

• 论 著 •

黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的作用及机制研究*

马真金¹, 牛淑秀¹, 郭文龙², 李彦荣^{2△}, 张丽霞¹, 陈小倩¹

(1. 定西市人民医院, 甘肃 定西 743000; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730101)

[摘要] **目的** 通过网络药理学与分子对接技术探讨黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的作用和机制。**方法** 通过 TCMSP、batMan-tcm 数据库检索黄芪-当归的活性成分及对应靶点, 通过 OMIM、GeneCards 数据库检索骨髓造血功能障碍相关基因靶点, 构建共有靶点与中药活性成分网络、蛋白-蛋白相互作用网络, 进行基因本体功能和京都基因与基因组百科全书分析, 并通过分子对接技术预测菊花-茶活性成分与潜在靶点结合能力。**结果** 获得黄芪活性成分 39 个、靶点 425 个, 当归活性成分 100 个、靶点 1 179 个, 黄芪-当归药对化合物、靶点去重后得到有效成分 132 个、靶点 1 326 个。获得骨髓造血功能障碍相关基因靶点 386 个, 疾病靶点与药对的公共靶点 54 个, 与疾病相关的活性成分 67 个。黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍主要作用通路、基因和蛋白包括白细胞介素(IL)-17 信号通路、肿瘤坏死因子(TNF)信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用、Th17 细胞分化、TP53 基因、IL-1B/6/10、FOS 蛋白家族等。黄芪-当归药对中 Phenylacetic acid、P-Ethylphenol、Adenine 等化学成分与 FASLG、FAS、CASP3、CASP8、BCL2 等基因靶点和 Fas/FasL、TPO/c-MPL 信号通路中 FASLG、CASP8、BCL2、MPL、THPO、CBL 等蛋白靶点有一定的结合活性, 有些有良好的结合活性, 甚至表现出强烈的结合能力。**结论** 黄芪-当归药对活性成分可能通过作用于 TP53、IL1B/6/10、TNF、FOS 等核心靶点和 Fas/FasL、TPO/c-MPL 信号通路, 发挥治疗骨髓造血功能障碍的作用。

[关键词] 黄芪; 当归; 骨髓造血功能障碍; 网络药理学; 分子对接

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.005

中图法分类号:R318.12

文章编号:1009-5519(2024)21-3629-08

文献标识码:A

Study on the effect and mechanism of Astragalus-Angelica drug pair in the treatment of bone marrow hematopoietic dysfunction*

MA Zhenjin¹, NIU Shuxiu¹, GUO Wenlong², LI Yanrong^{2△}, ZHANG Lixia¹, CHEN Xiaoqian¹

(1. Dingxi People's Hospital, Dingxi, Gansu 743000, China; 2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730101, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect and mechanism of Astragalus-Angelica drug pair on the treatment of bone marrow hematopoietic dysfunction by network pharmacology and molecular docking technology. **Methods** The TCMSP and BATMAN-TCM databases were used to retrieve the active components and corresponding targets of Astragalus-Angelica sinensis, and the OMIM and GeneCards databases were used to retrieve the gene targets related to bone marrow hematopoietic dysfunction. The network of common targets and active components of traditional Chinese medicine and protein-protein interaction network were constructed, and gene ontology function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes were analyzed. Molecular docking technology was used to predict the binding ability of active components of chrysanthemum-tea to potential targets. **Results** A total of 39 active components and 425 targets were obtained from Astragalus membranaceus, 100 active components and 1 179 targets were obtained from Angelica sinensis, and 132 active components and 1 326 targets were obtained from Astragalus membranaceus-Angelica sinensis drug pair compounds and targets after deduplication. A total of 386 gene targets related to bone marrow hematopoietic dysfunction, 54 common targets of disease targets and drug pairs, and 67 disease-related active ingredients were

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82360905); 甘肃省自然科学基金项目(21JB1RA268); 甘肃省定西市科技计划项目(DX2023BZ14); 甘肃省教育厅高校教师创新基金项目(2023B-116)。

作者简介: 马真金(1974—), 本科, 副主任药师, 主要从事药事管理及药物临床应用的研究。△ 通信作者, E-mail: 38746648@qq.com。

obtained. The main pathways, genes and proteins of Astragalus-Angelica drug pair in the treatment of bone marrow hematopoietic dysfunction include interleukin(IL)-17 signaling pathway, tumor necrosis factor(TNF) signaling pathway, cytokine-cytokine receptor interaction, Th17 cell differentiation, TP53 gene, IL-1B/6/10, FOS protein family, etc. Phenylacetic acid, P-Ethylphenol, Adenine and other chemical components in Astragalus-Angelica drug pair have certain binding activity with FASLG, FAS, CASP3, CASP8, BCL2 and other gene targets and Fas/FasL, TPO/c-MPL signaling pathway FASLG, CASP8, BCL2, MPL, THPO, CBL and other protein targets, some have good binding activity, and even show strong binding ability. **Conclusion** The active components of Astragalus-Angelica drug pair may play a role in the treatment of bone marrow hematopoietic dysfunction by acting on core targets such as TP53, IL1B/6/10, TNF, FOS, Fas/FasL and TPO/c-MPL signaling pathway.

[Key words] Astragalus; Angelica; Bone marrow hematopoietic dysfunction; Network pharmacology; Molecular docking

骨髓是机体主要的造血器官,几乎所有血细胞都在骨髓内形成。感染、免疫、药物、化疗、放疗等因素可对骨髓造血干细胞造成损伤,从而导致骨髓造血功能障碍。临床上,骨髓造血功能障碍包括再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、白血病、血小板减少症等多种血液系统疾病^[1]。骨髓造血功能障碍病程长,目前多采用免疫抑制剂如环孢素药物、雄激素(如司坦唑醇)和造血干细胞移植等,尽管以上化学药物在治疗骨髓造血功能障碍的各种疾病中有较好疗效,但這些化学药物的不良反应限制了临床应用^[2]。如粒细胞集落刺激因子和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子在治疗再生障碍性贫血中,临床长期使用可导致骨髓增生异常综合征^[3]。中医学是中华民族的瑰宝,是人们防治疾病和维护健康的重要手段。中医药治疗骨髓造血功能障碍历史悠久,具有良好优势。中药具有多成分、多靶点的特点,能整体调节机体机能,使机体阴阳平衡。药对是方剂的最小特色单位,是中医临床遣药组方常用的配伍形式,是历代医药学家长期医疗实践并被证明行之有效的药物组合,是遵循中医药基本理论而形成。药对能将复杂问题简单化,可作为揭示方剂配伍规律的简单模型,是目前普遍采用的探讨复杂方剂配伍规律的有效途径,有利于揭示中药发挥药理作用机制^[4-5]。临床上经常将当归和黄芪配伍组成药对治疗气血两虚证,本文采用网络药理学方法分析黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的药效成分、作用靶点及相关机制,通过分子对接技术分析黄芪-当归药对核心成分与靶点的结合活性,从理论上验证黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过 TCMSP、batMan-tcm(<http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/index.php/Home/Index/index>)数据库检索黄芪-当归的活性成

分及对应靶点,通过 OMIM(<https://omim.org/>)、GeneCards(<https://www.genecards.org/>)数据库检索骨髓造血功能障碍相关基因靶点。

1.2 方法

1.2.1 检索中药活性成分及作用靶点 在 TCMSP 和 batMan-tcm 数据库分别检索黄芪和当归的化学成分及其对应的靶点,然后通过 UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>)获得每个靶点的基因名。

1.2.2 检索骨髓造血功能抑制相关靶点 在 OMIM、GeneCards 数据库中以“suppressive hematopoiesis of bone marrow”作为关键词检索骨髓造血功能障碍相关基因靶点,获得的靶点与黄芪-当归药对组成部分的靶点集合,利用在线韦恩图网站(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)获取公共靶点,并构造韦恩图。应用 Cytoscape3.6.0 软件构建共有靶点与中药活性成分网络,预测核心有效成分。

1.2.3 构建蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络 使用 STRING 数据库对公共靶点构建 PPI 网络,选择物种为“Homo sapiens”,得到的网络通过 Cytoscape3.6.0 软件进行可视化,按照 Betweenness Centrality、Closeness Centrality 和 Degree 参数的中值筛选,构建核心基因 PPI 网络,预测核心靶点。

1.2.4 核心靶点基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 使用 R 语言(<https://www.r-project.org/>) clusterProfiler 工具包对核心靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,所得的结果根据显著性排序,并可视化展示。KEGG 前 20 条通路中包含的靶点和相应的活性成分导入 Cytoscape3.6.0 软件,构建中药-活性成分-靶标-通路网络。

1.2.5 预测菊花-茶活性成分与潜在靶点结合能

力 通过网络药理学结果和骨髓造血功能障碍相关文献查阅结果,筛选目前研究较少的潜在干预信号通道,运用分子对接技术进行预测。通过 PDB 数据库 (<http://www.rcsb.org/>) 下载靶点受体蛋白 3D 结构,利用 PyMOL 软件(www.pymol.org)对蛋白质进行去水、去磷酸根等操作,然后利用 AutoDock-Tools1.5.6、AutoDock Vina 软件进行分子对接。结果以结合自由能的高低作为与化合物结合程度的评价标准,一般化合物分子与受体结合的构象稳定时能量越低,发生作用的可能性越大,对接结果越可靠。

2 结 果

2.1 黄芪-当归药对成分靶点的筛选结果 通过 TC-MSP 和 batMan-tcm 数据库筛选、去重,共得到黄芪活性成分 39 个、靶点 425 个,当归活性成分 100 个、

靶点 1 179 个,黄芪-当归药对化合物、靶点去重后得到有效成分 132 个、靶点 1 326 个。

2.2 相关靶点与中药活性成分分析情况 在 OMIM、GeneCards 数据库中获取骨髓造血功能障碍相关基因靶点 386 个。利用在线韦恩图工具获取疾病靶点与药对的公共靶点 54 个。见图 1。疾病-靶点-成分-药对网络关联图如图 2 所示。与疾病相关的活性成分 67 个。见表 1。

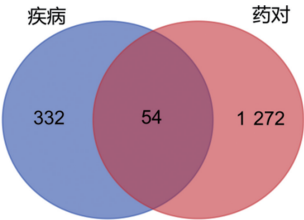


图 1 疾病与黄芪-当归药对的靶点韦恩图

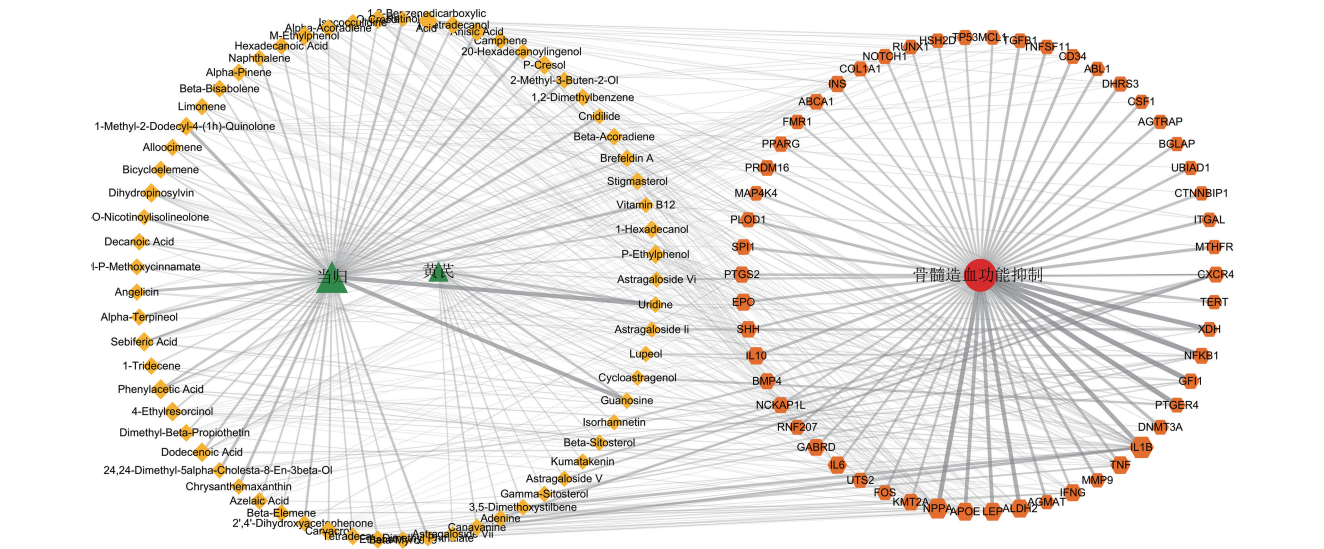


图 2 疾病-靶点-成分-药对网络关联图

表 1 黄芪-当归药对活性成分

序号	分子名称	所属药物
1	Astragaloside VI	黄芪
2	Uridine	黄芪
3	Astragaloside II	黄芪
4	Lupeol	黄芪
5	Cycloastragenol	黄芪
6	Guanosine	黄芪
7	Isorhamnetin	黄芪
8	Beta-Sitosterol	黄芪
9	Kumatakenin	黄芪
10	Astragaloside V	黄芪
11	Gamma-Sitosterol	黄芪
12	3,5-Dimethoxystilbene	黄芪
13	Adenine	黄芪

续表 1 黄芪-当归药对活性成分

序号	分子名称	所属药物
14	Canavanine	黄芪
15	Astragaloside VII	黄芪
16	Dimethyl Phthalate	当归
17	Beta-Myrcene	当归
18	Ethanol	当归
19	Tetradecane	当归
20	Carvacrol	当归
21	2',4'-Dihydroxyacetophenone	当归
22	Uridine	当归
23	Beta-Elementene	当归
24	Azelaic Acid	当归
25	Chrysanthemaxanthin	当归
26	24,24-Dimethyl-5alpha-Cholesta-8-En-3beta-Ol	当归

续表 1 黄芩-当归药对活性成分

序号	分子名称	所属药物
27	Guanosine	当归
28	Dodecenoic Acid	当归
29	Dimethyl-Beta-Propiothetin	当归
30	4-Ethylresorcinol	当归
31	Phenylacetic Acid	当归
32	1-Tridecene	当归
33	Sebiferic Acid	当归
34	Alpha-Terpineol	当归
35	Angelicin	当归
36	Ethyl-P-Methoxycinnamate	当归
37	Decanoic Acid	当归
38	12-O-Nicotinoylisolineolone	当归
39	Dihydropinosylvin	当归
40	Bicycloelemene	当归
41	Alloocimene	当归
42	1-Methyl-2-Dodecyl-4-(1h)-Quinolone	当归
43	Limonene	当归
44	Beta-Bisabolene	当归
45	Alpha-Pinene	当归
46	Naphthalene	当归
47	Hexadecanoic Acid	当归
48	M-Ethylphenol	当归
49	Alpha-Acoradiene	当归
50	Isococculidine	当归
51	O-Cresol	当归
52	Retinol	当归
53	1,2-Benzenedicarboxylic Acid	当归
54	1-Tetradecanol	当归
55	Anisic Acid	当归
56	Camphene	当归
57	20-Hexadecanoylingenol	当归
58	P-Cresol	当归
59	2-Methyl-3-Buten-2-Ol	当归
60	1,2-Dimethylbenzene	当归
61	Cnidilide	当归
62	Beta-Acoradiene	当归
63	Brefeldin A	当归
64	Stigmasterol	当归
65	Vitamin B12	当归
66	1-Hexadecanol	当归
67	P-Ethylphenol	当归

2.3 PPI 网络的构建与核心靶点的筛选情况 在

STRING 数据库中产生的 PPI 如图 3 所示。在 PPI 网络中按照 Betweenness Centrality、Closeness Centrality 和 Degree 3 个参数的中值筛选核心靶点 19 个。见图 4。

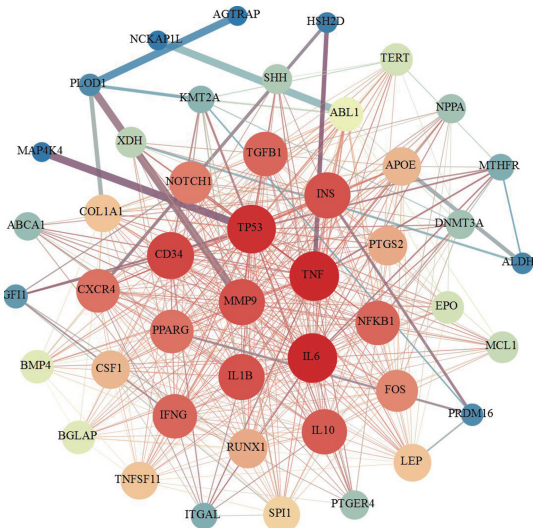


图 3 PPI 网络图

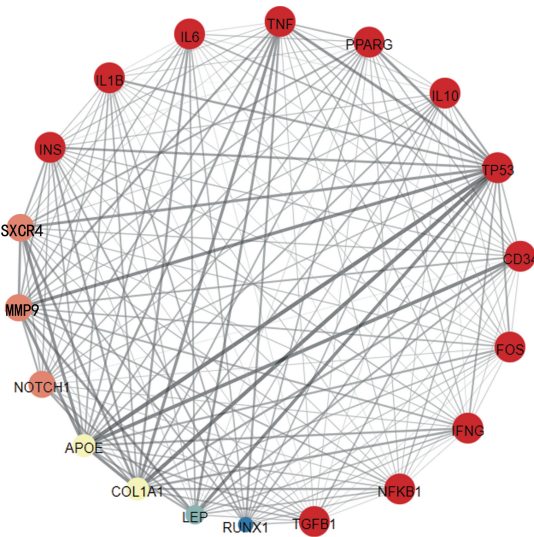


图 4 核心靶点 PPI 图

2.4 GO 功能及 KEGG 通路富集分析结果 GO 功能富集分析产生条目 1 801 条,其中生物过程 1 777 条,分子功能 17 条,细胞组成 7 条,分别取前 10 条进行可视化展示,结果如图 5 所示。KEGG 通路富集分析产生条目 97 条,最为显著的是非酒精性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease),其后依次是恰加斯病 (Chagas disease)、阿米巴病 (Amoebiasis)、炎症性肠病 (Inflammatory bowel disease)、利什曼病 (Leishmaniasis)、白细胞介素 (IL)-17 信号通路。前 20 条条目如图 6 所示,各通路与靶点的关联关系如图 7 所示。

2.5 中药-成分-靶点-信号通路网络构建情况 中药-成分-靶点-信号通路网络如图 8 所示。

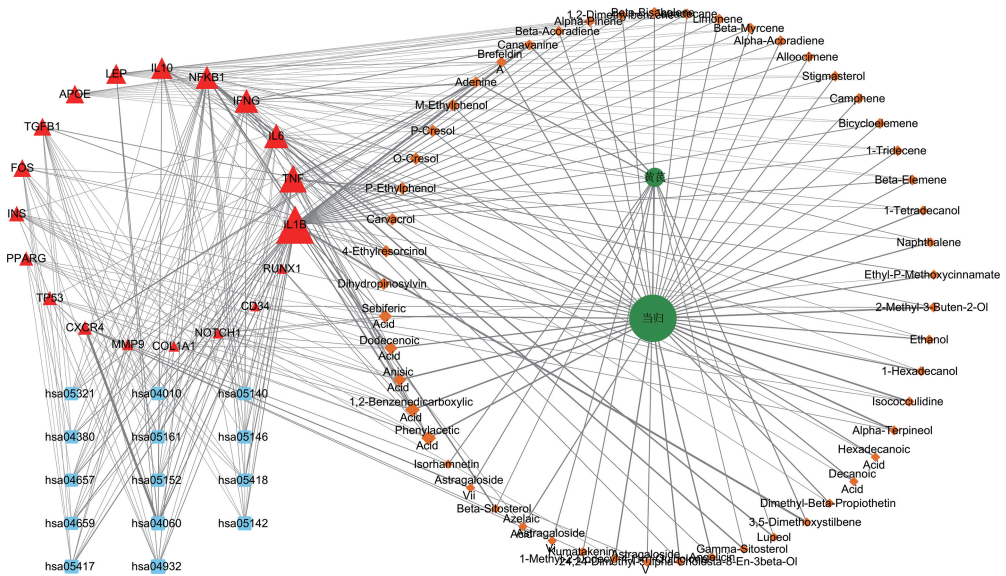


图 8 中药-成分-靶点-信号通路网络

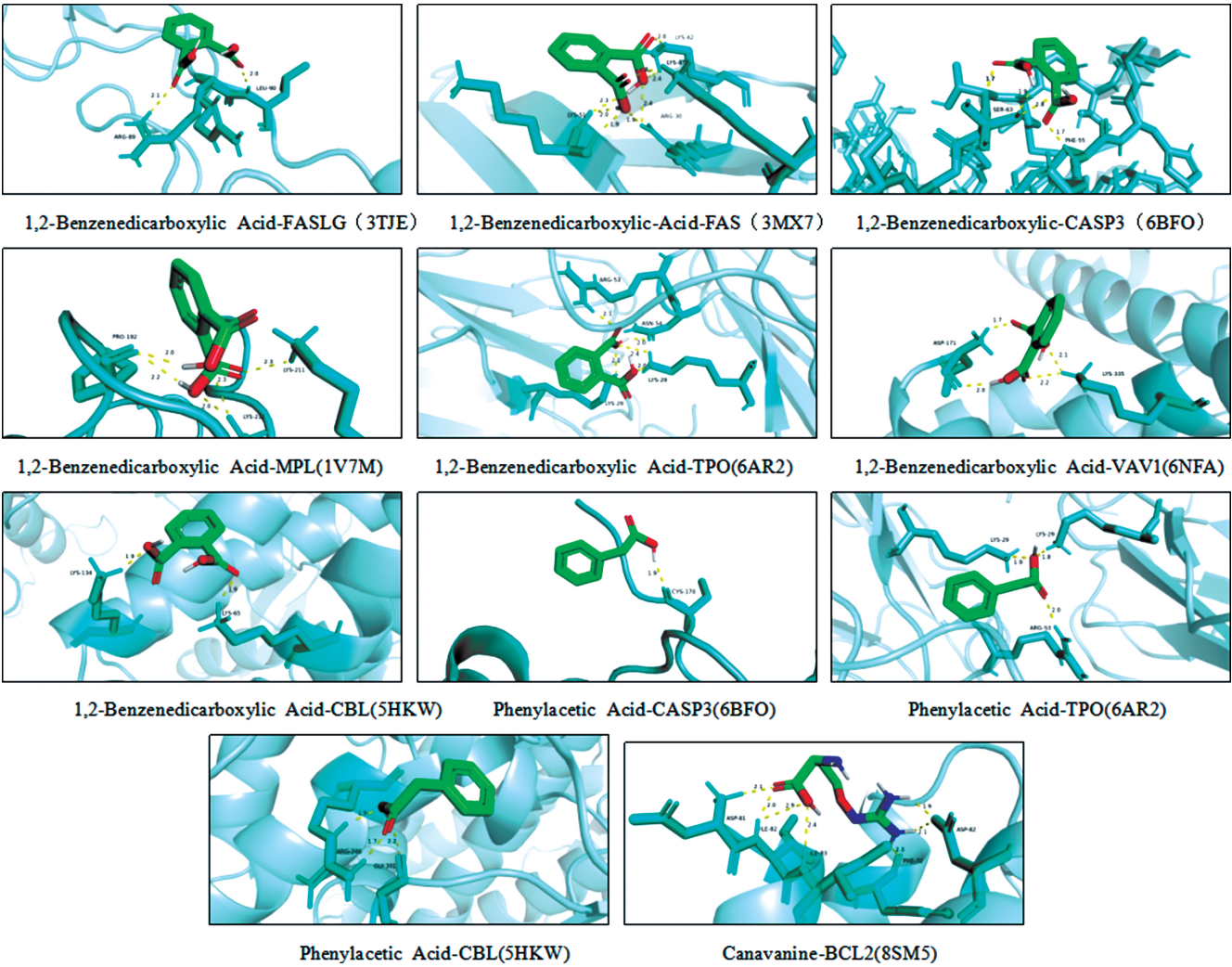


图 9 黄芪-当归药对与疾病基因蛋白靶点部分对接结果

3 讨 论

本研究通过网络药理学分析可知,黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的核心活性成分可能是 Astragaloside VI、Uridine、Astragaloside II、1,2-Dime-

thylbenzene 等。根据化合物-骨髓造血功能障碍公共靶点构造 PPI 网络可知,关键靶点有 TP53、IL1B/6/10、肿瘤坏死因子 (TNF)、FOS、PPARG、IFNG、CD34、NFKB1、TGFB1、INS 等重要核心靶点基因。

TP53 基因位于染色体 17p13.1, TP53 突变型骨髓增生异常综合征(MDS)患者平均骨髓原始细胞比例较 TP53 野生型 MDS 患者高(9% vs. 5%, $P < 0.001$), 而血小板计数较 TP53 野生型 MDS 患者低($47 \times 10^9/L$ vs. $70 \times 10^9/L$, $P = 0.002$)^[7]。与骨髓增生异常肿瘤伴 TP53 双等位基因失活患者比较, TP53 单位点突变患者全血细胞计数较高, 而骨髓原始细胞比例较低($P < 0.001$)^[8]。IL-10 直接刺激造血祖细胞, 增强其存活和髓系偏向分化。髓样 B 细胞优先表达 IL-10, 主要来源于前 B 细胞^[9]。相较于 TNF- α 水平高的急性淋巴细胞白血病(ALL)和急性髓系白血病(AML)患者, TNF- α 水平低的 ALL 和 AML 患者具有更高的完全缓解率和无事件生存率^[10-12]。c-FOS 是激活蛋白-1 家族的成员, 是 IKZF1 复合体的一个组成部分, 主要负责多发性骨髓瘤(MM)细胞中该复合体的激活功能, 可显著增强来那度胺在体外和小鼠 MM 模型中的抗 MM 活性^[13]。

GO 功能富集分析结果显示, 核心靶点主要参与的生物过程和分子过程包括: DNA 结合转录抑制因子活性, RNA 聚合酶 II 特异性; 生长因子活性; 生长因子受体结合; DNA 结合转录因子结合; DNA 结合转录激活因子活性, RNA 聚合酶 II 特异性; RNA 聚合酶 II 特异性 DNA 结合转录因子结合; 蛋白酶绑定; 细胞因子受体结合; 细胞因子活性; 上皮细胞增殖; RNA 聚合酶 II 转录调控复合物等。KEGG 通路富集分析结果显示, 黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍主要作用通路、基因和蛋白包括: IL-17 信号通路、TNF 信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用、Th17 细胞分化、TP53 基因、IL-1B/6/10、FOS 蛋白家族等。研究表明, 以上信号通路、基因和蛋白参与骨髓造血功能^[7-13]。分子对接结果显示, 黄芪-当归药对中 Phenylacetic acid、P-Ethylphenol、Adenine 等化学成分与 FASLG、FAS、CASP3、CASP8、BCL2 等基因靶点和 Fas/FasL、TPO/c-MPL 信号通路中 FASLG、CASP8、BCL2、MPL、THPO、CBL 等蛋白靶点有一定的结合活性, 有些具有良好的结合活性, 甚至表现出强烈的结合能力。说明黄芪-当归药对的主要活性成分治疗骨髓造血功能障碍具有更高的药物活性, 以及和疾病靶点可能会形成稳定的复合物或结合物。

中医学将骨髓造血功能障碍多归于“血劳”“髓劳”“髓枯”“血枯”等范畴。中医学认为, 骨髓造血功能障碍与肾、脾、肝有密切关系。骨髓的生成、生理功能和病理变化, 与肾有密切关系。骨髓生化依赖于肾精是否充盈, 肾藏精, 精能生髓, 骨髓居于骨中, 肾精充盈, 则骨髓生化有源; 肾精亏虚, 则骨髓生化不足。

《素问·痿论》云:“肾主身之骨髓。”脾为后天之本, 气血生化之源。《素问·灵兰秘典论》云:“脾胃者, 仓禀之官, 五味出焉”。肾所藏之肾精, 亦需脾所运化水谷精微之气滋养。清代医家陈修园也有相同认知, 他在《慎柔五书》中提出:“人之既生, 全赖于中宫输精于肾, 而后肾得以补益。”因此, 只有脾胃健、气血旺, 精血生化才有源。机体的脏腑组织需要肝藏之血液进行濡养, 并维护其生理功能。《灵枢·本神》云:“肝藏血。”《素问·五脏生成》云:“故人卧血归于肝, 肝受血而能视, 足受血而能步, 掌受血而能握, 指受血而能摄。”骨髓造血功能障碍可辨证为气血两虚证。当归, 甘、辛、温, 归肝、心、脾经具有活血补血之功效; 黄芪, 甘、微温, 归肺、脾经具有补气升阳之功效^[14]。黄芪当归配伍, 可益气又可补血, 从而起到气血双补之功效。

黄芪-当归药对可用于治疗肿瘤、心血管系统、消化系统、泌尿系统、血液系统等疾病引起的贫血, 其治疗效果显著^[15-19]。黄芪-当归药对可促使肾脏分泌促红细胞生成素(EPO)和促进 T 淋巴细胞分泌 EPO 样造血生长因子, 刺激红细胞的产生、成熟和释放^[20], 也可刺激骨髓造血祖细胞, 促进骨髓集落细胞生长、红细胞系祖细胞增殖, 增强粒系、单核巨噬细胞生长、成熟与释放^[21]。黄芪-当归药对治疗贫血作用的机制具有复杂性、多样性, 仍是目前研究热点。本研究仅通过相关生物信息技术解释黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的机制, 存在很大的局限性。后续将进一步开展动物实验探讨黄芪-当归药对治疗骨髓造血功能障碍的作用及机制研究。

综上所述, 黄芪-当归药对活性成分可能通过作用于 TP53、IL1B/6/10、TNF、FOS 等核心靶点和 Fas/FasL 信号通路、TPO/c-MPL 信号通路、IL-17 信号通路、TNF 信号通路, 发挥治疗骨髓造血功能障碍的作用。

参考文献

- [1] 陈威, 徐希科, 吕燕慧, 等. 当归补血汤化学成分及其促造血功能研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(5): 609-615.
- [2] PHILLIP S. Novel therapeutic choices in immune aplastic anemia. [J]. F1000Research, 2020, 9(10): e1118.
- [3] 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(6): 900-904.
- [4] 马天翔, 顾志荣, 沈丹丹, 等. 近 10 年药对配伍机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26

(12):132-136.

[5] 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.

[6] 顾俊菲,孙若岚,刘夫艳,等.黄芪-莪术配伍对结肠癌原位移植瘤模型小鼠 SDF-1/CXCR4/NF- κ B 信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(21):63-72.

[7] DETLEF H, E K S, DONNA N, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups[J]. Leukemia, 2019, 33(7):1747-1758.

[8] ELSA B, YASUHITO N, P R H, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes[J]. Nat Med, 2020, 26(10):1549-1556.

[9] MASASHI K, YUTA I, MEGUMI A, et al. Myeloid-like B cells boost emergency myelopoiesis through IL-10 production during infection[J]. J Exp Med, 2023, 220(4):e20221221.

[10] MARIA A T, ELIHU E, SIJIN W, et al. The prognostic significance of cytokine levels in newly diagnosed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes[J]. Cancer, 2008, 113(7):1605-1613.

[11] 宋晓梅,李化,舒莉萍.急性淋巴细胞白血病患者细胞因子水平与疾病状态的关系研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(15):1816-1820.

[12] 文志浩,金依颖,杨莹,等.骨髓肿瘤坏死因子- α 水平在成人急性 B 淋巴细胞白血病预后评估中的作用研究[J].中国生物工程杂志,2023,43(12):86-93.

[13] NAOKI O, JIRO K, HIDEKATSU I, et al. c-FOS is an integral component of the IKZF1 transactivator complex and mediates lenalidomide resistance in multiple myeloma[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(8):e1364.

[14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020 版)[M].北京:中国医药科技出版社,2010:340-341.

[15] 刘玲素,王树庆.当归补血汤治疗肿瘤相关性贫血(脾肾两虚型)的临床研究及安全评价[J].中华中医药学刊,2024,42(1):96-99.

[16] 李亭亭,陈捷,吉恩生等.当归补血汤含药血清对间歇性低氧暴露 H9c2 心肌细胞损伤的作用及机制[J].中国中药杂志,2023,48(21):5881-5887.

[17] 杨飞霞,王玉,夏鹏飞,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(11):2677-2685.

[18] ZHAO Y, WANG X, U G L, et al. Efficacy of Danggui Buxue decoction on diabetic nephropathy-induced renal fibrosis in rats and possible mechanism[J]. J Tradit Chin Med, 2023, 43(3):507-513.

[19] FAN Q, LIU X, ZHANG Y, et al. Integration of metabolomics and network pharmacology technology to explain the effect mechanisms of Danggui Buxue decoction in vascular dementia[J]. Biomed Chromatogr, 2024, 38(4):e5822-e5822.

[20] 陈玉春,高依卿,王碧英.加味当归补血汤影响红细胞生成素产生的实验研究[J].中国医药学报,2002,17(5):308-310.

[21] 张英华,武桂兰,姜廷良.当归补血汤及其含药血清对小鼠红系造血祖细胞克隆的影响[J].中国实验方剂学杂志,1999,5(4):35-38.

(收稿日期:2024-03-10 修回日期:2024-07-23)