

# 何首乌炮制历史沿革及现代研究进展

张 涛<sup>1</sup>, 张金莲<sup>1\*</sup>, 张 青<sup>2</sup>, 谢亚婷<sup>1</sup>, 黄 敏<sup>1</sup>, 万 全<sup>1</sup>, 陈明霞<sup>2,3\*</sup>, 陈华师<sup>2</sup>

(1. 江西中医药大学药学院, 江西南昌 330004; 2. 建昌帮药业有限公司, 江西抚州 344100; 3. 北京斯利安药业有限公司, 北京 100176)

**摘要:** 何首乌始载于《开宝本草》, 是中医常用的一味补益良药。何首乌炮制历史悠久, 形式多样, 其中以“九蒸九晒”最为经典, 现代将其炮制工艺简化为用黑豆汁炖或蒸 1 次, 其化学成分主要有蒽醌类、二苯乙烯类、黄酮类、磷脂类等, 具有神经保护、抗氧化、抗动脉粥样硬化、降血脂、抗肿瘤、抗炎等药理作用。近年来, 临幊上服用何首乌及其制剂的患者常出现以肝毒性为主的毒副作用, 研究表明, 二苯乙烯苷、蒽醌类、鞣质类是何首乌肝毒性主要的物质基础且成分之间不同配比会加重肝损伤。不同炮制方法会改变何首乌的主要化学成分和肝毒性, 但经炮制后其肝毒性会不同程度地减弱。本文从何首乌的炮制历史沿革及现代研究现状进行总结梳理, 旨在为何首乌炮制机理、药效和毒性物质基础后续研究奠定基础。

**关键词:** 何首乌; 炮制; 历史沿革; 化学成分; 药理作用; 炮制减毒

**中图分类号:** R283

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2023)07-2308-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.034

何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 归肝、心、肾经, 具有润肠通便、消痈、解毒、截疟的功效, 其生态适应性强, 主产于广东、贵州、云南等地<sup>[1-2]</sup>。2020 年版《中国药典》收载何首乌的炮制品种为制何首乌, 可补肝肾、强筋骨、乌须发、益精血<sup>[1]</sup>, 说明其为“生熟异用”的中药, 具有“生泻熟补”的作用。何首乌与人参、冬虫夏草和灵芝并称为“四大仙草”, 医书中常有“乌发”<sup>[3]</sup>、“涩精, 坚肾气”<sup>[4]</sup>、“延年”<sup>[5]</sup>等功效作用的记载, 历代医家将其用作滋补良药并沿用至今。长期的临床实践过程中, 极少有何首乌毒性的相关记载, 但近年随着医药技术的进步, 有何首乌相关毒副作用的报道, 主要表现为肝毒性。为了更深入解析何首乌的炮制减毒机理, 本文对何首乌的炮制历史沿革、化学成分、药理作用、肝毒性、炮制前后化学成分和肝毒性变化等进行综述, 以期为何首乌的减毒增效作用机制研究提供文献支撑。

## 1 炮制历史沿革

### 1.1 古代炮制方法

唐代开始就有加辅料炮制何首乌的记

载, 宋代之后“九蒸九晒”为何首乌最常用的炮制方法, 但古籍中记载的具体操作方法却不尽相同, 《本草纲目》<sup>[3]</sup>中所记载的何首乌九蒸九晒的炮制方法最为详细, “米泔水浸一宿, 切片。用黑豆三斗, 每次用三升三合三勺, 以水泡过。砂锅内铺豆一层, 首乌一层, 重重铺尽, 蒸之。豆熟, 取出去豆, 将何首乌晒干, 再以豆蒸。如此九蒸九晒, 乃用”。多处古籍论述何首乌在炮制过程需忌铁器, 采用竹刀、铜刀、甑、砂器等非铁器具, 如清代陈士铎在《本草新编》<sup>[6]</sup>中记载: “然首乌蒸熟, 能黑须鬓, 但最恶铁器。凡入诸药之中, 曾经铁器者, 沾其气味, 绝无功效”。何首乌具体炮制历史沿革见表 1。

**1.2 现代炮制方法** 因传统“九蒸九晒”法已不适于现代饮片大生产的要求, 现代药典和地方炮制规范对何首乌的加工方法进行了简化, 2020 年版《中国药典》<sup>[1]</sup>中采用清蒸或先用黑豆汁将何首乌片或块拌匀, 再采用炖或蒸 1 次的方法制成制首乌; 饮片以蒸至内外呈棕褐色为度, 黑豆所用比例为 10%。此外, 北京<sup>[43]</sup>、江苏<sup>[44]</sup>、浙江<sup>[45]</sup>、江西<sup>[46]</sup>还规定了闷润和蒸制的时间, 但具体参数不同, 其

收稿日期: 2021-06-24

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (82060724); 2021 年国家级大学生创新创业训练计划项目 (202110412015); 江西省重点研发计划项目 (20192BBG70073); 江西省卫生健康委员会科技计划项目 (202120015); 江西省中医药一流学科专项项目 (JXSYLXK-ZHYAO039/141); 企业技术开发项目 (2020)

**作者简介:** 张 涛 (1995—), 男, 硕士生, 从事中药学研究。E-mail: 1512337515@qq.com

\*通信作者: 张金莲 (1969—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药学、中药炮制学教学及科研工作。Tel: (0791) 87118995, E-mail: jxjzzjl@163.com

陈明霞 (1982—), 女, 高级工程师, 从事中药新药、炮制技术研究。Tel: 18810958249, E-mail: chenmingxia2003@126.com

网络出版日期: 2022-03-28

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1801.012.html>

表1 何首乌炮制历史沿革

朝代	炮制方法	来源
唐	用黑豆酒煮七次、醋煮	《仙授理伤续断秘方》 <sup>[7]</sup>
宋	竹刀子刮去皮,切作片子 白米泔浸七日,夏月逐日换水,用竹刀子刮令碎,九蒸九曝 采时乘湿以布帛拭去土,后用苦竹刀切,米泔浸一宿,曝干。九蒸九曝,乃可服 采时乘湿布帛拭去泥土,何首乌新果者去皮土,临用之以苦竹刀切,米泔水浸经宿,暴干,木杵臼捣之,忌铁;春采根,九蒸九曝乃可服	《儒门事亲》 <sup>[8]</sup> 《圣惠方》 <sup>[9]</sup> 《本草图经》 <sup>[10]</sup> 《证类本草》 <sup>[11]</sup>
明	黑豆水蒸,一复时曝干,竹刀切 水浸一日切厚半寸,黑豆水搅拌令湿,何首乌重重相间蒸豆烂,去豆,阴干 用竹刀刮去黑皮及两面浮沫,令净,竹刀切作薄片 布帛拭去泥土,生时勿损其皮,烈日曝干。密器收贮,一月一曝,临用去皮,杵末,酒下最良 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。忌铁器 去皮,黑豆拌,九蒸九晒忌铁器 捶碎如枣核大;黑豆拌、蒸以一次,牛膝拌、蒸一次 忌铁器,用铜刀切片,酒净拌,入黑豆九蒸九晒入药 米泔水浸一宿,切片。用黑豆三斗,每次用三升三合三勺,以水泡过。砂锅内铺豆一层,首乌一层,重重铺尽,蒸之。豆熟,取出去豆,将何首乌晒干,再以豆蒸。如此九蒸九晒,乃用 咀竹刀禁伤铁器,浸泔水过宿曝干	《圣济总录》 <sup>[12]</sup> 《苏沈良方》 <sup>[13]</sup> 《普济方》 <sup>[14]</sup> 《本草乘雅半偈》 <sup>[15]</sup> 《雷公炮制药性解》 <sup>[16]</sup> 《医学入门》 <sup>[17]</sup> 《寿世保元》 <sup>[18]</sup> 《药品化义》 <sup>[19]</sup> 《本草纲目》 <sup>[3]</sup>
	忌铁,竹刀刮去皮,米泔浸半日,切片,每赤白各一斤,用黑豆三斗,每次用三升合以水浸过,以瓶内先铺豆一层,首乌一层,重重铺完,砂锅上蒸之,豆熟为度,去豆,晒干,九次乃佳 何首乌酒浸软,切大片,黑豆一层,何首乌一层,蒸晒各七遍,听用 米泔水浸三宿,竹刀刮去粗皮,切片,黑豆五升同首乌滚水浸一时,蒸熟去豆 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,瓶上蒸一次,晒一次,酒润一次,计九次	《本草蒙筌》 <sup>[20]</sup> 《本草通玄》 <sup>[21]</sup>
	将何首乌先用米泔水浸一日、以竹刀刮去粗皮,切作大片,用黑豆铺瓶中一层,却铺何首乌一层。再铺豆一层,却铺牛膝一层,又豆一层重重相间,面上铺豆盖上,蒸以豆熟为度取起晒干,次日如前换豆再蒸,如此七次,去豆用 黑豆、牛膝同蒸后人乳浸制 一用大枣拌蒸,一用黑豆拌蒸,俱以枣豆熟为度。又法九蒸九晒,并勿犯铁器	《仁术便览》 <sup>[22]</sup> 《鲁府禁方》 <sup>[23]</sup> 《本草汇言》 <sup>[24]</sup>
清	以竹刀刮去皮,拌黑豆九蒸九晒,候用 勿犯铁器,泔浸,竹刀刮去皮切片,以黑豆拌,蒸晒九次用 以竹刀切,米泔浸经宿,同黑豆九蒸九晒以补益肝肾 米泔浸一两天,铜刀切片,黑豆拌匀,砂锅蒸晒数次 凡使赤、白各半泔浸,竹刀刮皮切片,用黑豆与首乌拌匀,铺柳瓶,入砂锅,九蒸九晒用 凡使,竹刀刮去黑皮,米泔浸一宿,晒干,捣碎,黑豆拌,九蒸九晒用 秋冬取根,大者如拳,竹刀刮皮,米泔浸一夜,切片,用黑大豆拌蒸晒干,如此九蒸九晒乃用 泔浸,竹刀刮皮切片,用黑豆与首乌拌匀,铺柳瓶,入砂锅,九蒸九晒,茯苓为使,忌猪肉无鳞鱼莱菔葱蒜铁器 以竹刀刮去粗皮,米泔水浸一夜,切片,用黑料豆以水泡过,砂锅内铺豆一层,首乌一层,层层铺尽,蒸之豆熟取出,去豆晒干,如此九次乃用	《景岳全书》 <sup>[25]</sup> 《先醒斋广笔记》 <sup>[26]</sup> 《本草品汇精要》 <sup>[27]</sup> 《本草逢原》 <sup>[28]</sup> 《得配本草》 <sup>[29]</sup> 《药品辨义》 <sup>[30]</sup> 《玉楸药解》 <sup>[31]</sup> 《本草备要》 <sup>[32]</sup> 《本草詳节》 <sup>[33]</sup> 《本草害利》 <sup>[34]</sup> 《本草求真》 <sup>[35]</sup>
	将何首乌分作四分。分别用当归汁、生地黄汁、旱莲汁、人乳浸泡 竹刀刮去皮,切开煨,料豆汁拌蒸曝干,再蒸黑色为度 人、牛乳拌蒸制 黑豆与首乌拌匀铺柳瓶,入砂锅,九蒸九晒。忌铁器 男便浸晒 入柳瓶砂锅上,九蒸九晒	《本草择药纲目》 <sup>[36]</sup> 《医灯续焰》 <sup>[37]</sup> 《药笼小品》 <sup>[38]</sup> 《成方切用》 <sup>[39]</sup> 《本草撮要》 <sup>[40]</sup> 《针灸逢源》 <sup>[41]</sup> 《本草经解》 <sup>[42]</sup>

中《北京市中药饮片炮制规范》要求蒸 18~24 h, 其他规范则要求蒸制在 4~8 h 之间; 江西<sup>[46]</sup>、云南<sup>[47]</sup>收录了地方特色炮制品种炆何首乌和滇制何首乌, 所用辅料除黑豆外, 增加了黄酒、炼蜜等。各炮制规范均规定何首乌在非铁质容器内炮制, 研究表明,  $Fe^{3+}$  会与何首乌中二苯乙烯苷发生降解反应, 产生的对羟基苯甲醛有一定的粘膜刺激性; 铁与何首乌中酸性物质反应, 可使人体产生呕吐、腹痛等中毒反应<sup>[48-49]</sup>, 这也验证了古人使用非铁器具对何首乌进行炮制的科学性。

## 2 现代研究

2.1 化学成分 通过查阅近 5 年国内外相关文献, 发现何首乌主要有 137 种成分, 其中二苯乙烯类 31 种, 葵醌类 37 种, 黄酮类 25 种, 磷脂及苯丙素类 24 种, 其他类 20 种, 详见表 2。

### 2.2 药理作用

2.2.1 神经系统 帕金森病和阿尔茨海默病是多发于中老年之间的中枢神经系统退行性疾病。王松海等<sup>[72]</sup>建立了  $MPP^+$  离子诱导的 PC12 细胞模拟帕金森病体外模型, 发现

表2 何首乌主要化学成分

类别	名称	化学式	文献
二苯乙烯类	反式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	[50-51]
二苯乙烯类	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	[51-52]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -L-鼠李糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[52]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2,3-O-二葡萄糖苷	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	[53-54]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2"-O-没食子酰)-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	[52-53]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(3"-O-没食子酰)-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	[52]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2"-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	[50]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(6"-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	[53]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2"-O-阿魏酰基)-葡萄糖苷	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>12</sub>	[53]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2"-O-香豆酰基)-葡萄糖苷	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub>	[53]
二苯乙烯类	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-(2"-O-对羟基苯甲酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>11</sub>	[52,55]
二苯乙烯类	白藜芦醇	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	[52-53]
二苯乙烯类	白藜芦醇-4'-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[56]
二苯乙烯类	白藜芦醇-3-O-(2"-O-没食子酰)- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[52]
二苯乙烯类	白藜芦醇-4'-O-(6"-O-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[57]
二苯乙烯类	白藜芦醇-3-O- $\beta$ -D-(2"-O-没食子酰)- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[50]
二苯乙烯类	白皮杉醇-3-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>14</sub>	[57]
二苯乙烯类	白皮杉醇-3-O- $\beta$ -D-(6"-O-没食子酰)-吡喃葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	[57]
二苯乙烯类	2,4,6,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	[55,58]
二苯乙烯类	虎杖苷	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[53]
二苯乙烯类	土大黄苷	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	[51-52]
二苯乙烯类	benzoic acid, 3-hydroxy-4,5-dimethoxy-(2R, 2'R, 3R, 3'R, 4R)-2,2'-bis(3, 4-dihydroxyphenyl) -3, 3', 4, 4'-tetrahydro-3, 5, 5', 7, 7'-pentahydroxy[4, 8'-bi-2H-1-benzopyran]-3'-yl ester	C <sub>39</sub> H <sub>34</sub> O <sub>16</sub>	[50]
二苯乙烯类	multiflorumisides A~G	C <sub>40</sub> H <sub>44</sub> O <sub>18</sub>	[59]
二苯乙烯类	polygonumoside D	C <sub>42</sub> H <sub>46</sub> O <sub>18</sub>	[60]
二苯乙烯类	polygonflavanol A	C <sub>35</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	[61]
蒽醌类	大黄素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[50]
蒽醌类	大黄酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	[56]
蒽醌类	大黄酸	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	[56,58]
蒽醌类	大黄素甲醚	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	[51]
蒽醌类	芦荟大黄素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[51,58]
蒽醌类	大黄素-8-甲醚	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	[55,58]
蒽醌类	$\omega$ -羟基大黄素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	[58]
蒽醌类	2-乙酰基大黄素	C <sub>17</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	[58]
蒽醌类	大黄素-1,6-二甲醚	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	[58]
蒽醌类	大黄素-1-O-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[50]
蒽醌类	大黄素-8-O-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[50]
蒽醌类	大黄酚-8-O-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	[54]
蒽醌类	大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[50]
蒽醌类	大黄素-O-(乙酰基)-己糖苷	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	[51]
蒽醌类	大黄素-O-六硫酸酯	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>13</sub> S	[51]
蒽醌类	大黄素-8-O-吡喃葡萄糖苷硫酸盐	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>13</sub>	[50]
蒽醌类	大黄素-8-O-丙二酰-吡喃葡萄糖苷	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	[50]
蒽醌类	大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)- $\beta$ -D-葡萄糖苷	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	[51-52]
蒽醌类	大黄素-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	[50]
蒽醌类	大黄酚-8-O-(6'-O-丙酰基)-葡萄糖苷	C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	[62]
蒽醌类	[9, 9'-bianthracene]-10, 10' (9H, 9'H) -dione, 2, 4, 4', 5, 5'-pentahydroxy-2'-methoxy-7, 7'-dimethyl-, (9R, 9'R) -rel-( - ) -	C <sub>31</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub>	[50]
蒽醌类	polygonumolides A1~A4	C <sub>37</sub> H <sub>34</sub> O <sub>13</sub>	[63]
蒽醌类	polygonumolides B1~B3	C <sub>43</sub> H <sub>44</sub> O <sub>18</sub>	[63]
蒽醌类	polygonumolides C1~C4	C <sub>36</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	[61]
蒽醌类	polygonumolides E	C <sub>37</sub> H <sub>33</sub> O <sub>13</sub>	[60]
蒽醌类	掌叶二蒽酮 A	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[50,57]
蒽醌类	反式-大黄素二蒽酮	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[52,61]
蒽醌类	顺式-大黄素二蒽酮	C <sub>30</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	[52,61]

续表2

类别	名称	化学式	文献
黄酮类	儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	[50]
黄酮类	原花青素	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[50]
黄酮类	原花青素没食子酰	C <sub>37</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	[50]
黄酮类	没食子儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	[64]
黄酮类	表没食子儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	[64]
黄酮类	儿茶素没食子酸	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[64]
黄酮类	表儿茶素没食子酸酯	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	[64]
黄酮类	没食子儿茶素没食子酸酯	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	[64]
黄酮类	表没食子儿茶素没食子酸酯	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	[64]
黄酮类	原花青素 B1	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[65]
黄酮类	原花青素 B2	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	[65]
黄酮类	表儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	[51-52]
黄酮类	表儿茶素 3-O-没食子酸酯	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>14</sub>	[57]
黄酮类	槲皮素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	[52, 58]
黄酮类	槲皮素-3-O-β-D-半乳糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>14</sub> O <sub>11</sub>	[66]
黄酮类	苜蓿素	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	[52]
黄酮类	牡荆素	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	[62]
黄酮类	芹菜素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	[58]
黄酮类	芦丁	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	[58]
黄酮类	山柰酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	[58]
黄酮类	山柰酚-3-O-β-D-葡萄糖苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	[57]
黄酮类	苜蓿素-6-O-葡萄糖苷	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>13</sub>	[52]
黄酮类	苜蓿素-7-O-β-D-葡萄糖苷	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	[67]
黄酮类	3,3'-二-O-没食子酰原矢车菊素	C <sub>44</sub> H <sub>34</sub> O <sub>21</sub>	[66]
黄酮类	3-O-没食子酰原矢车菊素	C <sub>37</sub> H <sub>30</sub> O <sub>17</sub>	[66]
黄酮类	polygonumoside E	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	[65]
磷脂及苯丙素类	磷脂酰胆碱	C <sub>19</sub> H <sub>80</sub> NO <sub>8</sub> P	[68]
磷脂及苯丙素类	磷脂酰乙醇胺	C <sub>33</sub> H <sub>66</sub> NO <sub>8</sub> P	[68]
磷脂及苯丙素类	磷脂酰甘油	C <sub>3</sub> H <sub>9</sub> O <sub>6</sub> P	[68]
磷脂及苯丙素类	磷脂酰肌醇	C <sub>45</sub> H <sub>87</sub> O <sub>13</sub> P	[68]
磷脂及苯丙素类	磷脂酰丝氨酸	C <sub>42</sub> H <sub>82</sub> NO <sub>10</sub> P	[68]
磷脂及苯丙素类	溶血卵磷脂	不明	[68]
磷脂及苯丙素类	磷脂酸	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	[66]
磷脂及苯丙素类	卵磷脂	C <sub>42</sub> H <sub>80</sub> NO <sub>8</sub> P	[66]
磷脂及苯丙素类	神经鞘磷脂	C <sub>41</sub> H <sub>84</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	[66]
磷脂及苯丙素类	心磷酯	不明	[66]
磷脂及苯丙素类	双磷脂酰甘油	不明	[66]
磷脂及苯丙素类	脑磷脂	不明	[66]
磷脂及苯丙素类	N-溶离脑磷脂	不明	[66]
磷脂及苯丙素类	反式-N-咖啡酰酪胺	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	[52]
磷脂及苯丙素类	N-反式-阿魏酰基-3-甲基多巴胺	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>2</sub>	[52]
磷脂及苯丙素类	N-反式-阿魏酰-3-O-甲基多巴胺	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	[62]
磷脂及苯丙素类	N-反式-阿魏酰酪胺	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	N-反式-阿魏酰-3-甲氨基酪胺	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>5</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	何首乌庚素	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	grossamide	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	cannabisin D	C <sub>36</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	eleutherinol	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	isolariciresinol	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	[69]
磷脂及苯丙素类	N,N-二甲基-色氨酸甲酯	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	[69]
其他类	没食子酸	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	[50-51]
其他类	没食子酸甲酯	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	[66]
其他类	对羟基苯甲醛	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	[51-52]
其他类	穆坪马兜铃酰胺	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	[52]
其他类	β-谷甾醇	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O	[58]

续表2

类别	名称	化学式	文献
其他类	决明酮	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	[50]
其他类	决明酮-8-O-乙酰基-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	[50]
其他类	决明酮-8-O-(6'-O-乙酰基)-β-D-葡萄糖苷	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>10</sub>	[51-52]
其他类	决明酮-8-O-β-D-葡萄糖苷	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	[50]
其他类	胡萝卜苷	C <sub>35</sub> H <sub>60</sub> O <sub>6</sub>	[58]
其他类	柠檬酸	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	[51]
其他类	1,2,6-没食子酰葡萄糖	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>18</sub>	[57]
其他类	N-L-谷氨酸-L-亮氨酸	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	[70]
其他类	奎尼酸	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	[70]
其他类	莲花掌苷	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	[70]
其他类	2-甲基-5-羧甲基-7-羟基对羟基苯酮	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	[70]
其他类	3,5-二羟基-1-O-β-D-(6'-O-没食子酰)-葡萄糖苷	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	[57]
其他类	4-甲基-3-苯甲酰-1-O-葡萄糖苷	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	[71]
其他类	何首乌丁素	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	[52]
其他类	(+)-lyoniresinol-3-α-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C <sub>29</sub> H <sub>38</sub> O <sub>13</sub>	[62]

二苯乙烯苷 (TSG) 可通过激活 Nrf2 通路促进抗氧化酶 SOD1、SOD2、CAT 的形成, 对帕金森病体外模型的神经具有保护作用。Aβ 是老年斑的主要蛋白成分, 其被认为是阿尔茨海默病发病的关键原因<sup>[73]</sup>。在 D-半乳糖诱导的阿尔茨海默病动物模型中, TSG 可提高大鼠海马组织 CA1 区脑啡肽酶 (NEP)、低密度脂蛋白相关受体 (LRP)-1 的表达, 增强对 Aβ<sub>1-42</sub> 的降解和转运, 减少 Aβ 的聚集和纤维化, 从而降低 Aβ 的神经毒性作用<sup>[74]</sup>。此外, 在鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠模型中, TSG 通过增加海马区脑源性神经营养因子及其受体的表达, 改善和延缓模型动物的运动症状和认知下降<sup>[75]</sup>。

**2.2.2 心血管系统** 动脉粥样硬化是冠心病、脑血管病、血栓栓塞性疾病等缺血性心脑血管病的主要病理基础, 是一种慢性炎症性疾病<sup>[76]</sup>。TSG 可以抑制 TGF-β1 的表达和 Smad2、Smad3 磷酸化, 还能抑制 TNF-α 诱导的 Smad4 核转位从而保护人脐静脉内皮细胞 HUVECs 免受 TNF-α 的细胞毒性, 表现出抗动脉粥样硬化活性<sup>[77]</sup>; 大黄素可以抑制高脂饲料诱导的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化炎症反应, 其机制可能与调控 MCP-1、IFN-γ 表达有关<sup>[78]</sup>。此外, 李彩蓉等<sup>[79]</sup>报道了 TSG 可抑制心肌组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子的分泌, 增加心肌组织脂代谢相关酶活性从而对糖尿病大鼠心肌组织起到保护作用。

**2.2.3 抗肿瘤** Lin 等<sup>[80]</sup>研究发现, TSG 通过抗氧化和抑制 NF-κB 蛋白表达来降低癌胚抗原, 可用于治疗结肠癌的早期阶段。还有研究表明, TSG 与阿霉素联合使用可通过抑制血管内皮生长因子/磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 通路, 降低细胞损伤表现出较强的抗乳腺癌作用<sup>[81]</sup>。Yang 等<sup>[63]</sup>发现何首乌中二蒽酮苷化合物 polygonumolides A1~A4 对人口腔表皮样癌细胞 KB 肿瘤细胞系具有中等细胞毒性作用。此外, 有报道发现何首乌酸性多糖对人肝癌细胞 HepG2 和胃癌细胞 BGC-823 具有良好的 DPPH 自由基清除活性和抗增殖活性, 在抗肿瘤方面有很好的应用前景<sup>[82]</sup>。

**2.2.4 抗炎** TSG 可消除肝脏谷胱甘肽耗竭和半胱氨酸加合物的形成, 降低肝组织中 IL-10 表达和活性氧 (ROS) 的

产生, 减轻对乙酰氨基酚引起的炎症反应<sup>[83]</sup>; 在高糖诱导的小鼠足细胞中, TSG 通过降低 NLRP3 炎症小体和 IL-1β 表达来保护足细胞免受凋亡<sup>[84]</sup>。

**2.2.5 生发、乌发** Lao 等<sup>[85]</sup>发现大黄素甲醚通过抑制 5α-还原酶活性, 降低毛细血管中二氢睾酮水平, 改善毛囊形态, 增加毛囊数量, 缩短毛发生长的时间, 有效地治疗雄激素性脱发。Kim 等<sup>[86]</sup>发现大黄素通过激活 MITF 转录因子, 升高酪氨酸相关蛋白 (TRP)-1、TRP-2、酪氨酸酶的表达, 从而促进与抗发白有关的黑色素生成。

**2.2.6 其他** 何首乌提取物通过抑制白色脂肪组织生成, 使棕色脂肪组织中脂质代谢的正常化, 从而逆转高脂饮食诱导的 C57BL/6N 小鼠的肥胖作用<sup>[87]</sup>。Sun 等<sup>[88]</sup>发现何首乌 60% 乙醇提取物可延长秀丽隐杆线虫的平均寿命, 延缓表型与年龄相关的衰退, 增强抗逆性并减少 ROS 积累。在脓毒症小鼠模型中, 大黄素通过增加 VDR 及其下游分子的 mRNA 和蛋白表达, 对脓毒症相关肠黏膜屏障损伤具有良好的保护作用<sup>[89]</sup>。

综上所述, 何首乌药理成分多样且具有差异性。TSG 是何首乌主要的活性物质, 具有神经保护、抗氧化、降血脂、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、抗炎等广泛的药理作用。大黄素、大黄素甲醚、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷等蒽醌类成分在抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、促进毛发和黑色素生成等方面具有生物活性。此外, 何首乌多糖、水提物、醇提物等也被验证可抗肿瘤、生发乌发、延缓衰老等。

**2.3 毒副作用** 近年来临幊上服用何首乌或其制剂的患者常会发生黄疸、尿黄、胆汁淤积、肝损伤等不良反应<sup>[90]</sup>, 还会出现过敏、药物热反应、神志恍惚等症状<sup>[91]</sup>。在何首乌的毒副作用中, 肝损伤作用占主要方面。Yan 等<sup>[92]</sup>发现何首乌乙醇提取物通过抑制苯丙氨酸和酪氨酸等代谢通路, 导致肝损伤并伴有慢性肾损伤, 且随着给药时间的增加, 相关损伤会加重。

**2.3.1 二苯乙烯类肝损伤** UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 是参与胆红素的代谢解毒过程的重要相关酶, 若此酶受到外源性药物抑制, 胆红素代谢会出现障碍, 继

而引发毒性<sup>[93]</sup>。汪祺等<sup>[94]</sup>发现顺式-二苯乙烯苷(*cis*-TSG)、反式-二苯乙烯苷(*trans*-TSG)在胆红素I相代谢反应中对UGT1A1酶分别表现出中等强度抑制和弱抑制作用,证明*cis*-TSG的肝毒性更强。TSG在2D和3D肝细胞模型中对人源肝癌细胞HepaRG均产生抑制作用,且经3D肝培养模型代谢后,其抑制作用增强<sup>[95]</sup>。

2.3.2 葵醌类肝损伤 汪祺等<sup>[93]</sup>采用体外大鼠肝微粒体孵育法,发现单葵酮化合物中大黄素-8-O-葡萄糖苷、大黄素、羟基大黄素对UGT1A1酶表现出中等强度抑制作用;双葵酮化合物中顺式-大黄素-大黄素二葵酮、反式-大黄素-大黄素二葵酮、polygonumolide C2等对UGT1A1酶呈现强抑制作用,polygonumolide C3为中等强度抑制作用,而polygonumolide C4有弱抑制作用<sup>[96]</sup>。Lin等<sup>[97]</sup>报道了大黄酚-8-O-葡萄糖苷对L-02细胞具有较强的毒性,其机制可能与线粒体功能障碍,特别是线粒体复合功能有关。在毒性剂量上,当浓度≥400 μmol/L时大黄酸、大黄素及大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷才可能对肝组织产生一定的损害作用<sup>[98]</sup>。

2.3.3 其他类肝损伤 宋婧等<sup>[99]</sup>以人肝细胞系L-02为评价模型,发现没食子酸对肝细胞抑制率较高,儿茶素对肝细胞抑制率较低,且没食子酸的肝毒性大于大黄素及大黄酸。胡锡琴等<sup>[100]</sup>用鞣质低、中、高剂量组连续对大鼠灌胃给药90 d,恢复期15 d,生化指标结果显示,高剂量鞣质对大鼠肝脏有损害,中剂量鞣质短期内对肝脏有所损害,

低剂量鞣质无明显肝损害,但其对肝脏的损害在停药后均可恢复。

2.3.4 不同成分配比肝损伤 胡锡琴等<sup>[101]</sup>探讨鞣质与TSG不同配比对大鼠肝功能指标的影响,结果发现,长时间、大剂量给药后,鞣质、鞣质与TSG不同配比组均会对大鼠造成肝损伤,但后者造成的肝损伤更严重。在LPS介导的炎症应激大鼠模型中,Zhang等<sup>[102]</sup>通过血浆生化和肝组织病理学分析,发现单独使用TSG没有引起肝损伤,单独使用大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷可引起明显的肝损伤,而联合使用大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷和TSG所致的肝损伤更严重。

综上所述,大黄素、大黄酸和大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷等葵醌类成分与何首乌的肝毒性相关较强,是何首乌主要的肝毒性成分;TSG和鞣质也是导致何首乌肝毒性的物质基础,其中*cis*-TSG的肝毒性要大于*trans*-TSG;TSG可能与鞣质、葵醌类具有协同作用而对肝脏造成更加严重的损伤。对于不同的细胞模型,何首乌中化学成分表现出不同的肝毒性大小,故选择合理的细胞模型对考察何首乌的肝毒性至关重要。

## 2.4 炮制对何首乌的影响

2.4.1 炮制前后化学成分的变化 何首乌炮制方法丰富多样,但不同炮制方法对何首乌中二苯乙烯类、葵醌类、黄酮类、磷脂类、鞣质等化学成分的影响不尽相同,详见表3。

表3 炮制方法对何首乌主要化学成分含量变化的影响

炮制方法	化学成分及含量变化	文献
常压、高压清蒸,常压、高压黑豆制,常压、高压酒制,常压酒豆合制	炮制后卵磷脂均上升,且高压黑豆制8 h卵磷脂的含量最高	[103]
黑豆汁蒸法、黑豆汁煮法、甘草煮	甘草煮制何首乌中的TSG含量升高,其他略低于生品;炮制后游离葵醌的含量均降低	[104]
黑豆汁蒸、黑豆汁炖、清蒸、黑豆汁加黄酒蒸、黑豆汁加甘草蒸	5组炮制后何首乌所含TSG以及儿茶素含量明显降低,没食子酸、大黄素、大黄素甲醚含量明显提高	[105]
“九蒸九晒”,2015年版《中国药典》法	2种方法炮制后TSG的含量随蒸晒次数的增加而逐渐降低;大黄素-8-O-葡萄糖苷含量在一蒸一晒时先短暂的升高,后逐渐降低;大黄素、大黄素甲醚和没食子酸含量升高;5-羟甲基糠醛为炮制后新生成分,从三蒸三晒开始出现,并随蒸晒次数的增加而增加	[106]
“九蒸九晒”,2020年版《中国药典》法	随着蒸制时间的延长,大黄素、大黄素甲醚、大黄酸等游离葵醌类成分含量先降低后升高,大黄素-8-O-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷、 <i>cis</i> -TSG、虎杖苷和金丝桃苷含量先升高后降低, <i>trans</i> -TSG、白藜芦醇、表儿茶素和芦丁等成分的含量降低	[107]
黑豆汁炖、清蒸、黑豆汁蒸、黑豆汁黄酒蒸	随炮制时间延长,TSG和葵醌苷类成分含量逐渐降低,葵醌苷元类成分含量变化不明显,糖类成分总含量呈上升趋势。不同制首乌各成分含量在32~40 h相近	[108]

2.4.2 炮制前后肝毒性的变化 马致洁等<sup>[109]</sup>采用高压清蒸、高压黑豆汁蒸、常压清蒸法等方法炮制何首乌,以L-02细胞为模型,细胞毒率为指标,结果发现,所有炮制方法均能减轻何首乌的毒性。李晓菲等<sup>[110]</sup>基于内毒素特异质模型,比较不同剂量的生首乌和制首乌50%乙醇提取物对大鼠肝脏损伤作用的差异,研究发现,生首乌在接近临床等效剂量的情况下即可表现出肝损伤作用,而制首乌表现出肝损伤的剂量需扩大4倍,提示炮制可降低何首乌的特异质肝毒性。陈庆堂<sup>[111]</sup>采用体内与体外相结合的方法考察生、制何首乌对大鼠肝脏各生化指标的变化规律以及对肝

胆系统转运蛋白的基因表达,发现生、制首乌在有效剂量范围内,长期服用均可对肝脏造成轻度胆汁淤积并伴有轻度炎症损伤,但制首乌影响程度更低。

综上所述,何首乌经炮制后,其肝毒性成分发生了相应的转化,且何首乌经炮制后肝损伤作用明显减弱。研究发现,何首乌“九蒸九晒”优选炮制品对L-02细胞抑制率为2.86%,远远低于依据2015年版《中国药典》法所得炮制品23.67%的L-02细胞抑制率<sup>[112]</sup>;刘亚蕾等<sup>[113]</sup>比较不同辅料炮制何首乌对L-02细胞的抑制情况,发现不同辅料炮制品的减毒效果明显不同。

## 3 讨论

何首乌的功效可概括为“生泻熟补”，可见炮制对何首乌的化学成分和药理作用产生极大影响。研究发现，现代简化后的炮制工艺使得何首乌化学成分的变化与传统炮制方法存在明显差异，且肝毒性增强<sup>[106,112]</sup>。炆何首乌是江西建昌帮特色品种之一，炆制、蒸制能消除滑肠致泻作用、增强滋补之力，酒制能增强温补之力<sup>[114]</sup>，但目前炆何首乌的化学成分、药理作用还没有相关研究，炮制机理仍不明确，故以炆制时间、辅料的种类和用量、酒蒸时间等因素设计正交试验或响应面实验，找出炆何首乌炮制前后差异性成分，结合药理、毒理实验，科学阐述其炮制内涵，对传承和发扬何首乌的传统炮制工艺具有重要意义。

化学成分是药物发挥药效和产生毒副作用的物质基础，研究发现何首乌的化学成分具有双向调节作用，何首乌的肝毒性可能是多种成分协同作用的结果。斑马鱼作为一个新的模式生物，与人类的基因组序列有着87%的高度相似性，因其胚胎透明、繁殖能力强、实验周期短而被广泛应用于药物药效与毒性的物质筛选研究<sup>[115-117]</sup>。在后续的研究中可运用斑马鱼模型深入探讨何首乌不同成分之间对药效和肝毒性的影响及相关机制，找到药效高、毒性低的最佳配比及含量范围，并以此作为何首乌质量控制的参考依据，科学、合理地制定何首乌质量标准。

## 参考文献：

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 183.
- [2] 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.
- [3] 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 商务印书馆, 1930.
- [4] 兰茂. 滇南本草 [M]. 昆明: 云南人民出版社, 1977.
- [5] 华佗. 华氏中藏经 [M]. 北京: 中华书局, 1985.
- [6] 陈士铎. 本草新编 [M]. 柳长华, 徐春波, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [7] 兰道人. 仙授理伤续断秘方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957.
- [8] 张子和. 儒门事亲 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959.
- [9] 王怀隐. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958.
- [10] 苏颂. 本草图经 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994.
- [11] 唐慎微. 证类本草 [M]. 北京: 华夏出版社, 1993.
- [12] 赵佶. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962.
- [13] 沈括, 苏轼. 苏沈良方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003.
- [14] 朱橚. 普济方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.
- [15] 卢之颐. 本草乘雅半偈 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [16] 李士材. 雷公炮制药性解 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958.
- [17] 李挺. 医学入门 [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1988.
- [18] 龚廷贤. 寿世保元 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999.
- [19] 贾所学. 药品化义 [M]. 上海: 上海古籍出版社, 1996.
- [20] 陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988.
- [21] 李中梓. 本草通玄 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [22] 张浩. 仁术便览 [M]. 北京: 商务印书馆, 1957.
- [23] 龚廷贤. 鲁府禁方 [M]. 张惠芳, 伊广谦, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 1992.
- [24] 倪朱谟. 本草汇言 [M]. 上海: 上海古籍出版社, 1996.
- [25] 张介宾. 景岳全书 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- [26] 缪希雍. 先醒斋广笔记 [M]. 南京: 江苏科技出版社, 1919.
- [27] 王好古. 本草品汇精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [28] 张璐. 本经逢原 [M]. 上海: 科技卫生出版社, 1959.
- [29] 严西亭, 施澹宁, 洪辑菴. 得配本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959.
- [30] 贾所学. 药品辨义 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [31] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典 (古代部分) [M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1998.
- [32] 汪昂. 本草备要 [M]. 北京: 商务印书馆, 1918.
- [33] 闵鍊. 本草詳節 [M]. 卢煌, 校. 北京: 中国中医药出版社, 2015.
- [34] 凌奐. 本草害利 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1982.
- [35] 黄宫绣. 本草求真 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987.
- [36] 蒋介繁. 本草择要纲目 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [37] 王绍隆. 医灯续焰 [M]. 潘楫, 增注. 北京: 中国中医药出版社, 1997.
- [38] 黄凯钧. 药笼小品 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1983.
- [39] 吴仪洛. 成方切用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1958.
- [40] 陈其瑞. 本草撮要 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [41] 李学川. 针灸逢源 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987.
- [42] 叶天士. 本草经解 [M]. 上海: 上海卫生出版社, 1957.
- [43] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范 [S]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 60.
- [44] 江苏省药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范 [S]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 102-103.
- [45] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药饮片炮制规范 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 54.
- [46] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范 [S]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 87-88.
- [47] 云南省食品药品监督管理局. 云南省中药饮片标准: 2005年版第一册 [S]. 昆明: 云南美术出版社, 2005: 47-48.
- [48] 崔鹤蓉, 柏兆方, 宋海波, 等. 从古今炮制方法演变探讨何首乌毒性的潜在影响因素 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 333-339.

- [49] 刘琳. 何首乌药用史研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2020.
- [50] 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.
- [51] 郭忠会, 贾志鑫, 陈奎奎, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析何首乌提取物内外成分[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2796-2805.
- [52] 袁炜. 何首乌的化学成分研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 张静娴, 崔艳梅. 中药何首乌的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(17): 3252-3255.
- [56] 罗益远. 何首乌的品质评价研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Yang J B, Tian J Y, Dai Z, et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors extracted from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 65-70.
- [61] Yang J B, Li L, Dai Z, et al. Polygonumolides C1-C4; minor dianthrone glycosides from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(9): 813-822.
- [62] 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.
- [63] Yang J B, Yan Z, Ren J, et al. Polygonumolides A1-B3, minor dianthrone derivatives from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 42(4): 617-624.
- [64] 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.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] 王松海, 陈建宗, 陈捷. 二苯乙烯苷通过激活 Nrf2 减轻 MPP<sup>+</sup>诱导的 PC12 细胞凋亡[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(11): 948-953.
- [73] Zhang L L, Chen J Z. Biological effects of tetrahydroxystilbene glucoside: an active component of a rhizome extracted from *Polygonum multiflorum* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3641960.
- [74] 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.
- [75] 刘静. 何首乌二苯乙烯苷对帕金森病大鼠学习记忆的影响及作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [76] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-152.
- [77] Yao W J, Gu C J, Shao H R, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside improves TNF- $\alpha$ -induced endothelial dysfunction: involvement of TGF $\beta$ /Smad pathway and inhibition of vimentin expression [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(1): 183-198.
- [78] 夏丽, 田维毅, 王和生, 等. 大黄素对高脂饲料诱导 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3464-3467.
- [79] 李彩蓉, 甘受益, 黄红霞, 等. 二苯乙烯苷对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(3): 410-415.
- [80] Lin C L, Jeng J H, Wu C C, et al. Chemopreventive potential of 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- $\beta$ -D-glucoside on the formation of aberrant crypt foci in azoxymethane-induced colorectal cancer in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3634915.
- [81] Shen J F, Zhang Y Z, Shen H, et al. The synergistic effect of 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- $\beta$ -D-glucoside combined with adriamycin on MCF-7 breast cancer cells [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 4083-4094.
- [82] Zhu W L, Xue X P, Zhang Z J. Structural, physicochemical, antioxidant and antitumor property of an acidic polysaccharide from *Polygonum multiflorum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 96: 494-500.
- [83] Gao Y, Li J T, Li X, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside

- attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by UHPLC-Q-TOF/MS-based metabolomics and multivariate data analysis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3832-3862.
- [84] Li J F, Wang B, Zhou G J, et al. Tetrahydroxy stilbene glucoside alleviates high glucose-induced MPC5 podocytes injury through suppression of NLRP3 inflammasome [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(6): 588-596.
- [85] Lao Z Z, Fan Y H, Huo Y H, et al. Physcion, a novel inhibitor of 5 $\alpha$ -reductase that promotes hair growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Arch Dermatol Res*, 2022, 314(1): 41-51.
- [86] Kim J H, Kim M M. The effect of emodin on melanogenesis through the modulation of ERK and MITF signaling pathway [J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(4): 1084-1088.
- [87] Choi R Y, Lee M K. *Polygonum multiflorum* Thunb. hot water extract reverses high-fat diet-induced lipid metabolism of white and brown adipose tissues in obese mice [J]. *Plants (Basel)*, 2021, 10(8): 1509.
- [88] Sun M L, Chen X Y, Cao J J, et al. *Polygonum Multiflorum* Thunb extract extended the lifespan and healthspan of DAF-16/SIR-2.1/SKN-1 [J]. *Food Funct*, 2021, 12 ( 18 ): 8774-8786.
- [89] Shang L R, Liu Y H, Li J X, et al. Emodin protects sepsis associated damage to the intestinal mucosal barrier through the VDR/ Nrf2 /HO-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 724511.
- [90] Zhou M T, Hu N H, Liu M C, et al. A candidate drug for nonalcoholic fatty liver disease: a review of pharmacological activities of *Polygoni Multiflori Radix* [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5462063.
- [91] 杨亚勤. 浅谈何首乌的临床应用情况与毒副作用[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(9): 22-23.
- [92] Yan Y, Shi N, Han X Y, et al. UPLC/MS/MS-based metabolomics study of the hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats induced by *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(18): 10489-10500.
- [93] 汪祺, 戴忠, 王亚丹, 等. 何首乌中 8 种成分在大鼠肝微粒体体系中的肝毒性研究[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(8): 589-593.
- [94] 汪祺, 王亚丹, 文海若, 等. 基于 UGT1A1 酶抑制探讨何首乌中顺(反)式二苯乙烯苷体外肝微粒体中潜在毒性作用[J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 291-295; 302.
- [95] 颜玉静, 淡墨, 汪祺, 等. 基于 2D 和 3D 肝细胞模型的何首乌体外肝毒性评价[J]. 中国药物警戒, 2019, 16 (7): 385-392.
- [96] 汪祺, 戴忠, 张玉杰, 等. 何首乌中二蒽酮类成分肝毒性研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(2): 268-274.
- [97] Lin L F, Yuan F, Liu Y L, et al. Hepatotoxicity and mechanism study of chrysophanol-8-O-glucoside *in vitro* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 1209(C): 109531.
- [98] 杨敏, 刘婷, 冯伟红, 等. 何首乌肝毒性物质基础探索研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1289-1296.
- [99] 宋婧, 马致洁, 王伽伯, 等. 何首乌及其主要成分对正常人 L02 肝细胞损伤作用的研究[J]. 北京中医药, 2016, 35(7): 694-697.
- [100] 胡锡琴, 李娅琳, 王磊. 何首乌中鞣质对大鼠肝脏生化指标的影响[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 63-65.
- [101] 胡锡琴, 李敏, 杨红莲, 等. 何首乌中鞣质与二苯乙烯苷不同配比对大鼠肝功能指标的影响[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(4): 56-59.
- [102] Zhang L, Liu X Y, Tu C, et al. Components synergy between stilbenes and emodin derivatives contributes to hepatotoxicity induced by *Polygonum multiflorum* [J]. *Xenobiotica*, 2020, 50(5): 515-525.
- [103] 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.
- [104] 拱宝香. 不同炮制方法对何首乌有效成分含量的影响分析[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(9): 143-144.
- [105] 黄海芹. 中药何首乌炮制前后特征化学成分的分析[J]. 北方药学, 2018, 15(11): 193-194.
- [106] 杨磊, 刘梦娇, 陈文明, 等. 2 种炮制方法对何首乌中 6 种成分变化的影响 [J]. 中成药, 2019, 41 ( 1 ): 119-123.
- [107] 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.
- [108] 许煜迪, 周萍, 刘颖, 等. 制首乌 4 种炮制过程中物质基础共性变化规律分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (3): 614-619.
- [109] 马致洁, 李晓菲, 吕旸, 等. 基于肝细胞毒价检测的何首乌炮制工艺比较研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (12): 2325-2329.
- [110] 李晓菲, 李娜, 涂灿, 等. 基于内毒素特异质模型的生首乌与制首乌肝毒性比较研究[J]. 中草药, 2015, 46 (10): 1481-1486.
- [111] 陈庆堂. (制) 何首乌对大鼠肝脏损伤机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [112] 刘梦娇, 蒲俊安, 戴冰, 等. 何首乌“九蒸九晒”炮制工艺优选及对 L02 肝细胞生长的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 70-73.
- [113] 刘亚蕾, 鄢丹, 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.
- [114] 上官贤. 建昌帮中药炮制全书[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2013.
- [115] 李明利, 高波, 郭胜亚, 等. 三种斑马鱼血瘀模型在三七抗血栓及抗心肌缺氧能力评价中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 98-108.
- [116] 李德坤, 原景, 许泽乾, 等. 基于斑马鱼模型评价注射用益气复脉(冻干)的心血管和肝脏安全性研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2398-2402.
- [117] 曹语珈, 王凯, 王子丽, 等. 多花黄精多糖对斑马鱼 2 型糖尿病合并骨质疏松症模型的药效学研究[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6545-6551.