

黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展

王文越, 刘珊*, 吕琴, 李珩玉, 滕佳林*
(山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] 黄芪-当归药对(AA)为针对气血俱病这一证候特点而设的基础药对,李东垣之当归补血汤(DBT)即由AA组成,以补气生血为要,主治气虚血亏、血热诸证,因其组方精炼、疗效显著而颇受医家青睐。然而,古籍所载AA在不同组方中有多种配伍比例,其功效主治也各不相同。现代研究表明DBT亦有益气活血之效,且课题组前期研究发现AA在总量36g,3:1配伍时表现为更明显的益气活血作用。通过查阅相关文献发现该药对于1:1,3:1,1:5,3:2,2:1,5:1等多种配伍比例中均可体现出一定的益气活血之效,所对应的药理作用主要包括调节物质能量代谢、调节免疫功能、降低血液黏度、抗氧化应激、抗炎、降血脂、降血糖、保护心功能、保护血管壁、干预血管生成、抗器官组织纤维化等。不论从AA单味药之活血作用及“气行则血行”理论还是该药对在现代药理作用中的体现,都证实了AA益气活血作用确实存在,而对于该药对偏重不同所造成的作用表现上的差异,与用量、配比等息息相关,需要进行进一步地研究。本文基于现代研究集中于AA补气生血之效而对益气活血作用较易忽视,限制了对后者的临床应用,因此对该药对益气活血作用的现代药理研究作一综述,以便为其临床合理用药及相关研究提供理论依据。

[关键词] 黄芪; 当归; 当归补血汤; 益气; 活血; 气虚血瘀; 药理作用

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0207-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210204

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210121.1500.003.html>

[网络出版日期] 2021-1-21 15:08

Research Progress on Pharmacological Effect of Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix on Invigorating Qi and Activating Blood

WANG Wen-yue, LIU Shan*, LYU Qin, LI Heng-yu, TENG Jia-lin*
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix (AA) is a basic pair of drugs mainly targeting the syndrome characteristics of Qi and blood diseases. LI Dong-yuan's Danggui Buxuetang (DBT) is composed of AA, which is mainly used to tonify Qi and generate blood, with main indications of Qi deficiency and blood deficiency, blood heat and so on. It is favored by doctors because of its refined prescription and remarkable curative effect. However, there are many compatibility ratios of AA in different prescriptions in ancient books, and their efficacy and indications are also slightly different. This research showed that DBT also had the effect of invigorating Qi and activating blood, and the previous study of the group showed that 3:1 compatibility ratio of the two herbs in the total amount of 36 g had more obvious effect of invigorating Qi and activating blood. By consulting the relevant literature, it was found that the drug pair had a certain effect of invigorating Qi and activating blood in various compatibility ratios such as 1:1, 3:1, 1:5, 3:2, 2:1, 5:1. The corresponding pharmacological effect mainly included regulating the energy metabolism of substances, regulating immune

[收稿日期] 20201109(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81903947)

[第一作者] 王文越,在读硕士,从事中药药性理论与临床应用研究、中药及复方药理研究,E-mail:1648501212@qq.com

[通信作者] *刘珊,博士,实验师,从事中药药性理论与临床应用研究、中药及复方药理研究,E-mail:liushan5463@163.com;

*滕佳林,博士,教授,博士生导师,从事中药药性理论与临床应用研究、中药及复方药理研究,E-mail:sd.jia@163.com

function, reducing blood viscosity, anti-oxidation stress, anti-inflammation, lowering blood lipids, lowering blood sugar, protecting heart function, protecting blood vessel wall, intervening angiogenesis, fighting against organ tissue fibrosis and so on. Regardless of the AA single-medicine's activating blood effect and the theory that "Qi circulation leads to blood circulation" or the drug pair's manifestation in modern pharmacological effects, all of these have confirmed that AA's effect of invigorating Qi and activating blood does exist, and the difference of action performance caused by different ratios of AA is closely related to dosage and proportion, which needs further study. Based on the study focusing on the effect of tonifying Qi and generating blood, it is easy to ignore the effect of invigorating Qi and activating blood, which limits the clinical application of the latter. Therefore, the tonifying Qi and activating blood circulation effect of the drug pair is reviewed in this paper, so as to provide a theoretical basis for its clinical rational drug use and related research.

[Key words] Astragali Radix; Angelicae Sinensis Radix; Danggui Buxuetang; invigorating Qi; activating blood; Qi deficiency and blood stasis; pharmacological effect

气血皆化源于水谷精微和肾中的精气,依赖于脏腑之运化,运行于经络,于形体无处不到。《黄帝内经·素问·调经论》云:“人之所有者,血与气耳”,说明气血在人体生命活动中具有重要意义。气属阳,主动,主煦之;血属阴,主静,主濡之^[1]。二者生理上相互依存,病理上相互影响。生理上表现为气能生血、气能行血、气能摄血、血能养气、血能载气,具体理解为气可化生为血,血之运行依赖于气之推动,并通过气之固摄循于脉中;气之温煦又赖于血之濡养,并通过血之运载而至全身。气为血之帅,血为气之母,血非气不运,气非血不和,二者一阴一阳,相互维系,相互影响。《难经本义》载:“气与血不可须臾相离,乃阴阳互根,自然之理也”,《黄帝内经·素问·调经论》又载:“血气不和,百病乃变化而生”。提示气血中任何一方变化便会累及另一方,造成气血失和,主要表现为气血两虚、气虚血瘀、气滞血瘀、气不摄血、气随血脱等病理变化。而黄芪-当归药对中的2味药,黄芪善补脾肺之气,益气养血,当归又可补血活血,因此二者在配伍原则上应为气血同治,具有益气生血、益气摄血、益气养血、益气活血等作用。

对于益气活血作用,其所对病机为气虚血瘀,王清任在《医林改错》中明确提出了“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”的观点。气虚包括元气、宗气、卫气的虚损及其生理功能的减退,主要表现为脏腑功能低下或免疫力下降;血瘀指血结不行、血行不畅或离经之血瘀积于经络或脏腑,主要表现为血液流变学及血流动力学的异常,并伴随血管内皮功能紊乱^[2]。气虚血瘀与临床许多疾病息息相关,如冠心病、糖尿病、恶性肿瘤、中风等。现代应用中黄芪-当归药对常以当归补血汤

(DBT)之配比用于气血两虚证,大部分学者对其物质基础及药理作用的研究也是基于5:1之配伍,然而课题组前期研究发现黄芪-当归药对在5:1配伍时益气活血作用并不明显,可见其主要还是发挥益气生血之效^[3]。笔者通过查阅相关文献发现,目前对黄芪-当归药对益气活血作用的相关研究及报道较少,然而从其不同配比所发挥的药理作用来看,益气活血作用确有所体现。在拓宽黄芪-当归药对的临床应用范围,并为后续的进一步研究及合理用药提供理论依据。

1 黄芪与当归益气活血的药理作用

1.1 黄芪 线粒体结构受损和产能改变是“正虚”表现,而黄芪注射液能够改善心肌细胞肥大大鼠线粒体外膜损伤和内膜膜电位及细胞色素C氧化酶(COX),单胺氧化酶(MAO)的活性,调节能量代谢,保护其结构及功能^[4];气虚时机体细胞及免疫功能低下,黄芪可明显改变小鼠脾脏中T细胞,B细胞,CD8⁺T细胞和自然杀伤细胞(NK)的百分比含量及趋化因子受体3(CXCR3),分化抗原簇69(CD69)和L选择素(CD62L)的表达水平^[5],说明黄芪可通过调控免疫功能发挥益气作用。黄芪除可通过益气发挥“气行则血行”作用外,亦可发挥活血之效。邬丹等^[6]给予心肌缺血大鼠注射用黄芪冻干粉,发现大剂量(2 mL·kg⁻¹)能降低各切变率下全血黏度(WBV)及红细胞压积和聚集性,增强红细胞的变形能力并改善其功能,对改善心肌缺血大鼠血流动力学及血液流变性具有积极作用。黄芪含药血清还可抑制血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)诱导的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)凋亡,具有保护血管内皮功能的作用^[7]。

1.2 当归 当归水煎液可降低急性血瘀大鼠的

WBV与血浆黏度(PV),改善凝血功能及心、肺组织病理损伤,且全当归与归尾较归身活血作用明显^[8]。刘淑云^[9]发现当归除可使WBV,PV降低外,亦可降低气滞血瘀证实体肿瘤患者红细胞变形指数、红细胞压积、纤维蛋白原及血小板含量,改善血液流变性。当归水煎液可通过降低炎症细胞因子的分泌及抑制作用于天然免疫的巨噬细胞活化对刀豆蛋白A(Con A)诱导的急性肝损伤小鼠起到保护作用^[10],体现了其具有一定的补气功效。袁子文等^[11]研究表明当归可调节血瘀证大鼠氨基酸、脂质代谢,缩短凝血时间(TT),凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT),降低血液黏度,防止血瘀形成。

2 芪归药对益气活血药理作用研究进展

2.1 调节物质能量代谢

线粒体是能量产生与代谢的重要场所,研究表明黄芪-当归药对能调节线粒体生物能,可诱导线粒体膜电位增加、上调线粒体相关基因的表达并调节线粒体自噬、改善线粒体损伤^[12-13]。周春刚等^[14]发现DBT可通过促进B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达、增加细胞色素C释放及减少活性氧(ROS)产生等修复缺氧/复氧大鼠H9c2心肌细胞线粒体功能损伤。环磷酸鸟苷(cGMP)与环磷酸腺苷(cAMP)是细胞功能的重要调节物质,亦在能量代谢中发挥重要作用,常将二者与中医的“阴阳”相对。前期研究发现黄芪-当归药对不同比例配伍均能显著增加小鼠心肌cAMP/cGMP值,由于气与阳关系紧密,因此亦可认为二者益气作用与提高机体cAMP水平有关^[15]。CHANG等^[16]发现DBT能通过降低血清乳酸及乳酸脱氢酶水平促进有氧糖酵解,调节能量代谢,增强大鼠体能。DBT亦可调节苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸等氨基酸的代谢以及乙醛酸、二羧酸和丙酮酸的代谢,通过干预三羧酸循环途径增强小鼠的抗疲劳能力^[17]。新陈代谢是人体生命活动的基础活动,能量代谢是维持生命活动的特征表现,中医以“气”为生命维系的动力,正体现了该药对的益气作用。

2.2 抗氧化应激

氧化应激表现为细胞内ROS及其他自由基增多,导致体内氧化与抗氧化失衡,直接或间接地引起细胞或组织的氧化损伤。临床研究表明黄芪-当归药对可升高血清中超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,降低丙二醛(MDA)的含量^[18],5:1与3:2配伍均能降低血清中一氧化氮(NO),ROS及8-异前列腺素F_{2α}(8-iso-PGF_{2α})水平,亦能升高血清中血红素氧合酶-

1(HO-1)及SOD水平,且3:2组作用更为明显,其可通过激活核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)通路调节氧化应激,有效控制气虚血瘀型糖尿病肾病及2型糖尿病(T2DM)大血管病变的发生发展^[19-22]。

2.3 抗炎

黄芪-当归药对发挥益气活血作用与抗炎有一定联系,气虚或血瘀均可致使炎症反应的发生,主要表现为影响炎症细胞因子或趋化因子的表达及介导与炎症反应信号相关的通路。同时,氧化应激又可导致机体内源性损伤,激活炎症介质的释放,引发炎症反应,影响免疫系统、血液循环及器官组织生理功能。黄芪-当归药对可降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α),细胞间黏附分子(ICAM-1),白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6)等炎症相关因子的表达^[23-24],袁颖等^[25-26]的研究表明二者1:1配伍能降低大鼠血清中白细胞介素-4(IL-4)含量,通过抑制信号转导因子和转录活化因子6(STAT6),促进信号转导因子和转录活化因子4(STAT4)的表达及对辅助性T细胞1(Th1),辅助性T细胞1(Th2)特异性转录因子T盒子转录因子(T-bet),GATA结合蛋白-3(GATA-3)的影响,调节Th1/Th2细胞因子平衡发挥抗炎作用,对气道变应性炎症具有积极影响。以上,炎症和氧化应激犹如“气血不得濡养”,由此可见该药对的益气活血之效。

2.4 调节免疫功能

气虚血瘀伴随着免疫功能低下与失衡,而黄芪-当归药对可通过调节T细胞、细胞因子基因的表达等调节免疫功能,充分发挥其益气作用,维持机体的正常生命活动。覃倩华等^[27]发现黄芪、当归配伍能促进环磷酸腺苷(cAMP)诱导的小鼠血清免疫球蛋白M(IgM)的产生,提高淋巴细胞的转化率。袁颖等^[28]发现黄芪-当归药对可使气虚血瘀大鼠脾指数明显上升,使血清中 γ -干扰素(IFN- γ)含量降低,IL-4含量升高,调节Th1/Th2细胞平衡,从而发挥增强免疫与调节免疫稳定的作用。黄芪-当归药对亦可通过影响IFN- γ 诱导的小鼠骨髓细胞中T-bet在骨髓微环境中的表达,干预真核起始因子2(eIF2)信号通路的激活,进而恢复T细胞免疫反应网络的平衡^[29]。DBT可调控气虚血瘀大鼠T细胞亚群数量、转化增殖能力及肾上腺功能,使TNF- α ,白细胞介素-1 β (IL-1 β),核转录因子因子- κ B(NF- κ B),p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)mRNA的表达下调,提示其作用机制可能与调控NF- κ B,p38 MAPK和JNK免疫应答信号转导通路有关^[30]。此外,红细胞为血液循环中的固有免疫细胞,其中有许多免疫活性物质,

红细胞膜上补体受体1(CR1)与黏附的免疫复合物(IC)中C₃b分子或抗原补体复合物中的C₃b分子可分别与补体致敏的酵母菌及未致敏的酵母菌的酵母多糖黏附形成玫瑰花环(E-C₃bRR)与免疫复合物花环(E-ICR),DBT亦可通过增强E-C₃bRR与E-ICR率,增强红细胞免疫的黏附功能,从而提高免疫水平^[31]。

2.5 对血液系统的影响 血瘀常表现为血液“黏、浓、凝、聚”,亦包括其中有形成分的改变,如血液中血脂、血糖水平升高,使血液浑浊,血流受阻。黄芪-当归药对可降低血液黏度,这与其活血功效相吻合。血脂与血糖水平的降低除体现活血功效外,亦与其调节物质代谢相关,因此益气作用也得以体现。

2.5.1 降低血液黏度 研究表明,黄芪-当归药对在1:1,3:1及5:1配伍时均可使气虚血瘀模型大鼠全血低切黏度明显减小^[28]。血细胞生理特性与功能的改变可使血液黏度改变,造成血瘀,影响血液的正常循环。黄芪-当归药对可提高小鼠6-酮前列腺素F_{1α}/血栓素B₂(6-K-PGF_{1α}/TXB₂),调节血小板聚集功能,亦可增强兔的红细胞膜流动性与变形性,降低全血红细胞压积^[15,32-33]。课题组前期研究比较了二者不同剂量与对比对气虚血瘀模型大鼠的影响,发现在总量36g(3:1)及45g(3:2)时效果最好,对于降低血小板聚集率3:1组较为显著,二者可降低血浆中NO含量,抑制血小板内皮细胞黏附分子(CD31),P选择素(CD62p)的高表达,抑制血液中白细胞黏附分子β₂整合素(CD18),细胞间黏附分子-1(CD54)的过度表达,降低白细胞黏附率及全血比黏度^[3,34]。

2.5.2 降血脂、降血糖 XUE等^[35]用DBT治疗糖尿病动脉粥样硬化大鼠,发现其可通过影响血清中甘油三酸酯(TG),胆固醇(CHOL),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量调节脂质代谢。龚廷栋等^[36]以黄芪-当归药对活性成分黄芪总皂苷与当归挥发油组及黄芪甲苷与阿魏酸组干预高脂饮食及免疫损伤方法复制新西兰兔动脉粥样硬化模型,并观察不同比例(1:1,2:1,3:1,5:1)下的影响,发现二组均可降低血清总胆固醇(TC)及TG,LDL-C,HDL-C水平,减少脂质斑块的形成,且3:1和5:1的效果最佳。孙丽丽等^[37]发现DBT可通过调节缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸等的代谢途径以及胆汁酸代谢、甘油磷脂代谢改善T2DM小鼠的糖脂代谢紊乱,提高机体对胰岛素

的敏感性,降低血糖。

2.6 对心血管系统的影响 黄芪-当归药对对心血管系统的影响与调节能量代谢、抗氧化应激及调节免疫炎症反应密切相关,可通过保护心功能、血管壁及干预血管生成突出该药对的益气、活血之效。

2.6.1 保护心功能 心脏作为血管系的动力器官,对推动和维持血液的正常运行具有重要作用,心脏功能不全或发生障碍,易致血流动力不足,血瘀于络,而血瘀反过来又会影响心脏的相关生理功能。研究表明DBT对心肌梗死、心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤等造成的心功能减弱均具有保护作用,具体表现为对左室射血分数(LVEF),左室舒张期末容积(LVEDV),左室收缩期末容积(LVESV),左室后壁厚度(LVPWT),舒张末期室间隔厚度(IVST),左室心肌重量指数(LVMI),短轴缩短率(FS),左室内压(LVSP),左室内压最大上升与下降速率($\pm dp/dt_{max}$)等心功能指标的改善,作用机制可能与改善能量代谢、改善炎症因子水平及抗氧化应激有关^[38-40]。HU等^[41]发现DBT亦可通过调节血管内皮生长因子/血管内皮生长因子受体(VEGF/VEGFRs)信号通路,促进血管生成,抑制纤维性瘢痕形成,从而改善大鼠心梗后的心功能。

2.6.2 保护血管壁 血管作为血液流动的管道,血管壁发生障碍或功能失调必然影响血液的循环,导致血瘀的产生。黄芪-当归药对可通过促进内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达及蛋白激酶B(Akt)的磷酸化,促进NO的释放,舒张血管,从而保护血管内皮^[42],亦可通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达、改善血管局部炎性反应因子的表达抑制内皮损伤所致的血管内膜增生^[43-44]。周春刚等^[45]研究表明黄芪、当归3:1及5:1配伍均能抑制Ang II诱导的大鼠动脉内皮细胞凋亡,作用机制可能与下调Ang II 1型受体(AT1R),Ang II 2型受体(AT2R)及凋亡相关因子配体(FasL),Bcl-2相关蛋白X(Bax)的表达有关。YAN等^[46]研究了黄芪-当归药对不同比例(5:1,2:1,1:1,1:2,1:5)对胸腹主动脉内膜增生大鼠的影响,发现黄芪-当归药对可通过激活磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,增强平滑肌α-肌动蛋白(α-SMA)的表达,并抑制增殖细胞核抗原(PCNA),细胞周期蛋白D₁,细胞周期蛋白E,胶原蛋白-I(Col-I),纤连蛋白(FN)的表达和增生性内膜中的基质金属蛋白酶-9(MMP-9),抑制血管平滑肌细胞(VSMC)的表型转化和细胞增殖,从而抑制大鼠血管内膜增生,且1:1效果较好。LIN等^[47]

发现 DBT 可在一定程度上恢复溶酶体-磷脂酰胆碱 (LPC) ($5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 引起的大鼠主动脉内皮功能障碍。阴永辉^[48]研究了黄芪、当归主要活性成分黄芪甲苷与阿魏酸单体配伍对糖尿病大鼠血管病变的影响,发现其可下调糖尿病大鼠 NF- κ B p65 的表达,通过控制血糖、降低氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 与 TNF- α 等抑制 NF- κ B 信号通路的激活来保护糖尿病大鼠血管内皮。

2.6.3 干预血管生成 王若光等^[49]认为,血瘀是血液与血管之间的平衡被打破而形成的病理学状态,血液循环功能抑制或亢进均可致使血瘀的产生。而黄芪-当归药对可通过对血管生成的双向调节作用发挥益气活血之效,维持血液系统的稳态与平衡。内皮祖细胞 (EPCs) 为血管内皮细胞前体细胞,参与血管损伤后新血管的形成,秦臻等^[50]用 DBT 干预不同的层流剪切应力环境中的大鼠 EPCs,发现其能通过上调 NO/eNOS/Akt 表达来维护 EPCs 的功能。郭静等^[51]发现 DBT 能提高受氧化应激损伤小鼠骨髓来源 EPCs 的自噬水平,促进其迁移、增殖能力。DBT 亦能够通过激活 PI3K/Akt/MAPK 信号转导通路促进缺血区域 VEGF 的表达,促进血管新生^[52]。此外,LYU 等^[53]的研究表明 DBT 可降低肝纤维化大鼠 VEGF,血管紧张素 I (Ang I) 和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 及其信号传导介质的表达,通过改善氧化应激来发挥抗血管生成作用。

2.7 抗器官组织纤维化 纤维化为器官组织内纤维结缔组织增多,严重易致组织结构破坏引发器官病变,中医认为器官组织纤维化多因正气亏损、气血循环受阻所致,符合“气虚血瘀”之基本病机^[54],亦体现了黄芪-当归药对益气与活血之协同作用。

2.7.1 抗肺纤维化 王杰鹏等^[55]发现 DBT 可通过下调全血黏度,调节血液流变学指标来改善肺纤维化大鼠气虚血瘀状态。包海勇等^[56]以 DBT 同比例醇提物与水提物干预博来霉素所致的肺间质纤维化大鼠模型,发现二者均能减轻大鼠肺组织损伤,降低肺组织中羟脯氨酸 (Hyp) 的含量,减少肺脏胶原的沉积,对大鼠肺间质纤维化具有一定的治疗作用。彭艳芳等^[57]发现 DBT 能抑制大鼠体内 TGF- β_1 , 微小 RNA-21 (miR-21) 及磷酸化转导蛋白 2/3 (p-Smad2/3) 的表达,通过干扰 TGF- β /Smad 信号通路发挥抗特发性肺纤维化的作用,而刘娜等^[58]则发现其可通过调节蛋白激酶 D₁ (PKD₁)/NF- κ B/锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 线粒体核抗氧化通路减轻肺纤维化程度。彭艳芳等^[59]研究了芪归方主要活性

成分黄芪甲苷与阿魏酸对 TGF- β_1 诱导人胚肺成纤维细胞 (MRC-5) 的影响,发现二者可通过减少 MRC-5 细胞中 Smad 泛素化调节因子 2 (Smurf2) 所介导的转导蛋白 7 (Smad7),核转录共抑制因子 (SnoN) 的泛素化,恢复 Smad7, SnoN 蛋白的表达,有效抑制肺纤维化的发生发展。

2.7.2 抗肝纤维化 研究表明 DBT 可下调血清中血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT),天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 及总胆红素 (TBIL) 活性,调节脂质过氧化,抑制基质金属蛋白酶 (MMP)-2/9 活性,对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠具有明显的保护作用^[60]。GUO 等^[61]研究证明了黄芪-当归药对活性成分黄芪甲苷 I, 欧当归内酯 A 及毛蕊异黄酮为抗肝纤维化的主要活性成分,且于体内外均有较好的作用,具体表现为降低人肝星状细胞 (LX-2) 中 α -SMA 和 Col- I 的表达,降低小鼠肝脏组织中 Col 的沉积, Hyp 含量及 α -SMA 表达水平。

2.7.3 抗肾纤维化 孟立强等^[62]认为黄芪当归合剂 (1:1) 能有效改善肾组织纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活抑制物 (PAs/PAIs) 及基质金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制因子 (MMPs/TIMPs) 系统的失衡,减少细胞外基质 (ECM) 的积聚,从而抑制大鼠肾间质纤维化。WANG 等^[63]发现 DBT 能通过抑制 NOD 样受体 3 (NLRP3) 的表达及减少 IL-1 的分泌改善大鼠肾小管间质损伤。叶太生等^[64]研究 DBT 醇提与水提物对肾间质纤维化大鼠的保护作用,发现二者均能通过下调肾组织 TGF- β_1 及其 mRNA 表达,诱导骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 及其 mRNA 表达抑制 ECM 增生,改善腺嘌呤诱导的大鼠肾纤维化,且作用以醇提物效果较好。

2.7.4 抗心肌纤维化 崔红燕等^[65]的研究表明 DBT 能改善心肌肥厚指数,减少 I, III, IV 型胶原沉积,降低心肌组织 Ang II 活性和血清醛固酮水平,通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性抑制大鼠心肌纤维化的形成。MA 等^[66]发现 DBT 可使经 X 射线照射诱导的心肌纤维化大鼠微小 RNA-200a 表达水平上调并使 TGF-1/Smad3 和 Col- I 的表达下调,作用机制与诱导成纤维细胞的凋亡及氧化应激损伤有关。王琳娜等^[67]以 DBT 干预尿毒症大鼠心肌组织,发现其能通过减少心肌组织 TGF- β_1 , 瞬时受体电位 M7 通道 (TRPM7) 的表达,抑制 Col 的合成,进而有效减轻心肌纤维化程度。

本文就黄芪-当归益气活血作用的药理作用研究进行了相关汇总见表 1。

表1 黄芪-当归益气活血药理作用

Table 1 Pharmacological effects of Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix on invigorating qi and activating blood

功效	药理作用	配伍比例	模型	作用机制	参考文献	
益气	调节物质 能量代谢	5:1	大鼠胚胎心肌细胞 H9c2	调节线粒体生物能、稳定膜电位、上调线粒体基因表达、改变线粒体形态	[12]	
		5:1	再障小鼠	调节线粒体膜电位和自噬相关蛋白的表达	[13]	
		5:1	缺氧/复氧大鼠 H9c2 心肌细胞	促进 Bcl-2 表达、增加细胞色素 C 释放、减少 ROS 产生	[14]	
		5:2, 1:2, 1:1	小鼠	增加小鼠心肌 cAMP/cGMP 值	[15]	
		5:1	疲劳大鼠	降低血清乳酸及乳酸脱氢酶水平促进有氧糖酵解, 调节能量代谢	[16]	
	调节免疫 功能	5:1	10:1, 5:1, 1:1, 1:2	免疫低下小鼠	干预三羧酸循环途径, 调节氨基酸及乙醛酸、二羧酸、丙酮酸等的代谢	[17]
			3:1, 5:1	气虚血瘀大鼠	促进 IgM 产生、提高淋巴细胞的转化率	[27]
			5:1	小鼠骨髓细胞	升高脾指数, 降低 IFN- γ 含量、升高 IL-4 含量, 调节 Th1/Th2 细胞平衡	[28]
			5:1	气虚血瘀大鼠	影响 IFN- γ 诱导的 T-bet 在骨髓微环境中的表达, 干预 eIF2 信号通路的激活	[29]
			5:1	肉鸡	调控 T 细胞亚群数量、转化增殖能力及肾上腺功能, 使 TNF- α , IL-1 β , NF- κ B, p38 MAPK 和 JNK mRNA 的表达下调	[30]
活血	降低血液 黏度	5:1	肉鸡	提高脾脏和法氏囊脏器指数、增强 E-C ₃ bRR 与 E-ICR 率、增强红细胞免疫的黏附功能	[31]	
		1:1, 3:1, 5:1	气虚血瘀大鼠	降低全血低切黏度	[28]	
		1:1	小鼠	提高 6-K-PGF _{1α} /TXB ₂ , 增强红细胞膜流动性	[15]	
		5:1	急性缺氧小鼠	增强红细胞膜流动性与变形性	[32]	
		5:1	兔	降低全血红细胞压积、降低全血低切黏度	[33]	
		3:1, 3:2	气虚血瘀大鼠	降低血小板聚集率、降低血浆中 NO 含量, 抑制血小板 CD31, CD62p 的高表达, 抑制血液中白细胞黏附分子 CD18, CD54 的过度表达, 降低白细胞黏附率及全血比黏度	[3, 34]	
益 气 活 血	抗氧化应激	5:1	肉鸡	提高血清中 SOD, GSH-Px 水平, 降低 MDA 含量	[18]	
		5:1, 3:2	气虚血瘀型 T2DM 大血管病变患者	提升 Nrf2 及下游细胞因子 HO-1, SOD 水平	[19]	
		5:1, 3:2	气虚血瘀型糖尿病肾病病患者	改善血清中 NO 和 NOS 水平, 提高 Nrf2, HO-1, SOD 含量, 降低 8-iso-PGF _{2α} 水平	[20-22]	
	抗炎	5:1	RAW264.7 细胞	下调 TNF- α , ICAM-1 的表达	[23]	
			肾病综合征患者	降低 IL-1, IL-6 的表达	[24]	
			气道变应性炎症大鼠	调节 Th1, Th2 特异性转录因子 T-bet, GATA-3, 抑制 STAT6, 促进 STAT4 的表达, 调节 Th1/Th2 细胞因子平衡	[25-26]	
	降血糖、降 血脂	5:1	糖尿病动脉粥样硬化大鼠	影响血清中 TG, CHOL, HDL-C 及 LDL-C 含量, 调节脂质代谢	[35]	
			黄芪总皂苷与当归挥发油、黄芪甲苷与阿魏酸(1:1, 2:1, 3:1, 5:1)	动脉粥样硬化新 降低血清 TC, TG, LDL-C 及 HDL-C 水平, 减少脂质斑块的形成	[36]	
			T2DM 小鼠	调节缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸等的代谢途径以及胆汁酸代谢、甘油磷脂代谢, 改善糖脂代谢紊乱, 提高机体对胰岛素的敏感性	[37]	
			急性心肌梗死病人	降低 LVPWT, IVST, LVESV, LVEDV, 升高 LVMI, LVEF	[38]	
保护心功能	5:1	心肌缺血再灌注损伤大鼠	升高 LVSP, \pm dp/dt _{max} 及收缩压和舒张压, 增加心肌收缩性能和舒张功能, 减轻心肌缺血再灌注时血流动力学障碍, 抑制心肌组织 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶活性, 增加心肌 cAMP 含量	[39]		
		慢性心衰大鼠	升高 LVEF, FS, 降低血浆 TNF- α , IL-6 含量	[40]		

续表 1

功效	药理作用	配伍比例	模型	作用机制	参考文献
		5:1	心肌梗死大鼠	调节 VEGF/VEGFRs 信号通路, 促进血管生成, 抑制纤维性瘢痕形成	[41]
保护血管壁		5:1	人脐静脉内皮细胞	促进 eNOS 的表达及 Akt 的磷酸化, 促进 NO 的释放, 舒张血管	[42]
		1:1	血管再狭窄大鼠	抑制 iNOS 表达, 抑制血管内膜损伤后引起的血管内膜增生	[43]
		1:1, 5:1	血管内膜增生大鼠	抑制血管内膜增生时血管局部的炎性反应	[44]
		3:1, 5:1	大鼠动脉内皮细胞	下调 Ang II 特异性受体 AT1R, AT2R 及促凋亡蛋白 FasL, Bax 的表达	[45]
		5:1, 1:1, 1:2, 1:5	胸腹主动脉内膜增生大鼠	抑制 PI3K/Akt 信号通路的激活, 抑制 VSMC 表型调节和细胞周期转化	[46]
		5:1	内皮功能障碍大鼠	缓解受损主动脉环的松弛反应	[47]
	黄芪甲苷、阿魏酸		糖尿病大鼠	下调 NF- κ B p65 的表达, 降低 oxLDL 与 TNF- α 的表达, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活	[48]
干预血管生成		5:1	大鼠 EPCs	上调 NO/eNOS/Akt 表达, 维护 EPCs 的功能	[50]
		5:1	小鼠 EPCs 氧化应激损伤	提高氧化应激状态下的 EPCs 自噬水平, 促进损伤的 EPCs 迁移、增殖能力	[51]
		5:1	心肌梗死大鼠	激活 PI3K/Akt/MAPK 信号转导通路促进缺血区域 VEGF 的表达, 促进血管新生	[52]
		5:1	肝纤维化大鼠	降低 VEGF, Ang I 和 TGF- β_1 及其信号传导介质的表达, 改善氧化应激, 抗血管生成	[53]
抗肺纤维化		5:1	肺纤维化大鼠	下调全血黏度, 调节血液流变学指标	[55]
		5:1	肺间质纤维化大鼠	减轻肺组织损伤, 降低肺组织中 Hyp 含量, 减少肺脏 Col 的沉积	[56]
		5:1	肺纤维化大鼠	抑制促纤维化细胞因子 TGF- β_1 , miR-21 及 p-Smad2/3 的表达, 干扰 TGF- β /Smad 信号通路	[57]
		5:1	肺纤维化大鼠	调节 PKD ₁ /NF- κ B/MnSOD 线粒体核抗氧化通路, 提高机体抗氧化能力	[58]
		黄芪甲苷、阿魏酸(3:2)	人胚肺成纤维细胞 MRC-5	减少 Smurf2 所介导的 Smad7, SnoN 的泛素化, 恢复 Smad7, SnoN 蛋白的表达	[59]
抗肝纤维化		5:1	肝纤维化大鼠	下调血清中 ALT, AST 及 TBIL 活性, 调节脂质过氧化, 抑制 MMP-2/9 活性	[60]
	黄芪甲苷 I, 欧当归内酯 A 及毛蕊异黄酮		人肝星状细胞 LX-2, 肝纤维化小鼠	降低 LX-2 细胞中 α -SMA 和 Col- I 的表达; 降低小鼠肝脏组织中 Col 的沉积, Hyp 含量和 α -SMA 表达水平	[61]
抗肾纤维化		1:1	肾间质纤维化大鼠	改善肾组织 PAs/PAIs 及 MMPs/TIMPs 系统的失衡, 减少 ECM 积聚	[62]
		5:1	肾小管间质纤维化大鼠	抑制 NLRP3 炎症小体的表达及减少 IL-1 的分泌	[63]
		5:1	肾间质纤维化大鼠	下调肾组织 TGF- β_1 及其 mRNA 表达, 诱导 BMP-7 及其 mRNA 表达抑制 ECM 增生	[64]
		5:1	心肌纤维化大鼠	改善心肌肥厚指数, 减少 I, III, IV 型胶原沉积, 降低心肌组织 Ang II 活性和血清醛固酮水平, 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性	[65]
抗心肌纤维化		5:1	心肌纤维化大鼠	上调 microRNA-200a 表达水平、下调 TGF-1/Smad3 和 Col- I 的表达, 诱导成纤维细胞的凋亡并抗氧化应激损伤	[66]
		5:1	尿毒症心肌纤维化大鼠	减少心肌组织 TGF- β_1 , TRPM7 的表达, 抑制 Col 的合成	[67]

3 结论与展望

本文通过文献梳理, 发现黄芪-当归药对不同配

比均有不同程度的益气活血之效, 包括 1:1, 3:1, 1:5, 3:2, 2:1 及 5:1 等, 其中 DBT 虽主要以益气补血

之效用于临床,但益气活血作用也有所体现,或是因为重于补血而掩盖了其活血之效。黄芪-当归药对益气作用主要表现为调节物质能量代谢及调节免疫功能,活血作用表现为降低血液黏度,该药对亦可通过抗氧化应激、抗炎、降血脂、降血糖、保护心功能、保护血管壁、干预血管生成、抗器官组织纤维化等发挥益气活血作用。由于气与血联系紧密,二者配伍本身就“气行则血行”,因此该药对的益气与活血作用或许只是偏重不同而造成了作用表现上的差异。课题组前期研究也已表明,黄芪-当归药对益气活血作用,除与用药部位以及炮制方法等相关外,用药总量及配伍比例亦有密切关系,在36 g, 3:1配伍时益气活血作用最明显。现代化学及临床研究已证实了黄芪-当归药对在5:1配伍时的益气补血作用并发现其主要活性成分为皂苷类、黄酮类、挥发油、有机酸及多糖类等,临床可治疗贫血或与其他药物配伍治疗糖尿病、恶性肿瘤、肾衰竭及部分妇科疾病等^[68],而对于该药对益气活血作用的物质基础及对相关疾病的作用疗效及机制仍存在一定空白。药物在用药部位、炮制方法等一定的情况下,总量及配比不同引起的功效上的差异,与各化学成分之间相互作用及含量变化有着密切联系,对临床疗效也有着重要影响。因此有必要加强对该药对的配伍研究,可为资源有效利用、单体配伍制剂及临床合理用药提供一定的科学依据。并且随着现代科技日新月异的发展,分析化学、代谢组学、蛋白组学、基因组学等学科为传统医学注入了新的生机与活力,计算机网络技术的发展与完善也使中医药进入了大数据时代,基于中医基本理论将传统医学与现代新兴科学技术相结合,不仅有利于中医药科学理论的揭示,更可为其创新性研发及可持续发展提供有力依据。

[参考文献]

[1] 李德新. 气血论[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 1990:110.

[2] 高樱,杨龙飞,翟阳,等. 具有活血化瘀功效的中药药理作用及机制研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11):5053-5056.

[3] 滕佳林. 黄芪配伍当归益气活血作用的理论与实验研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2002.

[4] 于妍,王硕仁,聂波,等. 黄芪注射液在逆转心肌细胞肥大过程中对心肌细胞线粒体结构和功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7):979-984.

[5] 李勇森,韩孟伊,陈冰霞,等. 黄芪对小鼠淋巴细胞及

其表面分子的调节作用[J]. 免疫学杂志, 2020, 36(1):52-57.

[6] 郭丹,江从勋,廖诗平,等. 注射用黄芪冻干粉对心肌缺血大鼠血流动力学及血液流变学的影响[J]. 华西药学杂志, 2011, 26(6):557-560.

[7] 邱宇安,陈火国,李丽红,等. 黄芪含药血清对血管紧张素Ⅱ致内皮细胞凋亡的保护作用[J]. 重庆医学, 2015, 44(6):741-742, 745.

[8] 杨秀娟,邓毅,杨志军,等. 当归不同药用部位对急性血瘀模型大鼠的活血作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18):2187-2190.

[9] 刘淑云. 当归对气滞血瘀证实体肿瘤患者血液流变学的影响及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(40):59-60.

[10] 陈芯,马雅鑫,李蕊,等. 当归水煎液对刀豆蛋白A诱导急性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(4):492-495, 531.

[11] 袁子文,钟立甲,纪鹏,等. 当归干预血瘀证大鼠血浆代谢组学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(4):559-567.

[12] KWAN K K L, HUANG Y, LEUNG K W, et al. Danggui Buxue Tang, a chinese herbal decoction containing Astragali Radix and Angelicae Sinensis Radix, modulates mitochondrial bioenergetics in cultured cardiomyoblasts [J]. Front Pharmacol, 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00614.

[13] 袁嘉婧,张静,陈泽涛. 当归补血汤对再障小鼠骨髓单个核细胞线粒体膜电位与自噬相关蛋白的作用研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(3):53-56.

[14] 周春刚,李卿,汤加,等. 当归补血汤水提液预处理对缺氧/复氧H9c2心肌细胞线粒体损伤保护机制研究[J]. 中成药, 2016, 38(3):658-661.

[15] 滕佳琳,邹积隆,王树荣,等. 黄芪与当归药对配伍理论的实验研究[J]. 山东中医学院学报, 1992, 16(1):14-18, 76.

[16] CHANG W C, YEN C C, CHENG C P, et al. Chinese herbal decoction (Danggui Buxue Tang) supplementation augments physical performance and facilitates physiological adaptations in swimming rats [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1):545-552.

[17] MIAO X Y, XIAO B K, SHUI S F, et al. Metabolomics analysis of serum reveals the effect of Danggui Buxue Tang on fatigued mice induced by exhausting physical exercise [J]. J Pharmaceut Biomed, 2018, 151:301-309.

[18] 陈柯源,宋向东,程峰,等. 当归补血汤发酵产物对肉鸡免疫和抗氧化能力的影响[J]. 江苏农业学报, 2020, 36(4):992-999.

[19] 王勇,王浩,阴永辉. 芪归药对通过激活Nrf2通路干

- 预后气虚血瘀型T2DM大血管病变的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1694-1697.
- [20] 阴永辉, 李晓丽, 宋振华, 等. 芪归药对气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者血清NO和NOS的影响[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(11): 1027-1030.
- [21] 张效丽, 周吉, 阴永辉. 芪归药对治疗糖尿病肾病疗效及对Nrf2通路的影响[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(9): 944-949.
- [22] 周吉, 阴永辉. 芪归药对干预气虚血瘀型糖尿病肾病患者血清8-iso-PGF 2α 的临床研究[J/OL]. 辽宁中医杂志: 1-13[2020-12-11]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20200813.1725.058.html>.
- [23] 孙璐, 黄水清, 马文静, 等. 当归补血汤对RAW264.7细胞的TNF- α 、ICAM-1表达的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(1): 33-35.
- [24] 尚伟庆. 黄芪当归合剂对肾病综合征患者肾功能、炎症机制及疗效的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1339-1341.
- [25] 袁颖, 符胜光, 郭忻. 黄芪当归配伍对气道变应性炎症大鼠鼻黏膜及肺组织GATA-3、T-bet表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1661-1663.
- [26] 袁颖, 郭忻, 金素安, 等. 黄芪-当归配伍对气道变应性炎症大鼠IFN- γ 、IL-4、STAT6、STAT4的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 223-226.
- [27] 覃倩华, 杨萍, 李英, 等. 黄芪当归配伍对免疫功能影响的初步研究[J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(4): 59-62.
- [28] 袁颖, 郭忻, 金素安, 等. 黄芪当归不同配伍对气虚血瘀证大鼠血液流变学及血清干扰素- γ 、白细胞介素-4的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(11): 44-46.
- [29] LIU J, WEI J, WANG C Z, et al. The combination of Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis attenuates the IFN-gamma-induced immune destruction of hematopoiesis in bone marrow cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 356.
- [30] 刘雅, 张海港, 张翼冠, 等. 当归补血汤对气虚血瘀大鼠免疫功能及相关基因的调控[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 10-13.
- [31] 夏春丽, 殷中琼, 刘宇, 等. 当归补血汤对肉鸡免疫脏器指数和红细胞免疫功能的影响[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(18): 11100-11102.
- [32] 陈云华, 孙建宁, 陈文为, 等. 当归补血汤对缺氧小鼠红细胞膜流动性和变形性的影响[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 3-5.
- [33] 王伟中, 乌云娜, 王爱萍. 当归补血汤的血液流变学研究[J]. 内蒙古中医药, 2005, 1: 34-35.
- [34] 王惠. 黄芪配伍当归益气活血作用的机理研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2006.
- [35] XUE M, BIAN Y, LIU Y L, et al. Danggui Buxue decoction ameliorates lipid metabolic defects involved in the initiation of diabetic atherosclerosis; identification of active compounds [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(3): 414-421.
- [36] 龚廷栋, 黄水清. 当归补血汤有效组分抗动脉粥样硬化配伍比例的基础研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4): 468-472.
- [37] 孙丽丽, 白海英, 郑文惠, 等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS的当归补血汤治疗2型糖尿病小鼠的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 636-644.
- [38] 栾海燕, 李铮, 杜毅. 当归补血汤对急性心肌梗死病人心室重塑及心功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2466-2468.
- [39] 吴大正, 宋纯清, 韩之芬, 等. 当归补血汤对心肌缺血再灌注损伤大鼠心功能的作用[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(5): 3-5.
- [40] 徐厚谦, 高军太, 曲争艳, 等. 当归补血汤对心衰大鼠心功能、血浆TNF- α 及IL-6的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2010, 27(4): 1-4.
- [41] HU G Y, YANG P, ZENG Y, et al. Danggui Buxue decoction promotes angiogenesis by up-regulation of VEGFR1/2 expressions and down-regulation of sVEGFR1/2 expression in myocardial infarction rat [J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(1): 37-46.
- [42] GONG A G W, LAU K M, ZHANG L M L, et al. Danggui Buxue Tang, Chinese herbal decoction containing Astragali Radix and Angelicae Sinensis Radix, induces production of nitric oxide in endothelial cells: signaling mediated by phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase [J]. Planta Med, 2016, 82(5): 418-423.
- [43] 杨长春, 马增春. iNOS在血管再狭窄大鼠的表达及黄芪当归的作用[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1655-1658.
- [44] 彭熙炜, 阎卉芳, 黄娟, 等. 黄芪-当归配伍对大鼠血管内膜增生模型炎性反应的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(2): 580-584.
- [45] 周春刚, 陆曙, 王书乐, 等. 黄芪与当归不同配比水提液对ANG II诱导大鼠动脉内皮细胞凋亡的实验观察[J]. 中成药, 2013, 35(10): 2253-2256.
- [46] YAN H F, PENG X W, XU H, et al. Inhibition of aortic intimal hyperplasia and vascular smooth muscle proliferation and extracellular matrix protein expressions by Astragalus-Angelica combination [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, doi: 10.1155/2018/1508637.

- [47] LIN P L, LI Z C, XIE R F, et al. Compatibility study of Danggui Buxue Tang on chemical ingredients, angiogenesis and endothelial function[J]. *Sci Rep-Uk*, 2017, doi:10. 1038/srep45111.
- [48] 阴永辉. 黄芪甲苷与阿魏酸抑制NF- κ B信号途径干预糖尿病大鼠大血管病变的作用及机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [49] 王若光, 尤昭玲. 试析血瘀形成及现代研究对血瘀认识的深化[J]. *中国中医药科技*, 2001, 8(4):272-276.
- [50] 秦臻, 黄水清, 韦正新, 等. 剪切应力环境中当归补血汤对大鼠内皮祖细胞功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, doi:10. 13422/j. cnki. syfjx. 20202104.
- [51] 郭静, 莫友胜, 王奇, 等. 当归补血汤对内皮祖细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(20):39-45.
- [52] 王培利, 雷燕, 王承龙. 益气活血中药对血管生成PI3K和MAPK信号途径的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(9):1083-1085.
- [53] LYU J, ZHAO Z M, CHEN Y, et al. The chinese herbal decoction danggui buxue tang inhibits angiogenesis in a rat model of liver fibrosis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10. 1155/2012/284963.
- [54] 赵志敏, 景菲, 吕靖, 等. 病证结合异病同治的中医药抗器官纤维化临床研究思路[J]. *世界中医药*, 2020, 15(19):2864-2867.
- [55] 王杰鹏, 王少贤, 方朝义, 等. 当归补血汤干预肺纤维化大鼠气虚血瘀状态机制初探[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3):24-28.
- [56] 包海勇, 王亚丽, 吴国泰, 等. 当归黄芪醇提物与水提物对实验性大鼠肺纤维化的干预作用[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(12):1064-1067.
- [57] 彭艳芳, 赵映前, 张莹雯, 等. 芪归方通过抑制miR-21而干预TGF- β_1 /Smad通路并减轻博莱霉素所致大鼠肺纤维化[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(9):2112-2116.
- [58] 刘娜, 王杰鹏, 鲁辰希, 等. 当归补血汤对博莱霉素致肺纤维化大鼠PKD $_1$ /NF- κ B/MnSOD信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13):66-72.
- [59] 彭艳芳, 张莹雯, 张亚兵, 等. 芪归方有效组分治疗特发性肺纤维化的实验研究[J]. *世界中医药*, 2020, 15(12):1719-1723, 1728.
- [60] CHEN Y, CHEN Q, LU J, et al. Effects of Danggui Buxue Decoction on lipid peroxidation and MMP-2/9 activities of fibrotic liver in rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(6):435-441.
- [61] GUO T, LIU Z L, ZHAO Q, et al. A combination of astragaloside I, levistilide A and calycosin exerts anti-liver fibrosis effects *in vitro* and *in vivo* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(9):1483-1492.
- [62] 孟立强, 廖爱能, 屈磊, 等. 黄芪当归合剂对间质纤维化肾脏中细胞外基质降解系统的调控作用[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(1):79-84.
- [63] WANG L N, MA J W, GUO C X, et al. Danggui Buxue Tang attenuates tubulointerstitial fibrosis via suppressing NLRP3 inflammasome in a rat model of unilateral ureteral obstruction [J]. *Biomed Res Int*, 2016, doi:10. 1155/2016/9368483.
- [64] 叶太生, 张莹雯, 王秀萍, 等. 当归补血汤醇提物和水提物调控BMP-7、TGF- β_1 表达对腺嘌呤诱导的肾间质纤维化大鼠保护作用的比较[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(11):2619-2622.
- [65] 崔红燕, 张晓晨, 谭梦晖. 当归补血汤对腹主动脉不完全结扎大鼠心肌纤维化的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5):18-21.
- [66] MA C X, ZHAO X K, CHANG J, et al. Radix Angelica Sinensis and Radix Hedysari ultrafiltration extract protects against X-irradiation-induced cardiac fibrosis in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, doi:10. 1155/2020/4675851.
- [67] 王琳娜, 陈常勇, 陈小永, 等. 当归补血汤对尿毒症大鼠心肌纤维化组织瞬时受体电位M7通道表达及胶原蛋白合成的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(30):7-12.
- [68] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 当归补血汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, doi:10. 19540/j. cnki. cjcm. 20200828. 201.

[责任编辑 周冰冰]