

[27] Samapundo S, Devlieghere F, De Meulenaer B, *et al.* Interaction of water activity and bicarbonate salts in the inhibition of growth and mycotoxin production by *Fusarium* and *Aspergillus* species of importance to corn [J]. *Int J Food Microbiol*, 2007, 116(2): 266-274.

[28] Williams L D, Glenn A E, Zimeri A M, *et al.* Fumonisin disruption of ceramide biosynthesis in maize roots and the effects on plant development and *Fusarium verticillioides*-induced seedling disease [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(8): 2937-2946.

## 当归对血液系统的药理作用研究进展

万晓青<sup>1</sup>, 张 伟<sup>2</sup>

(1. 浙江医院, 浙江 杭州 310013; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

**摘 要:** 当归对血液系统的药理作用主要有造血和抗贫血、抑制血小板聚集和抗血栓、降血脂和抗动脉粥样硬化、抗凝血、改善血液流变性和抗氧化及保护血管内皮细胞, 药理作用确切。就当归对血液系统的药理作用进行分析总结, 为临床应用及新药开发提供参考。

**关键词:** 当归; 血液系统; 降血脂; 抗血栓; 抗凝血; 抗氧化

**中图分类号:** R282.71

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2009)12-附 6-03

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 始载《神农本草经》, 味甘、辛, 性温, 归肝、心、脾经, 具补血活血、调经止痛、润肠通便之功效; 用于血虚萎黄、眩晕心悸、月经不调、经闭痛经、虚寒腹痛、肠燥便秘、风湿痹痛、跌扑损伤、痈疽疮疡, 为临床使用频率较高的中药, 素有“十方九归”之称。国内外许多学者对当归的药理作用以及临床应用均进行了较为详细研究, 本文主要从当归对血液系统的药理作用进行综述, 详细总结了近年的研究概况。

### 1 促进造血和抗贫血

在众多医药典籍中, 对当归的补血作用都有记载。《日华子本草》: “治一切风, 一切血, 补一切劳, 破恶血, 养新血及主癥癖。”《医学启源》: “能和血补血。”药理实验表明, 当归有养血、补血之功效。张晓君等<sup>[1]</sup>以外周血 Hb 的量作为临床评价贫血病指标, 选用溶血性血虚小鼠作为模型, 研究发现, 当归多糖有升高 Hb 量, 缓解贫血症状的作用, 能显著增加内源性脾结节数, 显著升高溶血性血虚模型小鼠外周血红蛋白, 促进<sup>60</sup>Co 照射后小鼠骨髓细胞 DNA 合成, 从而刺激脾脏和骨髓的造血功能。胡晶等<sup>[2]</sup>探讨了当归多糖对小鼠外周血造血干细胞的动员作用。结果当归多糖动员后小鼠外周血中白细胞数、淋巴细胞数、CD34+ 细胞百分率、CFU-Mix 产率均明显高于生理盐水组, 并且当归多糖和重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) 联合动员后的各项指标均高于单用当归多糖或单用 rhG-CSF 组。宁炼等<sup>[3]</sup>采用整体实验法、MTT 比色法、<sup>3</sup>H-TdR 掺入法、半固体造血细胞集落形成技术, 测定环磷酰胺致血虚小鼠外周血象、骨髓有核细胞数和造血干/祖细胞集落水平。研究表明当归多糖能加快血虚动物骨髓有核细胞 DNA 的合成, 增加骨髓有核细胞数量, 提高骨髓造血细胞的总量, 并刺激造血干/祖细胞集落形成, 加快血细胞的分化与成熟, 促进血虚动物外周血细胞数

量恢复正常; 非多糖部分中的阿魏酸亦能通过促进血虚动物骨髓有核细胞 DNA 合成而增加骨髓有核细胞的数量。当归水溶性多糖 (50 mg/kg) 对 5-Fu 诱导性贫血小鼠外周血及骨髓红细胞系细胞的恢复具有明显促进作用, 其机制可能是由于其抑制炎症细胞因子生成, 促进部分红细胞系前驱细胞增殖而对贫血有改善作用<sup>[4]</sup>。李静等<sup>[5]</sup>采用骨髓造血祖细胞和巨噬细胞体外培养, 造血生长因子生物活性检测, 免疫细胞化学, 核酸探针原位杂交等技术, 研究当归多糖对骨髓巨噬细胞生物活性的影响及其与造血调控的关系。结果表明当归多糖可以直接和 (或) 间接地刺激造血诱导微环境中的巨噬细胞, 从基因水平和蛋白水平上促进造血调控因子的合成和分泌, 进而促进髓系多向性造血祖细胞晚期红系祖系细胞、粒单系造血祖细胞的增殖分化。胡晶等<sup>[6]</sup>采用 HSCT 法和 PCR 方法鉴定其造血重建的来源, 结果发现当归多糖组受体小鼠白细胞、血小板、血红蛋白 30 d 存活数均明显高于对照组和生理盐水组; 对当归多糖组存活小鼠进行 Y 染色体 PCR 分析, 证实雌性受体小鼠重建的造血细胞来自雄性供体。认为当归多糖动员的小鼠外周血造血干/祖细胞移植后能够重建造血衰竭小鼠长期造血。当归多糖亦能显著促进放射损伤小鼠的红细胞免疫黏附功能和造血功能, 提高放射损伤小鼠红细胞免疫黏附功能和放射小鼠外周血象, 促进造血功能; 当归多糖在辐射过程中可通过增强细胞 DNA 损伤修复能力, 减少细胞凋亡来降低细胞的辐射敏感性, 保护淋巴细胞<sup>[7,8]</sup>。当归多糖在体外能显著刺激粒-巨噬系集落形成单位的增殖; 经当归多糖诱导制备的人胸腺细胞、脾细胞、骨髓基质细胞培养液能明显促进 CFU-GM 增殖; 经当归多糖体外刺激后骨髓基质细胞、脾细胞和胸腺细胞的 GM-CSF 蛋白和 mRNA 表达水平显著提高。当归多糖可能通过直接或间接途径促进淋巴细胞和造血微环境中的基质

收稿日期: 2009-02-27

作者简介: 万晓青 (1972-), 女, 副主任中药师, 研究方向为中药药理与临床。 Tel: 13357102189 E-mail: zjyywxq@163.com

细胞合成和分泌 GM-CSF、IL-3 或 GM-CSF 样物质等造血生长因子,进而促进粒单系血细胞的发生,这可能是当归“补血活血”的分子生物学机制之一<sup>[9,10]</sup>。当归补血微丸对环磷酰胺致贫血诱发的 EPO 增殖有拮抗作用,并能显著提高脾脏中 EPO 样生长因子的水平,有效抑制环磷酰胺所诱发的贫血<sup>[11]</sup>。石清照等<sup>[12]</sup>研究表明当归注射液能增加免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓单个核细胞计数及粒单系祖细胞计数,明显降低 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞百分率,提高细胞周期蛋白 D<sub>2</sub> 的表达水平。其机制可能是通过刺激细胞周期蛋白 D<sub>2</sub> 的表达促进造血细胞的增殖。

## 2 抑制血小板聚集和抗血栓

《珍珠囊》记载当归:“头破血,身行血,尾止血”;《注解伤寒论》:“通脉”。现代药理研究表明当归有抑制血小板聚集和抗血栓的作用。张旭静等<sup>[13]</sup>采用动-静脉旁路血栓形成法造模,对实验大鼠以不同浓度的川芎、当归萃取液及阳性药物阿司匹林 ig 3 d 后,分别测定血栓湿质量。结果表明当归萃取液高剂量组(80 mg/kg)和阿司匹林(300 mg/kg)组的血栓湿质量显著减少,提示当归萃取液高剂量对实验性大鼠血栓形成有拮抗作用。李福龙等<sup>[14]</sup>以同样的方法造模,亦表明当归可明显抑制弥散性血管内凝血大鼠的血小板聚集和黏附,增强红细胞的变形能力。提示当归可通过改善血液流变性,纠正机体失稳态过程,从而起到抗血栓的作用。当归抑制血小板聚集的作用与其有效成分阿魏酸有关。研究表明,阿魏酸能对抗血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 的生物活性,增加前列环素(PGI<sub>2</sub>)的生物活性;选择性抑制 TXA<sub>2</sub> 合成酶的活性,减少 TXA<sub>2</sub> 的生成,使 TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 的值升高,从而抑制血小板聚集<sup>[15]</sup>。其机制主要是:(1)阿魏酸能抑制血小板释放 5-HT;(2)阿魏酸能调整 PGI<sub>2</sub>-TXA<sub>2</sub> 平衡;(3)当归能清除氧自由基,具有抗脂质过氧化作用;(4)当归中含有 adenosine 等其他抑制血小板聚集的活性成分;(5)影响凝血因子和改善血液流变学及微血管状态。抗血栓也是当归活血作用的重要药理学基础<sup>[16,17]</sup>。

## 3 抗动脉粥样硬化

当归可改善实验性高脂血症的症状,并对实验性动脉硬化大鼠的主动脉病变有一定的保护作用。李琦等<sup>[18]</sup>采用喂食高脂饲料法复制家兔高脂血症模型,饲养 10 周末处死动物,检测主动脉粥样斑块面积,透射电镜观察主动脉超微结构的变化,并采用 Griess 反应法检测一氧化氮量。结果表明,当归可保护血管内皮细胞的结构完整,及高胆固醇所致的动脉壁超微结构的改变,显著降低高脂导致的动脉粥样硬化斑块面积,显示了当归较好的抗动脉粥样硬化效果。余追等<sup>[19]</sup>发现 25% 的当归注射液能抑制家兔主动脉粥样斑块形成,其机制可能与其降低血清甘油三酯水平、抗过氧化损伤有关。当归多糖还可使去势大鼠血钙升高,甘油三酯明显下降,但对胆固醇无显著影响<sup>[20]</sup>。当归补血汤可明显降低实验动物血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)及丙二醛(MDA)的量,同时还可提高血清超氧化物歧化酶(SOD)活力,而 SOD 活力的提高对过氧化脂质等的清除有较大的作

用。可见调节血脂和抗氧化可能是其抗动脉粥样硬化作用的主要机制<sup>[21]</sup>。

## 4 抗凝血

当归多糖及其硫酸酯可显著延长凝血时间、缩短出血时间;显著延长凝血酶时间和活化部分凝血活酶时间,其抗凝血作用主要是影响内源性凝血系统<sup>[22]</sup>。当归可以抑制高分子右旋糖酐引起的红细胞聚集性增强,其机制可能是当归抗凝血成分作为一个大分子占据红细胞表面大分子结合位点,或者是通过空间阻碍了大分子桥联;而减少内皮细胞表面黏附分子的表达则可能是减缓正常红细胞聚集速度的机制之一<sup>[23]</sup>。以凝血时间(TT)、凝血酶原时间(PT)和白陶土部分凝血活酶时间(KPTT)等凝血功能指标,研究发现不同产地的当归均有一定的延长 TT、PT 和 KPTT 的作用<sup>[24]</sup>。李敏等<sup>[25]</sup>研究认为当归挥发油和阿魏酸是其抗凝血的有效成分。同时发现,当归多糖在凝血方面表现出双向调节作用,既有显著的抗凝血活性,又有明显的止血作用。血小板聚集是生理性止血的最初步骤,止血与血小板功能有很大关系,当归多糖能促进血小板聚集,加之其对外源性凝血影响很小,这可能是其止血的作用途径,这与其抗凝血活性并不矛盾<sup>[26]</sup>。

## 5 改善血液流变性

当归具有改善血液流变性的作用。刘艳凯等<sup>[27]</sup>通过颈 iv 高分子右旋糖酐复制大鼠急性微循环障碍模型,观察当归注射液对急性微循环障碍转归时器官微区血流量、血小板功能的干预作用。结果表明可通过改善微循环、降低血黏度和抑制血小板聚集和增加器官血流量,干预右旋糖酐所致急性微循环的转归过程,且红细胞变形能力明显增强<sup>[28]</sup>。韩红等<sup>[29]</sup>以糖尿病患者血液流变学及凝血功能部分指标如全血黏度、红细胞聚集指数、血沉、血沉 K 值方程、血小板聚集率,与正常对照组比较有显著性增高,用当归注射液治疗后上述指标显著性降低,且接近正常对照水平。提示当归注射液对糖尿病患者具有降低血液黏度,改善血液流变性能,预防和治疗 2 型糖尿病所致的心、脑、肾等器官并发症的功效。用颈动脉放血复制大鼠失血性休克模型,通过微循环观察、器官血流和血液流变学测定方法,观察川芎嗪、当归注射液对失血性休克大鼠血液动力学的影响。结果表明用当归注射液治疗后,能明显改善失血性休克大鼠微循环障碍,降低血小板聚集率,增加器官血液灌流量<sup>[30]</sup>。

## 6 抗氧化和保护血管内皮细胞

当归还具有抗氧化及保护血管内皮细胞的作用。杨艳秋等<sup>[31]</sup>观察当归提取物的主要活性成分阿魏酸钠对冠心病心绞痛患者血浆及红细胞中过氧化脂质水平和 SOD 活力、全血谷胱甘肽过氧化物酶活性、红细胞过氧化氢酶活性、血浆内皮素和一氧化氮水平的影响。结果表明阿魏酸钠可明显增加 SOD 活性,减低过氧化脂质水平。SOD 活性升高,说明阿魏酸钠能缓解自由基对组织的损伤反应,是一种很强的天然抗氧化剂;同时还是一种非肽类内皮素拮抗剂,可拮抗血浆内皮素 1 与其受体结合,并且能降低血浆内皮素 1 水平。阿魏酸钠治疗组血浆内皮素水平明显下降,一氧化氮水

平明显升高。说明阿魏酸钠可能是通过拮抗血浆内皮素的作用,调节血浆内皮素和一氧化氮生成,减轻心肌缺血再灌注损伤,达到心肌保护的目的。

## 7 结语

当归对血液系统的药理作用明显,主要有补血、抑制血小板聚集和抗血栓、抗动脉粥样硬化、抗凝血、改善血液流变性、抗氧化及保护血管内皮细胞。同时对机体心血管系统、免疫系统等均具有显著的药理作用,并具有抗肿瘤、抗炎、抗损伤等作用。近年来,对当归的活性成分以及对细胞增殖的影响机制等方面有较深入的研究。以当归为基础的复方制剂的药理学研究范围也在不断扩大,新的药理作用的报道不断出现,通过吸收现代科技成果及中医药理论研究的成果,使当归的实验研究逐渐深化和系统化,以达到揭示其益气补血的作用机制和物质基础。相信随着研究的深入,当归及其有效成分的药理作用及其机制将会更加明确。

## 参考文献:

- [1] 张晓君,祝晨陈,胡黎.当归多糖的免疫活性和对造血功能影响[J].中药药理与临床,2002,18(5):24-25.
- [2] 胡晶,吴宏.当归多糖对小鼠外周血造血细胞动员作用的研究[J].中草药,2006,37(12):1835-1838.
- [3] 宁炼,陈长勋,金若敏.当归补血汤促进造血功能的成分及其作用的研究[J].中国中药杂志,2002,27(1):50-53.
- [4] 波多野亮[日].当归水溶性提取物对5-FU诱导性贫血的改善作用[J].国际中医中药杂志,2006,28(6):364.
- [5] 李静,王亚平.当归多糖对骨髓巨噬细胞的影响及其与造血调控的关系[J].中草药,2005,36(1):69-72.
- [6] 胡晶,冯敏,杨慧.当归多糖动员的造血干/祖细胞移植重建小鼠造血功能的研究[J].第三军医大学学报,2007,29(23):2236-2239.
- [7] 洪艳,张渝侯,王红玲,等.当归多糖对放射损伤小鼠红细胞免疫粘附功能和外周血象的影响[J].现代中西医结合杂志,2001,10(8):708-709.
- [8] 孙元琳,顾小红,李德远,等.当归多糖对急性辐射损伤小鼠外周血淋巴细胞的保护作用[J].中华放射医学与防护杂志,2006,26(4):369-370.
- [9] 王莎莎,王亚平,戴勤,等.当归多糖对人粒单系造血祖细胞增殖分化的调控机理研究[J].解剖学报,2001,32(3):241-245.
- [10] 郑敏,王亚平.当归多糖对人髓系多向造血祖细胞增殖分化的影响及其机理研究[J].解剖学杂志,2002,25(2):105-109.
- [11] 陈红霞,贾晓斌,陈彦,等.当归补血微丸对环磷酰胺所致小鼠贫血的影响[J].中国医院药学杂志,2007,27(5):588-560.
- [12] 石清照,汪晖,徐之良,等.当归注射液对免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓细胞周期蛋白D<sub>2</sub>表达的影响[J].武汉大学学报(医学版),2005,26(6):737-739.
- [13] 张旭静,曹奕丰,冯春红,等.川芎、当归萃取液对大鼠血栓形成的影响[J].中国临床药理学杂志,2002,11(1):45-46.
- [14] 李福龙,李继红,刘艳凯,等.川芎嗪、当归注射液对DIC大鼠血小板功能和器官血流量的影响[J].基础医学与临床,2006,26(8):909-910.
- [15] 李自成,曹茂银,宋翠娥,等.当归注射液对冠心病患者血浆前列环素/血栓素A<sub>2</sub>和血小板聚集的影响[J].中国中西医结合杂志,1997,17(7):430.
- [16] 王芳,李东.当归的化学及药理研究进展[J].中国药房,2003,14(9):630.
- [17] 张翠兰,文德鉴.当归对血液及造血系统药理作用研究进展[J].湖北民族学院学报,2002,19(4):34.
- [18] 李琦,欧阳静萍,余追,等.当归抗高脂致家兔主动脉粥样硬化效果观察[J].湖北中医学院学报,2003,5(2):29-30.
- [19] 余追,欧阳静萍,刘永明,等.当归家兔主动脉粥样硬化形成的作用[J].中国动脉硬化杂志,2000,8(1):46-48.
- [20] 丁虹,彭仁秀,汪晖,等.当归对去势雄性大鼠血钙、血脂、抗氧化功能及脏器指数影响[J].中国药科大学学报,1997,28(2):111-113.
- [21] 黄水清,王斌,王剑,等.当归补血汤抗家兔动脉粥样硬化形成的实验研究[J].北京中医药大学学报,2005,28(5):38-40.
- [22] 杨铁虹,商澎,梅其炳.当归多糖硫酸酯对凝血和血小板聚集的作用[J].中草药,2002,33(11):1010-1013.
- [23] 魏蕾,欧阳静萍,王雄,等.当归对高分子右旋糖酐诱导人红细胞聚集性增强的影响[J].微循环学杂志,2001,11(1):30-31.
- [24] 陆红,周大兴,严建伟,等.不同产地当归对凝血功能影响的对比实验研究[J].浙江中医学院学报,2002,26(6):48-49.
- [25] 李敏,孙虹,李琰.不同产地当归对血小板聚集及凝血时间活性的比较[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(2):47-50.
- [26] 杨铁虹,贾敏,梅其炳.当归多糖对凝血和血小板聚集的影响[J].中药材,2001,25(5):344-345.
- [27] 刘艳凯,刘圣君,张玉平,等.川芎嗪、当归注射液对急性微循环障碍大鼠血小板功能和器官血流量的影响[J].中国医学物理学杂志,2005,22(5):660-662.
- [28] 魏会平,刘圣君,刘艳凯,等.当归注射液对大鼠实验性弥散性血管内凝血血液动力学的影响[J].时珍国医国药,2008,19(7):1606-1607.
- [29] 韩红,范幼筠,张克俭,等.当归注射液对2型糖尿病患者血液流变学及凝血功能的影响[J].武汉大学学报(医学版),2003,24(1):65-67.
- [30] 魏会平,刘圣君,刘艳凯,等.当归、川芎嗪注射液对失血性休克大鼠血液动力学的影响[J].河北北方学院学报(医学版),2008,25(1):20-22.
- [31] 杨艳秋,杨伟民,曹淑杰,等.当归活性成分阿魏酸钠干预老年冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者血液抗氧化能力和保护血管内皮细胞功能[J].中国临床康复,2006,10(39):101-103.