DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.10.021

当归补血汤在器官纤维化中的作用机制进展

张雨薇,李刚刚,郝彦伟,鲜文佳,邹雨彤,王飞,杜全宇
(成都中医药大学附属医院,四川 成都 610072)

摘要:器官纤维化被认为是一种类肿瘤病变,其机制复杂,防治困难,是医学研究的重点与难点。中医药因其多靶点、多机制的特点,在器官纤维化中受到广泛关注,其中尤以益气活血类中药的作用最为突出。由黄芪、当归配伍组成的当归补血汤,是益气活血法的代表性方剂,在多种器官纤维化中都表现出治疗作用。因此,总结了最近20年当归补血汤在肺、肾、肝、心等器官纤维化中的研究进展。发现当归补血汤抗器官纤维化的作用机制与调控TGF-β1/Smad信号通路、改善细胞外基质沉积、调节血管新生、抗氧化应激、抗炎、调控细胞凋亡等相关。为当归补血汤在器官纤维化的临床应用和机制研究提供参考。

关键词:当归补血汤;益气活血法;肺纤维化;肾纤维化;肝纤维化
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)10-0102-06

Research Progress of Mechanism of Danggui Buxue Decoction(当归补血汤) in Organ Fibrosis

ZHANG Yuwei, LI Ganggang, HAO Yanwei, XIAN Wenjia, ZOU Yutong, WANG Fei, DU Quanyu
(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

Abstract: Organ fibrosis is considered as a kind of tumor lesion with complex mechanism and difficult prevention and treatment, which is the focus and difficulty of medical research. Due to its multi-target and multi-mechanism characteristics, traditional Chinese medicine has been widely concerned in organ fibrosis, especially the role of invigorating Qi and activating blood. Danggui Buxue Decoction(当归补血汤, DBD), composed of Huangqi(Astragali Radix) and Danggui(Angelicae Sinensis Radix), is a representative prescription of invigorating Qi and activating blood, and has shown therapeutic effects in a variety of organ fibrosis. Therefore, this paper summarized the research progress of DBD in organ fibrosis of lung, kidney, liver and heart in recent 20 years. It is found that the mechanism of action of DBD against organ fibrosis is related to the regulation of TGF-β1/Smad signaling pathway, the improvement of extracellular matrix deposition, the regulation of neovascularization, anti-oxidative stress, anti-inflammation and the regulation of apoptosis. It provides a reference for the clinical application and mechanism study of DBD in organ fibrosis.

Keywords: Danggui Buxue Decoction(当归补血汤); invigorating Qi and activating blood circulation; pulmonary fibrosis; renal fibrosis; hepatic fibrosis

器官纤维化是组织器官遭受严重或持续损伤后发生的以细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)过度堆积为主要病理改变的疾病,在肺、肾、心、肝等器官尤为常见。ECM堆积导致器官结构破坏,影响器官功能,是许多疾病致残、致死的症结[1]。2019年新冠疫情暴发以来,新冠病毒感染促进了肺纤维化(Pulmonary fibrosis, PF)的发生,也使器官纤维化受到更多关注。遗憾的是,这类疾病机制复杂,防治困难,寻找有效的治疗手段仍是目前亟需解决的问题。

中医药因其多靶点、多机制的作用特性,与器官纤维化复杂的发病机制相契合,近年来在器官纤维化疾病中取得了较多进展。根据器官纤维化的临床表现,中医学中多归属于“痹”“癥瘕”等范畴。不同器官纤维化的核心病机有所差异,但总属本虚标实。脏腑功能失调,气血亏虚是其发病的基础。又因热、毒、痰、瘀等病理产物的局部阻滞,使脏腑结构改变,功能失调进一步恶化。气虚血瘀证是PF、肝纤维化(Hepatic fibrosis, HF)等器官纤维化的常见证型,采用益气活血法干预器官纤维化已成为中医药界关注的重点[2]。当归补血汤(Danggui Buxue Decoction, DBD)即是代表方之一。DBD首载于《内外伤辨惑论》,原方以黄芪当归5∶1配伍治疗血虚发热,取其补气生血[3]。随着中药药理研究的深入,发现黄芪、当归配伍或单用,在器官纤维化中都具有较好疗效[4-5]。本文检索了最近20年中国知网、万方、PubMed、维普数据库中DBD与器官纤维化的相关文献,对其作用及机制进行了详细综述,以深入了解DBD干预器官纤维化的作用机制。

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2003104);国家自然科学基金项目(82174347)
作者简介:张雨薇(1992-),女,四川宜宾人,主治医师,硕士,研究方向:中医药防治呼吸病的临床与基础。
通讯作者:王飞(1963-),男,四川成都人,教授,博士研究生导师,硕士,研究方向:中医药防治呼吸病和老年病的临床与基础。E-mail:wangfei896@163.com。
杜全宇(1983-),女,重庆人,副教授,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中医药防治呼吸病的临床与基础。E-mail:quanydu@163.com。

1 当归补血汤抗肺纤维化

PF临床表现为慢性咳嗽和进行性加重的呼吸困难,毒物、炎症、感染等导致肺实质受损后逐步被纤维结缔组织替代。一些治疗PF的新型药物以及已经具有国家认证资格的专用药物吡非尼酮和尼达尼布虽能不同程度达到抗PF作用,但在安全性和耐受性方面存在问题,对提高生存率、降低死亡率也无明显效果[6-7]。相对而言,中医药在治疗PF中仍具有极大潜力。文章总结发现,DBD对PF的作用是可靠的,其通过多途径发挥作用。

1.1 影响ECM生成与降解 ECM是由胶原蛋白(Collagen,COL)、透明质酸(Hyaluronic acid,HA)、纤连蛋白(Fibronectin,FN)、层黏连蛋白(Laminin,LN)和波形蛋白等多种成分组成的复杂网络,其异常沉积是PF的主要病理特征之一[8]。羟脯氨酸(Hydroxyproline,HYP)和α平滑肌肌动蛋白(α-Smooth muscle actin,α-SMA)分别作为COL特有氨基酸和成纤维细胞特征性高表达的标志物,可以特定反映ECM沉积情况。在ECM的生成过程中,DBD能够抑制转化生长因子β1(Transforming growth factor-β1,TGF-β1)刺激的人胚肺成纤维细胞MRC-5、HLF-1、小鼠胚胎成纤维细胞等肺成纤维细胞的异常增殖和活化,减少COL-Ⅰ、COL-Ⅲ、COL-Ⅳ和Ⅲ型前胶原(Procollagen type Ⅲ,PCⅢ)、HYP、LN、HA、α-SMA等的表达,这一作用是通过调节多种与ECM生成相关的细胞信号通路和基因表达来实现的[9-11]。另外,当归补血汤总苷(Total glucosides of Danggui Buxue Decoction,DBDG)也是平衡降解ECM的关键系统基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂(Matrix metalloproteinases/Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases,MMPs/TIMPs)系统,在其中上调降解ECM的酶MMP-1、MMP-9,下调抑制降解物质TIMP-1和纤溶酶原激活物抑制因子-1,从而增加ECM组分降解,缓解PF病情进展[11-13]。

1.2 调控TGF-β1/Smad信号通路 TGF-β1是纤维化疾病中备受关注的促纤维化因子,它通过多种途径推动纤维化病情的进展,TGF-β1/Smad是其中最关键的信号通路。Smad蛋白家族中的Smad2、Smad3、Smad4通常被认为是促纤维化因素,Smad7和Smad核转录共抑制因子则可能起到保护作用[14-15]。在针对PF的研究中,DBD及其有效成分展现出了对TGF-β1/Smad通路的抑制作用。

当归补血汤的重要活性成分DBDG,可下调平阳霉素或博来霉素(Bleomycin,BLM)诱导的PF大鼠模型中促纤维化因子TGF-β1、Smad3和Smad4的表达,从而减轻PF程度[13-16]。以黄芪和当归5∶1比例配伍的芪归方,在调控TGF-β1/Smad通路方面也有相似作用,不同浓度的芪归方均能下调Smad2/3的表达,同时上调Smad7和Smad核转录共抑制因子[17],这种调控作用使得TGF-β1的信号传导受到抑制,从而减轻PF病变。

1.3 平衡肺部血管新生 缺氧诱导因子(Hypoxia inducible hactor-1,HIF-1α)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)和血小板源生长因子是促进血管新生的关键因子,色素上皮衍生因子和重组人血管内皮抑制素则是抑制血管新生的关键因子,它们共同在血管新生的生理和病理过程中发挥作用。病理情况下,这些因子表达失衡,则血管生成紊乱,促进纤维化发生[18]。PF动物模型在接受黄芪当归配伍治疗后,VEGF表达呈现下降趋势,肺部病理性血管减少[19],表明黄芪和当归可通过调节血管生成相关因子的表达来改善PF的病理状态。DBD还可以调节PF大鼠的血液黏度和血管生成相关因子的平衡,来改善PF动物模型的气虚血瘀状态[20-21]。具体表现为DBD能够下调HIF-1α和血小板源生长因子,同时上调色素上皮衍生因子和重组人血管内皮抑制素。

1.4 抑制肺部炎症 炎症常是纤维化的起始阶段,通过抑制肺部炎症,可有效阻止PF发生发展[18]。炎症小体能够启动机体炎症反应并分泌炎症介质,可认为是体内炎症的开关[22]。经DBD治疗的PF大鼠肺组织中炎症小体NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3,NLRP3)及其上下游相关分子Toll样受体4、髓样分化因子88、核因子激活的B细胞的κ轻链(Nuclear factor-κB,NF-κB)、凋亡相关斑点样蛋白和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶1均呈下降趋势[23]。表明DBD通过抑制Toll样受体4/NLRP3信号传导通路发挥抗PF作用。

辅助性T细胞17可分泌IL-17(Interleukin,IL-17),和肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor,TNF-α)作为重要的促炎因子,参与了以PF在内的多种炎性疾病[24]。DBD主要成分DBDG降低了PF大鼠TNF-α表达,作用效果呈现剂量依赖性[25-26]。大剂量黄芪当归5∶1配伍抑制了PF小鼠辅助性T细胞17分化的关键基因表达,降低IL-6及IL-17表达,延缓PF进程[27]。以上DBD对多种炎症因子的抑制作用,表明其可从起始阶段达到防治PF的作用。

1.5 抗氧化应激 氧化应激是机体在内外复杂因素刺激下,氧化与抗氧化失衡的一种状态。过多的氧自由基将导致组织损伤,介导纤维化疾病的发生[28]。从氧化应激的角度出发研究DBD可能的抗PF机制是重要的关注点。NADPH氧化酶4是机体活性氧水平的重要指示器,超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase,GSH-Px)、过氧化氢酶(Catalase,CAT)与总抗氧化能力则共同反映机体的抗氧化能力。而丙二醛(Malondialdehyde,MDA)和8-异前列腺素作为脂质过氧化的终末产物,二者的水平可反映机体的过氧化物指数,也是我们评估氧化应激状态的直接依据。

DBDG可降低PF大鼠MDA、NADPH氧化酶4、8-异前列腺素水平,同时提高大鼠总抗氧化能力、SOD、GSH-Px水平,减轻脂质过氧化发挥抗PF作用[16,29]。另外,DBD也调节丙酮酸脱氢酶激酶/NF-κB/锰超氧化物歧化酶(Manganese SOD,Mn-SOD)抗氧化信号通路,其中丙酮酸脱氢酶激酶、NF-κB、MnSOD的表达降低,而SOD、CAT、GSH-Px等抗氧化酶的表达升高[30]。

1.6 干预肺泡上皮细胞凋亡 肺泡上皮发生上皮间充质转化是PF的重要机制之一[31]。在PF大鼠模型中,DBD表现出对肺泡上皮细胞的保护作用,通过调节线粒体凋亡信号通路中的关键因子B淋巴细胞瘤-2及B淋巴细胞瘤-2相关X蛋白表达来抑制肺泡上皮细胞凋亡,同时影响参与细胞生物活性的重要信号通路磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphatidylinositol-3-kinase,PI3K)/蛋白激酶B(Protein kinase B,AKT)/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin,mTOR)中相关蛋白表达,可显著改善PF大鼠纤维化程度[32]。

2 当归补血汤抗肾纤维化

肾脏纤维化(Renal fibrosis,RF)是慢性肾脏病发展的病理

基础,其病变涉及肾小球硬化、肾小管间质纤维化、炎性细胞浸润等多个环节,常出现在慢性肾脏病的终末期。目前关于 RF 的研究众多,不少西药及中药表现了抗 RF 作用[33]。

2.1 改善肾功能 糖尿病肾病是常见的慢性肾脏病的一种,早期糖代谢紊乱导致肾小球和肾小管基底膜的增厚以及系膜区 ECM 的进行性积聚,后期逐渐发展为 RF,严重影响肾功能[34]。DBD 的水或醇提取物均有改善 RF 大鼠血清尿素氮、肌酐、总胆固醇以及 24 h 蛋白尿水平的作用,且醇提取物效果更佳[35-37]。这与 DBD 辅助治疗糖尿病肾病临床疗效的 Meta 分析和对糖尿病肾病气虚血瘀证患者的临床研究结果一致[38-39]。提示 DBD 可能成为未来一种更为高效的治疗 RF 手段。

2.2 减少纤维化蛋白表达及 ECM 沉积 肾脏肌成纤维细胞活化在 RF 过程中起着重要作用,而肾脏成纤维细胞、肾小管上皮细胞和肾小球系膜细胞(Glomerular messangial cell,GMC)均是其潜在来源[40]。细胞实验结果显示,DBD 有效成分黄芪甲苷Ⅳ和阿魏酸可以抑制大鼠肾脏成纤维细胞和 GMC 中 FN、α-SMA、TGF-β1 表达[37]。DBD 含药血清可抑制高糖诱导的 GMC 和人肾皮质近曲小管上皮细胞(Human kidney-2,HK-2)增殖,减少细胞中纤维化相关蛋白表达,包括 GMC 中的 COL-Ⅳ、LN、FN、α-SMA、TGF-β1 以及 HK-2 中的 COL-Ⅳ、α-SMA、TGF-β1、波形蛋白[41-42]。动物病理结果上,DBD 减少了肾小管间质损伤与肾小管间质 ECM 沉积,同时纤维化蛋白 COL-Ⅰ和 α-SMA 减少,炎症相关因子 NLRP3、IL-1β 表达不同程度地降低[43]。除此之外,临床研究结果也显示 DBD 可显著降低糖尿病肾病患者血清中 COL-Ⅳ、LN 表达[39]。由上可见,无论对细胞、动物还是患者,DBD 均可减少纤维化蛋白表达,抑制 ECM 沉积,发挥有效的抗 RF 作用。

2.3 调控 TGF-β1/Smad 信号通路 经 TGF-β1 干预的 HK-2 会发生纤维化改变以及 miR-27a、Smad3 的升高,DBD 含药血清的干预使 HK-2 细胞增殖率升高,纤维化相关蛋白表达下降,miR-27a、Smad3 表达下降[42]。说明 DBD 可通过调控 miR-27a/TGF-β1/Smad3 信号通路影响 HK-2 的纤维化过程,有改善 RF 的作用。骨形态发生蛋白-7 作为重要的 TGF-β 信号级联的抑制剂,可抑制 TGF-β1/Smad 信号轴,影响 RF 进程[44]。使用 DBD 水或醇提取物干预腺嘌呤诱导的 RF 大鼠,二者均在不同程度上诱导了肾组织骨形态发生蛋白-7 表达,同时降低了 TGF-β1 蛋白和 RNA 表达,经 TGF-β1/Smad 轴对 RF 起效[35]。

另外,在单侧输尿管梗阻后 RF 大鼠模型中,归芪口服液(黄芪、当归以 5∶1 比例制成)可以抑制血管紧张素Ⅱ的生成,并下调 TGF-β1、α-SMA,阻止 RF 进展[45]。但在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾损伤大鼠模型中,DBD 治疗 8 周未能改变血浆或肾脏中血管紧张素Ⅱ的浓度[46]。这种矛盾可能与药物的多靶点作用和 RF 复杂的机制相关。虽然如此,所有研究仍为我们深入了解 DBD 在 RF 治疗中的作用提供了宝贵的线索和启示。

3 当归补血汤抗肝纤维化

HF 与长期慢性肝损伤有关,通过抗病毒、保肝降酶、治疗原发疾病可延缓 HF 进展,但无特异性抗纤维化作用[47]。DBD 可改善肝功能,降低肝纤维化指标,通过抑制肝脂质过氧化,抑制肝血管新生,并抑制炎症因子释放,发挥抗 HF 作用。

3.1 改善肝功能和肝纤维化指标 转氨酶、白蛋白、胆红素是常用的肝功能检测指标,与 HYP、COL-Ⅰ、COL-Ⅳ、PCⅢ、α-SMA、HA 一起,是观察 HF 程度的窗口。在四氯化碳(Carbon tetrachloride,CCl4)诱导的 HF 和猪血清致免疫性肝损伤后 HF 动物模型中,DBD 可很好地改善血清转氨酶、白蛋白、胆红素表达水平,同时降低纤维化指标蛋白 COL-Ⅰ、COL-Ⅳ、PCⅢ、HA 及 α-SMA 表达[48-50]。另外,黄芪甲苷Ⅰ、欧当归内酯 A 和毛蕊异黄酮作为 DBD 中的有效成分,在人肝星状细胞中,也可降低 COL-Ⅰ、α-SMA 水平[51]。

在纤维化疾病的诊断中,B 超声像可作为一种无创技术在 HF 中进行初步诊断。通过检测血吸虫病致 HF 家兔在治疗前后肝脏长径、厚径、横径值变化情况来评估病情变化,黄芪或当归或 DBD 均在不同程度上改善了 HF 时的 B 超声像,同时也降低家兔血清 HYP 及 HA 表达,并且 DBD 改善效果要优于单用当归或单用黄芪[52]。这一发现也为我们提供了更多关于评价 DBD 治疗效果的思路。

3.2 抗氧化应激,抑制肝血管新生 抑制肝血管新生一直是 HF 关注重点。DBD 可抑制 HF 过程中的肝血管新生[53-54]。其一方面可抑制 VEGF、HIF-1α、血管生成素 1 等血管生成相关因子表达和信号传导。另一方面通过抑制肝脏脂质过氧化,降低纤维化肝组织中的 MDA 和 8-异前列腺素含量,并提高 SOD 活性,有效减轻肝脏氧化应激,进一步影响肝血管新生。

肝星状细胞活化是 HF 形成的中心环节[55]。黄芪主要成分黄芪甲苷单独使用可明显降低肝星状细胞中脂质过氧化产物生成,并提高抗氧化酶 SOD 与血红素加氧酶 1 活性,有显著的抗氧化应激效果[56]。而当归主要成分阿魏酸却无此作用,并且在黄芪甲苷和阿魏酸联合使用时,抗氧化应激效果也无显著提升。我们可初步认为,在 DBD 中发挥抗氧化应激作用的主要成分是黄芪甲苷。黄芪甲苷是当归补血汤组分配伍中的抗氧化活性成分。

3.3 减少促炎因子释放,调节 PI3K/AKT 和 JNK/p38 MAPK 信号通路 通过网络药理学寻找药物对疾病作用的机制是现在常用的研究方法。网络药理学筛选出 DBD 可能的 29 种抗 HF 成分和多个可能的核心靶点,并在 CCl4 诱导的 HF 小鼠中进行相关实验,证实了 DBD 在 HF 中的有效性,可以减少促炎因子 IL-6、IL-1β 及 TNF-α 表达,减轻肝脏炎症,其机制与下调 PI3K/AKT 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal Kinase,JNK)/p38 丝裂原激活蛋白激酶(p38 Mitogen-activated protein kinase,p38 MAPK)信号通路有关,表现为 PI3K、AKT、c-Jun、JNK、p38 MAPK 下降[50]。

4 当归补血汤抗心肌纤维化

心肌纤维化(Myocardial fibrosis,MF)常继发于心肌梗死、尿毒症、药物损伤等多种疾病。心肌细胞缺乏再生能力,心肌损伤后间质细胞增殖是其重要的修复方式,但胶原纤维的弥漫性沉积,超出机体降解范围,会导致纤维化病变产生[57]。DBD 在 MF 防治中展现出了卓越的功效。在异丙肾上腺素诱导的小鼠 MF 模型中,DBD 有降低心脏指数、提升心脏射血分数以及降低心脏组织 HYP 含量的效果[58]。在左冠状动脉前降支近端结扎法构建的心肌梗死小鼠模型中,DBD 也降低心肌胶原容积分数,有效减少心肌梗死后心脏胶原的产生,从而减轻心室重塑的程度[59]。而其机制可能与抑制肾素-血管紧张

表 1 当归补血汤的抗纤维化作用及机制

器官	模型	干预物	作用及机制	参考文献
肺脏	BLM 诱导的 PF 大鼠	DBDG/DBD	血清 HA、LN、PCⅢ、COL－Ⅳ、MMP－9、TIMP－1 mRNA 下降，平衡 MMP/TIMP 系统 MDA、NADPH 氧化酶 4 下降，GSH－Px、SOD 上升，改善脂质过氧化 肺指数、炎症评分、Ashcroft 评分、胶原体积分数、HYP、α－SMA、COL－Ⅰ、COL－Ⅲ、TNF－α、IL－6、IL－1β、TGF－β1、Smad3、纤溶酶原激活物抑制因子－1 下降 HIF－1α、血小板源生长因子下降，色素上皮衍生因子、重组人血管内皮抑制素上升 NLRP3、Toll 样受体 4、髓样分化因子 88、NF－κB、凋亡相关斑点样蛋白和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 下降 B 淋巴细胞瘤－2 相关 X 蛋白、PI3K、AKT、mTOR 下降，B 淋巴细胞瘤－2 上升	[12－13，20－21，23，25，29－30，32]
	TGF－β1 诱导的 HLF－1 细胞	DBDG	HYP、α－SMA、COL－Ⅰ、COL－Ⅲ mRNA 下降，MMP－9 上升，抑制细胞增殖	[11]
	平阳霉素诱导的 PF 大鼠	DBDG	MDA、TGF－β1、HYP 下降，GSH－Px、SOD 上升	[16]
	BLM 诱导的 PF 大鼠、TGF－β1 诱导 MRC－5 细胞	黄芪甲苷、阿魏酸	Smad 泛素化调节因子 2 下降，Smad7、Smad 核转录共抑制因子上升，抑制细胞增殖，调控 TGF－β1/Smad 通路	[10，17]
	TGF－β1 诱导的肌成纤维细胞	槲皮素和山柰酚	肌成纤维细胞活化下降	[9]
	IPF 患者	DBD 联合泼尼松	炎性因子下降，改善患者的中医证候，提高运动耐力和生命质量	[26]
	BLM 诱导的 PF 小鼠	黄芪当归药对	VEGF mRNA 下降，c－kit 原癌基因，碱性成纤维细胞生长因子 2 mRNA 上升 TGF－β、IL－6、维甲酸相关孤儿受体 γt mRNA 下降	[19，27]
肾脏	腺嘌呤诱导的 RF 大鼠	DBD 水、醇提取物	骨形态发生蛋白－7 及 mRNA 上升，TGF－β1 蛋白及 mRNA 降低	[35]
	高脂饮食诱发的糖尿病肾病 GK 大鼠	DBD	IL－6、IL－10、TNF－α、TGF－β1、Smad3、COL－Ⅳ、α－SMA、C－反应蛋白和波形蛋白下降，Smad5 上升，调控 TGF－β1/Smad 信号通路	[36]
	UUO 大鼠	黄芪甲苷Ⅳ和阿魏酸	肾小管上皮间质转化和成纤维细胞活化减少	[37]
		DBD	NLRP3、IL－1β、肾间质纤维化评分降低	[43]
		归芪口服液	TGF－β1、α－SMA、血管紧张素Ⅱ减少	[45]
	高糖诱导的 GMC	DBD	FN、LN、COL－Ⅳ下降，细胞增殖减少	[41，64－65]
	高糖诱导的 HK－2	DBD	COL－Ⅳ、α－SMA、TGF－β1、波形蛋白、miR－27a 降低，细胞增殖减少，调控 miR－27a/TGF－β1/Smad3 信号通路	[42]
	DN 气虚血瘀证患者	DBD	空腹血糖、糖化血红蛋白、24 h 尿蛋白、血尿素氮、尿蛋白、COL－Ⅳ、LN 下降	[39]
肝脏	CCL 4 致 HF 大鼠、小鼠	DBD	MDA、MMP－2/9、HIF－1α 下降，SOD 上升，调节脂质过氧化，改善肝功能 VEGF、血管生成素 1 下降，抑制肝血管新生	[53－54]
			IL－6、TNF－α、IL－1β、PI3K、AKT、c－Jun、JNK、p38 MAPK 下降	[50]
	LX－2 细胞，二甲基亚硝胺诱导的 HF 小鼠	黄芪甲苷Ⅰ、欧当归内酯 A、毛蕊异黄酮	α－SMA、COL－Ⅰ、HYP 降低	[51]
	血吸虫病 HF 家兔	DBD	血清 HYP 及 HA 下降，B 超声像、组织病理学改善	[52，66]
心脏	异丙肾上腺素诱导 MF 大鼠	DBD	HYP 降低，左心功能改善	[58]
	心肌梗死后 MF 小鼠	DBD	心肌胶原容积分数降低，心室重塑减少	[59]
	经腹主动脉不完全结扎诱发的 MF 大鼠	DBD	COL－Ⅰ、COL－Ⅲ、COL－Ⅳ减少，抑制肾素－血管紧张素－醛固酮系统活性	[60]
	尿毒症 MF 大鼠	DBD	TGF－β1、瞬时受体电位 M7 降低	[61]
其他	腹膜透析的大鼠	DBD	间皮细胞脱落、成纤维细胞、炎症细胞、血管增生减少，腹膜增厚程度减轻	[62]

素-醛固酮系统以及抑制瞬时受体电位M7通道活性有关[60-61]。

5 结语与展望

器官纤维化是目前广泛关注的难治性类癌疾病,已经成为危害健康的严重社会问题。DBD原方核心思想虽在于补气生血,然气能行血,黄芪益气,配伍当归,共奏益气活血之效,本方用于气虚血瘀证的作用更是不容忽视。从目前研究来看,除零星在腹膜、骨髓纤维化中的报道外[62-63],关于DBD在器官纤维化中的研究集中在肺、肝、肾、心四脏,从体外及体内实验中证实了DBD在多器官纤维化中的有效性。同时DBD干预纤维化疾病的机制主要涉及改善脏器功能、促进ECM合成与降解、调控TGF-β1/Smad信号通路、调控血管新生、抑制炎症以及抗氧化应激等(表1)。这些机制充分体现了DBD在器官纤维化防治中的多靶点、多途径、多环节的优势,是具有潜力的抗纤维化药物。尽管DBD是一个历史悠久的经典名方,配伍较简单,仍需注意的是,目前研究除在PF、RF中有少许临床研究数据,其余器官纤维化中暂时缺乏高证据级别的临床数据。在未来的研究中,研究者需要更多关注DBD的临床疗效,通过大样本、多中心的随机对照临床试验,来提供更多高等级的疗效性和安全性证据支持。此外,随着现代科学技术的不断发展,也可以利用先进的分子生物学技术、基因组学等手段,对DBD的成分进行深入研究,明确其抗器官纤维化的关键成分和靶点,为优化方剂组成和提高治疗效果提供科学依据。

参考文献

[1] HENDERSON N C, RIEDER F, WYNN T A. Fibrosis: from mechanisms to medicines[J]. Nature, 2020, 587(7835): 555-566.
[2] 安丽萍,杜全宇,杨晗,等. 益气活血法治疗特发性肺纤维化的机制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(6): 2122-2131.
[3] 李子航,朱景天,尹凯,等. 当归补血汤通过调控Sirt1/ER Stress通路改善糖尿病脑病的机制研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(1): 68-71.
[4] 张淑娟,张育贵,牛江涛,等. 黄芪的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(2): 151-155.
[5] 任春贞,骆亚莉,刘永琦,等. 当归防治肺纤维化的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 199-201.
[6] SHI Z, ZHOU M, ZHAI J, et al. Novel therapeutic strategies and drugs for idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2024, 357(10): e2400192.
[7] NAQVI M, HANNAH J, LAWRENCE A, et al. Antifibrotic therapy in progressive pulmonary fibrosis: a review of recent advances[J]. Expert Rev Respir Med, 2024, 18(6): 397-407.
[8] THANNICKAL V J, TOEWS G B, WHITE E S, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis[J]. Annu Rev Med, 2004, 55: 395-417.
[9] ZHAO C P, LI H, LIU X H, et al. Dissecting the underlying pharmaceutical mechanism of Danggui Buxue decoction acting on idiopathic pulmonary fibrosis with network pharmacology[J]. Tradit Med Res, 2020, 5(4): 238-251.
[10] 彭艳芳,张莹雯,张亚兵,等. 芪归方有效组分治疗特发性肺纤维化的实验研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(12): 1719-1723, 1728.
[11] 刘干,李俊,高建,等. 当归补血总苷抑制TGF-β_1诱导的人胚肺成纤维细胞转分化及胶原表达[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(10): 1018-1022.
[12] GAO J, YAN H, PING L, et al. Total glucosides of Danggui Buxue Tang attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via inhibition of extracellular matrix remodelling[J]. J Pharm Pharmacol, 2012, 64(6): 811-820.
[13] WANG J, FANG C, WANG S, et al. Danggui Buxue Tang ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats through inhibiting transforming growth factor-β1/Smad3/plasminogen activator inhibitor-1 signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(2): 236-244.
[14] FRANGOGIANNIS N. Transforming growth factor-β in tissue fibrosis[J]. J Exp Med, 2020, 217(3): e20190103.
[15] HUMERES C, SHINDE A V, TULETA I, et al. Fibroblast Smad7 induction protects the remodeling pressure-overloaded heart[J]. Circ Res, 2024, 135(3): 453-469.
[16] 刘勇,李俊,高建,等当归补血汤总苷抗大鼠肺纤维化的实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(5): 594-598.
[17] 彭艳芳,张莹雯,夏玉坤,等. 芪归方有效组分对肺纤维化大鼠的抑制作用及机制[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2116-2120.
[18] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. Mol Aspects Med, 2019, 65: 2-15.
[19] 李丽君,范盎然,葛东宇,等. 黄芪当归对药对特发性肺纤维化小鼠生存状况及组织修复相关基因表达水平的影响[J]. 环球中医药, 2015, 8(12): 1441-1445.
[20] 鲁辰希,王杰鹏,刘娜,等. 当归补血汤对特发性肺纤维化大鼠血管新生因子HIF-1α和endostatin的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1683-1687.
[21] 王杰鹏,王少贤,方朝义,等. 当归补血汤干预肺纤维化大鼠气虚血瘀状态机制初探[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 24-28.
[22] ZHANG W J, CHEN S J, ZHOU S C, et al. Inflammasomes and fibrosis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 643149.
[23] WANG J, WANG H, FANG F, et al. Danggui Buxue Tang ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by suppressing the TLR4/NLRP3 signaling pathway in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8030143.
[24] NIE Y J, WU S H, XUAN Y H, et al. Role of IL-17 family cytokines in the progression of IPF from inflammation to fibrosis[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 21.
[25] GAO J, HUANG Y, LI P, et al. Antifibrosis effects of total glucosides of Danggui-Buxue-Tang in a rat model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(1): 21-26.
[26] 彭艳芳,岳莹莹,张莹雯,等. 芪归方联合泼尼松治疗特发性肺纤维化的临床研究[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 1908-1912, 1917.
[27] 李丽君,范盎然,葛东宇,等. 黄芪当归对药不同剂量与配比对IPF小鼠生存状况及TGF-β、IL-6、Foxp3、RORγt基因表达水平影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(7): 42-46.
[28] OTOUPALOVA E, SMITH S, CHENG G, et al. Oxidative stress in pulmonary fibrosis[J]. Compr Physiol, 2020, 10(2): 509-547.
[29] ZHAO P, ZHOU W C, LI D L, et al. Total glucosides of Danggui Buxue Tang attenuate BLM-induced pulmonary fibrosis via regulating oxidative stress by inhibiting NOX4[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 645814.
[30] 刘娜,王杰鹏,鲁辰希,等. 当归补血汤对博莱霉素致肺纤维化

大鼠 PKD1/NF－κB/MnSOD 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(13):66－72.
[31] 许文奇,肖雷,徐炜,等. 埃克替尼抑制肺泡上皮细胞上皮间充质转化进程改善博来霉素诱导的肺纤维化[J]. 中国药学杂志,2024,59(12):1120－1128.
[32] 王晓倩,魏兆轩,曹珊珊,等. 当归补血汤联合针灸对肺纤维化大鼠肺上皮细胞的保护作用及 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(12):2934－2940.
[33] HUMPHREYS B D. Mechanisms of renal fibrosis[J]. Annu Rev Physiol,2018,80:309－326.
[34] JHA R,LOPEZ－TREVINO S,KANKANAMALAGE H R,et al. Diabetes and renal complications:an overview on pathophysiology,biomarkers and therapeutic interventions[J]. Biomedicines,2024,12(5):1098.
[35] 叶太生,张莹雯,王秀萍,等. 当归补血汤醇提物和水提物调控 BMP－7、TGF－β_1 表达对腺嘌呤诱导的肾间质纤维化大鼠保护作用的比较[J]. 时珍国医国药,2018,29(11):2619－2622.
[36] YE Z,XIAN W,LING G,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.
[37] MENG L Q,TANG J W,WANG Y,et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to inhibit renal tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy[J]. Br J Pharmacol,2011,162(8):1805－1818.
[38] 程丽颖,王梦玺,张翥,等. 当归补血汤辅助治疗糖尿病肾病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2021,24(27):3477－3483.
[39] 钟丹,罗启明,黄宇清,等. 当归补血汤对糖尿病肾病气虚血瘀证疗效及肾脏纤维化的影响 [J]. 河南中医,2022,42(11):1720－1723.
[40] NIU X,XU X,XU C,et al. Recent advances of MSCs in renal IRI:from injury to renal fibrosis[J]. Bioengineering (Basel),2024,11(5):432.
[41] REN X D,ZHANG Y W,WANG X P,et al. Effects of Dangguibuxue decoction on rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions[J]. BMC Complement Altern Med,2017,17(1):283.
[42] 赵烨,葛凡,李子航,等. 当归补血汤通过 miR－27a/TGF－β1/Smad3 通路抑制 HK－2 细胞纤维化作用及机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(7):592－598.
[43] WANG L,MA J,GUO C,et al. Danggui Buxue Tang attenuates tubulointerstitial fibrosis via suppressing NLRP3 inflammasome in a rat model of unilateral ureteral obstruction[J]. Biomed Res Int,2016,2016:9368483.
[44] 周鑫,邢露,李鹏权,等. 血管钙化抑制因子 BMP－7 的研究进展[J]. 中国药理学通报,2024,40(7):1226－1230.
[45] 胡家才,夏明珠,万青松. 归芪口服液抗大鼠肾间质纤维化的实验研究[J]. 武汉大学学报(医学版),2005,26(4):491－493,552.
[46] ZHANG Y W,XIE D,XIA B,et al. Suppression of transforming growth factor－β_1 Gene expression by Danggui Buxue Tang,a traditional Chinese herbal preparation,in retarding the progress of renal damage in streptozotocin－induced diabetic rats[J]. Horm Metab Res,2006,38(2):82－88.
[47] PAROLA M,PINZANI M. Liver fibrosis:Pathophysiology,pathogenetic targets and clinical issues[J]. Mol Aspects Med,2019,65:37－55.
[48] CHEN Y,CHEN Q,LU J,et al. Effects of Danggui Buxue Decoction (当归补血汤) on lipid peroxidation and MMP－2/9 activities of fibrotic liver in rats[J]. Chin J Integr Med,2009,15(6):435－441.
[49] 孙丽霞,方南元,周玲玲,等. 当归补血汤及拆方对大鼠免疫性肝损伤的治疗作用[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(2):150－152.
[50] 陶柏楠,王咏兰,刘道忠,等. 基于网络药理学和动物实验探讨当归补血汤抗肝纤维化的作用[J]. 中成药,2024,46(2):651－657.
[51] GUO T,LIU Z L,ZHAO Q,et al. A combination of astragaloside I,levistilide A and calycosin exerts anti－liver fibrosis effects in vitro and in vivo[J]. Acta Pharmacol Sin,2018,39(9):1483－1492.
[52] WANG P,LIANG Y Z. Chemical composition and inhibitory effect on hepatic fibrosis of Danggui Buxue Decoction[J]. Fitoterapia,2010,81(7):793－798.
[53] LV J,ZHAO Z M,CHEN Y,et al. The Chinese herbal decoction Danggui Buxue Tang inhibits angiogenesis in a rat model of liver fibrosis[J]. Evid Based Complementary Altern Med,2012,2012:284963.
[54] 郭涛,赵志敏,杨烁慧,等. 当归补血汤及其拆方影响肝脏血管新生的药效特点及作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2014,30(4):324－329.
[55] AKK Z H,GIESELER R K,CANBAY A. Liver fibrosis:from basic science towards clinical progress,focusing on the central role of hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Sci,2024,25(14):7873.
[56] 徐天娇,张英博,杨莹,等. 当归补血汤有效组分配伍对肝星状细胞氧化应激和Ⅱ相酶的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(9):2134－2137.
[57] FRANGOGIANNIS N G. Cardiac fibrosis[J]. Cardiovasc Res,2021,117(6):1450－1488.
[58] 曾宇,张三印. 当归补血汤对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌纤维化的影响[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(7):17－21.
[59] 范智文,赵一俏,凌龙,等. miR－34a 在当归补血汤抗小鼠心肌梗死后心室重塑中的表达[J]. 实用医学杂志,2017,33(18):3009－3012.
[60] 崔红燕,张晓晨,谭梦晖. 当归补血汤对腹主动脉不完全结扎大鼠心肌纤维化的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(5):18－21.
[61] 王琳娜,陈常勇,陈小永,等. 当归补血汤对尿毒症大鼠心肌纤维化组织瞬时受体电位 M7 通道表达及胶原蛋白合成的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(30):7－12.
[62] 杜丽东,吴国泰,王霞,等. 当归补血汤对腹膜透析相关性大鼠腹膜功能衰竭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(20):112－116.
[63] 夏芸芸,马立明. 刘宝文治疗原发性骨髓纤维化临床经验总结[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(8):32－35.
[64] KE H L,ZHANG Y W,ZHOU B F,et al. Effects of Danggui Buxue Tang,a traditional Chinese herbal decoction,on high glucose－induced proliferation and expression of extracellular matrix proteins in glomerular mesangial cells[J]. Nat Prod Res,2012,26(11):1022－1026.
[65] 周必发,张莹雯. 当归补血汤对高糖条件下系膜细胞增殖及细胞外基质表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版),2008,29(4):476－481,488.
[66] 王亚丽. 当归和当归补血汤指纹图谱及对兔血吸虫病肝纤维化的药理药效研究[D]. 长沙:中南大学,2005.