

- 慢性肾衰竭的临床效果及安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(1): 124-127.
- [81] 姜莉莉, 毛利民, 胡思佳, 等. 肾衰宁颗粒对糖尿病肾病大鼠肾组织 NF- κ B 及 PPAR- γ 表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(2): 132-137.
- [82] 刘 嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 黄芩汤对糖尿病肾病大鼠肾脏 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2022, 42(11): 109-116.
- [83] 李晓冰, 任玉梅, 张立赞, 等. 当归芍药散对糖尿病早期肾损伤大鼠氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2082-2084.
- [84] 夏振忠. 当归芍药散对糖尿病肾病大鼠肾组织 NF- κ B 通路的影响及保护机制的探讨[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [85] 张 颖, 黄 昇, 宫成军, 等. 中药复方益肾康调控 Klotho/NF- κ B 信号通路防治糖尿病大鼠肾脏损伤的机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 23-28.
- [86] 张 烨, 朱冰冰, 池杨峰, 等. 黄芪汤对气阴两虚型糖尿病肾病Ⅲ期患者肾功能及糖脂代谢的影响[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2435-2437.
- [87] 池杨峰, 刘 爽, 黄洁波, 等. 黄芪汤通过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病大鼠炎症反应的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(1): 39-45.
- [88] 王秀萍, 任小旦, 张莹雯. 当归补血汤对糖尿病大鼠肾组织 NF- κ B、MCP-1 表达的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(3): 167-172.
- [89] 吕树泉, 潘保朝, 刘爱茹, 等. 三黄益肾胶囊调控 NF- κ B 信号通路减轻糖尿病肾病大鼠炎症反应的机制研究[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1406-1413.

大黄有效成分抗肿瘤作用的研究进展

刘 磊¹, 林家茂², 王 荣¹, 蒋 筱^{3*}

(1. 济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁 272067; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院, 山东 济南 250117; 3. 广西中医药大学基础医学院, 广西南宁 530200)

摘要: 大黄始载于《神农本草经》, 属于蓼科植物药用大黄、掌叶大黄或唐古特大黄的干燥根和根茎, 主要有效成分大多为蒽醌类, 包括大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄多糖、芦荟大黄素、大黄素甲醚等。2020 年版《中国药典》记载其有泻下攻积、清热泻火、利湿退黄、凉血解毒等诸多功效。现代研究发现, 大黄具有抗炎、抗病原微生物、抗氧化、抗肿瘤等药理作用。本文对近年来中药大黄有效成分(大黄酸、大黄素、大黄酚)的抗肿瘤作用以及其他药理作用的研究进展进行综述, 以期对中药大黄的综合利用和新药研发提供一定参考。

关键词: 大黄; 大黄酸; 大黄素; 大黄酚; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2024)12-4070-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.026

大黄始载于《神农本草经》, 以干燥根和根茎入药。2020 年版《中国药典》收录大黄主要源于唐古特大黄、掌叶大黄和药用大黄^[1]。大黄有效成分的研究最早可追溯至 19 世纪初, 并于 20 世纪 80 年代取得了较大进展, 目前已从大黄中分离鉴定出多种化合物, 蒽醌类是其中含量最高的有效成分, 包括大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄多糖、芦荟大黄素、大黄素甲醚等^[2]。近年来, 国内外学者对大黄进行了大量研究, 其药理作用不断被认识, 临床应用范围也逐步扩大。中药药理学研究表明, 大黄有效成分具有

抗炎、抗菌、抗肿瘤等作用^[3]。其中抗肿瘤作用是大黄现代药理研究的重要方向之一^[4]。大黄中的大黄素可抑制肿瘤细胞增殖生长, 还可诱导肿瘤细胞凋亡^[5]。大黄还有调节免疫系统的功能, 可通过激活患者自身免疫系统发挥抗肿瘤作用^[6]。大黄有效成分的抗肿瘤研究能为癌症治疗提供新的思路和可能性。基于此, 本文拟通过归纳总结大黄酸、大黄素、大黄酚等多种有效成分的药理作用, 并对近年来大黄的抗肿瘤作用的研究进展进行综述, 以期为大黄的临床应用和新药研发提供参考。

收稿日期: 2024-09-04

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzzdk-2023167); 山东省中医药重点学科建设项目 (鲁卫中医药科教字 [2022] 4 号)

作者简介: 刘 磊 (1984—), 男, 博士, 副教授, 从事中医药防治肿瘤的基础与临床研究。Tel: 19558667008, E-mail: liuleizcy@163.com

***通信作者:** 蒋 筱 (1963—), 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治肿瘤和中医药养生的理论与实践研究。Tel: (0771) 4733794, E-mail: 2660920552@qq.com

1 大黄有效成分抗肿瘤机制

中医认为大黄“破癥瘕积聚”“下瘀血”（《神农本草经》），故可用于恶性肿瘤热毒瘀血壅结。近年来源于对大黄化学成分及药理活性研究的深入，目前观点认为大黄多种有效成分具有较好抗肿瘤潜力，而其机制或与抑制肿瘤细胞增殖、扩散，促进肿瘤细胞凋亡等有关。现代药理学研究指出大黄通过多途径和多靶点参与肿瘤多个生物学行为，大黄有效成分大黄素、大黄酸、大黄酚被证实具有明显的抗肿瘤活性。

1.1 大黄素 大黄素属于有强效抗氧化活性的化合物，可有效抑制肿瘤细胞的增殖和转移。陈静等^[7]研究证实，5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 大黄素培养 24 h 后，可降低肺癌小鼠肿瘤组织中增殖细胞核抗原蛋白表达，升高 caspase-3 蛋白表达，有效抑制 A549 细胞增殖和生长，并诱导癌细胞的凋亡。Su 等^[8]研究指出，大黄素能浓度依赖性地降低肺癌细胞的生存力并诱导其凋亡，从而抑制肺癌细胞生长，并且其抑制作用与内质网应激（ERS）的选择性抑制剂 4-PBA 相似，推测 TRIB3 信号与大黄素诱导的内质网应激介导的肺癌细胞凋亡有关。M2 型巨噬细胞会被来自于肿瘤微环境中的 IL-4、IL-10 等分化诱导，导致抗肿瘤的免疫反应被压制，加速肿瘤的发展，并直接或间接的促进肿瘤转移。Sougiannis 等^[9]研究发现，大黄素可以减少结直肠癌小鼠模型肿瘤微环境中的 M2 巨噬细胞，起到抗肿瘤作用，提示大黄素可作为预防结直肠癌的天然化合物。肿瘤细胞粘附能力是恶性肿瘤形成克隆性转移灶的关键，而细胞粘附分子在癌症转移中发挥重要作用。李向忠等^[10]研究证实，20、40、80、160 $\mu\text{mol/L}$ 芦荟大黄素培养 72 h 后，能够升高胶质瘤细胞增殖抑制率，分别为 52.30%、42.67%、33.18%、22.05%，降低细胞体外侵袭及迁移的能力。Gu 等^[11]研究证实，大黄素能够激活 Wnt/ β -catenin 信号通路，从而有效调控细胞粘附分子中钙黏蛋白 E-cadherin、N-cadherin 表达，抑制上皮间质转化，抑制肿瘤细胞侵袭和迁移。余悦华等^[12]研究指出，去甲斑蝥素联合大黄素（60~960 $\mu\text{mol/L}$ ）的抗肿瘤方案可升高人肝癌细胞抑制率，与对照组比较，去甲斑蝥素单用组、同时联用组、序贯联用组、阳性对照（5-FU）组肿瘤质量降低，抑瘤率分别为 42.4%、47.8%、50.4%、69.0%，而具体机制与激活细胞凋亡信号通路有关。新生血管生成也是肿瘤生长和侵袭的关键。曹因等^[13]研究表明，大黄素可抑制人肺动脉平滑肌细胞新生血管生成，抑制细胞增殖和迁移，故而推测大黄素可能通过抑制新生血管生成而发挥抗肿瘤作用。

1.2 大黄酸 除大黄素外，大黄抗肿瘤作用有效成分研究最多的成分就是大黄酸，普遍观点认为大黄酸可通过有效抑制肿瘤细胞的生长因子受体和信号传导通路等途径，抑制肿瘤细胞的生长和扩散。此外，大黄酸还能明显诱导肿瘤细胞的凋亡，增强机体免疫力，从而发挥抗肿瘤作用。孙倩等^[14]研究证实，6、12、18 $\mu\text{mol/L}$ 大黄酸可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制喉癌细胞的增殖、迁移等能

力，增殖抑制率分别为（21.88 $\pm$ 1.48）%、（31.88 $\pm$ 1.69）%、（43.75 $\pm$ 1.83）%，迁移抑制率分别为（56.20 $\pm$ 6.74）%、（46.11 $\pm$ 5.07）%、（42.01 $\pm$ 4.68）%，抗肿瘤效应呈剂量依赖性。陈懿婷等^[15]研究表明，5、10、20 mg/L 大黄酸作用 72 h 后可抑制胃癌细胞增殖，吸光度分别为 1.38、1.14、0.58，20 mg/L 大黄酸作用 24 h 后胃癌细胞数量明显减少，细胞核内染色质浓集并出现核固缩、凋亡小体，机制或与升高胃癌细胞内抑癌基因 *Bax*、*caspase-3* 表达、降低促癌基因 *Bcl-2*、*JAK1*、*JAK2*、*STAT3* 表达有关。Wang 等^[16]研究发现，大黄酸可提高肝癌细胞对青蒿素衍生物的敏感性，诱导 HIF-1 α 、 β -连环蛋白的蛋白酶体降解，抑制肝癌细胞活力。综上所述，大黄酸有抗肿瘤作用，而其机制可能与激活蛋白信号通路、有效逆转肿瘤细胞多药耐药性等有关。

1.3 大黄酚 大黄酚是大黄中另一个具备抗肿瘤活性的有效成分，其能有效抑制肿瘤细胞生长因子受体和信号传导通路等途径，抑制肿瘤细胞的生长及扩散。同时，大黄酚还能诱导肿瘤细胞的凋亡，从而提高机体免疫力，达到抗肿瘤的目的。魏琨等^[17]研究发现，80、40 $\mu\text{mol/L}$ 大黄酚干预 48 h 后可促进人肝癌细胞内 PARP、caspase-3、*Bax* 表达，抑制抗凋亡蛋白 *Bcl-2* 和转移相关蛋白基质金属蛋白-9（MMP-9）表达，有效抑制肝癌细胞的增殖，抑制率为 61.50%、31.20%，促进肝癌细胞凋亡，凋亡率为 48.60%、21.05%，且抗肿瘤效应呈剂量依赖性。邓敏等^[18]发现，5、10 $\mu\text{mol/L}$ 大黄酚干预 24 h 后可通过激活 NLRP3 炎症小体继而诱导胃癌细胞凋亡，且呈剂量依赖性。代继源等^[19]研究证实，腹腔注射 12.5、25、50 mg/kg 大黄酚可介导 AMPK 依赖性信号通路，从而有效抑制结肠癌细胞 SW480 的增殖、侵袭等恶性生物学行为，且大黄酚剂量依赖性地抑制 Ki67、PCNA 表达。Amirkhosravi 等^[20]研究同样表明，大黄酚可诱导人结肠直肠腺癌细胞凋亡，有明显抗肿瘤作用。Zeng 等^[21]研究证实，大黄酚对恶性视神经脑膜瘤有明显抗肿瘤作用，其抗肿瘤机制为激活 caspase、诱导线粒体介导的凋亡、线粒体膜去极化和靶向丝裂原活化蛋白激酶信号通路。Park 等^[22]研究表明，大黄酚可通过 Akt 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路而诱导活性氧产生，继而选择性抑制乳腺癌细胞的生长。综上所述，大黄酚能发挥有效抗肿瘤作用，目前体内外研究证实其抗肿瘤机制可能与抑制肿瘤细胞生长因子受体和信号传导通路、促进抑癌基因、抑制抗肿瘤基因表达等有关。

大黄有效成分抗肿瘤机制见表 1。

2 大黄的其他药理作用

纵观国内外学者对中药大黄的有效成分和药理作用研究可知，大黄具备多种广泛的药用价值，其临床应用涵盖了多个领域，其独特的药理作用为现代医学提供了更多的治疗选择。除抗肿瘤作用外，还有抗炎、抗病原微生物、抗氧化作用。

表 1 大黄有效成分抗肿瘤机制

大黄抗肿瘤有效成分	药理作用	机制
大黄素	强效抗氧化活性,抑制抑制癌细胞增殖和转移,诱导癌细胞凋亡	降低癌增殖细胞核抗原蛋白表达,升高 caspase-3 蛋白表达;激活 TRIB3/NF-κB 信号通路;抑制 NLRP3 诱导信号通路,降低炎症因子水平
大黄酚	抑制癌细胞增殖、侵袭及扩散,诱导肿瘤细胞的凋亡	抑制肿瘤细胞生长因子受体和信号传导通路;提高机体免疫力;促进抑癌基因等表达,抑制抗肿瘤基因表达;激活 NLRP3 炎症小体;介导 AMPK 依赖性信号通路;线粒体 caspase 依赖途径
大黄酸	抑制癌细胞生长和扩散,诱导癌细胞凋亡	激活 Wnt/β-catenin 信号通路

2.1 抗炎 炎症反应是机体对于刺激的一种防御反应，通常情况下炎症是有益的，是人体的自动防御反应，但过度的炎症反应可能导致机体自身组织受损，引发多种疾病。研究表明，炎症在多种疾病的发生中起到关键作用，因此抗炎治疗成为重要的治疗策略，而大黄素、大黄酸显示出明显的抗炎作用^[23-24]。

Wang 等^[25]研究发现，于术后 12 h、24 h、3 d、7 d 分别灌肠给予 3.60 g/kg 大黄素，能够降低血小板的激活因子水平，保护神经细胞，具有抗炎、抗氧化应激反应的作用。邴小三等^[26]研究则表明，腹腔注射 2.5、5、10 mg/kg 大黄酚，给药 28 d，发现其能改善缺氧缺血性脑损伤模型大鼠脑组织病理损伤，有效抑制炎症反应，机制可能与其有效抑制脑组织异常自噬有关。Meng 等^[27]研究表明，大黄素是大黄发挥抗炎作用的重要生物活性成分，可通过小胶质细胞分泌白介素（interleukin, IL）-10 达到抗神经炎和氧化的作用。一项动物实验灌胃给予 25 mg/kg 大黄酸和 25 mg/kg 大黄素 7 d，发现在治疗溃疡性结肠炎模型小鼠中两者具有协同作用，通过抑制 PI3K/Akt 通路和降低促炎因子发挥抗炎作用^[28]。徐皎等^[29]研究发现，大黄素联合康复训练可有效改善脑梗死大鼠炎症损伤和神经功能损伤，抑制大鼠缺血侧海马组织中炎症因子水平，对脑梗死改善作用明显。曹凤娇等^[30]研究发现，大黄素可调节患者炎症因子水平，改善患者神经缺损症状，提高患者自主生活能力。Liu 等^[31]通过建立体外炎症细胞模型，发现大黄素可以抑制 NLRP3 炎症小体，抑制 ASC、caspase-1、焦亡效应分子 GSDMD 以及炎症细胞因子 IL-1β、IL-18 表达；通过体内急性肺损伤大鼠实验模型，发现大黄素可以通过调节 NLRP3 炎症小体诱导的细胞焦亡信号通路，对 LPS 诱导的急性肺损伤起到保护作用。综上所述，国内外关于大黄抗炎作用的研究已经取得了相当的进展，其抗炎机制复杂多样，主要包括抑制炎症介质的释放、调节炎症信号通路等多种途径。大黄的抗炎作用在临床上具有潜在应用价值，为开发新型抗炎药物提供了理论基础和实验依据。

2.2 抗病原微生物 抗病原微生物作用是近年来大黄有效成分药理作用研究的一部分，相关研究指出，0.08~0.25 g/mL 大黄水提物可有效抑制金黄色葡萄球菌^[32]。贺沙沙等^[33]采用 HPLC 法测定，发现大黄中含有抗菌活性的有效成分是大黄水提物。廖鹏等^[34]报道指出，大黄中的大黄酰

胺基酰胺类衍生物有良好抗菌活性，尤其是对金黄色葡萄球菌（最低抑菌浓度为 0.78 mg/L）和普通变形杆菌（最低抑菌浓度为 0.39 mg/L）的抑菌活性较高。Bai 等^[35]研究证实，大黄中有效成分大黄素对猪链球菌有明显抑制作用。既往研究证实，大黄蒽醌类化合物对葡萄球菌、枯草杆菌、鼠疫杆菌、副伤寒杆菌等多种病原菌均有较好的敏感性，其抗菌作用机制为有效抑制细菌核酸和蛋白质合成及代谢^[36]。另有报道表明，大黄有效成分对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌均具有较好的抗菌活性，抗菌活性顺序依次为大黄酸>大黄素>芦荟大黄素>大黄酚，大黄有效成分苯环上的羧基、羟基和羟甲基能提高抗菌活性，抗菌机制考虑与有效抑制细菌 DNA 及 RNA 生物合成，阻碍线粒体的电子传递，有效抑制细菌无氧呼吸和发酵基因转录等有关^[37]。综上所述，大黄的多种有效成分发挥了抗病原微生物作用。

2.3 抗氧化 氧化应激反应是多种疾病发生和进展的关键，大黄抗氧化作用逐步被认识和应用，大黄酸可降低机体丙二醛水平，有效提升机体氧化酶活性，抑制机体氧化应激反应^[38]。李东辉等^[39]研究表明，大黄酸可有效减少细胞内活性氧的产生，从而有效逆转过氧化氢所致的细胞损伤，大黄质量浓度为 0.5 mg/mL 时，其超氧阴离子自由基的清除率最高，为（85.5±2.73）%，并最终证实大黄蒽醌及大黄多酚有效化合物均有明显的抗氧化活性。Hassan 等^[40]研究发现，大黄对肝脂质过氧化模型小鼠有明显抗氧化作用。侯晓晓等^[41]通过动物实验证实，大黄素对猪仔肝脏有明显的抗氧化作用。陈晨等^[42]通过构建骨关节炎软骨细胞模型，发现大黄素对骨关节炎软骨细胞增殖和凋亡有明显抑制作用外，还可有效调节超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性，抑制机体氧化应激反应。综上所述，大黄有效成分存在明确的抗氧化作用，有临床应用推广优势。

大黄的其他药理作用机制见表 2。

3 小结

大黄作为我国常用的传统中药材，具有独特的功效和广泛的来源，其含有多种有效成分，对机体多个系统均有重要作用，特别是在抗炎、抗病原微生物、抗氧化、抗肿瘤等方面表现出色。这些特性为大黄在药物研发和临床应用上带来了更加广阔的前景。尽管如此，目前大黄在抗肿

表 2 大黄的其他药理作用机制

大黄药理作用		成分	机制
抗炎	大黄素、大黄酸	抑制 PI3K/Akt 通路和降低促炎因子发挥抗炎作用	
抗病原微生物	大黄酰胺基酰胺类衍生物、大黄素、大黄酸	抑制金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、普通变形杆菌等发挥广谱抗菌作用	
抗氧化	大黄酸、大黄蒽醌、大黄多酚	通过调节超氧化物歧化酶和过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶水平等,抑制机体氧化应激反应而发挥抗氧化作用	

瘤作用机制的研究主要还停留在细胞和动物实验阶段，将其应用于肿瘤患者的研究仍面临挑战。未来的工作需要进一步深入探索大黄抗肿瘤的分子机制，特别是在临床试验中验证其安全性和有效性，以期为大黄的临床应用提供更多的科学依据。

参考文献:

[1] 何 欣, 刘云鹏, 李冬阳, 等. 基于网络药理学和分子对接预测大黄治疗胃癌的作用机制[J]. 中国医科大学学报, 2023, 52(1): 6-11; 17.

[2] 王 玉, 杨 雪, 夏鹏飞, 等. 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[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.

[3] 王延海, 张雷明, 冯艳艳. 大黄素改善高糖条件中人肾小球血管内皮细胞炎症、氧化应激及凋亡作用的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(10): 1422-1426.

[4] 张泽鑫, 林思其, 刘紫凤, 等. 基于网络药理学和生物信息学的大黄牡丹汤治疗结肠癌的分子靶点鉴定和预后模型构建[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 1925-1937.

[5] 陈 静, 李娟梅, 吕文良. 吕文良运用大黄治疗胆管癌经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(6): 33-36.

[6] Huang L Q, Zeng Y, Duan L J, *et al.* Optimal timing of free total rhubarb anthraquinones on immune regulation in rats with severe acute pancreatitis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 30(8): 116266.

[7] 陈 静, 樊慧杰, 耿 申, 等. 异丹叶大黄素对肺腺癌 A549 细胞 miR-654-3p 表达及增殖, 迁移, 侵袭能力的影响[J]. 郑州大学学报 (医学版), 2023, 58(3): 326-331.

[8] Su J, Yan Y, Cai H, *et al.* Emodin induces apoptosis of lung cancer cells through ER stress and the TRIB3/NF-κB pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(3): 1565-1572.

[9] Sougiannis A T, VanderVeen B, Chatzistamou I, *et al.* Emodin reduces tumor burden by diminishing M2-like macrophages in colorectal cancer[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 322(3): G383-G395.

[10] 李向忠, 李 银, 吴德文. 芦荟大黄素对体外胶质瘤细胞生物学行为的影响[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(11): 1458-1461.

[11] Gu J, Cui C F, Yang L, *et al.* Emodin inhibits colon cancer cell invasion and migration by suppressing epithelial-mesenchymal transition *via* the Wnt/β-catenin pathway [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(2): 193-202.

[12] 余悦华, 严亦舒, 赵 岩, 等. 大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷联

合去甲斑蝥素体内外抗肿瘤作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(5): 343-352.

[13] 曹 囡, 刘旭东, 唐雪纯, 等. 大黄素阻断 SMAD2/3 信号通路抑制人肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022, 38(8): 707-713.

[14] 孙 倩, 刘盛力, 马 钰, 等. 大黄酸通过 Wnt/β-catenin 信号通路抑制喉癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(5): 415-419.

[15] 陈懿婷, 褚智恒, 傅瑾雯, 等. 大黄酸诱导胃癌细胞 HGC-27 凋亡的作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(5): 584-589.

[16] Wang J, Zhang J, Guo Z, *et al.* Targeting HSP70 chaperones by rhein sensitizes liver cancer to artemisinin derivatives [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155156.

[17] 魏 琨, 李一权, 侯英琦, 等. 大黄酚对肝癌 HCCLM3 细胞增殖与转移作用研究[J]. 北华大学学报 (自然科学版), 2022, 23(1): 53-58.

[18] 邓 敏, 侯滨芬, 陈晓东. 大黄酚通过激活 NLRP3 炎症小体诱导胃癌细胞焦亡的机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 994-999.

[19] 代继源, 刘文杰, 王春辉. 大黄酚介导 AMPK 依赖性信号通路抑制结肠癌 SW480 细胞的增殖、侵袭和裸鼠体内肿瘤形成[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(14): 1688-1694.

[20] Amirkhosravi A, Mehrabani M, Fooladi S, *et al.* *Rheum khorasanicum*. Hydroalcoholic root extract induces cell death in human colorectal adenocarcinoma: An *in vitro* and *in silico* study[J]. *Ann Pharm Fr*, 2024, 82(4): 685-697.

[21] Zeng C H, Guo B, Chen J, *et al.* Antitumor effects of chrysophanol in malignant optic nerve meningioma cell lines are mediated *via* caspase activation, induction of mitochondrial mediated apoptosis, mitochondrial membrane depolarization and targeting the mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. *Pharmacology*, 2019, 104(1): 28-35.

[22] Park S, Lim W, Song G. Chrysophanol selectively represses breast cancer cell growth by inducing reactive oxygen species production and endoplasmic reticulum stress *via* AKT and mitogen-activated protein kinase signal pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 360: 201-211.

[23] 吴 波, 袁丽萍, 朱德发. 基于网络药理学及分子对接技术探讨大黄治疗急性胰腺炎的可能分子机制[J]. 安徽医药, 2023, 27(6): 1103-1106; 1276.

[24] 丁伟超, 周京江, 耿润露, 等. 基于网络药理学探讨大黄治疗急性胰腺炎的机制研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(7): 474-480.

[25]

Wang K, Guan D S, Zhao X, *et al.* Proteomics and metabolomics of raw rhubarb and wine-processed rhubarb in the treatment of rats with intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1668-1670.

[26]

邴小三, 望燕妮, 赵 申, 等. 大黄酚抑制自噬改善 HIBI 新生大鼠脑组织病理损伤和炎症反应[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3015-3020.

[27]

Meng J, Ni J J, Wu Z, *et al.* The critical role of IL-10 in the antineuroinflammatory and antioxidative effects of *Rheum tanguticum* on activated microglia[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 45(26): 108-110.

[28]

高 飞, 钟辉云, 陈可禧, 等. 大黄有效组分“大黄酸-大黄素”联合治疗溃疡性结肠炎作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(15): 4148-4155.

[29]

徐 姣, 刘 扬, 崔勇鹤, 等. 大黄素联合康复训练改善脑梗死大鼠炎症损伤和神经功能损伤[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 337-341.

[30]

曹凤娇, 吕 双, 颜雨晴, 等. 枳实大黄汤对急性缺血性脑卒中患者 Ghrelin、Nesfatin-1 及炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2023, 32(9): 1614-1617.

[31]

Liu Y H, Shang L R, Zhou J B, *et al.* Emodin attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 753-767.

[32]

毛腾霄, 黄晓婧, 黄 敏, 等. ⁶⁰Co- γ 辐照对大黄化学成分及抗菌活性的影响[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3724-3727.

[33]

贺沙沙, 程 芳, 窦 霞, 等. 大黄水根与大黄抗菌成分含量的比较研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2664-2668.

[34]

廖 鹏, 周 灿, 刘静姿, 等. 大黄酰氨基酰胺类衍生物的合成及其抗菌活性[J]. 林产化学与工业, 2023, 43(4): 47-52.

[35]

Bai J W, Xie Y, Li M, *et al.* Ultrasound-assisted extraction of emodin from *Rheum officinale* Baill and its antibacterial mechanism against *Streptococcus suis* based on CcpA [J]. *Ultrason Sonochem*, 2024, 102: 106733.

[36]

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.

[37]

Wang J, Zhao H, Kong W, *et al.* Microcalorimetric assay on the antimicrobial property of five hydroxyanthraquinone derivatives in rhubarb to *Bifidobacterium adolescentis* [J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(8-9): 684-689.

[38]

Farhan L, Abd L, Zuher S. Investigation of the effect of rhubarb stalks extracts on mice exposed to oxidative stress[J]. *Arch Razi Inst*, 2022, 77(5): 1865-1871.

[39]

李东辉, 吴红伟, 李国峰, 等. 大黄总多酚、总蒽醌含量测定及体外抗氧化作用的谱效关系研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(4): 541-552.

[40]

Hassan F, Khan A U, Zaidi S Z U H, *et al.* *In vitro* antioxidant and inhibitory Study of *Picrorhiza kurroa* (Kutki), *Syzygium aromaticum* (Loung), *Lawsonia inermis* (Henna), *Rheum emodi* (Revand Chini), *Curcuma longa* (Haldi) against lipid per-oxidation in mice brain and liver[J]. *Dose Response*, 2023, 21(4): 155-158.

[41]

侯晓晓, 马中华, 杨 文, 等. 大黄素对免疫应激断奶仔猪肝脏抗氧化、抗炎性能的影响[J]. 中国畜牧杂志, 2023, 59(6): 278-283.

[42]

陈 晨, 郑润泉, 张贵春. 大黄素对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡和氧化应激的影响[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(28): 4528-4534.