

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.028

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190909.1124.004.html\(2019-09-09\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190909.1124.004.html(2019-09-09))

## 大黄酸药理作用的新进展\*

郑舟琴 综述, 杜 宏 审校<sup>△</sup>

(南方医科大学南京临床医学院/东部战区总医院内分泌科, 南京 210002)

**[摘要]** 大黄酸是大黄、何首乌等传统中草药中的主要成分, 新的证据表明大黄酸具有广泛的药理活性, 包括抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、抗纤维化、调脂、降糖、抑菌、抗病毒等作用。鉴于其广泛的药理作用, 该文通过总结近年来国内外研究大黄酸药理活性的相关文献, 为大黄酸未来在临床上的广泛应用提供了理论依据。

**[关键词]** 大黄酸; 药理作用; 进展

**[中图分类号]** R961.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3897-05

### New progress of pharmacological actions of rhein\*

ZHENG Zhouqin, DU Hong<sup>△</sup>

Nanjing Clinical Medical College of Southern Medical University/Department of Endocrinology, General Hospital of Eastern War Zone, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** Rhein is the main component of traditional Chinese herbal medicine such as rhubarb and Polygonum multiflorum. The new evidence indicates that rhein has the extensive pharmacological activities, including the actions of anti-inflammation, anti-oxidant stress, anti-tumor, anti-fibrosis, lipid regulating, reducing glucose, anti-virus, anti-bacteria, etc. In view of its extensive pharmacological effects, this paper provides a theoretical basis for the widespread clinical application of rhein in the future by summarizing the relevant literatures in studying the pharmacological activities of Rhein at home and abroad in recent years.

**[Key words]** rhein; pharmacological action; progress

大黄酸是一种广泛存在于中草药如大黄、决明子、何首乌、芦荟等中的亲脂性蒽醌类化合物, 在中国作为药物使用已超过 1 000 年。人们一直都在积极探索其与人类健康相关的药理作用, 然而, 因其溶解性差、生物利用度低, 很大程度上限制了它的临床用途。随着近几年药物提取、分离技术的提高, 大黄酸及其衍生物在临床上已经得到了广泛应用。本文总结了近几年国内外对大黄酸药理作用的大量研究, 对大黄酸的药理特性进行了详细阐述, 进一步支持大黄酸在临床上的潜在用途。

#### 1 抗炎作用

近来有研究表明大黄酸(5、20  $\mu\text{mol/L}$ )可减少白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等促炎细胞因子的生成, 同时抑制核因子(NF)- $\kappa\text{B}$ 和核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎症因子途径, 显著减少免疫细胞迁移而发挥强大的抗炎作用<sup>[1-2]</sup>。此外, 大黄酸可显著逆

转炎症中活化转录因子 6(ATF6)、p66Shc 及还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶亚基 p22PHOX 和 GP91PHOX 表达上调, 抑制基质金属蛋白酶(MMP)-2 及磷酸化蛋白激酶 B/蛋白激酶 B(pAKT/Akt)比值增加而减轻炎症反应<sup>[3]</sup>。

内皮细胞黏附分子(ECAM)与炎症诱导的血管并发症密切相关。研究发现大黄酸可通过减少 ECAMs 的转录和表达降低炎症引起的血管并发症<sup>[4]</sup>。此外, 大黄酸衍生物-赖氨大黄酸可显著减少炎症因子的产生并阻断 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa\text{B}$  信号通路, 从而抑制肾脏炎症进展<sup>[5]</sup>。

研究显示大黄酸能显著降低骨关节炎患者软骨细胞 IL-1 受体水平, 从而有效地抑制软骨细胞中 IL-1 $\beta$ 的合成及这种细胞因子对软骨的破坏作用<sup>[6]</sup>。另有研究证实大黄酸能减少 IL-1 $\beta$ 诱导的 MAPK 信号通路并阻断 NF- $\kappa\text{B}$  与激活蛋白(AP)-1 转录因子结合, 抑制软骨细胞的炎症反应, 这可能是大黄酸缓解

\* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81173622); 江苏省自然科学基金项目(BK20161384)。 作者简介: 郑舟琴(1993-), 在读研究生, 主要从事内分泌与代谢相关的临床及科研工作。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: duhong5@126.com。

骨关节炎的机制<sup>[7]</sup>。

## 2 抗氧化应激作用

活性氧(ROS)参与了人体许多病理、生理过程,如衰老、动脉粥样硬化、癌症、神经退行性变、慢性炎症等。大黄酸已被证明可抑制 ROS 的产生,在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的人脐静脉内皮细胞中,大黄酸以剂量依赖性的方式显著减少细胞中 BH3 结构域凋亡诱导蛋白(Bid)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-3、Caspase-8 和 Caspase-9 的 mRNA 表达,减少细胞内 ROS 产生,从而逆转 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的细胞损伤<sup>[8-9]</sup>。

氧化应激在糖尿病肾病及脑缺血再灌注损伤的发生、发展中起着重要作用。研究显示大黄酸能显著降低丙二醛(MDA)含量并增加氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(GSH-Px)等氧化酶的活性,抑制氧化应激效应,从而改善糖尿病肾病小鼠肾脏功能,并减轻大脑缺血再灌注损伤<sup>[10-11]</sup>。

## 3 抗肿瘤作用

近年来,大黄酸抗肿瘤的报道日益增多。研究表明大黄酸可以在许多癌症类型如胰腺癌<sup>[12]</sup>、宫颈癌<sup>[13]</sup>、胃癌<sup>[14]</sup>及肝细胞癌<sup>[15]</sup>等肿瘤中抑制细胞增殖、转移或诱导细胞死亡。

最新研究发现,大黄酸与全反式维甲酸(ATRA)联用可增强 ATRA 诱导巨噬细胞分化的能力,体现出大黄酸/ATRA 分化疗法在抗急性早幼粒细胞白血病(APL)治疗中的巨大潜力,这其中的机制可能与大黄酸诱导 NB4 细胞的形态学变化,增强分化标志物 CD11b 和 CD14 以及趋化因子受体(CCR)1 和 CCR2 的表达有关<sup>[16]</sup>。

信号通路转导过程与肿瘤细胞的分化、增殖密切相关。Ras/Raf/MEK(MAPK)/ERK 和 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 信号通路是肿瘤中两个经常失调的信号传导通路,参与肿瘤的激活、增殖、侵袭及转移过程。研究表明大黄酸可抑制血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子(EGF)诱导的 MCF-7 和 MDA-MB-435s 乳腺癌细胞及鼻咽癌细胞中 MAPK/ERK 和 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 通路,从而抑制肿瘤细胞的增殖及转移<sup>[17-18]</sup>。更有研究证实大黄酸能以剂量和时间依赖性的方式抑制肾癌细胞(RCC)增殖,同时抑制 RCC 的迁移和侵袭,其抑瘤活性与 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号转导途径抑制有关<sup>[19]</sup>。

细胞凋亡是消除包括癌细胞在内的恶性细胞的生理过程,不会对正常细胞或周围组织造成损害。研究表明,大黄酸能减少 ATP 的产生、降低线粒体跨膜电位,并显著升高葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)和 ATF6 水平,促进凋亡诱导因子的释放,从而诱导肿

瘤细胞凋亡<sup>[20-21]</sup>。值得注意的是,大黄酸诱导的细胞凋亡是蛋白酶依赖性的,并涉及内质网应激相关的途径及人正常肝细胞(HL)-7702 细胞内钙水平的增加<sup>[22]</sup>。

## 4 抗纤维化作用

纤维化以细胞外基质积聚和正常组织结构破坏为特征,是许多器官慢性衰竭的常见原因。大量的研究证实大黄酸对肾纤维化有明显的抑制作用。糖尿病肾病是导致肾纤维化的重要因素之一,肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质(ECM)的异常沉积是早期糖尿病肾病的主要病理特征,与肾纤维化的发生密切相关。研究表明大黄酸可诱导系膜细胞周期 G1 期阻滞、上调凋亡介质 Bax 和 Caspase-3 表达,从而抑制系膜细胞增殖而改善肾纤维化<sup>[23]</sup>。此外,转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1 也是主要的致纤维化因子,由 TGF- $\beta$ 1 介导的 Smad 信号转导通路是肾纤维化过程中最经典的信号通路。新近研究证实大黄酸可剂量依赖性的下调 TGF- $\beta$ 1 与 Smad3 的高表达,从而改善肾纤维化病变<sup>[24-26]</sup>。更有研究发现,大黄酸能减少肾组织中纤维连接蛋白(FN)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)及 IV 型胶原(Col4)的表达,从而显著延缓肾纤维化进展<sup>[27-29]</sup>。

大黄酸对肝纤维化也有明显的抑制效应。研究表明大黄酸能抑制肝脏星状细胞活化,上调 MMP-13/ $\alpha$ -SMA 比值从而增加胶原降解,减少细胞外基质分泌,有效抑制肝纤维化的发生、发展<sup>[30]</sup>。此外,大黄酸通过抑制 miR-21 表达,从而干预 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路,减少 ECM 沉积,因而对肺纤维化也具有明显抑制作用<sup>[31]</sup>。

## 5 调脂作用

众多研究表明大黄酸能显著降低血清总胆固醇、三酰甘油水平,减轻体重而改善糖脂代谢。肝 X 受体(LXRs)在调节胆固醇平衡、脂质代谢和能量代谢方面发挥重要作用。在高脂饮食诱导的 C57BL/6J 小鼠中,大黄酸可拮抗体外 3T3-L1 脂肪细胞和 HepG2 细胞中的 LXR 靶基因,抑制脂肪和胆固醇代谢相关的 LXR 靶基因表达,与此同时激活棕色脂肪组织中的解耦联蛋白 1(UCP1),加速小鼠脂肪组织能量消耗,表明大黄酸可以通过拮抗 LXR 基因并提高 UCP1 表达来改善脂质代谢紊乱<sup>[32]</sup>。

固醇调节元件结合蛋白(SREBP)-1c 是脂肪合成基因的重要转录调节因子,研究发现大黄酸能显著抑制 SREBP-1c 的转录活性,与此同时加速能量消耗并减少胆固醇和三酰甘油水平,从而减少肝脏脂肪沉积。更有甚者,大黄酸还能改善肝脂肪变性并使高脂

饮食诱导的肥胖小鼠丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 水平恢复正常<sup>[33]</sup>。

研究发现大黄酸能抑制人前体脂肪细胞增殖与分化,该作用可能与分化抑制基因(CHOP)表达上调有关<sup>[34]</sup>。通过下调脂肪生成特定转录因子 PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  及其上游调控因子 C/EBP $\beta$  的表达,大黄酸也可抑制脂肪生成。与此同时,脂肪酸合成酶及脂肪细胞分化相关的 PPAR $\gamma$  靶基因如 CD36、aP2、UCP-2 等也在使用大黄酸后显著减少,提示大黄酸可作为一种新型调脂药物治疗脂代谢紊乱<sup>[35]</sup>。

## 6 降糖作用

大黄酸(120 mg/kg)作用于 db/db 小鼠 8 周后其葡萄糖浓度曲线(AUC)的面积显著减少,同时胰岛素水平的 AUC 面积与第一时相胰岛素分泌明显增加。此外,通过增加小鼠 B 细胞数量并抑制 B 细胞凋亡,大黄酸能显著改善葡萄糖依赖性和非依赖性胰岛素分泌<sup>[36-38]</sup>。更有研究证实,通过抑制线粒体分裂蛋白相关蛋白 1(DRP1)水平,大黄酸可保护 B 细胞线粒体超微结构免受高血糖诱导 Drp1 表达的影响,减少 B 细胞凋亡,表明大黄酸可成为治疗 2 型糖尿病的新药物<sup>[39]</sup>。

葡萄糖转运蛋白(GLUT)-4 在葡萄糖的摄取和代谢过程中发挥着重要作用,是糖尿病治疗的主要靶点。研究表明,大黄根茎醇提物大黄素在分化的大鼠 L6 肌细胞中具有明显的葡萄糖转运活性,并表现出与噻唑烷二酮类药物相类似的作用,能够促进 GLUT4 及 GLUT1 的表达,同时对过氧化物酶体增殖物激活物受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )的表达有促进作用,能提高胰岛素敏感程度,从而有效降低血糖<sup>[40]</sup>。

沉默结合型信息调节因子 2 同源蛋白 1(SIRT1)是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的去乙酰化酶,参与细胞增殖、分化、凋亡及能量代谢,在调节糖脂代谢也发挥着重要作用。研究证实大黄酸能增加糖尿病大鼠肾组织 SIRT1 的表达,抑制胰岛 B 细胞衰老和凋亡,提高胰岛素的敏感性,从而改善糖尿病大鼠肾脏病理损伤<sup>[41]</sup>。

## 7 抗菌及抗病毒作用

和许多草药单体一样,作为植物抗生素,大黄酸对多种细菌及病毒具有显著疗效。既往研究表明大黄酸对金黄色葡萄球菌、幽门螺杆菌、链球菌、白喉杆菌、枯草杆菌、炭疽杆菌等均有良好的抗菌活性。其抗菌机制可能与大黄酸抑制细菌 DNA 及 RNA 的生物合成,阻碍线粒体呼吸链电子传递,同时阻止负责细菌无氧呼吸和发酵基因的转录有关<sup>[42]</sup>。

近来研究发现大黄酸(2.5~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )可显著

抑制小鼠甲型流感病毒(IAV)的增殖,这可能与大黄酸抑制 IAV 诱导的氧化应激,减少 Toll 样受体 4 (TLR4)、Akt、P38、JNK MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活有关;高剂量(150 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>)的大黄酸还可明显降低小鼠肺病毒载量<sup>[9]</sup>。此外,大黄酸被证明是一种可逆的非竞争型反转录酶抑制剂,可通过诱导反转录酶发生构象改变而降低反转录酶的活性,进而影响乙肝病毒 DNA 的合成<sup>[43]</sup>。

## 8 其他作用

肿瘤坏死因子超家族的成员-LIGHT,是动脉粥样硬化形成过程中一种新型的中介物。研究发现大黄酸能抑制 LIGHT 诱导的人单核细胞迁移,其机制与 ROS 生成和 NADPH 氧化酶 p47(phox)活化减少有关,表明大黄酸具有用作抗动脉粥样硬化的潜力<sup>[44]</sup>。此外,既往研究证实大黄酸可抑制 IL-1 诱导的 MMPs 和蛋白聚糖酶的分泌,减少椎间盘细胞凋亡,从而阻止椎间盘退行性变的进展<sup>[45]</sup>。

大黄酸可减少大鼠结肠对水、钠离子及氯离子吸收,增加钾离子分泌因而具有通便作用。最近研究表明大黄酸还可通过抑制 NF- $\kappa$ B 和  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -Catenin)信号通路剂量依赖性地减轻增生和肥大的子宫肌层并改善子宫腺肌病<sup>[46]</sup>。此外,大黄酸可强效(>76%)抑制小鼠肥大细胞脱颗粒并抑制脂肪氧化酶(LOX)活性(IC<sub>50</sub> 值为 3.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),表明大黄酸具有抗过敏活性,可能是治疗过敏性疾病的潜在药物<sup>[47]</sup>。

## 9 总结与展望

综上所述,大黄酸作为一种广泛存在于中草药中的蒽醌类化合物,具有广泛的药理活性,包括抗炎、抗氧化应激、抗肿瘤、抗纤维化、调脂、降糖、抑菌、抗病毒等,是低毒、具有良好开发前景的天然药物。大量的研究和临床实践已充分证明了大黄酸在多种疾病治疗中的新机制,其独特的药理活性已成为未来国内外临床研究的新热点,但由于其溶解性较差、生物利用度低使得大黄酸的应用受到了一定限制。近年来随着大黄酸分离提取技术的不断提高,其合成技术也取得了相当大的进展,大黄酸的研究与应用也因此得到进一步深入,其潜在的药物临床开发价值也得到了进一步挖掘,随着未来研究的进一步开展,大黄酸在不久的将来将成为新一代的临床新药。

## 参考文献

- [1] GE H, TANG H, LIANG Y, et al. Rhein attenuates inflammation through inhibition of NF-kappaB and NALP3 inflammasome in vivo and in vitro[J]. Drug Des Devel T-

- her, 2017, 11(6):1663-1671.
- [2] YU C, QI D, SUN J F, et al. Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury by inhibiting NF-kappaB activities[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(5):11822.
  - [3] CONG X D, DING M J, DAI D Z, et al. ER stress, p66shc, and p-Akt/Akt mediate adjuvant-induced inflammation, which is blunted by argirein, a supermolecule and rhein in rats[J]. *Inflammation*, 2012, 35(3):1031-1040.
  - [4] HU G, LIU J, ZHEN Y Z, et al. Rhein inhibits the expression of vascular cell adhesion molecule 1 in human umbilical vein endothelial cells with or without lipopolysaccharide stimulation[J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(3):473-485.
  - [5] HU G, LIU J, ZHEN Y Z, et al. Rhein lysinate increases the median survival time of SAMP10 mice; protective role in the kidney[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(4):515-521.
  - [6] MARTEL-PELLETIER J, MINEAU F, JOLICOEUR F C, et al. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes [J]. *J Rheumatol*, 1998, 25(4):753-762.
  - [7] MARTIN G, BOGDANOWICZ P, DOMAGALA F, et al. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia; a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis[J]. *Inflammation*, 2003, 27(4):233-246.
  - [8] ZHONG X F, HUANG G D, LUO T, et al. Protective effect of rhein against oxidative stress-related endothelial cell injury[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(5):1261-1266.
  - [9] WANG Q W, SU Y, SHENG J T, et al. Anti-influenza A virus activity of rhein through regulating oxidative stress, TLR4, Akt, MAPK, and NF-kappaB signal pathways[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e191793.
  - [10] ZHAO Q, WANG X, CHEN A, et al. Rhein protects against cerebral ischemic/reperfusion-induced oxidative stress and apoptosis in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5):2802-2812.
  - [11] LIN Y J, ZHEN Y Z, WEI J B, et al. Rhein lysinate protects renal function in diabetic nephropathy of KK/HIJ mice[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5801-5808.
  - [12] LI N, WANG C, ZHANG P, et al. Emodin inhibits pancreatic cancer EMT and invasion by upregulating microRNA1271[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3):3366-3374.
  - [13] IP S W, WENG Y S, LIN S Y, et al. The role of Ca<sup>2+</sup> on rhein-induced apoptosis in human cervical cancer Ca Ski cells[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(1A):379-389.
  - [14] LI Y, XU Y, LEI B, et al. Rhein induces apoptosis of human gastric cancer SGC-7901 cells via an intrinsic mitochondrial pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(11):1052-1059.
  - [15] SHI P, HUANG Z, CHEN G. Rhein induces apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells[J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(4):805-813.
  - [16] HEO S K, NOH E K, KIM J Y, et al. Rhein augments ATRA-induced differentiation of acute promyelocytic leukemia cells[J]. *Phytomedicine*, 2018, 49(1):66-74.
  - [17] LIN M L, CHUNG J G, LU Y C, et al. Rhein inhibits invasion and migration of human nasopharyngeal carcinoma cells in vitro by down-regulation of matrix metalloproteinases-9 and vascular endothelial growth factor[J]. *Oral Oncol*, 2009, 45(6):531-537.
  - [18] FERNAND V E, LOSSO J N, TRUAX R E, et al. Rhein inhibits angiogenesis and the viability of hormone-dependent and -independent cancer cells under normoxic or hypoxic conditions in vitro[J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 192(3):220-232.
  - [19] MA Y L, CHEN F, SHI J. Rhein inhibits malignant phenotypes of human renal cell carcinoma by impacting on MAPK/NF-kappaB signaling pathways[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:1385-1394.
  - [20] YOU L, DONG X, YIN X, et al. Rhein induces cell death in hepaRG cells through cell cycle arrest and apoptotic pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):225-230.
  - [21] HUANG C H, CHAN W H. Rhein induces oxidative stress and apoptosis in mouse blastocysts and has immunotoxic effects during embryonic development[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9):320-325.
  - [22] KORAMAGAZI A, WANG D, YOUSEF B, et al. Rhein triggers apoptosis via induction of endoplasmic reticulum stress, caspase-4 and intracellular calcium in primary human hepatic HL-7702 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1):230-236.
  - [23] XU S, LV Y, ZHAO J, et al. The inhibitory effect of rhein on proliferation of high glucose-induced mesangial cell through cell cycle regulation and induction of cell apoptosis[J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(Suppl 2):S257-S263.
  - [24] GAO Q, QIN W S, JIA Z H, et al. Rhein improves renal lesion and ameliorates dyslipidemia in db/db mice with diabetic nephropathy[J]. *Planta Med*, 2010, 76(1):27-33.
  - [25] 乔进, 陈敏, 窦志华, 等. 转化生长因子-β1/Smad 信号转导途径在大黄酸保护糖尿病大鼠肾脏中的机制探讨[J]. *药学实践杂志*, 2017(5):402-406.
  - [26] KIM D, LEE A S, JUNG Y J, et al. Tamoxifen ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis by modulation of estrogen receptor alpha-mediated transforming growth fac-

- tor-beta1/Smad signaling pathway [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11):2043-2053.
- [27] SHENG-NAN P, HUI H Z, AI-XIANG F, et al. Protection of rhein on IgA nephropathy mediated by inhibition of fibronectin expression in rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(2):174-179.
- [28] SU J, YIN L P, ZHANG X, et al. Chronic allograft nephropathy in rats is improved by the intervention of rhein [J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(6):2546-2552.
- [29] 刘倩, 郭更新, 刘爱翔, 等. 大黄酸对肾病综合征大鼠系膜细胞增生的影响及其机制[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2017, 35(11):1544-1549.
- [30] 卢凤美, 林昔, 刘东璞, 等. 中药对大鼠肝纤维化 MMP-13 及  $\alpha$ -SMA 的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(5):46-47.
- [31] 屈艳, 张崇, 贾岩龙, 等. 大黄酸通过抑制 miR-21 而干预 TGF- $\beta$ 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.
- [32] SHENG X, ZHU X, ZHANG Y, et al. Rhein protects against obesity and related metabolic disorders through liver X receptor-mediated uncoupling protein 1 upregulation in brown adipose tissue[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(10):1375-1384.
- [33] SHENG X, WANG M, LU M, et al. Rhein ameliorates fatty liver disease through negative energy balance, hepatic lipogenic regulation, and immunomodulation in diet-induced obese mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(5):E886-E893.
- [34] 袁小青, 马向华, 丁亚琴, 等. 大黄酸对人前体脂肪细胞增殖与分化的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2009, 30(2):161-165.
- [35] LIU Q, ZHANG X L, TAO R Y, et al. Rhein, an inhibitor of adipocyte differentiation and adipogenesis[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2011, 13(8):714-723.
- [36] DU H, SHAO J, GU P, et al. Improvement of glucose tolerance by rhein with restored early-phase insulin secretion in db/db mice[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(6):607-612.
- [37] DU H, SHAO J, GU P, et al. Effect of rhein treatment on first-phase insulin secretory function in db/db mice[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2010, 35(20):2764-2767.
- [38] DU H, SHAO J Q, GU P, et al. Effect of early intervention with rhein on islet function in db/db mice[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31(9):1526-1529.
- [39] LIU J, CHEN Z, ZHANG Y, et al. Rhein protects pancreatic beta-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia[J]. *Diabetes*, 2013, 62(11):3927-3935.
- [40] LEE M S, SOHN C B. Anti-diabetic properties of chrysophanol and its glucoside from rhubarb rhizome[J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(11):2154-2157.
- [41] 陈卫东, 常保超, 张燕, 等. 大黄酸增加 2 型糖尿病大鼠肾脏组织 SIRT1 的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(5):615-619.
- [42] YU L, XIANG H, FAN J, et al. Global transcriptional response of staphylococcus aureus to rhein, a natural plant product[J]. *J Biotechnol*, 2008, 135(3):304-308.
- [43] 张晨. 大黄酸联合贺普丁对乙型肝炎病毒逆转录酶影响[J]. *中国公共卫生*, 2015, 37(6):781-783.
- [44] HEO S K, YUN H J, NOH E K, et al. Emodin and rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production[J]. *Vascul Pharmacol*, 2010, 53(1/2):28-37.
- [45] LI H, LIANG C, CHEN Q, et al. Rhein: a potential biological therapeutic drug for intervertebral disc degeneration[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(6):1105-1107.
- [46] FENG T, WEI S, WANG Y, et al. Rhein ameliorates adenomyosis by inhibiting NF-kappaB and beta-Catenin signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94(5):231-237.
- [47] SINGH B, NADKARNI J R, VISHWAKARMA R A, et al. The hydroalcoholic extract of *Cassia alata* (Linn.) leaves and its major compound rhein exhibits antiallergic activity via mast cell stabilization and lipoxygenase inhibition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1):469-473.

(收稿日期:2019-03-16 修回日期:2019-07-02)