

基于非靶向代谢组学探究母鸡油炙三七对妇科再造丸治疗气血两虚证的增效机制

刘 刚, 蒋嘉馨, 韩彩瑶, 穆开朗, 林明金, 黄 云, 雷 燕, 侯金鑫, 隋 怡, 李 玮, 冯 果*
贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

摘要: **目的** 明确妇科再造丸(FKW)对气血两虚证的治疗作用,揭示母鸡油炙三七对FKW的增效机制。**方法** 小鼠随机分为对照组、模型组、复方阿胶浆(FFEJ,阳性药,10 mL·kg⁻¹)组和FKW(含母鸡油炙三七)、含生三七的妇科再造丸(SFKW)、不含三七的妇科再造丸(WFKW)低、中、高剂量(0.34、0.67、1.35 g·kg⁻¹)组,除对照组外,采用环磷酸胺法建立小鼠气血虚证模型。观察小鼠一般状态,检测脾脏、胸腺指数,采用血液分析仪检测血常规指标;ELISA检测血清中白蛋白(ALB)、白细胞介素1(IL-1)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、红细胞生成素(EPO)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平;苏木精-伊红(HE)染色观察脾脏病理变化;非靶向代谢组学分析粪便样本中代谢物变化及所涉及代谢通路。**结果** 与模型组相比,各给药组可不同程度改善气血两虚证小鼠的一般状态、脾脏病理损伤、脏器指数及血常规异常($P < 0.05$ 、 0.01),降低血清中ALB、ALT、AST、EPO、IL-1水平($P < 0.05$ 、 0.01),且FKW疗效优于SFKW和WFKW,低剂量下母鸡油炙三七的增效作用最为显著($P < 0.05$ 、 0.01)。代谢组学结果显示,FKW可显著回调28个与气血两虚证相关的差异代谢物,主要富集于初级胆汁酸生物合成和嘌呤代谢通路。FKW与SKFW组间进一步筛选出11个差异代谢物,主要涉及初级胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢及维生素B6代谢等通路。**结论** FKW可能通过调控初级胆汁酸生物合成和嘌呤代谢通路治疗气血两虚证;母鸡油炙三七能够增强FKW对气血两虚证的治疗作用,这种增效作用可能涉及调控初级胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢、维生素B6代谢、嘌呤代谢及咖啡因代谢通路。

关键词: 母鸡油炙三七;妇科再造丸;气血两虚证;代谢组学;增效

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)05-1508-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.05.004

Synergistic mechanism of hen oil-fried *Panax notoginseng* in Fuke Zaizao Pills for treating syndrome of deficiency of both *qi* and blood based on untargeted metabolomics

LIU Gang, JIANG Jiixin, HAN Caiyao, MU Kailang, LIN Mingjin, HUANG Yun, LEI Yan, HOU Jinxin, SUI Yi, LI Wei, FENG Guo

College of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

Abstract: Objective To explore the therapeutic mechanism of Fuke Zaizao Pills (FKW) for the syndrome of deficiency of both *qi* and blood, and to reveal the synergistic mechanism of hen oil-fried *Panax notoginseng* on FKW. **Methods** Mice were randomly divided into the control group, model group, Compound Ejiao Syrup (FFEJ, positive drug, 10 mL·kg⁻¹) group, and FKW (containing hen oil-fried *P. notoginseng*), SFKW (containing raw *P. notoginseng*), and WFKW (without *P. notoginseng*) low, medium, and high-dose (0.34, 0.67, 1.35 g·kg⁻¹) groups. Except for the control group, a mouse model of syndrome of deficiency of both *qi* and blood was established by cyclophosphamide. The general state of mice, spleen and thymus indices, and blood routine indicators were observed. The levels of albumin (ALB), interleukin-1 (IL-1), alanine aminotransferase (ALT), erythropoietin (EPO), and aspartate aminotransferase (AST) in serum were detected by ELISA. The pathological changes of the spleen were observed by hematoxylin-

收稿日期: 2025-12-02

基金项目: 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2024]重点076号);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究专项课题(QZYY-2026-212);贵州中医药大学中药民族药产地加工与炮制科技创新人才团队建设项目(贵中医TD合字[2024]001号);贵州省苗医药全省重点实验室(黔科合平台[2025]018号)

作者简介: 刘 刚, 博士研究生, 研究方向为中药民族药产地加工、炮制机制及制剂研究。E-mail: liugang888_2000@163.com

*通信作者: 冯 果, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药民族药产地加工、炮制机制及制剂研究。E-mail: 453989352@qq.com

eosin (HE) staining. The changes in metabolites and involved metabolic pathways in fecal samples were analyzed by non-targeted metabolomics. **Results** Compared with the model group, all drug groups could improve the general state, spleen pathological damage, organ indices, and blood routine abnormalities of mice with syndrome of deficiency of both *qi* and blood to varying degrees ($P < 0.05$, 0.01), and reduce the levels of ALB, ALT, AST, EPO, and IL-1 in serum ($P < 0.05$, 0.01). The therapeutic effect of FKW was superior to that of SFKW and WFKW, and the enhancing effect of hen oil-fried *P. notoginseng* was most significant at the low dose ($P < 0.05$, 0.01). Metabolomics results showed that FKW could significantly regulate 28 differential metabolites related to syndrome of deficiency of both *qi* and blood, mainly enriched in primary bile acid biosynthesis and purine metabolism pathways. Further screening between FKW and SFKW groups identified 11 differential metabolites, mainly involved in primary bile acid biosynthesis, phenylalanine metabolism, and vitamin B6 metabolism pathways. **Conclusion** FKW exerts a therapeutic effect on syndrome of deficiency of both *qi* and blood, which may be related with regulating the primary bile acid biosynthesis and purine metabolism pathways. Hen oil-fried *P. notoginseng* can enhance the therapeutic effect of FKW on treating syndrome of deficiency of both *qi* and blood, and its synergistic mechanism may be associated with the regulation of multiple metabolic pathways, including primary bile acid biosynthesis, phenylalanine metabolism, vitamin B6 metabolism, purine metabolism, and caffeine metabolism.

Key words: hen oil-fried *Panax notoginseng*; Fuke Zaizao Pills; syndrome of deficiency of both *qi* and blood; metabolomics; synergistic mechanism

气血两虚证是指气血不能互相化生,以气虚和血虚症状相兼为主要表现的证候,临床表现为神疲乏力、少气懒言、自汗、面色淡白或萎黄等^[1]。现代研究表明,气血两虚证患者常伴有红细胞沉降率升高、血红蛋白含量降低以及骨髓有核细胞凋亡率上升等病理改变^[2-4],气血两虚的持续发展会进一步引起缺血性卒中、慢性心衰及月经不调等疾病的发生^[5-6]。目前,临床上常采用中西医结合的方法治疗气血两虚证。西医主要针对其病理基础进行治疗,如缺铁性贫血采用铁剂补充、巨幼细胞性贫血补充维生素 B₁₂ 和叶酸等。中医则以益气养血为基本治则,如采用八珍汤、归脾汤及复方阿胶浆(FFEJ)等进行治疗。因此,优化补气养血类中药方剂的疗效,是提升气血两虚证临床治疗效果的关键研究方向。

妇科再造丸(FKW)为正式上市药物,来源于贵州省王聘贤老中医的经验方,由酒当归、醋香附、山药、白术以及母鸡油炙三七等 42 味中药组成,具有养血调经、暖宫止痛等功效,临床上广泛用于治疗月经不调、痛经、妇科炎症等妇科慢性疾病^[7]。目前相关研究主要集中于 FKW 的整体药效与临床运用等^[8-9]。对其核心药味的炮制工艺如何影响全方疗效、是否存在炮制增效作用等尚未见系统研究。母鸡油炙三七是苗药独特的炮制饮片,收载于《贵州省中药民族药饮片标准(2019 年版)》(第二册)^[10]。经研究表明,生三七经母鸡油炮制后,其化学成分发生显著变化,比生三七多出人参皂苷 Rg₆、Rg₄、Rk₃、Rh₄、Rk₁、Rg₅, 脂肪酸类成分如棕榈油酸、

肉豆蔻酸、花生四烯酸等的含量也存在差异^[11]。此外,三七经高温炮制后可通过多种通路发挥更强的补血作用^[12-13]。这些研究提示,母鸡油炙可能通过改变三七化学成分组成,进而影响体内代谢网络,达到增强全方疗效的目的。然而,目前尚未见母鸡油炙三七对 FKW 治疗气血两虚证是否具有增效作用及作用机制的系统研究。

本研究拟采用环磷酸腺苷诱导的气血两虚证小鼠模型,通过比较 FKW、含生三七的 FKW(SFKW)、不含三七的 FKW(WFKW)的药效差异,结合粪便代谢组学技术筛选与炮制增效相关的差异代谢物及代谢通路。本研究旨在明确 FKW 对气血两虚证的治疗机制,揭示母鸡油炙三七对 FKW 的增效机制,为 FKW 的临床应用及苗药炮制内涵的阐释提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

雌性 SPF 级 KM 小鼠,体质量 18~20 g,购自北京市天斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物生产许可证号 SCXK(京)2019-0010。动物饲养于温度(25.0±2.0)℃、相对湿度(45.0±15.0)%的环境中,自由进食进水。动物实验通过贵州中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 20240103001)。

1.2 药品及主要试剂

酒炙当归、醋炙香附、白芍、熟地黄、阿胶、茯苓、党参、黄芪、山药、白术、酒蒸女贞子、醋炙龟板、山茱萸、续断、盐炙杜仲、肉苁蓉、覆盆

子、鹿角霜、川芎、丹参、牛膝、益母草、延胡索、醋炙艾叶、小茴香、藁本、海螵蛸、酒炙地榆、益智、泽泻、荷叶、秦艽、地骨皮、白薇、椿皮、琥珀、酒炙黄芩、酸枣仁、制远志、陈皮、甘草饮片均购买于贵州同济堂药房连锁有限公司。三七（批号 20230818）购买于文山市贡府堂商贸有限公司，所购饮片经贵州中医药大学刘育辰教授鉴定为正品。

FKW（批号 11722049，每 10 丸质量为 2.7 g，相当于饮片 2.86 g）购于贵阳德昌祥药业有限公司；FFEJ（批号 20230831，每瓶装 20 mL）购于东阿阿胶股份有限公司；环磷酰胺（批号 C15465522）购买于上海麦克林生化科技有限公司；小鼠天冬氨酸氨基转移酶（AST）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、白蛋白（ALB）、红细胞生成素（EPO）、白细胞介素-1（IL-1）ELISA 试剂盒（货号分别为 F2830-A、AF2260-A、AF2818-A、AF2194-A、AF2039-A）均购自湖南艾方生物科技有限公司；苏木素-伊红（HE）染色液（批号 2308001）购买于北京索莱宝科技有限公司。

1.3 主要仪器

X500R 型 Q-TOF 质谱仪（美国 Sciex 公司）；UltiMate 3000 超高效液相色谱仪（美国赛默飞公司）；202-3AB 电热恒温干燥箱（天津市泰斯特仪器有限公司）；LQ-C20002 电子分析天平（深圳市飞亚衡器有限公司）；SKB210HP 超声波清洗器（上海科导超声仪器有限公司）；BC-5120 迈瑞全自动血液细胞分析仪（深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司）；F50 全自动酶标仪（瑞士 SUNRISE 公司）；5427 R 高速冷冻离心机（瑞士 EPPENDORF 公司）；RM2265 切片机、EG1150C 包埋冷动台（德国 Leica 公司），BX53F 显微镜（日本 Olympus 公司），MTN-2800D 氮吹浓缩装置（天津奥特赛恩斯仪器有限公司）。

2 方法

2.1 药物的制备

2.1.1 含生三七的 FKW(SFKW)的制备 将 FKW 中母鸡油炙三七替换为生三七，其余药味及制备工艺均按照 FKW 原工艺进行^[14]。

2.1.2 不含三七的 FKW(WFKW)的制备 制备方法同“2.1.1”项下，但不加入三七。

2.1.3 给药溶液制备 将 FKW、SFKW、WFKW 药丸粉碎成细粉，称取 5 g 粉末加入 50 mL 0.9%氯化钠溶液混匀。

2.2 气血两虚证小鼠模型的构建

参考文献报道^[15]并进行适当调整后，采用环磷酰胺进行气血两虚证小鼠模型的制备。具体造模方法如下：小鼠适应性喂养 7 d 后，除对照组外，其余各组小鼠连续 2 d ip 环磷酰胺 80 mg·kg⁻¹，第 3 天开始给药后改为每 2 天 ip 1 次，取材前 2 d 连续注射造模。

2.3 动物分组与给药

小鼠随机分为对照组、模型组、FFEJ（阳性药，10 mL·kg⁻¹）组和 FKW、SFKW、WFKW 高、中、低剂量（0.34、0.67、1.35 g·kg⁻¹）组，每组 6 只。各组小鼠在造模第 3 天开始给药，每天 1 次，连续 15 d，ig 给药，对照组 ig 给予等体积的 0.9%氯化钠溶液。

2.4 小鼠行为学观察

造模及给药期间观察小鼠的精神状态、毛发色泽与眼睛神色，每 3 天称量体质量。

2.5 取材

末次给药 24 h 后，对小鼠进行眼球取血，一半全血直接保存，用于血常规检测；另一半室温静置后，于 4 °C、3 000 r·min⁻¹ 条件下离心 15 min，取上清用于 ELISA 检测。小鼠处死后，取出脾脏和胸腺，以计算脏器指数。此外，每组取 3 只脾组织用多聚甲醛固定，其余组织存入 -80 °C 备用。最后，收集盲肠粪便样本，-80 °C 下保存，用于后续代谢组学分析。

2.6 脏器指数测定

实验结束后处死小鼠，立即取脾脏和胸腺，剥离周围脂肪，用滤纸吸干后称质量，计算脏器指数。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器质量} / \text{小鼠体质量}$$

2.7 血常规测定

各组小鼠采血后，采用全自动血液细胞分析仪测定血常规指标：红细胞（RBC）、白细胞（WBC）、血红蛋白（HGB）、血小板（PLT）、红细胞比容（HCT）。

2.8 ELISA 法检测血清中 ALB、IL-1、ALT、EPO、AST 的水平

各组小鼠采血后，于 4 °C、3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min，收集血清严格按照 ELISA 试剂盒说明检测血清中 ALB、IL-1、ALT、EPO、AST 的水平。

2.9 HE 染色观察脾组织的病理变化

取各组小鼠脾组织，于 4%多聚甲醛中固定，经脱水、包埋、石蜡切片、烤片、脱蜡、HE 染色、中性树胶封片后，于显微镜下观察各组小鼠脾组织

的病理学变化。

2.10 代谢组学研究

2.10.1 粪便样本的制备 取各组粪便样品，在 4 °C 条件下解冻。取粪便 50 mg 放入 2 mL 无菌试管中，加入 300 μ L 乙腈和 100 μ L 蒸馏水，剧烈涡旋 3 min，4 °C 冰水浴超声 5 min。12 000 $r\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min，取上清液，用氮气吹干。上机前用乙腈复溶，再恒温混匀 30 min 后用微量离心机 14 000 $r\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 20 min，取续滤液，即得。质量控制 (QC) 样品由每个样品上清液混合组成。

2.10.2 UPLC-Q-TOF-MS 条件 (1) 色谱条件：Waters Acquity™ UPLC HSS T3 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μ m)，柱温 35 °C；流动相为 0.1% 甲酸水 (A) - 乙腈 (B)，梯度洗脱：0~2 min, 95% \rightarrow 85% A；2~4 min, 85% \rightarrow 70% A；4~5 min, 70% \rightarrow 60% A；5~9 min, 60% \rightarrow 30% A；9~11 min, 30% \rightarrow 5% A；11~12 min, 5% \rightarrow 95% A；12~15 min, 95.0% A。

(2) 质谱条件：采用电喷雾离子源 (ESI)，正负离子模式同时采集；离子喷雾电压：正离子模式 5 500 V，负离子模式 -4 500 V；离子源温度 550 °C；雾化气 (N_2)、干燥气 (N_2) 压力均为 379.21 kPa，气帘气 (N_2) 压力 241.32 kPa。TOF-MS 模式扫描范围 m/z 50~1 500，去簇电压 (DP) 80 V，碰撞能 (CE) 10 V；TOF-MS/MS 模式扫描范围 m/z 50~1 500，去簇电压 (DP) 80 V，碰撞能 (CE) 35 V。

2.10.3 数据处理 原始数据经 MSConvT 软件转换成 mzXML 格式，随后将转换后的数据导入 MS-DIAL 软件进行数据提取，得到质荷比、保留时间和峰响应等内容的的数据矩阵。将数据矩阵进行整理后转换为“csv”格式并导入 MetaboAnalyst 6.0

(<https://www.metaboanalyst.ca/>) 网站，在网站中对数据进行滤过和归一化等处理，随后进行主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA)。采用公共数据库 HMDB (<https://hmdb.ca/>) 对物质进行鉴定，得到代谢物定性结果。以 $\text{VIP} > 1$, $P < 0.05$ 且 $\text{FC} \geq 2$ 或 $\text{FC} \leq 0.5$ 为标准筛选差异代谢物，筛选得到的差异代谢采用 MetaboAnalyst 6.0 网站进行功能通路富集分析。

2.11 统计学分析

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS 软件进行数据统计分析，多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)，两组间比较采用独立样本 t 检验。

3 结果

3.1 小鼠行为学观察

对照组小鼠精神充沛有活力，毛发柔顺有光泽，眼睛明亮。与对照组相比，模型组小鼠精神不佳，毛发脱落，神色暗淡，尾巴、耳朵颜色较为苍白。与模型组相比，阳性药组与给药组小鼠精神良好，毛发柔顺，眼睛，尾巴有血色。

3.2 小鼠体质量观察

如图 1 所示，随着造模时间增加，模型组小鼠体质量呈缓慢下降趋势。与模型组相比，阳性组，FKW 高、中剂量组，SFKW 中、低剂量组及 WFKW 各剂量组体质量呈现上升趋势。

3.3 脏器指数评价

如表 1 所示，与对照组相比，模型组小鼠脾脏指数显著升高 ($P < 0.01$)，胸腺指数显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比，各给药组小鼠脾脏指数显著降低，胸腺指数显著升高 ($P < 0.05$ 、0.01)。与 FKW 同剂量组相比，SFKW、WFKW 各剂量组小鼠脾脏指数显著增大 ($P < 0.05$ 、0.01)，SFKW

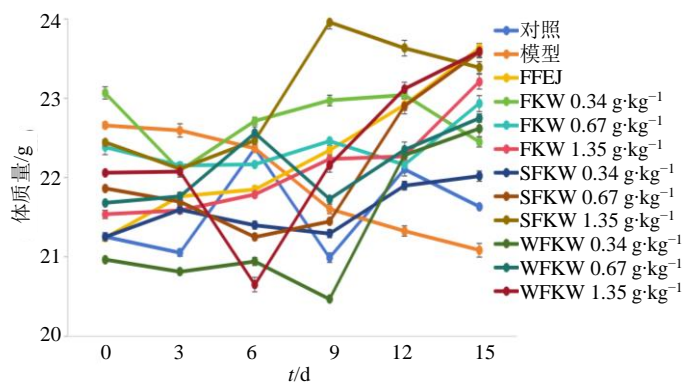


图 1 各组小鼠体质量增长曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 1 Body weight gain curves of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

表 1 各组小鼠脏器指数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 1 Organ coefficients of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	脾脏指数/(mg·g ⁻¹)	胸腺指数/(mg·g ⁻¹)
对照	—	1.534 0±0.033 6	0.838 0±0.076 9
模型	—	2.903 0±0.025 0 ^{△△}	0.338 0±0.089 1 ^{△△}
FFEJ	10 mL·kg ⁻¹	1.517 0±0.032 7**	0.938 0±0.095 4**
FKW	0.34	1.695 0±0.021 7**	0.617 0±0.064 7**
	0.67	1.587 0±0.018 6*	0.772 0±0.076 3**
	1.35	1.767 0±0.031 9**	0.663 0±0.074 2**
SFKW	0.34	2.057 0±0.023 4**##	0.477 0±0.065 9**#
	0.67	2.813 0±0.032 0**#	0.657 0±0.054 3**
	1.35	2.155 0±0.038 9**#	0.738 0±0.078 8**
WFKW	0.34	2.667 0±0.022 5**#	0.427 0±0.037 8**#
	0.67	2.148 0±0.022 3**#	0.593 0±0.074 7**
	1.35	2.090 0±0.043 4**#	0.480 0±0.061 6**#

与对照组比较: ^{△△}*P*<0.01; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01; 与 FKW 同剂量组比较: #*P*<0.05 ##*P*<0.01.
^{△△}*P*<0.01 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 vs model group; #*P*<0.05 ##*P*<0.01 vs same dose of FKW group.

低剂量组及 WFKW 高、低剂量组小鼠胸腺指数显著降低 (*P*<0.01)。

3.4 血常规检测结果

如表 2 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠 RBC、WBC、HGB、PLT、HCT 水平均显著降低 (*P*<0.01)。与模型组相比, 阳性药组及 FKW 各剂量组小鼠 RBC 含量显著增加 (*P*<0.05、0.01); 阳性药组, FKW、WFKW 各剂量组, SFKW 高、低剂量组 WBC 水平显著增加 (*P*<0.05、0.01); 阳

性药组, FKW 各剂量组, SFKW 和 WFKW 中、高剂量组 HGB 含量显著增加 (*P*<0.01); 阳性药组, FKW、SFKW 各剂量组, WFKW 中、高剂量组 PLT 水平显著增加 (*P*<0.05、0.01); 阳性药组, FKW 各剂量组, SFKW 中、高剂量组, WFKW 中剂量组 HCT 水平显著增加 (*P*<0.05、0.01)。

与 FKW 同剂量组相比, SFKW 低剂量组小鼠 RBC、HGB、HCT 含量显著降低 (*P*<0.01), 中剂量组 WBC 水平显著降低 (*P*<0.05); WFKW 中剂

表 2 各组小鼠全血中 RBC、WBC、HGB、PLT 和 HCT 含量 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Table 2 Contents of RBC, WBC, HGB, PLT and HCT in whole blood of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	RBC/(×10 ¹² ·L ⁻¹)	WBC/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	HGB/(g·L ⁻¹)	PLT/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	HCT/%
对照	—	9.62±1.13	12.00±0.49	142.33±7.00	2 243.83±223.12	42.11±3.85
模型	—	4.90±0.80 ^{△△}	2.47±0.60 ^{△△}	74.00±5.17 ^{△△}	1 353.50±267.28 ^{△△}	19.51±3.05 ^{△△}
FFEJ	10 mL·kg ⁻¹	7.50±0.62**	7.04±0.30**	110.33±8.31**	2 220.67±194.50**	36.12±3.61**
FKW	0.34	9.05±1.93*	8.16±2.23**	123.67±17.55**	2 265.00±278.82**	32.73±6.63**
	0.67	8.05±2.38*	7.75±2.25**	120.00±16.29**	2 124.50±274.88**	37.00±8.91**
	1.35	8.34±1.96*	7.13±1.57**	122.00±19.86**	2 508.67±299.62**	39.22±9.29**
SFKW	0.34	3.75±1.75##	6.81±1.83**	60.83±15.28##	1 982.33±354.45**	19.07±8.71##
	0.67	4.77±2.60	4.41±1.97#	125.00±18.60**	2 056.50±156.33**	29.36±9.79*
	1.35	6.02±1.64	7.15±1.93**	110.00±14.58**	2 439.67±191.86**	37.70±9.39*
WFKW	0.34	6.67±1.91	5.94±2.01*	98.83±26.24	1 846.17±320.83	26.23±7.38
	0.67	5.58±1.96	5.10±1.98*#	115.67±18.42**	2 015.50±282.57*	35.15±9.63*
	1.35	5.75±1.95	6.65±1.66**	123.17±26.03**	2 204.67±212.04**##	29.63±12.90#

与对照组比较: ^{△△}*P*<0.01; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01; 与 FKW 同剂量组比较: #*P*<0.05 ##*P*<0.01.
^{△△}*P*<0.01 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 vs model group; #*P*<0.05 ##*P*<0.01 vs same dose of FKW group.

量组 WBC 水平显著降低 ($P < 0.05$), 高剂量组小鼠 PLT、HCT 含量显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.5 肝功能指标 (ALB、ALT、AST) 检测结果

结果如表 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清 ALB、ALT、AST 水平均显著升高 ($P < 0.01$), 提示气血两虚证模型小鼠存在肝功能损伤。与模型组相比, 各给药组均能不同程度地显著降低上述指标 ($P < 0.05$ 、 0.01), 表明各给药组对肝功能异常具有一定的改善作用。与 FKW 同剂量组相比, WFKW 中剂量组小鼠 ALB 水平显著升高 ($P < 0.05$), SFKW 及 WFKW 低剂量组小鼠 AST 水平显著升高 ($P < 0.01$)。

3.6 红细胞生成相关指标 (EPO、IL-1) 的影响

结果如表 3 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠

血清 EPO 及 IL-1 水平均显著升高 ($P < 0.01$), 提示气血两虚证模型小鼠存在红细胞生成调控异常及炎症反应。与模型组相比, 各给药组的不同剂量均能不同程度地显著降低 EPO 和 IL-1 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与 FKW 同剂量组相比, SFKW 和 WFKW 低剂量组小鼠 IL-1 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), SFKW 中剂量组和 WFKW 中、低剂量组小鼠 EPO 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

3.7 对脾脏组织形态的影响

组织病理学结果见图 2, 对照组脾脏组织结构完整, 白髓与红髓分界清晰, 白髓内淋巴细胞排列密集、形态正常, 红髓结构规整, 无明显淤血或炎症浸润。与对照组相比, 模型组脾脏组织白髓明显

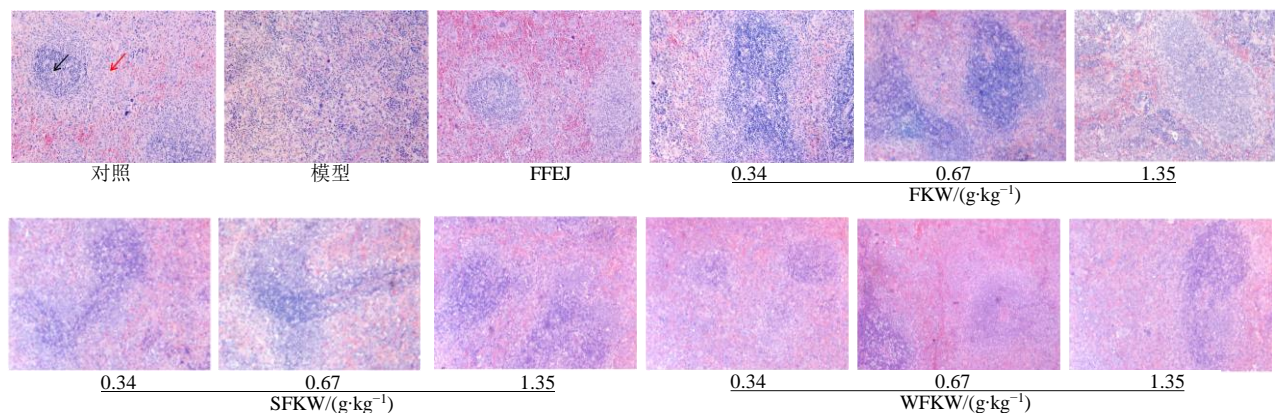
表 3 各组小鼠血清中 ALB、IL-1、ALT、EPO 和 AST 含量 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 3 Contents of ALB, IL-1, ALT, EPO and AST in serum of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALB/(mg·mL ⁻¹)	IL-1/(pg·mL ⁻¹)	ALT/(ng·mL ⁻¹)	EPO/(mIU·mL ⁻¹)	AST/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	24.64±1.45	114.16±16.76	100.82±17.40	13.10±2.35	38.63±4.56
模型	—	52.45±2.83 ^{△△}	251.57±23.66 ^{△△}	216.93±22.86 ^{△△}	25.50±1.32 ^{△△}	82.41±6.10 ^{△△}
FFEJ	10 mL·kg ⁻¹	30.88±3.40 ^{**}	157.21±23.46 ^{**}	130.65±10.38 ^{**}	17.53±1.52 ^{**}	44.19±2.67 ^{**}
FKW	0.34	40.42±2.80 ^{**}	197.86±14.19 ^{**}	199.17±21.10	20.50±1.55 ^{**}	62.65±1.49 ^{**}
	0.67	45.84±2.70 [*]	222.26±10.73 [*]	208.63±11.65	22.12±0.90 ^{**}	77.04±5.73
	1.35	38.66±4.46 ^{**}	190.96±27.97 [*]	157.44±18.54 ^{**}	18.16±2.24 ^{**}	59.95±5.75 ^{**}
SFKW	0.34	41.81±3.31 ^{**}	236.80±15.66 ^{##}	193.45±16.62	21.23±2.22 [*]	73.07±3.11 ^{##}
	0.67	47.79±3.69	240.88±17.90	209.85±6.12	23.73±0.95 [#]	79.15±8.30
	1.35	37.51±2.88 ^{**}	195.70±17.94 ^{**}	151.18±15.98 ^{**}	19.62±1.21 ^{**}	63.71±7.09 ^{**}
WFKW	0.34	42.64±3.73 ^{**}	235.14±15.45 [#]	179.51±18.67 [*]	22.94±1.11 ^{**#}	73.92±6.74 ^{##}
	0.67	49.46±3.85 [#]	238.05±22.62	228.46±16.69	24.14±1.32 [#]	80.55±5.02
	1.35	40.23±2.86 ^{**}	183.61±19.44 ^{**}	175.09±13.42 [*]	17.82±0.94 ^{**}	63.30±2.60 ^{**}

与对照组比较: ^{△△} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$; 与 FKW 同剂量组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ 。

^{△△} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs same dose of FKW group.



红色箭头-红髓; 黑色箭头-白髓。

Red arrow-red pulp; Black arrow-white pulp.

图 2 各组小鼠脾脏组织 HE 染色图 (×200)

Fig. 2 HE staining of mouse spleen tissue in each group (×200)

萎缩,脾小体边界模糊,淋巴细胞密度显著降低,提示免疫细胞耗竭,红髓淤血严重,红染区域广泛分布。与模型组相比,各给药组小鼠脾脏的白髓萎缩、淋巴细胞密度降低及红髓淤血等病理损伤均得到不同程度缓解,且疗效呈 FKW>SFKW>WFKW 的梯度及剂量相关性。

3.8 粪便代谢组学分析

3.8.1 代谢轮廓分析 根据药效学实验结果,FKW、SFKW 各剂量组中,低剂量组在改善血常规、肝功能及红细胞生成相关指标方面表现出明显差异,因此

选择对照组、模型组、FKW 低剂量组和 SFKW 低剂量组的粪便样本进行非靶向代谢组学分析。如图 3 所示,QC 样本紧密聚集,表明检测系统稳定,数据质量可靠。PCA 结果(图 3)显示,对照组与模型组样本呈现明显的分离趋势,表明环磷酰胺诱导的气血两虚证模型小鼠的粪便代谢谱发生了显著改变。经药物干预后,FKW 和 SFKW 样本均位于对照组与模型组之间,表明 2 组均能不同程度地回调模型小鼠的异常代谢状态。其中,FKW 组样本更趋近于对照组,提示其对代谢紊乱的改善作用更为明显。

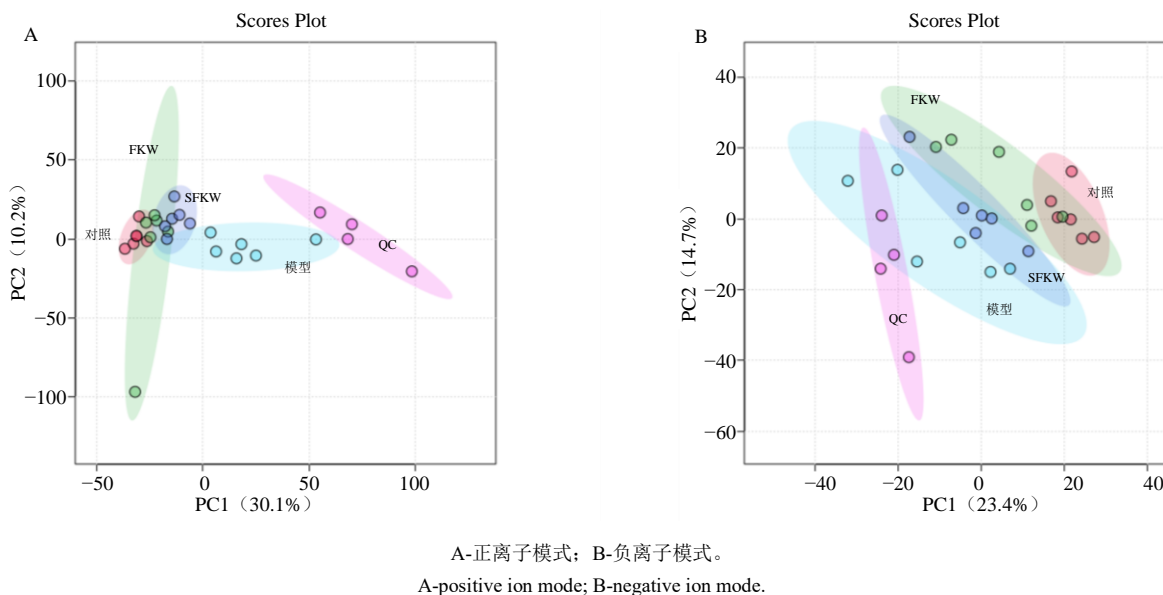


图 3 正、负离子模式下各组粪便样本 PCA 得分图

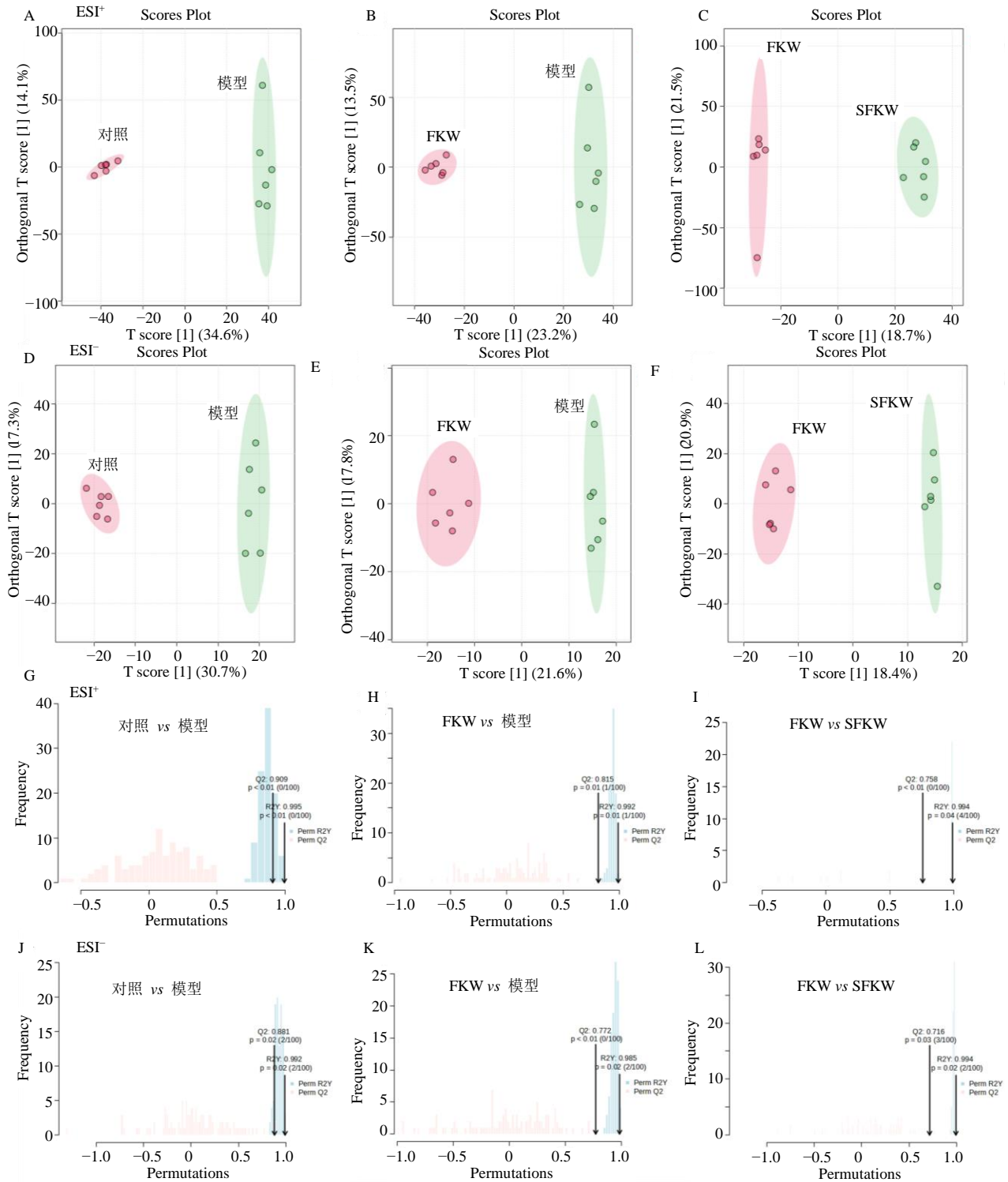
Fig. 3 PCA score plots of fecal samples from each group in positive and negative ion modes

3.8.2 OPLS-DA 分析 为进一步探究各组间代谢谱的差异,采用 OPLS-DA 对数据进行分析,得分图及对应的置换检验结果(100 次)如图 4 所示。 R^2_Y 和 Q^2 常用于评估 OPLS-DA 模型的拟合效果, R^2_Y 揭示了模型 Y 变量的可解释度, Q^2 代表了模型的预测能力, R^2_Y 和 Q^2 越接近于 1 说明模型构建得越好。如图 4-A、D 所示,对照组与模型组样本均呈现显著的分趋势,且置换检验显示模型未出现过拟合(图 4-G、J, $R^2_{Y_{positive}}=0.995$, $Q^2_{positive}=0.909$; $R^2_{Y_{negative}}=0.992$, $Q^2_{negative}=0.881$),表明环磷酰胺诱导的气血两虚证模型小鼠粪便代谢谱发生明显改变。经 FKW 干预后,其与模型组在得分图中亦呈现明显分离(图 4-B、E),置换检验结果稳健可靠(图 4-H、K, $R^2_{Y_{positive}}=0.992$, $Q^2_{positive}=0.815$; $R^2_{Y_{negative}}=0.985$, $Q^2_{negative}=0.772$),表明 FKW 可显著改变模型小鼠的异常代谢状态。对 FKW 组与

SFKW 进行比较,2 组样本在正、负离子模式下均呈现明显分离趋势(图 4-C、F),且置换检验证实模型稳定可靠(图 4-I、L, $R^2_{Y_{positive}}=0.994$, $Q^2_{positive}=0.758$; $R^2_{Y_{negative}}=0.994$, $Q^2_{negative}=0.716$),表明 FKW 组与 SFKW 组代谢物存在显著差异。结果说明所建立模型具有较好的可解释度和预测能力,模型有效可靠并且没有过度拟合,可以使用该模型对差异代谢物进行筛选。

3.8.3 代谢物的鉴定 基于 OPLS-DA 模型,以 $VIP>1.0$ 、 $FC>2$ 或 $FC<0.5$ 且 $P<0.05$ 为条件筛选粪便样本的组间差异代谢物,并绘制火山图,见图 5。

与对照组比较,模型组共鉴定出 61 个差异代谢物,其中 31 个代谢物上调,30 个代谢物下调($P<0.05$ 、 0.01),表明环磷酰胺诱导的气血两虚证模型小鼠存在广泛的代谢紊乱。与模型组比较,FKW



A~F: OPLS-DA 得分图; G~L: 对应的置换检验图 (100 次置换)。

A—F: OPLS-DA score plots; G—L: corresponding permutation test plots (100 permutations).

图 4 正、负离子模式下各组粪便样本 OPLS-DA 得分图及置换检验图

Fig. 4 OPLS-DA score plots and permutation tests of fecal samples from each group in positive and negative ion modes

组共筛选鉴定出 44 个差异代谢物，其中 20 个代谢物上调，24 个代谢物下调 ($P < 0.05, 0.01$)。进一

步分析显示，FKW 干预后可显著回调 28 个代谢物 (表 4)，是 FKW 治疗气血两虚证的核心靶点。

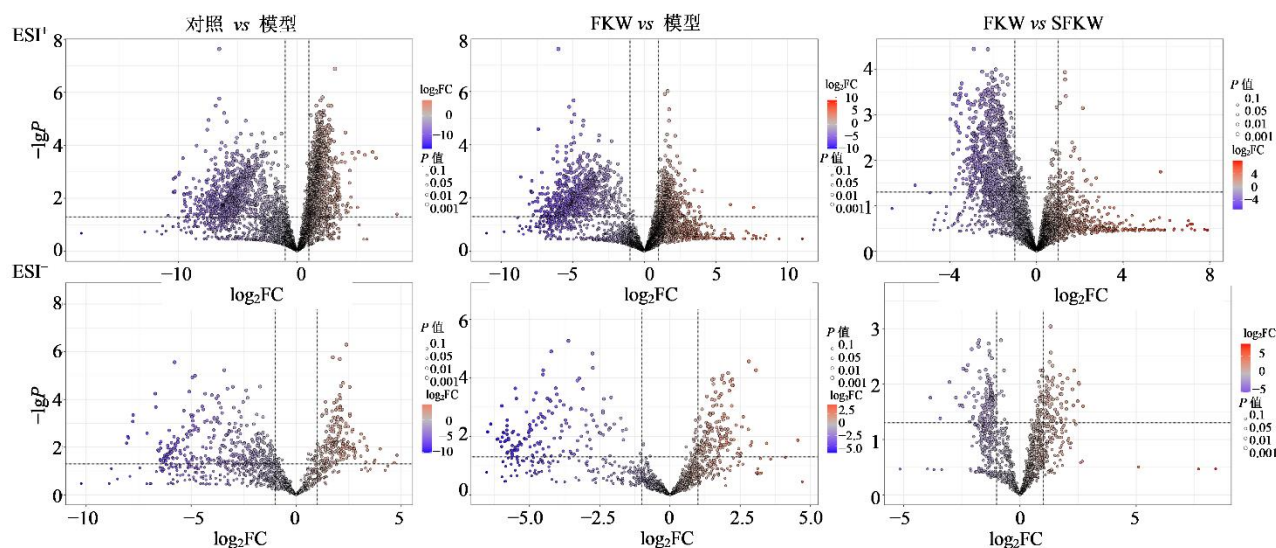


图 5 正、负离子模式下各组粪便样本差异代谢物火山图

Fig. 5 Volcano plots of differential metabolites in fecal samples from each group in positive and negative ion modes

表 4 FKW 治疗气血两虚证潜在粪便生物标志物的鉴定与趋势分析

Table 4 Identification and trend analysis of potential fecal biomarkers for FKW treatment of syndrome of deficiency of qi and blood

编号	HMDB ID	代谢物	分子式	模型vs对照	FKW vs模型
1	HMDB0000671	吡啶乳酸	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃	↓*	↑#
2	HMDB0059655	2-羟基戊二酸	C ₅ H ₈ O ₅	↓*	↑#
3	HMDB0000138	甘胆酸	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	↑*	↓#
4	HMDB0000107	半乳糖醇	C ₆ H ₁₄ O ₆	↓*	↑#
5	HMDB0001406	烟酰胺	C ₆ H ₆ N ₂ O	↓*	↑#
6	HMDB0006344	苯乙酰谷氨酰胺	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₄	↑*	↓#
7	HMDB0000784	壬二酸	C ₉ H ₁₆ O ₄	↓*	↑#
8	HMDB0013609	D-色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	↑*	↓#
9	HMDB0000292	黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	↑*	↓#
10	HMDB0001847	咖啡因	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	↑*	↓#
11	HMDB0000296	尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	↓*	↑#
12	HMDB0000195	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	↑*	↓#
13	HMDB0000239	吡哆醇	C ₈ H ₁₁ NO ₃	↑*	↓#
14	HMDB0000715	犬尿喹啉酸	C ₁₀ H ₇ NO ₃	↑*	↓#
15	HMDB0031068	异棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	↑*	↓#
16	HMDB0006236	苯乙醛	C ₈ H ₈ O	↑*	↓#
17	HMDB0000157	次黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O	↑*	↓#
18	HMDB0000824	丙酰肉碱	C ₁₀ H ₁₉ NO ₄	↓*	↑#
19	HMDB0000926	吡啶	C ₅ H ₅ N	↓*	↑#
20	HMDB0000043	甜菜碱	C ₅ H ₁₂ NO ₂	↑*	↓#
21	HMDB0000857	庚二酸	C ₇ H ₁₂ O ₄	↓*	↑#
22	HMDB0000764	氯化肉桂酸	C ₉ H ₁₀ O ₂	↓*	↑#
23	HMDB0000893	辛二酸	C ₈ H ₁₄ O ₄	↑*	↓#
24	HMDB0000826	十五烷酸	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	↑*	↓#
25	HMDB0002259	十七烷酸	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	↓*	↑#
26	HMDB0000951	牛磺鹅脱氧胆酸	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	↓*	↑#
27	HMDB0000957	邻苯二酚	C ₆ H ₆ O ₂	↑*	↓#
28	HMDB0000251	牛磺酸	C ₂ H ₇ NO ₃ S	↓*	↑#

与对照组比较: *P<0.05; 与模型组比较: #P<0.05。

*P<0.05 vs control group; #P<0.05 vs model group.

如表 5 所示, FKW 组与 SFKW 组间共鉴定出 19 个差异代谢物。为明确母鸡油炙三七的特异性增效靶点, 将这些代谢物与模型组异常代谢物进行关联分析, 并根据各代谢物在 FKW 与 SFKW 组间的差异方向及其在模型组中的异常方向, 评估低剂量 FKW 组是否更接近对照组水平。结果显示, 在 19

个差异代谢物中, 11 个代谢物在 FKW 组中更接近正常水平, 包括甘胆酸、吡哆醇、异棕榈酸、苯乙醛、咖啡因、甜菜碱、*D*-色氨酸、肌苷、鹅脱氧胆酸、辛二酸、次黄嘌呤。上述结果表明, 母鸡油炙三七对代谢的调节具有选择性, 其增效作用与甘胆酸、吡哆醇、甜菜碱、次黄嘌呤等 11 个代谢物的调

表 5 母鸡油炙三七对 FKW 治疗气血两虚证增效作用的潜在粪便生物标志物的鉴定与趋势分析

Table 5 Identification and trend analysis of potential fecal biomarkers for synergistic effect of hen-oil processed *P. notoginseng* on FKW treatment of syndrome of deficiency of *qi* and blood

编号	HMDB ID	代谢物	分子式	FKW vs SFKW
1	HMDB0000138	甘胆酸	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	↓*
2	HMDB0000067	胆固醇	C ₂₇ H ₄₆ O	↓*
3	HMDB0000870	组胺	C ₅ H ₉ N ₃	↓*
4	HMDB0059655	2-羟基戊二酸	C ₅ H ₈ O ₅	↓*
5	HMDB0000239	吡哆醇	C ₈ H ₁₁ NO ₃	↓*
6	HMDB0031068	异棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	↓*
7	HMDB0006236	苯乙醛	C ₈ H ₈ O	↓*
8	HMDB0000296	尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	↓*
9	HMDB0001847	咖啡因	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	↓*
10	HMDB0000043	甜菜碱	C ₅ H ₁₂ NO ₂	↓*
11	HMDB0000929	<i>L</i> -色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	↓*
12	HMDB0000014	脱氧胞苷	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₄	↓*
13	HMDB0000195	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	↓*
14	HMDB0000696	蛋氨酸	C ₅ H ₁₁ NO ₂ S	↓*
15	HMDB0000518	鹅脱氧胆酸	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	↓*
16	HMDB0000857	庚二酸	C ₇ H ₁₂ O ₄	↓*
17	HMDB0011564	单甘油酯 (16:0/0:0/0:0)	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	↑*
18	HMDB0000157	次黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O	↓*
19	HMDB0000893	辛二酸	C ₈ H ₁₄ O ₄	↓*

表中代谢物同时满足在模型组与对照组间显著异常且在 FKW 与 SFKW 组间显著异常。

Metabolites listed in the table simultaneously meet the criteria of being significantly abnormal between the model group and the control group, as well as between the FKW and SFKW groups.

控密切相关。

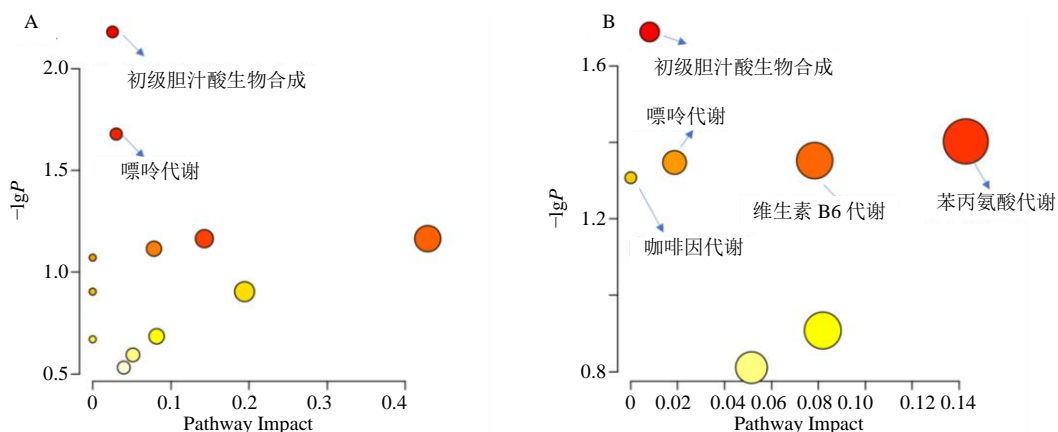
3.8.4 代谢通路分析 为进一步探究差异代谢物间的相互关系, 将上述鉴定得到的 28 个差异代谢物导入 Metabo Analyst 6.0 网站进行 KEGG 通路富集分析。以 $P < 0.05$ 为筛选标准, FKW 主要通过初级胆汁酸生物合成通路和嘌呤代谢通路发挥治疗作用 (图 6-A)。初级胆汁酸生物合成通路涉及甘胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸等代谢物的回调; 嘌呤代谢通路涉及黄嘌呤、次黄嘌呤、肌苷等代谢物的调节。

基于母鸡油炙三七增效相关的 11 个代谢物 (甘胆酸、吡哆醇、异棕榈酸、苯乙醛、咖啡因、甜菜碱、*D*-色氨酸、肌苷、鹅脱氧胆酸、辛二酸、次黄

嘌呤) 的通路富集分析显示, 这些代谢物主要富集于初级胆汁酸生物合成通路、苯丙氨酸代谢、维生素 B6 代谢、嘌呤代谢通路及咖啡因代谢通路 (图 6-B)。其中, 初级胆汁酸生物合成通路鹅去氧胆酸、甘胆酸; 苯丙氨酸代谢通路涉及苯乙醛; 维生素 B6 代谢通路涉及吡哆醇; 嘌呤代谢通路涉及次黄嘌呤、肌苷; 咖啡因代谢通路涉及咖啡因。上述结果表明, 母鸡油炙三七可能通过特异性调控这些通路中的关键代谢物, 增强 FKW 对气血虚证的治疗作用。

4 讨论

气血两虚证的核心病理本质为造血功能受损、免疫功能紊乱及多系统代谢失衡, 环磷酸胺可通过



A-FKW 治疗气血两虚证的核心代谢通路；B-母鸡油炙三七增效作用相关的代谢通路。

A-Core metabolic pathways of FKW in treating SQBD; B-Metabolic pathways related to the synergistic effect of hen oil- fried *Panax notoginseng*.

图 6 差异代谢物 KEGG 通路富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble plots of KEGG pathway enrichment analysis of differential metabolites

抑制骨髓造血干细胞增殖，损伤免疫器官及干细胞，可模拟临床气血两虚证的典型病理表现，是评价补气养血类中药药效的经典模型^[16]。本研究以环磷酸腺苷诱导的气血两虚证小鼠为模型，综合药效学多指标和粪便非靶代谢组学技术系统阐明了 FKW 对气血两虚证的治疗作用，并首次明确母鸡油炙三七可通过调控初级胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢、维生素 B6 代谢、嘌呤代谢及咖啡因代谢通路实现对 FKW 的炮制增效作用。

研究表明，模型组小鼠出现精神萎靡、体质下降等异常状态，还出现外周血 RBC、WBC 等血常规指标显著降低，脾脏指数升高、胸腺指数降低的免疫器官指数紊乱，脾组织白髓萎缩、红髓淤血的病理损伤，以及血清 ALT、AST、EPO 及 IL-1 水平显著升高的生化指标异常，均与临床气血两虚证的病理改变及文献报道的模型特征一致^[17]，表明所构建的模型具有一定的可靠性。经给药干预后，各给药组均能不同程度逆转上述病理改变，且 FKW 在改善气血两虚证小鼠造血功能、肝功能、脾组织损伤及整体代谢紊乱疗效优于 SFKW 和 WFKW。这种疗效优势印证了母鸡油炙三七对 FKW 的增效作用，其背后是母鸡油炙三七后化学成分变化对机体多靶点、多通路的调控效应^[11]。

代谢组学分析显示，FKW 可显著回调 28 个与气血两虚证相关的差异代谢物，主要富集于初级胆汁酸生物合成和嘌呤代谢通路。初级胆汁酸代谢生物合成通路中的甘胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸等代谢物经 FKW 干预后向对照组方向回调，这种趋势不仅

与改善肝功能、促进脂质消化吸收有关，还与胆汁酸可通过激活法尼醇 X 受体调控骨髓造血微环境相关^[18]，更与胆汁酸通过肠-肝轴调节肠道微生态，进而经肠-骨髓轴影响造血功能有关^[19-20]。同时也与中医“肝藏血”的理论相呼应，揭示了 FKW 通过调节胆汁酸代谢实现“肝藏血以生气血”的现代机制。嘌呤代谢是造血干细胞分裂增殖的能量核心，次黄嘌呤、肌苷等代谢物的紊乱会直接导致 ATP 合成不足，进而抑制骨髓造血^[21]，FKW 对该通路的调控则从能量供应层面保障了造血细胞的增殖与分化，成为其改善气血两虚证的重要作用途径。

为进一步解析母鸡油炙三七的特异性增效靶点，本研究聚焦于 FKW 与 SFKW 组间的代谢谱差异，共筛选出 11 个母鸡油炙三七炮制增效的核心差异代谢物，富集得到的 5 条通路共同形成了协同调控气血生成、改善机体状态的代谢网络。维生素 B6 的活性形式是血红素合成的关键辅酶，在模型组中显著降低的吡哆醇可直接导致血红蛋白合成障碍^[22]，而 FKW 组吡哆醇水平较 SFKW 组更接近正常，且与小鼠 HGB 水平的提升呈相同变化趋势，这种“代谢物-药效指标”的直接关联明确了母鸡油炙三七通过调节维生素 B6 代谢增强补血作用的特异性机制。苯丙氨酸代谢通路中的苯乙醛水平异常通常与免疫功能低下密切相关^[23]，FKW 能对该代谢物进行精准回调，与脾组织病理损伤的修复、脾脏指数的恢复趋势相一致，构建了“代谢物-组织病理-免疫功能”的关联证据。嘌呤代谢与咖啡因代谢的双重调控，共同形成了“能量供应+微环境保护”

的协同机制。一方面,嘌呤代谢通路可满足造血细胞的能量需求^[21],另一方面,咖啡因的抗炎、抗氧化作用^[24]则减轻了 IL-1 介导的炎症反应对造血微环境的损伤。这种变化趋势与模型组 EPO 的代偿性升高,而在 FKW 干预后显著回落的药效学结果相印证,证实造血功能的改善源于“能量充足+微环境稳定”的双重作用。此外,母鸡油炙三七对初级胆汁酸生物合成通路的优化调控,不仅进一步改善肝功能、强化“肝藏血”的效应,更通过肠-肝-骨髓轴的整体调控^[18-20],实现了造血、免疫、代谢的多系统协同改善,这可能也是其较生三七更具增效优势的重要原因。

本研究首次系统比较了含母鸡油炙三七、含生三七及不含三七的 FKW 对气血两虚证的治疗效果,明确了母鸡油炙三七的增效作用,并且采用粪便代谢组学技术,从整体代谢调控角度揭示了母鸡油炙三七增效的代谢特征,发现初级胆汁酸生物合成、苯丙氨酸代谢、维生素 B6 代谢、嘌呤代谢及咖啡因代谢等多条通路参与其中。本研究也存在一定局限性,首先,发现的差异代谢物及通路主要基于富集分析,尚需通过靶向代谢组学或分子生物学实验进行验证;其次,母鸡油炙三七的增效作用涉及多条代谢通路,各通路间的交互作用及其与三七化学成分的对对应关系尚需深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李灿东,方朝义. 中医诊断学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
Li C D, Fang C Y. *Diagnostics of Traditional Chinese Medicine* [M]. 5th Ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 2021
- [2] 张长军,陶庆春. 349 例气血虚证红细胞沉降率检测结果分析 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(4): 948-949.
Zhang C J, Tao Q C. Analysis of the test results of erythrocyte sedimentation rate in 349 patients with Qi-blood deficiency [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2013, 23(4): 948-949.
- [3] 邱训军,丁文,邹科文,等. 313 例气血虚证血红蛋白检测结果分析 [J]. 中医药导报, 2010, 16(3): 45-46.
Qiu X J, Ding W, Zou K W, et al. Analysis of hemoglobin test results in 313 cases of qi-blood deficiency syndrome [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2010, 16(3): 45-46.
- [4] 马若飞,苏苗,徐韦玮,等. 归芪益元膏对气血两虚证模型大鼠的药效学评价 [J]. 医学信息, 2023, 36(16): 72-77.
- [5] Ma R F, Su M, Xu W W, et al. Pharmacodynamics evaluation of Guiqi Yiyuan ointment on model rats with deficiency of both qi and blood [J]. *J Med Inf*, 2023, 36(16): 72-77.
- [5] 王琴,陈子端,陈林伟. 基于微量元素探讨气血双补方抗慢性心衰的炮制增效作用 [J]. 西部中医药, 2023, 36(5): 33-35.
Wang Q, Chen Z D, Chen L W. The effects of Qixue Shuangbu Prescription after processing on chronic heart failure based on trace element theory [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2023, 36(5): 33-35.
- [6] 景利英. 中西医结合治疗气血两虚型月经不调的临床观察 [J]. 中国民间疗法, 2020, 28(13): 60-61.
Jing L Y. Clinical observation on treatment of irregular menstruation with deficiency of both qi and blood by combination of traditional Chinese and western medicine [J]. *China's Naturopathy*, 2020, 28(13): 60-61.
- [7] 周雪,葛秋平,彭晓燕,等. 基于 UFLC-IT-TOF MS 分析技术的妇科再造丸化学成分研究 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(4): 375-388.
Zhou X, Ge Q P, Peng X Y, et al. Analysis of chemical constituents in Fuke Zaizao Pill by ultra fast liquid chromatography-ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Instrum Anal*, 2023, 42(4): 375-388.
- [8] 李琼. 丁丽仙教授应用妇科再造胶囊治疗妇科病举隅 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(9): 54.
Li Q. Examples of professor Ding Lixian's application of fuke Zaizao capsule in treating gynecological diseases [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med*, 2017, 36(9): 54.
- [9] 黄云,蒋嘉馨,林明金,等. 基于网络药理学对妇科再造丸治疗气血虚证的机理研究 [J]. 贵州中医药大学学报, 2024, 46(6): 67-73.
Huang Y, Jiang J X, Lin M J, et al. A study on the mechanism of fuke Zaizao pill in treating qi and blood deficiency syndrome based on network pharmacology [J]. *J Guizhou Univ Tradit Chin Med*, 2024, 46(6): 67-73.
- [10] 贵州省药品监督管理局. 贵州省中药民族药饮片标准 (第二册): 2019 年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.
Guizhou Provincial Drug Administration. *Guizhou Provincial Standards for Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine Herbal Pieces - Volume 2: 2019 Edition* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2025.
- [11] 周雪,彭晓燕,张仕林,等. 母鸡油制三七的质量评价 [J]. 中成药, 2024, 46(4): 1284-1288.
Zhou X, Peng X Y, Zhang S L, et al. Quality evaluation of

- preparing *Panax notoginseng* from hen oil [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(4): 1284-1288.
- [12] 吴明. 熟三七成分分析及补血药效与代谢机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- Wu M. Study on the component analysis, blood-enriching effect and metabolic mechanism of steamed *Panax notoginseng* [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [13] 康冬妮, 于翔羽, 张超凡, 等. 熟三七-人参药对发挥补血作用的机制研究 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(23): 1906-1917.
- Kang D N, Yu X Y, Zhang Y F, et al. Study on the blood-enriching mechanism of steamed *Notoginseng* and *ginseng* herb pair [J]. Chin Pharm J, 2021, 56(23): 1906-1917.
- [14] 国家药品监督管理局. 妇科再造丸标准(试行): WS-10051(ZD-0051)-2002 [S]. 2002.
- National Medical Products Administration. Fuke Zaizao Wan Standard (for Trial Implementation): WS-10051(ZD-0051)-2002 [S]. 2002.
- [15] 刘培建, 苗明三, 高渐联. 熟地黄多糖对气血双虚小鼠全血细胞及血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008(38): 7543-7546.
- Liu P J, Miao M S, Gao J L. Effect of gross polysaccharide of *Radix Rehmanniae Preparata* on levels of whole blood cells and serum macrophage colony stimulating factor in mice with both *qi* and blood deficiency [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2008(38): 7543-7546.
- [16] 方晓艳, 程再兴, 苗明三. 小鼠气血双虚模型的复制 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(35): 9-10.
- Fang X Y, Cheng Z X, Miao M S. The establishment of mouse model of deficiency of both *qi* and blood [J]. China Med Her, 2008, 5(35): 9-10.
- [17] 魏琳, 芦天怡, 王利锋, 等. 芪归补血颗粒对环磷酰胺致小鼠免疫功能降低的影响 [J]. 中药材, 2021, 44(4): 966-969.
- Wei L, Lu T Y, Wang L F, et al. Effect of *qigui* Buxue Granule on immune function decrease in mice induced by cyclophosphamide [J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(4): 966-969.
- [18] Jiao Y, Ren J W, Xie S C, et al. Raffinose-metabolizing bacteria impair radiation-associated hematopoietic recovery via the bile acid/FXR/NF- κ B signaling pathway [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2488105.
- [19] Tyagi A, Kumar V. The gut microbiota-bile acid axis: A crucial regulator of immune function and metabolic health [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2025, 41(7): 215.
- [20] Wells C, Robertson T, Sheth P, et al. How aging influences the gut-bone marrow axis and alters hematopoietic stem cell regulation [J]. Heliyon, 2024, 10(12): e32831.
- [21] 张雅文, 程辉, 程涛. 造血干细胞代谢调控机制的研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(3): 917-921.
- Zhang Y W, Cheng H, Cheng T. Research progress on metabolic regulatory mechanisms of hematopoietic stem cells: Review [J]. J Exp Hematol, 2018, 26(3): 917-921.
- [22] Ueland P M, Ulvik A, Rios-Avila L, et al. Direct and functional biomarkers of vitamin B6 status [J]. Annu Rev Nutr, 2015, 35: 33-70.
- [23] Kulkarni A J, Rodriguez-Coira J, Stocker N, et al. L-Phenylalanine is a metabolic checkpoint of human Th2 cells [J]. Cell Rep Med, 2025, 6(12): 102466.
- [24] Li Z D, Geng M Y, Dou S R, et al. Caffeine decreases hepcidin expression to alleviate aberrant iron metabolism under inflammation by regulating the IL-6/STAT3 pathway [J]. Life, 2022, 12(7): 1025.

[责任编辑 兰新新]