

何首乌及其主要成分肝毒性机制的研究进展

郭延丽¹, 唐 瑜¹, 刘 巧¹, 刘春宇¹, 高 峰¹, 董泰玮¹, 陈 琳¹, 白 杨², 卫培峰^{1, 2*}

1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000

摘 要: 何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 是常用滋补中药, 广泛应用于临床和保健产品, 但是近年来不时出现何首乌及其制品致肝损伤的报道, 引起关注。通过整理分析关于生首乌和制首乌的国内外相关报道, 从生首乌和制首乌致肝毒性的物质基础(水提物、醇提物、二苯乙烯苷、蒽醌类化合物和没食子酸等)归纳总结其致肝毒性的药理作用研究进展。发现生首乌和制首乌的混淆以及长期高剂量给药可能是致肝损伤的主要原因。在不同病理动物和细胞模型中总结分析何首乌化学成分, 发现其化学成分的结构以及成分之间的相互作用也是致肝损伤的原因之一。此外, 何首乌引起的肝损伤是特征性的肝损伤, 个体的体质差异也是重要原因。

关键词: 生首乌; 制首乌; 肝毒性; 二苯乙烯苷; 蒽醌类化合物; 大黄素

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2021) 10-2252-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.028

Research progress on hepatotoxicity and mechanism of *Radix Polygoni Multiflori* and its main components

GUO Yanli¹, TANG Yu¹, LIU Qiao¹, LIU Chunyu¹, GAO Feng¹, DONG Taiwei¹, CHEN Lin¹, BAI Yang², WEI Peifeng^{1,2}

1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712000, China

Abstract: *Radix Polygoni Multiflori* (RPM) is widely used in clinical and health care products. In recent years, liver injury caused by RPM and its processed products have been reported, which has attracted and made substantial progress. The relevant reports about RPM and *Radix Polygoni Multiflori Praeparata* (RPMP) was collated and analyzed, and the pharmacological research progress of hepatotoxicity caused by RPM and RPMP were summarized from the material basis of hepatotoxicity (such as water extract, alcohol extract, stilbene glycoside, anthraquinone and gallic acid). It was found that the confusion of RPM and RPMP and long-term high dose administration may be the main causes of liver injury. The chemical constituents of RPM were summarized and analyzed in different pathological animals and cell models. It was found that the structure and interaction of chemical components of RPM was also one of the causes of liver injury. In addition, the liver injury caused by RPM is a characteristic liver injury, and individual factors are also important causes.

Key words: *Radix Polygoni Multiflori*; *Radix Polygoni Multiflori Praeparata*; hepatotoxicity; stilbene glycosides; anthraquinones; emodin

何首乌来源于蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 中医理论认为生何首乌(生首乌)具有解毒、消痈、截疟、润肠通便的功效^[1], 制何首乌(制首乌)偏于补益, 具有补肝肾、益

精血、乌须发、强筋骨、化浊降脂的功效^[2]。何首乌作为补益类中药, 以其为主要药味的成方制剂很多, 如七宝美髯丹、首乌延寿丹、首乌延寿片、复方首乌口服液等, 然而近年来在人体和动物模型中均

收稿日期: 2021-04-25

基金项目: 陕西中医药大学创新团队计划(2019-QN02); 陕西中医药大学中药药性理论研究创新团队资助项目(2020XKTD-A04)

第一作者: 郭延丽, 女, 硕士在读, 研究方向为中药新药与中药毒性。Tel: 13592591262 E-mail: 1246889173@qq.com

*通信作者: 卫培峰, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药新药与中药毒性的临床及实验。E-mail: weipeifeng@163.com

发现其可能导致肝损伤^[3]。《中国药典》2010年版收载生首乌的用量由6~12 g调整为3~6 g,虽提高了其使用的安全性,但是也在一定程度上降低了其临床疗效,影响了何首乌在临床的正常应用^[4]。

自20世纪七八十年代,何首乌致肝损伤的报道出现,至今其引起肝损伤的报道时有发生^[5]。付琪备^[6]调研2009—2018年就诊于重庆医科大学第二附属医院的患者,发现与何首乌相关的药物性肝损伤病例183例。但多数患者停药可恢复,少数患者则发展成肝纤维化^[7]。目前,研究发现何首乌致肝损伤主要与胆汁淤积^[8]、机体因素(中医证候^[9]、易感基因^[10])、特异性药物诱导^[11]等有关。

近年来,关于生(制)首乌致肝损伤的研究不断增多,多数研究认为生首乌和制首乌致肝毒性的物质基础包括水提物、醇提物、二苯乙烯苷、蒽醌类化合物和没食子酸等。总结近10年来国内外有关生(制)首乌提取物及单体成分对细胞、正常动物模型、病理动物模型的相关肝毒性研究,以期为减毒增效研究,以及临床上更安全合理地使用何首乌提供依据与参考。

本文对近几年来生首乌和制首乌中主要致肝毒性化学成分及机制研究等方面进行总结,对生首乌和制首乌中主要成分对肝脏的两面性的相关报道作一概述,为临床合理应用生首乌和制首乌及其制品提供参考,以期为生首乌和制首乌的进一步开发利用提供理论依据。

1 何首乌提取物对肝损伤的实验研究

1.1 醇提物对肝损伤的实验研究

1.1.1 对正常肝细胞的毒性 吕旻等^[12]将不同浓度生首乌醇提物配制为5 000 μg/mL培养液培养人肝细胞L02,检测抑制率,发现其对肝细胞毒性顺序:50%乙醇提取物>75%乙醇提取物>95%乙醇提取物。然而,Yu等^[13]则从细胞增殖、细胞膜完整性和酶分泌角度研究,将50%乙醇提取物以20~100 μg/mL培养液培养L02肝细胞,发现生首乌与制首乌均未引起肝损伤,只是制首乌会降低其对细胞增殖和肝细胞分泌酶的影响。李丹丹等^[14]首次采用磁悬浮3D培养技术建立3D HepG2细胞模型和2D模型进行体外评价何(制)首乌醇提物的肝毒性。发现其致肝毒性与给药剂量呈正相关,这与前面两位作者的研究结果一致。其次还发现3D HepG2细胞对生(制)首乌毒性的敏感性弱于2D HepG2细胞,但对乙酰氨基酚细胞毒性的敏感性明显高于2D HepG2细胞,这与CYP2E1等药物代谢酶产生的

毒性代谢产物N-乙酰-对-苯醌亚胺(NAPQI)增加有关。

1.1.2 对正常动物模型的肝损伤 常青等^[15]以肝脏微循环血流灌注量为评价指标进行体内研究。将制首乌50%乙醇提取物给大鼠ig 20 g/kg共30 d。发现给药组大鼠血清及肝脏中总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)含量显著提高,而间接胆红素(IBIL)含量显著下降,但对血清及肝脏中转氨酶如丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等指标没有影响。其次发现与正常对照组相比,肝脏微循环血流灌注量显著降低,降低了10.03%。血流灌注量降低即流速减慢,会导致组织物质交换出现障碍,引起氧和底物不足以及代谢产物的堆积,进而加重肝实质细胞的损害或延缓损伤修复^[16]。涂灿等^[17]分别以生(制)首乌75%乙醇提取物按50 g/kg剂量给大鼠ig 42 d,检测血清生化指标及肝脏组织病理学改变。发现生首乌组大鼠血清ALT、AST、TBIL、DBIL等各项指标发生显著性改变,且肝组织结构破坏明显,局部可见肝细胞坏死。而制首乌组大鼠血清各项指标除TBIL、DBIL等显著升高外,其余均变化不显著,肝脏组织基本正常,未见明显病变现象。

Ma等^[18]将生首乌80%醇提物分别以2、1 g/kg给大鼠ig共21 d。肝脏切片发现20 g/kg剂量组大鼠表现为轻度肝细胞脂肪变性和多发性点状坏死,门脉血管轻度扩张充血,周围轻度炎症,且个别肝区偶见纤维结缔组织轻度增生,这些均是大鼠肝脏的主要毒性症状。而血清生化指标中只有AST呈显著性升高,ALT却无显著性差异。同时发现与对照组相比,重复服用制首乌(PMR)提取物对总胆红素(TBIL)和总胆汁酸(TBC)水平没有影响,表明PMR提取物引起胆汁淤积的可能性很低。

1.2 何首乌水提物对肝损伤的实验研究

1.2.1 对正常肝细胞的毒性 王子建等^[19]将何首乌水提物(8、4、2、1 mg/mL)作用于L02细胞24 h,发现何首乌水提物对L02细胞活力以及细胞色素P450酶(CYP)1A2、CYP2C9、CYP2E1 mRNA表达的抑制作用呈剂量相关。

1.2.2 对正常动物模型的肝损伤 王涛等^[20]将生首乌水提物以30、60 g/kg剂量给SD大鼠ig 28 d,发现虽未引起明显的肝损伤,但据生化指标显示胆管上皮细胞和肝细胞功能受到显著损伤和干扰,大鼠胆汁颜色、外观及成分均有明显改变,尤其是雄性大鼠,而ALT、AST变化不显著。Li等^[21]研究将生

首乌水提取物以40、20g/kg剂量给大鼠ig 60 d。发现其对ALT、AST含量均无显著影响,然而当给予CYP1A2或CYP2E1抑制剂时,ALT、AST含量显著升高,同时肝细胞水肿、核固缩、肝窦中度扩张和门静脉充血等肝毒性,且反复ig何首乌水提取物其现象更明显。吴双等^[22]将制首乌水提取物以2、20 g/kg剂量给大鼠ig 7 d,发现高剂量给药组能显著抑制大鼠肝微粒体CYP1A2酶活性和mRNA的表达,这与李浩等^[23]研究结果一致;李浩还证实何首乌水提取物10 g/kg能抑制CYP2E1、CYP3A1酶活性,这与卫培峰等^[24]将何首乌水提取物给大鼠ig 90 d,检测结果一致。制首乌水提取物可以在基因转录水平上下调细胞色素酶的表达。该酶在人群中表达具有遗传多态性,可产生慢代谢型和快代谢型2种药物代谢差异表型。因此,认为制首乌相关的肝毒性可能与人群中细胞色素酶遗传多态性及制首乌双重作用下的细胞色素酶活性急剧下降,导致制首乌中某些肝毒性成分在肝脏中蓄积有关。

1.3 小结

以上研究结果显示生(制)首乌肝毒性物质集中于醇提取物和水提取物中^[25],且主要在醇提取物中^[26]。其毒性大小依次为^[27-29]:生首乌醇提取物>制首乌醇提取物>生首乌水提取物>制首乌水提取物。其次,无论体外研究还是体内研究,何首乌提取物致肝毒性均呈现剂量相关,且目前国际公认用于诊断肝脏疾病能敏感反映肝细胞受损及其程度的两个主要检测指标ALT、AST明显不适用于何首乌肝损伤机制。何首乌致肝损伤的机制可能与遗传性肝脏代谢酶缺陷有关。

2 二苯乙烯苷对肝损伤的实验研究

2.1 对正常肝细胞的毒性

孙向红等^[30]将不同浓度(5~400 $\mu\text{mol/L}$)二苯乙烯苷分别作用于人肝细胞L02和肝癌细胞BEL(24、48、72 h),发现此因素对L02细胞没有显著影响。而随着浓度增加对BEL细胞作用逐渐显著,但作用时间24 h就极显著抑制BEL细胞增殖,但延长其抑制率增加不显著。颜玉静等^[31]基于2D和3D HepaRG细胞模型,分别给予不同浓度(3~324、25~400 $\mu\text{g/mL}$)的二苯乙烯苷处理24、48、144 h,然后检测细胞存活率、DNA损伤程度和细胞凋亡情况。结果发现二苯乙烯苷对3D模型中HepaRG的抑制作用强于2D模型,且3D模型中高剂量处理组细胞发生频率明显升高,即细胞凋亡率显著升高,而对DNA均没有造成显著性

损伤。

2.2 对病理肝细胞的毒性

林艳等^[32]基于粗糙集理论构建“谱毒”关系,预测并经体外特异质肝毒性验证发现二苯乙烯苷是何首乌特异质肝毒性的主要物质基础。二苯乙烯苷在脂多糖(LPS)的特异质模型上能导致L02细胞毒性和凋亡,且随着二苯乙烯苷浓度的增加,细胞抑制率和凋亡率不断上升,在一定浓度范围内呈剂量相关。

2.3 对正常动物模型的肝损伤

胡锡琴等^[33]将二苯乙烯苷以不同剂量(150、300、600 mg/kg)给大鼠ig 90 d,恢复15 d,检测对血清生化指标的影响。发现与对照组相比,各剂量组ALT、AST均显著升高,且呈剂量相关。15 d恢复期,则低剂量组ALT、AST显著降低。即服用长时间少量何首乌虽会对肝脏造成一定的损伤,但停药后可恢复肝功能正常;然而大剂量服用,则恢复效果不理想。张锋等^[34]将二苯乙烯苷以不同剂量(10、40 mg/kg)给雄性小鼠ig 3、5、7 d,检测其对肝微粒体CYP酶的影响,发现二苯乙烯苷能够抑制CYP1A2、CYP3A4和CYP2E1 mRNA表达且呈时间相关,但对CYP2B10、3A11和3A25没有显著影响。

2.4 对病理动物模型的肝损伤

李娜等^[35]研究发现在31 mg/kg剂量单独ig反式二苯乙烯苷的正常动物和LPS易感模型大鼠均未引起肝损伤。然而,若联合酮康唑抑制II相代谢酶后,将反式二苯乙烯苷以31 mg/kg剂量ig后,则显著增加肝损伤程度,但联合I相代谢酶抑制剂后不会引起肝损伤。同时在人工重组葡萄糖醛酸转移酶(UGT)同工酶II相代谢孵育体系中,检测到反式二苯乙烯苷的葡萄糖醛酸代谢物,而I相代谢体系中未检测到代谢产物。提示抑制II相代谢可增加反式二苯乙烯苷的肝损伤风险,且在没有改变代谢因素情况下,即使在LPS易感模型内,反式二苯乙烯苷(trans-SG)也不会引起肝损伤。

2.5 二苯乙烯苷促进大黄素吸收

Jiang等^[36]将二苯乙烯苷117 mg/kg给大鼠ig 7 d。第8天同时给予大黄素82.4 mg/kg进行药动学相关指标检测以研究二苯乙烯苷对大黄素的影响。发现二苯乙烯苷对大黄素的II相代谢和药动学过程有深远的影响。具体表现为二苯乙烯苷干预后影响了大黄素体内葡萄糖醛酸化反应,此反应是1个关键的II期代谢反应,导致UGT1A8 mRNA的表达受到抑制。继而阻断大黄素的部分关键代谢途径,使其

代谢率降低,进而导致大黄素浓度增加,在体内蓄积产生肝毒性作用。这与Yu等^[37]的研究结论一致,同时Yu采用体外Caco-2细胞模型评价二苯乙烯苷对大黄素吸收的影响。Caco-2细胞模型被公认用作评估药物吸收和转运的一种体外工具,发现二苯乙烯苷可以促进大黄素的吸收。

2.6 小结

以上研究显示二苯乙烯苷具有顺式和反式2种结构^[38]。孙晋苓等^[39]研究表明反式二苯乙烯苷对光敏感,光照会使其转为顺式结构。其次,顺式二苯乙烯苷是何首乌肝毒性相关的主要化学成分,这与李婷婷等^[40]的研究结果一致,同时此科研团队还发现顺式二苯乙烯苷对类器官HepG2细胞的肝毒性大于反式二苯乙烯苷。再次,体外实验中,3D肝培养模型相较于2D肝培养模型灵敏度高,肝脏合成和代谢功能也优于2D模型,易筛选出半数有效浓度(IC₅₀),适合中药成分低浓度、长时间暴露产生肝毒性评价和机制研究。最后,何首乌致肝损伤可能是特异质肝损伤,且与机体代谢有关。

3 蒽醌类单体成分肝损伤的实验研究

3.1 对正常肝细胞的毒性及作用机制

杨敏^[41]将10个蒽醌类单体成分以系列浓度给药HepG2细胞检测其抑制率,发现仅有大黄酸、大黄素、大黄素甲醚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷和大黄素甲醚-8- α -6'-*O*-乙酰基)- β -D-葡萄糖苷对HepG2细胞表现出一定的细胞毒性,其余均未显示肝细胞毒性。采用精密肝切片(PCLS)技术研究何首乌大黄酸、大黄素、大黄素甲醚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷对肝细胞毒性的影响,检测ALT、AST、 γ -谷氨酰氨基转肽酶(LDH)的泄露率,泄露率越高其肝毒性越大。发现各单体给药浓度与肝毒性呈正相关。汪祺等^[42]构建大鼠原代肝实质细胞微组织模型体系,制备系列浓度药液连续给药7 d以评价何首乌中主要蒽醌类单体成分肝毒性作用。结果发现均能明显影响大鼠原代肝微组织的增殖,并且呈现剂量-时间相关。肝毒性作用大小依次为:大黄素型单蒽酮>大黄酸>大黄素>大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷>大黄素甲醚。并且,大黄素型单蒽酮及大黄酸单体给药24 h即表现出较强肝毒性作用,且随给药时间延长,毒性作用继续增加,提示二者原型及其代谢产物均为潜在肝毒性物质;而大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷及大黄素甲醚在给药至168 h毒性作用才逐渐显现,提示二者的毒性作用可能为其肝内代谢产物所产生。刘德明等^[43]将大黄素(20、40 μ mol/L)给药L02细胞,发现产生

了明显的细胞毒性且具有剂量相关。此细胞毒性与大黄素能显著升高L02细胞的活性氧(ROS)水平,导致细胞内还原型、氧化型谷胱甘肽的比值(GSH/GSSG)失衡,氧化应急加剧,ROS进一步打击线粒体,激活线粒体上游凋亡蛋白caspase-8,线粒体功能受到破坏,激活下游的caspase-9和caspase-3,从而导致L02细胞凋亡有关。Lin等^[44]也证实此机制,即大黄素抑制所有线粒体复合体的活性,导致caspase-3增加,线粒体膜电位(MMP)降低,ROS增加,ATP合成紊乱等,最终导致体外培养的线粒体损伤和肝细胞凋亡。Bironaite等^[45]则研究证实了线粒体功能障碍还会引起Ca²⁺稳态的改变和ATP的耗竭,最终导致细胞死亡。王来友等^[46]采用体外肝微粒体cocktail检测法评价其对P450酶的影响,发现大黄素对大鼠肝微粒体中CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6有中等强度抑制作用。

3.2 对正常动物模型的肝损伤

宋蕾等^[47]研究将大黄酸、大黄素甲醚、大黄素以100 mg/kg剂量ig给药14 d可引起IcR小鼠的血清生化指标总胆固醇(TG)、肌酸激酶(cK)、谷氨酸、BUN、肌酐(cREA)等发生显著改变,且对不同胆汁酸转运体有明显的作用,但没有出现显著肝损伤。颜玉静等^[48]将大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷(28、280、1 120 mg/kg)、单蒽酮和大黄素甲醚(6.5、65、650 mg/kg)给大鼠ig 14 d,未见异常临床症状及动物体质量和肝脏质量的明显变化。但血清生化指标检测结果提示大黄素甲醚可一定程度诱导TBIL升高,高剂量会引起中度肝细胞变性坏死。然而,任璐等^[49]将大黄素甲醚采用相同方法进行血清生化指标检测和彗星试验以及遗传毒性试验,发现各检测结果均显示当前给药条件对动物无明显整体毒性作用。张斌等^[50]将大黄素(2、4、8、16 mg/kg)给大鼠ig 12周,发现随着剂量的增加和时间的延长各项指标均显示肝毒性程度增加,且氧化应激检测指标显示这种损伤可能与机体氧化应激有关。

3.3 对病理动物模型的肝损伤及机制

Tu等^[51]研究无毒剂量的LPS与大黄素联用可引起大鼠血浆ALT、AST显著升高。然而当LPS或大黄素单独作用时则无此影响;组织学分析显示,只有大黄素/脂多糖联合处理的大鼠肝组织才会出现损伤。Jiang等^[52]在何首乌处理的大鼠胆汁中检测到大黄素谷胱甘肽(GSH)加合物,发现了GSH在何首乌肝毒性调节中的重要作用,提示蒽醌类对环氧化物的代谢活化可能是肝损伤的主要触发因素

之一。全云云等^[53]采用斑马鱼模型评价大黄素、大黄酸、大黄素-1-*O*-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-*O*-葡萄糖苷的肝毒性,发现其对ALT、AST、GSH和TBIL的含量无明显影响,且斑马鱼肝组织无明显损伤。而芦荟大黄素和芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷对斑马鱼肝脏产生毒性作用,降低转氨酶的含量,升高TBIL含量,且斑马鱼肝组织均出现大范围片状坏死,细胞形态显著改变且呈无序排列。后期进一步研究发现芦荟大黄素是通过激活核因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路和P53凋亡信号通路,使肝脏部位产生炎症,导致肝细胞凋亡^[54]。

3.4 小结

以上无论体内还是体外研究均显示蒽醌类化合物中大黄素甲醚没有肝毒性,而大黄素会产生肝毒性。蒽醌类化合物致肝毒性与剂量和给药时间均呈正比,致肝毒性机制与线粒体功能障碍以及氧化应激有关。此外,蒽醌类化合物致肝毒性与其结构可能有关,但这仍需进一步探索。

4 没食子酸体内体外肝损伤研究

胡锡琴等^[55]将从生首乌中提取的鞣质(4.4、2.2、1.1 g/kg)连续90 d给大鼠ig。根据血液生化指标显示鞣质长期大剂量灌胃对大鼠肝脏有损害,小剂量无明显肝损害,然而在停药后均可以恢复,这与李娅琳^[56]的研究结果一致,并且李娅琳还发现二苯乙烯苷与鞣质配比ig大鼠后,二苯乙烯苷不同程度影响鞣质致肝损伤的作用。宋婧等^[57]发现在一定浓度范围内,没食子酸、大黄素及大黄酸对正常L02细胞均具有细胞毒性,且没食子酸的肝毒性大于大黄素和大黄酸。

以上研究显示何首乌中鞣质类致肝损伤的程度可能大于蒽醌类化合物,但其致肝损伤机制仍需进一步探索。

5 结语

5.1 何首乌的使用方法

何首乌是多种补虚类中成药、保健食品中的主要成分之一,应用非常广泛。大量体内外研究显示生首乌肝毒性大于制首乌,醇提取物中肝毒性成分大于水提取物,且50%醇提取物致肝毒性程度最大。致肝毒性大小与服用时间和剂量呈正相关,但给予一定的恢复期,肝损伤程度会逐渐恢复。但是,这种何首乌致肝损伤的可逆性的作用机制目前没有研究报道,在今后需要深入研究为何其具有可逆性,且在什么程度下将会不可逆。同时这些提示患者在服用何首乌或含其制剂的药物时应慎用酒药类制

品,且要根据医嘱服用,不可长时间大剂量不间断服用。根据脂多糖介导的免疫系统激活会促进肝损伤,发现HLA-B*35:01等位基因是何首乌肝损伤发生的特异性生物标志物,揭示了何首乌肝损伤发生与机体因素特别是免疫相关遗传差异有关。因此,也提示何首乌仅对少数特定人群存在肝损伤风险,对绝大多数人群是安全的,因此要理性看待何首乌的肝毒性。

5.2 何首乌的补益药理作用还需深入研究

何首乌作为一味传统的补益药,具有补肝肾、益精血的作用,尤以七宝美髯丹和首乌延寿丹最为经典。生首乌和制首乌都能保护肝细胞免受非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)^[58-61]、氧化^[62-63]、纤维化、肝硬化^[64-65]和肝癌^[66-67]的侵袭。

何首乌的提取物二苯乙烯苷具有预防脂肪肝损伤的作用。王艳芳等^[68]将生首乌(405 mg/kg)和制首乌水提取物(810 mg/kg)以及二苯乙烯苷(12、24、48 mg/kg)给大鼠ig 12周。发现其能够调节肠道内的总短链脂肪酸(SCFA)含量,减轻脂质在肝细胞内的蓄积,阻止肠源性内毒素易位,从而防护非酒精性脂肪肝(NAFLD)的发生发展。Lou等^[69]研究发现二苯乙烯苷可以减轻肝脏肿大和肝脏脂肪变性,这与王艳芳的研究结果一致。同时,Lou研究此作用机制可能与调节PPAR α 和CYP2E1介导的信号转导途径,增强机体抗脂质过氧化能力有关。俞捷等^[70]将不同浓度(50、100、300 μ mol/L)二苯乙烯苷给药L02肝细胞脂肪变性模型发现其可改善调节TG、胆固醇(TC)的合成、分解及转运的多个关键酶(DGAT、HMG-CoA还原酶、CYP7A、HTGL)或关键蛋白(L-FABP、FATP-4)。金波等^[71]提前给小鼠ig二苯乙烯苷(50、100、200 mg/kg)3 d,构建急性酒精性肝损伤小鼠模型。发现提前给予二苯乙烯苷可以显著拮抗急性酒精性肝损伤,预防肝脏中脂肪的蓄积。而这些保护作用可能是二苯乙烯苷通过促进抗氧化酶的活性抑制酒精性诱导的氧化应激发挥的作用。

大黄素对胆汁淤积型肝炎具有保护作用。周方等^[72]研究以 α -萘异硫氰酸酯(ANIT)致急性肝内胆淤积的大鼠为评价模型。发现大黄素(100 mg/kg)通过上调肝脏中与胆汁酸代谢相关的转运蛋白P-gp的表达以减少胆汁酸及其他有毒化合物在肝脏中的蓄积从而发挥对胆汁淤积型肝炎保护作用。

以上研究显示何首乌中的某些单体成分(二苯乙烯苷、大黄素)单独应用可以预防脂肪性肝损伤

和胆汁淤积型肝炎。也从侧面验证何首乌致肝损伤的原因之一可能是何首乌中某些有效成分之间相互作用引起的。但是,目前这方面的研究报道数量不多,研究的深度也不够。后续应该加强该方面的研究,以期从增效、减毒方面取得突破。

5.3 未来的研究方向

根据何首乌醇提物影响肝脏微循环血流灌注量的试验研究提示运动与药物具有显著的拮抗作用,运动可能会改善何首乌对肝脏的损害。此外,诸多试验研究表明在某些肝损伤试验中,ALT、AST已经不适合作为肝损伤的标志物,而胆红素指标异常也不能肯定是何首乌引起胆汁淤积型损害,还可能与肝脏微循环和内皮损害及其引起的血红素、胆红素代谢增强有关,这些问题都亟待进一步加以验证。其次,需要结合现代科学技术及临床试验探寻灵敏度高、检测方便的肝损伤标志物。

二苯乙烯苷具有预防非酒精性脂肪肝和急性酒精性肝损伤的作用。但二苯乙烯苷具有顺式和反式2种结构,且何首乌中天然存在的是反式二苯乙烯苷,其肝毒性小于顺式二苯乙烯苷。然而反式二苯乙烯苷极其不稳定,光照易转化为顺式二苯乙烯苷。因此,在未来的研究中需要研发能使反式二苯乙烯苷保持稳定的方法,以防煎煮、制剂、储藏、运输等过程中结构变化。

当何首乌在机体代谢过程中产生某种肝毒性物质,目前实验研究推测并证实何首乌致肝毒性与遗传性肝脏代谢酶缺陷有关,且与机体代谢因素有关。何首乌中不同单体成分会相互影响、相互作用,进而起到致肝损伤或保护肝脏的作用。但目前关于何首乌中单体成分配伍影响肝损伤的研究较少。因此,后续可在药性配伍理论的指导下,研究何首乌单体成分配伍致肝损伤的机制。此外,结合现代科学技术分析何首乌50%醇提物中致肝损伤的成分及含量,建立特征指纹图谱,探寻是否有新物质等,以期为新药研发提供新的备选化合物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖榕. 何首乌肝毒性物质基础及质量控制研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
Xiao R. Study on the basis of hepatotoxic substances and quality control of *Polygonum multiflorum* [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2018.
- [2] 郭千祥. 制何首乌化学成分及质量等级评价标准研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [3] 钟赣生. 中药学 [M]. 第4版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 405.
Zhong G S. *Traditional Chinese Medicine* [M]. 4th Ed. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Publishing House, 2016: 405.
- [4] 国家食药总局规定生首乌日用量不超1.5克 [J]. 中医临床杂志, 2014, 26(7): 689.
The state food and drug administration stipulated that the daily dosage of Shengshouwu should not exceed 1.5 grams [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2014, 26(7): 689.
- [5] 何首乌安全用药指南 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 961-966.
Guidelines for safe use of *Polygonum multiflorum* [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(5): 961-966.
- [6] 付琪备. 何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床和流行病学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
Fu Q B. Clinical and epidemiological study on drug-induced liver injury caused by *Polygonum multiflorum* and its preparations [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2020.
- [7] Jing J, Wang R L, Zhao X Y, et al. Association between the concurrence of pre-existing chronic liver disease and worse prognosis in patients with an herb *Polygonum multiflorum* Thunb. induced liver injury: a case-control study from a specialised liver disease center in China [J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e23567.
- [8] Jiang L L, Zhao D S, Fan Y X, et al. Transcriptome analysis to assess the cholestatic hepatotoxicity induced by *Polygoni Multiflori Radix*: Up-regulation of key enzymes of cholesterol and bile acid biosynthesis [J]. J Proteomics, 2018, 177: 40-47.
- [9] 王丽平, 罗文佳, 欧莉, 等. "有故无殒"理论指导下基于肝细胞Bax/Bcl-2凋亡通路的何首乌"毒-证"机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 82-87.
Wang L P, Luo W J, Ou L, et al. Study on the Mechanism of "toxin-Syndrome" of *Polygonum multiflorum* based on Hepatocyte Bax/Bcl-2 apoptosis Pathway under the guidance of the Theory of "reason without Disease" [J]. Pharmacol Clin Tradit Chin Med, 2019, 35(6): 82-87.
- [10] Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35: 01 allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in humans [J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346-357.
- [11] 毛宏梅, 谢丽华, 樊星, 等. 何首乌醇提物对脂多糖诱

- 导大鼠肝 TLR4/TRIF/IRF-3 信号通路的影响 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 496-503.
- Mao H M, Xie L H, Fan X, et al. Effect of alcohol extract of *Polygonum multiflorum* on TLR4/TRIF/IRF-3 signal pathway induced by lipopolysaccharide in rat liver [J]. Int J Pharm Res, 2016, 43(3): 496-50.
- [12] 吕 旸, 王伽伯, 嵇 扬, 等. 提取溶剂对何首乌肝细胞毒性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 268-272.
- Lü Y, Wang J B, Ji Y, et al. Effect of extraction solvent on hepatocyte toxicity of *Polygonum multiflorum* [J]. Chin J Exp Med Form, 2013, 19(20): 268-272.
- [13] Yu J, Xie J, Mao X J, et al. Hepatotoxicity of major constituents and extractions of *Radix Polygoni Multiflori* and *Radix Polygoni Multiflori Praeparata* [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3): 1291-1299.
- [14] 李丹丹. 3D 肝毒性评价模型的建立及何首乌肝毒性机制的初步探索 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- Li D D. Establishment of 3D hepatotoxicity evaluation model and preliminary exploration of hepatotoxicity mechanism of *Polygonum multiflorum* [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2016.
- [15] 常 青, 赵海娟, 李 春, 等. 制首乌联合定量运动对大鼠肝脏微循环及肝功能的影响 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(4): 193-197.
- Chang Q, Zhao H J, Li C, et al. Effects of *Polygonum multiflorum* combined with quantitative exercise on hepatic microcirculation and liver function in rats [J]. Chin J Pharmacovig, 2014, 11(4): 193-197.
- [16] 郝菁华, 石 军, 韩国庆, 等. 肝脏微循环障碍在慢性乙型肝炎发生发展中的作用 [J]. 山东医药, 2001(21): 33-34.
- Hao J H, Shi J, Han G Q, et al. The role of hepatic microcirculation disturbance in the occurrence and development of chronic hepatitis B [J]. Shandong Med, 2001(21): 33-34.
- [17] 涂 灿, 蒋冰倩, 赵艳玲, 等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 654-660.
- Tu C, Jiang B Q, Zhao Y L, et al. Comparison of liver damage induced by *Polygonum multiflorum* before and after processing and screening of sensitive Indexes [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(4): 654-660.
- [18] Ma J, Zheng L, He Y S, et al. Hepatotoxic assessment of *Polygoni Multiflori Radix* extract and toxicokinetic study of stilbene glucoside and anthraquinones in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 61-68.
- [19] 王子建, 李 浩, 李登科, 等. 何首乌水提物及其主要成分对人肝细胞 L02 中 CYP1A2、CYP2C9 和 CYP2E1 mRNA 表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 4912-4920.
- Wang Z J, Li H, Li D X, et al. Effects of water extract of *Polygonum multiflorum* and its main components on the expression of CYP1A2, CYP2C9 and CYP2E1 mRNA in human hepatocyte L02 [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(23): 4912-4920.
- [20] 王 涛, 王佳颖, 周植星, 等. 何首乌水提物大鼠连续灌胃给药 28 d 肝毒性研究——胆汁淤积相关机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(11): 2163-2167.
- Wang T, Wang J Y, Zhou Z X, et al. Study on hepatotoxicity of water extract of *Polygonum multiflorum* Thunb after continuous intragastric administration for 28 days study on the mechanism of cholestasis [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(11): 2163-2167.
- [21] Li D K, Chen J, Ge Z Z, et al. Hepatotoxicity in rats induced by aqueous extract of *Polygoni Multiflori Radix*, root of *Polygonum multiflorum* related to the activity inhibition of CYP1A2 or CYP2E1 [J]. Evid Based Compl Alternat Med, 2017, doi: 10.1155/2017/9456785.
- [22] 吴 双, 杨红莉, 李 浩, 等. 制何首乌对大鼠肝 CYP1A2 酶活性及 mRNA 表达的抑制作用 [J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 475-478, 482.
- Wu S, Yang H L, Li H, et al. Inhibitory effect of *Polygonum multiflorum* on CYP1A2 enzyme activity and mRNA expression in rat liver [J]. World Tradit Chin Med, 2016, 11(3): 475-478, 482.
- [23] 李 浩, 杨红莉, 李登科, 等. 何首乌水提物对大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达抑制作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(7): 1370-1375.
- Li H, Yang H L, Li D K, et al. Study on the inhibitory effect of water extract of *Polygonum multiflorum* on CYP1A2, CYP2E1 activity and mRNA expression in rat liver [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(7): 1370-1375.
- [24] 卫培峰, 张 敏, 焦晨莉, 等. 何首乌不同炮制品对大鼠肝脏 CYP2E1 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(17): 1445-1448.
- Wei P F, Zhang M, Jiao C L, et al. Effects of different processed products of *Polygonum multiflorum* on the expression of CYP2E1 gene mRNA in rat liver [J]. Chin J Hosp Pharm, 2010, 30(17): 1445-1448.
- [25] Lü 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.
- [26] Liang Z, Chen H, Yu Z, et al. Comparison of raw and processed *Radix Polygoni Multiflori* (Heshouwu) by high performance liquid chromatography and mass

- spectrometry [J]. Chin Med, 2010, 5(1): 29.
- [27] 李 奇, 王伽伯, 肖小河. 大剂量何首乌醇提物致大鼠多脏器损伤研究 [J]. 环球中医药, 2013, 6(1): 1-7.
Li Q, Wang J B, Xiao X H. Study on multiple organ injury induced by high-dose alcohol extract of *Polygonum multiflorum* in rats [J]. Global Chin Med, 2013, 6(1): 1-7.
- [28] 耿增岩, 陈金铭, 于德红. 制何首乌对大鼠肝损伤的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 1006-1007.
Geng Z Y, Chen J M, Yu D H. Experimental study on the effect of *Polygonum multiflorum* on liver injury in rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(4): 1006-1007.
- [29] 马致洁, 李晓菲, 吕 旸, 等. 基于肝细胞毒价检测的何首乌炮制工艺比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2325-2329.
Ma Z J, Li X F, Lü Y, et al. Comparative study on processing technology of *Polygonum multiflorum* based on hepatocyte toxicity detection [J]. China J Chin Mater Med, 2325 (12): 2015-2329
- [30] 孙向红, 孙玉维, 李 红, 等. 何首乌主要成分大黄素、大黄酸和二苯乙烯苷对肝细胞、肝癌细胞的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(11): 1315-1317.
Sun X H, Sun Y W, Li H, et al. Effects of emodin, Rhein and stilbene glycoside of *Polygonum multiflorum* on hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2010, 19(11): 1315-1317.
- [31] 颜玉静, 淡 墨, 汪 祺, 等. 基于2D和3D肝细胞模型的何首乌体外肝毒性评价 [J]. 中国药物警戒, 2019, 16(7): 385-392.
Yan Y J, Dan M, Wang Q, et al. Evaluation of hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* in vitro based on 2D and 3D hepatocyte models [J]. Chin J Pharmacovig, 2019, 16(7): 385-392.
- [32] 林 艳, 肖 榕, 尹林子, 等. 基于粗糙集理论构建"谱毒"关系研究何首乌特异肝毒性物质基础 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(3): 509-517.
Lin Y, Xiao R, Yin L Z, et al. Based on rough set theory, the relationship of "spectrum toxicity" was constructed to study the substance basis of heterogeneous hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(3): 509-517.
- [33] 胡锡琴, 嵇 君, 李娅琳, 等. 何首乌中二苯乙烯苷对大鼠肝酶及蛋白的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(5): 988-990.
Hu X Q, Gao J, Li, Y L, et al. Effects of stilbene glycosides in *Polygonum multiflorum* on liver enzymes and proteins in rats [J]. J Liaoning Tradit Chin Med, 2011, 38(5): 988-990.
- [34] 张 锋, 刘 航, 王艳英, 等. 二苯乙烯苷对小鼠肝细胞色素P450的影响 [J]. 重庆医学, 2013, 42(36): 4418-4420.
Zhang F, Liu H, Wang Y Y, et al. Effect of stilbene glycoside on liver cytochrome P450 in mice [J]. Chongqing Med, 2013, 42(36): 4418-4420.
- [35] 李 娜, 宋 捷, 李晓菲, 等. 药物代谢酶抑制剂对反式二苯乙烯苷所致肝损伤易感性的影响 [J]. 药学学报, 2017, 52(7):063-1068.
Li N, Song J, Li X F, et al. Effect of drug metabolic enzyme inhibitor on susceptibility to liver injury induced by trans stilbene glycoside [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(7):063-1068.
- [36] Ma J, Zheng L, Deng T, et al. Stilbene glucoside inhibits the glucuronidation of emodin in rats through the down-regulation of UDP-glucuronosyltransferases 1A8: application to a drug-drug interaction study in *Radix Polygoni Multiflori* [J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 25(2): 155-161.
- [37] Yu Q, Jiang L, Luo N, et al. Enhanced absorption and inhibited metabolism of emodin by 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucopyranoside: Possible mechanisms for *Polygoni Multiflori Radix*-induced liver injury [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(6): 451-457.
- [38] Kim H K, Choi Y H, Choi J S, et al. A new stilbene glucoside gallate from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(10): 1225-1229.
- [39] 孙晋苓, 黄晓兰, 吴惠勤, 等. 何首乌中顺式和反式-二苯乙烯苷的HPLC/DAD/MS测定及其光稳定性考察 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(7): 541-544.
Sun J L, Hang X L, Wu H Q, et al. HPLC/DAD/MS determination and photostability of cis and trans-stilbene glycosides in *Polygonum multiflorum* [J]. Chin J Pharm, 2009, 44(7): 541-544.
- [40] 李婷婷, 李瑞红, 刘振兴, 等. 基于类器官3D培养的何首乌易感物质肝毒性评价 [J]. 药学学报, 2017, 52(7): 1048-1054.
Li T T, Li R H, Liu Z X, et al. Evaluation of hepatotoxicity of susceptible substances of *Polygonum multiflorum* based on organ-like 3D culture [J]. Acta Pharm Sin, 2017, 52(7): 1048-1054.
- [41] 杨 敏. 基于精密肝切片技术的何首乌致肝毒性物质基础研究 [D]. 晋中: 山西医科大学, 2016.
Yang M. Basic study on hepatotoxic substances induced by *Polygonum multiflorum* based on precision liver section technique [D]. Jinzhong: Shanxi Medical University, 2016.
- [42] 汪 祺, 张茜蕙, 文海若, 等. 基于肝微组织考察何首乌主要单体潜在肝毒性 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2954-2959.

- Wang Q, Zhang Q H, Wen H R, et al. The potential hepatotoxicity of the main monomers of *Polygonum multiflorum* was investigated based on liver microstructure [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45 (12): 2954-2959.
- [43] 刘德明, 周春燕, 吴嘉思, 等. 大黄素通过激活线粒体 caspase-8 通路诱导 L02 细胞凋亡 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 23-26.
- Liu D M, Zhou C Y, Wu J S, et al. Emodin induced apoptosis of L02 cells by activating mitochondrial caspase-8 pathway [J]. Pharmacol Clin Tradit Chin Med, 2017, 33(5): 23-26.
- [44] Lin L, Liu Y L, Fu S E A. Inhibition of mitochondrial complex function-The hepatotoxicity mechanism of emodin based on quantitative proteomic analyses [J]. Cells, 2019, 3(8): 263.
- [45] Bironaite D, Ollinger K. The hepatotoxicity of rhein involves impairment of mitochondrial functions [J]. Chem Biol Interact, 1997, 103(1): 35-50.
- [46] 王来友, 李镜清, 陈 涛, 等. 大黄素的I相代谢途径及其对细胞色素 P450 酶的抑制作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2014, 19(3): 241-245.
- Wang L Y, Li J Q, Chen T, et al. Phase I metabolic pathway of emodin and its inhibitory effect on cytochrome P450 enzyme [J]. Chin Clin Pharm Ther, 2014, 19(3): 241-245.
- [47] 宋 蕾, 王 琴, 毕亚男, 等. 何首乌 4 种单体成分灌胃 14 天的小鼠肝肾毒性研究 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15 (9): 513-517.
- Song L, Wang Q, Bi Y N, et al. Study on hepatorenal toxicity of four monomer components of *Polygonum multiflorum* in mice after intragastric administration for 14 days [J]. Chin J Pharmacovig, 2018, 15(9): 513-517.
- [48] 颜玉静, 文海若, 淡 墨, 等. 三种何首乌单体成分对大鼠肝损伤作用的研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(8): 1054-1061.
- Yan Y J, Wen H R, Dan M, et al. Study on the effects of three monomer components of *Polygonum multiflorum* on liver injury in rats [J]. Chin Mod Chin Med, 2019, 21 (8): 1054-1061.
- [49] 任 璐, 文海若, 吕建军, 等. SD 大鼠重复给予大黄素甲醚肝毒性与遗传毒性研究 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38 (10): 1719-1726.
- Ren L, Wen H R, Lü J J, et al. Hepatotoxicity and genotoxicity of emodin methyl ether repeated administration in SD rats [J]. J Drug Anal, 2018, 38(10): 1719-1726.
- [50] 张 斌, 丁慎华, 钱雪梅, 等. 大剂量大黄素致大鼠肝损伤及其机制的初步研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(35): 18-21.
- Zhang B, Ding S H, Qian X M, et al. A preliminary study on high-dose emodin-induced liver injury in rats and its mechanism [J]. Chin J Mod Med, 2015, 25(35): 18-21.
- [51] Tu C, Gao D, Li X F, et al. Corrigendum: Inflammatory stress potentiates emodin-induced liver injury in rats [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 597772.
- [52] Jiang L L, Zhao D S, Fan Y X, et al. Detection of emodin derived glutathione adduct in normal rats administered with large dosage of *Polygoni Multiflori Radix* [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 446.
- [53] 全云云, 周忆梦, 刘美辰, 等. 斑马鱼模型筛选何首乌肝毒性的物质基础 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (6): 52-57.
- Quan Y Y, Zhou Y M, Liu M C, et al. Screening the material basis of hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* by zebrafish model [J]. Chin J Exp Med Formul, 2019, 25(6): 52-57.
- [54] 全云云. 基于斑马鱼模型何首乌肝毒性物质基础及其作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- Quan Y Y. Study on the substance basis and mechanism of hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* based on zebrafish model [D]. Chengdu: Chengdu University of traditional Chinese Medicine, 2019.
- [55] 胡锡琴, 李娅琳, 王 磊. 何首乌中鞣质对大鼠肝脏生化指标的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 63-65.
- Hu X Q, Li Y L, Wang L. Effect of tannins in *Polygonum multiflorum* on biochemical indexes of rat liver [J]. Drug Eval Res, 2010, 33(1): 63-65.
- [56] 李娅琳. 何首乌中鞣质及其与二苯乙烯苷不同配比对大鼠肝脏的影响 [D]. 西安: 陕西中医学院, 2010.
- Li Y L. Effects of tannins and their different ratios with stilbene glycosides in *Polygonum multiflorum* on rat liver [D]. Xi'an: Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine, 2010.
- [57] 宋 婧, 马致洁, 王伽伯, 等. 何首乌及其主要成分对正常人 L02 肝细胞损伤作用的研究 [J]. 北京中医药, 2016, 35(7): 694-697.
- Song J, Ma Z J, Wang J B, et al. Study on the injury effect of *Polygonum multiflorum* and its main components on normal L02 hepatocytes [J]. Beijing Tradit Chin Med, 2016, 35(7): 694-697.
- [59] Li N, Chen Z, Mao X, et al. Effects of lipid regulation using raw and processed *Radix Polygoni Multiflori* in rats fed a high-fat diet [J]. Evid-Based Compl Alternat Med, 2012, doi: 10.1155/2012/329171.
- [60] Pei L, Yan R H, Jian M L, et al. *In vivo* lipid regulation mechanism of *Polygoni Multiflori Radix* in high-fat diet fed rats [J]. Evid-Based Compl Altern Med, 2014, 2014

- (8): 133-133.
- [61] Wang M J, Zhao R H, Wang W G, et al. Lipid regulation effects of *Polygoni Multiflori Radix*, its processed products and its major substances on steatosis human liver cell line L02 [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(1): 287-293.
- [62] Wang W, He Y, Lin P, et al. In vitro effects of active components of *Polygonum Multiflorum Radix* on enzymes involved in the lipid metabolism [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 763-770.
- [63] Lee B H, Huang Y Y, Duh P D, et al. Hepatoprotection of emodin and *Polygonum multiflorum* against CCl₄ - induced liver injury [J]. Pharm Biol, 2012, 50(3): 351-359.
- [64] Chiu P Y, Mak D H, Poon M K, et al. In vivo antioxidant action of a lignan-enriched extract of schisandra fruit and an anthraquinone-containing extract of *Polygonum* root in comparison with schisandrin B and emodin [J]. Plant Med, 2002, 68(11): 951-956.
- [65] Huang C H, Horng L Y, Chen C F, et al. Chinese herb *Radix Polygoni Multiflori* as a therapeutic drug for liver cirrhosis in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 114(2): 199-206.
- [66] 喻剑华, 黄兆胜, 赵珍东. 大黄素对肝星状细胞增殖及细胞外信号调节激酶的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1362-1364.
- Yu J H, Huang Z S, Zhao Z D. Effects of emodin on proliferation and extracellular signal-regulated kinase of hepatic stellate cells [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2012, 30(6): 1362-1364.
- [67] 顾民华, 李伟, 顾勇. 四羟基二苯乙烯增强肝癌细胞对顺铂的敏感性 [J]. 湖北医药学院学报, 2015, 34(3): 228-231.
- Gu M H, Li W, Gu Y. Tetrahydroxystilbene enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to cisplatin [J]. J Hubei Med Coll, 2015, 34(3): 228-231.
- [68] 王艳芳, 林佩, 陆建美, 等. 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.
- Wang Y F, Lin P, Lu J M, et al. Effects of *Polygonum multiflorum* and its main component stilbene glycoside on intestinal short-chain fatty acid production in rats with non-alcoholic fatty liver [J]. Chin Mod Tradit Chin Med, 2017, 19(9): 1254-1261.
- [69] Lou Z, Xia B, Su J, et al. 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]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4958-4966.
- [70] 俞捷, 林佩, 陆建美, 等. 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): 2077-2082.
- Yu J, Lin P, Lu J M, et al. Study on the regulatory effect of stilbene glycoside of *Polygonum multiflorum* on lipid synthesis, decomposition and transport in hepatocytes [J]. Chin J Pharm, 2014, 49(23): 2077-2082.
- [71] 金波, 黄晶晶, 朱学鑫, 等. 何首乌二苯乙烯苷预防急性酒精性肝损伤小鼠作用及其机制 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8): 3333-3336.
- Jin B, Huang J J, Zhu X X, et al. Preventive effect of *Polygonum multiflorum* stilbene glycoside on acute alcoholic liver injury in mice and its mechanism [J]. China Tradit Chin Med Pharm, 2016, 31(8): 3333-3336.
- [72] 周方, 许红梅. 大黄素对肝内胆汁淤积大鼠 P-gp 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 908-911.
- Zhou F, Xu H M. Effect of emodin on P-gp expression in rats with intrahepatic cholestasis [J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(7): 908-911.

[责任编辑 李红珠]