

当归补血汤物质基础研究进展

胡 静^{1,2}, 李 科^{1,2}, 李爱平^{1,2}, 刘月涛^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘要: 当归补血汤出自金代名医李东垣的《内外伤辨惑论》, 由黄芪和当归 5 : 1 配伍而成, 是补气生血的经典名方, 现代临床主要用于治疗贫血、调节免疫功能、保护心脑血管系统、抗肿瘤等。本文查阅中外文献, 通过基于传统植物化学分离分析、药物代谢、谱效关系、生物活性筛选/化学在线分析技术、化学敲除法和网络药理学等方法, 对 DBD 药效物质基础的研究予以总结和分析, 为当归补血汤的进一步研究及应用提供科学依据。

关键词: 当归补血汤; 物质基础; 化学成分; 药理作用; 黄芪; 当归

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)21-5658-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.21.032

Research progress on material basis of Danggui Buxue Decoction

HU Jing^{1,2}, LI Ke^{1,2}, LI Ai-ping^{1,2}, LIU Yue-tao^{1,2}, QIN Xue-mei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in TCM of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: Danggui Buxue Decoction is recorded in *The Theories of Differentiation on Endogenous* by Dong-yuan Li in Jin Dynasty. It consists of *Astragali Radix* and *Angelicae Sinensis Radix* with a weight ratio of 5 : 1, which is a classic Chinese medicinal prescription for benefiting *qi* and nourishing blood. Clinically, it is mainly used in treating anemia, regulating immune function, protecting cardiovascular and cerebrovascular system, anti-tumor and so on. This paper summarizes and analyzes the research on the material basis of Danggui Buxue Decoction by referring to the Chinese and foreign literatures, so as to provide reference for the further research and application of Danggui Buxue Decoction.

Key words: Danggui Buxue Decoction; material basis; chemical composition; pharmacological action; *Astragali Radix*; *Angelica Sinensis Radix*

当归补血汤 (Danggui Buxue Decoction, DBD) 出自金代名医李东垣所著《内外伤辨惑论》, 由黄芪 (炙) 和当归 (酒洗) 按 5 : 1 组成, 黄芪大补脾肺之气, 滋养气血生化之源, 当归养血和营, 二者合用, 气血双补^[1]。DBD 主治血虚发热证, 兼具补气生血和摄血退热之功效, 是补气生血的经典名方。现代临床研究证明 DBD 可以治疗各种类型贫血、更年期综合征、免疫系统紊乱、心脑血管系统疾病、骨科手术及术后并发症、以及癌症放疗患者的辅助治疗等^[2-4]。由于其仅由 2 味中药配伍而成, 又具有多种临床功效, 对于化学成分庞杂、治疗机制复杂的中药来说是一个相对简单的研

究对象, 因此成为了研究热点。本文对 DBD 化学成分及药理作用进行总结, 以明确其基本化学组成与药理功效; 从不同研究技术方法角度分析, 以明确其潜在的药效成分, 为其进一步研究及应用提供科学依据。

1 化学成分

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根。当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。目前, 国内外学者使用各种技术方法已从 DBD 中分离鉴定出多类型的化学成分, 主要有黄酮、皂苷、多糖、有

收稿日期: 2020-01-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31770362)

作者简介: 胡 静 (1995—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药代组学研究。Tel: 15709244955 E-mail: 614300476@qq.com

*通讯作者 秦雪梅, 女, 博士, 教授, 主要从事中药质量控制及新药研发方面的工作。Tel: (0351)7011501 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

刘月涛, 男, 博士, 副教授, 主要从事中药药代组学研究方面的工作。Tel: (0351)7018379 E-mail: yuetaoliu@sxu.edu.cn

机酸、挥发油、氨基酸等多种活性成分。黄酮类成分有山柰酚、槲皮素、异鼠李素、芒柄花素、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮葡萄糖苷等；皂苷类成分主要有黄芪皂苷 I~VII、异黄芪皂苷 I、II、IV、乙酰黄芪皂苷、大豆皂苷等；多糖类主要是当归多糖和黄芪多糖；有机酸类主要为阿魏酸、绿原酸、壬二酸等；苯酚类成分有藁本内酯，亚丁基苯酚和正丁基苯酚等。

2 药理作用

DBD 是补气生血的经典名方，原主治血虚阳浮发热证及治妇人经期、产后血虚发热头痛，或疮疡溃后久不愈合者。现代临床上常用于多种疾病的治疗，应用范围不断扩大，该方配伍巧妙，药理作用涉及调控造血、调节免疫、保护心血管、抗肿瘤等多方面。结合传统中医理论及国内外研究进展对 DBD 药理作用进行总结，见表 1。

表 1 当归补血汤的药理作用研究

Table 1 Pharmacological action of Danggui Buxue Decoction

药理作用	研究方法/技术手段	生物效应
造血功能	眼眶缺血急性失血性、环磷酸胺致化学性及环磷酸胺联合乙酰苯肼致复合型血虚小鼠模型	对各种模型小鼠 WBC、RBC、HBC、HCT 有不同程度的升高作用 ^[5]
	环磷酸胺致血虚模型小鼠骨髓细胞	促进骨髓有核细胞 DNA 增殖，促进造血祖细胞增殖、分化与成熟 ^[6] 。促进体外造血微环境中肌源性干细胞增殖及向造血细胞分化，促进造血相关因子 Wnt3 与 Wnt3a 及 SCF 受体 (c-kit)、增殖相关因子 Cyclin D1 与 C-myc、分化相关因子 CD34 mRNA 表达 ^[7-8]
	苯油结合环磷酸胺造再生障碍性贫血小鼠模型	调节骨髓造血细胞线粒体过度自噬，升高再生障碍性贫血小鼠外周血白细胞数、血红蛋白数、血小板数、骨髓有核细胞数，改善造血微环境，改善再生障碍性贫血小鼠的病理状态，减少细胞凋亡 ^[9]
免疫调节	环磷酸胺致免疫抑制小鼠模型	促进溶血素及溶血空斑形成，提高腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数，加快淋巴细胞转化增殖 ^[10]
	⁶⁰ Co- γ 放射线造成辐射损伤小鼠模型 饥饿、疲劳等造成大鼠气虚血瘀模型	保护外周血淋巴细胞、CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ T 淋巴细胞，维持 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值平衡，促进髓外造血干细胞分化，保护胸腺及脾脏，促进免疫功能损伤恢复 ^[11] 调节 T 淋巴细胞亚群比率由低水平恢复至正常，增强 T 淋巴细胞转化增殖的能力，调节肾上腺功能恢复正常，降低促炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、NF- κ B、p38 和 JNKmRNA 的表达，恢复机体免疫功能 ^[12]
抗肿瘤作用	Lewis 肺癌小鼠模型	延缓肿瘤体积与质量过快增长，抑制肿瘤的肺转移，降低肿瘤血管内皮生长因子表达水平，抑制肿瘤组织血管生成；增加免疫器官脾脏及胸腺质量 ^[13]
	S180 荷瘤小鼠模型	调节 TNF- α 、IL-2、IFN- γ 表达，降低 p-stat3 表达，促进肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤生长 ^[14]
保护肾脏	高脂饮食结合链脲佐菌素造成糖尿病肾病大鼠模型	降低肾组织炎症因子 NF- κ B、MCP-1 的表达与活性，抑制肾脏炎症反应，降低葡萄糖调节蛋白 GRP78 表达，抑制内质网应激反应 ERS，减少尿蛋白，缓解肾脏损伤 ^[15-16]
	腺嘌呤诱导肾间质纤维化大鼠模型	促进肾纤维化负调节因子 BMP-7 及其 mRNA 表达，降低促肾纤维化的 TGF- β 1 及其 mRNA 表达，抑制细胞外基质增生，缓解肾纤维化 ^[17]
	高糖条件下的大鼠肾小球系膜细胞模型	上调系膜细胞核因子相关因子 2 (Nrf2) 及其 mRNA 表达，增加总超氧化物歧化酶 (T-SOD) 活性，减少丙二醛 (MDA) 过量生成，抵抗氧化应激反应，保护肾小球系膜细胞 ^[18]
降血糖	高脂饮食结合链脲佐菌素造成糖尿病大鼠模型	降低内质网表面蛋白质酪氨酸磷酸酶 1B 表达，促进肝脏、骨骼肌中 PKC- ζ 表达，降低血糖，降低胰岛素水平 ^[19-20]
保护肝脏	皮下注射四氯化碳结合高脂低蛋白饮食诱导大鼠肝纤维化模型	显著改善肝组织脂肪变性和胶原病理沉积，调节各项肝功能指标，增加血清白蛋白 (Alb) 含量，降低血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 及总胆红素 (TBil) 含量，降低肝组织甘油三酯 (TG)、MDA 及羟脯氨酸含量，增加 SOD 活性，抑制基质金属蛋白酶-2/9 活性，抑制肝脏纤维化及脂质过氧化损伤 ^[21-22]
	猪血清诱导肝损伤大鼠模型 小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 (RAW264.7) 及 H ₂ O ₂ 诱导的小鼠心肌细胞凋亡模型 心肌缺血再灌注损伤大鼠模型	促进淋巴细胞亚群增殖，增加超氧化物歧化酶 (SOD) 活力，降低 MDA 含量 ^[23] 促进巨噬细胞凋亡，降解吞噬了氧化低密度脂蛋白的巨噬细胞 (泡沫细胞)，降低脂质堆积，抗动脉粥样硬化；上调 Hsp-70 及 Bcl-2，下调 Caspase-3 及 Bax 蛋白表达，抑制心肌细胞凋亡 ^[24] 降低血清 IL-6、TNF- α 含量，提高 IL-10 含量，抑制炎症因子释放，改善心肌缺血 ^[25]
保护心血管功能	结扎前降支造成心肌梗死大鼠模型	改善大鼠左心室射血与主动舒张功能，促进缺血心肌的微血管生成，抑制可溶性受体蛋白 (VEGFR1/2) 表达，抑制模型受体使血管生长因子 (VEGF) 能够与 VEGFR1/2 充分有效结合 ^[26]

3 基于不同技术方法的物质基础研究

中药药效物质基础是中药通过多成分、多靶点、多途径发挥药理作用的化学成分的总称, 本文以不同的研究策略和技术为切入点, 总结 DBD 物质基础研究近况。

3.1 基于传统植物化学分离分析的物质基础研究

目前, 已有很多学者针对 DBD 不同提取部位、单体化合物进行药理研究, 筛选活性成分, 阐明药效物质基础。DBD 中的皂苷类物质具有免疫调节、改善心血管、抗炎抗病毒、调节心血管功能、保护器官与神经、抗肿瘤等药理活性^[27]。黄酮类物质也具有广泛的药理作用, 包括保护神经及骨骼、抗氧化、抗炎抗病毒、降血糖、抗癌、抑制黑色素形成、抗疲劳等^[28]。多糖类物质的药理活性主要是增强免疫力、抗肿瘤、抗辐射、抗氧化等。阿魏酸是当归中的主要成分, 具有抗氧化、抑菌消炎、抗血栓、抗癌、抗辐射等多种作用, 现已广泛应用于医药、保健品、化妆品等领域^[29]。当归中的有机酸类、苯酞类、多炔类物质在抗抑郁、神经保护等方面也具有良好的生物活性^[30]。DBD 最主要的药理作用是补血, 而其中多糖组分补血作用强于非多糖组分, 当归多糖作用强于黄芪多糖, 非多糖类阿魏酸作用最强, 黄芪皂苷和黄芪异黄酮等也有一定的补血作用^[31]。

3.2 基于药物代谢的物质基础研究

中药化学成分十分复杂, 传统的服药方式为口服, 这也决定了只有被吸收进入体内的成分才有可能发挥作用, 成为药效物质基础。Wang 等^[32]采用液相色谱/二极管阵列-质谱方法研究了当归补血汤口服给药后的入血成分, 通过比较代谢指纹图谱和色谱指纹图谱, 共检测到 46 个入血成分, 包括 10 个原型成分 (包括毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、芒柄花苷、E-藜本内酯和 Z-藜本内酯等) 和 21 个代谢产物。Li 等^[33]在服药的大鼠胆汁和血浆中共检测到 142 个代谢物, 发现与尿液相比, 胆汁中含有更多的谷胱甘肽衍生的缀合物、皂苷类化合物以及更多样的代谢物。Shi 等^[34]用 UPLC-TQ/MS 研究当归补血汤中阿魏酸、咖啡酸、毛蕊异黄酮苷、芒柄花苷和黄芪甲苷五种成分在血虚及正常大鼠体内的代谢情况, 发现阿魏酸在 2 种大鼠肝脏中的含量均为最高, 达峰时间为 30 min。咖啡酸、毛蕊异黄酮苷及黄芪甲苷的含量也在肝脏中最多, 达峰时间分别为 60、30、30 min。芒柄花苷含量在血虚大鼠肝脏

中达峰时间为 60 min, 在正常大鼠肝脏中则为 30 min, 晚了一倍, 黄芪甲苷的含量在模型组高于正常组。王文萍等^[35]研究了不同配伍 DBD 的药代动力学, 发现芪归合用后, 黄芪甲苷比单独使用黄芪的达峰时间提前了一倍, 说明当归对黄芪甲苷在体内的吸收有一定的影响。

3.3 基于谱效关系的补血物质研究

中药谱效关系是通过研究中药的指纹图谱, 将中药的化学成分与药效作用关联分析, 进而阐明药效成分的一种研究方法。薄华本^[36]通过分析当归补血汤液相指纹图谱各峰与骨髓基质细胞增殖之间的关系, 其中亲水性成分相关性最为显著。杨英等^[37]以乙酰苯肼致血虚小鼠的行为学、皮毛色泽、血象、胸腺指数与脾脏指数为观测指标, 用灰色关联统计方法研究当归补血、活血作用与其 HPLC 指纹图谱共有峰的关系, 发现阿魏酸对其贡献程度最大。目前关于当归补血汤在防治血虚方面的谱效关系研究还较少, 其不同部位化学成分与药效也存在差异, 尚且不能系统表征活性成分与补血功效间的关系。

3.4 基于生物活性筛选/化学在线分析技术的药效物质基础研究

生物活性筛选/化学在线分析技术利用药物发挥作用是通过与靶点特异性结合, 将生命活动中重要的活性生物大分子 (如酶、受体、神经介质、DNA、离子通道等)、细胞膜或活性细胞固着在色谱载体上作为靶标, 中药的不同成分与之结合时作用强度不同, 在固定相上表现出不同的保留性能, 结合高效液相色谱与高分辨质谱等技术, 可以进行中药活性成分的快速筛选。

活性细胞萃取和色谱-质谱联用技术利用中药中的生物活性成分可以与活细胞选择性结合的原理, 分析中药提取物与细胞结合前后生物指纹图谱峰面积的差异, 用在线 LC-MS 等技术, 从细胞破碎液中鉴定筛选出与活性细胞有相互作用的中药成分。Li 等^[38]发现当归补血汤中有 6 种成分与人内皮细胞有特异性亲和能力, 提示这些成分可能有生物活性, 其中 4 种成分来自黄芪, 2 种来自当归, 并鉴定了其中 4 种成分为毛蕊异黄酮、芒柄花苷、3-丁基苯酞和藜本内酯。

固定化脂质体色谱 (immobilized liposome chromatography, ILC) 以在水中能自发形成流动性较好的脂质体的磷脂作为分离载体, 通过改变固定

相和流动相精确的模拟人体生理环境,与传统凝胶固定相相比,机械强度、覆载能力和稳定性均有较大提高,是一种分析中药成分与脂质体膜相互作用的有效手段。Sheng 等^[39]发现当归补血汤中有 10 多种成分能在 ILC 柱上有明显的保留,其中藁本内酯、芒柄花素和黄芪甲苷均能相对有效地与脂质体膜结合,而阿魏酸的保留能力则相对较弱。

脂质体平衡透析技术在固定化脂质体色谱模型的基础上,采用 HPLC 法分离和分析成分,比较中药提取物直接透析和与生物膜混合后透析各物质峰面积的变化,将活性成分检测、分析与鉴定集成,适合于中药复杂体系活性成分研究。Qi 等^[40]使用脂质体平衡透析-高效液相色谱连用技术,发现 DBD 提取物中芒柄花素、黄芪甲苷等 15 种成分峰面积显著减小,提示这些成分与脂质体膜发生了相互作用。

微透析技术是一种可以在不干扰生物体或细胞、蛋白质、DNA 等生物活性材料的正常状态条件下进行实时在线取样的活体取样技术,它与高效液相色谱-质谱等分析技术结合,具有良好的选择性与高灵敏度,适合分析中药小分子活性物质的动态变化。Wen 等^[41]对当归补血汤提取物与胎牛血清蛋白(BSA)的混合液进行透析,发现绿原酸、阿魏酸、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷-6-O-丙二酸酯等 9 种成分为潜在的活性成分。

3.5 基于化学敲除法的药效物质基础研究

由于中药配方化学成分复杂,完整的化学特征并不明确,也因此无法说明单个化学成分的确切疗效,对组方的作用机制研究造成困扰,而化学敲除法可以从复杂的中药提取物中选择性的敲除掉某些成分,可以用来研究方剂中活性成分与其整体之间的关系。Gong 等^[42]将化学敲除法与转录组学、代谢组学相结合,通过比较敲除毛蕊异黄酮或阿魏酸前后的当归补血汤对成骨细胞分化的影响,发现当归补血汤原方及敲除阿魏酸后都能通过 MAPK/Erk 和 Wnt/β-catenin 途径刺激成骨细胞分化,但敲除毛蕊异黄酮后则不能刺激 MAPK/Erk 诱导成骨,说明毛蕊异黄酮能协调当归补血汤多组分协同作用,以获得最大的成骨作用。另外, Gong 等^[43]还研究了敲除阿魏酸前后的当归补血汤对 H9C2 大鼠心肌细胞抗氧化性能的影响,发现敲除阿魏酸后当归补血汤的抗氧化性能与原方相比大大降低。

3.6 基于网络药理学的药效物质基础研究

网络药理学通过构建“疾病-靶点-成分”的相互作用网络,从多成分、多靶点、多条通路、协同作用的基础上全面系统地研究药物对疾病的干预和影响,符合中医药治疗疾病的原则,并为研究药物的活性成分与药理作用机制提供参考。傅应军等^[44]采用数据挖掘方法构建 DBD 药物分子-靶标数据库和靶标网络图,发现当归与黄芪之间存在 4 个共同的成分(阿魏酸、烟酸、棕榈酸、D-半乳糖醛酸寡聚物)和 120 个共同作用靶标,涉及炎症、代谢、免疫系统、基因表达、中枢神经系统和外周神经系统相关生理过程。徐婷等^[45]通过网络药理学方法从“黄芪-当归”药对中筛选得到 58 个活性分子和 206 个相应的靶点,其中排名前 30 的通路中包括了细胞凋亡、细胞周期、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病等多个造血相关的通路。李杨等^[46]基于网络药理学构建当归补血汤治疗贫血的化学成分-疾病-靶点网络图,筛选出了肿瘤坏死因子、糖皮质激素受体、一氧化氮合酶、细胞周期调节蛋白激酶等 15 个相关靶点蛋白和细胞循环、P53 信号通路、甲状腺激素信号通路 FoxO 等 11 条作用通路。通过对 DBD 进行网络药理学做出的预测进行分析,可为 DBD 物质基础及作用机制的实验研究提供参考。

4 结论与展望

目前对于 DBD 药效物质基础已经做了大量的研究工作,但是仍存在一些问题。首先,化学成分研究是物质基础研究的基础,目前对 DBD 化学成分表征的研究还不够全面,不同成分具体的作用机理及相互之间的关联也不完全清楚,这对 DBD 物质基础的研究造成了一定的阻碍。随着技术的不断发展,未来或可用诊断离子策略、质谱网络分析模式等多种分析手段探索其化学成分,还可以用化学敲除、微透析等方法进一步研究各种成分与药效之间的关系,阐明物质基础。其次,目前普遍认同 DBD 应由黄芪与当归按 5:1 配伍而成,但各个实验研究在提取方式上始终未见统一,水煎法与回流提取法兼有,提取时间、溶剂体积、提取次数也大有不同。且原方中当归需酒洗,黄芪需蜜炙才可入药,但绝大多数实验研究及制剂生产并未将药材炮制。有学者认为当归酒制入药后 DBD 中黄芪甲苷、芒柄花素、毛蕊异黄酮、阿魏酸、总多糖含量均增加,并可降低挥发油含量以降低对人体的刺激性,可见原方用药的合理性^[47]。建议 DBD 实验研究及

制剂生产应遵循原方提取方法, 并使用炮制后的药材。最后, 各个研究中对于药材的种类、产地、等级等未有明确规定, 也对后续研究造成了一定的困扰。因此还需要进行更加深入系统的研究, 最大限度地运用现代先进技术阐明中药复方的物质基础, 为临床的应用提供更为严谨的理论基础及科学依据。

参考文献

- [1] 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(30): 7-12.
- [2] 张俊锴. 分析当归补血汤对骨折术后血虚发热患者的治疗效果 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(15): 129-130.
- [3] 范永田, 李德川, 徐新亚. 当归补血汤联合化疗对中老年大肠癌术后患者免疫功能的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(12): 2843-2844.
- [4] 黄美艳, 蔡秀江. 当归补血汤临床应用研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(11): 1415-1417.
- [5] 黄丽萍, 吴素芬, 周俊, 等. 当归补血汤对三种血虚模型小鼠作用比较 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 5-8.
- [6] 黄丽萍, 陈耀辉, 吴素芬, 等. 当归补血汤含药血清对血虚小鼠骨髓造血功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 18-20.
- [7] 王丽帆, 王晓玲, 王溯源, 等. 经当归补血汤干预的肌源性干细胞 Wnt 信号相关基因表达分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(12): 2486-2489.
- [8] 王晓玲, 汪涛, 王学谦, 等. 当归补血汤对外造血微环境中小鼠肌卫星细胞增殖及 c-kit 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2071-2074.
- [9] 陈维达, 徐龙晋, 张静, 等. 当归补血汤对再障小鼠骨髓造血及线粒体自噬的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 14-18.
- [10] 苗明三, 方晓艳. 当归补血汤粗多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2003, 19(6): 8-9.
- [11] 冯璟, 于远望. 当归补血汤对辐射损伤小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医药导报, 2016, 22(13): 17-20.
- [12] 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.
- [13] 申宇玲. 当归补血汤对 Lewis 肺癌生长的抑制作用及机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [14] 康芯荣. 当归补血汤抑制肿瘤细胞生长的相关实验研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [15] 王秀萍, 任小旦, 张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织 NF- κ B、MCP-1 表达的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(3): 167-172.
- [16] 张曼玲, 王秀萍, 李亚容, 等. 当归补血汤对糖尿病肾病大鼠 GRP78 的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(10): 858-861.
- [17] 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.
- [18] 任小旦, 张莹雯, 王秀萍, 等. 当归补血汤对高糖条件下系膜细胞 Nrf2 表达及 T-SOD、MDA 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26): 2855-2858.
- [19] 周珍, 王秀萍, 张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(26): 2864-2868.
- [20] 艾望, 周珍, 张曼玲, 等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肝脏、骨骼肌中 PKC- ζ 表达的影响 [J]. 天津中医药, 2018, 35(11): 854-857.
- [21] 陈园, 陶艳艳, 李风华, 等. 当归补血汤对大鼠肝纤维化与肝脏脂质过氧化物的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(1): 39-42.
- [22] 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.
- [23] 孙丽霞, 方南元, 周玲玲, 等. 当归补血汤及拆方对大鼠免疫性肝损伤的治疗作用 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 150-152.
- [24] 职玉娟. 当归补血汤及有效成分对动脉粥样硬化及心肌细胞凋亡的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [25] 吴伟, 刘新灿. 当归补血汤对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(1): 99-100.
- [26] 曾宇. 当归补血汤促进心肌梗死大鼠缺血区血管生成机制的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [27] 唐冕, 许晓芬. 药用黄芪皂苷类化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2018, 24(20): 117-122.
- [28] 于玲, 王知斌, 王秋红, 等. 黄芪中黄酮类化合物药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(2): 104-108.
- [29] 刘珂伟, 傅茂润. 阿魏酸的研究进展 [J]. 江苏调味副食品, 2016, 33(1): 7-10.
- [30] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 等. 当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3905-3911.
- [31] 宁炼, 陈长勋, 金若敏, 等. 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.

- [32] Wang P, Liang Y Z, Zhou N, *et al.* Screening and analysis of the multiple absorbed bioactive components and metabolites of Danggui Buxue decoction by the metabolic fingerprinting technique and liquid chromatography /diode-array detection mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(2): 99-106.
- [33] Li C Y, Qi L W, Li P. Correlative analysis of metabolite profiling of Danggui Buxue Tang in rat biological fluids by rapid resolution LC-TOF/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55(1): 146-160.
- [34] Shi X Q, Tang Y P, Zhu H X, *et al.* Comparative tissue distribution profiles of five major bio-active components in normal and blood deficiency rats after oral administration of Danggui Buxue Decoction by UPLC-TQ/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 207-215.
- [35] 王文萍, 曹琦琛, 王华伟, 等. 当归补血汤不同配伍的药动学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2009, 14(6): 659-663.
- [36] 薄华本. 当归补血汤调控红系祖细胞分化的机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [37] 杨英来, 崔方, 胡芳, 等. 当归补血、活血作用的谱效关系研究 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(22): 3923-3927.
- [38] Li S L, Li P, Sheng L H, *et al.* Live cell extraction and HPLC-MS analysis for predicting bioactive components of traditional Chinese medicines [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 41(2): 576-581.
- [39] Sheng L H, Li S L, Kong L, *et al.* Separation of compounds interacting with liposome membrane in combined prescription of traditional Chinese medicines with immobilized liposome chromatography [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 38(2): 216-224.
- [40] Qi L W, Li P, Li S L, *et al.* Screening and identification of permeable components in a combined prescription of Danggui Buxue decoction using a liposome equilibrium dialysis system followed by HPLC and LC-MS [J]. *J Sep Sci*, 2006, 29(14): 2211-2220.
- [41] Wen X D, Qi L W, Chen J, *et al.* Analysis of interaction property of bioactive components in Danggui Buxue Decoction with protein by microdialysis coupled with HPLC-DAD-MS [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2007, 852(1/2): 598-604.
- [42] Gong A G W, Duan R, Wang H Y, *et al.* Calycosin orchestrates osteogenesis of Danggui Buxue Tang in cultured osteoblasts: Evaluating the mechanism of action by omics and chemical knock-out methodologies [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 36.
- [43] Gong A G W, Huang V Y, Wang H Y, *et al.* Ferulic acid orchestrates anti-oxidative properties of Danggui Buxue Tang, an ancient herbal decoction: Elucidation by chemical knock-out approach [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165486.
- [44] 傅应军, 熊旺平, 韦益飞, 等. 基于数据挖掘方法的当归补血汤共同分子及作用靶标研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(6): 1125-1127.
- [45] 徐婷, 麦霞沂, 向俊, 等. “黄芪-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究 [J]. *中药材*, 2017, 40(9): 2195-2201.
- [46] 李杨, 郝俊杰. 基于网络药理学的当归补血汤治疗贫血的作用机制研究 [J]. *大理大学学报*, 2018, 17(10): 1-6.
- [47] 赵奎君, 钟萌, 杨恩来, 等. 当归的炮制对当归补血汤中活性成分的影响 [J]. *中草药*, 2006, 37(12): 1813-1816.