

生地黄提取物及其有效成分的药理作用研究进展

赵婧含, 李 雪, 吴文轩, 胡建辉, 段 莹, 武鑫华, 荀思佳, 马艳春*

黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 生地黄 *Rehmannia glutinosa* 属玄参科地黄属多年生草本植物, 有清热凉血、养阴生津的功效, 其所含化学成分有200余种, 包括环烯醚萜类及环烯醚萜苷类、氨基酸类、紫罗兰酮类、微量元素、苯乙醇苷类、糖类等, 其中地黄多糖和梓醇是生地黄的主要活性成分, 具有降血糖、抗衰老、增强免疫、抗肿瘤、神经系统保护、抗抑郁、抗炎、改善骨质疏松等药理作用。主要对生地黄提取物及有效成分地黄多糖、梓醇的药理作用进行全面综述, 以为生地黄的药品开发及临床应用提供更多理论基础与依据。

关键词: 生地黄; 梓醇; 地黄多糖; 抗衰老; 降血糖; 增强免疫; 抗肿瘤; 抗抑郁

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 10-2443-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.026

Research progress on pharmacological effects of *Rehmannia glutinosa* extract and its effective components

ZHAO Jinghan, LI Xue, WU Wenxuan, HU Jianhui, DUAN Ying, WU Xinhua, XUN Sijia, MA Yanchun

College of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: *Rehmannia glutinosa* is a perennial herb belonging to the genus *Rehmannia* in the family of Scrophulariaceae, which has the effect of clearing heat and cooling blood, nourishing *yin* and generating fluids, and contains more than 200 chemical components, including cyclic enol ether terpenes and cyclic enol ether terpene glycosides, amino acids, violet ketones, trace elements, phenyl glycosides, sugars, etc., among which, *R. glutinosa* polysaccharides and catalpol are the main active ingredients of *R. glutinosa* and have the effects such as hypoglycemia, anti-aging, enhancement of immunity, anti-tumor, neurological protection, antidepressant, anti-inflammatory, and improvement of osteoporosis. A comprehensive review of the pharmacological effects of *R. glutinosa* extracts and the active ingredients *R. glutinosa* polysaccharides and catalpol was carried out in order to provide more theoretical basis for the development of *R. glutinosa* and its clinical application.

Key words: *Rehmannia glutinosa* Libosch.; catalpol; *Rehmannia glutinosa* polysaccharide; anti-aging; hypoglycemia; enhance immunity; enhancement of immunity; anti-tumor; antidepressant

生地黄来源于玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根, 其性寒、味甘, 归心、肝经, 具有清热凉血、养阴生津的功效, 主要用于治疗热入营血的病症、血热妄行所致的出血病症、热病灼伤阴津的病症、阴虚内热以及肠燥便秘等病症^[1]。目前从生地黄中共分离鉴定出化合物200余种, 主要有效成分包括环烯醚萜类及环烯醚萜苷类、氨基酸类、紫罗兰酮类、微量元素、苯乙醇苷类、糖类等, 其中梓醇属于小分子环烯醚萜类化合物, 是生地黄中的主要成分和活性成

分, 《中国药典》2020年版将其列为鉴定与含量测定项下的指标性成分^[2]。药理研究表明生地黄有效成分梓醇具有降糖、泻下、抗肿瘤、对神经系统的保护、抗炎等药理作用^[3]。生地黄多糖主要由葡萄糖、木糖、半乳糖、甘露糖、鼠李糖等单糖组成, 是生地黄的重要生物活性成分之一, 在降糖、抗氧化、抗炎、免疫调节等方面效果显著^[4]。为了全面了解生地黄的药理作用, 本文主要对近年来生地黄水提取物及有效成分(梓醇、地黄多糖)的药理作用及相关机制研究进行全面综述, 以为生地黄的深度开发以

收稿日期: 2024-03-20

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2023-063)

*通信作者: 马艳春(1972—), 女, 博士, 研究员, 研究方向为慢性病中医药防治。E-mail: yanchunma@163.com

及新药研发提供参考,并为其临床应用提供有效的理论基础与依据。

1 降血糖作用

生地黄具有清热凉血、养阴生津止渴、泄血热的作用,现代药理学研究表明生地黄能促进机体新陈代谢,降糖调脂作用明显,临床上常用于糖尿病及其并发症的治疗^[5]。生地黄降血糖的主要有效部位和成分包括生地黄水提取液以及生地黄多糖、梓醇等。Bao等^[6]建立自发性糖尿病db/db小鼠模型,分为模型组及梓醇40、80、120 mg·kg⁻¹组和二甲双胍(250 mg·kg⁻¹)组,ig给药4周,结果显示,与模型组比较,梓醇可明显降低糖尿病小鼠的空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(GSP)、胰岛素(INS)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)和脂联素(APN)水平,并对脂糖代谢紊乱和胰岛素抵抗有一定的作用,其机制可能与上调p-AMPK α 1/2的表达有关。Yan等^[7]采用高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)注射诱导C57BL/6J小鼠2型糖尿病体内模型,葡萄糖胺诱导HepG2细胞体外胰岛素抵抗模型,结果发现梓醇可降低糖尿病小鼠血糖水平,提高血清胰岛素水平,抑制小鼠肝损伤和脂肪变性;在体内和体外实验中均表现出抑制肝糖异生和增加肝糖原合成的作用,并可通过作用于AMPK/NOX4/PI3K/AKT通路改善2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗。

Zhou等^[8]采用不同的提取及纯化方法获取地黄多糖,并建立STZ诱导的糖尿病小鼠模型,分为地黄多糖低、中、高剂量(20、40、80 mg·kg⁻¹)组,以二甲双胍为阳性对照,连续4周ig给药,对其降糖和调血脂作用及机制进行研究,结果发现地黄多糖可显著降低糖尿病小鼠的血糖、TC、TG、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平,增加体质量和胰岛素水平;进一步取糖尿病小鼠的胰岛进行体外培养,发现地黄多糖可增加基础胰岛素分泌和葡萄糖刺激胰岛素分泌,以及胰岛素含量,并可逆转糖尿病小鼠肝脏中PEPCK mRNA表达的增加和糖原含量的降低,从而起到降血糖的作用。寇占利等^[9]通过建立SD大鼠的糖尿病模型,分别ig给予地黄多糖100、200 mg·kg⁻¹,连续给药8周,研究发现,与模型组比较,地黄多糖高、低剂量组均可明显降低大鼠的血糖水平,提高胰岛素和肝糖原水平。龚普阳等^[10]通过雄性ICR小鼠尾部注射四氧嘧啶(50 mg·kg⁻¹)方法制备糖尿病模型,以正常ICR小鼠为对照,按照血糖将造模小鼠随机分为模型组、盐酸二甲双胍组(0.5 g·kg⁻¹)、生地黄-地黄合剂组(0.5 mg·kg⁻¹)和

熟地黄-地黄合剂组(0.5 mg·kg⁻¹),每天1次,连续给药2周,结果发现,与模型组比较,生地黄-地黄合剂能显著降低糖尿病小鼠的血糖,抑制小鼠摄食量、饮水量,降低血清血脂水平。

Ren等^[11]采用ip百草枯5 mg·kg⁻¹诱导胰岛素抵抗小鼠模型,观察地黄水提物(1.2 g·kg⁻¹)对胰岛素抵抗模型小鼠的作用,结果发现,造模7 d后,模型组小鼠糖耐量受损,血糖升高,但生地黄水提物组小鼠血糖水平明显下降,并且生地黄水提物能显著提高PKB的磷酸化水平,抑制PTEN,降低nq2-1蛋白表达,并能有效激活核因子-E2相关因子(Nrf-2)水平,增强肌肉胰岛素信号,缓解胰岛素抵抗,有效逆转百草枯诱导的胰岛素抵抗小鼠糖代谢紊乱。

2 抗衰老作用

现代医学对于抗衰老机制研究发现,衰老与体内自由基过量密切相关,研究发现生地黄、熟地黄均具有抗衰老的作用,熟地黄通过提高D-半乳糖诱导的衰老模型小鼠脑组织中一氧化氮合酶(NOS)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,从而发挥延缓衰老的作用,而生地黄水提液在一定程度上可以对抗肝微粒体脂质过氧化,从而达到抗氧化、抗衰老的作用^[12]。许海燕等^[13]研究发现不同浓度的地黄水提物均能很好地清除DPPH自由基和ABTS阳离子自由基,具有一定的抗氧化能力,且存在一定的量效关系。麻锐等^[14]观察不同浓度地黄水煎液对肾脏组织的抗氧化作用,发现地黄水煎液可以抑制H₂O₂诱导的大鼠肾脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的产生及红细胞溶血,通过清除自由基,抑制脂质过氧化,延缓细胞衰老。

3 增强免疫功能

现代研究发现,生地黄及其有效成分对机体免疫功能有很好的增强作用。研究者通过实验研究发现,生地黄多糖可增加干扰素- γ (IFN- γ)浓度,促进白细胞介素-2(IL-2)的分泌,调节树突状细胞(DCs)刺激T淋巴细胞的增殖,以增强对抗原的表达能力^[15]。黄叶娥等^[16]研究了地黄多糖脂质体(RGPL)对小鼠脾脏淋巴细胞增殖和分化、腹腔巨噬细胞、骨髓树突状细胞的影响,结果发现RGPL能促进淋巴细胞增殖,提高脾脏T淋巴细胞的CD4/CD8的比例;增强巨噬细胞吞噬FITC-*E. coli*的功能,并提高巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-12、IL-6、IL-1 β 和IFN- γ 的水平;促进DCs前体细胞的增殖,改善DCs抗原提呈能力,并上调其表面分子MHCII、CD86和CD80的表达,具有较强的增

强免疫活性的作用。Xu等^[17]研究发现地黄多糖对免疫细胞有激活作用,能够刺激DC细胞的Toll样受体4(TLR4)表达和细胞因子的产生,诱导细胞激活,从而促进CD4⁺T和CD8⁺T细胞产生IFN- γ ,增强免疫力。王小兰等^[18]探讨生地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制模型小鼠的免疫调节作用,将60只小鼠分为对照组,模型组,生地黄多糖高、中、低剂量(5、10、20 g·kg⁻¹)组和阳性对照药香菇多糖溶液(50 mg·kg⁻¹)组,各组连续给药7 d,结果发现,地黄多糖干预能够显著提高免疫抑制小鼠的白细胞数、淋巴细胞数、血小板数,显著降低血清TNF- α 、IL-17表达水平,证实地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制模型小鼠具有免疫调节作用。

4 抗肿瘤作用

生地黄中的多种有效成分具有抗肿瘤作用。研究者^[19]采用不同浓度的地黄多糖作用于慢性粒细胞白血病K562细胞后,发现地黄多糖可诱导细胞发生G₀/G₁期阻滞和凋亡,并抑制细胞增殖,地黄多糖作用K562细胞48 h后,可下调Bcl-2表达,提高Caspase-3活性,说明地黄多糖可在一定程度上诱导细胞凋亡并抑制肿瘤细胞的生长,从而发挥抗肿瘤的作用。周瑞等^[20]研究发现地黄多糖b可以增强S180肿瘤小鼠的IL-2的分泌,加速杀伤肿瘤细胞的能力。另有研究者发现将梓醇和瑞格非尼组合起来,通过抑制PI3K/p-Akt/mTOR/NF- κ B和VEGF/VEGFR2信号通路及其下游信号,表现出强大的协同抗肿瘤作用^[21]。

5 神经系统保护作用

生地黄属于滋阴类的代表性中药,其有效成分梓醇、地黄多糖等具有明显的神经保护作用。Huang等^[22]通过建立阿尔茨海默病(AD)小鼠模型,研究梓醇对AD小鼠的神经保护作用,结果表明,梓醇能够调节ROS相关酶SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)的活性和浓度,从而减少AD小鼠大脑皮层的氧化应激。此外,梓醇还可减少大鼠大脑皮层老年斑和海马区的形成,从而达到对神经系统的保护,伍班名等^[23]通过体外培养大鼠海马神经元建立缺氧复氧损伤模型,研究地黄多糖对海马神经元缺氧复氧损伤的影响,结果发现,地黄多糖(10、20、40 μ g·mL⁻¹)能有效抑制模型大鼠海马神经元凋亡和氧化损伤,逆转缺氧复氧诱导的Bcl-2和Bax表达的改变,细胞中circ-0010729表达降低,miR-326基因表达升高,这表明地黄多糖通过抑制circ-0010729/miR-326通路调控神经细胞

凋亡,发挥对脑缺血/再灌注损伤的保护作用。

国内外研究学者通过采用大脑中动脉闭塞再灌注(MCAO)法,建立大鼠认知功能障碍模型,研究地黄皂苷A对神经系统的保护作用,研究结果发现,地黄皂苷A能通过抑制铁死亡,激活PI3K/Akt/Nrf2和SLC7A11/GPX4信号通路,发挥神经保护作用,改善脑缺血后认知障碍^[24]。

6 抗抑郁作用

巫晓慧等^[25]采用甲状腺素致阴虚内热证模型,观察生地黄对阴虚内热模型小鼠抑郁行为的影响,研究结果发现,生地黄及其有效成分梓醇能明显逆转阴虚内热证模型小鼠的抑郁行为,且没有性别差异,并可降低抑郁模型小鼠海马COX-2/NLRP3信号通路的异常上调,上调海马齿状回区尼氏小体数量和神经核阳性表达,从而发挥抗抑郁的作用。王君明等^[26]通过雄性昆明小鼠开场实验、悬尾实验、强迫游泳实验和利血平拮抗实验研究生地黄乙醇提取物及其药渣水提物的抗抑郁作用,结果发现,生地黄乙醇提取物及其药渣水提物均可改善小鼠的抑郁行为,作用机制可能涉及单胺能神经系统。张月月等^[27]通过对国内外文献进行分析发现,生地黄粗粉及其乙醇提取物均有显著的抗抑郁作用,其作用机制可能部分涉及恢复下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能障碍、增强单胺能神经系统以及上调脑源性神经营养因子(BDNF)和酪氨酸激酶受体B(TrkB)的表达等途径,并且以生地黄为重要组成的复方均有较好的抗抑郁作用。

7 抗炎作用

生地黄中具有抗炎作用的活性成分主要有地黄多糖和梓醇。Lu等^[28]通过多道工艺从生地黄中提取出地黄多糖,并对其抗炎作用进行研究,结果发现,地黄多糖可抑制细菌脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞产生炎症因子IL-6和转化生长因子- β (TGF- β),其机制与下调AKT/ERK的磷酸化,从而抑制AKT/ERK/JNK信号通路有关。研究表明梓醇能够通过抑制炎症相关信号通路的传导与炎症因子的释放等多途径发挥良好的抗炎效果。

黄亮^[29]通过培养小鼠单核巨噬细胞系RAW264.7细胞,观察梓醇对LPS诱导的RAW264.7细胞的影响,结果发现梓醇可以降低RAW264.7细胞上清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、前列腺素E2(PGE2)的水平,并对核因子- κ B(NF- κ B)信号通路和MAPK信号通路均有抑制作用,进而缓解LPS诱导的RAW264.7细胞炎症反应。

王胜娟等^[30]应用高糖高脂饲料喂养加ip STZ方法构建糖尿病大鼠模型,观察地黄提取物及梓醇对糖尿病大鼠超敏C反应蛋白(hs-CRP)、TNF- α 以及IL-6浓度的影响,结果表明,生地黄提取物和梓醇可以降低糖尿病大鼠的血糖,还可以显著降低大鼠血清中IL-6、TNF- α 、hs-CRP的含量,有效改善糖尿病的微炎症状态。

8 改善骨质疏松

生地黄的有效成分还具有改善骨质疏松的作用。研究者^[31]制备废用性骨质疏松合并肌肉萎缩大鼠模型,将大鼠随机分为假手术组、模型组、阿仑磷酸钠($0.9\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)阳性对照组和地黄多糖($400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)组,持续ig给药12周后测定各组氧化应激水平和骨组织形态学参数,观察大鼠骨骼肌中肌萎缩F-box因子(MAFbx)、肌钙蛋白-1(MuRF1)、叉头框O1(FOXO1)基因的mRNA表达变化,研究结果显示,地黄多糖显著增加大鼠骨骼肌中SOD和CAT水平,降低MDA含量,并显著降低大鼠骨骼肌中FOXO1、MAFbx和MuRF1的mRNA表达水平,表明地黄多糖可通过减少氧化损伤和调节蛋白质合成和降解途径改善骨质疏松。

9 其他

生地黄除了以上的药理作用外,还具有止血、缓解疲劳、造血等其他药理作用^[32]。王勃等^[33]研究发现生地黄炒炭后具有止血作用,通过代谢组学分析血热出血模型大鼠血清内源性代谢物的变化,发现环烯醚萜苷类和糖类是生地黄止血的主要活性物质。俞苏燕等^[34]研究发现生地黄含有大量的微量元素,如氨基酸类、维生素A、Mg等,均能够发挥缓解疲劳、延缓衰老等药理作用。郭琳等^[35]通过对比正常小鼠与老化模型小鼠发现地黄多糖能促进正常小鼠外周白细胞的生长,增强血虚小鼠骨髓粒系祖细胞的生成能力。

10 结语

生地黄作为一种被广泛使用的传统中药,其化学成分十分丰富,药理作用较为广泛,在《神农本草经》中被列为上品草药。生地黄具有较高的药用价值,其广泛的药理作用与所含的化学成分息息相关。现代药理学研究发现生地黄主要含有环烯醚萜类、环烯醚萜苷类、氨基酸类、紫罗兰酮类等,对生地黄提取物的药理作用进行综述,发现梓醇和生地黄多糖的药理作用研究较多,已经证实其具有抗衰老、增强免疫、抗肿瘤、神经系统保护、抗抑郁、降血糖、抗炎、改善骨质疏松等药理作用。但药理作

用研究多数限于体外细胞水平,动物实验较少,因此应多探讨动物在体实验,研究其靶点及机制。

尽管当前研究显示生地黄可以用于糖尿病以及其他疾病的治疗,但仍有一些待解决的问题,总结为以下3点:(1)生地黄降血糖的现有研究多集中于体外细胞、动物实验等方面,未对生地黄具体活性成分进行全面的药效筛选;(2)生地黄临床研究较为匮乏,需要通过更多的临床试验验证生地黄防治各类疾病的效果;(3)对于生地黄及其有效成分安全性研究较少,为确保其安全有效,未来应该加大这方面的研究。生地黄成分丰富,药理作用广泛,值得更深入的研究,进而使其更好地应用于临床。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
Chen J P, Zhang K X, Liu Y, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of *Rehmannia glutinosa* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [3] 郑惠文, 沈晓杰, 黄艳青, 等. 基于文献计量学生地黄药理作用的研究 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(6): 1-8.
Zheng H W, Shen X J, Huang Y Q, et al. A study on pharmacological action of Shengdihuang based on bibliometrics [J]. Clin J Chin Med, 2024, 16(6): 1-8.
- [4] 王清泉, 宋景, 李亚男, 等. 地黄多糖的提取纯化及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3734-3744.
Wang Q Q, Song J, Li Y N, et al. Research progress on extraction, purification and pharmacological action of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(11): 3734-3744.
- [5] 王涵, 吴学敏, 杨才佳, 等. 全小林运用赤芍、黄柏、生地黄清热降糖疗“瘰”经验 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(8): 1010-1012.
Wang H, Wu X M, Yang C J, et al. Tong Xiaolin's experience in treating carbuncle with *Radix Paeoniae Rubra*, *Cortex Phellodendri* and *Radix Rehmanniae* [J]. Jilin Tradit Chin Med, 2021, 41(8): 1010-1012.
- [6] Bao Q W, Shen X Z, Qian L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice [J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2016, 20(2): 153-160.
- [7] Yan J T, Wang C Y, Jin Y, et al. Catalpol ameliorates

- hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway [J]. Pharmacol Res, 2018, 130: 466-480.
- [8] Zhou J, Xu G, Yan J Y, et al. *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 229-238.
- [9] 寇战利, 陈社论, 刘冰林. 地黄多糖通过 Wnt 通路对 2 型糖尿病大鼠骨代谢的调节作用及机制研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 20-24, 30.
- Kou Z L, Chen S L, Liu B L. Study on regulation effect and mechanism of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on bone metabolism in type 2 diabetic rats through Wnt pathway [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 27(9): 20-24, 30.
- [10] 龚普阳, 谭睿, 李佳川, 等. 地黄合剂中地黄生熟异用对小鼠降糖活性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 618-620.
- Gong P Y, Tan R, Li J C, et al. Effect of *Rehmannia glutinosa* mixture on hypoglycemic activity in mice [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2015, 26(3): 618-620.
- [11] Ren L, Xu Y P, Qin G J, et al. Effects of water extracts of *Rehmannia glutinosa* on antioxidant system of Nrf2 in paraquat-induced insulin resistance diabetic rat model [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5847-5850.
- [12] 张西强. 近年来地黄的研究概况 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(16): 136-137.
- Zhang X Q. Research survey of *Rehmannia glutinosa* libosch in recent years [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2015, 13(16): 136-137.
- [13] 许海燕, 王珊, 彭修娟, 等. 多指标优选地黄提取工艺及抗氧化活性研究 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(9): 18-23.
- Xu H Y, Wang S, Peng X J, et al. Study on optimization of extraction technology and antioxidant activity of *Rehmannia glutinosa* by multi-index [J]. Chin Wild Plant Resour, 2022, 41(9): 18-23.
- [14] 麻锐, 丁瑞恒, 廖蕴华. 不同浓度地黄对大鼠肾组织抗氧化作用的研究 [J]. 内科, 2012, 7(3): 220-223.
- Ma R, Ding R H, Liao Y H. The antioxidation effect of rat renal tissue induced by various doses of rehmannia [J]. Intern Med, 2012, 7(3): 220-223.
- [15] 郭阿莉. 不同炮制方法对地黄化学成分及药理作用的影响 [J]. 中国民间疗法, 2019, 27(4): 86-88, 108.
- Guo A L. Effects of different processing methods on chemical constituents and pharmacological effects of *Rehmannia glutinosa* [J]. China's Naturopathy, 2019, 27(4): 86-88, 108.
- [16] 黄叶娥. 地黄多糖及其脂质体的免疫增强作用研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2014.
- Huang Y E. Study on immune enhancement of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide and its liposomes [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2014.
- [17] Xu L, Kwak M, Zhang W, et al. *Rehmannia glutinosa* polysaccharide induces toll-like receptor 4 dependent spleen dendritic cell maturation and anti-cancer immunity [J]. Oncoimmunology, 2017, 6(7): e1325981.
- [18] 王小兰, 段鹏飞, 杨梦, 等. 生地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(1): 55-60, 92.
- Wang X L, Duan P F, Yang M, et al. Study on immunomodulatory effects of *Radix Rehmanniae Recens* polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice [J]. Acad J Shanghai Univ Tradit Chin Med, 2021, 35(1): 55-60, 92.
- [19] Fan Q L, Li J L, Xu C J, et al. Effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on the proliferation and apoptosis of K562 cells [J]. Pak J Pharm Sci, 2020, 33(4): 1555-1560.
- [20] 周瑞. 4 种滋阴类中药对人参质效的影响及其产品的研制 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2016.
- Zhou R. Effects of four kinds of nourishing Yin traditional Chinese medicines on quality and efficacy of ginseng and development of their products [D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2016.
- [21] El-Hanboshi S M, Helmy M W, Abd-Alhaseeb M M. Catalpol synergistically potentiates the anti-tumour effects of regorafenib against hepatocellular carcinoma via dual inhibition of PI3K/Akt/mTOR/NF- κ B and VEGF/VEGFR2 signaling pathways [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(11): 7233-7242.
- [22] Huang J Z, Wu J, Xiang S K, et al. Catalpol preserves neural function and attenuates the pathology of Alzheimer's disease in mice [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(1): 491-496.
- [23] 伍班名, 张涛, 王桂林, 等. 地黄多糖调控环状 RNA 0010729/miR-326 通路对海马神经元缺氧复氧损伤的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5): 499-505.
- Wu B M, Zhang T, Wang G L, et al. Effects of *Rehmanniae Radix* polysaccharides on hypoxia-reoxygenation-induced hippocampal neurons injury by regulating circ_0010729/miR-326 pathway [J]. Stroke Nerv Dis, 2021, 28(5): 499-505.
- [24] Fu C, Wu Y F, Liu S J, et al. Rehmannioside A improves cognitive impairment and alleviates ferroptosis via activating PI3K/AKT/Nrf2 and SLC7A11/GPX4 signaling pathway after ischemia [J]. J Ethnopharmacol,

- 2022, 289: 115021.
- [25] 巫晓慧, 王君明, 秦玲玉, 等. 滋阴清热功效助力生地黄抗抑郁作用探究 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(5): 2340-2349.
- Wu X H, Wang J M, Qin L Y, et al. Exploration on the antidepressant effects of *Rehmanniae Radix* based on the efficacy of nourishing Yin and clearing heat [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2023, 38(5): 2340-2349.
- [26] 王君明, 冯卫生, 崔瑛, 等. 地黄醇提物及其药渣水提物抗抑郁作用的比较研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(23): 2073-2076.
- Wang J M, Feng W S, Cui Y, et al. Antidepressant-like effect of extracts from dried root of *Rehmannia glutinosa* (dihuang) [J]. Chin Pharm J, 2014, 49(23): 2073-2076.
- [27] 张月月, 武占娟, 王君明, 等. 地黄及其传统复方防治抑郁症研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 137-140.
- Zhang Y Y, Wu Z J, Wang J M, et al. Research on dihuang (*Rehmanniae Radix*) and its traditional prescriptions in prevention and treatment of depression [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(12): 137-140.
- [28] Lu M K, Chang C C, Chao C H, et al. Structural changes, and anti-inflammatory, anti-cancer potential of polysaccharides from multiple processing of *Rehmannia glutinosa* [J]. Int J Biol Macromol, 2022, 206: 621-632.
- [29] 黄亮. 梓醇对脂多糖诱导的RAW_{264.7}细胞炎症的抑制作用及机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- Huang L. Inhibitory effect and mechanism of catalpol on lipopolysaccharide-induced inflammation of RAW_{264.7} cells [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.
- [30] 王胜娟. 地黄调节AQP2效应与其改善微炎症状态(热瘀)的关系研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2016.
- Wang S J. Study on the relationship between *Rehmannia glutinosa* regulating AQP2 _ 2 effect and its improvement of micro-inflammatory state (heat stasis) [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2016.
- [31] Ou L, Kang W Q, Zhang J H, et al. Effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharides on bone tissue structure and skeletal muscle atrophy in rats with disuse [J]. Acta Cir Bras, 2021, 36(4): e360403.
- [32] 张银浩, 贾可欣, 罗苒艺, 等. 生地黄、熟地黄水提取物通过抑制铁死亡进程改善肝缺血再灌注损伤的药效对比研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 46-56.
- Zhang Y H, Jia K X, Luo R Y, et al. Comparative pharmacodynamic study of aqueous extract of *Rehmanniae Radix Praeparata* and drying *Rehmannia* root for amelioration of hepatic ischemiareperfusion injury by inhibiting ferroptosis proces [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(1): 46-56.
- [33] 王勃. 生地黄炭止血"存性"与制炭工艺相关性研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- Wang B. Study on the correlation between hemostasis "persistence" of *Rehmannia* charcoal and charcoal making process [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [34] 俞苏燕, 徐庆, 刘玉猛, 等. 生地黄等组合提取物改善工作疲劳的研究 [J]. 中国食物与营养, 2022, 28(9): 44-50.
- Yu S Y, Xu Q, Liu Y M, et al. Study on *Rehmannia glutinosa* and other combined extracts to improve work fatigue [J]. Chin Food Nutr, 2022, 28(9): 44-50.
- [35] 郭琳, 苗明三. 生(鲜)地黄的化学、药理与应用特点 [J]. 中医学报, 2014, 29(3): 375-377.
- Guo L, Miao M S. Modern research of *Radix rehmanniae* [J]. Acta Chin Med, 2014, 29(3): 375-377.

[责任编辑 刘东博]