

大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析

王 玉¹, 杨 雪¹, 夏鹏飞^{1,2,3}, 马 肖⁴, 杨蕊菁¹, 虎峻瑞¹, 樊 秦¹, 靳晓杰¹, 武晓玉¹, 彭雪晶^{1,2}, 赵 磊^{1,2,3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学 甘肃省高校中藏药化学与质量研究省级重点实验室, 甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省道地药材质量标准化技术与推广工程实验室, 甘肃 兰州 730000

4. 甘肃省第二人民医院, 甘肃 兰州 730000

摘 要: 大黄是我国传统常用的中药材, 功效独特且资源丰富, 主要分布在亚温带及亚热带的高寒山区, 其道地产区为我国甘肃、四川、西藏等高海拔地区。近年来, 随着国内外学者对大黄全方位深入探究, 其多类型的化学成分与广泛的药理作用及应用开发研究备受关注。在对大黄化学成分、传统功效、现代药理作用分析的基础上, 根据质量标志物概念, 从化学成分与传统药性、传统功效、临床新用途相关性、入血成分、可测成分、不同配伍中显效成分及贮藏时间影响等多方面对大黄质量标志物进行预测分析, 为建立大黄质量评价体系提供参考。

关键词: 大黄; 质量标志物; 蒽醌类; 蒽酮类; 二苯乙烯类; 苯丁酮类; 质量评价

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)19-4821-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.033

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Rhei Radix et Rhizoma* and predictive analysis on quality markers

WANG Yu¹, YANG Xue¹, XIA Peng-fei^{1,2,3}, MA Xiao⁴, YANG Rui-jing¹, HU Jun-rui¹, FAN Qin¹, JIN Xiao-jie¹, WU Xiao-yu¹, PENG Xue-jing^{1,2}, ZHAO Lei^{1,2,3}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Key Laboratory of Chemistry and Quality for Traditional Chinese Medicines, College of Gansu Province, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

3. Gansu Province Engineering Laboratory for TCM Standardization Technology and Popularization, Lanzhou 730000, China

4. Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Abstract: *Rhei Radix et Rhizoma* is a kind of traditional Chinese medicinal material in China, which has unique efficacy and rich resources. It is mainly distributed in the alpine mountains of temperate and subtropical Asia. Its genuine producing areas are Gansu Province, Qinghai Province, Sichuan Province, and Tibet Autonomous Region. In recent years, with the continuous in-depth study of *Radix et Rhizoma* by scholars at home and abroad, many kinds of chemical constituents, extensive pharmacological effects and application and development of *Radix et Rhizoma* have attracted much attention, and have broad application prospects and considerable market value. Based on the analysis of its chemical composition and traditional efficacy combined with modern pharmacological action, and according to the theory of quality marker, the quality markers of *Radix et Rhizoma* were predicted and analyzed from the aspects of the chemical composition and traditional medicinal properties, traditional efficacy, new clinical uses, plasma composition, measurable components, effective components in different compatibility, and the effect of storage time and so on, which provides a scientific basis for the quality evaluation of *Radix et Rhizoma* and establishment of its quality control system.

Key words: *Rhei Radix et Rhizoma*; quality marker; anthraquinones; anthracene ketones; stilbenes; phenylbutanone; quality evaluation

收稿日期: 2019-07-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660577); 西北民族大学科研项目(3192016115); 甘肃省道地药材质量标准化技术与推广工程实验室开放基金项目(ddyc-2016-04); 甘肃省中医药管理局科研项目(G2K-2014-77)

作者简介: 王 玉(1990—), 男, 在读博士, 从事中药药效物质基础和质量标准研究。Tel: 18298355915 E-mail: 704338647@qq.com

*通信作者 赵 磊, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础和质量标准研究。Tel: (0931)8762539 E-mail: zzyhx@gszy.edu.cn

大黄是我国传统中药之一，为蓼科(Polygonaceae)大黄属 *Rheum* L. 多年生高大草本植物掌叶大黄 *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^[1]。大黄始载于《神农本草经》：“大黄，味苦寒，归胃肝大肠经，主下瘀血，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”^[2]。《中国药典》2015 年版记载大黄具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄等功效，常用于治疗胃肠积滞、湿热泻痢、血热出血、咽喉肿痛、痈肿疮、瘀血、湿热黄疸等症^[3]。检索《中国药典》2015 年版、南京中医药大学方剂文献数据库、药智网，统计得到以大黄入药的古方 7 226 首和现代中成药处方 736 条^[4]。

中药质量是其临床应用安全、有效的保障，中药有效成分及其含量又是鉴别中药材真伪、评价品质优劣、制定质量控制标准的重要依据。受产地、品种、采收时期、贮藏、炮制及其配伍等多种因素影响，大黄所含化学成分的种类和比例存在差异，因而进一步影响大黄的药效。《中国药典》2015 年版中规定的大黄测定指标较为单一，与其药理作用关联不强，因此亟待一种更加系统而全面的方法整体评价和控制大黄的质量。近年来，刘昌孝院士提出建立中药质量标志物(Q-marker)的新思路^[5]，其贯穿中药种植、生产、加工、制剂等全过程，与中药化学成分、安全性和有效性紧密相关，为中药整体质量标准建立提供参考^[6]。本文对大黄资源、化学成分及其药理作用进行综述，并以此为基础拟将 Q-marker 的概念用于大黄质量控制研究，从大黄成分特有性、有效性、传统功效、中药药性、可测性及配伍环境等不同方面探讨大黄 Q-marker，为大黄品质评价和质量把控提供科学依据。

1 资源分布

蓼科植物约 50 属 1 100 多种，主要分布于北温带，少数在热带，我国有 14 属 230 余种。大黄属植物全世界约有 60 种，主要分布于亚温带及亚热带的高寒山区^[7]，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^[8]。大黄已作为一种世界性药物载入 19 个国家的药典^[9]。大黄喜光照、耐寒，不宜在温度较高或潮湿的地方生长，野生资源非常有限，现多为栽培品^[10]。我国大黄大

多分布在西北及西南海拔 3 000 m 左右的高寒山地，主要分布于甘肃、四川、青海、西藏、贵州、云南、宁夏等高海拔地区，多为栽培，包括甘肃礼县、天祝、碌曲；四川甘孜、理县、阿坝；青海玉树、贵德等县及西藏昌都、那曲地区。通过对古代文献中大黄资源分布的解析也可判断筛选出道地产区，魏晋南北朝《吴普本草》中记载：“大黄，一名黄良，一名火参，一名肤如……获生蜀郡北部，或陇西”^[11]。隋唐时期《千金翼方》记载：“陇右道霍州、河西道凉州，剑南道茂州”^[12]。陇西地区为甘肃省境内及附近地区，具体指甘肃甘南、定西及宁夏地区等地。《本草经集注》中记载：“今采益州北部汶山及西山者，虽非河西、陇西，好者犹如紫地锦色，味甚苦涩，色至浓黑……”^[13]，其所述河西地区为甘肃省和青海省交接黄河以西的地区。此外，《图经本草》曰：“大黄，生河西山谷及陇西，今蜀川、河东、陕西州郡皆有之。以蜀川锦文者佳，其次秦陇来者，谓之吐蕃大黄”^[14]。以上古籍文献对大黄原植物均有记载，结合古代与现代相关研究提示中国甘肃、四川为大黄的道地产区。

2 化学成分

近年来，国内外对大黄的化学成分进行了大量研究，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、多糖类等成分，还有挥发油、甾醇类、有机酸类及微量元素等化合物。

2.1 蒽醌类

蒽醌是一种分子内含有醌式结构的多环化合物，天然蒽醌类化合物以 9,10-蒽醌最为常见，主要存在于蓼科、鼠李科、茜草科等高等植物中，同时少量分布于地衣、真菌和动物的代谢产物中^[15]。蒽醌类是大黄中含量最多的活性成分，总质量分数为 3%~5%，分为游离型与结合型 2 种形式^[16]。截至目前，已从大黄中分离鉴定出 34 种蒽醌类化合物，结构见图 1，化合物名称及取代基见表 1。

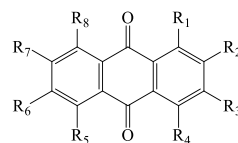


图 1 大黄中蒽醌类成分的结构骨架

Fig. 1 Structural skeletons of anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma*

表 1 大黄中蒽醌类成分

Table 1 Anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	取代基	文献
1	大黄酸	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = COOH, R_4 = R_5 = OH$	17
2	大黄素	$R_1 = R_3 = R_6 = R_8 = H, R_2 = R_4 = R_5 = OH, R_7 = CH_3$	17
3	大黄酚	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = CH_3, R_4 = R_5 = OH$	17
4	大黄素甲醚	$R_1 = R_3 = R_6 = R_8 = H, R_2 = CH_3, R_4 = R_5 = OH, R_7 = OCH_3$	17
5	芦荟大黄素	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = CH_2OH, R_4 = R_5 = OH$	17
6	土大黄素	$R_1 = R_2 = R_5 = R_8 = H, R_7 = CH_3, R_3 = R_4 = R_5 = OH$	17
7	异大黄素	$R_1 = R_4 = R_6 = R_7 = H, R_3 = CH_3, R_2 = R_5 = R_8 = OH$	17
8	虫漆酸 D	$R_4 = R_5 = R_7 = R_8 = H, R_1 = CH_3, R_2 = COOH, R_3 = R_6 = OH$	17
9	羟基大黄素	$R_1 = R_3 = R_6 = R_8 = H, R_2 = CH_2OH, R_4 = R_5 = R_7 = OH$	17
10	8-O-甲基大黄酚	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = CH_3, R_4 = OH, R_5 = OCH_3$	17
11	大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = R_6 = R_8 = H, R_2 = OGlc, R_4 = R_5 = OH, R_7 = CH_3$	17
12	大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OGlc, R_3 = CH_3, R_8 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
13	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = R_8 = OH, R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
14	大黄酚二葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = CH_3, R_4 = R_5 = OGlc$	17
15	大黄素-1-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OGlc, R_3 = R_8 = OH, R_6 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
16	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = OH, R_6 = CH_3, R_8 = OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
17	大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = R_6 = OH, R_3 = CH_3, R_8 = OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
18	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = COOH, R_8 = OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
19	大黄酸二葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = R_6 = R_7 = R_8 = H, R_2 = COOH, R_4 = R_5 = OGlc$	17
20	芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = CH_2OH, R_8 = OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
21	芦荟大黄素二葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = R_3 = R_6 = R_8 = H, R_7 = CH_2OH, R_4 = R_5 = OGlc$	17
22	大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = OCH_3, R_6 = CH_3, R_8 = OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
23	大黄素甲醚-8-O-β-D-龙胆二糖苷	$R_1 = OH, R_3 = OCH_3, R_6 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 1)-Glc$	17
24	大黄酚-8-O-β-D-(6'-O-没食子酰基)二葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	17
25	芦荟大黄素-1-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = OGlc, R_3 = CH_2OH, R_8 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
26	芦荟大黄素-ω-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = R_8 = OH, R_3 = CH_2OGlc, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$	17
27	6-甲基-大黄酸	$R_1 = R_8 = OH, R_3 = COOH, R_6 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
28	6-甲基-芦荟大黄素	$R_1 = R_8 = OH, R_3 = CH_2OH, R_6 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H$	17
29	大黄酚-8-O-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H, R_3 = CH_3, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	17
30	大黄素甲醚-8-O-β-D-(6'-乙酰基)-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = OCH_3, R_6 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow)-A$	18
31	芦荟大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = CH_2OH, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	18
32	大黄酚-1-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_6 = COOH, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	18
33	大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	$R_1 = R_6 = OH, R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	18
34	大黄酚-8-O-(6'-乙酰基)-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow)-A$	19
35	大黄酚-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷	$R_1 = OH, R_3 = CH_3, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow)-M$	19
36	大黄素-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷	$R_1 = R_6 = OH, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_7 = H, R_8 = OGlc-(6 \rightarrow 6)-Glc$	19

A-COCH₃ M-COCH₂COOH

2.2 蒽酮类

蒽酮类成分也是大黄的主要成分之一，天然产物主要来源于植物和微生物，其中微生物来源的蒽酮类化合物是目前研究活性天然产物的主要方向^[20]。已从大黄中发现 20 余种蒽酮类成分，其中主要包括大黄二蒽酮 A~C、掌叶二蒽酮 A~C 和番泻苷 A~F、大黄酸苷 A~D、番泻苷元 A~C 及大黄素二蒽酮等，结构骨架见图 2，化合物名称及取代基见表 2。

2.3 二苯乙烯类

大黄中含有多种二苯乙烯类化合物，即芪类化

合物，主要有丹叶大黄素、去氧丹叶大黄素、大黄苷、白皮杉醇及其衍生物，其名称及取代基见表 3，结构骨架见图 3。

2.4 苯丁酮类

目前，已从大黄中分离鉴定出 6 种苯丁酮类化合物，其结构骨架见图 4，化合物名称及取代基见表 4。

2.5 色原酮类

迄今已从大黄中分离得到 8 种色原酮类化合物，具体结构骨架见图 5，化合物名称及其取代基见表 5。

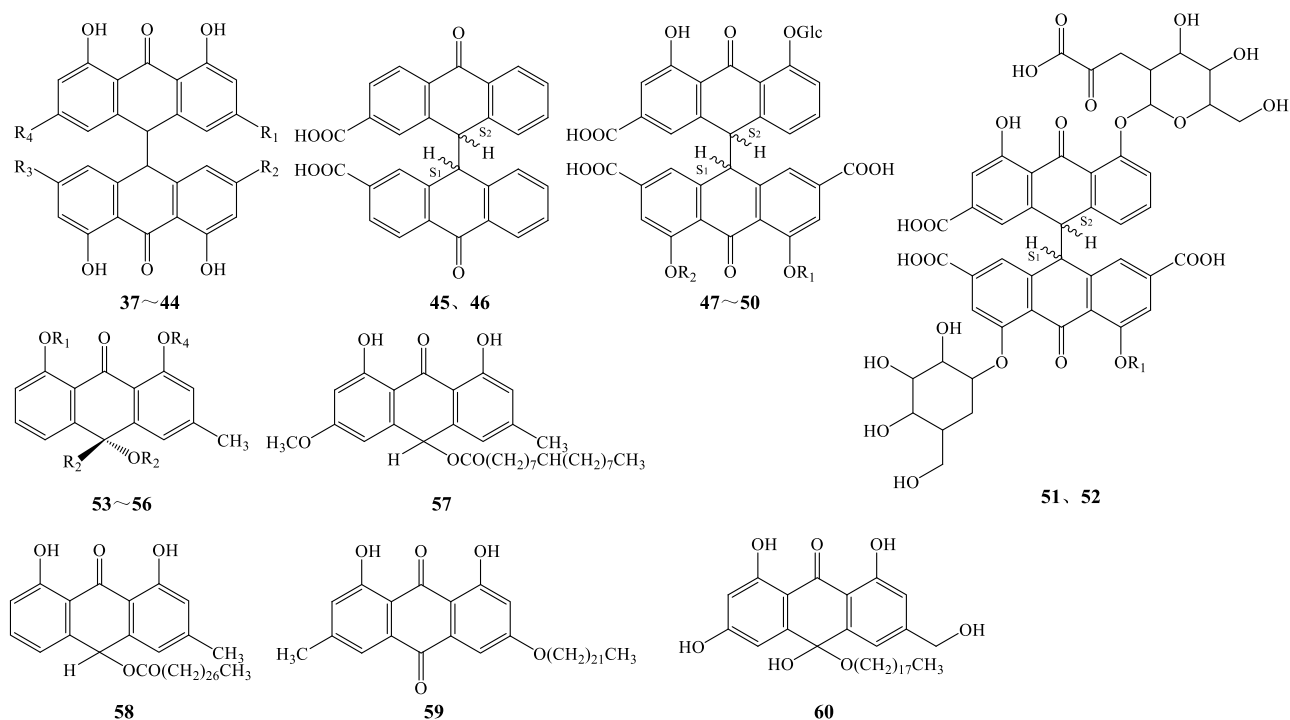


图 2 大黄中蒽酮类成分的结构骨架

Fig. 2 Structural skeletons of anthrones in *Rhei Radix et Rhizoma*

表 2 大黄中蒽酮类成分

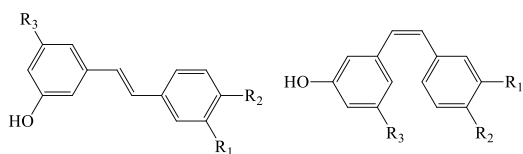
Table 2 Anthrones in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	取代基	文献
37	掌叶大黄二蒽酮 A	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}$	21
38	掌叶大黄二蒽酮 B	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{CH}_2\text{OH}, R_3 = R_4 = \text{H}$	21
39	掌叶大黄二蒽酮 C	$R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}$	21
40	大黄二蒽酮 A	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{COOH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OH}$	21
41	大黄二蒽酮 B	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{COOH}, R_3 = R_4 = \text{OH}$	21
42	大黄二蒽酮 C	$R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{COOH}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{OCH}_3$	21
43	大黄酒二蒽酮 B	$R_1 = R_2 = \text{OH}, R_3 = R_4 = \text{CH}_3$	21
44	番泻苷元 C	$R_1 = \text{CH}_2\text{OH}, R_2 = R_4 = \text{H}, R_3 = \text{COOH}$	21
45	番泻苷元 A	$S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
46	番泻苷元 B	$S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
47	番泻苷 A	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Glc}, S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
48	番泻苷 B	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Glc}, S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
49	番泻苷 C	$R_1 = \text{Glc}, R_2 = \text{H}, S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
50	番泻苷 D	$R_1 = \text{Glc}, R_2 = \text{H}, S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
51	番泻苷 E	$S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
52	番泻苷 F	$S_1 = \text{—}, S_2 = \text{—}$	21
53	大黄酸苷 A	$R_1 = R_2 = \text{Glc}, R_3 = \text{OH}, R_4 = \text{H}$	21-22
54	大黄酸苷 B	$R_1 = R_3 = \text{Glc}, R_2 = \text{OH}, R_4 = \text{H}$	21-22
55	大黄酸苷 C	$R_1 = R_2 = \text{Glc}, R_3 = R_4 = \text{H}$	21-22
56	大黄酸苷 D	$R_1 = R_3 = \text{Glc}, R_2 = R_4 = \text{H}$	21-22
57	revandchinone-1	—	23
58	revandchinone-2	—	23
59	revandchinone-3	—	23
60	revandchinone-4	—	23

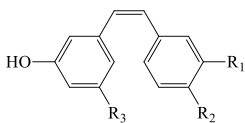
表 3 大黄中二苯乙烯类成分

Table 3 Stilbene in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	取代基	文献
61	丹叶大黄素	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3$	24
62	丹叶大黄素-3'-O-β-D-葡萄糖苷	$R_1 = \text{OGlc}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OH}$	24
63	异丹叶大黄素	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = R_3 = \text{OH}$	24
64	土大黄苷	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc}$	24
65	土大黄苷-2''-O-没食子酸酯	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc-(2} \rightarrow 2\text{)-Glc}$	24
66	土大黄苷-6''-O-没食子酸酯	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc-(6} \rightarrow 6\text{)-Glc}$	24
67	异土大黄苷	$R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OGlc}$	24
68	去氧丹叶大黄素	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OH}$	24
69	去氧土大黄苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc}$	24
70	去氧土大黄苷-6''-O-没食子酸酯	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc-(6} \rightarrow 6\text{)-Glc}$	24
71	白皮杉醇	$R_1 = R_3 = \text{OH}$	24
72	白皮杉醇-4'-O-β-D-(6''-O-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{OGlc-(6} \rightarrow 6\text{)-Glc}$	25
73	白藜芦醇	$R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{OH}$	25
74	白藜芦醇 3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{OGlc}$	25
75	白藜芦醇-4'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OGlc}, R_3 = \text{OH}$	25
76	白藜芦醇-4'-O-β-D-(6''-O-没食子酰)-葡萄糖苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OGlc-(6} \rightarrow 6\text{)-Glc}, R_3 = \text{OH}$	26-27
77	顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪	$R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3$	27
78	顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc}$	28
79	顺式-3,5-二羟基-4'-甲氧基芪-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc}$	29
80	顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3-O-β-D-(2''-O-没食子酰)吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc-(2} \rightarrow 2\text{)-Glc}$	30
81	顺式-3,5,3'-三羟基-4'-甲氧基芪-3-O-β-D-(6''-O-没食子酰)吡喃葡萄糖苷	$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{OCH}_3, R_3 = \text{OGlc-(6} \rightarrow 6\text{)-Glc}$	30



61~76



77~81

图 3 大黄中二苯乙烯类成分的结构骨架

Fig. 3 Structural skeletons of stilbenes in *Rhei Radix et Rhizoma*

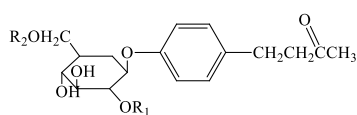


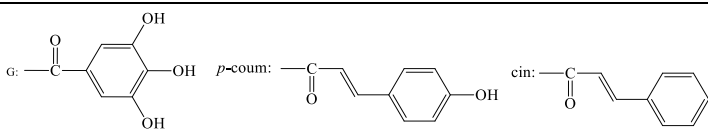
图 4 大黄中苯丁酮类成分的结构骨架

Fig. 4 Structural skeletons of butyrophenones in *Rhei Radix et Rhizoma*

表 4 大黄中苯丁酮类成分

Table 4 Butyrophenones in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	取代基	文献
82	莲花掌苷	$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{G}$	30
83	异莲花掌苷	$R_1 = \text{G}, R_2 = \text{H}$	30
84	4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = \text{H}$	30
85	4-(4'-羟基苯基)-2-丁酮-4'-O-β-D-(2'',6''-O-桂皮酰基)-吡喃葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = \text{G}$	31-32
86	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	$R_1 = \text{G}, R_2 = \text{cin}$	31-32
87	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	$R_1 = \text{G}, R_2 = \text{p-coum}$	31-32



2.6 鞣质类

大黄中的鞣质类成分主要分布在根及根茎部位，其分为可水解鞣质和缩合鞣质^[7]。迄今为止，

已从掌叶大黄和唐古拉大黄中分离得到鞣质类化合物 40 种，部分鞣质类结构骨架见图 6，化合物名称及取代基见表 6。

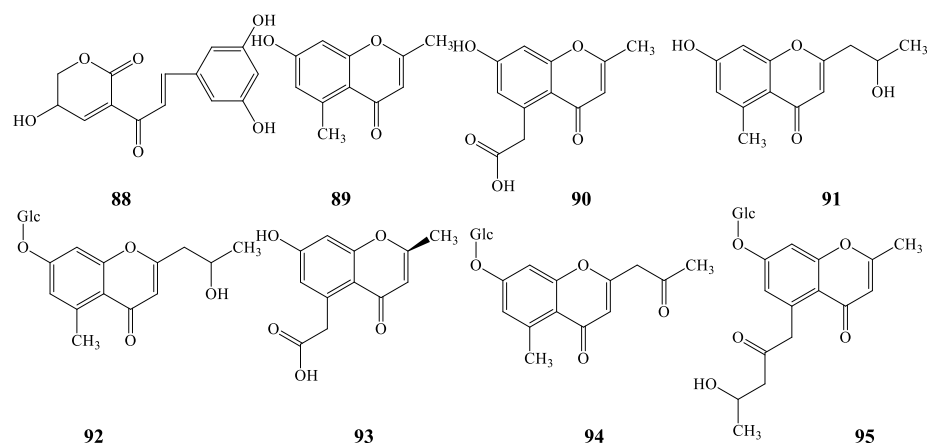


图 5 大黄中色原酮类成分的结构骨架

Fig. 5 Structural skeletons of chromones in *Rhei Radix et Rhizoma*

表 5 大黄中色原酮类成分

Table 5 Chromones in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	文献
88	2,5-二甲基-7-羟基色原酮	33-34
89	2-甲基-5-丙酮-7-羟基色原酮	33-34
90	2-甲基-5-羧甲基-7-羟基色原酮	33-34
91	2-(2'-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮	33-34
92	2-(2'-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮-7-O-β-D-葡萄糖苷	33-34
93	2,5-二甲基-7-甲氧基色原酮	33-34
94	aloesone-7-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	33-34
95	2-甲基-5-(2'-oxo-4'-羟丁基)-7-羟基色原酮-7-O-β-D-葡萄糖苷	33-34

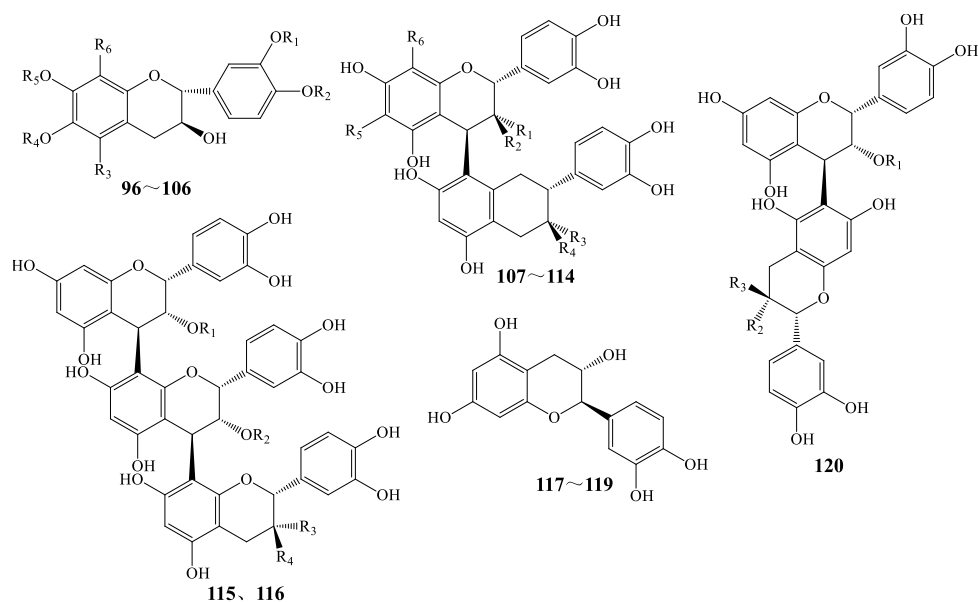


图 6 大黄中鞣质类成分的结构骨架

Fig. 6 Structural skeletons of tannin components in *Rhei Radix et Rhizoma*

2.7 黄酮类

大量研究从大黄根及根茎和地上部分分离得到黄酮类化合物主要包括儿茶素、(-)-表儿茶素、(+)-

儿茶素-5-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、(+)-儿茶素-3'-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、芹菜素 C-葡萄糖苷、山柰酚、山柰酚-3-O-鼠李糖苷、山柰酚-3-O-6"-O-(3-羟

表 6 大黄中鞣质类成分

Table 6 Tannin components in *Rhei Radix et Rhizoma*

编号	化合物	取代基	文献
96	(+)-表儿茶素	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$	13,15
97	(+)-表儿茶素 5- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H, R_3 = Glc$	13,15
98	(+)-表儿茶素 7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = H, R_5 = Glc$	35-36
99	(+)-表儿茶素 3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$	35-36
100	(+)-表儿茶素 4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H, R_2 = Glc$	35-36
101	(+)-表儿茶素 7,3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_5 = Glc, R_2 = R_3 = R_4 = R_6 = H$	35-36
102	(+)-表儿茶素 5,3'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = Glc, R_2 = R_5 = R_4 = R_6 = H$	35-36
103	(+)-表儿茶素 5,4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_4 = R_5 = R_6 = H, R_2 = R_3 = Glc$	35-36
104	(+)-表儿茶素 3',4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = Glc, R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$	35-36
105	(+)-表儿茶素 8- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_6 = Glc$	35-36
106	(+)-表儿茶素 6- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H, R_4 = Glc$	35-36
107	原花青素 B-1	$R_1 = R_4 = OH, R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H$	35-36
108	原花青素 B-1-3- <i>O</i> -没食子酸	$R_1 = OH, R_2 = R_3 = R_5 = R_6 = H, R_4 = OH$	35-36
109	原花青素 B-1-8- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_4 = OH, R_2 = R_3 = R_5 = H, R_6 = Glc$	35-36
110	原花青素 B-1-6- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_4 = OH, R_2 = R_3 = R_6 = H, R_5 = Glc$	35-36
111	原花青素 B-2	$R_1 = R_3 = R_4 = OH, R_2 = R_5 = R_6 = H$	35-36
112	原花青素 B-2-3'- <i>O</i> -没食子酸	$R_1 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = R_6 = H, R_3 = OG$	35-36
113	原花青素 B-2-8- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = OH, R_2 = R_4 = R_5 = H, R_6 = Glc$	35-36
114	原花青素 B-2-6- <i>C</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	$R_1 = R_3 = OH, R_2 = R_4 = R_6 = H, R_5 = Glc$	35-36
115	原花青素 C-1-3',3"- <i>di-O</i> -没食子酸	$R_1 = R_4 = H, R_2 = G, R_3 = OG$	35-36
116	原花青素 C-1-3,3',3"- <i>tri-O</i> -没食子酸	$R_1 = R_2 = G, R_3 = OG, R_4 = H$	35-36
117	原花青素 B-7	$R_1 = R_2 = H$	35-36
118	原花青素 B-7-3- <i>O</i> -没食子酸	$R_1 = G, R_2 = H$	35-36
119	<i>d</i> -儿茶素	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$	35-36
120	原花青素 B-3	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = H$	35-36

基-3-甲基戊二酰)-葡萄糖苷、槲皮素-3-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、杨梅素-3-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、槲皮素-3-*O*-刺槐双糖槲皮素吡喃葡萄糖苷等^[21,34,37]。

2.8 多糖类

赵海宁^[38]通过 DEAE-52 纤维素柱色谱、Sephacryl 5-200 凝胶柱色谱等方法对大黄粗多糖进行分离纯化,得到均一多糖 RP-1 及酸性杂多糖 RP-2 和 RP-3, 相对分子质量分别为 1.1×10^4 、 2.0×10^4 、 6.9×10^4 , 3 种多糖主要含有半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖。倪受东等^[39]采用水提醇沉法结合苯酚-硫酸比色法对掌叶大黄中多糖成分进行提取和含量检测,提纯的大黄多糖为浅棕色粉末,质量分数为 6.54%。张思巨等^[40]采用 Sephadex G-150 凝胶柱色谱结合硫酸-苯酚法分离纯化并测定掌叶大黄中多糖的含量,得到 2 种酸性杂多糖 DHP-1 和 DHP-2, 2 种多糖均含有半乳糖醛酸、葡萄糖醛酸、半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖、来苏糖、鼠李糖和木糖。

2.9 其他类化合物

大黄中还发现其他化学成分,如萘苷类成分决

明酮-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、决明酮-8-*O*- β -*D*-(6-*O*-草酰基)-葡萄糖苷、6-羟基酸模素-8-*O*-葡萄糖苷等^[41];挥发性成分如棕榈酸、亚油酸及十二酸等;有机酸类如柠檬酸、桂皮酸、琥珀酸、没食子酸、羟基桂皮酸及对羟基苯甲酸等^[35,42];酰基糖苷类如 6'-*O*-galloylsucrose、4'-*O*-galloylsucrose、1-*O*-galloyl-6-*O*-cinnamoyl- β -*D*-glucose 等^[43];酯类成分如邻苯二甲酸二丁酯、对羟基苯乙酸甲酯及咖啡酸甲酯^[42]。此外,大黄中还含有不同的微量元素,如钾、钙、锌、镍、镁、铁、锰、钴、铜等。

3 药理作用

3.1 基于传统功效的药理活性

3.1.1 泻下攻积 大黄作为泻下药的代表,临床用法以“下”为主,常用于一切阳邪积滞如气积、虫积、食积、伤寒或中暑实热导致的胃火炽盛、肠道积滞、大便秘结等症。武新安^[44]及 Zheng 等^[45]研究表明大部分未被小肠吸收而进入大肠的结合型蒽醌苷,在大肠中被细菌酶水解为游离型大黄酸蒽醌和大黄酸,刺激肠黏膜和肠壁肌层内神经丛,促进结肠蠕动而产生泻下效应,同时抑制肠平滑肌细胞膜

上 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶的作用进而减少水的吸收, 导致肠腔容积性致泻。唐大轩等^[46]研究得出游离型蒽醌是大黄导泻作用的最终物质, 其刺激胃肠道分泌, 升高胃肠道内蛋白质浓度, 进而发生容积性导泻。研究发现大黄所含的主要成分大黄素刺激肠壁组织中的 5-羟色胺 (5-HT) 分泌细胞, 使其分泌 5-HT 的活动增强, 并通过 5-羟色胺受体 (5-HTR) 的介导促进肠道收缩和肠液分泌^[47]。据报道大黄酸蒽醌具有胆碱样作用, 能兴奋平滑肌细胞 M 胆碱受体, 促进结肠蠕动^[48]。

3.1.2 清热泻火、解毒 大黄具有多成分、多靶点、多途径等药效特点, 清热、泻火、解毒等功效体现于解热、抗病原微生物、抗炎、抗毒素等药理作用, 与解热镇痛类化学药或抗生素相比耐药性低、不良反应少, 用于治疗急性感染等发热性疾病^[49]。研究发现生大黄、酒大黄的解热作用强于熟大黄和大黄炭, 其通过抑制脑内中枢发热介质前列腺素 E_2 (PGE_2) 和环磷酸腺苷 (cAMP) 的合成, 扩张周围血管, 增加热量散失而实现解热作用^[50]。李红等^[51]发现大黄能抑制脂多糖 (LPS) 所致大鼠体温及血浆一氧化氮 (NO) 浓度的升高, 但大黄酸血药浓度与调节体温和 NO 浓度的量效关系较为复杂。

大黄的广谱抗病原微生物作用对改善机体发热、疼痛、肿胀等症有一定的影响。研究表明大黄蒽醌类成分对大黄的广谱抗病原微生物作用对改善机体发热、疼痛、肿胀等症有一定的影响。研究表明大黄蒽醌类成分对葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、溶血性链球菌 *Streptococcus*、白喉杆菌 *Corynebacterium diphtheriae*、枯草杆菌 *Bacillus subtilis*、草分枝杆菌 *Mycobacterium phlei*、布鲁杆菌 *Brucella*、鼠疫杆菌 *Yersinia pestis*、伤寒 *Salmonella typhi* 及副伤寒杆菌 *Salmonella paratyphi*、痢疾杆菌 *Shigella flexneri*、包皮垢杆菌 *Mycobacterium smegmatis*、淋病双球菌 *Neisseria gonorrhea* 等均有不同程度的抑制作用, 尤以葡萄球菌和淋病双球菌最敏感^[52]。大黄抗菌的作用机制主要是抑制细菌核酸、蛋白质合成及糖代谢过程^[53]。Wang 等^[54]研究了大黄 5 种羟基蒽醌 (HAQs) 成分对青枯病菌的抑制作用, 结果表明其抗菌活性大小为大黄酸 > 大黄素 > 芦荟大黄素 > 大黄酚 > 大黄素甲醚, HAQs 结构中苯环上的取代基对抑菌能力的影响可能为羧基 > 羟基 > 羟甲基 > 甲基和甲氧基。另有研究发现大黄素、大黄酸等水溶性成分

耐热性较好, 加热 0.5~6 h 抑菌活性未发生变化^[55]。相关研究表明大黄素可抑制 Toll 样受体 2 (TLR-2) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 介导的核转录因子- κB (NF- κB) 途径下游炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、IL-6、细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和间质胶原酶 (MMP-1) 等的合成, 并经由 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 MAPK) 途径抑制 TNF- α 、IL-6、IL- 1β 及基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) 的表达, 减少炎症细胞的浸润, 从而减轻炎症反应^[56-58]。大黄素还可抑制 NF- κB 、核因子 κB 抑制蛋白 α (I $\kappa\text{B}\alpha$)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、JNK 及 p38 的磷酸化而激活 PPAR- γ , 从而减弱 LPS 诱导的炎症反应^[59-60]。此外, 大黄治疗类风湿性关节炎可能与大黄素抑制成纤维样滑膜细胞 ERK1/2 和 p38 MAPK 的表达有关^[61], 还能通过抑制 LPS 诱导的巨噬细胞 RAW 264.7 分泌促炎细胞因子, 而产生抗炎作用^[62]。

脓毒症是由细菌感染引发的全身性炎症反应, 其本质是机体炎症反应的不断加剧, 最易感染肺脏。苏华^[63]研究发现大黄素能增强脓毒症和急性肺损伤 (ALI) 大鼠的抗氧化能力, 减轻炎症反应对 ALI 大鼠的影响。

3.1.3 凉血止血、逐瘀通经 《本草纲目》谓: “大黄乃足太阴, 手足阳明, 手足厥阴五经血分之药, 凡病在五经血分者, 宜用之”^[64]。大黄能泻火凉血、引血下行, 兼能迅速止血, 有“止血而不留瘀”的特点, 且不受实证或虚证的影响^[65]。在中医治疗火热亢盛、迫血妄行所致的吐血、衄血等方面有良好的疗效。据报道大黄全成分、有效部位及单体的止血机制不同, 全成分活血止血, 有效部位促使局部血管收缩及缩短出血时间, 单体促进血小板的黏附和聚集^[66-67]。进一步研究表明大黄中的没食子酸和 *d*-儿茶素能促进血小板在受伤局部的黏附和聚集, 加快血栓形成, 并使血小板数及纤维蛋白原含量增加、抗凝血酶 III 的活性降低, 缩短凝血时间, 促进凝血, 治疗上消化道出血疗效确切^[68]。还有研究提出大黄炒炭后蒽醌类成分的含量有所下降, 而止血作用增强, 提示大黄止血作用的物质基础为大黄蒽醌类成分^[69]。

《神农本草经》记载大黄“下瘀血, 血闭, 破瘕瘕积聚”, 现代研究表明大黄活血祛瘀功效的药理作用基础是改善微循环、改善血液流变性、抗血栓等。Seo 等^[70]研究表明大黄蒽醌衍生物大黄酚-8-葡萄糖苷可以抑制胶原和凝血酶诱导的血小板聚集, 对体

外大鼠血小板聚集和血栓素 α_2 的形成有明显的抑制作用。此外, 大黄黄酮类成分升高血浆渗透压, 促使组织间液向血管内转移, 导致血容量增加、血液黏滞度降低, 从而改善微循环^[71-72]。

3.1.4 利湿退黄 大黄利湿退黄的功效多与利尿、保肝利胆、抗胃溃疡、抗急性胰腺炎等药理作用有关。研究发现大黄能疏通肝内毛细胆管, 并能通过增加胆囊收缩、松弛胆囊奥狄氏括约肌增加胆汁分泌^[53]。大黄总蒽醌通过增强基质金属蛋白酶-13 (MMP-13) 的表达, 抑制基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 的表达, 降低免疫性肝纤维化大鼠血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和层粘连蛋白 (LN)、透明质酸 (HA) 及 IV 型胶原 (IV-C) 的水平, 从而改善肝组织病理形态, 减少肝纤维化发生^[73]。蒽醌类物质通过降低肝细胞的凋亡, 抑制脂质过氧化和炎症反应而对 CCl₄、过度饮酒导致的急性肝损伤具有保护作用^[74]。Xue 等^[75]研究表明大黄素能通过抑制 CD4⁺ 和 F4/80⁺ 细胞的浸润以及 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞中 p38 MAPK-NF- κ B 途径的激活而预防伴刀豆球蛋白 A (Con A) 诱导的小鼠肝损伤。研究还发现大黄素能改善 DL-乙硫氨酸和四环素引起的肝细胞肿大及小泡型肝脂肪变性, 显著降低血清三酰甘油 (TG)、AST、ALT 和肝脏 TG、总胆固醇 (TC) 的水平^[76]。此外, 大黄素可能通过纠正 Treg/Th 失衡, 抑制炎症反应进而减轻胰腺损伤, 抗重症急性胰腺炎^[77]。

大黄对改善肾功能具有相应的调节作用, 如大黄酸和大黄素能通过抑制肾髓质 Na⁺, K⁺-ATP 酶使尿中 Na⁺、K⁺ 升高并携带水分排出而利尿^[78]。大黄素还能降低腺嘌呤和乙胺丁醇诱导的尿酸盐肾病大鼠的血清尿酸 (SUR)、肌酐 (SCR) 及尿素氮 (BUN) 水平, 并且逆转有机离子转运蛋白的表达, 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NLRP3) 炎性体的活化, 阻碍 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路以改善尿酸盐肾病^[79]。还有研究发现大黄素可抑制细胞与体液免疫, 阻遏体外培养的肾小管上皮细胞、肾小球系膜细胞增殖^[80]。李春雨等^[81]研究得出大黄对慢性肾功能衰竭 (CRF) 大鼠血液中儿茶酚胺类物质生成、磷酸酯类物质分解及炎症介质产生具有抑制作用, 能促使体内 D-谷氨酰胺、D-谷氨酸代谢和蛋氨酸循环恢复正常而治疗肾小球肾炎和慢性肾功能衰竭。相关研究还表明大黄总游离蒽醌能降低 CRF 大鼠血清 BUN 和血清肌酐 (CR) 的水平, 从而抑

制肾组织的纤维化和代偿性增生和肥大, 改善肾小管硬化程度, 保护肾小管损伤, 延缓肾衰竭过程^[82]。

3.2 基于拓展功效的药理活性

3.2.1 对心血管系统的影响 大黄抗动脉粥样硬化的作用与调血脂、清除自由基及抑制血管生成等有关。现代医学研究表明大黄对动脉粥样硬化、颈动脉狭窄引起的心血管疾病具有较好的预防和治疗作用。张耀雷等^[83]发现大黄素通过下调活性氧 (ROS) 表达, 进而阻碍 MAPK-ERK 通路的活化, 降低核内转录因子 c-myc、增殖蛋白 Ki67 的表达, 从而抑制新生内膜中血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的过度增殖, 减少大鼠颈动脉损伤后新生内膜的形成, 最终改善颈动脉狭窄。Nemmar 等^[84]研究认为大黄素可抑制柴油机排气微粒 (DEP) 诱导的心脏组织 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌, 并显著降低超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽还原酶 (GR) 的活性; 并且大黄素能使凝血酶失活, 从而抑制凝血过程及血小板聚集, 减慢小动脉和小静脉中血栓的形成。Wu 等^[85]发现芦荟大黄素能抑制缺氧条件下人视网膜上皮细胞 ARPE-19 血管内皮生长因子 (VEGFA) 和脯氨酸羟化酶-2 (PHD-2) 的 mRNA 转录, 降低 VEGFA、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 及 PHD-2 的表达水平, 进而阻止缺氧诱导的视网膜新生血管形成, 预防和治疗糖尿病性视网膜病变。

3.2.2 对免疫系统的影响 大黄挥发油能促进绵羊红细胞 (SRBC) 致敏小鼠溶血素的生成, 表明大黄挥发油对机体特异性和非特异性免疫功能均有增强作用, 并且在特异性免疫方面, ig 给药主要是改善细胞免疫功能, 鼻嗅给药则是对细胞免疫及体液免疫均有增强作用^[86]。Xiong 等^[87]研究表明大黄蒽醌通过抑制内毒素、TNF- α 、IL-1 β 及 NO 的释放, 降低肠通透性, 下调 NLRP3 炎症因子表达, 调节肠道非特异性免疫; 还能增加分泌型 IgA (SIgA) 的表达, 减少 T 细胞的数量, 恢复 Th1/Th2 平衡, 从而启动重症急性胰腺炎 (SAP) 大鼠的肠道特异性免疫应答。Zhang 等^[88]研究发现大黄素可通过降低人白细胞抗原 (HLA-DR)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体 (GITR) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 (CTLA-4) 的表达水平, 从而促进 T 细胞 (Tregs) 的表达, 表明大黄素能抑制树突状细胞 (DC) 的分化和成熟, 诱导 T 细胞增强器官移植免疫耐受, 减弱免疫排斥反应。

3.2.3 抗肿瘤作用 大黄抑制肿瘤的主要成分为大

黄葱醌衍生物、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄多糖等,其中大黄素可抑制肺癌、肝癌、胰腺癌、宫颈癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞生长,并呈浓度依赖性抑制结肠癌细胞的异常增殖^[88-91]。赵欣等^[92]通过体内、外实验证明大黄素通过下调肺癌小鼠肿瘤组织中增殖细胞核抗原(PCNA)蛋白的表达量,上调 Caspase-3 蛋白的表达量,抑制 A549 细胞的生长,诱导肿瘤细胞凋亡。Su 等^[93]发现大黄素可降低肺癌 A549 细胞的存活率,并以浓度依赖的方式诱导细胞凋亡,其作用机制可能与 TRIB3/NF- κ B 信号通路的激活和内质网(ER)应激反应有关。兰景彬等^[94]研究发现大黄素能有效抑制 LPS 诱发的 TLR4-NF- κ B 信号通路激活及阻遏炎症介质的释放,从而抑制结肠癌的发生和发展。此外,大黄素能显著抑制 α 平滑肌肌动蛋白、I 型胶原、纤维连接蛋白、钙黏蛋白和基质金属蛋白酶等各种纤维化和致瘤介质的 mRNA 转录和蛋白表达,其抑制作用可能与丝氨酸苏氨酸激酶信号通路的调控有关^[95]。大黄酸通过诱导 β -连环蛋白降解,抑制肝癌细胞 HepG2 和宫颈癌细胞 HeLa 的生长^[96]。芦荟大黄素、大黄素能诱导多种肿瘤细胞周期停滞和促进凋亡,激活 ROS 的生成,其可能与 MAPK 的活化和 PI3K/Akt 的失活有关^[97-98]。

3.2.4 抗氧化、改善记忆作用 研究发现大黄酚能通过抗脂质过氧化,提高抗氧化酶的活性,抑制乙酰胆碱酯酶活性进而提高脑血氧水平,改善记忆功能^[99]。陈万生等^[100]研究发现大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(PMEG)能提高正常小鼠学习记忆功能,对东莨菪碱所致学习记忆障碍具有防护作用,延缓衰老,其作用机制可能与其抑制乙酰胆碱酯酶有较强的活性有关。沈丽霞等^[101]认为大黄酚能通过增强抗氧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和 SOD 活性,清除氧自由基对神经细胞的损伤,从而改善 AlCl₃ 致急性衰老模型小鼠记忆障碍。Yen 等^[102]研究表明大黄素、大黄酚、芦荟大黄素及葱酮的抗氧化作用可能与清除羟自由基有关,并且葱酮还具有较强的还原能力。

3.2.5 抗糖尿病作用 大黄在预防和治疗糖尿病方面也有大量的研究及应用,研究发现大黄酸具有与苯那普利相似的糖尿病肾病保护作用,二者联用具有改善肾损伤的作用^[103]。Zheng 等^[104]研究证实大黄酸通过遏制氨基己糖途径进而抑制肾小球系膜细胞表型糖尿病葡萄糖运载体(GLUT1)的过度表达,

进而对糖尿病肾病产生治疗作用。此外,大黄素可能通过负调控糖尿病大鼠肾脏结缔组织生长因子(CTGF)的表达而发挥肾脏保护作用^[105]。大黄素还能延缓胰岛素的分泌进而保护 β 细胞免受糖尿病损伤,其作用机制与大黄素抑制 I κ B 激酶活性而阻遏 NF- κ B 信号通路,进而降低诱导型一氧化氮合酶和 NO 的生成有关^[106]。

3.2.6 对雌激素水平的影响 Usui 等^[107]研究发现大黄提取物中的莲花掌苷能使雄性大鼠血清卵黄生成素水平明显升高,提示莲花掌苷是一种新型的植物雌激素。Wober 等^[108]进一步证实大黄根部提取物中分离出植物雌激素 N 的主要成分 ERr 731,研究证实 ERr 731 及其苷元反式土大黄苷和去甲氧基土大黄苷对雌激素受体 α 或雌激素受体 β 具有激活作用,提示 ERr 731 能用于改善妇女更年期症状。

3.2.7 其他药理活性 软骨发生是组织构型骨发育和软骨内骨化的重要生物过程。Yang 等^[109]研究发现芦荟大黄素以剂量依赖性方式促进软骨结节的积聚,并以时间依赖性提高胶原蛋白 II、胶原蛋白 X、骨涎蛋白(BSP)及 Runt 相关的转录因子 2(RunX2)的表达水平,并经由 ERK、碱性磷酸酶(ALP)信号转导通路和骨形态发生蛋白 2(BMP-2)信号途径激活软骨发生。陈小静等^[110]研究证实大黄素可通过激活 BMP-9 信号通路,促进前成骨细胞的分化。此外,Subash 等^[111]研究发现芦荟大黄素可显著降低甘油磷酸脱氢酶和甘油三酯的水平,增加乳酸脱氢酶的活性进而减少脂质的积累,还能通过下调 PPAR γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α)的表达,抑制人骨髓间充质干细胞(hMSCs)向脂肪细胞的分化,从而减少脂肪生成。

4 大黄 Q-marker 的预测分析

中药 Q-marker 是指存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有的或加工制备过程中形成的,与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质。以下将结合中药 Q-marker 的概念,从化学成分的有效性、特有性、专属性、吸收与分布及大黄功效、药性理论、贮藏、配伍和新药理作用等方面对大黄 Q-marker 进行预测。

4.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的大黄 Q-marker 预测分析

近年来,国内外学者对大黄属植物的化学成分进行了深入的研究,目前已从大黄属植物中分离出

200 多种化学成分, 其中蒽醌类化合物 56 种, 单蒽核类型蒽醌类化合物 34 种, 双蒽核类型蒽醌类化合物 20 种、二苯乙烯类化合物 21 种、苯丁酮类化合物 8 种、鞣质类化合物 40 种。蒽醌类成分是大黄属植物的主要次生代谢产物, 也被认为是大黄主要活性物质^[112], 是大黄属植物中重要的化学标志物。

蒽醌类成分包括蒽醌及其衍生物、还原产物, 其中蒽醌又可分为大黄素型和茜草型。大黄素型蒽醌包括大黄素、大黄酚、大黄素甲醚等, 其分子中羟基分布在蒽醌中苯环两侧^[113]。蒽醌类化学成分的主要生物合成模式是聚酮模式: 以乙酰辅酶 A 为起始物质, 经过查耳酮合成酶家族的作用, 连续与 8 个丙二酸单酰辅酶 A 发生缩合, 缩合形成聚八酮化

合物, 然后聚八酮化合物经过还原、脱羧及氧化等步骤形成大黄酚、芦荟大黄素与大黄酸等蒽醌类化合物, 同时, 聚八酮化合物经过水解、脱羧、脱水与甲基化等步骤, 形成大黄素与大黄素甲醚等蒽醌类化合物^[114], 见图 7。也有研究发现蒽醌的合成主要通过莽草酸途径, 经由莽草酸、异分支酸和 α -酮戊二酸, 再经一系列代谢分别形成蒽醌的 A 环与 B 环, C 环来源于异戊烯二磷酸, 一般认为异戊烯二磷酸的形成是通过甲羟戊酸 (MVA) 途径或甲基赤藓糖醇磷酸 (MEP) 途径, 其而合成过程是首先丙酮酸与三磷酸甘油醛在质体中通过 MEP 途径形成异戊烯二磷酸, 随后在 ER 和胞浆中, 异戊烯二磷酸与莽草酸途径形成的 A、B 环进一步缩合形成蒽醌^[115]。

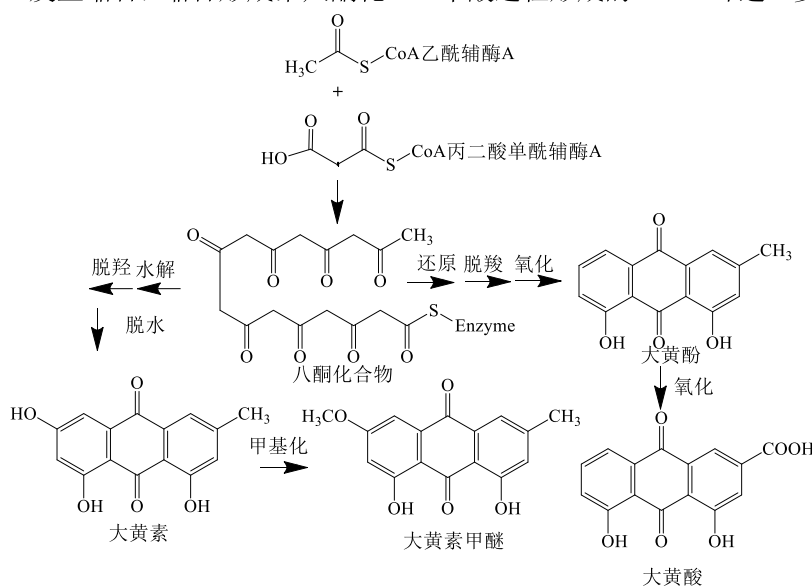


图 7 大黄中特征性蒽醌类成分可能的生物合成途径

Fig. 7 Possible biosynthesis pathways of characteristic anthraquinones in *Rhei Radix et Rhizoma*

从中药生产源头来看, 药用植物生理代谢与环境条件的互作导致植物体内次生代谢物积累差异, 这是道地药材质量形成的核心问题^[1]。陈艳琰等^[7]对 24 个产地的 8 个道地品种大黄中 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, 不同道地产区、品种、采收时期、不同部位之间大黄中各成分含量差异较大。商彤等^[16]也认为遗传和环境对 6 个大黄种源药材质量的影响同时存在, 其中多种环境因素是影响功效组分含量的主要原因, 而遗传因素即药用植物的品种特性是其固有属性。因此, 从蒽醌类不同结构类型的化合物在各种群中的分布情况也可以体现出这些种群之间的亲缘关系及进化情况。通过对大黄属植物化学成分分布差异性和特有性分析, 蒽醌类成分可作为

大黄属药用植物 Q-marker 筛选的重要参考依据。

4.2 基于传统功效的大黄 Q-marker 预测分析

大黄最早记载于《神农本草经》, 具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄等功效。现代药理学研究表明, 大黄的传统功效“泻下通便”主要体现在大黄所含的蒽醌类及其衍生物成分对消化道系统、胃及十二指肠的影响, 如兴奋结肠, 增强肠收缩活动, 减轻胃溃疡出血等作用; 传统功效“清热泻火”则主要体现在解热降温、抗炎、抗菌、抗病毒等药理作用; 传统功效“凉血止血, 逐瘀通经”在现代药理学方面主要体现在缩短凝血时间、降低毛细血管通透性、增强血管平滑肌及影响微循环, 促进局部止血等止血功效; 还体现在降低全血黏度和血细胞比容、降低血小板聚集及提高血浆

渗透压等活血功效；传统功效“利湿退黄”主要体现在可调整肝脏的疏泄功能、降低肝脏负担及加速黄疸的消退等作用。此外，大黄酚和大黄素-8-*O*-*D*-吡喃葡萄糖糖苷都具有很好的抗氧化、抗衰老的作用^[117]；大黄酸具有抗炎、抗肿瘤、抗糖尿病肾病、抗病毒、抑菌等作用^[118]；大黄素具有抗炎、抗肿瘤、保肝、护肾、利胰腺、免疫抑制等作用^[119]；芦荟大黄素具有的心血管保护、保肝、抗炎及免疫调节等作用；大黄素甲醚在脑缺血再灌注损伤和阿茨海默病造成的神经损伤等方面具有很好的神经保护作用^[117]。以上所述成分与大黄的传统功效相对应，是大黄传统功效的主要物质基础，可作为 Q-marker 筛选的重要依据。

4.3 基于传统药性的大黄 Q-marker 预测分析

性味归经是中药的基本属性，也是临证治法、遣药组方的重要依据，也应作为 Q-marker 筛选的依据之一。苦能泄，《素问》记载：“酸苦涌泄为阴”，《汤液本草》记载：“大黄，阴中之阴药，泄满，推陈致新…”，此处主要指泻下作用^[120]。大黄味苦，性寒；归脾、胃、大肠、肝、心包经。根据中医药性理论，苦味的物质基础应具有苦味的味觉特征和功能属性。吴安芝等^[121]论述苦味药的药性特征发现苦味药化学成分主要包括生物碱、挥发油、苷类、蒽醌类、黄酮类等，而生物碱和苷类成分居多，其次是蒽醌类和黄酮类成分。根据以上相关研究与分析可知大黄中的蒽醌类及其衍生物和黄酮类成分应为苦味药泻下的主要物质基础，可将其作为大黄 Q-marker 筛选的重要参考依据。

4.4 基于调血脂新药效用途的大黄 Q-marker 预测分析

在现代临床应用中，大黄中的蒽醌类成分能够调节脂质代谢，具有调血脂的作用。研究发现大黄提取物增加肥胖大鼠骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 表达、降低血脂水平而促进机体减肥^[122]。并且大黄中的蒽醌类成分大黄酸、芦荟大黄素及大黄素等的调脂作用均已被相关研究证实，如大黄酸能够通过下调脂肪分化相关基因 PPAR γ 、C/EBP α 、FAS mRNA 的表达而抑制脂肪细胞 3T3-L1 的诱导分化，降低细胞内 TG 含量，进而达到调脂的作用^[123]。大黄素能抑制人肝癌 Huh7 细胞中甾醇调节元件结合蛋白 (SREBPs) 的活性而阻断体质量增加，降低血脂、肝胆固醇和 TG 含量，改善胰岛素敏感性，减少白色和棕色脂肪细胞的大

小^[124]。芦荟大黄素通过参与 TCA 循环、氨基酸代谢、牛磺酸代谢、B 族维生素代谢、嘌呤代谢和嘧啶代谢等发挥调脂的药理作用^[125]。分析可知，大黄中的蒽醌类化合物是大黄抗高血脂的主要物质基础，应将蒽醌类成分作为大黄 Q-marker 筛选的对象。

4.5 基于化学成分可测性的大黄 Q-marker 预测分析

化学成分的可测性也是中药 Q-marker 筛选的主要原则之一。因此，大黄的 Q-marker 可利用色谱法进行定性鉴别和定量测定。除《中国药典》2015 年版规定了大黄总蒽醌和游离蒽醌的测定方法和限度要求以外，蒽醌类成分含量测定的研究较多，如刘月红等^[126]采用 HPLC 法同时测定大黄中大黄素、大黄酚、大黄酸、芦荟大黄素、大黄素甲醚、番泻苷 A、番泻苷 B、没食子酸、儿茶素、(-)-表儿茶素-3-没食子酸酯、异莲花掌苷、4,4'-羟基苯基-2-丁酮、莲花掌苷、4'-羟基苯基-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(2''-*O*-桂皮酰基-6''-*O*-没食子酰基)-葡萄糖苷 14 个成分含量。李丽等^[127]通过 HPLC 法对大黄药材中反-3,5,4'-三羟基苯乙烯基-4'-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、4'-羟基苯基-2-丁酮、4'-羟基苯基-2-丁酮-4'-*O*- β -*D*-(6''-没食子酰基)-葡萄糖苷等 3 种苯丁酮及二苯乙烯类成分进行含量测定，其结果表明 3 种成分均可作为大黄药材的质量评价指标。赵倩等^[128]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS^E) 技术建立了掌叶大黄药材多成分含量测定和指纹图谱、定性分析相结合的质量评价方法，指纹图谱结合定性分析初步鉴定了掌叶大黄中 71 个化学成分，结构类型分别为蒽醌类 22 个、蒽酮类 13 个、二苯乙烯类 3 个、鞣质类 28 个、苯丁酮类 3 个和色原酮类 2 个，含量测定方法包含 3 个蒽醌和 2 个鞣质类成分，10 批次样品中儿茶素、1-*O*-没食子酰基-2-*O*-肉桂酰基- β -*D*-葡萄糖苷、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的含量。此外，王伽伯等^[129]通过对比分光光度法与吸附质量法测定大黄鞣质没食子酸、儿茶素、鞣酸的含量，测定结果与经典的皮粉吸附质量法较为接近，同时缩短了检测时间。目前，对于不同基原大黄中所含的多糖类成分缺少特异性和专属性的含量测定方法，只能通过比色法对其进行测定，不适合将其选作 Q-marker。由以上分析可知，大黄蒽醌类成分既有专属性又有药理活性，并且易通过色谱法进行测定，可将其作为大黄 Q-marker。

4.6 基于可入血化学成分的大黄 Q-marker 预测分析

中药的入血成分及其代谢产物的体内过程和动

力学规律是中药发挥药效的基础。然而中药化学成分复杂并且具有不同的结构类型,因此表现出多种功效和药理活性。中药化学成分必须吸收入血并在体内达到一定血药浓度才可以直接或间接发挥药理作用,通过分析给药后原型成分及其代谢产物,基于化合物-靶点-通路对其显效方式进行分析,以及入血成分的组织分布与疾病的病理部位和药物干预方式相结合,筛选出大黄的药效成分,并将其作为大黄质量控制的指标。

研究发现大黄提取物中的大黄酸、大黄素-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素-*O*-葡萄糖苷等 14 种蒽醌类化合物及其苷元经肠道菌群代谢后,许多原型成分含量迅速下降,用 LC-MS/MS 识别出 12 种代谢物,通过代谢物结构分析发现蒽醌苷经水解后,在醌式结构上发生氢化或进一步乙酰化^[130]。大黄酸及其他蒽醌类化合物在体内的代谢过程主要发生与葡萄糖醛酸及硫酸的结合反应,已得到证实的代谢产物包括大黄酸葡萄糖醛酸苷、磺基大黄酸、大黄酸酰基葡萄糖醛酸苷、芦荟大黄素葡萄糖醛酸苷等^[131-133]。邓翀等^[134]通过对大黄药材与游离型、结合型蒽醌提取物体内外化学成分进行比较分析,大黄药材共有 22 个成分入血,其中大黄酸含量最高,其他蒽醌类成分含量较低,大黄入血后约有 5 个代谢成分,并且大黄游离蒽醌和结合蒽醌存在于血清中的化学成分均以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚为主。由以上分析可知,可将上述成分作为筛选大黄 Q-marker 的重要物质。

4.7 基于不同贮藏时间化学成分含量变化的大黄 Q-marker 预测分析

中药临床疗效与其质量有密切关系,中药从采收、加工到实际临床应用中,需要经过一定的贮藏时间,在此过程温度,湿度,光照等因素均会直接影响其内部有效成分的含量,因此,对中药在贮藏过程中的动态变化进行实时检测对于评价其质量具有极其重要的意义。颜迁州^[135]研究发现不同储存时期的大黄在有效成分含量上有一定差异,1~2 年为最佳储存时间,其蒽醌类成分含量较高,在临床应用中疗效显著。因此贮存时间会对大黄的质量产生一定影响,为更加合理地评价和控制大黄质量,可将蒽醌类成分作为筛选大黄 Q-marker 的重要参考依据。

5 结语

大黄药用历史悠久,功效独特,资源丰富,药理学活性广泛,是临床常用中药,也是我国重要的

大宗中药材之一,拥有广阔的开发利用前景。大黄中的成分体系复杂,其品质与种质、产地、采收、加工、炮制及贮藏等多重因素相关,传统的以单一指标成分、单个标准监控大黄质量的评价方法已无法适应整个产业链的需求。因此,建立科学、合理、实用的质量评价体系,对指导大黄资源的合理利用以及大黄产业的健康发展具有深远的现实意义。

本文在对大黄化学成分与药理学作用研究状况综述的基础上,以刘昌孝院士提出的 Q-marker 理论为指导,并结合大黄属植物蒽醌类成分生源途径分析,对大黄 Q-marker 的筛选和确定进行了系统性的文献分析。后期将基于大黄 Q-marker 的预测分析结合现代化学生物学相关技术展开对其质量的深入研究,从而筛选并确定大黄的 Q-marker,建立系统的质量分析和评价方法,以便于建立大黄质量控制及溯源体系。

参考文献

- [1] 李 欢, 黑小斌, 张 岗, 等. HPLC 分析不同年限药用大黄不同部位中 10 种成分的积累特征 [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1690-1697.
- [2] 清·陈念祖. 续修四库全书 (子部: 医家类: 神农本草经读四卷) [M]. 上海: 上海古籍出版社, 2002.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [4] 陈嘉倩, 陈艳琰, 段金廛, 等. 黄不同功效的古今用药规律分析 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1485-1492.
- [5] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [6] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [7] 陈艳琰, 唐于平, 段金廛, 等. 大黄资源化学研究进展与利用策略 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5170-5178.
- [8] 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.
- [9] 朱 伟, 张 莉, 王学美. HPLC 法测定人血浆中的大黄酸 [J]. 中草药, 2006, 37(1): 65-68.
- [10] 肖雪峰, 黄海波, 张 稳, 等. 药用植物大黄的资源分布概况 [J]. 吉林农业, 201, 8(11): 80-81.
- [11] 吴普著. 尚志钧校注. 吴氏本草经 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005.
- [12] 唐·孙思邈. 千金翼方 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [13] 陶弘景. 本草经集注 (辑校本) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994.
- [14] 宋·苏颂编撰, 尚志钧辑校. 本草图经 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994.

- [15] 王明明, 顾浦中, 王维维, 等. 蒽醌类天然化合物及肿瘤治疗研究进展 [J]. 安徽化工, 2019, 45(2): 4-9.
- [16] 傅兴圣, 陈 菲, 周逸芝, 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.
- [17] 丁 镇. 大黄的化学成分及有效成分大黄酸的半合成研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2007.
- [18] Ye M, Han J, Chen H B, *et al.* Analysis of phenolic compounds in rhubarbs using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18(1): 82-91.
- [19] 符 江. 药用大黄地上部位化学成分研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2015.
- [20] Onajobi I B, Adhikari A, Hussain S, *et al.* New α -glucosidase inhibiting anthracenone from the barks of *Harungana madagascariensis* Lam [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30(22): 2507-2513.
- [21] 咸 婧, 符 江, 刘 安, 等. 药用大黄地上部分化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 45-51.
- [22] 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.
- [23] Sares B K, Srinivas P V, Praveen B, *et al.* Antimicrobial constituents from the rhizomes of *Rheum emodi* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(2): 203-207.
- [24] 向 兰, 刘雪辉, 范国强, 等. 矮大黄的化学成分研究 II [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1306-1309.
- [25] Matsuda H, Kageura T, Morikawa T, *et al.* Effects of stilbene constituents from rhubarb on nitric oxide production in lipopolysaccharide-activated macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10(4): 323-327.
- [26] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka L. Studies on rhubarb (*Rhei Rhizoma*). VI isolation and characterization of stilbenes [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3501-3517.
- [27] 敏 德, 徐丽萍, 张治针, 等. 天山大黄的化学成分研究 (II) [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(8): 486-488.
- [28] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka I. Studies on Rhubarb (*Rhei Rhizoma*). VI. Isolation and characterization of stilbenes glucosides from Chinese Rhubarb [J]. *Chem Pharm Bull*, 1988, 36(9): 1545-1549.
- [29] Aburjai T A. Anti-platelet stilbenes from aerial parts of *Rheum palaestinum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 50(5): 407-410.
- [30] Nonaka G I, Nishioka I, Nagasawa T, *et al.* Tarmines and related compounds. I. Rhubarb (1) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(10): 2862-2870.
- [31] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka L. Tannins and related compounds. XXIII. Rhubarb (4): Isolation and structures of new classes of gallotannins [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3461-3470.
- [32] 高亮亮. 唐古特大黄、药用大黄和掌叶大黄的化学成分和生物活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [33] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka L. Studies on Rhubarb (*Rhei Rhizoma*). VI. Isolation and characterization of chromone and chromanone [J]. *Chem Pharm Bull*, 1984, 32(9): 3493-3500.
- [34] 徐文峰, 陈 刚, 李占强, 等. 掌叶大黄化学成分的分离与鉴定 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(11): 837-839.
- [35] Lin C C, Wu C I, Lin T C, *et al.* Determination of 19 rhubarb constituents by high-performance liquid chromatography-ultraviolet-mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2006, 29(17): 2584-2593.
- [36] 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.
- [37] Ham I, Whang W K, Kim I, *et al.* Pharmacological constituents of Korean cultivated rhubarb leaves: The flavonoids from leaves [J]. *Yakhak Hoechi*, 1994, 38(4): 469-475.
- [38] 赵海宁. 大黄多糖的分离纯化及结构研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [39] 倪受东, 严德江, 徐先祥. 大黄多糖的提取及含量测定 [J]. 中国药业, 2007, 16(13): 10-11.
- [40] 张思巨, 张淑运, 王 岚, 等. 大黄多糖的研究 [J]. 中国中药杂志, 1993, 18(11): 679-681.
- [41] 南海江, 许旭东, 陈士林, 等. 大黄属植物研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(4): 690-701.
- [42] 张 璐, 向伦理, 钟金栋, 等. 苗药大黄药的化学成分研究 [J]. 中药材, 2019, 42(4): 785-789.
- [43] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka L. Galloylsucroses from rhubarbs [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(5): 1469-1472.
- [44] 武新安. 大黄泻下的大肠靶向给药之我见 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(1): 72-74.
- [45] Zheng Z H, Zhu C C, Yang D P, *et al.* A review on quantitative analysis and draining precipitation activity of derivatives of anthraquinones in Da Huang and its pharmaceuticals [J]. 中药材, 2001, 24(10): 770-773.
- [46] 唐大轩, 谭正怀, 梁媛媛, 等. 大黄蒽醌致泻作用及其机理的初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(6): 1312-1314.
- [47] 赵燕玲, 张仲海, 王宗仁, 等. 大黄的泻下作用与肠道 5-HT 及其受体的关系 [J]. 云南中医学院学报, 2002, 25(1): 1-3.
- [48] 彭 成. 中药药理学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012.
- [49] 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.
- [50] 隋 峰, 闫美娟, 林 娜, 等. 大黄不同炮制品解热作用及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 167-170.
- [51] 李 红, 张 艳, 孟宪丽, 等. 大黄解热作用与降低血浆一氧化氮作用的 PK-PD 研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1231-1236.
- [52] 高学敏, 钟麟生. 中药学 [D]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [53] 邱颂平. 大黄的药学和临床研究 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [54] Wang J, Zhao H, Kong W, *et al.* Microcalorimetric assay on the antimicrobial property of five hydroxyanthraquinone derivatives in rhubarb (*Rheum palmatum* L.) to *Bifidobacterium adolescentis* [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(8/9): 684-689.
- [55] 周远鹏, 江京莉. 大黄的药理研究概述 [J]. 中药药理与临床, 1991, 7(4): 41-48.
- [56] 高红刚, 周菊华. 大黄素抗炎作用及相关机制研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2016, 39(5): 348-352.
- [57] Wang G, Sun B, Zhu H, *et al.* Protective effects of emodin combined with danshensu on experimental severe acute pancreatitis [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(6): 479-488.
- [58] 陈 亮, 白静慧, 秦 伟, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-1 β 水平的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 1992-1994.
- [59] Yang Z, Zhou E, Wei D, *et al.* Emodin inhibits LPS-induced inflammatory response by activating PPAR- γ in mouse mammary epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 21(2): 354-360.
- [60] Meng G, Liu Y, Lou C. Emodin suppresses lipopolysaccharide induced pro-inflammatory responses and NF-kappa B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells [J]. *Brit J Pharmacol*, 2010, 161(7): 1628-1644.
- [61] 罗 素, 荣晓凤, 彭菲菲, 等. 大黄素对 TNF- α 诱导的成纤维样滑膜细胞株 MH7A 细胞 ERK1/2 和 p38MAPK 的影响 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(2): 113-117.
- [62] Hu B, Zhang H, Meng X, *et al.* Aloe-emodin from rhubarb (*Rheum rhubarbarum*) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 846-853.
- [63] 苏 华. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及其分子作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(7): 39-41.
- [64] 黄 娟, 张庆莲, 邵单炫, 等. 大黄的药理作用研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(3): 282-284.
- [65] 张廷模. 临床中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004.
- [66] 金庆丰. 大黄酚制剂用于创面止血 [J]. 中医杂志, 1992, 42(1): 5-6.
- [67] 王鸿利. 大黄有效单体止凝血机理的临床研究 [J]. 中西医结合杂志, 1985, 5(9): 555-557.
- [68] 朱友光. 中药大黄止血作用的研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(1): 138-139.
- [69] 郭东艳, 王 梅, 唐志书, 等. 大黄炒炭前后化学成分变化及止血作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3152-3153.
- [70] Seo E J, Ngoc T M, Lee S M, *et al.* Chrysophanol-8-O-glucoside, an anthraquinone derivative in rhubarb, has antiplatelet and anticoagulant activities [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118(2): 245-254.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 宋献美, 王雪银, 李宁宁, 等. 大黄总蒽醌对免疫性肝纤维化大鼠的保护作用及机制探讨 [J]. 现代预防医学, 2018, 45(15): 2818-2822.
- [74] Neyrinck M, Etcheberria U, Jouret A, *et al.* Supplementation with crude rhubarb extract lessens liver inflammation and hepatic lipid accumulation in a model of acute alcohol-induced steato-hepatitis [J]. *Arch Public Health*, 2014, doi: 10.1186/2049-3258-72-S1-P6.
- [75] Xue J, Chen F, Wang J, *et al.* Emodin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting activation of the p38 MAPK-NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1557-1570.
- [76] 王少杰, 李晓洁, 徐志猛, 等. 大黄素对小鼠急性脂肪肝的改善作用 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 89-95.
- [77] 伍 洋, 刘 英, 刘济滔, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎小鼠 Treg/Th17 平衡的影响及机制研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2019, 44(5): 617-621.
- [78] 余南才, 孙翠花. 大黄注射液制备及其动物实验与临床作用 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(2): 122-123.
- [79] Hui W, Mengze Z, Guo L. Emodinol ameliorates urate nephropathy by regulating renal organic ion transporters and inhibiting immune inflammatory responses in rats [J].

- Biomed Pharmacother*, 2017, doi: 10.1016/j.biopha.2017.0.051.
- [80] 齐振强, 胡洪贞. 大黄素治疗肾脏疾病的分子细胞机制研究进展 [J]. 环球中医药, 2015, 9(8): 1145-1148.
- [81] 李春雨, 王平, 王张, 等. 基于代谢组学技术的大黄治疗慢性肾功能衰竭的作用机制研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 312-315.
- [82] 杨鹏, 张三印, 李明权. 大黄总游离蒽醌对慢性肾功能衰竭大鼠作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(5): 58-60.
- [83] 张耀雷, 李昆, 杨炯, 等. 大黄素缓解球囊损伤致大鼠颈动脉狭窄及其机制 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(1): 48-53.
- [84] Nemmar A, Beegam S, Ali B H, *et al*. Diesel exhaust particles induce impairment of vascular and cardiac homeostasis in mice: Ameliorative effect of emodin [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(4): 1517-1526.
- [85] Wu J, Ke X, Zhang Z, *et al*. Aloe-emodin suppresses hypoxia-induced retinal angiogenesis via inhibition of HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(11): 1363-1371.
- [86] 张丙生, 陈华圣, 许爱华, 等. 大黄挥发油对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药材, 1997, 20(2): 85-88.
- [87] Xiong Y, Chen L, Fan L, *et al*. Free total rhubarb anthraquinones protect intestinal injury via regulation of the intestinal immune response in a rat model of severe acute pancreatitis [J]. *Front Pharmacol*, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00075.
- [88] 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.
- [89] Subramaniam A, Shanmugam M K, Ong T H, *et al*. Emodin inhibits growth and induces apoptosis in an orthotopic hepatocellular carcinoma model by blocking activation of STAT3 [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(4): 807-821.
- [90] Li W Y, Ng Y F, Zhang H, *et al*. Emodin elicits cytotoxicity in human lung adenocarcinoma A549 cells through inducing apoptosis [J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(2): 127-134.
- [91] 张晶, 胡泽成, 陈忠东. 大黄素抑制小鼠移植宫颈癌生长及其机制 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(3): 350-354.
- [92] 赵欣, 张健, 路平. 大黄素对荷 A549 肺癌小鼠肿瘤的疗效及其作用机理研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(4): 499-504.
- [93] Su J, Yan Y, Cai H, *et al*. Emodin induces apoptosis of lung cancer cells through ER stress and the TRIB3/NF- κ B pathway [J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1565-1572.
- [94] 兰景彬, 潘克俭, 旷喜, 等. 大黄素抑制 LPS 诱发的结肠癌转移的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(12): 2044-2049.
- [95] Tsang S W, Bian Z X. Anti-fibrotic and anti-tumorigenic effects of rhein, a natural anthraquinone derivative, in mammalian stellate and carcinoma cells [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(3): 407-414.
- [96] Liu S, Wang J, Jiang Y F, *et al*. The natural agent rhein induces β -catenin degradation and tumour growth arrest [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 589-599.
- [97] Lin W, Zhong M, Yin H, *et al*. Emodin induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through MAPK and PI3K/AKT signaling pathways *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(2): 961-967.
- [98] Wu Y Y, Zhang J H, Gao J H, *et al*. Aloe-emodin (AE) nanoparticles suppresses proliferation and induces apoptosis in human lung squamous carcinoma via ROS generation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 601-607.
- [99] 于建玉, 廖欣, 丁厚伟, 等. 中药大黄药理作用研究进展及其临床应用 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(11): 286-287.
- [100] 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): 41-43.
- [101] 沈丽霞, 李淑娟, 张丹参, 等. 大黄酚对小鼠记忆障碍的作用及其机制分析 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(8): 906-908.
- [102] Yen G, Duh P D, Chuang D Y. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrone [J]. *Food Chem*, 2000, 70(4): 437-441.
- [103] Jia Z H, Liu Z H, Zheng J M, *et al*. Combined therapy of rhein and benazepril on the treatment of diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(9): 571-576.
- [104] Zheng J M, Zhu J M, Li L S, *et al*. Rhein reverses the diabetic phenotype of mesangial cells over-expressing the glucose transporter (GLUT1) by inhibiting the hexosamine pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(7): 1456-1464.
- [105] 陶松青, 何劲松. 大黄素对糖尿病大鼠肾脏结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(24): 3023-3024.
- [106] Bac U J, Song M Y, Jan H Y, *et al*. Emodin isolated from *Rheum palmatum* prevents cytokine-induced β -cell damage and the development of type 1 diabetes [J]. *J*

- Funct Foods*, 2015, doi: 0.1016/j.jff.2015.04.016.
- [107] Usui T, Ikedal Y, Tagami T, *et al.* The phytochemical lindleyin, isolated from *Rhei rhizome*, mediates hormonal effects through estrogen receptors [J]. *J Endocrinol*, 2002, 175(2): 289-296.
- [108] Wober J, Moller F, Richter T, *et al.* Activation of estrogen receptor- β by a special extract of rheum raphaniticum (ERr731), its aglycones and structurally related compounds [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 107(3/5): 191-201.
- [109] Yang M, Li L, Heo S M, *et al.* Aloe-emodin induces chondrogenic differentiation of ATDC5 cells via MAP kinases and BMP-2 signaling pathways [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2016, 24(4): 395-401.
- [110] 陈小静, 胡燕, 张爽, 等. 大黄素通过 BMP-9 途径促进前体成骨细胞的分化 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2014, 34(6): 781-787.
- [111] Subash B P, Alshatwi A A. Aloe-emodin inhibits adipocyte differentiation and maturation during *in vitro* human mesenchymal stem cell adipogenesis [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2012, 26(8): 291-300.
- [112] 王哲. 中国大黄属植物亲缘学研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [113] 廖海, 周嘉裕. 高等植物蒽醌生物合成途径相关酶及其基因研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2009, 37(24): 11388-11391.
- [114] Han Y S, Van der Heijden R, Verpoorte R. Biosynthesis of anthraquinones in cell cultures of the *Rubiaceae* [J]. *Plant Cell Tiss Org*, 2001, 67(3): 201-220.
- [115] Han Y S, Van der Heijden R, Lefeber A W, *et al.* Biosynthesis of anthraquinones in cell cultures of *Cinchona* "Robusta" proceeds via the methylerythritol 4-phosphate pathway [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(1): 45-55.
- [116] 商彤, 胡会娟, 孟磊, 等. 遗传和环境对唐古特大黄功效成分含量的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2246-2253.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 张静雅, 曹煌, 刘昌孝, 等. 中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 187-193.
- [121] 吴安芝, 张引拖. 论述苦味药的药性特征及其配伍作用 [J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(7): 85-86.
- [122] 查兵兵, 李益明, 马端, 等. 大黄提取片对高脂饮食诱导肥胖大鼠脂代谢及相关基因表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(10): 585-588.
- [123] 李佳佳, 梁耀月, 董世芬, 等. 大黄酸对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖分化及相关基因表达的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 1-5.
- [124] Li J M, Ding L L, Yang L, *et al.* Emodin improves lipid and glucose metabolism in high fat diet-induced obese mice through regulating SREBP pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.045.
- [125] Ji H Y, Liu Y, Du Z M, *et al.* LC-MS based urinary metabolomics study of the intervention effect of aloe-emodin on hyperlipidemia rats [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2018, doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.015.
- [126] 刘月红, 黄政海, 董玲, 等. 高效液相色谱法同时测定大黄中 14 种成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4514-4519.
- [127] 李丽, 张村, 王云, 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.
- [128] 赵倩, 陈育鹏, 崔旭盛, 等. 掌叶大黄 UPLC 多指标成分测定及指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10): 1697-1710.
- [129] 王伽伯, 肖天资, 肖小河, 等. 分光光度法与吸附质量法测定大黄鞣质含量的对比研究 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(14): 1369-1371.
- [130] Song R, Lin H, Zhang Z, *et al.* Profiling the metabolic differences of anthraquinone derivatives using liquid chromatography/tandem mass spectrometry with data-dependent acquisition [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(4): 537-547.
- [131] Shia C S, Hou Y C, Juang S H, *et al.* Metabolism and pharmacokinetics of San-Huang-Xie-Xin-Tang, a polyphenol-rich Chinese medicine formula, in rats and *ex-vivo* antioxidant activity [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2011, doi: 10.1093/ECAM/nep124.
- [132] Dahms M, Lotz R, Lang W, *et al.* Elucidation of phase I and phase II metabolic pathways of rhein: Species differences and their potential relevance [J]. *Drug Metab Dispos*, 1997, 25(4): 442-452.
- [133] Liu W, Tang L, Ye L, *et al.* Species and gender differences affect the metabolism of emodin via glucuronidation [J]. *AAPS J*, 2010, 12(3): 424-436.
- [134] 邓翀, 吴怡, 孟宪丽, 等. 大黄抗内毒素有效组分血清药物化学研究 [J]. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 31-33.
- [135] 颜迁州. 中药大黄不同储存时期内的有效成分含量研究 [J]. 海峡药学, 2017, 29(10): 32-33.