

何首乌及其主要化学成分药理作用及机制研究进展

任红微¹, 魏 静¹, 高秀梅¹, 石江伟^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

摘 要: 何首乌因其黑须发、益精髓、延年不老等补益作用在处方及中成药中广泛应用, 随着中药现代化的不断进展, 关于何首乌及其成分的药理研究也不断深入, 何首乌包含蒽醌类、二苯乙烯苷类、酚类、黄酮类、磷脂类等成分, 关于何首乌提取物及其主要成分二苯乙烯苷类及蒽醌类药理研究较多; 具有抗衰老, 降脂保肝、提高免疫力、治疗骨质疏松等作用, 通过查阅检索中英文数据库, 将何首乌及其主要化学成分药理学作用进行总结归纳, 通过查阅古文献记载何首乌传统功效结合现代药理学研究对何首乌及其主要化学成分的药理作用进行探讨, 为何首乌的临床应用及进一步开发研究提供思路与依据。

关键词: 何首乌; 二苯乙烯苷; 药理; 机制

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)07-1357-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.07.038

Research Progress on pharmacological action and mechanism of *Polygonum multiflorum* and its main chemical components

REN Hongwei¹, WEI Jing¹, GAO Xiumei¹, SHI Jiangwei²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China

Abstract: *Polygonum multiflorum* is widely used in prescriptions and proprietary Chinese medicines because of its beneficial effects such as black hair, essence of benefit, anti-aging, etc. *Polygonum multiflorum* contains terpenoids, stilbene glycosides, phenols, flavonoids, phospholipids, etc. *Polygonum multiflorum* and its main compounds have the effects of Anti-aging, lipid-lowering liver protection, improve immunity, treatment of osteoporosis and other effects. This article summarizes the pharmacological effects of *Polygonum multiflorum* and its major chemical constituents by consulting the Chinese and English database. By explore the pharmacological effects of *Polygonum multiflorum* and its main chemical constituents by examining the ancient literature records of the traditional efficacy of *Polygonum multiflorum* combined with modern pharmacology studies, to provide ideas and basis for the clinical application and further development of *Polygonum multiflorum*.

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb; stilbene glycosides; pharmacology; mechanism

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb 的干燥块根, 因其补益肝肾、强筋健骨作用被广泛应用, 随着中药现代化研究的不断进展, 关于何首乌的药理作用研究不断深入, 何首乌的化学成分复杂, 报道其主要成分包括蒽醌类、黄酮类、二苯乙烯苷类、酚类、磷脂类等, 二苯乙烯苷类和蒽醌类为主要成分。关于何首乌及从中提取的主要成分蒽醌类和二苯乙烯苷类研究也较多, 本文综述何首乌及其主要化学成分的药理作用和机

制研究进展, 为何首乌的临床应用提供参考。

1 抗衰老、提高免疫力作用

据《何首乌录》中记载, 何首乌能“长筋益精……延年”。《本草元命苞》中亦有何首乌久服延年不老的描述。药理学研究表明, 何首乌及其主要提取物二苯乙烯苷类成分具有延缓衰老及提高免疫力作用, 其机制与其抗氧化作用相关。何首乌入脾、肺、肾三经, 健脾益肾, 能增强体质, 从而加强机体的免疫力。

收稿日期: 2018-02-24

基金项目: 重大新药创制专项 (2015ZX09501004-003-004)

第一作者: 任红微, 天津中医药大学博士三年级在读。E-mail: drxiaowei@163.com.

*通信作者: 石江伟, 副主任医师。E-mail: acustone@163.com

1.1 抗衰老作用

王万根等^[1]发现 3 h 蒸制品首乌的抗二倍体细胞衰减率为 38.04%，其细胞衰亡速率最为缓慢，并可显著提高细胞内超氧化物歧化酶（SOD）的活性，延缓细胞的老化。安福丽等^[2]发现何首乌饮提高衰老大鼠精子质量，其机制与线粒体凋亡通路有关。王建明等^[3]报道何首乌饮可延缓 Leydig 细胞衰老，可能是通过提高大鼠睾丸间质细胞（Leydig 细胞）类固醇激素合成急性调节蛋白（StAR）和细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶（P450_{scc}）蛋白的表达，提高睾酮的合成能力。姚谦明等^[4]认为何首乌可保护缺血状态下脑细胞，与其增加 B 淋巴细胞瘤-2（Bcl-2）基因的表达。

Klotho 蛋白是一种重要的抗衰老激素，周暄宣等^[5]报道何首乌及提取物二苯乙烯苷（TSG）可以调控自然衰老后期小鼠调控 Klotho 蛋白含量及胰岛素/胰岛素样生长因子（IGF-1）通路，减少小鼠皮下脂肪细胞厚度、数量及面积，增加小鼠皮肤组织中胶原纤维含量。唐进法等^[6]报道何首乌醋酸乙酯提取物能显著提高线虫的抗氧化能力，延长寿命，提升线虫生殖能力、延长其在压力应激环境下的平均存活时间。Büchter 等^[7]研究发现何首乌中提取物 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷（TSGG）可以延长秀丽隐杆线虫的生命期，且使线虫对致死性热应激的抵抗力增加较白藜芦醇更明显，机制与抗氧化作用有关。Zhou^[8]等发现何首乌与 TSG 均可以使衰老小鼠真皮层厚度增加，降低胰岛素和 IGF-1 水平，并促进胶原纤维表达，对小鼠皮肤老化具有保护作用。Lo 等^[9]从何首乌中提取大黄素衍生物大黄素-8-O-6-O-丙二酰-葡萄糖苷，发现其可以刺激大鼠原代垂体前叶细胞的生长激素分泌，分子对接实验表明，大黄素-8-O-6-O-丙二酰-葡萄糖苷与生长素释放肽的合成类似物-生长激素释放激素-6（GHRP-6）相似，可能是何首乌抗衰老的关键成分。

1.2 提高免疫力

邓响潮等^[10]发现何首乌正丁醇和醋酸乙酯萃取物能增加刀豆蛋白 A（ConA）诱导的 T 淋巴细胞增殖，且均能直接促进脾脏淋巴细胞增殖，这可能是何首乌具有增强免疫功能的活性成分。孙桂波等^[11]报道何首乌蒽醌苷可以明显促进小鼠 T、B 淋巴细胞的增殖，促进混合淋巴细胞反应（MLR），提高自然杀伤细胞（NK）细胞活性，具有免疫增强

作用。

2 预防及治疗神经系统病变，提高记忆力

2.1 预防及治疗神经系统病变

PC12 细胞是嗜铬细胞瘤细胞系，具有多巴胺合成、代谢及运输的功能，Tao^[12]等发现在神经退行性病变中，何首乌中 TSG 可以调节 ROS-NO 通路，保护六羟多巴胺（6-OHDA）诱导的 PC12 细胞凋亡，可以作为神经保护剂应用。杨旭^[13]通过给予人神经母细胞瘤细胞（SH-SY5Y 细胞）1-甲基-4-苯基-吡啶离子（MPP⁺），诱导细胞损伤，模拟帕金森病模型，给予不同浓度的何首乌提取物，结果显示其能明显改善 SH-SY5Y 细胞的活性，降低乳酸脱氢酶（LDH）、MDA 含量，恢复线粒体膜高能电位，且对 ROS 有明显的抑制效果，说明何首乌提取物对 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤具有显著的保护作用，其作用机制与抗氧化应激作用有关。李旻等^[14]采用兴奋性神经毒素海人藻酸（KA）损伤基底前脑核团、内侧隔核及斜角带核建立毁损模型，给予何首乌后发现可以使大鼠投射到海马及大脑皮质的乙酰胆碱酶（AChE）纤维数目多，减少纤维形态的破坏，因而可能改善阿尔茨海默病的症状。

2.2 提高记忆力

肾藏精，精生髓，上充于脑，“脑为髓之海”；中医理论认为肾中精气亏虚，致髓海失充，神失所养，是记忆力减退的主要原因。《本草求真》中记载：“首乌，专入肾而滋天一之真水矣”，《医林纂要》记载何首乌具有“坚肾、充髓”的作用。

邱光等^[15]报道何首乌干预治疗 30 d，可以使 Aβ1-40 注射后大鼠的躲避电刺激所需的“尝试次数”明显下降；海马 CA1 区神经元脑源性神经营养因子（BDNF）表达明显上调，进而改善动物的学习和记忆能力。俞云等^[16]发现何首乌苷使海马内组织细胞的胆碱乙酰转移酶（ChAT）表达升高和 AChE 表达降低，从而增加乙酰胆碱的含量以改善胆碱能系统损害，使小鼠学习记忆能力明显改善。Ahn 等^[17]发现何首乌预处理可以减轻谷氨酸诱导的 HT22 海马细胞系细胞凋亡，同时抑制谷氨酸诱导后与细胞 Ca²⁺水平有关的 ROS 积累，降低去磷酸化磷脂酰肌醇-3 激酶（PI3K）的磷酸化和 p38 丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）表达；同时可以使磷酸化的 cAMP 反应元件结合蛋白的水平（CREB）和脑源性神经营养因子（BDNF）和增强；在小鼠局灶性脑缺血模型中，也见成熟 BDNF 的高表达和

CREB 在海马和海马的磷酸化,进一步证实何首乌预处理可以治疗及改善空间记忆。

3 预防和治疗骨质疏松

骨质疏松是造成脆性骨折的主要原因,是以单位体积内骨组织量减少和微结构的恶化为特点的代谢性骨病变,西医认为其机制与炎症、雌激素缺乏、钙盐流失等有关。中医认为,肾主骨生髓,肾中精气亏虚可导致骨质脆弱,何首乌补益肝肾,《本草经疏》中记载首乌:“长筋骨,益精气”,研究表明何首乌及其提取物可以治疗和预防骨质疏松症。

Hwang 等^[18]研究发现何首乌水提物可以明显抑制卵巢切除去势后小鼠体质量和器官质量,增加了骨质量和长度,使小鼠骨量增加,HE 染色显示何首乌抑制去势小鼠的骨质流失,并增加骨碱性磷酸酶水平,说明何首乌可预防骨质疏松。Zhou 等^[19]用糖皮质激素诱导大鼠骨质疏松模型,灌胃何首乌提取物的 30 倍乙醇洗脱液 6 周,结果显示何首乌组与泼尼松模型组相比,体质量明显增加,并减缓了大鼠骨微结构的恶化,增加大鼠骨密度,说明何首乌对大鼠骨质疏松具有保护作用。Zheng 等^[20]发现 TSG 可以增加碱性磷酸酶活性,可以促进大鼠骨髓间充质干细胞(MSCs)向成骨分化,TSG 处理 7 d 后,可以增加 MSCs 中的骨钙蛋白含量;进一步用地塞米松诱导斑马鱼骨质流失,模拟骨质疏松模型,结果发现 TSG 可以减少该模型的骨骼中结节面积,TSG 作为何首乌的主要有效成分,可以保护和预防骨质疏松。

4 预防及治疗脱发及乌发这作用

《开宝本草》中记载首乌:“益血气,黑髭鬓”;《苍天司命》记载:“何首乌,添精种子,黑发悦颜”。中医理论认为,发为血之余,精血同源,毛发的生长与精、血及肝肾密切相关。

Li 等^[21]报道何首乌口服与局部用药均可以促进正常小鼠毛发生长,其中口服何首乌后可以使参与毛发生长的几个调节因子:肝细胞生长因子,成纤维细胞生长因子、 β -连环蛋白,IGF-1 表达增加。Han 等^[22]用 H₂O₂ 诱导小鼠毛发褪色,分别给予生何首乌、制何首乌和 TSG 干预治疗 6 周,结果显示生何首乌组小鼠毛发中总黑色素含量及 α -黑素细胞刺激素(α -MSH),黑皮素 1 受体(MC1R),及酪氨酸酶(TYR)含量最高,制首乌和单用二苯乙烯苷效果较弱。

5 调血脂、抗动脉粥样硬化及保肝作用

《本草元命苞》中记载何首乌“常食……可轻身”,作用可能与其降血脂作用相关,2005 版《中国药典》^[23]中也收录其可治疗高脂血症。

5.1 调血脂、抗动脉粥样硬化作用

翟蓉等^[24]发现何首乌多糖可以降低高脂小鼠的总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及总脂酶,并提高高密度脂蛋白(HDL-C),表明何首乌多糖具有显著的降血脂作用,并可预防动脉粥样硬化。王春英等^[25]研究发现何首乌中醋酸乙酯提取部位及二苯乙烯苷均具有调血脂、抗氧化、保护血管内皮的功能,二苯乙烯苷为其发挥作用的主要物质。Kho 等^[26]研究发现何首乌与红参联合灌胃 8 周,可显著降低高果糖饮食的大鼠体质量、脂肪质量和脂肪细胞大小,并防止了高血压、高脂血症等代谢紊乱的发生。邓红星等^[27]共纳入随机对照研究 14 篇文献,包括 1252 例病例,Meta 分析结果显示何首乌中药制剂对高脂血症有一定的治疗效果,特别是降低胆固醇治疗的效果较确切。Chang 等^[28]报道何首乌多糖对脂肪酶有抑制作用,TSG、黄酮和蒽醌可以作为潜在的脂肪酶抑制剂。

5.2 调脂保肝作用

俞捷等^[29]证实 TSG 可将脂肪化肝 L-02 细胞中 TG、TC 含量降低,升高 TC 分解关键酶及 TG 分解关键酶含量;使 TG 合成关键酶、TC 合成关键酶含量降至正常水平;降低游离脂肪酸在体内的结合蛋白、转运蛋白的表达量;说明二苯乙烯苷可以调控 TG、TC 的合成、分解及转运的多个关键酶或关键蛋白,因此有较好的降脂活性。王艳芳等^[30]发现何首乌及 TSG 可降低高脂饮食雄性大鼠肠道内的总短链脂肪酸(SCFA)含量,显著降低高脂饮食大鼠肠道内乙酸、丙酸、丁酸含量,同时降低肝脏脂质含量和内毒素水平。生何首乌下调高脂饮食雌性大鼠肠道内丙酸含量,降低肝脏脂质水平;而 TSG 低剂量能够升高其乙酸含量,同时降低血脂和内毒素含量。Lou 等^[31]发现何首乌中 TSG 可以减轻高脂饮食引起的非酒精性脂肪肝所致的肝脏肿大,缓解肝脏脂肪变性,降低血清 TC 和 TG 水平,上调过氧化物酶增殖激活的受体- α (PPAR- α)基因在肝组织中的表达,降低 CYP2E1 基因表达,其机制可能是通过上调 PPAR- α 增强抗脂质过氧化能力。Lin 等^[32]报道何首乌水提物及其加工产物在降低非酒精性脂肪肝模型大鼠极低密度脂蛋白(VLDL)的含量方面优于阳性药辛伐他汀组,中剂量何首乌使 DGAT

的活性降低, 促肝脂酶 (HL) 表达升高, 高剂量何首乌组 TC 显著改变, 这与羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 的下调和上调胆固醇 7- α -羟化酶或 CYP7A 的作用有关。

6 保护心肌及血管

《开宝本草》中记载, 何首乌“止心痛、益血气”, 现代药理学研究也表明何首乌具有保护心肌及血管作用。

6.1 保护心肌作用

姜金奇等^[33]灌胃大鼠何首乌提取物 28 d 后, 建立心肌缺血模型, 并于缺血 24 h 后, 检测血清中 SOD、MDA 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的水平, 结果显示何首乌提取物能改善因缺血造成的心肌损伤, 增强 T-SOD 和 MDA 的活性提高, 并心肌缺血大鼠 GSH-Px 水平。Zhang 等^[34]用阿霉素 (DOX) 诱导新生大鼠心肌细胞和小鼠急性心脏模型, 发现何首乌中 THGG 可以使 DOX 诱导的心脏毒性降低, 包括动物死亡率, 组织病理学变化以及 LDH 和血清肌酸激酶 (CK) 的水平。此外, THGG 降低 MDA 和升高还原型谷胱甘肽 (GSH)。在体外研究中, THGG 10~300 $\mu\text{mol/L}$ 以浓度依赖的方式改善 DOX 诱导的心肌细胞凋亡; 并且 THSG 抑制 ROS 的产生并阻止 DOX 诱导的线粒体膜电位半胱天冬酶-3 的丢失, 激活和上调 Bax 蛋白表达, 抑制细胞凋亡。

6.2 保护血管作用

Duan 等^[35]用何首乌中 TSGG 灌胃高血压大鼠 14 d 后, 发现可以改善大鼠血管重塑, 明显抑制主动脉弓下部的内膜中层厚度, 增加了血管舒张速率对乙酰胆碱的反应, 其机制可能涉及信号传导蛋白 Smad3 的脱乙酰作用。Jiang 等^[36]研究发现 TSGG 呈剂量相关性抑制过氧化氢 (H_2O_2) 诱导的人脑微血管内皮细胞 (HBMEC) 的细胞毒性, 通过抑制 H_2O_2 引起的 MDA 及上调 SOD 和 GSH 水平, 并抑制 HBMEC 中炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10) 的表达。Liu 等^[37]用 TSG 预处理人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 后, 进行缺氧/复氧处理, 随后检测发现 TSG 预处理可以促进 SOD 和 GSH-Px 活性的恢复, 降低细胞 LDH 及 MDA 含量, 还可以增加一氧化氮合酶 (iNOS) 表达和鸟苷酸环化酶 (cGMP) 活性, 进而增强了 NO 和 cGMP 的形成。

7 抗癌及抗诱变作用

7.1 抗癌作用

孙桂波等^[38]研究证实何首乌蒽醌苷类化合物具有明显的抗肿瘤作用, 其机制可能与其对小鼠细胞免疫和体液免疫有促进作用有关, 且何首乌蒽醌类化合物对化疗药物环磷酰胺具有减毒增效作用。李登科等^[39]对何首乌中大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷进行分离纯化, 发现其对肝癌细胞 HepG2、人结肠癌细胞 HT29 和 SH-SY5Y 细胞均有较显著的细胞毒活性, 且对 HepG2、HT29 细胞的作用表现出剂量效应, 推测其机制为阻滞癌细胞周期和诱导细胞凋亡。Hou 等^[40]研究发现何首乌中大黄素可通过调节细胞的氧化还原状态调节鼻咽癌细胞的放射增敏作用。Lin 等^[41]研究发现 TSGG 可以使氧化偶氮甲烷 (AOM-) 诱导的大鼠结肠癌的异常隐窝灶减少 50%, 其机制与其抗氧化作用和抑制核转录因子 NF- κ B 蛋白的表达有关。Cheung 等^[42]报道 TSGG 可以通过非竞争性抑制酪氨酸酶, 降低酪氨酸酶与酪氨酸酶相关蛋白 1 (TRP-1) 之间的复合物形成, 抑制黑色素的生成, 预防黑色素瘤。

7.2 抗诱变作用

董小艳等^[43]等研究何首乌的抗诱变作用, 分别采用小鼠骨髓细胞微核实验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变实验、人体外周血淋巴细胞姐妹染色单体交换和微核实验等 5 种测试系统, 结果显示何首乌在五中测试系统中均表现出抗诱变活性。

8 抗炎及抗菌作用

潘小翠等^[44]研究发现何首乌 60% 丙酮、70% 乙醇、沸水 3 种溶剂提取液对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、肺炎克氏菌均有明显的抑制作用, 且对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强, 呈剂量依赖性; 徐正哲^[45]报道随着蒸制时间的延长, 何首乌对二甲苯所致小鼠耳壳肿胀的抗炎作用增强。Chin 等^[46]研究发现 TSGG 在体内及体外实验均显示可以减轻牙周炎, 降低 TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 的基因表达, 抑制了 NF- κ B 的激活。

9 其他作用

王君明等^[47]证实何首乌水提物具有抗抑郁活性。苑天彤等^[48]研究发现 TSG 对高血糖引起的肾小管损伤有保护作用, 其可以作为一种保护氧化应激诱导的糖尿病肾病的药物, 可能对高血糖引起肾小管损伤有潜在的治疗作用。Chang 等^[49]研究发现 TSGG 可以恢复链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病小鼠胃排空延迟和肠运输增加, 其机制与其抗氧化

作用有关。

10 讨论

综上所述,何首乌的化学成分主要包括蒽醌类、二苯乙烯苷类、鞣质类、磷脂类等,其主要的药理活性成分为何首乌中所含多糖类物质,如二苯乙烯苷、蒽醌苷,是何首乌发挥药效的主要基础;何首乌表现出多方面的药理活性,如抗衰老,提高记忆力,防治骨质疏松等,这与中医传统典籍例所记载何首乌补益肝肾作用相符合,其现代药理学大多与其抗氧化及抗炎等相关作用有关。但是近年来,关于何首乌肝毒性的报道也不断增多^[50],限制了何首乌在临床中的应用,大多数何首乌所致的肝损伤时可逆的,目前关于其肝毒性成分的研究报道集中在蒽醌类物质^[51-52],因此,结合何首乌的药理机制及成分研究,如何在何首乌的炮制及提取中,使何首乌中多糖及二苯乙烯苷类物质含量较多,并降低致肝损伤的物质含量,实现减毒增效的作用,仍待进行深入的研究。

参考文献

- [1] 王万根, 赵紫伟, 俞捷. 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.
- [2] 安福丽, 王玉娟, 高福禄. 何首乌饮对衰老大鼠生精细胞线粒体凋亡通路关键基因表达的影响 [J]. 解剖学报, 2017, 48(3): 287-235.
- [3] 王建明, 孙静, 贺飞, 等. 何首乌饮对大鼠睾丸间质细胞类固醇激素合成急性调节蛋白和细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶蛋白表达的影响 [J]. 解剖学报, 2017, 48(1): 30-35.
- [4] 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学研究, 2002, 8(2): 83-87.
- [5] 周喧宣. 高纯度二苯乙烯苷制备工艺及其抗衰老机制研究 [J]. 上海: 第四军医大学. 2013.
- [6] 唐进法, 李伟霞, 李学林. 何首乌乙酸乙酯提取物对秀丽线虫的抗衰老作用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(4): 493-498.
- [7] Büchter C, Zhao L, Wätjen W. TSG (2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside) from the Chinese herb *Polygonum multiflorum* increases life span and stress resistance of caenorhabditis elegans [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015(3): 124357.
- [8] Zhou X, Ge L, Wang S. Thinning of dermas with the increasing age may be against by tetrahydroxystilbene glucoside in mice [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(8): 2017-2024.
- [9] 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, 15(159): 1-8.
- [10] 邓响潮, 黄俊杞, 练志文. 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): 1-4.
- [11] 孙桂波, 徐惠波, 孙晓波. 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): 30-35.
- [12] Tao L, Li X, Chen J. Protective effect of tetrahydroxystilbene glucoside on 6-OHDA-induced apoptosis in PC12 cells through the ROS-NO pathway [J]. PLoS ONE, 2011, 6 (10): e26055.
- [13] 杨旭, 罗展远, 贝伟剑. 何首乌提取物对 MPP+诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用 [J]. 广东药学院学报, 2016(32): 71-79.
- [14] 李旻, 杜小平, 叶辉. 何首乌对 KA 致大鼠脑胆碱能纤维损伤的保护作用 [J]. 湖南医科大学学报, 2003, 28(4): 361-364.
- [15] 邱光, 伍校琼, 罗学港. 何首乌对 Aβ 1-40 诱导的大鼠海马神经元内 BDNF 表达的影响 [J]. 中南大学学报, 2006, 31(2): 194-197.
- [16] 俞云, 汪佰莉, 覃筱燕. 何首乌苷对亚急性衰老模型小鼠学习记忆能力及海马内 ChAT 和 AChE 表达的影响 [J]. 四川动物, 2017, 36(1): 48-53.
- [17] Ahn S M, Kim Y R, Choi B T. Neuroprotection and spatial memory enhancement of four herbal mixture extract in HT22 hippocampal cells and a mouse model of focal cerebral ischemia [J]. BMC Complement Alternat Med, 2015(15): 202.
- [18] Hwang Y H, Kang K Y, Yee S T. Effects of hot water extracts from *Polygonum multiflorum* on ovariectomy induced osteopenia in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016 (1): 8970585.
- [19] Zhou M, Li J, Liu Y. Preventive effects of *Polygonum multiflorum* on glucocorticoid induced osteoporosis in rats [J]. Experiment Therapeut Med, 2017(14): 2445-2460.
- [20] Zheng Y, Li J, Liu Y. Tetrahydroxystilbene glucoside isolated from *Polygonum multiflorum* Thunb. Demonstrates osteoblast differentiation promoting activity [J]. Experiment Therapeut Med, 2017(14): 2845-2852.
- [21] Li Y, Han M, Zhao R. Hair growth promotion activity and its mechanism of *Polygonum multiflorum* [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015: 517901.
- [22] Han M N, Lu J M, Zhang G Y, et al. Mechanistic studies on the use of *Polygonum multiflorum* for the treatment of hair graying [J]. Biomed Res Int, 2015: 651048. doi: 10.1155/2015/651048.
- [23] 中国药典 [S]. 2005.
- [24] 翟蓉, 吕丽爽, 金邦荃. 何首乌多糖降血脂作用的研究 [J]. 食品与机械, 2010, 26(5): 87-89.

- [25] 王春英, 金一宝, 张 峰. 何首乌醋酸乙酯提取部位与二苯乙烯苷的调血脂作用 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 78-83.
- [26] Kho M C, Lee Y J, Lee H S. Combination with red ginseng and *Polygoni Multiflori* ameliorates highfructose diet induced metabolic syndrome [J]. Complement Alternat Med, 2016 (16): 98.
- [27] 邓红星, 解雪峰, 吕雄文. 何首乌中药制剂治疗高脂血症的临床疗效及其不良反应 Meta 分析 [J]. 安徽医药, 2017, 21(9): 1677-1682.
- [28] Chang Y X, Ge A H, Gao X M. A bioactivity-based method for screening, identification of lipase inhibitors, and clarifying the effects of processing time on lipase inhibitory activity of *Polygonum Multiflorum* [J]. Evid Based Complement Alternat Med. 2016, 2016: 5965067.
- [29] 俞 捷, 林 佩, 赵荣华. 何首乌活性成分二苯乙烯苷对肝细胞脂质合成、分解及转运的调节作用研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(23): 2077-2081.
- [30] 王艳芳, 林 佩, 俞 捷. 何首乌及其主要成分二苯乙烯苷对非酒精性脂肪肝大鼠肠道短链脂肪酸产生量的影响 [J]. 中国现代中药, 2017, 19 (9): 1254-1261.
- [31] Lou Z, Xia B, Lv G. Effect of a stilbene glycoside rich extract from *Polygoni Multiflori Radix* on experimental non-alcoholic fatty liver disease based on principal component and orthogonal partial least squares discriminant analysis [J]. Experim Therapeut Med, 2017(14): 4958-4966.
- [32] Lin P, He Y R, Zhao R H. *In vivo* lipid regulation mechanism of *Polygoni Multiflori Radix* in high-fat diet fed rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014 (8): 133-133.
- [33] 姜金奇. 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): 28-32.
- [34] Zhang S H, Wang W Q, Wang J L. Protective effect of tetrahydroxystilbene glucoside on cardiotoxicity induced by doxorubicin *in vitro* and *in vivo* [J]. Acta Pharmacolog Sinic, 2009, 30 (11): 1479-1487.
- [35] Duan J, Han X, Xu J W. Aortic remodelling is improved by 2,3,5,4-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside involving the Smad3 pathway in spontaneously hypertensive rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015(6): 1-10.
- [36] Jiang Z, Wang W, Guo C. Tetrahydroxy stilbene glucoside ameliorates H₂O₂ induced human brain microvascular endothelial cell dysfunction *in vitro* by inhibiting oxidative stress and inflammatory responses [J]. Mol Med Rep, 2017(16): 5219-5224.
- [37] Liu L P, Liao Z P, He M. The protective effects of *Polygonum multiflorum* stilbeneglycoside preconditioning in an ischemia/reperfusion model of HUVECs [J]. Acta Pharmacolog Sinic, 2010(31): 405-412.
- [38] 孙桂波, 邓响潮, 孙晓波. 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): 837-842.
- [39] 李登科, 李宝赛, 孙震晓. 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]. 癌变畸变 突变, 2014, 26(6): 402-405.
- [40] Hou H, Li D, Zhou Y. Cellular redox status regulates emodin-induced radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. J Pharm, 2013: 218297.
- [41] Lin C L, Chen C Y, Lee C H. Chemopreventive potential of 2,3,5,4-tetrahydroxystilbene-2-O-D-glucoside on the formation of aberrant crypt foci in azoxymethane-induced colorectal cancer in rats [J]. Biomed Res Int, 2017: 3634915. doi:10.1155/2017/3634915.
- [42] Cheung F W, Leung A W, Liu W K, et al. Tyrosinase inhibitory activity of a glucosylated hydroxystilbene in mouse melana melanocytes [J]. J Nat Prod, 2014, 77(6): 1270-1274.
- [43] 董小艳, 易燕锋, 赵 刚. 何首乌抗诱变作用的实验研究 [J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7): 17-22.
- [44] 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, 52(18): 4390-4394.
- [45] 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.
- [46] Chin Y T, Hsieh M T, Lin C Y, et al. 2,3,5,4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-glucoside isolated from *Polygoni multiflori* ameliorates the development of periodontitis [J]. Med Inflamm, 2016(3): 1-37.
- [47] 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): 449-452.
- [48] 苑天彤, 刘晓民. 何首乌提取物二苯乙烯苷对糖尿病肾小管损伤保护作用的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(2): 114-119.
- [49] Chang M J, Xiao J H, Wang Y, et al. 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-beta-D-glucoside improves gastrointestinal motility disorders in STZ-induced diabetic mice [J]. Plos One, 2012, 7(12): e50291.
- [50] 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(5): 459749.
- [51] 闫二磊, 梁生旺. 何首乌肝损伤的研究进展 [J]. 广东药学院学报, 2016, 30(6): 784-787.
- [52] 唐志芳, 马 国, 梅全喜. 何首乌肝毒性研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1722-1726.