

泽泻药材的研究进展及其质量标志物的预测分析

张慧娟¹, 龚苏晓¹, 许浚¹, 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. 天津药物研究院, 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室, 天津 300193

摘要: 泽泻始载于《神农本草经》, 列为上品, 历代本草中多有收载。泽泻主要分布于福建、四川和江西, 具利水渗湿、泄热、化浊调脂之效, 现代药理活性广泛, 其临床研究也逐步深入。从本草考证、化学成分和药理作用等几个方面对泽泻的研究现状进行综述, 在此基础上明确泽泻不同基原的差异, 并根据质量标志物(Q-marker)的概念, 从生源途径出发, 结合药效、新药用途及炮制等的研究, 预测泽泻的质量标志物, 以期对泽泻有效成分的定性定量分析和新标准的制定提供科学依据。

关键词: 泽泻; 本草考证; 质量标志物; 24-乙酰泽泻醇 A; 23-乙酰泽泻醇 B; 泽泻醇 B

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)19-4741-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.027

Research progress of *Alismatis Rhizoma* and prediction analysis on its Q-marker

ZHANG Hui-juan¹, GONG Su-xiao¹, XU Jun¹, ZHANG Tie-jun², LIU Chang-xiao³

1. College of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional 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. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: *Alismatis Rhizoma* was first published in the “Shennong’s Classic of Materia Medica”, listed as top grade, and most of the ancient herbals have been collected. *Alismatis Rhizoma* is mainly distributed in Fujian, Sichuan, and Jiangxi provinces. *Alismatis Rhizoma* has the effect of diffusing water and dampness, releasing heat, removing turbidity, and reducing lipid. Its modern pharmacological activity is extensive, and its clinical research is deepening gradually. This paper summarizes the research status of *Alismatis Rhizoma* from the aspects of herbal textual research, chemical composition, and pharmacological action. On this basis, the differences of different radicals of *Alismatis Rhizoma* are clarified. Based on the concept of quality marker (Q-marker), the Q-markers of *Alismatis Rhizoma* are predicted from the point of origin, combined with the research of pharmacodynamics, new medicinal uses and processing, in order to perform qualitative and quantitative analysis of the effective components of *Alismatis Rhizoma* and provide scientific basis for formulation of new standards.

Key words: *Alismatis Rhizoma*; herbal authentication; quality marker; alisol A 24-acetate; alisol B 23-acetate; alisol B

泽泻科(Alismataceae)泽泻属 *Alisma* Linn. 有 11 种植物, 主要分布于北半球温带和亚热带地区, 我国产 6 种。《中国药典》2015 年版所收载的泽泻药材为泽泻科植物泽泻 *A. orientale* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎, 性寒, 味甘、淡, 归肾、膀胱经, 具有利水渗湿、泄热、化浊调脂的功效, 可用

于小便不利、水肿胀满、泄泻尿少、痰饮眩晕、热淋涩痛、高脂血症, 含量测定以 23-乙酰泽泻醇 B 为指标^[1]。泽泻药材有建泽泻和川泽泻之分, 且药效作用广泛, 具有利尿、抗结石、调血脂、降血糖和保肝等多种作用^[2-7]。因此, 有必要对其基原沿用历史、化学成分和药理作用进行系统总结分析, 并

收稿日期: 2019-04-25

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: 张慧娟(1993—), 女, 硕士研究生, 主要从事中药质量研究。Tel: (022)23006843 E-mail: zhanghuijuan1121@163.com

*通信作者 张铁军, 研究员。Tel: (022)23006848 E-mail: zhangtj@tjipr.com

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

基于中药质量标志物 (Q-marker) 的概念要求, 对泽泻的 Q-marker 进行预测, 以期提炼和确定质量控制指标并建立科学的质量控制方法。

1 本草考证

泽泻药材始载于《神农本草经》^[8], 列为上品, 其卷一记载道: “泽泻, 味甘, 寒。主风寒湿痹, 乳难。消水, 养五脏, 益气力, 肥健……。”该古籍中提到泽泻有消水之功, 具利水之效。历代本草对泽泻也多有收载, 《名医别录》^[9]曰: “泽泻……止泄精、消渴、淋沥、逐膀胱三焦停水”。《汤液本草》^[10]云: “泽泻, 除湿之圣药, 治小便淋沥……”。《本草图经》^[11]和《闽产录异》^[12]对泽泻原植物的形状有所描述, 均表明叶宽大而长, 且叶多数, 但不足以区分其原植物是泽泻还是东方泽泻。通过本草收载比较分析及现今记载可知, 泽泻多生于池泽, 原植物为多年生水生或沼生草本。随着历史的变迁, 泽泻的产地分布也发生了变化, 《名医别录·卷上》^[9]所载: “泽泻, 生汝南”。汝南古属豫州, 现今指河南省驻马店市汝南县, 随后有“汝南不复采”之故, 泽泻分布趋向于汉中、江淮一带, 并称汉中者为佳。此后, 泽泻为福建、江西、四川均有出, 以福建产为多且质佳。

《中药材手册》^[13]收录: “泽泻药材为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientalis* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎, 商品中以福建、四川两省产者最有名, 故有建泽泻与川泽泻之称, 习惯认为建泽泻质量较好”。《中药大辞典》^[14]中写道: “泽泻药材为泽泻科植物泽泻 *Alisma plantago-aquatica* L. var. *orientale* Samuels. 的块茎, ……四川、福建有大面积的栽培, 商品中以福建、江西产者称建泽泻, 四川、云南、贵州产者称川泽泻”。《中华本草》^[15]中指出: “泽泻药材基原为泽泻科植物泽泻 *Alisma orientalis* (Sam.) Juz. [*A. plantago-aquatica* L. var. *orientale* Sam.] 的块茎”。《中国植物志》描述到植物泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn. 的块茎与植物东方泽泻 *A. orientale* (Samuel.) Juzep. 的块茎作为药用, 二者疗效相同, 但属于不同的品种。因此, 依据拉丁名及本草考证可以推断原植物东方泽泻实为植物泽泻的 1 个变种, 且有研究表明^[16], 药材江泽泻与建泽泻二者基原植物相同, 同为植物东方泽泻, 川泽泻的基原植物则为泽泻。

2 炮制历史沿革

南北朝刘宋时代《雷公炮炙论》^[17]记载有“细

锉, 酒浸一宿, 漉出, 暴干任用”, 这是关于泽泻炮制方法的最早记载, 随后出现对泽泻的酒制、炒制、清蒸、盐制等方法。泽泻的现代炮制方法包括生泽泻、清炒泽泻、麸炒泽泻、土炒泽泻及盐炙泽泻等, 而目前最常用的炮制品种是麸炒泽泻和盐泽泻。泽泻盐制法从清代开始出现, “滋阴利水盐水炒”“健脾生用或酒炒用”“利小便生用, 入补剂盐、酒炒”等论述表明炮制使泽泻产生了不同的功效。现代研究表明泽泻经麸炒、盐炒等炮制后, 其水溶性浸出物较生品均有不同程度的增加, 尤以盐制品为高, 说明泽泻经炮制后, 有利于有效成分的煎出, 并有药理研究表明, 生品与麸炒制品均有一定的利尿作用, 用于利水消肿^[18-19]。

3 化学成分

3.1 三萜类成分

研究表明^[20-33], 泽泻药材中主含萜类成分, 包括三萜类、倍半萜类和二萜类。邓岳等^[24]采用超高效液相色谱-飞行时间质谱 (HPLC-TOF-MS) 技术分析了泽泻提取物中的三萜类成分, 进行了定性鉴别, 共鉴定出 22 种三萜类化合物。并有研究报道对泽泻中的三萜类成分进行了分离、鉴定。泽泻中的三萜类成分多为原萜烷型四环三萜类, 依照生源途径, 泽泻药材中的三萜类成分均由 23-乙酰泽泻醇 B 衍生而来, 有泽泻醇 A (alisol A) 及其乙酸酯、泽泻醇 B (alisol B) 及其乙酸酯、泽泻醇 C (alisol C) 及其乙酸酯等。泽泻药材中三萜类化学成分结构骨架见图 1, 各结构骨架对应的成分见表 1。

3.2 倍半萜类成分

泽泻药材所含倍半萜多为愈创木烷型, 最早分离得到泽泻醇和泽泻二醇^[34], 之后又从中分离得到 2 个吉玛烷型倍半萜吉玛烯 C、吉玛烯 D 以及 alismol 的系列衍生物泽泻萜醇 (A~C), sulfoorientalol A~D^[35-36]。此后还有许多相关研究对泽泻中的倍半萜类成分进行了分离鉴定。从生物合成途径来看, 这些倍半萜类化合物均由吉玛烷型单环倍半萜烯衍生物 germacrene C、germacrene D 转化而来^[35]。

3.3 二萜类成分

泽泻药材中的二萜类成分属于贝壳杉烷型四环二萜类化合物^[37-38], 包括泽泻二萜醇、泽泻二萜苷和 (-)-16R-ent-kaurane-2,12-dione。

3.4 其他类成分

泽泻药材中还含有其他类成分, 包括 β -谷甾醇-3-O-6-硬脂酸酯、 β -谷甾醇、硬脂酸、大黄素、胡

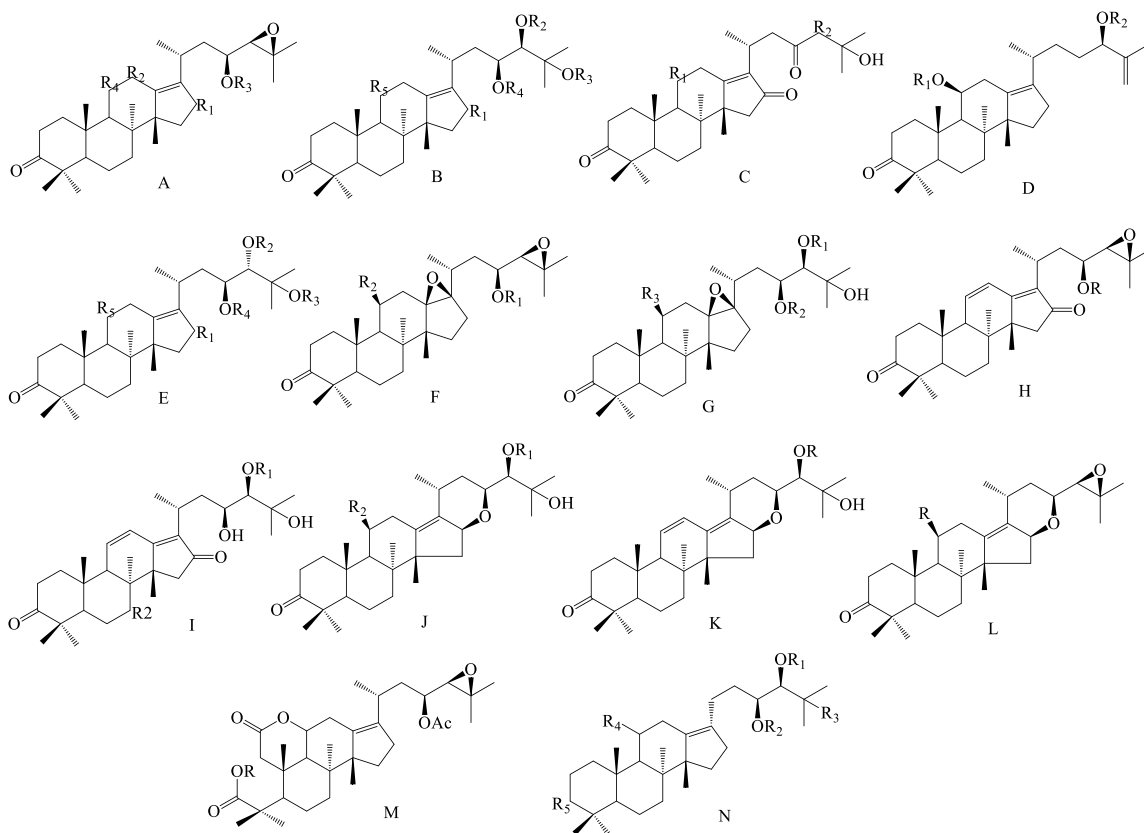


图 1 泽泻药材中三萜类成分的结构骨架

Fig. 1 Structural skeleton of triterpenoids in *Alismatis Rhizoma*

萝卜苷-6-*O*-硬脂酸酯、卫矛醇，以及从泽泻块茎中分离的酸性多糖 alisman PII 和 alisman SI 的葡聚糖等成分。除此之外还含有大量淀粉、蛋白质、氨基酸及一些金属元素等。

4 药理作用

泽泻药材中的三萜类成分及泽泻多糖具有广泛的生物活性。现代药理研究表明泽泻有利尿、抗结石、抗动脉粥样硬化、抗高脂血症、降血糖、抗脂肪肝、抗氧化、抗炎、抗癌、调节免疫等作用。

4.1 利尿及抗结石作用

黄小强等^[2]采用代谢笼法比较泽泻不同提取部位对水负荷大鼠的利尿作用，结果显示醋酸乙酯部位利尿作用最明显，通过 HPLC 分析发现醋酸乙酯部位主要集中了三萜类化合物，初步判断泽泻中起利尿作用的为三萜类成分。王立新等^[39]研究发现泽泻醇提取物、水提取物、24-乙酰泽泻醇 A 均有利尿作用，而泽泻醇提取物和 24-乙酰泽泻醇 A 的利尿作用无显著差异，表明 24-乙酰泽泻醇 A 为泽泻利尿的活性成分之一。

草酸钙结石是肾结石里最为常见的一种，占肾结石的 80% 以上。曹正国等^[3]给予乙二醇和氯化

铵诱导的尿草酸钙结石模型大鼠泽泻不同溶剂提取物，经过指标比较、血生化检查及肾组织病理学检查发现泽泻醋酸乙酯浸膏能抑制实验性高草酸尿症大鼠尿草酸钙晶体的形成，是泽泻抑制尿草酸钙结石形成的有效部位。周雪峰等^[40]对泽泻中抑制肾结石形成的活性成分进行了 2D NMR 分析，应用生物活性导向分离法，从活性部位分离得到 3 个萜类化合物，解析鉴定为 24-乙酰泽泻醇 F、24-乙酰泽泻醇 A 和环氧泽泻烯。

4.2 抗动脉粥样硬化及调血脂作用

有研究以氧化型低密度脂蛋白 (Ox-LDL) 诱导大鼠血管平滑肌细胞 (VSMCs) 作为动脉粥样硬化模型，观察泽泻中萜类成分 24-乙酰泽泻醇 A 对可引起 VSMCs 迁移的基质金属蛋白酶 (MMP) 表达的影响，结果发现 Ox-LDL 组细胞 MMP-9 表达水平较对照组有所升高，而 24-乙酰泽泻醇 A 组细胞 MMP-9 mRNA 和蛋白表达水平较 Ox-LDL 组降低，且 MMP-9 蛋白表达水平下降较 mRNA 显著，表明 MMP-9 表达的增高可能促进 VSMCs 迁移，24-乙酰泽泻醇 A 可抑制 VSMCs 迁移及 MMP-9 的表达，从而起到防治动脉粥样硬化的作用^[41-42]。

表1 泽泻中的三萜类成分

Table 1 Triterpenoids from *Alismatis Rhizoma*

编号	化合物名称	结构骨架	取代基	文献
1	23-乙酰泽泻醇 B (alisol B 23-acetate)	A	R ₁ = 2H, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	20-21
2	泽泻醇 B (alisol B)	A	R ₁ = 2H, R ₂ = 2H, R ₃ = H, R ₄ = OH	20-21
3	23-乙酰泽泻醇 C (alisol C 23-acetate)	A	R ₁ = =O, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	20-21
4	泽泻醇 C (alisol C)	A	R ₁ = =O, R ₂ = 2H, R ₃ = H, R ₄ = OH	20-21
5	11-去氧泽泻醇 B (11-deoxy-alisol B)	A	R ₁ = 2H, R ₂ = 2H, R ₃ = H, R ₄ = 2H	21
6	11-去氧-23-乙酰泽泻醇 B (11-deoxy-alisol B 23-acetate)	A	R ₁ = 2H, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = 2H	20-21
7	11-去氧泽泻醇 C (11-deoxy-alisol C)	A	R ₁ = =O, R ₂ = 2H, R ₃ = H, R ₄ = 2H	20-21
8	11-去氧-23-乙酰泽泻醇 C (11-deoxy-alisol C 23-acetate)	A	R ₁ = =O, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = 2H	28
9	16-methoxy-alisol B 23-acetate	A	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	25
10	16-hydroxy-alisol B 23-acetate	A	R ₁ = OH, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	25
11	23-乙酰泽泻醇 M (alisol M 23-acetate)	A	R ₁ = =O, R ₂ = OH, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	20
12	23-乙酰泽泻醇 N (alisol N 23-acetate)	A	R ₁ = 2H, R ₂ = OH, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	20
13	16 β -methoxyalisol B diacetate	A	R ₁ = OCH ₃ , R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OAc	28
14	16 β -hydroxyalisol B triacetate	A	R ₁ = OAc, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OAc	28
15	16 β -hydroxyalisol B monoacetate	A	R ₁ = OH, R ₂ = 2H, R ₃ = Ac, R ₄ = OH	27
16	泽泻醇 A (alisol A)	B	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	20-21
17	23-乙酰泽泻醇 A (alisol A 23-acetate)	B	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = Ac, R ₅ = OH	20
18	24-乙酰泽泻醇 A (alisol A 24-acetate)	B	R ₁ = 2H, R ₂ = Ac, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	20-21
19	16-oxo-alisol A	B	R ₁ = O, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	20-21
20	16-oxo-alisol A 23-acetate	B	R ₁ = O, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = Ac, R ₅ = OH	24
21	16-oxo-alisol A 24-acetate	B	R ₁ = O, R ₂ = Ac, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	20-21
22	25-O-methoxy-alisol A	B	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = CH ₃ , R ₄ = H, R ₅ = OH	25
23	11-去氧泽泻醇 A (11-deoxy-alisol A)	B	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = 2H	28
24	23-O-methoxy-alisol A	B	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = CH ₃ , R ₅ = OH	28
25	泽泻醇 H (alisol H)	C	R ₁ = 2H, R ₂ = 2H	24
26	泽泻醇 G (alisol G)	D	R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = H	20-21
27	25-anhydro-alisol A 11-acetate	D	R ₁ = OH, R ₂ = Ac, R ₃ = H	25
28	25-dehydro-alisol A 24-acetate	D	R ₁ = OH, R ₂ = H, R ₃ = Ac	28
29	泽泻醇 E (alisol E)	E	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	28
30	23-乙酰泽泻醇 E (alisol E 23-acetate)	E	R ₁ = 2H, R ₂ = H, R ₃ = H, R ₄ = Ac, R ₅ = OH	25
31	24-乙酰泽泻醇 E (alisol E 24-acetate)	E	R ₁ = 2H, R ₂ = Ac, R ₃ = H, R ₄ = H, R ₅ = OH	25
32	13,17-epoxy-alisol B	F	R ₁ = H, R ₂ = OH	25
33	泽泻醇 D (alisol D)	F	R ₁ = Ac, R ₂ = OH	24
34	11-deoxy-13,17-epoxy-alisol B 23-acetate	F	R ₁ = Ac, R ₂ = 2H	25
35	11-去氧泽泻醇 D (11-deoxy-alisol D)	F	R ₁ = H, R ₂ = 2H	28
36	13,17-环氧泽泻醇 A (13,17-epoxy-alisol A)	G	R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = OH	25
37	11-deoxy-13,17-epoxy-alisol A	G	R ₁ = H, R ₂ = H, R ₃ = 2H	24
38	泽泻醇 L (alisol L)	H	R = H	20-21
39	23-乙酰泽泻醇 L (alisol L 23-acetate)	H	R = Ac	21
40	16-oxy-11-anhydro-alisol A	I	R ₁ = H, R ₂ = 2H	29
41	泽泻醇 F (alisol F)	J	R ₁ = H, R ₂ = OH	20-21
42	24-乙酰泽泻醇 F (alisol F 24-acetate)	J	R ₁ = Ac, R ₂ = OH	21
43	11-去氧泽泻醇 F (11-anhydro-alisol F)	K	R = H	26
44	11-anhydro-alisol F 24-acetate	K	R = Ac	26
45	泽泻醇 I (alisol I)	L	R = 2H	20
46	16,23-氧化泽泻醇 B (16,23-oxido-alisol B)	L	R = OH	20
47	alismalactone 23-acetate	M	R = H	20
48	11,23,25-tri-O-alisol A	N	R ₁ = H, R ₂ = CH ₂ -OCH ₃ , R ₃ = CH ₃ , R ₄ = OCH ₂ -OCH ₃ , R ₅ = 2H	28
49	alisol A 23,24-diacetate	N	R ₁ = Ac, R ₂ = Ac, R ₃ = OH, R ₄ = OH, R ₅ = O	28

泽泻提取物可降低血清三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇含量,升高血清中高密度脂蛋白胆固醇含量,增加血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的含量,降低脂质过氧化产物,从而改善机体的脂代谢紊乱,研究显示泽泻提取物与有氧运动相结合治疗高脂血症效果更佳^[43-44]。通过高脂饮食诱导大鼠出现高脂血症,给予泽泻提取物可有效降低血清低密度脂蛋白胆固醇含量,其中低剂量可有效降低高脂血症大鼠血清胆固醇的含量,提示泽泻具有较好的调脂作用^[45]。

4.3 降糖作用

目前有很多研究表明泽泻具有降血糖的作用,可用于治疗糖尿病^[46-50]。易醒等^[47]构建体外鼠源 α -葡萄糖苷酶抑制剂微量筛选模型,研究显示泽泻提取物可有效抑制离体小鼠 α -葡萄糖苷酶活性,且呈现一定剂量依赖性,表明泽泻在降糖方面有一定的作用。张伟云等^[46]初步探索了泽泻降低 2 型糖尿病小鼠血糖的有效部位,2 型糖尿病小鼠连续 ig 泽泻醋酸乙酯萃取物 21 d 后血糖降低,口服葡萄糖耐受实验过程中的糖耐量得到改善($P < 0.01$)。

4.4 抗脂肪肝及保肝作用

泽泻单味药有明显的降酶、抗脂肪肝作用^[7]。泽泻在显著改善大鼠非酒精性脂肪肝病变的同时,能一定程度上抑制肝脏肿大及转氨酶升高,对肝脏具有一定的保护作用^[51]。泽泻对油酸、DL-乙硫氨酸、四氯化碳诱导的脂肪肝细胞损伤具有保护作用^[52-54]。

4.5 抗氧化及抗炎作用

泽泻能明显改善 Ox-LDL 诱导损伤的血管内皮细胞的形态,增加血管活性物质一氧化氮(NO)分泌,升高一氧化氮合酶(NOS)水平,明显提升 SOD 活力,清除大量的自由基保护血管内皮细胞免受损害,体现出一定的抗氧化作用,以维持细胞氧化/抗氧化状态平衡^[55]。泽泻多糖、水提物、醇提物均具有较强的抗氧化能力^[56]。24-乙酰泽泻醇 A 可通过调节促炎因子细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)发挥抗炎作用^[57]。泽泻醇对脂多糖刺激小胶质细胞产生的 NO 有明显抑制作用,同时对 MMP-3 的表达有缓解作用,显现一定的抗炎能力,为治疗中枢炎症提供了可能性^[4]。

4.6 抗癌作用

泽泻中起抗癌作用的成分有 23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B。23-乙酰泽泻醇 B 可抑制结直肠癌

HCT116 细胞增殖^[58],且在一定的浓度范围内呈时间和浓度依赖性。体外研究表明泽泻醇 B 能够使癌细胞内 MMP-2 及 MMP-9 蛋白表达量显著下调,对乳腺癌 4T1 细胞的生长具有一定的抑制作用,可显著抑制乳腺癌细胞的转移能力,这些结果证实了泽泻醇 B 在体外具有良好的抗癌细胞转移活性^[59]。泽泻醇 B 对胃癌 SGC7 901 细胞体外增殖亦具有明显的抑制作用^[60]。

4.7 调节免疫作用

研究报道,从泽泻中分离出来的 alisman SI 的葡聚糖、alisman PII 的酸性多糖均具有增强网状内皮系统活性和抗补体活性^[61-62]。张朝凤等^[63]从泽泻中分离鉴定了 12 个化合物,通过免疫抑制活性物质研究发现原萜烷类成分 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B 和 13,17-环氧泽泻醇 A 具有剂量依赖性免疫抑制趋势。

5 Q-marker 的预测分析

泽泻药材按地域划分有建泽泻和川泽泻之分。通过基原考证得知,《中国药典》2015 年版所载泽泻药材原植物应为东方泽泻 *Alisma orientale* (Sam.) Juzep., 即建泽泻,仅规定了 23-乙酰泽泻醇 B 的含量限度,指标单一,难以反映泽泻的整体质量。Q-marker 是指存在于中药材和中药产品中固有的或加工过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,该物质可进行定性鉴别和定量测定,通过反映安全性和有效性,起到控制质量的目的^[64]。中药的有效性及安全性是中药质量的核心问题,明确中药所含化学成分及其生物合成途径,将中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分相结合,以预测中药 Q-marker,提升中药及产品质量标准^[65-68]。依据 Q-marker 的概念及基本条件,为更好地评价泽泻药材质量,通过文献分析,对泽泻药材 Q-marker 进行预测分析。

5.1 基于原植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-marker 预测分析

泽泻科有 11 属,我国含 4 属,包括慈姑属 *Sagittaria* Linn.、毛茛泽泻属 *Ranalisma* Stapf.、泽苔草属 *Caldesia* Parl. 和泽泻属 *Alisma* Linn.。泽泻科近缘植物较多,且有变种和变型,形态上较为相似。泽泻属与其他属的分类特征比较清晰,黄琼林等^[69]基于 ITS2 序列的聚类树揭示了泽泻属与其他 3 个属的亲缘关系较远。泽泻属现今有 11 种,我国产 6 种,包括小泽泻 *A. nanum* D. F. Cui、膜果泽泻 *A.*

lanceolatum Wither.、泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn.、东方泽泻 *A. orientale* (Sam.) Juzep.、草泽泻 *A. gramineum* Lej. 和窄叶泽泻 *A. canaliculatum* A. Braun et Bouche.。《中国药典》1963 年版记载泽泻药材为泽泻科植物泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn. 的干燥块茎,《中国药典》1977—2010 年版记载泽泻植物拉丁名为 *A. orientale* (Sam.) Juzep.,《中国药典》2015 年版收录的泽泻植物基原为泽泻科植物泽泻 *A. orientale* (Sam.) Juzep.。《中国植物志》1992 年版第 8 卷记录有泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn. 与东方泽泻 *A. orientale* (Samuel.) Juzep., 前者常与东方泽泻混杂入药, 疗效同东方泽泻, 而窄叶泽泻和慈菇曾被混伪用作药材泽泻。东方泽泻与泽泻外部形态十分相似, 但其花果很小, 花柱很短, 内轮花被片边缘波状, 花托在果期中部呈凹形; 瘦果在花托上排列不整齐等明显有别^[70], 二者原植物见图 2。《中国药典》2015 年版收录的泽泻药材为泽泻科植物泽泻 *A. orientale* (Sam.) Juzep. 的干燥块茎, 经本草考证, 泽泻药材原植物为东方泽泻, 但药典表述并未言明, 易引起混乱, 故本文建议将泽泻更正为东方泽泻。



图 2 泽泻和东方泽泻植物图

Fig. 2 Plant pictures of *A. orientale* and *A. plantago-aquatica*

据《七十六种药材商品规格标准》所载^[71], 泽泻根据主产地区福建、四川分为建泽泻与川泽泻 2 个品种, 尚有产于江西的泽泻称为江泽泻。建泽泻与川泽泻商品规格均为干货, 并有等级之分。建泽泻表面黄白色, 断面浅黄白色, 细腻有粉性; 川泽泻表面灰黄色, 底部有瘤状小疙瘩, 断面淡黄白色, 见图 3。陈菁瑛等^[16]通过探讨不同泽泻种质资源的种质特性, 观察研究其生物学特性与植株特征及其品质, 依照《中国植物志》第 8 卷泽泻科泽泻属分种标准鉴定发现, 建泽泻与江泽泻植株形态、药材泽泻醇成分构成相似, 仅在植株高度、叶片大小上存在微小差别, 两者属于同属同种的植物。建泽泻



建泽泻

川泽泻

图 3 建泽泻和川泽泻药材图

Fig. 3 Medicinal material pictures of *A. orientale* and *A. plantago-aquatica*

与川泽泻不仅在地理分布上差距大, 两者在植株形态、生长发育特性等方面也有显著的区别, 川泽泻原植物是泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn., 建泽泻原植物是东方泽泻 *A. orientale* (Sam.) Juzep., 两者是同属不同种即不同基原的植物。黄琼林等^[69]也研究发现, 这 2 个物种 ITS2 序列在 186 bp 处存在 A-T 碱基差异, 表明两者基因上存在区别。

泽泻属植物中分布的甾体三萜类成分, 分布较为局限, 含量也高, 是泽泻属的化学特征性成分, 泽泻中三萜类成分为原萜烷型四环三萜, 是达玛烷的异构体, 此类成分多存在于泽泻药材中^[72]。泽泻药材中含量较多的还有具免疫活性的多糖。萜类成分为次生代谢产物, 萜类化合物的生物合成途径中, 甲戊二羟酸为合成前体, 焦磷酸异戊烯酯 (IPP) 同焦磷酸 γ,γ -二甲基烯丙酯 (DMAPP) 起延长碳链作用, 甲戊二羟酸途径中生成的焦磷酸金合欢酯 (FPP) 通过尾尾缩合, 经鲨烯合酶 (SS) 催化生成反式角鲨烯, 再经鲨烯环氧酶 (SE) 作用, 反式角鲨烯在 C-2 和 C-3 位置环氧化生成底物 2,3-氧化角鲨烯 (2,3-oxido-squalene), 经过不同的环化方式转变而成三萜类化合物^[73-74], 见图 4。从生物合成途径来归纳, 泽泻药材中的三萜类成分均由新鲜植物中含量很高的 23-乙酰泽泻醇 B 衍生而来。通过区别泽泻属植物分类特征、考究亲缘关系及成分特有性分析, 将三萜类成分作为泽泻 Q-marker 确定的重要证据和可行路径。

5.2 基于化学成分与有效性相关证据的 Q-marker 预测分析

Q-marker 作为评价和控制中药有效性的主要指标, 须与有效性相结合。泽泻药材传统功效为利水渗湿、泄热、化浊调脂, 用于小便不利、水肿胀满、泄泻尿少、痰饮眩晕、热淋涩痛、高脂血症。

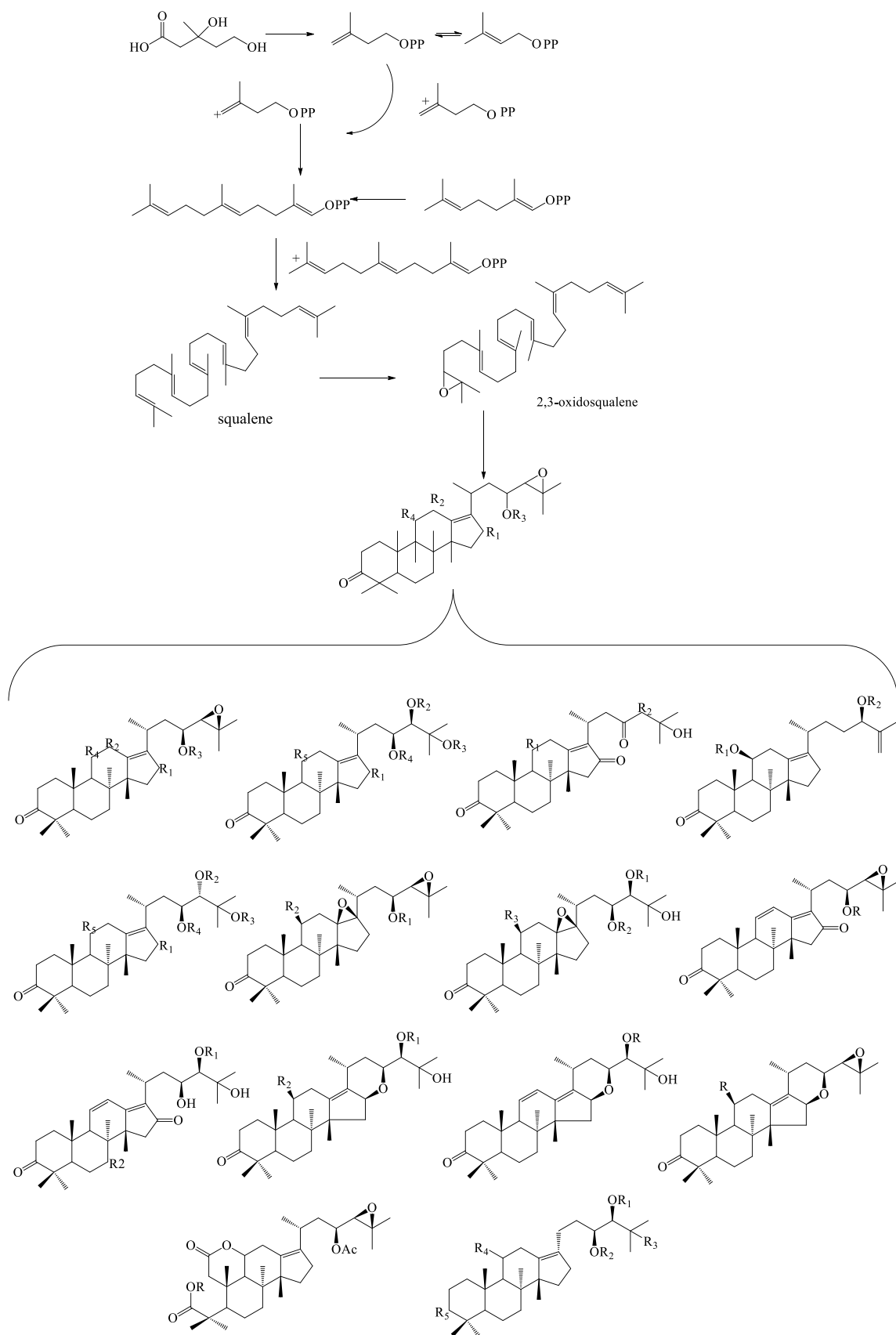


图 4 三萜类成分生物合成路径

Fig. 4 Biosynthetic pathways of triterpenoids

泽泻药材所含化学成分以三萜类为主, 还含有倍半萜类、二萜类等萜类成分, 其次为多糖、苷类、蒽醌类、醇类、有机酸、烷烃类、酯类、淀粉、蛋白质、氨基酸及一些金属元素等。按照 Q-marker 的定义和要求, 将成分同传统功效、药效学相联系, 与有效性进行相关分析, 以进一步确定泽泻药材的 Q-marker。

传统功效即功能主治是中药有效性的概括, 也是临床用药的依据。泽泻药用始载于《神农本草经》, 其卷一记载道: “主风湿痹, 乳难。消水, 养五脏, 益气力, 肥健……”^[8]。《中国药典》2015 年版所载泽泻利水渗湿、泄热、化浊降脂, 可治疗小便不利, 水肿胀满, 泄泻尿少, 痰饮眩晕, 热淋涩痛, 高脂血症^[1]。泽泻淡渗、利水作用较强, 治疗水湿停蓄之水肿, 对肾炎患者利尿作用更为明显。现代研究表明泽泻中的 24-乙酰泽泻醇 A 具有利尿作用, 可影响尿液中 Na^+ 、 K^+ 的浓度, 泽泻提取物和 24-乙酰泽泻醇 A 的利尿作用无显著差异, 说明 24-乙酰泽泻醇 A 是泽泻利尿的活性成分之一, 这与泽泻的传统功效利水渗湿相一致^[39]。泽泻泻水湿、行痰饮, 对痰饮停聚、清阳不升之头目昏眩有治疗作用, 有研究表明 24-乙酰泽泻醇 A 还可能通过调节细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 信号通路活性, 下调 MMP-9 mRNA 和蛋白表达水平, 起到防治动脉粥样硬化的作用^[42]。萜类成分具有较好的抗血小板聚集、扩张心脑血管、增加其血流量以及降压、调脂等作用, 三萜类成分具有广泛的生理活性, 可抗癌、抗炎、抗菌、抗病毒、降低胆固醇等。研究报道, 23-乙酰泽泻醇 B 可对人结直肠癌 HCT116 细胞产生抑制作用^[59], 泽泻醇 B 对癌细胞的增殖转移具有抑制作用, 表现出一定的抗转移活性^[58,60]。泽泻多糖具有抗氧化、保肝、调节免疫功能等作用。钱增堃等^[75]的研究表明泽泻中的多糖类对糖尿病并发症和肝脏组织脂肪积累具有一定的防治作用。以上所提成分的生物活性与泽泻传统功效有共同之处, 三萜类成分为泽泻的主要药效物质基础, 以上所提到的成分 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B 可考虑作为泽泻药材的 Q-marker, 泽泻多糖体现的活性表明也可将其列入 Q-marker 的主要选择。

5.3 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析

确定 Q-marker 需考虑化学成分的可测性。通过现有技术手段, 常用的有薄层定性鉴别和色谱定量分析, 对中药材中所含成分进行分析测定, 以便表征药材物质基础并进一步确定 Q-marker, 为建立质

量评价方法、制定科学可行的质量标准奠定基础。

依照前文分析可知, 泽泻主要药效物质基础为三萜类成分和泽泻多糖, 故考虑将其作为泽泻 Q-marker 的主要选择。已有研究采用超高效/高效液相色谱质谱联用 (UPLC/HPLC-TOF-MS) 对泽泻物质基础进行表征与辨识, 通过高效液相二极管阵列/蒸发光散射检测器联用 (HPLC-DAD-UV/ELSD) 对泽泻所含三萜类成分进行了测定。罗张炎等^[76]建立了同时测定泽泻药材中泽泻醇 A、泽泻醇 F、24-乙酰泽泻醇 A 和 23-乙酰泽泻醇 B 含量的 HPLC 方法, 丘建芳等^[77]则选用基线噪音较小的蒸发光散射 (ELSD) 检测器, 建立了同时测定泽泻药材中 4 种三萜类成分的定量分析方法。赵万里等^[78]采用反相高效液相二极管阵列联用 (RP-HPLC-DAD) 分析方法对泽泻中 11 个三萜类成分进行测定, 分析结果提示选用单一某个指标来评价泽泻药材的质量有很大的局限性, 而且三萜类成分为紫外末端吸收, 因此选择合适的方法对泽泻所含成分进行定性定量分析, 基于其可测性来确定 Q-marker 很有必要。目前对泽泻多糖提取测定的方法相对来说不够完善。多糖类成分结构复杂, 分离纯化和结构鉴定难度大, 对于泽泻多糖结构特异性的研究报道匮乏, 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、专属性的定量测定方法^[79]。

泽泻多糖和三萜类成分与其有效性密切相关, 作为主要药效物质基础, 进行 Q-marker 选择时应优先考虑, 并应该进一步针对三萜类成分化学物质组深入研究, 建立专属性的测定方法, 以便科学有效地提高质量评价和质量控制。

5.4 基于炮制影响化学成分含量变化的 Q-marker 预测分析

已有报道^[80-81]通过比较生泽泻、清炒泽泻和盐泽泻 3 者的差异考察清炒和盐炙对泽泻化学成分的影响, 结果表明泽泻炮制后化学成分组成和含量均发生明显变化, 其中 23-乙酰泽泻醇 B 峰面积明显减小, 泽泻醇 A、24-乙酰泽泻醇 A 和泽泻醇 B 的峰面积有所增加。泽泻清炒和盐炙后, 化学成分的组成相同, 但含量存在差异, 盐炙较清炒对含量的影响更大, 盐炙后含量无论增加还是减少均较清炒后变化大。王亚琼等^[82]研究麸炒泽泻化学成分含量变化, 采用一测多评法测定 4 种三萜类成分含量, 其中含量下降最为明显的是 23-乙酰泽泻醇 B, 而泽泻醇 A 含量升高。无论泽泻在炮制过程中有效成分

如何转化,其主要产物均为泽泻中原有的三萜类化合物,只是药效成分的含量和比例发生了变化。因此泽泻药材中的三萜类成分如 23-乙酰泽泻醇 B、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B、泽泻醇 A 可作为 Q-marker 的主要选择。

5.5 基于质量控制相关的 Q-marker 预测分析

对泽泻药材的 Q-marker 进行预测分析,最终的目的是为建立科学的质量控制方法提供依据。三萜类成分为泽泻的主要成分,建立快捷简便的测定方法很有必要。Zhang 等^[83]采用高效液相色谱法结合二极管阵列检测器(HPLC-DAD),通过一测多评法测定泽泻中 4 种主要活性三萜来确定其多组分,该方法适用于泽泻的常规定量分析及质量控制,所测定的 4 种成分分别是 23-乙酰泽泻醇 C、泽泻醇 A、24-乙酰泽泻醇 A 及 23-乙酰泽泻醇 B,此 4 种成分可测且具有药理活性,并且针对此建立了可靠的测定方法,因此可作为 Q-marker 的主要选择。

5.6 基于网络药理学评价的 Q-marker 预测分析

“药效-成分-靶向目标-指纹”的有效结合可用于筛选或预测中药的 Q-marker, Liao 等^[84]结合网络药理学和化学分析方法预测泽泻药材的 Q-marker,报道了泽泻 50%乙醇提取物的抗氧化活性及其对油酸诱导人肝癌 HepG2 细胞脂质积累的保护作用,结果发现泽泻的活性成分主要集中在 50%乙醇提取物中。通过分析辨识提取物中活性成分,联合“组分-靶向目标-生物途径”筛选或预测泽泻 Q-marker,由此建立泽泻代谢物谱。结果显示代表性的化合物包括泽泻醇 A、泽泻醇 B、23-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A,满足泽泻 Q-marker 的要求。

6 结语

泽泻药材为历代本草著作和各版《中国药典》所收载,文献记载其“养五脏,益气力”,具有广泛的生理活性,近年来对泽泻的研究取得了较大进展,泽泻多方面的药用价值使其开发利用前景更加广阔。《中国药典》2015 年版收载泽泻药材原植物应为东方泽泻 *Alisma orientalis* (Samuel.) Juzep., 故药典中对泽泻原植物之名应表述清楚。因地域之分,原植物为泽泻 *A. plantago-aquatica* Linn. 的川泽泻也是市场流通商品规格之一,二者虽区别明显,但市面上仍有伪品混存。目前对泽泻采收方面的文献较少,对于加工炮制方面的研究也不够深入,因此,建立科学、合理的质量评价方法,对泽泻的质量进行全面准确地评价并指导泽泻从产地、采收、加工、

贮藏的合理利用,对于泽泻产业的健康发展具有重要的现实意义。

原萜烷型四环三萜类成分存于泽泻药材中,具有广泛的生理活性。泽泻药材中 24-乙酰泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B 等活性成分均可考虑作为泽泻药材的 Q-marker。中药质量反映和表征中药有效性和安全性,是中医临床用药和中成药有效性控制的重要依据。本文在对泽泻药材本草考证、炮制方法、化学成分和药理作用研究现状综述的基础上,依据中药 Q-marker 的核心概念,从植物次生代谢物角度追溯其物质组生源途径,并结合化学成分与有效性的相关证据,对泽泻药材 Q-marker 的筛选和确定进行文献分析和论证,为中药 Q-marker 分析的可行路径提供参考思路和方法。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 黄小强, 张雪, 李小艳, 等. 泽泻不同提取部位对大鼠的利尿作用 [J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 21-23.
- [3] 曹正国, 刘继红, 吴继洲, 等. 泽泻不同溶剂提取物对大鼠尿酸钙结石形成的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(1): 48-51.
- [4] 李淑子, 金在久, 张善玉. 泽泻不同提取物对高脂血症小鼠血脂及脂质过氧化的影响 [J]. 中国实用医药, 2008, 3(32): 7-9.
- [5] 杨新波, 黄正明, 陈红艳, 等. 泽泻不同溶剂提取物对糖尿病小鼠血糖及血液生化指标的影响 [J]. 解放军药学学报, 2006, 22(6): 419-421.
- [6] 王振海, 安锡忠, 任增超. 泽泻对大鼠急性肝脏损伤的保护作用 [J]. 中国动物检疫, 2010, 27(9): 56-57.
- [7] 李晶, 冯五金. 生山楂、泽泻、莪术对大鼠脂肪肝的影响及其交互作用的实验研究 [J]. 山西中医, 2006, 22(3): 57-59.
- [8] 明·黄辑. 神农本草经 [M]. 北京: 中医药古籍出版社, 1982.
- [9] 南北朝·陶弘景. 名医别录 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [10] 元·王好古. 汤液本草 (卷四) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987.
- [11] 苏颂. 本草图经 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1994.
- [12] 清·郭柏苍. 闽产录异 [M]. 长沙: 岳麓书社, 1986.
- [13] 中华人民共和国卫生部药政管理局, 中国药品生物制品检定所. 中药材手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1990.
- [14] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977.

- [15] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [16] 陈菁瑛, 苏海兰, 黄玉吉, 等. 泽泻不同种质资源特性比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2713-2717.
- [17] 南北朝·刘宋, 雷学. 雷公炮炙论 [M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1986.
- [18] 曹柳, 李青苗, 方清茂, 等. 3 种炮制方法对泽泻中 4 种三萜类成分的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1994-1998.
- [19] 刘文琴, 周丽姣, 罗金龙, 等. 基于指纹图谱探讨泽泻不同炮制饮片的成分差异 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 78-81.
- [20] Liu X, Li S L, Zhou Y, et al. Characterization of protostane triterpenoids in *Alisma orientalis* by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rap Commun Mass Spectr*, 2010, 24(11): 1514-1522.
- [21] 邵艳妮, 吴献, 樊李明, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定泽泻药材中 16 个成分 [J]. 药物分析杂志, 2018, 38(8): 1337-1350.
- [22] 邢增智, 陈旺, 曾宇. 泽泻的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 75-78.
- [23] 李洪梅. 中药泽泻和塔黄的化学成分及其生物活性研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017.
- [24] 邓岳, 刘阿娜, 王小明, 等. HPLC-TOF-MS 分析泽泻提取物中三萜类化合物 [J]. 化学分析计量, 2015, 24(6): 11-14.
- [25] 徐硕, 夏路风, 金鹏飞, 等. 泽泻的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(27): 47-51.
- [26] 许丹. 泽泻的降血脂活性成分研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2000.
- [27] 赵宇辉, 唐丹丹, 陈丹倩, 等. 利尿药茯苓、茯苓皮、猪苓和泽泻的化学成分及其利尿作用机制研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2014, 28(4): 594-599.
- [28] 肖飞艳, 冯育林, 杨世林, 等. 泽泻化学成分的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(5): 491-495.
- [29] 马旭. 中药泽泻降血脂有效部位化学成分及其质量控制研究 [D]. 杭州: 浙江工业大学, 2012.
- [30] 赵新峰, 孙毓庆. 高效液相色谱-电喷雾-质谱法分析泽泻中的活性成分 [J]. 中成药, 2007, 29(12): 1805-1807.
- [31] 朱玉岚, 彭国平. 泽泻的萜类化学成分研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(2): 348-351.
- [32] 彭国平, 楼凤昌. 四川产泽泻中三萜成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(4): 1-4.
- [33] 彭国平, 楼凤昌. 泽泻化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(3): 1-3.
- [34] Yoshiteru O, Tsuneo I, Hiroshi H. Alismol and alimoxide, sesquiterpenoids of *Alisma Rhizomes* [J]. *Phytochemistry*, 1983, 22(1): 183-185.
- [35] Masayuki Y, Shoko H, Nobumistu T, et al. Orientalol A, B and C, sesquiterpenoids constituents from chinese *Alismatis rhizoma*, and revised structures of alismol and alismoxide [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(9): 2582.
- [36] Masayuki Y, Youich F, Shoko H, et al. Sulfoorientalols A, B, C and D, four new biologically active sesquiterpenes from *Alismatis rhizoma* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(6): 1194-1196.
- [37] Yoshijiro N, Yohko S, Masumi K, et al. Terpenoids of *Alisma orientale* Rhizome and the crude drug *Alismatis Rhizoma* [J]. *Phytochemistry*, 1994, 36(1): 119-127.
- [38] 彭国平, 楼凤昌. 泽泻中二萜成分的结构测定 [J]. 药学报, 2002, 37(12): 950-954.
- [39] 王立新, 吴启南, 张桥, 等. 泽泻中利尿活性物质的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(6): 670-672.
- [40] 周雪峰, 尹仁杰, 阮汉利, 等. 泽泻抑制尿酸钙结石形成活性成分的 2DNMR 分析 [J]. 波谱学杂志, 2005, 22(2): 195-200.
- [41] 周晓茂, 薛偕华. 24-乙酰泽泻醇 A 对 Ox-LDL 诱导的大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶-9 表达的影响 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(4): 7-9.
- [42] 周晓茂, 魏伟, 陈彤, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对 ox-LDL 诱导大鼠 VSMC 表型转化的影响及其与 ERK1/2 通路的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(4): 342-346.
- [43] 苗华. 基于代谢组学技术研究泽泻对高脂血症大鼠防治的生物化学作用机制 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2016, 46(3): 397-402.
- [44] 苗华, 张旭. 基于 UPLC-代谢组学技术研究泽泻结合有氧运动对高脂血症大鼠的改善作用 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2014, 44(1): 83-87.
- [45] 张文涛. 沙苑子、泽泻降脂作用的比较研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [46] 张伟云, 陈全成, 王丽荣, 等. 泽泻降低 2 型糖尿病小鼠血糖的有效部位筛选 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(10): 81-85.
- [47] 易醒, 桂菲菲, 尹红梅, 等. 泽泻对鼠源 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(12): 1644-1648.
- [48] 陶雪涛, 姚立, 施宁川. 泽泻提取物对自发性糖尿病大鼠 Bmal1 (Arntl)、Acsl5、Gpx1 基因表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 833-836.
- [49] 尹红梅. 泽泻 α -葡萄糖苷酶抑制剂的筛选及其活性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [50] 杨新波, 黄正明, 曹文斌, 等. 泽泻醇提取物对高血糖小鼠血液生化指标及胰岛素的影响 [J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(6): 1196-1197.
- [51] 韩雪. 丹参、泽泻对非酒精性脂肪肝大鼠的防治作用及其机制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [52] 黄小强, 张雪, 熊丽樱, 等. 泽泻多糖对四氯化碳致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2017,

- 28(6): 1300-1302.
- [53] 杜金梁, 曹丽萍, 贾睿, 等. 泽泻提取物对油酸诱导建鲤脂肪肝细胞损伤中生化指标及 CYP1A 蛋白表达的影响 [J]. 西南农业学报, 2017, 30(1): 226-232.
- [54] 孙立云. 泽泻对奶牛脂肪变性肝细胞 CYP450 的影响 [D]. 保定: 河北农业大学, 2013.
- [55] 白一龙, 王丽萍, 时冠楠. 泽泻水提物抗氧化能力及对 SIRT1 蛋白表达影响的研究 [J]. 吉林化工学院学报, 2017, 34(9): 42-45.
- [56] 施凤飞, 魏伟, 汪玉成, 等. 24-乙酰泽泻醇 A 对氧化型低密度脂蛋白诱导巨噬细胞脂代谢因子 ABCA1、CD36 及炎症因子 CD147、MMP-9 的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(1): 7-12.
- [57] 刘瑜. 泽泻醇在小胶质细胞中对基质金属蛋白酶 3 与一氧化氮的抑制作用 [J]. 实验技术与管理, 2012, 29(10): 47-50.
- [58] 张爱凤, 盛玉青, 邹明畅. 泽泻醇 B 抗 4T1 乳腺癌细胞侵袭转移的体外研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(2): 178-180.
- [59] 宫姣, 李艳, 郝庆. 泽泻醇-B-乙酸酯对结直肠癌 HCT116 细胞增殖和周期的影响 [J]. 西部中医药, 2017, 30(3): 22-24.
- [60] 徐永红. 泽泻醇 B 诱导胃癌细胞凋亡、抑制其侵袭、转移的机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2008.
- [61] Shimizu N, Ohtsu S, Tomoda M, et al. A glucan with immunological activities from the tuber of *Alisma orientale* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(12): 1666-1668.
- [62] Tomoda M, Gonda R, Shimizu N, et al. Characterization of an acidic polysaccharide having immunological activities from the tuber of *Alisma orientale* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(15): 572-576.
- [63] 张朝凤, 周爱存, 张勉. 泽泻的化学成分及其免疫抑制活性筛选 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(8): 994-998.
- [64] 刘昌孝. 从中药资源-质量-质量标志物认识中药产业的健康发展 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3149-3154.
- [65] 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.
- [66] 张铁军, 许浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [67] 张铁军, 许浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [68] 熊亮, 彭成. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [69] 黄琼林, 马新业, 梁凌玲, 等. 泽泻科植物 DNA 条形码的筛选研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1402-1406.
- [70] 中国科学院植物研究所. 中国植物志 (8 卷) [M]. 北京: 科学出版社, 1992.
- [71] 国家医药管理局, 中华人民共和国卫生部. 《七十六种药材商品规格标准》[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部出版社, 1984.
- [72] 周荣汉, 段金廛. 植物化学分类学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [73] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [74] Tian T, Chen H, Zhao Y Y. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, doi: 10.1016/j.jep.2014.10.061.
- [75] 钱增堃, 崔凡, 凌云熹, 等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 117-125.
- [76] 罗张炎, 周爱存, 张朝凤, 等. HPLC 同时测定泽泻中 4 种泽泻醇成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(24): 3306-3309.
- [77] 丘建芳, 林婧, 许文, 等. HPLC-DAD-ELSD 测定泽泻药材中 4 种三萜类成分含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 42-46.
- [78] 赵万里, 黄小强, 许文, 等. RP-HPLC-DAD 同时测定泽泻中 11 个三萜类成分 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2933-2937.
- [79] 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.
- [80] 文霞, 宋丽, 何茂桃. 基于 HPLC 指纹图谱研究清炒和盐炙对泽泻中化学成分的影响 [J]. 环球中医药, 2018, 11(6): 831-836.
- [81] 何茂桃, 宋丽, 文霞, 等. 基于 UV 法和 HPLC 法考察盐制对泽泻主要药效成分含量的影响 [J]. 药学实践杂志, 2018, 36(3): 228-233.
- [82] 王亚琼, 吴光颖, 张华锋, 等. 基于 UPLC 及一测多评, 双标多测法测定麸炒泽泻中 4 种三萜类成分的含量 [J]. 中药材, 2018, 41(2): 385-389.
- [83] Zhang Y W, Li Q, Lv C X, et al. Simultaneous determination of four active components in *Alisma orientale* (Sam.) Juz. by HPLC-DAD using a single reference standard [J]. *J Pharm Anal*, 2015, 5(2): 85-92.
- [84] Liao M, Shang H, Li Y, et al. An integrated approach to uncover quality marker underlying the effects of *Alisma orientale* on lipid metabolism, using chemical analysis and network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.04.006.