

何首乌炮制后化学成分及药理作用的研究进展

王亭, 龚千锋*

(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

[摘要] 何首乌作为我国传统中医常用的滋补药,在临床上应用很广泛,尤其是补肝方面,但是最近几年临床上一直有关于何首乌生品及炮制品引起肝损伤的不良反应产生,引起了研究人员的关注。本文就其总结了近年来关于何首乌生品及炮制品的相关报道,从何首乌的炮制历史沿革、炮制工艺、炮制对药物化学成分变化和药理作用的影响等方面进行了总结和归纳。何首乌生品及炮制品的化学成分、药理作用方面均存在一定的差异,考虑到临床用药的安全性、有效性及中成药的质量稳定性,在使用过程中应区分使用并注意合理用药,为正确应用何首乌提供参考依据。

[关键词] 何首乌; 炮制历史; 炮制工艺; 化学成分; 药理作用; 肝损伤; 制何首乌

[中图分类号] R931.6;R284.1;R285.5;P574.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)02-0220-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017020220

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1132.016.html>

[网络出版时间] 2016-06-03 11:32

Progress in Study on Chemical Constituents and Pharmacological Action of *Polygoni Multiflori Radix* After Being Processed

WANG Ting, GONG Qian-feng*

(College of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] As a common tonic medicine in traditional Chinese medicine, especially on liver, but in recent years, there have been liver injury report in clinical caused by raw products and processed products of *Polygoni Multiflori Radix*, so this herb attracted the attention of researchers. This paper summarizes the relevant reports on raw products and processed products of *Polygoni Multiflori Radix* in recent ten years, including processing history, processing technology, effects of processing on the change of chemical constituents and pharmacological action. Chemical constituents and pharmacological action of raw products and processed products are different, taking into account the safety and effectiveness of clinical medication and the quality stability of Chinese patent medicine, in the course of using, we should be distinguished from application and pay attention to the rational use of drugs. This paper can provide scientific basis for the correct application of *Polygoni Multiflori Radix*.

[Key words] *Polygoni Multiflori Radix*; processing history; processing technology; chemical composition; pharmacological action; liver injury; *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*

何首乌,别名首乌、赤首乌,始载于《开宝本草》^[1],为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* 的

干燥块根。作为一味较常用的补益中药,何首乌在临床上应用很广泛,主产于河南、湖北、广西、广东等

[收稿日期] 20151214(023)

[基金项目] 全国中药饮片炮制规范技术研究项目(201207004)

[第一作者] 王亭,在读硕士,从事中药炮制、饮片质量标准与炮制机制研究, Tel:0791-87118852, E-mail:964796168@qq.com

[通讯作者] * 龚千锋,博士生导师,教授,从事中药炮制传承、饮片质量标准与炮制机制研究, Tel:0791-87118852, E-mail:gongqf2002@163.com

省,其中广东省德庆县为道地产地。根据何首乌炮制的方法不同,《中国药典》2015 年版收录了何首乌与制何首乌。何首乌味苦、甘、涩,性温,归肝、心、肾经,具有消肿、解毒通便、抗疟的作用,可用于治疗痢、风疹瘙痒、便秘、久虐不止及高脂血症。制何首乌味甘厚,性温,增强了补肝肾、益精血、强筋骨、乌须发等主要功能,缓解了何首乌滑肠致泻的反应,慢性患者服用时间长了也不会引起腹泻。何首乌作为药用及保健品应用广受欢迎,在我国用量很大。在以往的许多文献综述中,文章中的药理作用大部分提及何首乌具有保护肝脏的作用,未提及何首乌对肝脏的损伤。但是近年来何首乌生品及炮制品引起的不良反应,尤其是对肝脏的影响,临床上时有报道,这也引起了研究人员的重视。本文对近年来炮制对何首乌化学成分及药理作用的影响等方面进行了较为详尽的总结,并且引用了最近比较新的研究结果,对何首乌导致肝损伤的相关报道作一概述,为临床更好地应用何首乌提供参考。

1 炮制历史沿革^[2]

1.1 净制 传统的净制法一般是去掉药材上带的泥土和去除最外面不需要的皮。《重修政和经史证类备用本草》记载“采时乘湿布帛拭去泥土、何首乌新果者去皮土”。《本草纲目》又载有“竹刀刮去粗皮”。

1.2 切制 清代期间沿袭古人的切法,历代以来都有切片工具、切片厚薄较明确的记录,当时多为竹刀、铜刀等工具,禁止使用铁,避免炮制药材时与铁发生反应,影响药材的疗效。

1.3 不加辅料制 不加辅料制是指单纯的加热何首乌,不加入任何液体辅料或固体辅料进行的炮制方法,包括煮、蒸、曝、炒、炙、焙等。

1.4 加辅料制 在炮制何首乌时加入 1 种辅料或 2 种或 2 种以上的辅料。历史记录的方法有很多,辅料多为黑豆、酒、醋、米泔水等。

1.5 药汁制 利用药材与辅料共同煎煮后的煎煮液来炮制药材。何首乌的炮制方法多样,但是现在被历版《中国药典》收录的何首乌炮制方法都是黑豆汁制法,《中国药典》2000 年版和《全国中药炮制规范》1988 年版中,炮制方法主要为蒸和炖,辅料都是黑豆汁。在全国部分省市的炮制标准中,另有黑豆汁高压蒸、黑豆汁屉上蒸、黑豆同煮、黑豆汁黄酒蒸等^[3]。

2 炮制工艺

当前,何首乌的加工方法还是按照《中国药典》

来炮制药材,历版《中国药典》对其炮制方法未做明确规定,《中国药典》2015 年版虽收录了何首乌的加工方法,但只规定了一般原则,没有规定重要的炮制工艺参数等内容。

炮制工艺历史悠久,大部分的加工产品为临床用药,以满足临床用药需求和现代化生产的需要,为了避免过度消耗能源和人力,需要对何首乌的炮制工艺进行优化,以便更好地为临床服务。现阶段,采用多指标综合评价法对何首乌炮制工艺进行优化,以二苯乙烯苷类和蒽醌类作为定量指标。许冬瑾等^[4]比较了不同炮制方法(常压下清蒸、黄酒制、黑豆汁制和高压下清蒸、黄酒制、黑豆汁制)对何首乌有效成分的影响,选择二苯乙烯苷、结合型和游离型蒽醌、多糖、卵磷脂为主要评价指标,加工工艺就通过这些主要指标进行综合评价来优选。结果表明常压和高压条件下黑豆汁制的效果最好,从大气压力和高压力比较来看,高压炮制效果较好,而且最好炮制时间为 4 h,根据何首乌的综合评价法来看,采用高压黑豆汁制 4 h 时,何首乌的加工技术较好。古代的炮制方式是不是能被现代的高压力炮制方式代替需要进一步考证,丘小惠等^[5]采用正交设计,选择二苯乙烯苷、水浸出物、水溶性糖的含量为指标,从各项指标测定结果、高效液相指纹图谱、不同相对分子质量糖质量分数方面的差异对比传统制法和高压制法,不管是溶于醇的成分或多糖分子经过高压制后都存在一定差别,因此,还需进一步的药效学验证。考虑到何首乌的传统加工方法的工艺相对落后、人力不足、消耗较大,应久皓等^[6]用蒸汽压力锅取代普通的蒸制容器,选用 1,8-二羟基蒽醌为测定指标,通过正交试验考察 4 个影响因素(时间、温度、饮水率、焖制时间),结果得最佳工艺条件为时间 6 h,温度 120 ℃,饮水率 60%,不焖制。田源红等^[7-8]选择二苯乙烯苷、多糖、大黄素含量为指标,采用正交试验优化黑豆汁炖何首乌的炮制工艺和清蒸何首乌的炮制条件。

以上对何首乌炮制工艺的优化,一是考虑到炮制设备的优选,这样能在炮制药材的时候提高压力和温度,从而节省人力物力,提高工作效率;二是通过清蒸或加辅料(黑豆、黄酒)以正交设计法得出相应的炮制工艺,这为下一步的最佳工艺优化提供依据;三是对传统的常压炮制方法与高压炮制方法进行比较,就目前情况来看,存在不足的地方是传统炮制方法能否被高压炮制法代替还需要进一步确认。

3 炮制对何首乌化学成分的影响

3.1 二苯乙烯苷类和蒽醌类 二苯乙烯苷类(二苯乙烯苷)和蒽醌类(大黄素、大黄素甲醚)是何首乌的重要组成成分,炮制后生品中二苯乙烯苷类和蒽醌类的含量都会发生变化。近年来,研究人员主要采用 HPLC 检测二苯乙烯苷类和蒽醌类含量变化。刘振丽等^[9]加入辅料黑豆进行蒸、高压蒸、屉上蒸、炖及不加辅料清蒸何首乌,利用 HPLC 测定二苯乙烯苷和蒽醌含量,结果发现不同工艺炮制一段时间后,二苯乙烯苷和总蒽醌含量在生品中最高,黑豆汁屉上蒸品含量最低,总游离蒽醌含量在生品中最低,黑豆汁高压蒸品中最高,炖制一段时间后发现二苯乙烯苷含量一直降低,2 d 后降到了生品中含量的 17%,同时总蒽醌和结合蒽醌含量也在降低,但总游离蒽醌含量不是一直下降,其含量在下降之前有个上升阶段。张志国等^[10]采用 RP-HPLC 研究炮制后二苯乙烯苷类和蒽醌类中一些成分的变化规律,得出这几种主要化学成分含量均显著下降。陈庆堂等^[11]炮制何首乌一段时间,利用 RP-HPLC 检测,发现炮制后降低了二苯乙烯苷的含量,升高了大黄素和大黄素甲醚的含量。刘世琪等^[12]利用高压清蒸法蒸制何首乌不同时间,采用 HPLC 测定得出二苯乙烯苷含量随时间的延长而降低,游离蒽醌含量呈上升趋势。许冬瑾等^[13]将何首乌加辅料炮制后再经高压制,通过 HPLC 测定二苯乙烯苷的含量变化,结果表明该成分含量随着时间的增加而下降。刘燕等^[14]采用 HPLC 测定何首乌生品、制品和发酵品中蒽醌类成分的含量。结果制何首乌及发酵品中结合型蒽醌的含量明显低于生品。

同时,有些研究者通过 UV 测定二苯乙烯苷类和蒽醌类成分的含量,得出了一些结论。史国兵^[15]选用 UV 比较何首乌生品和炮制品中二苯乙烯苷类和蒽醌类成分的含量变化。结果发现炮制后二苯乙烯苷和结合蒽醌含量降低,而游离蒽醌含量增加。施群等^[16]通过 UV 检测炮制对何首乌中蒽醌类成分含量的影响,发现炮制对药材中该类成分含量确实产生了一定的影响。综合已经报道的研究结果发现,何首乌经炮制后二苯乙烯苷的含量都明显下降,这可能与二苯乙烯苷的不耐湿、热等因素有关,而游离蒽醌可能由于炮制条件及测定方式不同,研究产生的结果存在一定的差别,少许得出的结果是相反的,所以文献中出现了炮制后游离蒽醌含量升高或降低的情况。同时文献中也报道,何首乌炮制品中结合型蒽醌含量下降,游离型蒽醌含量增加,原因可

能为①结合蒽醌水解为游离蒽醌;②蒽醌类化合物具有升华的性质,在炮制过程中可能受到损失。何首乌炮制后泻下作用减弱可能与这 2 个方面有很大关系。

3.2 糖类 刘振丽等^[17]利用 HPLC,使用蒸发光散射检测器检测何首乌中单糖和双糖含量。结果发现炮制后二者的含量时刻在变化,D-果糖和蔗糖的含量逐渐下降,D-果糖、蔗糖和 D-葡萄糖的总量逐渐降低,但 D-葡萄糖的含量逐渐上升。丘小惠等^[18]使用传统蒸锅蒸法和现代流通蒸汽锅,设置不同的蒸煮时间,采用蒽酮-硫酸法测定水溶性糖含量,考察不同加工条件对其含量的影响,同时考究水溶性糖含量与药效学的联系。结果表明发挥药效的成分是多糖,效果好坏与多糖的相对分子量有关,但相对分子量会受到炮制的影响。罗旭蔚等^[19]采用硫酸-苯酚法测定还原性糖、水溶性糖和多糖的含量,比较何首乌及其不同蒸制时间炮制品中的含量变化。结果总体来看,蒸制后的还原性糖和水溶性糖含量是升高的,还原性糖和水溶性糖的最佳条件是蒸 35 h 后经 100 ℃烘干,此时这两者的含量达到最高。丘小惠等^[20]采用硫酸-蒽酮比色法测定水溶性总糖、单糖-低聚糖、多糖的含量,结果发现与生品比较,炮制品中水溶性总糖含量增加比较明显,单糖-低聚糖和多糖中主要增加了多糖的含量。综合分析,何首乌经过炮制后不同种类糖的含量变化是不一样的,大部分糖类含量炮制后是增加的,这可能与制何首乌的补益作用增强相关。

3.3 磷脂类 许冬瑾等^[13]在何首乌中加入不同辅料(黑豆、黄酒)进行高压炮制,采用钼蓝比色法测定卵磷脂的含量变化,结果发现卵磷脂含量与时间成反比。周庆华等^[21]选用钼蓝-分光光度法测定生品及不同炮制品中磷脂的含量,结果发现随着清蒸时间的增加,卵磷脂含量降低。

3.4 鞣质 刘振丽等^[9]采用皮粉法测定鞣质的含量,结果发现鞣质含量随炮制时间的延长逐渐下降。

3.5 无机元素 罗益远等^[22]考察何首乌及其炮制品中 24 种无机元素 ICP-MS 的区别。结果从中筛选出 10 种炮制前后差别比较明显的无机元素,这 10 种无机元素炮制前后出现了不同的变化规律。

3.6 新成分 刘振丽等^[23]采用 HPLC,选好提取溶剂,运用聚酰胺、大孔吸附树脂和 ODS 柱色谱等方法进行分离和纯化,通过化合物的理化性质和光谱数据确定该化合物的结构。结果经炮制后,何首乌新产生的化学成分有 5-羟基麦芽酚(DDMP)和 5-羟

甲基糠醛(5-HMF),这也是首次从该属植物中分离出这 2 个化合物。同时,刘振丽等^[24]采用 HPLC 分析 DDMP 和 5-HMF 这 2 种新成分含量随炮制时间的变化,并分析了 5-HMF 在不同地区市场上生品及加工品中的含量。

4 炮制对药理作用的影响

何首乌的主要作用有抗氧化及抗衰老^[25-28],保肝^[29-31](最近报道有肝损伤^[32-37]),降血脂及抗动脉粥样硬化^[38-42],抗骨质疏松^[43-44]、抗炎^[45-47]、免疫调节^[30,41]、抗肿瘤^[29,48]、益智^[49]等,这些主要作用都是何首乌的现代药理作用,经过炮制之后,制何首乌同样有一定的药理作用,主要体现在以下几个方面。

4.1 抗衰老及抗氧化作用 生何首乌有延缓衰老的作用,其炮制品同样有抗衰老及抗氧化作用,研究人员还通过研究得出何首乌抗衰老作用的最佳炮制时间。南宗焕^[50]通过衰老大鼠实验考察制何首乌的作用和机制。结果注射 D-半乳糖后,与模型组比较,黑豆汁制何首乌中的超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活性提高了,丙二醛(MDA)和乳酸脱氢酶(LDH)的含量降低了,同时增加了胸腺和脾脏的质量。表明黑豆汁制何首乌可延缓 D-半乳糖诱导的衰老。赵荣华等^[51]利用溴代苯导致小鼠肝中毒实验,观察何首乌 3 种炮制品的抗氧化作用,结果表明 3 种炮制品都有抗氧化作用。王万根等^[52]比较了传统炮制与高压炮制何首乌的抗衰老作用,并优选了高压法的最佳蒸制时间。结果发现高压蒸制 3 h 时,何首乌可明显延缓人胚肺二倍体细胞衰老,并能提高细胞 SOD 活性,延缓二倍体细胞衰老,说明何首乌高压蒸 3 h 能发挥最好的抗衰老作用。

4.2 降血脂作用 缪亚东等^[53]研究发现制何首乌与葛根、山楂配伍使用对高脂血症老鼠的降血脂效果比较明显。林昶等^[54]研究何首乌生品与炮制品的游离蒽醌提取物对高脂血症老鼠的影响,结果发现制何首乌能把老鼠的高脂血症现象降低至正常水平。LI 等^[55]研究发现何首乌生品和炮制品在治疗高脂血症方面都有较好的效果。

4.3 抗炎作用 陈正爱等^[56]通过二甲苯、巴豆油诱发的小鼠耳廓炎症研究何首乌蒸制不同时间的抗炎作用。结果表明黑豆汁制何首乌组具有抗炎作用,最佳蒸煮时间 10 h。徐正哲等^[57]也得到了同样的结论。

4.4 益智作用 研究人员通过建立痴呆模型探讨制何首乌多糖对小鼠的影响^[58-59],结果发现多糖成

分治疗痴呆有很好的疗效。

4.5 肝损伤 近年来,有文献报道了何首乌存在致肝脏损伤的不良反应,一些患者吃了何首乌片可能会引起肝损伤,这些患者都有一个共同点——吃何首乌片最少 1 个月甚至连续数月吃。在国外报道之前,国内已经出现了服何首乌片患上肝炎的症状,因为当时发现的病例很少,没有引起太多的重视^[32]。最近,关于何首乌生品及制品的肝损伤研究越来越多。

张超等^[60]分别比较了大鼠灌胃何首乌生品和炮制品 1 个月和 2 个月后的肝毒性,经 2 个月,从病理切片观察发现,肝脏都出现了轻度血脂及炎性细胞浸润现象。李晓菲等^[61]采用无毒剂量的脂多糖制备模型,观察何首乌对大鼠肝损害与炮制的关系,基于这个模型,得出临床等效剂量可使何首乌生品导致肝损害和制何首乌 4 倍剂量导致肝损伤,说明炮制可降低何首乌的肝毒性。李春雨等^[62]也是基于这个模型与正常大鼠比较,发现给正常大鼠灌胃超大剂量何首乌对肝几乎没有影响,给建立在这个模型的大鼠灌胃临床 2 倍等效剂量何首乌就会引起肝损伤。耿增岩等^[63]将野生何首乌按《中国药典》2005 年版炮制后,给大鼠灌胃不同剂量以考察何首乌对肝脏的影响。结果发现大剂量长期灌胃何首乌会导致轻微的肝脏受损,普通剂量没出现毒副作用,而且停药以后能恢复。胡锡琴等^[64]观察制何首乌对大鼠的长期毒性实验,结果发现长期灌胃制何首乌会引起大鼠肝脏的毒副作用。陈庆堂^[65]结合体外和体内实验同时考察何首乌对肝的作用,结果发现生何首乌与制何首乌对大鼠肝脏都有不同程度的影响,但制何首乌比生何首乌影响程度低。涂灿等^[66]研究发现何首乌经炮制后,对肝脏的损伤明显弱于生何首乌对肝脏的影响,同时研究人员还筛选出了几个敏感指标。常青等^[67]研究发现制何首乌不可以长期大量服用,而且运动组(游泳)在一定程度上能降低制何首乌对肝的影响。施文红^[68]通过比较生品及反复蒸晒后的何首乌制品对肝脏损伤的程度,发现使用七蒸七晒炮制方法较好。李卫先等^[69]比较何首乌生品和高压锅蒸制不同时间的炮制品对肝脏的影响,通过测定生化指标,结果发现连续灌胃 14 周后,高压锅蒸 7 h 的何首乌对老鼠肝脏无影响;后来又比较了笼屉蒸不同时间等工艺的制品与生品对肝脏的影响,结果发现蒸制 48 h 后的炮制品给老鼠连续灌胃 3 个月后,肝脏没有出现毒副作用^[70]。马致洁等^[71]利用常压或高压、加辅料(黑

豆)或不加辅料等不同炮制工艺蒸制何首乌,研究何首乌炮制后的毒性。结果表明何首乌经炮制后毒性降低,不同工艺炮制的何首乌肝细胞毒性有所不同,其中选用高压不加辅料法蒸 3 h 降低毒性比较明显。说明炮制工艺对于肝脏受损伤程度有一定影响。王文静等^[72]探讨何首乌生品及制品导致肝脏损伤的过程中肝微粒体细胞色素 P450 含量的变化,结果在生品中细胞色素 P450 的含量显著增加,而炮制品中没有变化。欧莉等^[73]建立大鼠肾阴虚模型,通过分析制何首乌含药血清对肝细胞增殖和凋亡的影响,发现制何首乌能治疗肾阴虚证,但给药剂量要适当,否则会增加肝细胞的毒性,甚至引起肝损伤。

从以上实验研究中发现,何首乌生品与制品都有肝损伤的毒副作用,但炮制后毒性会降低,文献中还报道长期大剂量($40 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)灌胃制何首乌才会引起肝损伤,常用剂量($22 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)对老鼠无毒副作用。同时,炮制方法也会影响何首乌炮制品对肝脏的影响。

4.6 急性毒性 李玥等^[74]研究制何首乌对小鼠的急性毒性,结果发现何首乌生品的水提液和醇提液的毒性都大于炮制后何首乌的提取液。夏蕾等^[75]比较给药 6 周末、停药 2 周以及给药 8 周末时,单用制何首乌和白蒺藜以及两药伍用后对小鼠肝脏的毒性作用,结果发现在实验剂量和疗程内,单用或联合白蒺藜对小鼠肝脏无毒害作用,但需避免大剂量长期使用。

5 小结

从炮制沿革方面,何首乌的炮制品辅料一般用黑豆和黄酒,可以在以后的研究中尝试加入别的辅料,使何首乌更好地发挥药效。炮制工艺方面,文献报道的大多是传统炮制工艺,高压炮制工艺能否完全替代传统方法还有待于药效学考究。从药理作用方面来看,何首乌发挥药理作用的有效成分及其相关的分子作用机制研究不够深入。

毒副作用是何首乌目前研究的重点,近年来,有报道指出何首乌生品及炮制品对肝脏有一定的损伤,但在我国南方有民众食用何首乌作为养生食材,估计服食何首乌的人群不在少数,引起何首乌及制何首乌肝损伤的原因很多,可能与长期过量服用有关,也有可能与炮制工艺(炮制不及或太过),服用了与何首乌有配伍禁忌的中药,甚至可能与个人的体质差异等有关。从文献调查来看,何首乌生品的研究较制何首乌更加全面和详细,但在实际应用中,制何首乌的应用比较广泛,应加强研究,为了避免生

何首乌与制何首乌混用,建议以后在使用的过程中,明确区分何首乌生品与制品,以减少不良反应的发生。

[参考文献]

- [1] 徐春波. 本草古籍常用地道药材考[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:194-198.
- [2] 周滢,罗承娟,邓中甲. 何首乌炮制历史沿革研究[J]. 中国医药导报,2010,7(10):9-10,38.
- [3] 刘振丽,宋志前,张玲,等. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响[J]. 中国中药杂志,2005,30(5):336-340.
- [4] 许冬瑾,向飞军,陶艳,等. 多指标综合评分法优选何首乌炮制工艺[J]. 中国药师,2011,14(2):207-210.
- [5] 丘小惠,马兴田,闵江,等. 何首乌炮制工艺的研究[J]. 中国药房,2006,17(16):1270-1273.
- [6] 应久皓,黄德杰,徐子诚,等. 何首乌炮制工艺的研究[J]. 中成药研究,1985(11):14-15.
- [7] 田源红,张丽艳,杨玉琴,等. 综合评分法优化黑豆汁炖何首乌炮制工艺[J]. 时珍国医国药,2007,18(3):549-551.
- [8] 田源红,张丽艳,杨玉琴,等. 综合评分法优化清蒸何首乌炮制工艺[J]. 贵阳中医学院学报,2007,29(6):15-17.
- [9] 刘振丽,宋志前,张玲,等. 不同炮制工艺对何首乌中成分含量的影响[J]. 中国中药杂志,2005,30(5):336-340.
- [10] 张志国,吕泰省,姚庆强. 炮制对何首乌主要化学成分含量的影响[J]. 中药材,2006,29(10):1017-1019.
- [11] 陈庆堂,卓丽红,徐文,等. 何首乌炮制过程中 5 种化学成分的含量变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):66-71.
- [12] 刘世琪,王磊,越亮. 高压炮制对何首乌中有效成分含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(21):37-40.
- [13] 许冬瑾,陶艳,王三姓,等. 高压炮制对何首乌中二苯乙炔苷和卵磷脂的影响[J]. 中草药,2011,42(1):78-80.
- [14] 刘燕,晁若冰. HPLC 同时测定不同何首乌中的两种蒽醌类成分[J]. 华西药学杂志,2009,24(3):285-287.
- [15] 史国兵. 炮制对何首乌中有效成分含量的影响[J]. 中国医院药学杂志,2003,23(2):33-35.
- [16] 施群,施淑琴. 炮制对何首乌总蒽醌含量的变化研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(12):2770-2772.
- [17] 刘振丽,巢志茂,李林福,等. HPLC-ELSD 测定何首乌炮制过程中单糖和双糖含量的变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(5):6-8.
- [18] 丘小惠,孙景波,许冬瑾,等. 不同炮制条件对何首乌

- 水溶性糖含量和分子量的影响及其药效相关性研究[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(4): 69-71.
- [19] 罗旭蔚, 欧昕. 不同清蒸工艺对何首乌糖类成分含量的影响[J]. 中医导报, 2011, 17(3): 97-98.
- [20] 丘小惠, 李建华, 黄志海. 何首乌炮制前、后水溶性糖含量的比较研究[J]. 中国药房, 2006, 17(12): 954-956.
- [21] 周庆华, 杨德强, 张蕾, 等. 何首乌炮制过程中磷脂含量的测定[J]. 中医药学报, 2011, 39(5): 69-70.
- [22] 罗益远, 刘娟秀, 刘训红, 等. ICP-MS 分析何首乌炮制前后无机元素差异[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(8): 942-946, 953.
- [23] 刘振丽, 李林福, 宋志前, 等. 何首乌炮制后新产生成分的分离和结构鉴定[J]. 中药材, 2007, 30(12): 1505-1507.
- [24] 刘振丽, 宋志前, 巢志茂, 等. 何首乌炮制后新产生成分含量分析[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(20): 2326-2329.
- [25] 相聪坤, 王蕊, 袁志芳. 何首乌二苯乙烯苷类提取物对高血脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 中国药业, 2009, 18(24): 19-20.
- [26] 佟海宁, 刘丽君. 何首乌的药理研究与临床应用[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(11): 166-167.
- [27] Thiruvengadam M, Praveen N, Kim E H, et al. Production of anthraquinones, phenolic compounds and biological activities from hairy root cultures of *Polygonum multiflorum* Thunb. [J]. Protoplasma, 2014, 251(3): 555-566.
- [28] LUO A X, FAN Y J, LUO A S. *In vitro* free radicals scavenging activities of polysaccharide from *Polygonum multiflorum* Thunb. [J]. J Med Plants Res, 2011, 5(6): 966-972.
- [29] 谭凯丽, 廖海民. 何首乌的药理作用研究进展[J]. 山地农业生物学报, 2010, 29(1): 72-75.
- [30] 孙芳, 冯程程. 何首乌的现代药理作用研究进展[J]. 科技资讯, 2013(3): 231.
- [31] 冯婧怡, 王文刚, 王爱平, 等. 何首乌毒性的研究进展[J]. 中国药房, 2014, 25(43): 4116-4119.
- [32] 俞捷, 谢洁, 赵荣华, 等. 何首乌肝脏不良反应研究进展[J]. 中草药, 2010, 41(7): 1206-1210.
- [33] 孙震晓, 张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 26-30.
- [34] 马致洁. 何首乌肝毒性客观性、临床标志物及损伤机制的初步研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [35] 闫二磊, 梁生旺. 何首乌肝损伤的研究进展[J]. 广东药学院学报, 2014, 30(6): 784-787.
- [36] 方文君, 谭兴起, 胡永胜, 等. 中药何首乌肝毒性物质基础及其毒性机制研究[J]. 海峡药学, 2015, 27(6): 41-43.
- [37] Valente G, Sanges M, Campione S, et al. Herbal hepatotoxicity: a case of difficult interpretation[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 14(10): 865-870.
- [38] 王春英, 张兰桐, 袁志芳, 等. 何首乌醋酸乙酯提取部位与二苯乙烯苷的调血脂作用[J]. 中草药, 2008, 39(1): 78-83.
- [39] 孙桂波, 纪凤兰, 徐惠波, 等. 何首乌的化学成分与药理作用研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(4): 105-106.
- [40] 李洪兵. 何首乌的现代药理学研究综述[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(6): 72-76.
- [41] 杨红莉, 葛珍珍, 孙震晓. 何首乌药理研究新进展[J]. 中药材, 2013, 36(10): 1713-1717.
- [42] YANG P Y, Almofti M R, LU L, et al. Reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and decrease of expressions of intracellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in foam cells by a water-soluble fraction of *Polygonum multiflorum* [J]. J Pharmacol Sci, 2005, 99(3): 294-300.
- [43] 楼招欢, 吕圭源, 俞静静. 何首乌成分、药理及毒副作用相关的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(4): 495-500.
- [44] 周满如, 李近, 吴敬开, 等. 何首乌对泼尼松致大鼠股骨微结构及生物力学改变的预防作用[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(9): 1273-1279.
- [45] 张绵松, 刘新, 孟秀梅, 等. 生何首乌体外抗氧化活性及抗菌活性的研究[J]. 食品科技, 2012, 37(8): 228-231.
- [46] 辛淑杰. 何首乌的药理作用、临床应用及不良反应[J]. 北方药学, 2013, 10(7): 36-37.
- [47] 赵炜, 赵树进. 何首乌研究现状[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1128-1134.
- [48] CHEN H S, LIU Y, LIN L Q, et al. Anti-proliferative effect of an extract of the root of *Polygonum multiflorum* Thunb. on MCF-7 human breast cancer cells and the possible mechanisms[J]. Mol Med Rep, 2011, 4(6): 1313-1319.
- [49] 王文静, 薛咏梅, 赵荣华, 等. 何首乌的化学成分和药理作用研究进展[J]. 云南中医学院学报, 2007, 30(3): 60-64.
- [50] 南宗焕. 不同蒸制时间制首乌对亚急性衰老大鼠抗衰老作用的影响[D]. 延吉: 延边大学, 2006.
- [51] 赵荣华, 赵声兰, 刘珍珍, 等. 何首乌不同炮制品抗氧化作用的研究[J]. 食品科技, 2009, 34(1): 68-70.
- [52] 王万根, 张宁华, 徐巧红, 等. 何首乌高压蒸制法蒸制时间对何首乌抗衰老活性影响的研究[J]. 云南中医

- 学院学报,2013,36(2):1-4.
- [53] 缪亚东,欧阳臻,袁斌.葛根、山楂、制首乌的提取物降血脂作用的研究[J].现代中药研究与实践,2008,22(3):27-29.
- [54] 林昶,杨长福,王和生,等.何首乌游离蒽醌提取物对高脂血症大鼠肝肾功能的影响及急性毒性研究[J].时珍国医国药,2014,25(6):1292-1294.
- [55] LI N, CHEN Z, MAO X J, et al. Effects of lipid regulation using raw and processed Radix Polygoni Multiflori in rats fed a high-fat diet [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, doi: 10.1155/2012/329171.
- [56] 陈正爱,李美子,曲香芝.何首乌炮制方法与其抗炎作用的关系[J].中国临床康复,2005,9(43):111-113.
- [57] 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.
- [58] 杨小燕.制何首乌多糖对痴呆模型小鼠学习记忆能力及脑内酶活性的影响[J].药学进展,2005,29(12):557-559.
- [59] 梁永枢,马麟.制何首乌多糖对老年性痴呆模型小鼠的影响[J].内蒙古医学杂志,2007,39(1):15-17.
- [60] 张超,张瑞晨,孙震晓.何首乌生品与炮制品对大鼠肝脏的毒理学研究[J].中药材,2013,36(9):1416-1419.
- [61] 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.
- [62] 李春雨,李晓菲,涂灿,等.基于内毒素模型的首乌特异质肝损伤评价[J].药学学报,2015,50(1):28-33.
- [63] 耿增岩,陈金铭,于德红.制何首乌对大鼠肝损伤的实验研究[J].时珍国医国药,2010,21(4):1006-1007.
- [64] 胡锡琴,杨红莲,张晓琴,等.制何首乌对大鼠肝脏毒理的实验研究[J].陕西中医学院学报,2006,29(3):40-41,71.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] 常青,赵海娟,李春,等.制首乌联合定量运动对大鼠肝脏微循环及肝功能的影响[J].中国药物警戒,2014,11(4):193-197,202.
- [68] 施文红.不同蒸制品种的制何首乌致肝损害的对比研究[J].医药前沿,2014(28):320-321.
- [69] 李卫先,张琦,王国仁,等.何首乌不同炮制品致肝损害的研究[J].湖南中医杂志,2011,27(5):129-130.
- [70] 李卫先,张琦,王国仁,等.不同炮制品种制何首乌致肝损害的研究[J].光明中医,2012,27(3):595-597.
- [71] 马致洁,李晓菲,吕喙,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.
- [72] 王文静,李娅琳.生何首乌、制何首乌对大鼠肝微粒体 CYP450 的影响[J].现代中医药,2014,34(2):76-79.
- [73] 欧莉,卫培峰,彭成,等.制首乌含药血清对 L02 肝细胞增殖和凋亡的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(18):1634-1637.
- [74] 李玥,徐立,刘若囡,等.炮制对何首乌小鼠急性毒性的影响[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(5):248-249.
- [75] 夏蕾,王丽霞,牟稷征.制何首乌单用或伍用白茯苓对小鼠肝脏毒性的比较研究[J].中国药房,2011,22(23):2122-2124.

[责任编辑 刘德文]