

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220003

• 综述 •

## 当归补血汤化学成分及其促进造血功能研究进展

陈威<sup>1</sup>, 徐希科<sup>1</sup>, 吕燕慧<sup>2</sup>, 魏艳平<sup>2</sup>, 丁倩倩<sup>3</sup>, 王杰<sup>2</sup>, 隗鑫瞳<sup>2</sup>, 李展鸿<sup>4</sup>, 祖先鹏<sup>1\*</sup>

1. 海军军医大学(第二军医大学)药理学系天然药物化学教研室, 上海 200433

2. 山东中医药大学药学院药物分析教研室, 济南 250355

3. 安徽中医药大学药学院天然药物化学教研室, 合肥 230012

4. 广东药科大学药学院药物分析教研室, 广州 510640

**[摘要]** 当归补血汤是补气生血的经典中药名方, 具有促进造血、保护肾组织、调节免疫、抗纤维化、抗肿瘤及抗抑郁等作用。本文通过分析近 15 年关于当归补血汤促进造血功能的研究文献, 总结了当归补血汤的化学成分, 并从促进造血干细胞和外周血细胞的形成、抑制造血干细胞衰老、改善骨髓造血微环境、调节肠道菌群、调节免疫系统及调节髓外器官造血等方面综述当归补血汤对造血系统的影响。

**[关键词]** 当归补血汤; 化学成分; 造血功能; 造血干细胞; 骨髓造血微环境

**[中图分类号]** R 287.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2023)05-0609-07

### Chemical components of *Danggui Buxue* decoction and its hematopoietic function: research progress

CHEN Wei<sup>1</sup>, XU Xi-ke<sup>1</sup>, LÜ Yan-hui<sup>2</sup>, WEI Yan-ping<sup>2</sup>, DING Qian-qian<sup>3</sup>, WANG Jie<sup>2</sup>, WEI Xin-tong<sup>2</sup>, LI Zhan-hong<sup>4</sup>, ZU Xian-peng<sup>1\*</sup>

1. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China

3. Department of Natural Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China

4. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510640, Guangdong, China

**[Abstract]** As a classic prescription of traditional Chinese medicine, *Danggui Buxue* decoction (DBD) is mainly used for invigorating *qi* and promoting blood, with the following specific functions: promoting hematopoiesis, protecting kidney tissue, regulating immunity, anti-fibrosis, anti-tumor, anti-depression and so on. Relevant studies in recent 15 years on promoting hematopoietic functions by DBD have been collected in this review. The chemical components of DBD were summarized and the influences of DBD on hematopoietic system were reviewed, with focus on promoting the formation of hematopoietic stem cells and peripheral blood cells, inhibiting the senescence of hematopoietic stem cells, improving the bone marrow hematopoietic microenvironment, and regulating intestinal flora, immune system and extramedullary organ hematopoiesis.

**[Key words]** *Danggui Buxue* decoction; chemical components; hematopoietic function; hematopoietic stem cells; bone marrow hematopoietic microenvironment

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(5): 609-615]

造血功能障碍是包括再生障碍性贫血、白血病、血小板减少症、骨髓增生异常综合征等多种血液系统相关疾病的统称, 其发病机制复杂, 可能与骨髓造血功能抑制、免疫失衡、药物刺激等多方面

**[收稿日期]** 2022-01-03 **[接受日期]** 2022-04-29

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2019YFC1711000), 国家自然科学基金(82004215), 上海市卫生健康委员会课题(20204Y0326), 海军军医大学(第二军医大学)启航计划。Supported by National Key Research and Development Program (2019YFC1711000), National Natural Science Foundation of China (82004215), Project of Shanghai Municipal Health Commission (20204Y0326), and Sailing Plan of Naval Medical University (Second Military Medical University).

**[作者简介]** 陈威, 硕士生。E-mail: chenv1991@163.com

\*通信作者( Corresponding author). Tel: 021-81871248, E-mail: zuxianpeng@163.com

因素有关。造血功能障碍会引起机体造血功能不足和免疫力下降,影响肿瘤等疾病的治疗进程<sup>[1]</sup>。

虽然化学药物在治疗造血功能障碍相关的疾病中已经取得了确切的疗效,但不良反应使其在临床应用中受限。例如,粒细胞集落刺激因子和粒-巨噬细胞集落刺激因子易引起骨痛、发热,且长期使用可能导致骨髓增生异常综合征<sup>[2]</sup>;治疗红细胞减少的输血疗法有细菌和病毒感染的风险<sup>[3]</sup>;缺铁性贫血的补铁药物易引起过敏和胃肠道不适等症<sup>[4]</sup>。中医药以病因为基础,具有多成分、多靶点的特点,能够整体调节机体的精、气、血,不良反应较少。当归补血汤(*Danggui Buxue decoction*, DBD)作为补气生血的经典中药名方,已经在血液系统相关疾病中广泛应用并发挥出了很好的治疗效果<sup>[5]</sup>。DBD最早记载于《内外伤辨惑论》,由中医医学史上“金元四大家”之一的李杲所创,至今已有近800年的应用史。全方由黄芪和当归按照5:1(质量比,下同)的比例组成,方中君药黄芪补气健脾,臣药当归补血活血,两药配伍,益气补血,气血双补。现代药理学研究表明,DBD不仅具有促进造血的功能<sup>[6]</sup>,还具有保护肾组织、调节免疫、抗纤维化、抗肿瘤、抗抑郁<sup>[7]</sup>等多种药理学作用。

## 1 DBD的化学成分研究

1.1 定性分析 DBD的化学成分复杂多样,目前已知的有效成分有皂苷类、黄酮类、挥发油类、有机酸类、多糖类等<sup>[8]</sup>,其中皂苷类包括黄芪甲苷(黄芪皂苷IV)、黄芪皂苷I、黄芪皂苷II、乙酰黄芪皂苷I、异黄芪皂苷II等,黄酮类包括毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、芒柄花苷等,挥发油类包括蒿本内酯、正丁基苯酚、洋川芎内酯I、 $\alpha$ -蒎烯等,有机酸类包括阿魏酸、绿原酸、壬二酸、香草酸等,多糖类包括当归多糖和黄芪多糖。杨飞霞等<sup>[9]</sup>研究认为,DBD有效成分中的毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、芒柄花苷、黄芪甲苷、阿魏酸、蒿本内酯可以作为其质量标志物。

单味药黄芪主要含有皂苷类、黄酮类及多糖类等有效成分,其中皂苷类中的黄芪甲苷及黄酮类中的毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素是其有效成分<sup>[10]</sup>。当归主要含有挥发油类、有机酸类、多糖类和微量元素等有效成分,其中挥发油类

中的蒿本内酯、有机酸类中的阿魏酸及多糖类中的当归多糖为其主要有效成分<sup>[11]</sup>。

近年来,以单味中药的浓缩颗粒取代传统中药共煎汤剂成为中药汤剂改革的新方式<sup>[12]</sup>,但DBD的化学成分和药理作用并不是方中两种单味药的简单加和。中医理论认为“炮制-共煎”的过程体现了中药的君臣佐使、七情四性,能更好地发挥中药方剂中各药的配伍作用。赵奎君等<sup>[13]</sup>研究了分煎、共煎DBD的化学成分和生物学活性,与分煎液相比共煎液中的黄芪甲苷、毛蕊异黄酮、蒿本内酯等有效成分溶出增多,补血、免疫调节、成骨和类雌激素作用均增强。梁光义等<sup>[14]</sup>的研究也表明DBD共煎液中阿魏酸的含量高于分煎液,表明共煎能够促进复方成分间的相互反应、相互作用,体现了复方的独特疗效,而黄芪和当归单煎浓缩颗粒再重组的复方不能与共煎达到同等药效。Chan等<sup>[15]</sup>在研究当归和黄芪水提物及DBD的氢-1核磁共振波谱法代谢图谱时发现,DBD中天冬氨酸、4-氨基丁酸、丙氨酸、葡萄糖和蔗糖等成分的浓度高于黄芪和当归提取物。宁炼等<sup>[16]</sup>研究表明,DBD复方中多种化学成分均有补血作用,且多糖组分的补血效果强于非多糖组分;多糖组分中当归多糖的补血作用最为显著,非多糖组分中阿魏酸的补血作用最强。

1.2 含量测定 DBD化学成分的测定方法主要有液相色谱法、原子吸收光谱法和色谱-质谱联用法。其中阿魏酸、毛蕊异黄酮、黄芪甲苷等单一成分的测定常使用液相色谱法<sup>[17]</sup>,挥发油成分的测定主要使用气相色谱法<sup>[18]</sup>,Zn、Fe、Mn等微量元素的测定则常使用光谱法<sup>[19]</sup>。与液相色谱法相比,色谱-质谱联用法具有更好的分离度与灵敏度,普遍用于DBD中多种成分的同时测定<sup>[20]</sup>。

DBD有效成分的含量受药材配伍比例和煎煮工艺的影响,如《内外伤辨惑论》《脾胃论》《兰室密藏》等古籍记载黄芪与当归配伍比例是5:1,但《东医宝鉴》中记载为5:2,《血证论》中选择2:1,《医部全录》则为10:3<sup>[21]</sup>。研究发现黄芪与当归配比为5:1时,当归中的阿魏酸、蒿本内酯和黄芪中的黄芪甲苷、芒柄花素、毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷等活性成分含量最高,且补气生血效果最强<sup>[22]</sup>。除了配伍比例,煎煮方式对DBD活性成分含量也有很大影响。Song等<sup>[23]</sup>

研究发现, 当提取条件为8倍量溶剂(水)提取2次、每次2h时, 阿魏酸、毛蕊异黄酮、黄芪甲苷、蒿本内酯、芒柄花素等有效成分的含量最高。

## 2 DBD促进造血功能的机制

体内造血是造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)在骨髓造血微环境中不断增殖、分化, 并最终形成成熟血细胞的过程<sup>[24]</sup>。HSC是生成血细胞的最原始细胞, 具有长期自我更新和多向分化的能力, 其功能受到多种内外因素的共同调控, HSC分级造血全过程的任何一个环节出现问题都可能导致机体造血功能的异常。本文主要从DBD促进HSC和外周血细胞的形成、抑制HSC的衰老、改善骨髓造血微环境、调节肠道菌群、调节免疫系统及调节髓外器官造血等方面阐述DBD对造血系统的影响。

**2.1 促进HSC和外周血细胞的形成** 体内造血的起点是HSC, 红细胞、白细胞、血小板等血细胞和免疫细胞均起源于HSC的增殖和分化。黄丽萍等<sup>[25]</sup>通过血清药理学实验发现, DBD能促进小鼠骨髓粒系、红系造血祖细胞的增殖和向成熟血细胞的分化, 促进骨髓有核细胞DNA的合成, 增加HSC集落形成能力。薄华本<sup>[26]</sup>的研究表明, DBD能增加化学治疗所致骨髓损伤小鼠的红系祖细胞数量, 促进网织红细胞的生成, 而网织红细胞是尚未完全成熟的红细胞, 其在外周血中的数量反映了骨髓红细胞的生成能力。血小板来源于骨髓成熟的巨核细胞, 虽然在全血中占比较小, 但在止血、炎症反应、免疫等方面发挥着重要作用。Yang等<sup>[27]</sup>研究放射治疗所致骨髓抑制小鼠模型, 发现DBD能够促进巨核细胞的生长并抑制其凋亡, 也能促使血小板的生成增加。Huang等<sup>[28]</sup>研究发现, DBD能够通过促进Caco-2细胞生物合成铁蛋白来增加铁的吸收, 与铁补充剂联用时对缺铁性贫血有很强的改善作用。

HSC逐级分化为成熟血细胞的过程受造血调控因子的调节, 如促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、集落刺激因子、血小板生成素等正向调节细胞因子和IL-6、TNF- $\alpha$ 等负向调节细胞因子<sup>[29]</sup>。大部分HSC在骨髓微环境中处于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期, 属于暂不增殖状态, 对体内造血没有贡献, DBD能平衡骨髓微环境中的正向造血调节因子EPO、集落刺激因

子、血小板生成素等的表达, 促进HSC进入G<sub>2</sub>/M期和S期, 提高骨髓有核细胞和外周血细胞的数量, 增加HSC体外集落形成能力, 改善骨髓抑制小鼠的造血功能<sup>[30]</sup>。

**2.2 抑制HSC的衰老** 虽然HSC具有长期自我更新的能力, 但当HSC不可逆地停留在G<sub>1</sub>期时, 就会引起HSC的衰老并导致骨髓造血迟缓, 因此平衡HSC的多向分化和自我更新能力对于维持机体血细胞的持续供应至关重要。骨髓中激活的T细胞可产生干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 进而抑制B细胞、红细胞、嗜酸粒细胞和中性粒细胞等造血谱系的形成, 导致HSC的造血停滞<sup>[31]</sup>。同时IFN- $\gamma$ 能直接降低HSC的增殖能力, 使HSC在骨髓中的代偿失衡, 最终引起骨髓中HSC的多向分化和自我更新潜能受损<sup>[32]</sup>。DBD可对抗IFN- $\gamma$ 诱导的骨髓细胞造血功能的免疫破坏, 恢复T细胞免疫反应网络的平衡, 减缓造血功能衰竭, 恢复HSC的造血功能<sup>[33]</sup>。

HSC线粒体有氧代谢会产生一定量的活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS对骨髓中HSC的分化、增殖或凋亡能力具有重要影响<sup>[34]</sup>。静止期的HSC具有较低水平的ROS, 这使HSC有更高的自我更新潜力和长期干性, 而HSC内或骨髓微环境中较高水平的ROS可使HSC失去分化、增殖或凋亡的能力<sup>[35]</sup>。作为DBD的主要活性成分之一, 阿魏酸能降低ROS水平, 具有较好的抗氧化和减缓HSC衰老的能力<sup>[36]</sup>。

机体的氧化还原环境是由快速反应的抗氧化系统调节的, 谷胱甘肽是维持体内氧化还原稳态的主要物质之一, DBD能通过增强还原型谷胱甘肽的合成来防止氧化损伤, 抑制HSC的衰老, 增加HSC的持续造血能力<sup>[37]</sup>。

**2.3 改善骨髓造血微环境** HSC定居于骨髓低氧的造血微环境中, 造血微环境中的基质细胞(成骨细胞、脂肪细胞、内皮细胞等)及其分泌的细胞因子都会影响HSC向各谱系造血前体细胞的分化, 进而影响成熟血细胞的形成<sup>[38]</sup>。另一方面, 骨髓造血微环境中的趋化因子、黏附分子、蛋白水解酶、神经递质和转录因子也影响着HSC的静止和激活(增殖和迁移)之间的平衡<sup>[39]</sup>。Bo等<sup>[40]</sup>研究发现DBD可以激活黏着斑和PI3K-Akt信号通路, 促进骨髓基质细胞的黏附和迁移, 在不影响骨

髓基质细胞增殖能力和细胞周期的情况下增加骨髓基质细胞数量。也有研究表明, DBD可以促进骨髓微环境中基质细胞的生长, 增强巨核细胞的增殖能力, 促进造血<sup>[27]</sup>。

成骨细胞是造血微环境的关键组成细胞, 可产生多种重要造血因子, 对维持HSC的活性十分重要<sup>[41]</sup>。DBD处理后成骨细胞线粒体的糖酵解能力和糖酵解储备增加, 成骨细胞的能量代谢和活性得到了很大的改善, 造血微环境稳态和血细胞生成能力也得到了提高<sup>[42]</sup>。

**2.4 调节肠道微生物** 肠道微生物群为宿主的健康和机体的代谢平衡提供了至关重要的微生态系统, 改变或破坏共生肠道微生物群落会影响宿主对疾病的易感性, 甚至影响机体的正常造血<sup>[43]</sup>。广谱抗生素严重破坏共生肠道微生物群的平衡和多样性, 导致骨髓造血功能受损<sup>[44]</sup>。DBD能恢复小鼠肠道微生物群的多样性, 特别是恢复拟杆菌的丰度, 逆转抗生素引起的代谢紊乱所导致的骨髓抑制<sup>[45]</sup>。拟杆菌等肠道微生物也通过影响DBD活性成分咖啡酸和芒柄花素的吸收及代谢来调控DBD促进造血的效果<sup>[46]</sup>。此外, DBD还能重建肠道黏膜屏障、改善炎症性肠病、恢复肠道微生态平衡, 而肠道菌群作为影响骨髓造血的重要外界调节因素, 很可能是DBD促进造血作用的重要靶点<sup>[47]</sup>。

**2.5 调节免疫系统** 再生障碍性贫血、原发性血小板减少症、伊文思综合征等血液系统疾病都伴随一定的免疫功能紊乱, 进而引起自身正常血细胞破坏增加、生成减少, 最终导致外周全血细胞的减少<sup>[48]</sup>。Deng等<sup>[49]</sup>在免疫诱导的再生障碍性贫血模型小鼠中发现, DBD可以抑制辅助性T细胞1和辅助性T细胞17的扩增, 增加辅助性T细胞2和调节性T细胞的分化, 调节T细胞表达的T盒(T-box expressed in T cells, T-bet)、GATA结合蛋白3(GATA binding protein 3, GATA-3)、视黄酸受体相关孤儿受体 $\gamma$ (retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\gamma$ , ROR $\gamma$ )和促炎细胞因子的表达水平, 增加外周全血细胞的产生, 减轻骨髓衰竭。彭丹等<sup>[50]</sup>发现DBD能够降低炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达水平, 减轻骨髓干细胞移植后的炎症反应, 提高骨髓干细胞移植后的存活率。但也有研究者持不同观点, 如Gong等<sup>[51]</sup>认为DBD提取物能够激活NF- $\kappa$ B信号通路, 诱导促炎细胞因

子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF的表达。DBD还能够激活T细胞中的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK), 增加IL-2、IL-6、IL-10的释放, 刺激T细胞的增殖<sup>[52]</sup>。因此, DBD对免疫系统可能具有双向调节的作用, 能够纠正机体免疫紊乱, 提高免疫耐受, 促进造血。

**2.6 调节髓外器官造血** 在正常生理状态下, HSC主要存在于骨髓中, 并通过血液循环和淋巴循环途径在骨髓和外周循环, 当受到骨髓纤维化、慢性严重贫血、淋巴瘤等条件刺激时, 大量的HSC从骨髓释放到外周血和组织器官中, 并最终引起髓外造血的发生<sup>[53]</sup>。髓外造血是骨髓造血不足时的一种代偿机制, 髓外任何组织和器官都可以发生造血, 胸腺、脾脏、肝脏、肾脏等是最常见的髓外造血部位。DBD不仅可以调节髓内造血, 对髓外器官造血能力也有一定的影响。

Shi等<sup>[54]</sup>研究表明, DBD通过降低过度的脂质代谢和细胞内Ca<sup>2+</sup>水平来增强胸腺免疫功能, 同时促进脾脏ATP的产生, 提高胸腺细胞的抗氧化应激能力, 促进出血性贫血大鼠的血液生成。脾脏代谢组学和脂质组学研究也表明, DBD可改善乙酰苯胺和环磷酸胺诱导的贫血小鼠的症状, 而且脾脏可能是DBD促进造血作用的重要靶器官<sup>[55]</sup>。胸腺是哺乳动物主要的中枢免疫器官, 脾脏是主要的外周免疫器官, 而免疫功能又与机体的造血能力息息相关, 出血性贫血大鼠和再生障碍性贫血小鼠的胸腺和脾脏均会发生病变, DBD可减轻脾脏和胸腺病变, 缓和免疫损伤造成的造血功能受损<sup>[54]</sup>。

血红蛋白主要在肝脏中合成, 铁是合成血红蛋白所必需的物质, DBD能够直接或辅助铁补充剂调节肝脏中铁代谢相关基因和蛋白的表达, 提高血红蛋白水平, 缓解大鼠缺铁性贫血症状<sup>[56]</sup>。EPO是一种由肾脏产生的红细胞刺激因子, 能调节红细胞祖细胞的增殖和分化, 增加红细胞的生成<sup>[57]</sup>。现代药理学研究表明, DBD可以激活Raf/MAPK-ERK激酶/ERK信号通路, 增强缺氧诱导因子1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )的表达, 刺激肾细胞中EPO的生成, 进而促进红系祖细胞的增殖和分化, 最终使血液中红细胞数量增加<sup>[58]</sup>。

### 3 小结与展望

DBD用于治疗血虚阳浮之症, 疗效确切且无

明显不良反应,其科学性和合理性经受了几百年的实践与检验,具有广阔的应用前景和重要的研究价值。诸多学者针对DBD的化学成分、药理作用、临床应用等方面开展了大量的研究探索,由于中药复方具有多组分、多靶点和整体调节的特点,DBD的药效物质基础和作用机制仍不明确。DBD虽然仅由黄芪、当归两味药材配伍而成,但其入血成分和体内代谢物数量仍然很庞大<sup>[59]</sup>,而不同入血成分和体内代谢物又具有不同的药理作用和疗效,这就导致DBD具有多种促进造血的作用机制。

传统中医药秉持阴阳五行、病因病机、藏象经络等基础理论,采用“望”“闻”“问”“切”四诊方法对人体的整体信息进行收集,并结合临床经验对疾病进行分析诊断和辨证论治。系统生物学是研究整个生物系统中所有组分的构成及在特定条件下组分间相互关系的学科,其整体性特征与中医药辩证观、整体观思想不谋而合。中医药理论数千年的深厚底蕴为系统生物学的发展提供了坚实的理论基础,而系统生物学的广泛应用为中医药的现代化研究提供了技术支撑。随着基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、表型组学等多组学平台的技术支持,系统生物学在复方中药的作用机制探究中愈发重要。总之,在探究DBD对体内造血过程影响时应坚持中医药的整体观,结合运用系统生物学、网络药理学及生物信息学等现代科学新方法,整体地探究其作用机制,以期DBD更加安全、有效的临床应用提供理论支撑。

#### [参 考 文 献]

- [1] 齐晓甜,张家祥,张晓亮,黄娜娜,李晓宇,孙蓉. 中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展[J]. 中草药, 2019,50:5088-5095.
- [2] 林万龙,陈瑶,杨剑辉. 重组人粒细胞刺激因子用于乳腺癌化疗后辅助治疗专项点评[J]. 中国现代应用药学, 2018,35:900-904.
- [3] KURIHARA T, YOSHIKAZUMI T, ITOH S, HARIMOTO N, HARADA N, IKEGAMI T, et al. Chronic hepatitis E virus infection after living donor liver transplantation via blood transfusion: a case report[J/OL]. Surg Case Rep, 2016, 2: 32. DOI: 10.1186/s40792-016-0159-0.
- [4] MACDOUGALL I C, BIRCHER A J, ECKARDT K U, OBRADOR G T, POLLOCK C A, STENVINKEL P, et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference[J]. Kidney Int, 2016, 89: 28-39.
- [5] 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: 1415-1417.
- [6] SHI X Q, YUE S J, TANG Y P, CHEN Y Y, ZHOU G S, ZHANG J, et al. A network pharmacology approach to investigate the blood enriching mechanism of *Danggui Buxue* decoction[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 235: 227-242.
- [7] 胡静,李科,李爱平,刘月涛,秦雪梅. 当归补血汤物质基础研究进展[J]. 中草药, 2020, 51: 5658-5663.
- [8] ZHANG Y Z, XU F, YI T, ZHANG J Y, XU J, TANG Y N, et al. Chemical profile analysis and comparison of two versions of the classic TCM formula *Danggui Buxue Tang* by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS[J]. Molecules, 2014, 19: 5650-5673.
- [9] 杨飞霞,王玉,夏鹏飞,杨蕊菁,王玉霞,张建,等. 当归补血汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46: 2677-2685.
- [10] LEE S M, JEONG J S, KWON H J, HONG S P. Quantification of isoflavonoids and triterpene saponins in *Astragali Radix*, the root of *Astragalus membranaceus*, via reverse-phase high-performance liquid chromatography coupled with integrated pulsed amperometric detection[J]. J Chromatogr B (Analyt Technol Biomed Life Sci), 2017, 1070: 76-81.
- [11] 冯慧敏,李玥,罗旭东,梁婷婷,贾妙婷,强正泽,等. 当归化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 40: 159-166.
- [12] 叶飞. 单味中药浓缩颗粒配方与传统中草药配方治疗湿疹疗效比较[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32: 10.
- [13] 赵奎君,李卓明,陈小莺,董婷霞,詹华强. 从当归补血汤的研究探讨和分析中药复方共煎的合理性[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11: 294-298.
- [14] 梁光义,徐必学,李霞,曹佩雪. 高效液相色谱法测定当归补血汤分煎液与合煎液中阿魏酸含量[J]. 中成药, 2003, 25: 60-62.
- [15] CHAN P H, ZHANG W L, CHEUNG C Y, TSIM K W, LAM H. Quality control of *Danggui Buxue Tang*, a traditional Chinese medicine decoction, by <sup>1</sup>H-NMR metabolic profiling[J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 567893. DOI: 10.1155/2014/567893.
- [16] 宁炼,陈长勋,金若敏,吴耀平,张海贵,孙成立,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: 54-57.
- [17] 潘自皓,崔梦迪,潘立群,张越,陈军,潘扬. 当归补血汤中三种指标性成分的HPLC-DAD/ELSD法同时测定[J]. 时珍国医国药, 2016, 27: 547-550.
- [18] 黄水清,魏刚,黄月纯,刘东辉. 当归补血汤挥发油的气相色谱-质谱指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13: 1-3.

- [19] 刘为贱,李洪亮. 原子吸收法测定3种补血汤中常见微量元素[J]. 广东微量元素科学,2013,20:1-4.
- [20] 雷冬梅,姚长良,陈雪冰,张建青,李佳媛,果德安. 基于RP-Q-TOF-MS和HILIC-Q-TOF-MS的经典名方当归补血汤成分分析[J]. 中国中药杂志,2022,47:2109-2120.
- [21] 范颖,陈信义. 当归补血汤源流及配伍效用关系研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12:61-65.
- [22] 姜骁洋,袁义. 当归补血汤中当归、黄芪两味中药不同比例搭配对其化学成分的影响[J]. 内蒙古中医药,2016,35:147-148.
- [23] SONG Z H, JI Z N, LO C K, DONG T T, ZHAO K J, LI O T, et al. Chemical and biological assessment of a traditional Chinese herbal decoction prepared from *Radix Astragali* and *Radix Angelicae sinensis*: orthogonal array design to optimize the extraction of chemical constituents[J]. *Planta Med*, 2004, 70: 1222-1227.
- [24] ZHANG Y, GAO S, XIA J, LIU F. Hematopoietic hierarchy—an updated roadmap[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28: 976-986.
- [25] 黄丽萍,陈耀辉,吴素芬,傅应军,余日跃,周俊. 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,2014,30:18-20.
- [26] 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.
- [27] YANG M, CHAN G C, DENG R, NG M H, CHENG S W, LAU C P, et al. An herbal decoction of *Radix Astragali* and *Radix Angelicae sinensis* promotes hematopoiesis and thrombopoiesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124: 87-97.
- [28] HUANG G C, CHEN S Y, TSAI P W, GANZON J G, LEE C J, SHIAH H S, et al. Effects of *Dang-Gui-Bu-Xue-Tang*, an herbal decoction, on iron uptake in iron-deficient anemia[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 949-957.
- [29] 谢东杰,王爱迪,刘宝山. 当归补血汤在血液疾病中作用机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志,2018,33:2488-2490.
- [30] YAN S, XIE Y, ZHU B, HAN Y, GUO W. Effect comparison of different formulation of *Dang-Gui-Bu-Xue-Tang* on myelosuppression mouse[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2011, 4: 556-559.
- [31] DE BRUIN A M, LIBREGTS S F, VALKHOF M, BOON L, TOUW I P, NOLTE M A. IFN $\gamma$  induces monopoiesis and inhibits neutrophil development during inflammation[J]. *Blood*, 2012, 119: 1543-1554.
- [32] DE BRUIN A M, DEMIREL Ö, HOOIBRINK B, BRANDTS C H, NOLTE M A. Interferon-gamma impairs proliferation of hematopoietic stem cells in mice[J]. *Blood*, 2013, 121: 3578-3585.
- [33] LIU J, WEI J, WANG C, MENG X, CHEN H, DENG P, et al. The combination of *Radix Astragali* and *Radix Angelicae sinensis* attenuates the IFN- $\gamma$ -induced immune destruction of hematopoiesis in bone marrow cells[J/OL]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19: 356. DOI: 10.1186/s12906-019-2781-4.
- [34] FINKEL T. Signal transduction by mitochondrial oxidants[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 4434-4440.
- [35] JANG Y Y, SHARKIS S J. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygenic niche[J]. *Blood*, 2007, 110: 3056-3063.
- [36] GONG A G, HUANG V Y, WANG H Y, LIN H Q, DONG T T, TSIM K W. Ferulic acid orchestrates anti-oxidative properties of *Danggui Buxue Tang*, an ancient herbal decoction: elucidation by chemical knock-out approach[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11: e0165486. DOI: 10.1371/journal.pone.0165486.
- [37] CHIU P Y, LEUNG H Y, SIU A H, POON M K, DONG T T, TSIM K W, et al. *Dang-Gui Buxue Tang* protects against oxidant injury by enhancing cellular glutathione in H9c2 cells: role of glutathione synthesis and regeneration[J]. *Planta Med*, 2007, 73: 134-141.
- [38] WEI Q, FRENETTE P S. Niches for hematopoietic stem cells and their progeny[J]. *Immunity*, 2018, 48: 632-648.
- [39] MORRISON S J, SPRADLING A C. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life[J]. *Cell*, 2008, 132: 598-611.
- [40] BO H, HE J, WANG X, DU R, BEI H, CHEN J, et al. *Danggui Buxue Tang* promotes the adhesion and migration of bone marrow stromal cells via the focal adhesion pathway *in vitro*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 90-97.
- [41] NAKAMURA Y, ARAI F, IWASAKI H, HOSOKAWA K, KOBAYASHI I, GOMEI Y, et al. Isolation and characterization of endosteal niche cell populations that regulate hematopoietic stem cells[J]. *Blood*, 2010, 116: 1422-1432.
- [42] KWAN K K L, DONG T T X, TSIM K W K. *Danggui Buxue Tang*, a Chinese herbal decoction containing *Astragali Radix* and *Angelicae sinensis Radix*, improves mitochondrial bioenergetics in osteoblast[J/OL]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153605. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153605.
- [43] KHOSRAVI A, YÁÑEZ A, PRICE J G, CHOW A, MERAD M, GOODRIDGE H S, et al. Gut microbiota promote hematopoiesis to control bacterial infection[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 374-381.
- [44] LANZKRON S, NAIK R P. Negative studies shape the state of sickle trait[J]. *Blood*, 2017, 129: 661-662.
- [45] DU R, BEI H, JIA L, HUANG C, CHEN Q, TAO C, et al. *Danggui Buxue Tang* restores antibiotic-induced metabolic

- disorders by remodeling the gut microbiota[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259: 112953. DOI: 10.1016/j.jep.2020.112953.
- [46] CHEN J, DU R, HUANG C, JIA L, TIE D, FAN Z, et al. Gut microbiota affects the efficacy of *Danggui Buxue Tang* by affecting plasma concentration of active ingredients[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270: 113835. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113835.
- [47] LI C, ZHU F, WANG S, WANG J, WU B. *Danggui Buxue* decoction ameliorates inflammatory bowel disease by improving inflammation and rebuilding intestinal mucosal barrier[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8853141. DOI: 10.1155/2021/8853141.
- [48] CHATURVEDI S, ARNOLD D M, MCCRAE K R. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out[J]. *Blood*, 2018, 131: 1172-1182.
- [49] DENG P, LI X, WEI Y, LIU J, CHEN M, XU Y, et al. The herbal decoction modified *Danggui Buxue Tang* attenuates immune-mediated bone marrow failure by regulating the differentiation of T lymphocytes in an immune-induced aplastic anemia mouse model[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12: e0180417. DOI: 10.1371/journal.pone.0180417.
- [50] 彭丹, 江倩, 张丹, 覃松柏. 当归补血汤对骨髓干细胞移植急性心肌梗死模型大鼠NF- $\kappa$ B介导的炎症反应影响[J]. *云南中医学院学报*, 2018, 41: 21-24.
- [51] GONG A G, ZHANG L M, LAM C T, XU M L, WANG H Y, LIN H Q, et al. Polysaccharide of *Danggui Buxue Tang*, an ancient Chinese herbal decoction, induces expression of pro-inflammatory cytokines possibly via activation of NF $\kappa$ B signaling in cultured RAW 264.7 cells[J]. *Phytother Res*, 2017, 31: 274-283.
- [52] GAO Q T, CHEUNG J K, LI J, JIANG Z Y, CHU G K, DUAN R, et al. A Chinese herbal decoction, *Danggui Buxue Tang*, activates extracellular signal-regulated kinase in cultured T-lymphocytes[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581: 5087-5093.
- [53] YANG X, CHEN D, LONG H, ZHU B. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 2723-2738.
- [54] SHI X Q, ZHU Z H, YUE S J, TANG Y P, CHEN Y Y, PU Z J, et al. Integration of organ metabolomics and proteomics in exploring the blood enriching mechanism of *Danggui Buxue* decoction in hemorrhagic anemia rats[J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113000. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113000.
- [55] LIU Y, LI X, LI A, LI K, QIN X. UHPLC Q-Exactive MS-based spleen metabolomics and lipidomics to explore the effect mechanisms of *Danggui Buxue* decoction in anemia mice[J/OL]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 185: 113234. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113234.
- [56] 何苗, 齐利丽, 朱丽红, 袁宁霞, 杨小娟. 当归补血汤对妊娠期大鼠铁缺乏症状的改善作用及对铁代谢的影响[J]. *中医药导报*, 2021, 27: 25-30.
- [57] PENG B, KONG G, YANG C, MING Y. Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 79. DOI: 10.1038/s41419-020-2276-8.
- [58] ZHENG K Y, CHOI R C, XIE H Q, CHEUNG A W, GUO A J, LEUNG K W, et al. The expression of erythropoietin triggered by *Danggui Buxue Tang*, a Chinese herbal decoction prepared from *Radix Astragali* and *Radix Angelicae sinensis*, is mediated by the hypoxia-inducible factor in cultured HEK293T cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132: 259-267.
- [59] LIN P L, LI Z C, XIE R F, WANG Y H, ZHOU X. Compatibility study of *Danggui Buxue Tang* on chemical ingredients, angiogenesis and endothelial function[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45111. DOI: 10.1038/srep45111.

[本文编辑] 尹 茶