

[综 述]

归脾汤有效成分与现代药理学的关联性

张楚洁, 刘慧萍*, 杨璐瑜, 张思敏, 张韫玉, 张国民
(湖南中医药大学中医方证研究转化医学实验室, 湖南 长沙 410208)

摘要: 本文对关于归脾汤传统功效、有效成分、作用部位、现代药理学的文献进行归纳, 系统观察了该方有效成分对临床疾病的干预, 总结其作用机制, 证明其与现代药理学的关联性, 并单方面佐证其组方结构的合理性, 可为今后相关实验研究和临床应用提供参考。

关键词: 归脾汤; 有效成分; 现代药理学

中图分类号: R289 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)06-1553-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.031

归脾汤首见于《济生方》, 为宋代严用和所著, 用于治疗思虑过度、劳伤心脾、健忘怔忡之症, 后由历代名医大家临证实践, 不断补充, 添入当归、远志等药材, 治疗范围扩展到心脾气血两虚、脾不统血、血不养心等证, 现代亦可应用于心脑血管、肝、胃、肿瘤、妇科等疾病。因此, 研究归脾汤传统功效和现代药理, 并探究其有效成分之间的关联性, 有利于构建该方与现代医学之间的桥梁, 更能促进临床推广应用。

目前, 关于归脾汤的计算机生物学研究活跃, 通过应用大量数据分析和基础理论、大规模数学建模、计算机仿真技术等, 对该方组方原理和规律、相关作用靶点生物序列的片段拼接及序列对接进行分析, 以寻求治疗新病症和药物组合的新途径。本文借助数据库资料, 收集挖掘归脾汤传统功效及其有效成分发挥药效作用的关联性, 利用 Cytoscape 软件进行分析; 基于归脾汤有效成分的类型和含量, 对归脾汤临床应用进行二次挖掘; 根据“君、臣、佐、使”原则对归脾汤组成药物进行分类; 采用 GEO 数据库在线分析工具 GEO2R 进行分析; 应用 DAVID (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>) 数据库中 KEGG 筛选出相关信号通路; 根据“疾病-药物-有效成分-信号通路-靶点”的网络基础, 利用 Cytoscape 构建网络分析其相互作用, 对归脾汤有效成分、主要功效及体内作用过程中主要影响靶点进行专业综合地分析, 将中药传统理论与现代医学信息学研究相结合以加快中医药理论→验证→实践进程, 为相关临床应用提供参考。

1 传统功效及应用

归脾汤现由白术、茯神、黄芪、龙眼肉、酸枣仁、人

参、木香、甘草、当归、远志 10 味药材组成, 可用于心脾气血两虚证、脾不统血证。心藏神而生血, 脾藏意而统血, 思虑太过则两脏受伤, 心血虚而火动, 则心悸怔忡, 健忘不安, 夜寤不寐, 脾不统血而血不归经, 上下妄行, 脾血不足, 见倦怠嗜睡、面色萎黄, 劳倦太过, 损伤脾脏, 气机不畅, 则见少食肢痛。方中黄芪味甘性温, 补脾益气, 而龙眼肉甘平, 补脾气, 养心血, 二者共为君药; 人参、白术皆为益气补脾之要药, 与黄芪相伍可助益气补脾之功; 当归补血养心, 酸枣仁宁心安神, 二者与龙眼肉相伍时补心血、安神定志之力更强, 均为臣药; 佐以茯神、远志, 奏养心安神, 交通心肾之效; 更佐以木香, 理气醒脾, 与诸补气养血药相伍, 可使其补而不滞; 炙甘草补益心脾之气, 并调和诸药, 用为佐使; 引用生姜、大枣调和脾胃, 以资化源, 诸药配伍, 使心脾得补, 气血得养, 诸症自除。

2 有效成分及其现代药理学

2.1 单味药 以蒙古黄芪、龙眼肉、人参、白术、当归、酸枣仁、茯苓、茯神、远志、木香、甘草、炙甘草、化学成分、药理活性为中文检索词, *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus*、*Longan Arillus*、*Panax*、*Atractylodes macrocephala*、*Angelica sinensis*、Jujube Seed、*Poria*、*Poria coco*、*Radix Polygala*、*Aucklandiae Radix*、*Glycyrrhizae*、Zhigancao、Chemical Composition、Pharmacological Activity 为英文检索词, 在维普、CNKI、PubMed 数据库进行文献筛选。对获得的文献 [1-22] 及中国天然产物化学成分库中数据进行分析, 得出上述药材所含具有生物、药理活性的有效成分, 见表 1。

收稿日期: 2019-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81303123); 国家级大学生创新项目 (201810541001); 湖南省自然科学基金项目 (2018JJ2299); 湖南省中医药科研计划项目重点项目 (201801, 201815); 湖南省大学生研究性学习与创新性实验项目 (2018-400)

作者简介: 张楚洁 (1998—), 女, 从事中医方证药效作用研究。E-mail: 857079158@qq.com

* 通信作者: 刘慧萍 (1979—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中医方证药效作用研究。E-mail: 1074983953@qq.com, Tel: 13908484804

表 1 单味药有效成分的生物、药理活性

单味药	有效成分	生物、药理活性	参考文献
黄芪	黄芪甲苷	抗氧化;抑制内毒素,促进纤维蛋白溶解;明显改善孵化红细胞的变形能力;抗衰老;抗病毒	[1,13]
	黄芪皂苷	抗氧化;氧自由基清除;抗病毒;抗肿瘤;改善红血球变形能力;强心	[1]
	黄芪多糖	免疫调节;内皮细胞凝血酶的保护作用;促进红细胞免疫;抗肿瘤;抗病毒;强心	[1]
	黄芪总黄酮	抗氧化;氧自由基清除;免疫调节;改善内皮细胞通透性;抗肿瘤;抗病毒	[1]
龙眼肉	龙眼多糖	抗氧化;氧自由基清除;抗疲劳;降血脂;降血糖;免疫调节,提高细胞吞噬能力,增强脾淋巴细 胞增殖;抑制癌细胞增殖	[2,21]
	腺苷	抗焦虑;抗凝血、扩张冠状动脉;镇静中枢神经;抗心律不齐	[21]
人参	人参炔醇	抗菌;抗肿瘤	[15]
	人参皂苷	抗肿瘤;抗疲劳;抗应激;抗衰老;提高神经系统功能;促进网状内皮系统吞噬功能;免疫调节; 抗氧化;降血糖;对血压有双向作用;血管扩张;提高机体抗缺氧能力;抗血小板聚集;抗脑缺 血;降血脂;减少肝损伤;抗病毒;增强巨噬细胞吞噬功能	[15]
	人参多糖	促进网状内皮系统吞噬功能;免疫调节;抗肿瘤;降血糖;降血脂;抗疲劳;抗氧化;减少肝损伤; 抗应激	[15]
白术	白术内酯	抗肿瘤;抗炎;抗血小板凝集;免疫调节;抑制子宫平滑肌收缩	[3,16]
	白术多糖	抗胃溃疡;抗氧化;降脂保肝;降血糖,改善糖耐量;抑菌;免疫调节;保护肠黏膜,促进肠黏膜修 复;抗氧化,抗衰老	[3,16]
当归	藁本内酯	提高心脏抗缺氧能力;抗胆碱;镇静;抑制子宫收缩;抗血小板凝聚;免疫调节;松弛平滑肌	[22]
	阿魏酸	抑制胆固醇合成,降低血脂;抗氧化;氧自由基清除;抗血小板凝聚;抗动脉粥样硬化;抗溶血; 抑制心律失常;抗辐射;免疫调节	[4]
酸枣仁	当归多糖	免疫调节;促进造血;抗血小板凝聚及抗血栓;保肝;抗肿瘤;降血糖;抗辐射;保护肠道	[4,22]
	酸枣仁皂苷	抗心律失常;改善血液流变学;抑制动脉粥样硬化;抗肝匀浆脂质过氧化;降血压;降血脂;镇 静;催眠	[19]
	酸枣仁黄酮	镇静;催眠;抗焦虑;抗抑郁;抗氧化;增强记忆力;保护脑神经;护肝;免疫调节	[8,19]
	酸枣仁油	镇静;催眠;抗炎;抗氧化;改善记忆力	[7]
茯神	茯苓多糖	抗炎;抗衰老;抗病毒;抗肿瘤;调节免疫;镇静;利尿	[6,20]
	茯苓素	抗肿瘤;改善免疫功能;利尿	[6,20]
	茯神总三萜	抗炎抑菌;降血糖;抗惊厥;利尿;免疫调节;抗氧化;抗肿瘤	[5-6]
	茯苓酸	抗肿瘤;抗炎;抗氧化;降血糖;镇静催眠;抗排异;抗微生物	[5-6]
远志	远志皂苷	增强学习记忆能力;镇静催眠;抗抑郁;抗氧化;氧自由基清除剂;抑菌;抗炎;镇痰祛咳;利尿	[10]
	远志糖脂	抗抑郁;抗失眠;抗焦虑	[10]
木香	木香炔内酯	抗炎;抗肿瘤;抗胃溃疡;促进胃动力;抗血小板凝集;抗血管生成;降血压;利胆;解痉镇痛;降 血糖;抗骨质疏松;抗微生物活性	[9]
	莱菔苦素	抗炎;抗肿瘤;抗胃溃疡;抗血管生成	[9]
	去氢木香内酯	抗炎;抗肿瘤;抗胃溃疡;促进胃动力;抗血小板凝聚;降血压;解痉镇痛;抗血管生成;抗骨质 疏松	[9]
	木香碱	解痉镇痛;抗血小板凝集;降血压	[9]
炙甘草	甘草次酸	抗炎,抗变态反应;去氧皮质酮作用;降血脂;抗动脉粥样硬化	[11-12]
	甘草酸	抗炎;抗肝损伤;镇痰祛咳;增强细胞免疫,抑制体液免疫;抗病毒;清热解毒作用;降血脂;抗动 脉粥样硬化	[11-12]
	甘草黄酮	抗氧化;清除氧自由基;抗心律失常;抗炎;抗胃溃疡;抗肿瘤;抗致突;镇痰祛咳;抗酪氨酸酶 活性	[11-12]

2.2 全方 崔景朝等^[23]对归脾汤单煎、合煎后的药理作用进行对比,发现两者无明显差异,毒性亦然。由于汤剂贮存时间短,携带不便,故结合现代科技多将其制成丸剂或超微颗粒^[24]。归脾汤单味药有效成分或有效部位分别为黄芪中黄芪甲苷、黄芪皂苷Ⅱ、黄芪多糖,龙眼肉中龙眼多糖、腺苷,人参中人参皂苷、人参多糖,白术中苍术酮、白术内酯、白术多糖,当归中藁本内酯、阿魏酸、当归多糖、二氢山芹醇当归酸酯,酸枣仁中酸枣仁皂苷、酸枣仁黄酮、酸枣仁油,茯神中茯苓多糖、茯神总三萜、茯

苓酸,远志中远志皂苷、远志糖脂,木香中木香炔内酯、莱菔苦素、去氢木香内酯、木香碱,炙甘草中甘草次酸、甘草酸、甘草黄酮。根据该方主要临床应用,以及现代医学中对其药理作用的研究结果^[1-22,25-45],发现黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖、阿魏酸、酸枣仁皂苷、茯苓多糖、远志皂苷、木香炔内酯、甘草酸是主要成分。本文对归脾汤现代药理学进行文献调研后发现,该方对神经系统、血液系统、消化系统、心血管系统等均有影响^[25-33],见表 2。

表 2 归脾汤现代药理作用

作用系统	功效	现代药理作用	参考文献
神经系统	保护海马神经元	提高脑源性神经营养因子 (BDNF)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、海马神经元内神经生长因子 (NGF) 及其受体水平,减少神经胶质细胞丢失和树突的重塑	[25]
	提高中枢神经系统单胺类神经递质	提高 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NA)、多巴胺 (DA)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA) 水平	[25]
	调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴	减少肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、皮质醇 (COR)、甲状腺素 (T ₄) 水平	[25-26]
	抗免疫激活	减少白细胞介素-1β (IL-1β)、海马神经元白细胞介素-1 受体 I 型 (IL-1R I) 水平	[25]
血液系统	增强造血功能	降低骨髓细胞的凋亡蛋白 Fas 和 Fas L 表达,抑制细胞凋亡通路,干扰细胞凋亡,增加骨髓有核细胞	[27]
	促进骨髓造血干细胞增殖	加速骨髓 G ₀ /G ₁ 期细胞向 S 期细胞、S 期细胞向 G ₂ /M 期细胞的转化	[28]
消化系统	改善胃肠道动力	提高血清胃泌素 (GAS)、胃动素 (MTL)、5-HT 水平,降低生长抑素 (SS) 水平	[29]
	减少肝损伤	提高 CYP3A4 酶系活性	[30]
心血管系统	保护血管内皮功能	提高肱动脉内皮依赖性舒张功能 (EDD)	[31]
免疫系统	增强机体免疫力	降低超敏 C-反应蛋白 (Hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 水平,提高外周免疫器官胸腺和脾脏指数、T 淋巴细胞亚群 CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 及 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 比值	[32]
	降低过敏反应	抑制 CD4 ⁺ T 细胞、减少免疫球蛋白 (IgE) 的产生和组胺的释放,降低 IgE、前列腺素 E2 (PGE2)、LTC、Th2 细胞因子 (IL-4、IL-5、IL-13) 水平,减少炎性细胞浸润	[33]

3 传统功效与现代药理学的关联性

3.1 脾气虚与心血虚的机制 归脾汤主要治疗因久病、情志失常、劳伤心脾、损耗气血导致的心脾气血两虚证，以及因脾虚日久、不能统摄血液、血行脉外的脾不统血证。脾旺则气血生化有源，气旺则血自生，心得所养^[34]，故该方传统功效的实质是以健脾益气、养心补血，健脾益气为主。

3.1.1 脾气虚 《灵枢·本藏篇》有“脾坚，则脏安难伤”之说，脾为后天之本、气血生化之源，脾旺可扶助正气，维持人体健康。舒晴等^[35]认为，脾是人体对抗疾病的基础，脾虚与 T 淋巴细胞减少，淋巴细胞相关因子表达失常，酶母菌红细胞 C3b 受体花环率（RBC-C3b-RR）及红细胞免疫复合物花环率（RBC-IcRR）降低，免疫球蛋白（IgA、IgG、IgM）、补体（C3、C4）、分泌型 IgA（SIgA）水平减少有关。

脾主运化，将饮食水谷精微输送全身，外养四肢百骸，内养五脏六腑。现代医学认为，脾气虚证主要与消化系统功能失常、全身代谢障碍相关。李思琦等^[36]研究表明，脾气虚证与消化道黏膜损伤，结构、运动异常，吸收功能障碍，胰酶活性降低，糖耐量降低，细胞线粒体功能异常，机体抗氧化能力降低相关。

3.1.2 心血虚 《素问·灵兰秘典论》云：“心者，君主之官也，神明出焉”。心能统帅协调人体生命活动，主宰精神意识；心主血脉，可推动全身血液运行，若心血不足则失于濡养。扈新刚等^[37]通过文献调研认为，情志与 EPO、miR 191、Riok3、Mxi1 等变化有关，心血不足，心失所养，则情志、EPO 等变化异常。

3.2 关联分析 本文根据前期研究资料，结合脾气虚、心血虚相关机制考察，发现有效成分具有健脾益气、养心补血的作用，并收集归纳有效数据^[1-4,9-11,13-20]，见表 3。

除了白术多糖、木香炔内酯外，其他有效成分均增强

SOD 活性；黄芪甲苷、人参皂苷、酸枣仁皂苷、茯苓多糖增加 GSH 水平；黄芪甲苷、酸枣仁皂苷、茯苓多糖提高 CAT 活性；黄芪甲苷上调 VEGFR2 表达，与人参皂苷、木香炔内酯调节 VEGF 水平。以上成分共同作用，发挥补血功效。

黄芪甲苷、茯苓多糖增加 ATP、ADP、cAMP 水平；黄芪甲苷上调 GLUT3 表达；黄芪甲苷、人参皂苷、阿魏酸上调 BDNF 水平；阿魏酸、酸枣仁皂苷抑制 5-HT 释放；阿魏酸抑制 TXA₂、FGFR1 生成；酸枣仁皂苷降低 DA、NE 水平；茯苓多糖提高 TXB₂ 水平；远志皂苷抑制 β-淀粉样蛋白产生。以上成分通过各自作用机制，发挥养心安神功效。

黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、酸枣仁皂苷、茯苓多糖、远志皂苷、甘草酸抑制 MDA 生成；黄芪甲苷、龙眼多糖、白术多糖、茯苓多糖、远志皂苷、甘草酸调节 NO 水平；黄芪甲苷、酸枣仁皂苷、茯苓多糖增强 AOC 能力；人参皂苷、阿魏酸抗血小板凝聚；黄芪甲苷、人参皂苷、茯苓多糖减少 NF-κB 核转位；阿魏酸降低 LPO 水平。以上成分共同作用，发挥益气活血功效。

茯苓多糖提高 IL-2、TFN-β 水平，抑制 HBsAg、HBeAg、IL-10 分泌，并调节 Th1、Th2 比例；黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、甘草酸调节 IL-1β 水平；黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖调节 TNF-α 水平；龙眼多糖刺激 IL-6 分泌；龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖、茯苓多糖刺激 IFN-γ 分泌；人参皂苷降低 IL-4 水平；人参皂苷降低组胺水平；龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖增强巨噬细胞吞噬作用；白术多糖、茯苓多糖上调 Bcl-2/Bax 比值；黄芪甲苷抑制 MPO 活性，抑制 JNK1/2 磷酸化。以上成分共同作用，发挥健脾功效。

此外，部分有效成分发挥其各自临床作用。黄芪甲苷降低 ICAM-1、Ang II、Ald 水平，与远志皂苷作用后减少 ACE 表达；龙眼多糖提高 NOS、LDH 活性，降低 BUN、

表 3 有效成分与健脾益气、养心补血中药的关联

有效成分	健脾益气	养心补血	参考文献
黄芪甲苷	抑制 MDA、NO 生成,减少 NF-κB 核转位,减少炎症因子 TNF-α、IL-1β、ICAM-1 生成,降低 Ang II、Ald 水平和 ACE 表达,抑制肾素-血管紧张素系统过度激活	增加 ATP、ADP、AMP 水平,上调 GLUT3 表达,提高对葡萄糖的利用率,上调 VEGF、VEGFR2、BDNF 水平,抑制神经细胞凋亡,促进神经干细胞增殖,增加 SOD 活性、CAT、GSH 水平和 AOC 能力,抑制 MPO 活性	[1,13]
龙眼多糖	提高 NOS 活性,降低 MDA、BUN、BLA 水平;减少羟自由基(·OH)、超氧阴离子(O ₂ ^{-·});刺激巨噬细胞,促进巨噬细胞增殖,刺激 TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ、NO 分泌。	提高 SOD、LDH 活性	[2,14]
人参皂苷	降低 TSLP、IL-1β、IL-4、组胺、IgE、IgG、嗜酸性粒细胞、肥大细胞浸润水平,增加 IFN-γ 水平;抑制 TNF-α 生成,抑制转录因子 NF-κB、MAPK 的激活;抑制血小板凝聚;降低 MDA 水平	上调 VEGF,抑制 AchE 活性,增加 BDNF 表达和 CREB 活性;提高 SOD、GSH-Px 等多种酶的活性	[15]
白术多糖	增强巨噬细胞吞噬功能,增加 TLR4 表达,促进 TFN-α、IFN-γ、NO 分泌;促进 E-钙黏蛋白、α-连环蛋白、β-连环蛋白表达,促进细胞迁移	加强抗氧化能力,升高 Bcl-2 表达,减少 Bax 表达,提高 Bcl-2/Bax 比值	[3,16]
阿魏酸	抗血小板凝集,抑制 5-HT 释放、TXA2 生成、FGFR1 水平	上调 NGF、BNDF 水平;抑制突触小体膜氧化,减少自由基损害,破坏已形成的淀粉样肽;提高 SOD 活性,降低 LPO 水平,增强造血功能	[4,17-18]
酸枣仁皂苷	减少 MDA 水平	降低 5-HT、DA、NE、降低 MDA 水平,提高 SOD 活性,增加细胞膜脂质流动性,抗血小板凝聚;提高 T-AOC、GSH-Px、CAT 活性;抑制 L 型钙通道电流(I _{ca-L}),降低细胞内钙离子浓度	[19]
茯苓多糖	提高 IL-2、IFN-α、TNF-β 水平,下调 IL-10 水平,纠正 Th1、Th2 比例;抑制 HBs Ag、HBe Ag 分泌;调节 TGF β/smād 信号通路,抗纤维化;增加 Bcl-2 蛋白表达,降低 NF-κB、p38、Bax 蛋白表达;减少生物膜中 MDA 生成;提高 NO、6-keto-PGF1α、TXB ₂ 水平	提高 CAT、SOD 活性及 AOC 能力,降低 XOD 活性	[20]
远志皂苷	降低 MDA 水平;抑制磷酸激酶升高及 NO 形成	提高 SOD 活性;抑制 Ach E 活性,保护中枢胆碱能神经系	[10]
木香桉内酯	抑制 IL-1β 水平	抑制 β-淀粉样蛋白产生,预防阿尔兹海默病	[9]
甘草酸	减少炎症细胞因子分泌,下调 IL-3 水平,抗纤维化;降低 MDA 水平	抑制 VEGF 和肿瘤血管生成 升高 SOD 水平	[11-12]

BLA 水平; 人参皂苷降低 TSLP 水平, 抑制 AchE 活性; 白术多糖促进细胞迁移; 阿魏酸上调 NGF 水平; 茯苓多糖、甘草酸共同抗纤维化; 茯苓多糖降低 XOD 活性。

4 有效成分组方结构及归类分析

归脾汤中黄芪、龙眼肉补益心脾为君药, 人参、白术、使整合, 见表 4。

表 4 有效成分组方结构分析

组方结构	单味药	剂量/g	有效成分	作用信号通路及第二信使		参考文献
				非共有	共有	
君	黄芪	18	黄芪甲苷	JAK2-STAT3、ERK1/2、NO/cGMP/PKG、PKA、JAK1/STAT1、Ca ²⁺ /CaN、PI3K/Akt、AP-1、TGF-β/Smad、Wnt/β-catenin、MAPK		[13]
臣	龙眼肉	18	龙眼多糖	MAPK、Nrf2/ARE		[38]
	人参	9	人参皂苷	HIF-1α-VEGF、CaN		[15,29]
	白术	18	白术多糖	Nrf2/ARE、TLR4、多胺		[3,40]
	当归	3	阿魏酸	ERK1/2、JAK2-STAT3、p38MAPK	NF-κB、NO	[41]
	酸枣仁	18	酸枣仁皂苷	Nrf2/HO-1、Nrf2/ARE、Gsα-cAMP-pka、ERK、AKT、PKCε		[19]
佐	茯神	18	茯苓多糖	Nrf2/ARE、JAK2/STAT3、NF-κB /Rel		[42]
	远志	3	远志皂苷	Akt/GSK-3β、MAPK、Nrf2/HO-1、UPP		[10,43]
	木香	9	木香桉内酯	JNK、MAPK、PI3K/AKT、Wnt/β-Catenin		[9,44]
使	炙甘草	6	甘草酸	NLRP3、MKK/JNK、MAPK、TLRs、PI3K/AKT		[11-12,45]

注:由于对龙眼肉的研究较少,故关于龙眼多糖的相关资料有所缺失。

虽然归脾汤具有健脾益气、养心补血的功效，但健脾养心当先健脾，而益气补血当先益气，故该方在临床应用中以健脾益气为主。

对收集的作用靶点相关信息进行分析后发现，归脾汤中所有有效成分均可作用于 NF- κ B、NO 信号通路；黄芪甲苷作用的信号通路数目最多，并与其他有效成分作用的信号通路部分重合，范围广泛；人参皂苷、白术多糖、酸枣仁皂苷、阿魏酸除作用于上述 2 条信号通路之外，其他作用的信号通路相互交叉重叠，互相协助发挥作用；除人参皂苷、白术多糖、茯苓多糖外，其他有效成分均可作用于 MAPK 信号通路；黄芪甲苷、人参皂苷、白术多糖、甘草酸能影响消化系统、免疫系统、血液系统，从而发挥健脾补气的作用。

人参、黄芪、白术、甘草为归脾汤中主要健脾益气补虚药材，而龙眼肉、木香、当归、远志、酸枣仁、茯苓为辅药，综合黄芪甲苷、人参皂苷、白术多糖、甘草酸作用的信号通路发现，以上药材均可共同作用于消化系统、免疫系统、血液系统。其中，黄芪中黄芪甲苷作用数目最多，范围最广，为君药；人参、白术中人参皂苷、白术多糖作用范围与数量相对较小，两者信号通路与黄芪甲苷交错而共同发挥益气补虚的作用，为臣药；甘草中甘草酸作用信号通路范围广，发挥调和诸药的作用，为使药。

5 讨论

中药复方是中医临床和传承的重要组成部分，经过数千年的临床实践、删减更替，其疗效得到广泛肯定。如今随着现代医学的飞速发展，中医药现代化已成为必然趋势，但如何做好依旧是一条漫长的道路，这不仅需要将古方系统整理归纳，总结其理、法、方、药的规律，更需要将传统中医与现代西医相联系，探究中医方剂与现代药理学的关联性。

本文通过对归脾汤与现代药理学的文献调研，探究该方及其有效成分与现代药理学的临床关联性，在复方、单味药、有效成分、作用部位 4 个层次所获得的的信息进行深入挖掘，以探求其作用机理。

归脾汤主治心脾气血两虚证、脾不统血证，其主要功效为健脾益气、养心补血，以前者为主。本文经过大量文献调研发现，归脾汤主要通过黄芪甲苷、龙眼多糖、人参皂苷、白术多糖、阿魏酸、酸枣仁皂苷、茯苓多糖、远志皂苷、木香桉内酯、甘草酸等有效成分之间的相互协调来发挥作用，提示该方与现代临床药理之间必定有一定联系和规律。通过分析关于归脾汤有效成分及作用部位的文献，可对该方组方结构和药材配伍进行研究，进一步阐明中医复方与现代药理学之间的关联性，为中西医临床结合用药提供新思路及相应的理论基础。

参考文献：

[1] 刘 洋，杜 婧，沈颜红. 10 种药用黄芪属植物化学成分及药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，

23(18)：222-234.
[2] 周嘉华，刘雅琦，卢慧玲，等. 龙眼多糖通过降低肝匀浆氧自由基水平的抗疲劳作用研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志，2018，2(5)：155；157.
[3] 张晓娟，左冬冬. 白术化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息，2018，35(6)：101-106.
[4] 曹颜冬. 当归化学成分及药理作用的分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(2)：93；95.
[5] 张 雪，向瑞平，刘长河. 茯神的化学成分和药理作用研究进展[J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报，2009，29(4)：19-21.
[6] 许广慈，张得霞，李 丹，等. 中药茯神药学研究概况（英文）[J]. 农业科学与技术（英文版），2015，16(10)：2115-2120.
[7] 耿 欣，李廷利. 酸枣仁主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学学报，2016，44(5)：84-86.
[8] 张 婷，张 岩，王文彤，等. 酸枣仁中黄酮成分及其药理作用研究进展[J]. 天津药学，2018，30(1)：69-74.
[9] 魏 华，彭 勇，马国需，等. 木香有效成分及药理作用研究进展[J]. 中草药，2012，43(3)：613-620.
[10] 王永艳，蔡小艳，刘彦刚，等. 卵叶远志的研究进展[J]. 中国医药导报，2016，13(8)：33-35；39.
[11] 祁 增，郑炳真，刘金平，等. 甘草生物活性的研究进展[J]. 特产研究，2016，38(2)：71-76.
[12] 张玉龙，王梦月，杨静玉，等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报，2015，29(3)：99-102.
[13] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展[J]. 现代药物与临床，2017，32(5)：954-960.
[14] 温亚州. 龙眼多糖免疫调节作用的研究[D]. 海口：海南大学，2017.
[15] 于雪妮，冯小刚，张建民，等. 人参化学成分与药理作用研究新进展[J]. 人参研究，2019，31(1)：47-51.
[16] 汲广全. 白术有效成分对巨噬细胞和树突状细胞免疫活性的研究[D]. 广州：华南理工大学，2014.
[17] 廖铭能，于立坚，张永平，等. 阿魏酸钠诱导分化的 PC12 细胞裂解液的无细胞滤液的抗抑郁样效果[J]. 中国细胞生物学学报，2011，33(6)：608-621.
[18] 曾柳庭，刘慧萍，杨凯麟，等. 四物汤有效成分的关联性分析[J]. 中成药，2017，39(3)：576-582.
[19] 黄之锴，马伟光. 酸枣仁及活性物质的药理研究进展[J]. 中国民族民间医药，2018，27(3)：57-60.
[20] 吴科锐，韩 凌. 羧甲基茯苓多糖药理作用研究进展[J]. 中药材，2017，40(3)：744-747.
[21] 张黎明，曲 玮，梁敬钰. 龙眼化学成分及药理活性研究进展[J]. 海峡药学，2013，25(1)：4-7.
[22] 黄红泓，覃日宏，柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(58)：127；153.
[23] 崔景朝，周瑞玲，陈玉兴. 归脾汤单煎与合煎药理作用比较研究[J]. 中药药理与临床，1998，14(3)：6-8.
[24] 崔 健，王 瑶. 人参归脾汤与人参归脾丸治疗心脾两虚

失眠疗效比较[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(11): 1249-1250.

[25] 梁文慧. 补脾养心法治疗抑郁症临床疗效及对血清 5-HT 影响的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.

[26] 崔艳超, 唐启盛. 归脾汤对产后抑郁模型大鼠 HPA 轴相关激素及 5-羟色胺的影响研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(2): 122-126.

[27] 李龙龙, 刘 立, 高丽娟, 等. 归脾汤对苯中毒小鼠外周血、骨髓有核细胞及细胞凋亡蛋白 Fas、FasL 表达的影响[J]. 中医临床研究, 2018, 10(3): 31-35.

[28] 殷丽娟, 刘 立, 许 瑞, 等. 归脾汤对苯中毒小鼠骨髓造血干细胞表型 Sca-1 和 CD34⁺、细胞分裂周期的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(4): 255-258.

[29] 任建明, 陈毅军, 马向清, 等. 归脾汤在功能性消化不良伴焦虑患者中疗效及对胃肠动力的影响研究[J]. 光明中医, 2018, 33(18): 2682-2685.

[30] 周文静, 柴 智, 王永辉, 等. 归脾汤对雷公藤醇提物致肝损伤大鼠肝微粒体 CYP3A4 酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 113-116.

[31] 严建英, 李文静, 王丽华, 等. 归脾汤对心脏神经官能症患者心脏自主神经功能、炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(9): 1249-1252.

[32] 刘 立, 杨 欢, 许 瑞, 等. 归脾汤对苯中毒小鼠血清中 CD₃、CD₄ 和 CD₈ 的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1534-1536.

[33] 张 峰, 穆在荷, 王 烨, 等. 归脾汤对支气管哮喘的抑制作用研究[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(2): 42-44; 48.

[34] 张泽金, 王均宁. 归脾汤治疗失眠的机制[J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 24-25.

[35] 舒 晴, 喻松仁, 白 洋, 等. 脾虚证的免疫学机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(6): 116-120.

[36] 李思琦, 张 哲, 孟 健, 等. 脾虚证与能量代谢相关研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(7): 1555-1557.

[37] 扈新刚, 王 雪, 杨 丽, 等. 从中医“心主神明”理论探讨情绪调节与红细胞调控水平相关的方法探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(1): 228-231.

[38] 童 辉. 龙眼肉多糖 LGP50 和 LGP50S-1 免疫调节及抗衰老作用研究[D]. 广州: 暨南大学, 2014.

[39] 霍记平, 黄 凯, 李新刚, 等. 人参皂苷对心血管疾病的药理作用和药代动力学特征[J]. 药品评价, 2014, 11(18): 11-15.

[40] 伍婷婷, 李茹柳, 曾 丹, 等. 白术多糖调控钙离子以促进细胞迁移及 E-钙黏蛋白表达的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(2): 145-150.

[41] 王立霞, 王 枫, 陈 欣, 等. 阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(3): 772-777.

[42] 石振国, 苏 锦, 任永乐, 等. 茯苓多糖对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能损伤和炎性反应的作用[J]. 海南医学, 2017, 28(3): 356-359.

[43] 陈 勤, 陈逸青, 叶海燕, 等. 远志皂苷通过 UPP 通路清除 AD 大鼠脑神经细胞代谢废物积聚的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(3): 327-332.

[44] 石小燕, 刘 嵘. 木香炔内酯诱导卵巢癌细胞凋亡机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(8): 817-820.

[45] 孙 波, 李小芹, 周 方. 甘草酸对幼鼠实验性结肠炎的治疗作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2471-2476.

丹参地上部分化学成分与药理作用研究进展

杨 帆, 戚莹雪, 张永清*
(山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

摘要: 丹参属于传统大宗中药材, 临床应用广泛, 年需求量大。根及根茎是其药用部位, 但仅占全草的 33%, 而地上部分一般作为非药用部位被丢弃, 造成巨大的资源浪费和环境压力。研究表明, 丹参地上部分富含酚酸、黄酮、三萜等成分, 具有防治心脑血管疾病和糖尿病、改善肠道微生态环境和抗氧化等药理活性。本文通过对丹参地上部分已分离化合物的系统综述, 明确了其化学成分的物质基础, 同时, 结合丹参地上部位药理活性的研究, 以期为其综合开发利用及丹参资源经济产业链的延伸提供参考。

关键词: 丹参; 地上部分; 化学成分; 药理活性

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2020)06-1558-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.032

收稿日期: 2019-05-23
基金项目: 国家重点研发计划 (SQ2017YFC170600-02)
作者简介: 杨 帆 (1988—), 男, 博士生, 从事天然药物化学研究。E-mail: yangfan65101@126.com
* **通信作者:** 张永清 (1962—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药资源质量控制及天然药物化学研究。E-mail: zyzq622003@126.com