

当归-川芎药对的化学成分、药理作用及临床应用研究进展

李晓雨^{1,2}, 李双凤^{1,2}, 刘晓美³, 宋景³, 吴明泽³, 魏玉民^{1,2}, 柏道鸣⁴, 刘永俊⁵, 孙志强^{2,3,*}, 代龙^{1*}

1. 滨州医学院药学院, 山东 烟台 264003
2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355
3. 山东禹泽药康产业技术研究院有限公司, 山东 德州 251200
4. 安徽生物肽产业研究院有限公司, 安徽 芜湖 241000
5. 山东润中药业有限公司, 山东 烟台 264003

摘要: 当归-川芎是临床方剂常见药对, 二药配伍具有养血补血、活血化瘀功效。现代研究发现, 当归-川芎药对富含生物碱、有机酸、挥发油等活性成分, 具有抗炎镇痛、抗氧化、补血活血、神经保护等作用, 临床应用广泛, 可用于治疗各类妇科疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病等。结合国内外文献, 从化学成分、药理作用、临床应用角度出发, 综述近年来当归-川芎的研究现状, 以期为该药对的科学应用及新药研发提供理论依据。

关键词: 当归-川芎; 药对; 抗炎; 镇痛; 抗氧化; 绿原酸; 阿魏酸; 洋川芎内酯 I; 洋川芎内酯 A; 藁本内酯

中图分类号: R283.1; R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)04-1415-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.04.034

Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of *Angelicae Sinensis Radix* and *Chuanxiong Rhizoma* drug pairs

LI Xiaoyu^{1,2}, LI Shuangfeng^{1,2}, LIU Xiaomei³, SONG Jing³, WU Mingze³, WEI Yumin^{1,2}, BAI Daoming⁴, LIU Yongjun⁵, SUN Zhiqiang^{2,3}, DAI Long¹

1. School of Pharmacy, Bin Zhou Medical University, Yantai 264003, China
2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
3. Shandong Yuze Institute of Pharmaceutical and Health Industry Technology Co., Ltd., Dezhou 251200, China
4. Anhui Biopeptide Industry Research Institute Co., Ltd., Wuhu 241000, China
5. Shandong Runzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China

Abstract: Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*) and Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*) (RAS-CR) is a common drug pair in clinical prescriptions. The compatibility of the two drugs has the effects of nourishing blood and tonifying blood, promoting blood circulation and removing blood stasis. Modern researchs have found that RAS-CR is rich in active ingredients such as alkaloids, organic acids, and volatile oils, with anti-inflammatory, analgesia, anti-oxidant, blood replenishment, neuroprotection and other effects. It is widely used in clinical applications and can be used to treat various gynecological diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and blood system diseases, etc. Based on the literature at home and abroad, this paper reviews the research status of RAS-CR in recent years from the perspective of chemical composition, pharmacological effects and clinical applications, in order to provide a theoretical basis for the scientific application of the drug pair and the research and development of new drugs.

Key words: *Angelicae Sinensis Radix*-*Chuanxiong Rhizoma*; drug pair; anti-inflammatory activity; analgesia; anti-oxidant activity; chlorogenic acid; ferulic acid; ligustrolide I; ligustrolide A; ligustilide

收稿日期: 2023-09-11

基金项目: 科技型中小企业创新能力提升工程 (TSGC1359); 中央引导地方科技发展资金项目 (YDZX2021050)

作者简介: 李晓雨, 女, 硕士研究生, 研究方向为新药和新制剂研发。E-mail: 1093632294@qq.com

*通信作者: 代龙, 男, 教授, 从事新药和新制剂研究。E-mail: 2665275709@qq.com

孙志强, 男, 高级工程师, 从事新药和新制剂研究。E-mail: 215078606@qq.com

“当归-川芎”在中医药配伍中常以药对的形式出现,发挥养血补血、活血祛瘀的功效^[1]。药对是指 2 种药物组成固定搭配,在临床使用中以组合形式出现,相互作用,起到增效减毒的作用^[2-3]。作为单味药与方剂的桥梁,药对的应用符合中药药性理论以及七情和合理论^[4],体现了方剂配伍的核心,是中医遣方用药的特色优势^[5]。当归-川芎首次出现于宋代的《太平惠民和剂局方》,其中的“芎归汤”为当归、川芎 2 味中药配伍而成^[6],当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,能够养血活血、调经止痛^[7],不仅为妇科调经之要药,又是内科补血之佳品,被誉为“补血圣药”。川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,活血化瘀,常用来治疗胸痹心痛、月经不调、风湿痹痛等病症^[8]。当归-川芎药对在中医方剂中被广泛使用,王欢等^[9]通过检索中医方剂数据库(源于《中医方剂大辞典》),共搜集到含此药对的 1 242 首代表方。此外,当归-川芎也被广泛应用于中成药中,如康妇炎胶囊、淤血痹冲剂、牛黄清心丸、复方益母口服液等,在临床用药中发挥重要作用。目前,国内外对当归-川芎药对的研究已经取得一定成果,本文总结了当归-川芎的研究进展,从化学成分、药理作用、临床应用 3 方面进行综述,以期为该药对的未来研究提供参考。

1 化学成分

近年来,对当归、川芎单味药有效成分的研究已经非常成熟,但药对中的化学成分并不是单味药的简单加和,不同配伍比例、配伍方式均会对其药效的发挥产生影响^[10],研究表明,当归中含有丰富的挥发油、酚酸、黄酮、氨基酸、香豆素类成分^[11-12],其中挥发油中的藁本内酯、有机酸中的阿魏酸是其特有成分^[13]。川芎的主要化学成分为挥发油、生物碱、有机酸、多糖类^[14-15]。尽管 2 味药中主要有效成分相似,但当归中富含更多的多糖类成分^[16],川芎中有许多的特殊生物碱^[17],二者侧重的治疗方向有显著差异。临床实践表明,当归、川芎协同配伍可增强养血活血的作用,发挥 1 加 1 大于 2 的效果,而作为药效物质基础,深入开展对该药对化学成分的研究显得尤为重要。

1.1 定性定量研究

中药在配伍使用的过程中会产生不同程度的助溶现象^[18],不同的配伍比例也会影响有效物质的溶出。柴梦宇等^[19]通过一测多评法研究了当归-川芎药

对中 5 种有效成分的含量变化。结果表明,合煎液中的绿原酸、阿魏酸、洋川芎内酯 I、洋川芎内酯 A、藁本内酯的提取率均大于单煎液提取率,且当归-川芎配伍比例为 1:4 时,5 种有效成分的含量最高,更利于成分溶出。

此外,研究表明药物配伍影响有效物质的种类与含量,不同药用部位也与有效成分含量的变化有一定的联系。王圣鑫等^[20]运用顶空固相微萃取法(headspace solid phase microextraction, HS-SPME)与气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)联用技术对当归、川芎、当归-川芎药对以及当归尾-川芎药对挥发性成分进行测定,发现合煎对于单煎发生了 3 种不同情况,即某些挥发性成分合煎与单煎相同;合煎中某些成分大致等于单煎加和;合煎中的成分与单煎相比产生了变化,如当归独有 β -红没药烯(3.28%),川芎独有 β -古巴烯(1.02%),当归-川芎药对独有柏木烯醇(1.23%),其具体作用机制有待进一步考察。研究还发现,作为当归和川芎的主要挥发性成分,藁本内酯和洋川芎内酯的含量与药用部位存在很大关系^[21],其中当归尾-川芎药对(68.5%)高于当归-川芎药对(42.51%)^[20],这就解释了为何许多传统方剂要选择当归尾-川芎作为药对入药,说明中医传统用药理论是符合现代药理学研究的。

在许多方剂中,当归-川芎常以 1:1 的配伍比例出现^[22],在此比例下的物质基础研究有非常重要的现实意义。顾志荣等^[23]通过建立当归-川芎(1:1)合煎水煎液干燥恒质量粉末的近红外漫反射光谱指纹图谱,从近红外光谱的角度初步探讨了当归-川芎配伍的物质基础。研究发现,当归、川芎合煎后吸收峰变少,说明产生了新的化合物基团,而川芎本身的化合物基团有所消失或降低。此外,一些研究表明,两药合煎后藁本内酯、洋川芎内酯 H、川芎嗪、绿原酸、咖啡酸和芳香酸的含量增高,而丁基苯酞、阿魏酸、洋川芎内酯 A、苯酞内酯的含量降低^[24-26]。这些发现进一步说明了当归-川芎合煎时化学成分发生了相互作用,与单煎相比发生了成分转化和含量变化。

1.2 药动学研究

由于中药复方成分复杂,对当归-川芎开展药动学特征的实验性研究难度较大,因此有关该药对的前期研究大多集中在药效学方面^[27]。郑春松等^[28]利用计算机预测了该药对的药动学及肝毒性特征,为

今后相关实验研究提供了依据。研究显示,当归、川芎的分子数据在肠道吸收性、血脑屏障透过性、血浆蛋白结合性等均无显著差异,且从水溶性及肠道吸收性来看,可接受水溶性化合物及肠道吸收化合物均在 83% 以上,可为口服药物的吸收研究奠定基础;在血脑屏障透过性方面,二者中 60%~75% 的化合物有很好的血脑屏障透过性,这为研究该药对治疗神经性疾病^[29]提供了新支持;此外,从血浆蛋白结合水平看出,强结合力的化合物可以置换已与血浆蛋白结合的较弱化合物,从而使某种药效加强,这点正体现了药对配伍增效减毒的特性。

王迪^[30]运用液相色谱-质谱联用技术对当归-川芎药对入尿成分进行检测和分析,确定了该药对的 15 种化学成分,小鼠用药后,在其尿液中鉴定出 17 种化学成分,其中 7 个为原型物质、10 个代谢产物,均为咖啡酸和阿魏酸在体内反应产生。李伟霞等^[31]进一步研究了当归、川芎单味药及药对中阿魏酸、绿原酸及咖啡酸在血虚大鼠血浆、尿液和胆汁中的代谢产物,并推测出原型、葡萄糖醛酸化、还原、水解、甲基化、甘氨酸结合、羟基化、酯键水解、硫酸酯化、牛磺酸结合、乙酰化、谷胱甘肽结合等 25 种代谢产物,并发现同一剂量单味药与药对的代谢产物峰面积存在明显差异,这反映出药物配伍对药效的影响与代谢有关,但具体相关性仍需进一步分析。

1.3 化学成分与功效关联性分析

化学成分是药物发挥药效的基础。当归-川芎能够养血活血、调经止痛,芳香酸和苯酞内酯是其主要效应物质^[32]。李伟霞等^[33]通过人工神经网络^[34]对归芎药对功效与化学物质进行关联性分析,其中,绿原酸和咖啡酸主要发挥养血补血的作用;绿原酸和洋川芎内酯 I、H 影响活血效应;藁本内酯、阿魏酸、咖啡酸、洋川芎内酯 I 则对调经止痛效应影响明显。该研究还将不同提取方式及药对不同配伍比例对效应的影响纳入分析,结果显示,在相同提取条件下,当归的总补血效应更好,川芎的活血化瘀、调经止痛效应更好。结合配伍比例来看,当归-川芎配伍比例为 1.5:1 的水提物展现出更好的补血效应;1:1 的醇提物有更好的活血化瘀效应;1.5:1 的醇提物则发挥更好的调经止痛作用。这些发现为药对配伍的现代研究奠定了基础。

2 药理作用

2.1 抗炎镇痛

当归-川芎药对的功效与其单味药的药理作用

密切相关。近年来,有关当归、川芎单味药的抗炎镇痛机制研究已取得一定进展。研究发现,当归的神经炎症抑制活性是通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 以及激活核因子红系相关因子 2 (nuclear factor-erythroid related factor 2, Nrf2) 来实现的^[35-36]。Hua 等^[37]开展了 1 项基于气相色谱-质谱的代谢组学研究,发现当归挥发油通过调节三羧酸循环、提高葡萄糖含量、恢复脂肪酸代谢来发挥抗炎作用。同时,川芎中有效成分也被证实可以通过抑制 NF- κ B/p38 通路^[38]、抑制髓核细胞凋亡及炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等]^[39]起到抗炎镇痛效果。

此外,Liu 等^[40]发现,当归-川芎药对能通过多种通路有效抑制炎症因子 [TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)] 的表达,缓解由创伤性脑损伤带来的急性脑炎症。当归-川芎还可通过调控下丘脑-垂体-卵巢系统控制其激素释放,改善子宫组织内炎症反应,从而发挥抗炎镇痛作用,缓解痛经症状^[41]。前列腺素的过量生成可引发痛经,这与血清雌二醇、催产素、血管加压素 (arginine vasopressin, AVP)、孕酮等内分泌因子的表达密切相关^[42-43]。研究显示当归-川芎 4 种不同配比 (1:1、3:2、2:1、3:1) 治疗均能有效抑制雌二醇、催产素、AVP、前列腺素 F2 α (prostaglandin F2 α , PGF2 α) 及催产素受体 (oxytocin receptor, OTR) 蛋白的表达,减轻痛经反应。肺纤维化的发生也与炎症反应密切相关,王丽娟等^[44]研究发现不同配比当归-川芎给药后,肺纤维大鼠肺泡灌洗液中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B 水平显著降低,且药物通过降低转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、Smad 2、Smad 3 的 mRNA 表达抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的激活,其中当归-川芎 1:2 时治疗肺纤维化的效果最好。

夏青松等^[45]研究了当归-川芎不同配伍比例对抗炎镇痛作用的影响,结果显示,二者配伍比例 1:1 或 3:2 时,二甲苯所致小鼠耳廓肿胀症状缓解明显;1:1、2:1、3:1 比例时则可提高热板所致疼

痛的阈值;当配比为 1:1 时,可减轻甲醛带来的疼痛;1:1、3:2 时显示出明显的抑制醋酸所致扭体反应次数。总结来看,当归-川芎配伍比例为 1:1 时抗炎镇痛效果最强。复方当归注射液由当归、川芎、红花组成,在临床中表现出很好的抗炎作用。冀宇兰^[46]对复方当归注射液的抗炎机制进行了研究,发现来自当归-川芎药对的 5 种成分具有抗炎活性,分别为隐绿原酸、咖啡酸、新绿原酸、绿原酸和阿魏酸,研究显示,方中成分能有效抑制由脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中促炎介质及 *iNOS*、*COX-2*、*IL-6*、*TNF- α* 的 mRNA 表达,且对抑炎因子 *IL-10* 有促进作用,更多的抗炎机制还需进一步研究。

2.2 抗氧化

氧化应激主要是指体内产生的活性氧超过内源性抗氧系统的清除能力,通常会引起一系列神经疾病^[47]。当归-川芎药对的抗氧化能力已被研究证实。尹曼雪等^[48]发现,当归-川芎含药血清可以通过激活 Nrf2/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路,增加其蛋白表达,保护被 H_2O_2 损伤的大鼠肾上腺嗜铬瘤 PC12 细胞。此外,当归-川芎药对可以改善被损伤细胞的细胞形态、抑制细胞凋亡、提高细胞存活率,有效增强细胞抗氧化损伤能力。响应面实验显示,不同配比及不同提取方法对当归-川芎的体外抗氧化能力有一定影响。其中,配比为 1:5.67 时,先水提后醇提显示出最好的协同作用,醇提液次之,而水提液对 1,1-二苯基苦基苯肼 (1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基清除率不及前 2 种提取方式,提示采用先水提后醇提的方法有利于抗氧化成分的溶出^[49]。此外,阿魏酸、咖啡酸为当归、川芎的共有成分,研究发现当归-川芎不同配比时,先水提后醇提 2 种成分总含量达到最高^[50],提示阿魏酸、咖啡酸可能为该药对中的抗氧化活性物质。马宏跃等^[51]利用 Fenton 法测定 OH 自由基清除率、MTT 法测定 H_2O_2 损伤内皮细胞的活力,发现当归、川芎配伍比例 1:1 时 OH 自由基清除率最优、内皮细胞活力大幅升高,显示出最强的抗氧化活性,这为当归-川芎药对在传统汤剂中多采用 1:1 比例配伍提供了科学依据。

2.3 抗凝血

当归-川芎是常见的养血活血药对,出现在许多治疗血症的方剂中,发挥抗凝血作用,如温经汤、四物汤、佛手散、八珍汤等。响应面实验发现,不

同配伍、不同浓度的当归-川芎药对对乙酰苯肼和环磷酸胺复合法复制的小鼠血虚模型表现出不同的活血效应。当归-川芎配伍比例在 4:1~2:1 时,白细胞、红细胞、血红蛋白、胸腺指数、脾脏指数等指标归一化处理结果呈现出相加效应,随剂量加大作用变强,其他比例则小剂量 (当归 < 65 mg、川芎 < 130 mg) 呈现相加效应,大剂量 (当归 > 130 mg、川芎 > 195 mg) 表现为协同效应^[52]。

当归、川芎配伍能够活血化瘀,对血瘀证的治疗有很好的疗效。研究证实,血瘀证与血管内皮细胞产生的血管活性物质和黏附分子有关,因此现代的血瘀诊断指标不仅包括血液流变学异常,还有血液纤溶性降低和凝固性增高^[53]。偏最小二乘-判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA) 和多指标综合指数法研究发现^[54],当归-川芎药对能有效改善急性血瘀大鼠血清中的血管活性物质和黏附因子表达,其中 2 味药配比为 1:1,采用先水提后醇提方法效应最强。阿魏酸是当归、川芎中特有的芳香酸,能显著改善血液流变性,抑制血小板聚集,调节血脂,防止血栓形成^[55]。药动学研究显示^[56],与单用当归或川芎相比,当归、川芎配伍使用对阿魏酸的吸收代谢表现出显著差异。二药合用能显著延长阿魏酸在血虚大鼠体内分布的半衰期,增加大鼠体内的分布体积和对阿魏酸的吸收,体现出二者的协同作用,这可能与当归、川芎联用产生的新物质有关。

当归-川芎的抗凝血活性也与调控血管内皮细胞有关,血管内皮细胞的异常凋亡往往与各类血液疾病的发生息息相关。报道指出,活血药不仅可以调节血管内皮生长因子 mRNA 表达以及核抗原的表达量,还可以使动脉粥样硬化大鼠模型的血清总胆固醇、血浆黏度、血清基质金属蛋白酶-9 的表达量下降^[57-58]。曹楚珩^[59]研究发现,当归-川芎可以剂量相关性地下调血管内皮细胞普列克底物蛋白 (pleckstrin, *PLEK*)、马球样激酶-3 (polo-like kinases 3, *PLK3*) mRNA 的表达,从而干预细胞凋亡路径,保护血管功能,抑制斑块的形成。周岚等^[60]研究发现当归-川芎药对可通过下调 *Apoe* 基因缺陷小鼠的半胱氨酸 61 蛋白 (cystein rich 61, *Cyr61*)、血清与糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-inducible kinase 1, *Sgk1*)、胆固醇 25-羟基氢化酶 (cholesterol 25-hydroxylase, *Ch25h*) 基因表达调节脂质代谢,抑制动脉粥样硬化的发展。

研究表明,川芎嗪作为药对中主要活性成分之一,不仅能有效降低患病小鼠血浆总胆固醇及非高密度脂蛋白胆固醇、抑制细胞浸润、增加平滑肌数量,还可通过抑制磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号转导通路上的关键蛋白磷酸化及抗血小板活化,从而稳定动脉粥样硬化斑块,控制疾病发展^[61]。

2.4 神经保护

当归-川芎的神经保护作用与其成分密切相关。研究证实,当归油、川芎油成分组成相似,二者在主成分上以萜内酯和萜类化合物为主,是发挥神经保护作用的药效物质基础。当归-川芎可以通过调节由 NaNO_2 诱导的小鼠脑损伤模型中三磷酸腺苷酶及乙酰胆碱酯酶水平发挥保护脑损伤的作用。此外,抑制细胞凋亡、降低细胞内乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)水平等也是其神经保护常见的作用机制^[62]。

脑缺血再灌注损伤是近年来常见的脑神经损伤疾病,严重危害着人们健康。影响脑缺血再灌注损伤的因素很多,通常与钙超载、兴奋性氨基酸、氧化型低密度脂蛋白、自由基等有关。现代研究表明,当归-川芎中有效成分萜内酯可通过激活 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶(E3 ubiquitin protein ligase, Parkin)介导的线粒体自噬改善脑缺血再灌注所致的神经元损伤。线粒体自噬是一种选择性自噬,由 PINK1/Parkin、FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1)、Bcl2 相互作用蛋白 3 (Bcl2/adenovirus E1B 19kDa interacting protein 3, BNIP3) 等信号通路介导,在细胞稳态中起着重要作用^[63]。萜内酯可以减少神经元中活性氧聚集和 Ca^{2+} 超载,增强线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP),促进线粒体分裂,从而激活线粒体自噬,保护脑缺血再灌注的海马神经元损伤^[64]。巩婷等^[65]研究当归-川芎不同比例配伍对大鼠脑缺血再灌注损伤后的神经保护作用,并从抗炎的角度探究了作用机制。研究发现,中、高剂量当归-川芎配伍对大鼠脑缺血再灌注后神经功能缺损症状、梗死灶的体积有明显的改善作用,可通过降低 *COX-2*、*ICAM-1* 等炎症因子 mRNA 的表达有效保护受损神经细胞。

张莹莹等^[66]应用网络药理学方法,从当归-川芎

药对已知的 314 种化学物质筛选出 12 种口服生物利用度 $\geq 30\%$ 、类药性 ≥ 0.18 的成分,包括 β -谷甾醇、豆甾醇、阿魏酸、谷甾醇、杨梅黄酮、亚油酸乙酯、川芎萜内酯、洋川芎酮、川芎啉、叶酸、川芎嗪。KEGG 通路富集分析发现,这些活性成分可作用于与神经递质密切相关的通路,如钙离子信号通道、5-羟色胺能突触、血管内皮生长因子信号通路等,结合网络药理学可知,大脑为该药对的靶器官,可对各类神经疾病起到治疗作用。动物实验证实,川芎嗪和阿魏酸联合作用于脑梗死模型大鼠能增加其脑内血流量、减小梗死面积^[67],且多项研究表明,2 味药合煎有效成分含量均高于单味药水煎^[32]。报道指出,当归-川芎还可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用机制促进血管新生,体现了神经保护作用和多靶点治疗的特点。

3 临床应用

当归、川芎首见于《神农本草经》,二药合用最早用来治疗妇科病症。如东汉《金匮要略》的温经汤,主治冲任虚寒、月经不调。至魏晋南北朝时期,当归、川芎的应用有所扩展,外科专著《刘涓子鬼遗方》中记载有数十种配以当归-川芎治疗的痈疽肿药方,肯定了当归-川芎消肿散瘀、活血生肌的功效。至唐朝,当归-川芎多出现于妇科方剂中。如孙思邈所著《千金翼方》中的紫石天门冬丸、白薇丸作为妇人求子方;以当归、川芎、白芷、白僵蚕等药配伍作为妇人面中疾病方。宋朝时期进一步明确了当归-川芎养血活血的功效,极度扩大了其临床用药范围。除首次作为药对单独配伍的“芎归汤”外,四物汤也成为补血调经的基础方被广泛使用。此外,宋代医家常以该药对配伍治疗气血凝滞诸症,如《杨氏家藏方》中主治风湿痹痛的蠲痹汤、治疗小儿肝热痉挛的泻清丸等。金元时期中医药发展迅速,以金元四大家为代表的四大学派展开了学术争鸣,当归-川芎在临床上出现大量创造性使用。如倪维德的《原机启微》中当归养荣丸主治因血虚阴亏引起的眼痛不可忍,方中当归-川芎共奏补血养肝之功。明清时期,当归-川芎的运用已经十分成熟,成为临床各科常备药品,出现的生化汤、补阳还五汤等方剂至今仍被沿用。近现代以来,随着现代医药技术的进步,当归-川芎的活性成分、药理作用等被广泛研究,为其临床应用提供了理论依据,在很大程度上促进了该药对的发展。

《中国药典》2020 年版共收录 103 种含有当归、川芎的中成药(表 1)。根据上述总结的药理作用,

表 1 《中国药典》2020 年版中以当归-川芎为君药的中成药
Table 1 Chinese patent medicines with *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* as monarch medicine in 2020 edition of Chinese Pharmacopoeia

名称	组成	功能主治
女金丸（女金胶囊）	当归、白芍、川芎、熟地黄、党参、炒白术、茯苓、甘草、肉桂、益母草、牡丹皮、没药（制）、醋延胡索、藁本、白芷、黄芩、白薇、醋香附、砂仁、陈皮、煅赤石脂、鹿角霜、阿胶	益气养血，理气活血，止痛。用于气血两虚、气滞血瘀所致的月经不调，症见月经提前、月经错后、月经量多、神疲乏力、经水淋漓不净、行经腹痛
中风回春丸（片）	酒当归、酒川芎、红花、桃仁、丹参、鸡血藤、忍冬藤、络石藤、地龙（炒）、土鳖虫（炒）、伸筋草、川牛膝、蜈蚣、炒茺蔚子、全蝎、威灵仙（酒制）、炒僵蚕、木瓜、金钱白花蛇	活血化瘀，舒筋通络；用于瘀瘀阻络所致的中风，症见半身不遂、肢体麻木、言语謇涩、口舌歪斜
当归调经颗粒	当归、熟地黄、川芎、党参、白芍、甘草、黄芪	补血助气，调经；用于贫血衰弱，病后、产后血虚以及月经不调，痛经
安胎丸	当归、川芎（酒炙）、黄芩、炒白芍、白术	养血安胎；用于妊娠血虚，胎动不安，面色萎黄，不思饮食，神疲乏力
妇科分清丸	当归、白芍、川芎、地黄、栀子、黄连、石韦、海金沙、甘草、木通、滑石	清热利湿，活血止痛；用于湿热瘀阻下焦所致妇女热淋证，症见尿频、尿急、尿少涩痛、尿赤浑浊
妇科调经片	当归、川芎、醋香附、麸炒白术、白芍、赤芍、醋延胡索、熟地黄、大枣、甘草	养血柔肝，理气调经；用于肝郁血虚所致的月经不调、经期前后不定、行经腹痛
坎离砂	当归、川芎、防风、透骨草	祛风散寒，活血止痛；用于风寒湿痹，四肢麻木，关节疼痛，脘腹冷痛
克伤痛搽剂	当归、川芎、红花、丁香、生姜、樟脑、松节油	活血化瘀，消肿止痛；用于急性软组织扭挫伤，症见皮肤青紫瘀斑、血肿疼痛
复方川芎片（胶囊）	川芎、当归	活血化瘀，通脉止痛；用于冠心病稳定型心绞痛属心血瘀阻证者
养血清脑丸（颗粒）	当归、川芎、白芍、熟地黄、钩藤、鸡血藤、夏枯草、决明子、珍珠母、延胡索、细辛	养血平肝，活血通络；用于血虚肝旺所致的头痛眩晕、心烦易怒、失眠多梦
脑安胶囊	川芎、当归、红花、人参、冰片	活血化瘀，益气通络；用于脑血栓形成急性期，恢复期属气虚血瘀证候者，症见急性起病、半身不遂、口舌歪斜、舌强语蹇、偏身麻木、气短乏力、口角流涎、手足肿胀、舌暗或有瘀斑、苔薄白
通络祛痛膏	当归、川芎、红花、山柰、花椒、胡椒、丁香、肉桂、荜茇、干姜、大黄、樟脑、冰片、薄荷脑	活血通络，散寒除湿，消肿止痛；用于腰部、膝部骨性关节炎血停滞、寒湿阻络证，症见关节刺痛或钝痛、关节僵硬、屈伸不利、畏寒肢冷；用于颈椎病（神经根型）瘀血停滞、寒湿阻络证，症见颈项疼痛、肩臂疼痛、颈项活动不利、肢体麻木、畏寒肢冷、肢体困重等

当归-川芎具有活血养血、调节外周血管、抗氧化、抑制细胞凋亡、抗炎等作用，临床上常用来治疗妇科疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病、神经系统疾病、肝肾疾病、肿瘤等。

3.1 妇科疾病

3.1.1 月经病 月经病是临床常见的妇科疾病，表现为月经的质量、经期等异常改变，部分患者伴有疼痛等不适症状。该病常见病机为寒凝血瘀，历代医家对此病进行过深入研究，形成了值得现代临床借鉴的宝贵经验。明代医学家龚延贤在其著作《万病回春》^[68]中对月经病进行了详细分析，在总结前人经验的基础上，对此病辨证论治。对于血虚有热

者，常用清热补血药，方剂为当归、川芎、白芍、生地黄、阿胶、艾叶、黄芩、黄柏、知母、香附、甘草。属血虚有寒者，方用当归、川芎、白芍、生地黄、桃仁、红花、牡丹皮、青皮、香附、延胡索、甘草以温经养血。可见，当归-川芎药对作为君药治疗月经病已经过历代验证，临床效果可靠^[69]。李玲^[70]在对《妇科采珍》治疗月经病用药规律中也提到，当归、川芎作为出现频次最高的药，分别在方中出现 38、32 次，且 2 味药的关联支持度高达 68%，置信度为 100%。

温经汤是治疗原发性痛经的常用方剂，方中当归-川芎活血祛瘀，养血调经，在临床上取得很好的

疗效。李美娟^[71]观察了 30 例痛经患者痊愈情况,使用加减温经汤治疗后,23 名患者痊愈,5 名患者无效,2 名患者无效,总有效率达 93.3%。网络药理学显示,当归-川芎在治疗痛经时发挥多靶点作用。其活性成分 β -谷甾醇可通过降低促炎因子和趋化因子活性、提高抗炎因子 IL-10 等抑制 NF- κ B 的迁移;豆甾醇可通过减少致炎因子的表达,抑制 NO、前列腺素的释放^[72]。此外,该药对有效成分同时作用于雌激素信号通路和细胞凋亡通路发挥疗效,并且在与非甾体抗炎药物治疗痛经的比较中,当归-川芎表现出独特的优势。于红权^[73]将 102 例原发性痛经患者平均分为对照组和观察组,分别给予布洛芬缓释胶囊和当归-川芎方剂治疗,3 个月经周期后,两组雌激素变化、炎症因子表达出现明显不同。观察组中雌二醇水平及炎症因子 TNF- α 、CRP、血清淀粉样蛋白 (serum amyloid A, SAA) 水平均低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外,对照组在治疗期间发生肠胃不适、皮疹、转氨酶升高不良反应发生率高达 10.71%,观察组无 1 例不良反应发生,此结果提示当归-川芎治疗痛经疗效好、安全性高,值得推广。

3.1.2 妊娠病 自汉代以来,当归、川芎频繁出现在保胎方剂中,在很长一段时间里居于高频保胎药前 2 位^[74]。当归-川芎作为补血药对,常用来治疗胎漏、胎动不安、妊娠腹痛、输卵管妊娠等妊娠病,临床常见方剂有佛手散、当归芍药散、加味圣愈汤、泰山盘石散等,中成药有安胎丸、参茸白凤丸、参茸保胎丸等。

佛手散仅由当归、川芎 2 味药组成,现代研究显示,合煎液中槲本内酯、绿原酸、阿魏酸、洋川芎内酯 A 等有效成分含量显著升高^[75],可通过抑制 γ 干扰素、TNF- α 、IL-6 等炎症因子促进母胎免疫耐受,并发挥抑制子宫平滑肌收缩、改善胎盘血流灌注的功效^[76],临床上多用来治疗胎元不固类疾病。笪红英^[77]运用加味当归芍药散(党参、黄芪、当归、川芎、续断、赤芍、白芍、茯苓、白术、丹参、何首乌、仙鹤草)治疗血瘀型先兆流产,疗效显著,治愈率高达 92%。加味圣愈汤由当归、川芎、熟地、白芍、党参等药组成,杨淑珍等^[78]运用加味圣愈汤治疗跌扑闪挫型妊娠病,临床效果明显。

异位妊娠是临床常见妊娠疾病,近年来发病率呈逐步上升趋势,其中 95% 患者显示为输卵管妊娠^[79]。传统的手术加化学药治疗创伤大,愈合慢,

副作用明显,且常伴随并发症。易群等^[80]尝试中西医联合用药,将 109 例保守治疗患者分为研究组和对照组,研究组采用当归川芎汤联合甲氨蝶呤与米非司酮治疗,对照组仅用化学药治疗,用药 15 d 后,两组观察指标血人绒毛膜促性腺激素的 β 亚基 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG) 有显著差异,且研究组输卵管妊娠治愈率为 92.98%,远高于对照组的 75%。由此可见,当归-川芎在妊娠病临床治疗中应用广泛,两药联用不仅提高妊娠病治疗的临床疗效,更能降低不良反应,提高用药安全性。

3.1.3 其他 除用于月经病、妊娠病的治疗,当归-川芎药对也多出现在其他妇科疾病治疗方剂中。

子宫腺肌病是一种常见妇科疾病,多发于育龄期妇女。该病是因为子宫肌层被子宫内膜腺体及间质侵入,伴随周围细胞增大,从而使子宫弥漫性增生^[81]。口服避孕药及手术治疗是该病标准疗法^[82],但此方法往往伴随药物依赖及器质缺失,患者接受度低,中医治疗可有效避免常规方法带来的弊端,在临床上被广泛应用。据报道,中药或中西医治疗子宫腺肌病无论在疗效方面还是降低不良反应方面均优于单纯西医治疗^[83]。刘双^[84]收集了 5 791 例子宫腺肌病患者的中药处方,发现当归、川芎均为高频药物,出现频次 $> 2\,000$,关联规则分析也显示,当归-川芎为治疗该病的核心配伍药对之一。研究表明,核心药对可能通过影响丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (serine/threonine protein kinase 1, STPK1)、COX-2、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、NF- κ B 等信号通路,从而影响子宫腺肌病的发展^[85]。

薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度较小,目前常以 7 mm 为阈值^[86],是中医治疗优势病种之一。王雨琦^[87]收集了 109 例患者的 455 首处方,发现使用频次最高的为活血化瘀药、补虚药,设置支持度为 100 进行药物关联分析,当归、川芎的支持度为 177,是排名第 3 的核心药物组合。

此外,该药对还可用于治疗子宫内膜异位^[88]、子宫痉挛^[89]、不孕^[90]等妇科病症。

3.2 心脑血管疾病

3.2.1 缺血性脑卒中 临床使用当归-川芎治疗心脑血管疾病早有记载。由宋代《太平惠民和剂局方》中的“芎归汤”演变而来的“舒脑欣滴丸”已成为临床治疗缺血性脑卒中的常用中成药^[91]。网络药理学结果表明,当归-川芎可以通过甲状腺激素、PI3K、

MAPK 及神经营养因子等信号通路改善缺血性脑卒中,过程包括 493 个靶点^[92]。其中,补体系统过度激活、炎症反应发生与该病的发展密切相关^[93]。CRP、TNF- α 等炎症因子均可促进补体系统经典途径的激活,激活的补体形成复合物 C5b-9 反作用于内皮细胞或血细胞造成脑损伤^[94],组织损伤后,炎症指标高敏 CRP、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 急剧增长^[95],参与炎症应答。临床试验发现^[92],使用舒脑欣滴丸辅助治疗急性缺血性脑卒中 14 d 可明显降低血清补体 C3 和 MMP-9 的水平,且美国国立卫生研究院卒中量表 (national institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分的下降值显著高于对照组,有效改善患者神经功能缺损症状。

3.2.2 偏头痛 偏头痛是一种血管性头痛疾病,多表现为搏动性头痛,常伴随呕吐、失眠等症状,严重影响患者生活^[96]。现代研究认为,偏头痛是由神经血管因素导致,涉及多种血管活性物质^[97],如 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP)、内皮素、 β 内啡肽等,脑内 5-HT、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 以及多巴胺等活性物质下降,颅内血管扩张就会引发偏头痛。据报道,中医治疗偏头痛常采用的活血熄风法可有效调节血管活性物质的含量,缓解偏头痛症状^[98]。活血熄风颗粒由当归、川芎、天麻、柴胡等药物组成,李琪^[99]通过观察不同用药对偏头痛大鼠模型行为学及神经递质的影响,发现活血熄风组中大鼠爬笼、挠头次数明显减少,中剂量组神经递质 5-HT、NE 以及多巴胺含量明显升高。在使用舒脑欣滴丸治疗的 118 例偏头痛患者临床观察中发现^[100],用药 12 d 后,总有效率高达 85.59%,且安全性较高,有很好的应用前景。

3.2.3 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化是一种常见的血管疾病,脂质代谢异常和炎症反应是该病发生的重要基础^[101]。王继雪^[102]将黑龙江中医药大学附属第一医院收治的 45 例动脉粥样硬化病例分为对照组及治疗组,治疗组 23 例患者使用化裁血府逐瘀汤联合贝前列素钠片治疗,对照组 22 例患者单纯口服贝前列素钠片治疗,结果显示治疗组显效 22 例、有效 1 例;对照组显效 6 例、有效 14 例、病情恶化 1 例,两组差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.3 内科疾病

3.3.1 肺纤维化 肺纤维化是一种慢性间质性疾

病,由多种原因形成,其主要特征为细胞外基质聚集、炎症反应、组织结构破坏等^[103-104]。谭支奎等^[105]报道,利用补阳还五汤 (川芎、当归尾、赤芍、地龙、黄芪、桃仁、红花) 治疗特发性肺纤维化有很好的临床疗效。结果显示,治疗组总有效率 85.79%、对照组 53.84%,且除肺部啰音外,其他各项指标均优于对照组,差异具有显著性意义 ($P<0.05$)。血府逐瘀汤出自《医林改错》,由当归、川芎、桃仁、红花等药材组成,临床可用来治疗肺部疾病。刘旻^[106]将 40 例肺纤维化患者平均分为对照组和治疗组,对照组口服 N-乙酰半胱氨酸治疗,治疗组在此基础上口服血府逐瘀胶囊,治疗 18 个月,结果显示治疗组有效率 (77.8%) 高于对照组 (50.0%),且肺功能指标降低值均低于对照组,急性加重发生率 (5.6%) 低于对照组 (12.5%)。说明联合治疗可有效减缓肺纤维化疾病进展,减慢肺功能下降速度。

3.3.2 肾脏疾病 肾病的发生涉及多种机制,主要有炎症级联激活、微循环改变、线粒体功能障碍和细胞周期阻滞^[107]等,目前,此类疾病发病率正逐年上升,严重危害人们的健康。对于肾病的治疗,临床多采用对症治疗的原则,与以往的西医治疗相比,中西医结合治疗体现出更好的疗效^[108-109]。吴星霖^[110]将 90 例糖尿病肾病患者平均分为参照组和试验组,分别对其采用常规化学药治疗和加味当归补血汤治疗,结果表明试验组总有效率为 95.56%,大于参照组的 82.22%,且试验组在改善血流动力学、微循环、抑制炎症、提高免疫力方面表现出优势。国医大师梅国超善用当归-川芎药对治疗肾系疾病^[111],探究其 202 例肾病患者药方可知,当归、川芎规则关联度为 70.353%,置信度为 100%,居高频药对首位。

3.4 其他

除上述病症,当归-川芎还常用于阿尔茨海默病^[112]、腰痹^[113-114]、盘源性腰痛^[115]、椎基底动脉硬化症、不寐^[116]、骨关节炎等疾病的治疗。

4 结语与展望

作为单味药与方剂联接的桥梁,药对的研究是探索方剂配伍规律的重要切入点。“当归-川芎”作为经典的补血活血药对,在功效上协同发挥,药理作用明确,临床应用广泛。目前,有关该药对化学成分、药理活性、机制靶点、体内代谢等方面的研究已取得一定成果,本文从化学成分、药理作用、临床应用 3 方面阐释了二药配伍的科学性。大量的实验和临床证据表明,二药合用比单味药单独使用

效果更显著,此外,不同的提取方式、配伍比例也展现出独特的治疗优势。

《中国药典》2020 年版中记载有 103 首含当归-川芎药对方,多针对血瘀症的治疗。方中常见配伍药有党参、黄芩、肉桂等,其中,配以党参可在补血的基础上增添补中益气的功效,如十全大补丸、当归调经颗粒、养血当归胶囊;配以黄芩可止血安胎,如安胎丸、参茸白凤丸、天紫红女金胶囊;配以肉桂增添补火助阳功效,如少腹逐瘀丸、丹桂香颗粒、艾附暖宫丸。尽管当归-川芎与其他药物配伍治疗功效有重合,但适应证范围有所扩大,这为临床灵活用药以及未来新制剂的开发利用提供了参考。此外,随着现代制药技术基于临床需求不断创新,中药制剂现代化得到极大发展。采用包衣技术开发药对制剂可延长药物保质期,改善药物风味;固体分散技术可实现药物在载体中高质量分散,提高药物溶解度,减轻对肠道的刺激,含当归-川芎复方滴丸在临床中较为常见,如舒脑欣滴丸、康妇炎滴丸;脂质体包裹技术近年来得到广泛应用,作为一种靶向制剂技术,脂质体包裹可以做到针对性治疗,提高临床疗效,降低毒副作用;纳米技术是一种新兴技术,具有更强的靶向性,极大提高药物稳定性与利用度。在未来的研究中,可以将含当归-川芎的复方制剂与新型制药技术进一步结合,在不损害原有药效的同时,开发出更便捷高效的临床制剂。

当归、川芎在方中联合使用不是简单化学成分的加和,二药合煎涉及化学成分的转化以及一系列体内吸收代谢的复杂过程,目前,对该药对的研究仍存在很多不足。药对作用机制的复杂性、化学成分的动态变化性、二药配伍比例、配伍前后药效变化、药用剂量不确定性等问题均影响药对在临床的使用,因此,今后可借助代谢组学、修饰组学、细胞工程技术等现代技术,通过细胞实验或动物实验进一步探索该药对成分变化、配伍比例,深入研究其作用机制;同时,还应进行大量的临床研究,建立合理统一的证型标准,在指导当归-川芎药对临床有效应用的同时,推进中医药现代化。

此外,安全性是所有药物生产考虑的首要因素,目前针对当归-川芎药对的研究多集中在药效,而对其不良反应的研究较少。因此,今后应在探究药物有效物质、药理活性、临床疗效、制剂技术的同时,加强毒性实验、不良反应的研究,使其更广泛应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李磊,花丽,王文龙. 当归川芎药对方颗粒挥发性成分工艺过程转移率分析 [J]. 化工与医药工程, 2019, 40(5): 21-24.
- [2] 吴亚姗,万娟,杨力强. 中药复方拆方研究概况 [J]. 西部中医药, 2022, 35(7): 126-129.
- [3] 段金彪,吴勉华,范欣生,等. 中医方药量-效关系科学问题的探讨 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(1): 1-6.
- [4] 顾俊菲,刘培,陶伟伟,等. 药对配伍策略及其内在机制研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 45-49.
- [5] 李飞,赵原,蔺瑞,等. 中药复方药效物质及作用机制研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(13): 1037-1044.
- [6] 刘亚鹭,徐士欣,张军平,等. 川芎-当归药对有效成分在缺血性脑卒中应用的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(6): 550-553.
- [7] 马艳春,胡建辉,段莹,等. 当归补血汤研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(2): 10-13.
- [8] 邢星宇,辛小红,姜德. 《中华医方》治疗痹证的酒剂方药研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(12): 20-23.
- [9] 王欢,唐于平,丁安伟,等. 当归-川芎药对不同配比的中医学应用数据分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 44-47.
- [10] 李伟霞,唐于平,王欢,等. 药对研究 (VII): 当归-川芎药对 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4220-4226.
- [11] 刘莲莹,洪霖,张会永,等. “土当归”化学成分及药理作用研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2022, 39(6): 748-759.
- [12] 杨芙蓉,冉家栋,谢彩香. 基于化学成分和气候特征的当归品质空间变异规律 [J]. 植物科学学报, 2022, 40(6): 782-790.
- [13] 王明慧,马飞,田崇娅,等. 当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(3): 991-1001.
- [14] 张晓娟,张燕丽,左冬冬. 川芎的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 128-133.
- [15] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [16] Yi L Z, Liang Y Z, Wu H, et al. The analysis of *Radix Angelicae Sinensis* (Danggui) [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 1991-2001.
- [17] Li W X, Tang Y P, Chen Y Y, et al. Advances in the chemical analysis and biological activities of Chuanxiong [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10614-10651.
- [18] 丁影. 不同配伍比例对金银花-连翘药对中 9 个成分提取率的影响 [J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2142-2146.
- [19] 柴梦宇,徐剑,缪艳燕,等. 不同配伍比例对当归-川芎药对中 5 个有效成分含量的影响 [J]. 广东化工, 2022,

- 49(15): 181-184.
- [20] 王圣鑫, 余爱明, 闫向丽, 等. 基于顶空固相微萃取气相质谱联用技术分析当归川芎药对配伍前后挥发性组分变化规律 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 118-124.
- [21] 王圣鑫, 沈晓, 孟英姣, 等. HS-SPME-GC-MS 联用对当归各药用部位挥发油成分的分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(5): 433-438.
- [22] 李伟霞, 张辉, 唐进法, 等. 基于真实世界的当归-川芎药对中医临床应用特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1338-1341.
- [23] 顾志荣, 沈丹丹, 许爱霞, 等. 基于近红外漫反射光谱指纹图谱的当归-川芎药对配伍研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 64-69.
- [24] 李伟霞. 当归-川芎药对功效物质与配伍作用机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [25] 周建设, 孔毅, 申屠建中, 等. 川芎当归单煎共煎液中有效成分含量的变化 [J]. 中国药学杂志, 2008, 43(2): 95-98.
- [26] 郁威, 张锋, 苏克曼. 超临界 CO₂ 萃取当归和川芎的研究 [J]. 中成药, 2002, 24(6): 7-11.
- [27] 张焕, 王一涛, 严灿, 等. 当归与川芎药理作用研究进展与比较 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 293-295.
- [28] 郑春松, 付长龙, 叶锦霞, 等. 计算机模拟预测川芎与当归的药代动力学和肝毒性特征 [J]. 福建中医药, 2018, 49(1): 23-25.
- [29] 燕灏敏, 杜雪蓓, 章军建. 当归对慢性脑低灌注大鼠阿尔茨海默病样变与认知功能的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 699-703.
- [30] 王迪. “当归-川芎”药对在大鼠尿液中代谢特征研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.
- [31] 李伟霞, 唐于平, 尚尔鑫, 等. 当归、川芎和归芎药对中主要芳香酸类成分在血虚大鼠体内的代谢研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1212-1218.
- [32] Li W X, Wang H A, Tang Y P, *et al.* The quantitative comparative analysis for main bio-active components in *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong*, and the herb pair Gui-Xiong [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2012, 35(17): 2439-2453.
- [33] 李伟霞, 唐于平, 尚尔鑫, 等. 基于人工神经网络的当归-川芎药对整体功效与化学物质关联性分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2935-2942.
- [34] 杨岩, 肖佳妹, 王韧, 等. 人工神经网络在中药相关研究领域的应用 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3230-3236.
- [35] Oh Y C, Jeong Y H, Li W, *et al.* *Angelicae Gigantis Radix* regulates LPS-induced neuroinflammation in BV2 microglia by inhibiting NF- κ B and MAPK activity and inducing nrf-2 activity [J]. *Molecules*, 2019, 24(20): 3755.
- [36] 周夏慧, 王庆来, 朱雪梅, 等. 当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(12): 1340-1347.
- [37] Hua Y L, Ji P, Xue Z Y, *et al.* Construction and analysis of correlation networks based on gas chromatography-mass spectrometry metabolomics data for lipopolysaccharide-induced inflammation and intervention with volatile oil from *Angelica sinensis* in rats [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11(11): 3174-3187.
- [38] Liu Z K, Ng C F, Shiu H T, *et al.* A traditional Chinese formula composed of *Chuanxiong Rhizoma* and *Gastrodiae Rhizoma* (Da Chuanxiong Formula) suppresses inflammatory response in LPS-induced RAW 264.7 cells through inhibition of NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 20-28.
- [39] 马宁宁, 范姗姗, 李欣, 等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 140-146.
- [40] Liu Z K, Ng C F, Shiu H T, *et al.* Neuroprotective effect of Da Chuanxiong Formula against cognitive and motor deficits in a rat controlled cortical impact model of traumatic brain injury [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 217: 11-22.
- [41] 王新斌, 张忠文, 马睿玲, 等. 当归有效组分配伍对痛经模型大鼠止痛作用及机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1356-1358.
- [42] 蔡卉. 当归-川芎对原发性痛经小鼠 E2 及 OT 表达的影响研究 [J]. 系统医学, 2018, 3(17): 17-19.
- [43] 曹秋实, 李德顺, 余青, 等. 当归-川芎对原发性痛经小鼠 E₂、AVP、OT 表达的影响 [J]. 江西中医药, 2016, 47(11): 36-38.
- [44] 王丽娟, 董小鹏, 杜弢. 当归、川芎联合应用对肺纤维化模型大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1451-1456.
- [45] 夏青松, 孔靖玮, 李德顺, 等. 不同配比当归-川芎药对的抗炎、镇痛作用实验研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(6): 1-4.
- [46] 冀宇兰. 复方当归注射液成分分析及抗炎作用与机制研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [47] 高健美, 徐凡, 雷鸣, 等. 延龄草苷对过氧化氢诱导的 PC12 细胞氧化损伤和炎症因子表达的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 449-453.
- [48] 尹曼雪, 林玉婕, 黄文治, 等. 基于 Nrf2/ARE 信号通路探讨当归-川芎含药血清对 H₂O₂ 致 PC12 细胞氧化损伤的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16): 67-74.
- [49] 黄美艳, 唐于平, 尚尔鑫, 等. 当归-川芎药对不同制法与配伍抗氧化活性相互作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 234-238.
- [50] 管西芹. 当归-川芎药对不同提取物的抗炎作用及其机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [51] 马宏跃, 李伟霞, 尚尔鑫, 等. 基于抗氧化活性的不同

- 制法当归-川芎药对配伍比例研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6): 631-635.
- [52] 黄美艳, 尚尔鑫, 唐于平, 等. 基于药物相互作用对当归-川芎配伍养血补血效应研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(4): 516-521.
- [53] Gao Y, Yang L F, Zhai Y, *et al.* Research progress of pharmacologic action and mechanism of blood-activating and stasis-resolving medicine[J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 33: 5053-5056.
- [54] 李伟霞, 王晓艳, 唐进法, 等. 基于 PLS-DA 和多指标综合指数法研究当归-川芎药对对急性血瘀大鼠血清中血管活性物质和黏附分子的影响 [J]. 药学报, 2019, 54(11): 1909-1917.
- [55] Kobayashi S, Mimura Y, Naitoh T, *et al.* Chemical structure-activity of *Cnidium Rhizome*-derived phthalides for the competence inhibition of proliferation in primary cultures of mouse aorta smooth muscle cells [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1993, 63(3): 353-359.
- [56] Li W X, Guo J M, Tang Y P, *et al.* Pharmacokinetic comparison of ferulic acid in normal and blood deficiency rats after oral administration of *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong* and their combination [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3): 3583-3597.
- [57] Fernández-Hernando C, Yu J, Dávalos A, *et al.* Endothelial-specific overexpression of caveolin-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(2): 998-1003.
- [58] 王莹, 康维强, 宋达琳. 金属蛋白酶对动脉粥样硬化性重构的作用 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(21): 9687-9690.
- [59] 曹楚珩. 活血、破血药对调控 AS 小鼠 VECs 凋亡基因表达的比较研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [60] 周岚, 张冀东, 李杨, 等. 不同剂量川芎-当归、三棱-莪术对 AS 小鼠 Cyr61、Sgk1、Ch25h 基因表达水平的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(7): 944-948.
- [61] 赵艺涵. 中药治疗颈动脉粥样硬化的配伍规律及川芎嗪稳定斑块的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [62] 刘露丝. 当归油和川芎油保护脑损伤的药效物质研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [63] Lampert M A, Orogo A M, Najor R H, *et al.* BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation [J]. *Autophagy*, 2019, 15(7): 1182-1198.
- [64] Shen Z, Zheng Y R, Wu J Y, *et al.* PARK2-dependent mitophagy induced by acidic postconditioning protects against focal cerebral ischemia and extends the reperfusion window [J]. *Autophagy*, 2017, 13(3): 473-485.
- [65] 巩婷, 李妍怡, 杨瑞龙. 大剂量岷当归配伍川芎对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用 [J]. 西部中医药, 2016, 29(10): 20-22.
- [66] 张莹莹, 张科, 宋崑, 等. “川芎-当归”药对主要活性成分的网络药理学研究 [J]. 安徽医药, 2023, 27(1): 19-24.
- [67] Liao W G, Yu J Y, Guo Z L, *et al.* Microdialysis combined with UPLC-MS/MS method for determination of tetramethylpyrazine and ferulic acid in striatum of awake and anesthetic rats subjected to cerebral ischemia [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 128: 510-518.
- [68] 谢诗怡, 叶斌, 王子严. 龚延贤《万病回春》月经病治法探析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(21): 58-60.
- [69] 魏丹妮, 王璐, 齐琦, 等. 基于数据挖掘的 4 种月经病中药方剂用药规律比较研究 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1939-1945.
- [70] 李玲. 基于数据挖掘技术对《妇科采珍》治疗月经病的方药规律研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2019.
- [71] 李美娟. 加减温经汤治疗痛经 30 例 [J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(10): 977-978.
- [72] 严宁, 杨春霞, 马娟, 等. β -谷甾醇对大鼠心肌缺血再灌注损伤和 ERK1/2 信号通路的影响 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(3): 321-325.
- [73] 于红权. 当归-川芎对原发性痛经患者雌激素水平变化、炎症因子表达情况的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 434-436.
- [74] 杨明. 保胎中药用药规律及保胎方药对作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [75] 杨爱仲, 杨红, 齐聪. 论佛手散在胎元不固类疾病治疗中的双向作用 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(4): 91-95.
- [76] 陈芊, 张斌, 徐惠军, 等. 佛手散对先兆流产模型大鼠 TNF- α 影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(9): 618-620.
- [77] 笪红英. 辨证治疗早期先兆流产 100 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(5): 72-73.
- [78] 杨淑珍, 翟文炜. 辨证治疗先兆流产 86 例 [J]. 陕西中医, 2008, 29(3): 269-270.
- [79] 徐玉桐, 朱毓, 刘艳. TVS、TAS 与 β -HCG、孕酮、E₂ 在早期输卵管妊娠中的联合诊断价值 [J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(5): 341-345.
- [80] 易群, 王静. 当归川芎汤加减联合西药治疗输卵管妊娠临床研究 [J]. 光明中医, 2014, 29(7): 1485-1487.
- [81] 王焕焕, 李鹏辉, 徐玉慧. 自拟助阳逐瘀汤治疗子宫腺肌病疗效观察 [J]. 国医论坛, 2023, 38(3): 49-51.
- [82] 卢淑丽. 双侧子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病的临床效果 [J]. 临床医学, 2023, 43(4): 32-34.
- [83] 陈林娜. 中医药治疗子宫腺肌病的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [84] 刘双. 基于复杂网络分析的子宫腺肌病临床中药处方规律及其网络药理学研究 [D]. 济南: 山东中医药大学

- 学, 2022.
- [85] 李文慧, 张钰, 王静, 等. 基于“异病同治”探讨当归芍药散治疗子宫腺肌病和盆腔炎的作用机制 [J]. 基层中医药, 2022, 1(8): 74-81.
- [86] 陈曼, 蒋小飞, 王雨婷, 等. 奚嘉治疗肾气不足型薄型子宫内膜型不孕症之经验 [J]. 江苏中医药, 2023, 55(7): 28-30.
- [87] 王雨琦. 蔡平教授治疗薄型子宫内膜用药规律与网络药理学研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [88] 甘东伶. 基于数据挖掘技术探讨中医治疗子宫内膜异位症的证-药规律 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2021.
- [89] 孙绪美, 范同梅, 姜国云, 等. 当归-川芎不同配比的中医应用及其抗子宫痉挛的活性分析 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(9): 906-908.
- [90] 宗妮. 治疗不孕症方剂的配伍方法研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [91] 徐士欣, 张军平, 朱亚萍, 等. 舒脑欣滴丸对急性缺血性中风患者血清补体 C3、C4 及炎症指标的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(9): 1968-1970.
- [92] 杨正飞, 杨小燕, 陈叶飞, 等. 当归-川芎药对治疗脑梗死的“调控网络”和机制 [J]. 中医学报, 2020, 35(1): 149-154.
- [93] Komotar R J, Starke R M, Arias E J, *et al.* The complement cascade: New avenues in stroke therapy [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(3): 287-292.
- [94] Va A, As B, La M, *et al.* Complement components, C3 and factors B, in the blood of patients with acute ischemic stroke [J]. *Korsakova Vol*, 2005, 15: 57-60.
- [95] Zhang J, Rui Y C, Yang P Y, *et al.* C-reactive protein induced expression of adhesion molecules in cultured cerebral microvascular endothelial cells [J]. *Life Sci*, 2006, 78(26): 2983-2988.
- [96] 刘振, 卢岩. 偏头痛作用机制与风池穴的相关性研究 [J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 51-55.
- [97] 谭亮, 樊光辉. 偏头痛发病机制的研究进展 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17(9): 571-573.
- [98] 陶淑萍. 活血熄风通络法治疗偏头痛(瘀血挟风证)临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [99] 李琪. 活血熄风法对偏头痛大鼠模型行为学及脑组织中 5-HT、NE、DA 含量影响的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2014.
- [100] 孙兴华, 王东岩, 张淼, 等. 舒脑欣滴丸治疗偏头痛(血虚血瘀证)的多中心随机双盲对照研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1079-1085.
- [101] 杨双, 王忠良. 中医药治疗动脉粥样硬化作用机制的研究进展 [J]. 中医药学报, 2023, 51(3): 107-111.
- [102] 王继雪. 化裁血府逐瘀汤治疗下肢动脉硬化闭塞症的作用机制 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [103] 周雯, 骆亚莉, 周世琴, 等. 基于网络药理学和动物实验探究益气养阴活血方治疗肺纤维化的作用 [J]. 中成药, 2023, 45(3): 973-978.
- [104] 丁大力, 沈学彬, 姚佳慧, 等. 中药治疗肺纤维化的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 7006-7024.
- [105] 谭支奎, 田正鉴. 田正鉴教授运用补阳还五汤加减方治疗特发性肺纤维化疗效观察 [J]. 四川中医, 2014, 32(10): 113-114.
- [106] 刘旻, 赵启亮, 刘贵颖, 等. 血府逐瘀胶囊联合 N-乙酰半胱氨酸治疗特发性肺纤维化临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 473-476.
- [107] Liu J F, Wang Z Z, Lin J, *et al.* Xuebijing injection in septic rats mitigates kidney injury, reduces cortical microcirculatory disorders, and suppresses activation of local inflammation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 276: 114199.
- [108] 王月华, 杨帆, 马赟, 等. 补阳还五汤合参芪地黄汤化裁对 III-IV 期糖尿病肾病的临床疗效及肾小管损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2023, 54(16): 5289-5295.
- [109] 刘裔凯, 罗说明, 邓敏, 等. 糖尿病肾病诊断与治疗新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(8): 688-691.
- [110] 吴星霖. 当归补血汤治疗糖尿病肾病临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(11): 107-109.
- [111] 郑文娟. 基于数据挖掘初探国医大师梅国强治疗肾系疾病经验 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [112] 尹曼雪, 吴庆光. 当归-川芎药对治疗阿尔茨海默病的生物信息学、网络药理学分析 [J]. 中成药, 2022, 44(1): 72-77.
- [113] 葛海雅, 鄢来军, 张燕, 等. 基于网络药理学方法分析当归-川芎药对治疗骨关节炎的潜在靶点和机制 [J]. 中医正骨, 2020, 32(9): 1-8.
- [114] 李春娥. 基于数据挖掘研究骨关节炎用药规律及系统评价 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [115] 张鑫. 基于数据挖掘探讨治疗盘源性腰痛中药组方用药规律 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [116] 肖勇, 闵晓俊, 冯心苑, 等. 基于数据挖掘的国医大师梅国强治疗不寐用药规律研究 [J]. 中西医结合研究, 2022, 14(3): 161-168.

[责任编辑 潘明佳]