,而对重型 β -地贫疗效差,可能与重型 β -地贫患者贫血过重,肽链失衡更为严重有关。仍需要进一步的临床研究。

2.4 五氮胞苷和地西他滨

5-氮胞苷(5-azacytidin)和地西他滨(Decitabin)属于 DNA 甲基酶抑制剂,5-氮胞苷因其有较强的骨髓毒作用,临床基本已被淘汰;地西他滨是目前已知的最强的 DNA 甲基化特异性抑制剂,能够通过阻断 DNA 甲基化从而激活基因转录,但仍需进一步研究最佳用药剂量、给药途径及远期不良反应。

3 中药治疗地中海贫血

3.1 单味中药提取物治疗

近二十年,关于单味中药治疗地中海贫血仅限于个案报道,而且缺乏系统和大规模的临床试验研究。下面关于单味中药治疗地中海贫血的现状总结如下:

1996 年报道黄有文等用从红参中提取的颗粒纯品——抗氧化 II 号(AA2)治疗血红蛋白 H 病(HbH 病)14 例,结果发现:有 10 例患者临床症状有改善,Hb 及 RBC 增加。对该药的实验研究发现它能够抑制自由基损伤导致的红细胞溶血,还能保护生物膜上膜脂和膜上的蛋白质不受损伤,延长红细胞的衰老时间,因此对地中海贫血有一定的临床治疗作用。1999 年张锦^[18]用中药当归、川芎的有效成分阿魏酸钠治疗 α -地中海贫血 12 例,结果发现:患者临床症状有改善,血液中脂质过氧化产物 MDA 明显减少。2010 年刘四喜^[19]曾应用口服川芎嗪片剂治疗 HbH 病患者 25 例,结果显示:治疗 1 个月时患者主要疗效指标 Hb 上升,总有效率达 100%,对川芎嗪的试验研究表明:川芎嗪治疗能够提高 HbH 病患者总抗氧化能力,清除病人体内过多的氧自由基,防止脂质过氧化,保护红细胞不受损害。

3.2 中药复方治疗

近三十年来比较系统阐述中药治疗地中海贫血的是吴志奎课题组用中药复方“益髓生血颗粒”的研究,在广西高发区,益髓生血颗粒治疗地贫,通过多批次临床试验,疗效肯定,同时依托多项国家自然科学基金,探讨了益髓生血颗粒治疗地中海贫血的生物学基础。下面将近三十年来中药复方治

疗地中海贫血的现状总结如下。

1993 年韦艳红使用中药复方成功治疗 2 例 HbH 病患者。一位患者症状明显改善,另一位患者的各种症状减轻。1996 年赖祥林用黄根加味治疗 36 例地中海贫血 3 个月,坚持治疗的 33 例患者色素均保持在 70 g/L 以上,有效率达到 91.6%。吴月娥以当归补血汤加味治疗 α -地贫 1 例,3 周后 Hb 指标明显提高。王小平^[20]等以补肾生血汤治疗儿童 HbH 病 38 例 1 个疗程后,患者临床症状缓解与血液学改善有很好的一致性,无效造血减轻。王小超^[21]采用生血汤治疗 HbH 病 40 例,发现:所有病例有不同程度的食欲增加、精神振奋、乏力缓解,肝脾明显缩小。

3.2.1 益髓生血颗粒的临床研究 自 1989 年到 2005 年吴志奎等^[22]多次深入广西壮族自治区地中海贫血高发区,通过采用自身对照法用益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血 156 例,疗程均为 3 个月,结果患者临床症状的明显改善与血液指标的提提高相一致。吴志奎等^[23]采用益髓生血颗粒对 60 例 β -地中海贫血患者进行随机、单盲、安慰剂平行对照的临床研究,益髓生血颗粒治疗组有效率 93.33%,其临床症状明显改善,Hb 等疗效性血液指标的提提高与安慰剂对照组比较差异有显著统计学意义。王文娟等^[24]对益髓生血颗粒用药后疗效维持时间进行临床观察,得出停药后仍能维持疗效约 4 个月的结论。

3.2.2 益髓生血颗粒治疗地中海贫血的作用机制

(1) 益髓生血颗粒治疗 β -地贫不改变患者的基因突变型,明显提高患者的整体效应,提高血红蛋白(Hb)^[25];(2) 激活 γ 基因,诱导 γ 珠蛋白的合成,可提高地贫患者外周血 γ -珠蛋白转录与表达^[25];(3) 下调铁蛋白基因表达,促进体内铁吸收和代谢,有效降低体内铁负荷,减少体内铁蓄^[26];(4) 益髓生血颗粒能显著提高红系特异反式作用因子 GATA-1、GATA-2、NF-E2 的基因表达^[27];(5) 益髓生血颗粒促进 β -地中海贫血患者外周血和骨髓有核细胞 AHSP 及其转录因子 mRNA 表达,结合相对过剩的 α 珠蛋白链^[28];(6) 可明显减少地中海贫血患者红细胞包涵体^[29];(7) 能够改善骨髓造血微环境,调节造血相关细胞因子表达,维持骨髓早期造血细胞的正常结构和生理形态,促进有效红细胞生成和生理功能的恢复^[30]。复旦大学沈自尹教授对吴志奎课题组的工作做出了如下评价:“中药治疗 β -地中

海贫血的成果,其重要意义在于这是首次在国际上用药物对单基因遗传病实现不改变基因结构,而是修饰、调节基因表达与基因产物功能获得无副作用和后遗症的显著疗效。^[31]”

4 中西医结合联合用药

EPO + 益髓生血颗粒:朱凌等^[32]观察益髓生血颗粒加红细胞生成素(EPO)治疗 β -地中海贫血 40 例,在服药后第 1、2、3 个月通过自身前后对照分别对血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、网织红细胞(Ret)、胎儿血红蛋白(HbF)指标进行检测,发现治疗后 Hb、RBC、Ret、HbF 明显升高,在益髓生血颗粒的基础上加 EPO 治疗 β -地中海贫血疗效更加明显。

羟基脲 + 滋补肾方:曹伟钊等^[33]采用回顾性分析的方法对 90 例 β -地中海贫血患者依据治疗方法不同分为中西医结合治疗观察组和单纯西医治疗对照组进行试验,得出中西医结合组优于单纯西药组。近年本课题组在 303 医院采用羟基脲 + 益髓生血颗粒联合用药治疗 β -地中海贫血,显示中西药联合应用治疗地中海贫血有很好前景。

5 展望

中药治疗地中海贫血是中医药治疗疑难病的优势项目,吴志奎课题组与南宁解放军 303 医院合作,用中药益髓生血颗粒治疗进行了 30 多年的探索,累计治疗 β -地中海贫血 397 例, α -地中海贫血 219 例,取得了可重复的肯定疗效。发挥传统中药优势治疗地中海贫血仍值得深入研究。但是现在中医中药治疗地中海贫血还不是很系统,中医中药治疗地中海贫血的生物学机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 徐湘民. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社,2011.
- [2] 朱易萍. 地中海贫血的规范化输血治疗[J]. 中国输血杂志, 2010,23(1):4-5.
- [3] Caro J, Huybrenchts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review[J]. BMC Blood Disord, 2002, 2(1):4.
- [4] 方建培. 铁螯合剂在地中海贫血治疗中的临床应用[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2011, 16(6):241-243.
- [5] NOVAKOVIC J, TESORO A, THIESSEN JJ, et al. Metabolic and pharmacokinetic evaluation of a novel 3-hydroxypyridinone iron chelator, CP502, in the rat[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokin., 2004, 29(4):221-224.

- [6] HUANG XP, SPINO M, THIESSEN JJ. Transport kinetics of ironchelators and their chelates in caco-2 cells[J]. Pharm Res, 2006,23(2):280-290.
- [7] LIU ZD, LIU DY, LU SL, et al. Synthesis Physicochemical properties and biological evaluation of aromatic ester prodrugs of 1-2-hydroxyethyl-2-ethyl-3-hydroxypyridin-4-one CP102: orally active iron chelators with clinical potential[J]. JPharm Pharmacol, 1999,51(5):555-564.
- [8] LIU DY, LIU ZD, LU SL, et al. Hydrolytic and Metabolic Characteristics of the Esters of 1-(3'-Hydroxypropyl)-2-methyl-3-hydroxypyridin-4-one (CP41), potentially useful iron chelators[J]. Pharmacol Toxicol, 2000,86(5):228-233.
- [9] PIGA A, GALANELLO R, FORNI GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload[J]. Haematological, 2006,91(7):873-880.
- [10] 李晓. 铁螯合剂治疗的新进展[J]. 世界临床药物, 2007,28(8):479-481.
- [11] 高红英, 张蕴芳, 陈光福. 铁螯合剂治疗高量输血重型 β -地中海贫血患者铁过载的疗效观察[J]. 热带医学杂志, 2010,10(7):833-835.
- [12] 李黎. β -地中海贫血的基因治疗研究. 医学综述[J]. 2008,14(6):872-874.
- [13] Atweh GF, Loukopoulou D. Pharmacological induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease and beta-thalassemia[J]. Semin Hematol, 2001,38(4):367-373.
- [14] 尹晓林, 张新华, 吴志奎. 羟基脲治疗 β 地中海贫血进展[J]. 华南国防医学杂志. 2012,26(1):94-96.
- [15] Pace BS, White GL, Dover GJ, et al. Short-chain fatty acid derivative sin duce fetal glob in expression and erythropoiesis in vivo[J]. Blood, 2002,100(13):4640-4648.
- [16] Ginder GD, Whitters M J, Pohlman JK. Activation of a chicken embryonic g lob in gen e in adult erythroid cells by 5-azacyt idine and sodium butyrate[J]. Proc Nat l A cad Sci USA, 1984,81(13):3954-3958.
- [17] Burns LJ, Glauber J, Ginder GD. Butyrate induces selective transcript ion al activation of a hypomethy lated embryonic globin gene in adult erythroid cells[J]. Blood, 1998,72(5):1536-1542.
- [18] 张锦. 地中海贫血的治疗[J]. 中国实用儿科杂志, 1999,14(5):306-308.
- [19] 刘四喜, 李长刚, 代冬伶, 等. 川芎嗪对血红蛋白 H 病患者红细胞膜 MDA、SOD 和 T-AOC 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2010,11(9):804-806.
- [20] 王小平, 李凤珍. 补血生血汤治疗儿童血红蛋白 H 病 38 例[J]. Chinese Journal of Information on TCM Dec, 2006,13(12):66.
- [21] 王小超, 陶丽菊, 陈诗强. 生血汤治疗血红蛋白 H 病 40 例[J]. 山东中医杂志, 2001,20(9):533-534.
- [22] 吴志奎, 张新华, 李敏, 等. 益髓生血颗粒治疗 β -地中海贫血 156 例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006,26(4):352-354.
- [23] 吴志奎, 刘咏梅, 张新华, 等. 补肾益髓法治疗 β -地中海贫血的平行对照临床研究[J]. 中西医结合学报, 2007,5(2):137-140.
- [24] 王文娟, 吴志奎, 张新华, 等. 益髓生血颗粒治疗血红蛋白 H 病 25 例临床观察[J]. 中西医结合学报, 2008,6(2):153-156.
- [25] 吴志奎, 张新华, 蔡辉国, 等. 益髓生血颗粒治疗 β -地贫与调控珠蛋白 mRNA 表达分子机制研究[J]. 医学研究杂志, 2006,35(9):36-37.
- [26] 柴立民, 吴志奎, 张新华, 等. 中药益髓生血颗粒对 β -珠蛋白生成障碍性贫血患儿基因表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2005,25(7):591-594.
- [27] 柴立民, 吴志奎, 张新华, 等. 中药治疗对 β -珠蛋白基因簇位点调控区高敏位点 2 与核蛋白结合作用的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2005,20(3):239-241.
- [28] 刘咏梅, 吴志奎. α -血红蛋白稳定蛋白研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2006,21(15):1029-1030.
- [29] WANG Wen-Juan, WU Zhi-Kui, ZHANG Xin-Hua, et al. Effect of YiSuiShengXue Granule on the Oxidative Damage of Erythrocytes with hemoglobin H Disease[J]. Chin J Med, 2012,18(9):670-675.
- [30] 刘莉, 邹阳, 李俊丽, 等. 补肾益髓对辐射损伤小鼠造血功能的影响-对辐射小鼠外周血象影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(19):217-221.
- [31] 沈自尹. 21 世纪中西医结合走向后基因组时代[J]. 中国中西医结合杂志, 2000,20(11):808-809.
- [32] 朱凌, 张新华, 郑柳明. 益髓生血颗粒加红细胞生成素治疗 β -地中海贫血 42 例分析[J]. 慢性病学杂志, 2010,12(7):688-690.
- [33] 曹伟钊, 邱信葵. 羟基脲合滋补肝肾方治疗 β -地中海贫血疗效观察[J]. 今日药学, 2010,20(8):43-45.

(收稿日期:2013-06-20)

(本文编辑:蒲晓田)