

基于“生熟异用”何首乌的研究进展及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析

王 卓, 钟凌云*, 解 杨, 宋金菊, 李家晴, 钟 菁

江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004

摘 要: 何首乌 *Polygoni Multiflori Radix* 是我国传统的补益类中药材, 生品具有解毒消痈、截疟、润肠通便之效, 炮制后具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨功效, 主要含有二苯乙烯苷类、蒽醌类、黄酮类、磷脂类、鞣质类等成分, 其中二苯乙烯苷、儿茶素和没食子酸具有抗氧化、抗衰老、保肝等药理作用, 糖类和卵磷脂类具有补益、调节免疫、抗肿瘤等药理作用, 蒽醌类成分具有抑菌和泻下作用。目前, 何首乌的质量评价方法较单一, 故基于“生熟异用”理论, 对何首乌炮制前后化学成分和药理作用的研究进展进行综述。从亲缘学与化学成分特异性、传统功效、传统药性、炮制相关、入血成分及药动学、调血脂、配伍等方面进行分析, 二苯乙烯苷、大黄素、大黄素甲醚、没食子酸、何首乌多糖、卵磷脂、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷、白藜芦醇等可作为其质量标志物 (quality marker, Q-Marker), 以期为何首乌的质量控制研究、临床用药及后续研究与开发提供参考。

关键词: 何首乌; 生熟异用; 质量标志物; 二苯乙烯苷; 大黄素; 大黄素甲醚; 没食子酸; 何首乌多糖; 卵磷脂; 大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷; 白藜芦醇

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)03-0882-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.029

Research progress on *Polygoni Multiflori Radix* based on “raw and cooked with different uses” and prediction analysis on quality marker (Q-Marker)

WANG Zhuo, ZHONG Ling-yun, XIE Yang, SONG Jin-ju, LI Jia-qing, ZHONG Jing

School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Heshouwu (*Polygoni Multiflori Radix*) is a traditional Chinese medicinal material for tonic in China. The raw product has the effects of detoxification, eliminating carbuncle, cutting malaria, moisturizing intestines and laxative. After processing, it has the effects of nourishing liver and kidney, nourishing essence and blood, blackening beard and hair, strengthening bones and muscles. It mainly contains stilbene glycosides, anthraquinones, flavonoids, phosphoesters, tannins and other ingredients. Among them, stilbene glycosides, catechins and gallic acid have anti-oxidation, anti-aging, liver protection and other pharmacological effects. Saccharides and lecithins have pharmacological effects such as tonic, immune regulation, anti-tumor, etc, and anthraquinones have antibacterial and laxative effects. At present, the quality evaluation method of *Polygoni Multiflori Radix* is relatively simple. Therefore, research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Polygoni Multiflori Radix* based on “raw and cooked with different uses” are summarized in this paper. Phylogenetic relationship and specificity of chemical components, traditional efficacy, drug properties, processing-related, blood components and pharmacokinetics, regulating blood-lipid, and compatibility, etc are analyzed. Stilbene glycosides, emodin, emodin methyl ether, gallic acid, polysaccharides of *Polygoni Multiflori Radix*, lecithin, emodin-8-O- β -D-glucoside, resveratrol, etc. can be used as the components of its quality markers (Q-Marker), in order to provide reference for the quality control research, clinical medication and follow-up research and development of *Polygoni Multiflori Radix*.

Key words: *Polygoni Multiflori Radix*; raw and cooked with different uses; quality marker; stilbene glycosides; emodin; emodin methyl ether; gallic acid; polysaccharides of *Polygoni Multiflori Radix*; lecithin; emodin-8-O- β -D-glucoside; resveratrol

收稿日期: 2021-06-23

基金项目: 江西省双千人才计划项目 (赣才办字[2019]9号)

作者简介: 王 卓, 女, 硕士研究生, 从事中药炮制机制及其药效研究。E-mail: 41085231@qq.com

*通信作者: 钟凌云, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制机制、饮片质量标准等研究。E-mail: ly1638163@163.com

何首乌来源于蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 植物资源丰富, 在我国大部分省区均有分布, 具有广阔的开发利用前景。何首乌始载于《开宝本草》, 其性味苦、甘、涩。《中国药典》2020 年版记载何首乌具有解毒、消痈、截疟、润肠通便等功效, 常用于疮痈、瘰癧、久疟体虚之症; 炮制后制首乌具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨、化浊调脂之效^[1], 制首乌则常用于血虚萎黄、眩晕耳鸣、须发早白、高脂血症等症状。作为临床常用中药, 其饮片质量与种植、产地、炮制加工、制剂息息相关, 因此需要用全面整体的方法控制其品质, 以确保安全性及有效性。近年来随着对何首乌各方面的深入研究, 其在化学成分与药效方面的研究备受关注, 但在炮制转化及机制、质量控制与评价、多领域的开发应用方面研究还存在不足。本文基于“生熟异用”理论对何首乌资源分布、炮制历史沿革、化学成分、药理作用和毒性研究的研究进展进行综述, 在此基础上将中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的概念用于何首乌质量控制研究, 从亲缘学与化学成分特有性、传统功效、传统药性、炮制相关、入血成分及药动学、调血脂、配伍等方面进行预测分析, 为何首乌资源利用和质量控制提供科学依据。

1 资源分布

何首乌来源于蓼科, 蓼科植物约 50 属 1150 种, 在全世界均有分布, 主产于北温带, 少数分布于热带, 在我国有 13 属 235 余种。何首乌属植物在全世界约 20 多种, 其中我国有 7 种和 2 个变种, 主要分布于东北、西北、西南的省区。何首乌在多个国家也被载入药典。我国何首乌多分布于海拔 200~3000 m 的山谷灌丛、山坡林下等地, 分布于河南、贵州、云南、四川、广东、陕西、甘肃南部等地区, 大多数为栽培品, 包括河南的登丰、嵩县、辉县、焦作; 贵州的贵阳、开阳、修文; 云南的昆明、东川; 广东的肇庆市德庆县、阳春等县及广西的玉林、南宁地区^[2]。不同栽培种植何首乌其质量参差不齐, 市场上含量不达标现象时有发生, 推测有 2 个方面因素: 一是生长年限因素, 一年生或是二年生; 二是生长环境因素, 低洼处或是坡地。

2 炮制历史沿革

何首乌的古代炮制方法最早可追溯自唐朝, 《银海精微》中提出“去黑皮”的修治方法^[3], 《仙授理伤续断秘方》中提出“黑豆酒共煮”“黑豆蒸”“醋煮”

“水煮”的炮制方法, 可知加入辅料共同炮制或可更适应临床^[4]。宋代沿用了黑豆蒸制法, 新增“米泔水浸蒸制”“米泔水浸麸炒制”“火炮”“炒制”“酒炒制”“米泔水煮制”“姜汁甘草制”“牛膝酒浸制”; 而在切制方面, 多部本草均提出用竹刀进行切制。金元时期出现了“泔豆枣蒸制”的炮制方法和“去粗皮”的净制方法。明代, 大部分炮制方法都被沿用, 在《先醒斋医学广笔记》中首次提出“黑豆牛膝共蒸后乳浸制”的炮制方法^[5], 《本草纲目》中提到用“铜刀切薄片”的切制方法, 明代的炮制方法中主要通过加入黑豆、牛膝、乳汁等辅料增强药效扩大用药范围^[6]。清代提出“乌羊肉、黑豆蒸制”的炮制方法, 还有记载“九蒸晒, 破故纸、黑芝麻炒”“牛乳拌蒸制”。《中国药典》1963 年版首次收载何首乌, 炮制方法为黑豆汁与黄酒拌后隔水炖。此后, 《中国药典》各版中何首乌的炮制与炮制品不断发展与更新, 主要炮制辅料为黑豆汁, 炮制方法为蒸或炖, 以满足临床上处方需要^[7-8]。全国各省市用药习惯各异, 炮制方法各具特色, 如在云南省的中药饮片炮制规范中提到加入辅料蜂蜜与白酒, 其他地方炮制辅料多为黑豆与黄酒, 因此炮制饮片质量难以得到较好控制。

3 化学成分

3.1 植物化学成分

何首乌的化学成分多种多样, 主要包括二苯乙烯苷类、蒽醌类、黄酮类以及磷脂类化合物, 除此之外何首乌中还含有鞣质、五味子素、没食子酸等活性成分^[9-28]。目前, 已报道的何首乌主要成分约有 150 个。

3.1.1 二苯乙烯苷类 何首乌中二苯乙烯类化合物见图 1、表 1, 其中二苯乙烯苷单体聚合后, 生成二聚体 *multiflorumisides A ~ G* (27 ~ 33)、*polygonumolide D* (34)、*polygonflavanol A* (35) 和 *polygonumosides A ~ D* (36~39) 等。

3.1.2 蒽醌类 何首乌中蒽醌类化合物主要为大黄素型及其苷类化合物见图 2、表 2, 包括大黄素、大黄素甲醚、芦荟大黄素、大黄酸、大黄酚及其糖苷类化合物。

3.1.3 黄酮类 何首乌中黄酮类化合物除少数以游离外, 大多与糖结合成苷的形式存在。主要有黄烷醇类、黄酮及黄酮醇类、色原酮类、花色素类见图 3、表 3。

3.1.4 其他类 此外, 何首乌中活性成分还包括磷脂类、苯丙素类、脂肪酸类、挥发油类、苯酚类及鞣质类成分, 见表 4。

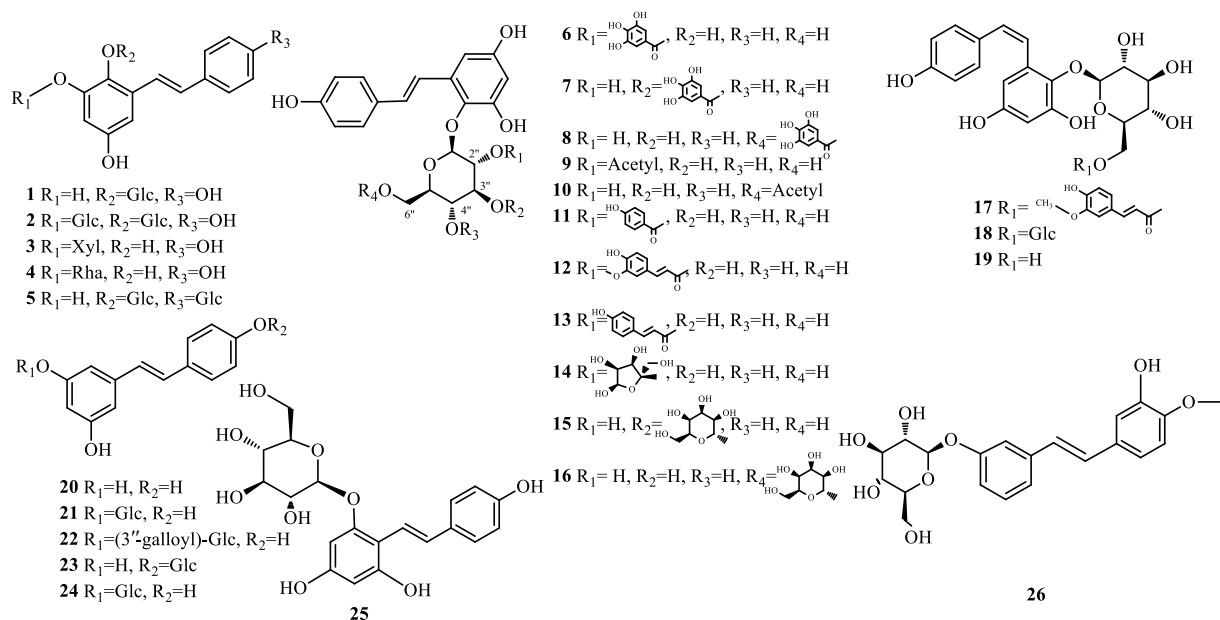


图1 何首乌中二苯乙烯类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of stilbene compounds in *Polygoni Multiflori Radix*

表1 何首乌中的二苯乙烯类化合物

Table 1 Stilbene compounds in *Polygoni Multiflori Radix*

编号	化合物名称
1	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷
2	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2,3-二-O-β-D-葡萄糖苷 (何首乌丙素)
3	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-木糖苷
4	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-鼠李糖苷
5	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2,4'-O-二葡萄糖苷
6	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-没食子酰基)-β-D-葡萄糖苷
7	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(3''-O-没食子酰基)-β-D-葡萄糖苷
8	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(6''-O-没食子酰基)-β-D-葡萄糖苷
9	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-乙酰基)-β-D-葡萄糖苷
10	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(6''-O-乙酰基)-β-D-葡萄糖苷
11	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-对羟基苯甲酰基)-葡萄糖苷
12	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-阿魏酰基)-β-D-葡萄糖苷
13	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-香豆酰基)-β-D-葡萄糖苷
14	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-β-D-果糖基)-β-D-葡萄糖苷
15	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-葡萄糖基(1→4)-β-D-葡萄糖苷
16	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-葡萄糖基(1→6)-β-D-葡萄糖苷
17	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2''-O-阿魏酰基)-β-D-葡萄糖苷
18	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-葡萄糖基(1→6)-β-D-葡萄糖苷
19	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-葡萄糖苷
20	白藜芦醇
21	白藜芦醇-3-O-葡萄糖苷
22	白藜芦醇-3-O-β-D-(2''-O-没食子酰基)-葡萄糖苷
23	白藜芦醇-4'-O-β-D-葡萄糖苷
24	虎杖苷
25	土大黄苷
26	2,4,6,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-葡萄糖苷

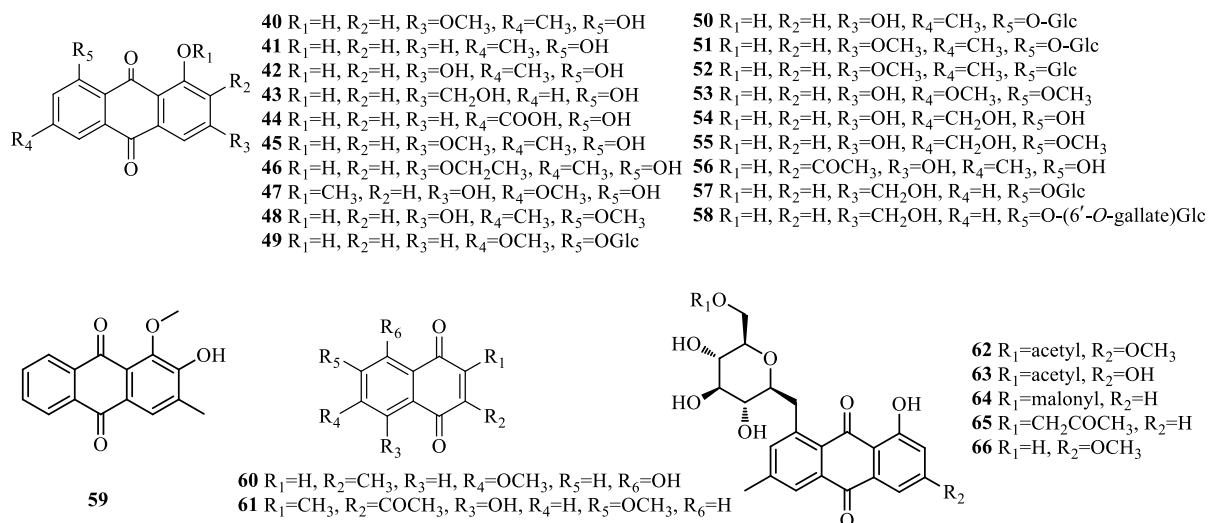


图 2 何首乌中蒽醌类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of anthraquinone compounds in *Polygoni Multiflora Radix*

表 2 何首乌中的蒽醌类化合物

Table 2 Anthraquinone compounds in *Polygoni Multiflora Radix*

编号	化合物名称	编号	化合物名称
40	大黄素甲醚	54	ω-羟基大黄素
41	大黄酚	55	ω-羟基大黄素-8-甲醚
42	大黄素	56	2-乙酰基大黄素
43	芦荟大黄素	57	芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷
44	大黄酸	58	芦荟大黄素-8-O-(6'-O-没食子酰基)-葡萄糖苷
45	迷人醇	59	洋地黄蒽醌
46	大黄素-3-乙醚	60	6-甲氧基-2-乙酰基-3-甲基-1,4-萘醌-8-O-β-D-葡萄糖苷
47	大黄素 1,6-二甲醚	61	2-甲氧基-6-乙酰基-7-甲基胡桃醌
48	大黄素-8-甲醚	62	大黄素甲醚-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷
49	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	63	大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷
50	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	64	大黄素-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷
51	大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	65	大黄酚-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷
52	大黄素-3-甲醚-β-D-葡萄糖苷	66	大黄素-8-O-葡萄糖苷

3.2 炮制对化学成分的影响

3.2.1 对二苯乙烯苷类成分的影响 二苯乙烯苷是一类多羟基芪类化合物，组成十分复杂，是何首乌的主要化学成分。其所含的二苯乙烯苷按骨架类型大致分为 2 类^[9]，大多数以 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯为母核，仅少数以 3,5,4'-三羟基二苯乙烯（白藜芦醇）为母核。该类成分具有良好的抗氧化特性，具有延缓衰老、保护肝脏、调节血脂、神经保护、抗肿瘤等作用。蒲俊安等^[29]优化了何首乌九蒸九晒工艺，在炮制中发现二苯乙烯苷的含量逐渐下降，

少数情况发现有上升现象，推测是不稳定等性质受到外界因素影响发生转化。汪颖舒等^[30]发现在光和热的条件下，何首乌中二苯乙烯苷类成分反式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷（*trans*-THSG）可转化为顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷（*cis*-THSG）；但在蒸制过程中，*cis*-THSG 出现先升高后持续降低的趋势。可能是由于 *cis*-THSG 和 *trans*-THSG 较容易水解，因此随着加热时间的延长从而含量降低。另有研究发现^[31]，黑豆汁生姜汁制何首乌中二苯乙烯苷含量高于黑豆汁

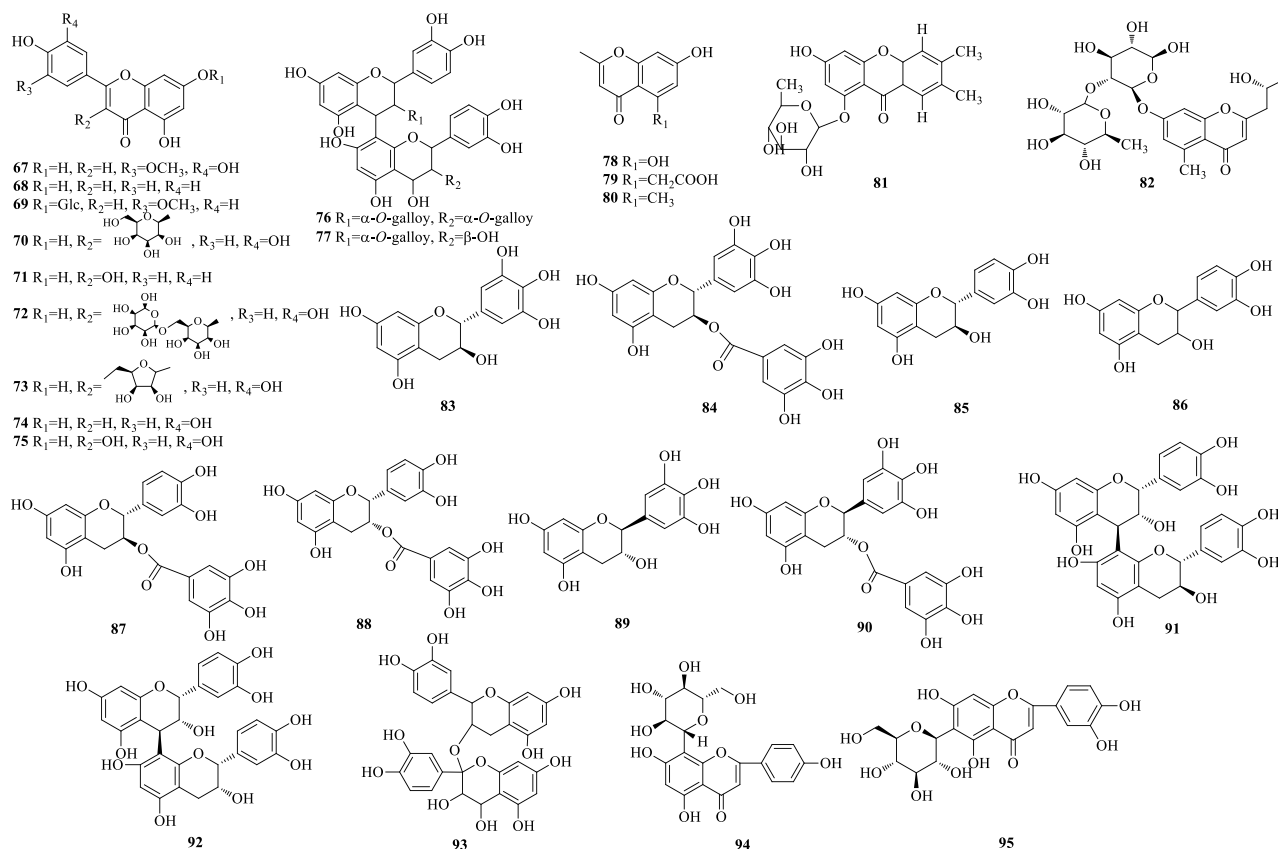


图 3 何首乌中黄酮类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of flavonoids in *Polygoni Multiflori Radix*

表 3 何首乌中的黄酮类化合物

Table 3 Flavonoids in *Polygoni Multiflori Radix*

编号	化合物名称	编号	化合物名称
67	苜蓿素	82	(S)-2-(2-羟丙基)-5-甲基-7-羟基色原酮-7-O- α -岩藻糖基(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-葡萄糖苷
68	芹菜素	83	表没食子儿茶素
69	苜蓿素-7-O-葡萄糖吡喃糖苷	84	表没食子儿茶素没食子酸酯
70	槲皮素-3-O- β -D-半乳糖苷	85	(+)-儿茶素
71	山柰酚	86	表儿茶素
72	芦丁	87	儿茶素没食子酸
73	槲皮素 3-O-阿拉伯糖苷	88	表儿茶素没食子酸酯
74	木犀草素	89	没食子儿茶素
75	槲皮素	90	没食子儿茶素没食子酸酯
76	3,3'-二-O-没食子酰原矢车菊素	91	原花青素 B ₁
77	3-O-没食子酰原矢车菊素	92	原花青素 B ₂
78	新丁香色原酮	93	原花青素
79	5-羧甲基-7-羟基-2-甲基色原酮	94	牡荆素
80	2,5-二甲基-7-羟基色原酮	95	异荛素
81	1,3-二羟基-6,7-二甲基山柰酚-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷(何首乌乙素)		

表 4 何首乌中其他类化合物
Table 4 Other compounds in *Polygoni Multiflori Radix*

编号	化合物类型	化合物名称	编号	化合物类型	化合物名称
96	磷脂类	卵磷脂	123	脂肪酸类	反式,反式-2,4-癸二烯醛
97		磷脂酰胆碱	124		6,10,14-三甲基-2-十五烷酮
98		磷脂酰乙醇胺	125	挥发油类	呋喃甲醛
99		磷脂酸	126		呋喃甲醇
100		磷脂酰甘油	127		2-乙酰呋喃
101		心磷脂	128		1,2,3-三甲基环己烷
102		磷脂酰肌醇	129		1,4-二酮环戊烯
103		脑磷脂	130		癸醛
104		N-溶离脑磷脂	131		2-甲基苯酚
105		磷脂酰丝氨酸	132		4-甲基苯酚
106		溶血磷脂酰胆碱	133		5-甲基-2-呋喃甲醇
107		神经鞘磷脂	134		苯酚
108		1-O-正十八烷酰-2-O- $\Delta^{4,7}$ -正十二碳二 烯酰-3-O-磷脂酸-O- β -D-葡萄糖苷	135		1-(2,5-二甲基苯基)乙酮
109		1-O-正十八烷酰-2-O- $\Delta^{4,7}$ -正十二碳二 烯酰-3-O-磷脂酸-O-(6"-O- α -D-葡萄 糖)- β -D-葡萄糖苷	136		2-异丙叉基环己酮
110	苯丙素类	7-羟基-4-甲基香豆素-5-O-葡萄糖苷	137		3-甲基-2-(2-戊烯基)-2-环戊烯酮
111		7-羟基-3,4-二甲基香豆素-5-O-葡萄糖苷	138		邻苯二甲酸-(2-甲基丙基)酯
112	脂肪酸类	油酸乙酯	139		吡啶-3-(L- α -氨基- α -羟基丙酸)-甲酯
113		角鲨烯	140	其他	没食子酸
114		棕榈酸甲酯	141		没食子酸甲酯
115		棕榈酸乙酯	142		正丁基- β -D-吡喃果糖苷
116		己酸	143		胡萝卜苷
117		古巴烯	144		β -香树脂醇
118		十六碳烷酸甲酯	145		β -谷甾醇
119		十六碳烷酸乙酯	146		反式-N-阿魏酸酐酰胺
120		二十碳酸甲酯	147		决明酮-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷
121		二十碳酸乙酯	148		2,6-二羟基苯甲酸
122		二十二酸乙酯	149		五味子醇甲
			150		反式-N-咖啡酰酰胺
			151		4-甲基-3-苯甲醚-1-O-葡萄糖苷

米泔水制、黑豆汁甘草汁制、黑豆汁熟地制、黑豆汁制何首乌，表明炮制对何首乌中二苯乙烯苷类成分存在一定影响，且不同炮制方法中不同的加热时间和辅料种类对其影响也存在差异。何首乌炮制后对二苯乙烯苷类成分的影响主要在转化和含量变化中，具体机制还有待深入研究。

3.2.2 对蒽醌类成分的影响 蒽醌类是蓼科植物共有的成分之一，是一类分子内含有醌式结构的多环

化合物，主要存在于蓼科、茜草科等植物中，具有泻下、利尿、抗炎、止血等重要作用。何首乌块根中约含 1.1% 的羟基蒽醌类衍生物，主要分为游离蒽醌和结合蒽醌。现代研究表明^[10]，蒽醌类成分具有泻下作用，经炮制可促使何首乌中蒽醌苷分解，转化为蒽醌苷元从而减毒增效。此外，采用微生物发酵炮制何首乌不仅可使蒽醌苷转化为蒽醌苷元，而且生成了 5 个新的蒽醌类成分，可能是由于微生物

代谢发酵转化而成。综上,经过炮制后,结合蒽醌转化为游离蒽醌,泻下作用减弱,结合蒽醌含量降低,游离蒽醌含量增加(除发酵法),总蒽醌的含量整体下降。

3.2.3 对黄酮类成分的影响 何首乌中含有的黄酮类化合物具体可分为黄酮类、黄烷醇类、色原酮类及黄酮醇类,主要成分有芦丁、表儿茶素、金丝桃苷等,具有抗氧化、调节免疫、抗炎、抗疲劳等功效,因而何首乌中的黄酮类化合物具有重要价值。范琼等^[32]比较了何首乌发酵炮制前后总多酚、类黄酮在乙醇提取液中的含量,结果显示含量均增加,且乙醇提液比水提液含量增幅明显。郭千祥等^[33]采用四极杆-Orbitrap 组合质谱仪比较豆制何首乌与清蒸何首乌的微量异黄酮类成分,发现豆制何首乌中存在微量异黄酮类成分,其中大豆苷元为豆制何首乌的特征成分。另外,在质量控制方面对于炮制时间的研究发现,炮制 8~10 h 黄酮类成分含量呈逐渐上升趋势^[34]。

3.2.4 对磷脂类成分的影响 何首乌中磷脂类化合物含量较高,其中卵磷脂可达 3.7%。卵磷脂是构成神经组织的重要成分,其含量随炮制时间的延长而增加,各炮制品卵磷脂含量均高于生品。尤其经豆制的何首乌卵磷脂含量最高,由于黑豆中的卵磷脂带入到何首乌中,从而使卵磷脂含量增加,补益作用更加突出;而酒豆共制炮制品中卵磷脂含量则减少,可能由于酒精溶解卵磷脂流失所致^[35]。卵磷脂成分与何首乌中补血作用紧密相关,故应尽量避免该成分的减少。

3.2.5 对其他成分的影响 何首乌经炮制后鞣质含量呈现降低趋势,缩合鞣质单体儿茶素在炮制过程中含量先增加,蒸至 32 h 消失。炮制过程中产生了新的化合物 5-羟基麦芽酚、5-羟甲基糠醛、2,3-2H-3,5-二羟基-6-甲基-4H-吡喃-4-酮、3,5-二羟基-2-甲基-4H-吡喃-4-酮、琥珀酸,其中 5-羟甲基糠醛含量随着时间延长也有所增加^[36]。何首乌中的没食子酸属于多酚类化合物,具有抗氧化、抗炎等药理作用,随着炮制时间延长其含量变化先增加后渐趋于稳定^[37]。何首乌经过黑豆汁炮制后还原糖、多糖及总糖成分含量增加,可能由于黑豆汁中糖类成分的渗入,分子裂解使基团暴露增多所致^[38]。何首乌在炮制后其微量元素的含量虽低但总体呈上升趋势,说明炮制改变了溶出率,使其含量增加^[39]。

综上所述,何首乌经炮制后,二苯乙烯苷类成

分呈现先升高后降低的趋势但整体含量下降;游离型蒽醌含量有所升高(除发酵法),结合型蒽醌含量有所降低;黄酮类成分也存在含量上升的情况,磷脂类、没食子酸、多糖类、微量元素均含量增加。何首乌的生熟异用药效不仅和成分含量变化有关,也与各主要成分含量的比例和成分间的相互作用密切相关。

4 药理作用

4.1 基于生品功效的药理作用

何首乌味苦、甘、涩,性微温,归肝、心、肾经。其苦泄发散,生品功效主要分为 2 大类:一类为祛风止痛,常用于瘰癧疮痈、风疹瘙痒;一类为收敛止痢,其味涩能敛血,能止久痢,常用与久痢不止、高脂血症等病症。

4.1.1 清热解毒、消痈 何首乌生品苦泻性平兼发散,活络解毒消痈,现代药理研究中主要体现为解热、抗菌、抗炎等作用,用于治疗瘰癧疮痈、风疹瘙痒等疾病。研究发现,何首乌提取液对大肠杆菌有一定抑制效果,对金黄色葡萄球菌没有抑菌效果,但二苯乙烯苷对金黄色葡萄球菌具有抗菌活性^[40]。潘小翠等^[41]发现何首乌水煎液、丙酮提取液、乙醇提取液对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌和肺炎克氏菌均有明显抑菌效果,抑菌强度为丙酮提取液 $\approx$ 乙醇提取液 $>$ 沸水提取液,提示其抑菌成分为脂溶性成分(醌类及其衍生物)和少部分水溶性成分(二苯乙烯苷类)。综上,推测何首乌抑菌机制可能为:①破坏病原菌细胞壁和细胞膜,影响细菌的代谢;②减弱 5-羟色胺和组胺的血管通透性,抑制细胞排出;③改变病原菌的耐药性,消除 R 质粒,抑制 β -内酰胺。张翼^[42]研究发现,二苯乙烯苷可以显著降低大鼠的骨癌痛,其机制可能为抑制肿瘤细胞促炎因子、抑制环氧氧化酶-2 活性,从而达到抗炎镇痛。

4.1.2 润肠通便 何首乌润肠通便的功效多与泻下等药理作用相关。以何首乌对小鼠肠推进作用、粪便中的含水量及首次排便时间影响的研究显示何首乌能增加便秘小鼠的肠推进率,增加粪便中的含水量,缩短排便时间。何首乌中含有大黄酚等结合性蒽醌物质,通过提高 5-羟色胺及其受体在肠道中的水平,改变胃肠蠕动,从而表现出泻下作用^[43]。何首乌对结核杆菌、福瓦痢疾杆菌等均有抑制作用,其润肠通便的功效有助于肠道菌群的调节。何首乌在肠道菌群的调节影响是多方面的,也与其保肝、调脂活性密切相关。

4.1.3 截疟 何首乌治疗疟疾主要用于气血两虚之久疟不止,古人认为“久疟不止,必属于虚”,经常配伍补气血药人参等以补气养血止疟。在早期用何首乌治疗疟疾的临床观察中发现,其治疗疟疾效果显著。何首乌治疗久疟不止的中医理论基础可能与其性味有关,其性苦、甘、涩,温固收涩之功以涩肠止泻,故临床上常用于久疟不止。

4.2 基于炮制品功效的药理作用

何首乌经炮制后味转甘厚而性转温。温能补肝、苦能补肾,具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨之功效体现在调脂、补血、抗氧化、补肝、降血糖等药理作用,常用于血虚萎黄、须发早白、腰膝酸软、高脂血症等。

4.2.1 补肝肾、益精血 何首乌经炮制后具有补肝肾养血、固精益肾之功。长期过量服用何首乌会对肝有一定的损伤,其也具有保肝作用,倾向于调脂而保肝,主要作用为防止肝功能损伤、抗肝纤维化和治疗脂肪肝等。研究发现,二苯乙烯苷可以调节肠道短链脂肪酸含量,推测与治疗非酒精性脂肪肝作用相关^[44]。胡菲菲等^[45]研究发现制首乌改善非酒精性脂肪肝作用明显强于生首乌,其保肝机制为促进肝脏脂肪酸 β 氧化,改善肝脏脂质代谢。何首乌中的保肝成分主要为蒽醌类、多糖类及卵磷脂。蒽醌类能够抑制对脂质的吸收,多糖类能够提高肝脏酯酶的含,卵磷脂能使肝糖元含量增加起到对肝脏的保护,因此,改善肝脏脂质代谢障碍,减少肝脏中的脂质累积,减轻肝脏脂毒性,可以有效预防脂肪肝等疾病。

制首乌能益肝养血,使肝藏血充盈,具有良好的滋补作用。在研究制首乌对血虚动物补血作用影响时,发现以黑豆汁或酒为辅料高压炮制 68 h 补血作用最好,能较好改善血虚动物的造血功能^[46]。另有研究表明^[47],制首乌通过诱导造血组织促红细胞生成素受体、造血系统转录因子 mRNA 的表达,促进骨髓抑制贫血小鼠造血功能的恢复。综上,制首乌能通过调控造血组织的相关表达、促进造血干/祖细胞的增殖和分化^[48],使骨髓造血功能恢复,从而改善血虚的症状。

4.2.2 乌须发 制首乌具有乌须发之功,可治疗和预防白发的生长。中医认为毛发的生长与肝肾和气血密切相关,临床上选取乌发药物时,着重对补益肝肾、补血活血等方面药物进行配伍应用。现代医学认为白发可能与毛球中黑素细胞形成黑色素的功

能减退、酪氨酸酶的活性减低或丧失、毛干中缺乏黑色素有关,脱发可能与病理因素造成毛发的生长期变短或停止、休止期延长或毛囊永久性损伤有关^[49]。相关研究表明^[50-51],制首乌能改善 H_2O_2 损伤引起的小鼠毛发褪色,何首乌水提取物能激活黑素瘤细胞 B16F1 中酪氨酸酶的活性,增加黑色素的合成量,同时对黑素细胞增殖有明显的促进作用。也有研究表明制何首乌没有通过影响细胞中酪氨酸酶的表达或活性发挥乌发功效,而是通过核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件通路的激活保护黑素或黑素干细胞免于氧化损伤,从而起到乌发作用^[52]。

4.2.3 强筋骨 肾在体为骨,主骨生髓,制首乌具有补肝肾、濡精血之功,故能强筋骨,临床上可用于治疗骨质疏松。研究表明,生、制首乌提取物对维甲酸致小鼠骨质疏松均具有治疗作用^[53-57],其中制首乌正己烷提取物能升高骨质疏松症小鼠的骨密度,改善骨小梁微结构退化,抑制高骨转换状态,增加钙吸收率,降低骨吸收,减缓雌激素水平降低。Kim 等^[58]通过蛋白印迹分析不同炮制方法的何首乌骨重塑相关蛋白在人成骨肉瘤 SaOS-2 细胞中的表达,结果发现制首乌核转录因子- κB 受体活化因子配体表达降低,而骨保护素、碱性磷酸酶、Runt 相关转录因子 2 和成骨相关转录因子表达增加,有助于抑制破骨细胞的分化,从而减轻骨吸收,明显提高其对成骨细胞的活化作用。从雌激素角度探讨其抗骨质疏松的作用机制,大黄素能产生植物雌激素作用,促进成骨细胞的分化。另外,骨质疏松症也可能与脂质代谢紊乱相关,长期给予高脂乳剂会造成大鼠高脂血症,导致大鼠骨量丢失呈骨质疏松的表现,何首乌能有效对抗高脂大鼠的骨丢失。综上所述,何首乌生品与炮制品均具有抗骨质疏松作用,其中黑豆蒸制何首乌治疗效果显著。何首乌中抗骨质疏松的主要成分为二苯乙烯苷类、多糖、大黄素及微量元素钙,通过各成分协同作用,增加机体抗氧化酶活性、延缓肝肾衰老、增加机体骨钙含量及表现植物雌激素作用,从而有效预防骨质疏松。

4.2.4 化浊调脂 何首乌经炮制后,毒性降低,生、制首乌均具有调脂作用,有效降低胆固醇,常用于治疗高脂血症等。多名学者对其化浊调脂药效及机制展开系列研究,Yu 等^[59]研究发现何首乌及其主要成分大黄素均可显著降低非酒精性脂肪肝斑马鱼中三酰甘油的含量。何首乌乙醇提取物通过抑制脂肪生成以及通过脂解和脂肪酸氧化作用(在小鼠胚胎

成纤维 3T3-L1 细胞和高脂饮食诱导的肥胖小鼠中)减轻肥胖^[60]。制首乌能明显降低兔动脉粥样硬化模型的血清三酰甘油(triacylglycerol, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平,延缓动脉粥样硬化病变进程,推测通过促进细胞内胆固醇逆转运过程实现调血脂作用^[61]。综上,制首乌产生调血脂作用的主要成分为二苯乙烯苷类、蒽醌类及卵磷脂类等,其调血脂机制为^[62]:①蒽醌类成分通过泻下作用抑制脂质的吸收,加速 TC 的代谢,加速胆汁酸排出。②通过对 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶还原酶及 7 α -羟化酶活性影响,抑制内源性 TC 的合成。③二苯乙烯苷可增加血清中高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、一氧化氮和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量,降低 TC、TG、LDL-C 和丙二醛的含量以及 TC/HDL-C 值,通过抗氧化发挥调脂作用。

4.3 基于拓展功效的药理作用

4.3.1 抗氧化、抗疲劳 现代药理学研究表明何首乌能减少氧自由基对组织细胞的损伤,提高细胞的 SOD 活性。朱敏等^[38]通过对何首乌炮制前后 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除活性和总抗氧化能力的检测研究发现何首乌炮制前后均有抗氧化活性,不同的提取溶剂对 DPPH 自由基清除率、总抗氧化作用影响均不同,乙醇提取时药效最好。有研究认为制首乌经过炮制,毒副作用降低同时抗氧化活性减弱^[63-64],其中米根霉发酵何首乌可以最大程度保留该活性。另外,何首乌提高机体抗疲劳作用的研究机制也大多集中在何首乌抗氧化活性。综合相关研究,何首乌中主要抗氧化成分为没食子酸、二苯乙烯苷、何首乌多糖、儿茶素、虎杖苷、白藜芦醇、槲皮苷、槲皮素、芦丁、金丝桃苷等。何首乌多糖可提升 SOD 活性,降低丙二醛含量,加快活性氧的清除,使机体抗脂质过氧化作用增强,具有延缓运动性疲劳产生的作用^[65]。何首乌中蒽醌类化合物能降低动物运动后的乳酸蓄积,具有较好抗运动性疲劳作用^[66]。因此采用适当的炮制方法,尽可能保留有效成分,以增强其抗氧化作用。

4.3.2 提高学习记忆 制首乌是常用的补益中药,专入肾,肾生髓,通于脑;故脑髓相通,肾脑相关。现代药理研究表明,制首乌具有增强学习记忆的作用,通过检测制首乌对糖尿病大鼠 ig 后相关分子表

达变化,发现可以下调海马组织肌球蛋白轻链激酶、N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位的表达,上调 Wnt/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)通路的表达,提高糖尿病大鼠的海马神经元结构和学习记忆能力,从而改善糖尿病认知功能障碍^[67]。何首乌颗粒剂对阿尔茨海默病有一定的治疗作用^[68],其作用机制可能是通过提高模型大鼠海马区 miRNA-101 的含量来改善症状,相当于发挥充盈髓海的作用。李小黎等^[69]通过研究二苯乙烯苷对拟痴呆大鼠学习记忆能力影响,发现二苯乙烯苷能改善拟痴呆大鼠的学习记忆能力,促进大鼠海马组织 CA1 区脑啡肽酶、低密度脂蛋白受体相关蛋白的表达,提高对 β 淀粉样蛋白的降解和转运。总的来说,何首乌通过多方面、多成分的协同作用,实现了对神经损伤的有效保护。

4.3.3 增强免疫 制首乌多糖具有较好的免疫调节作用。制何首乌多糖可以提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率和吞噬指数,促进淋巴细胞转化,从而具有提高免疫功能的作用^[70]。何首乌多糖可以促进正常小鼠脾细胞的增殖和腹腔巨噬细胞的吞噬功能^[71],何首乌蒽醌苷也可以促进小鼠 T、B 淋巴细胞的增殖,增强巨噬细胞吞噬能力,拮抗异硫氰酸甲酯所致淋巴细胞增殖的抑制作用^[72],提示除何首乌多糖外,蒽醌苷也可能是调节免疫功能的有效成分。

4.3.4 抗肿瘤 制何首乌醇提物可以通过抑制脂代谢关键因子固醇调节元件结合蛋白 1 的表达,从而抑制肝癌细胞的脂代谢,进而诱导肝癌细胞的内源性凋亡^[73]。没食子酸能够抑制卵巢癌细胞生长,其抗癌机制可能是通过诱导细胞凋亡而实现的^[74]。多个研究表明,何首乌蒽醌类化合物具有抗肿瘤的作用,蒽醌类化合物通过促进小鼠的 T 和 B 淋巴细胞增殖,增加白细胞介素-1 生成,适度降低小鼠脾细胞分泌肿瘤坏死因子,具有明显的抗肿瘤作用^[75-77]。对于肝癌细胞抑制作用最强的成分是大黄素,其次为大黄酸、芦荟大黄素、大黄素甲醚等,其抗肿瘤作用机制可能是通过诱导癌细胞的凋亡,抑制细胞的周期及迁徙、侵袭、转移,阻断其能量代谢,提高免疫功能,逆转耐药等途径在多种肿瘤细胞系及体内移植瘤模型中发挥抗肿瘤效应。

4.3.5 抗动脉粥样硬化 何首乌中的有效成分二苯乙烯苷类通过间接调控多条通路实现抗动脉粥样硬化的作用,蒽醌类化合物通过调节血脂,抑制血管平滑肌的细胞增殖,实现抗动脉粥样硬化。现代研究表明^[78-79],大黄素能有效延缓动脉粥样硬化斑块

的形成与发展,且高、中剂量效果较好,其机制可能与抑制 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3 信号通路有关。另外,何首乌总苷能通过抑制胶原纤维降解使动脉粥样硬化斑块稳定,从而防止动脉粥样硬化斑块的破裂。

4.3.6 抗衰老 制首乌具有显著的抗衰老作用,中医认为人的衰老多与肾、肝相关,推测制首乌延缓衰老与其补肝肾作用密切相关。何首乌通过诱导吞噬作用可以延缓皮肤衰老,可用作化妆品添加剂^[80]。研究表明^[81-83],促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)与衰老密切相关,制首乌能明显改善衰老大鼠的空间学习记忆能力,减少衰老标志物的产生,增加抗氧化作用,上调脑内 EPO/EPOR 的表达,下调肾脏中 EPO 的表达。另有实验通过对不同蒸制时间制首乌对亚急性衰老大鼠的抗衰研究,发现制首乌可延缓 D-半乳糖所致的大鼠衰老,其中黑豆汁蒸制 10 h 的制首乌抗衰老作用最为显著。综上,抗衰老机制与增加抗氧化酶的活性、降低丙二醛水平、抑制脑中纹状体单胺氧化酶、保护胸腺和调节免疫系统功能有关。

4.3.7 其他 朱璨等^[84]研究发现制首乌可以通过增强子宫雌激素受体(ER- α 、ER- β)的表达,从而具有雌激素样作用。现代药理研究表明^[85],制首乌具有降血糖的作用,且优于生首乌,可能是由于生品对小鼠的肝损伤作用而影响降血糖药效。有实验对制首乌降低血糖机制进行研究,发现降糖机制与提高胰岛素表达、抑制胰岛细胞凋亡有关^[86]。降血糖的有效成分为二苯乙烯苷类及二蒽酮类,其中二苯乙烯苷可能是通过抑制双靶点钠-葡萄糖共转运蛋白-2 和 α -葡萄糖苷酶发挥其降血糖作用^[87]。另有研究发现^[88-89]何首乌提取物能明显抑制脂质过氧化产物增加,抑制心肌细胞超氧自由基的生成,提高清除自由基的能力,改善缺氧对心肌细胞的损伤,从而有效改善心肌缺血损伤。

何首乌生熟异用的药用属性具有本质的差别。药效发挥作用是内部各化学成分共同作用的结果,在内部化学物质发挥的作用是不相同的,存在多种成分的比例及组成变化的综合结果,所以在临床用药时,需要将生品与炮制品区别对待。将何首乌与制首乌的传统功效与现代药理活性进行综合研究,对何首乌临床应用及活性研究具有借鉴意义。因此,何首乌与制首乌功效变化是各类成分比例关系变化以及成分结构变化综合作用的结果。对于多种药效,

生品与炮制品均具有,如抑菌作用,在炮制后仍具有一定的抑菌活性,且生品优于炮制品。对于双向量-效/毒的药理作用,如保肝和肝损伤、涩肠止泻与润肠通便等作用的相关性与差异性,不仅体现在剂量方面,还可能是多个方面的协同作用,需要辨证对待及合理应用。何首乌通过多方面、多成分的生物学活性,共同影响药理作用,各疗效之间相辅相成。为更好的阐述“生熟异用”理论,需要进一步从整体性观念出发,利用代谢组学、蛋白组学等科学技术深入研究。

5 毒性研究

何首乌早在明末清初时就有“有微毒”“抑首乌或挟毒物之气能害人也,服食之当慎也”等不良反应的记载^[90]。近年来,随着其毒性研究不断深入,不良反应主要发生于肝、肾、肺及脑组织等^[83]。在肝脏损伤方面,郜丹等^[91]利用超高压液相色谱-串联四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q/TOF-MS)筛选出 5 种潜在肝毒性成分,分别为大黄素甲醚、顺式二苯乙烯苷、反式二苯乙烯苷、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷、儿茶素。研究表明,制首乌致肝损伤的程度与不同的症候密切相关^[92-93]。制首乌治疗肾阳虚证候时有一定的肝毒性,且毒性强于治疗肾阴虚证候,符合中医理论“有故无殒”的涵义。在肾脏损伤方面^[94],长期服用何首乌会对肾小管功能产生一定的损伤。通过对比不同炮制方法及不同提取试剂对肾脏的损伤程度,结果提示生品毒性大于炮制品毒性,其中乙醇提取液对肾脏的毒性较大,推测其导致肾脏损伤机制是通过发挥诱导细胞凋亡产生作用。在肺损伤方面,李奇等^[95]通过实验观察大剂量何首乌对大鼠主要脏器的损伤作用,提示何首乌对肺脏也具有一定的损伤。何首乌的用药安全至关重要,需辨证准确,药证相符,其成分是单独作用还是共同作用产生不良反应,还需深入探讨。为了更安全的将何首乌应用于临床疾病的治疗中,需要对其炮制以减轻毒性,因此,加强何首乌炮制工艺规范及质量安全控制,可以从根本上降低不良反应发生的风险。

6 Q-Marker 的预测分析

何首乌化学成分丰富多样,种源、地域、气候、炮制加工方法等因素均将会影响化学成分含量的变化,并影响其质量。2016 年刘昌孝院士^[96-97]提出了 Q-Marker 概念可作为反映中药安全性及有效性的标志性物质进行控制,对于中药质量品质控制起到重要作用。因此,在对何首乌化学成分和药理作用

总结的基础上,基于中药 Q-Marker 的概念,从亲缘学与化学成分特有性、传统功效、传统药性、炮制相关、入血成分及药动学、调血脂、配伍等方面对何首乌 Q-Marker 进行预测分析,有利于建立科学、严谨的何首乌质量控制标准。

6.1 基于植物亲缘学与化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

何首乌是蓼科植物何首乌的干燥块根,隶属于何首乌属,全世界约有 20 种,《中国植物志》中记载我国有 7 种,2 个变种,主要分布于陕西南部、甘肃南部、四川、云南、贵州等地区,不同的生长环境及种属均会造成质量的优劣。何首乌含有多种化学成分,目前已从何首乌中分离出 100 多种化学成分,包括二苯乙烯苷类、蒽醌类、黄酮类、磷脂类化合物及鞣质、没食子酸、儿茶素等,其中二苯乙烯苷类和蒽醌类成分为何首乌的主要成分。不同产地何首乌有效成分的含量差异较大,低温、低湿的四川冕宁及其相似环境有利于蒽醌类成分的积累,高海拔、温差大的湖北武当山及其相似环境有利于合成途径中的苯丙氨酸解氨酶基因的表达,有利于二苯乙烯苷的积累^[98-99]。因而,从不同产地环境对有效成分的影响可知,二苯乙烯苷类及蒽醌类应作为 Q-Marker 的参考依据。

6.2 基于传统功效的 Q-Marker 预测分析

传统功效是中药有效性的表达,在临床上组方用药起到重要作用。何首乌始载于《开宝本草》,生品具有解毒、消痈、截疟、润肠通便之功,常用于疮痈瘰癧、久疟体虚之症,炮制后具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨的功效,常用于血虚萎黄、高脂血等症状。传统功效常作用于心血管、神经、消化、内分泌、泌尿、呼吸及免疫系统等^[100]。现代药理学研究表明,二苯乙烯苷具有抗炎、抗氧化、抗衰老作用与传统药效补肝肾和益精血相对应;没食子酸、大黄素以及大黄素甲醚的抗氧化和保肝作用与固肾益精密切相关;游离蒽醌类成分可抗菌、抗炎、抗病毒,与其解毒截疟对应;结合蒽醌类成分有致泻活性与其润肠通便相一致;何首乌多糖有益智、提高免疫、抗疲劳活性与补虚相似;卵磷脂是构成脑髓的主要成分,大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷能提高正常小鼠的学习记忆能力与固肾益精作用一致;何首乌中抗骨质疏松的主要有效成分为二苯乙烯苷类和何首乌多糖与其强筋骨作用相一致。上述成分与其传统功效相互对应,是何首乌的主要药效

物质基础,可以作为 Q-Marker 选择的参考。

6.3 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

中药的性味归经也是中药的重要属性,是组方发挥治疗疾病的重要依据,可以列入 Q-Marker。何首乌性微温,味苦、甘、涩,归肝、心、肾经,苦味一般含有苷类、生物碱、黄酮和蒽醌类成分,甘味多含皂苷、蛋白质、甾醇、维生素和糖类成分。涩味多为有机酸类成分。研究表明^[101],温性中药传统药效为止痛、活血、祛风、行气、补肾等;现代药效有抗肿瘤、抗菌抗炎、影响免疫功能;常配伍的药归肝经者最多,其次为脾、肾经;基本化学成分为挥发油、有机酸、糖类、黄酮类、氨基酸。根据上述研究分析,蒽醌类及黄酮类为何首乌清热解毒逐瘀的主要物质基础;何首乌多糖是一种 α-1,4-葡聚糖,调节免疫活性,可以作为甘味的主要物质基础^[102];酸味同于涩者,具有收敛之效,没食子酸等有机酸则为其涩味的物质基础,以上可作为何首乌 Q-Marker 筛选的重要参考依据。

6.4 基于炮制相关的 Q-Marker 预测分析

何首乌作为典型的“生熟异用”药材,炮制前后化学成分及药效发生变化,因而为保证药物的质量,有必要对炮制饮片进行质量控制。历代炮制方法丰富多样,包括黑豆制、醋制、炙制、煮制、蒸制、酒制、炒制、药汁制、乳制等,目前主要的炮制方法为黑豆汁制。何首乌的炮制工艺存在各地各法的现象,没有统一的质量控制标准,而炮制对有效成分含量影响较大,进而影响临床疗效。已有研究表明^[103-105],何首乌炮制品与生品含量比较,二苯乙烯苷、结合蒽醌总体含量降低,游离蒽醌、总蒽醌、多糖总体含量上升。不同辅料炮制何首乌对没食子酸、顺式二苯乙烯苷、反式二苯乙烯苷、儿茶素、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚和大黄素影响较大,且减毒增效程度也不同。另有研究通过高效液相色谱法对不同炮制时间的制首乌进行含量测定,发现二苯乙烯苷和白藜芦醇为主要差异,儿茶素、虎杖苷、芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素 8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚苷、芦荟大黄素为差异特征性成分。黑豆汁制何首乌的不同操作方法会对饮片质量产生显著的影响,改变整体化学成分,提示适宜的炮制时间是保证制何首乌质量的关键。综上,化学成分含量差异的主要成分,可作为炮制前后何首乌“生熟异用”的 Q-Marker 具有合理性。

6.5 基于入血成分及药动学的 Q-Marker 预测分析

药物入血成分及药动学研究也是质量控制的关键部分。陈绍文等^[106]通过对大鼠血药指纹图谱比较研究,提示生首乌与制首乌在入血成分的含量和种类均存在差异。另外,相关研究发现^[107-109],入血成分主要为二苯乙烯苷、大黄素及其衍生物,如二苯乙烯-*O*-己糖、决明蒽酮-*O*-(丙二酰基)-己糖、大黄素及其衍生物、反式二苯乙烯苷、顺式二苯乙烯苷、何首乌乙素、5-羧甲基-7-羟基-2-甲基色原酮、决明蒽酮-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、大黄素-8-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-(6'-*O*-乙酰基)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷等。采用 ¹H-NMR 植物代谢组学技术对何首乌炮制样品中差异代谢物比较研究中,发现 15 种差异化学成分,分别为二苯乙烯苷、苏氨酸、脯氨酸、 γ -氨基丁酸、蔗糖、没食子酸、 β -葡萄糖、琥珀酸、乳酸、胆碱、甘氨酸等。由上分析得知,可将上述成分作为何首乌 Q-Marker 的重要物质。

6.6 基于调血脂的 Q-Marker 预测分析

在临床应用中,何首乌为高频调脂类中药。现代研究表明^[110],何首乌及其主要活性成分二苯乙烯苷通过降低 TG 和氧化低密度脂蛋白水平有效改善 ApoE 小鼠脂质的积累和炎症,并调节了肠道微生物的失衡。另外,何首乌能抑制肠道对脂质的吸收,抑制内源性胆固醇的合成,促进胆固醇转变为胆汁酸,发挥调血脂的功效;其中二苯乙烯苷类、蒽醌类及卵磷脂类为治疗高脂血症的主要物质基础,为何首乌 Q-Marker 的重要参考依据。

6.7 基于配伍的 Q-Marker 预测分析

何首乌药效广泛,且具有生熟异用的特点,在治疗不同的疾病时,能发挥独特的药效。何首乌常与补益药、活血化瘀药、清热药等配伍。常配伍人参治疗疟疾,用于久虐不止等疾病;常配伍夏枯草、防风、熟附子、白术治疗瘰疬、疮肿痒痛等疾病,具有解毒消痈作用;发挥润肠通便作用常配伍瓜蒌、枳实用来治疗便秘;发挥补肝肾、益精血作用常配伍熟地黄、阿胶等治疗肝炎、慢性肾脏病、冠心病等疾病;发挥化浊调脂作用常配伍泽泻、党参、茯苓治疗肥胖、心悸等疾病^[111]。分析可知多糖、皂苷、黄酮、苷类、萜类、甾体、生物碱、有机酸类物质为主要配伍组分类型,故可将上述成分作为方剂配伍 Q-Marker 筛选的依据。

7 结语

何首乌用药历史悠久,其资源丰富,临床疗效

突出。生熟异用是中医用药的一大特色,炮制前后成分含量变化与饮片生物活性及药性的改变密切相关。生熟中药在临床组方中所发挥的物质成分群存在差异,不同炮制方法所得中药功能效用临床适应症也不同。何首乌化学成分多样且复杂,炮制方法既有相似又有不同,导致其质量受多种因素影响。本文基于“生熟异用”理论对何首乌化学成分与药理学作用研究进展综述的基础上,以 Q-Marker 理论为指导,从亲缘学与化学成分特有性、传统功效、传统药性、炮制相关、入血成分及药动学、调血脂、配伍等方面对何首乌 Q-Marker 的筛选和确定进行预测分析。通过上述研究,本文在目前仅以二苯乙烯苷、大黄素、大黄素甲醚进行质量控制的基础上进行了提升完善,为后续建立系统科学合理的质量评价方法提供新的思路,以便建立何首乌的质量控制及溯源体系。

基于目前研究基础,何首乌经炮制后,功能药效具有一定的差异。炮制工艺对何首乌的不同成分和药理作用有重要的调控功能,何首乌炮制工艺多样,具有药效成分复杂性、作用多靶点性和整体性。目前现行的质量评价方法简单、与功效相关性弱,并不能全面阐述炮制前后药效差异机制。尚需加强对何首乌炮制工艺的研究,结合中医基础理论,针对不同病症筛选相应的质量控制指标性成分,采用更适合的质量分析方法,进一步明确成分定量构效关系,加强药动学及蛋白组学等研究,探讨何首乌生熟异用治病的作用机制,明确何首乌炮制增效减毒的物质基础,制定全面科学的质量标准,尽量减少其不良反应,注重临床药效与安全。中医理论强调整体辨证观念,而中药 Q-Marker 的质量控制方法正是从多个角度进行研究分析,与中药多通路、多途径及多靶点的药理作用特点相一致,只有不断创新思路、技术和方法,完善体系,建立专属性强、整体性强、科学性强的质量标准,才能更好地促进中药资源的合理利用和中医药事业的健康发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 183-184.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1998: 96-105
- [3] 唐·孙思邈. 银海精微 [M]. 影印本. 北京: 中国书店, 1986: 72
- [4] 唐·兰道人. 仙授理伤续断秘方 [M]. 北京: 人民卫

- 生出版社, 1957: 16
- [5] 明·缪希雍. 先醒斋医学广笔记 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983: 143
- [6] 明·李时珍. 本草纲目(校点本) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 1288
- [7] 杨磊, 张志国, 周逸群, 等. 何首乌历代炮制方法考证 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 25-29.
- [8] 张庆华, 易炳学. 何首乌炮制研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(3): 132-136.
- [9] 杨建波, 高慧宇, 王雪婷, 等. 何首乌中 1 个新的木脂素酰胺类化合物 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5475-5482.
- [10] 林艳, 肖榕, 李春, 等. 生/制/发酵何首乌化学成分、药理作用及肝毒性研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(5): 661-672.
- [11] Wang G Y, Shang J, Wu Y, *et al.* Rapid characterization of the major chemical constituents from *Polygoni Multiflori Caulis* by liquid chromatography tandem mass spectrometry and comparative analysis with *Polygoni Multiflori Radix* [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(10): 2107-2116.
- [12] 袁炜. 何首乌的化学成分研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [13] Sun Y N, Li W, Kim J H, *et al.* Chemical constituents from the root of *Polygonum multiflorum* and their soluble epoxide hydrolase inhibitory activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 998-1004.
- [14] Li S G, Huang X J, Li M M, *et al.* Multiflorumisides A-G, dimeric stilbene glucosides with rare coupling patterns from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(2): 254-263.
- [15] 张静娴. 何首乌神经保护活性成分研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [16] 余意, 李佳兴, 金艳, 等. UPLC-MS/MS 法测定制何首乌中 9 种二苯乙烯苷类成分含量 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1395-1398.
- [17] 颜世伦. 制何首乌的化学成分研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.
- [18] 李续娥, 刘金珠, 廖森泰, 等. 何首乌的酚类成分研究 [J]. 热带亚热带植物学报, 2009, 17(6): 617-620.
- [19] Lo Y H, Chen Y J, Chung T Y, *et al.* Emoghrelin, a unique emodin derivative in Heshouwu, stimulates growth hormone secretion via activation of the ghrelin receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 1-8.
- [20] Yang J, Yan Z, Ren J, *et al.* Polygonumnolides A1-B3, minor dianthrone derivatives from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(6): 617-624.
- [21] 许益民, 任仁安. 赤、白首乌中磷脂成分的分析 [J]. 药物分析杂志, 1990, 10(2): 105-107.
- [22] 周利, 李佳兴, 余意, 等. UPLC-MS/MS 法测定不同产地何首乌中儿茶素类成分的含量 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1581-1584.
- [23] 蔡中齐, 罗益远, 刘训红, 等. HPLC-ELSD 同时测定何首乌中 6 种磷脂类成分的含量 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(12): 1417-1422.
- [24] 张志国, 吕泰省, 姚庆强. 何首乌蒽醌类化学成分研究 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1311-1313.
- [25] 罗益远, 刘娟秀, 刘廷, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定何首乌中二苯乙烯、蒽醌、黄酮及酚酸类成分 [J]. 质谱学报, 2016, 37(4): 327-335.
- [26] 吴世芳. 何首乌中磷脂类化合物的提取、分离及分析方法研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [27] Lin L F, Ni B R, Lin H M, *et al.* Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 158-183.
- [28] 王浩, 杨健, 周良云, 等. 何首乌化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 192-205.
- [29] 蒲俊安, 张思敏, 刘梦娇, 等. 何首乌九蒸九晒炮制工艺的优化研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(22): 2713-2719.
- [30] 汪颖舒, 朱广灏, 王冰, 等. 古法黑豆蒸晒与药典黑豆汁连续蒸对何首乌中 12 个成分含量的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4972-4982.
- [31] 李润虹, 甘国兴, 龙国斌, 等. 复合辅料炮制何首乌对二苯乙烯苷和游离蒽醌的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(13): 44-48.
- [32] 范琼, 赵敏, 金明坤. 何首乌经枯草杆菌发酵后体外生理活性的变化 [J]. 南方农业学报, 2019, 50(1): 131-136.
- [33] 郭千祥, 史旭华, 梁幼玲, 等. 豆制何首乌中异黄酮成分的检测及对 BMSCs 增殖的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 157-162.
- [34] 张福君, 瞿晶田, 王强. 炮制时长对何首乌质量控制的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 574-576.
- [35] 闵建华, 金嘉文, 陈有军, 等. 何首乌不同炮制品中卵磷脂含量的比较 [J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(12): 73-74.
- [36] 翟旭峰, 李柯, 娄勇军, 等. 炮制工艺对何首乌成分的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 179-181.
- [37] 陈庆堂, 卓丽红, 徐文, 等. 何首乌炮制过程中 5 种化学成分的含量变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,

- 18(5): 66-71.
- [38] 朱敏, 姚毅, 居文政, 等. 炮制方法及提取溶剂对何首乌中主要成分含量的影响 [J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1532-1536.
- [39] 廖传荣. 何首乌炮制工艺研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2016.
- [40] 李美发, 陈作栋, 梁欢, 等. 单一中草药以及复方中草药体外抑菌效果研究 [J]. 饲料工业, 2019, 40(12): 22-26.
- [41] 潘小翠, 边才苗, 管铭. 何首乌不同溶剂提取液的体外抑菌活性研究 [J]. 湖北农业科学, 2013, 52(18): 4390-4393.
- [42] 张翼. 何首乌有效成分对大鼠骨癌痛的镇痛效果 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [43] 李帅锋, 丁安伟, 张丽, 等. 何首乌产地加工与饮片炮制一体化工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3003-3008.
- [44] 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.
- [45] 胡菲菲, 郝占霞, 张少波, 等. 生、制何首乌水提物改善 MCD 饲料诱导小鼠非酒精性脂肪性肝炎的研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(19): 4732-4739.
- [46] 陈有军, 向飞军, 金嘉文, 等. 何首乌不同炮制品对大鼠血虚模型的补血作用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(4): 659-663.
- [47] 冯雪梅, 祝彼得, 吕艳. 制首乌总多糖对骨髓抑制贫血小鼠脾脏促红细胞生成素受体和转录因子 *GATA-1* mRNA 表达的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(1): 93-96.
- [48] 卓丽红, 陈庆堂, 危建安, 等. 制何首乌对大鼠造血祖细胞增殖及骨髓细胞黏附分子表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1): 5-6.
- [49] 张秀霞, 甘超男, 赵洁, 等. 生发乌发中药例举 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2016, 30(8): 844-846.
- [50] Han M N, Lu J M, Zhang G Y, *et al.* Mechanistic studies on the use of *Polygonum multiflorum* for the treatment of hair graying [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 651048.
- [51] 吴琼. 何首乌水提物对小鼠黑素瘤细胞黑色素生成影响的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- [52] 冯光远, 石璐缘, 崔宝弟, 等. 制何首乌提取物及主要单体成分对细胞酪氨酸酶及抗氧化保护作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(4): 578-584.
- [53] 陈少茹, 邹丽宜, 吴铁. 何首乌防治骨质疏松症的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2011, 27(22): 3428-3431.
- [54] 孙艳涛, 王冰, 康廷国. 何首乌-牛膝药对提取物抗维甲酸诱导的小鼠骨质疏松药效物质基础研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 842-844.
- [55] 杨利娟. 何首乌、骨碎补和淫羊藿抗骨质疏松的作用机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [56] 张新乐, 吴铁, 崔燎, 等. 骨形态计量学观察何首乌对高脂大鼠骨骼的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(7): 1-7.
- [57] 吴晓青, 陈晓珍, 刘睿颖, 等. 生、制首乌正己烷提取物对维甲酸致小鼠骨质疏松的防治作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(12): 2175-2179.
- [58] Kim D U, Chung J Y, Jin S C, *et al.* Effects of processed *Polygonum multiflorum* with KIOM patent on bone remodeling-related protein expression in human osteoblast-like SaOS-2 cells [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-6.
- [59] Yu L Y, Gong L H, Wang C, *et al.* *Radix polygoni multiflori* and its main component emodin attenuate non-alcoholic fatty liver disease in zebrafish by regulation of AMPK signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1493-1506.
- [60] Choi R Y, Lee H I, Ham J R, *et al.* Heshouw (*Polygonum multiflorum* Thunb.) ethanol extract suppresses pre-adipocytes differentiation in 3T3-L1 cells and adiposity in obese mice [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 355-362.
- [61] 赖陈岑, 王和生, 赵建雄, 等. 制首乌提取物对兔动脉粥样硬化模型中 ABCA1 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6): 87-89.
- [62] 李婧. 何首乌降脂抗动脉粥样硬化的中医药机制研究 [J]. 中外医学研究, 2012, 10(20): 150-151.
- [63] 赵荣华, 赵声兰, 刘珍珍, 等. 何首乌不同炮制品抗氧化作用的研究 [J]. 食品科技, 2009, 34(1): 68-70.
- [64] 俞捷, 谢洁, 毛晓健, 等. 何首乌、制何首乌及何首乌发酵炮制品致泻作用与抗氧化活性的比较研究 [J]. 中国天然药物, 2012, 10(1): 63-67.
- [65] 程凯, 张慧俭, 陈玉龙, 等. 何首乌多糖抗小鼠疲劳的效应机制 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(24): 6054-6055.
- [66] 马艳. 何首乌中蒽醌类化合物纯化及其抗运动性疲劳研究 [J]. 化学工程师, 2020, 34(3): 69-72.
- [67] 高超. 制何首乌基于 Wnt/ β -catenin 信号通路改善糖尿病脑病认知功能障碍机制的研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2019.
- [68] 高雯华, 袁梦石, 曾倩柔, 等. 何首乌颗粒剂对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆及 miRNA-101 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(10): 1120-1124.

- [69] 李小黎, 刘晓梅, 赵瑞珍, 等. 何首乌二苯乙烯苷对拟痴呆大鼠学习记忆和海马组织 CA1 区脑啡肽酶及低密度脂蛋白相关受体 1 表达的影响 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(32): 3948-3951.
- [70] 张志远, 苗明三, 顾丽亚. 制何首乌多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中医研究, 2008, 21(6): 18-19.
- [71] 张庆. 何首乌多糖分离鉴定与免疫调节活性研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2017.
- [72] 孙桂波, 郭宝江, 李续娥, 等. 何首乌蒽醌苷对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 30-32.
- [73] 向龙超. 制何首乌醇提物(HSWE)通过下调 SREBP1 抑制肝癌细胞的脂肪代谢 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2017.
- [74] 李文. 广西生何首乌天然小分子化合物的提取分离及抗肿瘤活性筛选 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2010.
- [75] 孙桂波, 邓响潮, 郭宝江, 等. 何首乌蒽醌苷类化合物抗肿瘤作用研究 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(10): 837-841.
- [76] 朱艺, 李琛, 李洪亮, 等. 何首乌中相关蒽醌类化合物抗癌作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(18): 196-205.
- [77] 杨念, 曹风军, 霍剑伟, 等. 基于 SREBP1 的制何首乌抗肝癌脂代谢蒽醌类活性成分的筛选 [J]. 湖北医药学院学报, 2018, 37(2): 156-160.
- [78] 李妹娟, 王和生, 王通渤, 等. 制何首乌中大黄素对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化模型中 JAK2/STAT3 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 101-106.
- [79] 魏雪梅, 李丽英, 靳文军, 等. 何首乌总苷对载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块稳定性的影响 [J]. 河北中医药学报, 2009, 24(3): 34-35.
- [80] Liu X, Yang C Y, Deng Y, et al. *Polygoni Multiflori Radix* preparat delays skin aging by inducing mitophagy [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5847153.
- [81] 李许. EPO 与“肾精”相似性的体内验证及“补肾益精”中药健脑作用机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [82] 陈正爱, 李贵铃, 尹大维. 不同蒸制时间制首乌对亚急性衰老大鼠抗衰老作用的影响 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(4): 848-849.
- [83] 梅雪, 余刘勤, 陈小云, 等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 122-131.
- [84] 朱璨, 李尧锋, 彭芳, 等. 制首乌雌激素样作用及机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 216-220.
- [85] 童妍, 吴晓青, 王欢, 等. 炮制对峨眉何首乌降糖作用的影响 [J]. 山东中医杂志, 2008, 27(4): 271-272.
- [86] 陈俊, 李兴, 朱丽英, 等. 制何首乌对链脲佐菌素糖尿病大鼠降血糖作用及其机制探讨 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(1): 52-55.
- [87] 黄松梅. 何首乌对实验性糖尿病大鼠血糖水平影响的研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2005.
- [88] 姜金奇, 周忠光, 贾博宇. 何首乌水提物对大鼠心肌梗血模型血清中 SOD、MDA 和 GSH-Px 的影响 [J]. 中医药信息, 2013, 30(6): 28-29.
- [89] 金雄哲, 金政. 何首乌对缺氧培养心肌细胞保护作用的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1454-1456.
- [90] 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 等. 含何首乌的中成药不良反应系统分析 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1878-1887.
- [91] 郇丹, 李晓菲, 尹萍, 等. 基于炮制减毒思想的何首乌肝毒性物质基础初步研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2044-2050.
- [92] 欧莉. 基于不同肾虚证候的何首乌致肝损伤机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [93] 白杨, 卫培峰, 高小庆, 等. 何首乌对于肾虚模型大鼠肝毒性机制的实验研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(6): 21-23.
- [94] 李贺芝, 段思明, 王茜, 等. 何首乌致大鼠肾损伤及对肾细胞凋亡的调控作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(5): 81-87.
- [95] 李奇, 赵奎君, 赵艳玲, 等. 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.
- [96] 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.
- [97] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [98] 李帅锋, 郑传柱, 张丽, 等. 不同产地何首乌药材的质量分析 [J]. 江苏中医药, 2015, 47(8): 69-71.
- [99] 李欣, 孟磊, 魏胜利, 等. 不同产地何首乌药材质量及差异研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 384-390.
- [100] 王宏杨, 迟继铭, 姜雪, 等. 何首乌提取物二苯乙烯苷药理及临床研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(10): 2464-2469.
- [101] 李瑞奇, 苗明三. 药性温的现代研究及相互关系 [J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1456-1459.
- [102] 王娅, 闫丽娜, 孙甜甜, 等. 何首乌多糖的结构表征及其免疫调节活性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2290-2295.
- [103] 赵琴, 黄惠红, 汪颖舒, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

- 不同黑豆汁蒸制法对何首乌成分的影响 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 2211-2217.
- [104] 刘亚蕾, 郜丹, 李晓菲, 等. 不同辅料对何首乌炮制减毒效果对比研究 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 330-337.
- [105] 赵梦杰. 基于主成分—聚类分析法的何首乌化学成份及毒性相关指标研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [106] 陈绍文, 刘贞, 喻小明. 何首乌生品及炮制品的大鼠血药指纹图谱比较研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1): 36-39.
- [107] 蒙钟经, 丁选胜. 何首乌的入血成分、药动学及肝毒性代谢组学研究进展 [J]. 药学进展, 2019, 43(5): 379-383.
- [108] Zhang J, Wang T H, Ren Z Y, *et al.* Application of HPLC-LTQ Orbitrap MS for metabolic profiles of *Polygonum multiflora* extract in rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(2): e4067.
- [109] 王健, 孙瑜, 陈莉莉, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学技术评价何首乌炮制品中差异代谢物的研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1537-1543.
- [110] Li F J, Zhang T, He Y R, *et al.* Inflammation inhibition and gut microbiota regulation by TSG to combat atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247: 112232.
- [111] 安学冬, 韦宇, 连凤梅. 何首乌的临床应用及其用量 [J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(2): 219-221.

[责任编辑 崔艳丽]