

• 专 论 •

“适应原-补益”样作用：应变稳态超负荷调节中的新概念

王格莹¹, 宫贺¹, 傅必如¹, 郭碧钰¹, 刘昌孝^{1,2*}, 何新^{1*}

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 天津药物研究院, 天津 300462

摘要: 正常人体保持在一个相对稳定的状态, 当机体受到内外界因素干扰时, 稳态失衡, 阴阳失调, 人体系统紊乱, 则可能导致一系列疾病的产生。在应变稳态的过程中, 适应原类植物可帮助机体在应激状态下保持在最佳的平衡状态。现代研究阐明其能够多途径、多靶点作用于机体的神经-免疫-内分泌轴等, 并与神经、内分泌、消化、代谢、心血管等系统关联密切。补益药中药多具有适应原样作用, 有调节神经-内分泌、增强免疫、促进能量代谢、增强适应性等功能, 在此基础上笔者首次提出“适应原-补益”样作用, 深入归纳研究此类药物的有效成分及其作用机制, 并根据中医药原理分析不同适应原样中药的适用范围, 同时用适应原样调节作用分析研究中医药, 为进一步研究、开发和利用适应原样中药提供参考, 有利于取得理论突破与提高疗效, 促进中医药的现代化和国际化。

关键词: 适应原; 补益药; “适应原-补益”样作用; 应变稳态; 应激源; 应变稳态超负荷; 系统医学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)16-5371-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.001

A new concept on regulation of allostatic overload: “Adaptogens-tonics” effect

WANG Geying¹, GONG He¹, FU Biru¹, GUO Biyu¹, LIU Changxiao^{1,2}, HE Xin¹

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: The normal human body remains in a relatively stable state. When the body is disturbed by internal and external factors, the steady-state imbalance, *yin-yang* imbalance and human system disorder may lead to a series of diseases. In the process of strain homeostasis, adaptogens help the body to maintain an optimal state of balance under stress. Modern studies have shown that it can act on the neuro-immune-endocrine axis of the body in multiple ways and targets, and is closely related to the nervous system, internal secretion, digestion, metabolism, cardiovascular system and other systems. Most of the tonics have the function of adapting to the original, regulating the neuroendocrine, enhancing the prevention of disease, promoting energy metabolism, enhancing the adaptability and so on. On this basis, the author proposed the “adaptogens-tonics” effect for the first time, thoroughly summarized and studied the active ingredients and mechanism of such drugs, and analyzed the application scope of different adapted original traditional Chinese medicines (TCM) according to the principles of TCM. At the same time, the analysis of the adjustment effect of adaptogenic samples of TCM provides a reference for further research, development and utilization of adaptogenic TCM, which is conducive to making theoretical breakthroughs and improving curative effect, and promoting the modernization and internationalization of TCM.

Key words: adaptogen; tonics; “adaptogens-tonics” effect; allostasis; stressor; allostatic overload; system medicine

人体健康状态离不开稳态与平衡, 稳态平衡如同生物圈, 大小平衡共存, 均具有适应性。在特定条件下, 调节平衡受适应条件变化的影响, 如果变化巨大且超出平衡调节范围则会出现严重失衡状态^[1]。当

收稿日期: 2024-04-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174209)

作者简介: 王格莹 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效评价与应用。E-mail: wgy835323@163.com

*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士, 从事药理学与药动学研究。

何新, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与中药药动学研究。E-mail: hexintn@163.com

机体稳态被打破, 机体受到内部和(或)外部应激时, 可引起代谢异常和器官功能紊乱, 从而导致疾病, 有关数据显示, 75%~90%的人类疾病与应激有关, 其中多与神经-内分泌-免疫网络系统疾病相关^[2], 需要通过应变稳态即调节自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺素轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)及心血管、代谢和免疫系统保护机体, 在环境和生命状态发生变化时保持系统的平衡^[3]。适应原类植物帮助机体在应变稳态下达到平衡状态, 能增强机体对不利环境因素(包括物理、化学和生物)的抵抗(适应)能力, 从而使生命活动维持在正常状态。在已明确的适应原类植物中, 多数为补益药: 如人参、红景天、刺五加、黄芪、绞股蓝、西洋参、冬虫夏草、鹿茸、何首乌、枸杞子等。这些药物的共同特点是对机体的生理功能无不良影响, 且能增强其对各种有害刺激的抵抗力^[4-6]。在此基础上, 笔者首次提出“适应原-补益”样作用的新概念, 深入归纳研究此类药物的有效成分及其在系统医学中的运用, 明晰其作用机制, 分析适应原类植物的适用范围, 用适应原样调节作用来研究中医药, 争取理论突破与提高疗效, 为促进中医药的现代化和国际化提供新视角。

1 关于“应变稳态”理论

应变稳态(allostasis)是基于稳态(homeostasis)的新兴生态学概念, 由Sterling和Eyer提出, 即指机体通过动态变化保持其内环境的稳态, 这是一个复杂的调节过程, 涉及到相关应变稳态调节介质(如激素、免疫因子、神经反应等)^[3,7-9]。李伟等^[3,10]探讨了关于“allostasis”的相关理论, 阐述其概念及在慢性应激效应中的运用, 将allostasis译为“稳态应变”。而李东明等^[7]就“allostasis”的构词表达, 强调其“变中求稳”, 稳定是目的、变化是手段, 变化最终趋于稳定, 侧重于稳定的状态, 将“allostasis”译为“应变稳态”。故本文采用“应变稳态”, 与主题更为贴切。

当应变稳态状态持续时间长, 机体失衡状态无法恢复可称为应变稳态超负荷, 具有2种特点: (1) 应变稳态超负荷类型I是机体避免对外界刺激产生有效的行为和生理反应适应性的机制(避免持续的应激状态导致的不良影响)。如紧急情况下, 自由生活的动物所表现出的逃跑、躲避敌害等行为都属于这种类型。(2) 应变稳态超负荷类型II的特点是具有长期升高的糖皮质激素水平、降低的免疫功

能和较高的易患病风险。如人类在长期的社会竞争条件下表现出内分泌和代谢紊乱、焦虑、免疫力低下等病理特征^[11]。介导应变稳态的系统包括HPA轴、自主神经系统、代谢系统和免疫系统, 这些系统的频繁、长期或不充分的参与可能导致组织和器官系统的磨损和撕裂, 了解应变稳态系统的失调和应激相关疾病发展间的联系是当前应激研究工作的关键目标之一^[12]。

2 “适应原-补益”样作用的提出依据

2.1 关于“适应原”概念及其特点

适应原(adaptogen)一词最早由前苏联科学家N. Lazarev提出, 其来源于植物, 在应激条件下可以增加生物体的非特异性抵抗力, 从而增加耐力。适应原被广泛用于替代和补充医学及生药学、植物医学和植物疗法研究, 并且在建立和维持适应性稳态方面有积极作用^[13]。被列为适应原类药物的一般多具有以下特点: (1) 对人体正常功能无不良反应; (2) 具有非特异性, 能够抵抗广谱的, 如物理性、化学性和生物性质等有害压力源; (3) 有趋于平衡的作用, 能够抵消或对抗阻力所构成的机体紊乱; (4) 能够降低应激造成的危害, 包含职业应激、社会应激、情绪障碍等; (5) 能够对机体产生良好的兴奋作用, 与传统兴奋剂不同, 兴奋剂在恢复状态后的一定时间内, 作用逐渐消退或产生负面的影响, 而适应原则是无害的, 并且在一定时间后即使作用也有所减退, 但仍能保持平衡; (6) 新型的代谢调节剂, 可以增加生物体的环境适应与避免损伤能力^[3,14-16]。适应原具有保持或恢复稳态及应变稳态的能力, 影响HPA轴, 同时可促进合成代谢, 调节神经内分泌免疫等系统应激反应和激素表达, 从而产生积极地应激响应与恢复效能, 可以增强各大系统的功能, 提高能量代谢, 使人体更好地利用生命物^[17]。

2.2 具有适应原样作用的植物

常见的适应原植物有人参、刺五加、红景天、五味子、西洋参、绞股蓝、冬虫夏草、鹿茸等, 常用于多个传统医疗系统中, 用于减少慢性压力对健康的负面影响^[18-20]。2018年第14版俄罗斯药典将原有的“补益(tonic)”类药用植物均增加了“适应原(adaptogen)”功能, 其功效由“tonic”调整为“tonic and adaptogen”。目前该版药典收录的具有适应原作用的药用植物有人参、五味子、刺五加、红景天、椴木、鹿茸、草木樨、黑涩楠共8个^[13,21]。美国执

业草医 (D.R.Yance) /Yance 医生专著中收录的品种有人参、西洋参、槲木、红景天、甘草、刺五加、何首乌、淫羊藿、鹿茸、冬虫夏草、总状天门冬、五味子、玛卡。

目前暂无文献对具有适应原样作用的植物种类进行较为全面地归纳汇总, 本文通过文献检索, 在 PubMed、Sci-hub、Google 等网站中依次以“adaptogen”“phytoadaptogens”“herbal adaptogens”为关键词, 共检索到文献 1 099 篇, 年限为 1967—2023 年; 在中国知网中以“适应原”为关键词, 共检索到文献 80 篇, 年限为 1981—2023 年。分析文献后累计得到 42 种被描述为具有适应原样作用的植物, 分别是人参、红景天、刺五加、黄芪、绞股蓝、西洋参、光果甘草、冬虫夏草、淫羊藿、鹿茸、何首乌、白芍、五味子、灵芝、穿心莲、三七、西红花、钩藤、南非睡茄、紫花风铃木、刺黄果、余甘子、心叶青牛胆、露兜树、鹿草、巴西人参、秘鲁人参、积雪草、缬草、茶树、长刺天门冬、贯叶连翘、假马齿苋、石榴、当归、蒺藜、总状升麻、黄连、黄芩、芦荟、枸杞子、银杏叶。

2.3 “适应原-补益”的同源效应

根据“2.2”项, 可以得出共有 26 种适应原类药用植物在中药学教材中有归类, 可归为补益药、收涩药、安神药、清热药、止血药、活血化瘀药、平肝息风药、泻下药、化痰止咳平喘药 10 类, 其中补益药为 14 味, 占 54%, 可见其关联度较高, 见表 1。

适应原类药用植物被称为药用植物中的精英, 而在中医理论中补益药也被认为是上品。二者虽概念略有不同, 但在理念上存有共同之处, 主要体现在: (1) 临床应用及功效相似, 二者均可调节人体免疫系统如提高非特异性免疫功能、改善神经系统紊乱、调节脂质代谢、改善内分泌功能减退、对抗应激, 恢复人体机能使其达到健康的稳态效果; (2) 基原植物种类相似, 大多数补益类中药是公认的适应原类植物药; (3) 作用功能轴相似, 对 HPA 轴、下丘脑-垂体-性腺轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能有不同程度的调节作用^[13,22-24]。在此基础上, 本文首次提出“适应原-补益”样作用的新概念, 用于表述二者的关系。

表 1 具有适应原样作用的中药

Table 1 Traditional Chinese medicines (TCM) with effect of adaptation

学名	分类	药用部位	性味	归经	功效	主要化学成分 (含测成分)
人参	补益药 补气药	干燥根和根茎	甘, 微苦, 微温	脾、肺、心、肾	大补元气、复脉固脱等	三萜皂苷类、多糖、挥发油等(人参皂苷 Rg ₁ 、Rc)
红景天		干燥根和根茎	甘, 苦, 平	肺、脾、心	益气活血、通脉平喘	红景天苷、红景天昔元、黄酮类等(红景天昔)
刺五加		干燥根和根茎或茎	甘, 微苦, 温	脾、肺、肾、心	益气健脾、补肾安神	刺五加多糖类、苷类、黄酮类等(紫丁香苷)
黄芪		干燥根	甘, 微温	脾、肺	补气升阳、益卫固表等	三萜皂苷类、黄酮类、多糖等(毛蕊异黄酮葡萄糖苷)
绞股蓝		干燥地上部分	甘, 苦, 寒	脾、肺	益气健脾、化痰止咳等	皂苷类、多糖类、黄酮类等(一)
西洋参		干燥根	甘, 微苦, 凉	心、肺、肾	补气养阴、清热生津	三萜皂苷类、多糖、黄酮类等(人参皂苷 Rg ₁ 等)
甘草		干燥根和根茎	甘, 平	心、肺、脾、胃	补脾益气、清热解毒等	三萜类、黄酮类、生物碱等(甘草皂苷、甘草酸)
冬虫夏草	补阳药	寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体	甘, 平	肺、肾	补肾益肺、止血化痰	核苷类、甾醇类、蛋白质等(腺苷)
淫羊藿		干燥叶	辛, 甘, 温	肝、肾	补肾壮阳、强筋骨等	黄酮类、多糖等(淫羊藿苷)
鹿茸		雄鹿头上未骨化密生茸毛的幼角	甘, 咸, 温	肾、肝	补肾壮阳、益精血等	氨基酸、微量元素、多糖等(一)

表 1 (续)

学名	分类	药用部位	性味	归经	功效	主要化学成分 (含测成分)	
何首乌	补血药	干燥块根	苦, 甘, 涩等	肝、心、肾	制何首乌: 补肝肾、益精等; 生何首乌: 解毒等	蒽醌类、二苯乙烯苷类化合物等 (一)	
白芍		干燥根	苦, 酸, 微寒	肝、脾	养血调经、敛阴止汗等	单萜类、甾醇类、酚类等 (芍药苷)	
当归		干燥根	甘, 辛, 温	肝、心、脾	补血活血、调经止痛等	挥发油、有机酸类、多糖等 (挥发油、阿魏酸)	
枸杞子	补阴药	干燥成熟果实	甘, 平	肝、肾	滋补肝肾、益精明目	枸杞子多糖、生物碱类 (枸杞多糖-葡萄糖、甜菜碱)	
五味子	收涩药	敛肺涩肠药	干燥成熟果实	酸, 甘, 温	肺、心、肾	收敛固涩、益气生津等	木脂素类、挥发油、多糖等 (五味子醇甲)
石榴皮		干燥果皮	酸、涩, 温	大肠	涩肠止泻、止血等	鞣质、石榴皮碱、没食子酸等 (鞣花酸)	
灵芝	安神药	养心安神药	干燥子实体	甘, 平	肺、肝、肾	补气安神、止咳平喘	多糖、三萜类、生物碱类等 (灵芝多糖-无水葡萄糖)
穿心莲	清热药	清热解毒药	干燥地上部分	苦, 寒	心、肺等	清热解毒、凉血等	内酯类成分、黄酮类、甾醇等 (穿心莲内酯等)
三七	止血药	化瘀止血药	干燥根和根茎	甘, 微苦, 温	肝、胃	散瘀止血、消肿定痛	四环三萜类、三七素、多糖等 (人参皂苷 Rg ₁ 等)
西红花	活血化瘀药	活血调经药	干燥柱头	甘, 微寒	心、肝	活血化瘀、凉血解毒等	萜类、黄酮类、多糖等 (苦番红花素等)
钩藤	平肝息风药	息风止痉药	干燥带钩茎枝	甘, 凉	肝、心包	息风定惊、清热平肝	吡啶类生物碱、三萜类、黄酮类 (一)
刺蒺藜	平抑肝阳药	干燥成熟果实	辛, 苦, 微温; 有小毒	肝	平肝解郁、活血祛风等	甾体皂苷类、黄酮类、挥发油等 (一)	
黄芩	清热药	清热燥湿药	干燥根	苦, 寒	肺、胆、脾、大肠、小肠	清热燥湿、泻火解毒等	黄酮类、挥发油、β-谷甾醇等 (黄芩苷)
黄连		干燥根茎	苦, 寒	心、脾、胃、肝、胆、大肠	清热燥湿、泻火解毒	异喹啉类生物碱、黄柏酮、黄柏内酯等 (一)	
芦荟	泻下药	攻下药	叶的汁液浓缩干燥物	苦, 寒	肝、胃、大肠	泻下通便、清肝泻火等	蒽醌类、多糖、脂肪酸类等 (芦荟苷)
银杏叶	化痰止咳平喘药	止咳平喘药	干燥叶	甘, 苦, 涩, 平	心、肺	活血化瘀、通络止痛等	黄酮类、有机酸、多糖等 (总黄酮醇苷、萜类内酯-银杏内酯 A~C 和白果内酯)

表格内容根据《中药学》全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材、全国高等中医药院校规划教材 (第十版)、《中国药典》2020 年版整理。
The content of the form is according to the textbook of the 13th five-year Plan for higher Education in the National traditional Chinese Medicine Industry, National College of Chinese Medicine planning textbook (10th edition), Chinese Pharmacopoeia of 2020 edition.

3 “适应原-补益”样作用在应变系统稳态中的意义

“适应原-补益”类中药能够在应变稳态状态下多途径、多靶点作用于机体各大系统, 在神经-内分泌系统、免疫系统、物质代谢、消化系统、心血管

系统发挥“适应原-补益”样作用, 具体关系见图 1。

3.1 神经-内分泌系统

应激是一个以神经内分泌反应为基础, 涉及整体, 器官和细胞等多个层面的全身性反应, 包括躯

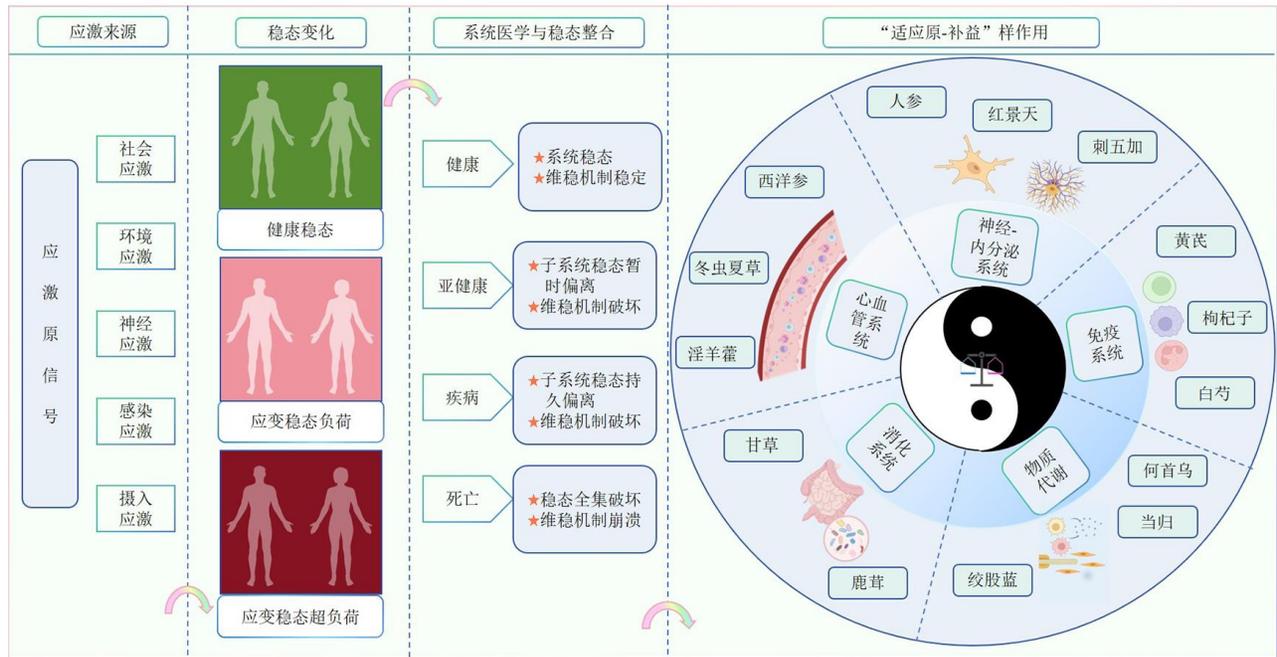


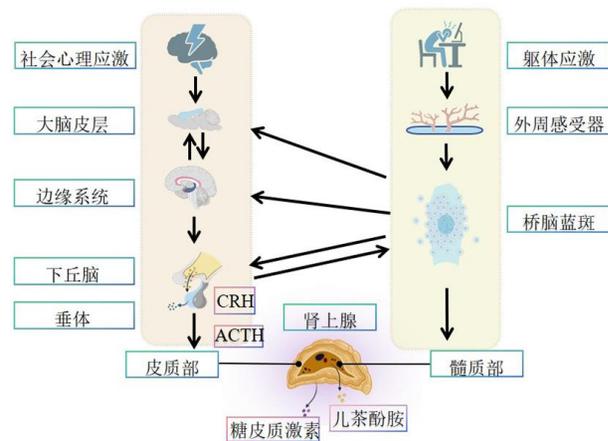
图1 “适应原-补益”样作用效应关系图

Fig. 1 Relationship of “adaptogens-tonics” effect

体反应和心理行为反应，与应激相关的神经结构和应激时机体的神经内分泌反应见图2。当机体感受器受到应激原的刺激时，这些部位可出现活跃的神经活动，并产生相应的情绪反应。神经内分泌反应是代谢和多种器官功能在应激时的变化基础。其中，最重要的神经内分泌反应是激活蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和HPA轴系统。强烈和持续的交感-肾上腺髓质系统兴奋也可产生明显的损害作用，如儿茶酚胺可使血小板数目增加和黏附聚集性增强，导致血液黏滞度升高，促进血栓形成等。在HPA轴

系统中糖皮质激素在机体抵抗有害刺激的应激反应中发挥重要作用的同时，其分泌增加也会对机体产生一系列不利影响，如抑制免疫系统，导致机体免疫力下降，容易并发感染等^[2]。大量研究表明，“适应原-补益”类中药对该系统有调节作用。

通过对14味“适应原-补益”类中药进行检索，以“人参”“神经、内分泌”为主题，设置时间点为2019—2024年，设置文献来源类别为北大核心、CSSCI、CSCD、AMI进行高级检索，14味药依次检索累计文献453篇，选取主题相关度较高的173篇进行精读，最后对96篇最贴切主题的进行汇总分析，可得出“适应原-补益”类中药人参、红景天、黄芪、甘草、枸杞子、白芍、绞股蓝、淫羊藿、刺五加、西洋参、鹿茸对神经内分泌系统具有显著的调节作用，并主要聚焦在原发性中枢神经系统病变，如胶质细胞瘤、胶质细胞炎症；退行性的神经退行性疾病，如阿尔茨海默病；脑部损伤，如脑缺血低灌注；脊神经病变，如脊神经损伤；精神障碍疾病，如抑郁症等，“适应原-补益”类中药在神经-内分泌系统疾病中的运用见表2。(1)原发性中枢神经系统病变：人参水煎液可在小鼠海马神经元损伤并出现行为学异常时发挥抗应激作用^[25]；淫羊藿苷可抑制NOD样受体热蛋白结构域3(NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体相关蛋白表达从而减轻细菌脂多糖和γ干扰素联合



CRH-促肾上腺皮质激素释放激素；ACTH-促肾上腺皮质激素。

CRH-corticotropin releasing hormone; ACTH-adrenocorticotropin hormone.

图2 应激时机体的神经内分泌反应

Fig. 2 Neuroendocrine response of body during stress

表2 “适应原-补益”类中药在神经-内分泌系统疾病中的运用

Table 2 Application of “adaptogen- tonic” TCM in neuroendocrine system diseases

“适应原-补益”类中药	原发性中枢神经系统病变(如胶质细胞瘤、胶质细胞炎症)	退行性神经系统疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)	脑血管疾病(如脑缺血低灌注)	脊神经病变(如脊神经损伤)	情绪障碍性病变(如焦虑、抑郁)
人参	√	√	√	√	√
红景天	▲	√	√	√	√
刺五加	○	▲	√	√	√
黄芪	√	√	√	○	√
绞股蓝	—	○	√	▲	√
西洋参	√	√	√	▲	○
甘草	○	√	√	√	√
冬虫夏草	—	▲	○	—	○
淫羊藿	√	√	√	▲	√
鹿茸	○	○	○	○	▲
何首乌	○	○	○	—	○
白芍	√	√	√	—	√
当归	√	○	√	▲	√
枸杞子	√	—	√	—	○

○-数据来源 2009—2018 年的学术期刊检索; √-数据来源 2019—2023 年的学术核心期刊检索; ▲-学位论文; —-暂无匹配文献。

○-The data were retrieved from academic journals from 2009 to 2018; √-The data were obtained from academic core journal searches from 2019 to 2023;

▲-dissertation; —-There is no matching literature.

诱导的小鼠 BV2 小胶质细胞拟神经炎症反应^[26]。(2) 退行性神经系统疾病: 人参皂苷 Rg₁ 可通过抗凋亡和抗氧化保护神经元免受损伤, 显著改善氧化应激状态, 减轻炎症反应, 抑制神经元凋亡和改善认知功能^[27-28]; 淫羊藿多糖具有改善小鼠学习记忆障碍的作用, 其机制与调节胆碱能神经递质活性、抗氧化应激、降低炎症反应及抑制凋亡有关^[29]; 黄芪甲苷通过抑制全脑组织中神经突生长抑制因子 A 等复合物的表达, 减轻神经元损伤, 从而改善认知功能和缓解学习障碍^[30]。(3) 脑血管疾病: 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia reperfusion injury, CIRI) 模型大鼠具有一定的预防作用, 可改善血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 通透性, 减轻 BBB 的超微结构破坏, 其机制可能与下调蛋白表达, 抑制炎症因子释放有关^[31-32]; 刺五加提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤同样具有保护作用, 其作用机制可能与提高脑组织抗氧化能力, 抑制炎症因子过表达, 及抑制组织细胞凋亡有关^[33]; 当归多糖有助于大鼠神经功能恢复^[34]; 枸杞糖肽可减轻 CIRI, 其机制可能与抑制铁死亡的发生有关^[35]; 红景天苷减轻缺血后内皮细胞完整性的破坏, 起到脑保护的作用^[36]; 淫羊藿苷对脑缺血再灌

注大鼠恢复早期具有明显的神经保护作用^[37]。(4) 脊神经病变: 人参皂苷 Rb₁ 10 mg/kg 可降低再生组织环境中炎症因子表达水平, 增加营养因子的表达水平, 促进施万细胞激活, 从而促进小鼠坐骨神经损伤后的神经再生^[38]; 淫羊藿苷可减轻坐骨神经慢性压迫损伤大鼠痛觉过敏和情绪障碍, 其机制可能与抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路有关^[39]。(5) 精神障碍性病变: 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠抑郁症状有明显的改善作用, 并能减轻海马和前额叶皮质损伤, 其机制可能与调节脑内谷氨酸含量, 并抑制其受体表达有关^[40]; 芍药苷作为白芍的有效成分, 对慢性束缚应激模型大鼠和皮质酮致大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞损伤模型均具有良好抗应激作用, 其机制与一氧化氮/环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 信号通路相关^[41]; 红景天提取物可阻断慢性束缚应激所致大鼠焦虑样行为, 作用机制可能与降低海马谷氨酸系统过度兴奋等相关^[42]。

由表中信息可分析得到, “适应原-补益”类中药人参、红景天、刺五加、黄芪、西洋参、甘草、淫羊藿、白芍、当归 9 味药于 2019—2023 年在神经-内分泌系统疾病的研究热度较高, 其中有关“人参”

在该领域的研究较为突出。“适应原-补益”类中药绞股蓝、冬虫夏草、鹿茸、何首乌、枸杞子在2009—2018年的学术期刊检索中具有一定的研究热度,但在2019—2023年的学术核心期刊中的发文量逐渐减少,故可推测其研究热度呈现下降趋势。通过分析“适应原-补益”类中药相关发表文献的时间分布特征,可以直观地了解其研究的发展速度和趋势,更精准地把握“适应原-补益”类中药在神经-内分泌系统疾病中地运用,有利于拓展研究的深度和范围,提升该领域的研究水平。

3.2 免疫系统

人体免疫系统是覆盖全身的防卫网络,固有免疫是生物在长期进化中逐渐形成的,是机体抵御病原体入侵的第1道防线,同时能够提供适应性免疫应答所需的活化信号,免疫功能是机体识别和清除外来入侵抗原及体内突变或衰老细胞并维持机体内环境稳定的功能总称^[43]。

慢性应激可引起免疫功能低下,对感染性疾病的抵抗力下降,并可促进肿瘤的发生和发展。应激时免疫功能低下主要与神经内分泌的变化有关,如过度释放的糖皮质激素和儿茶酚胺对免疫系统具有抑制作用。应激激素通过分布在巨噬细胞和T、B淋巴细胞的激素受体的介导,影响免疫功能^[2]。适应原样中药对免疫系统有显著调节作用。

通过对14味“适应原-补益”类中药进行检索,如以“人参”“免疫”为主题,设置时间点为2019—2023年,设置文献来源类别为北大核心、CSSCI、CSCD、AMI进行高级检索,14味药依次检索累计文献量约452篇,选取主题相关度较高的114篇进行精读,最后对21篇最贴切主题的文獻进行汇总分析,可得出“适应原-补益”类中药人参、红景天、黄芪、甘草、枸杞子、白芍、绞股蓝、淫羊藿、刺五加对免疫系统起到显著的调节作用,并主要聚焦在肺、脾、肝、胃肠道、肾几大器官上。

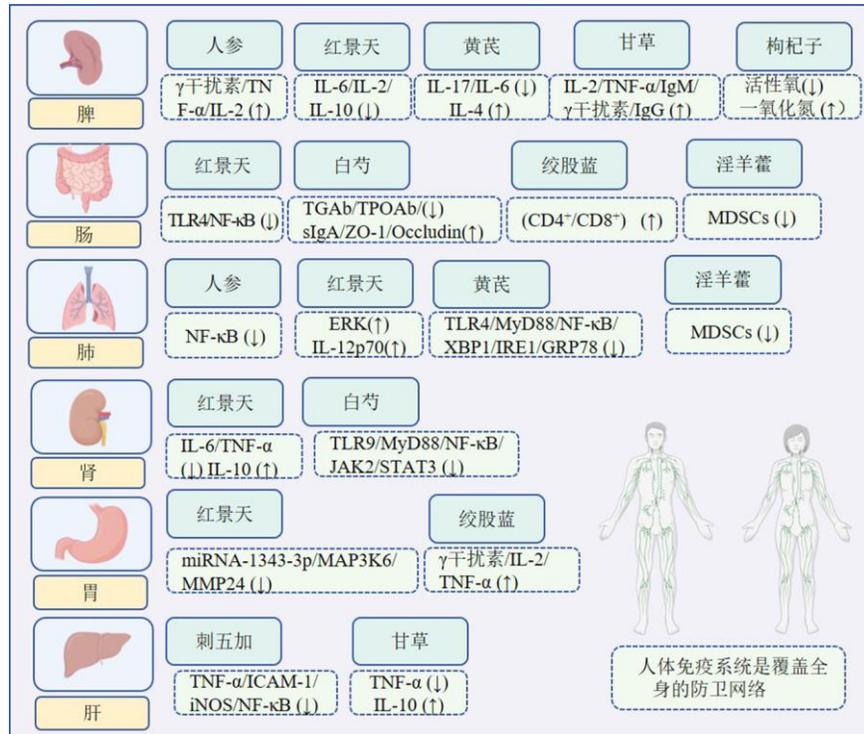
“适应原-补益”类中药对免疫系统的调节作用如下。(1)在脾脏方面:人参皂苷Rg₃对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠的免疫调节作用^[44];红景天苷可显著改善脓毒症小鼠脾脏免疫功能^[45];黄芪甲苷可以减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的症状,其机制与调节脾脏免疫细胞亚群进而抑制炎症细胞向中枢浸润、减少髓鞘脱失有关^[46];枸杞发酵液能够提高脾细胞的增殖能力和腹腔巨噬细胞的吞噬能力,具有较好增强免疫功能^[47]。(2)在肠道方面:

红景天苷可修护大鼠肠屏障并改善肠黏膜免疫状态^[48];白芍总苷调节自身免疫性甲状腺炎大鼠肠道菌群组成及多样性,改善肠黏膜屏障损伤^[49];绞股蓝水提液能够提高环磷酰胺诱导免疫力低下小鼠的免疫力,其机制可能与调节肠道微生态平衡密切相关^[50]。(3)在肺脏方面:人参皂苷RB₂通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活,进而调节脂多糖诱导的新生小鼠急性肺损伤的免疫反应^[51];红景天苷抑制肿瘤生长,可激活细胞外信号调节激酶信号通路^[52];黄芪黄酮组分通过调节机体免疫功能抑制小鼠肿瘤生长^[53];淫羊藿次苷II可减弱细胞免疫抑制活性,改善机体炎性微环境,阻碍血管生长,从而发挥显著抗肺癌作用^[54]。(4)在肾脏方面:红景天苷可以抑制肾癌细胞增殖和运动^[55];白芍总苷可能通过激活自噬活性对糖尿病大鼠肾损害发挥保护作用^[56]。(5)在胃腑方面:红景天苷可调控抑癌因子miRNA-1343-3p、丝裂原激活激酶激酶6、基质金属蛋白酶24等信号分子从而抑制胃癌细胞增殖和侵袭^[57];绞股蓝多糖对小鼠胃癌细胞的生长具有抑制作用,该作用与免疫调节相关^[58]。(6)在肝脏方面:刺五加多糖可降低炎症因子和黏附因子的活性、减少炎症因子的分泌和表达,对免疫性肝损伤有一定保护作用^[59];甘草水提物能减轻雷公藤甲素所致大鼠急性肝损伤,其机制可能与下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达、上调抗炎因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达有关^[60]。“适应原-补益”类中药对免疫系统的影响见图3。

3.3 物质代谢

应激时机体表现出分解代谢加强、高代谢率、高血糖、脂肪动员增强、负氮平衡等。急性应激时,代谢率升高,糖、蛋白质和脂肪的分解代谢增强,合成代谢降低,可出现应激性高血糖,血中游离脂肪酸和酮体增多及负氮平衡见图4^[2]。适应原样中药对机体的代谢有一定的调节作用。

通过对14味“适应原-补益”类中药进行检索,如以“人参”“物质代谢”或“代谢”为主题,设置时间点为2019—2023年,设置文献来源类别为北大核心、CSSCI、CSCD、AMI进行高级检索,14味药依次检索累计文献426篇,选取主题相关度较高的65篇进行精读,最后对19篇最贴切主题的进行汇总分析,可得出“适应原-补益”类中药人参、红景天、黄芪、甘草、枸杞子、白芍、绞股蓝、淫羊



“↑”代表上调/增强/促进; “↓”代表下调/减弱/抑制。
 “↑” means increase/enhance/promote; “↓” means reduce/weaken/inhibit.

图3 “适应原-补益”类中药对免疫系统的影响
 Fig. 3 Effect of “adaptogen-tonic” TCM on immune system

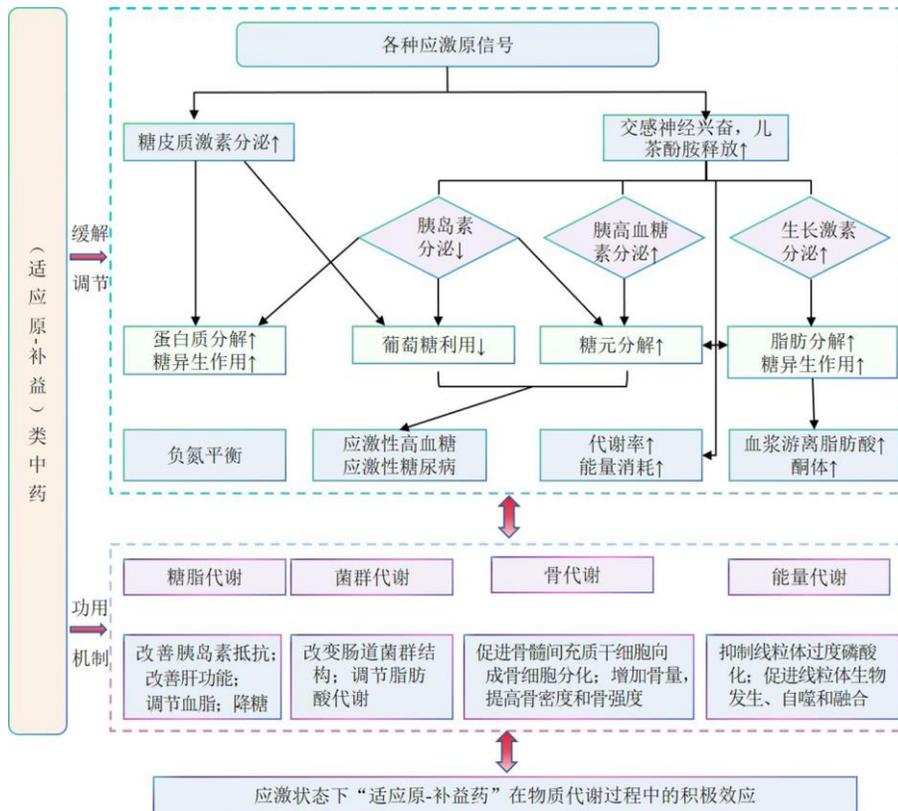


图4 “适应原-补益”类中药对物质代谢的影响
 Fig. 4 Effect of “adaptogen-tonic” TCM on substance metabolism

藿、刺五加、冬虫夏草、当归、何首乌、鹿茸对物 谢、糖脂代谢、能量代谢、骨代谢几大方面，具体 质代谢起到显著的调节作用，并主要聚焦在菌群代 见表 3。

表 3 “适应原-补益”类中药在物质代谢方面的应用

Table 3 Application of “adapto-gen- tonic” TCM in substance metabolism

聚焦点	名称	研究主题	成分	机制/结果	文献
糖脂代谢	人参	NAFLD	人参总皂苷	显著降低 NAFLD 大鼠血清总胆固醇、三酰甘油、游离脂肪酸等指标的水 平，改善胰岛素抵抗，改善肝功能	61
	红景天	糖尿病大鼠肝脏糖脂 代谢	红景天苷	改善糖尿病大鼠糖脂水平、胰岛素抵抗，可能是通过上调肝脏蛋白激酶样 内质网激酶、Nrf2、HO-1 蛋白表达，抑制氧化应激实现	62
	刺五加	NAFLD	刺五加总皂苷	改善 NAFLD 大鼠的症状，修复肝组织损伤，改善肝功能，调节脂质代谢 紊乱，抑制炎症反应，可能与调控 TLR4 和 p-NF-κB p65 等蛋白有关	63
	黄芪	糖尿病动脉粥样硬化 早期血脂变化	黄芪甲苷	调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠的血脂及炎症状态，机制与调控 NLRP3 炎性小体相关蛋白表达密切相关	64
	绞股蓝	糖尿病降血糖机制	绞股蓝叶水提物	降低糖尿病大鼠的血糖，其作用机制可能与增加骨骼肌肌膜上葡萄糖转运 蛋白 4 表达有关	65
	甘草	改善肝细胞胰岛素 抵抗	光甘草定	通过抑制细胞外调节 ERK/IRS-1 信号通路，激活 PI3K/Akt 信号通路，修 复细胞的糖代谢紊乱	66
	冬虫夏草	降糖	复方北冬虫夏草 提取物	对链尿佐菌素诱导的 1 型糖尿病大鼠具有显著的降糖功效	67
	淫羊藿	脂代谢	淫羊藿苷	通过人过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1α/FNDC5/线粒体棕色脂 肪解偶联蛋白 1 信号通路促进白色脂肪的棕色化，发挥调脂减重效果	68
	鹿茸	NAFLD 大鼠小肠黏 膜屏障损伤机制	鹿茸多肽	通过激活 Nrf2/HO-1/NF-κB 信号通路，降低 NF-κB 磷酸化，改善 NAFLD 大鼠脂代谢，抑制炎症及氧化应激，修复其小肠黏膜屏障功能，最终减 轻 NAFLD 大鼠肝组织脂肪变性及小肠黏膜组织损伤	69
	何首乌	调血脂、胆固醇代谢	何首乌蒽醌类衍 生物	通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 mRNA 的表达；增加胆固醇 7α- 羟化酶 mRNA 表达，具有抑制胆固醇在体内合成和促进胆固醇转化的 双重作用，达到调血脂的作用	70
	当归	脂代谢	当归挥发油	对肝脏组织有保护作用，并且能降低自发性高血压大鼠的血压，对自发性 高血压大鼠血脂有调节作用，与上调肿瘤坏死因子诱导蛋白 8 样蛋白 2、 血清胎球蛋白 A 基因的表达等相关	71
	枸杞子	血糖调节	100%枸杞汁	改善递增负荷期间机体 HPA 轴功能，提高机体对大负荷的应激能力，并调 节机体血糖平衡	72
菌群代谢	黄芪	肠道菌群与降糖	黄芪多糖	显著降低小鼠血糖水平可能是通过改变高脂饮食小鼠肠道菌群结构及调 节 IL-6 和 TNF-α 水平而实现	73
	绞股蓝	肠道菌群与脂代谢	绞股蓝总皂苷	通过调节肠道菌群和短链脂肪酸代谢来改善高脂饮食诱导的大鼠 NAFLD	74
	白芍	肠道菌群	白芍总苷	对胶原诱导型关节炎大鼠的菌群调节作用强于正常大鼠，不同剂量白芍总 苷影响的菌群和菌群代谢功能不同	75
骨代谢	淫羊藿	骨髓间充质干细胞向 成骨细胞分化	淫羊藿苷	促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化，对 Notch 信号通路中相关蛋白表 达有影响	76
	鹿茸	骨质疏松症	鹿茸多糖；鹿茸 多肽	不同组别对去卵巢所致的大鼠骨质疏松症均有治疗作用，其作用可能与上 调骨形成蛋白-2/Smad1,Smad5/Runt 相关转录因子 2 信号通路有关	77
能量代谢	绞股蓝	线粒体功能	绞股蓝皂苷 A	通过影响线粒体能量代谢及融合裂解对氧化低密度脂蛋白诱导的人脐静 脉细胞融合细胞发挥保护作用进而防治动脉粥样硬化	78
	甘草	能量代谢紊乱	异甘草素	抑制 2 型糖尿病小鼠肝脏线粒体过度氧化磷酸化，并通过促进线粒体生物 发生、自噬和融合来缓解疾病引起的能量代谢紊乱	79

NAFLD-非酒精性脂肪肝；Nrf2-核因子 E2 相关因子 2；HO-1-血红素氧化酶-1；ERK-细胞外调节蛋白激酶；IRS-1 胰岛素受体底物-1；PI3K-磷 脂酰肌醇 3-激酶；Akt-蛋白激酶 B；FNDC5-纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 5；TLR4-Toll 样受体 4。

NAFLD-nonalcoholic fatty liver disease；Nrf2-nuclear factor E2 related factor 2；HO-1-heme oxidase-1；ERK-extracellular regulated protein kinase；IRS-1-insulin receptor substrate-1；PI3K-phosphatidylinositol3-kinase；Akt-protein kinase B；FNDC5-fibronectin Type III Domain-Containing protein 5； TLR4-Toll-like receptor 4。

3.4 消化系统

应激可引起消化道功能紊乱，或消化道出现充血、水肿、出血点、浅表糜烂，严重时可导致应激性溃疡。由应激导致的消化道疾病主要有以下几种：功能性胃肠病、肠易激综合征、应激性溃疡^[2]。适应原样中药可缓解此类病变。

人参总皂苷可显著提升功能性消化不良大鼠胃肠运动功能，同时改善胃肠激素含量，缓解胃肠动力障碍^[80]。黄芪中获得的黄酮类复合物对胃肠道平滑肌具有明显的解痉作用^[81]。甘草水提物能减轻应激性溃疡大鼠胃黏膜损伤，减轻胃组织病理损害，提高胃黏膜多胺水平^[82]。鹿茸多糖对醋酸型、应激型和幽门结扎型胃溃疡皆有明显的抗溃疡作用^[83]。枸杞多糖可降低胃黏膜组织 TNF 表达和提高降钙素基因相关肽表达，促进大鼠应激性胃溃疡愈合^[84]。

愈合^[84]。

3.5 心血管系统

应激时糖皮质激素持续升高可导致胆固醇代谢紊乱，使血胆固醇水平升高；同时也会增加平滑肌细胞对儿茶酚胺，包括去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺的敏感性，使小血管收缩，血液灌注量减少，微循环血量减少；应激还可激活交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统，对小血管收缩起着相似影响，使外周阻力增大；当交感兴奋引起急性期反应时，血液黏滞度与凝固度均升高，加剧血管损伤，促使动脉粥样硬化和动脉功能性痉挛的发生；强烈应激及长时间的心理性应激可对心血管系统产生明显的不利影响，使心血管疾病发生发展，“适应原-补益”类中药对应激所产生的心血管系统具有一定的缓解调节作用，见图 5^[2,85]。

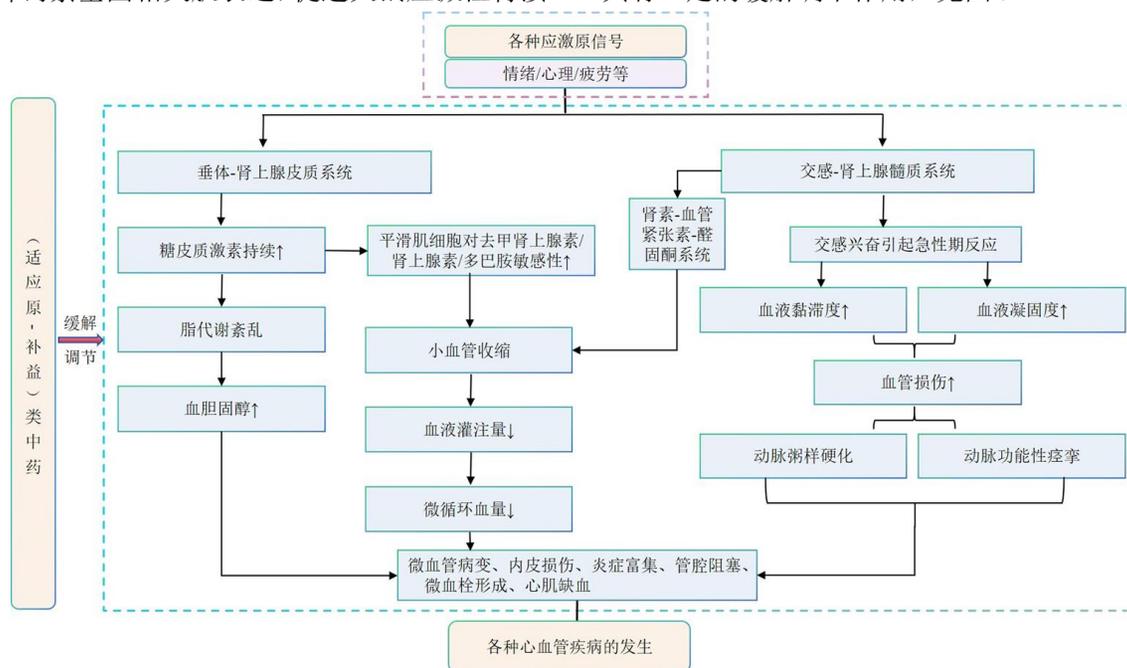


图 5 “适应原-补益”类中药对心血管系统的影响

Fig. 5 Effect of “adaptogen-tonic” TCM on cardiovascular system

在冠状动脉性心脏病治疗方面：人参皂苷 Rg₁可提高冠状动脉粥样硬化性心脏病模型大鼠的心脏功能，改善心肌及冠状动脉病理损伤，其机制可能与平衡血管舒缩功能，提高机体抗氧化酶活性有关；刺五加注射液能扩张血管，降低血液黏度，促进血液循环及其血液流变性改善，增加心脑血管血流量，降低心率组织耗氧量及组织代谢率，对中枢神经系统具有兴奋和抑制的双向调节平衡作用；黄芪注射液能显著改善心肌供血，且对心悸胸闷、头昏、乏力、多汗等症状均有不同程度的改善，且不良反应较小；

当归提取的主要活性成分阿魏酸钠对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛患者具有清除自由基、减轻膜脂质过氧化、提高抗氧化酶活性的作用；同时可降低血浆内皮素水平，升高一氧化氮水平，从而改善血管内皮功能^[86-90]。

在治疗高血压疾病方面：绞股蓝总皂苷及其醋酸乙酯、正丁醇提取物可预防高糖高脂诱导的大鼠血压的增高，其可能通过降低内皮素和血管紧张素 II 含量和升高一氧化氮含量来发挥对大鼠的降压作用；西洋参茎叶总皂苷有抗心肌缺血、抗氧化、降

血糖及调血脂等功能，在防治心血管疾病方面尤为显著；冬虫夏草干预治疗后自发性高血压大鼠肾脏抗衰老基因表达上调并能抑制氧化应激反应；淫羊藿苷的降血压作用与调节一氧化氮的功能有关；枸杞血管紧张素转换酶化学合成多肽对自发性高血压大鼠有一定的降压作用^[91-95]。

3.6 适应原类药物联用在系统疾病中的作用

中药具有不良反应小、安全性高的特点，复方中药配伍组方的协同作用与其配伍后相应功效成分生物利用度增加有关^[96]。中药配伍理论考虑了中药

的性味归经、相互作用等特点，以达到协同作用、增强疗效、减少不良反应的目的^[97]。中药临床疗效稳定、不良反应少、耐药性低，患者易接受^[98]。通过相关研究分析，适应原类药物联用对机体稳态具有积极调节作用。其中以“适应原-补益”类中药中最具代表性的“人参”的配伍研究较多，人参为百草之王，具有抗肿瘤、调节免疫等适应原样作用^[99]。适应原类药物联用后主要聚焦在免疫调节、物质代谢、改善机体微循环等方面。适应原类药物联用后发挥的作用及其结果机制见表 4。

表 4 适应原类药物联用的配伍比例与结果机制

Table 4 Compatibility ratio and outcome mechanism of adaptogen drug combination

适应原类药物的联用	配伍比例	聚焦点	结果/机制	文献
人参-黄芪	1 : 8	免疫调节、物质代谢	参与调控代谢通路为鞘脂代谢和甘油磷脂代谢；通过增强机体脏器指数，非特异性免疫（自然杀伤细胞活性）和特异性免疫（淋巴细胞增殖活性）来提高机体免疫力	100
人参-三七	1 : 1	心肌保护	上调视神经萎缩蛋白 1 表达，促进线粒体膜融合，减轻线粒体损伤，从而发挥心肌细胞的保护作用	101
人参-何首乌	1 : 1	改善微循环	能促进小鼠毛发和毛囊的生长，可通过扩张血管，提高皮肤温度、从而改善透皮局部微循环，促进毛发生长	102
人参-黄芪-（黄精）-枸杞	1 : 2 : （2） : 4	免疫调节	显著提高小鼠的脏器指数，脾淋巴细胞增殖能力，血清中溶血素、IL-2、IgM、IgG、IgA 含量及腹腔巨噬细胞吞噬功能	103
白芍-甘草	3 : 2	缺血性脑卒中	大鼠神经功能损伤评分显著性降低；抗缺血性脑卒中的作用机制可能与氨基酸代谢通路密切相关，与脑内牛磺酸、丝氨酸、谷氨酰胺等的含量变化有关	104
白芍-淫羊藿	1 : 2	老年椎间盘突出	在改善老年腰椎间盘突出症症状体征积分及缓解疼痛方面具有优势，治疗组总有效率是 95.24%	105
枸杞-甘草	1 : 2	免疫调节、抗氧化	显著改变 IgG、IgM 及 IL-6、 γ 干扰素、 α 干扰素含量及谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶活力等，有效增强由环磷酰胺所致免疫低下小鼠的免疫调节和体内抗氧化作用	106-107
黄芪-当归	1 : 1/5 : 1	抗炎	可抑制血管内膜增生模型的外膜增生，抑制外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，减轻血管局部炎症反应，可能抑制转化生长因子- β 1/Smad2 信号通路激活	108
黄芪-三七	1 : 2.5	神经修复	促进骨髓间充质干细胞移植的存活，靶向修复脑缺血后受损神经元，其机制可能与改善脑缺血后脑内局部微环境，促进移植干细胞的存活、增殖和分化有关	109
灵芝-红景天	1 : 1	物质代谢	改善血流动力学指标，增加脂联素及其相关信号转导分子的表达，与肥大心肌代谢改变相关	110

IgM-免疫球蛋白 M。

IgM-immunoglobulin M.

4 结语与展望

人体健康与机体稳态的构建是至关重要的科学问题，同时也是关系到神经-内分泌系统、免疫系统、

物质代谢、消化系统、心血管系统等诸多方面的稳态问题。适应原类植物在建立和维持系统稳态方面具有积极作用，被广泛用于替代和补充医学、植物

医学, 在具有传统医学的西方国家中深受重视。中医药历史源远流长且在现时代将传统智慧融入现代医学, 使其得到了全球的广泛应用, 并且取得普遍的认同。

中药补益药中有大部分药物与适应原类植物具有广泛交集, 二者具有同源效应。早期学者 Panossian 总结了适应原类药物的主要活性成分, 分别是具有类似皮质醇的四环骨架型萜类化合物和结构上类似于儿茶酚胺的芳香族化合物^[11]。本文总结出“适应原-补益”类中药的主要活性化学成分有: 皂苷类、黄酮类、多糖类、香豆素类、挥发油类。现有研究主要聚焦在人参总皂苷、红景天苷、刺五加总皂苷、淫羊藿苷、当归挥发油等, 但仍不够深入, 发挥“适应原-补益”样作用是需要有一定的物质基础的, 后续可以根据“适应原-补益”类中药的有效成分的药效学特征, 研究其对不同系统、不同疾病分期的作用差异, 通过基因组学、蛋白组学等生物标志物的检测, 识别治疗对象的疾病特征和个体差异, 从而提高精准化的治疗效果。

现代药理研究结果表明, “适应原-补益”类中药在治疗神经-内分泌系统疾病时, 其有效成分主要通过调控 mTOR 信号通路、一氧化氮/cGMP 信号通路来发挥作用, 并且与 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达、炎症因子分泌有关。“适应原-补益”类中药在治疗免疫系统疾病时, 其有效成分主要通过调控 NF- κ B 信号通路、Ras/丝裂原活化蛋白激酶信号通路等发挥免疫调节作用, 并且与细胞因子 IL-6、IL-2、IL-10 水平密切相关。在物质代谢方面, “适应原-补益”类中药的有效成分主要通过调控 ERK/IRS-1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、Nrf2/HO-1/NF- κ B 信号通路来发挥作用, 并且与 TLR4、p-NF- κ B p65、FNDC5 等蛋白因子相关。在治疗消化系统方面, 其有效成分可以改善胃肠激素含量、缓解胃肠动力障碍, 减轻胃黏膜损伤, 提高胃黏膜多胺水平。在治疗心血管系统方面, 主要与交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮相关, “适应原-补益”类中药有效成分具有增加心脑血管血流量, 降低组织代谢率, 改善心肌缺血, 平衡血管舒缩功能等作用。

但目前在应变稳态下, 适应原和补益类中药及其二者的联系探究仍不够深入, 难以明确其中的关系内涵。故在此基础上, 本文首次提出“适应原-补益”样作用, 结合适应原与中药补益药中相同药物的具体关系, 系统地阐述了“适应原-补益”类中药

的药效及运用, 归纳其适用范围与研究热度, 便于掌握体内调节机制与防卫反应的活动规律, 为进一步利用现代科学技术研究、开发和利用适应原中药提供参考, 为推动健康稳态发展提供新思考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张宏方. 根据机体稳态平衡机制看肿瘤的发生变化: 从辩证的角度提出“免疫监视-抑瘤-平衡系统”的设想 [J]. 现代中医药, 2003, 23(1): 3-4.
- [2] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 117-128.
- [3] 李伟, 张俊权, 王生. 稳态应变负荷评价慢性应激效应的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007, 25(8): 500-502.
- [4] 李敏 赵法及, 郭俊生. 适应原样中药研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 1997, 24(4): 46-47.
- [5] Fan W X, Fan L H, Wang Z Y, *et al.* Rare ginsenosides: A unique perspective of ginseng research [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-S1232(24)00003-1.
- [6] Esmaealzadeh N, Iranpanah A, Sarris J, *et al.* A literature review of the studies concerning selected plant-derived adaptogens and their general function in body with a focus on animal studies [J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154354.
- [7] 李东明, 李圣轩, 吴跃峰. 应变稳态: 稳态理论的完善 [J]. 生物学通报, 2011, 46(6): 8-11.
- [8] Carlson E D, Chamberlain R M. Allostatic load and health disparities: A theoretical orientation [J]. *Res Nurs Health*, 2005, 28(4): 306-315.
- [9] McEwen B S. Biomarkers for assessing population and individual health and disease related to stress and adaptation [J]. *Metabolism*, 2015, 64(3 Suppl 1): S2-S10.
- [10] 李伟, 张俊权, 王生, 等. 职业应激与稳态应变负荷关系的研究 [J]. 中国职业医学, 2007, 34(3): 186-188.
- [11] Korte S M, Koolhaas J M, Wingfield J C, *et al.* The Darwinian concept of stress: Benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(1): 3-38.
- [12] Kinlein S A, Karatsoreos I N. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a substrate for stress resilience: Interactions with the circadian clock [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2020, 56: 100819.
- [13] Panossian A G, Efferth T, Shikov A N, *et al.* Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 630-703.
- [14] Brekhman I I, Dardymov I V. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance [J]. *Annu Rev Pharmacol*, 1969, 9: 419-430.

- [15] Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action [J]. *Phytomedicine*, 1999, 6(4): 287-300.
- [16] Winslow L C, Kroll D J. Herbs as medicines [J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(20): 2192-2199.
- [17] Panossian A G, Efferth T, Shikov A N, et al. Evolution of the adaptogenic concept from traditional use to medical systems: Pharmacology of stress- and aging-related diseases [J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 630-703.
- [18] Gerontakos S, Casteleijn D, Wardle J. Clinician perspectives and understanding of the adaptogenic concept: A focus group study with Naturopaths and Western Herbalists [J]. *Integr Med Res*, 2021, 10(1): 100433.
- [19] Todorova V, Ivanov K, Delattre C, et al. Plant adaptogens-history and future perspectives [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2861.
- [20] Siwek M, Woron J, Wrzosek A, et al. Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1271776.
- [21] Shikov A N, Narkevich I A, Flisyuk E V, et al. Medicinal plants from the 14th edition of the Russian Pharmacopoeia, recent updates [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113685.
- [22] 高学敏. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 365-420.
- [23] Panossian A, Seo E J, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology [J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 257-284.
- [24] 易帆, 彭勇, 刘海波, 等. 适应原类药用植物研究进展初探 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(1): 135-141.
- [25] 王中立, 易本谊, 干丽君, 等. 人参调节海马星形胶质细胞兴奋性氨基酸转运功能拮抗小鼠应激障碍的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 682-686.
- [26] 郑层层, 杨翠翠, 郜丹, 等. 淫羊藿苷通过抑制 Nod 样受体家族蛋白 3 炎症小体相关蛋白表达抑制 BV2 小胶质细胞炎症反应 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(4): 260-266.
- [27] 许孟霞, 黄忠明, 唐洪英, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对 A β ₁₋₄₂ 诱导的阿尔茨海默病大鼠的神经保护作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(10): 1342-1348.
- [28] 刘琳, 张凯, 何劭, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1264-1272.
- [29] 马历历, 李晨然, 李浩, 等. 淫羊藿多糖改善小鼠学习记忆障碍作用的实验研究 [J]. 中药材, 2019, 42(1): 212-215.
- [30] 于婧文, 郭敏芳, 李梦迪, 等. 黄芪甲苷通过影响 NogoA/NgR 和 cAMP/PKA 通路改善 APP/PS1 转基因小鼠认知功能 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(7): 1188-1198.
- [31] 武文文, 吴诗卉, 刘春红, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对局灶性脑缺血再灌注损伤模型大鼠的预防作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(11): 1287-1293.
- [32] 刘杨波, 谌浩东, 冯聚玲, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的保护作用 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(10): 908-914.
- [33] 陈人豪, 王琦, 李俊, 等. 刺五加提取物对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(1): 37-42.
- [34] 代震, 朱昱, 王治阳. 当归多糖对脑缺血再灌注损伤大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B 表达的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 2176-2178.
- [35] 李鹏, 杨晶, 马艳梅, 等. 枸杞糖肽通过抑制铁死亡减轻高血糖大鼠脑缺血/再灌注损伤 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(11): 2043-2049.
- [36] 曹慧. 红景天苷对脑缺血再灌注大鼠内皮细胞屏障的保护作用及机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [37] 杨奕樱, 刘杨, 刘明, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠恢复早期的神经保护作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(6): 662-667.
- [38] 刘云霄. 人参皂苷 Rg₁ 对大鼠坐骨神经冷冻保存后 SCs 活性及异体移植后神经再生的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [39] 边哲, 姚晓光, 张梁, 等. 淫羊藿苷改善大鼠坐骨神经慢性压迫损伤的作用与机制 [J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 170-175.
- [40] 郭延红, 夏忠玉, 陈江, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对慢性应激抑郁模型大鼠谷氨酸及其受体表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 137-141.
- [41] 乐娜, 赵丹萍, 张睿, 等. 白芍柔肝解郁有效成分芍药苷抗应激作用机制 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12): 7020-7028.
- [42] 王也夫, 王玉花, 吴桐, 等. 红景天提取物对慢性束缚应激所致大鼠焦虑障碍的作用 [J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(2): 151-155.
- [43] 曹雪涛. 医学免疫学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 1-3.
- [44] 郑厚胜, 郑斯文, 王英平, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对环磷酰胺致免疫功能低下小鼠的免疫调节作用 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3202-3206.
- [45] 潘梦之, 赵剑秋, 宋颖, 等. 红景天苷对脓毒症小鼠脾脏免疫功能的影响 [J]. 复旦学报: 医学版, 2022, 49(5): 690-696.
- [46] 穆秉桃, 于婧文, 刘春云, 等. 黄芪甲苷对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠 T 细胞免疫调节的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(7): 1057-1062.

- [47] 张瑞雪, 崔欣悦, 马勇, 等. 枸杞发酵液抗氧化和免疫调节作用研究 [J]. 食品研究与开发, 2019, 40(10): 55-60.
- [48] 许琴, 彭红艳, 赵咏梅, 等. 红景天苷通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路改善缺氧训练复合应激大鼠肠黏膜免疫状态 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39(9): 801-806.
- [49] 牧亚峰, 向楠, 左新河, 等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(11): 3269-3277.
- [50] 刘晓宇, 磨榕芸, 于师洋, 等. 绞股蓝对环磷酰胺致免疫力低下小鼠的免疫调节及菌群紊乱调节 [J]. 中国微生物学杂志, 2023, 35(4): 420-425.
- [51] 杨钊, 郑毅文, 周有祥, 等. 人参皂甙 RB₂ 抑制 NF- κ B 的激活对 LPS 诱导的新生小鼠急性肺损伤的免疫调节作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(9): 1070-1074.
- [52] 张燕丽, 岳秋娟, 文泽馨, 等. 红景天苷通过细胞外信号调节蛋白激酶 (ERK) 通路诱导树突状细胞抗肿瘤作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(11): 979-985.
- [53] 齐彦爽. 黄芪总黄酮联合顺铂对 Lewis 肺癌小鼠的抗癌作用研究 [D]. 太原: 山西大学, 2019.
- [54] 徐飞, 唐照, 秦静静, 等. 淫羊藿次苷 II 通过下调 MDSC 比例抑制小鼠肺癌生长的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 122-125.
- [55] 赵丹, 杨祺, 窦科, 等. 红景天苷对肾癌细胞 A498 侵袭、免疫炎症因子及 ERK1/2 和 STAT3 活化的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2087-2091.
- [56] 常保超, 潘艳, 郭亚玲, 等. 白芍总苷通过增加糖尿病大鼠肾组织自噬活性减轻肾损伤的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(7): 984-988.
- [57] 田雨, 王小平, 江锋, 等. 红景天苷调控 miRNA-1343-3p/MAP3K6/MMP24 信号分子抑制胃癌细胞的增殖和侵袭 [J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2023, 44(4): 651-662.
- [58] 刘艳菊, 刘景超, 王永飞. 绞股蓝多糖对 MFC 胃癌荷瘤小鼠肿瘤生长抑制及免疫调节作用 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2876-2881.
- [59] 张娜. 刺五加多糖的免疫调节及对免疫性肝损伤的保护作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [60] 朱胜楠, 张靖, 谭亲友, 等. 甘草水提物对雷公藤甲素致大鼠急性肝损伤的改善作用及对其体内 IL-10、TNF- α 水平的影响 [J]. 中国药房, 2019, 30(2): 216-220.
- [61] 阮君, 肖铁刚, 陈珺明, 等. 人参总皂苷调节非酒精性脂肪肝大鼠糖脂代谢紊乱机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 101-106.
- [62] 候丹, 许光远, 张茁, 等. 红景天苷改善糖尿病大鼠肝脏糖脂水平的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 130-134.
- [63] 吕鹏, 武永勇, 白明学, 等. 刺五加总皂苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Treg/Th17 及 Th1/Th2 细胞失衡、相关蛋白因子的影响 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(3): 66-70.
- [64] 葛凡, 王文恺, 朱景天, 等. 黄芪甲苷通过 NLRP3 炎性小体调节糖尿病动脉粥样硬化早期大鼠血脂及炎症因子的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(3): 383-387.
- [65] 王同壮, 王尚, 马朋, 等. 绞股蓝叶水提物对糖尿病大鼠降血糖作用研究 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2828-2834.
- [66] 李德锋, 樊金玲, 杜琳, 等. 光甘草定通过调节 ERK/IRS-1 和 PI3K/Akt 信号通路改善 HepG2 细胞的胰岛素抵抗 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7751-7762.
- [67] 徐健, 卢学春, 段懿涵, 等. 复方北冬虫夏草提取工艺及其对链尿佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠的降血糖作用研究 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(19): 332-338.
- [68] 许世超, 冯艺昕, 黄展辉, 等. 从 PGC1- α /FNDC5/UCP1 信号通路探讨淫羊藿苷对 FNDC5 基因敲除小鼠脂代谢的影响 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 850-853.
- [69] 谢琼, 杜念龙, 易宏锋. 鹿茸多肽调节 Nrf-2/HO-1/NF- κ B 信号通路减轻非酒精性脂肪肝大鼠小肠黏膜屏障损伤 [J]. 中药材, 2023, 46(3): 741-746.
- [70] 张磊, 王世娇, 王和生, 等. 何首乌有效组分对调节胆固醇代谢作用的配伍研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 37-39.
- [71] 曲强, 纪禄凤, 伊琳. 当归挥发油对自发性高血压大鼠脂质代谢相关基因 Tnfaip812、Ahsg 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(11): 2709-2713.
- [72] 翁锡全, 林宝璇, 王朝格, 等. 100%枸杞汁对递增负荷运动期间机体 HPA 轴及血糖调节的影响 [J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(5): 482-485.
- [73] 苑红, 张俊锋, 扈瑞平, 等. 基于肠道菌群分析探讨黄芪多糖调节高脂饮食小鼠血糖的可能机制 [J]. 科学技术与工程, 2023, 23(25): 10730-10736.
- [74] 蔡宇, 周红俐, 段文涛, 等. 绞股蓝总皂苷对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激及肝细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(10): 1256-1259.
- [75] 彭金娥, 韩雅馨, 卢旭然, 等. 白芍总苷长期给药对胶原诱导型关节炎大鼠和正常大鼠肠道菌群影响的纵向研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 1-16.
- [76] 邓宇, 陈廖斌. 淫羊藿苷通过激活 Notch 信号通路促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的实验研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(12): 2393-2398.
- [77] 龚伟, 郑洪新, 杨鹤祥, 等. 鹿茸不同组分对去卵巢骨质疏松症大鼠骨组织的作用及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 36-42.
- [78] 孙晓宁, 宋因, 杨潇, 等. 绞股蓝皂苷 A 通过调节线粒体功能改善 ox-LDL 诱导的 EA.hy926 细胞损伤的机制

- 研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 77-80.
- [79] 丁文文, 杨晓雪, 陈姿伊, 等. 异甘草素缓解 2 型糖尿病小鼠能量代谢紊乱分子机制研究 [J]. 药学学报, 2023, 58(11): 3339-3348.
- [80] 林益群, 罗明艳, 张望. 人参总皂苷对功能性消化不良大鼠胃窦平滑肌组织的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3313-3316.
- [81] 蔡小玲, 白燕青, 徐倩. 黄芪防治应激性溃疡的研究现状及理论探讨 [J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(11): 106-108.
- [82] 赵世清, 李茹柳, 年立全, 等. 甘草对大鼠应激性溃疡及多胺影响的研究 [J]. 中成药, 2015, 37(3): 626-629.
- [83] 王本祥, 刘爱晶, 程秀娟, 等. 鹿茸多糖抗溃疡作用 [J]. 药学学报, 1985, 20(5): 321-325.
- [84] 胡任重, 陈金春, 陈海斌, 等. 枸杞多糖对应激性溃疡大鼠胃组织 TNF- α 和 CGRP 表达的影响 [J]. 中国现代医生, 2012, 50(13): 6-7.
- [85] 刘新民, 肖培根, 王圣平, 等. 中草药在航天飞行中的应用前景 [J]. 中草药, 1995, 26(11): 605-606.
- [86] 陈延勋, 李松森, 张辉锋. 人参皂苷 R_{g1} 对冠状动脉粥样硬化性心脏病模型大鼠心功能及血管舒缩功能的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1491-1496.
- [87] 胡坚, 魏群, 罗政. 黄芪注射液治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病 80 例 [J]. 河北中医, 2001, 23(10): 785-786.
- [88] 蒺文静, 贾维敏, 张志, 等. 大株红景天注射液联合氯吡格雷对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心功能的影响 [J]. 世界中医药, 2022, 17(15): 2187-2190.
- [89] 李启燕, 林珠英, 张海洋. 刺五加注射液治疗冠心病临床体会 [J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(7): 737-738.
- [90] 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内皮细胞功能 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 101-103.
- [91] 马泽刚, 辛超, 吴秀丽, 等. 绞股蓝总皂苷及其不同提取物对实验性高血压大鼠的降压作用 [J]. 广东医学, 2023, 44(2): 168-172.
- [92] 唐荣, 周巧玲, Veeraragoo P, 等. 冬虫夏草对自发性高血压大鼠 klotho 表达及氧化应激的影响 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(4): 338-343.
- [93] 陶瑶, 吴琼, 张瑞, 等. 枸杞血管紧张素转换酶 (ACE) 化学合成多肽对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究 [J]. 营养学报, 2019, 41(1): 74-80.
- [94] 于淼, 郭蓉娟, 刘欣, 等. 淫羊藿苷对去势自发性高血压大鼠平均动脉压、心率、血清 NO 及 ET-1 的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4050-4053.
- [95] 张姝, 徐兰, 董泽洋, 等. 西洋参茎叶总皂苷对高血压心肌纤维化的影响及机制 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(9): 5-9.
- [96] 谭晓梅, 刘昌顺, 汤庆发, 等. 基于功效成分体内过程的中药复方配伍及方证相应研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(3): 655-661.
- [97] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 386-395.
- [98] 李宗霖, 谭晓华, 王格瑩, 等. 基于“药物-成分-靶点”探讨中药复方辨证论治阴道炎的科学内涵 [J]. 中草药, 2023, 54(21): 7232-7247.
- [99] 韩红亮, 周修腾, Thomas A G, 等. 黑人参的炮制方法、化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 912-920.
- [100] 刘俊秋. 补气药黄芪、人参及其配伍免疫调节和代谢组学研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [101] 史雪敬, 陈彦羽, 蔡思怡, 等. 基于线粒体形态特征与 UPLC-Triple-TOF/MS 整合分析的人参/三七心肌保护物质辨析研究 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(10): 2766-2775.
- [102] 张榕文, 陈冰, 汪亮, 等. 中药人参、何首乌、生姜对环磷酰胺所致小鼠斑秃模型的作用研究 [J]. 今日药学, 2022, 32(6): 444-447.
- [103] 赵彧, 万志强, 张荣榕, 等. 复方人参免疫增强方配比优选及其对小鼠的免疫活性和急性毒性研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(2): 196-201.
- [104] 刘婉婷, 苏艺萍, 严国鸿, 等. 基于氨基酸代谢研究白芍-甘草药对抗缺血性脑卒中的作用机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(16): 1801-1807.
- [105] 杨公博, 朱立国, 何佩珊, 等. 药对淫羊藿-白芍治疗老年腰椎间盘突出症的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2710-2712.
- [106] 宋晶晶, 赵昊, 王伟雄, 等. 枸杞甘草配制酒对小鼠的免疫调节和体内抗氧化作用 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(7): 97-104.
- [107] 高洪平, 张春玲. 枸杞甘草保健酒的研制 [J]. 食品科学, 2009, 30(22): 399-401.
- [108] 李霞. 黄芪-当归配伍对兔血管内膜增生模型 VSMC 表型转化和 VAF 活化作用的影响及机制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2021.
- [109] 李艳玲, 丁煌, 傅馨莹, 等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠 BMSCs 移植后神经修复的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6537-6544.
- [110] 张智国, 王程, 李丽, 等. 红景天及灵芝孢子粉对自发性高血压大鼠肥厚心肌脂联素信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(3): 233-237.
- [111] Panossian A, Wikman G, Wagner H. Plant adaptogens. III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action [J]. *Phytomedicine*, 1999, 6(4): 287-300.

[责任编辑 赵慧亮]