

· 综述 ·

黄芪活血功效及现代药理学研究进展

吕琴¹, 赵文晓², 王世军², 滕佳林^{1*}, 辛丹¹, 李金曦¹, 孔祥琳¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省中医经典名方协同创新中心, 济南 250355)

[摘要] 黄芪始载于《神农本草经》,有补气升阳、益卫固表,利水消肿,托毒生肌之效。被誉为补气健脾之要药,临床上常用于气虚乏力、脾虚泄泻等疾病,已为医者所熟知。近年来,研究学者围绕其补气、健脾、利水功效机制已有较全面的认识。然陶弘景在《本草经集注》首载黄芪“逐五脏间恶血”,表明本品兼有活血作用。目前,对于本品活血作用机制阐释,中医常基于“补气活血”“气行血行”理论进行论证,但并不等同于本品无活血作用。通过梳理历代本草文献中对黄芪的记载,发现其活血作用应用广泛。综合传统方剂与现代方剂中有关其活血作用的应用,本品在方中行活血通络、活血利水、活血扶正作用,尤能体现其活血作用。且现代药理学研究在有关瘀血病理指标的分子机制中,黄芪有很好的调控作用,表明黄芪有活血作用,但未深入探究,存在研究价值。该文从历代文献对黄芪活血功效的论述、黄芪活血作用的临床应用及现代药理学研究深入探讨其活血作用机制,以期扩展黄芪的临床应用范围,为临床治疗提供理论指导。

[关键词] 黄芪; 活血; 现代药理学; 研究进展
[中图分类号] R2-0;R22;R285. 5;R284 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)09-0215-10
[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20200406
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191105.1127.010.html>
[网络出版时间] 2019-11-06 09:36

Effect of Astragali Radix Membranaceus in Promoting Blood Circulation and Its Modern Pharmacology Research

LYU Qin¹, ZHAO Wen-xiao², WANG Shi-jun², TENG Jia-lin^{1*}, XIN Dan¹, LI Jin-xi¹, KONG Xiang-lin¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China;
2. Shandong Provincial Chinese Medicine Classical Prescription Demonstration Engineering Technology Research Center, Jinan 250355, China)

[Abstract] Astragali Radix membranaceus is first recorded in *Shennong Bencaojing*, which has the effect in replenishing Qi and rising Yang, strengthening the body surface resistance, inducing diuresis to alleviate edema, and supporting for detoxication and tissue generation. As an essential medicine for invigorating Qi and invigorating the spleen, it is often used in diseases, such as Qi deficiency and fatigue, spleen deficiency diarrhea and so on, and has been well known by doctors. In recent years, scholars have a comprehensive understanding of the mechanisms in replenishing Qi, invigorating spleen and promoting water. However, Tao Hongjing first recorded that Astragali Radix membranaceus can "clear the evil blood between the five organs". In *Bencaojing Jizhu*, this herbal medicine has the effect in promoting blood circulation at the same time. At present, traditional Chinese medicine often explains the mechanism of this herbal medicine in promoting blood circulation based on the theory of "replenishing Qi and activating blood circulation" and "blood circulation due to Qi circulation", which however is not equivalent to the fact that this herbal medicine has no blood circulation effect. By summarizing the records of

[收稿日期] 20190826(006)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81903947);山东省自然科学基金面上项目(ZR2016HM66);山东省中医药科技发展计划项目(2017-003);山东省重点研发计划项目(2019GSF108209)
[第一作者] 吕琴,在读硕士,从事中药理论与应用研究、中药及复方药理研究,E-mail:516421465@qq.com
[通信作者] *滕佳林,博士,教授,博士生导师,从事中药理论与应用研究、中药及复方药理研究,E-mail:sd.jia@163.com

Astragali Radix membranaceus in the herbal literatures of the previous dynasties, it was found that its promoting blood circulation effect was widely used. In summary of the applications of traditional prescriptions and modern prescriptions in promoting blood circulation, Astragali Radix membranaceus can remove obstruction and activate blood circulation, activate blood and promote diuresis, activate blood circulation and strengthen the body resistance, which can best reflect the effect in activating blood circulation of this medicine. Modern pharmacology shows that Astragali Radix membranaceus has a good regulatory effect on the molecular mechanism of blood stasis pathological indexes by activating blood circulation. Due to no in-depth research, there is still room for study. Therefore, this paper thoroughly explores the mechanism of action of Astragali Radix membranaceus in promoting blood circulation by summarizing the effects of Astragali Radix membranaceus in literatures of previous dynasties and modern pharmacological studies, in order to expand the clinical application of Astragali Radix membranaceus and provide theoretical guidance for clinical treatment.

[Key words] Astragali Radix; blood circulation; modern pharmacology; research progress

黄芪,始载于《神农本草经》列为上品。味甘,性微温,归肺、脾经。有补气升阳、益卫固表,利水消肿,托毒生肌之效,临床应用广泛,已为医家所悉知。古有黄芪“逐五脏间恶血”“活血生血”“逐恶血”等,意在表明黄芪兼有活血功效。现代研究也已证实本品有抗小板聚集、抗血栓、扩充血容量等作用^[1],但目前部分学者解释其活血作用机制仍基于气行则血行,重视补气作用,忽视活血作用,从而临床应用受到限制。以下从历代文献中对黄芪活血作用的论述、黄芪活血作用的临床应用及现代药理学研究深入探讨黄芪活血作用机制。

1 古代黄芪活血功效考证

汉代张仲景《金匮要略》中最早出现黄芪治瘀血病证先例,如《血痹虚劳病篇》“血痹,阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之”;至南朝陶弘景所著《名医别录》首次明确提及:“主治妇人子藏风邪气,逐五脏间恶血,补丈夫虚损,五劳羸瘦,止渴,腹痛泄利,益气,利阴气”,意在表明黄芪能通行五脏间瘀血,通利血脉;直至宋朝《日华子诸家本草》言其“黄芪助气壮筋骨,长肉补血,破症癖”;金元时期,张元素言其“活血生血”,李东垣在《药类法象》提及本品善治“血脉不行”;明代时期李时珍在《本草纲目》强调其“逐恶血”;清代时期黄元御《长沙药解》提及“医黄汗血痹之证,疗脾水风湿之疾”,张璐《本草逢源》认为其“能调血脉”,汪昂《本草备要》中指出能“生血生肌”,著名医家王清任在《医林改错》中更是立出“气虚血瘀”之观点,创立补阳还五汤补气活血之名方,并在痹症有瘀血说篇中论黄耆赤风汤“治诸病皆效者,能使周身之气通而不滞,血后面不瘀,气通血活。”纵观历史沿革,黄芪活血作用在各个朝代中

均有提及,说明其活血作用确实存在。

2 黄芪活血作用的临床应用

2.1 活血通络 黄芪可活血通络,治瘀血阻络证。因本品味甘微温,推动气血运行于上而起到升阳活血之功,临床可配伍当归、羌活、地龙、穿山甲等善通行血络之药,共通行血络,化脉中瘀血。适应于血瘀脉络之痹证、中风、产后恶露不尽、皮肤硬结等病。此功效首次临床应用见于仲景《金匮要略》黄芪桂枝五物汤治血痹虚劳者,方中黄芪为君药,除其熟知的益气固表功用外,黄芪甘温活血,与桂枝和血通络,与芍药活血通痹,共奏活血通络、和营通痹之效。《杨氏家藏方》中蠲痹汤治风寒湿痹之血脉痹阻证,除去羌活、当归、姜黄等祛风除湿通络类药,对于血滞于脉内应采用活血通络治法,恰本品“能调血脉”在此发挥相应作用。《兰室秘藏》中天麻黄芪汤,黄芪与天麻、芍药、神曲、羌活等药同治一侧口角歪斜,对侧腿脚麻木疼痛者。《妇人良方》中三痹汤,以黄芪与川续断、杜仲、秦艽、川独活、川牛膝等品同用,治风痹、气痹等气滞血凝等病。两方剂中黄芪活血通脉作用尤为明显。更有《医学衷中参西》中理冲汤,黄芪与三棱、莪术等同用治妇人经闭不行或产后恶露不尽。《产孕集》泽兰汤,黄芪与泽兰、红花、川芎等同用治产后恶露将尽,气血更新。《普济方》黄芪汤,本品与当归、续断等同用治伤折、恶血凝滞肿痛。以上均是黄芪“逐五脏间恶血”的临床应用体现。

国医大师张学文教授曾指出黄芪有补气活血作用,多年临床运用补阳还五汤加减治气虚血瘀中风,黄芪用量大至 60 ~ 90 g,确有较好疗效^[2]。李济仁教授在善用黄芪、当归、川芎、延胡索治疗类风湿关节炎、颈椎病和腰痹病,认为黄芪既能补虚又能

攻邪^[3]。熊继柏教授用黄芪虫藤饮治疗气血瘀滞型痹证,临床效果较好,认为方中黄芪能益气健脾生血,并可祛逐风邪,活血通络^[4]。师红^[5]自拟黄芪丹参通络方,方中大剂量使用黄芪治疗血虚寒凝型糖尿病周围神经病变患者 45 例,总有效率达 86.7%,明显加快患者腓浅神经及正中神经传导速度。陈祖琨^[6]临床观察 31 例 34 眼视野网膜静脉阻塞患者应用灯盏花素注射液联合黄芪注射液治疗后,总有效率达 88.24%,说明二者联用可活血通络,瘀去脉通,有助于缓慢溶解视网膜静脉血栓,改善视网膜的微循环。

2.2 活血利水 黄芪可活血利水,治瘀水互结证。因本品兼有利水之功,水与血原并行而不悖,利水促进血行,血行则水液运行畅通,临床常配伍防己、白术、茯苓等利水渗湿药,专攻瘀水互结之鼓胀、水肿等疾病。《金匱要略》记载“风水,脉浮身重,汗出恶风者,防己黄芪汤主之”,以防己、黄芪为君,防己祛风利水,黄芪在此既益气固表治其标,又活血利水治其本,臣以白术助君药补气健脾利湿,佐以姜枣调和营卫,甘草和中兼调和诸药,治疗水臌。后世王灵台之经验方防己黄芪汤与五皮饮加减治疗腹大肿满,肝郁血瘀等病症^[7]。本品与白术、茯苓等利水药合用缓解腹大肿满等症状,相较之下,肝郁血瘀病证可能不再是黄芪利水作用,而是活血作用居于优势。现代郭黎娜临床也得到验证,疗效甚好^[8]。而《圣济总录》细辛饮和《圣惠》细辛散,二者仅剂型剂量的差别,方中黄芪与细辛共行活血利水作用以治心胸壅闷、四肢肿满。

国医大师朱良春教授治疗慢性肾炎时,常将黄芪与地龙二者相伍,黄芪每日用 30~60 g,地龙每日用 10~15 g,以黄芪为活血利水的主药,调整肺脾肾三脏的功能,提高机体免疫力^[9-10]。钟燕斌等^[11]用黄芪五苓散加减治疗肝硬化患者 33 例,总有效率为 90.70%。秦永亮^[12]用苍牛防己汤联合黄芪五苓散治疗肝硬化腹水患者 84 例,治疗总有效率为 97.6%。虽经化裁,但以上方剂仍遵循经典以黄芪为君药的特点,行补气、活血、利水作用,标本兼治。黄芪在水肿病应用中,王振起^[13]通过给予活血利水方治疗水肿病,总有效率达 88.7%。宋平自拟健脾活血利水方治疗慢性下肢静脉性水肿,紧扣健脾、利水、活血治疗原则^[14]。樊炜静等^[15]分析庞鹤教授治疗慢性下肢静脉性水肿中使用频率最高的用药模式和关联规则是黄芪-当归和黄芪-茯苓。可见,黄芪作为各方剂中核心药物,与猪苓、白术、泽泻、茯苓、车前子

等健脾利湿药同用以消除水肿、腹水症状。

2.3 活血扶正 黄芪可活血扶正,治气虚血瘀证。本品主入肺脾二经,补气活血为主,活血行气为辅,补气寓于活血,活血寓于补气,气旺血行,血运无滞,临床常配伍人参、白术、党参等补气行气之药。凡气血阴阳正虚不足,瘀血久存于内等病症,皆可伍之以扬活血扶正之功,消久瘀之邪块。《医林改错》中补阳还五汤,本品与地龙、川芎、当归等配伍,治因气虚血滞、肌肤筋脉失养之痹证或中风后遗症,效果甚好。黄芪在全方既担任补气生血、扶正祛邪作用,又因血滞不通而与地龙、川芎行活血通瘀的作用。《医学金针》黄芪姜苓汤治血虚中风、偏身枯槁者,该方黄芪与人参、茯苓、半夏、生姜、甘草共用,针对血虚益气补血用人参,中风日久、偏身枯槁扶正祛邪乃用黄芪活血扶正。相类似《医学集成》培气汤治中风无热、卒中、厥证,全方以人参、黄芪、焦术为君药;《傅青主女科》中的理气散瘀汤,方中黄芪与人参、当归、红花、姜炭等品同用治跌扑小产,血瘀紫块者。黄芪在此作用意义相同,主活血扶正作用。

国医大师段富津教授重视养血活血,常以参芪为主,无论是气血两虚或是瘀血痹阻、阴阳亏虚,都酌情加入二者治疗胸痹^[16]。关幼波教授治疗肝病强调气血辩证,常以生黄芪、当归为君,共同行补气扶正、活血化瘀之功效,配伍党参、白术等健脾益气之药,意为元气充足,方可对抗邪邪^[17]。邓铁涛教授临床创新重用黄芪治气虚型高血压,改变重要器官血流供求矛盾的严重脱节局面,促使血压升高的血管反应缓解而达到降压之效果,常用补阳还五汤和黄芪合温胆汤^[18]。周百川谈痹证时认为因虚致痹、痹症多痰瘀,虚象不明显亦可加入黄芪,有先安未受邪之地,补气活血扶正之意^[19]。戎锦锦^[20]用《金匱要略》中黄芪建中汤明显改善虚劳型腹水患者体征,方中重用生黄芪为君药,逐脉中血滞血瘀,补虚固本培中,配伍山药、白术、党参助黄芪健脾补中,瘀去水消。由此可见,诸多医者在黄芪在活血扶正临床应用广泛,已收良效。但不能断然说明是其补气而活血,还需进行药理学实验研究。

3 黄芪活血作用的现代药理学研究

3.1 对血液系统的影响

3.1.1 改善血液流变学 血液流变学的改变是活血机制的关键指标之一^[21-22]。黄芪可降低血小板黏附率、抑制血小板聚集、防止血栓形成,从而降低全血和血浆黏度^[23-24]。邬丹等^[25]用黄芪冻干粉治疗心肌缺血大鼠能明显降低红细胞压积及全血

黏度,改善急性心肌缺血所致的高黏血症及增加缺血区血供。马旭等^[26]建立血瘀模型大鼠观察黄芪提取物与红花总黄酮对血液流变学指数的影响,无论单用或二者配伍合用均能改善血液流变学,但后者作用更为显著。且复方参芪液中明显抑制血小板聚集,有明显的解聚作用^[27]。黄芪“活血通络”作用机制得以体现。并且目前有学者研究不同剂量黄芪配伍补阳还五汤也能明显改善血液流变学,在缺血性脑卒中患者中,黄芪分高、中、低 3 组剂量治疗后,3 组患者血黏度、纤维蛋白原、红细胞刚性指数、红细胞变形指数均降低^[28]。对于气虚血瘀模型家兔中,重用黄芪组可明显降低高中切血黏度,重用黄芪组祛瘀效果最好^[29]。侧面说明即使小剂量黄芪也具有活血作用。同样,黄芪虫藤饮联合西药与单独使用西医治疗气虚血瘀型缺血性脑卒中恢复期患者疗效相比较,前者不仅降低血液流变学指标,还降低炎症因子水平、改善神经功能,疗效更为显著^[30]。以上说明黄芪具有“活血扶正”作用。

3.1.2 改善血流动力学 血流动力学与血液流变学同样是反映机体血瘀证病理表现指标之一^[21-22]。黄芪黄酮类化合物可能通过诱导缺氧因子-1 α (HIF-1 α) 积累介导的信号,促进红细胞生成素的表达,增加红细胞数,进而促使血液流动加速,刺激血液再生^[31]。黄芪甲苷可降低心力衰竭大鼠左心室舒张末压力 (LVEDP),一定程度升高左室内压峰值 (LVSP) 和左室压力上升最大速率 (+ dp/dt_{max}) 以及左室压力下降最大速率 (- dp/dt_{max}),起到强心作用,改善血流动力学指标,作用效果与卡托普利相同^[32]。祁忠华等^[33]应用黄芪治疗糖尿病大鼠模型 4 周,结果发现本品可降低肾血流量 (RPF),肾小球滤过率 (GFR),抑制肾脏一氧化氮 (NO) 量,从而纠正肾脏的高灌注、高滤过病理表现,影响肾血流动力学相关指标。临床研究发现肝硬化门静脉高压患者应用黄芪注射液和丹参注射液治疗后,患者门脾静脉内径缩小,门脾静脉血流量减少从而血流速度加快,认为活血化瘀可能是黄芪、丹参的药理作用^[34-35]。以上药理作用与本品“活血利水”作用相吻合。黄芪桂枝五物汤不仅能改善气虚血瘀证脑梗死恢复期患者脑血流动力学效果,降低患者阻力指数 (RI) 和脉动指数 (PI),增加平均血流速度 (Vm)^[36];使老年 2 型糖尿病下肢血管病变患者明显增加足背动脉血管内径、峰值流速、血流量,改善下肢血流动力学^[37]。说明本品“活血通络”作用。

3.2 对心血管系统的影响 已知黄芪显著改善血

液流变学和血流动力学,而血液原动力主要来自于心脏。众多学者已对黄芪改善心血管疾病展开了深入研究,其中黄芪具有保护心肌损伤、保护血管内细胞、强心、降压、扩血管等作用明显突出本品活血通络、活血利水作用^[38-39]。

3.2.1 保护心肌损伤 黄芪多糖可通过减轻钙超载和活性氧簇 (ROS) 产生,降低膜电位水平及抑制线粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 过度开放,并可抑制上游启动型蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-9 的高表达,进而通过凋亡级联反应,抑制下游执行型 Caspase-3 蛋白的表达,从而减轻缺血再灌注损伤对线粒体膜结构的破坏,保护线粒体功能,保护心肌损伤^[40-41]。黄芪甲苷能增加异丙肾上腺素诱导的心肌损伤模型大鼠的原代心肌细胞活力,上调心肌细胞的 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2),下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 及 Bcl-2 相关 k 蛋白 (Bak) 的表达,起到抗凋亡作用^[42]。KANEKO 等^[43]研究发现黄芪水溶液显著增加血管平滑肌细胞 (VSMC) 中诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 蛋白表达、并使 VSMC 中依赖于 NO 的环磷酸鸟苷 (cGMP) 的积聚。其机制可能是与 NO-鸟苷酸环化酶 (sGC)/cGMP 介导的信号转换通道有关。

3.2.2 保护血管内皮细胞 黄芪可降低微血管内皮细胞中 ROS 水平,抑制氧化应激反应,提高内皮细胞存活率,从而预防和保护内皮屏障功能^[44-45]。付卫云等^[46]用黄芪甲苷可升高心肌组织中蛋白激酶 D1 (PKD1),血管内皮生长因子 (VEGF),组蛋白脱乙酰酶 5 (HDAC5) 蛋白表达,促进心肌梗死大鼠血管新生,其调控机制可能与激活 PKD1-HDAC5-VEGF 通路有关。同时具有促进大鼠心肌梗死后心肌组织血管新生的作用,继而促进新生血管的发育和成熟^[47-48]。体现黄芪活血通络作用。张璿方等^[49]用黄芪丹参提取物配伍可显著提高大鼠骨髓源性内皮祖细胞 (EPCs) 中血管内皮生长因子 (VEGF) 及其受体 KDR,血管生成素 I (Ang I) 及内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 表达,调控 EPCs 促血管新生作用,认为其以“益气活血通络”配伍原则作用与上调 VEGF 密切相关。

3.2.3 强心、降压 黄芪小剂量具有升高血压的作用,大剂量具有降低血压的作用^[50]。推测大剂量降压作用可能与黄芪活血作用有关。卢振等^[51-52]在自发性高血压模型大鼠中注射大剂量黄芪注射液后,发现 VSMC 中钙离子 (Ca²⁺) 水平降低,心肌肌浆网钙泵 (Ca²⁺-ATPase, SERCA) 及磷蛋白 (PLB)

表达增加,从而减少 VSMC 中的钙超载,改善血管硬化,其降压机制与钙通道功能有关。黄芪降压机制还与提高抗氧化酶活性、抑制血管壁重构有关^[53-54]。针对高血压中晚期并发肾损害气虚血瘀型,黄芪-丹参药对及其有效成分均可通过调节与高血压肾损害相关的多个信号转导通路来调节血压、降低尿蛋白、保护肾小管和肾小球滤过屏障、达到降压利尿作用^[55-56]。

3.3 对组织纤维化的影响 组织纤维化的主要病理改变是器官组织内纤维结缔组织增多,研究表明抗组织纤维化作用也是活血作用的关键机制之一^[21,57]。黄芪及其有效成分均具有抗心、肝、肺及肾脏纤维化作用,并且目前对于黄芪甲苷抗纤维化作用研究较广泛^[58]。

3.3.1 抗心肌纤维化 阮滔等^[59]对血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)体外培养心脏成纤维细胞注射黄芪注射液,结果发现随着黄芪注射液浓度的增高,心肌纤维细胞增值率下降、转化生长因子-β₁(TGF-β₁)的分泌量降低,说明黄芪可抑制心肌成纤维细胞增殖和纤维化,改善心功能。黄芪多糖通过增加纤维溶酶活性溶解已形成的纤维蛋白,并达到抗血栓作用^[60]。

3.3.2 抗肝纤维化 黄芪总黄酮可明显降低降低肝纤维化大鼠肝组织 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA),TGF-β₁,转导蛋白 3(Smad3),转导蛋白 4(Smad4)蛋白表达下调,抑制 TGF-β₁/Smad 信号通路,对四氯化碳致大鼠急性受损的肝细胞有明显保护作用^[61]。黄芪甲苷通过抑制氧化应激的产生和 p38 蛋白激活来抑制肝星状细胞(HSC)激活,预防和治疗肝纤维化的发生发展^[62]。

3.3.3 抗肺纤维化 QIAN 等^[63]研究黄芪甲苷对博莱霉素(BLM)诱导的肺纤维化模型上皮-间质转化(EMT)干预作用,结果发现黄芪甲苷显著抑制 TGF-β 或磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)抑制剂诱导的 FOXO3a 高磷酸化,从而逆转下调 EMT,延缓肺纤维化的发生发展。同样模型,王鹏飞等^[64]用黄芪甲苷能显著提高自噬相关蛋白 LC3 蛋白表达,抑制 p62 蛋白积累、降低白细胞介素-1β(IL-1β),IL-18 和 Caspase-1 蛋白表达,其作用机制可能与抑制焦亡并增强自噬有关。复方应用中,彭艳芳等^[65]用芪归方能够较好地抑制促纤维化细胞因子 TGF-β₁ 表达,降低磷酸化-Smad2/3(p-Smad2/3)表达,并通过上调 Smad7,降低 Smad3,干扰 TGF-β/smad 信号通路和细胞外基质(ECM)的沉积,减轻特发性肺间质纤维化(IPF)大鼠肺部

的纤维化。

3.3.4 抗肾纤维化 ZHOU 等^[66]认为黄芪甲苷抗肾纤维化作用机制可能是通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)和核转录因子-κB(NF-κB)介导的炎症起作用。傅亮等^[67]认为黄芪注射液联合葛根素注射液能减缓肾间质纤维化、保护并改善肾脏功能,研究结果表明用药组明显下降 α-SMA,TGF-β₁ 及其受体 TGF-β/R 和 Smad3/7 的表达,E-钙黏连素(E-cadherin),骨形态发生蛋白-7(BMP-7)及其受体(BMP-7/R)和 Smad5 的表达显著升高,可能与降低肾组织 TGF-β₁ 过度表达、阻断 TGF-β₁/Smads 信号通路和增强 BMP-7 的表达、激活 BMP-7/Smad5 通路有关。

3.4 对红细胞免疫功能的影响 红细胞的免疫功能主要是通过自身表面补体受体 1(CR1),补体受体 3(CR3)和免疫复合物(IC)上相应的补体 C3b 对 IC 的清除能力调节免疫功能^[68]。目前研究表明血瘀证机体呈现红细胞免疫黏附功能继发性下降^[69-71]。而黄芪对红细胞免疫功能有明显促进作用^[72-74]。其中,黄芪多糖研究报道最多,能显著升高红细胞 C3b 花环率和红细胞 IC 花环率,增强超氧化物歧化酶(SOD)活性^[75]。并可使红细胞免疫黏附肿瘤细胞的能力提高,其机制可能是黄芪多糖能增加机体内红细胞 C3b 受体数量和天然免疫活性,从而达到增强红细胞免疫抗肿瘤作用^[76]。侯燕等^[77]运用黄芪注射液治疗急性心肌梗死患者病人 4 周,结果发现患者红细胞 C3b 受体花环率增加,伴有分化簇 3(CD3⁺δ),分化簇 4(CD4⁺δ),CD3⁺δ/CD4⁺δ 升高以及显著改善了心功能,康永兰等^[78]用参芪地黄汤治疗气阴两虚兼瘀浊阻滞证慢性肾小球肾炎患者,不仅可以改善患者的自觉症状及肾功能,还增强了 C3b 受体的表达,使其携带循环免疫复合物(CIC)能力增强,加强了 CIC 的清除。同样当归补血汤治疗气血虚弱证也能提高脾脏和法氏囊脏器指数、红细胞 C3b 受体花环率(E-C3bRR),免疫复合物花环率(E-ICR)^[79]及红细胞 C3b 受体花环率,降低 CIC 花环率^[80]。而芪瑞扶正胶囊是针对脾肾两虚,气阴不足,瘀血内阻的病机拟定,研究表明可该方可增强机体红细胞 CR1 及血清补体活性,从而增强红细胞免疫黏附作用^[81]。说明本品及其复方提高机体的抗病能力的机制可能与增强病人的红细胞及淋巴细胞的免疫功能有关,提高机体的抗病能力。黄芪促进红细胞免疫功能正体现了黄芪“活血扶正”作用。

上述药理研究发现,黄芪具有改善血流流变学和血液动力学、强心、保护心肌内皮细胞损伤、抗纤维化、抗血栓以及提高红细胞免疫功能等诸多功效,并与其活血通络、活血利水、活血扶正作用相吻合,提供了合理科学的实验数据和研究结

果,侧面证实黄芪确实具有活血作用。目前,虽对黄芪药理学研究广泛,但仍缺乏有关黄芪活血作用的药理学机制相关实验,还需进一步深入研究,以期指导临床应用。黄芪活血作用的药理作用及其作用机制进行了汇总见表 1。

表 1 黄芪活血作用的药理作用及其作用机制

Table 1 Pharmacological effects and mechanism of effctet of Astragali Radix in promoting blood circulation

药理作用	方药	模型	作用可能机制	参考文献
改善血流黏性	黄芪注射液	血瘀证兔	降低全性黏度、血浆黏度、红细胞压积明显	[23]
	黄芪皂苷	老年大鼠	降低血浆比黏度、纤维蛋白原比黏度、红细胞电泳时间、红细胞压积	[24]
	黄芪冻干粉	心肌缺血大鼠	降低心肌缺血大鼠红细胞压积及全血黏度,改善高黏血症及增加缺血区血供	[25]
	黄芪提取物与红花总黄酮	急性血瘀证大鼠	显著降低全血黏度及血浆黏度,Hct,红细胞聚集指数和血小板最大聚集率,Fib 含量	[26]
	参芪液	气虚血瘀证冠心病患者	抑制血小板聚集,明显解聚作用	[27]
	不同剂量黄芪 + 补阳还五汤	缺血性脑卒中患者	降低血黏度、纤维蛋白原、红细胞刚性指数、红细胞变形指数	[28]
		气虚血瘀证兔	降低高中切血黏度	[29]
	黄芪虫藤饮联合西药	气虚血瘀证缺血性脑卒中患者	降低血液流变学指标、炎症因子水平、改善神经功能	[30]
加速血流动力	黄芪黄酮类	人胚胎肾成纤维细胞(HEK293)	提高促红细胞生成素的表达、增加红细胞数	[31]
	黄芪甲苷	心肌梗死后心力衰竭大鼠	降低 LVEDP,升高左 LVSP, + dp/dt _{max} , - dp/dt _{max}	[32]
	黄芪	早期糖尿病大鼠	降低 RPF,GFR,抑制肾脏 NO 的产生,纠正肾脏的高灌注、高滤过病理表现	[33]
	黄芪注射液 + 丹参注射液	肝硬化门静脉高压患者	门脾静脉内径缩小,血流量减少,血流速度加快	[34-35]
	黄芪桂枝五物汤,加味黄芪桂枝五物汤	气虚血瘀证脑梗死恢复期患者,老年 2 型糖尿病患者	降低 RI 和 PI,增加 Vm;增加足背动脉血管内径、峰值流速、血流量,伴有抗炎反应和氧化应激效应	[36-37]
保护心肌损伤	黄芪多糖	缺血再灌注损伤大鼠	降低钙超载,ROS,膜电位水平、抑制 mPTP 过度开放,上游启动型蛋白 Caspase-9 和下游执行型 Caspase-3 蛋白表达	[40-41]
	黄芪甲苷	心肌细胞损伤模型大鼠	增加原代心肌细胞活力,上调 Bcl-2,下调 Bax,Bak 表达,抗凋亡作用	[42]
	黄芪水溶液	-	增加 VSMC 中 iNOS,cGMP,激活 NO/sGC/cGMP 信号通道	[43]
保护血管内皮	黄芪提取物	心肌缺血大鼠	降低微血管内皮细胞中 ROS 水平,抑制氧化应激反应;激活 NRF2 抗氧化信号通路,提高内皮细胞存活率	[44-45]
	黄芪甲苷	心肌梗死大鼠	增加心肌组织 PKD1,VEGF 及 HDAC5 蛋白,激活 PKD1/HDAC5/VEGF 信号通路	[46]
	黄芪丹参提取物	骨髓源性内皮祖细胞	提高 VEGF,KDR,Ang I ,eNOS 表达,调控 EPCs 促进血管新生	[49]
强心、降压	大剂量黄芪注射液	自发性高血压大鼠	降低 Ca ²⁺ ,增加 SERCA,PLB,减少钙超载,改善血管硬化;提高抗氧化酶活性、抑制血管壁重构	[51-54]

续表 1

药理作用	方药	模型	作用可能机制	参考文献
抗心肌纤维化	黄芪 + 丹参药对	自发性高血压大鼠	降低双肾血流阻力指数 (RI), 改善肾脏组织病理变化	[56]
	黄芪注射液	心肌成纤维细胞	抑制心肌纤维细胞增值率、减少 TGF- β_1 的分泌量	[59]
	黄芪多糖	-	增加纤维溶酶活性	[60]
抗肝纤维化	黄芪总黄酮	肝纤维化大鼠	降低肝组织 α -SMA, TGF- β_1 , Smad3, Smad4 蛋白表达, 抑制 TGF- β_1 /Smad 信号通路	[61]
抗肺纤维化	黄芪甲苷	肝纤维化大鼠	抑制氧化应激产生, p38MAPK 活化, 抑制 HSC 激活	[62]
	芪归方	肺纤维化大鼠	抑制 TGF- β_1 表达, 降低 p-Smad2/3 表达, 上调 Smad7, 降低 Smad3, 干扰 TGF- β /smad 信号通路和 ECM 的沉积	[65]
	黄芪甲苷	肺纤维化大鼠	抑制 TGF- β 或 PI3K/Akt 抑制剂诱导的 Foxo3A 高磷酸化, 逆转 EMT 下调; 抑制 p62 蛋白积累, 降低 IL-18, IL-1 β 和 Caspase-1 蛋白表达, 升高 LC3 蛋白表达	[63-64]
抗肾纤维化	黄芪甲苷	肾纤维化大鼠	抑制 TLR4 和 NF- κ B 介导的炎症反应	[66]
增强红细胞免疫功能	黄芪注射液联合葛根素注射液	肾纤维化大鼠	下降 α -SMA, TGF- β_1 /R 和 Smad3/7 的表达, E-cadherin 显著升高 BMP-7/R 和 Smad5 的表达, 阻断 TGF- β_1 /Smads 信号通路, 激活 BMP-7/Smad5 通路	[67]
	黄芪多糖	鸡	升高 RBC-C3b 花环率和 RBC-IC 花环率, 增强 SOD 活性	[75]
	黄芪多糖	肿瘤模型小鼠	增加 CR1 的数量及天然免疫活性性, 降低红细胞膜荧光偏振度和微黏度, 提高红细胞膜脂质流动性	[76]
	黄芪注射液	急性心肌梗死患者	增加红细胞 C3b 受体花环率, CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD3 $^{+}$ /CD4 $^{+}$, IL-10, 降低 IL-6 及 CRP, 及抑制心室重构	[77]
	参芪地黄汤	慢性肾小球肾炎患者	增强 C3b 受体的表达, 增强携带 CIC, 加强 CIC 的清除	[78]
	当归补血汤	鸡	提高脾脏和法氏囊脏器指数, E-C3bRR 率, E-ICR 率	[79]
		免疫功能低下模型小鼠	提高 RBC-C3b 受体花环率, 降低 RBC-CIC 花环率	[80]
	芪瑞扶正胶囊	免疫功能低下模型小鼠	增强 RBC-CR1R, RBC-CaR, 增强血清补体活性 RBC 免疫黏附作用	[81]

4 结语与展望

通过梳理历代文献并结合现代药理学研究, 黄芪活血作用确实存在, 但其功效可能被自身补气、利水作用所掩盖, 且受配伍、剂量、炮制、剂型等因素影响, 无法得到充分发挥。配伍因素上文已进行了阐述, 总结为本品与祛风除湿药或通络活血药配伍, 行活血通络之效; 与利水药配伍, 行活血利水之效; 与补气药配伍, 行活血扶正之效。对于黄芪活血通络作用易被方剂配伍中活血类或通络类药所掩盖, 而组方中活血药行通络活血剽疾, 属动, 相较而言, 黄芪逐脉中瘀血缓和, 属静。黄芪活血利水临床应用多见于肝硬化腹水和水肿病, 尤在肝腹水应用广泛, 主要以五苓散为基础方, 另着重配伍黄芪, 若基于气行血行理论, 方中已有大量补气利水渗湿药, 增加此类药剂量即可, 但对于腹部青筋暴露、皮肤紫黯等瘀

血病理表现治疗不佳, 若基于本品尚有活血作用, 似乎更加合理。黄芪与补益扶正药共用时, 黄芪之补气活血作用互寓于彼此, 活血作用易藏于补气扶正作用下, 但不能断然说明是黄芪活血扶正是由补气而致活血。同时方剂配伍不同, 功效侧重点不同。从剂量和炮制角度来看, 重用生黄芪, 活血效果越显著, 通常用量约 30 ~ 60 g, 最大达 240 g^[79-81]。因生品善走肌表, 长于固表止汗, 活血祛瘀, 托毒排脓^[82-85]。从制剂角度来看, 本品常采用汤剂或注射剂^[27], 吸收快, 作用迅速, 活血效果显著。现代药理学已证实黄芪能降低血小板黏附率、抑制血小板聚集、促进血流加速、扩充血容量、改善微循环和强心降压利尿、抗组织纤维化作用及促进红细胞免疫功能等作用, 这结果与上文所梳理黄芪在临床应用效果基本吻合。临床和实验研究均验证了本品有助于

改善血瘀证体征和相关实验指标,说明黄芪本身可能固有活血作用,为今后从另一角度解释其活血作用提供了理论思路。因此,研究黄芪活血作用原理,不仅可使临床应用者心中有数,而且恰当地扩大本品使用于具有类似病理变化或病理生理状态的疾病,增加了其治疗范围和途径。

[参考文献]

[1] 韩娟,刘宏艳,肖照岑. 黄芪活血功效刍议[J]. 云南中医中药杂志,2008,29(3):21-22.

[2] 严亚锋,白海侠. 国医大师张学文运用黄芪药对经验[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4445-4447.

[3] 谷绍飞,陈苗,李艳. 国医大师李济仁教授治疗类风湿关节炎用药规律研究[J]. 中国中医药信息杂志,2017,24(9):87-90.

[4] 尹周安,孙桂香,刘朝圣,等. 国医大师熊继柏临床组方用方的思路与经验[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3031-3034.

[5] 师红. 黄芪丹参通络方治疗糖尿病周围神经病变的临床效果[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(21):114-115.

[6] 陈祖琨. 灯盏花素注射液联合黄芪注射液治疗视网膜静脉阻塞 31 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2004,25(1):9.

[7] 祝峻峰. 王灵台论治肝炎后肝硬化腹水临证经验[J]. 上海中医药杂志,2015,49(7):1-3.

[8] 郭黎娜,王云海. 防己黄芪汤合五皮饮加减治疗肝硬化腹水的疗效观察[J]. 中国医药指南,2019,17(2):156.

[9] 陈珑,朱泓,孙伟. 朱良春教授治疗慢性肾小球肾炎经验撷菁[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(25):34-35.

[10] 朱良春. 朱良春用药经验集[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,2009:119.

[11] 钟燕斌,邓石雄,温承远. 黄芪五苓散加减治疗肝硬化的临床疗效及对肝损伤的保护作用[J]. 陕西中医,2017,38(11):1501-1503.

[12] 秦永亮. 苍牛防己汤联合黄芪五苓散治疗 84 例肝硬化腹水患者的效果分析[J]. 首都食品与医药,2018,25(24):176.

[13] 王振起. 活血利水法治疗水肿病临床疗效[J]. 中国药物经济学,2015,10(S2):56,58.

[14] 俞志相,宋平. 浅析健脾活血利水方治疗慢性下肢静脉性水肿[J]. 内蒙古中医药,2019,38(5):53-54.

[15] 樊炜静,张秋艳,金潇,等. 运用中医传承辅助平台对庞鹤教授治疗慢性下肢静脉性水肿用药规律的分析研究[J]. 湖南中医药大学学报,2019,39(3):367-371.

[16] 刘玉岩. 国医大师段富津教授治疗胸痹的用药规律研究[J]. 现代中医临床,2019,26(4):13-16.

[17] 李杰,徐春军. 关幼波治疗肝病常用对药应用辨析[J]. 北京中医药,2016,35(4):318-319.

[18] 邓中光,邱仕君. 邓铁涛运用黄芪的经验[J]. 北京中医,1994(1):5-8.

[19] 蒲晓东,杨艳梅. 周百川谈痹证及其治疗[J]. 中华中医药杂志,2019,34(1):179-181.

[20] 戎锦锦. 经方辨治肝硬化腹水医案举隅[J]. 浙江中医杂志,2018,53(12):913.

[21] 陈可冀. 血瘀证与活血化瘀研究[M]. 上海:上海科学技术出版社,1990:387-389,114,470.

[22] 潘祥龙,郝二伟,谢金玲,等. 活血化瘀中药调节血瘀证的分子机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(24):227-234.

[23] 王巧云. 黄芪注射液对血瘀证兔血液流变学的影响[J]. 中药药理与临床,2004,20(2):19-20.

[24] 蒋斗发,殷昌好,俞能高,等. 黄芪总皂苷对老年大鼠血液流变性的影响[J]. 基层中药杂志,2002,16(5):15-16.

[25] 邬丹,江从勋,廖诗平,等. 注射用黄芪冻干粉对心肌缺血大鼠血流动力学及血液流变学的影响[J]. 华西药学杂志,2011,26(6):557-560.

[26] 马旭,张可,韩淑燕,等. 黄芪提取物与红花总黄酮配伍对急性血瘀大鼠血液流变学的改善作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2012,26(4):504-509.

[27] 徐西,王硕仁,吕小燕,等. 党参、黄芪对血小板聚集的临床及实验研究[J]. 中药药理与临床,1988,4(4):32-35.

[28] 朱丽,李静. 不同剂量黄芪配伍的补阳还五汤对缺血性脑卒中患者血液流变学及疗效的影响[J]. 陕西中医,2014,35(9):1145-1147.

[29] 闫润红,王世民,闫志芳. 不同黄芪剂量的补阳还五汤对“气虚血瘀”家兔血粘度的影响[J]. 中药药理与临床,1999,15(1):8-10.

[30] 贺海霞,余颜,刘芳,等. 黄芪虫藤饮对气虚血瘀型缺血性脑卒中患者有效性及安全性研究[J]. 中国中医急症,2019,28(1):63-66.

[31] ZHENG K Y, CHOI R C, CHEUNG A W, et al. Flavonoids from radix astragali induce the expression of erythropoietin in cultured cells: a signaling mediated via the accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. J Agric Food Chem,2011,59(5):1697-1704.

[32] 崔德民,陈勇军,刘定华,等. 黄芪甲苷对心肌梗死后心力衰竭大鼠血流动力学及神经内分泌的影响[J]. 海军医学杂志,2013,34(1):18-20.

[33] 祁忠华,林善铨,黄宇峰. 黄芪改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研究[J]. 中国糖尿病杂志,1999,7

- (3):147-149.
- [34] 谭友文,殷玉梅,於学军,等. 丹参、黄芪对肝硬化门静脉高压患者血流动力学及肝纤维化指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(5):351-353.
- [35] 曾芬. 黄芪、丹参对肝硬化门静脉高压患者血流动力学及肝纤维化指标的影响[J]. 江西中医药,2004,35(9):24-25.
- [36] 付成保. 黄芪桂枝五物汤加减对气虚血瘀证脑梗死恢复期患者神经功能缺损评分及脑血流动力学的影响[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(2):117-118.
- [37] 程艳,栾凯迪,丁洪燕,等. 加味黄芪桂枝五物汤治疗老年 2 型糖尿病下肢血管病变的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(15):136-141.
- [38] 姚红旗,侯雅竹,王贤良,等. 黄芪心血管药理作用研究进展[J]. 河南中医,2019,39(2):302-306.
- [39] 王铭,黄镕章,郑芳,等. 中药黄芪治疗心血管疾病的临床药理作用探讨[J]. 心血管病防治知识:学术版,2019,9(12):55-57.
- [40] 范宗静,谢连娣,董巧稚,等. 黄芪多糖抗心肌缺血再灌注损伤的线粒体机制研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(4):484-487.
- [41] 范宗静,谢连娣,崔杰,等. 黄芪多糖后处理通过抑制线粒体损伤介导的凋亡保护心肌缺血再灌注损伤[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(7):1357-1360.
- [42] 武梦羚,宋耀鸿. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素诱导的大鼠原代心肌细胞损伤的抗凋亡作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):137-143.
- [43] KANEKO M, MATSUMOTO Y, HAYASHI H, et al. Oxygen free radicals and calcium homeostasis in the heart [J]. Mol Cell Biochem,1994,135:99-105.
- [44] MA X, ZHANG K, LI H, et al. Extracts from Astragali Radix membranaceus limit myocardial cell death and improve cardiac function in a rat model of myocardial ischemia [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 149 (3): 720-728.
- [45] LI H, WANG P, HUANG F, et al. Astragaloside IV protects blood-brain barrier integrity from LPS-induced disruption via activating Nrf2 antioxidant signaling pathway in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 340:58-66.
- [46] 付卫云,刘暖,王延柯,等. 黄芪甲苷通过调控 PKD1-HDAC5-VEGF 通路促进心肌梗死大鼠血管新生[J]. 中国病理生理杂志,2018,34(4):643-649.
- [47] WANG S G, XU Y, CHEN J D, et al. Astragaloside IV stimulates angiogenesis and increases nitric oxide accumulation via JAK2/STAT3 and ERK1/2 pathway [J]. Molecules,2013,18(10):12809-12819.
- [48] CHEN X, PENG L H, SHEN Y H, et al. Astragaloside IV loaded nanoparticle-enriched htdrogel induces wound healing and anti-scar activity through topical delivery [J]. Int J Pharm,2013,447(1/2):171-181.
- [49] 张璩方,刘暖,杨雷,等. 黄芪丹参提取物配伍对大鼠骨髓源性 EPCs 中 VEGF, KDR, Ang I 及 eNOS 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):150-155.
- [50] 李惠红. 小剂量黄芪升血压,大剂量黄芪降血压[J]. 中医中药杂志, 2004,2(5):272.
- [51] 卢振,孙坚,胡申江,等. 黄芪对自发性高血压大鼠心肌受磷蛋白和肌浆网钙泵表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2006,26(5):536-538.
- [52] 卢振,胡申江,孙坚,等. 黄芪对 SHR 心肌 SERCA 表达及血管平滑肌钙离子水平影响的初步探讨[J]. 浙江中医学院学报,2004,28(5):60-62.
- [53] 王志旺,刘永琦,魏舒畅,等. 黄芪、红芪超滤物对高血压大鼠抗氧化及血管形态学的影响[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(19):1650-1653.
- [54] ZHANG J, GU J, Y, CHEN Z S, et al. Astragali Radix polysaccharide suppresses palmitate-induced apoptosis in human cardiac myocytes: the role of Nrf1 and antioxidant response[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(3):2515-2524.
- [55] 韩聪,姜月华,李伟. 黄芪-丹参药对改善高血压肾损害的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(12):214-220.
- [56] 侯广建,李伟,赵蒙,等. 黄芪-丹参药对通过改善肾脏血流对自发性高血压大鼠肾脏保护机制的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(3):645-647.
- [57] 符为民. 实用中医瘀血病证治[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:198.
- [58] 范沐霞,赵塔娜,刘伟伟,等. 黄芪甲苷抗纤维化的机制研究[J]. 微量元素与健康研究,2019,36(4):72-74.
- [59] 阮滔,何学华,刘丽萍,等. 黄芪对心肌成纤维细胞增殖及分泌转化生长因子- β_1 的影响[J]. 临床儿科杂志,2015,33(3):284-286.
- [60] GONG A G W, DUAN R, WANG H Y, et al. Evaluation of the pharmaceutical properties and value of Astragali Radix[J]. Medicines (Basel), 2018,5(2):46.
- [61] 李艳,伊航,蔡轶伦,等. 黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J]. 中成药,2019,41(7):1710-1713.
- [62] LI X, WANG X, HAN C, et al. Astragaloside IV suppresses collagen production of activated hepatic stellate cells via oxidative stress-mediated p38 MAPK pathway[J]. Free Radic Biol Med,2013,60:168-176.
- [63] QIAN W, CAI X, QIAN Q, et al. Astragaloside IV

modulates TGF- β_1 -dependent epithelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(9):4354-4365.

[64] 王鹏飞,林昶,刘杨,等. 黄芪甲苷对博来霉素诱导的小鼠特发性肺纤维化自噬和焦亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):144-149.

[65] 彭艳芳,赵映前,张莹雯,等. 芪归方通过抑制 miR-21 而干预 TGF- β_1 /Smad 通路并减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9):2112-2116.

[66] ZHOU X, SUN X, GONG X, et al. Astragaloside IV from Astragali Radix membranaceus ameliorates renal interstitial fibrosis by inhibiting inflammation via TLR4/NF- κ B *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 42(1):18-24.

[67] 傅亮,李玉杰,来媛媛,等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对 HK-2 细胞 TGF- β_1 /Smads 及 BMP-7/Smad5 信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(3):343-347.

[68] ANDERSON H L, BRODSKY I E, MANGALMURTI N S. The evolving erythrocyte:red blood cells as modulators of innate immunity[J]. J Immunol, 2018, 201(5):1343-1351.

[69] 郭峰. 现代红细胞免疫学[M]. 上海:第二军医大学出版社, 2002:202.

[70] 杨嘉珍. 肾虚血瘀证与红细胞免疫的关系[J]. 湖北中医杂志, 1996, 18(3):55.

[71] 温泽淮,赖世隆,陈云波. 血瘀证患者红细胞免疫功能改变的初步探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(3):157-159, 133.

[72] 赵翠燕,徐嘉静,何建梅. 黄芪多糖对三黄鸡红细胞免疫功能的影响[J]. 广东农业科学, 2012, 39(23):104-106.

[73] 杨丽华,邱建东,李宏全. 黄芪杂多糖调节 AA 小鼠红细胞免疫黏附功能的研究[J]. 药学报, 2009, 44(12):1364-1370.

[74] 许静,秦小红,薛梅. 黄芪对 D-半乳糖衰老大鼠脂质过氧化及红细胞免疫功能的影响[J]. 江苏医药, 2007, 33(6):596-597.

[75] 商云霞,朱晓庆,谷新利,等. 中药复方多糖对鸡红细胞免疫功能和 SOD 活性的影响[J]. 江苏农业科学, 2015, 43(4):214-217.

[76] 季宇彬,汲晨锋. 黄芪多糖对肿瘤模型小鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 现代食品科技, 2013, 29(9):2042-2046, 2052.

[77] 侯燕,陈志煌,王蔚,等. 黄芪注射液对急性心肌梗死患者免疫炎症及心室重构的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2012, 28(10):766-768.

[78] 康永兰,贾秀琴. 参芪地黄汤对慢性肾小球肾炎患者红细胞免疫功能影响的研究[J]. 河北中医, 2000, 22(10):725-727.

[79] 夏春丽,殷中琼,刘宇,等. 当归补血汤对肉鸡免疫脏器指数和红细胞免疫功能的影响[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(18):11100-11102.

[80] 马世平,杨汉祥,杭秉蓓,等. 当归补血汤对红细胞免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 1990, 6(4):4-6.

[81] 任为,王又红. 芪瑞扶正胶囊对免疫抑制小鼠红细胞免疫的影响[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(1):36-38.

[82] 陈仁波,张明明,张志强,等. 基于数据挖掘的黄芪临床用量及相关应用分析[J]. 环球中医药, 2011, 4(6):438-441.

[83] 王青,赵林华,邸莎. 黄芪的临床应用及其用量探究[J]. 吉林中医药, 2018, 38(12):1450-1454.

[84] 朱世增. 关幼波论肝病[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2009:68-69.

[85] 文喜艳,王兰霞,邵晶,等. 黄芪炮制品中化学成分和药理活性研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(11):54-56.

[责任编辑 周冰冰]