

• 综 述 •

大黄资源化学研究进展与利用策略

陈艳琰¹, 唐于平^{1*}, 陈嘉倩², 曹玉洁², 段金廛^{2*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 西安 712046

2. 南京中医药大学 江苏省中药资源产业化过程协同创新中心, 江苏 南京 210023

摘 要: 大黄是我国重要的大宗中药材之一, 也是多功效、多品种、多道地产区中药材的典型代表。系统归纳了大黄的资源性化学成分, 并基于不同品种、不同产地、不同采收期、不同组织器官分析了大黄资源化学研究进展, 据此提出了关注地域变化与把握采收时节, 不同品种的“功效偏向性”应用、非药用部位利用、资源性成分的高值化发展等大黄资源化学利用途径与策略, 为大黄资源的综合开发与利用提供重要参考。

关键词: 大黄; 资源化学; 利用策略; 功效偏向性; 非药用部位

中图分类号: R282.23 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)21-5170-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.21.032

Research progress and utilization strategy on resource chemistry of *Rhei Radix et Rhizoma*

CHEN Yan-yan¹, TANG Yu-ping¹, CHEN Jia-qian², CAO Yu-jie², DUAN Jin-ao²

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: *Rhei Radix et Rhizoma* is one of the most important Chinese medicinal materials in China, which is also a typical representative herb with multiple effects, multiple species, and multiple genuine production areas. In this paper, the chemical constituents of *Rhei Radix et Rhizoma* were systematically summed up, and the progress of the chemical research on *Rhei Radix et Rhizoma* based on different varieties, different habitats, different harvest periods, and different tissues were analyzed. The attention to regional change and harvest time, the application of “efficacy bias” for different varieties, the utilization of “non medicinal tissues”, and the high value development of resource components were proposed. The utilization ways and strategies provide important reference for the comprehensive development and utilization of rhubarb resources.

Key words: *Rhei Radix et Rhizoma*; resource chemistry; utilization strategy; efficacy bias; non medicinal tissues

大黄 *Rhei Radix et Rhizoma* 为蓼科 (Polygonaceae) 大黄属 *Rheum* L. 植物掌叶大黄 *R. palmatum* L.、唐古特大黄 *R. tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *R. officinale* Baill. 的干燥根及根茎。其具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效^[1]。大黄属植物全世界约有 60 种, 主要分布于亚洲温带及亚热带的高寒山区。

我国有 41 种和 4 个变种, 其中 37 种和 2 变种集中分布于西北和西南一带^[2]。掌叶大黄主要分布于甘肃、四川、青海、西藏、陕西、湖北、贵州、云南、宁夏等地, 现今多为栽培; 唐古特大黄主要分布于青海、西藏、甘肃等地, 野生或栽培; 药用大黄主要分布于陕西、四川、湖北、贵州、云南、河南等地, 栽培或野生, 产量较少。

收稿日期: 2018-05-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603258); 陕西省高校科协青年人才托举计划项目 (20180307)

作者简介: 陈艳琰 (1988—), 讲师, 研究方向为中药毒效物质基础。E-mail: chenyan59@163.com

*通信作者 唐于平, 教授, 研究方向为中药药效物质及配伍关系。E-mail: 2051001@sntcm.edu.cn

段金廛, 教授, 研究方向为中药资源化学与方剂配伍。E-mail: dja@njucm.edu.cn

大黄药用历史悠久,功效独特,是临床常用中药,也是我国重要的大宗中药材之一,年需求量达 5 500 余 t。原国家食品药品监督管理总局公开的中成药配方中有 900 余种中成药含有大黄,《景岳全书》中云“人参、熟地、附子、大黄为药中之四维……大黄者乱世之良将也。”大黄是多功效、多品种、多道地产区中药材的典型代表。由于种质遗传差异、分布区域及环境的影响,造成不同品种、不同产地与不同采收时节大黄的化学成分组成及含量存在差异,影响了大黄的资源化

生产与高效利用。近年来,国内外学者从资源综合利用角度出发,采用中药资源化学研究思路与方法^[3-4]对大黄资源进行了系统分析与评价,取得了一定进展。

1 大黄资源性化学成分

大黄中资源性化学成分类型丰富,目前已从掌叶大黄、唐古特大黄和药用大黄中分离得到 100 余种化合物,主要包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、色原酮类、黄酮类、鞣质类等^[5-8]。大黄中代表性化学成分的结构见图 1。

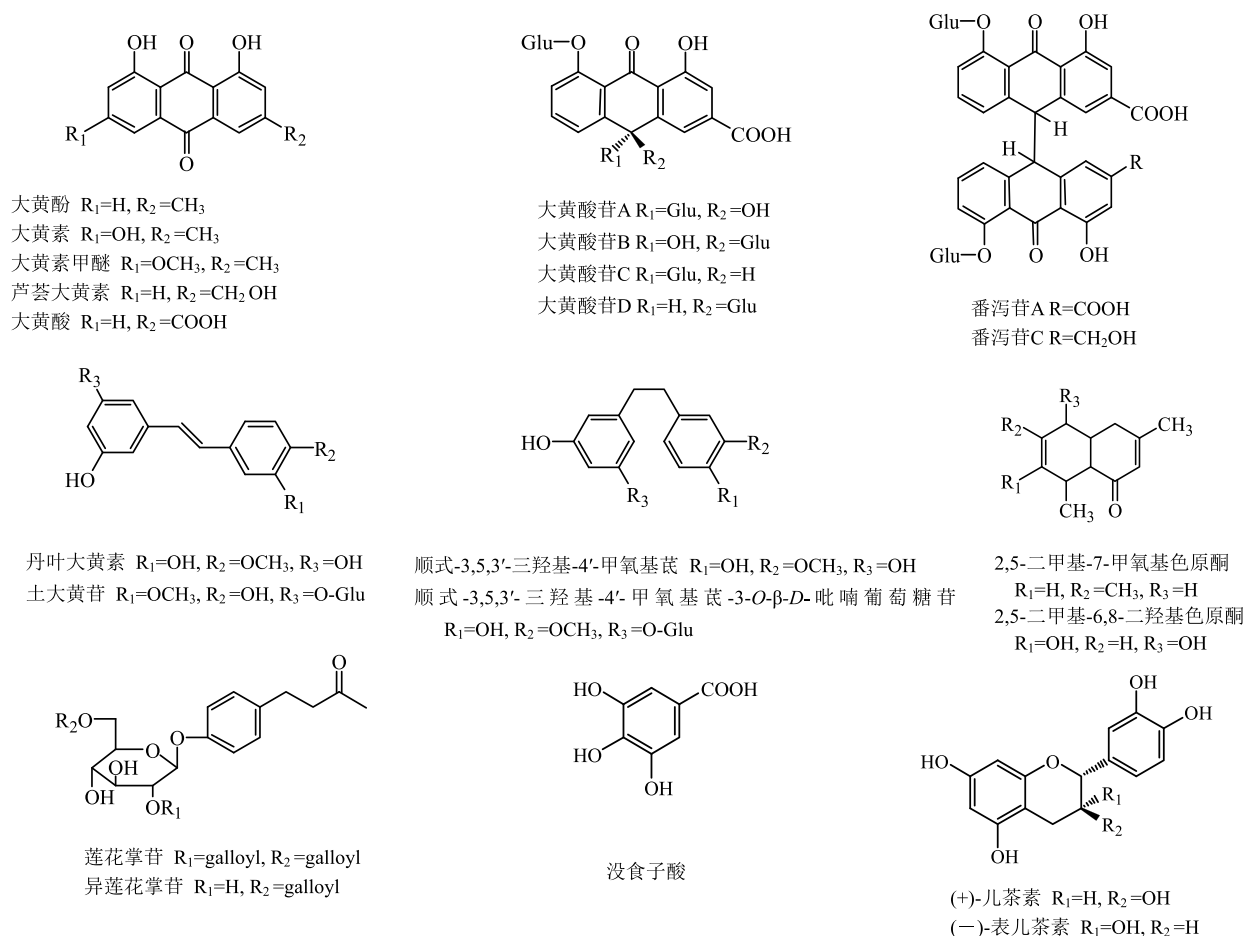


图 1 大黄中代表性化学成分结构

Fig. 1 Structures of representative chemical composition in *Rhei Radix et Rhizoma*

1.1 蒽醌类

大黄中蒽醌类化合物分为游离型与结合型 2 类,分布于大黄的根、根茎、地上茎及叶中,目前已发现 20 余种蒽醌类化合物。游离型蒽醌主要包括大黄酸(rhein)、大黄素(emodin)、芦荟大黄素(aloe-emodin)、大黄素甲醚(phycion)、大黄酚(chrysophanol)、土大黄素(chrysaron)、虫漆酸 D

(laccic acid D)、大黄素-8-甲醚(questin)、6-羟基芦荟大黄素(citreorosein)等。结合型蒽醌是由游离型蒽醌和糖基组合而成的糖苷,如大黄酸-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(rhein-8-O-β-D-glucopyranoside)、大黄素-1-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(emodin-1-O-β-D-glucopyranoside)、大黄素-6-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(emodin-6-O-β-D-glucopyranoside)、大黄素-8-O-β-D-

吡喃葡萄糖苷 (emodin-8-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、芦荟大黄素-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (aloe-emodin-8-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、芦荟大黄素-3-羟甲基-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (aloe-emodin-3-hydroxymethyl-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、大黄素甲醚-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (physcion-8-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、大黄素甲醚-8-*O*- β -*D*-龙胆苦苷 (physcion-8-*O*- β -*D*-gentiobioside)、大黄酚-1-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (chrysophanol-1-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、大黄酚-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (chrysophanol-8-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、大黄酚-8-*O*- β -*D*-(6'-*O*-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷 (chrysophanol-8-*O*- β -*D*-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside)、大黄酸-8-*O*- β -*D*-(6'-*O*-(3"-甲氧基丙二酰基))-吡喃葡萄糖苷 [rhein-8-*O*- β -*D*-(6'-*O*-(3"-methoxymalonyl))-glucopyranoside]、1-甲基-8-羟基-9,10-蒽醌-3-*O*- β -*D*-(6'-*O*-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷 [1-methy-8-hydroxyl-9,10-anthraquinone-3-*O*- β -*D*-(6'-*O*-cinnamoyl)-glucopyranoside]、6'-乙酰基-大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷 [emodin-8-*O*- β -*D*-(6'-acetyl)-glucopyranoside]、6'-乙酰基-大黄素甲醚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷 [physcion-8-*O*- β -*D*-(6'-*O*-acetyl)-glucopyranoside]、1-甲基-2,8-二羟基-3-羧基-9,10-蒽醌 (1-methy-2,8-dihydroxyl-3-carboxyl-9,10-anthraquinone) [9-10]等。

1.2 蒽酮类

蒽酮及二蒽酮类化合物也是大黄的特征性成分,目前已发现近20个蒽酮类成分,包括大黄酸苷A~D(rheinoside A—D)、大黄二蒽酮A~C(rheidin A—C)、番泻苷A~F(sennoside A—F)、掌叶二蒽酮A~C(palmidin A—C)、sennidin C、emodin bianthrone A、emodin bianthrone B^[10-11]等。

1.3 二苯乙烯类

大黄中含有多二苯乙烯类化合物,即芪类化合物,主要包括丹叶大黄素(rhapontigenin)、异丹叶大黄素(isorhapontigenin)、去氧丹叶大黄素(deoxyrhapontigenin)、土大黄苷(rhaponticin, 48)、土大黄苷-6"-*O*-没食子酸酯(rhaponticin-6"-*O*-gallate)、土大黄苷-2"-*O*-没食子酸酯(rhaponticin-2"-*O*-gallate)、异土大黄苷(isorhapontin)、去氧土大黄苷(deoxyrhaponticin)、白皮杉醇-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷 [piceatannol-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-galloyl)-glucopyranoside]、白藜芦醇-4'-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(resveratrol-4'-*O*- β -*D*-glucopy-

ranoside)、白藜芦醇-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-没食子酰)-葡萄糖苷[resveratrol-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-galloyl)-glucopyranoside]、顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪(cis-3,5,3'-trihydroxyl-4'-methoxystibene)、顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(cis-3,5,3'-trihydroxyl-4'-methoxystibene-3-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、反式-3,3',5'-三羟基-4'-甲氧基芪-3'-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(trans-3,3',5'-trihydroxyl-4'-methoxy-stibene-3'-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、反式-3,5,4'-三羟基芪(trans-3,5,4'-trihydroxyl-stibene)、反式-3,5,4'-三羟基芪-4'-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(trans-3,5,4'-trihydroxyl-stibene-4'-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、反式-3,5,4'-三羟基芪-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷[trans-3,5,4'-trihydroxyl-stibene-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-galloyl)-glucopyranoside]、反式-3,5,4'-三羟基芪-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷[trans-3,5,4'-trihydroxyl-stibene-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-galloyl)-glucopyranoside]^[12-14]。

1.4 苯丁酮类

从大黄中还分离得到了苯丁酮类,主要包括莲花掌苷(lindleyin)、异莲花掌苷(isolindleyin)、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮[4-(4'-hydroxyphenyl)-2-butanone]、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷[4-(4'-hydroxyphenyl)-2-butanone-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-cinnamoyl)-glucopyranoside]、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-*p*-香豆酰基)-吡喃葡萄糖苷[4-(4'-hydroxyphenyl)-2-butanone-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-*p*-coumaroyl)-glucopyranoside]、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-没食子酰基)-吡喃葡萄糖苷[4-(4'-hydroxyphenyl)-2-butanone-4'-*O*- β -*D*-(6"-*O*-galloyl)-glucopyranoside]、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-没食子酰基-6"-*O*-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷[4-(4'-hydroxyphenyl)-2-butanone-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-galloyl-6"-*O*-cinnamonyl)-glucopyranoside]、4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-没食子酰基-6"-*O*-*p*-香豆酰基)-吡喃葡萄糖苷[4-(4'-hydroxyl-phenyl)-2-butanone-4'-*O*- β -*D*-(2"-*O*-galloyl-6"-*O*-*p*-coumaroyl)-glucopyranoside]^[15]。

1.5 色原酮类

大黄中的色原酮类包括2,5-二甲基-7-甲氧基色原酮(2,5-dimethyl-7-methoxy-chromone)、2,5-二甲基-7-羟基色原酮(2,5-dimethyl-7-hydroxy-

chromone)、2,5-二甲基-6,8-二羟基色原酮(2,5-dimethyl-6,8-dihydroxy-chromone)、2-甲基-5-羧甲基-7-羟基色原酮(2-methyl-5-carboxymethyl-7-hydroxychromone)、2-甲基-5-甲氧羰甲基-7-羟基二氢色原酮(2-methyl-5-methoxycarbonyl-methyl-7-hydroxychromanone)、2-甲基-5-甲氧羰甲基-7-羟基色原酮(2-methyl-5-methoxy-carbonylmethyl-7-hydroxychromone)^[16]等。

1.6 黄酮类

大黄的根及根茎中含有黄烷-3-醇类,包括(+)-儿茶素 [(+)-catechin]、(-)-表儿茶素 [(-)-epicatechin]、(+)-儿茶素-5-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 [(+)-catechin-5-*O*- β -*D*-glucopyranoside]、(+)-儿茶素-3'-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 [(+)-catechin-3'-*O*- β -*D*-glucopyranoside] 等。大黄的地上部分则含有黄酮类,包括杨梅素(myricetin)、槲皮素(quercetin)、山柰酚(kaempferol)、异牡荊素(isocitexin)、二氢高良姜醇(pinobaxsin)、二氢山柰酚(dihydrokaempferol)、北美圣草素(eriodictyol)、金丝桃苷(hyperoside)、槲皮苷(quercitrin)、槲皮素-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(quercetin-3-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、杨梅素-3-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(myricetin-3-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、槲皮素-3-*O*-刺槐双糖(quercetin-3-*O*-robinobioside)、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷(kaempferol-3-*O*-rutinoside)、2''-*O*-galloyl vitexin、kaempferol-3-*O*-6''-*O*-(3-hydroxy-3-methylglutaryl)-glucoside^[10,16]。

1.7 鞣质类

大黄根及根茎富含鞣质,分为可水解鞣质和缩合鞣质,主要包括没食子酸(gallic acid)、没食子酸-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(gallic acid-3-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、没食子酸-4-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(gallic acid-4-*O*- β -*D*-glucopyranoside)、(-)-表儿茶素-3-*O*-没食子酸酯[(-)-epicatechin-3-*O*-gallate]、(-)-表没食子儿茶素-3-*O*-没食子酸酯[(-)-epigallocatechin-3-*O*-gallate]、1-*O*-galloyl- β -*D*-glucose、1-*O*-galloyl glycerol、gallic acid-4-*O*- β -*D*-(6'-*O*-galloyl)-glucopyranoside、1,2,6-tri-*O*-galloyl glucose^[17-18]。

2 资源性化学成分评价

2.1 不同产地、不同品种大黄的资源性成分评价

对分布于四川、甘肃、青海、陕西的共计24个产地的8个道地品种中5种游离蒽醌类成分、5种结合蒽醌类成分和2种蒽酮类成分进行比较分

析。结果显示,不同道地产区之间大黄中各成分含量差异较大。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素含量最高的为西宁大黄,分别为0.22%、0.36%和0.13%;含量最低的为岷县大黄,分别为0.08%、0.05%和0.02%;大黄酚、大黄素甲醚含量最高的为铨水大黄,分别为0.48%、0.24%和1.21%;不同道地产区大黄按总游离蒽醌含量排序为铨水大黄>西宁大黄>河州大黄>庄浪大黄、雅黄>凉黄>岷县大黄。芦荟大黄素苷含量最高的是西宁大黄,为1.90%;大黄酸苷含量最高的铨水大黄,为0.92%;大黄素苷、大黄酚苷、大黄素甲醚苷含量最高的是庄浪大黄,分别为0.19%、2.86%和2.12%;按总结合蒽醌含量排序为庄浪大黄>西宁大黄>雅黄>河州大黄>凉黄>清水大黄>岷县大黄>铨水大黄。蒽酮类成分中,番泻苷A和番泻苷B含量最高的分别为凉黄和庄浪大黄,总蒽酮类含量最高的是雅黄^[19]。不同产地大黄中蒽醌类及蒽酮类成分含量比较见图2。

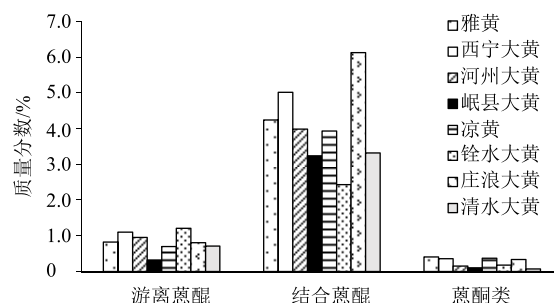


图2 不同产地大黄中蒽醌类及蒽酮类成分含量比较

Fig. 2 Comparison on content of anthraquinones and anthrones in *Rhei Radix et Rhizoma* from different habitats

对不同品种大黄的游离蒽醌类成分进行含量考察,以青海果洛、甘肃合作的10批唐古特大黄,甘肃礼县的5批掌叶大黄,四川雅安5批药用大黄,青海西宁2批、甘肃天水1批的河套大黄 *R. hotaoense* C. Y. Cheng et C. T. Kao,新疆天山的3批天山大黄 *R. wittrochii* Lundstr 为研究对象,以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚为检测指标。结果显示,唐古特大黄中大黄酸均高于0.75%,而掌叶大黄和药用大黄中均低于0.75%。各品种大黄中大黄酸与大黄酚含量的比值存在显著差异,唐古特大黄该比值均大于1.5,有的样品甚至大于3.0,而掌叶大黄和药用大黄该比值为0.4~1.1。非正品大黄河套大黄、天山大黄中大黄酸含量甚微,但大黄酚含量很高,两者比值近为零,可轻易将其与正品区分^[20]。

对分布于甘肃、青海、四川共计8个不同产地的不同品种大黄中的苯丁酮类成分和二苯乙烯类成分进行比较分析。结果显示,苯丁酮类成分4-羟基苯基-2-丁酮和4-羟基苯基-2-丁酮-4-*O*- β -D-(6"-没食子酰基)-葡萄糖苷的含量在掌叶大黄和唐古特大黄中较为接近,药用大黄中含量较低,伪品土大黄*Rumex madaio* Makino中不含4-羟基苯基-2-丁酮-4-*O*- β -D-(6"-没食子酰基)-葡萄糖苷。二苯乙烯类成分反-3,5,4-三羟基苯乙炔基-4'-*O*- β -D-葡萄糖苷在掌叶大黄中的含量普遍高于唐古特大黄和药用大黄,在伪品土大黄中含量最低,仅为掌叶大黄的4%左右^[21]。

对分布于四川、甘肃、青海、西藏、安徽共计27个产地的大黄中没食子酸、儿茶素、表儿茶素的含量进行比较。结果显示,产自青海、西藏的样品中没食子酸含量普遍较低,产自四川西昌的大黄没食子酸含量最高,为0.67%,最低的产自西藏林芝,仅为0.02%。儿茶素、表儿茶素含量均高于0.50%的大黄样品产自四川成都、四川绵阳、甘肃陇南、青海达日、青海果洛、西藏昌都;均低于0.10%的大黄样品产自四川若盖尔、四川广安、四川北川、甘肃礼县、青海西宁^[22]。

2.2 不同采收期大黄的资源性成分评价

对不同生长年限的大黄中游离蒽醌类成分进行比较分析,结果显示游离蒽醌含量随生长年限的增加而增加,栽培1年的大黄游离蒽醌总量为0.28%~0.74%,2年为0.45%~0.88%,3年为0.64%~1.40%,4年为1.51%~1.79%,5年为2.01%~2.14%。《中国药典》2015年版规定大黄的总蒽醌应不低于1.5%,在保证药材品质的前提下,大黄在种植4年后采收较为合适^[23]。

对不同采收期大黄根及根茎中游离蒽醌、没食子酸和儿茶素进行分析,结果表明,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚5种游离蒽醌类随植物生长基本呈现一致的动态变化规律,在7月初达到最高,其次为10月初;没食子酸和儿茶素均从5月到10月呈递增趋势,到地上部分完全枯萎的时期(10月)达到最高,即2种成分含量在根部呈现生长积累性特征^[24]。

对不同采收期大黄叶中游离蒽醌和鞣质的含量进行测定,以四川平武的药用大黄叶为研究对象,分析4月中旬(叶茂期)、6月上旬(花期)、7月中旬(果期)、8月下旬(倒苗期)样品中大黄素、大黄酚和鞣质的动态变化,结果显示,叶茂期大黄叶

片中大黄素、大黄酚含量最低,而鞣质含量最高;果期大黄叶片中大黄素、大黄酚含量最高,而鞣质含量最低。不同采收期大黄叶中蒽醌及鞣质动态变化见图3。

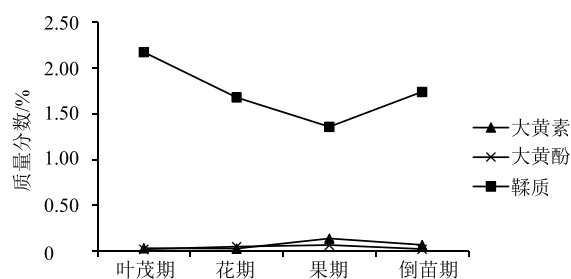


图3 不同采收期大黄叶中蒽醌及鞣质动态变化

Fig. 3 Dynamic changes of anthraquinones and tannins in leaves of *Rhei Radix et Rhizoma* during different harvesting stages

2.3 不同部位大黄的资源性成分评价

对大黄不同部位(主根、根头、支根、根皮、叶柄和叶片)的蒽醌类成分进行分析评价,以甘肃栽培的掌叶大黄为研究对象,结果显示,游离蒽醌类成分在根中的种类和量总体高于叶柄和叶片。但叶片中大黄素量为根中的5倍,此外,叶片还含有芦荟大黄素和大黄酸,量约为根中的20%和50%,叶柄中未检测到这5个蒽醌类成分^[25]。大黄不同部位中蒽醌类成分含量比较见图4。

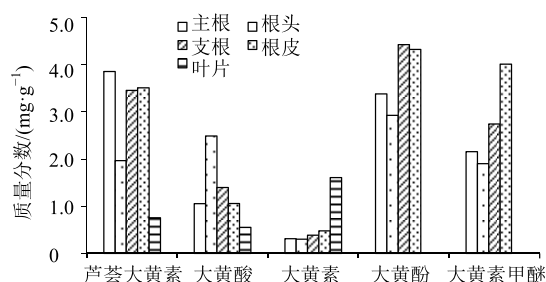


图4 大黄不同部位中蒽醌类成分含量比较

Fig. 4 Comparison on content of anthraquinones in different parts of *Rhei Radix et Rhizoma*

3 资源化学利用途径与策略

3.1 关注地域变化,把握采收时节

多数药材都具有道地性,道地药材是经过中医临床长期优选出来的,在特定地域所产,较同种药材在其他地区所产者品质佳、疗效好。有关大黄的道地性记载的有《新修本草》曰:“今出宕州、凉州,西羌蜀地者皆佳”。《本草纲目》云:“今以庄浪(甘肃东

部，六盘山西麓）出者为最”。《药物出产辨》：“最上等产四川汶县、灌县、陕西兴安、汉中”。综合历代本草，大黄的道地品种有产于甘肃礼县的“铨水大黄”，产于甘肃武威、永登等地的“凉黄”，产自甘肃的“清水大黄”“庄浪大黄”“岷县大黄”，产于青海同仁、同德等地的“西宁大黄”，产于青海玛沁等地的“河州大黄”，产于四川雅安、九龙等地的“雅黄”。由此可见，大黄道地产区主要集中在甘肃、青海、四川、陕西等我国西北部分省区。对不同道地产区的大黄中游离蒽醌、结合蒽醌、蒽酮类成分比较，各类成分差异显著，游离蒽醌类成分含量较高的为铨水大黄、西宁大黄，最低的为岷县大黄；结合蒽醌类成分含量最高的为庄浪大黄、西宁大黄，较低的为铨水大黄、岷县大黄；蒽酮类成分含量最高的为雅黄、凉黄，较低的为清水大黄、岷县大黄^[19]。这说明了大黄资源性化学成分对地质地理与环境变化的敏感性极强，这也可能是导致大黄多品种、多功效的直接原因。

处于不同物候期的药用生物其不同部位的的生长发育及资源化学成分的积累是动态的、有节律的，从药用生物的生长发育过程探究资源性成分的动态积累规律，可客观评价和确定药材适宜采收期。对不同生长年限的大黄中游离蒽醌类成分比较，4 年生大黄的蒽醌含量基本稳定，基于质量最优及产量最大化的原则，可确定大黄的适宜采收期为 4 年。

3.2 不同品种的“功效偏向性”应用

《神农本草经》中记述“大黄，味苦寒，归胃、肝大肠经。主下淤血、血闭寒热、破症、积聚、留饮宿食、荡涤肠胃、推陈致新、通利水谷、调中化食、安合五脏”。《中国药典》2015 年版记述大黄具有“泻下攻积，清热泻火，凉血解毒，逐瘀通经，利湿退黄”的功效。现代研究表明大黄有调节胃肠道功能、抗炎、抗病原微生物、保护心脑血管、保肝利胆及抗肿瘤等药理作用。

大黄含多种活性成分，其中起泻下作用的主要是结合蒽醌类、蒽酮类^[26]，起清热作用的主要是游离蒽醌类^[27]，起凉血作用的主要是鞣质类^[28]，起活血作用的主要是黄酮类^[29-30]，起利湿退黄作用的主要是游离蒽醌类。比较唐古特大黄、掌叶大黄、药用大黄中各类成分的含量，唐古特大黄的蒽酮、鞣质及黄烷醇类成分均高于药用大黄及掌叶大黄，掌叶大黄的游离蒽醌类成分含量普遍高于唐古特大黄及药用大黄^[31-32]。提示掌叶大黄可专用于“清热泻火、利湿退黄”，而唐古特大黄可专用于“泻下攻积、

逐瘀通经”（图 5）。不同品种的大黄在功效物质上存在差别，提示其不同功效上表现出专长，对于大黄的临床精准用药具有重要意义。

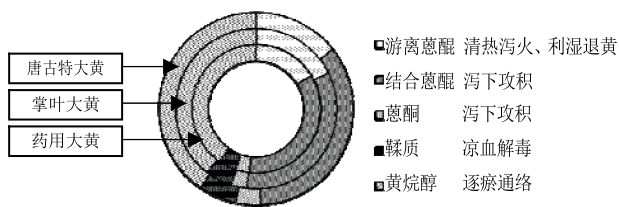


图 5 不同品种大黄的功效物质偏向性

Fig. 5 Efficacy bias of functional materials in different varieties of *Rhei Radix et Rhizoma*

3.3 “非药用部位”的开发利用

作为中药应用的大多只是药用生物的某个部位，许多非药用部位可能被丢弃，不仅可能造成环境污染，也是极大的资源浪费。中药传统非药用部位的开发利用现在已经逐步被人们所认识，非药用部位化学成分与生物活性等研究结果表明，同一种药用生物的不同部位在性味、功效上具有较大的类同性，可能有相同的化学成分，只是存在含量多少和药效强弱的区别，一些中药的非药用部位还发现了新的化学成分与生物活性，提供了新的中药资源利用方向，对发掘中药资源利用价值，提升中药资源效益做到“物尽其用、变废为宝”，为有限的中药资源综合利用提供了很好的思路。

大黄地上部分也含有根及根茎类似的活性成分，但在采挖季节，地上部分生物资源被大量浪费。大黄的叶片生物量占总资源的 20%，对药用大黄叶片及叶柄的泻下及止血作用研究发现，药用大黄叶片及叶柄具有与药用大黄根及根茎相似的泻下作用，对实热模型小鼠有明显的致泻作用；大黄叶柄还具有明显的止血作用。

叶片中大黄素的含量为根中的 5 倍，此外，叶片含有的芦荟大黄素和大黄酸约为根中的 20% 和 50%。大黄的花和果实中也含有大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚和大黄酚^[24]。这些游离蒽醌是中药大黄的主要有效单体成分，叶片和花、果实中所含较大量的这些活性成分可有效提升大黄的资源利用效率。大黄不同部位所含的功效成分见图 6。大黄叶片在保健食品领域也有应用，也可制成大黄叶茶，具有健胃消食、润肠通便的功能。

3.4 资源性成分的高值化应用与发展

高值化应用是指采用有效的科学技术，将资源

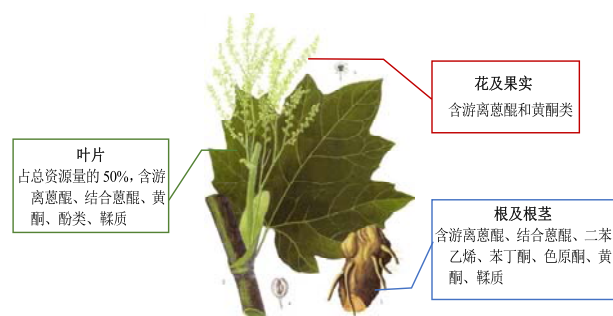


图6 大黄不同部位所含功效成分

Fig. 6 Functional components in different parts of *Rhei Radix et Rhizoma*

性成分或潜在利用价值较高的资源性物质得到充分释放, 高效利用。蒽醌类是大黄中较为特殊的资源性成分, 对大黄酸、大黄素、芦荟大黄酸、大黄素甲醚等的结构衍化、药理活性等方面的研究已经成为国内外研究的热点, 并展现出很好的应用前景。

大黄酸是大黄中的主要成分之一, 质量分数为0.2%~0.4%, 其药理作用广泛, 具有抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病肾病、抗病毒、抑菌等活性^[33]。大黄酸的羟基取代衍生物双醋瑞因(二乙酰大黄酸)已经上市, 是一种新的白细胞介素-1抑制剂, 可诱导软骨生成, 改善骨关节功能, 具有止痛、抗炎作用, 该化合物作为大黄酸的前体, 在体内水解为大黄酸, 是治疗骨关节炎相关疾病的有效药物^[34-35]。大黄酸还是一种潜在的肿瘤治疗剂, 通过抑制癌细胞的增殖和凋亡、侵袭和迁移、能量代谢及逆转癌细胞的多药耐药性发挥作用, RAS/RAF/MEK (MAPK) / ERK 和 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 通路是大黄酸调控的2个关键通路, 其在ERK、PI3K和AKT的抗磷酸化中发挥作用, 进而控制癌症发展进程^[36-37]。但由于大黄酸的生物利用度低, 一定程度上限制了其开发利用, 基于大黄酸的抗肿瘤活性, 越来越多学者设计了大黄酸的羧基取代、成酯、成酰胺等衍生物, 表现出很好的开发前景。大黄酸可以与Ca²⁺形成六元环, 具备与骨组织中羟基磷灰石结合的条件, 合成的大黄酸胺基醇酯衍生物具有较好的水溶性和高骨靶向性抗骨肉瘤活性, 具有与临床常用抗骨肉瘤药物多柔比星相当的活性^[38]。大黄酸对于糖尿病肾病治疗也具有良好前景, 大黄酸对糖尿病肾病的保护作用体现在控制血糖、调节血脂、改善胰岛素抵抗、抑制肾小球系膜细胞增殖、抗氧化应激及抗纤维化、减少尿蛋白量等方面^[39-41]。

大黄素具有多种生物活性, 可应用于不同领域

中, 在大黄中的质量分数为0.15%~0.40%。大黄素具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、保肝、护肾、利胰腺、免疫抑制等作用^[42], 临床上可用于改善人体胃肠功能, 治疗肝胆湿热、辅助急性胰腺炎的治疗等。大黄素的抗菌活性表现为对结核分枝杆菌和革兰阳性菌具有广谱抗菌性, 且不易产生耐药性^[43]; 其抗肿瘤作用主要通过诱导细胞凋亡、抗肿瘤转移、细胞周期停滞、多药耐药逆转等方面发挥作用, 有潜力发展成为抗肿瘤制剂^[44]; 其免疫抑制活性方面, 可抑制T细胞生长并以剂量依赖性和时间依赖性方式诱导细胞凋亡而发挥免疫抑制作用, 提示有助于调节器官移植后的免疫排斥^[45]; 其抗病毒活性方面, 大黄素可以作为新一代抗病毒药物被开发。

芦荟大黄素作为一种重要的活性成分已引起国内外学者的广泛关注, 在大黄中的质量分数为0.1%~0.2%。随着对其药理作用的深入研究, 芦荟大黄素具有的心血管保护、抗肿瘤、保肝、抗菌、抗病毒、抗炎及免疫调节等药理作用被不断发现, 其中抗肿瘤和抗炎作用机制也被逐步揭示。芦荟大黄素抗炎作用的研究主要集中在对重症胰腺炎的治疗。研究发现, 芦荟大黄素对重症急性胰腺炎的治疗作用可能与降低血小板活化因子、白细胞介素-6及肿瘤坏死因子- α 的水平有关, 并且芦荟大黄素对胰腺激肽释放酶、胰弹性蛋白酶有较强的抑制作用, 胰酶与胰腺炎发生密切相关, 这可能是芦荟大黄素治疗胰腺炎的又一机制。芦荟大黄素良好的临床应用前景逐渐显现^[46-47]。

大黄素甲醚在大黄中的质量分数为0.05%~0.40%, 国内外对大黄素甲醚的研究主要集中在缺血、缺氧脑损伤或缺血再灌注脑损伤的神经保护作用, 对各种创伤引起的神经细胞损伤可以从对大脑皮质神经元的营养、对神经细胞缺氧性损伤的保护等多途径发挥作用。大黄酚在大黄中的质量分数为0.3%~1.1%, 其在脑缺血再灌注损伤、阿尔茨海默病中表现出很好的神经保护作用, 其机制可能包括抗氧化、抑制组织中乙酰胆碱酯酶活性、调节脑内氨基酸水平、增强脑组织耐缺氧能力、减轻海马神经元损伤、抑制神经元凋亡等^[48]。随着对大黄素甲醚和大黄酚在神经系统的影响及分子机制的逐步阐明, 其作为神经系统药物应用的前景将更明晰。

4 结语

作为我国传统中药的大黄已有数千年的应用历史。大黄属植物种类较多, 资源分布广泛, 人工栽培已形成规模化; 国内外学者对大黄中所含成分进

行了较为系统的研究,发现主要包括蒽醌类、蒽酮类、二苯乙烯类、苯丁酮类、色原酮类、鞣质类、黄烷醇类等,其中蒽醌类、蒽酮类成分是大黄属植物特征性成分,也是大黄发挥药效的主要活性成分。目前对大黄不同品种、不同产地、不同采收时节、不同部位的资源化学进行了一些研究,但大多研究不够系统,资源性成分考察也不够全面,较难形成明确的结论与资源动态变化规律,因此,需要进一步系统深入的资源化学研究工作。大黄地上部分生物量占总资源的50%,目前资源化学成分与活性研究结果显示具有较好的应用前景,值得系统评价与深度开发;大黄中的大黄酸、大黄素及芦荟大黄素等成分都是具有重要生物活性的分子,可考虑作为潜在的先导化合物进行长期的新药研发规划发展。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 中国科学院中国植物志编委会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1998.
- [3] 段金廛, 宿树兰, 钱大玮, 等. 中药资源化学研究思路方法与进展 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(5): 333-340.
- [4] 段金廛, 张伯礼, 宿树兰, 等. 基于循环经济理论的中药资源循环利用策略与模式探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1715-1722.
- [5] Zheng Q X, Hai-Feng W U, Guo J, *et al.* Review of rhubarbs: Chemistry and pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 5(1): 9-32.
- [6] Agarwal S K, Singh S S, Lakshmi V, *et al.* Chemistry and pharmacology of rhubarb (*Rheum* species)—A review [J]. *J Sci Ind Res*, 2001, 60(1): 1-9.
- [7] Zhu T, Liu X, Wang X, *et al.* Profiling and analysis of multiple compounds in rhubarb decoction after processing by wine steaming using UHPLC-Q-TOF-MS coupled with multiple statistical strategies [J]. *J Separat Sci*, 2016, 39(15): 3081-3090.
- [8] 傅兴圣, 陈菲, 刘训红, 等. 大黄化学成分与药理作用研究新进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(16): 1534-1538.
- [9] 王丽, 许桐, 曹跃, 等. 药用大黄中蒽醌和非蒽醌类成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(7): 523-527.
- [10] 咸婧. 药用大黄地上部分化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [11] Yamagishi T, Nishizawa M, Ikura M, *et al.* New laxative constituents of rhubarb. Isolation and characterization of rheinosides A, B, C and D [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(8): 3132-3138.
- [12] 高亮亮, 许旭东, 南海江, 等. 唐古特大黄化学成分研究 [J]. 中草药, 2011, 42(3): 443-446.
- [13] Komatsu K, Nagayama Y, Tanaka K, *et al.* Development of a high performance liquid chromatographic method for systematic quantitative analysis of chemical constituents in rhubarb [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(7): 941-947.
- [14] Li L I, Zhang C, Xiao Y Q, *et al.* Two new compounds from the roots of *Rheum palmatum* [J]. *Chin J Nat Med*, 2011, 9(6): 410-413.
- [15] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka I. Tannins and related compounds. XLVII Rhubarb. 6 Isolation and characterization of new *p*-hydroxyphenylbutanones, stilbenes and gallic acid glucosides [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(8): 3237-3243.
- [16] 徐文峰, 陈刚, 李占强, 等. 掌叶大黄化学成分分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(11): 837-839.
- [17] Nonaka G, Nishioka I, Nagasawa T, *et al.* Tannins and related compounds. I. Rhubarb (1) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(10): 2862-2870.
- [18] Nonaka G, Nishioka I. Tannins and related compounds. X. Rhubarb (2): Isolation and structures of a glycerol gallate, gallic acid glucoside gallates, galloylglucoses and isolindleyin [J]. *Chem Pharm Bull*, 1983, 31(5): 1652-1658.
- [19] 刘佳, 李莉, 胡会娟, 等. 不同道地产区大黄功效组分含量的差异分析 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(5): 662-669.
- [20] 葛建华, 刘训红, 许虎, 等. 基于化学分析的不同品种大黄区分研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2309-2313.
- [21] 李丽, 张村, 肖永庆, 等. 大黄药材中苯丁酮及二苯乙烯类成分的含量测定 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(10): 670-672.
- [22] 龚小红, 赵梦杰, 党珏, 等. 基于主成分分析不同产地大黄13个成分量的比较研究 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4994-4999.
- [23] 敬勇, 李敏, 齐景梁, 等. 大黄游离蒽醌含量与产地及生长年限的相关性研究 [J]. 中药材, 2012, 35(10): 1568-1571.
- [24] 李锦萍. 青海唐古特大黄有效成分动态变化及元素特征研究 [D]. 北京: 中国科学院研究生院, 中国科学院大学, 2010.
- [25] 刘杰, 刘培, 郭盛, 等. 掌叶大黄不同组织器官中主要资源性化学成分的分析评价 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 567-572.
- [26] Gong X H, Li Y, Zhang R Q, *et al.* The synergism mechanism of rhubarb anthraquinones on constipation elucidated by comparative pharmacokinetics of rhubarb

- extract between normal and diseased rats [J]. *Eur J Drug Metab Pharm*, 2015, 40(4): 379-384.
- [27] Azelmat J, Larente J F, Grenier D. The anthraquinone rhein exhibits synergistic antibacterial activity in association with metronidazole or natural compounds and attenuates virulence gene expression in *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Archiv Oral Biol*, 2015, 60(2): 342-346.
- [28] 程小丽. 基于 CHS、ALS 及 LAR 基因表达量差异解析大黄功效组分形成的分子机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [29] Liu A, Song L, Li Y, *et al.* Active Compounds of rhubarb root and rhizome in animal model experiments of focal cerebral ischemia [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, 2015, 21(5): 546-558.
- [30] Lu L, Li H Q, Fu D L, *et al.* Rhubarb root and rhizome-based Chinese herbal prescriptions for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Compl Therap Med*, 2014, 22(6): 1060-1070.
- [31] Sun J, Wu Y, Dong S, *et al.* Influence of the drying method on the bioactive compounds and pharmacological activities of rhubarb [J]. *J Sci Food Agric*, 2018, doi: 10.1002/jsfa.8871.
- [32] 王家葵, 李 傲, 王 慧, 等. 正品大黄不同品种间泻下效价强度比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(23): 1987-1991.
- [33] 陈秋荷, 皮荣标, 陈景考. 大黄酸及其衍生物: 合成与药理作用研究进展 [J]. *药学研究*, 2016, 35(3): 161-167.
- [34] Boileau C, Tat S K, Pelletier J P, *et al.* Diacerein inhibits the synthesis of resorptive enzymes and reduces osteoclastic differentiation/survival in osteoarthritic subchondral bone: A possible mechanism for a protective effect against subchondral bone remodelling [J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(3): 71-76.
- [35] Martelpelletier J, Pelletier J P. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process [J]. *Therap Adv Muscul Dis*, 2010, 2(2): 95-104.
- [36] Wu C, Cao H, Zhou H, *et al.* Research progress on the antitumor effects of rhein: Literature review [J]. *Anti-cancer Agents Med Chem*, 2017, 17(12): 1624-1632.
- [37] Cho J H, Chae J I, Shim J H. Rhein exhibits antitumorigenic effects by interfering with the interaction between prolyl isomerase Pin1 and c-Jun [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1865-1872.
- [38] 黄骏凯, 何黎琴, 黄 鹏, 等. 大黄酸胺基醇酯衍生物的合成及其抗骨肉瘤细胞活性 [J]. *药学报*, 2018, 53(2): 249-255.
- [39] Gao Q, Qin W S, Jia Z H, *et al.* Rhein improves renal lesion and ameliorates dyslipidemia in db/db mice with diabetic nephropathy [J]. *Planta Med*, 2010, 76(1): 27-33.
- [40] Hao K, Qi Q, Wan P, *et al.* Prediction of human pharmacokinetics from preclinical information of rhein, an antidiabetic nephropathy drug, using a physiologically based pharmacokinetic model [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(2): 160-167.
- [41] Yue T, Gu L, Chen D, *et al.* Rhein inhibits autophagy in rat renal tubular cells by regulation of AMPK/mTOR signaling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 43790-43801.
- [42] Dong X, Fu J, Yin X, *et al.* Emodin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(8): 1207-1218.
- [43] Ho T Y, Wu S L, Chen J C, *et al.* Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction [J]. *Antivir Res*, 2007, 74(2): 92-101.
- [44] Wei W T, Lin S Z, Liu D L, *et al.* The distinct mechanisms of the antitumor activity of emodin in different types of cancer (review) [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(6): 2555-2562.
- [45] Zhang W, Li H, Bu H, *et al.* Emodin inhibits the differentiation and maturation of dendritic cells, and increases the production of regulatory T cells [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(2): 159-168.
- [46] 李 牧, 杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(9): 765-768.
- [47] Chen R, Zhang J, Hu Y, *et al.* Potential antineoplastic effects of aloe-emodin: A comprehensive review [J]. *Am J Chin Med*, 2014, 42(2): 145-153.
- [48] 颜 娟, 张丹参. 大黄酚神经保护作用及其机制研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2014, 2(6): 52-57.