

• 专 论 •

车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析

李冲冲¹, 龚苏晓², 许浚², 张笑敏^{1,2}, 许珊珊^{1,2}, 张慧娟², 张铁军^{2*}, 刘昌孝^{3*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室, 天津 300193

3. 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 车前子是我国传统的常用中药材, 分布于全国各地, 资源丰富。近年来国内外学者对车前子各方面研究逐渐深入, 其有效成分及应用开发研究备受关注, 具有广泛的应用前景。在对其化学成分及药理作用综述的基础上, 根据质量标志物定义, 从化学成分与传统药性、传统功效、临床新用途相关性、入血成分、可测成分、不同配伍中显效成分、贮藏时间影响等几个方面对车前子质量标志物成分进行预测分析, 为车前子质量评价研究提供科学依据。

关键词: 车前子; 环烯醚萜类; 苯乙醇苷; 质量控制; 质量标志物

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)06-1233-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.001

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Semen Plantaginis* and predictive analysis on Q-marker

LI Chong-chong¹, GONG Su-xiao², XU Jun², ZHANG Xiao-min^{1,2}, XU Shan-shan^{1,2}, ZHANG Hui-juan², ZHANG Tie-jun², LIU Chang-xiao³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, College of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: *Semen Plantaginis* is a traditional Chinese herbal medicine, which widely distributed in various parts of China and the medicine source is rich. In recent years, domestic and overseas scholars have taken up in-depth research on the various aspects of *Semen Plantaginis*, and its effective ingredients and application development research has attracted much attention, and has broad application prospect. Based on the review of its chemical composition and pharmacological effects, according to the definition of Q-marker, the quality control component of *Semen Plantaginis* were predicted from the aspects of the correlation between chemical composition and traditional medicinal properties, traditional efficacy, and new clinical use, plasma composition, measurable composition, active ingredients in different compatibility, storage time and so on, which provides a scientific basis for quality evaluation of *Semen Plantaginis*.

Key words: *Semen Plantaginis*; iridoids; phenylethanoid glycoside; quality control; quality marker (Q-marker)

车前子 *Semen Plantaginis* 为常用中药, 始载于《名医别录》《本草纲目》等均有收载。其性寒, 味《神农本草经》, 列为上品, 《图经本草》《证类本草》甘, 具有清热利尿、渗湿止渴、明目、祛痰的功效,

收稿日期: 2018-01-20

基金项目: 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-JX-27); 国家自然科学基金重点项目 (81430096)

作者简介: 李冲冲 (1992—), 男, 天津中医药大学中药学硕士研究生, 主要从事中药质量标准化研究。

Tel: (022)23006843 E-mail: licongcong46@163.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjpr.com

主治热淋湿痛、水肿胀满、暑湿泄泻、目赤肿痛和痰热咳嗽^[1]。国外主要将其作为容积性泻药,治疗慢性便秘、妊娠期便秘、老年性便秘。国内外学者对车前子的化学成分进行了广泛研究,发现其含有多种化学成分,主要包括多糖类、苯乙醇苷类、环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、甾醇及生物碱类等。药理活性方面,车前子在利尿、消炎、降血糖、降血压、调血脂、抗氧化和调节免疫等多方面显示出潜在的药用价值。

《中国药典》2015 年版收载了车前(亚洲车前) *Plantago asiatica* L. 或平车前 *P. depressa* Willd. 的干燥成熟种子作为车前子入药。郑太坤^[2]对历代本草进行考证,发现我国古代主要药用车前子的品种有车前、大车前 *P. major* L. 及平车前,且平车前在明代和清代以后的本草中才有较正式的记载。文献报道及市场调查发现,市售车前子有车前、平车前及大车前的种子,且常见伪品及其他品种车前属植物种子混入^[3-4],本文综述车前、平车前和大车前的化学成分及其药理活性的研究进展,为其质量评价研究提供科学依据。

1 化学成分

车前子的化学成分主要有多糖类、苯乙醇苷类、环烯醚萜类、黄酮类、生物碱类、三萜类以及甾醇类化合物。

1.1 多糖类

车前子种皮外表细胞壁中含有 10%~30% 的黏液质,为车前子胶,是一种半发酵膳食纤维,常称作车前子多糖。国内外学者分别用 DEAE 纤维素及凝胶色谱柱等手段,从不同品种的车前子中分离得到不同的多糖,并借助光谱分析法、酶解法及化学降解等手段确定了其连接方式^[5]。殷军艺等^[6]采用沸水法提取大粒车前子 *Plantago asiatica* 粗多糖,纯化后得到均一多糖 (PLP),相对分子质量 8.913×10^5 。PLP 主要由阿拉伯糖、木糖、甘露糖和半乳糖构成,物质的量比为 5.6:9.4:1.3:1。Zhao 等^[7]从平车前中提取纯化得到 4 个多糖组分 (PDSP-1、PDSP-2、PDSP-3 和 PDSP-4),PDSP-1、PDSP-2、PDSP-4 中阿拉伯糖、岩藻糖、半乳糖以 β -糖苷键相连,PDSP-3 中含有大量的甘露糖和少量的半乳糖醛酸。

1.2 苯乙醇苷类

车前子中苯乙醇苷类化合物是由咖啡酸、苯乙醇苷元、糖基 3 部分组成的糖苷类化合物,又称为咖啡酸苷类化合物,具有广泛的药理活性。其结构骨架和结构见图 1,化合物名称见表 1。

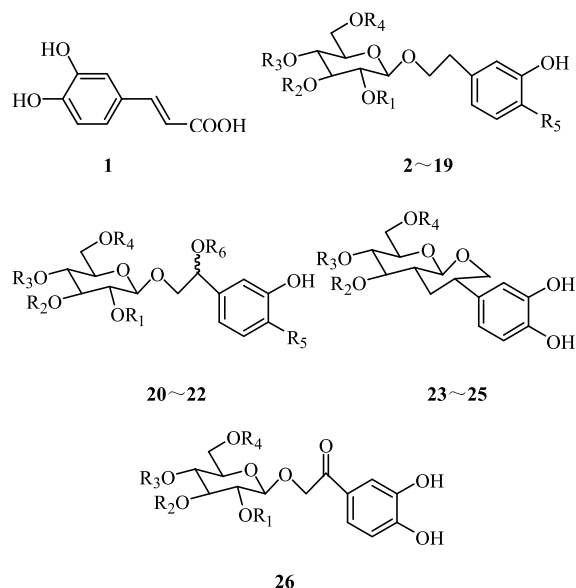


图 1 车前子中苯乙醇苷结构骨架

Fig. 1 Structural skeletons of phenethyl alcohol glycosides in *Semen Plantaginis*

1.3 环烯醚萜类

环烯醚萜类 (iridoid glycosides) 化合物是一类具有环戊烷环的单萜衍生物,多具有半缩醛结构,主要以成苷形式存在于植物体内,车前子中环烯醚萜苷成分可分为普通环烯醚萜苷、4-去甲基环烯醚萜苷及其他结构。其结构骨架和结构见图 2,化合物名称见表 2。

1.4 黄酮类化合物

黄酮类化合物是基本母核为 2-苯基色原酮的一类化合物,车前子中黄酮类化合物主要包括黄酮类 (52~68)、黄酮醇 (69~75) 及二氢黄酮 (76~78),其结构骨架见图 3,化合物名称见表 3。

1.5 甾体和三萜类化合物

目前从车前子中分离出的甾体类化合物有 β -谷甾醇 (79)、豆甾醇 (80)、胡萝卜苷 (81),三萜类化合物有熊果酸 (82)、齐墩果酸 (83)^[21-22]。结构见图 4。

1.6 生物碱类

生物碱是来源于生物界的一类含氮有机物,目前从车前子中发现的生物碱有吲哚类 (84~89) 和胍类 (90) 生物碱,其结构骨架见图 5,化合物名称见表 4。

2 药理活性

现代药理研究表明,车前子在利尿、消炎、保肝、降血糖、降血压、调血脂、抗氧化和调节免疫

表 1 车前子中苯乙醇苷类化合物

Table 1 Phenethyl alcohol glycosides in *Semen Plantaginis*

编号	化合物名称	取代基	文献
1	咖啡酸 (caffeic acid)		8
2	车前草苷 A (plantainoside A)	$R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	9
3	车前草苷 B (plantainoside B)	$R_1 = \text{Caff}, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = \text{OH}$	9
4	车前草苷 C (plantainoside C)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = \text{Rha}, R_4 = 3'\text{-OMe-Caff}, R_5 = \text{OH}$	9
5	车前草苷 D (plantainoside D)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = \text{Glc}, R_4 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	9
6	车前草苷 E (plantainoside E)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = \text{Glc}, R_4 = \text{Caff}, R_5 = \text{OCH}_3$	9
7	车前草苷 F (plantainoside F)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = \text{All}, R_4 = 3'\text{-OMe-Caff}, R_5 = \text{OCH}_3$	9
8	大车前苷 (plantamajoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Glc}, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	8
9	天人草苷 (leucoseptoside A)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = 3'\text{-OMe-Caff}, R_5 = \text{OH}$	8
10	类叶升麻苷 (acteoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	8
11	异类叶升麻苷 (isoacteoside)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = \text{Rha}, R_4 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	8
12	木通苯乙醇苷 A (calceolarioside A)	$R_1 = R_2 = R_4 = H, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	9
13	木通苯乙醇苷 B (calceolarioside B)	$R_1 = R_2 = R_3 = H, R_4 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	9
14	角胡麻苷 (martynoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = 3'\text{-OMe-Caff}, R_5 = \text{OCH}_3$	8
15	异角胡麻苷 (isomartynoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = 3'\text{-OMe-Caff}, R_5 = \text{OCH}_3$	9
16	连翘酯苷 A (forsythoside A)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = \text{Caff}, R_4 = \text{Rha}, R_5 = \text{OH}$	10
17	连翘酯苷 B (forsythoside B)	$R_1 = H, R_2 = R, R_3 = \text{Caff}, R_4 = R_5 = \text{OH}$	10
18	2'-乙酰类叶升麻苷 (2'-acetylacteoside)	$R_1 = \text{Ac}, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}, R_4 = H, R_5 = \text{OH}$	10
19	毛蕊花糖苷 (verbasoside)	$R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = \text{Glc}, R_5 = \text{OH}$	8
20	紫葳苷 (campeoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}, R_6 = \text{CH}_3$	11
21	车前酯苷 (hellicoside)	$R_1 = R_4 = R_6 = H, R_2 = \text{Glc}, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	10
22	β -羟基类叶升麻苷 (β -hydroxyacteoside)	$R_1 = R_4 = R_6 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}, R_5 = \text{OH}$	11
23	列当苷 (orobanchoside)	$R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}, R_4 = H$	12
24	车前酚苷 (plantasioside)	$R_2 = R_3 = H, R_4 = \text{Caff}$	11
25	肉苁蓉苷 F (cistanoside F)	$R_2 = R_4 = H, R_3 = \text{Rha}$	12
26	β -氧代类叶升麻苷 (β -oxoacteoside)	$R_1 = R_4 = H, R_2 = \text{Rha}, R_3 = \text{Caff}$	11

All- β -D-allosyl Glc- β -D-glucosyl Rha- α -L-rhamnosyl OMe-methoxy Ac-acetyl Caff-caffeoyl

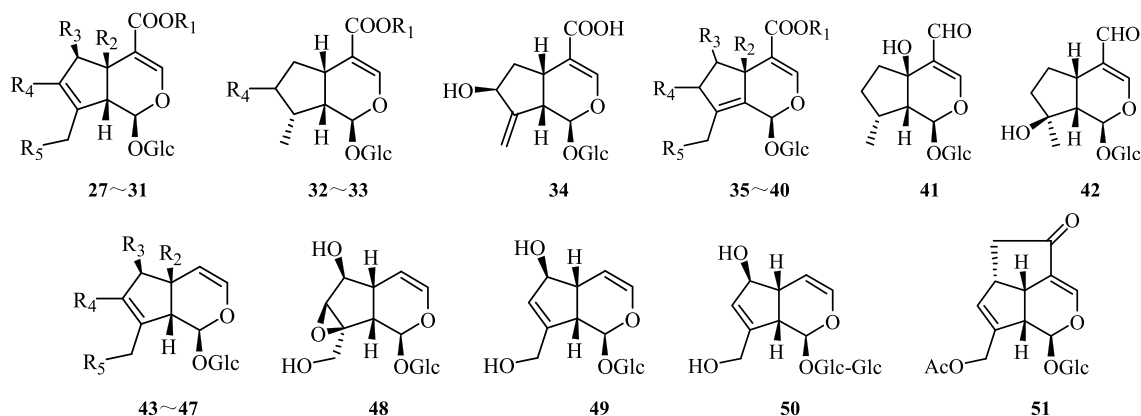


图 2 车前子中环烯醚萜结构骨架

Fig. 2 Structural skeletons of iridoids in *Semen Plantaginis*

表 2 车前子中环烯醚萜类化合物
Table 2 Iridoids in *Semen Plantaginis*

编号	化合物名称	取代基	文献
27	京尼平昔酸 (geniposidic acid)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OH$	8
38	10-乙酰大车前草苷 (10-acetylmajoroside)	$R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H, R_4 = OH, R_5 = OAc$	13
29	10-羟基大车前草苷 (10-hydroxymajoroside)	$R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = H, R_4 = R_5 = OH$	14
30	大车前草苷 (majoroside)	$R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = OH$	14
31	aurosode	$R_1 = CH_3, R_2 = R_4 = OH, R_3 = H, R_5 = CH_3$	15
32	8-表马钱昔酸 (8-epiloganic acid)	$R_1 = H, R_4 = OH$	8
33	8-表去氧马钱昔酸 (8-epideoxyloganic acid)	$R_1 = H, R_4 = H$	13
34	梔子酮苷 (gardsoside)		13
35	高山车前苷 (alpinoside)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OAc$	13
36	乔木状车前昔酸 (arborescosidic acid)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OH$	13
37	乔木状车前昔 (arborescoside)	$R_1 = CH_3, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OH$	13
38	去乙酰胡克车前昔 (desacetylhookerioside)	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OH$	13
39	胡克车前昔 (hookerioside)	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = R_4 = H, R_5 = OAc$	13
40	海绿昔 (anagallside)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$	16
41	对叶车前昔 (plantarenalide)		13
42	龙船花昔 (ixoroside)		13
43	桃叶珊瑚昔 (aucubin)	$R_2 = R_4 = H, R_3 = R_5 = OH$	8
44	山萝花昔 (melampyroside)	$R_2 = R_4 = H, R_3 = R_5 = OBz$	13
45	假蜜蜂花单昔 (monomelittoside)	$R_2 = R_3 = R_5 = OH, R_4 = H$	14
46	10-乙酰假蜜蜂花单昔 (10-acetylmonomelittoside)	$R_2 = R_3 = OH, R_4 = H, R_5 = OAc$	14
47	地黄昔 D (rehmannioside D)	$R_4 = H, R_2 = O-2\beta-Glc-3\alpha-2\beta-Glc, R_3 = R_5 = OH$	14
48	梓醇 (catalpol)		14
49	3,4-二氢桃叶珊瑚昔 (3,4-dihydroaucubin)		14
50	6'-O-葡萄糖基桃叶珊瑚昔 (6'-O-glucosylaucubin)		14
51	车叶草昔 (asperuloside)		14

Bz-benzoyl

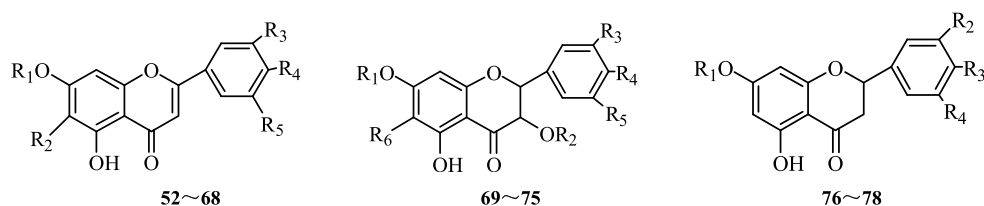


图 3 车前子中黄酮类结构骨架

Fig. 3 Structural skeletons of flavonoids in *Semen Plantaginis*

等多方面具有一定的活性, 其中利尿、利胆、抗病原体作用与其传统功效相关。

2.1 利尿作用

耿放等^[25]研究车前子与车前草提取物的利尿作用。结果表明 40 g/kg 剂量的车前子和车前草能增加大鼠排尿量和尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 含量, 相同浓度下车前子作用略强于车前草, 但其水提物则

无利尿作用。

颜升等^[26]发现车前子提取物能显著下调 AQP2 的 mRNA 表达, 对 AQP1 的 mRNA 表达也有一定的下调作用, 但对 AQP3 的 mRNA 表达调节作用并不明显, 表明车前子有明显的利尿作用, 其利尿活性与降低肾髓质水通道蛋白 AQP2 和 AQP1 表达有关。

表 3 车前子中黄酮类化合物
Table 3 Flavonoids in *Semen Plantaginis*

序号	化合物名称	取代基	文献
52	木犀草素 (luteoline)	$R_1 = R_2 = R_5 = H, R_3 = R_4 = OH$	8
53	芹菜素 (apigenin)	$R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = OH$	17
54	高山黄芩素 (scutellarein)	$R_1 = R_3 = R_5 = H, R_2 = R_4 = OH$	17
55	黄芩素 (baicalein)	$R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OH$	18
56	羟基木樨草素 (demethylpedalitin)	$R_1 = R_5 = H, R_2 = R_3 = R_4 = OH$	17
57	胡麻黄素 (pedalitin)	$R_1 = OMe, R_2 = R_3 = R_4 = OH, R_5 = H$	19
58	泽兰黄酮 (nepetin)	$R_1 = H, R_2 = OMe, R_3 = R_4 = OH, R_5 = H$	17
59	高车前素 (hispidulin)	$R_1 = H, R_2 = OMe, R_4 = OH$	17
60	假荆芥属苷 (nepetin-7-O-glucoside)	$R_1 = Glc, R_2 = OMe, R_3 = H, R_4 = R_5 = OH$	19
61	大波斯菊苷 (cosmosiin)	$R_1 = Glc, R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = OH$	19
62	高车前苷 (homoplantagin)	$R_1 = Glc, R_2 = OMe, R_3 = R_5 = H, R_4 = OH$	19
63	黄芩苷 (baicalin)	$R_1 = Gluc, R_2 = OH, R_3 = R_4 = R_5 = H$	18
64	车前黄酮苷 (plantagin)	$R_1 = Glc, R_2 = R_4 = OH, R_3 = R_5 = H$	14
65	木犀草苷 (luteolin-7-O-diglucoside)	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = H, R_4 = R_5 = OH$	20
66	luteolin 7-glucuronide	$R_1 = Gluc, R_2 = R_3 = H, R_4 = R_5 = OH$	20
67	红景天苷 (rhoifolioside)	$R_1 = Rha-\beta-D-Glc, R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = OH$	8
68	6-hydroxyluteolin-7-O-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = R_4 = R_5 = OH, R_3 = H$	19
69	异鼠李素 (isorhamnetin)	$R_1 = H, R_2 = R_6 = R_4 = OH, R_3 = OMe, R_5 = H$	8
70	山柰酚 (kaempferol)	$R_1 = H, R_2 = R_3 = OH, R_4 = R_5 = R_6 = H$	8
71	异槲皮素 (isoquercetin)	$R_1 = H, R_2 = OGlc, R_3 = R_4 = OH, R_5 = R_6 = H$	8
72	isorhamnetin-3-O-glucoside	$R_1 = H, R_2 = OGlc, R_3 = OMe, R_4 = OH, R_5 = R_6 = H$	8
73	金丝桃苷 (hyperoside)	$R_1 = H, R_2 = OGlc, R_3 = R_4 = OH, R_5 = R_6 = H$	8
74	quercetin-3-sophoroside	$R_1 = H, R_2 = O-\beta-D-Glc-D-Glc, R_3 = OMe, R_4 = OH, R_5 = R_6 = H$	8
75	isoquercitrin-7-O-gentiobioside	$R_1 = Gen, R_2 = OGlc, R_4 = R_5 = OH, R_3 = R_6 = H$	8
76	车前子苷 (plantagoside)	$R_1 = H, R_2 = R_3 = OH, R_4 = OGlc$	8
77	华中冬青黄酮 (huazhongilexone)	$R_1 = H, R_2 = R_3 = OH, R_4 = H$	8
78	eriodictyol-7-O- β -D-glucoside	$R_1 = Glc, R_2 = R_3 = OH, R_4 = H$	8

Gluc-glucuronide Gal-galactoside Gen-gentiobioside

2.2 调血脂作用

王素敏等^[27]研究车前子对高脂血症大鼠脂质过氧化的影响,发现车前子能显著提高高脂血症大鼠血清和心肌组织超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,降低丙二醛 (MDA) 含量,提高血清和肝脏的过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性。李兴琴等^[28]研究了车前子对实验性高脂血症大鼠调脂作用及其干预机制,发现车前子能降低高脂血症大鼠血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平,升高血清高密度脂蛋白 (HDL) 及 HDL/TC 水平,进一步证实车前子具有明显的调脂作用。

Hu 等^[29]研究车前子多糖对肠道功能的影响,发现 PLP 能抑制胰脂肪酶和蛋白酶的活性,结合胆汁酸,具有降低血脂的活性。曹阿芳^[30]研究表明车前子多糖 PSP 可显著降低动脉粥样硬化大鼠血清内 TC、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和大鼠肝脏内羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA) 水平,提高血清的脂蛋白酯酶 (LPL) 水平,表明 PSP 可能通过降低大鼠体内血脂水平来直接发挥其调血脂和抗动脉粥样硬化的作用。王峥涛等^[31]研究发现,车前子的主要成分 plantagoganidinic acid (91) 具有治疗糖尿病、胰岛素抗性、葡萄糖耐量异常、高血压、高血脂、脂质异常、肥胖、动脉粥样硬化等代谢综合征的作用。

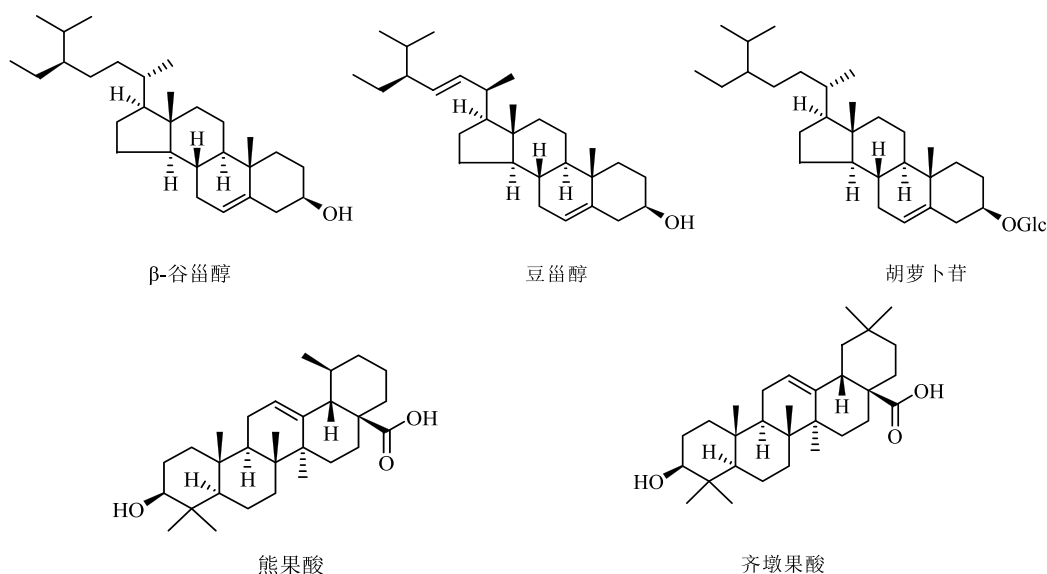


图 4 车前子中甾体和三萜类化合物结构

Fig. 4 Structures of steroids and triterpenoids in *Semen Plantaginis*

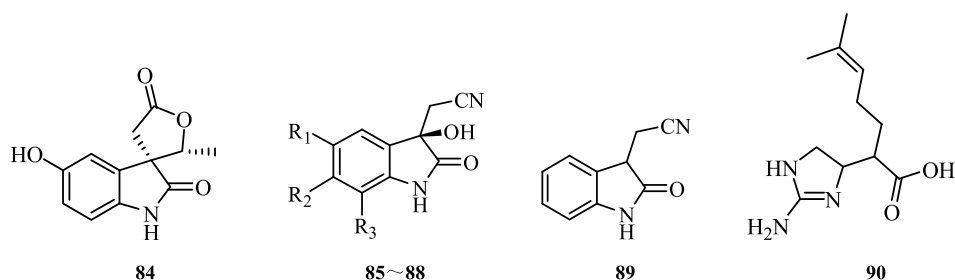


图 5 车前子中生物碱类结构骨架

Fig. 5 Structural skeletons of alkaloids in *Semen Plantaginis*

表 4 车前子中生物碱类化合物

Table 4 Alkaloids in *Semen Plantaginis*

序号	化合物名称	基团	文献
84	车前碱 A (plasiaticine A)		23
85	车前碱 B (plasiaticine B)	$R_1 = OH, R_2 = R_3 = H$	23
86	车前碱 C (plasiaticine C)	$R_1 = R_3 = H, R_2 = OH$	23
87	车前碱 D (plasiaticine D)	$R_1 = R_2 = H, R_3 = OH$	23
88	(R)-3-氰甲基-3-羟基氧代吲哚 [(R)-3-cyanomethyl-3-hydroxyoxindole]	$R_1 = R_2 = R_3 = H$	23
89	吲哚-3-羧酸 (indolyl-3-carboxylic acid)		23
90	车前胍酸 (plantagoganidinic acid)		24

2.3 抗炎作用

张振秋等^[32]研究发现车前子提取液能降低大鼠皮肤及腹腔毛细血管的通透性及红细胞膜的通透性,表明车前子具有抗炎活性。冯娜等^[33]研究不同浓度车前子多糖(PSP)对各期炎症模型的影响,结果表明车前子多糖能抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀、

醋酸致小鼠毛细血管通透性的增加,以及小鼠棉球肉芽肿的形成;同时可减少渗出液容积,降低渗出液中白细胞(WBC)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量及血清中MDA水平,并能提高渗出液和血清中SOD活性,减轻各期炎症形成。

Kim等^[34]研究车前子抗炎作用机制,发现车前

子水提物对环氧合酶-2 (COX-2) 的 IC_{50} 值为 8.61 $\mu\text{g/mL}$, 其中桃叶珊瑚苷 (43) 为车前子水提液中的主要抗炎成分。

2.4 免疫调节作用

Kim 等^[35]研究车前子黏多糖 A 对 ICR 小鼠免疫应答的影响, 发现车前子黏多糖 A 可以增强小鼠羊红细胞 (SRBC) 致敏的体液免疫和过敏反应。陈一晴等^[36]研究大粒车前子多糖 (PL-PS) 对 RAW264.7 细胞一氧化氮生成的影响, 发现 PL-PS 是巨噬细胞免疫调节物质。江乐明等^[37]研究 PL-PS 对树突状细胞分泌不同类型细胞因子的影响, 发现 PL-PS 能够通过调控树突状细胞 (DCs) 分泌 Th1、Th2 型细胞因子及趋化因子水平, 诱导 Th1 型细胞免疫应答。

Huang 等^[38]研究车前子新型多糖 (PLP-2) 对小鼠骨髓来源树突状细胞表型和功能的影响及相关机制, 发现 PLP-2 可能通过 Toll 样受体 4 (TLR4) 诱导 DCs 成熟。江乐明等^[39]研究发现, 大粒车前子多糖羧甲基化修饰能够显著增强促进树突状细胞的成熟诱导活性。

2.5 降血糖作用

日本学者友田正司等^[40]报道, 车前子的主要黏多糖 plantage-mucilage-A 具有一定的降糖作用。栗艳彬^[41]研究发现, 车前子胶高剂量组能显著拮抗肾上腺素对大鼠的升血糖作用, 可能与促进糖原合成, 促进糖利用, 抑制糖异生作用有关。另外车前子胶中、高剂量组能显著对抗外源性葡萄糖引起的大鼠血糖升高, 表明其可能抑制葡萄糖的吸收或影响糖的代谢, 其发挥作用的原因可能是由于其水溶液成胶状, 在胃肠道形成黏膜, 故能延缓餐后葡萄糖的吸收。

Hu 等^[42]研究车前子多糖体外对肠道功能的影响, 发现 PLP 对糖扩散和 α -淀粉酶活性具有明显的抑制作用, 有助于延长血糖反应从而控制餐后血糖浓度。

2.6 抗氧化作用

王素敏等^[43]研究车前子对大鼠脂代谢的影响及其抗氧化作用, 发现车前子可降低大鼠血清 TC、TG 和脂质过氧化物水平, 并提高 SOD 活性, 在剂量为 15 g/kg 时车前子清除氧自由基、抗氧化的作用最明显。刘秀娟等^[44]研究表明车前子及其多糖可通过增强衰老模型大鼠脑自由基清除能力, 降低醛糖还原酶 (AR) 和晚期糖基化终末产物特异性受体

(RAGE) 表达而抑制氧化及非酶糖基化, 降低羰基化蛋白的产生和清除, 进而减少其在细胞的堆积而改善细胞的功能状态, 并通过降低脑组织 B 型单胺氧化酶 (MAO-B) 含量而延缓脑衰老。

张宁等^[45]研究发现 PSP 具有抗脂质过氧化和抗氧自由基损伤作用, 减少脂质过氧化物 MDA 的生成, 提高 SOD 的活性, 这可能是其抑制氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 诱导血管平滑肌细胞 (VSMC) 增殖的机制之一。车文文等^[46]研究发现 PSP 通过稳定细胞膜的结构, 使内皮细胞免受自由基的损害, 减少脂质过氧化产物 MDA 的生成, 提高细胞 SOD 的活力; PSP 能增强细胞的增殖活性, 可对抗 ox-LDL 对此活性的抑制作用。袁从英^[47]研究车前子多糖对硫酸亚铁-维生素 C (Fe^{2+} -VC) 致大鼠肝微粒体脂质过氧化的影响, 车前子多糖可显著抑制肝微粒体脂质过氧化, 表明车前子多糖具有抑制 Fe^{2+} -VC 增强肝微粒体脂质过氧化的效应。车前子多糖可能通过与 Fe^{2+} 络合, 降低反应体系中游离 Fe^{2+} 浓度, 而抑制微粒体脂质过氧化。胥莉等^[48]研究发现车前子的总黄酮提取物和总多糖提取物均具有较强的体外抗氧化活性, 且能有效抑制 6-羟基多巴胺 (6-OHDA) 诱导的神经细胞死亡, 是天然有效的抗氧化及神经保护物质。

2.7 降尿酸作用

Kong 等^[49]研究发现车前子提取物在体外能较好地抑制肝脏黄嘌呤氧化酶 (XOD) 活性。郑璇等^[50]研究了车前子对 Wistar 高尿酸大鼠降尿酸的作用, 发现车前子具有降低血尿酸的作用。

曾金祥等^[51]研究发现车前子醇提物能降低高尿酸血症模型小鼠的血尿酸, 降低 XOD 活性, 改善高尿酸血症小鼠肾脏功能。抑制 XOD 与腺苷脱氨酶 (ADA) 活性并下调肾脏尿酸转运体 (mURAT1) mRNA 的表达, 是其降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的可能机制。

2.8 促排便作用

王东等^[52]研究了国内车前子多糖对由阿托品诱发的小鼠小肠运动障碍的影响, 1.0% 的大车前子多糖可以提高小鼠的小肠推进率, 改善小鼠小肠运动障碍, 促进胃肠动力, 达到缓泻的目的。付志红^[53]研究表明大粒车前子精制多糖一方面能促进小鼠小肠的蠕动, 促进排便; 另一方面能明显增加小鼠大肠、小肠水分的含量, 使肠道容积变大, 从而软化大便, 有利于大便的排出, 并对老年小鼠肠

黏膜组织的退化具有改善作用。张振秋等^[54]研究发现,车前子能增加小鼠排便次数,提高健康小鼠肠道内水分,提高炭末推进率,改善排便情况。吴光杰等^[55]研究车前子多糖对便秘模型小鼠的润肠通便作用。发现其 80%乙醇提取的车前子多糖能显著缩短首次排黑便时间、增加 5 h 内排便粒数、提高粪便含水量和小肠墨汁推进率。

2.9 明目作用

黄秀榕等^[56]研究车前子水提液对氧化损伤的晶状体上皮细胞(LEC)的影响,发现车前子可明显抑制 LEC 氧化损伤及凋亡, $[Ca^{2+}]_i$ 、cAMP 和 cGMP 信号系统及其相互作用调节生物学效应可能是其细胞和分子生物学的主要作用机制。王勇等^[57]研究发现车前子水提液能明显提高晶状体抗氧化能力,对过氧化氢导致的 LEC 凋亡有较强的抑制作用,减轻晶状体混浊,且治疗效果优于传统抗白内障药物白内停滴眼液。Tzeng 等^[58]研究表明,车前子醇提物(PESS)对糖尿病性视网膜病变具有明显的改善作用。

2.10 祛痰镇咳作用

阴月等^[59]采用大鼠毛细玻管法和小鼠浓氨水喷雾法研究车前子苷对实验大鼠的祛痰镇咳作用,发现车前子苷具有显著的祛痰镇咳作用,且在较低剂量即可表现出良好的疗效。舒晓宏等^[60]采用毛细玻管法和浓氨水喷雾法研究车前子苷的祛痰镇咳作用,发现车前子苷高、低剂量组与空白对照组比较,祛痰镇咳作用均有显著性差异。

2.11 降压作用

Geng 等^[61]采用 UPLC-MS 方法,生物技术指导车前子分馏和纯化,从车前子中分离出 4 个苯丙素类化合物类叶升麻苷(10)、异类叶升麻苷(11)、车前草苷 D(5)和大车前苷(8),可以通过降低血管紧张素 II 的含量抑制血管紧张素转换酶(ACE)活性,这可能是车前子体内抗高血压活性的机制。

2.12 其他

Nasr 等^[62]研究发现车前子甲醇提取物能明显缓解四氯化碳所致肝损伤。谢小梅等^[63]研究发现车前子多糖对小鼠阴道菌群失调有调整作用。Kang 等^[64]研究发现,车前子能防止紫外线导致的皮肤老化。郭会彩等^[65]研究车前子多糖对小鼠体细胞和生殖细胞的致突变作用,发现车前子多糖均无诱导小鼠骨髓细胞微核、骨髓细胞染色体畸变以及生殖细胞精子畸形等作用。

3 质量标志物的预测分析

车前子为多基原药材,为亚洲车前 *P. asiatica* 或平车前 *P. depressa* 的种子,全国各地均产,市场流通药材野生或栽培均有,药源丰富。中药质量标志物是刘昌孝院士^[66-67]提出的关于中药质量控制的新概念,指存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。为对车前子质量进行客观科学评价,根据质量标志物定义,对车前子质量标志物进行预测,有利于建立车前子药材科学的质量控制方法。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的质量标志物预测分析

车前子来源于车前科车前属多种植物,车前属植物有 190 余种,广布世界温带及热带地区,向北达北极圈附近。中国有 20 种,其中 2 种为外来入侵杂草,1 种为引种栽培及归化植物,以风媒传粉为主^[68]。车前子含有多种化学成分,包括多糖类、苯乙醇苷类、环烯醚萜类、三萜类、黄酮类、甾醇类及生物碱类等。其中环烯醚萜类和黄酮类为其主要成分。

环烯醚萜类成分是车前属植物的主要次生代谢产物,也是该属药用植物的主要有效成分,是车前属植物的重要化学标志物。目前已经从车前属植物中分离出环烯醚萜类成分近百种。环烯醚萜半缩醛 C₁-OH 性质不稳定,主要以 C₁-OH 与糖基成苷的形式存在于植物体内,系由焦磷酸香叶酯(GPP)衍生而成,GPP 在植物体内逐步转化为臭蚁二醛(iridodial),经烯醇化和羟醛缩合形成表伊蚁二醛(epi-iridodial),再衍生成各类环烯醚萜类化合物。结构上可分为普通环烯醚萜、4 位去甲基环烯醚萜和其他类环烯醚萜。其中京尼平苷酸(27)是 4 位去甲基环烯醚萜类化合物的前体物质,其他类环烯醚萜车叶草苷(51)为去乙酰胡克车前苷(38)的 4 位羧基与 6 位羟基缩合成环形成。对车前属植物环烯醚萜类化合物进行总结,推断其可能的生物合成途径见图 6。车前属植物具有系统分类价值的环烯醚萜类成分有桃叶珊瑚苷(43)、梓醇(48)、对叶车前苷(41)和巴茨草苷(bartsioside)^[69]。其中桃叶珊瑚苷是车前属植物典型的环烯醚萜类化合物。Rønsted 等^[70]对 16 种车前属植物化学成分进行

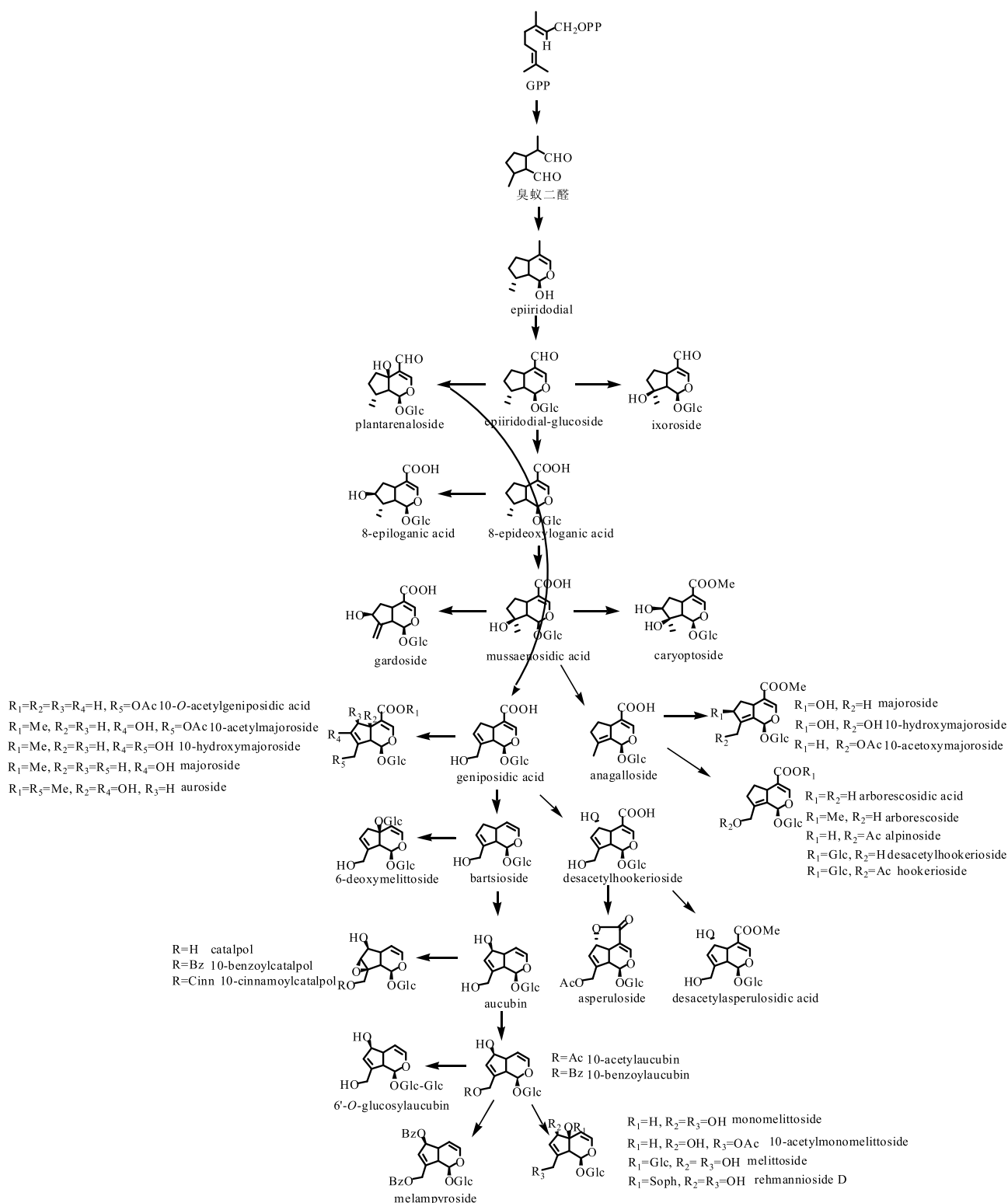


图 6 车前属植物中可能的环烯醚萜类成分生物合成途径

Fig. 6 Possible biosynthetic pathways of iridoids in plants from *Plantago*

研究，发现不同结构类型的环烯醚萜在车前属各亚属及种群中分布具有较大的差异，越进化的种群，环烯醚萜类的结构组成越复杂。从环烯醚萜不同结

构类型的化合物在各种群中的分布情况可以反映出这些种群之间的亲缘关系及其进化状况。同时，车前属植物环烯醚萜类成分的分布与系统分类车前属

植物 DNA 序列具有良好的相关性^[13]。

通过对车前属植物化学成分分布差异性和特有性分析,环烯醚萜类成分可作为车前属药用植物质量标志物筛选的重要参考。

3.2 基于传统功效的质量标志物预测分析

传统功效(功能主治)是对中药有效性的概括,也是临床用药的依据^[71]。车前子始载于《神农本草经》,车前子收载于《中国药典》2015 年版中,具有清热利尿通淋、渗湿止泻、明目、祛痰作用;用于热淋涩痛、水肿胀满、暑湿泄泻、目赤肿痛、痰热咳嗽等。现代药理研究表明,车前子多糖类成分具有止泻、抗炎的作用;车前子环烯醚萜类成分具有抗炎、护肝利胆、抗氧化等作用;车前子苯乙醇苷类具有抗氧化、利尿、免疫调节、抗炎、抗菌、保肝等作用;车前子黄酮类成分具有镇咳、平喘、祛痰、抗炎、镇痛作用。这几类化合物与车前子的传统功效一致,是车前子传统功效的主要药效物质基础,也是车前子质量标志物筛选主要途径和重要依据。

3.3 基于传统药性的质量标志物预测分析

中药的性味归经是中药的基本属性,也是临床治法、遣药组方的重要依据,也应作为质量标志物确定的依据之一^[71]。车前子味甘、性寒,归肝、肾、肺、小肠经。根据中药药性理论,“甘味”的物质基础首先应具有甘味的味觉特征;同时,还应具有“甘味”的功能属性。现代化学研究表明,甘味药的化学成分多以糖类、蛋白质、氨基酸类和苷类为主;根据以上分析,车前子中的多糖类成分应是其“性味”的主要物质基础,应将其作为车前子质量标志物选择的重要参考依据。

3.4 基于新的药效用处的质量标志物预测分析

车前子在现代临床应用中,常用于治疗高血压,单味车前子煎服代茶饮治疗老年性高血压病,疗效显著。其降压作用常认为和车前子利尿功效有关,发挥利尿功效作用同时,促进体内 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 排泄,使体内血压降低。同时降压作用还和抑制血管紧张素转化酶(ACE)的活性有关,Nhiem 等^[72]及 Geng 等^[73]通过检测车前子提取物对 ACE 催化底物马尿酸-组氨酰-亮氨酸转化成马尿酸的影响,发现车前子提取物有抑制 ACE 的作用,从而使车前子的降压作用得到进一步证实。耿放^[74]研究表明苯乙醇苷类化合物类叶升麻苷和车前素 A (plantagoamidinic acid A) 为车前子降压作用的主要有效成分,可能通过调节血管紧张素系统及抑制血

管紧张素转化酶活性来实现的。

研究表明,车前子中苯乙醇苷类化合物是车前子治疗高血压病的物质基础,应将苯乙醇苷类成分作为车前子质量标志物筛选的重要参考。

3.5 基于化学成分可测性的质量标志物预测分析

化学成分的可测性也是质量标志物确定的重要依据。目前中药化学成分主要通过色谱来进行分析测定,车前子质量标志物须能在色谱上进行定性鉴别和定量测定,便于建立质量评价方法,制定科学性和可行性质量标准。

根据以上分析,多糖、苯乙醇苷、环烯醚萜及黄酮等类成分是车前子质量标志物的重要选择。多糖类成分结构复杂,分离纯化和结构鉴定难度大,不同基原车前子多糖结构特异性研究报道很少,不同多糖与活性相关性的构-效关系不清,且目前缺少特异性和专属性的含量测定方法,只能通过硫酸苯酚法对车前子总多糖进行测定,不适合将其选作质量标志物。苯乙醇苷类、环烯醚萜类、黄酮类等成分易采用色谱方法进行测定,操作方便,前处理简单。国内外学者对车前子部分化学成分进行了研究,如苯乙醇苷类的类叶升麻苷、异类叶升麻苷、大车前苷等;黄酮类的山柰酚、槲皮素、木犀草素、芹菜素等;环烯醚萜类的桃叶珊瑚苷、京尼平苷酸等。

应聚焦车前子既具有专属性又具有活性,同时易于通过色谱进行测定的成分,将其作为车前子质量标志物。同时应注意到车前子中部分既具有专属性又具有活性的成分可能含量较低,或成分复杂较难分离,需要新的检测方式或技术支撑。

3.6 基于可入血化学成分的质量标志物预测分析

中药化学成分十分复杂,其复杂性表现在中药中含有大量不同结构类型的化学成分,且每种类型的化学成分数量较多。中药成分的复杂性是中药具有多方面功效和多种药理作用的基础。虽然中药化学成分组成复杂,但化学成分必须吸收入血并在体内达到一定血药浓度才可以直接或间接发挥药理作用(少数直接作用于肠道的成分除外),通过分析给药后原型成分及其代谢产物,基于化合物-靶点-通路对其显效方式进行分析,以及入血成分的组织分布与疾病的病理部位和药物干预方式相结合,筛选出车前子药效成分,并将其作为车前子的质控指标。

苯乙醇苷类化合物在胃液中稳定,在肠道菌群作用下部分可代谢为咖啡酸,可经肠道吸收入血,在体内主要以原型成分存在^[75]。环烯醚萜类化合物

在胃肠道中可代谢为苷元或其苷元硫酸酯的形式,间接发挥其药效作用^[76]。黄酮类成分多以成苷形式存在,在肠道菌群作用下代谢为苷元后在肠道以被动转运方式吸收入血^[77]。研究表明,车前子入血成分有京尼平苷酸、类叶升麻苷、木通苯乙醇苷、桃叶珊瑚苷等^[78],可将此类成分作为筛选车前子质量标志物的重要参考。

车前子中的多糖类、苯乙醇苷类和环烯醚萜类与其有效性密切相关,是可能的主要药效物质基础,可作为质量标志物的重点选择,宜进一步深入聚焦其所含苯乙醇苷类和环烯醚萜类成分化学物质组的研究,找出不同基原及产地车前子之间的差异,建立专属性的测定方法,提高质量评价和质量控制的科学性。

3.7 基于不同配伍中表达组分的质量标志物预测分析

中药一般具有多方面的功效,实际应用于临床多采用方剂配伍的形式,针对不同的病症,采用不同的方剂配伍以达到祛除病症的目的。车前子具有渗湿利尿的功效,常用于小便不利、水肿、泄泻、痰饮、淋证等水湿所致的各种病症,根据不同病症适当配伍有关药物。如《辨证录》中决水汤,方中车前子配伍茯苓、王不留行、肉桂、赤小豆,具有健脾渗湿、化气行血、利水消肿的功效,此时车前子方剂配伍中表达的组分为其利水渗湿成分。现代药理研究证明,类叶升麻苷为车前子利尿主要有效成分^[74]。临床应用车前子配伍治疗水湿所致的病症时,应将其利尿有效成分作为方剂配伍质量标志物的选择参考。

车前子兼具清肝明目的功效,常用于肝经风热引起的目赤肿痛、视物昏花等病症,根据不同病症适当配伍有关药物。如《圣济总录》中车前子汤,车前子配伍决明子、青葙子、黄连、防风、菊花、甘草、川芎、玉竹,治肝热、目干涩昏痛。方中车前子为君药,清肝热以明目。此时方剂配伍中车前子主要表达组分为其抗炎成分。现代研究证明,车前子主要抗炎成分为黄酮类化合物桃叶珊瑚苷、槲子苷、梓醇等^[34]。临床应用车前子配伍治疗肝经风热所致的目赤肿痛、视物昏花等病症时,应将其抗炎成分作为方剂配伍质量标志物的选择参考。

中药多以配伍形式应用于临床,针对不同病症所选用不同的方剂配伍治疗,故选择不同的质量标志物作为中药方剂配伍质控指标更具有现实意义。

3.8 基于不同贮藏时间化学成分含量变化的质量标志物预测分析

中药临床疗效与其质量有关。中药经采收加工后到临床应用期间,往往需要经过贮藏,此时温度、湿度、光照等都会影响其内部成分含量,选择合适的贮藏方式对保证中药质量及成分稳定具有重要意义。另外,药物贮藏时间对其化学成分含量也有明显影响。桃叶珊瑚苷作为车前子的有效成分,随贮存时间延长含量逐渐降低,贮存 3 年的车前子样品中未检测到桃叶珊瑚苷,表明贮藏时间对车前子质量有一定影响^[79]。为更加合理的评价和控制车前子质量,桃叶珊瑚苷应作为车前子质量标志物筛选的重要参考。

4 结语

车前子为我国传统的常用中药,具有多方面的功效,应用历史悠久,疗效确切。此外,尚有诸多临床新用途,如降血压、调血脂、治疗痛风等。车前子应用广泛,且药源丰富,具有广阔的开发利用前景。车前子属于多基原药材,研究表明,车前种质资源遗传多样性的地理差异较为明显,野生种与栽培种基因型差异较大^[80],因此,如何建立科学、合理的质量评价方法,对车前子的质量进行全面准确地评价并指导车前资源的合理利用,对于车前子产业的健康发展具有重要的现实意义。

本文在对车前子化学成分和现代药理作用研究现状进行总结的基础上,以中药质量标志物的理论为指导,根据车前子化学成分和功效、性味相关证据,及其可测成分、入血成分、贮藏期间含量变化成分,并结合车前属植物环烯醚萜类成分生源途径分析,对车前子质量标志物的筛选和确定进行了系统性的文献分析和论证,提出了中药质量标志物分析的可行路径和可参照的模式方法。后期,本课题组将基于车前子质量标志物的预测分析对其质量进行深入研究,筛选并确定车前子的质量标志物,建立质量分析和评价方法,以便于建立车前子质量控制及质量溯源体系。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 郑太坤. 中国车前研究 [J]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1993.
- [3] 康廷国, 郑太坤, 姜咏梅, 等. 车前子和车前草的商品鉴定 [J]. 中国中药杂志, 1996, 21(4): 202-203.
- [4] 张小斌, 李雪艳. 浅析几种伪品车前子的鉴别 [J]. 辽

- 宁中医药大学学报, 2008, 10(3): 113.
- [5] 周超. 车前子多糖的分离纯化及其功能性质研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [6] 殷军艺, 聂少平, 付志红, 等. 大粒车前子多糖分离、纯化及单糖组成分析 [J]. 食品科学, 2008, 29(9): 529-532.
- [7] Zhao H, Wang Q H, Sun Y P, *et al.* Purification, characterization and immunomodulatory effects of *Plantago depressa* polysaccharides [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2014, 112(28): 63-72.
- [8] Wang D, Qi M, Yang Q, *et al.* Comprehensive metabolite profiling of *Plantaginis Semen* using ultra high performance liquid chromatography with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with elevated energy technique [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(10): 1842-1852.
- [9] Miyase T, Ishino M, Akahori C, *et al.* Phenylethanoid glycosides from *Plantago asiatica* [J]. *Phytochemistry*, 1991, 30(6): 2015-2018.
- [10] Qi M, Xiong A, Geng F, *et al.* A novel strategy for target profiling analysis of bioactive phenylethanoid glycosides in *Plantago* medicinal plants using ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem quadrupole mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(12): 1470-1478.
- [11] Nishibe S. Bioactive components of *Plantago* herb [J]. *Foods Food Ingrid J*, 1995, 166(55): 43-49.
- [12] Nishibe S, Sasahara M, Jiao Y, *et al.* Phenylethanoid glycosides from *Plantago depressa* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(4): 975-977.
- [13] Rønsted N, Göbel E, Franzyk H, *et al.* Chemotaxonomy of *Plantago*. Iridoid glucosides and caffeoyl phenylethanoid glycosides [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(4): 337-348.
- [14] 颜佩芳, 刘桂英, 赵士敏, 等. 平车前化学成分的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(1): 19-21.
- [15] Rønsted N, Franzyk H, Mølgaard P, *et al.* Chemotaxonomy and evolution of *Plantago* L. [J]. *Plant System Evolut*, 2003, 242(1/4): 63-82.
- [16] 崔龙, 李志, 孙亚楠, 等. 车前子环烯醚萜苷类化合物与其抑制 PTP1B 的活性研究 [J]. 延边大学学报: 自然科学版, 2011, 37(02): 180-183.
- [17] Lebedev Kosov V I. Flavonoids and iridoids of *Plantago major* and *P. asiatica* [J]. *Rastitel Resur*, 1980, 16(3): 403-406.
- [18] Chiang L C, Chiang W, Chang M Y, *et al.* Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro [J]. *Antiviral Res*, 2002, 55(1): 53-62.
- [19] Murai Y, Takemura S, Takeda K, *et al.* Altitudinal variation of UV-absorbing compounds in *Plantago asiatica* [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2009, 37(4): 378-384.
- [20] Lebedev Kosov V I. Flavonoids from *Plantago major* [J]. *Khim Prir Soedin*, 1976, 6: 812-813.
- [21] Afifi M S, Salama O S, Maatooq G T. Phytochemical study of two *Plantago* species, Part I. Sterols and flavonoids [J]. *Mansoura J Pharm Sci*, 1990, 6(4): 1-15.
- [22] Chang I M, Yun H S, Yamasaki K, *et al.* Revision of ¹³C NMR assignments of β -sitosterol and β -sitosteryl-3-O- β -D-glucopyranoside isolated from *Plantago asiatica* seed. [J]. *Saengyak Hakhoechi*, 1981, 12(20): 35-37.
- [23] Gao Z, Kong L, Zou X, *et al.* Four new indole alkaloids from *Plantago asiatica* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2(6): 249-254.
- [24] Gao Z, Zhang L, Kong L, *et al.* Four new minor compounds from seeds of *Plantago asiatica* [J]. *Nat Prod Commun*, 2016, 11(5): 667-670.
- [25] 耿放, 孙虔, 杨莉, 等. 车前子与车前草利尿作用研究 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(8): 72-74.
- [26] 颜升, 曾金祥, 毕莹, 等. 车前子提取物对正常大鼠利尿活性及肾脏水通道蛋白与离子通道的作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(12): 968-971.
- [27] 王素敏, 张杰, 李兴琴, 等. 车前子对高脂血症大鼠机体自由基防御机能的影 [J]. 中国老年学杂志, 2003, 23(8): 29-530.
- [28] 李兴琴, 张杰, 王素敏. 车前子对高脂血症大鼠血清一氧化氮的影响 [J]. 四川中医, 2004, 22(10): 8-9.
- [29] Hu J L, Nie S P, Li C X, *et al.* In vitro effects of a novel polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. on intestinal function [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 54: 264-269.
- [30] 曹阿芳. 车前子多糖防治大鼠高脂血症的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [31] 王峥涛, 耿放, 孙虔, 等. 胍类衍生物及制备、药物组合物及制备治疗代谢综合症药物的用途: 中国, CN102050787A [P]. 2011-05-11.
- [32] 张振秋, 李锋, 孙兆姝, 等. 车前子的药效学研究 [J]. 中药材, 1996, 19(2): 87-89.
- [33] 冯娜, 刘芳, 郭会彩, 等. 车前子多糖抗炎作用机制的实验研究 [J]. 天津医药, 2012, 40(6): 598-601.
- [34] Kim B H, Park K S, Chang I M. Elucidation of anti-inflammatory potencies of *Eucommia ulmoides* bark and *Plantago asiatica* seeds [J]. *J Med Food*, 2009, 12(4): 764-769.
- [35] Kim J H, Kang T W, Ahn Y K. The effects of plantago-mucilage A from the seeds of *Plantago asiatica*, on the immune responses in ICR mice [J]. *Arch Pharm Res*, 1996, 19(2): 137-142.

- [36] 陈一晴, 聂少平, 黄丹菲, 等. 大粒车前子多糖对 RAW264. 7 细胞一氧化氮生成的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(8): 1119-1120.
- [37] 江乐明, 黄丹菲, 聂少平, 等. 大粒车前子多糖对树突状细胞分泌不同类型细胞因子的影响 [J]. 南昌大学学报: 工科版, 2011, 33(4): 343-347.
- [38] Huang D, Nie S, Jiang L, *et al.* A novel polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. induces dendritic cells maturation through toll-like receptor 4 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 18(2): 236-243.
- [39] 江乐明, 樊灿梅, 聂少平, 等. 羧甲基化大粒车前子多糖的制备及其生物活性研究 [J]. 食品科学, 2013, 34(22): 10-14.
- [40] 友田正司, 陆光伟. 生药中的生物活性多糖 (3) [J]. 国际中医中药杂志, 1990(5): 20-23.
- [41] 栗艳彬. 车前子胶调血脂及降血糖作用的实验研究 [D]. 大连: 辽宁中医学院, 2004.
- [42] Hu J L, Nie S P, Li C X, *et al.* *In vitro* effects of a novel polysaccharide from the seeds of *Plantago asiatica* L. on intestinal function [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 54: 264-269.
- [43] 王素敏, 黎燕峰, 代洪燕, 等. 车前子调整脂代谢及其抗氧化作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(31): 248-250.
- [44] 刘秀娟, 欧 芹, 朱贵明, 等. 车前子多糖对衰老模型大鼠脑氧化-非酶糖基化影响的实验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(4): 424-426.
- [45] 张 宁, 王素敏, 车文文, 等. 车前子多糖抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖及其机制 [J]. 细胞生物学杂志, 2009, 31(5): 683-688.
- [46] 车文文, 段丽红, 张 宁, 等. 车前子多糖对氧化型低密度脂蛋白致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(6): 855-861.
- [47] 袁从英, 张 然, 车文文, 等. 车前子多糖对大鼠肝线粒体自由基防御功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(4): 618-620.
- [48] 胥 莉, 李 阳, 刘学波. 车前子总黄酮和总多糖粗提物的体外抗氧化性能及其对脑神经细胞的保护作用 [J]. 食品科学, 2013, 34(11): 142-146.
- [49] Kong L D, Cai Y, Huang W W, *et al.* Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73(1/2): 199-207.
- [50] 郑 璇, 孙 红. 车前子对 Wistar 高尿酸大鼠降尿酸的机制研究 [J]. 福建中医药, 2010, 41(6): 52-53.
- [51] 曾金祥, 魏 娟, 毕 莹, 等. 车前子醇提物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 173-177.
- [52] 王 东, 袁昌鲁, 林 力, 等. 车前子多糖对小肠运动障碍小鼠的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1188-1189.
- [53] 付志红. 车前子营养与活性成分及其保健功能研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2005.
- [54] 张振秋, 孙兆姝, 李 锋, 等. 车前子胶对小鼠便秘的影响 [J]. 时珍国药研究, 1996, 7(4): 22-23.
- [55] 吴光杰, 田颖刚, 谢明勇, 等. 车前子多糖对便秘模型小鼠通便作用的研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(10): 514-516.
- [56] 黄秀榕, 祁明信, 汪朝阳, 等. 四种归肝经明目中药防护晶状体氧化损伤和上皮细胞凋亡的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(4): 441-446.
- [57] 王 勇, 祁明信, 黄秀榕, 等. 车前子对晶状体氧化损伤所致 LEC 凋亡抑制作用的实验研究 [J]. 现代诊断与治疗, 2003, 14(4): 199-202.
- [58] Tzeng T F, Liu W Y, Liou S S, *et al.* Antioxidant-rich extract from *Plantaginis Semen* ameliorates diabetic retinal injury in a streptozotocin-induced diabetic rat model [J]. *Nutrients*, 2016, 8(9): 571-572.
- [59] 阴 月, 高明哲, 袁昌鲁, 等. 车前子镇咳祛痰有效成分的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(7): 443-444.
- [60] 舒晓宏, 郭桂林, 崔秀云. 车前子甙镇咳、祛痰作用的实验研究 [J]. 大连医科大学学报, 2001, 23(4): 254-255.
- [61] Geng F, Yang L, Chou G, *et al.* Bioguided isolation of angiotensin-converting enzyme inhibitors from the seeds of *Plantago asiatica* L. [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(7): 1088-1194.
- [62] Nasr S M, Mouneir S M, Atta A H. Potential protective effect of some plant extracts against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity [J]. *African Pharm Pharmacol*, 2013, 7(12): 673-678.
- [63] 谢小梅, 付志红. 车前子多糖对小鼠阴道菌群失调的调整作用 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(2): 241-242.
- [64] Kang H R, Eom H J, Lee S, *et al.* *Plantago asiatica* extracts prevent skin photoaging in hairless mice [J]. *Planta Med*, 2015, doi: 10.1055/s-0035-1556453.
- [65] 郭会彩, 孙 瑶, 王素敏, 等. 车前子多糖致突变毒性的实验研究 [J]. 河北医科大学学报, 2011, 32(7): 758-760.
- [66] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [67] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [68] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 2002.

- [69] Andrzejewska-Golec E. Taxonomic aspects of the iridoid glucosides occurring in the genus *Plantago* [J]. *Acta Soc Botan Polon*, 1997, 66(2): 201-205.
- [70] Rønsted N, Franzyk H, Mølgaard P, *et al*. Chemotaxonomy and evolution of *Plantago* L. [J]. *Plant Systema Evolut*, 2003, 242(1/4): 63-82.
- [71] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.
- [72] Nhiem N X, Tai B H, Van Kiem P, *et al*. Inhibitory activity of *Plantago major* L. on angiotensin I-converting enzyme [J]. *Arch Pharm Res*, 2011, 34(3): 419-423.
- [73] Geng F, Yang L, Chou G X, *et al*. Bioguided isolation of angiotensin-converting enzyme inhibitors from the seeds of *Plantago asiatica* L. [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(7): 1088-1094.
- [74] 耿放. 基于生物质谱技术的车前子药效物质解析与质量标准研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2010.
- [75] 李朋飞. 苯乙醇苷类化合物对血管紧张素转化酶的抑制活性研究及构效关系探讨 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2014.
- [76] 张燕, 朱华旭, 郭立玮. 槲子中环烯醚萜类化合物的体内过程及其对相关酶的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 269-273.
- [77] 欧碧云, 刘代华. 黄酮类化合物药物代谢动力学研究进展 [J]. 中外健康文摘, 2013, 10(19): 410-412.
- [78] 谭琴. 基于肠吸收的质量评价指标选择方法的研究 [D]. 咸阳: 陕西中医学院, 2011.
- [79] 张寿文. 江西道地药材车前规范化栽培技术 (GAP) 及其优质高产的生理特性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [80] 胡生福, 雷俊萍, 吴波. 车前种质资源遗传多样性 ISSR 分析 [J]. 安徽农业科学, 2012, 40(5): 2681-2683.