

大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展

王亦君^{1,2}, 冯舒涵¹, 程锦堂¹, 陈莎^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;
2. 中国农业大学 食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

[摘要] 大黄的药用历史悠久、资源丰富,最早记载于《神农本草经》,药用大黄为掌叶大黄(*Rheum palmatum*),唐古特大黄(*R. tanguticum*)和药用大黄(*R. officinale*)3种,为临床常用药之一,具有清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄之功效。大黄中的蒽醌类化合物为9,10-蒽醌,羟基分布于两侧苯环上。蒽醌按母核结构可分为单蒽核类蒽醌与双蒽核类蒽醌,单蒽核类蒽醌含有游离型蒽醌和结合型蒽醌两类,目前已经报道的大黄蒽醌类化合物约有50个,其中单蒽核类型蒽醌类化合物34种,双蒽核类型蒽醌类化合物16种。蒽醌类化合物是大黄中一类重要的活性成分,具有抗炎、抗肿瘤、保护心血管、保肝、护肺、改善脑损伤、治疗肾纤维化等广泛的生物活性。通过查阅、整理国内外有关大黄蒽醌类化合物的文献资料,对其化学成分和近十年国内外药理研究进行归纳总结,分析其研究和开发前景,以期为大黄蒽醌类成分的深入研究和开发利用提供科学依据。未来,可继续深入对大黄蒽醌类化合物及其衍生产物的研究,为其合理应用及开发具有良好临床治疗效果的新药奠定基础。

[关键词] 大黄; 抗炎; 抗肿瘤; 心血管疾病

[中图分类号] R284.1;R285.5;R2-031;R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0227-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181020

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1030.022.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 11:47

Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Action of Anthraquinone in Rhei Radix et Rhizoma

WANG Yi-jun^{1,2}, FENG Shu-han¹, CHENG Jin-tang¹, CHEN Sha^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. College of Food Science & Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

[Abstract] Rhei Radix et Rhizoma is one of the most common traditional Chinese medicines. It has rich resources in China and was earliest recorded in *Shennong's Herbal Classic*. Among Rhei Radix et Rhizoma, only *Rheum palmatum*, *R. tanguticum* and *R. officinale* are used as medical materials and are commonly used in clinical application. It is recorded to possess the efficacy of eliminating heat and purging internal heat, cooling blood and detoxifying, dissipating blood stasis and promoting blood circulation, as well as removing dampness and relieving jaundice. The anthraquinone components in Rhei Radix et Rhizoma are 9, 10-anthraquinone and the hydroxyls are distributed on two-sided benzene rings. Anthraquinones can be divided into anthraquinone and bianthraquinone according to the structure of the mother nucleus. There are about 50 reported anthraquinone components, consisting of 34 anthraquinones and 16 bianthraquinones. Anthraquinones, as an important component in Rhei Radix et Rhizoma, have broad effects of anti-inflammatory, anti-tumor, protecting

[收稿日期] 20170907(014)

[基金项目] 中药国际贸易中安全性关键环节研究项目(Z2015024)

[第一作者] 王亦君,从事药食同源实物的研究,E-mail:yjwanggo@yeah.net

[通信作者] *陈莎,博士,副研究员,从事药用植物化学分析研究,Tel:010-64032496,E-mail:schen@icmm.ac.cn

cardiovascular system, liver and lung, improving brain injury and treating renal fibrosis. By referring to relevant papers at home and abroad, the researches on chemical and pharmacological effects of anthraquinones from *Rhei Radix et Rhizoma* in the last decade were summarized and the prospects of research and development were also analyzed for further study and comprehensive utilization of these anthraquinones. In the future, the further researches on anthraquinones and their derivatives should be done to lay a foundation for the rational application and development of new drugs with good clinical curative effect.

[Key words] *Rhei Radix et Rhizoma*; anti-inflammatory; anti-tumor; cardiovascular disease

大黄属于蓼科多年生植物,是大黄属多种植物合称,最早记载于《神农本草经》,“荡涤肠胃,通利水谷,调中化食”,是胃肠积滞症候的常用药。2015年版《中国药典》收录的药用大黄有3种,包括掌叶大黄(*Rheum palmatum*),唐古特大黄(*R. tanguticum*)和药用大黄(*R. officinale*)^[1]。药用部位为干燥根和干燥茎。大黄主产于陕西、四川西部、甘肃东南部、青海、云南及西藏东部等地,其性寒,味苦,归脾、胃、大肠、肝、心包经^[2]。临床上主要用于实热积滞便秘、血热吐衄、目赤肿痛、痈肿疔疮、肠痈腹痛、瘀血经闭、产后瘀阻、跌打损伤等,可泻火攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄。

大黄化学成分包括蒽醌类、吡喃酮类、苯丁酮类、萜苷类、酰基糖苷类、二苯乙烯类、鞣质前体及鞣质等,其中蒽醌类成分是大黄中的一类重要活性成分,研究发现其有抗炎、抗肿瘤、保护心血管等广泛的药理作用^[3-7]。现对大黄蒽醌类成分及其药理活性进行综述,旨在为大黄进一步研究开发及临床用药提供参考。

1 大黄蒽醌类化学成分

大黄中的蒽醌类物质为大黄素型蒽醌,羟基分布于两侧苯环上。按母核结构可分为单蒽核类蒽醌与双蒽核类蒽醌,单蒽核类含有游离型和结合型两类,目前已经报道的大黄蒽醌类化合物一共有约50个,见表1,其中单蒽核类型的34种,其具体结构见图1,双蒽核类型的16种,其结构见图2。游离蒽醌具有升华性,亲脂性强,可溶于甲醇,难溶于水,结合糖成苷后水溶性增加。

2 大黄蒽醌类成分药理作用

2.1 抗炎作用

2.1.1 抗类风湿关节炎 类风湿关节炎(RA)是一种以炎性滑膜炎为主的系统性疾病,其病理特点主要有,滑膜衬里细胞的增生,间质大量炎性细胞的浸润,以及微血管的新生、血管翳的形成及软骨和骨组织的破坏等。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号的激活将使血液中的白细胞游离出来,浸润到炎症局

部,并促使巨噬细胞产生炎性因子,从而调控细胞因子及炎症相关蛋白的转录,影响炎症反应的进程^[8-9]。体外研究中,大黄素作用于成纤维样滑膜细胞株MH7A细胞后,蛋白ERK1/2, p38MAPK及mRNA的表达量明显下降,且具有量效关系^[10]。芦荟大黄素可通过抑制MAPK,核转录因子- κ B(NF- κ B)和胞内磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)途径,来减少脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞中的炎症细胞因子的产生^[11]。大黄素也能抑制脂多糖诱导的NF- κ B活化,抑制促炎细胞因子的产生,以及组蛋白1在低氧类风湿关节炎滑膜细胞中的活性,从而发挥抗炎作用^[12-13]。彭菲菲等^[14]用不同浓度的大黄素处理体外培养的类风湿关节炎滑膜细胞,发现不同浓度的大黄素能够抑制体外培养类风湿关节炎滑膜细胞的转移及增殖能力,且该作用具有时效和量效关系。

2.1.2 抗脓毒症 脓毒症是由细菌感染引发的全身性炎症反应,肺脏是感染脓毒症时最易受损的靶器官,急性肺损伤(acute lung injury, ALI)出现最早,且发生率最高。脓毒症早期,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,单核细胞趋化蛋白-1被激活,而这些细胞因子的释放与NF- κ B活性密切相关。大黄素可抑制脓毒症大鼠TNF- α ,白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的表达,抑制NF- κ B的活性,减少炎症细胞因子释放,进而抑制炎症反应,从而对脓毒症大鼠的肺组织起到保护作用^[15-16]。此外,大黄素能增加脓毒症急性肺损伤大鼠体内的抗氧化酶活性,清除氧自由基,从而抑制脂质过氧化引起的肺组织损害。苏华^[17]研究发现,经大黄素处理的脓毒症急性肺损伤大鼠血清中的人IL-6, IL-17水平显著降低,炎症反应得到有效抑制。另有研究表明,大黄素能使脓毒症急性肺损伤大鼠的水通道蛋白1的表达显著降低,从而起到减轻脓毒症大鼠肺水肿的作用^[18]。

2.1.3 抗结肠炎 罗爽等^[19]研究了大黄素对结肠炎的治疗作用,发现大黄酸可影响Toll样受体5(TLR5)/NF- κ B信号通路,减少炎症因子的分泌和

表 1 大黄蒽醌类化合物

Table 1 Anthraquinones isolated from Rhei Radix et Rhizoma

No.	化合物名称	分子式	文献	No.	化合物名称	分子式	文献
1	大黄酚	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[3]	26	芦荟大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	[4]
2	大黄素甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[3]	27	大黄酚-1-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃	[4]
3	大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[3]	28	大黄素-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₄	[4]
4	芦荟大黄素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[3]	29	大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	[5]
5	大黄酸	C ₁₅ H ₈ O ₆	[3]	30	大黄素甲醚-8-O-β-D-(6'-O-乙酰基)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₂	[5]
6	土大黄素	C ₁₅ H ₁₁ O ₅	[3]	31	大黄酸双葡萄糖苷 A	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[3]
7	异大黄素	C ₁₅ H ₁₁ O ₅	[3]	32	大黄酸双葡萄糖苷 B	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[3]
8	羟基大黄素	C ₁₅ H ₁₁ O ₆	[3]	33	大黄酸双葡萄糖苷 C	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[3]
9	虫漆酸 D	C ₁₆ H ₁₁ O ₆	[3]	34	大黄酸双葡萄糖苷 D	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	[3]
10	8-O-甲基大黄酚	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	[5]	35	掌叶大黄二蒽酮 A	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[3]
11	大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	[3]	36	掌叶大黄二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₂ O ₇	[3]
12	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	[3]	37	掌叶大黄二蒽酮 C	C ₃₀ H ₂₂ O ₇	[3]
13	大黄酚二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₆	[3]	38	大黄二蒽酮 A	C ₃₀ H ₂₀ O ₉	[3]
14	大黄素-1-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	[3]	39	大黄二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₀ O ₈	[3]
15	大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	[3]	40	大黄二蒽酮 C	C ₃₁ H ₂₂ O ₉	[3]
16	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	[3]	41	番泻苷元 A	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[3]
17	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[3]	42	番泻苷元 B	C ₃₀ H ₁₈ O ₁₀	[3]
18	大黄酸二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₈	[3]	43	番泻苷元 C	C ₃₀ H ₂₀ O ₉	[3]
19	芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	[3]	44	番泻苷 A	C ₄₂ H ₃₈ O ₂₀	[3]
20	芦荟大黄素二葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₇	[3]	45	番泻苷 B	C ₄₂ H ₃₈ O ₂₀	[3]
21	大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₁	[3]	46	番泻苷 C	C ₄₂ H ₄₀ O ₁₉	[3]
22	大黄素甲醚-8-O-β-D-龙胆二糖苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₆	[3]	47	番泻苷 D	C ₄₂ H ₄₀ O ₁₉	[3]
23	大黄酚-8-O-β-D-(6'-O-没食子酰基)二葡萄糖苷	C ₃₄ H ₃₈ O ₂₀	[3]	48	番泻苷 E	C ₄₄ H ₃₈ O ₂₃	[3]
24	大黄酚-8-O-(6'-O-丙二酰)-葡萄糖苷	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₃	[5]	49	番泻苷 F	C ₄₄ H ₃₈ O ₂₃	[3]
25	大黄酚-8-O-(6'-乙酰基)-吡喃葡萄糖苷	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₁	[5]	50	大黄素二蒽酮 B	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[5]

淋巴细胞的浸润,从而缓解炎症,具有治疗葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠溃疡性结肠炎的作用。芦荟大黄素可能通过调节 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞亚群的平衡,抑制 Th1 型/Tc1 型细胞分化,诱导以 Th2 型为主的免疫反应,来起到减轻 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)结肠炎小鼠炎症病理损伤的作用^[20]。吴佳佳等^[21]采用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)致敏加激发法,建立了支气管哮喘小鼠模型,观察小鼠肺组织的病理学改变,并收集肺泡灌洗液来检测细胞因子,结果表明,大黄素能抑制哮喘小鼠 Th2 型和 Th17 型细胞因子的分泌,起到一定的抗炎作用,改善支气管哮喘。

2.2 抗肿瘤作用 蒽醌类化合物涉及多通道机制的多种肿瘤细胞,能和 NF-κB, HER2/neu, 低氧诱导

因子(HIF)-1α, 酪蛋白激酶 II, 蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR), STAT3, CXCR4, 拓扑异构酶 II, p53, p21 和雄激素受体等靶分子作用^[22-23],具有抗转移、抗血管生成、细胞周期破坏、细胞凋亡诱导和加强免疫等功能^[24]。

体内研究发现,大黄素可促进胰腺紧密连接蛋白-5 和闭合蛋白的表达,降低胰腺细胞的通透性^[25];通过抑制 β-连环蛋白和蛋白激酶 B(Akt)途径,大黄素能抑制头颈部鳞状细胞癌细胞中 TWIST1 诱导的上皮-间质转化^[26];大黄素抑制裸鼠人结肠癌移植瘤生长和微血管形成的作用可能与下调 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin)通路中促血管生成因子的表达有关^[27];通过下调癌症组织 TRPM8, 富亮氨酸 α2 糖蛋白 1(LRG-1), 鞘氨醇激酶 1(SPHK1)阳

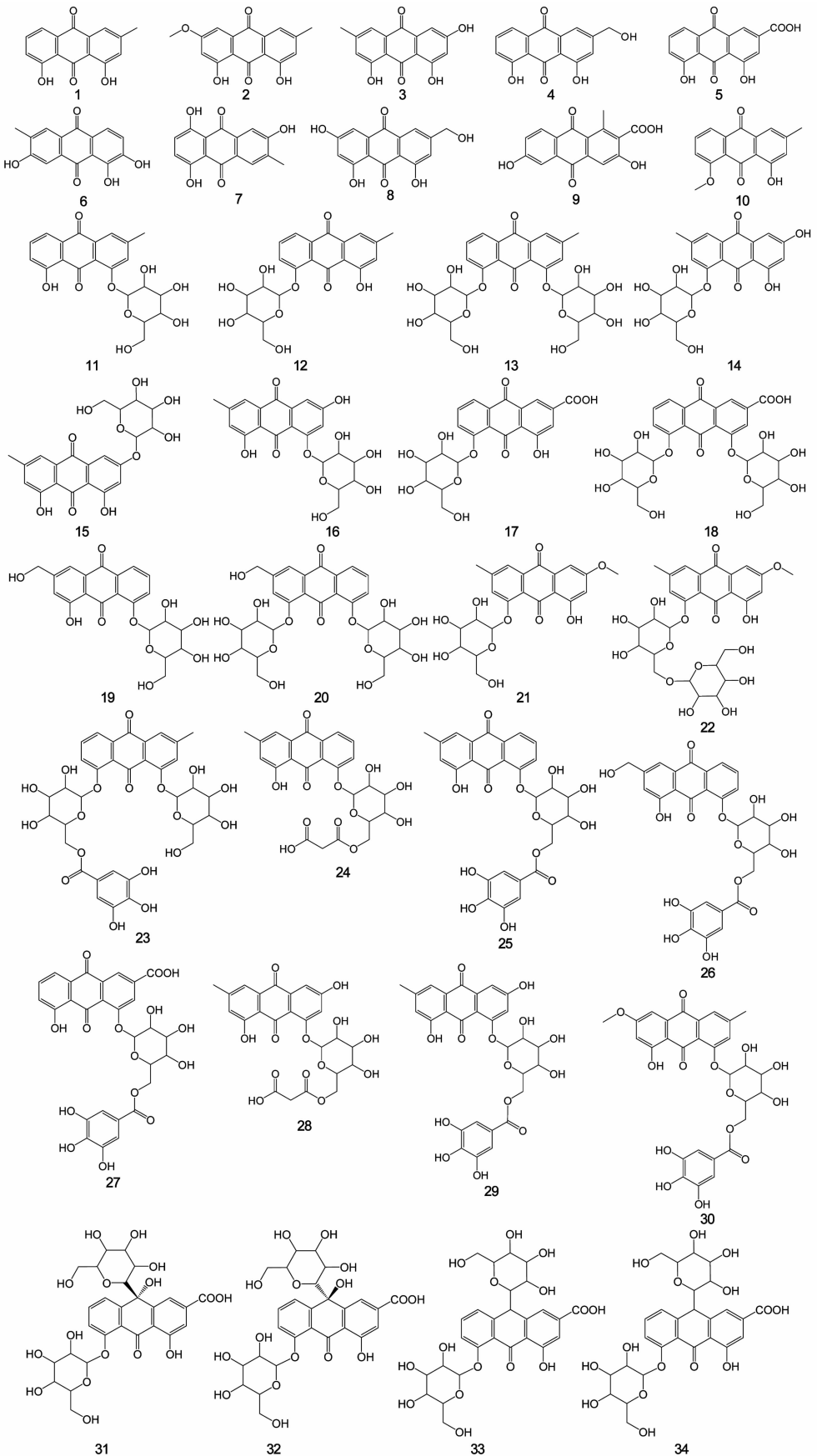


图 1 单蒽核类蒽醌的结构

Fig.1 Structure of anthraquinones

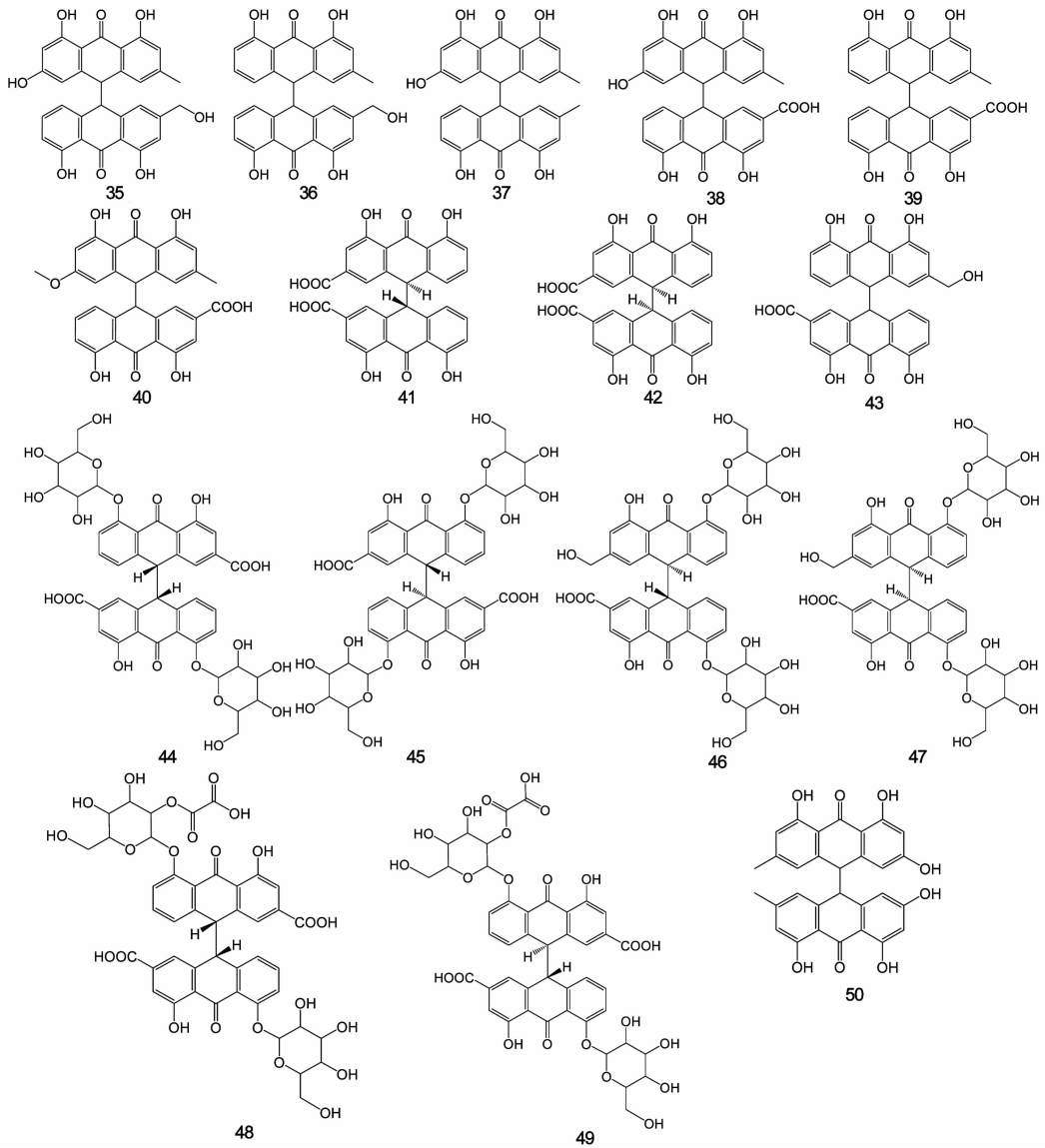


图 2 双蒽核类蒽醌的结构
Fig.2 Structure of bianthraquinones

性表达, 大黄素可抑制口腔鳞癌的发生^[28]; 大黄素可能通过抑制 Notch 细胞内结构域、非磷酸化 β -连环蛋白和磷酸化信号传导及转录激活子 3 (STAT3) 蛋白的表达, 来抑制干细胞生长, 干扰表皮生长因子受体 (EGFR)/EGFRv III 与热休克蛋白 90 的关联, 从而诱导 EGFR/EGFR 变体 III 蛋白体的降解, 进而抑制干细胞通路, 可能是靶向胶质瘤干细胞 (GSC) 的潜在新型治疗药物^[29]。另有研究表明, 芦荟大黄素通过下调人类表皮生长因子受体-2 过表达的乳腺癌细胞中的细胞内整联蛋白连接激酶 (ILK)/Akt/mTOR 信号通路, 来抑制 YB-1 的表达, 可应用于治疗人类表皮生长因子受体-2 阳性乳腺癌^[30]。大黄酸可能通过抑制 Rac1/ROS/金属蛋白酶 (MMPs) 信号转导通路中的 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), AP-1

蛋白磷酸化, 降低基质金属蛋白酶的活性, 来抑制卵巢癌细胞侵袭和转移^[31]。

在体外研究中, LU 等^[32] 研究发现大黄素抑制癌细胞生长的作用可能与阻断 VEGFR 信号传导有关, 可作为肿瘤血管发生的潜在抑制剂。CHA 等^[33] 发现大黄素能改变表观遗传修饰, 抑制 pH3Ser10, 增加 H3K27me3, 导致膀胱癌细胞的基因沉默, 显著抑制 4 种膀胱癌细胞系的细胞生长, 从而辅助膀胱癌的治疗或预防。大黄素通过 Akt 信号途径诱导 Hep3b 细胞凋亡, 从而抑制人肝癌 Hep3b 细胞的增殖^[34]。经大黄素处理的 A549 细胞 Bad 和 cleaved-caspase-3 的表达量显著增加, 而 p-Akt, B 淋巴细胞-2 (Bcl-2) 的表达量显著减少, 结果表明, 大黄素可能通过调控 Akt 信号传导途径, 从而诱导人肺癌

A549 细胞的凋亡,并抑制 A549 细胞的增殖^[35]。LIU 等^[36]发现大黄素可能通过影响 NF- κ B 途径,来抑制胰腺癌细胞的增殖和转移。大黄素-8-*O*- β -D-葡萄糖苷可直接刺激成骨细胞的增殖和分化^[37]。

2.3 对心血管的作用 颈动脉狭窄可能由动脉粥样硬化、颈动脉夹层等原因引起。研究表明,大黄素可能通过下调 ROS 表达、抑制增殖通路 MAPK-RK 的活化、减少通路下游核内转录因子 C-myc 的表达、降低增殖蛋白 Ki67 的表达,来显著抑制新生内膜中血管平滑肌细胞 (VSMCs) 的过度增殖,从而缓解大鼠颈动脉损伤后新生内膜的形成,延缓颈动脉狭窄的发生^[38]。李佳佳等^[39]用大黄酸干预小鼠胚胎成纤维 (3T3-L1) 脂肪细胞诱导分化,发现大黄酸可能通过下调脂肪诱导分化转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 mRNA 的表达,来抑制 3T3-L1 脂肪细胞诱导分化,降低细胞内甘油三酯含量,在防治心血管疾病方面具有潜在价值。Nemmar 等^[40]发现大黄素可显著阻止柴油机废气颗粒引起的白细胞和红细胞增加,消除了柴油机废气颗粒诱导的 TNF- α 增加,显著缓解抗氧化酶超氧化物歧化酶和谷胱甘肽还原酶 e 的活性变化,消除了柴油机废气颗粒在小动脉和小静脉中的体内血栓形成作用,从而保护心血管。Seo 等^[41]发现大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷对胶原和凝血酶诱导的血小板聚集具有抑制作用,显著延长出血时间;对体外大鼠血小板聚集和体外血栓素 A2 形成具有显著抑制作用。另有研究表明,芦荟大黄素可能通过抑制缺氧诱导因子 (HIF)-1 α /VEGF 信号通路,改善了视网膜新生血管的形成,可能是预防和治疗糖尿病性视网膜病变的新型潜在药物^[42]。

2.4 对肺的作用 大黄素对肺损伤有诸多药理学作用,如调节肺水代谢、抗氧化作用、抑制炎症反应、调节肺表面物质相关蛋白等^[43]。屈艳等^[44]用大黄酸处理急性肺损伤大鼠,发现大鼠的肺泡炎及肺纤维化程度有显著降低,肺系数及肺组织羟脯氨酸含量也明显减少,肺组织中 miR-21 和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的表达降低,而 Smad7 的 mRNA 及蛋白表达水平显著增加,细胞外基质沉积被显著抑制,结果表明,大黄酸可能通过抑制 miR-21,促进 Smad7 的表达而干预 TGF- β_1 /Smad 信号通路,并减轻博来霉素诱导的大鼠肺纤维化。石占利等^[45]发现大黄素能促进重症急性胰腺炎并发肺损伤肺组织中 Hes-1, Hes-5 及 Notch-1 mRNA 的相对表达量、肺组织炎症细胞凋亡,从而缓解组织间浸润的大量炎症

细胞的凋亡延迟(或抑制),抑制肺部血管和肺泡内皮细胞的增生,减轻肺损伤。另有研究表明,大黄素和 DMSO 可能通过抑制 mRNA 的释放,来抑制炎症因子及趋化因子表达,减轻机体的炎症反应,从而缓解肺缺血-再灌注损伤^[46]。

2.5 对肝的作用 大黄素能通过抑制 CD4⁺ 和 F4/80⁺ 细胞的浸润和 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞中 p38 MAPK-NF- κ B 途径的活化,从而防止小鼠刀豆素 A (ConA) 诱导的肝损伤^[47]。郭美姿等^[48]建立肝纤维化动物模型,经大黄酸干预,肝组织中 TGF- β_1 , α -SMA 的表达显著减少,肝组织胶原面积明显减少,纤维化程度明显改善,结果表明,大黄酸可能通过抑制 TGF- β_1 的活性、抑制肝星状细胞活化发挥保肝作用和抗肝纤维化作用。王少杰等^[49]采用 DL-乙硫氨酸和四环素分别诱导小鼠急性脂肪肝,给予大黄素,发现大黄素能改善 DL-乙硫氨酸和四环素引起的肝细胞肿大及小泡型肝脂肪变性,抑制 DL-乙硫氨酸引起的肝脏脂肪酸合成相关蛋白表达的增加,减少肝脏脂肪酸的摄取并增加脂肪酸的氧化和分泌。

2.6 对脑的作用 地氟醚会损伤老年大鼠的学习记忆能力,这种损伤将随时间推移有所减弱。大黄酚能够改善麻醉药物地氟醚诱导老年大鼠学习记忆能力的损伤且有一定的剂量效应,减少 β -淀粉样蛋白的沉淀^[50]。大脑中动脉梗死 (middle cerebral artery occlusion, MCAO) 模型小鼠再灌注会损伤神经,大黄酚可能通过抑制环氧酶 2 (COX2) 和 MMP-9 的蛋白表达,减轻炎症反应,对脑缺血再灌注损伤发挥长期的神经保护作用^[51]。

2.7 对肾的作用 孙禄等^[52]用大黄素处理大鼠肾间质纤维化模型,发现大黄素可促进骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 的表达,从而发挥延缓肾间质纤维化进程的作用,对肾纤维化有一定的治疗作用。

2.8 减肥作用 大黄素等蒽醌不仅能够增加肠蠕动,抑制肠内的水分吸收,促进大便排出,还可以促进脂肪细胞的分化,增加脂肪细胞同时对甘油和葡萄糖的摄取,能改善胰岛素抵抗且不增加体质量,且该作用存在剂量依赖性^[53]。大黄酸能下调脂肪分化相关基因过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (PPAR γ), C/EBP α , 死亡因子受体 (Fas) mRNA 的表达,从而抑制 3T3-L1 脂肪细胞诱导分化,降低细胞内前脂肪细胞的含量^[39]。

3 结语与展望

大黄为常用中药,其主要活性成分蒽醌类化合物已被证实具有多种生物活性,如抗炎、抗肿瘤、抗

纤维化等作用,对心脑血管、肺、肝、脑等多个器官组织具有保护作用,被广泛用于多种疾病的治疗。

基于大黄蒽醌类成分的药理作用,现已有诸多关于大黄蒽醌类化合物的衍生物的研究。根据大黄蒽醌类化合物具有抗肿瘤作用和趋骨性,陈虹等^[54]合成了大黄酚衍生物,发现这些新化合物均有不同程度的骨亲和性,为生产骨靶向肿瘤特效药提供理论基础。周昌健等^[55]将大黄酸酯化、醚化、水解、缩合,合成大黄酸-氨基酸缀合物,结果表明,这些化合物具有良好的抗肿瘤活性。张汪伟等^[56]把大黄酸与生物素、叶酸偶联,发现合成产物对 HepG2 细胞的抑制活性优于大黄酸,且活性强于阳性对照药氟尿嘧啶(5-FU)。此外,现已有研究制备芦荟大黄素负载固体脂质纳米粒子(AE-SLN),以提高芦荟大黄素的抗癌效果^[57]。因此,在未来的研究中,可继续深入对大黄蒽醌类化合物及其衍生物的研究,为其合理应用及开发具有良好临床治疗效果的新药奠定基础。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:23.

[2] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012.

[3] 丁镇. 大黄的化学成分及有效成分大黄酸的半合成研究[D]. 广州:广东药学院,2007.

[4] YE M, HAN J, CHEN H B, et al. Analysis of phenolic compounds in rhubarbs using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2007, 18(1): 82-91.

[5] 符江. 药用大黄地上部位化学成分研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2015.

[6] REN G, LI L, HU H. Influence of the environmental factors on the accumulation of the bioactive ingredients in Chinese Rhubarb products [J]. PLoS One, 2016, 11(5): e0154649.

[7] SUN H, LUO G W, CHEN D H. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rhein, an active anthraquinone ingredient [J]. Front Pharmacol, 2016, 7(1): 247.

[8] 王建竹, 孔祥英, 林娜, 等. ERK 信号转导通路与类风湿关节炎 [J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(2): 398-402.

[9] 张彦景, 张建新. MAPK 信号转导通路与类风湿关节炎的研究进展 [J]. 河北医药, 2016, 38(17): 2677-2681.

[10] 罗素, 荣晓凤, 彭菲菲, 等. 大黄素对 TNF- α 诱导的成纤维样滑膜细胞株 MH7A 细胞 ERK1/2 和 p38MAPK 的影响 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(2): 113-117.

[11] HU B Y, ZHANG H, MENG X. Aloe-emodin from rhubarb (*Rheum rhabarbarum*) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in

RAW264.7 macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 846-853.

[12] MENG G, LIU Y, LOU C. Emodin suppresses lipopolysaccharide induced pro-inflammatory responses and NF-kappaB activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells [J]. Brit J Pharmacol, 2010, 161(7): 1628-1644.

[13] Ha M K, Song Y H, Jeong S J. Emodin inhibits proinflammatory responses and inactivates histone deacetylase 1 in hypoxic rheumatoid synoviocytes [J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(9): 1432-1437.

[14] 彭菲菲, 徐艳明, 谭洪发, 等. 大黄素对类风湿关节炎滑膜细胞增殖及转移的抑制作用 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(1): 34-39.

[15] 陈亮, 白静慧, 张凯, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素- 1β 水平的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 1992-1994.

[16] 蒋丽. 大黄对脓毒症大鼠核因子- κ B 活化的抑制作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(6): 364-367.

[17] 苏华. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠的保护作用及其分子作用机制研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(7): 39-41.

[18] 孙燕妮, 杨洁, 王丽敏, 等. 大黄素对脓毒症急性肺损伤大鼠水通道蛋白 1 表达的影响 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(8): 903-907, 836.

[19] 罗爽, 罗霞, 刘琦, 等. 大黄酸对 DSS 诱导溃疡性结肠炎小鼠的治疗作用及机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 109-113.

[20] 郭向华, 周联, 王青, 等. 芦荟大黄素对结肠炎小鼠模型脾脏 T 细胞亚群的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(4): 356-360.

[21] 吴佳佳, 钟大玲, 刘蕊蕊, 等. 大黄素对哮喘小鼠肺组织形态及 BALF 中炎症细胞因子分泌水平的影响 [J]. 四川中医, 2017, 35(4): 66-68.

[22] Shrimali D, Shanmugam M K, Kumar A P. Targeted abrogation of diverse signal transduction cascades by emodin for the treatment of inflammatory disorders and cancer [J]. Cancer Lett, 2013, 341(2): 139-149.

[23] ZHANG W L, ZHU L, JIANG J G. Active ingredients from natural botanicals in the treatment of obesity [J]. Obes Rev, 2014, 15(12): 957-967.

[24] CHEN R, ZHANG J, HU Y, et al. Potential antineoplastic effects of Aloe-emodin: a comprehensive review [J]. Am J Chin Med, 2014, 42(2): 275-288.

[25] XIA X M, LI B K, XING S M. Emodin promoted pancreatic claudin-5 and occludin expression in experimental acute pancreatitis rats [J]. World J Gastroentero, 2012, 18(17): 2132-2139.

[26] Way T D, HUANG J T, Chou C H. Emodin represses TWIST1-induced epithelial-mesenchymal transitions in head and neck squamous cell carcinoma cells by inhibiting the β -catenin and Akt pathways [J]. Eur J

- Cancer, 2014, 50(2): 366-378.
- [27] 金剑, 赵庆. 大黄素对裸鼠人结肠癌细胞移植瘤的抑制作用及机制[J]. 山东医药, 2017, 57(20): 37-39.
- [28] 高路. 大黄素对口腔鳞癌模型大鼠中 TRPM8、LRG-1、SPHK1 表达影响实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(3): 28-32.
- [29] Kim J, Lee J S, Jung J, et al. Emodin suppresses maintenance of stemness by augmenting proteosomal degradation of epidermal growth factor receptor/epidermal growth factor receptor variant III in Glioma stem cells [J]. Stem Cells and Dev, 2014, 24(3): 284-295.
- [30] MA J W, Hung C M, LIN Y C, et al. Aloe-emodin inhibits HER-2 expression through the downregulation of Y-box binding protein-1 in HER-2-overexpressing human breast cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 58915-58930.
- [31] 周国梅. 大黄酸调控 Rac1/ROS/MMPs 通路抑制卵巢癌细胞的浸润转移的作用研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
- [32] LU Y Y, ZHANG J L, QIAN J M. The effect of emodin on VEGF receptors in human colon cancer cells [J]. Cancer Biotherapy Radiopharmaceuticals, 2008, 23(2): 222-228.
- [33] CHA T L, Chuang M J, TANG S H. Emodin modulates epigenetic modifications and suppresses bladder carcinoma cell growth [J]. Mol Carcinog, 2015, 54(3): 167-177.
- [34] 倪华, 王钦. 大黄素在体外诱导人肝癌 Hep3b 细胞凋亡的作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3434-3436.
- [35] 罗英花, 刘畅, 孙虎男, 等. 大黄素对人肺癌 A549 细胞增殖、凋亡的影响及机制探讨 [J]. 黑龙江八一农垦大学学报, 2017, 29(2): 64-67, 73.
- [36] LIU A, CHEN H, WEI W, et al. Antiproliferative and antimetastatic effects of emodin on human pancreatic cancer [J]. Oncol Rep, 2011, 26(1): 81-89.
- [37] XIANG M X, XU Z, SU H W. Emodin-8-O-beta-D-glucoside from *Polygonum amplexicaule* D. Don var. *sinense* Forb. promotes proliferation and differentiation of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. Molecules, 2011, 16(1): 728-737.
- [38] 张耀雷, 李昆, 杨炯, 等. 大黄素缓解球囊损伤致大鼠颈动脉狭窄及其机制 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(1): 48-53.
- [39] 李佳佳, 梁耀月, 董世芬, 等. 大黄酸对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖分化及相关基因表达的影响 [J]. 中医药信息, 2017, 34(1): 1-5.
- [40] Nemmar A, Alamiri J. Diesel exhaust particles induce impairment of vascular and cardiac homeostasis in mice: ameliorative effect of emodin [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1517-1526.
- [41] Seo E J, Ngoc T M, Lee S M. Chrysophanol-8-O-glucoside, an anthraquinone derivative in rhubarb, has antiplatelet and anticoagulant activities [J]. J Pharmacol Sci, 2012, 118(2): 245-254.
- [42] WU J, KE X, WANG W. Aloe-emodin suppresses hypoxia-induced retinal angiogenesis via inhibition of HIF-1 α /VEGF pathway [J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(11): 1363-1371.
- [43] 郭丽纳, 孙燕妮. 大黄素对急性肺损伤保护作用研究进展 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 663-665.
- [44] 屈艳, 张崇, 贾岩龙, 等. 大黄酸通过抑制 miR-21 而干预 TGF- β_1 /Smad 通路并减轻博来霉素所致大鼠肺纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(1): 149-153.
- [45] 石占利, 李国辉, 孙静, 等. 大黄素对重症急性胰腺炎并发急性肺损伤大鼠的干预作用 [J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015, 8(3): 143-149.
- [46] 李桂荣, 李慧星, 高霏, 等. 大黄素和 DMSO 对肺缺血-再灌注损伤的保护作用及其机制 [J]. 江苏医药, 2017, 43(3): 153-156, 148.
- [47] XUE J, CHEN F, WANG J, et al. Emodin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting activation of the p38 MAPK-NF- κ B signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(4): 1557-1570.
- [48] 郭美姿, 李孝生, 沈鼎明, 等. 大黄酸对大鼠肝纤维化形成的影响 [J]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11(1): 29-32.
- [49] 王少杰, 李晓洁, 徐志猛, 等. 大黄素对小鼠急性脂肪肝的改善作用 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(1): 89-95.
- [50] 刘展. 大黄酚对地氟醚诱导老年大鼠学习认知功能损伤的影响 [J]. 医药导报, 2017, 36(4): 385-389.
- [51] 房亚兰, 黄语悠, 赵咏梅, 等. 大黄酚对局灶性脑缺血再灌注小鼠缺血半暗带区环氧化酶 2 和基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(1): 47-52.
- [52] 孙禄, 袁迅玲, 杨亚琦, 等. 大黄素对大鼠肾纤维化肾间质中骨形态发生蛋白-7 表达的影响及意义 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(3): 73-74, 79.
- [53] 刘志明, 白晓苏, 李木娇, 等. 大黄素对脂肪细胞水道蛋白-7 表达的调节效应与其机制研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(8): 749-752.
- [54] 陈虹, 王莹, 白淑芳, 等. 新型骨靶向抗肿瘤大黄酚衍生物的合成 [J]. 天津药学, 2008, 20(1): 1-4.
- [55] 周昌健, 谢建伟, 张洁, 等. 大黄酸-氨基酸缀合物的合成及初步抗肿瘤活性研究 [J]. 有机化学, 2017, 37(1): 122-132.
- [56] 张汪伟, 黄骏凯, 何黎琴, 等. 大黄酸衍生物的设计、合成及其抗肿瘤活性 [J]. 化学世界, 2017, 58(6): 346-352.
- [57] CHEN R, WANG S, ZHANG J. Aloe-emodin loaded solid lipid nanoparticles: formulation design and *in vitro* anti-cancer study [J]. Drug Deliv, 2015, 22(5): 666-674.

[责任编辑 顾雪竹]