

决明子提取物潜在风险因子分析

刘凤松¹, 杨玉琪², 陆智¹, 段亮杰², 夏小乐²

(1. 无限极(中国)有限公司, 广东广州 510623) (2. 江南大学生物工程学院, 江苏无锡 214122)

摘要: 本文主要综述了决明子的功效及近些年服用决明子后的不良反应, 并对决明子的主要成分及含量进行分析, 筛查出其中的潜在风险因子, 主要有蒽醌类物质, 植物甾醇及其氧化物和生物碱等。重点对这些潜在风险因子进行分析, 包括它们的性质、结构和安全性分析。大黄素等蒽醌类物质具有平面刚性结构, 能显著抑制 L-02 细胞的活性; 植物甾醇与胆固醇的结构类似, 易被氧化而产生与胆甾醇氧化物 (COPs) 类似危害的植物甾醇氧化物 (POPs), 谷甾醇氧化物能显著抑制 HepG2 的细胞活性; 腺嘌呤对大鼠口服也具有明显的急性毒性。最后对决明子提取物的毒理性研究进行展望, 指出应建立体外毒理学评价模型、剂量-反应模型和结构-毒性模型, 形成基础毒理数据库, 构建保健食品安全性评价预警体系, 提出安全限值建议。

关键词: 决明子; 蒽醌类物质; 植物甾醇及其氧化物; 生物碱

文章编号: 1673-9078(2019)04-285-292

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.4.039

Analysis of Potential Risk Factors for *Cassia tora* Seed Extract

LIU Feng-song¹, YANG Yu-qi², LU Zhi¹, DUAN Liang-jie², XIA Xiao-le²

(1. Infinitus (China) Company Ltd., Guangzhou 510623, China)

(2. School of Biotechnology Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: This paper mainly reviews the efficacy and adverse reactions of *Cassia tora* seed consumption found in recent years, and analyzes the major components and their contents in *Cassia tora* seed. The main potential risk factors screened included anthraquinones, phytosterols and their oxides, and alkaloids. Emphasis was placed on the analysis of these potential risk factors, including their properties, structure and safety. Anthraquinones such as emodin have a planar, rigid structure and can significantly inhibit the activity of L-02 cells. Phytosterols have similar structure to cholesterol, are easily oxidized to produce persistent organic pollutants (POPs) that are similar to harmful COPs., which can significantly inhibit the activity of HepG2 cells. Oral administration of adenine also caused significant acute toxicity in rats. Finally, prospects of the toxicological research on *Cassia tora* seed extract were presented, along with the need to set up *in vitro* toxicological evaluation model, dose-response model and structure-toxicity model for developing a basic toxicological database and an early warning system to assess the safety of health food products and safety limits.

Key words: *Cassia tora* L.; anthraquinones; phytosterol and oxides; alkaloid

《中国药典》中记载: 决明子性甘、苦、咸、微寒; 归肝、大肠经; 具有清热明目, 润肠通便之功效, 主治目赤涩痛, 羞明多泪, 头晕目眩, 目暗不明, 大便秘结^[1]。现代研究还证明决明子具有降血脂、降血压、泻下、明目、保肝和抑菌等功效, 是国家卫计委公布的 109 种药食同源中药材之一。决明子中成分复杂, 其主要营养素及含量见表 1 所示。当前决明子保健产品种类繁多, 主要被制成固体饮料以及茶饮等多种产品, 具有润肠通便、调理肠胃、调节血脂等功效。

收稿日期: 2018-09-13

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1602101; 2017YFC1601003);

国家食品科学与工程一流学科建设项目 (JUFSTR20180203)

作者简介: 刘凤松 (1976-), 男, 高级工程师, 研究方向: 供应链质量管理

通讯作者: 夏小乐 (1980-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 生物法制备功能

化合物及其机理研究

近些年, 随着中药的广泛应用, 越来越多的报道指出中药引发的各种不良反应。目前临床安全用药的焦点多着重于毒性明确的药物, 对潜在毒性药物则未给予足够的重视。随着决明子被列入“可用于保健食品的物品名单”, 常作为原料应用于保健食品而长期服用, 随之关于决明子保健食品的负面报道也不断增多。据文献报道, 总结出决明子的安全风险主要在于以乏力、纳差、厌油、尿黄、大便灰白为主要临床特点的肝肾系统损伤; 以腹痛、腹胀、恶心、大便松软为主要临床特点的消化系统损伤; 以阴道流血为主的生殖系统损伤; 以口舌发麻, 皮肤瘙痒, 恶心呕吐, 腹泻里急、嘴憋、口唇紫绀为主要临床特点的过敏反应等^[2]。基于此, 筛查出决明子中潜在风险因子主要有蒽醌类、植物甾醇和生物碱等, 并对其毒害作用进行综述, 并对以期为其深入研究提供参考^[3]。

表 1 决明子中主要营养素及含量

Table 1 Main nutrients and content in Cassia

可食部: 100%	水分	灰分		
含量/g	10.6	4.7		
可食部: 100%	营养素	含量	营养素	含量
能量及相关成分/g	能量/(kJ/kal)	1246/299	膳食纤维	36.3
	蛋白质	13.4	脂肪	6.6
	碳水化合物	64.7		
维生素	维生素 B ₁ /(mg)	0.13	叶酸/(μg)	167.0
	维生素 B ₂ /(mg)	Tr	生物素/(μg)	23.8
	烟酸/(mg)	4.02		
矿物质/mg	钙	630	铁	4.8
	磷	638	锌	3.90
	钾	1206	铜	0.85
	钠	24.3	锰	1.50
	镁	312	碘/ug	3.8
必须氨基酸/mg	赖氨酸	1284	苏氨酸	728
	亮氨酸	1436	色氨酸	209
	异亮氨酸	701	缬氨酸	875
	蛋氨酸	276	精氨酸	1281
	苯丙氨酸	859		
重要脂肪酸/g	总脂肪酸	6.0	多不饱和脂肪酸	2.8
	饱和脂肪酸	1.6	n-3 脂肪酸	0.1
	单不饱和脂肪酸	1.6	n-6 脂肪酸	2.7
植物化合物/(mg/100 g)	总皂苷	324	总黄酮	823
	总蒽醌	952.5	植物甾醇总量	15.04
	总生物碱	142		

注: 以每 100 g 可食部计。

表 2 决明子中四种主要蒽醌类物质的含量比较

Table 2 Comparison of contents of four major anthraquinones in semen cassiae (mg/g)

大黄素	大黄酚	芦荟大黄素	大黄酸	提取方法	检测方法	参考文献
0.024~0.040	0.006~0.028	0.012~0.065	0.002~0.018	甲醇超声提取	HPLC	[4]
0.017~0.116	0.020~0.458	0.034~0.212	0.026	乙醇、氯仿先后回流萃取	反向 HPLC	[4]
0.059~0.215	-	-	0.378~0.703	石油醚回流脱脂, 甲醇回流萃取	HPLC	[5]
0.042~0.131	0.014~0.190	-	-	甲醇回流萃取	HPLC	[5]
-	0.94~4.97	0.05~0.88	0.99~7.85	70%的乙醇回流提取	HPLC	[6]
0.053~0.367	1.822~3.132	0.087~0.322	0.369~2.416	甲醇、氯仿先后回流萃取	HPLC	[6]

1 蒽醌类物质

1.1 蒽醌类物质的性质及结构

天然植物中的蒽醌类化合物按照其在植物中的存在形式可分为游离蒽醌和结合蒽醌。游离蒽醌和结合蒽醌都易溶于甲醇、乙醇和氯仿等有机溶剂中, 难溶于水。蒽醌类化合物具有平面刚性结构, 其长度恰好

是 DNA 单链相邻碱基距离的 2 倍, 很容易以静电吸附的形式嵌入 DNA 单链的碱基之间或 DNA 双螺旋结构的相邻多核苷酸链之间或与 DNA 形成加合物, 从而显示细胞结构。决明子中的有效成分主要为蒽醌类化合物, 其中主要包括大黄素、大黄酚、芦荟大黄素和大黄酸, 其构型如图 1 所示。本文总结出不同提取方法下决明子中四种主要蒽醌类物质的含量, 如表 2 所示。

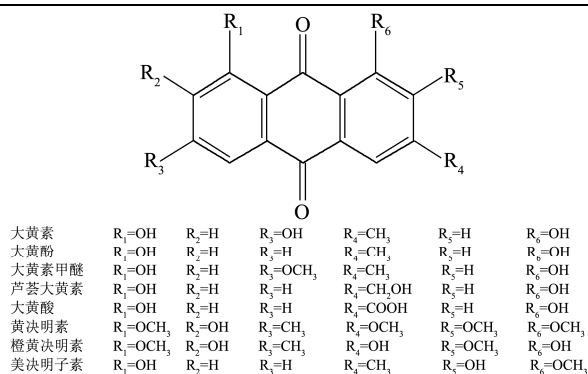


图1 决明子中几种典型蒽醌构型

Fig.1 Several typical anthraquinone configurations in semen cassia

1.2 蒽醌类物质的安全性分析

近年来有关服用含蒽醌类中草药及其产品引起不良反应的报道日渐增多，大量的研究表明，长期或大剂量服用含蒽醌类化合物的保健产品会引发一定的肠道毒性、肝毒性和肾毒性等，如表3所示。

天然植物中存在的蒽醌类物质多为其相应的苷类，这些苷类物质不会被胃酸破坏，大多在肠道被吸收，尤其是在小肠部位。通过喂养豚鼠实验发现含蒽醌类化合物麦冬和蒽醌类泻药大黄均能够引起结肠黑变病，且结肠黑变程度与蒽醌化合物含量和药物剂量

呈正相关。蒽醌类物质引起结肠黑变病的作用机制主要在于蒽醌类物质会破坏肠粘膜屏障、导致促炎症因子的释放、诱导结肠上皮细胞凋亡，致使色素沉积并发生结肠黑变病^[7]。

长期服用决明子、大黄和何首乌等蒽醌类物质含量高的中药材会引起肝损伤。Boyang Qin 等通过肝微粒体和小鼠毒性证明了大黄素在体内的氧化代谢途径及其对于硫醇的化学反应，有助于理解蒽醌物质致肝毒性的作用机制^[12]，蒽醌类物质能抑制细胞增殖，引起细胞萎缩和空泡化，使 LDH 泄漏率增加，降低线粒体膜电位，进而使肝细胞凋亡，造成肝毒性。G.P. Lv 等通过比较何首乌水提取物与醇提取物成分差异及对肝细胞毒性的差异发现：蒽醌类物质是引起肝细胞毒性的主要物质^[13]。Chi-cheng Lu 以大黄酚为研究对象，通过细胞毒性实验证明了其能够诱导肝癌细胞坏死^[14]。

肾脏排泄是蒽醌类物质体内排泄的重要途径，因此摄入过量蒽醌类物质极有可能对肾脏造成过重的负担甚至是损伤。文献表明肾脏为蒽醌类物质主要的毒性靶器官，尤其是肾近曲小管，长期大量摄入蒽醌类物质会导致肾损伤^[8]。其作用机制是蒽醌类物质能使 HK-2 细胞形态发生皱缩、融合等形态学变化，抑制 HK-2 细胞的生长，阻滞细胞周期的正常转化，并不同程度的引起细胞的凋亡与坏死，从而引发肾毒性^[15]。

表3 几种典型蒽醌类成分的细胞毒性试验

Table 3 Cytotoxicity test of several typical anthraquinones

毒性分类	蒽醌类成分	细胞	致毒剂量	参考文献
肝毒性	大黄素、大黄素甲醚、 大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷	L02 细胞	最低浓度为 6.25 μg/mL	[6]
肝毒性	大黄酚	J5 人肝癌细胞	-	[7]
肾毒性	大黄酸、大黄素	HK-2 细胞	20 μM 即可引起细胞凋亡	[8]
肠毒性	大黄素	小鼠结肠 Cajal 间质细胞 (ICC)	毒性浓度范围： 0.001%~1%	[9]
肝毒性	大黄酸、大黄素、大黄素甲醚-8-O-(6'-O- 乙酰基)-β-D-葡萄糖苷	Hep G2 细胞	IC ₅₀ 分别为 71.07、125.62、 242.27、402.32 μM	[9]
肾毒性	大黄素	HK-2 细胞	IC ₅₀ 值为 130.65 μM	[10]
肾毒性	大黄素、大黄酸、大黄素甲醚	HK-2 细胞	IC ₅₀ 值分别为 130.65、 82.97、76.02 μM	[11]

此外，蒽醌类物质还被发现具有一定的生殖系统毒性，对哺乳动物而言，羟基蒽醌类化合物由于其特殊的结构会产生明显的生殖毒性。蒽醌类化合物还会对脾脏产生毒性作用^[16]，大黄酸可能是引起脾脏中毒的主要成分。因此，以蒽醌类物质为主要有效成分的决明子用于保健食品需有一定的限量标准进行指导。

2 植物甾醇及其氧化物

2.1 植物甾醇及其氧化物的性质、结构

植物甾醇是植物体中一种天然活性物质，在各种植物油、坚果和植物种子中都含有多种植物甾醇，它的熔点较高，密度略大于水，不溶于水、酸和碱，易溶于乙醚、苯、氯仿等有机溶剂^[17]。植物甾醇的结构与胆甾醇相似，仅侧链不同，因此植物甾醇也易被氧化。在体外由于光、热和金属离子等因素的催化作用

而氧化；在体内会在多种相关酶的作用下而氧化。植物甾醇氧化后会生成与胆甾醇氧化物（COPs）结构类似的植物甾醇氧化物（POPs）。常见的植物甾醇及其氧化物的结构如图 2 所示。在日常生产和储存过程中，植物甾醇会受加工温度、加热时间、有无避光以及储存体系的基体等多方面的影响而被氧化。决明子中主要有 β -谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇和谷甾醇。不同品种和产地的决明子中植物甾醇的种类和含量各不相同，但 β -谷甾醇和豆甾醇在多种决明子中都广泛存在。本文对近几年报道的决明子中的植物甾醇的分布进行归纳，如表 4。总结出决明子中植物甾醇的含量大概有 15.1 mg/100 g，其中 β -谷甾醇、豆甾醇、菜油甾醇、

谷甾醇分别占 66.22%、7.74%、19.86%、5.96%^[18]。

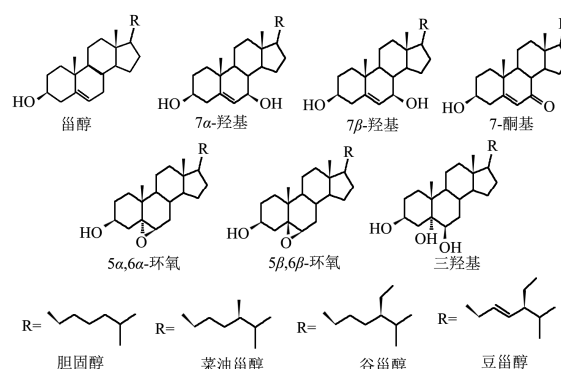


图 2 常见的植物甾醇及其氧化物结构

Fig.2 Common phytosterol and its oxide structure

表 4 不同决明子中植物甾醇的分布

Table 4 Distribution of phytosterols in different semen cassiae

决明子	甾醇种类	提取方法	检测方法	参考文献
望江南	豆甾醇 (21%~32%); 菜油甾醇 (6.7%~22.4%); 7-甾醇; 异燕麦甾醇	-	-	[19]
炒决明子	β -谷甾醇	95%的乙醇提取，三氯甲烷萃取，硅胶色谱柱分离。	TLC	[20]
钝叶决明子	豆甾醇; 菜油甾醇	-	-	[20]
某复合药物中的决明子	β -谷甾醇	95%的乙醇提取，依次用石油醚，氯仿，乙酸乙酯，正丁醇萃取。乙酸乙酯萃取物用硅胶柱分离。	TLC	[11]
大决明子	豆甾醇; β -谷甾醇	-	-	[21]
小决明子	豆甾醇; β -谷甾醇; 菜籽甾醇	-	-	[21]

2.2 植物甾醇及其氧化物的安全性分析

植物甾醇氧化后会生成与胆甾醇氧化物（COPs）结构类似的植物甾醇氧化物（POPs）。多项研究表明，POPs 具有与 COPs 类似的危害，目前，POPs 在体外实验中已被确认具有细胞毒性，可能还有致畸变、致癌等多种不利影响^[22]。因此，在卫生部颁发的植物甾醇适用范围中规定，成年人对植物甾醇的摄入不能多于 2.40 g/d。

Liang 等^[23]在报道中指出，用 0.1%的豆甾醇氧化物 (W/W) 和 0.1%的 β -谷甾醇 (W/W) 氧化物喂养仓鼠的肝脏明显比正常组和用豆甾醇、 β -谷甾醇喂养的实验组仓鼠的肝脏大，且 POPs 不再具有相应植物甾醇所具有的降血压、降血脂、预防动脉粥样硬化等生理功效。因此，POPs 作为一种潜在有害物质受到人们越来越多的关注。

Koschutning 等^[24]报道 HepG2 的细胞活性会被 60 μ M 的谷甾醇氧化物抑制，甚至 7-酮基谷甾醇还会诱使 HepG2 细胞凋亡。O'Callaghan 等^[25]报道 60 μ M 的豆甾醇氧化物会导致 U937 (组织淋巴瘤细胞) 细胞系

的活性降低，甚至促使细胞凋亡。Vejux 等^[26]以 U937 细胞株为对象研究了 7 β -羟基谷甾醇和 7 β -酮基胆固醇的细胞毒性，发现在用量为 20 μ g/mL 时，7 β -羟基谷甾醇和 7 β -酮基胆固醇具有相似的细胞毒性，但前者的毒性作用弱于后者。

3 生物碱

3.1 生物碱的性质与结构

生物碱 (Alkaloids)，是指存在于生物体内的碱性含氮化合物，能与酸生成水溶性盐。它是植物次生代谢产物中较大的一类，具有显著的药理活性和毒性作用^[27]。毒性较强的吡咯里西啶类生物碱 (PAs) 广泛分布于全球 6000 多种植物中，常见的几种 Pas 的结构如下图 3 所示。目前已经报道的决明属植物中的生物碱有: cassiarins-A、cassiarins B^[28]、cassiarins C-E、cassiarins G-K^[29]、Adenine、Cassiaindoli、Adenosine、(+)-3-O feruloylcassine、(-)-3-O-acetylspectaline、(-)-spectaline、(-)-7-hydroxyspectaline、iso-6-spectaline。

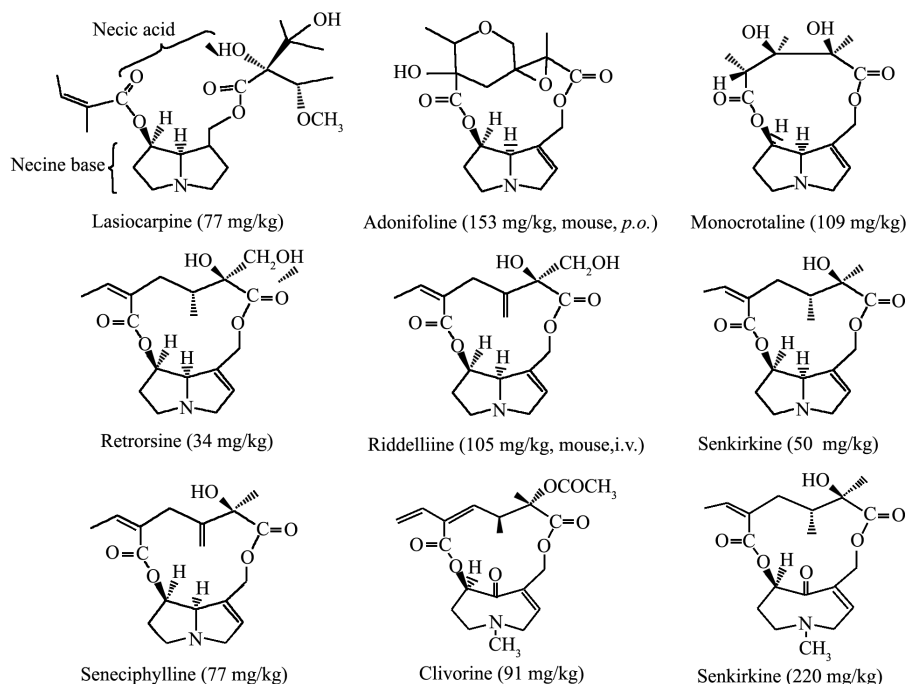


图3 几种常见的肝毒吡咯里西生物碱的结构及其LD₅₀值

Fig.3 The structure of several common hepatic pyrrolidine alkaloids and their LD₅₀ values

3.2 生物碱的安全性分析

决明属植物自身含有的生物碱含量较少，风险较低。毒性较强的吡咯里西啉类生物碱（PAs）分布广泛，谷物、茶叶或草药中如果混入含 PAs 植物的种子或茎叶，也可引起中毒^[30]，外源性有毒生物碱污染的问题不容忽视。近来德国联邦风险评估研究所调查发现，德国市场流行的部分花果茶含有超标的天然有毒物质-吡咯里西啉类生物碱（PAs）^[31]；国内最近出口欧盟的个别茶样、一些花草茶及饮料茶中也被检测到含有高毒性的 PAs^[32]。吡咯里西啉生物碱的污染途径呈现多样化，可能混入谷物或草药中，也可能通过食物链传递蓄积在某些动物体内^[33]，应当引起重视。有报道儿童因食用千里光属污染的面粉引起严重肝损害，导致死亡^[34]。在牙买加地区，部分孕妇饮用含有 PAs 的花草茶造成新生儿患上肝小静脉闭塞病等。此外，最近发现植物中的 PAs 可经土壤横向传递到共同环境中的其他植物体内。Wyk 等研究报道^[35]，茶园中杂草千里光属植物根部 PAs 会污染土壤，使土壤中含有高剂量的千里光碱、千里光碱 N 氧化物，博士茶通过根部吸收导致其含有 PAs。

吡咯里西啉类生物碱（PAs）是一种复合分子，结构上由千里光次碱和千里光次酸这两个部分组成。由于 PAs 具有 1、2 位不饱和双键形成的烯丙醇酯结构，其体内的代谢产物具有很强的亲电性，与组织中的亲核型酶、蛋白质、DNA、RNA 结合，从而造成

组织损伤^[36]。此外，研究报道有些吡咯里西啉生物碱还具有明显的致癌、致突变及致畸胎作用。国外一些国家已明确吡咯里西啉生物碱的限量标准，比如比利时规定药材 PAs 限量为 1 μg/g，荷兰对食品中 PAs 限量为 0.1 μg/100 g 等，但我国尚未有明确标准。目前吡咯里西啉生物碱在决明子中的存在与否尚不清楚，但是无法完全排除 PAs 外源性污染决明子的可能性。因此，PAs 作为一种潜在天然高毒性的风险因子，检测其在决明子中的存在与否是极为必要的。

4 其它潜在风险因子

决明子中成分复杂，除上述提到的几种有害物质，黄酮类物质也对人体具有潜在危害。黄酮类化合物属植物次生代谢产物，广泛分布于蔬菜、水果及药用植物中，按其结构可分为黄酮、黄酮醇、黄烷酮等^[37]。丁润梅^[38]等测定决明子中黄酮类化合物的含量大概为 61 mg/g。研究表明黄酮类化合物有促氧化和抗氧化双重作用，高浓度的黄酮和黄酮醇对正常细胞-人体肺胚胎纤维原细胞(TIG-1)和人体脐带血管内皮细胞(HUVE)有毒性作用，并呈剂量依赖关系^[37]；Furukawa 等发现儿茶酚、表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)能被过渡态金属离子催化，产生 H₂O₂，引起离体或体内 DNA 的破坏；黄酮类化合物的药理作用通过诱导 DNA 的表达、调控酶的活性从而产生解毒、抗氧化、抗癌等对人体有利作用，但有些黄酮也可能导致一些致癌物质的活化、有毒代谢产物的产生、药物的过

度积累等有害影响^[39]。

5 展望

决明子提取物中风险因子的控制直接影响决明子保健品的安全食用,其中主要的风险因子有蒽醌类物质、植物甾醇和生物碱。中国药典对决明子的日推荐摄入量为9~15 g/人,以大黄酚作为决明子质量鉴定的标准物质,规定其含大黄酚(C₁₅H₁₀O₄)不得少于0.12%,含橙黄决明素(C₁₇H₁₄O₇)不得少于0.08%。即人体日均摄入的大黄酚在14.4 mg左右;橙黄决明素在9.6mg左右。在上述规定用量下食用决明子对人体安全无害,但若长期食用可能存在一定的风险,需进一步研究。因此决明子应用于保健品进行长期服用,则要控制大黄酚、橙黄决明素等有效成分的含量要远远低于此标准才可安全食用。

目前对决明子提取物的毒性研究尚不明确,应进一步构建基于人源性细胞和器官芯片的体外毒理学评价模型,明确关键毒性通路和生物标志物,开展基于微流控芯片和计算毒理学的毒性预测、敏感靶点筛查、安全性评价和毒性机制研究以及体外验证,建立剂量-反应模型和结构-毒性模型,形成基础毒理数据库,构建保健食品安全性评价预警体系,提出安全限值建议。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会.中国药典一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia I [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015
- [2] 赵艺萌,吴丽,张烁,等.决明子的安全性评价与风险控制措施的探讨[J].中国中药杂志,2017,42(21):4074-4078
ZHAO Yi-meng, WU Li, ZHANG Shuo, et al. Safety evaluation of semen cassiae and discussion of risk control measures [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2017, 42(21): 4074-4078
- [3] 杨国昌.决明子的研究综述[J].中国中医药现代远程教育,2016,12(23):147-150
YANG Guo-chang. A review of studies on semen cassiae [J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2016, 12(23): 147-150
- [4] 袁晓,高俊飞,舒楚金,等.不同产地决明子中9种蒽醌类成分的测定[J].中草药,2012,43(9):1773-1775
YUAN Xiao, GAO Jun-fei, SHU Chu-jin, et al. determination of nine anthraquinones in semen cassiae from different habitats [J]. Chinese Traditonal Drug, 2012, 43(9): 1773-1775
- [5] 杜睿,翁朝泽,高璐璐,等.决明子的HPLC指纹图谱及3种游离蒽醌含量的同步测定[J].药物生物技术,2014,5:445-448
DU Rui, WENG Chao-ze, GAO Lu-lu, et al. HPLC fingerprint of semen cassiae and simultaneous determination of three free anthraquinone contents [J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2014, 5: 445-448
- [6] 梁朔,张振秋,米宝丽,等.HPLC法同时测定决明子中6种蒽醌类成分[J].中成药,2013,35(3):584-588
LIANG Shuo, ZHANG Zhen-qiu, MI Bao-li, et al. Six anthraquinones in semen cassiae were determined by HPLC [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2013, 35(3): 584-588
- [7] CHEN Jian-yong, PAN Feng, ZHANG Tao, et al. Experimental study on the molecular mechanism of anthraquinone cathartics in inducing melanosis coli [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011, 17(7): 525-530
- [8] 王青秀,吴纯启,廖明阳.大黄中游离蒽醌对人近曲小管上皮细胞的毒性作用机制研究[C].全国药物毒理学会.2006
WANG Qing-xiu, WU Chun-qi, LIAO Ming-yang. Toxic mechanism of anthraquinones in rhubarb on human proximal tubule epithelial cells [C]. National Conference on Drug Toxicology, 2006
- [9] 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
YANG Min, LIU Ting, FENG Wei-hong, et al. Study on the basis of hepatotoxicity of polygonum multiflorum [J]. Chinese Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(7): 1289-1296
- [10] 丁日高,王青秀,吴纯启,等.大黄素诱导HK-2细胞周期阻滞和细胞凋亡的机制探讨[C].中国药学会暨中国药师周.2010
DING Ri-gao, WANG Qing-xiu, WU Chun-qi, et al. Mechanism of emodin inducing HK-2 cell cycle arrest and apoptosis [C]. China Pharmaceutical Congress & Chinese Pharmacist Week. 2010
- [11] 田春雨,薄海美,喇孝瑾,等.滋肾清肝代平方化学成分初步研究[J].辽宁中医药大学学报,2015,6:45-49
TIAN Chun-yu, BO Hai-mei, LA Xiao-jin, et al. Preliminary study on the chemical constituents of kidney and liver [J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2015, 6: 45-49
- [12] QIN B, XU Y, CHEN J, et al. Chemical reactivity of emodin

- and its oxidative metabolites to thiols [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2016, 29(12): 2114
- [13] LV G P, MENG L Z, HAN D Q, et al. Effect of sample preparation on components and liver toxicity of *Polygonum multiflorum* [J]. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 2015, 109: 105-111
- [14] LU C C, YANG J S, HUANG A C, et al. Chrysophanol induces necrosis through the production of ROS and alteration of ATP levels in J5 human liver cancer cells [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2010, 54(7): 967-976
- [15] 代春美. 基于大黄蒽醌、鞣质类物质作用于 HK-2 细胞的毒效相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011
- DAI Chun-mei. The study was based on the toxic effect of rhubarb anthraquinone and tannins on HK-2 cells [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2011
- [16] FANG F, WANG J B, ZHAO Y L, et al. A comparative study on the tissue distributions of rhubarb anthraquinones in normal and CCl₄-injured rats orally administered rhubarb extract [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 137(3): 1492-1497
- [17] 胡银洲, 黄伟素, 陆柏益. 食品中植物甾醇氧化物研究进展 [J]. *中国粮油学报*, 2013, 28(11): 117-122
- HU Yin-zhou, HUANG Wei-su, LU Bai-yi. Advances in the study of phytosterol oxides in food [J]. *Journal of the Chinese Cereals and Oils Association*, 2013, 28(11): 117-122
- [18] 胡叶梅, 韩军花, 王素芳, 等. 68 种保健食品常用原料植物甾醇含量研究 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2010, 22(6): 486-489
- HU Ye-mei, HAN Jun-hua, WANG Su-fang, et al. Study on phytosterol content of 68 common health food ingredients [J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2010, 22(6): 486-489
- [19] 于凡, 孙乐, 许利嘉, 等. 决明子现代应用的研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2018, 20(5): 626-630
- YU Fan, SUN Le, XU Li-jia, et al. Research progress of modern application of semen cassiae [J]. *Modern Chinese Medicine*, 2018, 20(5): 626-630
- [20] 李桂柳, 肖永庆, 李丽, 等. 炒决明子化学成分的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(1): 54-56
- LI Gui-liu, XIAO Yong-qing, LI Li, et al. Study on chemical constituents of semen cassiae [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2009, 34(1): 54-56
- [21] 郝延军, 桑育黎, 赵余庆. 决明子的研究进展 [J]. *中草药*, 2001, 32(9): 858-859
- HAO Yan-jun, SANG Yu-li, ZHAO Yu-qing. Research progress of semen cassiae [J]. *Chinese Traditional Drug*, 2001, 32(9): 858-859
- [22] Silvio J V Vicente, Geni R Sampaio, Carlos K B Ferrari, et al. Oxidation of cholesterol in foods and its importance for human health [J]. *Food Reviews International*, 2012, 28(1): 47-70
- [23] Liang Y T, Wong W T, Guan L, et al. Effect of phytosterols and their oxidation products on lipoprotein profiles and vascular function in hamster fed a high cholesterol diet [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 124-133
- [24] Koschutnig K, Heikkinen S, Kemmo S, et al. Cytotoxic and apoptotic effects of single and mixed oxides of beta-sitosterol on HepG2-cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2009, 23(5): 755-762
- [25] O'Callaghan Y C, Foley D A, O'Connell N M, et al. Cytotoxic and apoptotic effects of the oxidized derivatives of stigmasterol in the U937 human monocytic cell line [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2010, 58(19): 10793
- [26] Vejux A, Montange T, Martine L, et al. Absence of oxysterol-like side effects in human monocytic cells treated with phytosterols and oxyphytosterols [J]. *J Agric Food Chem.*, 2012, 60(16): 4060-4066
- [27] 南京大学化学系有机化学教研室. 有机化学 (下册) [M]. 北京: 高等教育出版社, 1988
- Department of chemistry, Nanjing University. *Organic Chemistry (Volume 2)* [M]. Beijing: Higher Education Press, 1988
- [28] Morita H, Oshimi S, Hirasawa Y, et al. Cassiarins A and B, Novel Antiplasmodial Alkaloids from *Cassia Siamea* [J]. *Organic Letters*, 2008, 39(4): 3691-3693
- [29] Deguchi J, Hirahara T, Hirasawa Y, et al. New Tricyclic Alkaloids, Cassiarins G, H, J, and K from Leaves of *Cassia Siamea* [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 43(32): 219-222
- [30] Bodi D, Ronczka S, Gottschalk C, et al. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey [J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2014, 31(11): 1886-1895
- [31] 黄旦益, 马军辉, 王羽, 等. 吡咯里西啶生物碱及茶叶中的来源分析 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2018, 2: 229-236
- HUANG Dan-yi, MA Jun-hui, WANG Yu, et al. Analysis of pyrrolizidine alkaloids and sources in tea [J]. *Journal of Food Safety & Quality*, 2018, 2: 229-236
- [32] 孟丽峰, 刁青云. 健康的潜在威胁-蜂蜜中的吡咯里西啶类生物碱 [J]. *中国蜂业*, 2012, 28: 52-54
- MENG Li-feng, DIAO Qing-yun. Potential Health Threats - The Pyrrolizidine Alkaloids in Honey [J]. *Apiculture of China*,

- 2012(28): 52-54.
- [33] Bodi D, Ronczka S, Gottschalk, C, et al. Determination of pyrrolizidine alkaloids in tea, herbal drugs and honey [J]. Food Addit Contam A, 2014, 31(11): 886-1895
- [34] 王跃虎,司红丽,王建华.含双稠吡咯啉生物碱的植物及其对畜牧业的危害[J].饲料博览,2002,9:30-33
WANG Yue-hu, SI Hong-li, WANG Jian-hua. Plants containing double-pyrrolizidine alkaloids and their harm to animal husbandry [J]. Feed Expo, 2001, 9: 30-33
- [35] Dusemund B, Imcm R, Cartus A, et al. Plant-derived contaminants in food: Occurrence, effects and risk assessment. [J]. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2017, 60(7): 728-736
- [36] Wyk BEV, Stander MA, Long HS. Senecio angustifolius as the major source of pyrrolizidine alkaloid contamination of rooibos tea (*Aspalathuslinearis*) [J]. S Afr J Bot, 2017, 110: 124-131
- [37] 陆柏益,张英,吴晓琴.黄酮类化合物的潜在毒性作用[J].中国中药杂志,2006, 31(7):533-537
LU Bai-yi, ZHANG Ying, WU Xiao-qin. Potential toxic effects of flavonoids [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(7): 533-537
- [38] 丁润梅,田大年.决明子茶提取物中黄酮含量的测定及抗自由基活性研究[J].食品研究与开发,2015,6:86-88
DING Run-mei, ZHANG Da-nian. Determination of total flavonoid content and anti-free radical activity of jue ming zi (*Cassia obtusifolia* L. seed) tea extracts [J]. Food Research and Development, 2015, 6: 86-88
- [39] Mitsuyoshi M, Naoko S, Kotaro S. Cytotoxicity of flavonoids toward cultured normal human cells [J]. Bio Pharm Bull, 2005, 28(2): 253

(上接第 15 页)

- [13] Miyake T, Kumagi T, Hirooka M, et al. Metabolic markers and ALT cutoff level for diagnosing nonalcoholic fatty liver disease: a community-based cross-sectional study [J]. Journal of Gastroenterology, 2012, 47(6): 696-703
- [14] LI S, HONG M, TAN H-Y, et al. Insights into the role and interdependence of oxidative stress and inflammation in liver diseases [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016, 2016: 4234061
- [15] Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and Autophagy [M]. DEREVIC V. Autophagosome and Phagosome. Totowa, NJ; Humana Press. 2008
- [16] LIN C-W, ZHANG H, LI M, et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice [J]. Journal of Hepatology, 2013, 58(5): 993-999
- [17] Zhou J, Farah B L, Sinha R A, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG), a green tea polyphenol, stimulates hepatic autophagy and lipid clearance [J]. PLOS ONE, 2014, 9(1): e87161
- [18] Kim J Y, Garcia-Carbonell R, Yamachika S, et al. ER stress drives lipogenesis and steatohepatitis via caspase-2 activation of S1P [J]. Cell, 2018, 175(1): 133-145
- [19] Muraki Y, Makita Y, Yamasaki M, et al. Elevation of liver endoplasmic reticulum stress in a modified choline-deficient l-amino acid-defined diet-fed non-alcoholic steatohepatitis mouse model [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 486(3): 632-638
- [20] Greene M W, Burrington C M, Ruhoff M S, et al. PKC δ is activated in a dietary model of steatohepatitis and regulates endoplasmic reticulum stress and cell death [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(53): 42115-42129
- [21] 刘佳,李传飞,宁波,等.内质网应激通过 SCAP/SREBP-1c 调控 L02 肝细胞脂质合成代谢[J].第三军医大学学报,2015, 37(5):443-448
LIU Jia, LI Chuan-fei, NING Bo, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates lipid synthesis metabolism in L02 hepatocytes through SCAP/SREBP-1c [J]. Journal of Third Military Medical University, 2015, 37(5): 443-448