基于阴阳理论探讨骨髓微环境与白血病的关系*

陈凯丽[1]，庄海峰[2]✉

1. 建德市中西医结合医院，浙江 建德 311612；2. 浙江中医药大学附属第一医院临床输血科，浙江 杭州 310018

摘要：骨髓微环境的稳定是一种动态平衡，需要各种细胞维持其平衡协调状态，保持“阴阳自和”，任何一种细胞的异常变化均会打破骨髓微环境的平衡进而出现病态结果。随着白血病的发生发展，骨髓微环境促进白血病细胞的增殖分化，抑制其凋亡，导致“阳盛”；抑制正常造血，促进造血细胞的凋亡，导致“阴虚”。根据病程，可以将白血病骨髓微环境大致分为 3 个阶段，骨髓微环境阴阳平衡为发病前期，阳盛阴虚为发病阶段，阴阳离决为死亡阶段。随着白血病骨髓微环境的形成，白血病细胞的恶性增殖及异常分化不断抑制正常造血细胞的功能，进入“阳盛阴虚”阶段。白血病病情的进展及恶化促使骨髓微环境走向“阴阳离决”阶段，白血病骨髓微环境中阴阳互根互用的关系不断遭到破坏，便会导致“孤阴不生，独阳不长”，严重者出现“阴阳离决，精气乃绝”而死亡。因此，在白血病的治疗过程中应当重视骨髓微环境的变化，运用中医药治疗白血病可以更好地发挥中药多靶点、多机制的作用，重视将骨髓微环境恢复至阴阳平衡的状态。

关键词：骨髓微环境；白血病；造血干细胞；白血病干细胞；阴阳理论

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.08.252

中图分类号：R259.337　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2026)08－1689－07

Relationship Between Bone Marrow Micro－environment and Leukemia Based on the theory of Yin and Yang

CHEN Kaili[1]，ZHUANG Haifeng[2]

1. Jiande Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine，Jiande Zhejiang China 311612；2. Department of Clinical Blood Transfusion，The First Affiliated Hospital to Zhejiang Chinese Medicine University，Hangzhou Zhejiang China 310018

Abstract：The stability of the bone marrow microenvironment is a kind of dynamic equilibrium，which requires various cells to maintain their balance and coordination and maintain "Yin and Yang harmony". With the occurrence and development of leukemia，the bone marrow microenvironment promotes the proliferation and differentiation of leukemia cells，inhibits their apoptosis，and leads to "Yang excess". Inhibits normal hematopoiesis，promotes the apoptosis of hematopoietic cells，and leads to "Yin deficiency". According to the course of the disease，the bone marrow microenvironment of leukemia can be roughly divided into three stages，the balance of Yin and Yang in the bone marrow microenvironment is the pre－stage of the disease，the Yang and Yin deficiency are the pathogenesis stage，and the separation of Yin and Yang is the death stage. With the formation of the bone marrow microenvironment of leukemia，the malignant proliferation and abnormal differentiation of leukemia cells continuously inhibit the function of normal hematopoietic cells and enter the stage of "Yang excess and Yin deficiency". The progression and deterioration of the leukemia disease promote the bone marrow microenvironment to move towards the stage of "Yin and Yang separation"，and the relationship between Yin and Yang in the leukemia bone marrow microenvironment is constantly destroyed，which will lead to "solitary Yin does not bore and solitary Yang does not grow"，and

* **基金项目：**2024 年浙江省输血协会绿寇科研基金资助项目(ZJB－LK－2024－003)；2024 年度中国输血协会圣湘输血医学发展基金资助项目(CSBT－SX－2024－02)

作者简介：陈凯丽(1998－)，女，浙江嘉兴人，医学硕士，研究方向：中医药防治血液病。

✉**通信作者：**庄海峰，医学博士，副主任医师，研究方向：中西医结合治疗血液病临床研究。E－mail：zhuanghaifeng5@163.com

in severe cases," Yin and Yang are separated and the Essence and Qi would disappear. Therefore, in the treatment of leukemia, attention should be paid to the changes in the bone marrow microenvironment, and the use of traditional Chinese medicine in the treatment of leukemia can better play the role of multiple targets and mechanisms of traditional Chinese medicine and pay attention to restoring the bone marrow microenvironment to a state of yin and yang balance.

Key words: bone marrow micro - environment; leukemia; hematopoietic stem cell; leukemia stem cell; theory of Yin and Yang

白血病是一种以贫血、出血、感染及肝脾淋巴结肿大为主要临床表现的血液系统恶性克隆性疾病，其发病机制主要为造血干细胞（hemopoietic stem cells，HSCs）异常增生，出现增殖失控、分化障碍及凋亡受阻等现象[1]。白血病主要包括急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病和慢性髓系白血病 4 种类型。

近年来研究发现，HSCs 更新、增殖及分化所依赖的骨髓微环境即骨髓龛在白血病发生和发展过程中发挥关键作用[2-4]。骨髓微环境是骨髓中各种类型细胞的复杂组合，在正常生理条件下维持造血稳态，而在病理条件下，骨髓微环境中的细胞比例和功能均发生变化，从而促进白血病的发生发展。

中医认为人体是一个有机整体，疾病的发生发展是阴阳变动的结果。骨髓微环境的平衡本质上是阴阳平衡在细胞水平上的体现，阴阳自和理论主导阴阳平衡。本文立足于阴阳理论，着重探讨骨髓微环境的各细胞成分与白血病的关系，提出白血病的中医病机为阴阳失和，正虚邪盛，进而产生邪毒，邪毒内伏，毒损髓络。由此确立以调和阴阳为主旨的白血病中医辨治思路，强调维持骨髓微环境阴阳平衡的重要性，以期为阴阳学说在白血病中的应用提供现代化理论支持，为该疾病的诊断和治疗提供全新的中医理论。

1　骨髓微环境与白血病的关系

近年来，随着细胞生物学、基因组学等研究的不断深入，白血病的发病机制研究取得了巨大的进展。目前普遍认为，白血病的发生是表观遗传学异常、骨髓微环境改变、信号转导通路异常等多种机制协同作用的结果。越来越多的研究表明，骨髓微环境在白血病的发生及进展中发挥不容小觑的作用[5-6]。

Schofield[7] 于 1978 年首次提出 HSCs 具有自我更新和多向分化的能力，定居在骨髓微环境的庇护龛中并受到保护。此后研究认为，HSCs 定居于骨髓微环境的特定区域，即“成骨细胞龛”和“血管龛”两个不同的骨髓龛中[8-9]。骨髓微环境是由造血细胞、骨系细胞、内皮细胞、间充质干细胞、脂肪细胞等多种细胞组成并共同参与调节的复杂系统[10]。正常稳态条件下，骨髓微环境调控造血细胞的生长、增殖及分化，维持造血稳态；而在病理条件下，骨髓微环境中的细胞比例和功能发生变化，通过各种通路机制破坏造血稳态并促进白血病的发生发展。

1.1　造血干细胞与白血病干细胞　有研究表明，在骨髓恶性肿瘤的早期阶段，HSCs 中致癌突变的积累可将其转化为白血病干细胞（leukemia stem cells，LSCs）[11]。一方面，LSCs 与 HSCs 具有相同的骨髓来源以及多个相似特征，例如两者共享多个相同的膜表面标志蛋白，以至于免疫细胞无法正确识别 LSCs[12]；另一方面，LSCs 与 HSCs 存在竞争关系，白血病细胞的恶性克隆性增殖逐渐侵占骨髓空间进而抑制 HSCs 的分化和增殖。LSCs 与骨髓微环境相互作用，促使骨髓龛更有利于白血病细胞的存活，改变后的骨髓微环境通过增强细胞黏附作用[13]、诱导代谢重塑[1]等方式促进白血病的发生、耐药及复发。

1.2　间充质干细胞与骨髓基质细胞　骨髓间充质干细胞（bone marrow - mesenchymal stem cells，BM - MSCs）是骨髓微环境的主要组成部分，BM - MSCs 具有多向分化及自我更新潜能，可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞等。BM - MSCs 及其后代不仅在调控正常造血中发挥关键作用[14]，而且对白血病细胞的增殖、分化、凋亡等具有重要影响[15-16]。有研究表明，BM - MSCs 可以通过细胞黏附[17]和可溶性细胞因子[18]两种途径激活相关信号通路，促进白血病细胞的增殖及耐药。除此之外，还有研究指出 BM - MSCs 在炎症因子以及免疫调节因子的共同参与下介导免疫调节，进而诱导免疫抑制，在白血病细胞的免疫逃逸方面发挥重要作用[19-20]。

骨髓基质细胞（bone marrow stromal cells，BMSCs）由间充质干细胞分化而来，是骨髓微环境中具有分泌、免疫调节及归巢特性的一类非造血细胞群体[21]。BMSCs 主要通过细胞 - 细胞交互作用、分泌细胞因子、表达黏附分子等方式参与 HSCs 的增殖分化，在血细胞的储存、释放及回巢等过程中起重要作用[22]。在白血病骨髓微环境中，白血病细胞与 BMSCs 相互作用，BMSCs 可以通过细胞黏附作

用[23]、调控细胞因子[24]、促进白血病细胞代谢重编程[25]等方式降低免疫治疗及化疗的疗效，进而介导白血病细胞耐药；而白血病细胞则可以对 BMSCs 的数量、成分、表面标志物、增殖等生物学特性产生影响，将其重塑为支持白血病细胞生存和增殖的细胞群体[26-27]。

1.3　脂肪细胞与内皮细胞　既往有研究报道脂肪细胞是骨髓微环境中的负调节因子[28]，能够抑制造血干细胞的增殖与分化。而近期有研究发现脂肪细胞在骨髓微环境中亦可通过表达干细胞因子促进造血再生及恢复[29]。因此，脂肪细胞在骨髓微环境中可能存在双向调节作用。在白血病骨髓微环境中，脂肪细胞可以通过分泌一系列脂肪因子影响细胞代谢，促进白血病细胞的增殖与分化，保护白血病免受化疗药物的杀伤，影响白血病的发生、复发及耐药[30-32]。骨髓脂肪细胞在不同阶段释放的脂肪因子具有较大差异，而不同类型的白血病细胞对其反应性不同，不同类型的白血病细胞通过各自特异性通路影响脂肪细胞的成熟、分化及分泌功能，进一步改造微环境有利于白血病细胞的存活[33-34]。

骨髓内皮细胞分泌的内皮源性干细胞因子、C-X-C 基序趋化因子配体 12（C-X-C motif chemokine ligand 12，CXCL12）及 E-选择素参与调节 HSCs 的生长及功能[8,35-36]。有研究发现内皮细胞表达的调节因子可以通过神经源基因座缺口同源蛋白（neurogenic gene Notch homologous protein，Notch）相关通路，平衡 HSCs 的自我更新及分化，维持造血稳态[37]。此外，还有研究表明内皮细胞特异性转录因子 Kruppel 样因子 6（Kruppel-like factor-6，KLF6）可通过相关信号直接调控趋化因子的表达，进而调控 HSCs 的扩增[38]。Sipkins 等[39]通过研究证实白血病细胞主要倾向迁移至表达 E-选择素和 CXCL12 的血管区域，该区域被证实为 HSCs 的所在地。近年来研究发现，白血病细胞诱导内皮细胞分泌白细胞介素-8、白细胞介素-4 等细胞因子，促进白血病细胞的增殖及化疗耐药[40]。总而言之，骨髓内皮细胞不仅能够影响白血病干细胞的归巢及迁移，而且是白血病复发及耐药的潜在介质。

1.4　成骨细胞与破骨细胞　成骨细胞和破骨细胞是骨髓龛的重要组成部分，可以旁分泌或吸收多种生物活性物质。两者协同工作，互相平衡，促进骨形成并维持骨髓结构[10]。两种细胞对于骨髓内白血病细胞的生长、增殖以及药物敏感性均起重要作用[41-43]。

既往有研究发现成骨细胞通过激活 HSCs 的 Notch 信号通路引起造血干细胞池的扩增[44]。成骨细胞的数量减少或功能障碍会导致骨髓造血干细胞的数量减少，并引起脾脏髓外造血的发生，由此可见成骨细胞能够支持 HSCs 的自我更新，在促进造血过程中发挥重要作用[45]。此外，成骨细胞还可以表达骨桥蛋白，抑制 HSCs 的增殖，促进凋亡，对 HSCs 池起负调节作用[46]。成骨细胞的突变可以诱导白血病的发生，如成骨细胞中 Beta-连环蛋白突变可以活化 Notch 通路，引起急性髓系白血病的产生。在白血病骨髓微环境中，白血病细胞与成骨细胞之间相互作用，白血病细胞影响成骨细胞的数量及功能，成骨细胞同样能够影响白血病细胞的数量及功能。研究发现，成骨细胞能够支持白血病细胞的存活，抑制白血病细胞的凋亡，降低白血病细胞对化疗药物的敏感性[41,47]。

吸收骨质的破骨细胞不仅参与了骨形成，而且参与了 HSCs 龛的初期形成和后期维持[48-49]。与此同时，破骨细胞的活性增加可提高局部和全身的钙离子浓度，对于 HSCs 定位于骨内膜龛有重要作用[9]。表达核因子 κB 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor-κB，RANKL）是一种破骨细胞分化因子，最新研究结果证实，在骨髓微环境中过表达 RANKL，能够促进破骨细胞的增殖与分化，出现小梁骨丢失、干骺端生长板破坏等现象[50]。另有研究表明，白血病细胞过表达 Wnt 家族成员 5a（Wnt family member 5a，Wnt5a）蛋白，促进破骨细胞的增殖，并可能导致溶骨病变和高钙血症[51]。破骨细胞在白血病发生发展中的作用机制尚未完全明确，还需要进一步深入研究。

2　白血病与中医阴阳理论

我国古代文献中并没有对白血病病名的明确记载，根据白血病贫血、出血、感染、发热及淋巴结肿大等相关临床表现，可归属于中医学“虚劳”“血证”“热劳”“毒劳”“瘰疬”等范畴[52]。唐容川在《血证论》中云：“人之一身不外阴阳，而阴阳二字即是水火，水火二字即是气血，水即化气，火即化血……夫水、火、气、血固是对子，然亦互相维系，故水病则累血，血病则累气……气为阳，气盛则火盛，血为阴，血虚即是水虚。一而二、二而一者也，人必深明此理，而后治血理气，调阴和阳，可以左右逢源。”阐述了气、血、水、火之间相互生发及相互制约的关系，强调了治血理气、调和阴阳的治疗原则。

阴阳是对自然界中相互关联的事物或现象对立双方属性的概括。《素问·宝命全形论》曰："人生有形，不离阴阳。"阴阳理论是中医学阐述人体生理功能及病理状态的基石。就脏腑功能而言，五脏藏精气而不泻，属阴，六腑传化物而不藏，属阳。阴阳之中复有阴阳，分属于阴阳的脏腑形体组织还可以再分阴阳。随着分子生物学研究不断深入，越来越多的学者运用中医阴阳理论探讨生物体内环境动态变化规律，认为肿瘤是由细胞的内稳态阴阳失衡所致，以阴阳理论阐述其调控机制[53]。《素问·生气通天论》记载："阴平阳秘，精神乃治，阴阳离决，精气乃绝。"中医学认为人体是一个有机整体，阴阳平衡是人体维持各种生命活动及保证健康状态的基本条件。而当阴阳的对立制约、互根互用以及交感互藏等动态平衡受到各种因素的影响被打破时，人体内环境的稳态遭到破坏，便将出现各种病理变化。

白血病的辨证应以阴阳为纲，阴阳失衡、正气虚衰是白血病病机关键。由先天禀赋不足或后天失养、情志失调等各种原因所致机体阴阳失衡，正气虚损，内邪滋生或温热邪毒侵袭，正邪相争，进而产生邪毒，邪毒内伏，毒损髓络，脏腑功能失调，最终发为白血病。病势多为邪毒渐盛及正气渐虚，邪毒致病力强，侵犯人体之初即可出现里热炽盛的表现，邪毒具有阳热炽盛的特性，最易伤阴精，临床常见阴液亏损的表现，甚则阳气生化不足致阳虚，终成阴竭阳亡之势。故治疗白血病本在调整人体内在气血阴阳，治血理气，辅以损其有余，补其不足，以恢复阴阳平衡。总而言之，白血病的发生与阴阳失衡密切相关，治疗应注重调和阴阳。

3　基于阴阳理论探讨白血病骨髓微环境

中医整体观强调人体是一个有机整体，各组织、器官和系统互相关联、互相影响，注重机体内外环境的协调和谐，其中人体内环境包括气血津液的协调是治病之本。中医对骨髓微环境的认识与"种子－土壤"学说相似，造血干细胞为种子，主自我更新和生长分化，为阳；骨髓微环境为土壤，主承载收藏和保护支持，为阴。《素问·阴阳别论》记载："阴阳者，数之可十，推之可百，数之可千，推之可万……阴阳之变，其在人者，亦数之可数。"从解剖学角度就骨髓微环境的结构而言，成骨细胞龛位于骨内膜附近，属阳，该处富含成骨细胞，HSCs 与成骨细胞通过黏附分子结合有助于维持干细胞的静止状态，谓之"体阳而用阴"；而血管龛位于骨髓中央区域的血窦附近，属阴，主要由内皮细胞组成，可促进 HSCs 的增殖及分化，谓之"体阴而用阳"。从功能学角度就骨髓微环境的细胞组成而言，造血干细胞、白血病干细胞及间充质干细胞均具有自我更新和多向分化的特点，属阳，而骨髓基质细胞、脂肪细胞及内皮细胞具有分泌和调节的作用，属阴。

HSCs 与 LSCs 在白血病骨髓微环境中相互对立但又相互关联，在一定条件下可相互转化。HSCs 在致癌（阳）及抑癌（阴）的双重作用下不会发生突变，其通过"阴"和"阳"的对立制约、互根互用，维持正常造血稳态。而在多种机制的作用下，致癌的过度或抑癌的不及均会导致阴阳失衡，使得 HSCs 转化为 LSCs，LSCs 具有无限的自我更新及增殖能力，容易侵犯及浸润人体的其他正常组织，表现出兴奋、活跃的现象，属阳。而在白血病骨髓微环境中，HSCs 的功能活动常被抑制，使得骨髓增生低下，表现出衰退、减缓的现象，属阴。骨髓间充质干细胞具有多向分化及自我更新潜能，能够促进白血病细胞的增殖及耐药，属阳；而骨髓基质细胞具有分泌、免疫调节及归巢特性，能够介导白血病细胞耐药，属阴。脂肪细胞在骨髓微环境中既能够抑制造血干细胞的增殖与分化（阴），又能够促进造血再生及恢复（阳），脂肪细胞的双重作用互相制约、互相协作，达到生理平衡状态。而在白血病骨髓微环境中，脂肪细胞在白血病细胞的影响下出现阴阳失衡，其功能向有利于白血病细胞生存和增殖的方面转化，能通过一系列脂肪因子的分泌促进白血病细胞的增殖与分化，处于"阳盛阴衰"的状态。内皮细胞的变化与脂肪细胞相似，正常生理状态下调控并平衡造血干细胞的自我更新及增殖分化，维持造血稳态，在白血病细胞的影响下，内皮细胞能够影响白血病干细胞的归巢迁移，促进白血病细胞增殖及化疗耐药，同样处于"阳盛阴衰"的状态。

除此之外，骨髓微环境中的成骨细胞与破骨细胞同样具有鲜明的阴阳属性，顾名思义，成骨细胞是骨形成的主要功能细胞，属阳；而破骨细胞则以破坏和吸收骨质为主，属阴，两者协同工作，共同作用于骨的生成过程。在骨髓微环境中，成骨细胞影响 HSCs 的增殖与凋亡，而破骨细胞在 HSCs 的形成及定位中有重要影响，两者在白血病骨髓微环境中的作用机制尚未完全明确。值得一提的是，白血病细胞往往促使成骨细胞及破骨细胞向有利于自身生存发展的方向改变，影响白血病的进展、复发及耐药。

骨髓微环境的稳定是一种动态平衡，需要各种

细胞维持其平衡协调状态，保持“阴阳自和”，任何一种细胞的异常变化均会打破骨髓微环境的平衡，进而出现病态结果。随着白血病的发生发展，骨髓微环境促进白血病细胞的增殖分化，抑制其凋亡，导致“阳盛”；抑制正常造血，促进造血细胞的凋亡，导致“阴虚”。根据病程，可以将白血病骨髓微环境大致分为 3 个阶段：骨髓微环境阴阳平衡为发病前期，阳盛阴虚为发病阶段，阴阳离决为死亡阶段。白血病的发病是一个多机制共同作用的结果，在白血病发病前期，白血病干细胞与造血干细胞相互竞争，白血病骨髓微环境正在形成，尚处于“阴阳平衡”阶段。随着白血病骨髓微环境的形成，白血病细胞的恶性增殖及异常分化不断抑制正常造血细胞的功能，进入“阳盛阴虚”阶段。白血病病情的进展及恶化促使骨髓微环境走向“阴阳离决”阶段，白血病骨髓微环境中阴阳互根互用的关系不断遭到破坏，便会导致“孤阴不生，独阳不长”，严重者出现“阴阳离决，精气乃绝”而死亡。可见，维持骨髓微环境的阴阳平衡在白血病治疗中尤为关键。

4　调节阴阳指导白血病的治疗

白血病细胞多具有恶性增殖、异常分化等特点，白血病细胞早期在骨髓、血液及淋巴组织中堆积，随着疾病的进展逐渐浸润人体的其他正常组织，出现肝脾肿大、感染发热等症状，属阳。而正常造血细胞受到抑制，进而出现贫血、乏力等症状，属阴。故白血病的病机本质为阴阳失调。现代医学治疗白血病多采用化疗或骨髓移植等治疗手段，治疗过程中骨髓微环境稳态会进一步受到损害，加剧机体的不平衡状态，短期能够取得良好疗效，但其长期存活及预后仍较差。因此，在白血病的治疗过程中应当重视骨髓微环境的变化，运用中医药治疗白血病时可以更好地发挥中药多靶点、多机制的作用，促使骨髓微环境维持在阴阳动态平衡的状态，正如《素问·至真要大论》所载：“谨察阴阳所在而调之，以平为期。”但中医药通过调控骨髓微环境治疗白血病的作用机制并不明确，仍需进一步研究探讨。

5　结语

骨髓微环境是多种细胞组成的复杂组合，任何细胞的异常变化均可能破坏造血稳态并诱导白血病发生。白血病发生发展过程中，骨髓微环境被白血病细胞侵占，相互影响及相互作用后形成白血病骨髓微环境，在白血病的不同阶段呈现出不同的特性。运用中医阴阳理论探究骨髓微环境与白血病的关系，可以从微观角度阐述骨髓微环境的细胞组成在白血病中的作用，借此指导相应的中医治疗，并有助于中西医更好地结合。在白血病的治疗方面，应重视将骨髓微环境恢复至阴阳平衡的状态，但具体如何运用中医药，中医药通过何种途径参与调节，仍需更多的临床及机制研究进行探索。

参考文献：

[1] Xu B Y, Hu R, Liang Z, et al. Metabolic regulation of the bone marrow microenvironment in leukemia[J]. Blood Rev, 2021, 48: 100786.

[2] Forte D, Garcia - Fernandez M, Sanchez - Aguilera A, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells support acute myeloid leukemia bioenergetics and enhance antioxidant defense and escape from chemotherapy[J]. Cell Metab, 2020, 32(5): 829 - 843.

[3] Park C S, Yoshihara H, Gao Q S, et al. Stromal - induced epithelial - mesenchymal transition induces targetable drug resistance in acute lymphoblastic leukemia[J]. Cell Rep, 2023, 42(7): 112804.

[4] Witkowski M T, Kousteni S, Aifantis I. Mapping and targeting of the leukemic microenvironment[J]. J Exp Med, 2020, 217(2): e20190589.

[5] Wang A D, Zhong H. Roles of the bone marrow niche in hematopoiesis, leukemogenesis, and chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia[J]. Hematology, 2018, 23(10): 729 - 739.

[6] Torres - Barrera P, Mayani H, Chavez - Gonzalez A. Understanding the hematopoietic microenvironment in chronic myeloid leukemia: a concise review[J]. Curr Res Transl Med, 2021, 69(3): 103295.

[7] Schofield R. The relationship between the spleen colony - forming cell and the haemopoietic stem cell[J]. Blood Cells, 1978, 4(1/2): 7 - 25.

[8] Ding L, Saunders T L, Enikolopov G, et al. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2012, 481(7382): 457 - 462.

[9] Adams G B, Chabner K T, Alley I R, et al. Stem cell engraftment at the endosteal niche is specified by the calcium - sensing receptor[J]. Nature, 2006, 439(7076): 599 - 603.

[10] 杨兆娜，王凤，张婷婷，等. 白血病骨髓微环境研究进展[J]. 药学学报，2022，57(9)：2601 - 2611.

[11] Ladikou E E, Sivaloganathan H, Pepper A, et al. Acute myeloid leukaemia in its niche: the bone marrow microenvironment in acute myeloid leukaemia[J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(3): 27.

[12] Schepers K, Campbell T B, Passegue E. Normal and leukemic stem cell niches: insights and therapeutic opportunities [J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(3): 254 – 267.

[13] Ladikou E E, Chevassut T, Pepper C J, et al. Dissecting the role of the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2020, 189(5): 815 – 825.

[14] Man Y, Yao X M, Yang T H, et al. Hematopoietic stem cell niche during homeostasis, malignancy, and bone marrow transplantation[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 621214.

[15] Houthuijzen J M, Daenen L G, Roodhart J M, et al. The role of mesenchymal stem cells in anti – cancer drug resistance and tumour progression[J]. Br J Cancer, 2012, 106(12): 1901 – 1906.

[16] Mendez – Ferrer S, Bonnet D, Steensma D P, et al. Bone marrow niches in haematological malignancies[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(5): 285 – 298.

[17] Gang E J, Kim H N, Hsieh Y T, et al. Integrin α6 mediates the drug resistance of acute lymphoblastic B – cell leukemia[J]. Blood, 2020, 136(2): 210 – 223.

[18] Lu J L, Dong Q M, Zhang S L, et al. Acute myeloid leukemia (AML) – derived mesenchymal stem cells induce chemoresistance and epithelial – mesenchymal transition – like program in AML through IL – 6/JAK2/STAT3 signaling [J]. Cancer Sci, 2023, 114(8): 3287 – 3300.

[19] Tarafdar A, Hopcroft L E, Gallipoli P, et al. CML cells actively evade host immune surveillance through cytokine – mediated downregulation of MHC – II expression [J]. Blood, 2017, 129(2): 199 – 208.

[20] Jitschin R, Bttcher M, Saul D, et al. Inflammation – induced glycolytic switch controls suppressivity of mesenchymal stem cells via STAT1 glycosylation[J]. Leukemia, 2019, 33(7): 1783 – 1796.

[21] Scheiber A L, Clark C A, Kaito T, et al. Culture condition of bone marrow stromal cells affects quantity and quality of the extracellular vesicles[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1017.

[22] 冯超, 张永清. 骨髓基质细胞与白血病细胞相互影响的研究进展[J]. 人民军医, 2016, 59(1): 76 – 78.

[23] Carter B Z, Mak P Y, Tao W J, et al. Targeting MCL – 1 dysregulates cell metabolism and leukemia – stroma interactions and resensitizes acute myeloid leukemia to BCL – 2 inhibition[J]. Haematologica, 2022, 107(1): 58 – 76.

[24] Javidi – Sharifi N, Martinez J, English I, et al. Correction: FGF2 – FGFR1 signaling regulates release of leukemia – protective exosomes from bone marrow stromal cells[J]. eLife, 2019, 8: e47174.

[25] Moschoi R, Imbert V, Nebout M, et al. Protective mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to acute myeloid leukemic cells during chemotherapy[J]. Blood, 2016, 128(2): 253 – 264.

[26] Baryawno N, Przybylski D, Kowalczyk M S, et al. A cellular taxonomy of the bone marrow stroma in homeostasis and leukemia[J]. Cell, 2019, 177(7): 1915 – 1932.

[27] Desbourdes L, Javary J, Charbonnier T, et al. Alteration analysis of bone marrow mesenchymal stromal cells from de novo acute myeloid leukemia patients at diagnosis[J]. Stem Cells Dev, 2017, 26(10): 709 – 722.

[28] Naveiras O, Nardi V, Wenzel P L, et al. Bone – marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment[J]. Nature, 2009, 460(7252): 259 – 263.

[29] Zhou B O, Yu H, Yue R, et al. Bone marrow adipocytes promote the regeneration of stem cells and haematopoiesis by secreting SCF[J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(8): 891 – 903.

[30] Ketterl T G, Chow E J, Leisenring W M, et al. Adipokines, inflammation, and adiposity in hematopoietic cell transplantation survivors[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(3): 622 – 626.

[31] Sheng X, Tucci J, Parmentier J H, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to daunorubicin via oxidative stress response[J]. Oncotarget, 2016, 7(45): 73147 – 73159.

[32] Tratwal J, Rojas – Sutterlin S, Bataclan C, et al. Bone marrow adiposity and the hematopoietic niche: a historical perspective of reciprocity, heterogeneity, and lineage commitment[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(4): 101564.

[33] Shafat M S, Oellerich T, Mohr S, et al. Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment[J]. Blood, 2017, 129(10): 1320 – 1332.

[34] 屠雯妍, 许佳烨, 洪耀南, 等. 骨髓脂肪细胞与白血病发生的相关性研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(6): 1291 – 1297.

[35] Xu C L, Gao X, Wei Q Z, et al. Stem cell factor is selectively secreted by arterial endothelial cells in bone marrow [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2449.

[36] Winkler I G, Barbier V, Nowlan B, et al. Vascular niche E – selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self renewal and chemoresistance[J]. Nat Med, 2012, 18(11): 1651 – 1657.

[37] Poulos M G, Guo P P, Kofler N M, et al. Endothelial Jagged – 1 is necessary for homeostatic and regenerative hematopoiesis[J]. Cell Rep, 2013, 4(5): 1022 – 1034.

[38] Xue Y Y, Lyu J H, Zhang C X, et al. The vascular niche regulates hematopoietic stem and progenitor cell lodgment and expansion via klf6a – ccl25b[J]. Dev Cell, 2017, 42(4): 349 – 362.

[39] Sipkins D A, Wei X B, Wu J W, et al. In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment[J]. Nature, 2005, 435(7044): 969 – 973.
[40] Gao A, Gong Y M, Zhu C Y, et al. Bone marrow endothelial cell – derived interleukin – 4 contributes to thrombocytopenia in acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2019, 104(10): 1950 – 1961.
[41] Quagliano A, Gopalakrishnapillai A, Barwe S P. Epigenetic drug combination overcomes osteoblast – induced chemoprotection in pediatric acute lymphoid leukemia[J]. Leuk Res, 2017, 56: 36 – 43.
[42] Kumar B, Garcia M, Weng L, et al. Acute myeloid leukemia transforms the bone marrow niche into a leukemia – permissive microenvironment through exosome secretion[J]. Leukemia, 2018, 32(3): 575 – 587.
[43] Krevvata M, Silva B C, Manavalan J S, et al. Inhibition of leukemia cell engraftment and disease progression in mice by osteoblasts[J]. Blood, 2014, 124(18): 2834 – 2846.
[44] Calvi L M, Adams G B, Weibrecht K W, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche[J]. Nature, 2003, 425(6960): 841 – 846.
[45] Visnjic D, Kalajzic Z, Rowe D W, et al. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency[J]. Blood, 2004, 103(9): 3258 – 3264.
[46] Nilsson S K, Johnston H M, Whitty G A, et al. Osteopontin, a key component of the hematopoietic stem cell niche and regulator of primitive hematopoietic progenitor cells[J]. Blood, 2005, 106(4): 1232 – 1239.
[47] 林黎明. 白血病微环境中成骨细胞与白血病细胞相互作用研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
[48] Mansour A, Abou – Ezzi G, Sitnicka E, et al. Osteoclasts promote the formation of hematopoietic stem cell niches in the bone marrow[J]. J Exp Med, 2012, 209(3): 537 – 549.
[49] Lymperi S, Ersek A, Ferraro F, et al. Inhibition of osteoclast function reduces hematopoietic stem cell numbers in vivo[J]. Blood, 2011, 117(5): 1540 – 1549.
[50] Rajakumar S A, Papp E, Lee K K, et al. B cell acute lymphoblastic leukemia cells mediate RANK – RANKL – dependent bone destruction[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(561): eaba5942.
[51] Bellon M, Ko N L, Lee M J, et al. Adult T – cell leukemia cells overexpress Wnt5a and promote osteoclast differentiation[J]. Blood, 2013, 121(25): 5045 – 5054.
[52] 蓝海, 侯丽, 郎海燕, 等. 常见血液病的中医分类与命名[J]. 中医杂志, 2019, 60(9): 750 – 753, 778.
[53] 沈晓雄. 阴阳学说: 一个风靡现代医学界的科学概念[J]. 中医药导报, 2018, 24(4): 1 – 6.

收稿日期: 2026 – 02 – 21
编辑: 纪彬

(上接第 1688 页)

[40] Xu J N, Song Z, Guo Q J, et al. Synergistic effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor microenvironment and cancer cells[J]. BioMed Res Int, 2016, 2016: 1490738.
[41] 杨佳慧, 刘立萍, 李然. 从卫气论疏肝健脾方对乳腺癌肿瘤微环境稳态的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(7): 67 – 69.
[42] 王霞, 许尤琪. 从肿瘤微环境谈治疗大肠癌肝转移[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(26): 109 – 110, 196.
[43] 郑舞, 杨金坤. 杨金坤从痰论治肿瘤经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2630 – 2632.
[44] 张昱航, 许鹏. 从肿瘤微环境角度探讨中晚期肺癌的中医治疗[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1387 – 1392.
[45] 梁雪, 陈祥彬, 李广平. 肿瘤免疫逃逸机制研究进展[J]. 生命的化学, 2015, 35(4): 504 – 508.
[46] 程蝶, 赵翰铮, 鲁艳杰, 等. 慢性应激 – 肿瘤微环境对肿瘤影响的研究进展[J]. 河北医学, 2022, 28(2): 342 – 344.
[47] 殷书敏, 徐振晔, 邓海滨, 等. 中医药重塑肿瘤微环境的作用机制与优势[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5): 1 – 7.
[48] 李高, 杨柱, 唐东昕, 等. 浅述中医药在肿瘤微环境新生血管中的作用机制[J]. 贵阳中医学院学报, 2019(3): 6 – 11.
[49] 刘毅, 沈涛, 呼永河, 等. 中医药干预肿瘤微环境的思路与研究方法[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(4): 935 – 936.
[50] 侯天将, 由凤鸣, 严然, 等. “火郁发之”干预肿瘤微环境探析[J]. 四川中医, 2015, 33(5): 23 – 25.
[51] 许芳, 杨丽芳, 李廷荃. 从“阴阳气不相顺接”理论浅谈难治性胃食管反流病之病机特点[J]. 中国民间疗法, 2018, 26(12): 2 – 4.
[52] 陈健, 郝力争, 杨涛, 等. 基于“阴阳气不相顺接”探讨恶性肿瘤病机及诊疗思路[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 843 – 846.

收稿日期: 2026 – 02 – 17
编辑: 孙铮