

· 综述 ·

基于二苯乙烯类为主要活性成分的虎杖药理作用研究进展

贾玉梅, 王君明*, 崔瑛
(河南中医学院药学院, 郑州 450008)

[摘要] 目的: 在简要阐述虎杖化学成分的基础上, 阐明以二苯乙烯类为主要生物活性成分的虎杖药理作用研究现状。方法: 查阅国内外近 10 年相关资料 81 篇并对其进行汇总、分析、综述。结果: 至目前为止, 已发现的化学成分主要有二苯乙烯类、蒽醌类、黄酮类、鞣质、多糖等; 药理研究显示, 虎杖有抗艾滋病、抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎、降血糖、抗组织(心、脑、肺、肾)损伤、抗脂质过氧化、抗骨质疏松、神经保护、降血脂、保肝等广泛药理作用; 虎杖所含的二苯乙烯类成分是其发挥众多生物活性的主要物质基础, 蒽醌类成分在其较多生物活性的发挥上也起到了一定的作用。结论: 中药虎杖药理作用广泛, 极有开发价值, 尤其在抗艾滋病和抗癌方面。

[关键词] 虎杖; 二苯乙烯类成分; 蒽醌类成分; 活性成分; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0263-07

Research Progress in Pharmacological Actions of Rhizomn *Polygoni Cuspidati* Based on Stilbene Compounds as Main Bioactive Components

JIA Yu-mei, WANG Jun-ming*, CUI Ying
(School of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

[Abstract] **Objective:** To clarify the research progress in pharmacological actions of Rhizomn *Polygoni Cuspidati*, having the main bioactive components of stilbene compounds, on the basis of introducing its chemical components briefly. **Method:** Looked through the related literatures from domestic and abroad, analyzed and reviewed on them. **Result:** Up to now, the chemical components isolated from *P. cuspidatum* mainly include stilbenes, anthraquinones, flavonoids, tannins, polysaccharides, etc. Pharmacological results show that it has effects on anti-HIV, anticancer, antimicrobial, antiviral, anti-inflammation, anti-diabetes, anti-tissue (heart, brain, lung, kidney) damages, anti-lipid peroxidation, anti-osteoporosis, neuroprotection, hypolipidemic, hepatoprotection and so on. Stilbene compounds are the main and key bioactive components of various pharmacological actions, and meanwhile anthraquinones can play important roles to some extent in the actions of *P. cuspidatum*. **Conclusion:** *P. cuspidatum* has wide ranges of pharmacological actions and great exploiting values in various aspects, especially in anti-HIV and anticancer. The present review can provide significant reference for further studies and exploitations of *P. cuspidatum*.

[Key words] *Polygonum cuspidatum*; stilbene compounds; anthraquinones; bioactive components; pharmacological actions; research progress

[收稿日期] 20101211(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772794); 河南中医学院博士科研基金(BSJJ2010-22)

[第一作者] 贾玉梅, 学士学位, 副教授, 从事中药学教学及科研工作, Tel: 13838360581, E-mail: jym_jym_56@163.com

[通讯作者] * 王君明, 博士学位, 讲师, 从事中药药效物质基础作用机制研究, Tel: 13592604581, E-mail: mjw98_2010@163.com

中药虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根,我国大部分地区均产,主产于江苏、江西、山东、四川等地^[1-2]。虎杖性微寒、味微苦,归肝、胆、肺经,具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰之功效;用于湿热黄疸,淋浊,带下,风湿痹痛,痈肿疮毒,水火烫伤,经闭,癥瘕,跌打损伤,肺热咳嗽^[1-2]。研究表明,虎杖含有多种生物活性成分,其中所含的白藜芦醇(resveratrol)、虎杖苷(polydatin)等二苯乙烯类化合物以及大黄素(emodin)、蒽苷 A-B(anthracycline A-B)等蒽醌类成分表现出突出的药理活性,特别是近年美国马里兰大学生物技术研究所和马里兰大学医学院人类病毒学研究所(institute of human virology, university of maryland biotechnology institute and university of maryland medicine)研究发现,其含有的白藜芦醇具有抗艾滋病作用^[3],掀起了虎杖研究开发热。本文对虎杖化学成分、药理作用的研究成果进行综述,为该植物的进一步研究、开发和利用提供有价值的参考。

1 化学成分

虎杖主要含二苯乙烯类、蒽醌类、黄酮类、鞣质及多糖类成分。目前从虎杖中分离得到的二苯乙烯类主要有白藜芦醇(resveratrol)和虎杖苷(polydatin)及其衍生物^[3-7]。从该植物分离得到蒽醌类成分主要有大黄素(emodin)、蒽苷 A(anthracycline A)、蒽苷 B(anthracycline B)、6-羟基芦荟大黄素(citreorosein)、6-羟基芦荟大黄素-8-单甲醚(questinol)、大黄素-8-单甲醚(questin)、大黄素-6-甲醚(phycion)、大黄酸(rhein)、大黄酚(chrysophanol)、大黄素-6-甲醚-8-β-D-葡萄糖苷(phycion-8-β-D-glucoside)、大黄素-8-β-D-葡萄糖苷(emodin-8-β-D-glucoside)等^[7-11]。从虎杖分离得到的黄酮类成分主要有虎杖素(reynoutrin)、槲皮素(quercetin)、槲皮素-3-葡萄糖苷(quercetin-3-glucoside)、木犀草素-7-葡萄糖苷(luteolin-7-glucoside)、山萘酚(kaempferol)、芹菜黄素(celery flavin)等^[12-15]。从虎杖中分离得到的一个相对分子质量约 6 000 的多糖,其中含 38 个单糖,由 D-葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖、L-鼠李糖、L-阿拉伯糖组成,其组成比例为 28:4:4:4:1^[15]。此外,虎杖还含有鞣质、7-羟基-4-甲氧基-5-甲基-香豆素、5,7-二羟基-1(3H)-异苯并呋喃酮、迷迭香醇、原儿茶酸、儿茶酸、决明子-8-D-葡萄糖苷、2,5-二甲基-7-羟基色原酮、游离氨基酸、β-谷甾醇、齐墩果酸、葡萄糖、鼠李糖、微量元素等成分^[15-16]。

虎杖化学成分种类较多,然其活性成分研究最多的是二苯乙烯类化合物白藜芦醇和虎杖苷,其次为蒽醌类成分,而对于鞣质、多糖类等成分研究少且主要集中在国内。《中国药典》2010 年版(一部)将二苯乙烯类化合物虎杖苷和蒽醌类成分大黄素共同作为控制虎杖药材质量的质控成分^[2],由此进一步体现了二苯乙烯类和蒽醌类成分对虎杖生物药理活性发挥的重要性。鉴于此,本文将在全面阐述虎杖药理作用的基础上,重点阐明虎杖主要生物活性成分二苯乙烯类化合物的药理作用,兼顾虎杖所含的蒽醌类成分,尤其是其中

的大黄素的药理作用进展,为虎杖的进一步研究和开发利用提供具体的理论参考。

2 药理作用

2.1 抗艾滋病 自从美国研究发现白藜芦醇具有抗艾滋病作用以来,许多研究者进一步进行了白藜芦醇及其原料药虎杖的抗艾滋病活性研究,结果显示,虎杖 70% 乙醇提取物具有明显的体外抗艾滋病活性,其半数有效浓度(EC₅₀)为(13.94 ± 3.41) mg·L⁻¹^[17];白藜芦醇的抗艾滋病活性机制与其对 NAD(+) 依赖的 SIRT1 活性的抑制有关^[18-19]。

总之,虎杖抗艾滋病活性确切,活性物质基础主要为其所含的二苯乙烯类化合物白藜芦醇,作用机制有待进一步研究阐明。

2.2 抗癌 冯磊等^[20]在生物活性测定指导下,从虎杖中分离得到一种较高抗癌活性的物质为白藜芦醇,并通过体外 MTT 法测定其对 L-02, HepG2, SHZ-888, MCF-7, MCF-7/ADM 等细胞的抑制作用,并用 HE 染色法观察其作用 MCF-7/ADM 细胞 48, 72 h 后的肿瘤细胞形态学变化,结果显示,分离得到的物质为白藜芦醇能特异性抑制多种肿瘤细胞的生长,而对正常肝细胞毒性很小;同时,还发现白藜芦醇对耐阿霉素的 MCF-7 乳腺癌细胞有直接的细胞毒性,表明白藜芦醇是虎杖所含的一种活性强、低毒的抗癌物质。

另有大量研究表明,虎杖所含的白藜芦醇对肺癌^[21]、结肠癌^[22]、大肠癌^[23]、卵巢癌^[24]、淋巴瘤^[25]、膀胱癌^[26]、非典型畸胎/横纹肌样癌^[27]、黑色素瘤^[28]、神经母细胞瘤^[29] 细胞均有显著的杀伤作用,所含的白藜芦醇和虎杖苷均对肝癌^[30-31] 和嗜铬细胞瘤^[32-33] 细胞有明显的抑制作用,所含的白藜芦醇和大黄素均对神经胶质瘤^[34-35] 细胞有明显抑制作用,所含的蒽醌类成分大黄素还对慢性粒细胞白血病^[36]、舌鳞癌^[37]、前列腺癌^[38]、多发性骨髓瘤^[39] 细胞有显著的细胞毒作用。

总之,虎杖抗癌活性突出且广泛,是一种广谱抗癌中药,其抗癌活性物质基础主要为其所含的二苯乙烯类和蒽醌类成分,尤其是其中的白藜芦醇、虎杖苷、大黄素等化合物,对虎杖抗癌作用的发挥起到了关键作用。然而,其抗癌活性机制研究相对薄弱,需要进一步研究。

2.3 抗菌、抗病毒 Song 等^[40]通过体外抗菌实验,考察了虎杖根甲醇提取物(MEP)对变形链球菌 *Streptococcus mutans* 和表兄链球菌 *S. sobrinus* 的细菌活力的影响,结果显示,MEP 对此 2 种链球菌有明显的抑制作用,提示 MEP 具有明显抗菌作用;另有报道,虎杖所含的白藜芦醇对爱泼斯坦-巴尔二氏病毒(epstein-barr virus, EBV)增殖有明显的抑制活性,提示白藜芦醇具有抗 EBV 病毒作用^[41]。

总之,虎杖有确切的抗菌、抗病毒作用;其抗菌活性物质基础尚不太清楚,抗病毒主要物质基础可能为其所含的白藜芦醇等二苯乙烯类化合物;抗菌、抗病毒机制均尚需进一步研究。

2.4 抗炎 Bralley 等^[42]考察了虎杖 50% 乙醇提取物

(PCE)对12-O-十四烷酰佛波醇-13-醋酸酯(12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate,TPA)诱导的耳部炎症的影响,结果显示,PCE可以明显拮抗TPA诱导的耳部炎症,并呈现出良好的剂量依赖性关系,且抗炎活性与抑制炎症耳组织过高的髓过氧化物酶(myeloperoxidase,MPO)活性有关。另有研究显示,虎杖所含的蒽醌类成分大黄素,可以通过抑制NF- κ B的活化而起到抗由脂多糖诱导的促炎症反应^[43],可增强大鼠实验性急性胰腺炎肺泡上皮细胞屏障功能^[44],对重症急性胰腺炎有一定的临床辅助治疗作用^[45]。

总之,虎杖具有抗炎作用,其抗炎活性的主要物质基础可能为其所含的大黄素等蒽醌类成分,但其具体的作用机制尚不很清楚,尚待进一步研究。

2.5 抗脂质过氧化 Lin等^[46]通过体外试验发现虎杖乙醇及乙酸乙酯提取物均对1,1-二苯基苦基苯肼(1,1-diphenyl-2-hydrazyl,DPPH)和羟自由基有明显的清除活性,并均可拮抗羟自由基诱导的DNA链的损伤;Liu等^[47]研究发现,虎杖所含的白藜芦醇通过下调胞质伴侣蛋白(kelch-like ECH associating protein 1,Keap1)表达而对紫外线诱导的人角质形成(HaCaT)细胞的氧化应激性损伤起到保护作用;Franco和曾伟成等^[48-49]研究结果显示,虎杖所含的白藜芦醇和鞣质均有抗脂质过氧化作用。

总之,虎杖有抗脂质过氧化作用,其活性物质基础可能主要为其所含的白藜芦醇等二苯乙烯类化合物以及鞣质类成分。

2.6 降血糖 Yang等^[50]通过体外试验考察了白藜芦醇对高糖介质中胰岛素诱导原代培养人脐静脉(HUVEC)血管内皮细胞一氧化氮(NO)分泌的影响,研究结果显示,白藜芦醇可明显促进胰岛素诱导的高糖环境下HUVEC细胞NO的分泌功能,呈现出潜在的降血糖活性。Huang等^[51]研究结果显示,白藜芦醇可协同胰岛素发挥降血糖作用,尤其适用于伴有对胰岛素抵抗的急性心脏病发作的糖尿病患者。Xue等^[52]研究结果显示,虎杖蒽醌类成分大黄素,对由链脲佐菌素和高脂饲料共同诱导的小鼠实验性糖尿病模型,具有显著的降血糖作用,其作用机制与对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的拮抗有关。此外,研究结果还显示,虎杖鞣质对由四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠模型有明显的降血糖活性^[53]。

总之,虎杖对多种糖尿病模型有效,其降血糖作用确切,降糖活性物质基础主要为其所含的二苯乙烯类成分白藜芦醇、蒽醌类成分大黄素、鞣质类成分等;降糖机制可能与PPAR γ 通路有关,亦可能与影响胰岛素诱导的NO分泌功能有关。此外,白藜芦醇协同胰岛素降血糖作用,最适宜并发有急性心脏病发作患者,提示虎杖糖尿病并发症的研究,亦是虎杖降糖活性的拓展研究方向。

2.7 抗组织(心、脑、肺、肾)损伤 研究显示,虎杖所含的二苯乙烯类化合物虎杖苷可减轻缺血/再灌注诱导的大鼠心肌细胞凋亡^[54],对实验性大鼠心肌缺血性/再灌注损伤具有保

护作用^[55],对脂多糖诱导的心肌炎损伤亦具保护作用^[56]。Cheng等^[57]研究显示,虎杖苷对脑组织缺血再灌注损伤有显著的保护作用,其作用机制可能与细胞黏附分子的介入有关。另有研究表明,虎杖苷可明显拮抗内毒素诱导的急性肺损伤^[58],白藜芦醇可拮抗肾梗阻及其纤维化^[59]。

总之,虎杖具有抗组织(心、脑、肺、肾)损伤的作用,其活性物质基础主要为其所含的二苯乙烯类化合物,尤其是其中的白藜芦醇或虎杖苷。

2.8 降血脂 研究结果显示,虎杖所含的二苯乙烯类化合物虎杖苷,对实验性仓鼠高脂血症模型和家兔高脂血症模型,均有明显的降血脂作用^[60-61]。因此,虎杖苷是虎杖降血脂药效的主要的活性物质基础,而对于其作用机制,尚待进一步研究。

2.9 抗骨质疏松 研究结果显示,虎杖所含的白藜芦醇对小鼠实验性骨质疏松有明显的拮抗作用,其作用机制可能与其抑制破骨细胞活性氧生成、抑制破骨细胞分化有关^[62]。

2.10 保肝 研究发现,虎杖乙醇提取物可显著抑制乙型肝炎病毒^[63];二苯乙烯类化合物白藜芦醇可明显拮抗二甲亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化^[64];虎杖苷和蒽醌类成分大黄素对CCl₄性肝损伤均有明显的保护作用^[65-66];大黄素还对对乙酰氨基酚诱导的大鼠急性肝损伤,具有明显的保护作用^[67]。

2.11 神经保护 研究结果显示,虎杖二苯乙烯类化合物白藜芦醇对 β -淀粉样蛋白等多种原因诱导的神经退行性疾病具有明显的神经保护作用^[68-69],蒽醌类化合物大黄素对 β -淀粉样蛋白诱导的大鼠皮层神经元的神经毒性亦有显著的保护作用^[70]。此外,体内、体外研究结果均表明,大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷具有神经保护作用^[71]。

2.12 其他 研究结果显示,虎杖苷可缓解慢性盆腔子宫内异位症引起的疼痛^[72]、调节脂多糖诱导的白细胞趋化^[73]、治疗内毒素性休克^[74];白藜芦醇对多发性硬化症神经元损伤有明显的保护作用^[75],对小鼠实验性肌萎缩性侧索硬化症和血管炎均有效^[76-77],并可改善小鼠血脑屏障障碍^[78],还具护肤作用^[79];虎杖蒽醌类化合物6-羟基-芦荟大黄素有雌激素样作用^[80]。此外,研究显示,虎杖有抗急性上消化道出血的作用^[81]。

3 结语

虎杖在中药分类学上多作为利湿退黄药,活血祛瘀药或清热解毒药,在临床上应用广泛,值得深入系统研究、充分开发和利用。至目前为止,虎杖中一些活性成分已被开发成产品供临床应用。如众所周知的热门化合物白藜芦醇,在制药工业和食品工业中的应用越来越广。在国外,日本已将从虎杖等植物中提取的白藜芦醇作为功能食品添加剂,美国的产品Paradise Herb Resveratrol,Life Extension及加拿大的Natrol Resveratrol均为含有白藜芦醇的保健品;国内天津天狮集团生产的“天师活力康胶囊”、四川康高新制药股份有限公司的“紫金胶囊”和西安纳贝生物工程技术有限公司“纳贝益生胶囊”,也都是含白藜芦醇的保健品。又如另一个热门化合

物虎杖苷,已被深圳市海王生物工程股份有限公司从虎杖提取纯化,并将其自主研发成虎杖苷注射液(获 2005 年国家高技术研究发展计划),被主要用于治疗心血管疾病。

对虎杖的生物活性成分白藜芦醇和虎杖苷开发利用虽然已起步并初见成效,然而白藜芦醇和虎杖苷药理作用远宽于现有制剂的使用范围(表 1),还有许多需要开发的层面,这也是对其研究开发的一个方向。另一方面,虎杖活性成分除了二苯乙烯类化合物白藜芦醇和虎杖苷之外,还有蒽醌类、鞣质、多糖等多类多种成分,它们的药理活性也不容忽

视,依然是以后研究开发的方向之一。

本文正是基于满足虎杖深入研究、开发和利用的需要,收集了虎杖国内外相关资料,在汇总、归纳和分析的基础上,对虎杖化学成分及其药理作用进行了综述。虎杖根及根茎主要含二苯乙烯类、蒽醌类、鞣质、黄酮等成分,既有抗艾滋病、抗癌、抗菌、抗病毒、抗炎、抗氧化、降血糖、抗组织(心、脑、肺、肾)损伤、抗脂质过氧化、抗骨质疏松、神经保护、降血脂、保肝等广泛而确切的药理活性。其主要活性物质的药理作用见表 1。

表 1 虎杖活性物质主要药理作用汇总

虎杖活性物质	药理作用
白藜芦醇	抗艾滋病;抗癌(肺癌、结肠癌、大肠癌、卵巢癌、淋巴瘤、膀胱癌、非典型畸胎/横纹肌样癌、黑色素瘤、神经母细胞瘤、肝癌、嗜铬细胞瘤、神经胶质瘤);抗 EBV 病毒;神经保护;降血糖;保肝;抗肾损伤;抗氧化、抗脂质过氧化;抗骨质疏松;抗多发性硬化症神经元损伤;抗肌萎缩性侧索硬化症;抗血管炎;改善血脑屏障障碍;护肤等
虎杖苷	抗癌(肝癌、嗜铬细胞瘤);保肝;降血脂;抗心、脑、肺损伤;缓解慢性盆腔子宫内膜异位症引起的疼痛;调节脂多糖诱导的白细胞趋化;治疗内毒素性休克等
大黄素	抗癌(神经胶质瘤、慢性粒细胞白血病、舌鳞癌鳞癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤);神经保护;降血糖;保肝等
大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	神经保护等
6-羟基-芦荟大黄素	雌激素样作用等
鞣质	降血糖;抗氧化、抗脂质过氧化等

总之,本文将为虎杖的深入系统的研究、资源开发与合理利用提供理论基础,为尽可能全面地发掘其药用价值,从而为临床提供有意义的参考。

[参考文献]

[1] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007: 233.

[2] 中国药典. 一部[S]. 2010:194.

[3] Heredia A, Davis C, Redfield R. Synergistic inhibition of HIV-1 in activated and resting peripheral blood mononuclear cells, monocyte-derived macrophages, and selected drug-resistant isolates with nucleoside analogues combined with a natural product, resveratrol [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2000, 25(3):246.

[4] Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of Polygonaceous plants. I. Studies on the components of Ko-jo-kon. (Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.) [J]. Yakugaku Zasshi, 1963, 83:988.

[5] Xiao K, Xuan L, Xu Y, et al. Stilbene glycoside sulfates from Polygonum cuspidatum [J]. J Nat Prod, 2000, 63(10):1373.

[6] Xiao K, Xuan L, Xu Y, et al. Constituents from Polygonum cuspidatum [J]. Chem Pharm Bull

(Tokyo), 2002, 50(5):605.

[7] Yang F, Zhang T, Ito Y. Large-scale separation of resveratrol, anthraglycoside A and anthraglycoside B from Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc by high-speed counter-current chromatography [J]. J Chromatogr A, 2001, 919(2):443.

[8] Jayasuriya H, Koonchanok N M, Geahlen R L, et al. Emodin, a protein tyrosine kinase inhibitor from Polygonum cuspidatum [J]. J Nat Prod, 1992, 55(5):696.

[9] Kimura Y, Kozawa M, Baba K, et al. New constituents of roots of Polygonum cuspidatum [J]. Planta Med, 1983, 48(7):164.

[10] Tsukida K, Yoneshige M. Study on the constituents of Polygonaceous plants. III. Constituents of Ko-jo-kon. (Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.) [J]. Yakugaku Zasshi, 1954, 74(4):379.

[11] Murakami T, Ikeda K, Takido M. Uber die strukturen der anthraglykoside aus den rhizomen von Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc. [J]. Chem Pharm Bull, 1968, 16(11):2299.

[12] Kuznetsova Z P. Study of phenolic compounds from Japanese knotweed (Polygonum cuspidatum) [J].

- Vestsi Akad Navuk Belarus SSR Ser Biyal Navuk, 1979, 5:29.
- [13] 肖凯, 宣利江. 虎杖的化学成分研究 [J]. 中药及天然药物, 2003, 38(1):12.
- [14] 周媛, 沈忠明. 虎杖中黄酮类成分的提取分离及性质研究 [J]. 亚太传统医药, 2007, 3(11):37.
- [15] 张喜云. 虎杖化学成分、药理作用与提取分离 [J]. 天津药学, 1999, 11(3):13.
- [16] 金雪梅, 金光洙. 虎杖的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10):1446.
- [17] Lin H W, Sun M X, Wang Y H, et al. Anti-HIV activities of the compounds isolated from *Polygonum cuspidatum* and *Polygonum multiflorum* [J]. *Planta Med*, 2010, 76(9):889.
- [18] Zhang H S, Zhou Y, Wu M R, et al. Resveratrol inhibited Tat-induced HIV-1 LTR transactivation via NAD(+) -dependent SIRT1 activity [J]. *Life Sci*, 2009, 85(13/14):484.
- [19] James J S. Resveratrol; why it matters in HIV [J]. *AIDS Treat News*, 2006(420):3.
- [20] 冯磊, 张莲芬, 严婷, 等. 中药虎杖中抗癌活性物质研究 [J]. 中药材, 2006, 29(7):689.
- [21] Kimura Y, Okuda H. Resveratrol isolated from *Polygonum cuspidatum* root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice [J]. *J Nutr*, 2001, 131(6):1844.
- [22] Larrosa M, Tomé-Carneiro J, Yáñez-Gascón M J, et al. Preventive oral treatment with resveratrol pro-prodrugs drastically reduce colon inflammation in rodents [J]. *J Med Chem*, 2010, 53(20):7365.
- [23] Patel K R, Brown V A, Jones D J, et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19):7392.
- [24] Guo L, Peng Y, Yao J, et al. Anticancer activity and molecular mechanism of resveratrol-bovine serum albumin nanoparticles on subcutaneously implanted human primary ovarian carcinoma cells in nude mice [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2010, 25(4):471.
- [25] Yan Y, Gao Y Y, Liu B Q, et al. Resveratrol-induced cytotoxicity in human Burkitt's lymphoma cells is coupled to the unfolded protein response [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:445.
- [26] Bai Y, Mao Q Q, Qin J, et al. Resveratrol induces apoptosis and cell cycle arrest of human T24 bladder cancer cells *in vitro* and inhibits tumor growth *in vivo* [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(2):488.
- [27] Kao C L, Huang P I, Tsai P H, et al. Resveratrol-induced apoptosis and increased radiosensitivity in CD133-positive cells derived from atypical teratoid/rhabdoid tumor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 74(1):219.
- [28] Van Ginkel P R, Darjatmoko S R, Sareen D, et al. Resveratrol inhibits uveal melanoma tumor growth via early mitochondrial dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(4):1299.
- [29] Van Ginkel P R, Sareen D, Subramanian L, et al. Resveratrol inhibits tumor growth of human neuroblastoma and mediates apoptosis by directly targeting mitochondria [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17):5162.
- [30] Siddiqui M A, Kashyap M P, Kumar V, et al. Protective potential of trans-resveratrol against 4-hydroxynonenal induced damage in PC12 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2010, 24(6):1592.
- [31] 徐冰, 林焕冰, 周恒, 等. 白黎芦醇苷对 PC12 细胞氧糖剥夺损伤模型的保护作用 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(5):1041.
- [32] Liao P C, Ng L T, Lin L T, et al. Resveratrol arrests cell cycle and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma huh-7 cells [J]. *J Med Food*, 2010, 13(6):1415.
- [33] Hsu C M, Hsu Y A, Tsai Y, et al. Emodin inhibits the growth of hepatoma cells: finding the common anti-cancer pathway using Huh7, Hep3B, and HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 392(4):473.
- [34] Tseng S H, Lin S M, Chen J C, et al. Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(6):2190.
- [35] Kuo T C, Yang J S, Lin M W, et al. Emodin has cytotoxic and protective effects in rat C6 glioma cells: roles of Mdr1a and nuclear factor kappaB in cell survival [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(3):736.
- [36] Chun-Guang W, Jun-Qing Y, Bei-Zhong L, et al. Anti-tumor activity of emodin against human chronic myelocytic leukemia K562 cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 627(1/3):33.
- [37] Lin S Y, Lai W W, Ho C C, et al. Emodin induces apoptosis of human tongue squamous cancer SCC-4 cells through reactive oxygen species and mitochondria-dependent pathways [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1):327.
- [38] Yu C X, Zhang X Q, Kang L D, et al. Emodin induces apoptosis in human prostate cancer cell LNCaP [J].

- Asian J Androl, 2008, 10(4):625.
- [39] Muto A, Hori M, Sasaki Y, et al. Emodin has a cytotoxic activity against human multiple myeloma as a Janus-activated kinase 2 inhibitor [J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(3):987.
- [40] Song J H, Kim S K, Chang K W, et al. *In vitro* inhibitory effects of *Polygonum cuspidatum* on bacterial viability and virulence factors of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* [J]. Arch Oral Biol, 2006, 51(12):1131.
- [41] Yiu C Y, Chen S Y, Chang L K, et al. Inhibitory effects of resveratrol on the Epstein-Barr virus lytic cycle [J]. Molecules, 2010, 15(10):7115.
- [42] Bralley E E, Greenspan P, Hargrove J L, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Polygonum cuspidatum* extract in the TPA model of mouse ear inflammation [J]. J Inflamm (Lond), 2008, 5:1.
- [43] Meng G, Liu Y, Lou C, et al. Emodin suppresses lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses and NF- κ B activation by disrupting lipid rafts in CD14-negative endothelial cells [J]. Br J Pharmacol, 2010, 161(7):1628.
- [44] Xia X M, Wang F Y, Wang Z K, et al. Emodin enhances alveolar epithelial barrier function in rats with experimental acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(24):2994.
- [45] Wang G, Sun B, Gao Y, et al. An experimental study of emodin assisted early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(81):33.
- [46] Lin Y W, Yang F J, Chen C L, et al. Free radical scavenging activity and antiproliferative potential of *Polygonum cuspidatum* root extracts [J]. J Nat Med, 2010, 64(2):146.
- [47] Liu Y, Chan F, Sun H, et al. Resveratrol protects human keratinocytes HaCaT cells from UVA-induced oxidative stress damage by downregulating Keap1 expression [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650(1):130.
- [48] Franco J G, de Moura E G, Koury J C, et al. Resveratrol reduces lipid peroxidation and increases sirtuin 1 expression in adult animals programmed by neonatal protein restriction [J]. J Endocrinol, 2010, 207(3):319.
- [49] 曾伟成, 蔡钦榕, 杨辉, 等. 虎杖鞣质抗脂质过氧化作用研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18(6):18.
- [50] Yang J, Wang N, Li J, et al. Effects of resveratrol on NO secretion stimulated by insulin and its dependence on SIRT1 in high glucose cultured endothelial cells [J]. Endocrine, 2010, 37(2):365.
- [51] Huang J P, Huang S S, Deng J Y, et al. Insulin and resveratrol act synergistically, preventing cardiac dysfunction in diabetes, but the advantage of resveratrol in diabetics with acute heart attack is antagonized by insulin [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 49(11):1710.
- [52] Xue J, Ding W, Liu Y. Anti-diabetic effects of emodin involved in the activation of PPARgamma on high-fat diet-fed and low dose of streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Fitoterapia, 2010, 81(3):173.
- [53] 沈忠明, 殷建伟, 袁海波. 虎杖鞣质的降血糖作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(3):220.
- [54] 张利萍, 马会杰, 布会敏, 等. 白黎芦醇苷减轻缺血/再灌注诱发的大鼠心肌细胞凋亡 [J]. 生理学报, 2009, 61(4):367.
- [55] 张利萍, 杨长瑛, 王莹萍, 等. 白黎芦醇苷对大鼠心脏缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 生理学报, 2008, 60(2):161.
- [56] 赵清, 黄海潇, 金春华. 虎杖苷对内毒素性心肌细胞损伤的防治作用 [J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(4):364.
- [57] Cheng Y, Zhang H T, Sun L, et al. Involvement of cell adhesion molecules in polydatin protection of brain tissues from ischemia-reperfusion injury [J]. Brain Res, 2006, 1110(1):193.
- [58] Mo G Y, Jin L J, Jin C H. Polydatin prevents endotoxin-induced acute lung injury in rats [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 1993, 16(3):153, 187.
- [59] Li J, Qu X, Ricardo S D, et al. Resveratrol inhibits renal fibrosis in the obstructed kidney: potential role in deacetylation of Smad3 [J]. Am J Pathol, 2010, 177(3):1065.
- [60] Du J, Sun L N, Xing W W, et al. Lipid-lowering effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* in hyperlipidemic hamsters [J]. Phytomedicine, 2009, 16(6/7):652.
- [61] Xing W W, Wu J Z, Jia M, et al. Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits [J]. Biomed Pharmacother, 2009, 63(7):457.
- [62] He X, Andersson G, Lindgren U, et al. Resveratrol prevents RANKL-induced osteoclast differentiation of murine osteoclast progenitor RAW 264.7 cells through inhibition of ROS production [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(3):356.

- [63] Chang J S, Liu H W, Wang K C, et al. Ethanol extract of *Polygonum cuspidatum* inhibits hepatitis B virus in a stable HBV-producing cell line [J]. *Antiviral Res*, 2005, 66(1):29.
- [64] Lee E S, Shin M O, Yoon S, et al. Resveratrol inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(6):925.
- [65] Huang Z S, Wang Z W, Liu M P, et al. Protective effects of polydatin against CCl₄-induced injury to primarily cultured rat hepatocytes [J]. *World J Gastroenterol*, 1999, 5(1):41.
- [66] Dong M X, Jia Y, Zhang Y B, et al. Emodin protects rat liver from CCl₄-induced fibrogenesis via inhibition of hepatic stellate cells activation [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(38):4753.
- [67] Bhadauria M. Dose-dependent hepatoprotective effect of emodin against acetaminophen-induced acute damage in rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2010, 62(6):627.
- [68] Kwon K J, Kim H J, Shin C Y, et al. Melatonin potentiates the neuroprotective properties of resveratrol against beta-amyloid-induced neurodegeneration by modulating AMP-activated protein kinase pathways [J]. *J Clin Neurol*, 2010, 6(3):127.
- [69] Albani D, Polito L, Signorini A, et al. Neuroprotective properties of resveratrol in different neurodegenerative disorders [J]. *Biofactors*, 2010, 36(5):370.
- [70] Liu T, Jin H, Sun Q R, et al. Neuroprotective effects of emodin in rat cortical neurons against beta-amyloid-induced neurotoxicity [J]. *Brain Res*, 2010, 1347:149.
- [71] Wang C, Zhang D, Ma H, et al. Neuroprotective effects of emodin-8-*O*-beta-*D*-glucoside *in vivo* and *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 577(1/3):58.
- [72] Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 150(1):76.
- [73] 黄海潇,赵清,金春华. 虎杖苷对脂多糖刺激下中性粒细胞趋化反应的影响[J]. 第一军医大学学报, 2003, 23(12):1253.
- [74] Shu S Y, Wang X Y, Ling Z Y, et al. Effect of polydatin on phospholipase A2 in lung tissues in rats with endotoxic shock [J]. *Chin J Traumatol*, 2004, 7(4):239.
- [75] Shindler K S, Ventura E, Dutt M, et al. Oral resveratrol reduces neuronal damage in a model of multiple sclerosis [J]. *J Neuroophthalmol*, 2010, 30(4):328.
- [76] Markert C D, Kim E, Gifondorwa D J, et al. A single-dose resveratrol treatment in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Med Food*, 2010, 13(5):1081.
- [77] Rius C, Abu-Taha M, Hermenegildo C, et al. Trans-but not cis-resveratrol impairs angiotensin-II-mediated vascular inflammation through inhibition of NF-kappaB activation and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma upregulation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(6):3718.
- [78] Lin Y L, Chang H C, Chen T L, et al. Resveratrol protects against oxidized LDL-induced breakage of the blood-brain barrier by lessening disruption of tight junctions and apoptotic insults to mouse cerebrovascular endothelial cells [J]. *J Nutr*, 2010, 140(12):2187.
- [79] Bastianetto S, Dumont Y, Duranton A, et al. Protective action of resveratrol in human skin: possible involvement of specific receptor binding sites [J]. *PLoS One*, 2010, 5(9):e12935.
- [80] Zhang C, Wang X, Zhang X, et al. Bioassay-guided separation of citreosein and other oestrogenic compounds from *Polygonum cuspidatum* [J]. *Phyther Res*, 2009, 23(5):740.
- [81] 傅志泉,雍定国,周智林,等. 虎杖对急性上消化道出血的临床及实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(5):529.

[责任编辑 邹晓翠]