

## 诃子的研究进展及质量标志物的预测

赵 鹿<sup>1</sup>, 廖翠萍<sup>1</sup>, 杨秀娟<sup>1</sup>, 董世奇<sup>2</sup>, 樊慧蓉<sup>2\*</sup>, 刘昌孝<sup>3\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 300192

3. 天津药物研究院, 中药现代制剂与质量控制国家工程实验室, 中药质量标志物研究中心, 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

**摘要:** 诃子是我国传统中药材, 在云南、广东、广西、西藏等地均有分布, 诃子在我国中医临床用药广泛, 在蒙药、藏药中占有非常重要的地位。诃子化学成分丰富多样, 主要包括酚酸类、鞣质类、三萜类、脂肪族类、黄酮类、挥发油、氨基酸类、微量元素、碳水化合物等。现代药理学研究表明, 诃子提取物具有抗氧化、抗癌抗肿瘤、解毒、抗菌、强心、抗炎、免疫调节、抗微生物、促进支气管平滑肌收缩等多种药理活性。通过查阅文献, 从本草考证、化学成分、药理作用等方面对诃子研究进展进行阐述, 根据质量标志物的核心理念, 从植物亲缘学及化学成分特性、传统功效、药性、药动学、新临床用途和化学成分可测性等方面对诃子质量标志物预测分析, 为诃子质量评价研究提供参考。

**关键词:** 诃子; 质量控制; 质量标志物; 酚酸; 鞣质; 三萜; 抗氧化; 抗肿瘤; 解毒

**中图分类号:** R282      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2732-13

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.015

## Research progress in *Terminalia chebula* and its predictive analysis on Q-marker

ZHAO Lu<sup>1</sup>, LIAO Cui-ping<sup>1</sup>, YANG Xiu-juan<sup>1</sup>, DONG Shi-qi<sup>2</sup>, FAN Hui-rong<sup>2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>3</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medicine Sciences, Tianjin 300192, China

3. National Engineering Laboratory for Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Research Center of Quality Markers of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

**Abstract:** *Terminalia chebula* is a traditional Chinese herbal medicine, which distributed in Yunnan, Guangdong, Guangxi, Tibet and etc. *T. chebula* is widely used in the clinical medicine of Chinese medicine and it plays a significant role in the Mongolian medicine and the Tibetan medicine. The chemical composition of *T. chebula* is rich and diverse, including phenolic acids, tannins, triterpenoids, aliphatics, flavonoids, volatile oils, amino acids, trace elements, carbohydrates and so on. Modern pharmacological studies have shown that *T. chebula* extract has many pharmacological activities, such as anti-oxidation, anti-cancer, anti-tumor, detoxification, antibacterial, strong heart, anti-inflammation, immunomodulation, anti-microbial, and promoting bronchial smooth muscle contraction. From the aspects of textual research, chemical composition characteristics, pharmacological action and so on, this paper expounds the research progress of *T. chebula*. According to the core concept of Q-marker, we predicted and analyzed the quality markers of *T. chebula* from the aspects of chemical composition characteristics, traditional efficacy, medicinal properties, pharmacokinetics, new clinical use and measurable composition. It provides reference for the quality evaluation of *T. chebula*.

**Key words:** *Terminalia chebula* Retz.; quality control; quality marker (Q-marker); phenolic acids; tannins; triterpenoids; anti-oxidation; anti-tumor; detoxification

收稿日期: 2019-11-12

基金项目: 国家重点研发计划 (2018YFC1708203); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (2018PT35031); 内蒙古自治区科技重大专项 (2019ZD004)

作者简介: 赵 鹿 (1995—), 女, 天津中医药大学药物分析硕士研究生。Tel: 17822065406 E-mail: 15047220430@163.com

\*通信作者 樊慧蓉, 研究员。E-mail: fanhr99@163.com

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

《中国药典》2015 年版一部收载诃子为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* Retz. 或绒毛诃子 *T. chebula* Retz. var. *tomentella* Kurt. 的干燥成熟果实, 诃子味苦、酸、涩, 性平, 归肺、大肠经, 具有涩肠止泻、敛肺止咳的功效。诃子用于久泻久痢、便血脱肛、肺虚喘咳、久嗽不止、咽痛音哑, 在我国民间用药极其广泛, 在藏药中甚至被视为“药中之王”, 可用于多种疾病的治疗。

中药质量是对中药有效性和安全性的反映和表征, 是中医临床用药和中成药有效性控制的重要依据。然而现行质量标准与中药材中功效相关物质的关联性不强。中药中含有多种化学成分, 其临床疗效并不一定就是某一种或几种成分作用的结果<sup>[1]</sup>。针对以上问题, 刘昌孝院士<sup>[2-3]</sup>提出“质量标志物(Q-marker)”的新概念, 从植物次生代谢物角度分析其物质基础, 密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度, 建立中药全程质量控制和溯源体系。本文在综述诃子化学成分和药理作用研究进展的基础上, 对诃子的 Q-marker 进行预测分析, 为其质量评价研究提供科学参考。

## 1 本草考证

诃子原名诃梨勒, 系外来语音译, 以诃梨勒之名首载于《新修本草》, 曰: “树似木棕, 花白, 子形似桅子, 青黄色, 皮肉相着”。绒毛诃子以毗梨勒首载于《新修本草》: “出西域及岭南交、爱等州, 戎人谓之二果, 树似胡桃, 子形亦似胡桃, 核似诃梨勒而圆短无棱, 用之亦同法”。诃子一名始见于五

代前蜀《海药本草》, 元代《汤液本草》作为“俗名”, 一直到清代《本草备要》才用为正名<sup>[4]</sup>。陈建南等<sup>[5]</sup>本草考证表明诃梨勒自古以来多用岭南所产, 尤其以广州产者为道地药材, 原植物即诃子 *T. chebula* Retz.<sup>[4]</sup>。现今供药用诃子的品种和产地均已增多。原主产地广东除产诃子以外, 也产大河子(变型); 云南为现今诃子主产地, 所产的绒毛诃子(变种)是全国主流品种; 广西产的诃子是另一变种恒河诃子<sup>[6]</sup>。钟永楚等<sup>[7]</sup>考证了唐、宋、明、清代等主要本草中有关诃子和绒毛诃子的内容, 认为诃子和绒毛诃子首载于《新修本草》是恰当的, 本草所记录的诃子品种为诃子 *T. chebula* Retz., 绒毛诃子在清代及清代以前本草书中所绘图是错误的, 应以《云南植物志》中绘图为准, 品种为毗梨勒 *T. Billerica* (Gaertn.) Roxb.<sup>[4]</sup>。

## 2 化学成分

诃子所含的化学成分丰富多样, 主要包括酚酸类、鞣质类、三萜类、脂肪族类、黄酮类、挥发油、氨基酸类、微量元素、碳水化合物等。

### 2.1 酚酸类

酚酸存在于多种植物中, 包括单羟基苯甲酸(对羟基苯甲酸酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯)、双羟基苯甲酸(龙胆酸、原儿茶酸)和三羟基苯甲酸(没食子酸、均苯三酚酸)。诃子中酚酸类成分主要有反式苯甲丙烯酸、苯甲酸、原儿茶酸、没食子酸、莽草酸等。化学成分及结构见表 1, 结构骨架见图 1, 化合物 12 未检索到结构。

表 1 诃子中酚酸类结构化合物

Table 1 Phenolic acids in *Terminalia chebula*

| 编号 | 化合物                                                                 | 分子式                                            | 取代基                                                                                    | 文献         |
|----|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1  | 反式苯丙烯酸 ( <i>trans</i> -phenylacrylic acid)                          | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>  | —                                                                                      | 8          |
| 2  | 苯甲酸 (benzoic acid)                                                  | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>   | —                                                                                      | 8-9        |
| 3  | 原儿茶酸 (protocatechuic acid)                                          | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H                                                    | 8          |
| 4  | 没食子酸 (gallic acid)                                                  | C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>   | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = H                                                | 8-12       |
| 5  | 没食子酸甲酯 (methyl gallate)                                             | C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>   | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>                                  | 13-14      |
| 6  | 没食子酸乙酯 (ethyl gallate)                                              | C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>  | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                    | 9,13,15    |
| 7  | 莽草酸 (shikimic acid)                                                 | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H                  | 8-10,15-16 |
| 8  | 莽草酸甲酯 (methyl shikimate)                                            | C <sub>8</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>  | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = CH <sub>3</sub> | 8-9,17     |
| 9  | 莽草酸-3- <i>O</i> -没食子酸酯 (shikimic acid-3- <i>O</i> -gallate)         | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub> | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H         | 14,17      |
| 10 | (-)-莽草酸-4- <i>O</i> -没食子酸酯 [(-)-shikimic acid-4- <i>O</i> -gallate] | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub> | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>2</sub> = galloyl         | 17         |
| 11 | (-)-莽草酸-5- <i>O</i> -没食子酸酯 [(-)-shikimic acid-5- <i>O</i> -gallate] | C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> O <sub>9</sub> | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>3</sub> = galloyl         | 17         |
| 12 | 去氢莽草酸 (dehydroshikimic acid)                                        | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>   | —                                                                                      | 15,17      |

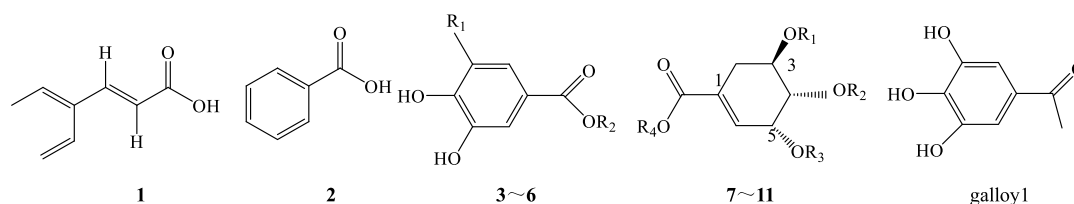


图1 诃子中酚酸类结构骨架

Fig. 1 Structure skeleton of phenolic acids in *T. chebula*

## 2.2 鞣质类

鞣质广泛分布于植物界,约70%以上的生药中含有鞣质类化合物。根据其结构可以分为水解鞣质和缩合鞣质。鞣质具有收敛性,有抑菌、抗炎等作

用。诃子中鞣质类主要有诃子酸、诃黎勒酸、诃子鞣质、2,3-(*S*)-六羟基联苯二甲酰基-*D*-葡萄糖苷、6-*O*-没食子酰基-*D*-葡萄糖苷等。化学成分及结构见表2,结构骨架见图2。

表2 诃子中鞣质类结构化合物

Table 2 Tannins in *T. chebula*

| 编号 | 化合物                                                                                                           | 分子式                                               | 取代基                                                                                                                               | 参考文献        |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 13 | 2,3-( <i>S</i> )-六羟基联苯二甲酰基- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>[2,3-( <i>S</i> )-hexylphthaloyl- <i>D</i> -glucoside]          | C <sub>38</sub> H <sub>38</sub> O <sub>22</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>2</sub>                            | 13          |
| 14 | 3,6-二- <i>O</i> -没食子酰基- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(3,6-di- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -glucoside)                    | C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>14</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl                                   | 13,18       |
| 15 | 1,6-二- <i>O</i> -没食子酰基- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(1,6-bis- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -glucoside)                   | C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>14</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H                                   | 12,19       |
| 16 | 6- <i>O</i> -没食子酰基- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(6- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -glucoside)                             | C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> O <sub>10</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>5</sub> = galloyl                                   | 12-13,18,20 |
| 17 | 1,2,6-三- <i>O</i> -没食子酰基-β- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(1,2,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside)           | C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> O <sub>18</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl, R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H                                   | 12-13       |
| 18 | 3,4,6-三- <i>O</i> -没食子酰基-β- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(3,4,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside)           | C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> O <sub>18</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H, R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl                                   | 12-14       |
| 19 | 1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -没食子酰基-β- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(1,2,3,4,6-penta- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside) | C <sub>41</sub> H <sub>47</sub> O <sub>26</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl                                      | 12          |
| 20 | 1,3,6-三- <i>O</i> -没食子酰基-β- <i>D</i> -葡萄糖苷<br>(1,3,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside)           | C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> O <sub>18</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H                                   | 10,21       |
| 21 | 诃子宁 (chebunanin)                                                                                              | C <sub>94</sub> H <sub>89</sub> O <sub>50</sub>   | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = A <sub>1</sub>                   | 8,22        |
| 22 | 诃黎勒酸 (chebulagic acid)                                                                                        | C <sub>126</sub> H <sub>115</sub> O <sub>66</sub> | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = A <sub>1</sub> , R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = A <sub>2</sub>     | 10,12,15    |
| 23 | 诃子酸 (chebulinic acid)                                                                                         | C <sub>41</sub> H <sub>32</sub> O <sub>27</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = A <sub>1</sub>                      | 10,22       |
| 24 | 2,3- <i>O</i> -连二没食子酰石榴皮鞣质 (punicalagin)                                                                      | C <sub>98</sub> H <sub>72</sub> O <sub>54</sub>   | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = A <sub>5</sub>           | 17          |
| 25 | punicalin                                                                                                     | C <sub>66</sub> H <sub>46</sub> O <sub>38</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = A <sub>5</sub>                            | 8           |
| 26 | 榄仁黄素 A (terflavin A)                                                                                          | C <sub>68</sub> H <sub>56</sub> O <sub>28</sub>   | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = A <sub>4</sub> , R <sub>5</sub> = galloyl | 10,23-24    |
| 27 | 榄仁黄素 B (terflavin B)                                                                                          | C <sub>36</sub> H <sub>30</sub> O <sub>22</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>4</sub> = A <sub>4</sub> , R <sub>5</sub> = galloyl                  | 25          |
| 28 | 榄仁黄素 C (terflavin C)                                                                                          | C <sub>60</sub> H <sub>49</sub> O <sub>34</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>5</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = A <sub>4</sub>           | 8           |
| 29 | 榄仁黄素 D (terflavin D)                                                                                          | C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> O <sub>18</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H, R <sub>4</sub> = A <sub>4</sub>                            | 8           |
| 30 | 诃子鞣质 (terchebulin)                                                                                            | C <sub>98</sub> H <sub>72</sub> O <sub>54</sub>   | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>3</sub> , R <sub>4</sub> = R <sub>5</sub> = A <sub>6</sub>           | 12,17       |
| 31 | 鞣云实精 (corilagin)                                                                                              | C <sub>45</sub> H <sub>45</sub> O <sub>26</sub>   | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = A <sub>3</sub>                   | 10,12,17    |
| 32 | 诃子鞣质 A (chebumeinin A)                                                                                        | C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>20</sub>   | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>4</sub> = H, R <sub>5</sub> = A <sub>7</sub>                   | 26          |
| 33 | 诃子鞣质 B (chebumeinin B)                                                                                        | C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>20</sub>   | R <sub>1</sub> = galloyl, R <sub>2</sub> = R <sub>3</sub> = R <sub>5</sub> = H, R <sub>4</sub> = A <sub>7</sub>                   | 10,26       |
| 34 | 诃子次酸 (chebulic acid)                                                                                          | C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>8</sub>     | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = H, R <sub>2</sub> = α-COOH                                                                      | 10,17,27    |
| 35 | 诃子次酸三乙酯 (triethyl chebulate)                                                                                  | C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>    | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> = β-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>             | 8,15        |
| 36 | 新诃子次酸 (neochebulic acid)                                                                                      | C <sub>39</sub> H <sub>36</sub> O <sub>24</sub>   | R <sub>1</sub> = R <sub>3</sub> = A <sub>2</sub> , R <sub>2</sub> = β-COOH                                                        | 14          |
| 37 | 鞣花酸 (ellagic acid)                                                                                            | C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> O <sub>8</sub>     | —                                                                                                                                 | 10,12,28    |
| 38 | 木麻黄鞣宁 (casuarinin)                                                                                            | C <sub>42</sub> H <sub>30</sub> O <sub>25</sub>   | —                                                                                                                                 | 10,12,29    |
| 39 | 安石榴苷 (punicalagin)                                                                                            | C <sub>48</sub> H <sub>28</sub> O <sub>30</sub>   | —                                                                                                                                 | 30          |

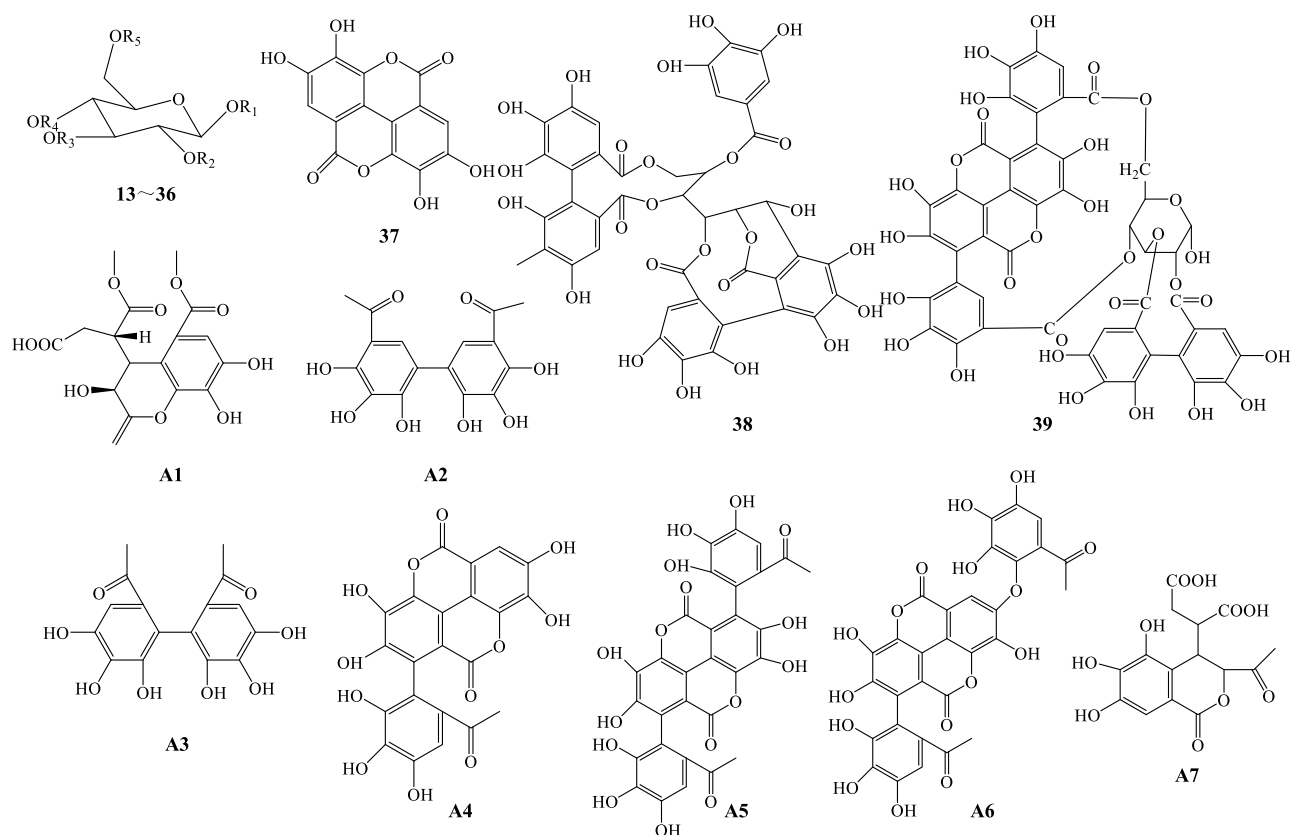


图 2 诃子中鞣质类化合物结构

Fig. 2 Structure of tannins in *T. chebula*

### 2.3 三萜类

三萜类成分是一类基本母核由 30 个碳原子所组成的萜类化合物，以游离形式或与糖结合成苷、酯的形式存在于植物体内，具有多方面活性，诃子中三萜类主要有诃子苷、阿江榄仁酸、阿江榄仁素、诃子醇等。化学成分及结构见表 3，结构骨架见图 3。

### 2.4 脂肪族类

脂肪族是指结构简单、饱和度不定的直链有机化合物，是链状烃类及除脂肪族的碳环化合物。诃子中脂肪族类主要有甘露醇、三十碳酸、软脂酸、

二十四醚、软脂酸、胡萝卜苷、 $\beta$ -谷甾醇等<sup>[9,11,17]</sup>。

### 2.5 黄酮类

黄酮类化合物在自然界分布十分广泛，黄酮类化合物绝大部分是含羟基的黄酮衍生物，黄酮母核上还可以有甲氧基或其他取代基。诃子中黄酮类主要有槲皮素、槲皮素-3-*O*-鼠李糖苷、芦丁、5,7,2'-三-*O*-甲基黄酮-4'-*O*- $\beta$ -D-半乳糖-*O*- $\beta$ -D-葡萄糖苷等<sup>[38-39]</sup>。

### 2.6 挥发性物质

林励等<sup>[40]</sup>从诃子中检测到挥发性化合物并测出其相对分子质量，见表 4。

表 3 诃子中三萜类结构化合物

Table 3 Triterpenoids in *T. Chebula*

| 编号 | 化学成分                                                    | 分子式                                             | 取代基                                                          | 参考文献     |
|----|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|
| 40 | 阿琼苷 I (arjunglucoside I)                                | C <sub>38</sub> H <sub>60</sub> O <sub>11</sub> | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = $\beta$ -glucose       | 31       |
| 41 | 阿江榄仁酸 (arjunic acid)                                    | C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> O <sub>5</sub>  | R <sub>1</sub> = R <sub>2</sub> = H                          | 32-33    |
| 42 | 阿江榄仁素 (arjungenin acid)                                 | C <sub>30</sub> H <sub>47</sub> O <sub>6</sub>  | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = H                      | 9,27     |
| 43 | 诃五醇 (chebupentol)                                       | C <sub>28</sub> H <sub>49</sub> O <sub>5</sub>  | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>2</sub> OH      | 34       |
| 44 | 诃子苷 I (chebuloside I)                                   | C <sub>35</sub> H <sub>60</sub> O <sub>11</sub> | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = COO- $\beta$ -galactose | 32,35    |
| 45 | 诃子苷 II (chebuloside II)                                 | C <sub>35</sub> H <sub>60</sub> O <sub>12</sub> | R <sub>1</sub> = OH, R <sub>2</sub> = COO- $\beta$ -glucose  | 10,32,35 |
| 46 | 2 $\alpha$ -羟基马可莫酸 (2 $\alpha$ -hydroxymicromeric acid) | C <sub>29</sub> H <sub>44</sub> O <sub>5</sub>  | —                                                            | 28       |
| 47 | 山楂酸 (maslinic acid)                                     | C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>  | R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> = H        | 14,28,36 |
| 48 | 2 $\alpha$ -羟基熊果酸 (2 $\alpha$ -hydroxyursolic acid)     | C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>  | R <sub>1</sub> = H, R <sub>2</sub> = CH <sub>3</sub>         | 28,37    |

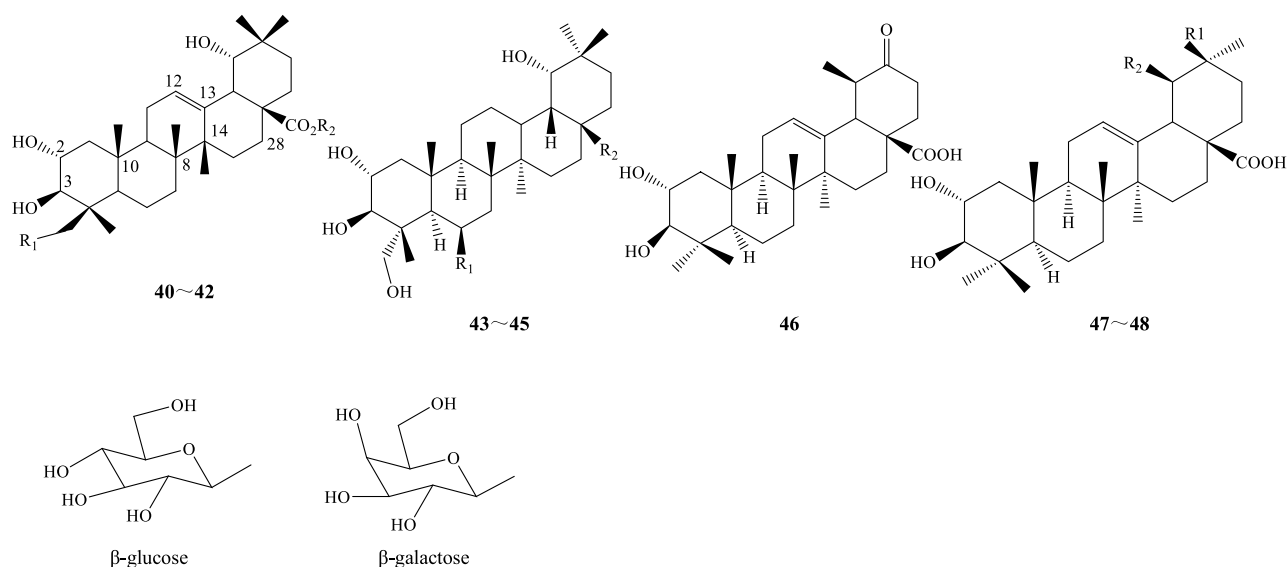


图 3 诃子中三萜类结构骨架

Fig. 3 Structure skeleton of triterpenoids in *T. chebula*

表 4 诃子中挥发性结构化合物

Table 4 Volatile structural compounds in *T. chebula*

| 编号 | 化合物                                                     | 相对分子质量 | 参考文献  |
|----|---------------------------------------------------------|--------|-------|
| 49 | 十五烷 (pentadecane)                                       | 212    | 40    |
| 50 | 2,6-二叔丁基对甲酚 [2,6-bis(1,1-dimethylethyl)-4-methylphenol] | 268    | 40    |
| 51 | 十六烷 (hexadecane)                                        | 226    | 40    |
| 52 | 亚油酸 (linoleic acid)                                     | 280    | 40    |
| 53 | 十八碳二烯酸 [9,12-octadecadienoic acid (z,z)]                | 280    | 40-41 |
| 54 | 十六酸 (hexadecanoic acid)                                 | 256    | 40    |
| 55 | 二十烷 (eicosane)                                          | 282    | 40    |
| 56 | 十七烷 (heptadecane)                                       | 240    | 40    |
| 57 | 十九烷 (octadecane)                                        | 254    | 40    |
| 58 | 苯甲酸 (benzoic acid)                                      | 122    | 40    |
| 59 | 顺- $\alpha$ -檀香醇 ( <i>cis</i> - $\alpha$ -santalol)     | 202    | 40    |
| 60 | 2,6-二甲基十七烷 (2,6-dimethyl heptadecane)                   | 268    | 40    |
| 61 | 十四烷酸 (tetradecanoic acid)                               | 228    | 41    |
| 62 | 油酸 (oleic acid)                                         | 129    | 41    |

## 2.7 氨基酸类

目前从诃子中分离出的氨基酸类化合物有天冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸、脯氨酸等<sup>[42]</sup>。

## 2.8 碳水化合物

目前从诃子中分离出来的碳水化合物有果糖、葡萄糖、蔗糖、 $\beta$ -阿拉伯糖、鼠李糖等<sup>[42-43]</sup>。

## 3 药理作用

现代药理学研究表明,诃子提取物具有抗氧化、抗癌抗肿瘤、解毒、抗菌、强心、抗炎、免疫调节、

抗微生物、促进支气管平滑肌等多种药理活性。

## 3.1 抗氧化作用

诃子提取物有显著的抗氧化作用。诃子中鞣质类化合物含有较多的酚羟基,能清除氧自由基以实现抗氧化作用,对于自由基等氧化反应引起的神经元损伤有治疗作用<sup>[44]</sup>。胡博路等<sup>[45]</sup>研究表明诃子等 9 种中药的醇提取液具有很强的抗氧化活性。Hazra 等<sup>[46]</sup>通过自由基清除实验评价诃子 70% 甲醇提取物的抗氧化活性,结果显示酚酸类化合物和黄酮类

化合物含量与抗氧化活性呈现良好的线性相关, 相关系数均 $>0.99$ 。体外实验中, 孟洁等<sup>[47]</sup>发现诃子果实不同溶剂提取物均有较强的抗氧化作用, 其抗氧化活性由大到小分别为醋酸乙酯 $>95\%$ 乙醇 $>60\%$ 乙醇 $>$ 水 $>$ 正己烷, 其中醋酸乙酯提取物的抗氧化能力最强, 强于同浓度的茶多酚。魏安池等<sup>[48]</sup>对多种天然植物进行抗氧化活性筛选, 结果表明诃子抗氧化性能优于合成抗氧化剂丁基羟基茴香醚(BHA), 介于 BHA 和茶多酚之间。Saha 等<sup>[49]</sup>通过测定诃子总多酚提取物的总抗氧化能力、DPPH、超氧阴离子、过氧化氢等有关抗氧化指标, 发现诃子具有良好的抗氧化活性。刘仁绿等<sup>[50]</sup>采用  $\text{Cu}^{2+}$  体外诱导低密度脂蛋白(LDL)氧化, 结果表明诃子具有很强的抗 LDL 氧化能力。王金华等<sup>[51]</sup>研究表明诃子乙醇提取物  $12.5 \text{ ug/mL}$  对肝微粒体脂质过氧化有显著抑制作用, 能够抑制  $\text{H}_2\text{O}_2$  引起的红细胞溶血和自氧化引起的溶血。Ramgopal 等<sup>[52]</sup>建立高血脂大鼠模型, 发现诃子醇提取物能够提高模型大鼠肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)的活力。Sharma 等<sup>[53]</sup>和 Chang 等<sup>[54]</sup>利用二甲胍氟安定诱导小鼠肝内质网应激损伤, 结果表明使用诃子复方制剂能明显降低肝微粒体脂质过氧化, 在一定程度上具有抗氧化应激损伤作用。

### 3.2 抗癌抗肿瘤作用

诃子提取物有明显的抗癌抗肿瘤作用。诃子不同部位提取物可以促进肿瘤细胞凋亡<sup>[55]</sup>, 诃子醇提取物对包括人和鼠的乳腺癌细胞株 MCF-7 和 S115、前列腺癌细胞株 PC-3 和人骨肉瘤细胞 HOS.1 等肿瘤细胞具有生长抑制作用<sup>[56-57]</sup>, 其水煎液也能抑制肿瘤细胞的生长<sup>[58]</sup>。诃子提取物中鞣质类和酚酸类化合物有抑制肿瘤细胞活性作用。包志强等<sup>[59]</sup>研究发现, 诃子提取物能抑制肺癌 A549 细胞增殖, 且作用强度呈明显剂量依赖性, 其机制可能与诃子中的鞣质类化合物有关<sup>[60]</sup>。Kashiwada 等<sup>[61]</sup>对从诃子果实中提取的几种鞣质进行研究, 显示其具有明显的抗肿瘤活性, 诃黎勒酸能诱导视网膜母细胞瘤细胞的凋亡<sup>[62]</sup>。Ahn 等<sup>[63]</sup>从诃子提取物中分离得到没食子酸、没食子酰糖类等 4 个化合物, 发现这些化合物对人免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)整合酶具有抑制活性, 其结构中没食子酰部分对于活性的发挥起重要作用<sup>[64]</sup>。体外实验研究<sup>[65-66]</sup>发现诃黎勒酸能抑制人脐静脉内皮细胞和大鼠动脉环血管的生成, 抑制受体磷酸化从而抑制肿瘤细胞生长。

### 3.3 解毒作用

诃子有较强的解毒功效, 既能解邪气聚于脏腑的内源性毒症, 也可以解除因食物中毒、药物中毒、虫蛇咬伤等外源性毒症。诃子在解草乌毒方面应用较多, 草乌的毒性成分是乌头碱(aconitine)、中乌头碱(mesaconitine)、次乌头碱(hypaconitine), 传统蒙药中抑制草乌毒素方法有 3 种: ①炮制草乌时使用诃子解毒; ②使用草乌配方时加入诃子; ③发生草乌中毒时用以诃子为君药的组方解毒救治<sup>[67]</sup>。诃子解草乌毒的研究可以从体外溶出和体内动物药效实验 2 方面进行说明。王梦德等<sup>[68]</sup>对草乌、草乌配伍诃子水煎液中双酯型二萜类生物碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱)的含量进行测定, 结果表明 3 种生物碱溶出率分别降低 22.7%、66.3%、98.4%, 证实诃子可以解草乌毒, 可能是降低草乌中双酯型二萜类生物碱含量所致。杨畅等<sup>[69]</sup>通过比较诃子制草乌水煎液中生物碱含量, 进一步阐明诃子解毒机制, 结果表明诃子解草乌毒并不是由于在炮制或配伍过程中直接降低了双酯型生物碱的含量, 而是诃子中的鞣质成分与生物碱结合生成难溶物质, 该难溶物质在水煎煮的过程中可缓慢释放、水解, 降低毒性。体内药效实验中, 小鼠给予诃子后再给予草乌, 活动减少, 惊厥消失, 死亡率降低, 说明诃子中有效成分在血中及血流丰富的组织中和草乌生物碱结合起到解毒作用<sup>[70]</sup>。另外, 诃子醇提取物中鞣花酸等可以改善小鼠的肝脏解毒功能<sup>[67]</sup>。

### 3.4 抗菌、抗微生物作用

诃子具有广泛的抗微生物活性, 对常见的人体致病菌均有抑制作用, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌都有高度敏感性<sup>[71]</sup>。诃子及其药效成分对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、肺炎克雷伯杆菌 *Klebsiella pneumoniae*、粪肠球菌 *Enterococcus faecalis*、铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*、白色念珠菌 *Candida albicans*、变形链球菌 *Streptococcus mutans*、大肠杆菌 *Escherichia coli* 及解脲支原体等均有抑制作用<sup>[72-78]</sup>。陈顺烈等<sup>[79]</sup>通过体外实验研究表明, 诃子对痢疾杆菌 *Shigella*、金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌等有抑制作用。诃子提取物在体外有良好的抗伤寒杆菌 *Salmonella typhi* 作用, 含一定浓度盐酸的乙醇提取物显示出更强的抗菌作用<sup>[80]</sup>。杜平华等<sup>[81]</sup>利用体外抑菌试验证实诃子水提取物对抑制幽门螺杆菌效果显著。Malekzadeh 等<sup>[82]</sup>比较了诃子醚、醇及水提取物的抗菌活性, 结果显

示,水提取物具更强的抑菌活性,对幽门螺杆菌 *Helicobacter pylori* 的最小抑菌浓度 (MIC) 和最小杀菌浓度 (MBC) 分别为 125、150 mg。卢宇等<sup>[83]</sup>研究发现诃子水煎液对奶牛乳房炎 6 种病原菌均有显著的抑制作用。含有诃子的传统中药在体内、外均能抑制阿昔洛韦耐药的单纯性疱疹病毒,对 H1N1 病毒也有一定的抑制作用<sup>[84]</sup>。诃子提取物体内、外实验均显示能抑制疟原虫活性,体内研究结果表明,与对照组比较,诃子提取物能够明显延长小鼠的存活时间 ( $P<0.05$ ),体外实验显示其对疟原虫的半数抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 值为  $(15.41\pm0.61)$  mg/mL,说明诃子有一定的抗疟活性,但抗疟效果比阳性药物青蒿素弱<sup>[84-85]</sup>。诃子还有预防口腔龋齿的作用,主要与抑制变形链球菌 *Streptococcus mutans* 和乳酸菌活性有关<sup>[86-87]</sup>。

### 3.5 强心作用

诃子醇提物在体内外均有加强心房肌细胞收缩功能和兴奋性的作用。马丽杰等<sup>[88]</sup>研究诃子醇提物对离体豚鼠心房肌电生理特性的影响,证实诃子醇提物在正常台氏液和低钙台氏液中均可使带窦房结的豚鼠右心房肌收缩频率加快,收缩幅度加大,使右心房肌的收缩功能加强,显示正性肌力作用。诃子树皮提取物可用于治疗心力衰竭、冠心病、高血脂等常见心血管病<sup>[89]</sup>。离体实验显示诃子果皮提取物具有强心作用,诃子树皮醋酸乙酯和正丁醇提取物也有很好的强心作用<sup>[90]</sup>。诃子的苯及三氯甲烷提取物具有中等强心作用,这些提取物的作用不是通过心脏的  $\beta_1$  受体所致,而是直接作用于心脏所致<sup>[91]</sup>。体内实验中,马渊<sup>[92]</sup>通过诃子提取物对小鼠心脏功能的研究显示,诃子的水提物及醇提物均可拮抗乌头碱所致的心律失常,表明诃子具有一定的抗心律失常和强心的作用。

### 3.6 抗炎和镇痛作用

诃子制剂能影响机体的免疫系统,可在一定程度上影响炎症的发生发展过程。体外研究表明诃子提取物通过抑制诱导一氧化氮合成表现出抗炎活性。诃子中诃黎勒酸能显著抑制胶原诱导的关节炎发病和恶化,在聚草本制剂 (Aller-7) 中对弗氏佐剂诱导的关节炎表现出剂量依赖性的抗炎作用<sup>[92-93]</sup>,诃子中酚酸类成分诃黎勒酸可抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路活化,能够剂量依赖性地降低脂多糖诱导的炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) 的表达<sup>[94]</sup>。福尔马林疼痛

模型小鼠 ig 给予诃子水提物 150、300、600 mg/kg 后,其急性期和慢性期的舔足次数均显著减少,其中诃子水提物对小鼠急性期的疗效与阿司匹林 (100 mg/kg) 相当,但略低于吗啡 (10 mg/kg) <sup>[95-96]</sup>。

### 3.7 免疫调节作用

诃子具有一定的免疫调节作用,有研究表明诃子提取物可以发挥免疫调控作用。类风湿关节炎 (RA) 属于自身免疫性疾病,是机体对自身抗原外周免疫耐受失衡,导致自身反应性效应细胞异常扩增而引发的组织特异性炎症反应<sup>[97]</sup>。诃黎勒酸 (20 mg/kg) 预防性或治疗性给药后,除了显示出良好的抗关节炎活性外,还可以降低小鼠血清中免疫球蛋白 G 和 IL-6 的表达,升高血清中转化生长因子  $\beta$  水平,进而提高关节组织中调节性 T 细胞的含量,发挥免疫负调控作用<sup>[98]</sup>。蛋白质组学分析结果也显示,诃子提取物通过抑制核转录因子- $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 通路活化呈剂量依赖性地改变人 T 淋巴细胞的蛋白表达,发挥免疫调节作用<sup>[99]</sup>,这一结果表明诃子提取物有显著的抗过敏活性。另外,另外,诃子水溶性成分能明显抑制化合物 48/80 诱导的大鼠腹腔肥大细胞 (RPMC) 组胺释放,以及促进对抗二硝基苯 IgE 诱导的 TNF- $\alpha$  的产生,这些结果均表明诃子具有抗过敏作用<sup>[100]</sup>。

### 3.8 促进气管平滑肌收缩作用

诃子中鞣质对气管平滑肌具有一定的收缩作用,但目前对这方面的研究相对较少。庞锦江<sup>[101]</sup>研究了生、炙诃子对气管平滑肌收缩活动的影响,结果显示生诃子对乙酰胆碱和氯化钾诱发的气管平滑肌收缩无明显作用,而炙诃子对乙酰胆碱诱发的气管平滑肌收缩有明显的抑制作用,这种抑制作用与一氧化氮和前列腺素类物质的释放、环鸟苷酸 (cGMP) 及肾上腺素受体无关,可能是生、炙诃子中鞣质含量不同所导致的<sup>[59]</sup>。

## 4 诃子 Q-marker 的预测分析

中药 Q-marker 是刘昌孝院士提出的关于中药质量控制的新概念<sup>[2-3]</sup>。在对诃子化学成分和药理活性综述的基础上,基于 Q-marker 核心概念并结合传统功效、药性等研究进行分析,对其 Q-marker 进行预测,为建立和完善诃子药材质量标准提供参考。

### 4.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性证据的 Q-marker 预测分析

诃子为使君子科榄仁树属植物诃子或绒毛诃子的干燥成熟果实<sup>[102]</sup>。使君子科在我国有 5 属,约

25 种, 榄仁树属在我国产 8 种, 包括 4 个变种。鞣质类是榄仁树属药用植物的主要有效成分, 也是其重要化学标志物以及主要的次生代谢产物。

鞣质原是指具有鞣质皮革作用的物质, 根据鞣质的化学结构可分为 3 大类: 可水解鞣质, 缩合鞣质和复合鞣质。可水解鞣质是一类由酚酸及其衍生物与葡萄糖或多元醇通过苷键或酯键而形成的化合物, 可被酸、碱、酶等催化水解, 依水解后所得的酚酸不同, 又可分为没食子酸鞣质 (gallotannin) 和逆没食子酸鞣质 (ellagotannin) 2 类。没食子酸鞣质水解后产生没食子酸、糖或多元醇, 逆没食子酸鞣质水解后产生逆没食子酸和糖, 如诃子酸和葡萄糖, 此类鞣质的糖或多元醇的羟基全部或部分被酯化, 结构中具有酯键或苷键。

诃子中可水解鞣质包括鞣花酸、没食子酸, 诃黎勒酸和诃子酸等。研究表明诃子中富含鞣花酸、三萜、黄酮及多酚类化合物等<sup>[103]</sup>。目前诃子的定性分析方法主要是针对测定方法成熟、应用广泛的没食子酸<sup>[104]</sup>。丁岗等<sup>[105]</sup>对 15 种不同来源的诃子样品进行测定, 结果显示不同品种的诃子均能够使用诃子酸定量分析, 同时诃子酸和诃黎勒酸也是诃子的有效成分和特征性成分。基于以上对榄仁树属植物化学成分特性及差异性的分析, 推断鞣花酸、没食子酸、诃黎勒酸和诃子酸可能是诃子的 Q-marker。

#### 4.2 基于传统功效的 Q-marker 预测分析

传统功效是中药有效性的概括, 也是临床用药的依据。诃子始载于藏医药书《月王药诊》, 《中国药典》2015 年版记载诃子功能主治为涩肠止泻、敛肺止咳、降火利咽; 用于久泻久痢、便血脱肛、肺虚喘咳、久嗽不止、咽痛音哑<sup>[102]</sup>。诃子中含有大量的鞣质, 如诃黎勒酸、诃子酸、鞣花酸等, 是其重要的一类成分, 鞣质类具有抗氧化、抗炎、降糖、调脂等作用。研究证实诃子酸和诃黎勒酸是诃子的有效成分及特征性成分<sup>[105]</sup>。Gu 等<sup>[106]</sup>证实鞣花酸具有一定的肝脏保护作用。此外, 诃子中酚酸类、黄酮类和多糖类有较强的抗氧化活性, 前 2 类同时也是诃子抗糖尿病的主要活性成分, 其中黄酮类还有保肝、抗菌作用。Hazra 等<sup>[46]</sup>将诃子中的化学成分与抗氧化活性进行相关性分析, 结果显示诃子中酚酸类和黄酮类成分对抗氧化活性呈良好的线性相关。多糖类具有免疫调节、抗衰老、抗肿瘤、调血脂、镇咳等作用。诃子中酚酸类、多糖类及黄酮类化合物是诃子发挥药理活性的主要有效组分, 这对

于揭示诃子的药效物质基础提供了有力的依据, 因此推测鞣质类中诃子酸、诃黎勒酸和鞣花酸及酚酸类、多糖类和黄酮类化合物可以作为诃子 Q-marker 的主要选择。

#### 4.3 基于传统药性的 Q-marker 预测分析

中药药性是中药基本性质和特征的高度概括。药性理论是中药理论的核心, 主要包括四气、五味、归经、升降浮沉、毒性。中药的性味归经是中药的基本属性, 也是临床应用的重要依据, 应作为 Q-marker 的确定依据之一。根据中药药性理论, 性味物质基础不仅要具有性味的味觉特征, 还应具性味的功能属性。有报道对常用中药的化学成分进行分析, 苦味中药的主要成分是生物碱类、苷类、挥发油和黄酮类; 涩味中药的主要成分是鞣质类; 酸味中药的主要成分是有有机酸类和鞣酸类。诃子味苦、酸、涩, 性平, 归肺、大肠经<sup>[102]</sup>, 功效主要以敛肺、涩肠为主, 从传统药性理论出发, 酸、涩均主收敛。药性和功效 2 方面均表明酸性成分是诃子的主要有效成分, 诃子中酸性成分主要有酚酸类、没食子酰葡萄糖类、氨基酸类, 其中莽草酸、没食子酸和鞣花酸含量较高<sup>[107-109]</sup>。据以上分析, 莽草酸、没食子酸、鞣花酸可能是诃子的 Q-marker。

#### 4.4 基于新临床用途 Q-marker 预测分析

诃子在蒙医药中使用广泛, 有敛肺涩肠的功效。含诃子的中药复方有抗癌活性, 诃子鞣质有明显的抗肿瘤、抗艾滋病活性<sup>[55,58]</sup>及促进生育的作用。此外, 诃子中鞣质对家兔平滑肌有罂粟碱样的解痉作用及与大黄相似的致泄作用, 先致泻而后收敛<sup>[79]</sup>。诃子中分离出可以抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的鞣质类物质, 提示诃子可能会应用于阿尔兹海默病的治疗<sup>[32]</sup>。黄酮类化合物是治疗心血管疾病的重要药物, 具有保肝、抗菌、抗病毒抗癌等作用<sup>[110-111]</sup>。诃子多糖具有抗癌、增加免疫等作用, 有研究证实蒙药的药效与多糖有密切联系<sup>[112-113]</sup>。Sharma 等<sup>[114]</sup>研究诃子提取物对大鼠胃酸浓度和游离酸浓度的影响, 提示诃子可能会用于治疗胃溃疡。类风湿性关节炎 (RA) 目前没有特效治疗药物, 诃子抗 RA 的药理作用体现在镇痛抗炎、调节免疫、诱导细胞凋亡和保护软骨等多方面, 但主要是由酚酸类和萜类化合物起作用, 诃子抗 RA 的优势在于不仅可以改善症状还可以控制病程发展, 但是目前的研究大多属于药效学的观察研究, 缺乏较为深入的机制探讨<sup>[96]</sup>。综上所述, 诃子中鞣质类、酚酸类、多糖

类和黄酮类除了有抗氧化、杀菌、保肝、强心等常见的多种药理作用外,还有一些可能用于治疗胃病、促生育等新的临床用途,所以这 4 类化合物可作为诃子的 Q-marker 的主要选择。

#### 4.5 基于化学成分可测性的 Q-marker 预测分析

中药化学成分复杂,作用机制研究尚不全面,因此明确其有效成分是阐明药效物质基础的关键。鞣质类是诃子的主要活性成分,约占诃子成分总质量分数的 23.60%~37.36%<sup>[31]</sup>,目前,诃子药材质量控制多采用测定总鞣质含量作为评价指标<sup>[115-116]</sup>。诃子及其制剂的分析方法主要为高效液相色谱法(HPLC),以诃子鞣质为测定指标,在诃子或其复方中同时测得莽草酸、没食子酸及鞣花酸的含量<sup>[107-109]</sup>。有研究表明诃子中没食子酸、诃子酸、诃黎勒酸等活性成分含量较高,其中没食子酸含量最高,一定程度上可以反映药材的质量<sup>[117]</sup>。张媛媛等<sup>[116]</sup>也建立了同时测定不同产地诃子中没食子酸、鞣花酸等 7 种成分含量的方法。有研究将诃子酸、诃黎勒酸等作为对照品,对不同来源的诃子进行鉴别,结果表明诃子在对照品相应位置上呈现斑点,而伪品不存在斑点,关于诃子的定性分析方法主要是针对其所含的没食子酸,鉴别没食子酸的专属性不强,在复方制剂中容易有干扰,因此选择鞣质类成分进行鉴别意义将更为重大<sup>[118]</sup>。梁林金等<sup>[119]</sup>建立分光光度法测定诃子药材中总鞣质含量,结果显示诃子中鞣质成分含量很高,证实鞣质含量与药材有效性密切相关。通过以上分析,鞣质类成分是诃子的药效物质基础,其中诃子酸、鞣花酸、诃黎勒酸以及没食子酸常作为测定诃子含量的主要成分,所以推测这 4 种化学成分可能是诃子的 Q-marker。

#### 4.6 基于药动学的 Q-marker 预测分析

阐明中药在体内的药动学研究是揭示中药成分有效性的关键,明确原型成分与入血成分之间的联系是寻找 Q-marker 的重要依据。Gao 等<sup>[120]</sup>研究诃子中酚酸类化合物在大鼠体内的药动学,首先对诃子水提物中的没食子酸、鞣花酸、诃黎勒酸、诃子酸、5-O-没食子酰莽草酸 5 种化学成分进行含量测定,结果显示没食子酸含量最高,其次为鞣花酸和诃黎勒酸,之后证实血中也可测得以上 5 种成分,并在各自浓度范围内有良好的线性关系。Lu 等<sup>[121]</sup>研究诃黎勒酸和诃子酸在大鼠体内的药动学及组织分布,结果显示诃子酸和诃黎勒酸具有良好的线性关系,并且 2 种化合物可在组织中测定,在肾脏浓

度最高,在体内有良好的吸收过程。此外,在同时测定不同产地诃子中没食子酸、诃子次酸、鞣花酸等 7 种有效成分时发现,没食子酸、没食子酸乙酯、鞣花酸可以被吸收入血,没食子酸乙酯和鞣花酸可以被吸收入脑,推测这几个成分可能与诃子抗氧化和神经保护的作用相关,相关报道也证实这 7 种化合物具有神经保护、抗氧化、强心等药理活性,其中诃子次酸被证实具有保肝作用<sup>[117,122-126]</sup>。综上所述,药动学的入血成分和组织分布情况显示没食子酸、诃子次酸、诃黎勒酸、鞣花酸可以被吸收入血、入脑,并能够呈现良好的线性关系,这一结果表明这 4 种成分可能是诃子的 Q-marker。

#### 5 结语与展望

诃子在我国民间用药极其广泛,据统计,蒙、藏医药中一半以上的复方含有诃子,其使用频率与甘草相当。本文对诃子化学成分、药理作用、植物亲缘学及化学成分特有性、传统功效、药性、新临床用途和药动学等方面进行分析和论证,预测没食子酸、诃黎勒酸、鞣花酸和诃子酸可能是诃子的 Q-marker。这一预测结果为建立诃子质量控制及质量溯源体系提供参考,有益于推动建立诃子科学、合理的质量评价方法,对蒙药产业的健康发展具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] He J, Feng X, Wang K, et al. Discovery and identification of quality markers of Chinese medicine based on pharmacokinetic analysis [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.02.008.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 喻良文, 李 薇, 何培泳. 诃子的研究进展 [A] // 中华中医药学会第九届中药鉴定学术会议论文集 [C]. 上海: 中华中医药学会中药鉴定分会, 2008.
- [5] 陈建南, 徐鸿华. 诃子的产地和品种考证 [J]. *中药材*, 1996, 19(10): 533-535.
- [6] 任晓伟, 俞腾飞. 蒙药诃子研究进展 [J]. *中国民族民间医药志*, 1999, 5(2): 46-47.
- [7] 钟永楚, 刘心纯. 诃子和毛诃子的本草考证 [J]. *今日药学*, 1995(3): 26-27.
- [8] 杨 雁. 诃子化学成分、生物活性及分析方法研究进展 [J]. *西藏科技*, 2016(9): 34-39.
- [9] 张海龙, 陈 凯, 裴月湖, 等. 诃子化学成分的研究

- [J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(6): 417-418.
- [10] 王建业. 诃子成分的分离鉴定及两种方法的比较研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2017.
- [11] Gramhit N. Gallic acid from myrobalans [J]. *Indian J Nat Prod*, 1986, 2(2): 10-11.
- [12] Juang L J, Sheu S J, Lin T C. Determination of hydrolyzable tannins in the fruit of *Terminalia chebula* Retz. by high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis [J]. *J Sep Sci*, 2015, 27(9): 718-724.
- [13] 丁 岗, 刘延泽, 宋毛平, 等. 诃子中的多元酚类成分 [J]. 中国药科大学学报, 2001, 32(3): 193-196.
- [14] Pfundstein B, El-Desouky S K, Hull W E, et al. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): Characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(10): 1132-1148.
- [15] 卢普平, 刘星锴, 李兴从, 等. 诃子果实的化学成分 [J]. 上海医科大学学报, 1991, 18(3): 233-235.
- [16] 王 静, 彭树林, 王明奎, 等. 金丝桃的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(2): 120.
- [17] Lin T C, Nonaka G I, Nishioka I, et al. Tannins and related compounds. CII. Structures of terchebulin, an ellagitannin having a novel tetraphenylcarboxylic acid (terchebulic acid) moiety, and biogenetically related tannins from *Terminalia chebula* Retz. [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(11): 3004-3008.
- [18] 何 强, 石 碧, 姚 开, 等. 6-O-3,6-二-O-3,4,6-三-O-没食子酰-D-葡萄糖的合成研究 [J]. 四川大学学报: 工程科学版, 2002, 34(3): 110-113.
- [19] Schmidt S W, Denzel K, Schilling G, et al. Enzymatic synthesis of 1, 6-digalloylglucose from  $\beta$ -glucogallin by  $\beta$ -glucogallin:  $\beta$ -Glucogallin 6-O-galloyltransferase from Oak leaves [J]. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 2014, 42(1/2): 87-92.
- [20] Hsu F L, Lee Y Y, Cheng J T. Antihypertensive activity of 6-O-galloyl-D-glucose, a phenolic glycoside from *Sapium sebiferum* [J]. *J Nat Prod*, 1994, 57(2): 308-312.
- [21] Zhang Y, Dewitt D, Murugesan S, et al. Novel lipid-peroxidation and cyclooxygenase-inhibitory tannins from *Picrorhiza kurroa* seeds [J]. *Chem Bio*, 2010, 1(3): 426-441.
- [22] Yoshid T, Okuda T, Koga T, et al. Absolute configurations of chebulic, chebulinic and chebuagic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(7): 2655-2658.
- [23] Silva O, Gomes E T, Wolfender J L, et al. Application of high performance liquid chromatography coupled with ultraviolet spectroscopy and electrospray mass spectrometry to the characterisation of ellagitannins from *Terminalia Macroptera* roots [J]. *Pharm Res*, 2000, 17(11): 1396-1401.
- [24] Williamson E M. Major herbs of *Ayurveda* [J]. *Focus Alter Compl Ther*, 2010, 8(1): 98-98.
- [25] Tanaka T, Nonaka G I, Nishioka I. Tannins and related compounds. XL II: Isolation and characterization of four new hydrolyzable tannins, terflavins A and B, tergallagin and tercatain from the leaves of *Terminalia catappa* L [J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(3): 1039-1049.
- [26] Ajala O S, Jukov A, Ma C M. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula* [J]. *Fitoterapia*, 2014, doi: 10.1016/j.fitote.2014.09.014.
- [27] Lee W J, Moon J S, Kim S I, et al. Inhibition of the calcineurin pathway by two tannins, *chebulagic* acid and *chebulanin*, isolated from *Harrisonia abyssinica* Oliv [J]. *J Microbiol Biotech*, 2014, 24(10): 1377-1381.
- [28] Thitilertdech N, Teerawutgulrag A, Kilburn J D, et al. Identification of major phenolic compounds from *Nephelium lappaceum* L and their antioxidant activities [J]. *Molecules*, 2010, 15(3): 1453-1465.
- [29] Okuda T, Yoshida T, Ashida M, et al. Casuriin, stachyurin and strictinin, new ellagitannins from *Casuarina stricta* and *Stachyurus praecox* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1982, 30(2): 766-769.
- [30] Doig A J, Williams D H, Oelrichs P B, et al. Isolation and structure elucidation of punicalagin, a toxic hydrolysable tannin, from *Terminalia oblongata* [J]. *J Chem Soc*, 1990, doi: 10.1039/P19900002317.
- [31] Reddy B, Rao N, Ramesh M. Chemical investigation of the fruits of *Terminalia chebula* Retz [J]. *Int J Pharmacogn*, 1994, 32(4): 352-356.
- [32] Wang W, Ali Z, Li X C, et al. Triterpenoids from two *Terminalia* species [J]. *Planta Med*, 2010, 76(15): 1751-1754.
- [33] Honda T, Murae T, Tsuyuki T, et al. Arjungenin, arjunglucoside I, and arjunglucoside II. A new triterpene and new triterpene glucosides from *Terminalia arjuna* [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1976, 49(11): 3213-3218.
- [34] 卢普平, 刘星锴, 李兴从, 等. 诃子三萜成分的研究 [J]. 植物学报, 1992, 34(2): 126-132.
- [35] Kundu A P, Mahato S B. Triterpenoids and their glycosides from *Terminalia chebula* [J]. *Phytochemistry*, 1993, 32(4): 999-1002.
- [36] Yagi A, Okamura N, Haraguchi Y, et al. Studies on the constituents of *Zizyphi fructus*. II. Structure of new

- p*-coumaroylates of maslinic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1978, 26(10): 3075-3079.
- [37] Tsuyuki T, Hamada Y, Honda T, *et al*. A new triterpene glucoside from *Terminalia arjuna*. Arjunglucoside III [J]. *Bull Chem Soc Jpn*, 1979, 52(10): 3127-3128.
- [38] 阳小勇, 唐荣平. 诃子化学成分的研究 [J]. 西昌学院学报, 2012, 26(2): 65-66.
- [39] Srivastava S K, Srivastava S D. New biologically active constituents from *Terminalia chebula* stem bark [J]. *ChemInform*, 2005, 36(17): 2731-2733.
- [40] 林 励, 徐鸿华, 刘军民, 等. 诃子挥发性成分的研究 [J]. 中药材, 1996, 19(9): 461-462.
- [41] Naik D G, Puntambekar H, Anantpure P. Essential oil of *Terminalia chebula* fruits as a repellent for the Indian honeybee *Apis florea* [J]. *Chem Biodiv*, 2010, 7(5): 1303-1310.
- [42] Barthakur N. Nutritive value of the chebulic myrobalan (*Tenninalia chebula* Retz.) and its potential food source [J]. *Food Chem*, 1991, 40(2): 2132-2191.
- [43] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985.
- [44] 陈小玉, 庄述娟, 刘庆山. 诃子神经保护作用的药效物质基础 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2425-2427.
- [45] 胡博路, 孟 洁, 胡迎芬, 等. 30 种中草药清除自由基的研究 [J]. 青岛大学学报, 2000, 13(2): 38-40.
- [46] Hazra B, Sarkar R, Biswas S, *et al*. Comparative study antioxidant and reactive species oxygen scavenging properties in the extracts fruits of *Terminalia chebula*, *Terminalia belefica* and *Embllica officinalis* [J]. *BMC Ahem Med*, 2010, 10(20): 1-15.
- [47] 孟 洁, 杭 瑚. 诃子对食用油脂抗氧化作用的研究 [J]. 食品科技, 2000(2): 36-38.
- [48] 魏安池, 周瑞宝, 瞿水忠. 诃子抗氧化性能的研究 [J]. 郑州粮食学院学报, 1998, 19(1): 8-12.
- [49] Saha S, Verma R. Antioxidant activity of polyphenolic extract of *Terminalia chebula* Retzius fruits [J]. *J Taibah Univ Sci*, 2015, 10(6): 805-812.
- [50] 刘仁绿, 肖 敏, 江卫青, 等. 诃子粗提物及不同极性部位抑制低密度脂蛋白氧化修饰的研究 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(16): 100-104.
- [51] 王金华, 孙芳云, 袁东亚, 等. 诃子乙醇提取物的抗氧化作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 124-126.
- [52] Ramgopal M, Kruthika B S, Surekha D, *et al*. *Terminalia paniculata* bark extract attenuates non alcoholic fatty liver via down regulation of fatty acid synthase in high fat diet fed obese rats [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1): 58-64.
- [53] Sharma A, Shana K K. Chemo protective role of triphala against 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride induced carcinogenic damage to mouse liver [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26(3): 290-295.
- [54] Chang C L, Lin C S. Phytochemical composition, antioxidant activity, and neuroprotective effect of *Terminalia chebula* Retzius extracts [J]. *Evid Based Compl Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/125247.
- [55] 赵小霞, 郭志峰, 邱丽君, 等. 金诃子低温提取物对神经胶质瘤 C6 细胞的抑制作用 [J]. 山东医药, 2015, 55(14): 32-34.
- [56] Jin Y, Li G, Ahn S, *et al*. Extraction and purification of depigmenting agents from Chinese plants [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2006, 22(2): 162-167.
- [57] Saleem A, Husheem M, Harkonen P, *et al*. Inhibition of cancer cell growth by crude extract and the phenolics of *Terminalia chebula* Retz. fruit [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 81(3): 327-336.
- [58] 包金垚. 蒙药之王—诃子 [J]. 微创医学, 1994, 4(1): 5.
- [59] 包志强, 韩 浩, 杨丽敏, 等. 诃子水提取物对肺癌 A549 细胞抑制作用的实验研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(9): 1783-1786.
- [60] 李 斌, 李 鑫, 范 源. 诃子药理作用研究进展 [J]. 药学研究, 2015, 34(10): 591-595.
- [61] Kashiwada Y, Nonaka G I, Nishioka I, *et al*. antitumor agents, 129. tannins and related compounds as selective cytotoxic agents[J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(8): 1033-1043.
- [62] Kumar N, Gangappa D, Gupta G, *et al*. Chebulagic acid from *Terminalia chebula* causes G<sub>1</sub> arrest inhibits NF-κB and induces apoptosis in retinoblastoma cells [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-319.
- [63] Ahn M J, Kim C Y, Lee J S, *et al*. Inhibition of HIV-1 integrase by galloyl glucoses from *Terminalia chebula* and flavonol glycoside gallates from *Euphorbia pekinensis* [J]. *Planta Med*, 2002, 68(5): 457-459.
- [64] 罗光伟, 陈建江. 诃子的药理作用研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(11): 78-79.
- [65] Athira A P, Helen A, Saja K, *et al*. Inhibition of angiogenesis *in vitro* by chebulagic acid: A cox-lox dual inhibitor [J]. *Int J Vascul Med*, 2013, doi: 10.1155/2013/843897.
- [66] Lu K, Chakroborty D, Sarkar C, *et al*. Triphala and its active constituent chebulinic acid are natural inhibitors of vascular endothelial growth factor-α mediated angiogenesis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43934.
- [67] 赵丽娟, 杜遵义. 诃子在藏蒙药中应用研究的概述 [J]. 中国民族医药杂志, 2007, 4(4): 31-32.
- [68] 王梦德, 张述禹, 包存刚, 等. 诃子对草乌水煎液双酯型二萜类生物碱溶出率的影响 [J]. 中国民族医药杂

- 志, 2001, 7(3): 29-30.
- [69] 杨 畅, 李 飞, 侯跃飞, 等. 诃子草乌配伍与诃子制草乌水煎液中生物碱含量的比较——诃子制草乌炮制原理探讨 II [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 130-132.
- [70] 王梦德, 张述禹, 翟海燕. 诃子对草乌煎剂毒动学影响的研究 [J]. 内蒙古医学院学报, 2002, 2(4): 219-222.
- [71] 金建玲, 赵 平, 李复伟. pH 值对诃子体外抑菌活性 (MIC) 测定的影响作用 [J]. 内蒙古中医药, 2008, 8(8): 52-55.
- [72] Li K, Diao Y, Zhang H, *et al.* Tannin extracts from immature fruits of *Terminalia chebula* Fructus Retz. promote cutaneous wound healing in rats [J]. *BMC Compl Alter Med*, 2011, 11(1): 86-94.
- [73] 冯 瑶, 王 闰, 赵 亭, 等. 诃子提取液对根管内粪肠球菌作用的体外抑菌研究 [J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(1): 96.
- [74] 刘雅敏, 李海霞, 何永超, 等. 诃子体外抗解脲原体的有效部位研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1723-1724.
- [75] Sarabhai S, Sharma P, Capalash N, *et al.* Ellagic acid derivatives from *Terminalia chebula* Retz. downregulate the expression of quorum sensing genes to attenuate *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 virulence [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53441.
- [76] 向 丽, 周铁军, 叶迎春, 等. 诃子鞣质对白色念珠菌及其生物被膜的影响 [J]. 重庆医学, 2013, 42(2): 134-137.
- [77] Zhong X, Shi Y, Chen J, *et al.* Polyphenol extracts from *Punica granatum* and *Terminalia chebula* are anti-inflammatory and increase the survival rate of chickens challenged with *Escherichia coli* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(10): 1575-1582.
- [78] Jebashree H S, Kingsley S J, Sathish E S, *et al.* Antimicrobial activity of few medicinal plants against clinically isolated human cariogenic pathogens-an *in vitro* study [J]. *Int Schol Res Network Dent*, 2011, doi: 10.5402/2011/541421.
- [79] 陈顺烈, 谭兔夫, 王翼龙, 等. 几种中药在试管内对痢疾杆菌抗菌作用的观察 [J]. 中药通报, 1960, 8(5): 272-273.
- [80] Inamdar M, Khorana M, Rajama R M. Anti bacterial and anti fungal activity of *Terminalia chebula* Retz [J]. *Indian J Pharm*, 1959, 21(12): 333-335.
- [81] 杜平华, 朱世真, 吕 品, 等. 20 种中药材对幽门螺杆菌体外抗菌活性的研究 [J]. 中药材, 2001, 24(3): 188-189.
- [82] Malekzadeh F, Ehsanifar H, Shahamat M, *et al.* Antibacterial activity of black myrobalan (*Terminalia chebula* Retz.) against *Helicobacter pylori* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2001, 18(1): 85-88.
- [83] 卢 宇, 张宝康, 胡元亮, 等. 不同中药对奶牛乳房炎病原菌体外抑制作用的比较 [J]. 畜牧与兽医, 2005, 32(10): 36-37.
- [84] 刘 芳, 秦红飞, 刘松青. 诃子化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2012(7): 670-672.
- [85] Pinmai K, Hiriotte W, Soonthornchareonnon N, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antiplasmodial activity and cytotoxicity of water extracts of *Phyllanthus emblica*, *Terminalia chebula*, and *Terminalia bellericisolata* [J]. *J Med Assoc Thailand*, 2010, doi: 10.1046/j.1537-2995.1987.27688071698.x.
- [86] Velmurugan A, Madhubala M M, Bhavani S, *et al.* An *in-vivo* comparative evaluation of two herbal extracts *emblica officinalis* and *Terminalia Chebula* with chlorhexidine as an anticaries agent: A preliminary study [J]. *J Conserv Dent*, 2013, 16(6): 546-549.
- [87] Rekha V, Jayamathi, Ramakrishnan, *et al.* Anti cariogenic effect of *Terminalia chebula* [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/9844.4765.
- [88] 马丽杰, 马 渊, 张述禹, 等. 诃子醇提物对离体豚鼠心房肌电生理特性的影响 [J]. 中国民族医药杂志, 2006, 12(5): 55-56.
- [89] 田 红, 张 铭. 治疗冠心病的植物药——诃子树皮 [J]. 开卷有益 (求医问药), 2003(4): 59.
- [90] 汤以佳. 诃子果实的强心作用 [J]. 现代药物与临床, 1991, 6(5): 228-228.
- [91] 连 红, 黄庆柏, 赵余庆. 中药诃子的化学成分与生物活性研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(6): 46-48.
- [92] 马 渊. 诃子的药效学研究——诃子提取物对实验动物心脏功能的研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医学院, 1999.
- [93] 孟和阿木古浪. 诃子抗氧化活性部位提取及油脂抗氧化作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2016.
- [94] Liu Y Y, Bao L, Xuan L Y, *et al.* Chebulagic acid inhibits the LPS-induced expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in endo-thelial cells by suppressing MAPK activation [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1): 263-268.
- [95] Sireeratawong S, Jaijoy K, Khonsung P, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of the water extract from *Terminalia chebula* Retz [J]. *Afr J Tradit Complem*, 2014, 11(6): 77-82.
- [96] 刘 芳, 张 璞, 赵鸿燕, 等. 诃子抗类风湿性关节炎的药效物质基础及药理作用研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3575-3578.
- [97] Kikodze N, Pantsulaia I, Chikovani T. The role of T regulatory and Th17 cells in the pathogenesis of

- rheumatoid arthritis (review) [J]. *Georgian Med News*, 2016, 12(261): 62-68.
- [98] Lee S I, Hyun P M, Kim S H, *et al.* Suppression of the onset and progression of collagen-induced arthritis by chebulagic acid screened from a natural product library [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2005, 52(1): 345-353.
- [99] Das N D, Jung K H, Park J H, *et al.* Proteomic analysis of *Terminalia chebula* extract-dependent changes in human lymphoblastic T cell protein expression [J]. *J Med Food*, 2012, 15(7): 651-657.
- [100] Shin T Y, Jeong H G, Kim D k, *et al.* Inhibitory action of water soluble fraction of *Terminalia chebula* on systematic and local anaphylaxis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2001, 74(2): 133-140.
- [101] 庞锦江, 郑天珍, 张小郁, 等. 生、炙诃子对气管平滑肌收缩活动的影响 [J]. 中药材, 2001, 24(2): 120-122.
- [102] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [103] Walia H, Arora S. *Terminalia chebula*-A pharmacognostic account [J]. *J Med Plant Res*, 2013, 7(20): 1351-1361.
- [104] 程东岩, 王友联, 宋柏林, 等. 诃子及其制剂中有效成分分析方法的研究进展 [J]. 中国药师, 2011, 14(10): 1521-1523.
- [105] 丁 岗, 刘延泽, 王文领. 不同来源诃子中 3 种可水解丹宁的定量分析 [J]. 中药材, 2000, 23(6): 21-23.
- [106] Gu L, Deng, W S, Liu, Y, *et al.* Ellagic acid protects lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute hepatic injury in mice [J]. *Int J Immunopharmacol*, 2014, 22(2): 341-345.
- [107] 王 巍, 温聪聪, 解世全, 等. HPLC 法同时测定诃子中莽草酸、没食子酸及鞣花酸的含量 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 2(2): 421-423.
- [108] 寇彦杰. 高效液相色谱法测定生诃子中莽草酸的含量 [J]. 天然产物分离, 2006, 4(5): 9-11.
- [109] 张海伟, 张 艺, 杨继家, 等. HPLC 测定不同批次藏药三果汤中没食子酸和鞣花酸的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 95-98.
- [110] 姚新生. 天然药物化学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [111] 蔡小华, 谢 兵, 栗 丽. 等. 诃子树皮化学成分的预试验 [J]. 应用化工, 2008, 37(10): 1129-1130.
- [112] 赵玉英. 诃子中多糖的提取及无机元素的含量测定 [J]. 中国民族医药杂志, 2009, 5(2): 129-130.
- [113] 于姝燕, 陈建平, 杜艳青, 等. 蒙药诃子中多糖的提取及含量测定 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2014, 4(4): 339-342.
- [114] Sharma P, Prakash T, Kotresha D, *et al.* Antiulcerogenic activity of *Terminalia chebular*, fruit in experimentally induced ulcer in rats [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(3): 262-268.
- [115] 王 巍, 解世全, 鞠成国, 等. 不同产地诃子全果、果肉及果核中鞣质的含量测定 [J]. 广州化工, 2014, 42(22): 131-133.
- [116] 张媛媛, 乾 康, 高淑婷, 等. 高效液相色谱法测定不同产地藏药诃子中 7 种鞣质类有效成分的含量 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(6): 1073-1081.
- [117] 刘雅敏, 张正伟, 杨 晋, 等. 诃子提取物的 HPLC 指纹图谱研究 [A] // 全国中药创新与研究论文集 [C]. 运城: 中华中医药学会, 2009.
- [118] 丁 岗, 陆蕴如, 冀春茹, 等. 诃子的薄层色谱鉴别 [J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(1): 45-46.
- [119] 梁林金, 元 旗, 叶 婷, 等. 基于总鞣质和 7 种成分同时测定的诃子药材质量控制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(9): 160-166.
- [120] Gao J, Ajala O S, Wang C Y, *et al.* Comparison of pharmacokinetic profiles of *Terminalia* phenolics after intragastric administration of the aqueous extracts of the fruit of *Terminalia chebula* and a Mongolian compound medicine-gurigumu-7 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 10.1016/j.jep.2016.03.016.
- [121] Lu Y, Yan H, Teng S, *et al.* A liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for preclinical pharmacokinetics and tissue distribution of hydrolysable tannins chebulinic acid and chebulagic acid in rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33: e4425.
- [122] Mohan S, Thiagarajan K, Chandrasekaran R, *et al.* *In vitro* protection of biological macromolecules against oxidative stress and *in vivo* toxicity evaluation of *Acacia nilotica* (L) and ethyl gallate in rats [J]. *BMC Compl Alter Med*, 2014, 14(1): 257-270.
- [123] Tong F, Zhang J, Liu L, *et al.* Corilagin attenuates radiation-induced brain injury in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6982-6996.
- [124] Lee H S, Jung S H, Yun B S, *et al.* Isolation of chebulic acid from *Terminalia chebula* Retz. and its antioxidant effect in isolated rat hepatocytes [J]. *Arch Toxicol*, 2007, 81(3): 211-218.
- [125] Zhou B H, Tu J, Jin L, *et al.* Metabolites of tannins in *Punica granatum* L. husk in rat urine [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2014, 49(10): 821-824.
- [126] Oliveira D, Roberto M. The effects of ellagic acid upon brain cells: A mechanistic view and future directions [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(6): 1219-1228.