

何首乌化学成分和药理作用的研究进展

梅 雪, 余刘勤, 陈小云, 周春阳*

川北医学院药学院, 四川 南充 637000

摘要: 现代研究表明, 何首乌化学成分包括蒽醌类、二苯乙烯苷类、磷脂类、酚类和黄酮类等。具有抗衰老、提高免疫力、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗炎、抗菌、抗癌、抗诱变等药理作用, 毒理作用主要表现为肝脏毒性。以“何首乌”、“化学成分”、“药理学”、“毒理学”、“*Polygonum multiflorum*”、“Pharmacology”、“Toxicology”为关键词检索中英文数据库, 组合查询 2000 年至 2015 年在 Pubmed、中国知网全文数据库、维普中文期刊全文数据库、万方数据库和读秀数据库中有关何首乌的化学成分、药理作用、毒理学的文献并进行分析、总结和归纳, 为进一步研究何首乌化学成分、药理学与毒理学提供参考, 为后续药学工作者提供文献依据和研究思路。

关键词: 何首乌; 化学成分; 药理作用; 毒理研究

中图分类号: R 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376 (2016) 01 - 0 - 0

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.

Advances in studies on the chemical components and pharmacological activities of *Radix Polygoni multiflori*

MEI Xue, YU Liu-qin, CHEN Xiao-yun, ZHOU Chun-yang

North Sichuan Medical College, Sichuan, Nanchong 637000

Abstract: Chemical constituents of *Polygonum multiflorum* including anthraquinone glycosides, two styrene, phospholipids, phenols and flavonoids etc. With anti-aging, improve immunity, lowering blood lipids, anti atherosclerosis, anti-inflammatory, antibacterial, anticancer, anti mutagenic and other pharmacological effects, toxicity is mainly manifested as liver toxicity. To *Polygonum multiflorum*, pharmacology, toxicology as the keywords search in the database, combined query from 2000 to 2015 in PubMed, CNKI full text number according to library, VIP Chinese journal full text database, Wanfang database and Duxiu database related to *Polygonum multiflorum* chemical constituents, pharmacological activities and toxicology of literature and analysis, summary and induction. To investigate and summarize *Polygonum multiflorum* chemical constituents, pharmacological and toxicological studies, to provide literature basis and research ideas for further pharmaceutical workers.

Key words: *Polygonum multiflorum*; chemical components; pharmacological effects; toxicological studies

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* thunb. 的干燥块根, 主产于河南、湖北、广西、广东、贵州、四川、江苏等地^[1], 味苦、干、涩, 性微温, 归肝、心、肾经。生首乌味甘、苦、性平, 具有解毒消痈、截疟、润肠通便的功效, 用于疮痈、瘰疬、风疹瘙痒、久疟体虚、肠燥便秘等症^[2]。制首乌味甘、涩、微温, 具有补益精血、固肾乌须之功效。现代研究表明, 何首乌主要活性成分有蒽醌类、二苯乙烯类、磷脂类、黄酮类和酚类, 可用于降血脂、抗衰老、提高免疫力、益智等^[3]。

1 何首乌的化学成分

1.1 蒽醌类化合物

张志国等^[4]对采自泰山的何首乌化学成分进行了系统的研究, 从中得到 9 个蒽醌类化合物, 分别鉴定为大黄素 (emodin)、大黄素甲醚 (physcion)、拟石黄衣醇 (迷人醇, fallacinol)、大黄素-8-甲醚 (questin)、桔红青霉素 (emodin-6,8-dimethyl ether)、 ω -羟基大黄素 (citreorosein)、大黄素-6,8-二甲醚、大黄素-8-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (emodin-8-*O*- β -D-glucopyranoside)、大黄素-8-*O*-(6-*O*-乙酰基)- β -D-吡

收稿日期: 2015-08-10

作者简介: 梅 雪 (1987—), 女, 助教, 硕士, 主要从事药物新制剂、新剂型研究。Tel: (0817)3300337 E-mail: 86121910@qq.com

*通信作者 周春阳, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事心血管药理研究。Tel: (0817)2242761 E-mail: 765551015@qq.com

喃葡萄糖苷 [emodin-8-*O*-(6'-*O*-acetyl)- β -*D*-glucopyranoside] 和大黄素甲醚-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (physcion-8-*O*- β -*D*-glucopyranoside)。不同炮制工艺显示,总游离蒽醌含量:黑豆汁蒸片>黑豆汁炖片>清蒸片>生片,总蒽醌含量:生片>黑豆汁蒸片>黑豆汁炖片>清蒸片^[5]。

1.2 二苯乙烯苷类

目前已报道的二苯乙烯苷单体成分有 2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(二苯乙烯苷),为何首乌中的主要水溶性成分;2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-*O*-(6'-*O*- α -*D*-吡喃葡萄糖)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷;何首乌丙素(2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2,3-二-*O*- β -*D*-葡萄糖苷);2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-*O*-(6'-*O*-乙酰基)- β -*D*-葡萄糖苷等^[3,6-8]。Chen 等^[9]探讨制首乌的心血管活性成分分析得出 2,3,5,4'-二苯乙烯-2-*O*-(6''-*O*- α -*D*-吡喃葡萄糖基)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷是具有心血管活性的新化合物。不同炮制工艺显示,二苯乙烯苷含量:生品>黑豆汁炖片>黑豆汁蒸片>清蒸片^[5]。

1.3 磷脂类

吴世芳^[10]采用超声波提取法提取何首乌中的磷脂类化合物,以氯仿-甲醇-冰醋酸(5:2:1.5)为展开剂,单向展开 8 cm,较好的分离出磷脂酰胆碱(PC)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰甘油(PG)、磷脂酰丝氨酸(PS)和磷脂酰肌醇(PI)。不同炮制工艺显示,卵磷脂含量:生品>酒制品>豆制品>清蒸品>豆加酒制品^[5]。

1.4 酚类成分

李续娥等^[11]运用多种色谱学方法对德庆产何首乌块茎的化学成分进行分离,根据波谱数据鉴定了 8 个化合物,分别为 physcion-8- β -*D*-(6'-*O*-acetyl)ghcoside, 大黄素-3-甲醚-8- β -*D*-葡萄糖苷, 大黄素, 表儿茶素, 决明酮 8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷, 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene 2-*O*- β -*D*-glucopyranoside, 对羟基苯甲醛和 5-羧甲基-7-羟基-2-甲基色原酮。其中化合物 physcion-8- β -*D*-(6'-*O*-acetyl)ghcoside、对羟基苯甲醛、5-羧甲基-7-羟基-2-甲基色原酮均为首次从何首乌中分离得到。

1.5 黄酮类

李建北等^[12]分离得到了苜蓿素。张志国等^[13]分离得到了 1,3-二羟基-6,7-二甲基咕吨酮-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷,命名为何首乌乙素。Zhao 等^[14]综合运用各种色谱技术对蓼科植物何首乌的块根进行分

离纯化,并通过理化常数、波谱数据和化学方法鉴定化合物的结构。从中分离得到 1 个化合物,鉴定其结构为 (*S*)-2-(2'-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮-7-*O*- α -*L*-岩藻糖基(1 \rightarrow 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷,为一个新的色原酮糖苷类化合物。

1.6 其他成分

何首乌中鞣质、灰分、粗脂肪、膳食纤维和碳水化合物含量较高,还含有五味子素、胡萝卜苷、没食子酸、儿茶素、 β -谷甾醇、游离的必需氨基酸类化合物及丰富的微量元素^[3]。

2 药理作用

2.1 抗衰老作用

2.1.1 增加抗氧化酶的活性 据报道,随着机体衰老,超氧化物歧化酶(SOD)含量明显下降。李亚丽等^[15]采用 ip D-半乳糖致亚急性衰老大鼠模型,测定 ig 何首乌饮后大鼠血清中血脂和丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、SOD 活力,发现何首乌饮明显提高衰老大鼠体内的 HDL-C、SOD、GSH-Px、T-AOC 水平,降低 TG、TC、MDA 水平,其抗衰老作用可能与此有关。许爱霞等^[16]研究结果显示,何首乌多糖能使血清、肝、肾组织中 SOD 及 GSH-Px 活力不同程度提高,其多糖能显著清除 O_2^- 、 H_2O_2 及活性氧,具有提高内源性抗氧化酶的活性,抗脂质过氧化的作用。李艳等^[17]发现何首乌可显著提高大鼠海马、皮质 SOD、GSH PX 水平。Chan 等^[18]以小鼠为研究对象,分为两组,一组喂以酪蛋白(对照组),一组则喂何首乌提取物,18 周后,实验结果显示喂养何首乌提取物的小鼠具有比对照组更好的学习和记忆能力,并且减慢了小鼠大脑病变,研究者认为这可能和何首乌中抗氧化成分有关。Lv 等^[19]对何首乌中两种多糖类成分(PMP-1 和 PMP-2)进行了分离纯化和抗氧化活性研究,发现两种多糖在氧化和糖化的抑制活性中显示出剂量相关性,其中 PMP-2 表现出较强的抗自由基、脂质过氧化和蛋白质糖基化的能力。廖勇^[20]实验发现,二苯乙烯苷对 UVA 辐射 HaCaT 细胞的氧化应激损伤具有一定的保护作用,其机制与清除自由基、提高抗氧化酶活性、改变相关基因表达有关。

2.1.2 降低丙二醛(MDA)水平 高剂量何首乌水提液(4.0 g/kg)可明显降低老年小鼠脑和肝 MDA 水平,也可明显降低青年小鼠肝 MDA 水平,但对青年小鼠脑 MDA 无明显降低作用;低剂量(2.0

g/kg) 时, 对老年小鼠脑和肝 MDA 亦有明显降低作用, 但对青年小鼠脑和肝 MDA 无明显影响。何首乌亦能降低大鼠海马、皮质中的 MDA 水平^[21]。何首乌多糖可显著对抗肝、肾中的 MDA 升高, 并和枸杞多糖有协同作用。

2.1.3 抑制单胺氧化酶 (MAO-B) 的活性 据陈晓光等^[22]报道, 何首乌能明显抑制老年小鼠脑和肝组织 MAO-B 活性, 提示何首乌可用于防治与脑内单胺类水平有关的老年性疾病 (抑郁症和帕金森病)。采用 SAM 系易老化小鼠作为模型, 连续 ig 何首乌乙醇提取物 200~300 g/(kg·d) 5 d 后, 测定小鼠肝脏和脑代谢产物的放射活性的影响发现, 该提取物对易老化小鼠肝脏和脑内的 MAO-B 有明显的抑制作用^[23]。

2.1.4 增强老年大鼠 DNA 损伤的修复能力 同一物种内, DNA 修复能力与个体的年龄呈负相关性。丁镛发等^[24]通过测定大鼠外周淋巴细胞 DNA 的复制后合成指数 (PRDS), 得出其延缓衰老作用的机制可能就是含何首乌的补肾益精方明显增加了老年大鼠机体外周淋巴细胞 DNA 损伤后的修复能力。

2.1.5 何首乌能延长二倍体细胞的生长周期 郑志学等^[25]研究了何首乌对二倍体细胞的作用, 电镜下显示, 能使细胞发育旺盛。王万根等^[26]探索发现何首乌抗衰老作用最佳的炮制时间为 3 h, 3 h 何首乌制品可以显著提高提高二倍体细胞生长的速度, 提高细胞中 SOD 的活性, 延长二倍体细胞的老化。

2.1.6 其他 宋士军等^[27]通过小鼠实验发现何首乌可降低小鼠脑组织和肾组织的脂褐质 (LPF) 含量, 升高心肌 Na/K-ATPase 活性。姚谦明等^[28]实验发现, 能在生理状态下增加 Bcl-2 基因的表达, 达到抗衰老的作用。张鹏霞等^[29]可能通过抑制突触体内钙离子超载、提高海马内突触素 (P38) 含量起到抗衰益智作用。韩广明等^[30-31]研究显示, 何首乌饮通过调节蛋白和脑组织 p16、p19、p21 表达, 调节脑组织 Rb/p53 信号转导通路相关基因及其表达, 使衰老机制被解除, 从而起到抗衰老作用。Lo 等^[32]从何首乌中分离了一种大黄素衍生物 [emodin-8-O-(6'-O-malonyl)-glucoside], 其通过激活生长素受体从而刺激大鼠原垂体前叶细胞生长激素释放, 以此诱导生长素释放起抗衰老作用。周暄宣^[33]研究证实, 二苯乙烯苷对果蝇、病理型衰老小鼠及自然衰老小鼠具有显著抗衰老作用, 发现该抗衰老的作用靶点主要是小鼠体内 Klotho 蛋白, 其可能

的作用机制与调控 Klotho 蛋白含量及胰岛素/IGF-1 通路信号因子水平相关。

2.2 提高免疫力

2.2.1 增强非特异免疫功能 据魏锡云等^[34]报道何首乌能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能, 促进老龄小鼠胸腺形态和超微结构逆转变化的作用。孙桂波等^[35]报道, 何首乌蒽醌苷 (AGPMT) 可以增强巨噬细胞的吞噬功能, 进而增强机体的免疫应答和非特异性免疫反应; AGPMT 可以明显增强小鼠自然杀伤 (NK) 细胞杀伤靶细胞的能力, 增强小鼠脾细胞分泌肿瘤坏死因子 (TNF) 活性, 增强机体防御的能力。葛朝亮等^[36]发现何首乌多糖 (PPM) 能显著拮抗环磷酰胺所致免疫功能低下小鼠的免疫器官质量减轻和白细胞数量减少, 明显增加小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率及吞噬指数, 显著增加血清溶血素含量, 且能明显促进 T 淋巴细胞酯酶阳性率和 ConA 诱导的脾 T 淋巴细胞增殖反应。

2.2.2 增强特异性免疫功能 金国琴等^[37]发现何首乌能增加胸腺核酸和蛋白质水平, 延缓老年大鼠胸腺年龄性退化, 继而抵抗机体胸腺依赖性免疫功能的衰退。秦风华^[38]进一步研究表明, 何首乌能明显增强小鼠特异抗体分泌细胞的功能, 增强异型小鼠脾细胞诱导的迟发型超敏反应, 并能促进细胞毒性 T 淋巴细胞对靶细胞的杀伤功能。邓响潮等^[39]研究表明, 何首乌正丁醇和醋酸乙酯萃取物均能直接促进小鼠脾脏淋巴细胞增殖, 并能增加凝聚素 A (ConA) 诱导的 T 淋巴细胞增殖, 其氯仿萃取物能抑制小鼠脾脏淋巴细胞增殖及 ConA 诱导的 T 淋巴细胞增殖, 因此可能具有双向免疫调节作用。制首乌具有增强机体非特异性免疫及增强细胞免疫的药理学作用, 而生首乌无此作用^[5]。

2.3 对血液系统的作用

2.3.1 对造血细胞的作用 黄伟哲等^[40]研究显示, 何首乌提取物对照射后小鼠骨髓的血小板 (Plt) 生成功能有促进作用, 它的作用机制可能通过刺激骨髓基质细胞增殖, 改善巨核细胞造血微环境, 进而提升外周血 Plt 数量。Lee 等^[41]研究何首乌对缺血性脑损伤小鼠的脑保护作用时发现, 何首乌的己烷萃取物 (HEPM) 可通过内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的依赖性机制防止脑缺血损伤。张进等^[42]通过小鼠实验得出, 何首乌二苯乙烯苷及何首乌含药血清可促进大鼠骨髓间充质干细胞 (MSCs) 增殖。

2.3.2 降血脂及抗动脉粥样硬化作用 李婧^[43]得

出结论,何首乌的降血脂作用主要表现在蒽醌类成分能够产生泻下的作用效果,抑制对脂质的吸收,加速胆汁酸从肠道排出;对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶以及7 α -羟化酶活性产生一定的影响,从而抑制内源性胆固醇的合成促进胆固醇转变为胆汁酸。抗动脉粥样硬化主要表现为抑制溶血磷脂酰胆碱(LPC)对人脐静脉内皮细胞表达血管内皮生长因子(VEGF)产生的诱导作用,抑制斑块内血管生成,从而显著降低血管通透性,抑制平滑肌细胞、血管内皮细胞、泡沫细胞分泌炎症因子以及黏附因子,从而实现抗动脉粥样硬化的作用。翟蓉等^[44]研究发现,何首乌多糖可提高肝脏脂酶含量,进而增加肝脏脂质分解,对脂肪肝有一定的预防以及改善肝脂肪积累等作用。李宗诚等^[45]实验证明,何首乌超临界提取物为何首乌降血脂的有效活性部位,其有效剂量范围在0.50~1.25 g/(kg·d)。韩晓等^[46]发现,二苯乙烯苷可能是通过抑制细胞内胆固醇(TC)的合成及升高低密度脂蛋白受体(LDLR)的表达而起到降血脂作用。陆新^[47]发现何首乌能降低TC、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B(apoB)、TC/HDL-C比值,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),因此首乌降脂汤对高脂血症的血脂及脂蛋白有较好的调节作用。高瑄等^[48]通过实验发现,何首乌的2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(TSG)具有良好的调节血脂作用,是何首乌调节血脂作用的主要活性成分,具有显著降低血清TC、LDL-C和动脉粥样硬化指数(AI)的作用。Lin等^[49]观察何首乌(PMR)、制首乌(PMRP)的水提物对小鼠肝脏脂质代谢影响时发现,何首乌水提液在增强TC\TG的分解速率或降低TC/TG的生物合成上明显优于制首乌,PMR具有更强的抑制小鼠肝脏脂质过氧化的作用。尤忠一等^[50]发现TSG能够对溶血磷脂酰胆碱(LPC)对人脐静脉内皮细胞表达血管内皮生长因子(VEGF)产生的诱导作用进行抑制,能够经过对斑块内血管生成进行抑制,从而使血管通透性得以显著降低,对平滑肌细胞、血管内皮细胞、泡沫细胞分泌炎症因子以及黏附因子等进行有效的抑制,从而实现抗动脉粥样硬化的作用。高王宣等^[51]发现何首乌TSG能显著降低血清TC和LDL-C水平和AI,增加LDLR的表达,何首乌可作为治疗高脂血症的一种有效的药物。芦瑀等^[52]采用光化学反应诱导大鼠肠系膜细静脉血

栓形成,观察何首乌水提物对血栓出现时间、血栓占血管面积一半所需时间、诱导停止后不同时间血栓/血管面积比的影响,证明何首乌水提物对光化学反应诱导的大鼠肠系膜细静脉血栓形成有抑制作用。

2.4 对神经系统作用

黄和平等^[53]通过收集整理疗效确切的何首乌复方得出,何首乌有抗阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、脑衰老的作用。Li^[54]对由百草枯和代森锰导致的小鼠黑质纹状体多巴胺能神经元变性进行了实验研究,结果显示何首乌的乙醇提取物具有神经保护作用,对帕金森病产生有益作用。李旻等^[55]通过观察红藻氨酸导致的大鼠胆碱能神经纤维损伤的数量和形态变化,结果显示何首乌对胆碱能神经纤维有保护作用。Kim等^[56]研究发现,何首乌提取物对谷氨酸诱导的HT22海马细胞氧化毒性有神经保护作用,并希望成为一种潜在的抗氧化性神经元死亡的介入治疗方法。陈万生等^[57]则发现大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷能提高正常小鼠学习记忆功能,对东莨菪碱所致学习障碍有保护作用,初步认为其作用机制是对胆碱酯酶可逆性的抑制。何首乌还可使学习记忆能力明显改善,突触体内钙离子浓度显著降低,张兰等^[58]发现何首乌可能通过抑制突触体内钙离子超载、提高P38含量起到抗衰益智作用。Chan等^[59]通过小鼠实验研究何首乌对记忆能力和小鼠组织病理学变化的影响得出,何首乌乙醇或水提取物能降低脑的病理变化,促进学习和记忆能力,而何首乌提取物的性能取决于提取方法。Chan等^[60]通过主动穿梭回避实验得出相似结论,并推测这可能是由于不同提取物的抗氧化活性物质不同。邱光等^[61]探讨何首乌对A β 1-40诱导大鼠海马CA1区脑源性神经营养因子(BDNF)的表达时发现,治疗后大鼠学习如何躲避电刺激明显减少,而在海马CA1区BDNF的表达增加,表明何首乌能逆转海马CA1区A β 1-40诱导BDNF表达下调。杨萍等^[62]通过对小鼠采用跳台、水迷宫试验,爬杆、负重游泳试验以及测定肝糖原,何首乌有改善小鼠记忆获得和明显的抗疲劳作用。

2.5 抗炎及抗菌作用

2.5.1 抗炎作用 吕金胜等^[63]报道,何首乌乙醇提取物可明显抑制致炎动物的局部肿胀程度,降低血管通透性,作用时间可维持4h,大剂量组显示明显的镇痛效果,其抗炎机制可能与免疫抑制作用有关。

徐正哲等^[64]研究发现,炎症介质的释放引起局部毛细血管通透性增加、炎症细胞浸润,黑豆汁制首乌均有抗炎作用,但以黑豆汁制 10 h 为抗炎作用最佳蒸制时间。Wang 等^[65]发现活性氧代谢产物(ROM)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)是参与炎症性肠病的发病机制,何首乌中提取的活性成分二苯乙烯苷对实验性结肠炎的保护作用是通过减轻氧和氮自由基水平和 iNOS 的表达实现的。

2.5.2 抗菌作用 张绵松等^[66]研究发现,何首乌的醇提物对金黄色葡萄球菌、四联球菌和大肠杆菌显示出较强的抑制活性,水提物对金黄色葡萄球菌和荧光假单胞菌显示出一定的抑制活性。潘小翠等^[67]研究发现何首乌丙酮提取液、乙醇提取液、沸水提取液对供试菌株均有明显的抑制作用,其中 60% 丙酮提取液和 70% 乙醇提取液抑菌效果优于沸水提取液,且对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强,丙酮提取液和乙醇提取液的抑菌、杀菌效果随浓度的降低而下降。何首乌生品与不同炮制品的水煎液对多种细菌均有不同程度的抑制作用,其中生何首乌水煎液抗金黄色葡萄球菌作用均比其他炮制品强。何首乌不同炮制品中,黑豆蒸首乌水煎液对白色葡萄球菌,酒蒸首乌水煎液和地黄汁蒸首乌水煎液对白喉杆菌的抑制能力均优于生品及其他炮制品^[68]。

2.6 抗癌及抗诱变作用

2.6.1 抗癌作用 李登科^[69]通过分离提取黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷,得出其是何首乌 R50 组分中具抗癌活性的成分之一,其对永生化人肝实质细胞低毒,对人肝癌细胞有显著抑制作用,其作用机制与阻滞癌细胞周期和诱导细胞凋亡有关。张瑞晨^[70]报道何首乌提取物的 R50 部位对人正常肝 L02 细胞和肝癌 HepG2 细胞具有明显的区别杀伤作用,区别杀伤作用的本质是药物诱导 2 种细胞凋亡的程度不同。孙桂波等^[71]实验发现,AGPMT 对小鼠胃癌(MFC)实体肿瘤和肉瘤(S180)均有生长抑制作用,具有明显的抗肿瘤作用,对环磷酰胺(CTX)具有减毒增效作用,其抗肿瘤作用可能与提高机体的免疫力有关。Chen 等^[72]研究表明何首乌提取物可用于治疗乳腺癌,其机制可能是其抑制了 MCF-7 型人乳腺癌细胞的增殖。

2.6.2 抗诱变作用 董小艳等^[73]通过多种测试系统研究得出结论,何首乌无论是体内还是体外实验均表现出抗诱变活性。王惠群等^[74]通过实验发现,小鼠经口 LD₅₀ 测定属无毒范围,小鼠精子畸形、小

鼠骨髓细胞微核试验和 Ames 试验均为阴性,无诱变作用,未发现何首乌有毒性及致突变性。

2.7 对心肌保护作用

金雄哲等^[75]通过建立缺氧损伤模型得出,何首乌能抑制心肌细胞超氧自由基的生成,避免脂质过氧化反应对心肌细胞的损害,明显改善了缺氧对心肌细胞的损害。姜金奇等^[76]建立心肌缺血模型得出,何首乌提取物能提高因造模而下降的 GSH-Px 水平,并能增强 T-SOD 和 MDA 的活性,对心肌缺血大鼠模型有显著的抗氧化作用,可改善因缺血造成的损伤。

2.8 对内分泌系统的影响

何首乌具有肾上腺皮质激素样作用,可以兴奋肾上腺皮质功能,调整机体非特异免疫力。姚明春等^[77]研究发现,何首乌可以增加 1 周龄的小鼠肾上腺质量,对抗柴胡、氢化可的松引起的肾上腺的反馈性萎缩。

2.9 对消化系统的影响

何首乌对结核杆菌、福瓦痢疾杆菌等有抑制作用。生首乌含有结合性蒽醌衍生物,能促进肠蠕动,产生泻下作用。林呈钱^[78]用生何首乌治疗老年便秘有良好的治疗效果。朱曙明^[79]采用双盲对照法发现,何首乌颗粒对妊娠便秘有良好的通便作用。

2.10 治疗脱发和乌发作用

姜泽群等^[80]研究显示何首乌在体外能显著刺激 B16 细胞中黑色素的生成,其机制可能是通过促进酪氨酸酶和小眼相关转录因子(MITF)的基因表达和蛋白合成以及激活酪氨酸酶的活性来实现的。沈璐^[81]报道治疗脱发使用频率较高的是补血活血、滋补肝肾、滋阴养血和健脾渗湿等滋补类药物,而何首乌是中医药内治法治疗脱发的常用中药之一。Sun 等^[82]研究显示何首乌主要是通过诱导毛乳头细胞的增殖,达到治疗脱发的目的。Park 等^[83]研究表明,何首乌提取物通过休眠毛囊诱导生长期促进头发生长。

2.11 其他

何首乌还可治疗老年性皮肤瘙痒、慢性支气管炎、支气管哮喘、日光疹等。何首乌乙醇提取物可促进色素的合成,用于改善头发和皮肤的颜色,抑制角质细胞脂褐素的形成^[84],还可以抑制脂肪酶酶的生成,有减肥功能^[85-86]。Guan 等^[87-88]发现 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-*O*- β -D-glucoside 对酪氨酸酶的活化和黑素生成有较大影响,是一种有效

的酪氨酸酶活化剂；能显著增加鼠酪氨酸酶的活性和刺激 B16 黑色素瘤细胞黑色素的生物合成，可用于色素减退疾病的治疗。侯德仁等^[89]探讨了何首乌对 Aβ1-40 诱导的阿尔茨海默病模型大鼠线粒体膜流动性和 COX 活性的影响，结果显示何首乌可改善阿尔茨海默病模型大鼠海马线粒体膜流动性，提高其细胞色素氧化酶活性。Hwang 等^[90]对皮肤 SOD 的活性进行了测定，结果表明，何首乌提取物强烈抑制由紫外线辐射导致的 SOD 的破坏，其原因可能是由于含有抗皮肤光老化剂。Chen 等^[91]目前的研究表明，何首乌根提取物抑制 MCF-7 细胞的增殖，诱导细胞周期阻滞在 G2/M 期，促进细胞凋亡。何首乌根提取物对 MCF-7 细胞的影响与参与细胞周期和凋亡相关蛋白表达水平的调节，有希望通过抑制癌细胞增殖实现对乳腺癌的治疗。

陈烈等^[92]通过观察复方何首乌提取物对阿尔茨海默病的临床疗效发现，复方何首乌提取物对阿尔茨海默病有效。王君明等^[93]首次证实相比何首乌醇提物，其水提物具有抗抑郁活性。

3 毒理研究

3.1 肝损害

何首乌最主要的不良反应为肝脏毒性。Lin^[94]、Lv^[95]等研究发现，何首乌不良反应多由醌类化合物引起，如大黄酸、大黄素、大黄素甲醚，在高浓度、长时间作用下有细胞毒作用，而结合蒽醌(emodin-8-O-β-D-葡萄糖苷, physcion-8-O-β-D-葡萄糖苷等)和二苯乙烯类化合物也可能与其毒理作用有关。Lei 等^[96]总结并分析了截至 2015 年何首乌致肝损伤的 450 例病例报告，何首乌致肝损害一般发生在服药 1 个月左右，症状主要包括黄疸、疲劳、厌食、黄色或茶色尿。在 450 例肝损害患者中，2 例肝移植和 7 人死亡，其余 441 例痊愈。韩国庆尚大学附属医院 Jung 等^[97]对 2007—2009 年 25 名患者因服用何首乌制剂导致肝损伤做了病例研究，研究显示，何首乌可导致严重的药物性肝损伤，甚至死亡。在 25 名患者中最常见的症状为黄疸(76%)，18 例(72%)有肝细胞损伤。虽然 23 名患者恢复，但剩余的两名患者，一名做了肝移植，一名死亡。该临床资料显示，何首乌所致的肝损害具有可逆性，患者经过停药和保肝治疗后多治愈，预后良好，但严重的会导致死亡。Ma 等^[9]通过对比实验研究何首乌致急性肝损伤与 CYP1A2 基因型、基因频率的关系时得出，CYP1A2 1C 突变频率引起的急性肝损伤不

同于正常人，表明 CYP1A2 1c 可能与何首乌代谢相关，而导致急性肝损伤。

张瑞晨等^[70]实验得出，何首乌不同提取物的毒性具有显著差异，何首乌 50% 乙醇洗脱馏分提取物对肝细胞和肝癌 HepG2 细胞有不同的损伤作用，并通过不同程度诱导引起两种细胞的凋亡。Wu 等^[98]通过小鼠动物实验得出，生首乌水煎剂的毒性大于丙酮提取物，并且生首乌丙酮提取物的毒性大大高于制首乌丙酮提取物，其毒性可能与二苯乙烯苷的含量有关。有研究显示，大鼠给药 3 个月，何首乌生品及炮制品均不同程度对大鼠肝脏造成损伤，以何首乌九蒸九晒组显著。何首乌清蒸高剂量组、何首乌九蒸九晒组通过诱导肝细胞凋亡造成肝损害，其中清蒸何首乌对肝的损害程度与给药剂量成正相关性^[5]。

3.2 肾损害

陈素红等^[99]经实验研究证明，何首乌的药效可作为改善肾阳虚证腰膝酸软、精神萎靡、阳虚水泛，以及肾精亏虚、肝气虚弱所致血液亏虚的基础，并作为其甘温、入肝肾经药性的组成部分，但低剂量长时间服用或高剂量短时间服用都会对人体产生一定的毒害作用，因此也会导致一定程度的肾损害。李奇等^[100]在比较何首乌不同提取物的毒性实验中发现：生何首乌与制何首乌都可引起肾小管上皮细胞水肿，使之发生颗粒样变性，并使肾小球的体积增大，发生毛细血管腔内红细胞淤积或系膜区轻至中度增宽，并可伴系膜细胞及基质增生、包曼囊腔狭窄或系膜细胞及基质增生。

3.3 脑损害

Lee 等^[101]建立了体外脑损伤的小鼠模型，将何首乌的正己烷提取物、醋酸乙酯提取物和甲醇提取物(100 mg/kg)注射到小鼠体内，30 min 后观察到何首乌的正己烷提取物可以通过内皮型一氧化氮合酶机制阻止脑缺血损伤，但当何首乌的用量超过一定量时，反而会损害脑的机能。

3.4 其他不良反应

此外，何首乌还会引起过敏反应、家族性过敏、药物热、眼部色素沉着、慢性肠炎、精神问题、上消化道出血等一系列的症状^[102]。临床资料显示，有 1 例关于何首乌致药物热的患者，1 年多来，渐见头发花白、脱落，伴腰膝酸软、耳鸣眩晕、失眠多梦，神疲乏力。停药，嘱患者多饮水，密切观察病情变化。1 d 后，症状逐渐消失，体温恢复正常^[103]。

综上所述,何首乌化学成分包括蒽醌类、二苯乙烯类、磷脂类、酚类、黄酮类等。其中蒽醌类是其可能的毒性成分和毒性表达的主要物质基础,具有抗衰老、提高免疫、促进造血细胞生长、抗菌抗炎等作用;二苯乙烯苷是何首乌的主要化学成分和活性成分,是何首乌发挥功效的主要物质基础。通过对近十几年的国内外文献分析整理,虽然何首乌活性成分和药理研究广泛,但仍有不少问题需要进一步阐明和研究,如各药理作用的有效成分,抗衰老作用及其机制,尤其是对老年性疾病的防治及其机制,免疫方面的作用及机制等,都有待于深入研究。从现有研究资料看,各类成分在生理活性上各有特点,何首乌的毒性作用主要体现在肝脏毒性,深入系统研究何首乌的毒性成分(包括首乌中单体成分、主要活性成分部位群以及总提取物等)、毒性作用、毒性机制,减少或尽量避免不良反应的发生,有助于其进一步合理开发利用,实现传统中药资源的有效开发利用。

参考文献

- [1] 南京中医药大学. 中药大辞典 [M]. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 1586-1589.
- [2] 中国药典. [S]. 一部. 2010.
- [3] 龚彦胜, 张亚囡, 黄伟, 等. 与功效、毒性相关的何首乌化学成分研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(8): 472-475.
- [4] 张志国, 吕泰省, 姚庆强, 等. 何首乌蒽醌类化学成分研究 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1311-1313.
- [5] 陈万生, 刘文庸, 杨根金, 等. 制首乌中 1 个新的四羟基二苯乙烯苷的结构鉴定及其心血管活性研究 [J]. 药学学报, 2000, 35(12): 906-908.
- [6] 陈万生, 刘文庸, 杨根金, 等. 制首乌中 1 个新的四羟基二苯乙烯苷的结构鉴定及其心血管活性研究 [J]. 药学学报, 2000, 35(12): 906-908.
- [7] 周立新, 林茂, 李建北, 等. 何首乌乙酸乙酯不溶部分化学成分的研究 [J]. 药学学报, 1994, 29(2): 107-110.
- [8] 陈万生, 杨根金, 张卫东, 等. 制首乌中两个新化合物 [J]. 药学学报, 2000, 35(4): 273-276.
- [9] Ma K F, Zhang X G, Jia H Y. CYP1A2 polymorphism in Chinese patients with acute liver injury induced by *Polygonum multiflorum* [J]. *Order articles Add to My Bibliography Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 5637-5643.
- [10] 吴世芳. 何首乌中磷脂类化合物的提取、分离及分析方法研究 [D]. 南昌大学, 2007.
- [11] 李续娥, 刘金珠, 廖森泰, 等. 何首乌的酚类成分研究 [J]. 热带亚热带植物学, 2009, 17(6): 617-620.
- [12] 李建北, 林茂. 何首乌化学成分的研究 [J]. 中草药, 1993, 24(3): 115-118.
- [13] 张志国, 吕泰省, 姚庆强. 何首乌中的非蒽醌类化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(12): 1027-1029.
- [14] 赵慧男, 陈丽丽, 黄晓君, 等. 何首乌中一个新的色原酮糖苷 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1441-1443.
- [15] 李亚丽, 楚伟, 郭文潮, 等. 何首乌饮对衰老大鼠抗氧化能力及血脂的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 3(28): 525-526.
- [16] 许爱霞, 张振民, 葛斌, 等. 何首乌多糖对氧自由基及抗氧化酶活性的作用研究 [J]. 中国药师, 2005, 28(11): 900.
- [17] 李艳, 余君. 何首乌水提液对老化模型大鼠组织内抗氧化酶表达的影响 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2007, 24(2): 15.
- [18] Chan Y C, Wang M F, Chang H C. *Polygonum multiflorum* extracts improve cognitive performance in senescence accelerated mice [J]. *Am J Chin Med*, 2003, 31(2): 171-179.
- [19] Lv L, Cheng Y, Zheng T, et al. Purification, antioxidant activity and antiglycation of polysaccharides from *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 99: 765-73.
- [20] 廖勇. 何首乌二苯乙烯苷抑制长波紫外线诱导的 HaCaT 细胞氧化应激损伤 [D]. 第二军医大学, 2010.
- [21] 李艳, 余君. 何首乌水提液对老化模型大鼠组织内抗氧化酶表达的影响 [J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2007, 24(2): 15.
- [22] 陈晓光, 崔志勇, 石一丁, 等. 何首乌对老年小鼠衰老指标的影响 [J]. 中草药, 1991, 11(3): 357-359.
- [23] 邬浩杰, 裘黎明. 何首乌抗衰老机制研究 [J]. 中国医师杂志, 2009, 11(3): 427-429.
- [24] 丁镛发. 首乌制剂对老年大鼠 DNA 损伤的修复能力的影响 [J]. 中西医结合杂志, 1991, 9(11): 550.
- [25] 郑志学, 王赞舜, 杨毓英, 等. 何首乌对二倍体细胞的作用及其微量元素含量的观察 [J]. 老年学杂志, 1998, 8(6): 351-359.
- [26] 王万根, 张宁华, 徐巧红, 等. 何首乌高压蒸制法蒸制时间对何首乌抗衰老活性影响的研究 [J]. 云南中医学院学报, 2013, 36(2): 1-4.
- [27] 宋士军, 李芳芳, 岳华, 等. 何首乌的抗衰老作用研究 [J]. 河北医科大学报, 2003, 24(2): 90-91.
- [28] 姚谦明, 蒋宇刚, 何启. 何首乌对脑细胞 Bcl-2 基因表达的影响实验性研究 [J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2002, 8(2): 83-86.
- [29] 张鹏霞, 汤晓丽, 朴金花, 等. 何首乌对 D-半乳糖致衰老大鼠的抗衰益智作用机制的研究 [J]. 中国康复医学杂志

- 志, 2005, 20(4): 251-253.
- [30] 韩广明, 高晓兰, 乔建勇, 等. 何首乌饮对衰老大鼠脑组织细胞 Rb/p53 信号转导通路影响 [J]. 河北医学, 2011, 17(1): 1-4.
- [31] 韩广明, 高晓兰, 乔建勇, 等. 何首乌饮对衰老大鼠脑组织细胞 p16、p19、p21 表达影响 [J]. *China Health*, 2010, (221): 1-3.
- [32] Lo Y H, Chen Y J, Chung T Y, *et al.* Emoghrelin, a unique emodin derivative in Heshouwu, stimulates growth hormone secretion via activation of the ghrelin receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 1-8.
- [33] 周暄宣. 高纯度二苯乙烯苷制备工艺及其抗衰老机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [34] 魏锡云. 黄芪和何首乌对老龄小鼠胸腺影响的超微结构研究 [J]. 中国药科大学学报, 1993, 24(4): 238-241.
- [35] 孙桂波, 郭宝江, 李续娥, 等. 何首乌蒽醌苷对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 30-32.
- [36] 葛朝亮, 刘颖. 何首乌多糖对免疫功能低下小鼠的免疫保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(24): 2040-2042.
- [37] 金国琴, 赵伟康. 首乌制剂对老年大鼠胸腺、肝脏蛋白质和核酸含量的影响 [J]. 中草药, 1994, 25(11): 590-591.
- [38] 秦风华, 谢蜀生, 张文仁. 何首乌对小鼠免疫功能的影响 [J]. 免疫学杂志, 1990, 6(4): 252-254.
- [39] 邓响潮, 黄俊杞, 练志文, 等. 何首乌不同提取物对小鼠脾淋巴细胞的增殖作用 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(8): 1-3.
- [40] 黄伟哲, 肖大伟, 杨默, 等. 何首乌提取物对放射线照射小鼠血小板生成的保护作用 [J]. 汕头大学医学院学报, 2013, 26(1): 9-12.
- [41] Lee S V, Choi K H, Choi Y W, *et al.* Hexane extracts of *Polygonum multiflorum* improve tissue and functional outcome following focal cerebral ischemia in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(4): 1415-21.
- [42] 张进, 黄进, 徐志伟. 何首乌提取物及其含药血清对 MSCs 增殖的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2732-2733.
- [43] 李婧. 何首乌降脂抗动脉粥样硬化的中医药机制研究 [J]. 综合医学, 2012, 10(20): 150-151.
- [44] 翟蓉, 吕丽爽, 金邦荃. 何首乌多糖降血脂作用的研究 [J]. 营养与功能, 2010, (5): 87-90.
- [45] 李宗诚, 金在久, 崔爽, 等. 何首乌降血脂有效部位及量效关系的实验研究 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(29): 3-5.
- [46] 韩晓, 吴成爱, 王伟, 等. 何首乌二苯乙烯苷降血脂作用机理研究 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(8): 1687-1689.
- [47] 陆新. 首乌降脂汤治疗高脂血症临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(10): 588-589.
- [48] 高瑄, 胡英杰, 符林春. 何首乌二苯乙烯苷的调节血脂作用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 323-326.
- [49] Lin P, He Y R, Lu J M, *et al.* *In vivo* lipid regulation mechanism of *Polygoni multiflori Radix* in high-fat diet fed rats [J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014. doi: 10.1155/2014/642058.
- [50] 尤忠一, 解金兴, 卞善述, 等. 首乌山渣葛根等中药合剂的降脂及降 ox-LDL 作用 II [J]. 镇江医学院学报, 2007, 14(21): 1221-1223.
- [51] 高王宣, 胡英杰, 符林春. 何首乌二苯乙烯苷的调节血脂作用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4): 323-326.
- [52] 芦璐, 刘育英, 刘涟祎, 等. 何首乌水提取物对光化学反应诱导的大鼠肠系膜细静脉血栓形成的抑制作用 [J]. 微循环学杂志, 2012, 22(2): 6-8.
- [53] 黄和平, 黄鹏, 汪电雷. 何首乌对中枢神经性疾病及须发的影响 [J]. 中国中医药, 2014, 12(1): 103-104.
- [54] Li X, Matsumoto K, Murakami Y, *et al.* Neuroprotective effects of *Polygonum multiflorum* on nigrostriatal dopaminergic degeneration induced by paraquat and maneb in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 82(2): 345-52.
- [55] 李旻, 杜小平, 叶晖, 等. 何首乌对 KA 致大鼠脑胆碱能纤维损伤的保护作用 [J]. 湖南大学医学学报, 2003, 28(4): 361-364.
- [56] Kim H N, Kim Y R, Jang J Y, *et al.* Neuroprotective effects of *Polygonum multiflorum* extract against glutamate-induced oxidative toxicity in HT22 hippocampal cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 108-115.
- [57] 陈万生, 徐江平, 李力, 等. 大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷的促智活性及其机制 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 39.
- [58] 张兰, 李林, 李雅莉, 等. 二苯乙烯甙拮抗 β-淀粉样蛋白及过氧化氢致神经细胞损伤 [J]. 中国药理学会通讯, 2002, 19(1): 32.
- [59] Chan Y C, Cheng F C, Wang M F. Beneficial effects of different *Polygonum multiflorum* Thunb. extracts on memory and hippocampus morphology [J]. *J Nutr Sci Vitamino l* (Tokyo), 2002, 48(6): 491-497.
- [60] Chan Y C, Wang M F, Chang H C. *Polygonum multiflorum* extracts improve cognitive performance in senescence accelerated mice [J]. *Am J Chin Med*, 2003, 31(2): 171-179.
- [61] 邱光, 伍校琼, 罗学港. 何首乌对 Aβ140 诱导的大鼠海马神经元内 BDNF 表达的影响 [J]. 中南大学学报

- (医学版), 2006, 31(2): 194-199.
- [62] 杨 萍, 王 璐. 何首乌对记忆和抗疲劳作用的实验研究 [J]. 食品与药品, 2010, 12(9): 318-320.
- [63] 吕金胜, 孟德胜, 向明凤, 等. 何首乌抗动物急性炎症的初步研究 [J]. 中国药房, 2001, 12(12): 712-714.
- [64] 徐正哲, 陈正爱. 不同蒸制时间何首乌对小鼠急性炎症的影响 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1170-1171.
- [65] Wang X, Zhao L, Han T, *et al.* Protective effects of 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside, an active component of *Polygonum multiflorum* Thunb, on experimental colitis in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578(2-3): 339-48.
- [66] 张绵松, 刘 新, 孟秀梅, 等. 生何首乌体外抗氧化活性及抗菌活性的研究 [J]. 食品科技, 2012, 37(8): 228-231.
- [67] 潘小翠, 边才苗, 管 铭. 何首乌不同溶剂提取液的体外抑菌活性研究 [J]. 湖北农业科学, 2013, 52(18): 4790-4791.
- [68] 谭凯丽, 廖海民. 何首乌的药理作用研究进展 [J]. 山地农业生物学报, 2010, 29(1): 72-75.
- [69] 李登科, 李宝赛, 崔宝弟, 等. 何首乌中大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷的分离纯化与体外抗癌活性研究 [J]. 2014, 26(6): 401-406.
- [70] 张瑞晨, 张 超, 孙震晓, 等. 何首乌不同分离部位对人正常肝 L02 细胞和肝癌 HepG2 细胞的杀伤作用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(12): 1830-1835.
- [71] 孙桂波, 邓响潮, 郭宝江, 等. 何首乌蒽醌苷类化合物抗肿瘤作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(10): 837-841.
- [72] Chen H S, Liu Y, Lin L Q, *et al.* Anti-pMroliferative effect of an extract of the root of *Polygonum multiflorum* Thunb. on MCF-7 human breast cancer cells and the possible mechanisms [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6): 1313-9.
- [73] 董小艳, 易燕锋, 赵 刚. 首乌抗诱变作用的实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7): 17-19.
- [74] 王惠群, 詹国瑛. 何首乌的诱变性研究 [J]. 贵阳医学院学报, 2002, 27(1): 22-23.
- [75] 金雄哲, 金 政. 何首乌对缺氧培养心肌细胞保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1454-1456.
- [76] 姜金奇, 周忠光, 贾博宇. 何首乌水提物对大鼠心肌缺血模型血清中 SOD、MDA 和 GSH-Px 的影响 [J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 28-29.
- [77] 姚鸣春, 兰开蔚, 杨安华, 等. 何首乌、柴胡对小鼠胸腺、肾上腺以及超氧化物歧化酶和血清蛋白的影响 [J]. 成都中医学院学报, 1983, 2(4): 49.
- [78] 林呈钱. 重用生何首乌治老年性便秘疗效佳 [J]. 中医杂志, 2004, 45(9): 651.
- [79] 朱曙明. 何首乌颗粒治疗妊娠便秘 52 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(2): 129-130.
- [80] 姜泽群, 吴 琼, 徐继敏, 等. 中药何首乌促进黑色素生成的作用机理研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(3): 190-192.
- [81] 沈 璐, 陈科力. 中医药治疗脱发的研究与分析 [J]. 中南民族大学学报, 2011, 30(1): 42-45.
- [82] Sun Y N, Cui L, Li W, *et al.* Promotion effect of constituents from the root of *Polygonum multiflorum* on hair growth [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(17): 4801-4805.
- [83] Park H J, Zhang N, Park D K. Topical application of *Polygonum multiflorum* extract induces hair growth of resting hair follicles through upregulating Shh and β-catenin expression in C57BL/6 mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 369-75.
- [84] 马文祥, 傅佑丽. 何首乌醇提取物对兔皮肤稳态的实验研究 [J]. 曲阜师范大学学报, 2001, 27(3): 84-86.
- [85] 陈美珍, 郭慧敏, 余 杰, 等. 复合减肥茶及其减肥机理的研究 [J]. 食品科学, 2003, 24(10): 145-149.
- [86] 李丽春, 吴晓东, 田维熙. 何首乌提取物对脂肪酸合酶的抑制作用 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2003, 19(3): 297-304.
- [87] Guan S, Su W, Wang N, *et al.* Effects of radix *Polygoni multiflori* components on tyrosinase activity and melanogenesis [J]. *J Enz Inh Med Chem*, 2008, 23(2): 252-255.
- [88] Guan S, Su W, Wang N, *et al.* A potent tyrosinase activator from *Radix Polygoni multiflori* and its melanogenesis stimulatory effect in B16 melanoma cells [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(5): 660-663.
- [89] 侯德仁, 王 艳, 薛 俐, 等. 何首乌对 Aβ 1-40 诱导的 AD 大鼠海马线粒体膜流动性及 COX 活性的影响 [J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(11): 987-992.
- [90] Hwang I K, Yoo K Y, Kim D W, *et al.* An extract of *Polygonum multiflorum* protects against free radical damage induced by ultraviolet B irradiation of the skin [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(9): 1181-1188.
- [91] Chen H S, Liu Y, Lin L Q, *et al.* Anti-proliferative effect of an extract of the root of *Polygonum multiflorum* Thunb. on MCF-7 human breast cancer cells and the possible mechanisms [J]. *Mol Med Rep*, 2011, 4(6): 1313-9.
- [92] 陈 烈, 黄君英, 薛 俐. 复方何首乌浸膏治疗阿尔茨海默病的疗效研究 [J]. 湖南大学学报(医学版), 2010, 35(6): 612-615.
- [93] 王君明, 朱新瑞. 何首乌提取物抗抑郁活性研究 [J].

- 北京中医药大学学报, 2012, 35(7): 449-455.
- [94] Lin L, Ni B, Lin H, *et al.* Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb. : a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 158-183.
- [95] Lv G P, Meng L Z, Han D Q, *et al.* Effect of sample preparation on components and liver toxicity of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 109: 105-111.
- [96] Lei X, Chen J, Ren J, *et al.* Liver Damage Associated with *Polygonum multiflorum* Thunb. : A systematic review of case reports and case series [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 459749.
- [97] Jung K A, Min H J, Yoo S S, *et al.* Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Gut Liver*, 2011, 5(4): 493-9.
- [98] Wu X, Chen X, Huang Q, *et al.* Toxicity of raw and processed roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(3): 469-75.
- [99] 陈素红, 吕圭源, 范景, 等. 何首乌不同提取物对雌二醇致肾阳虚小鼠的影响 [J]. *中国新药与临床药理*, 2008, 19(6): 426-429.
- [100] 李奇, 赵奎军, 赵艳玲, 等. 大剂量何首乌醇提取物致大鼠多脏器损伤研究 [J]. *环球中医药*, 2013, 6(1): 1-7.
- [101] Lee S V, Choi K H, Choi Y W, *et al.* Hexane extracts of *Polygonum multiflorum* improve tissue and functional outcome following focal cerebral ischemia in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(4): 1415-1421.
- [102] 吴嘉瑞, 马利彪, 董玲, 等. 何首乌不良反应与安全性探讨 [J]. *中医中药*, 2012, 10(22): 270-271.
- [103] 卢训丛. 何首乌致药物热 1 例报告 [J]. *中药与临床*, 2013, 4(3): 40-41.