

基于 CiteSpace 的何首乌炮制历史沿革及现代研究进展分析

王一俊¹, 王丽明¹, 刘霁虹², 付志飞¹, 张紫鑫¹, 韩立峰^{1*}

1. 天津中医药大学 天津市中药化学与分析重点实验室, 天津 301617

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: **目的** 分析何首乌 *Polygonum multiflorum* 的现代研究热点和炮制历史沿革, 总结何首乌的化学成分现代药理毒理研究, 为国内何首乌的研究方向和研究思路提供参考。**方法** 基于 Web of Science、中国知网、万方及维普数据库进行文献检索, 时间限定为 1994 年 1 月 1 日—2023 年 11 月 1 日, 共纳入 2 395 篇符合标准的文献, 以及通过查询历代中医药相关书籍以及近年来对于何首乌的研究成果与发表的文献, 对年发文量, 国家(地区)、机构、关键词时序图聚类、突现词进行分析。**结果** 何首乌研究中文文献发文量较多, 平缓, 英文文献发文量快速增长, 中文和英文文献对于何首乌研究的热度大体相同。中国、美国和韩国是发文量最多的国家, 两者主要的研究机构集中于中医药大学。两者研究内容主要集中于化学成分和药理作用方面, 其中以何首乌的肝损伤或肝毒性研究最多。**结论** 何首乌的肝毒性是目前最需要解决的问题, 此外何首乌的抗阿茨海默症、调血脂、免疫调节、调节胰岛素抵抗、抗炎和抗肿瘤等药理作用的研究不能搁置, 同时炮制是历代何首乌减毒的关键因素, 可能成为何首乌摆脱其肝毒性诟病的突破口和新方向。

关键词: 何首乌; 炮制; CiteSpace; 抗阿茨海默症; 调血脂; 免疫调节; 调节胰岛素抵抗; 抗炎; 抗肿瘤

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-6089-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.034

Analysis of historical evolution and modern research progress of *Polygonum multiflorum* processing based on CiteSpace

WANG Yijun¹, WANG Liming¹, LIU Jihong², FU Zhifei¹, ZHANG Zixin¹, HAN Lifeng¹

1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicinal Chemistry and Analytical Chemistry of Tianjin, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To analyze the modern research hotspots and processing history of Heshouwu (*Polygonum multiflorum* Thunb.), and summarize the modern pharmacological and toxicological studies on the chemical constituents of *P. multiflorum*, so as to provide reference for the research direction and research ideas of *P. multiflorum* in China. **Methods** This article is based on Web of Science, China Knowledge Network, Wanfang and Weipu databases for literature search. The time limit is January 1, 1994 to November 1, 2023. A total of 2 395 documents that met the criteria were included. The annual number of publications, countries (regions), institutions, keyword time series graph clustering, and burst words were analyzed. And by querying the books related to ancient Chinese medicine and the research results and published literature of *P. multiflorum* in recent years. **Results** The number of papers published in Chinese literature is increasing, and the number of papers published in English literature is growing rapidly. The heat of Chinese and English literature on *P. multiflorum* is roughly the same. China, the United States and South Korea are the countries with the largest number of publications, and their main research institutions are concentrated in the University of Traditional Chinese Medicine. The research content of the two is mainly focused on chemical components and pharmacological effects, among which the liver injury or hepatotoxicity of *P. multiflorum* is the most studied. **Conclusion** The hepatotoxicity of *P. multiflorum* is the most urgent problem to be solved at present. In addition, research on the pharmacological effects of *P. multiflorum*, such as anti-alzheimer's disease, blood lipid regulation, immune regulation, insulin resistance regulation, anti-inflammatory and anti-tumor effects, cannot be put on hold. At the same time, processing has been a key factor in reducing the toxicity of *P. multiflorum* throughout history, which may become a

收稿日期: 2024-02-02

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274362)

作者简介: 王一俊, 男, 硕士研究生, 主要从事中药分析相关研究。E-mail: wangyijun2025@163.com

*通信作者: 韩立峰, 男, 正高级实验师, 博士生导师, 主要从事中药物质基础研究。E-mail: hanlifeng@tjutcm.edu.cn

breakthrough and new direction for *P. multiflorum* to overcome its liver toxicity criticism.

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb.; processing; CiteSpace; anti-Alzheimer's disease; blood lipid regulation; immune regulation; insulin resistance regulation; anti-inflammatory; anti-tumor

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根。通常于秋冬季节,待叶子枯萎后进行采挖,主产于我国河南、湖北等地^[1]。何首乌具有“首乌之用,生熟迥殊”^[2]的说法,生品用于治疗疮痈、瘰癧、久疟肠燥便秘等。制何首乌则用于治疗血虚萎黄、眩晕耳鸣、腰膝酸软、高脂血症等^[3]。何首乌经除杂,洗净,稍浸,润透,切厚片或块,干燥后为生品。生首乌经一定的炮制方法(如黑豆汁炮制)加工后为制何首乌^[4]。鉴于近年来关于何首乌肝脏毒性的报道屡见不鲜,本文通过对古今文献的查阅整理,全面梳理何首乌的历代炮制加工工艺,结合其药理与化学成分的研究,以探究其合理用药的必要性及促进安全用药的可行性。

随着网络时代的到来,国内外研究人员何首乌的研究日益增多,发表了大量的优秀文章,而分析这些文章的研究热点等内容有助于发掘被忽视的研究方向,数据可视化处理也应运而生,出现了大量可视化分析软件及工具,如 Citespace、VOSviewer、HistCite 等,其中 Citespace 软件不仅仅可以定量测量研究之间的一个关系丛集,还可以描述和预测特定研究领域的发展,还可以分析不同国家、机构等之间的信息^[5]。故本研究选用 CiteSpace 工具,对近年何首乌的大量研究成果进行可视化分析,总结归纳整理研究热点和发展趋势,为何首乌的后续研究提供借鉴参考。

1 基于 CiteSpace 软件的何首乌可视化分析

1.1 数据与方法

本部分内容主要基于 Web of Science 核心合集(WOS, 英文), 以及中国知网、万方和维普数据库(中

文), 其中 WOS 采用高级检索方式, 以“((((((TS=("tuber fleeceflower root")) OR TS=("tuber of multiflower knotweed")) OR TS=("polygonum multiflorum")) OR TS=("pleuropterus cordatus")) OR TS=("tuber fleeceflower stem")) OR TS=("tuber fleeceflower")) OR TS=("polygonum multiflorum thunb")) OR TS=("shouwu"))”为检索主题, 文献类型为“Article or Review Article”, 检索时间跨度为 1994 年 1 月—2023 年 11 月, 共检索得 555 篇文献; 中国知网以“学术期刊”为检索库, 以“何首乌”为主题, 选择“中文文献”, 来源类型选择“CI 来源期刊、核心期刊”, 共检索得 1 317 篇文献; 万方数据库中, 文献类型选择期刊论文, 以主题“何首乌”and 出版时间“1994-01-01 TO 2023-11-01”检索得 1 365 篇, 维普以“何首乌”为关键词, 时间限定为 1994—2023 年, 期刊范围选择“北大核心期刊”, 共检索得 846 篇, 由于中文数据库有重复文章, 故需要进行文章清洗等工作, 借助 NoteExpress 软件进行数据清洗, 导入后共计 3 528 篇, 通过查重以及手动筛选学术报告、财经、美术等无关文献后, 剩余 1 840 篇文献。将所得中文数据库文件和英文数据库文件借助 CiteSpace 6.1.R6 (64-bit) 软件, 对检索到的文献通过发文量, 及其趋势、主要研究力量、关键词等进行定量统计和可视化分析。

1.2 结果与分析

1.2.1 发文量分析 发文量及其变化的趋势可以反应研究领域的受关注程度和重要性。根据年度发文量分布图(图 1), 英文文献自 1994—2023 年何首乌的研究论文发文量缓慢增长, 其中 2005 年之

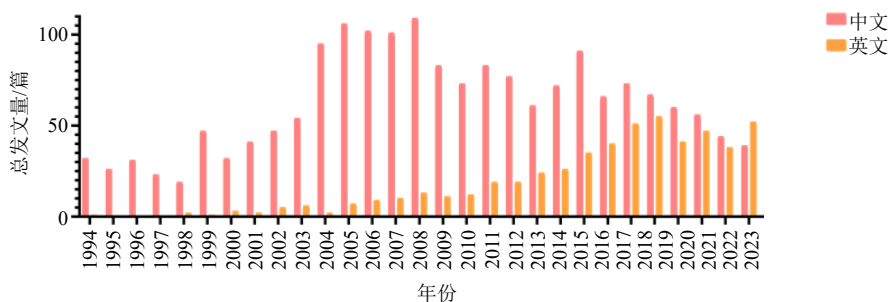


图 1 1994—2023 年何首乌研究的发文量

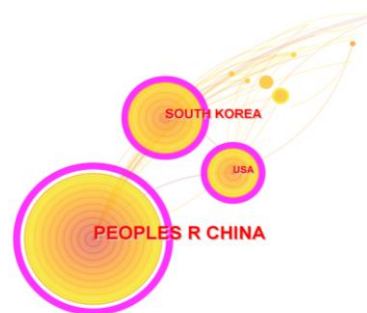
Fig. 1 Number of published papers on study of *P. multiflorum* from 1994 to 2023

前,有关何首乌的研究相对较少,2006—2022 年数量迅速增长,年均增长量为 2 篇,2017 年之后,每年发文量已超过 40 篇。而中文数据库关于何首乌的研究总体较高,尤其自 2004 年及之后发文迅速增高,从总体趋势上看,何首乌的研究逐渐引起全球范围的关注。

1.2.2 主要研究国家和机构 英文文献中何首乌研究的发文涉及的国家(地区)有 38 个(图 2),其中发文最多的是中国(448 篇),其次为韩国(67 篇)和美国(32 篇)。中国在关于何首乌的研究的发文数量占有绝对优势,英文发表的研究机构(图 3)主要集中于中医药类大学中,如北京中医药大学、天津中医药大学和成都中医药大学等,其中,北京中医药大学发文最高(42 篇)。除中国的研究机构外,其他主要的发文机构有美国国家食品药品监督管理局(16 篇)、釜山国立大学(13 篇)、罗格斯州立大学(8 篇)等。中文研究机构均属于中国,但个机构在合作上联系不紧密,大多以单独的点出现在图中,从发文量的角度上,中国是目前对首乌研究领域的影响力大国,其中国内的一些中医药大学贡献最大。

合作网络节点的中心性是表示一个节点在网络

中的强度,可以反应这个节点的重要程度和影响力。根据图 2,中国的中心性最高(0.90),其次是美国(0.26),中国广泛的与美国、韩国、德国等国家有密切合作。有一点需要提到的是,美国虽然发文数量排第 3 位,但其中心性却位于第 2 位,这说明美国的一些机构活跃度,开始注重何首乌乃至中医药域,也代表中医药走向世界有了一定的成果。



节点大小同发文频次呈正比;外圈用紫圆环标注表示该节点中心性 ≥ 0.1 。

Node size is proportional to the frequency of posting; the outer ring is marked with a purple ring to indicate that the node centrality ≥ 0.1 .

图 2 何首乌研究的国家合作网络图 (WOS)

Fig. 2 National cooperation network diagram of *P. multiflorum* research (WOS)



图 3 何首乌研究的机构合作网络图 (左: WOS; 右: 中文)

Fig. 3 Institutional cooperation network diagram of *P. multiflorum* research (left: WOS; right: Chinese)

1.2.3 关键词及知识图谱 利用 CiteSpace 软件,选择关键词,然后选择 Timeline View 构建关键词时序图(图 4),由图可知,英文文献中 silhouette=0.771 4>0.7,聚类显著,Modularity Q=0.474 9>0.3 聚类信度较高,中文文献中 silhouette=0.897 6>0.7,聚类显著,Modularity Q=0.590 8>0.3 聚类信度较高。英文数据库下何首乌研究领域高频词主要集中在 10 个聚类,即#0 polygoni multiflori radix (何首乌)、#1 parkinsons disease (帕金森病)、#2 polygonaceae (蓼科)、#3phenolic compounds (酚类化合物)、#4

alzheimers disease (阿尔茨海默症)、#5pharmacology (药理学)、#6 lipopolysaccharide (脂多糖)、#7androgen receptor (雄激素受体)、#8 herbal hepatotoxicity(中药肝毒性)、#9 hydroxyphthalide(羟基邻苯二甲酸酯)。而中文数据库下聚类集中在制何首乌、含量测定等方面。英文数据库中帕金森病和中文数据库中脂肪肝的关注度最高。何首乌是一味中药,其用药理念,源自中医宏大的世界观,帕金森病及阿茨海默症、脂肪肝等表现了国内外研究人员期望从中医药获得新的治疗的路径,也彰显了中

医药现代化的探索过程。

1.2.4 关键词突现分析 突显关键词是指频率快速增加的关键词。分析其突显性是找到一段时期内学术界特别关注方向的一种分析方式，为分析研究前沿、找到热点等方面均有重要的价值。根据图 5 可以看到，在英文数据库中，“毒性”“肝损伤”“诱导性肝损伤”等是近年来新兴的且一直活跃的主题，

但从突现强度来看，药理学的突现强度最强(4.69)，其次是阿尔茨海默症(4.61)；在中文数据库中(图 6)，肝损伤(10.75)、肝毒性(14.05)无论是从时间跨度来看还是突现强度来看，都是最高的，这也说明，自何首乌有报道肝损伤后，研究其肝损伤机制或减弱其毒性等相关研究已成为当代最重要的研究热点。

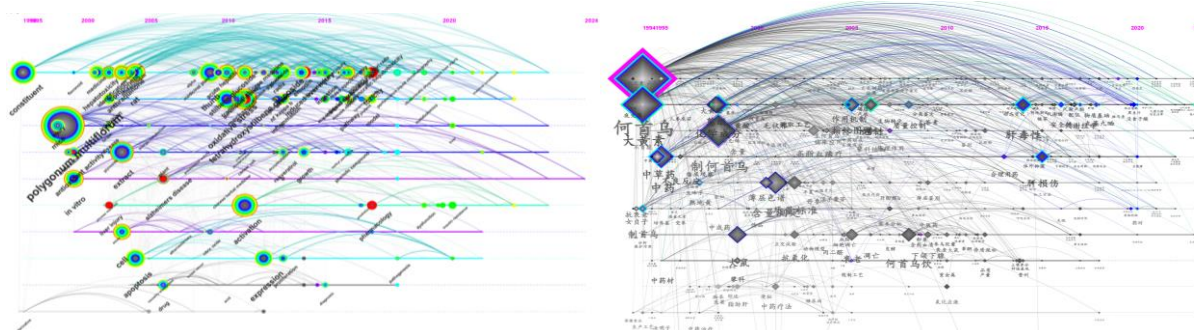


图 4 关键词时序图 (左: WOS; 右: 中文)

Fig. 4 Time series diagram of keywords (left: WOS; right: Chinese)

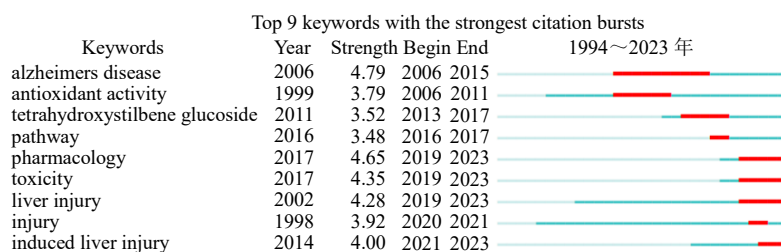


图 5 1994—2023 年何首乌研究的关键词突现强度和时间 (WOS)

Fig. 5 Intensity and time of key words emergence in study of *P. multiflorum* from 1994 to 2023 (WOS)

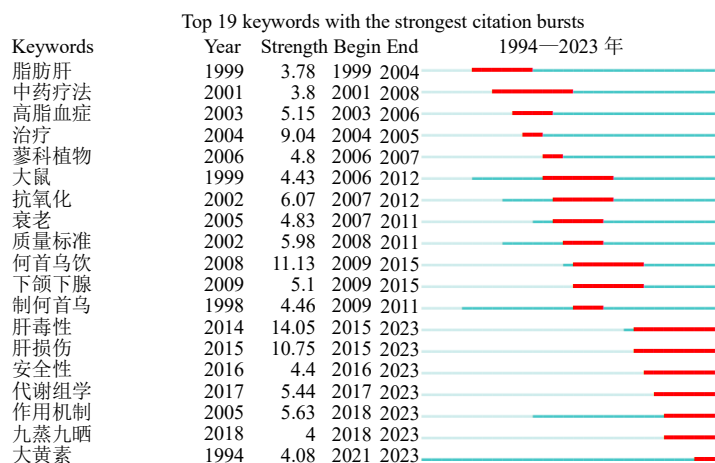


图 6 1994—2023 年何首乌研究的关键词突现强度和时间 (中文)

Fig. 6 Intensity and time of key words emergence in study of *P. multiflorum* from 1994 to 2023 (Chinese)

由 CiteSpace 分析可知,目前何首乌的研究已经由药理、化学成分相关性研究转向肝毒性研究,但何首乌是一味传承古今的中药,历代医家对于首乌的炮制手段是否是其减毒增效的关键因素?同时,在现代研究的基础上,何首乌的化学成分研究,药理、毒理研究等成为了何首乌肝毒性研究的重要辅助研究,故需要进一步归纳整理何首乌古今炮制沿革、化学成分及药理等方面的现代研究进展。

2 何首乌的炮制沿革

2.1 古代炮制沿革

何首乌最早出现在《何首乌录》,成书于唐代,收录于《全唐文/卷 0638》,记载了首乌的服用方法为“烈日曝干,散服酒下”^[6],亦可见于《日华子本草》,成书于五代,见于草部下品之上,曰:“味甘,久服令人有子,治腹宿疾,一切冷气及肠风^[7]”,因原书遗失,故其炮制方法未曾载明。通过查阅相关文献,发现有文献称其始载于《开宝本草》^[8],笔者经过查阅,可于《何首乌录》等书籍查到其相应的功效及服用方法,亦可于《仙授理伤续断秘方》中

查询到其炮制方法等,故笔者认为何首乌最早药用可追溯至唐代及以前。

何首乌的炮制方法可分为 3 种,净制、切制和炮炙。其中,以炮炙方式多样,因何首乌生品性多滑利,古代多用加辅料来炮制,如醋制、泔制、酒制、药汁制及黑豆制等,以黑豆或黑豆汁制常用,如唐代《仙授理伤续断秘方》中记载“首乌十斤,黑豆半斤,同蒸熟,为末”;其后的宋代沿用此法并有所改良,如《苏沈良方》中的何首乌散,其中首乌的炮制方法为“浸一日切,浓半寸,黑豆水拌匀,令湿何首乌重重相间,蒸豆烂,去豆阴干”,从明代开始,工序愈加复杂,如明代书籍《医学入门》《寿世保元》中的“如作丸用黑豆拌,九蒸九晒,去豆”的记载,这种九蒸九晒的方式,至今仍有一些地区沿用。历代的净制和切制的方法,主要有去皮,切薄片或粗片,锤碎等。此外,首乌在切制过程中忌用铁器,如《重修政和证类本草》中记载“春夏采,临用之以苦竹刀切”。首乌的炮制沿革见表 1。

表 1 何首乌炮制历史沿革

Table 1 Historical evolution of *P. multiflorum* processing

序号	净制、切制	炮炙	文献来源
1	“焙研为磨”“焙干”	首乌与黑豆同蒸熟、用黑豆酒煮七次、醋煮、用水煮熟	《仙授理伤续断秘方》 ^[9]
2	以苦竹刀切、木杵白捣之,忌铁	米泔浸经宿,曝干	《开宝本草》 ^[8]
3	用竹刀子刮,令碎、首乌三斤锉如棋子大	入白米泔浸七日,夏月逐日换水、九蒸九曝	《太平圣惠方》 ^[10]
4	采时尽其根,乘润以布帛拭去泥土,勿损皮,一密器贮之	—	《本草图经》 ^[11]
5	水浸一日切,浓半寸	黑豆水拌匀,令何首乌重重相间,蒸豆烂,去豆阴干	《苏沈良方》 ^[12]
6	去粗皮,用铜刀或竹刀切如棋子大,木杵白捣米泔浸、切,焙	—	《太平惠民和剂局方》 ^[13]
7	苦竹刀切、木杵白捣之。忌铁。	米泔浸经宿,曝干	《经史证类备急本草》 ^[14]
8	细锉莲子大、米泔浸一宿竹刀刮去皮	去黑皮米泔浸、去黑皮酒炒、炒去黑皮、以黑豆……蒸令豆烂为度去豆曝干	《圣济总录》 ^[15]
9	晒	小黑豆拌,蒸	《扁鹊心书》 ^[16]
10	锉	用生姜汁同泡了甘草二钱,浸二宿,焙,再浸,焙	《类编朱氏集验医方》 ^[17]
11	竹刀子刮去皮,切作片子	—	《儒门事亲》 ^[18]
12	去粗皮	—	《活幼心书》 ^[19]
13	木白捣为末	—	《丹溪心法》 ^[20]
14	去黑皮、于木臼内捣末、竹刀子刮去皮切	泔浸、与生黑豆同煎、去黑皮酒炒、炒去黑皮、同牛膝……以好酒一升,浸。九蒸九晒、用二斤米泔浸与黑豆、干枣蒸,候其熟却,然后取出豆枣不用	《普济方》 ^[21]
15	洗去泥土以苦竹刀切作片	米泔浸	《救荒本草》 ^[22]
16	用竹刀刮去皮,切片,焙干用	黑豆半碗,同羌活草何首乌一处,煮豆熟为度。	《奇效良方》 ^[23]
17	研为末	何首乌、牛膝同在好酒泡……存酒,随时饮用、何首乌……加胡麻四两,再蒸再晒。	《本草纲目》 ^[24]
18	咀竹刀禁伤铁器,木杵捣春	浸泔水过宿曝干	《本草蒙筌》 ^[25]
19	何首乌忌铁器,用竹刀铜刀切之	用黑豆拌,九蒸九晒,去豆、首乌米泔浸晒干,用壮妇生男乳汁拦晒一二次,候干用	《医学入门》 ^[26]
20	白内捣为末、切大片。忌铁器	木臼捣末、赤白何首乌与牛膝,用黑豆汁蒸三次	—
21	竹刀刮去粗皮切片	何首乌与牛膝各酒浸七日,晒干白内捣为末、首乌酒浸软,切大片,黑豆一层,何首乌一层,蒸晒各七遍,听用	《仁术便览》 ^[27]
22	赤白兼用,泔浸,过一宿捣碎	—	《鲁府禁方》 ^[28]
		米泔浸洗捶碎如枣核大入黑豆同蒸三日极黑、赤白何首乌用黑豆煮拌浸一昼夜去汁后	《寿世保元》 ^[29]
		将豆拌首乌木甑蒸浸五次、黑豆拌蒸一次牛膝拌蒸一次、去皮用黑豆拌九蒸九晒	—

表 1 (续)

序号	净制、切制	炮炙	文献来源
23	以苦竹刀切、木杵白捣之。勿犯铁器、洗净切片、竹刀切片	九蒸九晒、何首乌勿去皮，乌豆同牛膝蒸制如常法，最后用人乳浸蒸晒三四十次	《先醒斋医学广笔记》 ^[30]
24	生杵为末、竹刀刮去皮	用壮健人乳拌晒三次，生杵为末、小黑豆汁拌蒸七次……又用羊肉一斤切片拌蒸一次，《景岳全书》 ^[31] 晒干……	
25	采时洗去土净，用竹刀刮去皮，石臼内木杵捣碎	用黑豆减半拌匀，酒润三日，乘日晒干。甑上蒸一次，晒一次，酒润一次，计九次，《本草汇言》 ^[32] 去其腥气，入药用。	
26	去粗皮酒浸	去粗皮酒浸，拌黑豆末蒸之，水中复加黑豆及酒，晒干，九次为度	《雷公炮制药性解》 ^[33]
27	蜜炙	—	《丹台玉案》 ^[34]
28	忌铁器；用铜刀切片	酒净拌入黑豆，九蒸九晒入药	《药品化义》 ^[35]
29	忌铁，竹刀刮去黑皮，米泔浸半日，切片	切片，每赤、白各一斤，用黑豆三斗……砂锅上蒸之，豆熟为度，去豆，晒干，九次《本草通玄》 ^[36] 乃佳。	
30	—	泔浸，黑豆拌，九蒸九晒	《本草征要》 ^[37]
31	以竹刀刮去粗皮、切片	用黑料豆以水泡过。砂锅内铺豆一层。首乌一层。蒸之豆熟……如此九次乃用	《本草择要纲目》 ^[38]
32	去皮，切片	九蒸九晒	《医方集解》 ^[39]
33	竹刀刮皮切片	用黑豆与首乌拌匀，铺柳甑，入砂锅，九蒸九晒用（第七至九次与酒拌牛膝同蒸）	《本草备要》 ^[40]
34	竹刀刮去黑皮	米泔浸一宿，晒干，捣碎，黑豆拌，九蒸九晒用	《本草详节》 ^[41]
35	竹刀刮去皮	拌黑豆九蒸九晒	《本经逢原》 ^[42]
36	苦竹刀切	苦竹刀切……九蒸九晒乃正	《修事指南》 ^[43]
37	—	马豆蒸用	《本草经解》 ^[44]
38	铜刀切片	米泔换浸一两天、黑豆拌匀，砂锅蒸晒数次	《玉楸药解》 ^[45]
39	竹刀刮皮，切片	用大黑豆拌匀。入柳甑砂锅上。九蒸九晒	《本草从新》 ^[46]
40	勿犯铁器，竹刀去皮切片	泔浸、以黑豆拌，蒸晒九次用	《得配本草》 ^[47]
41	—	用马料豆汁煮，或老酒亦可，要九蒸九晒、酒煮	《本草纲目拾遗》 ^[48]
42	竹刀刮皮切片	用黑豆与首乌拌匀。铺柳甑。入砂锅。九蒸九晒	《本草求真》 ^[49]
43	竹刀刮去皮	于冬季得大重斤者，竹刀刮去皮，切开煨，料豆汁拌蒸晒干，再蒸黑色为度	《药笼小品》 ^[50]
44	—	当归汁浸，生地黄汁浸，旱莲汁浸，人乳浸。	《医灯续焰》 ^[51]
45	—	小黑豆汁拌蒸七次，如无豆，或人乳牛乳拌蒸。	《成方切用》 ^[52]
46	—	男便浸晒	《针灸逢源》 ^[53]
47	—	置砂锅中。蒸。如此九次。晒干以人乳十碗浸匀。	《本草述钩元》 ^[54]
48	—	乳浸晒	《类证治裁》 ^[55]
49	—	黑豆与首乌拌匀铺柳甑。入砂锅。九蒸九晒	《本草撮要》 ^[56]
50	竹刀刮皮，切薄片，晒干	黑豆汁浸一宿，又用黑豆汁浸一宿。次早柳木甑桑柴火蒸三炷香。如是九次	《食鉴本草》 ^[57]
51	竹刀刮皮，切片	用黑豆拌蒸晒干，如此九蒸九晒乃用	《本草害利》 ^[57]
52	—	豆制酒蒸	《本草便读》 ^[59]
53	—	米泔浸三日，去皮铺黑豆上，砂釜蒸之，如此九次	《本草易读》 ^[60]

通过对历代古籍的整理发现，不同朝代对于何首乌的炮制方法，大多以黑豆汁作为主要的辅料，同时，在阅读古籍时，发现首乌炮制后多以药散入丸药或者散剂。当然，后世在保有黑豆或其汁为辅料同时，还探索出不同的炮制辅料，例如牛膝、生地、黑羊肉、健壮人乳或牛乳等辅料，由于后续辅料现代研究不足，不能得出其炮制的后首乌功效如何，故建议后续可以横向比对几种辅料炮制后其成分变化及疗效是否有所改变增减。

2.2 现代何首乌炮制研究

现代研究在净制和切制的基础上加辅料炮制，因其余各地如天津、上海、山东等地炮制规范与《中国药典》2020 版或《北京市中药饮片炮制规范》2008 版基本一致，故笔者只列举了一些常用和具有地方

特色的炮制方式。除《中国药典》2020 版收录的黑豆汁拌蒸外，还有其他一些地方炮制规范中的特色炮制方法，如炆何首乌、滇何首乌等，其详细的炮制工艺见表 2。随着现代工艺技术的发展与进步，一些新型的理念和仪器也逐渐运用于首乌的炮制过程中。杨荣英等^[61]在保留黑豆汁作为辅料的基础上，先将何首乌进行挤压膨化处理干燥等步骤，大大减少了炮制的时间和所用辅料，同时，其有效成分含量，如二苯乙烯苷、大黄素等也同传统工艺相比基本一致。

笔者通过查阅近现代以来的何首乌炮制规范，主要参考了《中国药典》2020 年版及各地的炮制规范，发现步入近现代以来，首乌的炮制工艺及辅料趋于同一化，各地的炮制方法基本同药典保持高度

表 2 现代何首乌炮制方法
Table 2 Modern processing methods of *P. multiflorum*

序号	炮制方法	出处
1	取何首乌片或块，照炖法（通则 0213）用黑豆汁拌匀，置非铁质的适宜容器内，炖至汁液吸尽；《中国药典》或照蒸法（通则 0213），清蒸或用黑豆汁拌匀后蒸，蒸至内外均呈棕褐色，或晒至半干，切片，干燥、每 100 kg 何首乌片（块），用黑豆 10 kg	2020 版
2	取何首乌片或块，置非铁质的适宜容器内，加黑豆汁和黄酒拌匀，闷润 4~8 h，装入蒸罐内，加水《北京市中药饮片炮制规范》适量，密封，蒸 18~24 h，中间倒罐一次，至汁液被吸尽，内外均呈棕褐色至黑褐色时，取出，干燥	2008 版 ^[62]
3	炆何首乌：取净首乌片，浸透，加黑豆，放入药罐内，加入温水，上盖，移至围灶内，罐四周放置《江西省中药饮片炮制规范》木炭和干糠（每 100 kg 何首乌，用木炭 5 kg、干糠 80 kg）点燃后 1~2 d，至糠尽灰冷或药透汁干，取出，干燥，筛去黑豆渣；再用黄酒拌匀，待吸尽后，蒸 4~6 h，停火密闭一夜，取出，干燥。每 100 kg 何首乌，用黑豆 10 kg、黄酒 20 kg	2008 版 ^[63]
4	滇制何首乌：取药材，挑选，洗净，浸润，切成片，厚度不超过 1.5 cm，干燥。取黑豆汁，置非铁《云南省中药饮片标准》2005 版的容器内，加何首乌块或片，拌匀，浸吸，蒸至断面棕褐色至黑褐色，取出，晾凉，将白酒和炼蜜混匀，再与蒸后的何首乌块或片拌匀，吸透，干燥，筛去碎屑，即得。每 1 000 g 净药材，用黑豆汁 375 g、炼蜜 50 g、白酒 50 g	版 ^[64]

一致，偶有除黑豆汁或黄酒以外的辅料及工艺，对于其他辅料和工艺的研究不足，希望后续的中医药从业者、研究者可从此角度切入，深入研究和改进炮炙首乌的辅料及工艺，进一步保证何首乌临床用药的安全有效性。

3 化学成分研究

何首乌主要含有二苯乙烯类和蒽醌类等化学成分，《中国药典》2020 年版规定，干燥品中含 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷不得少于 1.0%，蒽醌则主要以结合型蒽醌为计，以大黄素和大黄素甲醚的总计量不得少于 0.10%。其中二苯乙烯类为何首乌的主要化学成分，代表成分为顺(反)-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷。现已从何首乌中分离超过 156 种化学成分。

3.1 二苯乙烯类

二苯乙烯类是何首乌中的一种主要表征成分，Li 等^[65]从何首乌中分离得到 5 个新的二苯乙烯苷低聚物(1~5)。并通过波谱分析等对其进行结构鉴定，通过电子圆二色谱计算，确定化合物 1、2、4、5 的绝对构型。并推测了 5 种化合物的生物合成途径。此外，化合物 1 和 3 对脂多糖刺激的 RAW264.7 细胞产生 NO 有一定的抑制作用。Nguyen 等^[66]分离出 3 个二聚体(6~8)和 4 个单体(9~12)。Liu 等^[67]从何首乌中首次分离出化合物白皮杉醇和异丹叶大黄素。Wu 等^[68]采用 biotransformation-guided

purification (BGP) 等方式，发现、鉴定并纯化了 2,3,5,3',4'-pentahydroxystilbene-2-O-β-glucoside (PSG)，强调了 BGP 在未来草药中发现新生物活性化合物的潜在用途。何首乌中还有 multiflorumiside H~K^[69]等成分报道，何首乌中 39 种(1~39)二苯乙烯类成分及结构见表 3 和图 6、7。

3.2 蒽醌类

蒽醌类是首乌中的主要成分之一，目前已从其分离 27 种蒽醌类成分。大黄素、大黄素甲醚、大黄酚及大黄酸等是最早从何首乌中分离得成分^[70]。Yang 等^[77]从何首乌中分离出 7 种新的二蒽酮糖苷，评估了其对 KB 肿瘤细胞的细胞毒性，并发现化合物 polygonumnolide A1~A4 具有细胞毒性。其余尚有 polygonumnolide C1~C4^[78]、大黄素-8-O-丙二酰-吡喃葡萄糖苷、大黄素-8-O-吡喃葡萄糖苷硫酸盐、大黄素-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷^[80]等报道。何首乌中主要的蒽醌类成分见表 3 (40~66) 和部分结构见图 8。

3.3 黄酮类

谢秋杰等^[82]通过制备型高效液相色谱法等从首乌中分离得一种罕见的黄酮二苯乙烯加合物，并命名为何首乌黄酮茛 B。其余尚有原花青素没食子酰^[80]、槲皮素-3-O-β-D-阿拉伯糖苷、3-O-没食子酰原矢车菊素、3,3'-二-O-没食子酰原矢车菊素^[87]、何首乌乙素^[81]等报道。何首乌中主要的黄酮类成分见表 3 (67~93) 和部分结构见图 9。

表 3 何首乌中主要化学成分

Table 3 Main chemical constituents of *P. multiflorum*

序号	名称	文献
1	multiflorumiside H	65
2	multiflorumiside I	65
3	multiflorumiside J	65
4	multiflorumiside K	65
5	multiflorumiside L	65
6	polygonibenenes A	66
7	polygonibenenes B	66
8	polygonibenenes C	66
9	polygonibenenes D	66
10	polygonibenenes E	66
11	polygonibenenes F	66
12	polygonibenenes G	66
13	白皮杉醇 (piceatannol)	67
18	2,3,5,3',4'-五羟基二苯乙烯-2-O-β-葡萄糖苷	68
14	multiflorumiside H	69
15	multiflorumiside I	69
16	multiflorumiside J	69
17	multiflorumiside K	69
19	(E)-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷-6'-棕榈酸酯 (何首乌辛素)	70
20	(E)-2,3,5,4'-tetra-hydroxystilbene-2-O-(4''-O-α-D-glucopyra-nosyl)-β-D-glucopyranoside	71
21	(E)-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-(6''-O-β-D-glucopyranosyl)-β-D-glucopyranoside	71
22	(E)-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucopyranosyl-4'-O-α-D-glucopyranoside	71
23	(E)-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucopyranosyl-5-O-α-D-glucopyrano- side	71
24	(E)-2,3,5,4'-tetrahydroxystil-bene-2-O-(2''-O-β-D-fructofuransyl)-β-D-glucopyranoside	71
25	(Z)-2,3,5,4'-Tetrahydroxy-stilbene-2-O-β-D-glucopyrano-side	72
26	(E)-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-β-D-(6''-galloyl)-glucoside	73
27	polygonumolide D	74
28	polygonumosides A	75
29	polygonumosides B	75
30	polygonumosides C	75
31	polygonumosides D	75
32	multiflorumisides A	76
33	multiflorumisides B	76
34	multiflorumisides C	76
35	multiflorumisides D	76
36	multiflorumisides E	76
37	multiflorumisides F	76
38	multiflorumisides G	76
39	异丹叶大黄素 (isorhapontigenin)	67
40	polygonumolide A1	77
41	polygonumolide A2	77
42	polygonumolide A3	77
43	polygonumolide A4	77
44	polygonumolide B1	77
45	polygonumolide B2	77
46	polygonumolide B3	77
47	polygonumolides C1	78
48	polygonumolides C2	78
49	polygonumolides C3	78
50	polygonumolides C4	78
51	polygonumolide E	74
52	大黄素-8-甲醚	79
53	ω-羟基大黄素	79
54	2-乙酰基大黄素	79
55	大黄素-1,6-二甲醚	79
56	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	79

表 3 (续)

序号	名称	文献
57	大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	79
58	大黄素-1- <i>O</i> -葡萄糖苷	80
59	大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	80
60	掌叶二萜酮 A	80
61	大黄酚-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	81
62	反式-大黄素二萜酮	78
63	顺式-大黄素二萜酮	78
64	大黄素-8- <i>O</i> -丙二酰-吡喃葡萄糖苷	80
65	大黄素-8- <i>O</i> -吡喃葡萄糖苷硫酸盐	80
66	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -丙二酰)-葡萄糖苷	80
67	何首乌黄酮芪 B	82
68	polygonflavanol A	83
69	儿茶素	84
70	儿茶素没食子酸	84
71	表儿茶素	84
72	表儿茶素没食子酸酯	84
73	表儿茶素-3- <i>O</i> -没食子酸酯	85
74	原花青素	80
75	原花青素 B1	86
76	原花青素 B2	86
77	没食子儿茶素	84
78	表没食子儿茶素	84
79	表没食子儿茶素没食子酸酯	84
80	没食子儿茶素没食子酸酯	84
81	芹菜素	79
82	芦丁	79
83	山柰酚	79
84	槲皮素	79
85	苜蓿素	81
86	槲皮素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -半乳糖苷	87
87	山柰酚-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	85
88	苜蓿素-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	88
89	原花青素没食子酰	80
90	槲皮素-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -阿拉伯糖苷	87
91	3- <i>O</i> -没食子酰原矢车菊素	87
92	3,3'-二- <i>O</i> -没食子酰原矢车菊素	87
93	何首乌乙素	81
94	磷脂酰胆碱	89
95	磷脂酰乙醇胺	89
96	磷脂酰甘油	89
97	磷脂酰肌醇	89
98	磷脂酰丝氨酸	89
99	溶血卵磷脂	89
100	磷脂酸	89
101	卵磷脂	89
102	神经鞘磷脂	89

表 3 (续)

序号	名称	文献
103	心磷脂	89
104	双磷脂酰甘油	89
105	脑磷脂	89
106	<i>N</i> -溶离脑磷脂	89
107	反式- <i>N</i> -咖啡酰酪胺	89
108	<i>N</i> -反式-阿魏酰基-3-甲基多巴胺	89
109	<i>N</i> -反式-阿魏酰-3- <i>O</i> -甲基多巴胺	89
110	<i>N</i> -反式-阿魏酰酪胺	89
111	<i>N</i> -反式-阿魏酰-3-甲氧基酪胺	89
112	grossamide	89
113	cannabisin D	89
114	eleutherinol	89
115	isolariciresinol	89
116	<i>N,N</i> -二甲基-色氨酸甲酯	89
117	古巴烯	87
118	(反, 反)2,4-癸二烯醛	87
119	二十碳烷	87
120	6,10,14-三甲基-2-十五烷酮	87
121	十六碳烷酸甲酯	87
122	十六碳烷酸乙酯	87
123	二十碳酸甲酯	87
124	二十碳酸乙酯	87
125	二十二酸乙酯	87
126	isochromen A	90
127	epoxynaphthoquinol B	90
128	何首乌庚素	91
129	5-羟甲基糖醛	92
130	trycin-7- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside	93
131	没食子酸	94
132	没食子酸甲酯	87
133	对羟基苯甲醛	88
134	穆坪马兜铃酰胺	88
135	β -谷甾醇	79
136	决明酮	80
137	决明酮-8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷	80
138	胡萝卜苷	79
139	柠檬酸	94
140	<i>N</i> - <i>L</i> -谷氨酸- <i>L</i> -亮氨酸	95
141	奎尼酸	95
142	决明酮-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰基)- β - <i>D</i> -葡萄糖苷	94
143	何首乌丁素	96
144	五味子素	87
145	5-羧甲基-7-羟基-2-甲基色原酮	87
146	2,6-二羟基-苯甲酸	87
147	正丁基- β - <i>D</i> -吡喃果糖苷	87
148	(+)-lyoniresinol -3- α - <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷	87
149	1,2-二羟基丙烷-1-(4-羟基-苯基)	87
150	大黄酚蒽酮	87
151	4-甲基-3-苯甲醚-1- <i>O</i> -葡萄糖苷	97
152	莲花掌苷	95
153	2-甲基-5-羧甲基-7-羟基对氧萘酮	95
154	3,5-二羟基-1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -(6''- <i>O</i> -没食子酰)-葡萄糖苷	85
155	决明酮-8- <i>O</i> -乙酰基-葡萄糖苷	80
156	吡啶-3-(<i>L</i> - α -氨基- α -羟基丙酸)-甲酯	87

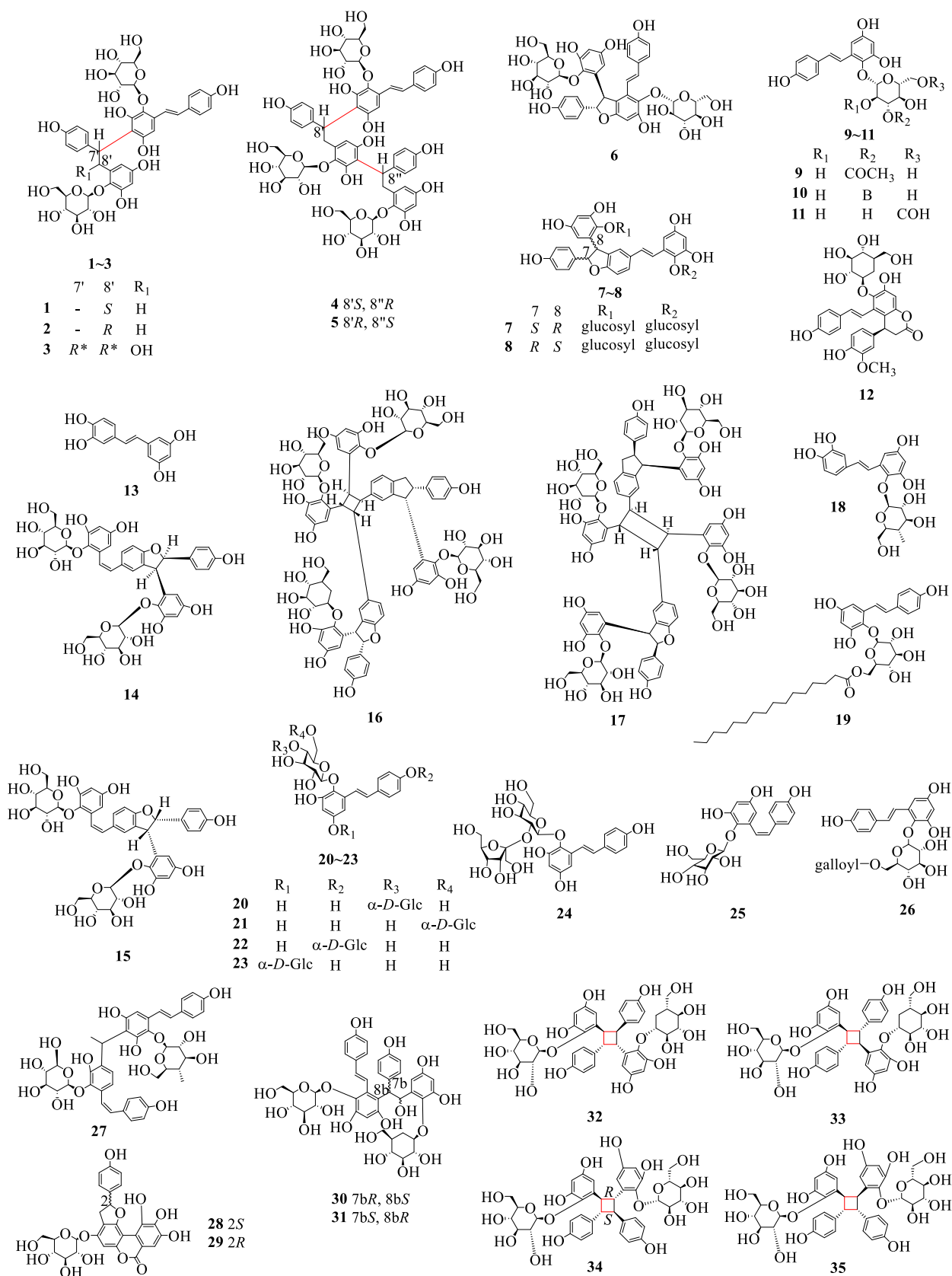


图 6 何首乌中二苯乙烯类化学结构 (1~35)

Fig. 6 Chemical structures of stilbenes in *P. multiflorum* (1—35)

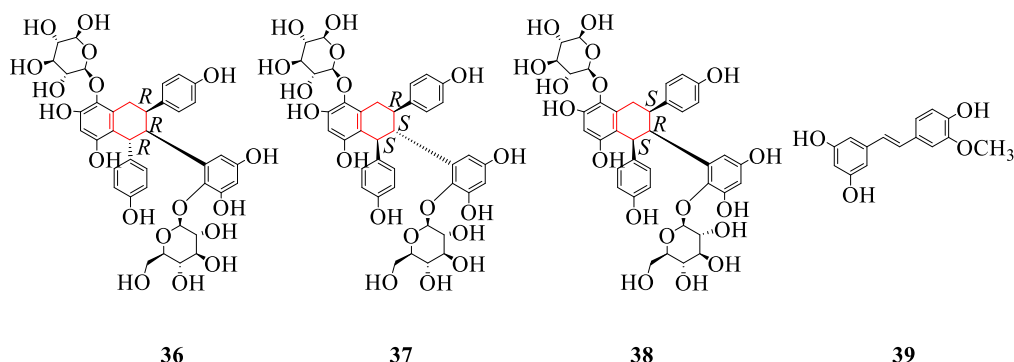


图 7 何首乌中二苯乙烯类化学结构 (36~39)

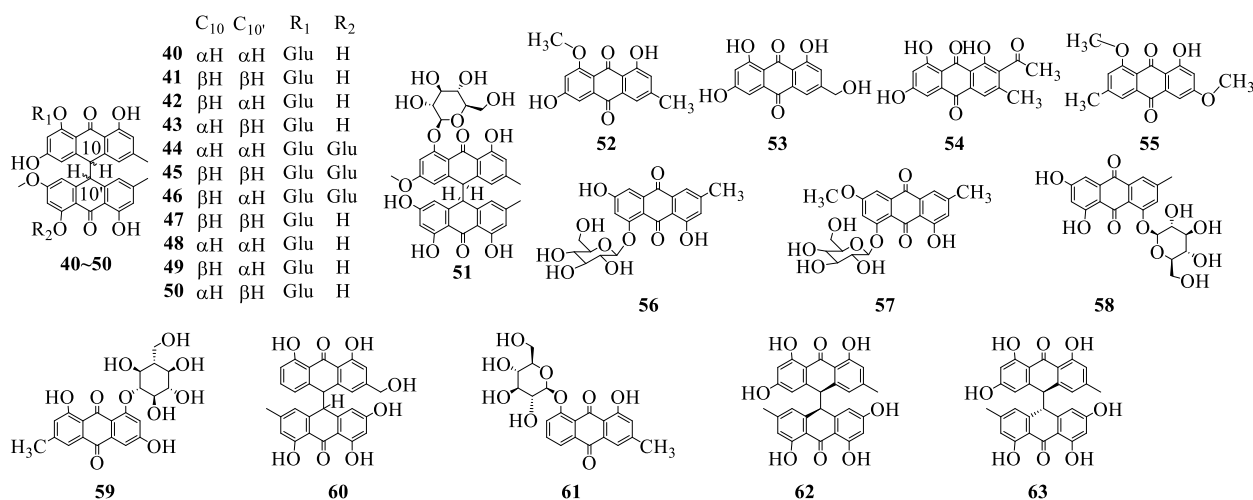
Fig. 7 Chemical structures of stilbenes in *P. multiflorum* (36—39)

图 8 何首乌中蒽醌类化学结构 (40~63)

Fig. 8 Chemical structures of anthraquinones in *P. multiflorum* (40—63)

3.4 磷脂、苯丙素及脂肪酸类

何首乌中含有 23 种磷脂及苯丙素类^[89], 这些成分能够维持人体生命活动, 对于人体的免疫力和再生力都能发挥重大的作用, 还可以能够分解含量过高的血脂, 使血管循环正常, 减少高血压的风险。生品何首乌中还含有 9 种脂肪酸类化合物^[87], 但其在制品中并未出现, 值得进一步研究, 可能成为炮制程度的标志。何首乌中磷脂、苯丙素及脂肪酸类成分见表 3 (94~125)。

3.5 其他类

杨建波等^[91]通过多种色谱技术、质谱和现代波谱学技术从首乌中得到一种新的木脂素酰胺类成分, 何首乌庚素, 他认为木脂素酰胺类可能为首乌中一类新的微量元素, 需要进一步系统评价肝毒性和生物活性。王莹等^[92]发现何首乌在炮制过程中会产生 5-HMF, 其在生品中未曾检测到。5-HMF 的含量也随炮制的时间或次数的增加而逐渐增加。故

她认为可以将 5-HMF 作为区别生熟首乌及炮制的终点性指标。何首乌中其他类成分见表 3 (126~156) 和部分结构见图 10 (126~151)。

化学成分是药物起治疗或毒性作用的基础, 但随着科学的进步, 可以从药材中提取的化学成分愈来愈多, 中药作用机制的研究也主要以单化学成分的作用机理为主, 但正如中医药理论中整体观念一般, 中药中各个化学成分也应具有一定的协同作用, 何首乌毒性的物质基础被认为是蒽醌类及其他成分, 但化学成分与成分之间是否存在协同导致增效减毒或毒性更强, 需要进一步的交叉对比实验。

4 何首乌肝损伤研究

何首乌在临床中使用, 大多以炮制品使用, 故此, 减毒及提升疗效成为了研究何首乌最重要的课题。Xing 等^[98]基于大鼠的药动学研究和体外抑制测定, 认为何首乌尤其是生品极有可能通过细胞色素 P450 (CYP450) 抑制作用引起毒性和药物相互

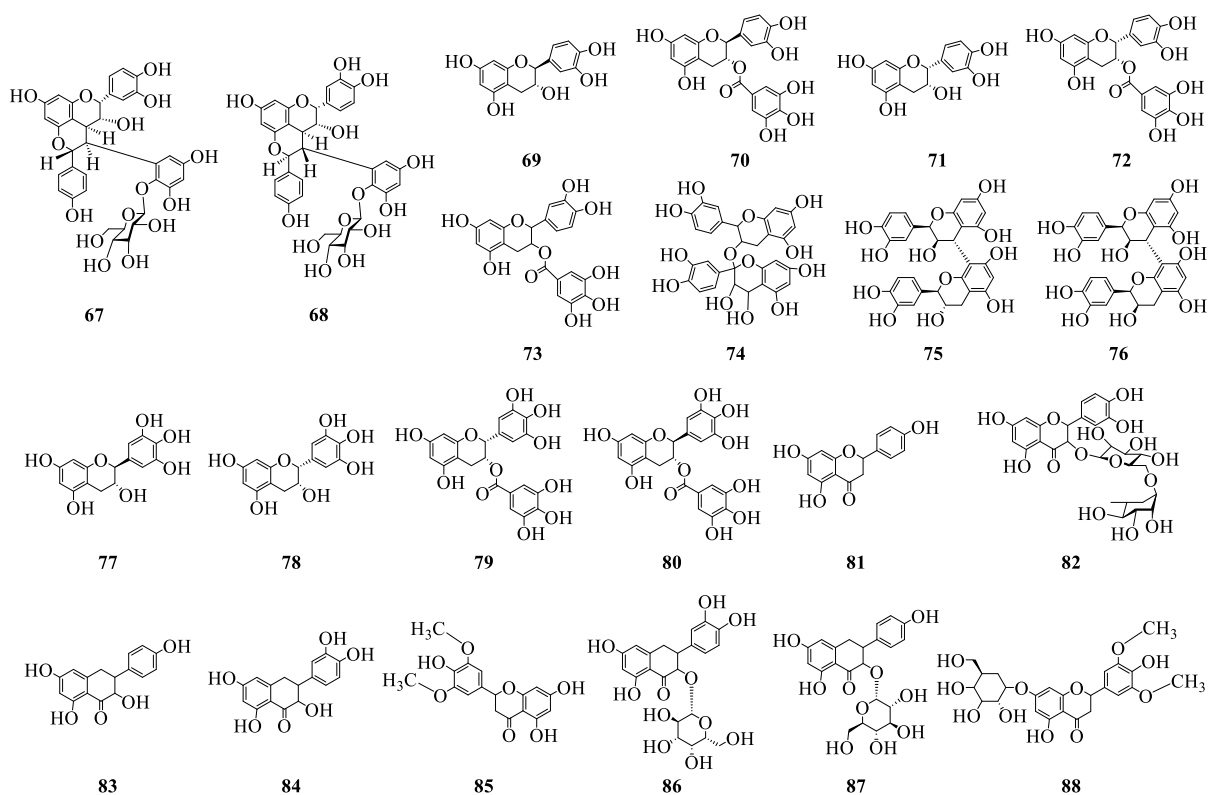


图 9 何首乌中黄酮类化学结构(67~88)

Fig. 9 Chemical structures of flavonoids in *P. multiflorum*(67—88)

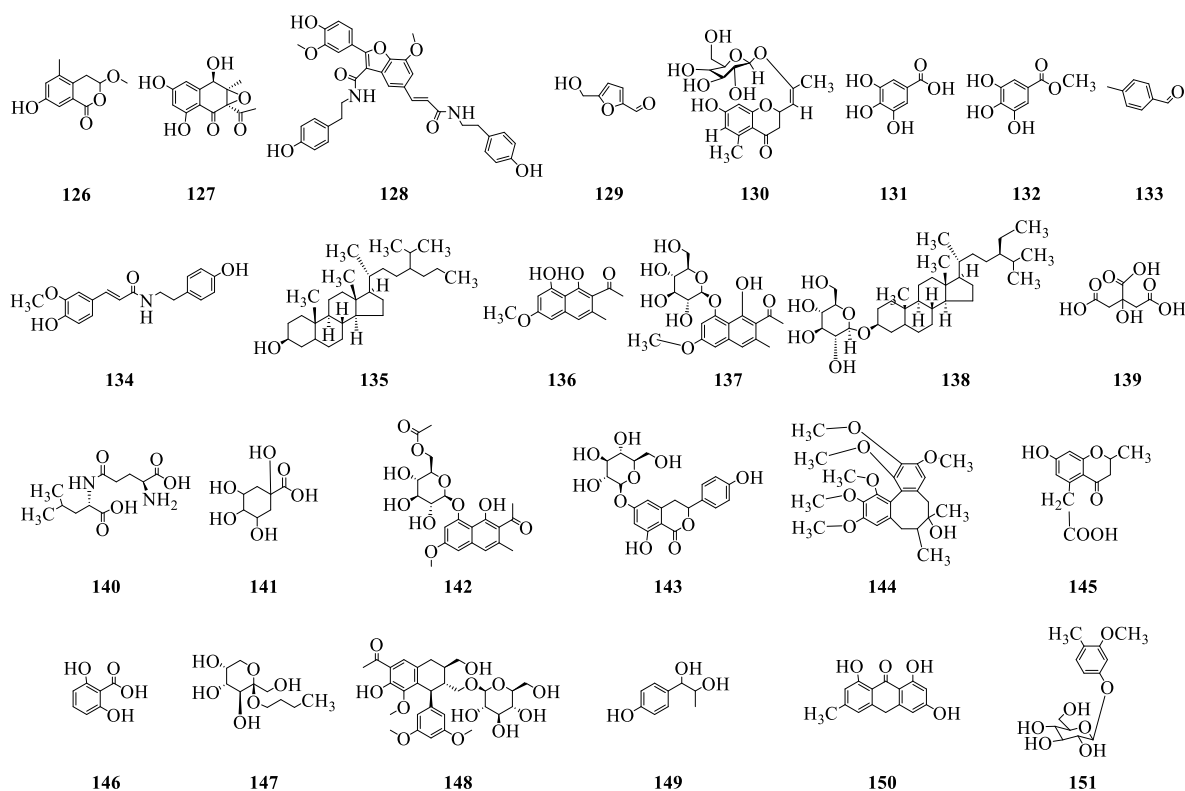


图 10 何首乌中其他类成分化学结构 (126~151)

Fig. 10 Chemical structures of other components in *P. multiflorum* (126—151)

作用,为临床上合理安全用药提供参考。Wei 等^[99]发现小鼠口服何首乌 7 天不会引起肝损伤。但何首乌会加速胆汁酸性肠肝循环,改变肠道胆汁酸组成,导致肠道中肝脏法尼醇 X 受体-成纤维细胞生长因子受体 15 信号的激活,进一步抑制胆固醇 7 α -羟化酶在肝脏中的表达。Han 等^[100]通过 UHPLC/Q-Orbitrap-MS 的代谢组学和相关性分析发现 2 种潜在的有毒化合物, emodin-8-*O*-glucoside and torachryson-*O*-hexose, 并认为,何首乌的最佳加工技术是在黑豆汤中蒸 24 h,在该工艺下所有处理过的制何首乌样品均能降低 L02 细胞的细胞毒性。Chen 等^[101]在此基础上,发现了 5 种差异化合物 α -阿拉伯糖、 α -半乳糖、脯氨酸、大豆苷元异构体、染料木素异构体,可能是潜在活性成分,并认为小黑豆在降低何首乌毒性方面比大黑豆更有效,尤其以山东潍坊最佳,其次是河南商丘和东北地区。

涂灿等^[102]通过对大鼠 ig 及检查肝脏病理学指标(丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶等),来对比生药和炮制品的毒性差异,认为制首乌的毒性显著低于生品,且认为血清直接胆红素、总胆红素可早期反应肝损伤,可作为临床检测的敏感性指标。庞晶瑶等^[103]从炮制工艺入手,采用化学指纹图谱等方法,以正常人肝细胞株 L02 为肝毒性评价指标,得出高压清蒸及高压黑豆汁蒸法毒性明显低于常压,蒸制 5~6 h 毒性可下降 22.1%。李春雨等^[104]运用 UPLC-QTOF/MS 分析结合偏小二乘判别法(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)的分析方法,找到何首乌炮制减毒的潜在生物标志物,并在基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)数据库构建起 10 个相关代谢通路,为首乌炮制减毒提供了参考依据。王燕青等^[105]则采用小鼠的半数致死量、最大耐受量和最大给药量为指标,得出炮制的时间和辅料均对减毒有一定的影响。其得到的数据为临床用药安全性指标的数据具有一定的指导意义。杨建波等^[106]运用植物代谢组学技术,分析何首乌炮制前后的化学成分差异,认为其中 45 种成分可能是首乌炮制减毒的物质基础,可为后续的药品安全标准的制定提供科学参考价值。高涵等^[107]通过自建双色荧光传感体系 nanoflare 测定肾细胞分泌的微小 RNA-21(miR-21)和 miR-200c 表达,观察不同阶段制何首乌对肾细胞的毒性作用,其结果证明经过九蒸九晒后的制何首

乌可以在细胞水平达到减毒的作用。刘亚蕾等^[108]从辅料入手,采用 UPLC-Q/TOF-MS 收集不同辅料炮制首乌的化学信息,通过对比何首乌生品及不同辅料炮制品对人正常肝细胞系 L02 的生长抑制情况,得出高压黑豆拌蒸、高压大枣、高压米泔水炮品有相对较好的减毒效果,其中米泔水炮制减毒效果最佳。

5 药理作用研究

5.1 抗阿茨海默症(Alzheimer's disease, AD)

神经炎症,被认为是 AD 进展的关键因素,Gao 等^[109]从何首乌中四羟基二苯乙烯葡萄糖苷(2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-*O*-glucoside, TSG)入手,发现经过 TSG 给药后的 AD 小鼠学习记忆能力明显提高,可能是通过环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)依赖途径,并通过干扰 cGAS-STING 抑制剂触发 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体激活以抑制神经炎症。Qian 等^[110]认为线粒体功能障碍导致氧自由基产生过多是阿尔茨海默病发生发展的重要事件。他们通过 TSG 合成了四羟基二苯乙烯糖苷衍生物,该衍生物有效性优于传统 TSG,其提高了线粒体膜电位,降低了半胱天冬酶-3 和 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的基因和蛋白表达,增加了 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的基因和蛋白表达。它可以穿过线粒体膜,并可能提供有效的保护,以防止阿尔茨海默病。

5.2 调节胰岛素抵抗

Gu 等^[111]通过大鼠造模灌胃制首乌提取液或生理盐水,观测其空腹血糖、空腹胰高血糖素总胆固醇、三酰甘油等主要生化指标,得出制首乌不仅可以通过调节肠道微生态而逆转饮食引起的高血糖,还可以改善肝病。

5.3 免疫调节

Gu 等^[112]分别提取生首乌和制首乌中的多糖进行体外免疫活性评价,发现生、制首乌均能显著增强 RAW 264.7 细胞的吞噬能力和细胞因子 mRNA 的表达。此外,相对分子质量的制首乌多糖的免疫调节活性明显优于生首乌多糖。

5.4 调血脂

胡菲菲等^[113]在研究生、制何首乌对非酒精性脂肪性肝炎治疗的过程中发现,制首乌提取物比生首乌更能通过促进肝脏脂肪酸 β 氧化,减少肝脏脂质累积,从而达到调血脂的作用。

5.5 其他

除上述作用外,何首乌还具有抗炎、抗肿瘤等作用。徐正哲等^[14]以何首乌不同蒸制时间为变量,研究炮制时间与抗炎作用强弱的关系,得出以黑豆汁蒸制 10 h 为抗炎最优时间。李洪亮等^[15]发现制何首乌醇提取物抑制脂代谢的关键转录因子固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1) 诱导肿瘤内源性凋亡。杨念等^[16]认为制何首乌中蒽醌类成分对肝癌细胞作用各异,鉴于大黄素在制首乌中含量最高,大黄素可能在制何首乌抑制肝癌脂代谢中发挥主要作用。

6 结语

通过利用 CiteSpace,从发文量、主要研究国家和机构、关键词及关键词突现性分析等方面,对何首乌研究发文进行了定量可视化分析,全面梳理了其领域的趋势和力量,揭示了目前及未来一段时间的研究热点为其肝损伤相关领域。中国作为中药何首乌的发源地,也是有关何首乌发文数量最多、中心性最强的国家,国内各个研究机构应起到领头羊的作用,进一步完善和深化何首乌的相关研究,同时不能忽视其对于 AD、帕金森等病的治疗作用,更多的挖掘老药新用途、增强优化疗效及降低毒性等。但 CiteSpace 只可以对文献的作者、国家、关键字等进行分析,无法对全文进行归纳总结,不能做相关文章的横向比对,如所用动物模型是否相同,所给药剂剂量是否存在差异,给药时间跨度等,故软件尚存在一定的局限性。

何首乌作为生熟异用的代表性用药,其化学成分在炮制前后发生了显著的改变。现代的炮制工艺是在古法炮制工艺基础上的简化工艺,蒸制时间不能达到古代九蒸九制的时间要求,同时纵观现代各种炮制方式,炆首乌的炮制时间最长,相比较于生何首乌与制何首乌,其炮制后毒性是否是最低的,故可以通过将炆制时间,辅料多少、种类等为变量设计对比实验,同时引用其对大鼠肝脏指标影响来确定其减毒效果,从而找到药效最好、毒性最低的炮制工艺,为何首乌合理、安全用药提供科学依据。

化学成分是何首乌的物质基础,在考虑其对首乌肝毒性影响的前提下,也应该考虑人体的个体差异性,如性别、年龄及是否患有相关基础病等,并非所有人服用何首乌都会发生肝损伤,该原因是多样的,后续研究不仅可以从药物的物质基础入手,

也可以从人体差异性快速筛选为切入点,深入的研究何首乌肝损伤的作用机制,进一步降低药物肝损伤的可能性,保障临床用药安全。

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] 清·周岩著. 邹运国点校. 本草思辨录 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 57.
- [3] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 388.
- [4] 钟凌云. 中药炮制学 [M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 309.
- [5] 侯剑华, 胡志刚. CiteSpace 软件应用研究的回顾与展望 [J]. 现代情报, 2013, 33(4): 99-103.
- [6] 清·董诰等著. 全唐文 [M]. 北京: 中华书局, 1983: 6443
- [7] 五代·韩保升著. 尚志钧辑复. 蜀本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2005: 98.
- [8] 宋·卢多逊等著. 尚志钧辑校. 开宝本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1998: 253.
- [9] 唐·蔺道人著. 仙授理伤续断秘方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 12.
- [10] 宋·王怀隐等著. 郑金生, 汪惟刚, 董志珍校点. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 453.
- [11] 宋·苏颂著. 胡乃长, 王致谱辑注. 图经本草 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1988: 286.
- [12] 宋·沈括, 苏轼著. 杨俊杰, 王振国点校. 苏沈良方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 59.
- [13] 宋·宋太医局著. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 131.
- [14] 宋·唐慎微著. 尚志钧等校点. 证类本草 [M]. 北京: 华夏出版社, 1993: 304.
- [15] 宋·赵佶敕著. 郑金生, 汪惟刚, 犬卷太一校点. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 176
- [16] 宋·窦材著. 李晓露, 于振宣点校. 扁鹊心书 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1992: 101.
- [17] 宋·朱佐编著. 郭瑞华等点校. 类编朱氏集验医方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 20.
- [18] 金·张从正著. 张宝春点校. 儒门事亲 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 124.
- [19] 元·曾世荣著. 翁宁榕校注. 活幼心书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 79.
- [20] 元·朱震亨著. 彭建中点校. 丹溪心法 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 96.
- [21] 明·朱橚著. 普济方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1959: 1047.
- [22] 明·朱棣著. 周静主编. 救荒本草彩色药图 [M]. 贵阳:

- 贵州科技出版社, 2017: 156-157.
- [23] 明·董宿辑录. 方贤续补, 田代华, 张晓杰, 何永点校. 奇效良方 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 364.
- [24] 明·李时珍著. 朱斐译注. 本草纲目 [M]. 南昌: 二十一世纪出版社; 全国百佳出版社, 2017: 135.
- [25] 明·陈嘉谟著. 张印生, 韩学杰, 赵慧玲校. 本草蒙筌 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 66-67.
- [26] 明·李梴著. 金嫣莉等校注. 医学入门 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 549-550.
- [27] 明·张洁著. 郭瑞华, 王全利, 史雪等校注. 仁术便览 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 266.
- [28] 明·龚廷贤著. 张惠芳, 伊广谦点校. 鲁府禁方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 52.
- [29] 明·龚廷贤著. 孙洽熙等点校. 寿世保元 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1993: 221.
- [30] 明·缪希雍著. 先醒斋医学广笔记 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 126.
- [31] 明·张介宾著. 景岳全书 上 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 1077.
- [32] 明·倪朱谟著. 郑金生, 甄雪燕, 杨梅香校点. 本草汇言 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 260-262.
- [33] 明·李中梓著. 金芷君校注. 雷公炮制药性解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 64-65.
- [34] 明·孙文胤. 丹台玉案 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1984: 63.
- [35] 明·贾所著. 清·李延昱补订; 杨金萍等校注. 药品化义 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 43-44.
- [36] 明·李中梓著. 本草通玄 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 49-50.
- [37] 明·李中梓著. 本草征要 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1986: 23.
- [38] 清·蒋介繁著. 本草择要纲目 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 76.
- [39] 清·汪昂著. 鲍玉琴, 杨德利校注. 医方集解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 2.
- [40] 清·汪昂著. 陈赞育点校. 本草备要 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 18.
- [41] 清·闵钺著. 张效霞校注. 本草详节 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 9.
- [42] 清·张璐著. 本经逢原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 115.
- [43] 清·张仲岩. 修事指南 [M]. 杭州: 抱经堂书局印行, 2006: 15-16.
- [44] 清·叶桂著. 本草经解 [M]. 北京: 学苑出版社, 2011: 14.
- [45] 清·黄元御著. 玉楸药解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 10.
- [46] 清·吴仪洛著. 李艳丽, 徐长卿点校. 本草从新 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 60.
- [47] 清·严西亭, 施澹宁, 洪缉菴同纂. 得配本草 [M]. 北京: 科技卫生出版社, 1958: 9-10.
- [48] 清·赵学敏著; 闫冰等校注. 本草纲目拾遗 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 317.
- [49] 清·黄宫绣著. 本草求真 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 42-43.
- [50] 清·黄凯钧著. 乔文彪, 张亚密, 马建东注释. 友渔斋医话 [M]. 上海: 上海浦江教育出版社, 2011: 162.
- [51] 清·潘楫著. 杨维益点校. 医灯续焰 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 463.
- [52] 清·吴仪洛著. 成方切用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 73.
- [53] 清·李学川撰. 针灸逢源 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 254.
- [54] 清·杨时泰著. 本草述钩元 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 442-445.
- [55] 清·林佩琴著. 孔立校注. 类证治裁 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 91.
- [56] 清·陈其瑞著. 本草撮要 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 11.
- [57] 清·费伯雄著. 食鉴本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 25.
- [58] 清·凌奂著. 本草害利 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1982: 21.
- [59] 清·张秉成著. 本草便读 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958: 31.
- [60] 清·汪切庵. 本草易读 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 229-230.
- [61] 杨荣英, 陈健明, 黄秀玉. 黑豆蒸制首乌和酒制熟地黄的传统工艺与改进工艺比较研究 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(21): 26-28.
- [62] 北京市中药饮片炮制规范 [S]. 2008: 60.
- [63] 江西省中药饮片炮制规范 [S]. 2008: 87-89.
- [64] 云南省食品药品监督管理局. 云南省中药饮片标准 [M]. 昆明: 云南美术出版社. 2005: 47-48.
- [65] Li S G, Huang X J, Zhong Y L, *et al.* Stilbene glycoside oligomers from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(6): e1900192.
- [66] Nguyen T A, Ha M T, Park S E, *et al.* Stilbenes with potent protein tyrosine phosphatase-1B inhibitory activity from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(2): 323-332.
- [67] Liu M Z, Li X J, Liu Q, *et al.* Preparative isolation and purification of 12 main antioxidants from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. using high-speed countercurrent chromatography and preparative HPLC guided by 1, 1'-diphenyl-2-picrylhydrazyl-HPLC [J]. *J Sep*

- Sci, 2020, 43(8): 1415-1422.
- [68] Wu J Y, Ding H Y, Wang T Y, *et al.* A new stilbene glucoside from biotransformation-guided purification of Chinese herb ha-soo-oh [J]. *Plants*, 2022, 11(17): 2286.
- [69] Yang J B, Ye F, Tian J Y, *et al.* Multiflorumisides HK, stilbene glucosides isolated from *Polygonum multiflorum* and their *in vitro* PTP1B inhibitory activities [J]. *Fitoterapia*, 2020, 146: 104703.
- [70] 杨勇在. 何首乌的新成份: 羟基对苯乙烯苷 [J]. 国外医学参考资料 药学分册, 1976, 3(4): 247.
- [71] Li S G, Chen L L, Huang X J, *et al.* Five new stilbene glycosides from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(11): 1145-1151.
- [72] Xu M L, Zheng M S, Lee Y K, *et al.* A new stilbene glucoside from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(11): 946-951.
- [73] Kim H K, Choi Y H, Choi J S, *et al.* A new stilbene glucoside gallate from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(10): 1225-1229.
- [74] Yang J B, Tian J Y, Dai Z, *et al.* A-Glucosidase inhibitors extracted from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 65-70.
- [75] Yan S L, Su Y F, Chen L, *et al.* Polygonumisides A-D, stilbene derivatives from processed roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(2): 397-401.
- [76] 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.
- [77] Yang J B, 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.
- [78] Yang J B, Li L, Dai Z, *et al.* Polygonumnolides C1-C4; minor dianthrone glycosides from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(9): 813-822.
- [79] 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.
- [80] 靳宝芬, 叶昊, 王凤云, 等. 基于 UPLC/Q-TOF MS 法分析生何首乌药材的化学成分 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(4): 473-478.
- [81] 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.
- [82] 谢秋杰, 李硕果, 黄晓君, 等. 何首乌中 1 个新的黄酮二苯乙烯苷 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1114-1119.
- [83] Chen L L, Huang X J, Li M M, *et al.* Polygonflavanol A, a novel flavonostilbene glycoside from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Phytochem Lett*, 2012, 5(4): 756-760.
- [84] 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.
- [85] 罗益远, 刘娟秀, 刘训红, 等. 基于 UPLC-Triple TOF MS/MS 技术分析不同产地何首乌的差异化学成分 [J]. 质谱学报, 2017, 38(6): 678-689.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 袁炜. 何首乌的化学成分研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [89] 张涛, 张金莲, 张青, 等. 何首乌炮制历史沿革及现代研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2308-2316.
- [90] Zhang D D, Zhang Z L, Wu G Q, *et al.* Phenolic derivatives with cytotoxic activities from the roots of *Fallopia multiflora* var. *ciliinervis* [J]. *Phytochem Lett*, 2022, 52: 72-75.
- [91] 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.
- [92] 王莹, 辜冬琳, 范晶, 等. 九蒸九晒炮制过程何首乌中 5-羟甲基糠醛和二苯乙烯苷含量变化分析 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(12): 1291-1294.
- [93] Zhao Z Q, Su Y F, Yan S L, *et al.* Chromenone derivatives from processed roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Chem Nat Compd*, 2016, 52(5): 838-840.
- [94] 郭忠会, 贾志鑫, 陈奎奎, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析何首乌提取物体内成分 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2796-2805.
- [95] 罗益远, 刘娟秀, 刘训红, 等. 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱分析不同加工何首乌中差异化学成分 [J]. 分析测试学报, 2017, 36(1): 73-79.
- [96] 袁炜, 高增平, 杨建波, 等. 何首乌化学成分的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 631-634.
- [97] Park S Y, Jin M L, Chae S Y, *et al.* Novel compound from *Polygonum multiflorum* inhibits inflammatory response in LPS-stimulated microglia by upregulating AMPK/Nrf2 pathways [J]. *Neurochem Int*, 2016, 100: 21-29.
- [98] Xing Y C, Yu Q, Zhou L, *et al.* Cytochrome P450-mediated herb-drug interaction (HDI) of *Polygonum multiflorum* Thunb. based on pharmacokinetic studies and *in vitro* inhibition assays [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154710.
- [99] Wei J, Chen J R, Fu L L, *et al.* *Polygonum multiflorum*

- Thunb suppress bile acid synthesis by activating Fxr-Fgf15 signaling in the intestine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 472-480.
- [100] Han L F, Wang P, Wang Y L, *et al*. Rapid discovery of the potential toxic compounds in *Polygonum multiflorum* by UHPLC/Q-orbitrap-MS-based metabolomics and correlation analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 329.
- [101] Chen W N, Wang P, Chen H X, *et al*. The composition differences between small black beans and big black beans from different habitats and its effects on the processing of *Polygonum multiflorum* [J]. *Phytochem Anal*, 2021, 32(5): 767-779.
- [102] 涂灿, 蒋冰倩, 赵艳玲, 等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 654-660.
- [103] 庞晶瑶, 王伽伯, 马致洁, 等. 基于化学指纹图谱和生物毒性检测的何首乌质量评控 [J]. 中草药, 2014, 45(23): 3392-3396.
- [104] 李春雨, 何琴, 唐进法, 等. 免疫应激介导的何首乌“九蒸九晒”炮制减毒作用及代谢组学研究 [J]. 药学报, 2017, 52(7): 1069-1076.
- [105] 王燕青, 石亮, 吕莉莉, 等. 何首乌不同炮制品水提物对小鼠急性毒性实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(10): 599-602.
- [106] 杨建波, 汪祺, 王雪婷, 等. 基于植物代谢组学技术研究何首乌和制何首乌的差异性成分 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(6): 615-619.
- [107] 高涵, 刘史佳, 庞会明, 等. 基于靶标循环放大策略的双色荧光传感体系探索何首乌“九蒸九晒”炮制过程中不同蒸制次数对肾细胞的减毒作用 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2383-2389.
- [108] 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.
- [109] Gao D, Hao J P, Li B Y, *et al*. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809.
- [110] Qian J, Li Y, Wang Y Y, *et al*. Effects of tetrahydroxy stilbene glycoside derivatives on free radical damage and apoptosis in APP695V717I transgenic mice [J]. *Redox Rep*, 2023, 28(1): 2259246.
- [111] Gu W, Yang M, Bi Q, *et al*. Water extract from processed *Polygonum multiflorum* modulate gut microbiota and glucose metabolism on insulin resistant rats [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 107.
- [112] Gu D L, Wang Y, Jin H Y, *et al*. Changes of physicochemical properties and immunomodulatory activity of polysaccharides during processing of *Polygonum multiflorum thunb* [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 934710.
- [113] 胡菲菲, 郝占霞, 张少波, 等. 生、制何首乌水提取物改善 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.
- [114] 徐正哲, 陈正爱. 不同蒸制时间何首乌对小鼠急性炎症的影响 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1170-1171.
- [115] 李洪亮, 刘明, 汪选斌. 何首乌对肿瘤脂代谢的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(9): 1855-1861.
- [116] 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.

[责任编辑 时圣明]